

Syntéza ligandu na bázi 4,9-disubstituovaného diamantanu a studium jeho supramolekulárních vlastností

Bc. Jiří Navrátil

Diplomová práce
2023



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Jiří Navrátil**
Osobní číslo: **T21452**
Studijní program: **N0721A210005 Chemie potravin a bioaktivních látek**
Forma studia: **Prezenční**
Téma práce: **Syntéza ligandu na bázi 4,9-disubstituovaného diamantanu a studium jeho supramolekulárních vlastností**

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část

1. Stručná charakteristika diamantanu.
2. Hostitel-host komplexy klecových uhlovodíků s makrocikly na bázi cyklodextrinů a cucurbit[n]urilů.

II. Praktická část

1. Navrhnout syntetickou strategii vedoucí k uvažovanému ligandu.
2. Provést sérii experimentů s cílem připravit uvažovaný ligand v odpovídající čistotě.
3. Provést úplnou strukturní charakterizaci všech připravených sloučenin.
4. Realizovat sérii experimentů s cílem prostudovat supramolekulární chování připraveného ligandu s vybranými makrocikly na bázi cyklodextrinů a/nebo cucurbit[n]urilů.

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

Seznam doporučené literatury:

1. Cao, L., Šekutor, M., Zavalij, P. Y., Mlinarić-Majerski, K., Glaser, R., Isaac, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 988-993.
2. Dodziuk, H.: *Cyclodextrins and Their Complexes*. Weingheim. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2006.
3. Schalley, Ch. A. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2007.

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

Datum zadání diplomové práce: **31. prosince 2022**

Termín odevzdání diplomové práce: **12. května 2023**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

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

Ve Zlíně dne 28. února 2023

PROHLÁŠENÍ AUTORA DIPLOMOVÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

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

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....

podpis studenta

ABSTRAKT

Mezi často zkoumané supramolekulární komplexy typu hostitel–host v oblasti supramolekulární chemie se řadí ty, ve kterých v roli hostitelských molekul vystupují makrocikly z rodiny cyklodextrinů a cucurbit[*n*]urilů. Velice zajímavé strukturní motivy, které mohou vystupovat v roli hostujících molekul představují klecové uhlovodíky, mezi které se řadí i diamantanoidy. Předmětem předložené diplomové práce bylo syntetizovat axiálně disubstituovaný ligand s diamantanovým motivem, který by mohl být díky svým kladně nabitým terminálním trimethylamoniovým skupinám vhodným kandidátem pro tvorbu hostitel–host komplexů s výše zmíněnými makrocikly. Supramolekulární vlastnosti předmětného ligandu byly detailně studovány pomocí ¹H NMR, ITC, ESI-MS a XRD.

Klíčová slova: diamantanoidy, diamantan, hostitel–host komplex, supramolekulární chemie, cucurbit[*n*]urily, cyklodextriny

ABSTRACT

Among the frequently studied host–guest complexes in the field of supramolecular chemistry are those in which macrocycles from cyclodextrin and cucurbit[*n*]uril family, respectively, act as host molecules. Very interesting structural motifs that can serve as guest molecules represent cage hydrocarbons, including adamantanes. The subject of the presented master's thesis was the synthesis of an axially disubstituted ligand with a adamantane motif, which, due to its positively charged terminal trimethylammonium groups, would be a suitable candidate for the formation of host–guest complexes with the aforementioned macrocycles. Supramolecular properties of the synthesized ligand were investigated using ¹H NMR, ITC, ESI-MS, and XRD.

Keywords: adamantanoids, adamantane, host–guest complex, supramolecular chemistry, cucurbit[*n*]urils, cyclodextrins

Obrovské díky patří vedoucímu mé diplomové práce doc. Ing. Michlu Rouchalovi, Ph.D. za cenné rady, obrovskou trpělivost, a bezbřehou ochotu mi s čímkoliv kdykoliv pomoci.

Rád bych také poděkoval doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za pomoc při měření NMR analýz a také při interpretaci výsledků.

Také děkuji Ing. Zdeňce Pruckové, Ph.D. za změření ITC analýz, a doc. Mgr. Markovi Nečasovi, Ph.D. z PřF MU za měření XRD difrakční analýzy.

Dále bych chtěl poděkovat celému kolektivu laboratoře 409 za vytvoření přátelské atmosféry a také všem doktorandům Ústavu chemie za jejich ochotu mi vždy pomoci.

Taktéž děkuji mé úžasné přítelkyni a nejbližší rodině za neutuchající podporu a notnou dávku trpělivosti.

A v neposlední řadě bych chtěl poděkovat celému Ústavu chemie.

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

OBSAH

ÚVOD.....	9
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1 DIAMANTANOIDY	11
1.1 VÝSKYT DIAMANTANOIDŮ	12
1.2 ROZDĚLENÍ DIAMANTANOIDŮ	13
1.3 STRUČNÁ HISTORIE DIAMANTANU	14
1.4 MOŽNOSTI SUBSTITUCE DIAMANTANU	16
1.4.1 Bromace diamantanu	18
1.4.2 Chlorace diamantanu	19
1.4.3 Hydroxylace diamantanu	21
1.4.4 Alkylace diamantanu	22
1.4.5 Karboxylace diamantanu	23
1.4.6 Aminoderiváty diamantanu	24
1.4.7 Kvarterní amoniové soli diamantanu	25
1.5 PŘÍKLADY APLIKACÍ SLOUČENIN NA BÁZI DIAMANTANTU	28
1.5.1 Využití derivátů diamantanu jako biomarkerů.....	29
1.5.2 Využití derivátů diamantanu v medicíně.....	30
1.5.3 Využití diamantanu v syntéze polymerů.....	32
1.5.4 Další možné využití diamantanu	33
2 DIAMANTAN V SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII.....	35
2.1 KOMPLEXY TYPU HOSTITEL-HOST	35
2.1.1 Cucurbit[<i>n</i>]urily.....	36
2.1.2 Cyklodextriny.....	38
2.2 KOMPLEXY DERIVÁTŮ NA BÁZI DIAMANTANU S CUCURBIT[<i>N</i>]URILY.....	39
2.3 KOMPLEXY DERIVÁTŮ NA BÁZI DIAMANTANU S CYKLODEXTRINÝ	43
II EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	49
3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ	50
4 PROVEDENÉ SYNTÉZY	52
4.1 REDUKCE 4,9-BIS(4-NITROFENYL)DIAMANTANU.....	52
4.2 KVARTERNIZACE 4,9-BIS(4-AMINOFENYL)DIAMANTANU	53
III DISKUZNÍ ČÁST	54
5 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI	55
6 PROVEDENÉ SYNTÉZY	57
6.1 REDUKCE 4,9-BIS(4-NITROFENYL)DIAMANTANU.....	57
6.2 KVARTERNIZACE 4,9-BIS(4-AMINOFENYL)DIAMANTANU	61
7 ZKOUMÁNÍ SUPRAMOLEKULÁRNÍCH VLASTNOSTÍ.....	65
7.1 ¹ H NMR TITRACE.....	65

7.1.1	^1H NMR titrace binárních komplexů	66
7.1.1	^1H NMR titrace ternárních komplexů	75
7.2	IZOTERMÁLNÍ TITRAČNÍ MIKROKALORIMETRIE	78
7.2.1	Výsledky ITC experimentů ligandu 3 s cyklodextriny	78
7.2.2	Výsledky ITC experimentů ligandu 3 s cucurbit[<i>n</i>]urily	80
7.3	HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIE	82
7.4	MONOKRYSTALOVÁ RENTGENOVÁ DIFRAKČNÍ ANALÝZA	87
7.5	STECHEOMETRICKÉ VÝPOČTY STRUKTUR KOMPLEXŮ	91
8	ZÁVĚR	99
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	101
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	108
	SEZNAM OBRÁZKŮ	109
	SEZNAM TABULEK	112
	SEZNAM PŘÍLOH	113

ÚVOD

Diamantanoidy nepřipomínají diamantan pouze svým názvem, ale také vlastnostmi. Jejich struktura je natolik podobná diamantu, že uhlíkový skelet diamantanů je superponovatelný na diamantovou mřížku. Mezi jejich charakteristické vlastnosti se řadí vysoká pevnost, tepelná odolnost a v neposlední řadě nepolární povaha. První ze zástupců těchto nanodiamantů, adamantan, byl izolován v roce 1932 z hodonínské ropy prof. Stanislavem Landou. Od té doby již byla objevena a popsána celá řada diamantanoidů, které našly uplatnění v mnoha odvětvích od těžkého průmyslu přes nanotechnologie až po medicínální chemii.

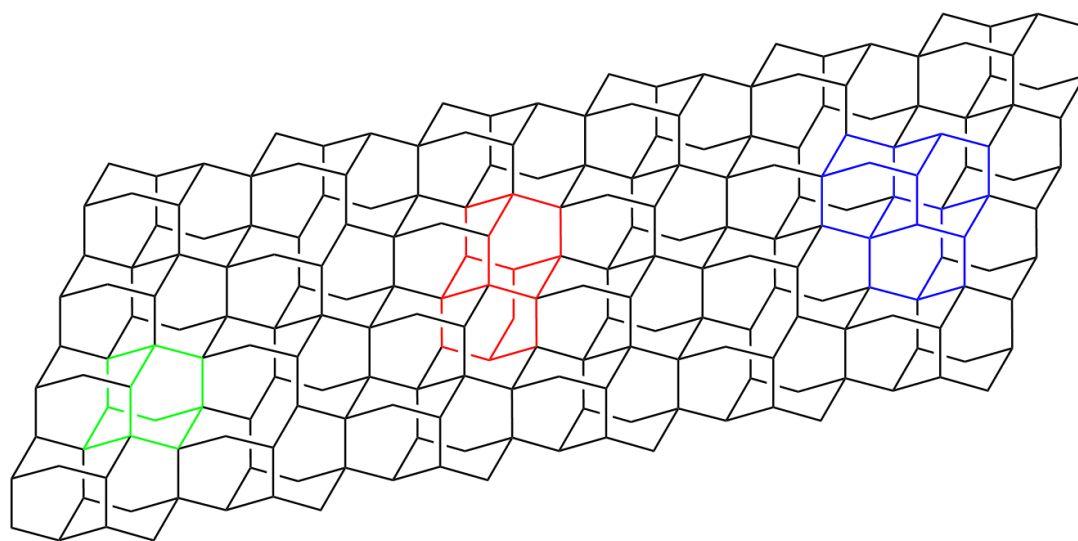
Druhým nejmenším zástupcem rodiny diamantanoidů je diamantan. Na rozdíl od adamantanu byl nejdříve syntetizován a až o rok později izolován - opět z hodonínské ropy prof. Stanislavem Landou. První publikovaný záznam o syntéze diamantanu se datuje až do roku 1965, kdy byl úspěšně izolován jako produkt katalytické fotodimerizace norbornenu. Dále byly objevovány nové syntetické cesty tohoto klecového uhlovodíku, které v dnešní době dosahují téměř kvantitativních výtěžků. Díky účinným syntézám v kombinaci s optimalizovanou izolací z ropy již není diamantan podpultovým zbožím a vědci se nebojí odhalovat využití jeho jedinečných vlastností v rozličných odvětvích. Doposud bylo zkoumáno jeho využití na poli medicínální chemie, molekulového inženýrství, polymerního průmyslu a v neposlední řadě rozšířil portfolium ligandů schopných tvořit vysoce afinitní systémy typu hostitel–host.

Inkluzní komplex 4,9-bis(trimethylamonium)diamantanu s cucurbit[7]urilem dosahuje tak vysoké stability, že pokořil i vysoce stabilní přírodní komplex avidin–biotin. Zkoumání vlastností inkluzních komplexů typu hostitel–host spadá do pole působnosti supramolekulární chemie. Tento multidisciplinární obor se zaměřuje především na popis nekovalentních interakcí mezi různými molekulami. Supramolekulární komplex je většinou tvořen objemnou hostitelskou molekulou a vhodně rozměrným ligandem, který je inkludován do dutiny hostitele. Mezi jednotlivými molekulami neexistují žádné kovalentní vazby a supramolekulární systém je stabilizován díky vodíkovým interakcím, hydrofobnímu efektu, van der Waalsovým silám a dalším z řady nekovalentních interakcí.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 DIAMANTANOIDY

Diamanty fascinují již několik generací chemiků, a to nejen díky jejich vizuální kráse, ale také zcela jedinečným chemickým vlastnostem. Diamantanoidy v obecné rovině představují základní stavební jednotku diamantu, nerostu vykazujícím extrémně vysokou mechanickou tvrdost, chemickou odolnost, širokou optickou transparentnost a vysokou tepelnou vodivost.¹ Už středověcí alychmisté se snažili odhalit tajemství laboratorní výroby tohoto téměř nejtvrďšího nerostu. Mezi novodobé badatele, kteří se zabývali laboratorní syntézou diamantů se řadí například německý vědec H. Decker, který ve své práci v roce 1924 navrhl strukturu dekaterpenu o sumárním vzorci $C_{10}H_{16}$, tricyklického uhlovodíku, který přesně kopíruje strukturu diamantové mřížky.² Struktura diamantové mřížky byla objevena již několik let předtím pomocí rentgenové difrakční analýzy,³ takže myšlenka že diamant je vlastně polymer tohoto dekaterpenu (dnes známého jako adamantan) nebyla zas až tak daleko od pravdy. Decker ve své práci jako první použil termín diamantanoid, který se následně ujal jako označení pro všechny molekuly, které jsou superponovatelné na diamantovou mřížku (**Obrázek 1**).



Obrázek 1: Znázornění struktury adamantanu (zelená), diamantanu (červená) a triamantanu (modrá) v diamantové mřížce.

Molekuly diamantanoidů (polymantanů, adamantanoidů), mezi které patří také diamantan, jsou vysoce stabilní nasycené polycyklické uhlovodíky.⁴ Atomy uhlíku se v molekulách diamantanoidů nachází v hybridizaci sp^3 a σ vazby, které z atomů uhlíku vychází tvoří dokonalé tetraedrické uspořádání, kdy mezi sebou svírají úhel $109,5^\circ$.⁵ Ale

i přes tuto skutečnost nejsou molekuly diamantanoidů úplně bez pnutí. Adamantan je teoreticky složen ze tří cyklohexanových kruhů, uspořádaných v židličkové konformaci, a právě nevazebné interakce mezi atomy uhlíku způsobují mírné pnutí uvnitř této tricyklické sloučeniny. Navzdory tomu se diamantanoidy vyznačují vynikajícím poměrem pevnosti ku hmotnosti, především díky jejich husté trojrozměrné síti kovalentních vazeb, která vytváří vysoce souměrnou a rigidní čtyřstěnnou molekulu. Absence jiných atomů, než je uhlík a vodík, ve struktuře zajišťuje jejich silně nepolární povahu, která je jen těžko ovlivnitelná i polárními substituenty. Díky těmto vlastnostem jsou polymantany využívány na poli různých výzkumných odvětví od medicínské chemie až po nanotechnologie.

1.1 Výskyt diamantanoidů

Představení prvního zástupce řady diamantanoidů sahá až do roku 1932, kdy prof. Stanislav Landa prezentoval na XII. sjezdu průmyslové chemie v Praze postup izolace adamantanu z hodonínské ropy.⁶ Při komplikacích s frakční destilací ropy v předloze kondenzovala látka s velmi vysokou hodnotou bodu tání. Látka byla izolována a shodnost uspořádání uhlíkového rámu molekuly s uspořádáním atomů uhlíku v diamantové mřížce dalo vzniknout jménu adamantan (z latinského *adamans* – diamant).¹ Postupem času následoval objev dalších zástupců řady diamantanoidů, a to buďto jako vedlejších produktů při krakování ropy, nebo při zpracování jiných, v přírodě dostupných, surovin bohatých na uhlovodíky.⁷ Nicméně, s ohledem na relativně malé zastoupení a obtížnou izolaci polymantanů z ropy se nejevila tato cesta pro další studium této skupiny látek jako optimální. V roce 1990 vydala společnost Mobil Oil Corporation šest patentů,^{8–13} týkajících se separace diamantanoidů z ropy. Pro ropný průmysl byly diamantanoidy a jejich deriváty pouze zdrojem problémů při rafinaci ropy, kdy kondenzovaly na stěnách potrubí a tím jej ucpávaly. O výjimečnosti diamantanoidů se společnost přesvědčila o tři roky později, kdy je začala cíleně z ropy izolovat^{14–17} a využívat jako přísady do paliv a při vyvíjení polymerů.

Vyjma ropy a zemního plynu byla přítomnost diamantanoidů ve stopových množstvích prokázána také v sedimentech hornin.¹⁸ Pro vyvrácení domněnky, že by mohlo jít o pouhou kontaminaci ropou bylo experimentálně nasimulováno vytváření těchto sedimentů, kdy jako prekurzory byly použity sedimenty bohaté na uhlovodíky, jako je například kerogen (různorodá směs polymerních organických látek). V přirozeném prostředí minerálních katalyzátorů (hlinitokřemičitany a uhličitany vápenatý) byly pomocí vodní pyrolýzy uměle připraveny sedimenty hornin s přítomností nižších diamantanoidů.¹⁹

Výskyt diamantanoidů v přírodních zdrojích je podmíněn geotermálními procesy, které všechny nerostné suroviny hluboko pod zemí podstupují. Simulací těchto procesů krakováním ropy²⁰ nebo umělou přípravou sedimentů specifických hornin⁷ bylo prokázáno, že výskyt vyšších i nižších diamantanoidů v těchto materiálech není náhodný. Poznávání původu diamantanoidů v přírodních materiálech, a především jejich cílená izolace představuje bezesporu zajímavou cestu dalšího výzkumu těchto zcela určitě pozoruhodných látek.

1.2 Rozdělení diamantanoidů

Jak již bylo v predešlých odstavcích naznačeno, v nerostném bohatství naší planety se nachází různorodá směs diamantanoidů. Počínaje základním homologem, adamantanem, přes různě substituované nižší diamantanoidy (které jsou složeny maximálně ze tří adamantanových klecí) až k vyšším polymantanům.

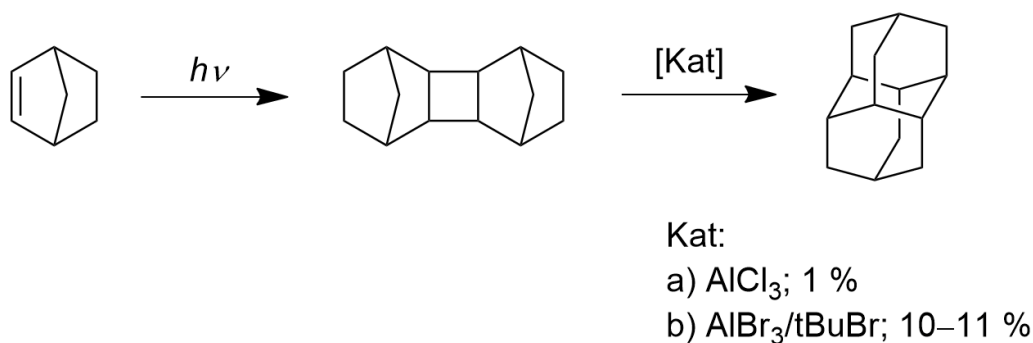
První z řady diamantanoidů se nazývá adamantan a představuje nejjednodušší formu diamantanoidů se sumárním vzorcem $C_{10}H_{16}$. Je tvořen třemi cyklohexanovými kruhy v židličkové konformaci, kdy každý z cyklohexanů sdílí čtyři atomy uhlíku s těmi ostatními. Celkově tak vzniká relativně pevná klecovitá struktura tricyklického uhlovodíku. Následujícím zástupcem řady diamantanoidů je adamantan se sumárním vzorcem $C_{14}H_{20}$, který je teoreticky tvořen dvěma adamantanovými jednotkami, které spolu sdílí šest atomů uhlíku. Pro jeho objevení bylo potřeba dlouhých 34 let od objevu adamantanu. I když se jeho existence očekávala, byla první úspěšná syntéza provedena až v roce 1965.²¹ Není bez zajímavosti, že první izolace adamantanu z ropy proběhla až o rok později, a to opět z hodonínské ropy prof. Stanislavem Landou.²² Po potvrzení existence adamantanu se dále předpokládala přítomnost dalších vysoce stabilních a vysokovroucích sloučenin o sumárním vzorci $C_{4n+6}H_{4n+12}$. Do roku 1995 byla prokázána existence až šestého z řady diamantanoidů, hexamantanu.²³ V roce 2003 byla v ropě potvrzena přítomnost molekul obsahujících 4 až 11 adamantanových klecí²⁴ a také bylo prokázáno, že se diamantanoidy vyskytují ve všech ropných zdrojích.

Vytvořit sjednocenou formu názvosloví této skupiny sloučenin se pokusil v roce 1967 Eckorth,²⁵ který zavedl metodu pro pojmenování polymantanů spočívající v převedení trojrozměrné projekce molekuly do planárního uspořádání. Na základě počtu adamantanových jednotek, které byly vzájemně propojeny, byly zavedeny názvy jako adamantan (adamantyladamantan) nebo triamantan (bisadamantyladamantan). Po objevu

dalších z řady diamantanoidů vyvinuli Balban a Schleyer jednoduchou klasifikaci a nomenklaturu,²⁶ podle níž lze pojmenovat kterýkoliv ze stovek izomerů vyšších homologů adamantanu.

1.3 Stručná historie diamantanu

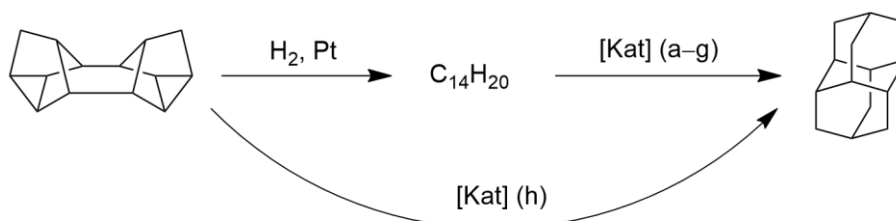
Historie diamantanu sahá do padesátých let minulého století, kdy po úspěšné syntéze adamantanu byla Vladimírem Prelogem²⁷ navržena podoba dalšího uhlovodíku, který dokonale překrývá diamantovou mřížku. Prelog se rozhodl, možná trochu provokativně, zvolit pentacyklo[7.3.1.1^{4,12}.0^{2,7}.0^{6,11}]tetradekan jako motiv kongresu IUPAC 1963 v Londýně. Model molekuly se vyskytoval téměř na všech propagačních materiálech, v programu a na pozvánkách. Předmluvě knihy abstraktů vévodila výzva syntetizovat tuto zajímavou molekulu.²¹ Stejnou výzvu zopakovali při svém projevu D. J. Cram a G. S. Hammond, s tím, že syntéza znaku kongresu by mohla pro jeho účastníky představovat zásluhový úkol. Netrvalo dlouho a v roce 1965 byla skutečně zveřejněna zpráva o úspěšné syntéze kongresanu, jak jej tehdy Cupas a jeho spolupracovníci pojmenovali.²⁸ Příprava byla realizována prostřednictvím fotodimerace norbornenu s následným přesmykem za přítomnosti AlCl₃, jako Lewisovy kyseliny (**Obrázek 2a**). Bohužel výtěžek této reakce činil pouze 1 %, ale tento malý úspěch představoval motivaci pro další skupiny vyvinout efektivnější metodu syntézy.



Obrázek 2: Syntéza diamantanu z norbornenu.

Následně se výzkumu ujali Grund a kolektiv, kteří vylepšili původní syntézu z norbornenu a za využití AlBr₃ v druhém kroku reakce dosáhli výtěžku až 11 % (**Obrázek 2b**).²⁹ Také našli mnohem pohodlnější prekurzor, než je norbornen, a to molekulu pojmenovanou jako Binor-S. V prvním kroku byla provedena katalytická hydrogenace, následovaná reakcí s vhodnými katalyzátory poskytující požadovaný produkt (**Obrázek**

3a).³⁰ Bylo vyzkoušeno několik dalších prekurzorů,³¹ ale kvůli jejich horší dostupnosti a/nebo nízkému výtěžku diamantanu bylo od těchto cest upuštěno. Naopak se dále zdokonalovalo využití Binoru-S v kombinaci s jinými katalytickými systémy, což v některých případech vedlo k přípravě diamantanu ve vyšších výtěžcích (**Obrázek 3b–d**),^{31,32} než tomu bylo u původní reakce.



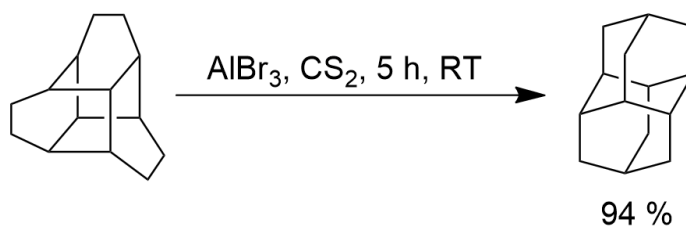
Kat:

- a) AlBr_3 , CS_2 nebo C_6H_{12} ; 60–75 %
- b) Pt-Cl-Al , HCl , 150 °C; 70 %
- c) CH_2Cl_2 , AlCl_3 ; 82 %
- d) H_2SO_4 , 60 °C; 10 %
- e) $\text{B}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$, Freon-113; 99 %
- f) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} - \text{SBF}_5$ (1:1), 98 %
- g) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} - \text{B}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ (1:1); 98 %
- h) NaBH_4 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, Freon-113; 99 %

Obrázek 3: Syntéza diamantanu z Binoru-S.

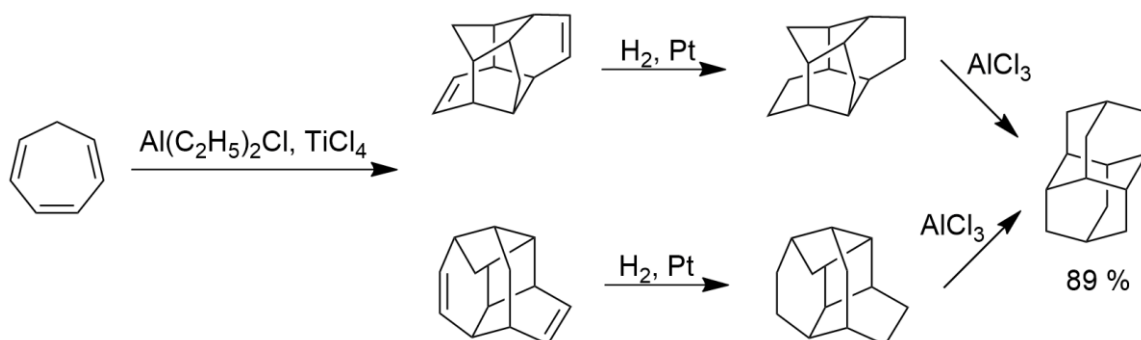
K dosažení téměř kvantitativních výtěžků dospěli Olah a kolektiv, kdy použili směsi tzv. superkyselin (**Obrázek 3e–g**).³³ Také zjistili, že při využití směsi $\text{NaBH}_4/\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ je možné syntetizovat diamantan přímo z molekuly Binoru-S (**Obrázek 3h**).

Další zajímavý příklad publikovali Nakazaki a jeho kolegové, kteří syntetizovali diamantan přesmykem D_3 -tritwistanu ve výtěžku 94 % (**Obrázek 4**).³⁴ Za zmínku stojí také přímá syntéza diamantanu z adamantanu, kterou vyvinuli v roce 1977 Fărcașiu a kolektiv.³⁵ Tato metoda byla potenciální cestou k syntéze vyšších homologů z rodiny diamantanoidů, ale vyžadovala přehršel mezikroků, a proto byla tato syntetická ulička později prohlášena za slepou.



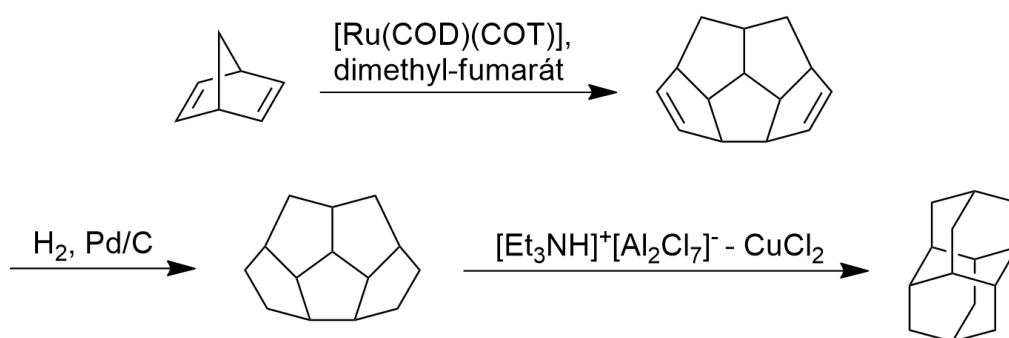
Obrázek 4: Syntéza diamantanu z D_3 -tritwistanu.

Jinou možností přípravy diamantanu je využití cykloheptatrienu jakožto prekurzoru. Jeho katalyzovanou dimerizací, následovanou katalytickou hydrogenací a izomerizací lze připravit diamantan v uspokojivém výtěžku 89 % (**Obrázek 5**). Tuto metodu optimalizovali Tureček a jeho kolegové v roce 1981.³⁶



Obrázek 5: Syntéza diamantanu z cykloheptatrienu.

Nový přístup k syntéze diamantanu publikovali na začátku roku 2023 Aminov s kolektivem,³⁷ když diamantan syntetizovali skeletální izomerizací dimeru norbornadienu a zároveň prostudovali katalytickou aktivitu iontových kapalin, obsahujících soli chloridů a různých kovů (Al^{III} , Fe^{III} , Ni^{II} , Zn^{II} , Mn^{II} , Sn^{II} , a Cu^{II}). Nejdříve provedli dimerizaci, následně redukcí vniklého dimeru a za účasti různých směsí kapalin s anorganickými solemi provedli izomerizaci (**Obrázek 6**). Jako nejúčinnější se ukázala být směs triethylamonia chloridu hlinitého a chloridu měďnatého s výtěžkem 85 %.



Obrázek 6: Syntéza diamantanu z norbornadienu.

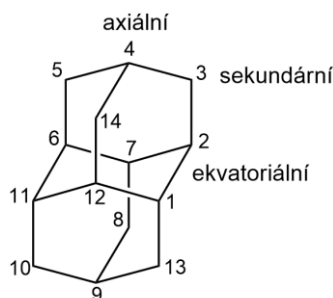
1.4 Možnosti substituce diamantanu

Metody substituce diamantanu vychází především z dříve známých poznatků o substituci adamantanu. Syntéza substituovaného diamantanu je prováděna s využitím již

připravené diamantanové klece jako prekurzoru, která je ponechána reagovat s odpovídajícím činidlem pro vznik uvažovaného derivátu diamantanu. Taktéž je možno syntetizovat derivát diamantanu z vhodně substituovaného prekurzoru diamantanu, kterým je například Binor-S.³⁸ Struktura diamantanu obsahuje sekundární a terciární atomy uhlíku, z nichž jsou reaktivnější především ty terciární.³⁹

Stejně jako v případě jiných nasycených uhlovodíků existují tři základní typy reakcí pro zavádění funkčních skupin na diamantanovou klec, a sice nukleofilní substituce (S_N1), elektrofilní substituce (S_E2) a radikálová substituce.

Při S_N1 reakcích vzniká v přechodném stavu karbokation a právě stabilita různých karbokationtů rozhoduje, do jaké polohy se uvažovaný substituent přednostně naváže. Vazby mezi atomy uhlíku lépe kompenzují elektronový deficit než vazby C–H, a z tohoto důvodu jsou terciární karbokationty stabilnější než ty sekundární.³⁹ V případě diamantanoidů stabilita karbokationtu roste s velikostí uhlovodíkové klece. Rozdíl mezi stabilitou adamantylového a hexamantylového kationtu je až $10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.³⁹ V případě diamantanu mohou vznikat tři různé typy karbokationtů, a to jeden sekundární, jeden terciární v ekvatoriální poloze a jeden terciární v axiální poloze. Jako nejméně stabilní se jeví sekundární karbokation, nejstabilnějším je pak karbokation ekvatoriální (asi o $3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), pravděpodobně díky větší delokalizaci. A to i při stejné stabilitě obou míst by měl být výsledný poměr směsi isomerů statisticky 6:2 ve prospěch ekvatoriálních derivátů, z důvodů nerovnoměrného počtu axiálních a ekvatoriálních atomů uhlíku (**Obrázek 7**). Oproti tomu jsou ale axiální deriváty termodynamicky stabilnější než ekvatoriální. Diamantanové karbokationty mohou reagovat s vodou za vzniku hydroxylovaných derivátů,⁴⁰ s halogenidovými ionty za vzniku halogenderivátů, případně s amoniakem za vzniku aminoderivátů.



Obrázek 7: Číslování atomů uhlíku ve struktuře diamantanu.

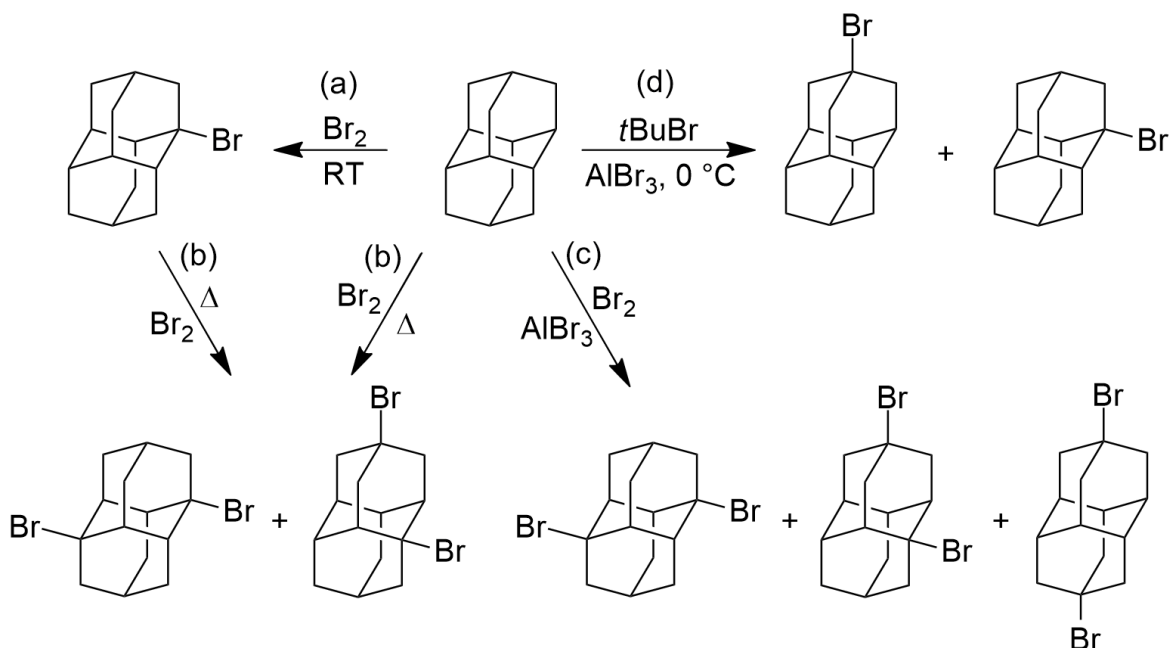
S_E2 reakce jsou substituce na C–H za vzniku intermediárního karbokationtu. Zahrnují možnosti substituce atomu vodíku za deuterium pomocí deuterovaných superkyselin (DF-SbF₅ nebo DSO₃F-SbF₅), nitraci nitroniovými solemi (NO₂BF₄ nebo NO₂PF₆) v přítomnosti superkyselin, halogenaci, Friedelovu–Craftsovu alkylaci či karboxylaci.

Oba zmíněné mechanismy reakcí se používají především pro substituci terciárních atomů uhlíku diamantanového motivu. Provést substituci do sekundární polohy, nebo výhradně pouze do jedné terciární polohy je relativně obtížné. Substituci v sekundární poloze lze realizovat za pomoci radikálových reakcí, které však většinou poskytují komplikované směsi produktů. Je tedy nutné zvážit, zdali existuje účinná cesta pro izolaci požadovaného produktu z tak komplexní směsi izomerů. Z řady radikálových reakcí vystupuje například fotochlorace nebo fotooxidace.

První publikovaná funkcionalizace diamantanu byla provedena v roce 1970, kdy bylo připraveno 13 různých derivátů diamantanu.⁴¹ Bylo využito předešlých poznatků o reaktivitě adamantanu a podařilo se syntetizovat například 1-bromdiamantan a 1-hydroxydiamantan.

1.4.1 Bromace diamantanu

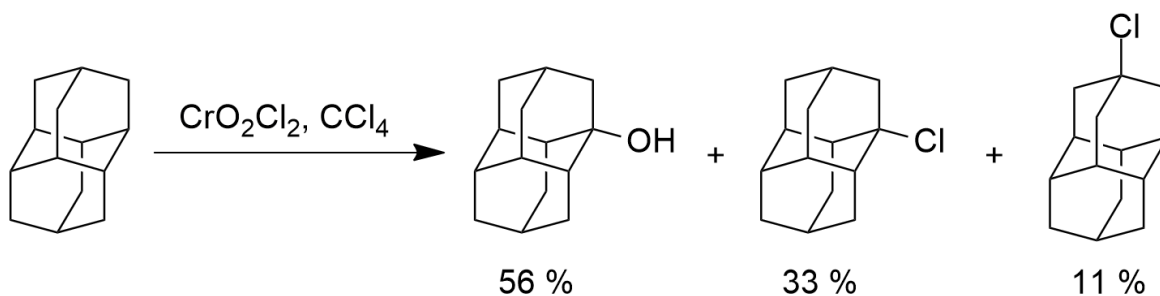
Bromací diamantanu lze připravit mono-, di-, ale i tribrom deriváty diamantanu (**Obrázek 8**).⁴² Reakcí diamantanu s bromem za pokojové teploty vzniká 1-bromdiamantan ve výtěžku 80 % (**Obrázek 8a**). Byl-li diamantan nebo 1-bromdiamantan refluxován v přítomnosti bromu docházelo ke vzniku 1,6-dibrom a 1,4-dibromdiamantanu (**Obrázek 8b**). Bez použití katalyzátorů, nebo zvýšené teploty nelze dosáhnout syntézy 4-bromdiamantanu. Přidáním katalytického množství bromidu hlinitého k roztoku diamantanu v bromu byly získány směsi 1,6-dibrom, 1,4-dibrom a 4,9-dibromdiamantanu (**Obrázek 8c**). Míra substituce, respektive poměr vznikajících monobrom a dibromderivátů, je ovlivněn množstvím použitého katalyzátoru, reakční teplotou a dobou. Bromaci lze realizovat také reakcí diamantanu s mírným přebytkem *tert*-butylbromidu a katalytickým množstvím bromidu hlinitého. Jako hlavní produkt vzniká 4-bromdiamantan ve výtěžku 58 % dále 1-bromdiamantan ve výtěžku 40 % a stopová množství dibromderivátů (**Obrázek 8d**). Při přidání většího množství bromidu hlinitého dochází k tvorbě 1,4,9-tribromdiamantanu a 1,4,6,9-tetrabromdiamantanu.



Obrázek 8: Možnosti bromace diamantanu.

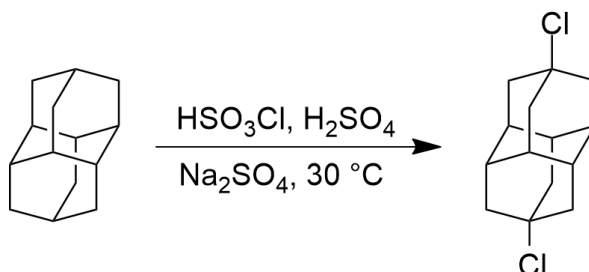
1.4.2 Chlorace diamantanu

Monosubstituované 1-chlor a 4-chlorderiváty diamantanu lze získat reakcí s dichloridem-dioxidem chromovým a tetrachlormethanem.³⁹ Ekvatoriálně substituovaný diamantan v tomto případě převažuje nad axiálně substituovaným, a to v poměru 3:1, nicméně, hlavním produktem této reakce je 1-hydroxydiamantan (**Obrázek 9**). Při reakci kyseliny chloresulfonové s diamantanem při $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ byla produktem směs 1-chlor a 4-chlordiamantanu v poměru 3:1.³¹ Reakce s acetylchloridem, nebo sulfuryl chloridem za přítomnosti chloridu hlinitého jako katalyzátoru poskytuje opět směs 1-chlor a 4-chlordiamantanu, v tomto případě ovšem v poměru 1:1.³²



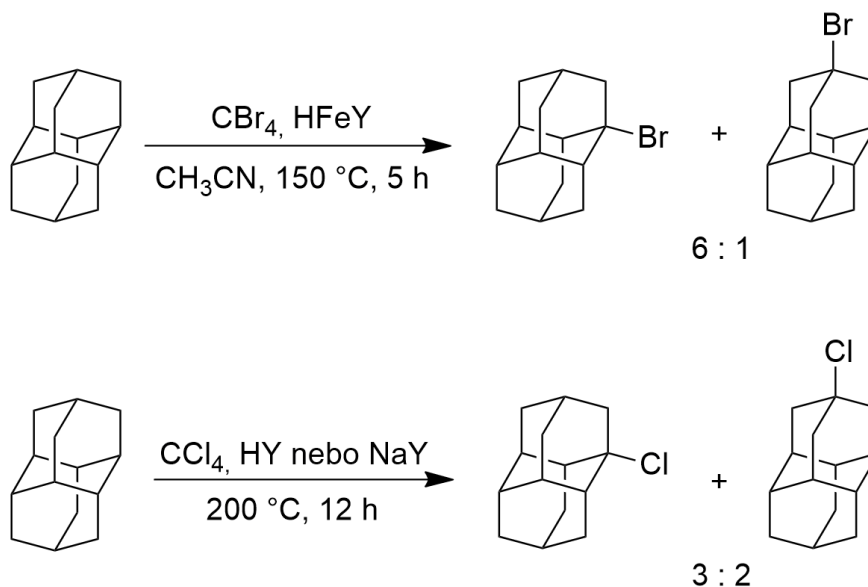
Obrázek 9: Chlorace diamantanu.

Z důvodu zachování symetrie diamamantanového motivu je vysoce žádaným prekurzorem pro další syntetické kroky 4,9-dichlordiamantan. Lze ho připravit reakcí diamantanu s kyselinou chlorsírovou a sírovou. Výtěžky reakce se pohybují okolo 80 % s minimálním množstvím vznikajících vedlejších produktů (**Obrázek 10**).⁴³



Obrázek 10: Syntéza axiálně dichlorovaného diamantanu.

Práce publikovaná v roce 2017 ukázala, že k halogenaci (především bromaci a chloraci) lze místo Lewisových kyselin využít také zeolity (**Obrázek 11**).⁴⁴ Bylo zjištěno, že reakci diamantanu s halomethany (Br_4C a Cl_4C) účinně katalyzují granulované zeolity Y v Na- a H-formě s vysokým stupněm krystalinity (90–95 %). Oproti výše komentovaným reakcím ve směsi produktů převažoval, i přes relativně vysokou reakční teplotu, ekvatoriálně substituovaný derivát.



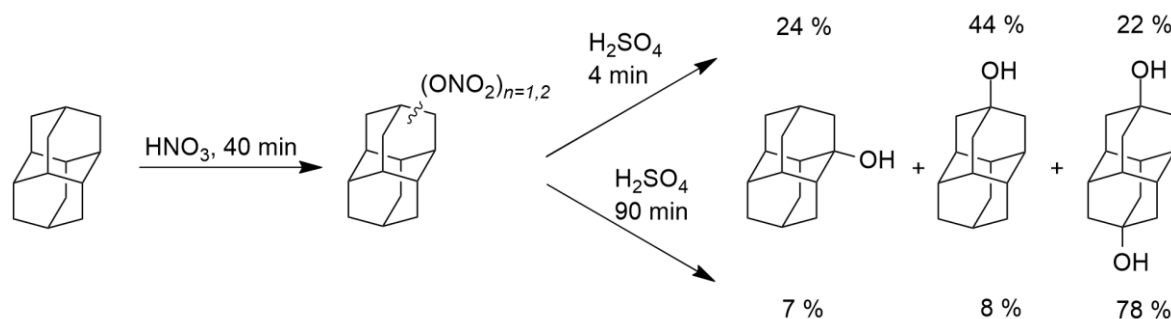
Obrázek 11: Syntéza substituovaných diamantanů s využitím zeolitů.

1.4.3 Hydroxylace diamantanu

Jednou z cest vedoucích k získání diamantanu substituovaného hydroxylovou skupinou je kyselá hydrolyza halogenderivátů diamantanu,³¹ například pomocí 98% kyseliny sírové. Z 1-bromdiamantanu, případně 1-chlordiamantanu, lze takto připravit 1-hydroxydiamantan.

Existuje také možnost přímé hydroxylace diamantanu. Mezi dříve objevené patří přímá oxidace octanem olovnatým v trifluoroctové kyselině a dichlormethanu,⁴⁵ kdy výtěžek činil 84 % a poměr isomerů 10:1 ve prospěch ekvatoriálně substituovaného hydroxyderivátu. Reakce diamantanu s kyselinou *m*-chlorperbenzoovou⁴⁶ se ukázala jako nepříliš účinná s výtěžkem 43 % a poměrem isomerů 6:1 ve prospěch 1-hydroxydiamantanu vůči jeho axiálnímu isomeru. Dalšími publikovanými jsou oxygenace bis(trimethylsilyl)peroxidem v prostředí trifluormethansulfonové kyseliny⁴⁷ a využití tetraethyl- nebo tetrabutylamoniummanganistanu.⁴⁸ Tyto metody ale buďto poskytují uvažované produkty v nízkých výtěžcích, nebo je pro jejich průběh nezbytné připravit relativně složité kovové komplexy.

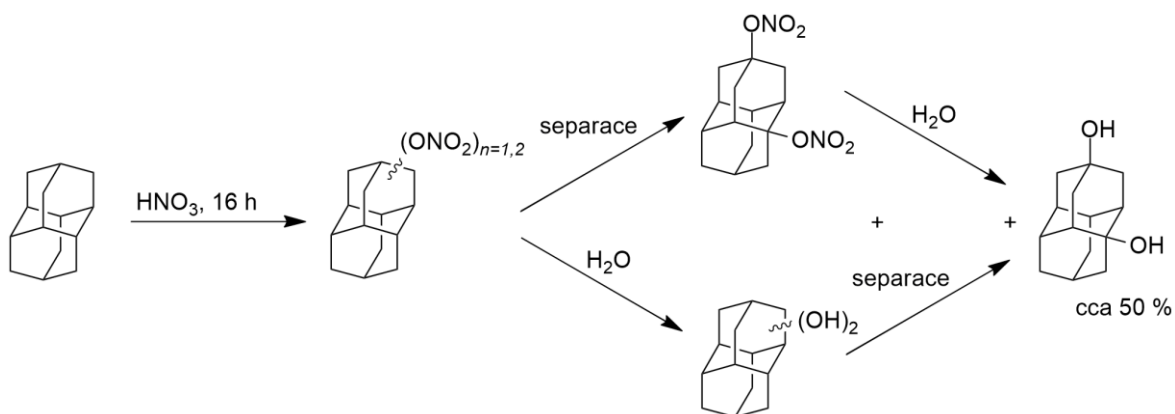
Jako nejspolehlivější se ukazuje být reakce diamantanu s dýmavou kyselinou dusičnou,⁴⁹ která poskytuje směs mono- a dinitrátů. Izomerace této směsi kyselinou sírovou s následnou hydrolyzou poskytuje jako hlavní produkt monosubstituovaný 4-hydroxydiamantan (44 %). Dále jsou ve směsi zastoupeny 1-hydroxydiamantan (24 %) a 4,9-dihydroxydiamantan (22 %). V závislosti na reakční době, může reakce poskytovat směs monosubstituovaných i axiálně disubstituovaného alkoholu, kdy při kratší reakční době mírně dominuje 4-hydroxydiamantan a při delší reakční době je ve směsi přítomen především 4,9-dihydroxydiamantan (**Obrázek 12**).



Obrázek 12: Hydroxylace diamantanu.

Prodloužení doby oxidace kyselinou dusičnou o 15 hodin vedlo ke vzniku směsi dinitrátů a mononitrátů diamantanu, v níž dominovaly disubstituované deriváty. Pro

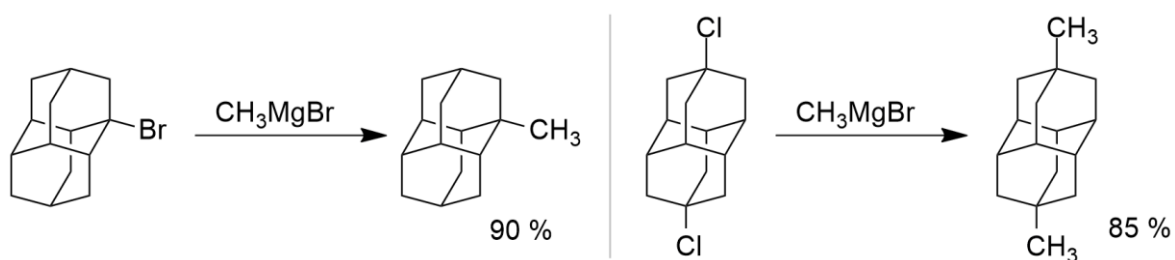
následné získání 1,4-dihydroxydiamantanu byly využity dvě cesty. Buďto separace 1,4-dinitrátu a jeho následná hydrolýza, nebo hydrolýza směsi dinitrátů diamantanu následovaná chromatografickou separací 1,4-dihydroxydiamantanu (**Obrázek 13**). Oba způsoby poskytly požadovanou sloučeninu v podobném výtěžku (~50 %).



Obrázek 13: Syntéza 1,4-dihydroxydiamantanu.

1.4.4 Alkylace diamantanu

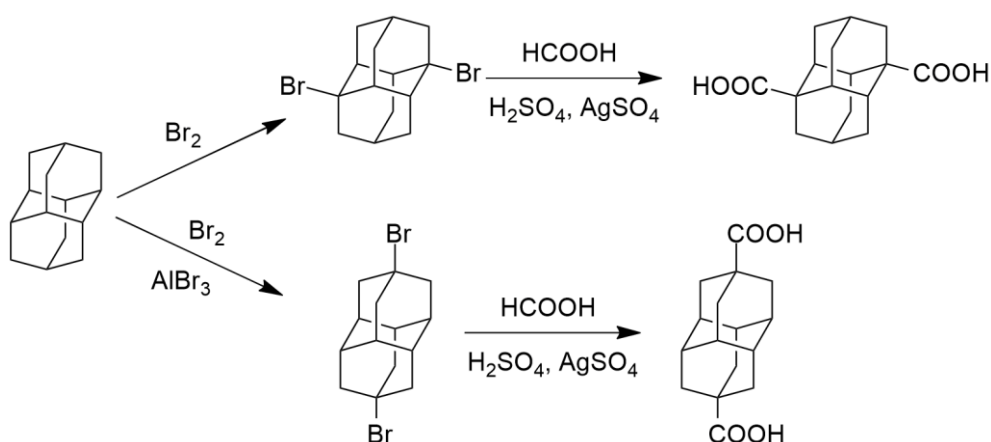
Další z řady reakcí, realizovaných na diamantanovém motivu představují alkylace. Halogenderiváty diamantanu poskytují po reakci s Grignarovými činidly odpovídající alkylderiváty.^{50,51} Alkylace diamantanu se úzce opírá o poznatky adamantanové chemie. Například pro přípravu 1-methyladamantanu z 1-bromadamantanu bylo potřeba uskutečnit čtyřstupňovou syntézu, zahrnující přípravu a následnou redukci odpovídající karboxylové kyseliny.⁵² Metody přímé kvarternizace terciárních atomů uhlíku nebyly taktéž uspokojujivé. Teprve reakce halogenderivátů s Grignarovými činidly (**Obrázek 14**) představuje přístup, který je synteticky přívětivý a poskytuje uvažované sloučeniny ve vysokých výtěžcích (až 90 %). Pak už byla cesta pro syntézu selektivně alkylovaného diamantanu přímočará a očekávaně efektivní. Alternativní cestou pro zavedení methylové skupiny je reakce diamantanu s diazomethanem za přístupu UV záření.⁵³



Obrázek 14: Příklady alkylace halogen derivátů diamantanu.

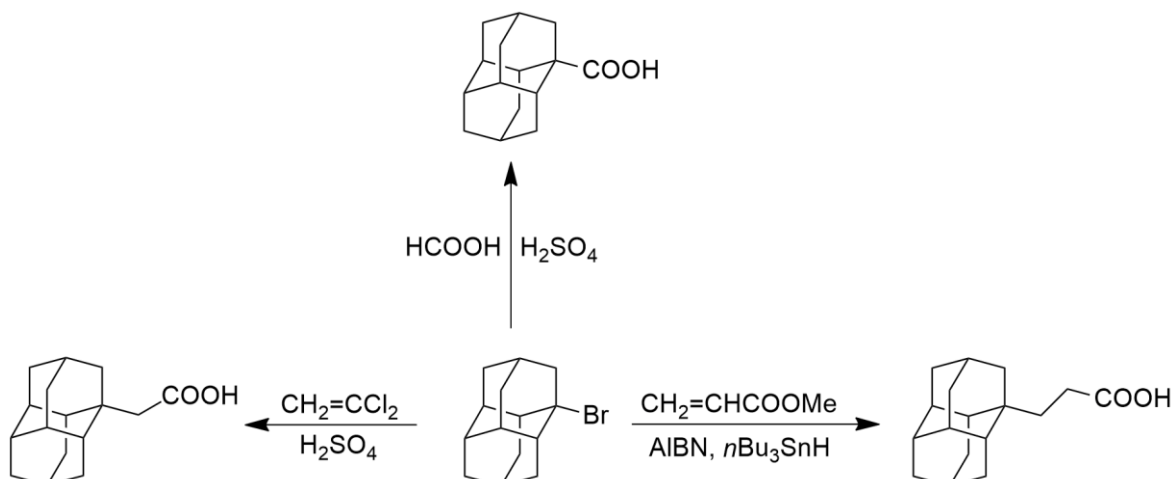
1.4.5 Karboxylace diamantanu

K syntéze diamantankarboxylové kyseliny, nebo jejich esterů, jsou převážně využívány jako prekurzory hydroxy- a halogenderiváty diamantanu. Detailně byla popsána reakce axiálně i ekvatoriálně bromovaného diamantanu s AgSO_4 v kyselině sírové a kyselině mravenčí Kochovou–Haafovou reakcí (**Obrázek 15**).^{54,55} Poloha finálního karboxylového substituentu závisí pouze na poloze substituce atomu bromu. V předchozích odstavcích je zmíněno, že lze tyto prekurzory diamantanových karboxylových kyselin selektivně syntetizovat, takže příprava různě substituovaných karboxylovaných diamantanů se nejvíe jako náročná. Výtěžky této reakce jsou více než uspokojivé a činí 85–100 %.



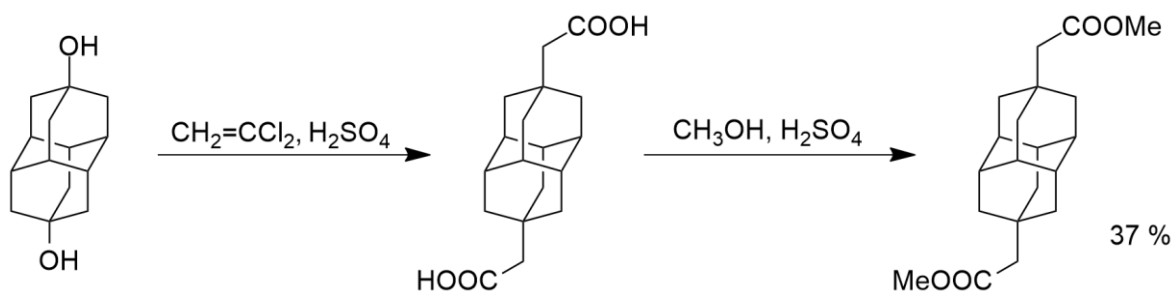
Obrázek 15: Karboxylace diamantanu Kochovou–Haafovou reakcí.

V roce 2012 publikovala Natalie Fokina a její kolektiv nové postupy při substituci diamantanu deriváty karboxylových kyselin s různou délkou alifatického řetězce (**Obrázek 16**).⁵⁶ Jako prekurzor byl použit 1-bromdiamantan. Kochovou–Haafovou reakcí, v tomto případě bez přidání stříbrné soli, byla připravena diamantan-1-karboxylová kyselina. Aplikací jiného přístupu, a sice Bottovou reakcí,⁵⁷ lze syntetizovat 2-diamantyloctovou kyselinu a 3-diamantylpropionovou kyselinu.



Obrázek 16: Substituce diamantanu různými karboxylovými kyselinami

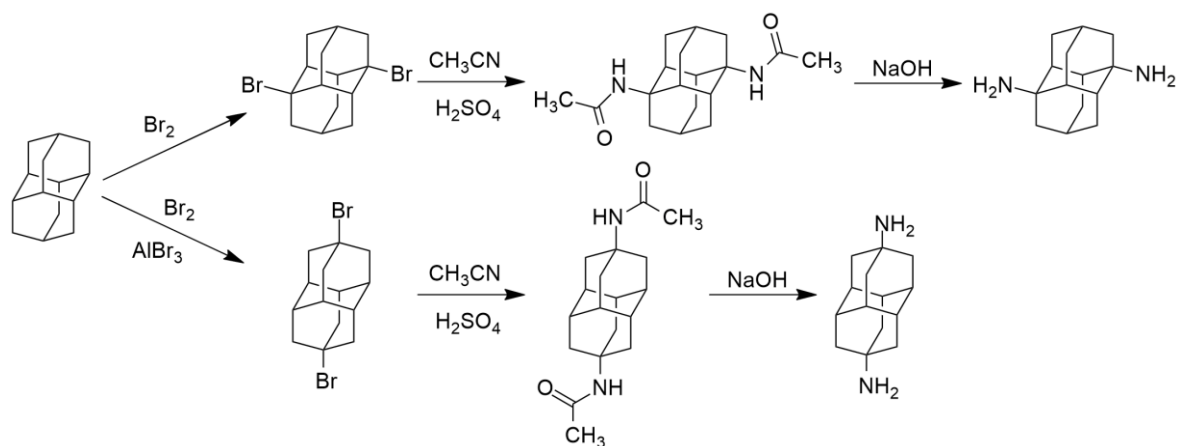
Za účelem syntetizovat dimethyl-2,2'-(diamantan-4,9-diyl)diacetát byl Bottově reakci a následné esterifikaci podroben 4,9-dihydroxydiamantan (**Obrázek 17**). Celkový izolovaný výtěžek této reakce činil 37 %. Methylestery, acylchloridy⁵⁸ a brom- nebo hydroxyderiváty^{59,60} karboxylových kyselin substituovaných diamantanem byly předmětem intenzivního výzkumu. Pozoruhodná je zejména jejich tvorba peptidů s aminosubstituovanými diamantany.⁵⁴



Obrázek 17: Syntéza dimethyl-2,2'-(diamantan-4,9-diyl)diacetátu.

1.4.6 Aminoderiváty diamantanu

Pro přípravu především disubstituovaných aminoderivátů diamantanu byly v literatuře popsány rozličné syntetické cesty. Z výchozího dibromdiamantanu (opět selektivita bromace přímo ovlivňuje polohu aminových substituentů) byl Ritterovou reakcí s acetonitrilem připraven diacetamidodiamantan ve výtěžku 70 %. Následná alkalická hydrolyza poskytla diaminodiamantan ve 45% výtěžku (**Obrázek 18**).^{61,62}



Obrázek 18: Syntéza diaminodiamantanů.

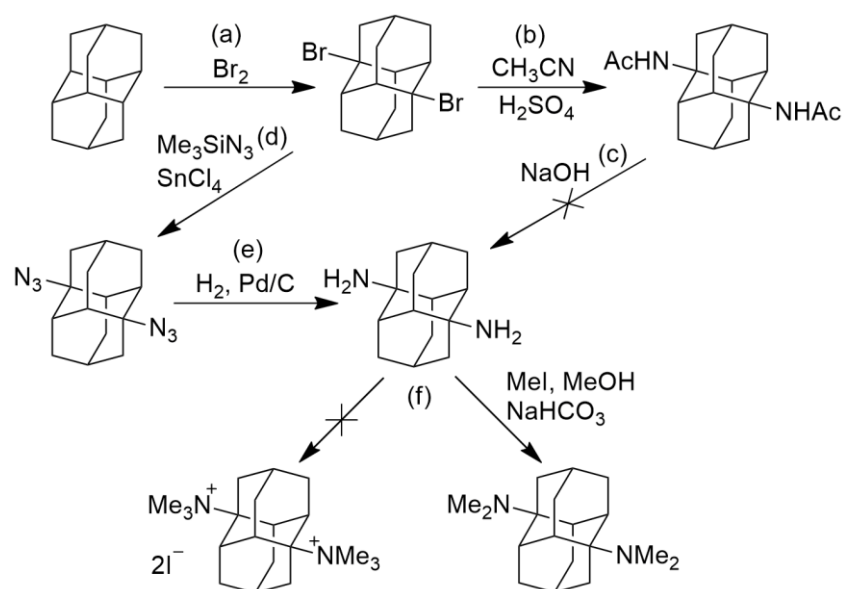
Další možný způsob přípravy aminů představuje redukce azidů.⁶³ Axiálně i ekvatoriálně substituované dibromdiamantany byly převedeny na odpovídající diazidy reakcí s azidotrimethylsilanem v přítomnosti SnCl_4 , jakožto Lewisovy kyseliny. Výtěžek této reakce činil 90 %. Vzniklý diazidodiamantan byl podroben katalytické hydrogenaci s Pd/C a požadovaný diaminodiamantan byl izolován ve výtěžku 98 %.

Pro syntézu monosubstituovaných aminodiamantanů byly jako prekurzory využity monobromderiváty se substitucí na atomech uhlíku C1 a C4.⁶⁴ Reakcí s trichloraminem a Lewisovou kyselinou (AlCl_3) byly uvažovaný 1-amino a 4-aminodiamantan získány ve výtěžku 37 %. Aminoderiváty jsou pro další výzkum zajímavé nejen pro jejich výše zmíněnou schopnost tvorby peptidů s diamantankaboxylovými kyselinami, ale také pro možnost syntézy polyamidů například s aromatickými dianhydridy tetrakarboxylových kyselin.⁶¹

1.4.7 Kvarterní amoniové soli diamantanu

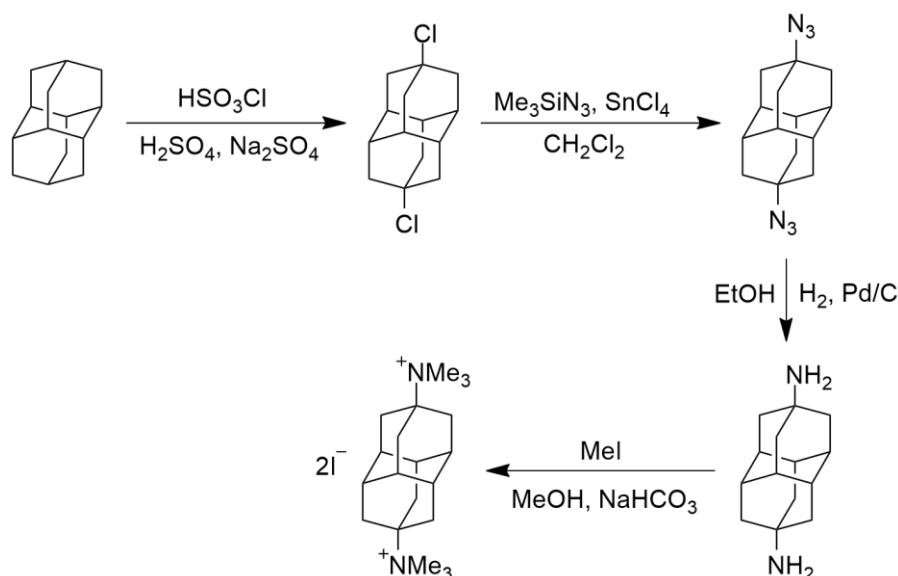
Syntézou kvarterních amoniových solí na bázi diamantanu se zabývá výzkumná skupina doktorky Šekutor. Na základě poznatků přípravy kvarterních amoniových solí na bázi adamantnu bylo vybráno několik syntetických cest pro stejnou derivatizaci diamantanového motivu.^{65,66} V první publikované práci se pokusili syntetizovat axiálně i ekvatoriálně disubstituovaný diamantan. V prvním kroku připravený 1,6-dibromdiamantan (**Obrázek 19a**) byl podroben Ritterově reakci za vzniku 1,6-diacetamidodiamantanu (**Obrázek 19b**). Po několika neúspěšných pokusech převést diacetamid na diaminodiamantan (**Obrázek 19c**) byla změněna syntetická strategie, která směřovala přes redukci diazidu. Z dibromovaného diamantanu byl reakcí s trimethylsilylazidem připraven odpovídající diazid (**Obrázek 19d**),

jehož následná katalytická hydrogenace na 1,6-diaminodiamantan již byla úspěšná (**Obrázek 19e**). Posledním krokem byla kvartenizace, která však žádným z aplikovaných postupů neposkytla kýžený produkt (**Obrázek 19f**). Při všech provedených pokusech, ať už v přítomnosti nebo nepřítomnosti přebytku NaHCO_3 , byl vždy izolován pouze N,N,N',N' -tetramethylovaný diaminodiamantan, nebo jeho dihydrojodidová sůl. Selhaly rovněž pokusy o dodatečnou alkylaci dihydrojodidové soli. Zdá se, že ze sterických důvodů není možné připravit 1,6-disubstituované kvarterní amoniové soli na bázi diamantanu, a to především kvůli objemné diamantanové kleci, která brání navázání třetí methylové skupiny na atom dusíku.



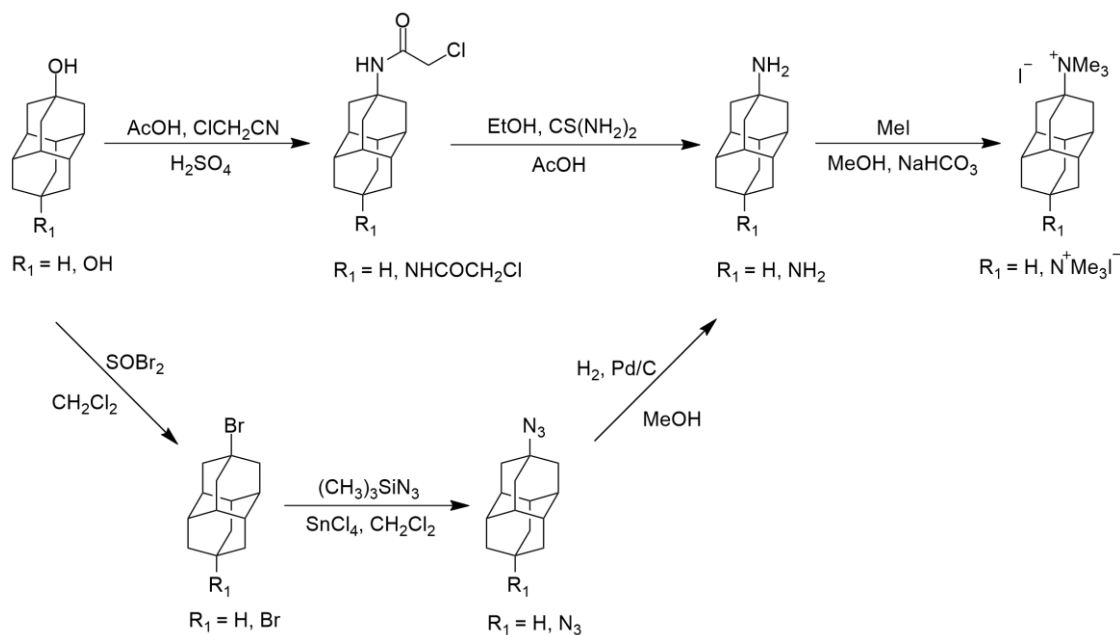
Obrázek 19: Pokus o syntézu ekvatoriálně disubstituované kvarterní amoniové soli.

Další, tentokrát již úspěšná, syntéza poskytuje axiálně disubstituovanou kvarterní amoniovou sůl diamantanu.⁶⁵ Oproti výše komentovanému, byl v tomto případě jako prekurzor použit 4,9-dichlordiamantan. Tato volba pramenila z toho, že se přes veškerou snahu nedařilo ze směsi polybromovaných derivátů diamantanu izolovat pouze axiálně 4,9-disubstituovaný derivát. Selektivní chlorací byl tedy připraven 4,9-dichlordiamantan, načež se ukázalo, že tento je při azidaci dostatečně reaktivní na to, aby poskytl požadovaný produkt. Redukce diazidu na diamin, stejně jako následná kvartenizace, již probíhaly bez problémů (**Obrázek 20**). Produktem byla axiálně 4,9-disubstituovaná kvarterní amoniová sůl na bázi diamantanu.



Obrázek 20: Syntéza 4,9-disubstituované kvarterní amoniové soli na bázi diamantanu.

V práci, kterou publikovala výzkumná skupina doktorky Šekutor v roce 2022, se podařilo navrhnout a úspěšně aplikovat další dvě syntetické cesty pro získání axiálně mono a disubstituované kvarterní amoniové soli na bázi diamantanu (**Obrázek 21**).⁶⁶ Jako výchozí látky byly zvoleny 4-hydroxydiamantan a 4,9-dihydroxydiamantan. První cesta zahrnovala kyselé katalyzovanou reakci v přítomnosti chloracetonitrilu v prvním kroku, následovanou redukcí amidu za účasti thiomochoviny. Vzniklé aminoderiváty byly následně podrobeny kvartenizaci za vzniku uvažovaného produktu. Alternativní cesta byla vedena přes bromaci alkoholů za použití thionylbromidu. Z vzniklých bromderivátů byly nukleofilní azidací a následnou redukcí připraveny opět aminoderiváty, které byly v posledním kroku podrobeny kvartenizaci za vzniku odpovídající mono i disubstituované kvarterní amoniové soli na bázi diamantanu.



Obrázek 21: Syntéza axiálně mono a disubstituované diamantanové kvarterní amoniové soli.

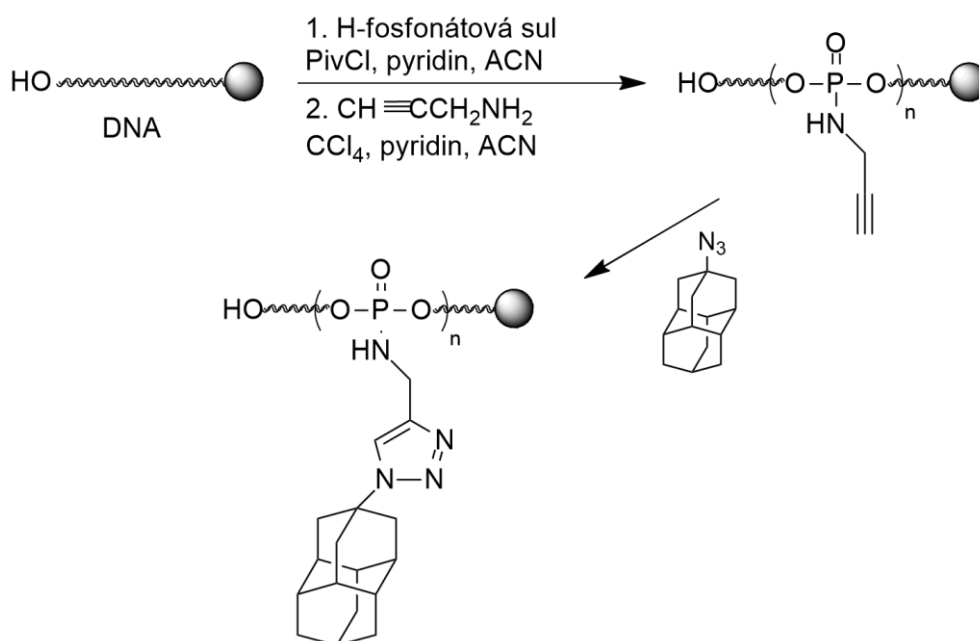
1.5 Příklady aplikací sloučenin na bázi diamantantu

Diamananoidy, jakožto nižší homology diamantu, jsou nositeli některých jeho unikátních, ve výzkumu často využívaných, vlastností. Jedná se především o obdivuhodnou tvrdost, tuhost, výjimečnou tepelnou stabilitu, vysokou chemickou odolnost, jedinečné optické vlastnosti, možnost fluorescence a vynikající biokompatibilitu zajišťující, že diamantanoidy nachází uplatnění v mnoha oblastech průmyslu.⁶⁷ Také různé možnosti derivatizace diamantanoidů poskytují široký výběr vlastností, které se v neposlední řadě odvíjí od jejich substituentů. I přes to, že objev prvního diamantanoidu bude zanedlouho slavit své stoleté jubileum a od první syntézy diamantanu uplyne 60 let, nejsou především vyšší diamantanoidy prozkoumány tolik, jak by si možná zasloužily. Nejvíce prostudovanými jsou aplikace adamantanu, který našel využití ve výzkumu léčiv, polymerů, nanomateriálů, optických zařízení a biomarkerů.⁶⁸ Po vynaložení značného úsilí vedoucího k optimalizaci syntézy diamantanu a jeho jednoduchých derivátů, započal taktéž průzkum jeho možného praktického využití, přičemž pozornost byla upřena především na odvětví, v nichž našel uplatnění adamantan a jeho deriváty.

1.5.1 Využití derivátů diamantanu jako biomarkerů

V ropném průmyslu se diamantanoidy využívají jako biomarkery zralosti ropy. Chen a jeho skupina⁶⁹ vytvořili takzvané methyladamantanové a methyldiamantanové indexy, které porovnávají poměry stabilních a nestabilních methylderivátů. Z geochemických průzkumů bylo zjištěno, že zastoupení stabilních methylderivátů nabývá s rostoucím geotermálním namáháním ropy. Pomocí tohoto indexu lze tedy porovnávat vyžralost jednotlivých druhů ropy a jejich stáří z různých nalezišť. Taktéž bylo zjištěno, že zastoupení diamantanoidů se zvyšuje předvídatelným způsobem s rostoucí teplotou⁷⁰ a že je možné informaci o jejich koncentraci použít jako měřítko ničení ropy.⁷¹ Lze také pozorovat „otisky“ derivátů v ropných produktech, jako jsou nafta, benzín a lehké ropné oleje a tím odhadnout původ a vyžralost ropy, z níž byly vyrobeny.⁷²

Diamantanoidy byly taktéž předmětem výzkumu jako sondy a biosenzory DNA, a to díky jejich schopnosti tvořit vodíkové vazby s bázemi nukleových kyselin. 4-azidodiamantan prokázal schopnost se vázat pomocí klik reakce na vhodně derivatizovanou fosfátovou kostru DNA (**Obrázek 22**).⁷³ U takto derivatizovaného oligonukleotidu byla pozorována vyšší teplota tání než u klasického DNA řetězce, a především tento poznatek otevírá cestu k připojení různých druhů pendantních skupin k DNA.



Obrázek 22: Navázání diamantanu na fosfátovou kostru DNA.

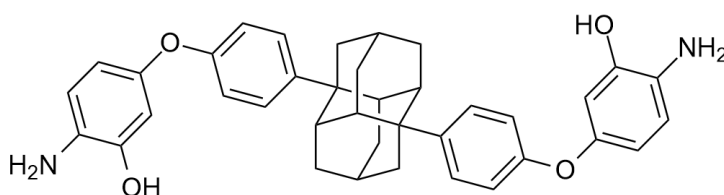
Další využití diamantanoidů ve spojení s DNA bylo publikováno v roce 2017,⁷⁴ kdy se zjistilo, že nanočástice funkcionalizované nižšími diamantanoidy účinně rozlišují mezi různými nukleotidy DNA. Využití tohoto poznatku spočívá především v detekci různých mutací, epigenetických markerů a hovoří se také o dalším usnadnění snímání DNA.

1.5.2 Využití derivátů diamantanu v medicíně

Premiéru na poli medicíně si diamantanoidy odbyly v roce 1964, kdy byla popsána antivirová aktivita 1-adamantylaminu proti původcům chřipky, zarděnek a také proti viru Sendai.⁷⁵ Tento poznatek otevřel dveře dalšímu zkoumání možného využití jednoduchých derivátů adamantanu, a později také jeho vyššímu homologu, diamantanu, v medicíně. Z farmaceutického hlediska je výhodná především jejich lipofilní povaha. Mohou měnit absorpční, distribuční, metabolické a vylučovací vlastnosti molekuly, vázat se v aktivním místě buněčných receptorů (např. enzymů) a vystupovat tak například jako jejich inhibitory.⁷⁶ Disponují rovněž schopností narušit transmembrány, a tím ovlivnit iontové kanály.⁷⁷ V neposlední řadě byla u řady diamantanoidů a jejich derivátů prokázána biokompatibilita a mohou tedy vystupovat jako transportní molekuly široké škály terapeutik.⁷⁸ Obecně se diamantanoidy a jejich deriváty využívají buďto jako výchozí motivy pro syntézu konkrétního léčiva jako jsou léky proti Alzheimerově chorobě⁷⁹ a antivirotika,⁸⁰ nebo se ve formě nanokrystalů využívají k cílené modifikaci již existujícího, účinky prokázavšího terapeutika.⁸¹ Derivatizace léčiva diamantanoidy může zlepšit jak jeho farmakokinetické, tak i farmakodynamické vlastnosti, a tím zvýšit jeho terapeutickou účinnost.

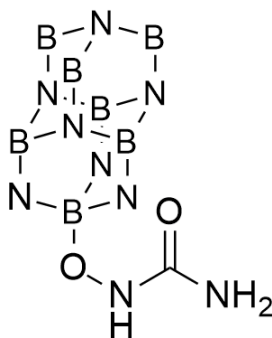
V roce 1982 byla publikována studie, která se zabývala možným medicíně využitím adamantyloxyanilinu a diamantyloxyanilinu, které vykazovaly hypobetalipoproteinemickou aktivitu (snižují množství aterogenních lipoproteinů v krvi).⁸² Výše zmíněná společnost Mobil Oil se taktéž zabývala možným využitím izolovaných derivátů diamantanoidů v medicíně. Společností byl vydán patent, který popisuje antivirové účinky aminosubstituovaných adamantanů a jim podobných derivátů proti původcům chřipky, herpesu a viru HIV.⁸³ Deriváty diamantanu byly taktéž zkoumány, ale žádná antivirová aktivita u nich nebyla prokázána. Vysokou selektivitu a inhibiční schopnost prokázaly deriváty diamantanu, především 3-isopropenyl-3-methyldiamantan, při inhibici různých cytochromů P450.⁸⁴ Ve studii z roku 2019 bylo porovnáváno inhibiční působení adamantanových a diamantanových derivátů proti enzymu epoxidové hydroláze.⁸⁵ Bylo zjištěno, že nahrazení adamantylového substituentu diamantylovým vedlo ke zvýšení

inhibičních účinků, ovšem na úkor nižší rozpustnosti a metabolické stability. Další deriváty diamantanu zkoumala Chernova skupina, která zjistila *in vitro* a také *in vivo* cytotoxické účinky 1,6-bis[4-(4-amino-3-hydroxyfenoxy)fenyl]diamantanu (DPD) (**Obrázek 23**) vůči třem typům nádorových buněčných linií rakoviny tlustého střeva a dvěma liniím leukemických buněk.^{86,87} Také se zabývali dalšími deriváty DPD, u kterých byla zjištěna *in vitro* protinádorová aktivita proti buněčným liniím rakoviny tlustého střeva, rakoviny prsu, melanomu a leukémie.⁸⁸ Žádná z uvedených sloučenin nebyla podrobena klinickému testování a není tudíž využívána v klinické praxi, přesto se lze domnívat, že deriváty na bázi diamantanu by mohly v budoucnu na poli medicíně nalézt své místo.



Obrázek 23: Struktura 1,6-bis[4-(4-amino-3-hydroxyfenoxy)fenyl]diamantanu (DPD).

Diamantan může v medicíně vystupovat také v roli nosiče léčiv. Hlavním úkolem nosiče léčiva je zacílit přímo na postižené buňky, chránit léčivo před degradací a tím zvýšit jeho terapeutickou účinnost a snížit toxicitu.⁸¹ Diamantan se k tomuto účelu využívá ve formě nanokrystalů.⁸⁹ V roce 2021 byl diamantanový skelet s nahrazenými atomy uhlíku za atomy dusíku a boru využit jako nosič hydroxymočoviny (**Obrázek 24**).⁹⁰ Hydroxymočovina je prokázaným kancerostatickým léčivem, používaným při léčbě rakoviny prsu, srpkovité anémie, chronické myeloidní leukémie a v neposlední řadě proti rakovině v oblasti hlavy a krku.⁹¹ Při modifikaci diamantanovým nanokrystalem nitridu boru byla pozorována vyšší stabilita výsledné molekuly a díky zvýšené hodnotě elektronové afinity je také více reaktivní s nádorovými buňkami, než samotná molekula hydroxymočoviny. Výsledky studie tedy ukazují, že diamantanový nanokrystal nitridu boru je vhodným adeptem pro systematické dodávání léčiv, protože pozitivně upravuje stabilitu medikamentu, aniž by degradoval jeho terapeutický účinek.



Obrázek 24: Hydroxymočovina modifikovaná diamantanovým nanokrystalem nitridu boru.

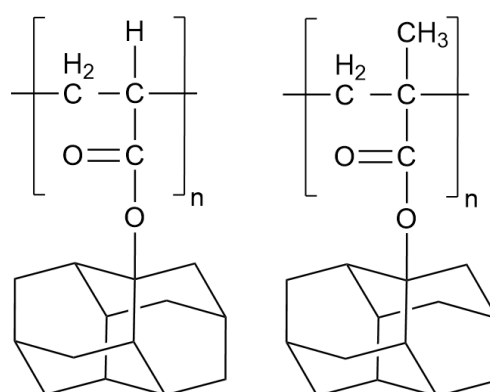
1.5.3 Využití diamantanu v syntéze polymerů

Vysoká tepelná stabilita, tvrdost, pevnost a jedinečné optické vlastnosti by mohly být tím, co pasuje sloučeniny na bázi diamantanu do role ideálních kandidátů pro přípravu funkčních polymerních materiálů.⁹² Opět je ze všech diamantanoidů nejlépe prozkoumáno využití nejdříve objeveného zástupce, adamantanu. Polymerní materiály obsahující adamantan typicky vykazují vyšší teplotu skelného přechodu, lepší rozpustnost v organických rozpouštědlech, vyšší tepelnou stabilitu a také lepší mechanické vlastnosti.^{93,94}

V devadesátých letech minulého století se věnovaly dvě různé výzkumné skupiny přípravě a charakterizaci polymerů s diamantanovým motivem.^{95–98} Hlavními motivy byly amino, alkyl a fenylderiváty diamantanu a také od něj odvozené karboxylové kyseliny. Publikované závěry shodně označovaly polymery s diamantanovým motivem jako vysoce tepelně stabilní (poly-1,6-diethynyldiamantan nevykazoval výrazné mechanické změny až do 526 °C), dále nevykazovaly skelný přechod a hodnoty mezi pevností v tahu byly více než uspokojivé (hodnoty 82,9 MPa dosáhl polymer 1,6-dikarboxydiamantanové kyseliny a difenyletheru). Polymery obsahující axiálně substituovaný diamantový motiv zkoumali v roce 2004 Dang a jeho výzkumná skupina.⁹⁹ Vytvořili tuhé, ohebné a transparentní filmy, které vykazovaly vynikající termooxidační stabilitu a dobrou UV odrazivost. Autoři se domnívají, že by tyto polymery pravděpodobně odolaly i vlivům vesmírného prostředí a daly by se využít při stavbě kosmických lodí. V roce 2009 byly zkoumány polyimidy na bázi 4,9-disubstituovaného diamantanu a různých aromatických diaminů.⁹⁴ Výsledky ukázaly, že vzniklé polymery vykazovaly nízké hodnoty dielektrické konstanty, dobrou rozpustnost, vysokou teplotu skelného přechodu, vynikající tepelnou stabilitu a více než uspokojivé

mechanické kvality. Bohužel, i když některé z výše zmíněných polymerů vykazují zajímavé a v praxi využitelné vlastnosti, zdá se, že žádný z nich doposud nebyl v praxi využit.

Polymery obsahující diamantanový motiv jsou taktéž vhodné pro vývoj optických plastů, které se využívají například při výrobě čoček, hledí, oken a prvků rozptylujících světlo.¹⁰⁰ V této oblasti se často využívají polymery na bázi polymethylmethakrylátu, polykarbonátu a polystyrenu. Žádný z polymerů ale není univerzální, což vede ke snaze vyrobit polymer s kombinací vysoké hodnoty indexu lomu a Abbeova čísla (udává disperzní mohutnost daného materiálu ve viditelné oblasti). Diamantan vykazuje mimořádně vysokou hodnotu indexu lomu ($n = 2,387$), proto byly připraveny dva různé polymery, složené z monomerních jednotek 1-diamantylakrylátu a 1-diamantylmethakrylátu (**Obrázek 25**). Výsledné bezbarvé polymery byly porovnávány s komerčně využívanými plasty. Výsledky ukázaly, že akrylové polymery obsahující diamantan vykazovaly vyšší hodnoty indexu lomu (1,55 a 1,54), než polymethylmethakrylát (1,49) a zároveň podobně nízkou disperzi, což je mezi optickými plasty neobvyklá kombinace. V případě Abbeova čísla vykazovaly připravené polymery téměř dvojnásobnou hodnotu (58,9 a 55,5) oproti polystyrenu (30,1). Komerčně využívané polymery mají často vysoké hodnoty indexu lomu nebo Abbeova čísla, ale jen velmi ojediněle se vyskytují polymery s kombinací alespoň středně vysokých hodnot obou parametrů současně. Zdá se, že diamantanoidní polymery splňují tyto specifikace a jejich výborné optické vlastnosti z nich mohou udělat velice žádané materiály na trhu optických polymerů.



Obrázek 25: Obecná struktura 1-diamantylakrylátu a 1-diamantylmetakrylátu.

1.5.4 Další možné využití diamantanu

Mezi další oblasti využití diamantanu se řadí nanotechnologie, vývoj optických zařízení, příprava tenkovrstevných povlaků kovů a v neposlední řadě supramolekulární chemie.¹⁰¹

Karlen a jeho výzkumná skupina využili diamantanový motiv při syntéze molekulárního gyroskopu.¹⁰² Při měření rotace centrálního diamantanu v molekule 1,9-bis(4-[3,3,3-trifenypropynyl]-fenyl)diamantanu pomocí NMR při 300 K bylo dosaženo hodnoty až 1 MHz.

V roce 2012 byla publikována studie, v níž autoři využili negativní elektronové afinity diamantanoidů a jejich silného elektrofotonového rozptylu k vylepšení elektronového mikroskopu.¹⁰³ Tenká vrstva diamantanoidů nanosená na katodě je schopna fungovat jako elektronový monochromátor, který snižuje šíření energie fotoemitovaných elektronů. Tuto vlastnost lze efektivně využít ke zlepšení prostorového rozlišení v rentgenové fotoemisní elektronové mikroskopii.

Tuhá trojrozměrná struktura diamantanu je zajímavá i pro přípravu tenkovrstevných povlaků na površích různých kovů (Cu, Ag, Au). Polymerací diamantan-4,9-dithiolu na povrchu jednotlivých kovů vznikají nanodiamantanové disulfurové řetězce, které nachází využití při výrobě vodivých nanovláken pro využití v elektrotechnice,¹⁰⁴ nebo přispívají k rozvoji dalších vědeckých oblastí, jako je například povrchová syntéza.¹⁰⁵

2 DIAMANTAN V SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII

Supramolekulární chemie je relativně mladý multidisciplinární vědní obor, který se zabývá studiem složitějších molekulárních systémů.¹⁰⁶ Oproti molekulární chemii, která cílí především na systémy spojené kovalentními vazbami, se supramolekulární chemie zabývá chováním „nadmolekulárních útvarů“. Tyto útvary jsou většinou tvořeny dvěma nebo více molekulami, které na sebe navzájem působí intermolekulárními (nekovalentními) vazbami. Nejvíce rozšířeným odvětvím supramolekulární chemie, představuje oblast, v rámci níž jsou zkoumány supramolekulární komplexy typu hostitel–host (v anglickém jazyce se pro tuto oblast používá termín „host–guest chemistry“).

2.1 Komplexy typu hostitel-host

Pokud se jedná systém sestávající minimálně ze dvou molekul vzájemně spojených jinak než kovalentní vazbou, mohou být tyto nadmolekulární útvary nazývány jako systém hostitele a hosta.¹⁰⁷ V přírodě se takové komplexy vyskytují často, kdy se jedná především o spojení enzymů a jejich substrátů. Často zkoumané jsou takzvané inkluzní komplexy, kde vystupují dvě nebo více molekul rozdílných vlastností. Pokud se jedná o inkluzní komplex dvou molekul, tak větší molekula hostitele pojme do své kavity (nevyplněný prostor uvnitř molekuly) část, nebo celou molekulu hostujícího ligandu. Vytvořený komplex je stabilizován intermolekulárními interakcemi. Mezi často pozorované ne vazebné interakce se řadí van der Waalsovy síly, ion–dipólové interakce, disperzní síly, vodíkové interakce nebo $\pi \cdots \pi$ interakce.¹⁰⁸

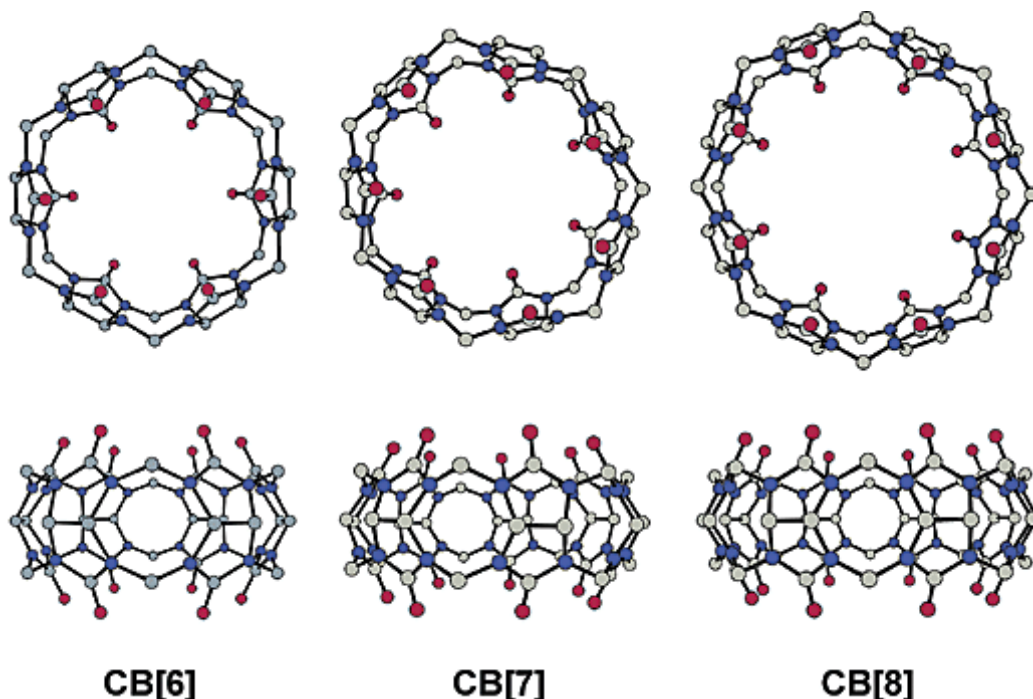
V roli hostitele vystupují makrocyclické sloučeniny přírodního nebo syntetického původu, jako např. cyklodextriny, cucurbit[*n*]urily, calixareny, crown-ethery či bambusurily.^{106,107} Společným znakem drtivé většiny hostujících molekul je nevyplněná dutina uvnitř molekuly, do které mohou za vhodných podmínek inkludovat hostující sloučeniny. Hosty mohou být jak látky anorganické (anionty, kationty a vzácné plyny), tak i látky organické, jako jsou steroidy, aminokyseliny, neurotransmitery a uhlovodíky. Mezi často využívané motivy na bázi uhlovodíků se řadí například aromatické a polyaromatické deriváty či diamantanoidy. Důležitým kritériem při vzniku supramolekulárního komplexu je geometrická a chemická komplementarita. Host i hostitelská molekula musí vykazovat odpovídající tvar a velikost společně s charakteristickými vazebnými místy. Tvorba komplexu představuje reversibilní proces, jelikož jeho zánik lze vyvolat různými podněty,

např. fyzikálními (pH, intenzita záření, teplota), nebo chemickými (přítomnost jiné molekuly vykazující vyšší afinitu k hostiteli, tzv. kompetitor).

Důležitým parametrem vyjadřujícím pevnost komplexu typu hostitel–host je rovnovážná konstanta stability K_a (také známá jako vazebná konstanta K nebo konstanta stability K_s), která vyjadřuje termodynamickou stabilitu komplexu.¹⁰⁶ Často bývá uváděna jako bezrozměrná veličina, ale pro větší upřesnění jsou používány jednotky objemu na mol látky ($\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, resp. M^{-1}). Při shodnosti prostředí lze konstanty stability různých typů komplexů vzájemně porovnávat. Pro pochopení interakcí mezi hosty a hostiteli je konstanta stability důležitým parametrem. Vysoce afinitní systém, mezi něž se řadí také ty, v nichž v roli hostujících sloučenin vystupují deriváty na bázi diamantanu, by mohly nalézt uplatnění v řadě biotechnologických či chemických oblastí.

2.1.1 Cucurbit[n]urily

Cucurbit[n]urily (CB[n]) jsou produkty kondenzační reakce mezi glykolurilem a formaldehydem. Poprvé byla existence tohoto makrocyklu zaznamenána roku 1904 v publikaci E. Meyera.¹⁰⁹ Nutno podotknout, že struktura dané sloučeniny zůstala v této době zahalena tajemstvím. Úplná charakterizace cucurbit[n]urilů byla provedena až v roce 1981.¹¹⁰ Tyto makrocyklické sloučeniny získaly svůj název podle jejich tvaru podobajícímu se dýni (dýně patří do čeledi *cucurbitaceae*). Cucurbit[n]urily jsou čistě syntetické molekuly, které jsou tvořeny různým počtem glykolurilových jednotek, navzájem spojených methylovými můstky.¹¹¹ Nejběžnější zástupci rodiny cucurbit[n]urilů jsou CB[6], CB[7] a CB[8] (**Obrázek 26**), kdy číslo v jejich názvu reprezentuje počet glykolurilových jednotek, kterými jsou tvořeny.



Obrázek 26: Struktura vybraných homologů z rodiny cucurbit[n]urilů.¹¹¹

Kavita cucurbit[n]urilů má nepolární povahu a portály, které jsou lemovány karbonylovými atomy kyslíku, nesou parciální záporný náboj. Do kavity makrocyklu může být inkudována lipofilní část molekuly vhodně objemného hosta a případný parciální kladný náboj na okrajích inkudované molekuly svou interakcí s elektronově bohatými portály zesiluje stabilitu komplexu.¹¹² V **Tabulce 1** jsou uvedeny rozměry vybraných makrocyklů z rodiny cucurbit[n]urilů.

Tabulka 1: Vlastnosti vybraných cucurbit[n]urilů.¹¹³

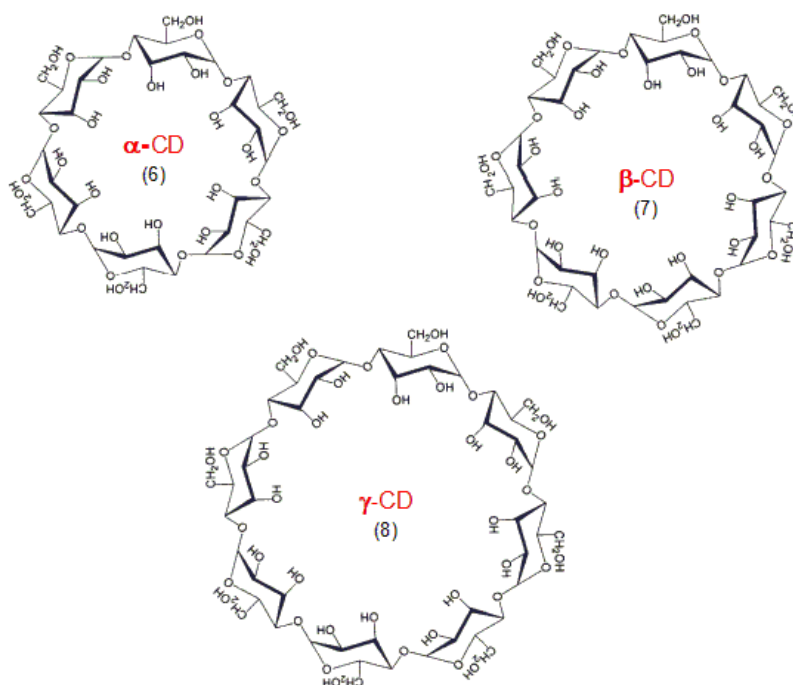
	CB[6]	CB[7]	CB[8]
Vnější rozměr [Å]	14,4	16,0	17,5
Průměr kavity [Å]			
střed	5,8	7,3	8,8
portály	3,9	5,4	6,9
Výška [Å]	9,1	9,1	9,1
Vnitřní objem kavity [Å³]	142	242	367

Majoritní využití cucurbit[n]urilů se týká především supramolekulární chemie. Dále by mohly tyto glykolurilové makrocykly nalézt své uplatnění v katalýze chemických reakcí,¹¹¹

při čištění odpadních vod,¹¹⁴ nebo také v medicíně, kde by mohly vystupovat jako transportní „kontejnery“ při cíleném dodávání léčiv v těle.¹¹⁵

2.1.2 Cyklodextriny

Cyklodextriny (CD) představují skupinu přírodních makrocyclických oligosacharidů, jejichž struktura je tvořena D-glukopyranosovými jednotkami spojenými α -(1,4) glykosidickou vazbou.¹¹⁶ Cyklodextriny jsou nejčastěji tvořeny šesti, sedmi nebo osmi cukernými jednotkami a podle počtu glukopyranosových jednotek se označují jako α -, β - a γ -cyklodextriny (**Obrázek 27**).



Obrázek 27: Struktura vybraných derivátů cyklodextrinů.¹¹⁷

První zmínka o cyklodextrinech pochází z roku 1891, kdy francouzský vědec A. Villers¹¹⁸ izoloval krystalickou látku, jako produkt bakteriální hydrolýzy škrobu. Od té doby se již podařilo detailně popsat strukturu a vlastnosti (**Tabulka 2**) všech dostupných oligomerů dextrinu a také objevit jejich potenciál v různých odvětví výzkumu, jako je syntéza polymerů,^{119,120} potravinářský,^{121,122} kosmetický,^{123,124} farmaceutický průmysl^{125,126} nebo zemědělství.¹²⁷

Tabulka 2: Vlastnosti vybraných cyklodextrinů.¹²⁸

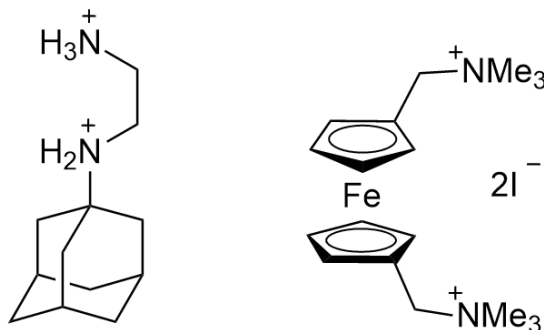
	α -CD	β -CD	γ -CD
Počet glukosových jednotek	6	7	8
Vnitřní průměr užšího okraje [Å]	4,4	5,8	7,4
Vnitřní průměr širšího okraje [Å]	5,7	7,8	9,5
Vnější průměr širšího okraje [Å]	13,7	15,3	16,9
Výška	7,8	7,8	7,8
Objem kavity[Å³]	174	262	427

Cyklodextriny tvoří ve většině případů kuželovitou molekulu s dutinou uvnitř.¹¹⁵ Kavitu makrocyklu lemují na vnitřní straně atomy vodíků H3, H5 a také glykosidové atomy kyslíku, což zajišťuje lipofilní charakter vnitřní stěny molekuly. V případě cyklodextrinů hrají hlavní roli při tvorbě komplexu schopnost ligandu vytěsnit polární molekuly vody z nepolární kavity, zvýšení počtu vodíkových vazeb mezi molekulami vody vytěsněných z dutiny, snížení repulsivních interakcí mezi hydrofobním hostem a vodným prostředím a vznik van der Waalsových interakcí mezi ligandem a makrocyklem.¹²⁸ Mezi typické hostující molekuly cyklodextrinů patří benzen, fenol, naftalen, adamantan, diamantan a antracen.

2.2 Komplexy derivátů na bázi diamantanu s cucurbit[*n*]urily

Cucurbit[*n*]urily se řadí mezi vhodné kandidáty pro tvorbu vysoce stabilních hostitel–host komplexů s molekulami obsahujícími diamantanový motiv. Nejen výše zmíněná hydrofobní povaha kavity, ale také geometrické parametry činí z homologů CB[7] a CB[8] často využívané hostitelské molekuly pro ligandy na bázi diamantanu, s nimiž tvoří komplexy se stechiometrií 1:1.⁶⁵ Ve vodných roztocích CB[*n*] a derivátů diamantanu hrají při komplexaci hlavní roli hydrofobní efekt, a s tím spojené vytěšňování vysokoenergetické vody,¹²⁹ a ion–dipólové interakce.¹³⁰ V roce 2012 byla publikována první práce,¹³¹ zabývající se přípravou ligandů na bázi diamantanu a studiem jejich schopnosti vytvářet supramolekulární komplexy s cucurbit[*n*]urily, kdy profesor Isaacs a jeho skupina využili poznatků z předešlého zkoumání ferrocenových^{132,133} a adamantanových¹³⁴ ligandů (**Obrázek 28**) při kterých bylo dosaženo úctyhodných hodnot vazebných konstant. Pro komplex CB[7] s ferrocenovým ligandem byla stanovena asociační konstanta s hodnotou

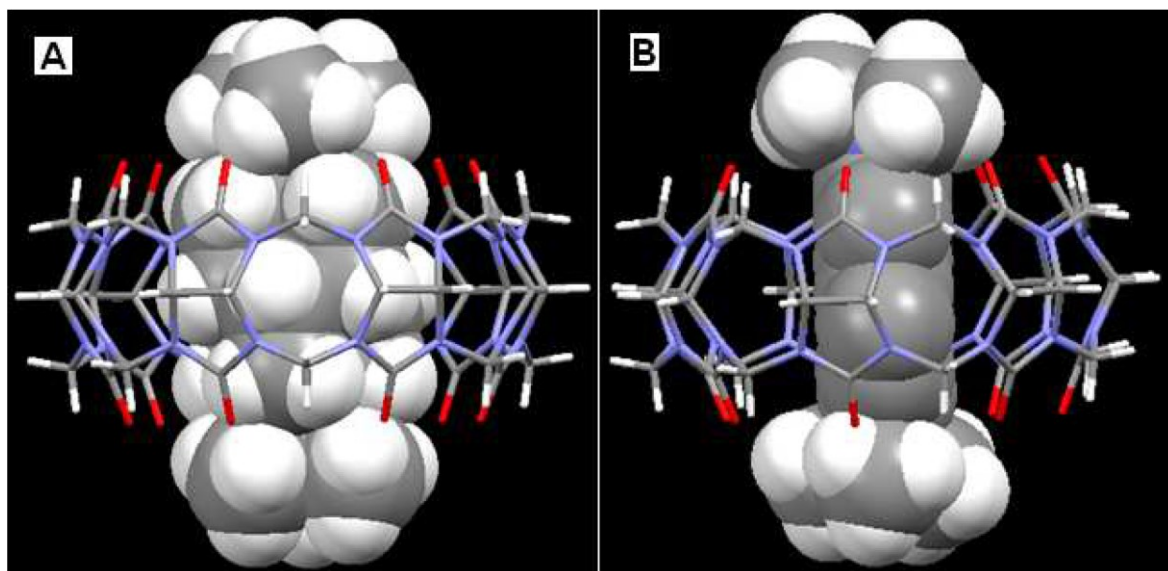
$K_a = 3 \cdot 10^{15} \text{ M}^{-1}$ a s adamantanovým ligandem s hodnotou $K_a = 5 \cdot 10^{15} \text{ M}^{-1}$ (v obou případech ve vodě), což konkuruje doposud nejstabilnějšímu přírodnímu komplexu avidin–biotin ($K_a = \sim 10^{15} \text{ M}^{-1}$)¹³⁵.



Obrázek 28: Adamantanový a ferrocenový ligand.

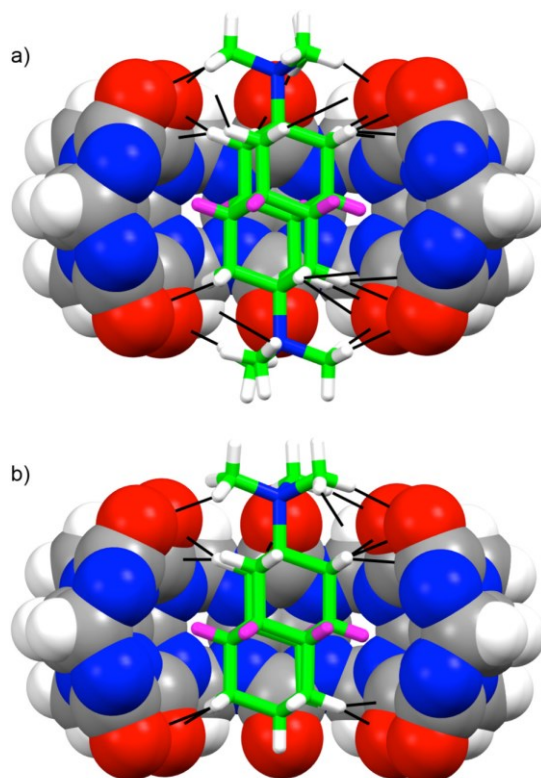
Není tajemstvím, že molekula diamantanu vykazuje lipofilní charakter a v kombinaci s kladně nabitými substituenty dokonale kopíruje podmínky vhodného ligandu pro komplexaci s CB[7]. Ve výše zmíněném článku výzkumné skupiny profesora Isaacs byla popsána supramolekulární vlastnosti 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan-dijodidu, pro jehož komplex s CB[7] ve vodě byla stanovena hodnota asociační konstanty ve výši $K_a = 7,2 \cdot 10^{17} \text{ M}^{-1}$. Autoři připisují výjimečně vysokou hodnotu vazebné konstanty několika faktorům. Především je to vhodný rozměr diamantanové klece, který drží oba dusíkové substituenty v optimálním rozestupu (7,8 Å), což má za následek tvorbu čtrnácti téměř ideálních ion–dipólových interakcí dusíkového kationtu s karbonylovými skupinami na portálech CB[7]. Ze získané krystalové struktury lze pozorovat, že dusíkové atomy se nachází 0,78 Å nad rovinou definovanou karbonylovými atomy kyslíku. Dalším z faktorů je přítomnost těsných elektrostatických kontaktů sekundárních methylenových skupin na diamantanovém skeletu s portálovými karbonylovými skupinami. Důležitost hydrofobní povahy centrálního motivu vazebné molekuly byla studována v porovnání s 2,6-bis(trimethylamonium)naftalen-jodidem,¹³⁶ který vykazuje stejné vzdálenosti dusíkových atomů (7,78 Å). Ion–dipólové interakce dusíkových kationtů byly tedy zachovány a rozdílné hodnoty asociačních konstant pro komplex 2,6-bis(trimethylamonium)naftalen@CB[7] ($K_a = 1,7 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$) v porovnání s komplexem 2,6-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[7] ($K_a = 2,1 \cdot 10^{15} \text{ M}^{-1}$) v sodnofosfátovém pufru (pH = 4,74) byly připisovány rozdílnému objemu centrální části každého z ligandů (**Obrázek 29**). Jinými slovy, diamantan vyplňuje kavitu hostitele mnohem lépe než naftalen, což se také odráží v hodnotách disperzních

energií, které jsou pro diamantanové ligandy až o 33 % vyšší. Navíc menší schopnost solvatace diamantanové klece v kombinaci s lipofilní povahou, která vede k vypuzení většího množství vysokoenergetických molekul vody přispívá k vysoké stabilitě komplexů cucurbit[*n*]urilů s ligandy na bázi diamantanu.



Obrázek 29: Komplexy (A) 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[7] (B) bis(trimethylamonium)naftalen@CB[7].¹³⁵

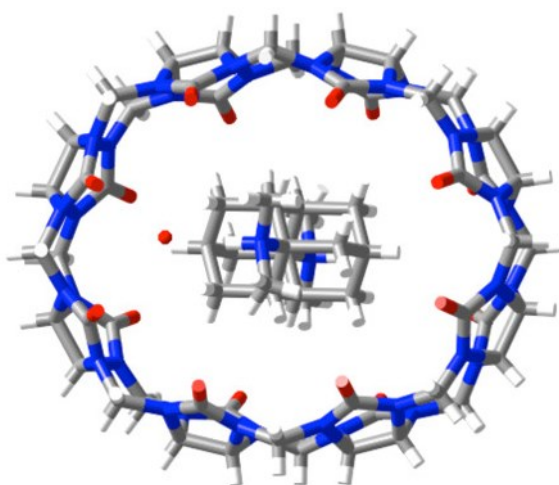
Mezi další prozkoumané ligandy s axiálně substituovaným diamantanovým motivem patří monosubstituovaný 4-(trimethylamonium)diamantan-jodid,¹³⁷ který dosáhl s CB[7] v sodnofosfátovém pufru hodnoty asociační konstanty $K_a = 8,0 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$. Rozdíl je srovnatelný jako mezi axiálně disubstituovaným naftalenem a diamantanem, zmiňovanými v předešlém odstavci. Pokles hodnoty asociační konstanty je však v tomto případě přisuzován ztrátě kvarterního atomu dusíku a s tím spojenému poklesu síly ion–dipólových a elektrostatických interakcí. Na **Obrázku 30** lze pozorovat úbytek nevazebných interakcí (černé čáry reprezentují interakce mezi atomy vodíku a kyslíku) s portálovými karbonyly makrocycly. Na obrázku je také vidět, že pozice diamantanového skeletu v kavitě makrocycly je v obou případech shodná. Mezi rovinou portálových karbonylů a atomem dusíku je opět shodná vzdálenost (0,78 Å). Tento výsledek potvrzuje, jak důležitá je přítomnost obou kvarterních dusíkových kationtů pro vznik vysoce afinitního komplexu.



Obrázek 30: Srovnání počtu ne vazebných interakcí dvou typů komplexů: (a) 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[7] a (b) 4-(trimethylamonium)diamantan@CB[7].
136

Dále bylo zkoumáno supramolekulární chování kvarterní amoniové soli na bázi 1,6-disubstituovaného diamantanu.¹³⁶ Příprava isomeru výše zmiňovaného 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan-dijodidu se nesla v duchu mnoha komplikací. Sterické bránění sekundárních methylových skupin diamantanu znesnadňovalo přípravu tohoto ekvatoriálně disubstituovaného derivátu. Proto musela být syntetická strategie pozměněna a místo dříve uvažovaného 1,6-bis(trimethylamonium)diamantan-dijodidu byl syntetizován 1,6-bis(dimethylamonium)diamantan-dihydrojodid, čímž bylo vyřešeno sterické pnutí při zachování kladně nabitých dusíkových atomů. Při zkoumání komplexace s CB[7] v sodnofosfátovém pufru byla zjištěna překvapivě nízká hodnota asociační konstanty ($K_a = 6,9 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$). Autoři toto zjištění zdůvodňují nevhodnými geometrickými parametry a z toho plynoucího horizontálně orientovaného „uložení“ diamantanového derivátu v kavitě CB[7]. Zatímco ve vertikální poloze vykazuje diamantanový motiv vůči CB[7] ideální rozměry, tak v horizontální poloze dochází k podstatnému namáhání vnitřní stěny makrocycly. Pro přijatelnější rozměry kavity byl jako potenciálně vhodnější hostitel zvolen cucurbit[8]uril. U komplexu 1,6-bis(dimethylamonium)diamantan@CB[8] (**Obrázek 31**)

v sodnofosfátovém pufru byla zjištěna asociační konstanta $K_a = 5,7 \cdot 10^{14} \text{ M}^{-1}$, což se blíží hodnotě asociační konstanty axiálně 4,9-disubstituovaného diamantanu s CB[7]. Pro srovnání, komplex 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[8] dosahuje v sodnofosfátovém pufru hodnoty asociační konstanty $K_a = 2,0 \cdot 10^{12} \text{ M}^{-1}$. Na rozdíl od axiálně substituovaného diamantanu poloha horizontálně orientovaného diamantanu neumožňuje dokonale vyplnit kavitu makrocyklu. Také ztráta jedné methylové skupiny omezuje množství vodíkových interakcí mezi portály makrocyklu a hostující molekulou. Nicméně, i přes tyto skutečnosti poskytují ekvatoriálně substituované diamantany obdivuhodně vysoce stabilní komplexy s CB[8].

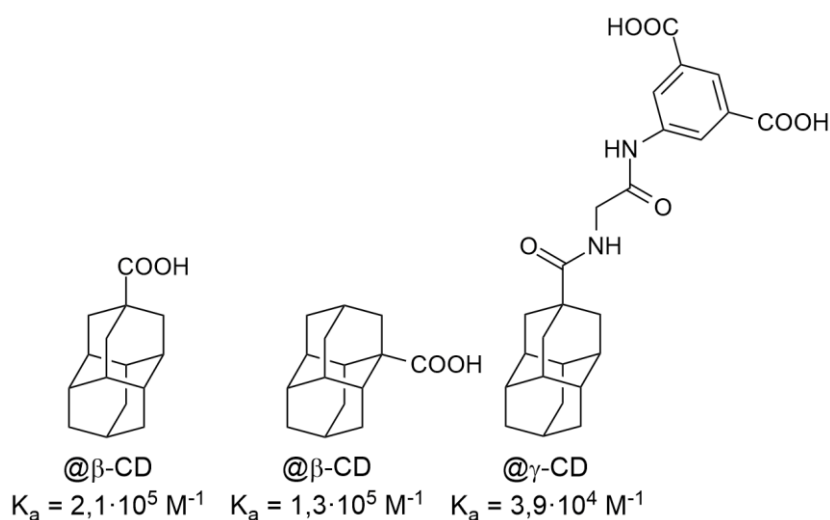


Obrázek 31: Komplex 1,6-bis(dimethylamonium)diamantan@CB[8].¹³⁶

2.3 Komplexy derivátů na bázi diamantanu s cyklodextriny

Cyklodextriny, především β - a γ -cyklodextrin, představují další vhodné makrocykly pro tvorbu komplexů typu hostitel–host s ligandy odvozenými od diamantanu. Drtivá většina derivátů diamantanu tvoří s cyklodextrinovými makrocykly inkluzní komplexy se stechiometrií 1:1, jako tomu je i v případě cucurbit[n]urilů. Stabilitu komplexu s lipofilním diamantanovým motivem opět významně ovlivňuje hydrofobní povaha cyklodextrinových kavit. Oproti tomu absence polárních karbonylových skupin na portálu makrocyklů minimalizuje vliv ion–dipólových interakcí na stabilizaci komplexu. V případě cyklodextrinů závisí výsledná stabilita komplexu především na velikost hosta, který by měl ideálně co nejefektivněji vyplnit kavitu makrocyklu a tím maximalizovat disperzní interakce, a také schopnost desolvatovat kavitu hostitele od molekul vody, které se v ní v nekomplexovaném stavu nachází.¹³⁸

Pro účely zkoumání inkluzních komplexů s β - a γ -cyklodextriny syntetizovala výzkumná skupina profesora Ravooa v roce 2012 různě monosubstituované karboxylové deriváty na bázi diamantanu.¹³⁹ Výsledky ukázaly, že axiálně substituovaná molekula diamantan-4-karboxylové kyseliny poskytla s β -CD ve vodě stabilní komplex ($K_a = 2,1 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$) a komplex ekvatoriálně substituované diamantan-1-karboxylové kyseliny s β -CD vykazoval velice podobnou hodnotu konstanty stability ($K_a = 1,3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$) (**Obrázek 32**). Rozměry kavity β -CD jsou ideální pro komplexaci diamantanového motivu a minimální rozdíl mezi hodnotami konstanty stability ekvatoriálního a axiálního derivátu může znamenat, že vodíkové interakce karboxylové skupiny s portály makrocyklu poskytují dostatečnou podporu pro relativně vysokou stabilizaci komplexu. Na orientaci diamantanové klece v kavitě cyklodextrinů ale záleží v případě γ -CD. Žádné zkoumané axiálně substituované ligandy nevytvářely komplexy s γ -CD. V případě ekvatoriálně substituovaných ligandů byl pozorován pouze vznik komplexu γ -CD s diamantanem substituovaným objemnější skupinou kyseliny isoftalové ($K_a = 3,9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) (**Obrázek 32**).

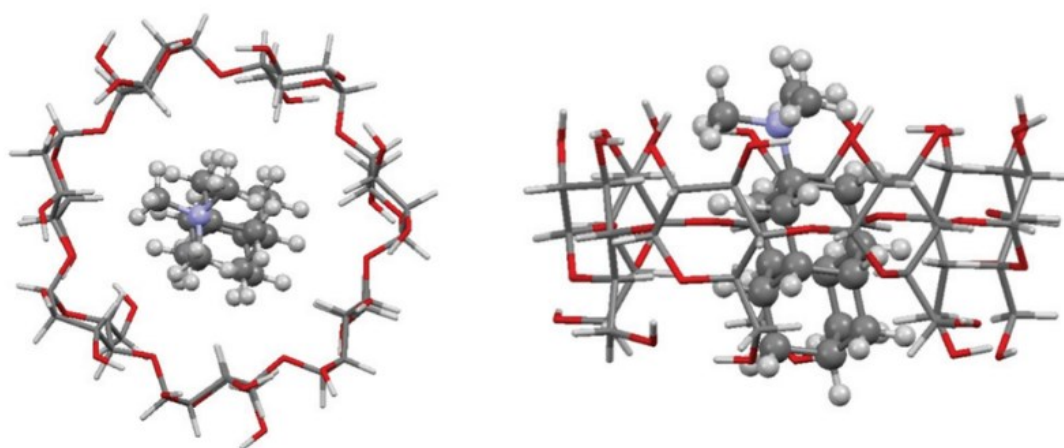


Obrázek 32: Diamantankarboxylové ligandy a hodnoty asociačních konstant při jejich komplexaci s cyklodextriny.

Dále se výzkumná skupina profesora Ravooa zabývala studiem supramolekulárního chování monosubstituovaných aminoderivátů diamantanu.¹⁴⁰ Axiálně i ekvatoriálně substituované aminoderiváty diamantanu poskytovaly méně stabilní komplexy než jejich karboxylové analogy. Pomocí NMR titrace ve fosfátovém pufru (pH 7,2) byly stanoveny hodnoty asociačních konstant pro komplexy 1-aminodiamantan@ β -CD ($K_a = 2,8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) a 4-aminodiamantan@ β -CD ($K_a = 1,4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$). Rozdíl hodnoty asociační konstanty o dva

řády mezi axiálně a ekvatoriálně substitovanými aminodiamantany je opět způsoben rozdílnou orientací ligandu v kavitě makrocyklu. Podobný trend byl pozorován také u derivátů s adamantanovým motivem. Toto si autoři vysvětlují tím, že karboxylová funkční skupina pravděpodobně vytváří silnější vodíkové interakce s cyklodextrinovými portály, než skupina aminová. Oproti předchozí studii byly pozorovány komplexy karboxylových derivátů i aminových derivátů s γ -CD, avšak s hodnotami asociační konstanty v řádu 10^3 – 10^4 . Dále bylo zkoumáno supramolekulární chování axiálně disubstituovaného diaminodiamantanu, který tvořil velmi málo stabilní komplex s β -CD s naměřenou hodnotou asociační konstanty $K_a = 2,4 \cdot 10^2 \text{ M}^{-1}$. V případě γ -CD vznik supramolekulárního komplexu nebyl pozorován vůbec. Za zmínku také stojí, že v případě komplexu typu 1-triamantanylkarboxylová kyselina@ β -CD byla metodou ITC stanovena stechiometrie v poměru 1:2 a hodnota asociační konstanty činila $K_a = 2,9 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. Z uvedeného plyne, že molekula triamantanu je dostatečně objemná pro navázání dvou jednotek β -CD.

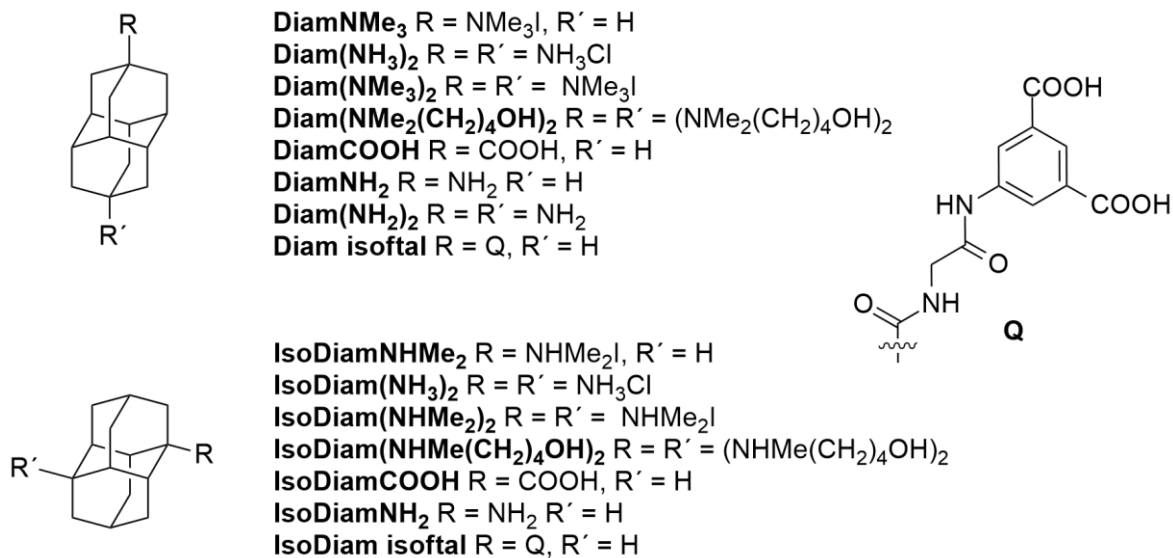
Mezi zajímavé práce zabývající se studiem tvorby supramolekulárních komplexů kvarterních amoniových solí na bázi diamantanu s cyklodextriny, lze zařadit také studii výzkumné skupiny doktorky Šekutor publikovanou v roce 2022.⁶⁶ Pro účely výzkumu byly syntetizovány dva ligandy s adamantanovým motivem, a sice 4-trimethylamoniumdiamantan-jodid a 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan-dijodid. Oba byly v předchozí podkapitole popsány jakožto ideální hostující molekuly pro tvorbu komplexů s cucurbit[7]urilem. Ve vodném roztoku byla pozorována tvorba komplexu 4-trimethylamoniumdiamantanu jak s β -CD ($K_a = 9,5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$), tak také s γ -CD ($K_a = 2,3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$). Ideálně objemná adamantanová klec vyplní kavitu β -CD a svou lipofilní povahou přispěje k vytěsnění vysokoenergetických molekul vody z dutiny makrocyklu. Při komplexaci s γ -CD již není prostor kavity makrocyklu ideálně vyplněn, a proto je stabilita předmětného komplexu přibližně o dva řády nižší. Další z faktorů ovlivňujících vyšší stabilitu komplexu daného ligandu s β -CD jsou polární interakce vznikající mezi portálem makrocyklu a methylovými skupinami navázanými na atom dusíku ligandu. Na vypočteném modelu komplexu pomocí metody CPCM (z angl. conductor-like polarizable continuum model) (**Obrázek 33**) lze také pozorovat mírné naklonění ligandu v kavitě makrocyklu, což způsobuje narušení výchozí symetrie hostitele.



Obrázek 33: Struktura komplexu 4-trimethylammoniumdiamantán@β-CD navržená pomocí metody CPCM.⁶⁶

Značná pozornost byla rovněž věnována studiu tvorby supramolekulárních komplexů 4,9-bis(trimethylammonium)diamantánu s β- a γ-cyklodextrinem. Držitel doposud nejvyšší hodnoty vazebné konstanty s CB[7] však s těmito cyklodextrinovými makrocikly nevykazoval žádné interakce. Pro vyloučení pomalé kinetiky inkluze byly roztoky ligandu a makrociklů průběžně monitorovány po dobu několik měsíců, avšak bez jakékoliv změny (směrem k tvorbě komplexu). Zdá se, že přítomnost dvou trimethylamoniových skupin na atomech uhlíku C4 a C9 diamantanové klece není pro vznik komplexů s cyklodextriny výhodná. Zatímco při komplexaci s cucurbit[*n*]urily se na finální stabilizaci komplexu obě skupiny podílejí, tak při interakci s cyklodextriny vznik komplexu znesnadňují. Autoři tento jev připisují právě přítomnosti dvou permethylovaných amoniových skupin. Inkluze disubstituovaného derivátu zahrnuje významně nepříznivou desolvataci druhé kladně nabitě amoniové skupiny, která musí prostoupit hydrofobní dutinou makrociklu. Tuto energeticky nevýhodnou inkluzi mohou také znesnadňovat vznikající hydrofobní interakce mezi kavitou cyklodextrinu a diamantanovou klecí. Vzniká tedy jistá energetická bariéra, kterou není formující se komplex schopen překonat. Autoři se shodují s autory předešle zmíněné publikace,¹³⁹ že deriváty diamantánu s dikationtovým charakterem jsou sice více než vhodné hostující molekuly pro tvorbu komplexů s cucurbit[*n*]urily, ale při interakci s cyklodextriny tvoří buďto komplexy s velice nízkou hodnotou asociační konstanty, nebo ke vzniku inkluzních komplexů vůbec nedochází.

Na závěr této kapitoly si dovolím uvést přehled doposud známých komplexů ligandů na bázi diamantánu (**Obrázek 34**) s cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny (**Tabulka 3**).



Obrázek 34: Přehled doposud popsaných ligandů na bázi diamantanu.

Tabulka 3: Přehled asociačních konstant komplexů ligandů na bázi diamantanu s CD a CB[n].

	β -CD [M ⁻¹]	γ -CD [M ⁻¹]	CB[7] [M ⁻¹]	CB[8] [M ⁻¹]	citace
DiamNMe₃	$2,5 \cdot 10^4$ ^a	$2,3 \cdot 10^3$ ^a	$(8,0 \pm 1,9) \cdot 10^{11}$ ^b	$(2,7 \pm 0,7) \cdot 10^{12}$ ^b	66,140
Diam(NH₃)₂	NA ^f	NA ^f	$(1,3 \pm 0,3) \cdot 10^{11}$ ^b	$(8,3 \pm 2,3) \cdot 10^{11}$ ^b	130
Diam(NMe₃)₂	ND ^g	ND ^g	$(1,9 \pm 0,4) \cdot 10^{15}$ ^b $7,2 \cdot 10^{17}$ ^c	$(2,0 \pm 0,6) \cdot 10^{12}$ ^b	66,140
Diam (NMe₂(CH₂)₄OH)₂	NA ^f	NA ^f	$(1,9 \pm 0,4) \cdot 10^{15}$ ^b	$(1,3 \pm 0,3) \cdot 10^{13}$ ^b	136
DiamCOOH	$2,1 \cdot 10^5$ ^c	ND ^g	NA ^f	NA ^f	138
DiamNH₂	$1,4 \cdot 10^5$ ^d	$2,2 \cdot 10^3$ ^d	NA ^f	NA ^f	139
Diam(NH)₂	$2,4 \cdot 10^2$ ^d	$1,8 \cdot 10^3$ ^e	NA ^f	NA ^f	139
Diam isoftal	$2,9 \cdot 10^5$ ^c	ND ^f	NA ^f	NA ^f	138
IsoDiamNHMe₂	NA ^f	NA ^f	$6,4 \cdot 10^2$ ^b	$(7,8 \pm 0,8) \cdot 10^{13}$ ^b	136
IsoDiam(NH₃)₂	NA ^f	NA ^f	$2,0 \cdot 10^3$ ^b	$(3,3 \pm 0,8) \cdot 10^{13}$ ^b	136
IsoDiam(NHMe₂)₂	NA ^f	NA ^f	$6,7 \cdot 10^2$ ^b	$(5,7 \pm 1,5) \cdot 10^{14}$ ^b	136
IsoDiam (NHMe(CH₂)₄OH)₂	NA ^f	NA ^f	$1,9 \cdot 10^2$ ^b	$(9,2 \pm 2,4) \cdot 10^{14}$ ^b	136
IsoDiamCOOH	$1,3 \cdot 10^5$ ^c	ND ^g	NA ^f	NA ^f	138
IsoDiamNH₂	$2,8 \cdot 10^3$ ^d	$6,5 \cdot 10^3$ ^d	NA ^f	NA ^f	139
IsoDiam isoftal	$4,1 \cdot 10^4$ ^c	$3,9 \cdot 10^4$ ^c	NA ^f	NA ^f	138

^a ITC (H₂O), ^b ¹H NMR titrace (sodnofosfátový pufr, pH 4,74), ^c ¹H NMR titrace (H₂O), ^d ¹H NMR titrace (fosfátový pufr, pH 7,2) ^e ITC (acetátový pufr, pH 4,5), ^f nedekováno, ^g neanalyzováno

II. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A VYBAVENÍ

Použitá rozpouštědla a činidla byla získána z komerčních zdrojů a byla používána bez další úpravy, není-li uvedeno jinak. Výchozí diamantan byl pro účely této práce získán ze zásob výzkumné skupiny.

Teploty tání (t_f) uvedené v diplomové práci byly měřeny na Koflerově bloku a nejsou korigovány. Tenkovrstvá chromatografie (TLC) vyžívaná pro monitorování reakcí a zjišťování čistoty produktů byla prováděna na deskách typu Alugram Sil G/UV₂₅₄ firmy Macherey-Nagel. Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel od firmy Macherey-Nagel. Jako mobilní fáze byla použita směs petrolether/ethyl-acetát v poměrech (4:1 nebo 2:1, v/v), chloroform/petrolether (7:1, v/v), případně čistý ethyl-acetát.

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

Měření spekter nukleární magnetická resonance byla prováděna na přístroji JEOL JNM-ECZ 400R/S3 pracujícím při frekvenci 399,78 MHz (¹H) a 100,53 MHz (¹³C). Chemické posuny v ¹H a ¹³C NMR spektrech jsou uváděny v jednotkách ppm. Jako interní standardy byla používána rozpouštědla ¹³C $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 39,59$ ppm, ¹H: $\delta(\text{DMSO-}d_5) = 2,50$ ppm a $\delta(\text{D}_2\text{O}) = 4,75$ ppm. Parametry 2D-ROESY NMR experimentů byly následující: spinlock strength = 3 kHz; mixing time = 400 ms; počet skenů = 4; teplota = 303 K; offset 4,66 ppm/69 dB. Použitá rozpouštědla byla získána z komerčních zdrojů a byla používána bez další úpravy. Pro účel interpretace vodíkových spekter byly využity následující zkratky: s (singlet), d (dublet), t (triplet), m (multiplet).

K měření na ITC přístroji byl použit izotermální titrační mikrokolorimetr VP-ITC, firmy MicroCal. Mikrokolorimetr a jeho měřicí část zahrnuje automatickou mikropipetu o objemu 295 μl . Dalšími dvěma částmi jsou referenční (srovnávací) a reakční (měřicí) cely ve tvaru mince o objemu 1,4438 ml. Teplota obou cel byla po celou dobu experimentu počítačově udržována na 30 °C. Experiment byl vyhodnocen v programu ORIGIN 7.0 s matematickým modelem („One set of Sites“) pro vyhodnocení reakční stechiometrie (n), vazebnou konstantu (K), enthalpii (ΔH) a entropii (ΔS). Vzorky byly před měřením odplyněny na odplyňovacím přístroji ThermoVac od firmy MicroCal.

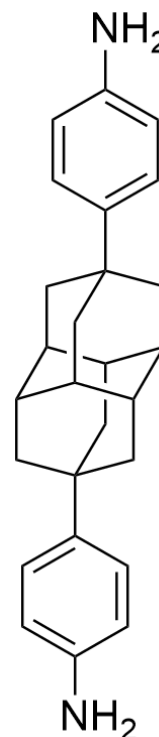
ESI-MS experimenty byly prováděny na hmotnostním spektrometru s iontovou pastí amaZon X (Bruker Daltonics) za použití elektrospreje jako iontového zdroje. Měření byla prováděna v pozitivním skenovacím módu. Do iontového zdroje byly vzorky přiváděny v podobě roztoku kovovou kapilárou při konstantním průtoku $3 \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1}$. Ostatní parametry byly následující: a) samotný ligand: koncentrace $0,5 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$, rozpouštědlo MeOH/H₂O (1/1, v/v), napětí na kapiláře 4,2 kV, napětí na konci kapiláry 140 V, teplota sušícího plynu 220 °C, průtok sušícího plynu $6 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$, tlak rozprašovacího plynu 55,16 kPa; b) hostitel–host komplex: koncentrace ligandu $12,5 \mu\text{M}$, koncentrace makrocyclu 12,5 nebo $37,5 \mu\text{M}$, rozpouštědlo H₂O, napětí na kapiláře 4,0 kV, napětí na konci kapiláry 0–140 V, teplota sušícího plynu 300 °C, průtok sušícího plynu $6 \text{ dm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$, tlak rozprašovacího plynu 206,84 kPa. Jako sušící a rozprašovací plyn byl použit dusík. Tandemová hmotnostní spektra byla, po izolaci vybraného iontu, měřena za pomoci kolizí indukované disociace (CID), přičemž jako kolizní plyn bylo použito helium.

Dokováním za použití softwaru AutoDock Vina (verze 1.2.3), případně XTB dokovacího modulu (software XTB verze 6.6.0) byl vytvořen soubor binárních i ternárních komplexů. Devět nejlépe hodnocených struktur (dle predikované vazebné energie – ΔG_{bind}) bylo dále optimalizováno pomocí semiempirické DFT „tight binding“ kvantované mechaniky metodou GFN2-xTB (software XTB verze 6.6.0), přičemž byly zahrnuty efekty H₂O jako implicitního rozpouštědla s použitím ALPB modelu. Vybrané optimalizované struktury byly dále optimalizovány pomocí DFT B97-3c/def2-mTZVP s disperzní korekcí D3BJ (software ORCA verze 5.0.4) s použitím implicitního rozpouštědla (CPCM). Pro kontrolu, zda se struktury opravdu nachází v lokálním minimu byla vypočtena vibrační spektra a kontrolována na imaginární frekvence.

4 PROVEDENÉ SYNTÉZY

4.1 Redukce 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu

Byla vytvořena suspenze 100 mg (0,229 mmol) 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu a 0,7 g (10,707 mmol) práškového zinku v 5 cm³ dichlormethanu. Do baňky obsahující tuto suspenzi a magnetické míchadlo bylo přidáno 1,5 cm³ kyseliny octové. Baňka byla opatřena zpětným chladičem a umístěna do olejové lázně, temperované na 100 °C. Reakce probíhala za stálého míchání a průběžného monitorování pomocí TLC (doplnit mobilní fázi). Po spotřebování výchozí látky (přibližně po třech hodinách) byla reakční směs ochlazená na pokojovou teplotu. Následně byl obsah reakční baňky přefiltrován za sníženého tlaku přes Büchnerovu nálevku. Filtrát byl následně zneutralizován 5% roztokem Na₂CO₃. Po zneutralizování byl filtrát převeden do dělicí nálevky a extrahován dichlormethanem (3 × 10 cm³). Spojené organické podíly byly sušeny nad síranem sodným po dobu 16 hodin. Následně bylo sušidlo odfiltrováno a rozpouštědlo odpařeno na rotační vakuové odparce.



4,9-bis(4-aminofenyl)diamantan (5)

Titulní látka byla získána v podobě narůžovělého krystalického prášku ve výtěžku 82 %.
Teplota tání (t_f): 274–278 °C; t_f^{lit} : 316–318 °C¹⁴¹

IR (KBr): 3373 (w), 2911 (s), 2886 (s), 2847 (m), 1620 (m), 1516 (s), 1268 (w), 825 (w), 701 (w), 536 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (DMSO-*d*₅, 400 MHz): δ 1,80 (s, 12H, CH₂(DiAd)); 1,86 (s, 6H, CH(DiAd)); 4,77 (s, 4H, NH₂); 6,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H, Ph); 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 4H, Ph) ppm.

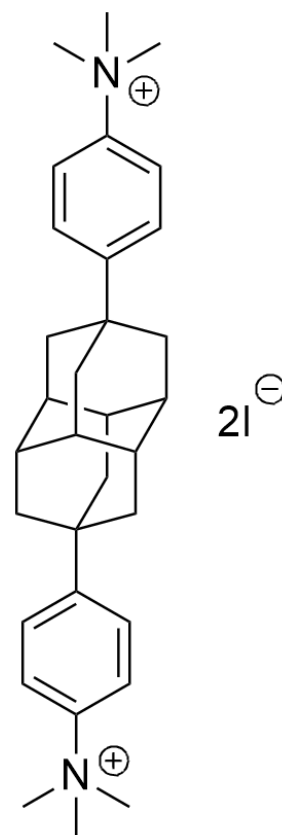
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 32,7; 37,0; 43,3; 113,7; 125,1; 128,0; 137,6; 146,0 ppm.

ESI-MS (pos.) m/z (%) 371,2 [M+H]⁺ (100 %).

Spektrální charakteristiky IR, ¹H NMR a ¹³C NMR jsou v souladu s literaturou.¹⁴¹

4.2 Kvarternizace 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantanu

Do reakční baňky bylo přidáno 250 mg (0,677 mmol) 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantanu, 568 mg (6,761 mmol) Na_2HCO_3 a 25 cm^3 methanolu. Do reakční baňky bylo následně vloženo magnetické míchadlo a za stálého míchání bylo přikapáno 0,63 cm^3 (10,152 mmol) jodmethanu. Následně byla reakční baňka profouknuta argonem, opatřena zpětným chladičem a v olejové lázni, temperované na 100 °C, byla reakční směs ponechána refluxovat. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC s využitím směsi chloroform/petrolether (7:1, v/v), jako mobilní fáze. Po 24 hodinách bylo přidáno 0,1 cm^3 (1,606 mmol) jodmethanu. Po 48 hodinách byla reakce ukončena a reakční směs byla profoukána vzduchem do úplného odpaření rozpouštědla. Následně byla reakční baňka promyta teplým acetonem a suspenze odfiltrována za sníženého tlaku na Büchnerově nálevce. Získané pevné podíly byly následně promyty chloroformem a ponechány vysušit. Poté byly rozpuštěny v ethanolu, vzniklá suspenze byla přefiltrována přes syringe filtr a z filtrátu byl ethanol odpařen na rotační vakuové odparce.



4,9-bis(4-trimethylamoniumfenyl)diamantan-dijodid (6)

Titulní látka byla získána v podobě nažloutlého krystalického prášku ve výtěžku 12 %.

Teplota tání (t_f): >350 °C

IR (KBr): 3442 (s), 2909 (s), 2887 (s), 2872 (s), 2850 (m), 1510 (w), 1462 (w), 1396 (w), 844 (m), 572 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (D_2O , 400 MHz): δ 2,02 (s, 12H, $\text{CH}_2(\text{DiAd})$); 2,05 (s, 6H, $\text{CH}(\text{DiAd})$); 3,66 (s, 18H, (N- CH_3)); 7,76 (d, $J = 9,2$ Hz, 4H, Ph); 7,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 4H, Ph) ppm.

^{13}C NMR (D_2O , 100 MHz): δ 36,9; 42,7; 57,2; 57,56; 119,4; 127,3 ppm.

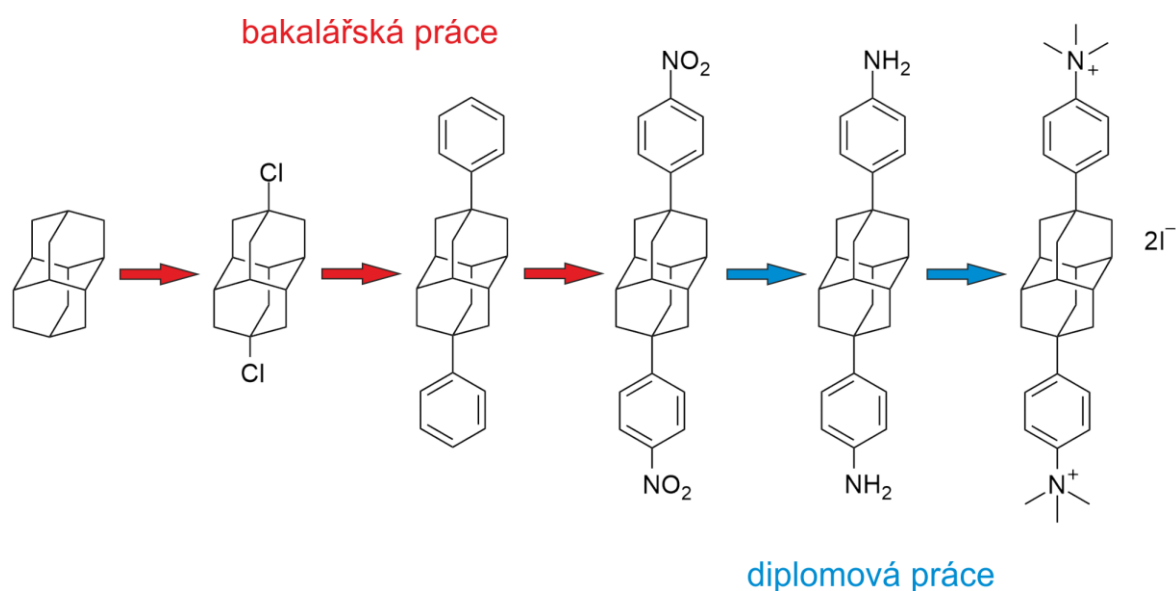
ESI-MS (pos.) m/z (%) 288,0 [M^{2+}] $^{2+}$ (100 %).

Molekula nebyla v literatuře nikdy dříve popsána.

III. DISKUZNÍ ČÁST

5 ÚVOD DO DISKUZNÍ ČÁSTI

Předložená diplomová práce navazuje na moji bakalářskou práci, jejímž původním cílem bylo syntetizovat ligand na bázi 4,9-disubstituovaného diamantanu. S ohledem na potíže vyvstanuvší při čtvrtém syntetickém kroku, a částečně také díky v té době přijatým protikoronavirovým opatřením, se bohužel nepodařilo vytčeného cíle dosáhnout. Hlavním motivem této práce tedy bylo úspěšně dokončit navrženou syntetickou cestu (**Obrázek 35**), izolovat uvažovaný ligand v dostatečném množství a požadované čistotě, a prozkoumat jeho supramolekulární chování vůči dvěma typům makrocyclických sloučenin, kterými jsou cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny.



Obrázek 35: Ilustrace strategie při syntéze uvažovaného ligandu.

Jako finální produkt navržené syntetické strategie byl uvažován axiálně 4,9-disubstituovaný diamantanový motiv s navázanými fenylovými kruhy obsahujícími v poloze *para* methylovými skupinami kvarternizované atomy dusíku. Z důvodu zachování symetrie molekuly diamantanu byl zvolen právě axiálně substituovaný derivát. Podle publikovaných studií totiž dosahují axiálně substituované ligandy na bázi diamantanu vyšších hodnot konstanty stability než deriváty substituované ekvatoriálně.

V literatuře již bylo popsáno supramolekulární chování podobného derivátu,⁶⁵ který nám byl při navrhování struktury našeho ligandu inspirací. Konkrétně se jednalo o 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan-dijodid, jehož komplex s cucurbit[7]urilem ve vodě

dosáhl doposud nejvyšší zaznamenané hodnoty asociační konstanty ($K_a = 7,2 \cdot 10^{17}$). Naproti tomu vznik komplexu s β - a γ -CD nebyl u tohoto ligandu pozorován vůbec.

Na základě literární rešerše byla navržena syntetická strategie, na jejímž konci by měl být izolován axiálně disubstituovaný diamantanový ligand. Z výchozího diamantanu byl nejprve radikálovou chlorací a následnou Friedelovou–Craftsovou alkylací připraven 4,9-disubstituovaný fenylový derivát diamantanu. Jako spolehlivý způsob připojení atomu dusíku do polohy *para* fenylového kruhu byla zvolena elektrofilní aromatická substituce, konkrétně nitrace. Dále přicházela v úvahu redukce nitroskupin na aminoskupiny, což se nakonec ukázalo jako relativně problematické, nikoliv však nepřekonatelné. Redukce za přítomnosti železa s kyselinou chlorovodíkovou, ani katalytická hydrogenace totiž neposkytly požadovaný produkt. Mým primárním úkolem v rámci zpracování této práce tedy bylo nalézt podmínky vedoucí k redukci nitroskupin na skupiny primární aminové a tyto v posledním kroku podrobit kvarternizaci.

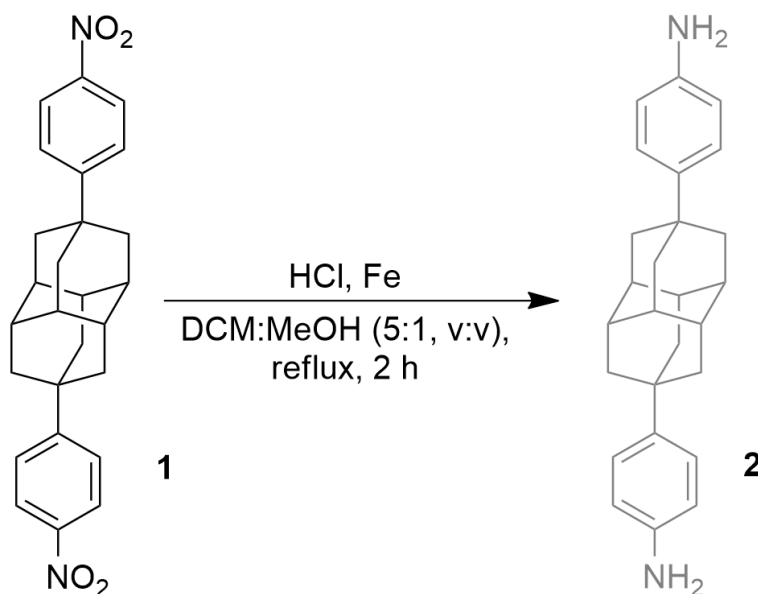
Hlavním cílem ovšem bylo, po úspěšně realizované syntéze, prozkoumat co možná nejdůležitěji vliv fenylových motivů na supramolekulární chování nově připraveného ligandu na bázi diamantanu, a to nejen v roztoku pomocí nukleární magnetické rezonance a izotermální titrační mikrokolorimetrie, ale také v plynné fázi za použití hmotnostní spektrometrie.

Získané výsledky týkající se syntézy a supramolekulárního chování předmětného ligandu budou komentovány v níže uvedených kapitolách.

6 PROVEDENÉ SYNTÉZY

6.1 Redukce 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu

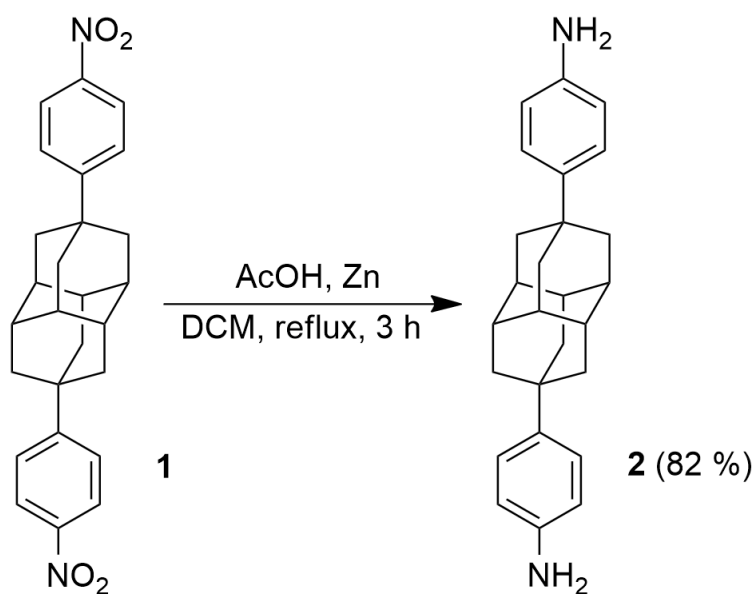
První kroky při pokusech o redukci sloučeniny **3** vedly k využití železa a kyseliny chlorovodíkové v prostředí methanolu. Tato redukční cesta ovšem neposkytla požadovaný produkt, proto bylo přistoupeno k pokusu o katalytickou hydrogenaci za přítomnosti Pd/C jako katalyzátoru. Tato syntetická cesta se ovšem také ukázala jako slepá. Pro již v pořadí třetí pokus o redukci nitroskupin na aminoskupiny bylo využito opět železa a kyseliny chlorovodíkové. Ačkoliv se již dříve tato kombinace ukázala jako neúčinná, domnívali jsme se, že by to mohlo být z důvodu špatné rozpustnosti výchozího nitroderivátu **1** v methanolu. Proto byla redukce provedena ve směsi dichlormethan/methanol (5/1, v/v), a to z toho důvodu, že výchozí nitroderivát vykazoval relativně dobrou rozpustnost právě v dichlormethanu (**Obrázek 36**).



Obrázek 36: Pokus o redukci 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu.

Reakční směs byla ponechána refluxovat a průběh reakce byl pravidelně (každých 30 minut) monitorován pomocí TLC. Ani po dvou hodinách nebyl pozorován vznik jakéhokoliv produktu. Jelikož jsme si chtěli být výsledkem jisti, byly z reakční směsi odebrány vzorky pro provedení spektrálních analýz. V ¹H NMR spektru nebyly pozorovány signály charakteristické pro primární aminy a ani získané IR spektrum redukci nitroskupin na aminoskupiny nepotvrdilo.

Další možnou cestou vedoucí k přípravě uvažovaného aminu byla redukce za přítomnosti zinku a kyseliny octové. Tato možnost byla navržena již dříve, ale po negativním výsledku zkoušky rozpustnosti výchozího nitroderivátu v kyselině octové od ní upuštěno. Předchozí neúspěchy nás ale přinutili vyzkoušet i možnost této redukční cesty. V literatuře¹⁴² byl popsán syntetický postup redukce aromatických nitroderivátů na aminoderiváty, který byl pro účely této práce modifikován (**Obrázek 37**) a jako rozpouštědlo byl využit dichlormethan, ve kterém se výchozí látka v malém množství prokazatelně rozpouští.



Obrázek 37: Redukce 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu.

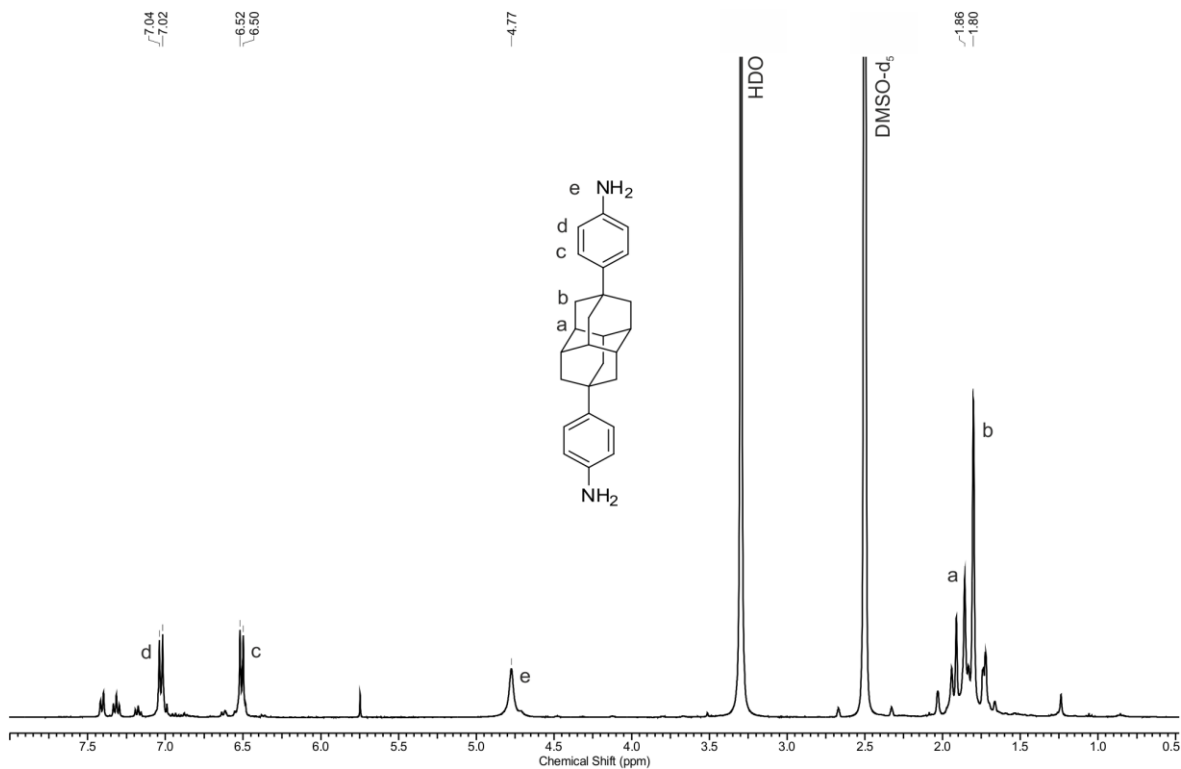
Reakční směs byla opět refluxována a průběh reakce byl monitorován pomocí TLC. Po uplynutí tří hodin byl sice na chromatografické vrstvě pozorován minoritní výskyt výchozí látky, avšak jako majoritní byla pozorována skvrna zůstávající na startu TLC, což naznačovalo přítomnost aminového derivátu (s ohledem na pH reakční směsi v podobě hydrochloridu). Obsah reakční baňky byl extrahován do čistého dichlormethanu, který byl, po vysušení nad síranem sodným, odpařen za vakua. Získaný produkt měl podobu narůžovělého prášku. V ^1H NMR spektru sice byl pozorován signál s charakteristickým posunem pro primární aminoskupiny, avšak jeho integrální intenzita a přítomnost jiných neidentifikovatelných signálů byla dostatečně přesvědčivým důkazem o tom, že se ve směsi nachází i určitý podíl výchozí látky a jiných vedlejších produktů.

Na tomto místě se jeví jako vhodné podotknout, že od úvodní chlorace nebyla provedena „dokonalá“ purifikace žádného ze získaných produktů (ačkoliv byla vyvinuta maximální

snaha, nikdy se nepodařilo nalézt chromatografický systém zaručující separaci všech ve směsi se vyskytujících molekulárních entit). Již dříve bylo prokázáno, že se ve směsi produktů radikálové chlorace nacházel monochlorovaný derivát, a tudíž se pravděpodobně bude nacházet v tomto kroku jako vedlejší produkt také monosubstituovaný 4-(4-nitrofenyl)diamantan. Bylo tedy opět přistoupeno k pokusu o separaci směsi produktů redukce pomocí sloupcové chromatografie. Jako mobilní fáze byla použita směs ethylacetát:petrolether (1:1, v:v). Izolovány byly dvě frakce (dle TLC), jejichž ^1H NMR spektra se však nijak zásadně nelišila.

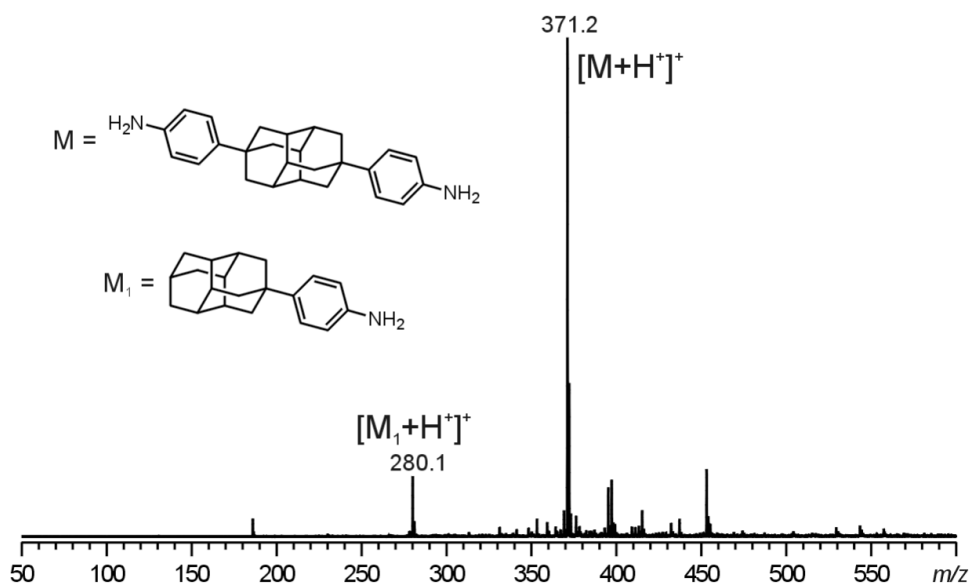
Dalším pokusem o dosažení vyšší efektivity při redukci nitroderivátu bylo použití většího množství redukčních činidel, konkrétně v pětinasobném molárním přebytku. Ostatní podmínky reakce zůstaly beze změny. Průběh syntézy byl opět monitorován pomocí TLC a jako v předchozím případě byl po 3 hodinách prokázán majoritní výskyt produktu. Po zpracování reakční směsi a odpaření rozpouštědla byl izolován narůžovělý krystalický prášek ve výtěžku 82 %.

Na **Obrázku 38** je znázorněno ^1H NMR spektrum, které pomohlo navrhnout strukturu toliko kýženého diaminoderivátu **2**. V alifatické oblasti je možné pozorovat signály charakteristické pro atomy vodíku CH_2 (1,80 ppm) a CH (1,86 ppm) diamantanového skeletu. V aromatické oblasti dominovaly dva dublety s chemickými posuny 6,51 a 7,03 ppm, které prokazatelně odpovídají *para* substituovanému benzenovému jádru. Nejdůležitější však byla přítomnost signálu s chemickým posunem 4,77 ppm odpovídajícímu atomům vodíku primárních aminoskupin. Ostatní nepopsané signály v alifatické a aromatické oblasti pravděpodobně náležejí atomům vodíku monosubstituovaného 4-(4-aminofenyl)diamantanu, nebo jiným vedlejším produktům předchozích reakcí. Dále je v příloze k nalezení i ^{13}C NMR spektrum sloučeniny **2** (**Příloha 1**). Jelikož nebyl nalezen efektivní způsob, jakým by bylo možné požadovaný produkt od nečistot separovat, bylo v syntetické cestě pokračováno opět se surovou směsí.



Obrázek 38: ^1H NMR spektrum surové směsi diaminoderivátu **2**.

Izolovaná surová směs byla analyzována rovněž pomocí ESI-MS. Ve spektru prvního řádu získaného v kladném skenovacím módu (**Obrázek 39**) byl jako dominantní pozorován jedenkrát nabitý ion o m/z 371, který byl určen jako požadovaný diaminoderivát **2** (v podobě protonované molekuly). Tento ion byl doprovázen dalším jedenkrát nabitým iontem, jehož hodnota m/z (280) odpovídá protonovanému monoaminoderivátu, čímž byla, nezávisle na NMR, jeho přítomnost v izolované směsi potvrzena.



Obrázek 39: ESI-MS surové směsi diaminoderivátu **2**.

Redukce za podmínek uvedených na **Obrázku 37** byla provedena celkem jedenáctkrát, a to vždy se stejným množstvím výchozí látky, což zabezpečilo přípravu přibližně 0,7 g diaminoderivátu **2** (obsahujícího určitý podíl nečistot v podobě monoaminoderivátu). Syntézy byly několikrát opakovány z důvodu nízké rozpustnosti nitroderivátu **1** v jakýchkoliv organických rozpouštědlech. Po přípravě dostatečného množství aminoderivátu **2** bylo přistoupeno k poslednímu kroku syntetické cesty, a sice kvarternizaci primárních aminoskupin.

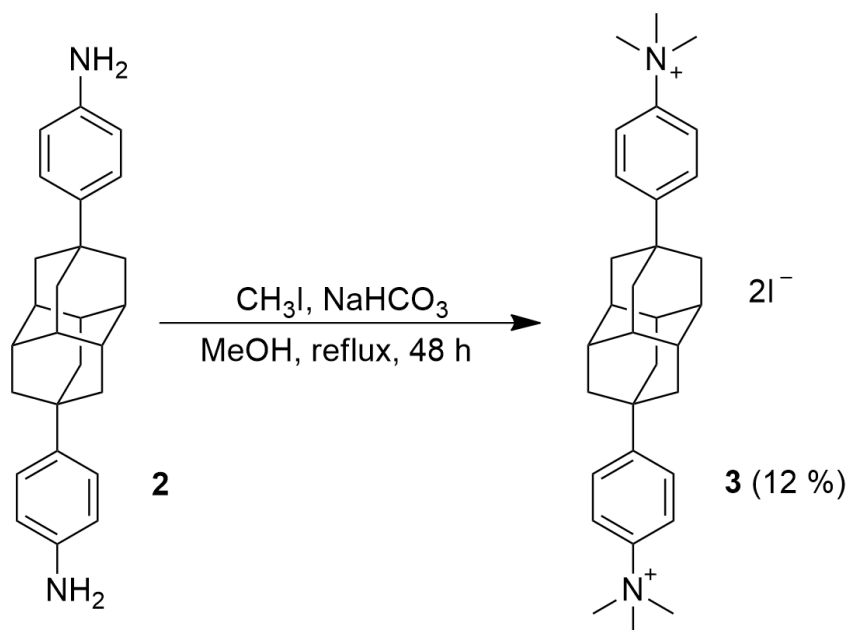
6.2 Kvarternizace 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantanu

V literatuře několikrát popsán způsob kvarternizace aminoderivátů diamantanu byl zvolena jako nejslibnější cesta, kterou by měl být připraven uvažovaný ligand **3**. Reakcí 4,9-diaminodiamantanu s jodmethanem získali autoři práce⁶⁵ požadovaný produkt ve výtěžku 77 %. Předpokládali jsme, že navázání aminoskupiny na fenylovém motivu, a nikoliv na diamantanovém skeletu, nebude mít na průběh reakce zásadní vliv.

Reakční baňka byla umístěna v olejové lázni a přes den ponechána temperovat na refluxní teplotu rozpouštědla. V noci byla temperace z bezpečnostních důvodů zastavena. Již po 24 hodinách byl pomocí TLC pozorován výskyt nové látky, pravděpodobně produktu. Kvůli stálému výskytu výchozí látky a značné těkavosti methylačního činidla bylo do reakční směsi přidáno dalších 0,1 cm³ jodmethanu. Po 48 hodinách již nebyl v reakční směsi

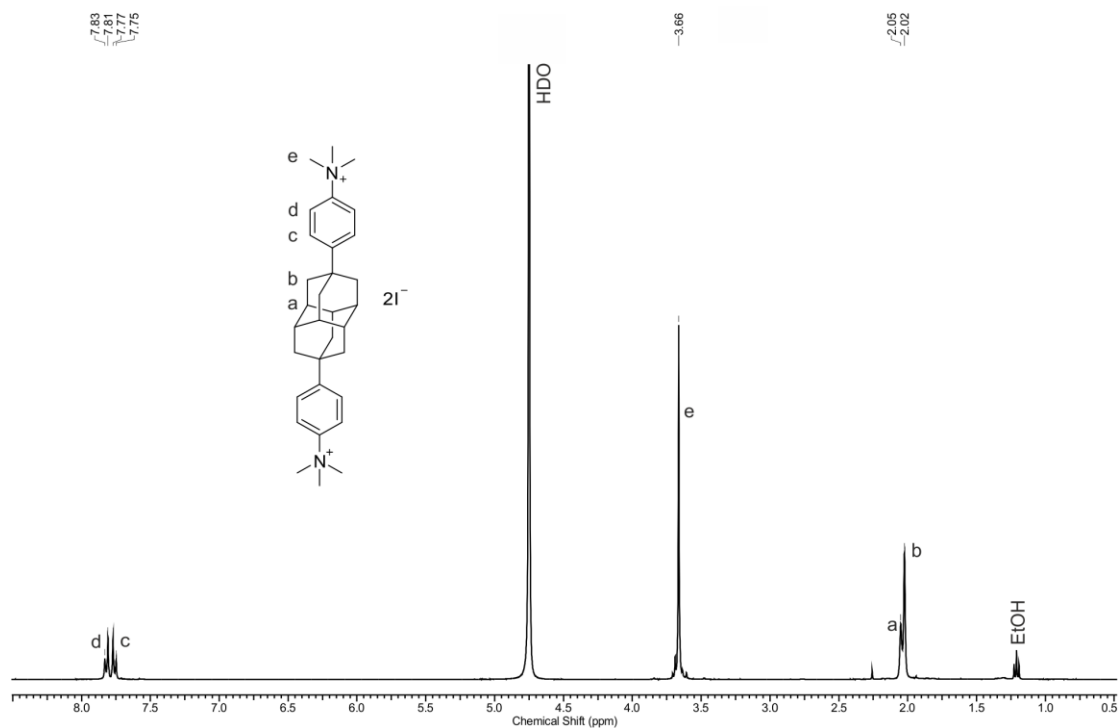
pozorován výskyt výchozí látky, a proto byla provedena izolace produktu. Reakční směs byla ponechána sušit pod proudem vzduchu do úplného odpaření rozpouštědla. Získané pevné podíly v podobě nažloutlého prášku byly promyty teplým acetonem a chloroformem a přefiltrovány za sníženého tlaku. Pevné podíly zachycené na filtračním papíře byly izolovány a podrobeny dalšímu zkoumání. ^1H NMR spektrum prokázalo majoritní přítomnost požadovaného produktu **3**, ale také se ve spektru nacházel singletový signál s posunem 3,59 ppm, který nebylo možné přiřadit žádnému z atomů vodíku ligandu **3**. Následně byla provedena také elementární analýza, jejíž výsledky poukázaly na výskyt dalších látek, především anorganického původu. Tento výsledek pak nezávisle potvrdila také kvantitativní NMR analýza. Jako potenciální příměs byl označen NaHCO_3 , který byl přidáván do reakční směsi jako neutralizační činidlo. Proto bylo využito jeho nerozpustnosti v ethanolu, ve kterém byl produkt opakovaně suspenzován. Po následné filtraci a odpaření rozpouštědla byl získán nažloutlý krystalický prášek ve výtěžku 12 % (**Obrázek 40**).

Nízký výtěžek byl nepříjemným překvapením, ale celkem tři provedené série redukcí poskytly přes 100 mg finálního ligandu, což na studium jeho supramolekulárních vlastností bohatě stačilo. Nízký výtěžek mohl být ovlivněn ztrátami, k nimž docházelo během čištění reakční směsi acetonem a chloroformem. Rozpouštědla byla tedy odpařena a získané pevné podíly podrobeny ^1H NMR analýze, která sice prokázala přítomnost požadovaného produktu **3**, ale také majoritní přítomnost dalších neidentifikovatelných látek. Spokojili jsme se tedy s menším množstvím čistého ligandu, protože problémy s purifikací produktů provázely syntetický postup už od samého začátku.



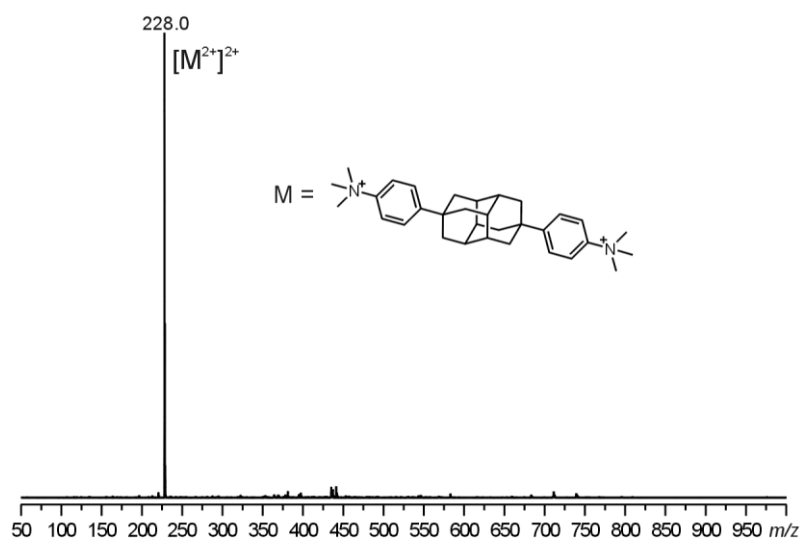
Obrázek 40: Kvarternizace 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantanu.

Následně bylo přistoupeno ke strukturní charakterizaci sloučeniny **3**. V ^1H NMR spektru (**Obrázek 41**) izolovaného produktu kvarternizace byly v aromatické oblasti pozorovány dva dublety s chemickými posuny 7,76 a 7,82 ppm, které odpovídají *para* substituovanému aromatickému jádru. V alifatické oblasti se vyskytují charakteristické signály atomů vodíku (2,02 a 2,05 ppm) diamantanového motivu. Spolu s nimi lze v oblasti 3,66 ppm pozorovat také singletový signál methylových atomů vodíku kvarternizovaných atomů dusíku. V alifatické oblasti se dále nachází triplet s chemickým posunem 1,17 ppm odpovídající atomům vodíku methylové skupiny ethanolu. Signál methylenových atomů vodíku (3,65 ppm) je skrytý za singletem kvarternizovaných methylových skupin. Signály atomů vodíku molekuly ethanolu se v ^1H NMR spektru vyskytly po rozpuštění produktu kvarternizace v ethanolu. Ani důkladné a opakované sušení nevedlo k vymizení těchto signálů ze spektra. V příloze je dále k nahlédnutí i ^{13}C NMR spektrum sloučeniny **3**.



Obrázek 41: ^1H NMR spektrum sloučeniny **3**.

Struktura sloučeniny **3** byla taktéž ověřena pomocí ESI-MS (**Obrázek 42**). Ve spektru prvního řádu získaného v pozitivním skenovacím módu dominoval ion o hodnotě 228 m/z , odpovídající dvakrát nabitě molekule **3**. Jiné signály ve spektru nebyly pozorovány.



Obrázek 42: ESI-MS sloučeniny **3**.

7 ZKOUMÁNÍ SUPRAMOLEKULÁRNÍCH VLASTNOSTÍ

Po získání dostatečného množství ligandu **3** v odpovídající čistotě bylo přistoupeno ke studiu jeho supramolekulárních vlastností. Diamantanové deriváty podobné titulnímu ligandu tvoří stabilní komplexy s CB[7] a CB[8], proto byla hlavní pozornost upřena především na tyto makrocykly. Jako další z řady hostitelských molekul, vhodných pro komplexaci diamantanové klece, byly zvoleny cykloextriny, konkrétně pak β - a γ -CD. Interakce ligandu **3** s makrocyklickými hostiteli byly zkoumány pomocí NMR titrací, izotermální titrační mikrokolorimetrie (ITC) a hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací (ESI-MS). Rovněž byly nasazeny „krystalizační experimenty“ jednotlivých směsí s cílem vypěstovat monokrystal pro rentgenovou difrakční analýzu (XRD). Pro úplnost bylo také přistoupeno k realizaci semiempirických výpočtů.

Ligand **3** nebyl izolován ve 100% čistotě, a proto bylo nutné jej pro účely analýz nejdříve standardizovat. Molární hmotnost ligandu **3** byla korigována pomocí CHNS elementární analýzy, kdy výsledná hodnota činila $874,2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Makrocyklické sloučeniny byly získány z komerčních zdrojů a jejich uváděná molární hmotnost byla následující: β -CD ($1134,98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), γ -CD ($1297,12 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$), CB[7] ($1162,96 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) a CB[8] ($1329,10 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$).

7.1 ^1H NMR titrace

^1H NMR titrace je analytická metoda, pomocí které lze studovat interakce mezi hostitelskou molekulou a ligandem. Tyto interakce se projevují změnou rozložení elektronové hustoty, což vede ke změně chemických posunů signálů hostujících a hostitelských molekul, resp. jejich částí, komplexace se účastnících. Mezi výhody ^1H NMR titrace se řadí její rychlost, díky níž lze ve výsledném spektru rozlišovat rychlou a pomalou výměnu. Hostitelské molekuly z rodiny CD zpravidla podléhají rychlé výměně, což lze ve spektru pozorovat vznikem nové sady signálů, která neodpovídá vázané ani nevázané formě komponentu. Naproti tomu pro makrocykly z rodiny CB[n] je typická pomalá výměna, což znamená, že se ve spektru vyskytují pouze signály vázané a nevázané formy komponent komplexace se účastnících.¹⁴³

Kromě toho, zda uvažovaný komplex vzniká, či nikoliv, lze ze získaných NMR spekter také odhadnout orientaci ligandu v hostitelské kavitě, tzn. navrhnout geometrii daného komplexu. Interakce s makrocyklem mění rozložení elektronové hustoty v okolí jednotlivých vodíkových atomů, což se projevuje posunem signálů k vyšším (odstínění),

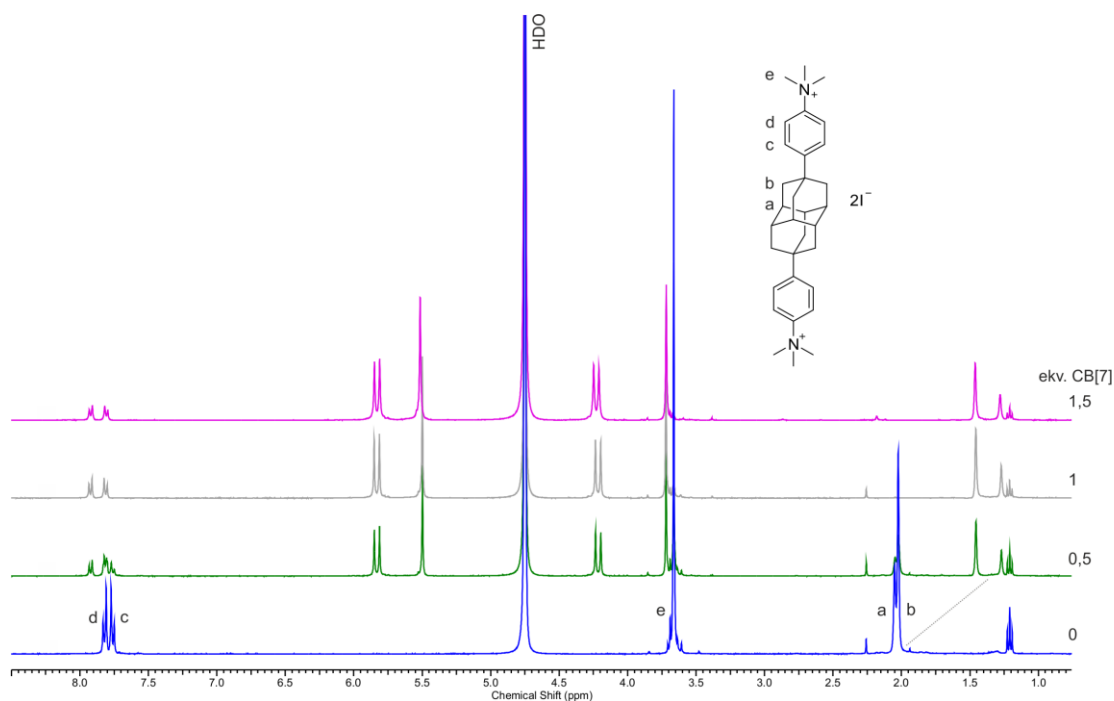
nebo k nižším hodnotám ppm (zastínění). Protony hosta, které jsou umístěny uvnitř kavity CB[*n*] jsou stíněné a vykazují posun k nižším hodnotám ppm. Oproti tomu protony, které se nachází v okolí portálu makrocyklu jsou odstíněny a posouvají se k vyšším hodnotám ppm.¹⁴⁴ Tento efekt je způsoben rozložením elektronové hustoty cucurbit[*n*]urilů, která je soustředěna především kolem portálů a kavita makrocyklu již není tak elektronově bohatá. Rozdílný vliv na posuny signálů hostujících molekul mají cyklodextriny.¹⁴⁵ Protony hosta, které se nachází v kavitě CD, jsou obvykle mírně odstíněny a ty, které jsou v kontaktu s vnější stranou makrocyklu, se v ¹H NMR spektru nachází v oblasti nižších hodnot ppm, a jsou tedy zastíněny.

¹H NMR titrace probíhaly ve většině případů v prostředí D₂O při 30 °C. Nicméně v titrace, v nichž vystupoval jako hostitelská molekula CB[8], byly prováděny v prostředí 50 mM roztoku NaCl, a to především kvůli nízké rozpustnosti CB[8] v čisté vodě. Samotná měření byla realizována takovým způsobem, že v kyvetě byl nejprve změřen 0,68 mmol roztok čistého ligandu **3**, do něhož bylo postupně pipetováno vypočtené množství roztoku makrocyklů tak, aby se jeden přírůstek rovnal 0,3 molárnímu ekvivalentu (v případě CD), resp. 0,5 (v případě CB[*n*]). Titrace byly prováděny do až do 1,5 molárního přebytku v případě CB[*n*] do 3,0 molárního přebytku v případě CD. Dalším typem experimentu bylo zkoumání chování komplexu ligandu **3** s makrocyklem, ke kterému byl postupně přidáván zástupce druhé skupiny makrocyklů. V kyvetě se tedy nacházel roztok ligandu **3** s makrocyklem v předem definovaném molárním poměru (v případě CB[*n*] 1:1, v případě CD 1:2). Následně bylo do směsi přidáváno vždy 0,5 molárního ekvivalentu zástupce druhé skupiny makrocyklů (tzn. roztok **3**·CB[*n*] byl titrován CD a naopak), a to až do 2,5 molárního přebytku v případě CB[*n*] a do 3,0 molárního přebytku v případě CD.

7.1.1 ¹H NMR titrace binárních komplexů

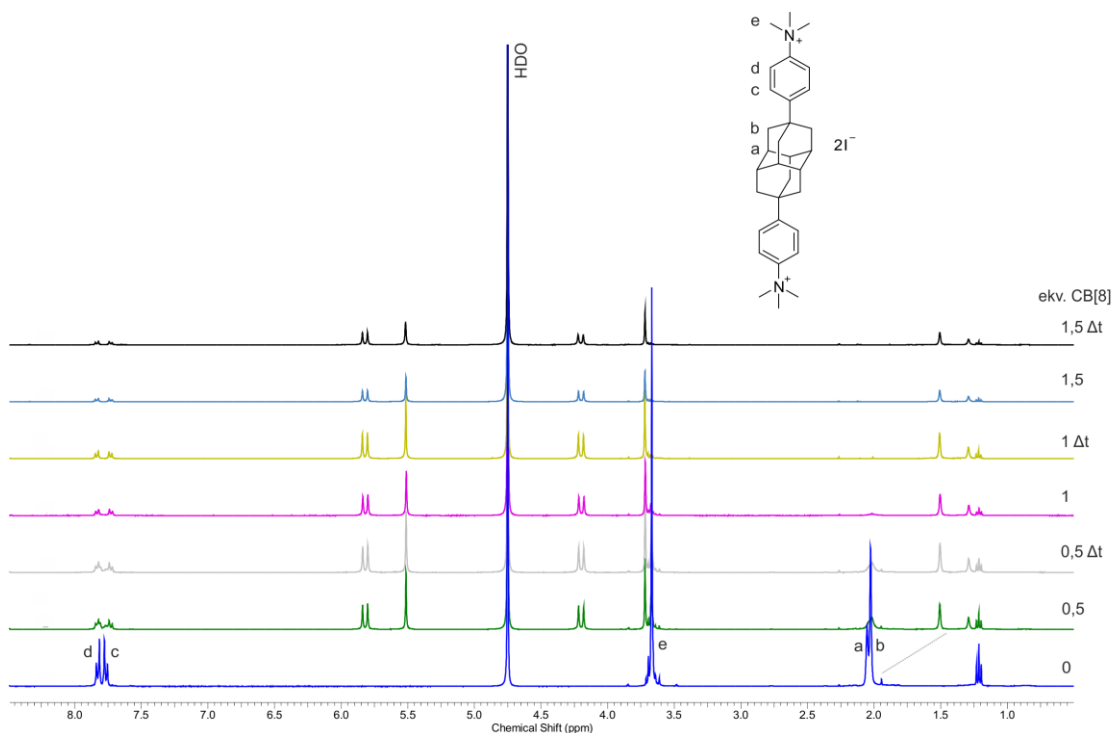
Na **Obrázku 43** je uvedena titrace ligandu **3** s CB[7]. Modré spektrum představuje čistý ligandu **3**, spektra nacházející se na něm pak znázorňují výsledky získané po jednotlivých přírůstcích 0,5 molárního ekvivalentu CB[7]. Ve spektru, které reprezentuje přírůstek 1,0 ekvivalentu CB[7] (šedá) již není pozorovatelný původní signál protonů diamantanového motivu (signály H_a a H_b) a vyskytují se zde pouze signály komplexovaného ligandu, což naznačuje vznik komplexu **3**@CB[7] ve stechiometrickém poměru 1:1. Také původní signály methylových (H_e) a aromatických (H_d, H_c) atomů vodíku změnilы hodnotu chemického posunu ve srovnání se spektrem čistého ligandu. Posun signálů k vyšším

hodnotám ppm naznačuje kontakt s portály makrocyklu, čemuž odpovídají právě signály aromatických (H_d , H_c) a methylových (H_e) protonů. Lze tedy usuzovat, že tyto části molekuly ligandu se nachází vně kavity makrocyklu. Dle integrální intenzity lze rovněž usuzovat, že nový signál s chemickým posunem $\sim 1,5$ ppm reprezentuje sekundární atomy vodíku diamantanového motivu (H_b) a v oblasti $\sim 1,25$ ppm se nachází signál ekvatoriálních atomů vodíku (H_a). Dále, různá změna chemického posunu atomů vodíku H_b a H_a naznačuje, že se střed molekuly diamantanu nachází hluboko uvnitř kavity CB[7], zatímco sekundární protony (s menším rozdílem chemického posunu) se v kavitě taktéž nachází, ale již v menší vzdálenosti od portálů makrocyklu. Z titrace je rovněž patrné, že komplexace probíhá v režimu pomalé výměny.



Obrázek 43: ^1H NMR spektra získaná titrací ligandu **3** s CB[7] (D_2O , 303 K).

Druhým makrocyklem, kterým byl ligand **3** titrován, byl CB[8] (**Obrázek 44**). Přestože byla titrace prováděna v prostředí 50 mmol roztoku NaCl, bylo během jejího provádění pozorováno neúplné rozpuštění makrocyklu, což bylo doprovázeno přítomností jeho pevných podílů na dně NMR kyvety. Z tohoto důvodu bylo jeho rozpouštění podpořeno zahřátím obsahu kyvety na 70°C po dobu 30 minut mezi jednotlivými kroky titrace. Avšak změny pozorované ve spektrech před zahřátím (bez označení Δt) a po zahřátí (s označením Δt) byla nepatrné, proto v dalších titracích s CB[8] již nebylo k zahřívání obsahu kyvety přistoupeno.

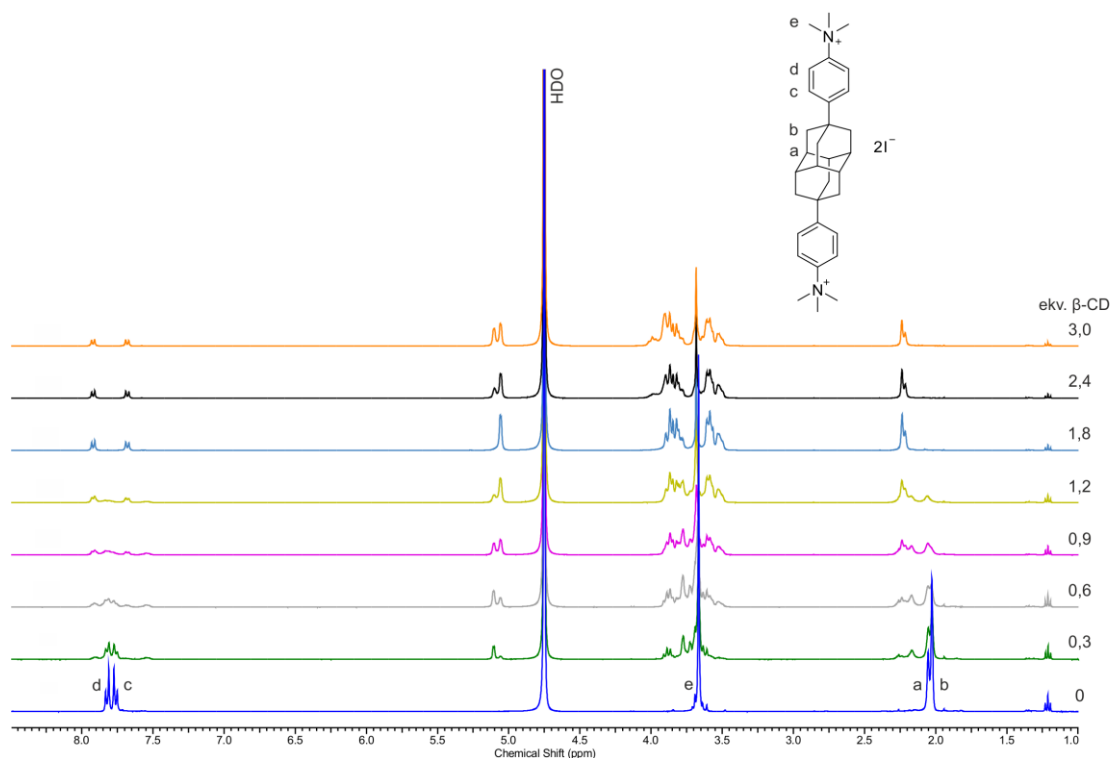


Obrázek 44: ^1H NMR spektra získaná titrací ligandu **3** s CB[8] (D_2O , 303 K).

Samotná komplexace ligandu **3** s CB[8] probíhala opět v režimu pomalé výměny. Z chemických posunů signálů atomů vodíku diamantanového motivu (H_a , H_b) k nižším hodnotám ppm lze usuzovat, že se v průběhu titrace dochází i inkudaci diamantanové klece do kavity makrocyklu. Z posunu signálu H_e k nižšímu poli je zřejmé, že jsou atomy vodíku methylových skupin v kontaktu s portálem makrocyklu. Změna v chemickém posunu aromatických protonů (H_c , H_d) již není tak výrazná, jako tomu bylo při komplexaci ligandu **3** s CB[7]. Posun signálu atomů vodíku H_c poukazuje na jejich mírné zastínění, zatímco signál aromatických vodíků H_d se posouvá k nižším hodnotám ppm. Vypadá to tedy, že právě fenylový substituent se nachází na rozhraní oblastí, kde se setkávají vlivy stínící kavity makrocyklu a elektronově bohatého portálu. Jelikož nebyly ve spektrech směsi obsahující ekvimolární množství CB[8] pozorovány signály ligandu nacházejícího se v nekomplexovaném stavu, lze usuzovat na výslednou stechiometrii komplexu **3**@CB[8] v poměru 1:1.

Prvním z cyklodextrinových makrocyklů, kterým byl titrován ligand **3**, byl β -CD (**Obrázek 45**). Nejvýznamnějším závěrem plynoucím z této titrace je řadí fakt, že komplex **3**@ β -CD pravděpodobně vzniká v stechiometrickém poměru 1:2. Pakliže by se nám tento předpoklad podařilo potvrdit, jednalo by se, dle informací obsažených v dostupné literatuře,

vůbec o první pozorovaný supramolekulární systém ligandu na bázi diamantanu s β -CD, v němž je ligand okupován dvěma jednotkami tohoto makrocyklu. Například autoři v teoretické části zmiňované studie⁶⁶ dospěli k závěru, že komplexy 4,9-disubstituované kvarterní amoniové soli na bázi diamantanu s β -CD vznikají jen velmi obtížně. Ochota námi připraveného ligandu **3** vytvářet s β -CD komplexy typu hostitel–host je tak pravděpodobně do značné míry ovlivněna implementací fenylových motivů do struktury ligandu a z toho plynoucím prodloužením délky ligandu, jakož i vzdálenosti mezi dimamantovým motivem a kladně nabitými atomy dusíku. Aromatický substituent je o něco méně lipofilní, než diamantanová klec a pravděpodobně tak usnadňuje provlečení kladně nabitě amoniové skupiny hydrofobní kavitou makrocyklu.

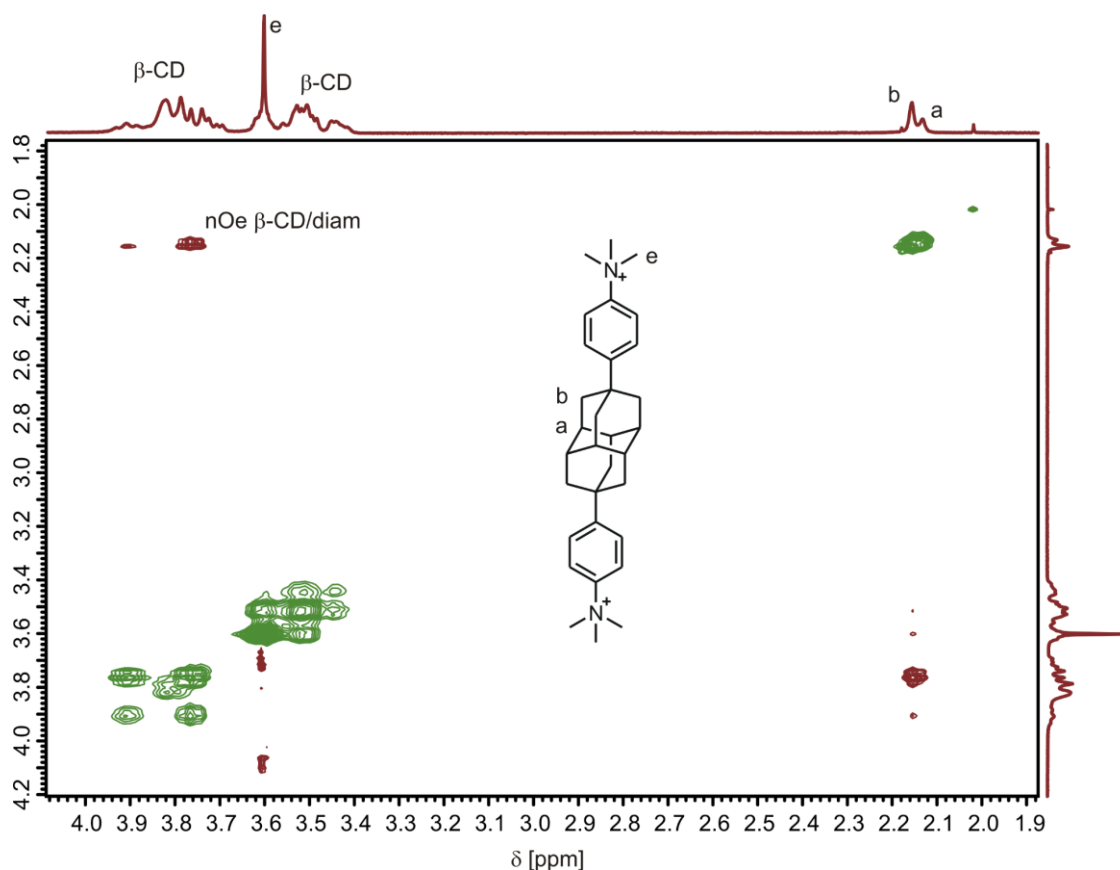


Obrázek 45: ^1H NMR spektra získaná titrací ligandu **3** s β -CD (D_2O , 303 K).

Komplexace ligandu **3** s β -CD probíhala v režimu pomalé výměny, což potvrzuje například přítomnost dvou sad signálů atomů vodíku $\text{H}_{1\beta\text{-CD}}$ s chemickým posunem $\sim 5,1$ ppm. V aromatické i alifatické oblasti lze pozorovat od přidání 0,6 ekvivalentu β -CD (šedé spektrum) tři sady signálů, které pravděpodobně reprezentují nekomplexované hostitelské molekuly a dále dva různé komplexované stavy. Domníváme se, že by se mohlo jednat o komplexy se stechiometrií 1:1 a 1:2. Od molárního ekvivalentu 1,8 (světle modré spektrum) se v roztoku nachází pouze komplex se stechiometrií 1:2, na což poukazuje výskyt

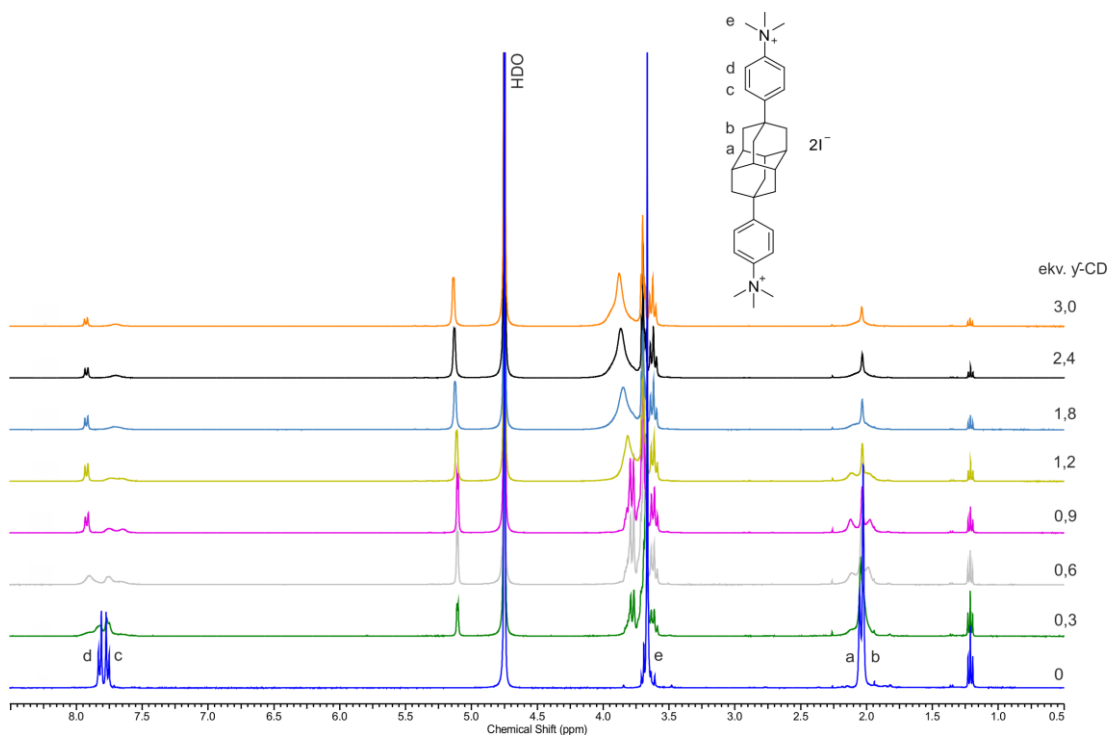
pouze jedné sady signálů atomů vodíku pocházejících z ligandu. Také je možné si povšimnout, že u signálu methylových atomů vodíku (H_e) nedochází v průběhu titrace k žádné změně jejich chemického posunu, což by znamenalo že nijak významně s hostitelskou makromolekulou neinteragují. Odhadovat polohu, natož pak orientaci makrocyklu v pozorovaných komplexech pouze na základě chemických posunů pozorovaných v 1D NMR spektrech se jeví jako značně obtížný úkol. Přesto se domníváme, že v případě komplexu se stechiometrií 1:1 se v kavitě makrocyklu nachází diamantanová klec, zatímco v případě komplexu 1:2 hostitelské molekuly obklopují diamantanový motiv s tím, že jsou orientovány sekundárními portály (širší okraj makrocyklu) k sobě.

Pro zkoumání prostorových interakcí mezi jednotlivými atomy vodíku byl proveden 2D 1H - 1H ROESY (z angl. Rotating frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) NMR experiment směsi ligandu **3** s β -CD v molárním poměru 1:3,5. Na **Obrázku 46** lze pozorovat výměnné a nOe signály alifatické oblasti komplexu **3@** β -CD. Na obrázku označený krosník potvrzuje prostorový kontakt mezi atomy vodíku diamantanového skeletu a pravděpodobně atomy vodíku (H_3 a H_5) nacházejícími se uvnitř kavity β -CD. Toto potvrzuje přítomnost komplexu **3@** β -CD, avšak neposkytuje žádnou dodatečnou informaci o jeho stechiometrii. V aromatické oblasti nebyly pozorovány žádné významné krosníky.



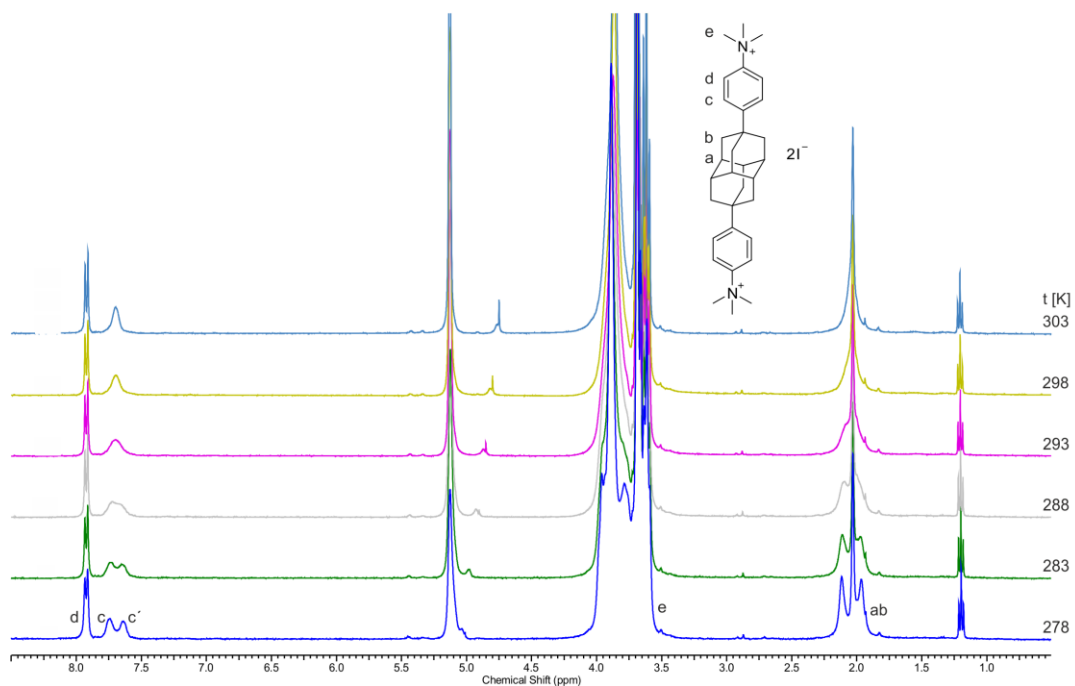
Obrázek 46: 2D-ROESY NMR spektrum komplexu **3**@β-CD (D₂O, 303 K).

Na **Obrázku 47** je uveden výsledek titrace ligandu **3** s γ-CD, kdy lze pozorovat, že dochází k tvorbě komplexu ve stechiometrickém poměru 1:1. Taktéž je patrné, že se komplex vyskytuje v režimu rychlé výměny, na což poukazuje nejen široký pík H_c nacházející se v aromatické oblasti, ale také relativně široký pík v alifatické oblasti spektra reprezentující diamantanové atomy vodíku. S ohledem na tvorbu již zmiňovaných širokých píků lze usuzovat, že se v systému nachází několik, stále se měnících, forem komplexu. Další poznatky ze spekter při dané teplotě nebylo možno zjistit, proto byla spektra komplexu **3**@γ-CD změřena při nižší teplotě.

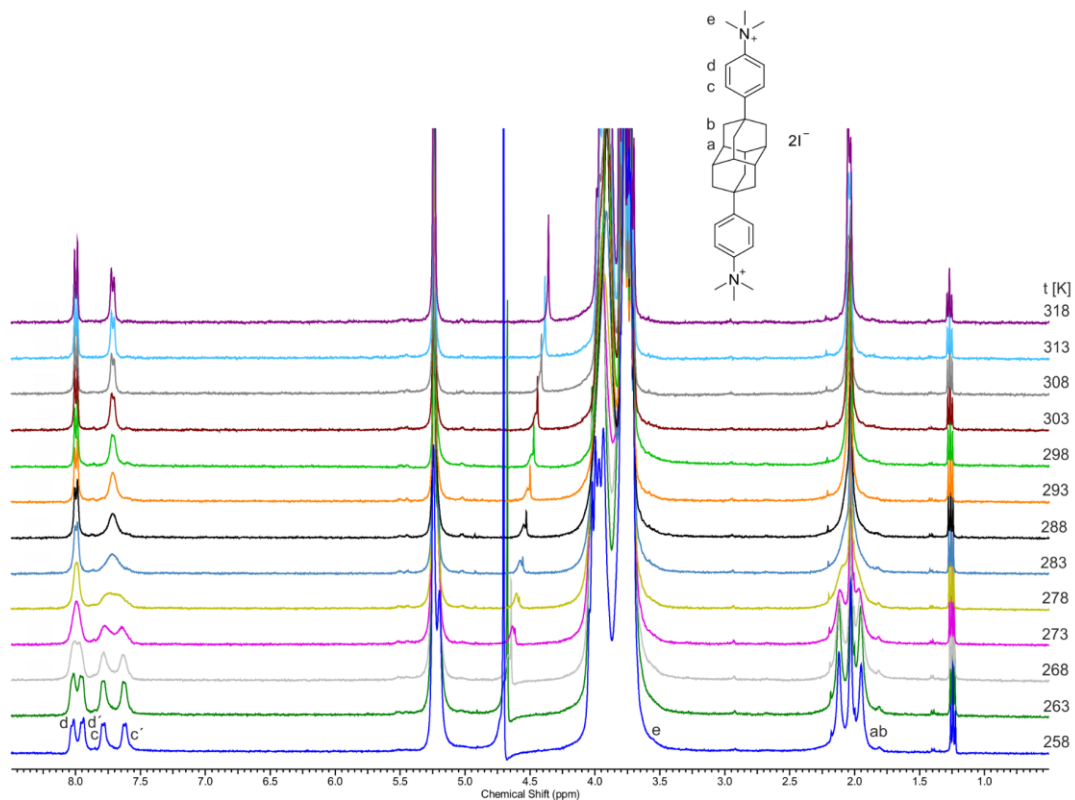


Obrázek 47: ^1H NMR spektra získaná titrací ligandu **3** s $\gamma\text{-CD}$ (D_2O , 303 K).

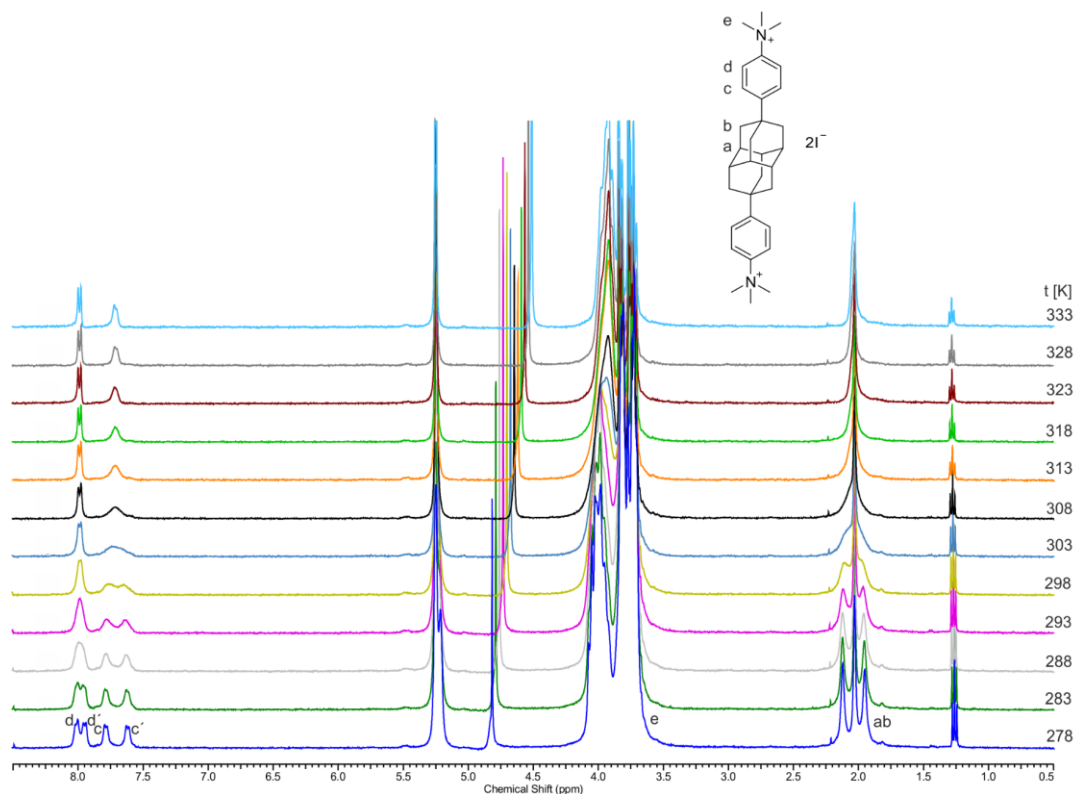
Signál aromatických vodíků (H_c) poskytuje při 303 K v D_2O široký signál, což nás vedlo k domněnce, že v roztoku existují dva druhy komplexu $3@ \gamma\text{-CD}$ s rozdílnou geometrií. Proto byla provedena série NMR experimentů s roztokem ekvimolární směsi $3@ \gamma\text{-CD}$ realizovaná při rozdílných teplotách. Měření také probíhala v různých prostředích, a to v čisté D_2O (**Obrázek 48**), 24% (w/w) roztoku NaCl (**Obrázek 49**) a 24% (w/w) roztoku LiCl (**Obrázek 50**). Prostředí jednotlivých solí by mělo upřednostňovat příslušnou geometrickou formu komplexu, což se ovšem na základě získaných výsledků neprokázalo. Ve všech spektrech je integrální poměr signálů, které náležejí stejným atomům vodíku, vždy 1:1. Díky shodným poměrům mohl být proveden výpočet aktivační energie přechodu (ΔG^*).



Obrázek 48: Teplotní závislost signálů komplexu **3**@ γ -CD (D₂O 278–303 K).



Obrázek 49: Teplotní závislost signálů komplexu **3**@ γ -CD (NaCl 258–318 K).



Obrázek 50: Teplotní závislost signálů komplexu $3@γ\text{-CD}$ (LiCl 278–333 K).

V **Tabulce 4** jsou uvedeny výsledky výpočtu aktivační energie přechodu, provedené podle vzorce:

$$\Delta G^* = 1,914 \cdot 10^{-2} \cdot T_c \cdot \left[9,972 + \log \left(\frac{T_c}{\Delta \delta} \right) \right] \quad (1)$$

kde:

ΔG^* ... aktivační energie přechodu [$\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$]

T_c ... teplota koalescence [K]

$\Delta \delta$... rozdíl chemického posunu [Hz]

Hodnota aktivační energie přechodu určuje míru pravděpodobnosti, při které dojde k přechodu molekuly na druhou geometrickou formu. Čím vyšší je hodnota aktivační energie přechodu, tím je pravděpodobnost menší. Výsledné hodnoty se pohybují přibližně okolo $60 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Pro srovnání například hodnota přechodu cyklohexanu z židličkové do twistanové, přes položidličkovou konformaci, činí $44,3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.¹⁴⁶ Z hodnot uvedených v tabulce rovněž vyplývá, že prostředí NaCl usnadňuje přechod mezi jednotlivými formami komplexu. Výpočet hodnoty ΔG^* je pouze orientační, kdy pro dosažení přesnějších výsledků

by bylo nutné experimenty ještě několikrát zopakovat, což by umožnilo zavedení směrodatné odchylky. Hodnoty teplot koalescence byly odhadnuty na základě spekter, která jsou vždy měřena s rozdílem 5 K. Pro přesné určení teploty koalescence by bylo nutné zvolit menší rozdíl teplot jednotlivých měření.

Tabulka 4: Výpočet aktivační energie přechodu.

prostředí	$\Delta\delta$ [Hz]		teplota koalescence [K]		aktivační energie přechodu [$\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$]	
	ΔH_d	ΔH_c	ΔH_d	ΔH_c	ΔH_d	ΔH_c
LiCl	24	68	286,15	302,15	60,44	61,35
NaCl	28	68	270,15	279,15	56,59	56,49
H₂O	–	40	–	290,15	–	60,09

Ligand **3** byl titrován také roztoky α -CD a CB[6]. Výsledná spektra jsou k nahlédnutí v příloze diplomové práce (**Příloha 3** a **Příloha 4**). Jak bylo předpokládáno a jak plyne ze získaných výsledků, rozměry ligandu **3** neumožňují tvorbu hostitel–host komplexů s těmito makrocycly.

7.1.1 ¹H NMR titrace ternárních komplexů

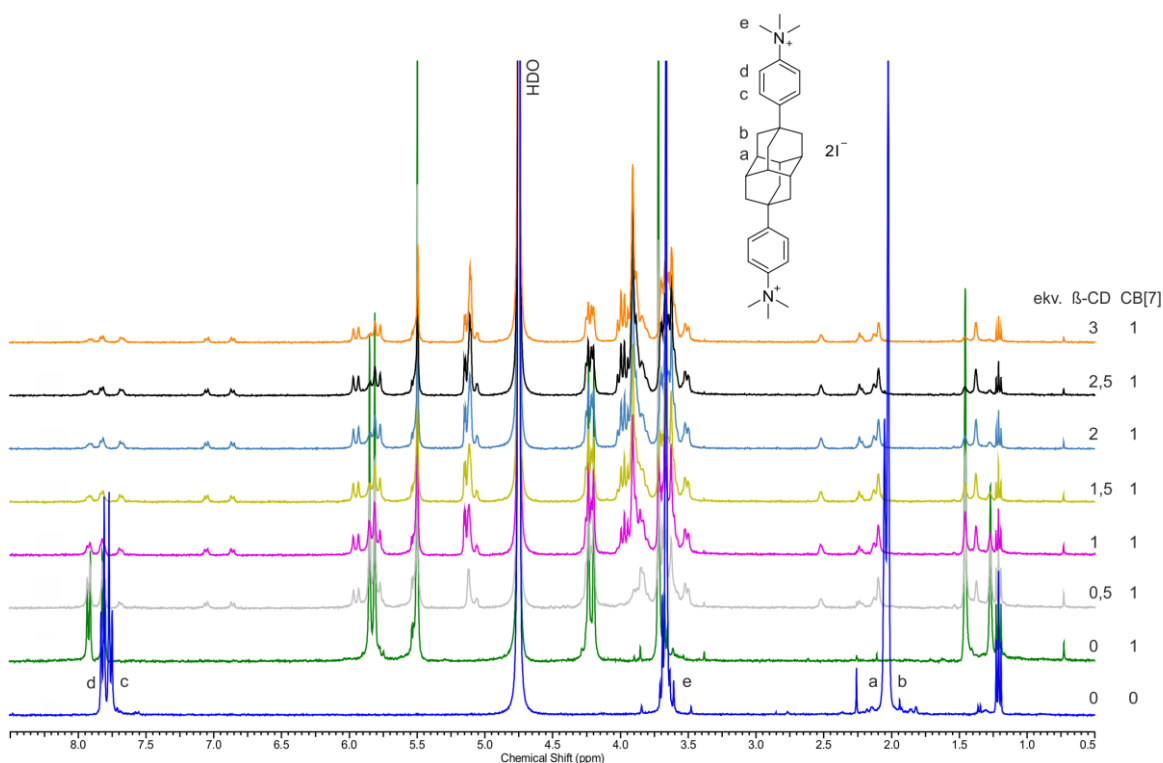
Průzkum supramolekulárních vlastností ternárních komplexů ligandu **3** bylo možné uskutečnit až s dvanácti možnými kombinacemi makrocyclů, přičemž dvojice makrocyclů byly vybírány z množiny CB[7], CB[8], β -CD a γ -CD. Ternární komplexy ligandu **3** s makrocycly stejného typu (tedy CB[n]+CB[n] a CD+CD) se nám nejevily jako příliš atraktivní (navíc výše komentované titrace s oběma homology z rodiny CD byly prováděny až do výše tří ekvivalentů, takže by se jednalo o opakování již provedených experimentů), proto byly zkoumány vždy interakce mezi různými druhy makrocyclů.

V průběhu provádění jednotlivých experimentů byl kladen důraz také kladen na pořadí, v němž byly do směsi dané makrocycly přidávány, přičemž byly ověřeny všechny možné kombinace. Veškeré realizované experimenty jsou sumarizovány v **Tabulce 5**, kde první sloupec reprezentuje typ makrocyclu, který byl přidán k roztoku ligandu **3** a takto vzniklý binární komplex byl titrován makrocyclem uvedeným v prvním řádku tabulky.

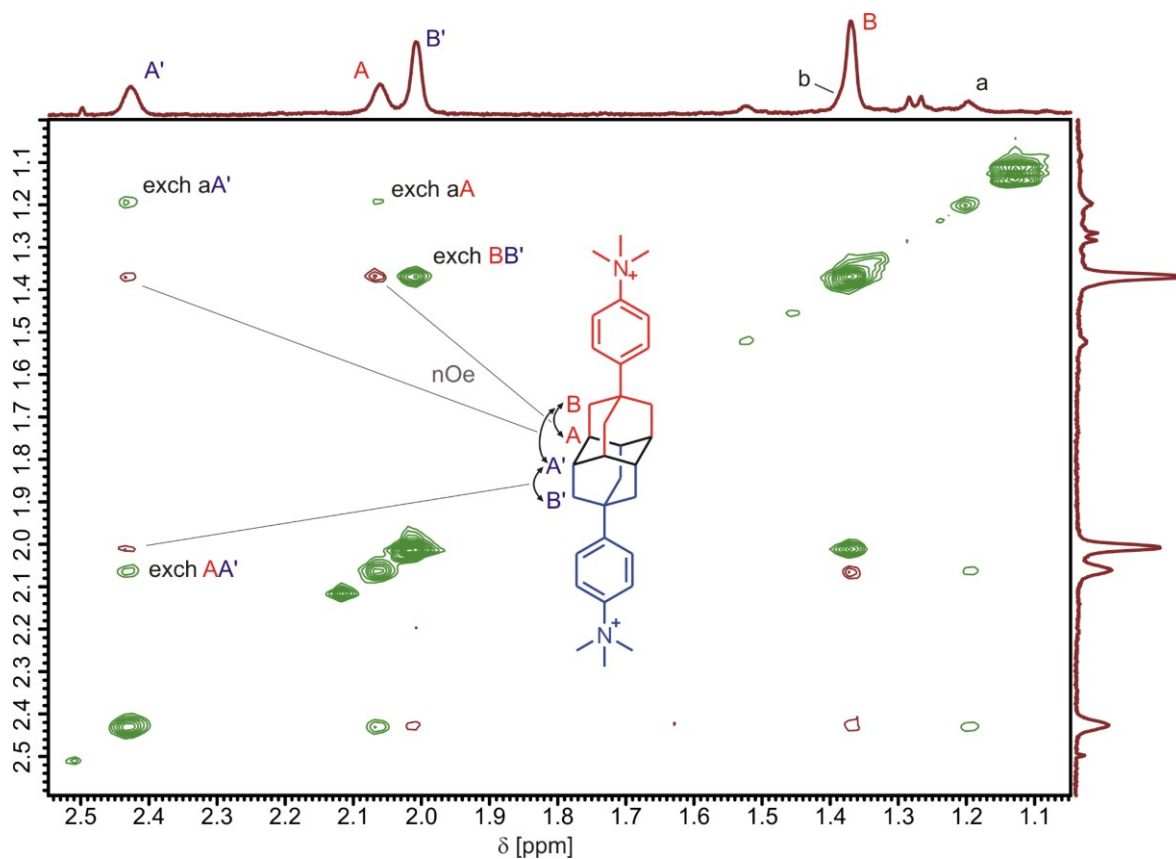
Tabulka 5: Seznam provedených ternárních titrací.

	β -CD	γ -CD	CB[7]	CB[8]
β -CD	–	–	Příloha 8	Příloha 9
γ -CD	–	–	Příloha 10	Příloha 11
CB[7]	Obrázek 51	Příloha 5	–	–
CB[8]	Příloha 6	Příloha 7	–	–

Získané výsledky naznačují, že na pořadí přidávání jednotlivých makrocyklů nezáleží. Rovněž lze konstatovat, že se vždy na molekulu ligandu přednostně váže CB[7], následovaný β -CD a CB[8], a že ve směsi dvou typů makrocyklů nikdy nedominoval komplex $3@ \gamma$ -CD. Výjimku lze pozorovat ve spektrech roztoku obsahujícího β -CD a CB[7]. Na **Obrázku 51** je zobrazen záznam titrace komplexu $3@ \beta$ -CD roztokem CB[7]. V alifatické oblasti lze pozorovat několik různých sad signálů diamantanových atomů vodíku v komplexovaném stavu. V aromatické oblasti se vyskytují doposud v žádném spektru nepozorované signály v oblasti $\sim 7,0$ ppm. Tyto výsledky poukazují na možnost vzniku ternárního komplexu $3@ \beta$ -CD, CB[7].

Obrázek 51: ^1H NMR spektra komplexu $3@ \beta$ -CD titrovaného CB[7] (D_2O , 303 K).

Pro detailnější popis jednotlivých mezimolekulárních interakcí vznikajících ve směsi $3@β\text{-CD, CB}[7]$ byl proveden 2D $^1\text{H}-^1\text{H}$ ROESY NMR experiment. Výměnné signály vyskytující se v alifatické oblasti, které jsou znázorněny na **Obrázku 52**, poukazují na to, že se ve spektru nachází dvě sady signálů dvou různých typů komplexů, přičemž jedna sada signálů je zdvojená. Tato zdvojená sada signálů diamantanových atomů vodíku může poukazovat na přítomnost ternárního komplexu $3@β\text{-CD, CB}[7]$. Na obrázku barevně rozlišená molekula ligandu **3** znázorňuje, že na každé symetrické straně molekuly by byl navázán jeden z makrocyclů. Červeně znázorněná strana by podle chemického posunu mohla být inkludována v kavitě $\text{CB}[7]$, zatímco strana modrá v kavitě $\beta\text{-CD}$. Druhá sada signálů pravděpodobně náleží atomům vodíku diamantanu pocházejících z komplexu $3@CB[7]$. Výsledky $^1\text{H}-^1\text{H}$ ROESY experimentu tedy potvrzují tvorbu ternárního komplexu $3@β\text{-CD, CB}[7]$. Z uvedeného plyne, že prodloužení osy ligandu, implementací dvou fenylových motivů, umožňuje nejen tvorbu supramolekulárních komplexů se stechiometrií 1:1, ale rovněž vznik neočekávaných uskupení, v nichž se na ose ligandu nachází dvě makrocyclické sloučeniny, kdy daný komplex je velmi pravděpodobně stabilizován díky tvorbě laterárních interakcí mezi makrocycly.



Obrázek 52: $^1\text{H}-^1\text{H}$ ROESY spektrum komplexu $3@β\text{-CD, CB}[7]$ (D_2O , 303 K).

7.2 Izotermální titrační mikrokolorimetrie

Izotermální titrační mikrokolorimetrie je termodynamická metoda, která poskytuje informace o množství uvolněného nebo naopak spotřebovaného tepla při interakci molekul. Tato metoda poskytuje velmi cenné informace (nejen) o termodynamice daného komplexu, konkrétně se jedná o stechiometrii komplexu n , hodnotě asociační konstanty K_a a vazebné entalpii ΔH . Ze získaných dat mohou být dále vypočteny údaje o entropii ΔS a Gibbsově energii ΔG . Bohužel žádné informace týkající se geometrie vzniklého komplexu, nelze pomocí ITC měření odvodit.

Všechny experimenty byly prováděny v čisté vodě při 303 K. V reakční cele se vždy nacházel roztok ligandu o přesné koncentraci a v jehle roztoky makrocyklu, nebo makrocyklu společně s kompetitorem (**Tabulka 6**). Očekávané hodnoty interakce ligandu **3** s CB[7] a CB[8] přesahovaly možnosti přímé ITC metody, a proto byl zvolen způsob tzv. kompetitivní titrace.

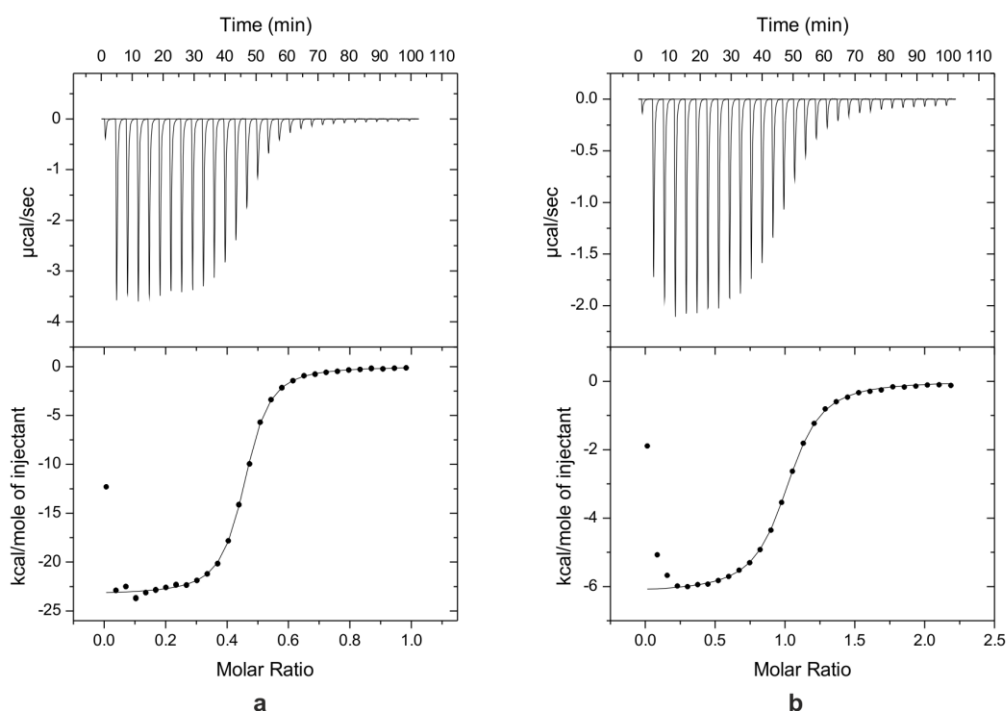
Tabulka 6: Koncentrace hostitelských a hostujících molekul a použitých kompetitorů během provádění ITC experimentů.

Koncentrace ligandu [mM]	Hostitel	Koncentrace hostitele [mM]	Kompetitor	Koncentrace kompetitoru [mM]
0,48	β -CD	0,48	–	–
1,06	γ -CD	0,10	–	–
0,54	CB[7]	0,06	1,6-hexamethylendiamin dichlorid	0,86
0,26	CB[8]	0,02	methylvilogen dichlorid hydrát	0,61

7.2.1 Výsledky ITC experimentů ligandu **3** s cyklodextriny

Výsledky získané pomocí ^1H NMR titrace napovídaly, že stechiometrický poměr pro komplex ligandu **3** s β -CD by měl odpovídat poměru 1:2 (**3**@ β -CD₂), zatímco v případě komplexu s homologem o jednu glukopyranosovou jednotku vyšším, tedy γ -CD, by se mělo jednat o komplex se stechiometrií 1:1. Podle tohoto předpokladu byly také namíchány roztoky ligandu a makrocyklů o odpovídající koncentraci, aby poloha inflexního bodu sigmoidální křivky odpovídala přibližně polovině doby trvání experimentu.

Na **Obrázku 53** lze pozorovat výsledky ITC analýz ligandu **3**, titrovaného β - a γ -CD. V horní části obrázku jsou znázorněna surová data, která poukazují na změnu tepelné kapacity v závislosti na čase. Z počátku titrace dosahují signály nejvyšších hodnot (množství uvolněného tepla je největší) z důvodu relativně velkého nadbytku „volných“ makrocyklů v titrační cele. V průběhu titrace byla postupně obsazována kavity hostitelů, a to až do momentu, kdy se v cele nacházely pouze „komplexované“ makrocykly. Tento stav byl pozorován jako pokles hodnoty signálu. Spodní část obrázku vyjadřuje integrované hodnoty, které byly použity pro vyhodnocení experimentu. Z výsledků lze vypočítat, že předpovězené stechiometrie komplexů odpovídají naměřeným hodnotám. Další zjištěné termodynamické parametry jsou uvedeny v **Tabulce 7**. Porovnání stability jednotlivých inkluzních komplexů ligandu **3** s β -CD a γ -CD se nejeví jako vhodné, a to z důvodu jejich rozdílných stechiometrií. Z údajů uvedených v **Tabulce 3** (str. 49) vyplývá, že žádný z doposud popsaných ligandů na bázi diamantanu netvořil tak stabilní inkluzní komplex s γ -CD, jako právě ligand **3** ($K_a = 2,62 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$). Nejvíce se mu stabilitou přiblížil komplex ekvatoriálně substituovaného ligandu **IsoDiam isoftal** ($K_a = 3,9 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$). Je tedy překvapením, že právě axiálně substituovaný ligand **3** dosáhl vyšší hodnoty vazebné konstanty vůči γ -CD.



Obrázek 53: Výsledky ITC měření ligandu **3** titrovaného β -CD (a) a γ -CD (b).

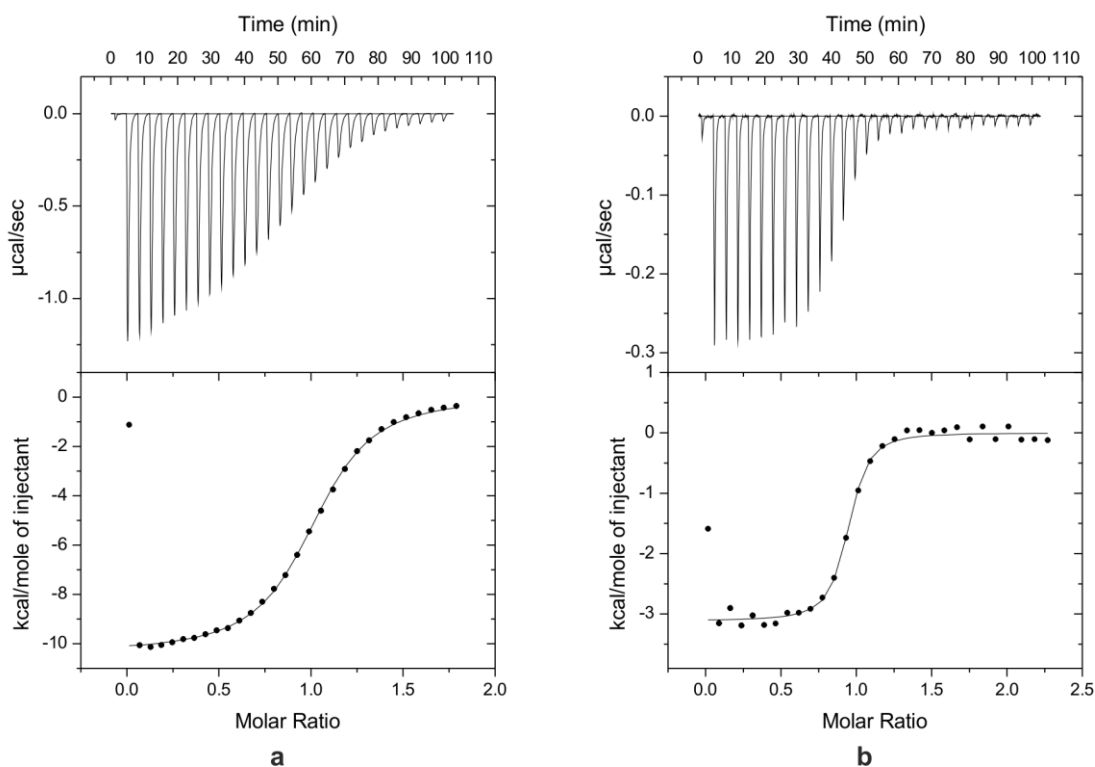
V případě komplexace s β -CD lze porovnávat pouze s, v teoretické části uváděným, komplexem 1-triamantylkarboxylové kyseliny, která s β -CD tvoří inkluzní komplex o stechiometrii 1:2 s hodnotou asociační konstanty $K_a = 2,9 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. Ligand **3** se tedy vyrovná stabilitě inkluzního komplexu podstatně objemnějšího triamantanu,

Tabulka 7: Termodynamické parametry komplexace ligandu **3** s β -CD a γ -CD.

Hostitel	n	$K_a [\text{M}^{-1}]$	ΔH [kJ.mol ⁻¹]	ΔS [J.mol ⁻¹ K ⁻¹]	ΔG [kJ.mol ⁻¹]
β -CD	0,446	$2,62 \cdot 10^6$	-97,56	-198,88	-37,25
γ -CD	0,996	$6,28 \cdot 10^5$	-25,84	-25,83	-33,65

7.2.2 Výsledky ITC experimentů ligandu **3** s cucurbit[n]urily

V případě CB[7] a CB[8] poukazovaly výsledky ¹H NMR titrací s ligandem **3** na vznik inkluzních komplexů o stechiometrii 1:1. Z výsledků ITC titrace (**Obrázek 54**) lze pozorovat, že oba komplexy vznikají v předem odhadované, a pomocí NMR titrací pozorované, stechiometrii 1:1. Z parametrů dopočítané sigmoidální křivky je možno vyčíst další termodynamická data, která jsou uvedena v **Tabulce 8**. Očekávaným výsledkem je, že hodnota asociační konstanty komplexu ligandu **3** s CB[7] je vyšší, než v případě komplexu s CB[8]. Diamantanové amoniové soli představují vhodné motivy pro komplexaci s CB[7], a to díky kladnému náboji umístěnému v terminálních pozicích a ideálním rozměrům diamantanového motivu, který velmi dobře vyplňuje kavitu makrocycly, čímž dochází k maximalizaci vlivu hydrofobního efektu. Oproti tomu kavitu CB[8] již diamantan nedokáže vyplnit zcela ideálně a příspěvek získané energie desolvatací hostitele není tak markantní, jako v případě portálů CB[7].



Obrázek 54: Výsledky ITC měření ligandu **3** titrovaného CB[7] (a) a CB[8] (b).

Ve srovnání s dříve publikovaným ligandem **Diam(NMe₃)₂** ($K_a = 7,2 \cdot 10^{17} \text{ M}^{-1}$) dosahuje komplex **3@CB[7]** ve vodě podstatně nižší hodnoty asociační konstanty, a to až o 6 řádů. To je pravděpodobně způsobeno větší vzdáleností mezi rovinou karbonylů na portálech CB[7] a kvarterní amoniovou skupinou. Tento rozdíl, který je výsledkem implementace fenylových skupin mezi dimantanový motiv a terminální trimethylamoniovou skupinou, je tak markantní, že ion–dipólové interakce již nepřispívají ke stabilitě takovou měrou, jako tomu je v případě komplexu **Diam(NMe₃)₂@CB[7]**. Komplex **3@CB[7]** svojí stabilitou odpovídá spíše systému **DiamNMe₃@CB[7]** ($K_a = 8,0 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$), v němž nese ligand pouze jeden permanentní kladný náboj.

Tabulka 8: Termodynamické parametry komplexace ligandu **3** s CB[7] a CB[8].

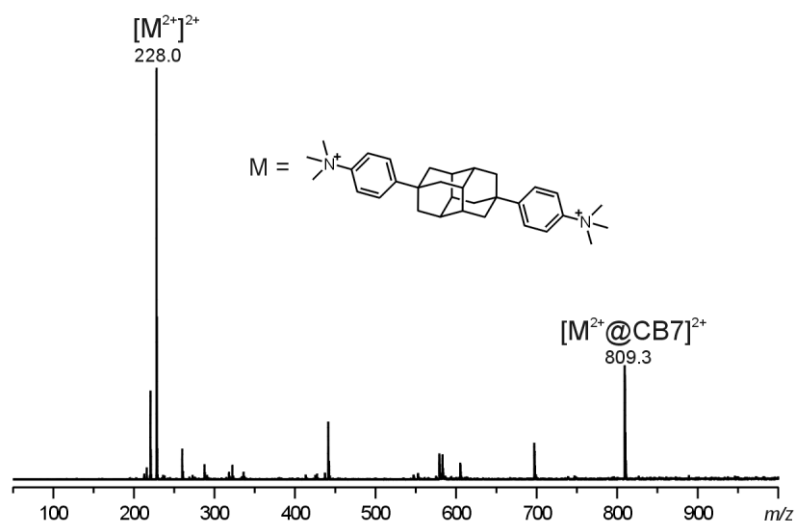
Hostitel	<i>n</i>	$K_a \text{ [M}^{-1}\text{]}$	ΔH	$\Delta S \text{ [J.mol}^{-1}\text{]}$	ΔG
			$[\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}]$	K^{-1}	$[\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}]$
CB[7] ^a	1,01	$8,25 \cdot 10^{11}$	-73,09	-12,81	-69,16
CB[8] ^b	0,963	$1,84 \cdot 10^{10}$	-40,09	64,38	-59,56

^a kompetitor 1,6-hexamethylendiamin dichlorid ($K_a = 1,65 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1}$), ^b kompetitor methylvilogen dichlorid hydrát ($K_a = 7,05 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$)

7.3 Hmotnostní spektrometrie

Další z metod použitých pro studium supramolekulárního chování ligandu **3** představovala hmotnostní spektrometrie, pomocí níž lze standardně určit stechiometrii daného komplexu. Pakliže to umožňuje použitá instrumentace, lze rovněž studovat stabilitu vznikajících komplexů nebo dokonce navrhovat jejich geometrii (na základě tandemové hmotnostní spektrometrie). Vzorčky pro jednotlivé analýzy byly připravovány bezprostředně před samotným měřením. ESI-MS spektra všech zkoumaných směsí byla analyzována, s ohledem na kationickou povahu ligandu **3**, výhradně v pozitivním skenovacím módu.

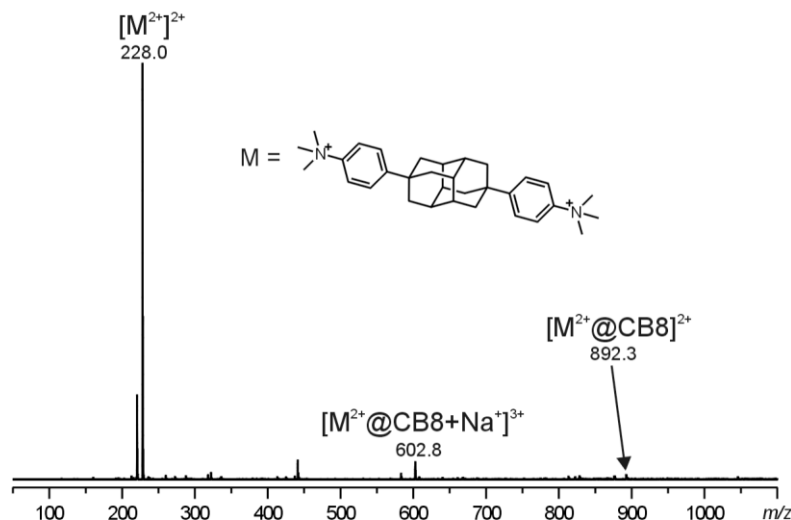
Prvním analyzovaným komplexem byla směs ligandu **3** s CB[7] (**Obrázek 55**: ESI-MS ekvimolární směsi ligandu **3** s CB[7]**Obrázek 55**). Ve spektru prvního řádu byl vyjma dominantního dvakrát nabitého iontu odpovídajícího ligandu **3** pozorován také dvojnásobně kladně nabitý ion, s hodnotou 809 *m/z*. Tento byl, na základě jeho izolace a následné fragmentace (za podmínek kolizně-indukované disociace) charakterizován jako komplex **3@CB[7]**. Na základě detailní a postupné fragmentace iontu o *m/z* 809 mohly být rovněž vypočteny iontové výtěžky. Dané problematice je věnována pozornost na konci této podkapitoly.



Obrázek 55: ESI-MS ekvimolární směsi ligandu **3** s CB[7].

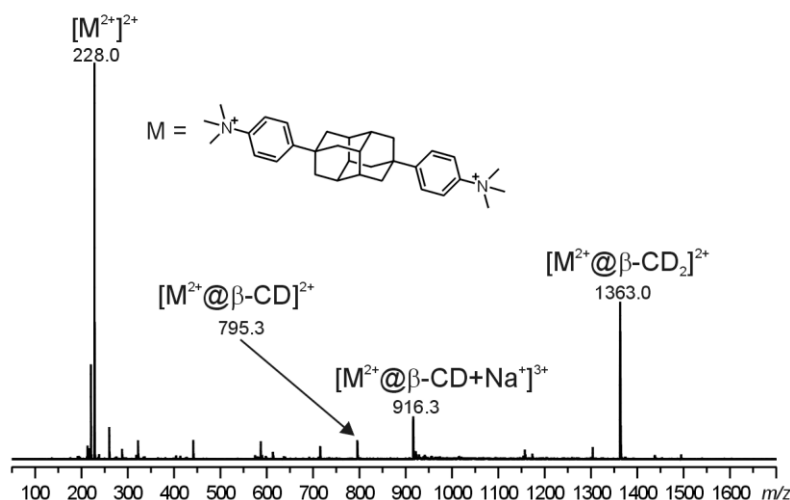
Jako další byla analyzována ekvimolární směs ligandu **3** s CB[8] (**Obrázek 56**). Kromě iontu nekomplexovaného ligandu, byl ve spektru prvního řádu pozorován trojnásobně nabitý ion, jehož hodnota *m/z* (602,8) odpovídala sodnému aduktu komplexu **3@CB[8]** ($[M^{2+}@CB8+Na^+]^{3+}$) a také dvakrát nabitý ion s hodnotou 892 *m/z* odpovídající komplexu

3@CB[8]. Izolace a následná fragmentace iontu s hodnotou 892,3 m/z byla úspěšná a napomohla tak nejen potvrdit tvorbu komplexu, ale blíže prostudovat jeho stabilitu (viz níže).



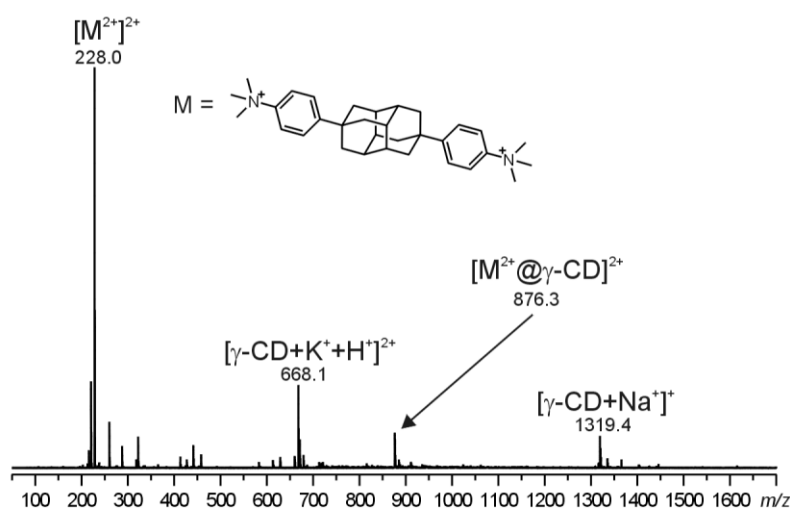
Obrázek 56: ESI-MS ekvimolární směsi ligandu **3** s CB[8].

Při analýze směsi ligandu **3** s β -CD (v molárním poměru 1:3) bylo očekáváno, zda budou potvrzeny výsledky z ^1H NMR titrace, tedy výskyt jak komplexu se stechiometrií 1:1, tak i 1:2. Ve spektru prvního řádu (**Obrázek 57**) byly, kromě samotného ligandu **3**, pozorovány tři další signály, z nichž dva (m/z 795 a 1363) nesly dvojnásobný a jeden (m/z 916) trojnásobný kladný náboj. Ion s hodnotou m/z 1363 odpovídá ternárnímu komplexu ligandu **3** s β -CD $[\text{M}^{2+}@ \beta\text{-CD}_2]^{2+}$. Dále byly ve spektru pozorovány dva signály o nižší relativní intenzitě odpovídající komplexům se stechiometrií 1:1, a sice $[\text{M}^{2+}@ \beta\text{-CD}]^{2+}$ (m/z 795) a $[\text{M}^{2+}@ \beta\text{-CD} + \text{Na}^+]^{3+}$ (m/z 916). Bohužel ani jeden z iontů komplexů nebyl natolik stabilní, aby mohl být izolován a následně podroben tandemové hmotnostní spektrometrii.



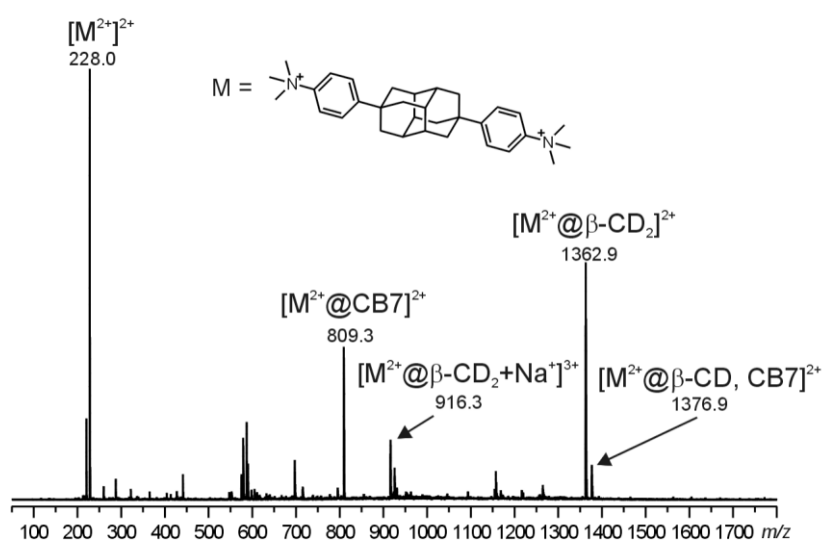
Obrázek 57: ESI-MS směsi ligandu 3 s β -CD v molárním poměru 1:3.

Další analyzovanou byla směs ligandu 3 s γ -CD, opět v molárním poměru 1:3 (Obrázek 58). V hmotnostním spektru byl opět pozorován jako nejintenzivnější ion ligandu 3. Dále byly ve spektru detekovány dva signály pocházející z makrocyclické sloučeniny, a sice 668 m/z $[\gamma\text{-CD}+\text{K}^++\text{H}^+]^{2+}$ a 1319 m/z $[\gamma\text{-CD}+\text{Na}^+]^+$. V neposlední řadě se ve spektru nacházel dvojnásobně nabitý ion o m/z 876 odpovídající komplexu 3@ γ -CD se stechiometrií 1:1. Komplexy s cyclodextriny pravděpodobně nedosahují v plynné fázi takové stability, aby mohly být v dostatečném množství izolovány a následně podrobeny tandemové hmotnostní spektrometrii.



Obrázek 58: ESI-MS směsi ligandu 3 s γ -CD v molárním poměru 1:3.

Poslední analyzovanou byla směs ligandu **3** s β -CD a CB[7] v molárním poměru 1:5:1 (**Obrázek 59**), a to s cílem pokusit se potvrdit se tvorbu ternárního komplexu také v plynné fázi, tedy nezávisle na výsledcích získaných pomocí ^1H NMR titrace a ^1H - ^1H ROESY experimentu. Vyjma signálů odpovídajících ligandu **3** a jeho komplexům s β -CD (m/z 916 a 1362) a CB[7] (m/z 809) byl ve spektru prvního řádu pozorován také dvakrát nabitý ion o hodnotě 1376,9 m/z . A právě tento ion odpovídá ternárnímu komplexu **3**@ β -CD,CB[7], čímž byl potvrzen jeho vznik také v plynné fázi.



Obrázek 59: ESI-MS směsi ligandu **3** s β -CD a CB[7] v molárním poměru 1:5:1.

Ionty o hodnotě m/z odpovídající komplexům typu $[\mathbf{3}@CB7/8]^{2+}$ byly dostatečně stabilní na to, aby mohly být izolovány a následně postupně fragmentovány za podmínek kolizně indukované disociace (CID). Experiment probíhal takovým způsobem, že po izolaci prekurzorového iontu byl ten podroben fragmentaci, a to postupným zvyšováním CID amplitudy až do okamžiku jeho úplného vymizení z hmotnostního spektra. V důsledku zvyšující se kolizní energie byl pozorován zcela přirozený úbytek relativní intenzity prekurzorového iontu a z toho plynoucí tvorba iontů produktových. Ze naměřených dat byla získána hodnota tzv. iontového výtěžku, který představuje vhodné kvantitativní měřítko sloužící k vyhodnocení efektivity fragmentace.^{147,148} Iontový výtěžek lze vypočítat podle následujícího vztahu:

$$IV = \frac{I_F}{I_F + \sum I_P} \quad (2)$$

kde:

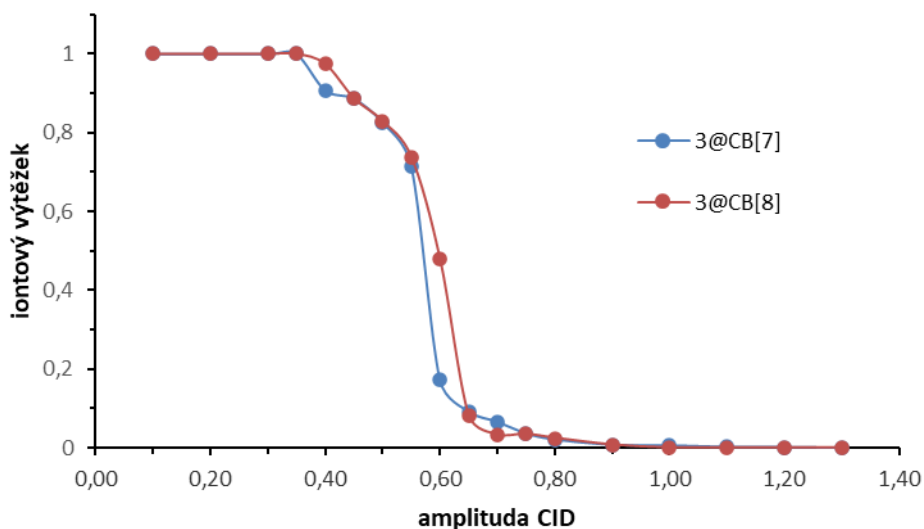
IV ... iontový výtěžek

I_F ... intenzita prekurzorového (fragmentovaného) iontu

$\sum I_P$... suma intenzit všech produktových iontů

Při porovnávání stability dvou a více komplexů je důležitá hodnota charakteristické kolizní energie. Ta poukazuje na hodnotu kolizní energie, při které podléhá fragmentaci právě 50 % prekurzorového iontu (což znamená, že intenzita prekurzorového iontu a součet všech produktových iontů se rovnají). Čím větších hodnot charakteristická kolizní energie nabývá, tím je stabilita komplexu v plynné fázi vyšší.

Získané hodnoty iontových byly vyneseny do grafu (**Obrázek 60**), z něhož je patrné, že stabilita komplexů **3@CB[7]** a **3@CB[8]** se v plynné fázi příliš neliší. Hodnota charakteristické kolizní energie se v případě komplexu **3@CB[7]** rovná ~0,58, zatímco komplex **3@CB[8]** vykazuje hodnotu nepatrně vyšší (~0,60). Srovnatelná stabilita obou komplexů, je pravděpodobně způsobena podmínkami plynné fáze. Při přechodu z roztoku do plynné fáze se dramaticky mění podmínky prostředí. V plynné fázi již vliv hydrofobního efektu a vodíkových vazeb na stabilitu komplexu ztrácí na síle, a prim hrají například ion–dipólové interakce.¹⁴⁹ A právě hydrofobní efekt přispíval nemalou měrou ke stabilitě komplexu **3@CB[7]** v roztoku. Energetický zisk při desolvataci hosta se již nepřipočítává k výsledné stabilitě komplexu a tím se stabilita komplexů prakticky vyrovnala.



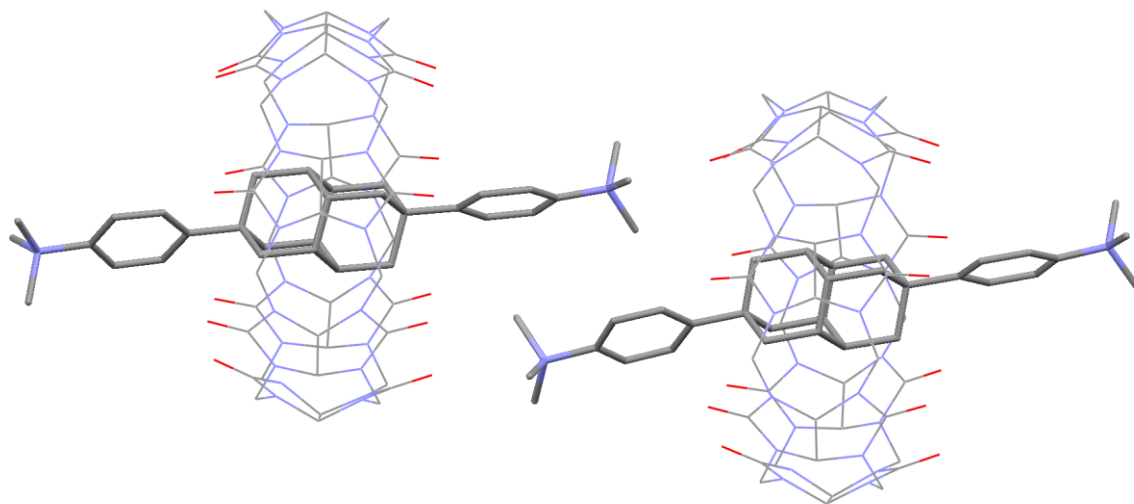
Obrázek 60: Stanovení iontového výtěžku komplexů $3@CB[7]$ a $3@CB[8]$.

7.4 Monokrystalová rentgenová difrakční analýza

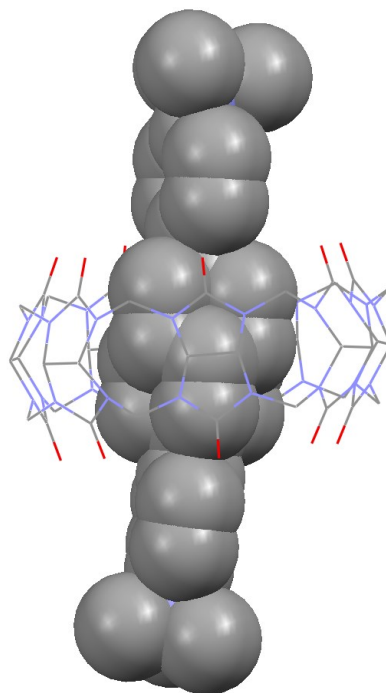
Od chvíle, kdy byl připraven a strukturně charakterizován ligand **3** a započala realizace experimentů zaměřených na studium jeho supramolekulárních vlastností, bylo naším cílem vynaložit maximální úsilí vedoucí k vypěstování monokrystalu některého z komplexů. Po řadě neúspěšných experimentů se podařilo krystalizací v destilované vodě získat monokrystal komplexů $3@CB[7]$ a $3@CB[8]$. Byly provedeny také pokusy o krystalizaci komplexů ligandu **3** s β -CD, γ -CD a také ternárního komplexu s $3@CB[7]$, v těchto případech ale bez úspěchu. Data získaná pomocí monokrystalové rentgenové difrakční analýzy (XRD) nám poskytla velmi cenné informace o geometrii komplexů typu $3@CB[7/8]$ v pevné fázi. Pro větší přehlednost nejsou v obrázcích struktur zobrazeny vodíkové atomy a byly vymazány volné molekuly vody a jódu.

Na **Obrázcích 61–63** je znázorněna struktura komplexu $3@CB[7]$ se stechiometrií 1:1. V kavitě hostitele se nachází diamantanový motiv, což potvrzuje předpoklady získané z posunů signálů atomů vodíku diamantanu v 1H NMR spektru komplexu. Za zmínku stojí vzdálenosti kladně nabitých atomů dusíku od portálu „vlastního“ $CB[7]$ (6,7 Å) a od portálu sousedního $CB[7]$ (6,2 Å) s maximálními/minimálními vzdálenostmi od vlastního portálu 7,78–5,60 Å a od toho protilehlého 9,42–3,38 Å. Obdobné jsou pak vzdálenosti od rovin karbonylových atomů kyslíku příslušných portálů, kdy vzdálenost od vlastního portálu je 4,95 Å a od protilehlého 3,26 Å. To znamená, že kationtové centrum má blíže k sousednímu $CB[7]$, než k vlastnímu. Tato skutečnost pravděpodobně vede ke stabilizaci krystalu. Další

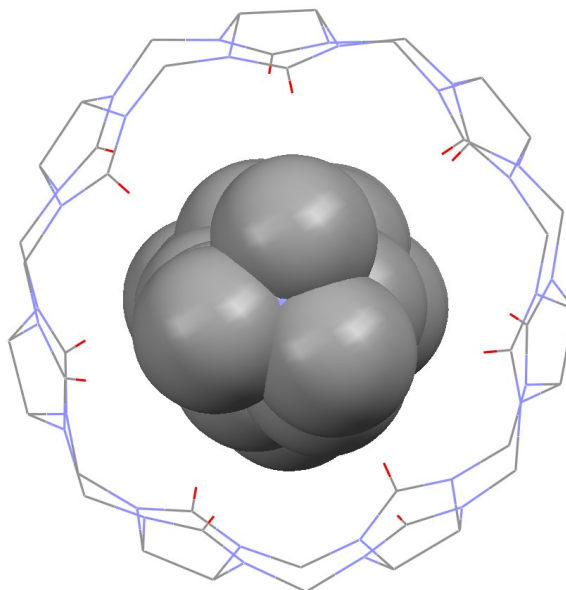
interakci lze nalézt mezi trimethylamoniovou skupinou a sousedním aromatickým kruhem, kde je nejkratší vzdálenost vodíků methylových skupin od aromatických uhlíků 3,00 Å a nejkratší vzdálenost dusíkových atomů od aromatických uhlíků 4,68 Å.



Obrázek 61: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7].

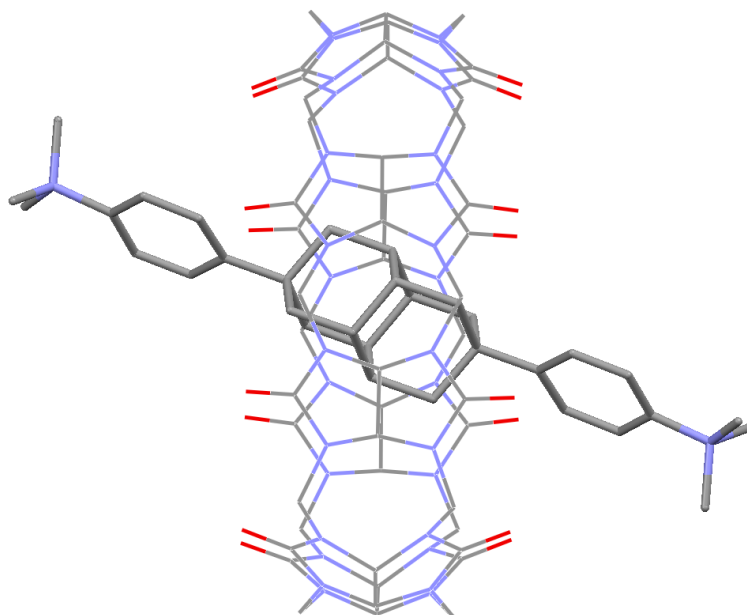


Obrázek 62: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7].

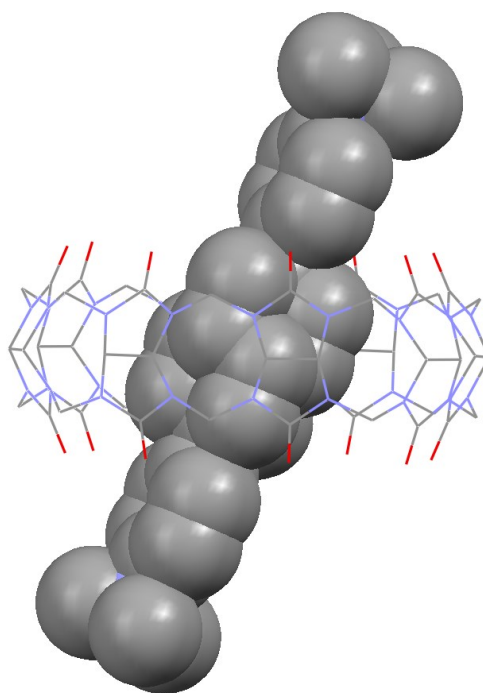


Obrázek 63: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu **3@CB[7]**.

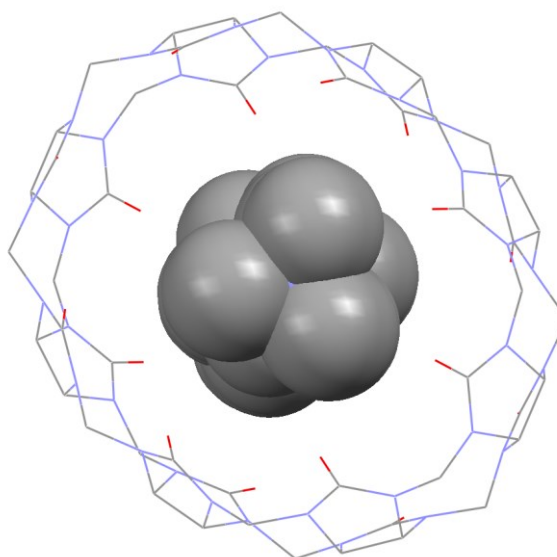
Struktura komplexu **3@CB[8]** je znázorněna na **Obrázcích 64–66**. Opět, stejně jako v případě komplexu s **CB[7]**, vyplňuje kavitu makrocyklu diamantanový motiv ligandu, což koresponduje s výsledky získanými pomocí ^1H NMR. Vzdálenost mezi rovinou karbonylových atomů kyslíku portálu makrocyklu a dusíkovým kationtem je 4,5 Å, kdy se jednotlivé hodnoty vzdáleností pohybují v rozmezí 9,68–5,14 Å. Kationtové centrum je tedy rovinně karbonylových skupin portálů blíže, než je tomu v případě komplexu **3@CB[7]**. Díky většímu průměru kavity **CB[8]** může být ligand v kavě více nakloněn a tím se více přiblížit k elektronově bohatým portálům.



Obrázek 64: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7].



Obrázek 65: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7].

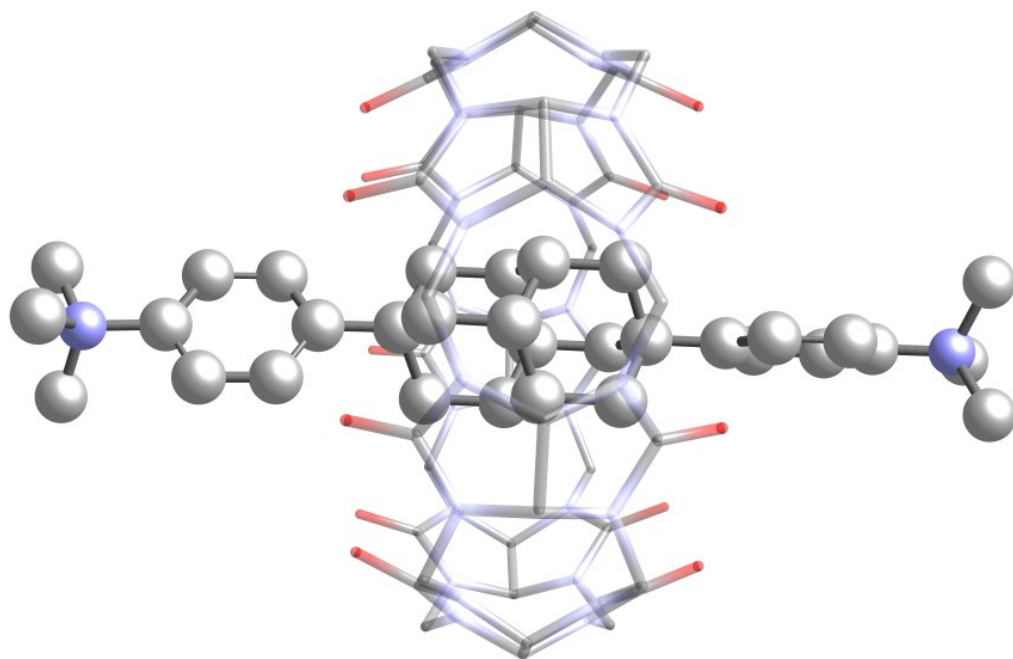


Obrázek 66: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu **3@CB[7]**.

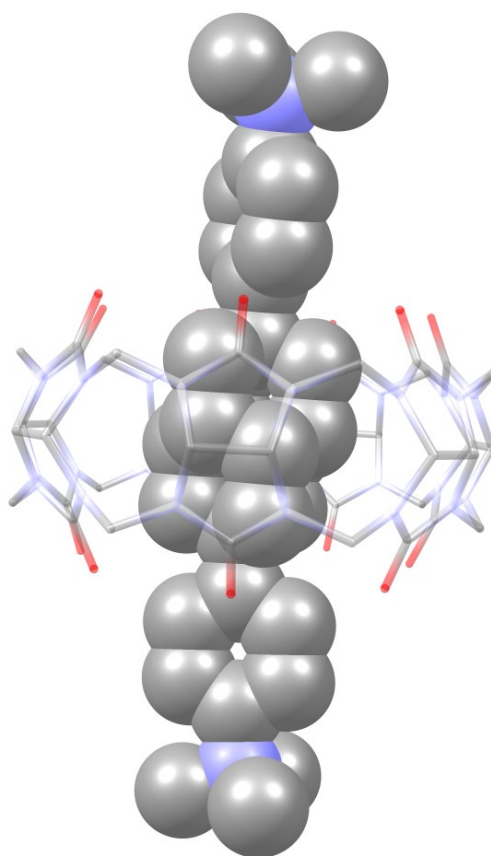
Ze zjištěných hodnot lze vyvodit závěr, že kladně nabitě atomy dusíku jsou v případě komplexu **3@CB[8]** v bližším kontaktu s portály makrocyklu, než je tomu u komplexu s **CB[7]**. Ale díky „mezikomplexové“ stabilizaci, kterou vykazují amoniové skupiny společně s protilehlými portály **CB[7]** jsou finálně stabilnější právě komplexy s tímto makrocylem.

7.5 Stechiometrické výpočty struktur komplexů

Především kvůli nespěšné krystalizaci komplexů ligandu **3** s cyklodextriny byly provedeny výpočty struktur těchto komplexů. Pro výpočet struktur komplexů s CD byla využita metoda GFN2-xTB,¹⁵⁰ pomocí které lze vypočítat strukturu komplexu v kapalně fázi. Pro výpočty komplexů s **CB[7]** bylo využito metody B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.¹⁵¹ Vždy bylo vyhodnoceno devět nejpravděpodobnějších struktur a z nich byla následně vybrána jedna s nejnižší energií. V obrázcích struktur nejsou zobrazeny vodíkové atomy. Pro kontrolní výpočet byla zvolena struktura komplexu **3@CB[7]** (**Obrázky 67 a 68**), jejíž monokrystal se podařilo analyzovat a můžeme tedy srovnat přesnost výpočtů.

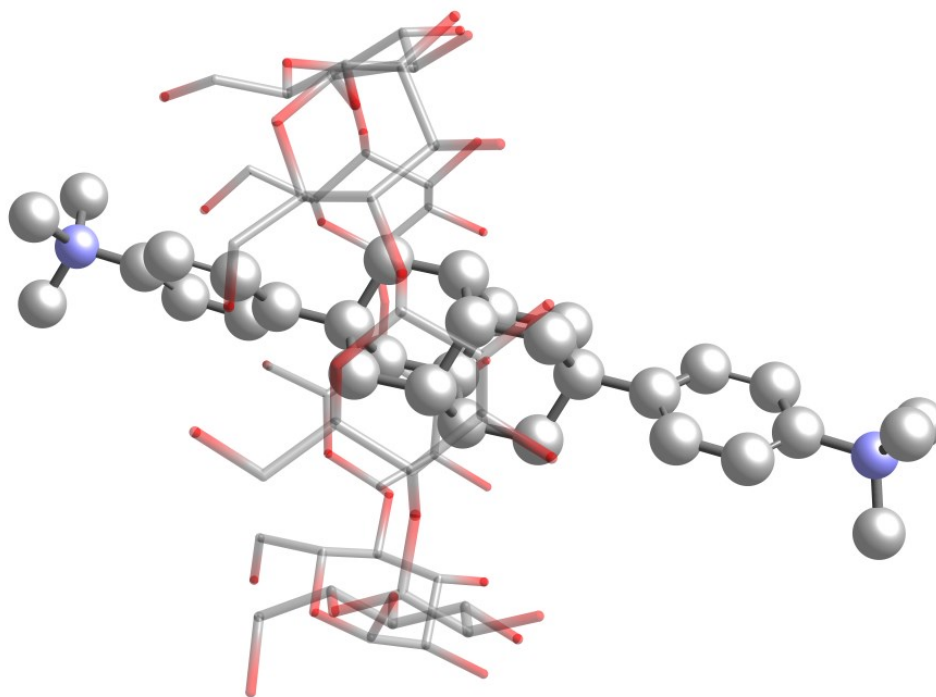


Obrázek 67: Struktura komplexu $3@CB[7]$ vypočtená metodou B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.

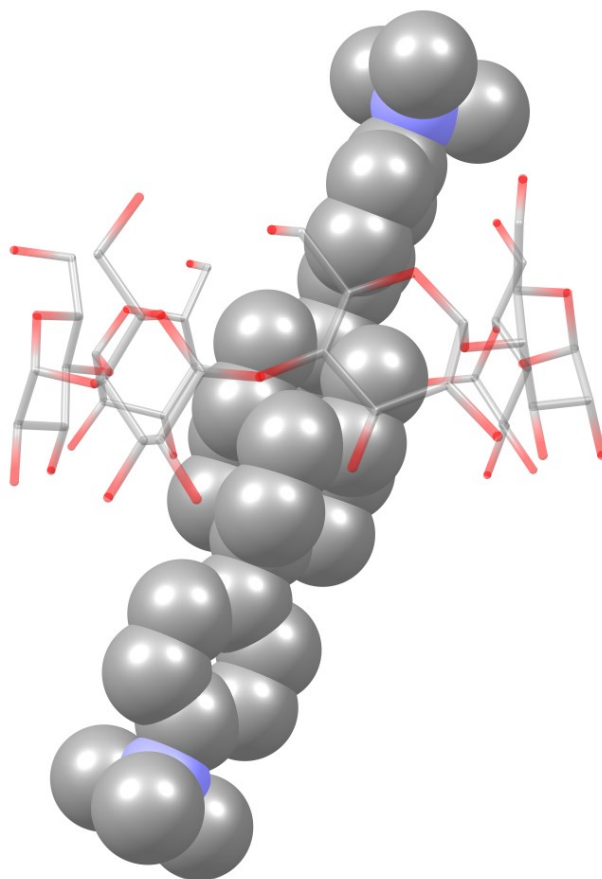


Obrázek 68: Struktura komplexu $3@CB[7]$ vypočtená metodou B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.

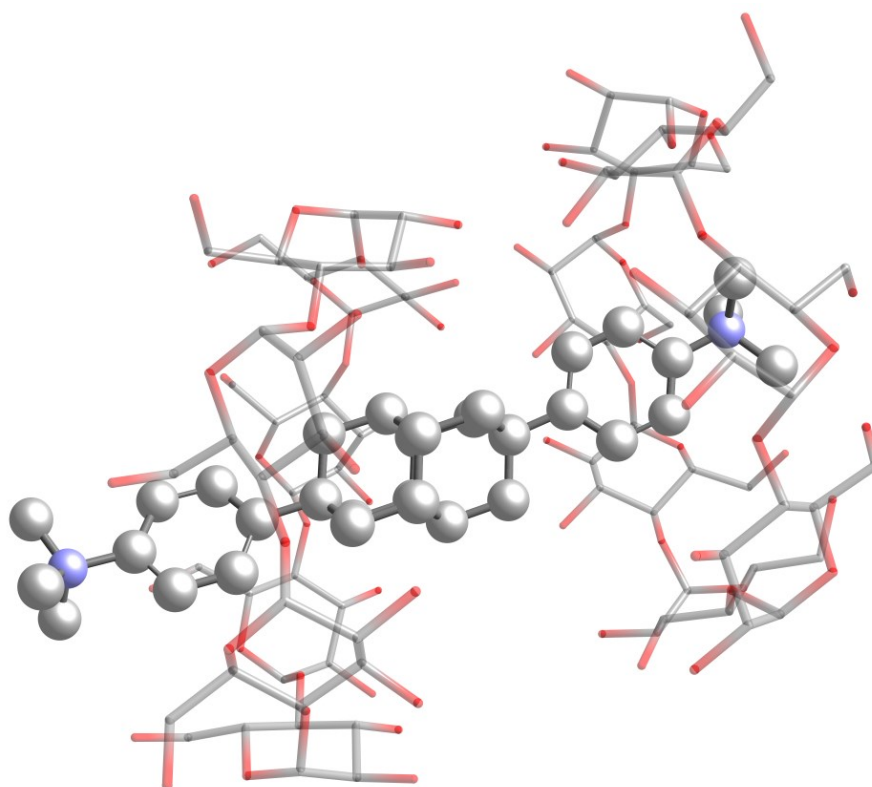
Na **Obrázcích 69** a **70** lze pozorovat vypočtené struktury komplexů **3@β-CD** se stechiometrií 1:1. Tento komplex byl pozorován jak při ^1H NMR titraci, tak i při ESI-MS analýze. Z obrázků je zřejmé, že ligand je v kavitě makrocyklu umístěn právě jednou adamantanovou jednotkou diamantanu a částí fenylového kruhu. Tím se teoreticky komplexace účastní pouze polovina molekuly a vzniká tak prostor pro navázání i druhého makrocyklu. Právě komplex **3@β-CD** se stechiometrií 1:2 lze pozorovat na **Obrázcích 71** a **72**. Pozice prvního makrocyklu zůstává shodná s komplexem 1:1, ale druhý makrocyklus se váže až na druhý konec molekuly (část fenylového kruhu a terminální trimethylamoniovou skupinu), což je pro nás překvapením. Jedna sada signálů poukazuje spíše na symetrický komplex **3@β-CD** (1:2), který lze pozorovat na **Obrázku 73**. Tento návrh struktury je ale pouze v teoretické rovině.



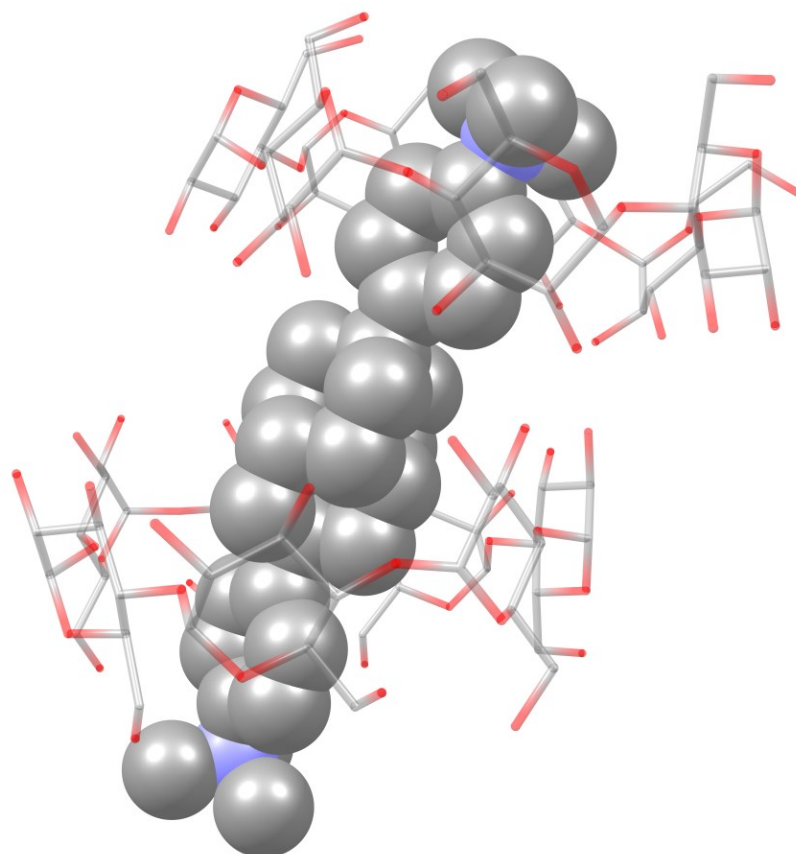
Obrázek 69: Struktura komplexu **3@β-CD** (1:1) vypočtená metodou GFN2-xTB.



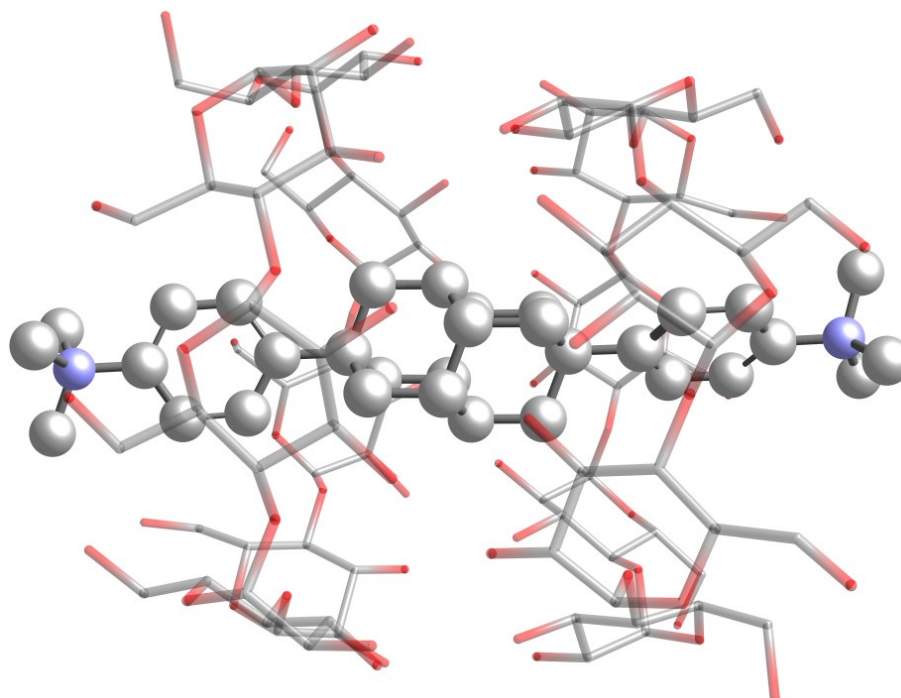
Obrázek 70: Struktura komplexu 3@ β -CD (1:1) vypočtená metodou GFN2-xTB.



Obrázek 71: Struktura komplexu 3@ β -CD (1:2) vypočtená metodou GFN2-xTB.

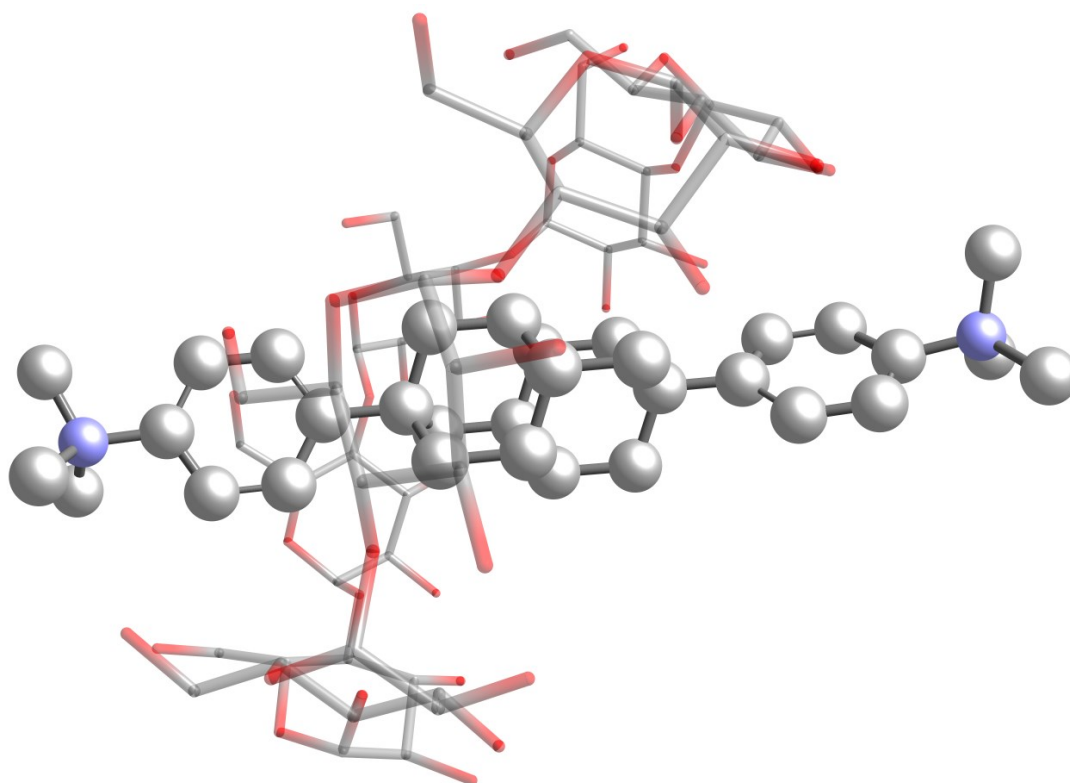


Obrázek 72: Struktura komplexu **3**@β-CD (1:2) vypočtená metodou GFN2-xTB.

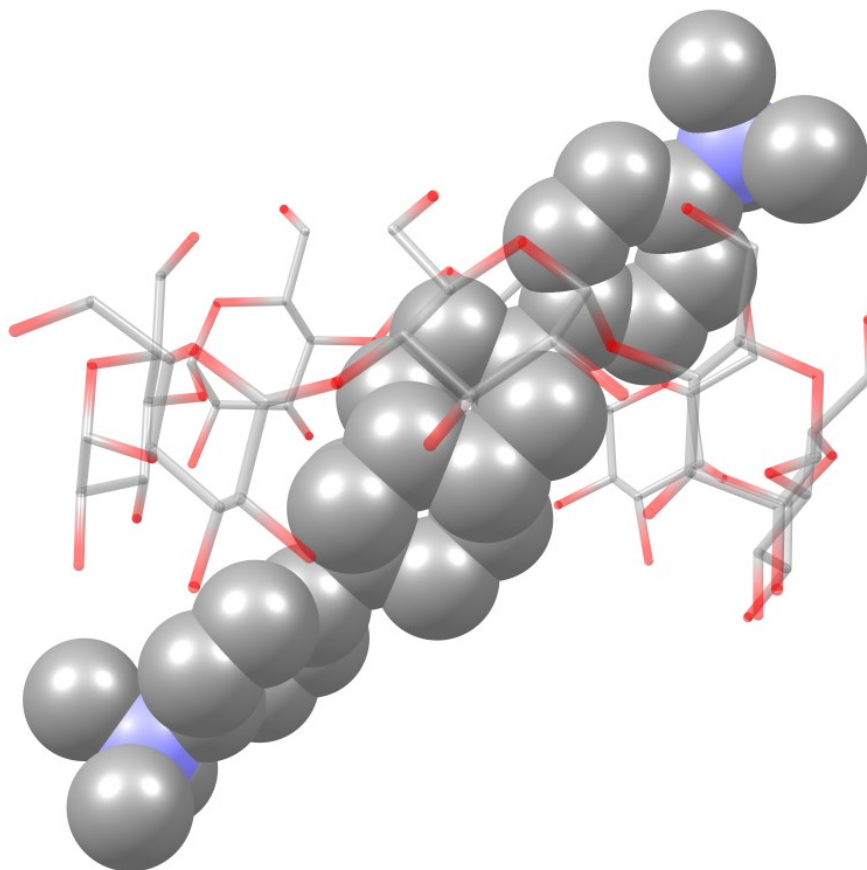


Obrázek 73: Struktura komplexu **3**@β-CD (1:2) odpovídající výsledkům ^1H NMR titrace.

Mezi další vypočtené struktury se řadí komplex $3@γ\text{-CD}$ (Obrázky 74 a 75) se stechiometrií 1:1. Je možné pozorovat, že ligand **3** nedokáže účelně vyplnit kavitu $γ\text{-CD}$, což pravděpodobně zapříčiňuje určitou rezonanci ligandu v kavitě. Tyto pohyby pravděpodobně způsobují to, že atomy vodíků pocházející z aromatických jader jsou v určité geometrii komplexu v kontaktu s makrocylem a v odlišné geometrii již v kontaktu nejsou. Bohužel při hledání příčin separace signálů aromatických vodíků ligandu se můžeme pohybovat pouze v rovině teorií.

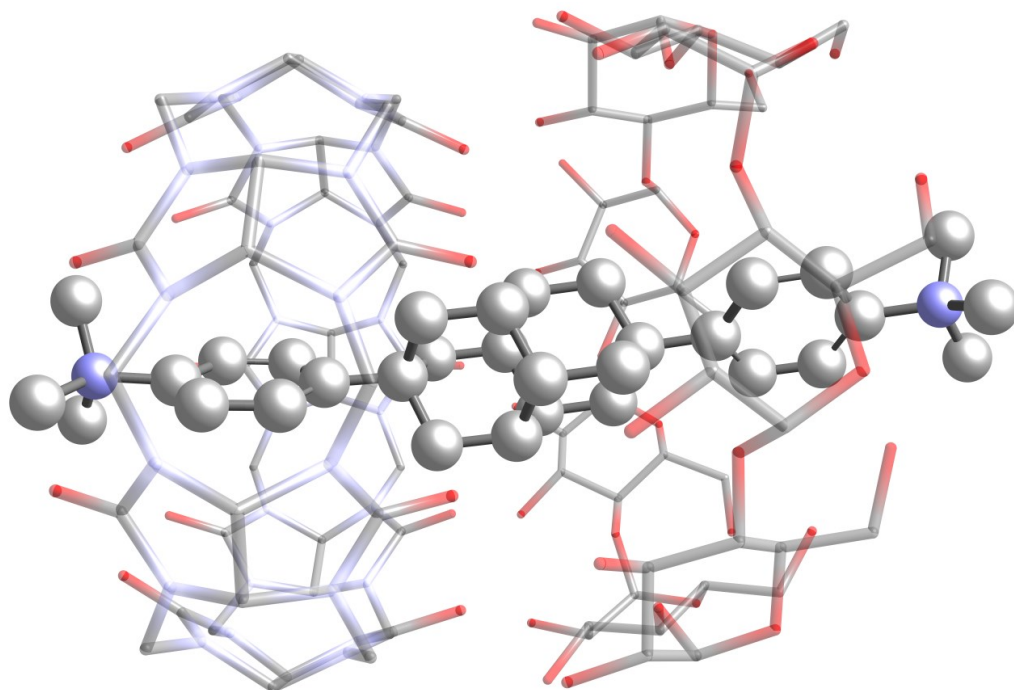


Obrázek 74: Struktura komplexu $3@γ\text{-CD}$ vypočtená metodou GFN2-xTB.

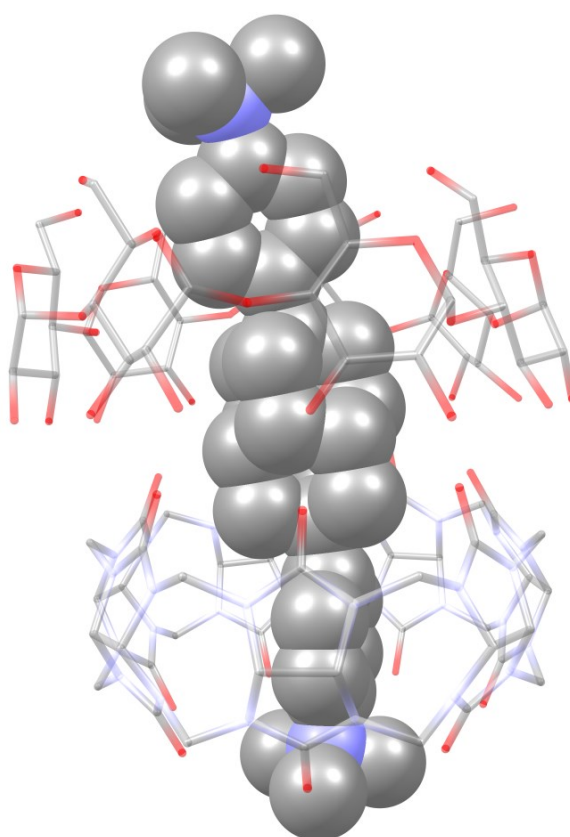


Obrázek 75: Struktura komplexu $3@γ\text{-CD}$ vypočtená metodou GFN2-xTB.

Jako poslední byl proveden výpočet struktury ternárního komplexu $3@β\text{-CD, CB}[7]$ (**Obrázky 76 a 77**) se stechiometrií 1:1:1. Jako energeticky nejvýhodnější se jeví varianta, kdy je $β\text{-CD}$ situován sekundárním portálem k $\text{CB}[7]$. Mezi portály makrocyclů tak pravděpodobně dochází k vzniku vodíkových vazeb, které napomáhají ke stabilizaci tohoto ternárního komplexu. Vypočtená struktura taktéž odpovídá výsledkům $^1\text{H}-^1\text{H}$ ROESY experimentu, kdy byla pozorována jedna zdvojená sada signálů, která přesně odpovídá vypočtené geometrii komplexu.



Obrázek 76: Struktura komplexu 3@β-CD,CB[7] vypočtená metodou B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.



Obrázek 77: Struktura komplexu 3@β-CD,CB[7] vypočtená metodou B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.

8 ZÁVĚR

Cílem předložené diplomové práce, stejně jako předchozí bakalářské práce, bylo úspěšně syntetizovat 1,4-disubstituovaného derivátu diamantanu, a následně prozkoumat jeho supramolekulární vlastnosti, což by rozšířilo portfolio doposud v odborné literatuře popsaných ligandů s diamantanovým motivem. Syntetická cesta i přes několik komplikací poskytla dostatečné množství ligandu **3** na to, aby mohly být provedeny všechny analýzy, které by dostatečně přiblížily jeho interakce s cucurbit[*n*]urily a cyklodextriny. Dostatečné množství NMR, ITC, ESI-MS a XRG dat zabezpečil detailní průzkum různých supramolekulárních komplexů, které ligand **3** prokazatelně tvoří.

S CB[7] tvoří ligand **3** inkluzní komplex se stechiometrií 1:1, což bylo potvrzeno všemi využitými metodami a především rentgenový snímek monokrystalu je toho nepopiratelným důkazem. CB[7] se tedy prokázal jako hostitelská molekula s největší afinitou s ligandu **3**, když jejich komplex dosáhl hodnoty konstanty stability $K_a = 8,25 \cdot 10^{11} \text{ M}^{-1}$.

Druhý z řady glykolurilových makrocyclů, CB[8], s ligandem **3** tvoří taktéž relativně stabilní komplex se stechiometrií 1:1 a s hodnotou vazebné konstanty $K_a = 1,84 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$. Prostornější kavita makrocyclu sice upozaduje vliv hydrofobního efektu, ve srovnání s CB[7], ale větší možnost vychýlení ligandu z osy makrocyclu poskytuje bližší kontakt portálů s kladně nabitou amoniiovou skupinou. Tyto předpoklady bylo možno si ověřit taktéž na struktuře komplexu, získané XRD analýzou monokrystalu.

V případě komplexu **3**@β-CD byly pozorovány komplexy se stechiometrií 1:1 i 1:2. Hodnota asociační konstanty stabilnějšího 1:2 komplexu byla změřena pomocí ITC s hodnotou $K_a = 2,62 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. Literatura neuvádí žádné doposud pozorované komplexy axiálních disubstituovaných kvarterních amoniiových solí diamantanu a dokonce spíše jejich vznik vyvrací. Dle našich dosažených výsledků se jedná o první pozorovaný komplex 4,9 disubstituované kvarterní amoniiové soli diamantanu s CD. Mezi další zajímavé struktury se řadí ternární komplex **3**@β-CD,CB[7], který byl potvrzen pomocí jak pomocí ¹H-¹H ROESY experimentu, tak i pomocí ESI-MS analýzy.

Prokázán byl rovněž vznik komplexu **3**@γ-CD se stechiometrií 1:1 s hodnotou asociační konstanty $K_a = 6,28 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Zajímavé je, že ve vodné fázi se pravděpodobně vyskytují dvě různé stabilní geometrické formy komplexu, což bylo pozorováno při ¹H NMR měření teplotních závislostí.

Na konec ještě nutno podotknout, že byly také provedeny analýzy směsí ligandu **3** s α -CD a CB[6], avšak k tvorbě hostitel–host komplexů v těchto případech nedocházelo.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- ¹ M. N. R. Ashfold, P. W. May, C. A. Rego, N. M. Everitt: *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 21–30.
- ² H. Decker, *Z. Angew. Chem.* **1924**, *37*, 795.
- ³ W. H. Bragg, W. L. Bragg: *Nature* **1913**, *91*, 557.
- ⁴ G. Mansoori, & spol., *Diamondoid Molecules: With Application in Biomedicine, Materials Science, Nanotechnology & Petroleum Science*, Singapore: *World Scientific*, **2012**, ISBN 978-981-4291-61-3.
- ⁵ P. v. R. Schleyer, J. E. Williams, K. R. Blanchard: *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *92*, 2377–2386
- ⁶ S. Landa, V. Macháček: *Collect. Czech. Chem. Com.* **1933**, *5*.
- ⁷ A. Shimoyama, H. Yabuta: *Geochem. J.* **2002**, *36*, 173–189.
- ⁸ R. A. Alexander, C. E. Knight, D. D. Whitehurst, USA, US4952749A, 1990.
- ⁹ R. A. Alexander, C. E. Knight, D. D. Whitehurst, USA, US4952747A, 1990.
- ¹⁰ A. S. Cullick, R. E. Roach, USA, US5016712A, 1991.
- ¹¹ R. D. Partridge, D. D. Whitehurst, USA, US5080776A, 1992.
- ¹² R. A. Alexander, C. E. Knight, USA, US4952748A, 1990
- ¹³ R. A. Alexander, C. E. Knight, D. D. Whitehurst, USA, US4982049A, 1991.
- ¹⁴ C. S. H. Chen, S. E. Wentzek, USA, US5414189A, 1995.
- ¹⁵ A. S. Cullick, USA, US5245104A, 1993.
- ¹⁶ C. S. H. Chen, S. E. Wentzek, USA, US5120899A, 1992.
- ¹⁷ C. S. H. Chen, S. E. Wentzek, WIPO, WO1995006019A1, 1995.
- ¹⁸ A. Shimoyama, H. Yabuta: *Geochem. J.* **2002**, *36*, 173–189.
- ¹⁹ Z. Wei, J. M. Moldowan, A. Paytan: *Org. Geochem.* **2006**, *37*, 891–911.
- ²⁰ M. V. Giruts, G. V. Rusinova, G. N. Gordadze: *Pet. Chem.* **2006**, *46*, 225–236.
- ²¹ C. Cupas, P. V. R. Schleyer, D. J. Trecker: *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 917–918.
- ²² S. Hála, S. Landa, V. Hanus: *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 1060–1061.
- ²³ R. Lin, Z. A. Wilk: *Fuel* **1995**, *74*, 1512–1521.
- ²⁴ J. E. P. Dahl, S. Liu, R. M. K. Carlson: *Science* **2003**, *299*, 96–99.
- ²⁵ D. R. Eckroth: *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3362–3365.
- ²⁶ A. T. Balaban, P. V. R. Schleyer: *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3599–3609.
- ²⁷ T. M. Gund, E. Osawa, V. Z. Williams, P. V. R. Schleyer: *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2979–2987.

- ²⁸ I. L. Karle, J. Karle: *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 918–920.
- ²⁹ T. M. Gund, V. Z. Williams, E. Osawa, P. V. R. Schleyer: *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3877–3880.
- ³⁰ T. M. Gund, W. Thielecke, P. V. R. Schleyer: *Org. Synth.* **1973**, *53*, 30–34.
- ³¹ T. Courtney, D. E. Johnston, M. A. McKervey, J. J. Rooney: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1972**, *1*, 2691–2696.
- ³² D. Faulkner, R. A. Glendinning, D. E. Johnston, M. A. McKervey: *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1671–1674.
- ³³ G. A. Olah, A. Wu, O. Farooq, G. K. S. Prakash: *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1450–1451.
- ³⁴ M. Nakazaki, K. Naemura, H. Chikamatsu, M. Iwasaki, M. Hashimoto: *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2300–2306.
- ³⁵ D. Farcasiu, H. Bohm, P. V. R. Schleyer: *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 96–102.
- ³⁶ F. Tureček, V. Hanuš, P. Sedmera, H. Antropiusová, K. Mach: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 1474–1485.
- ³⁷ R. I. Aminov, R. I. Khusnutdinov: *Mendeleev Communications* **2023**, *33*, 53–54.
- ³⁸ F. Blaney, D. E. Johnston, A. M. McKervey, J. J. Rooney: *Tetrahedron Lett.* **1975**, 99–100.
- ³⁹ A. A. Fokin, B. A. Tkachenko, P. A. Gunchenko, D. V. Gusev, P. R. Schreiner: *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7091.
- ⁴⁰ E. I. Bagrii, R. E. Safir, Y. A. Arinicheva: *Pet. Chem.* **2010**, *50*, 1–16.
- ⁴¹ T. M. Gund, M. Nomura, V. Z. Williams, P. V. R. Schleyer, C. Hoogzand: *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4875–4878.
- ⁴² T. M. Gund, P. V. R. Schleyer, G. D. Unruh, G. J. Gleicher: *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2995–3003.
- ⁴³ F. Blaney, D. E. Johnston, M. A. McKervey, J. J. Rooney: *Tetrahedron Lett.* **1975**, *2*, 99–100.
- ⁴⁴ R. I. Khusnutdinov, N. A. Shchadneva, Y. Y. Mayakova, A. A. Yulamanova, A. N. Khazipova, B. I. Kutepov: *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 869–873.
- ⁴⁵ S. R. Jones, J. M. Mellor: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1976**, *1*, 2576–2581.
- ⁴⁶ H. Schwertfeger, A. Fokin, P. Schreiner: *Angew. Chem.* **2008**, *47*, 1022–1036.
- ⁴⁷ G. A. Olah, T. D. Ernst, C. B. Rao, G. K. S. Prakash: *New J. Chem.* **1989**, *13*, 791–793.
- ⁴⁸ B. P. Leddy, M. A. McKervey, P. McSweeney: *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2261–2264.

- ⁴⁹ N. A. Fokina, B. A. Tkachenko, A. Merz, M. Serafin, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, P. R. Schreiner: *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 4738–4745.
- ⁵⁰ E. Osawa, Z. Majerski, P. V. R. Schleyer: *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 205–207.
- ⁵¹ G. Molle, J. E. Dubois, P. Bauer: *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2428–2433.
- ⁵² H. Stetter, M. Schwarz, A. Hirschorn: *Ber.* **1959**, 92, 1629.
- ⁵³ S. Hála, J. Novák, S. Landa: *Sb. Vys. Sk. Chem.-Technol. Praze D.* **1969**, 19, 19–37.
- ⁵⁴ Y. T. Chern, W. L. Wang: *Macromolecules* **1995**, 28, 5554–5560.
- ⁵⁵ M. C. Davis, S. Liu: *Synth. Commun.* **2006**, 36, 3509–3514.
- ⁵⁶ N. A. Fokina, A. Boryslav, A. M. Tkachenko, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, P. R. Schreiner: *Synthesis* **2012**, 44, 259–264.
- ⁵⁷ K. Bott, H. Hellmann: *Angew. Chem.* **1966**, 5, 870–874.
- ⁵⁸ Y. T. Chern, C. M. Huang: *Polymer* **1998**, 39, 2325–2329.
- ⁵⁹ L. Vodička, J. Burkhard, J. Janků: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986**, 51, 867–871.
- ⁶⁰ A. Horská, J. Podehradská, L. Vodička, M. Hájek, P. Trska: *Magn. Reson. Chem.* **1988**, 26, 33–36.
- ⁶¹ Y. T. Chern, C. M. Huang: *Polymer* **1998**, 39, 6643–6648.
- ⁶² Y. T. Chern, J. J. Wang: *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5805–5806.
- ⁶³ M. C. Davis, D. A. Nissan: *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2113–2119.
- ⁶⁴ P. A. Cahill: *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5417–5420.
- ⁶⁵ M. Šekutor, K. Molčanov, L. Cao, L. Isaacs, R. Glaser, K. Mlinarić-Majerski: *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2533–2542.
- ⁶⁶ M. Alešković, S. Roca, R. Jozepović, N. Bregović, M. Šekutor: *New J. Chem.* **2022**, 46, 13406–13414.
- ⁶⁷ G. A. Mansoori: *Adv. Chem. Phys.* **2007**, 136, 207–258.
- ⁶⁸ V. N. Mochalin, O. Shenderova, D. Ho, Y. Gogotsi: *Nat. Nanotechnol.* **2012**, 7, 11–23.
- ⁶⁹ J. Chen, J. Fu, G. Sheng, D. Liu, J. Zhang: *Org. Geochem.* **1996**, 25, 179–190.
- ⁷⁰ J. E. P. Dahl, J. M. Moldowan, K. E. Peters, G. E. Claypool, M. A. Rooney, G. E. Michael, M. R. Mello, M. L. Kohnen: *Nature* **1999**, 399, 54–57.
- ⁷¹ M. Schoell, R. M. K. Carlson: *Nature* **1999**, 399, 15–16.
- ⁷² S. A. Stout, G. S. Douglas: *Environ. Forensics.* **2004**, 5, 225–235.
- ⁷³ J. B. Crumpton, W. L. Santos: *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2018–2020.

- ⁷⁴ G. Sivaraman, R. G. Amorim, R. H. Scheicher, Maria Fyta: *RSC Adv.* **2017**, *7*, 43064–43072.
- ⁷⁵ H. F. Maassab, K. W. Cochran: *Science* **1964**, *145*, 1443–1444.
- ⁷⁶ Z. Yu, A. R. Sawkar, L. J. Whalen, C. H. Wong, J. W. Kelly: *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 94–100.
- ⁷⁷ M. Ali: *Mater. Sci. Nanotech. J. Bioanal. Biomed.* **2013**, *5*, 116–118.
- ⁷⁸ L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner: *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516–3604.
- ⁷⁹ J. W. Johnson, S. E. Kotermanski: *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 61–67.
- ⁸⁰ G. Zoidis, C. Fytas, I. Papanastasiou, G. B. Foscolos, G. Fytas, E. Padalko, E. De Clercq, L. Naesens, J. Neyts, N. Kolocouris: *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *14*, 3341–3348.
- ⁸¹ D. L. Clemens, B. Y. Lee, M. Xue, C. R. Thomas, H. Meng, D. Ferris, A. E. Nel, J. I. Zink, M. A. Horwitz: *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 2535–2545.
- ⁸² W. E. Heyd, L. T. Bell, J. R. Heystek, P. E. Schurr, C. E. Day: *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1101–1103.
- ⁸³ C. S. H. Chen, D.-M. Shen, USA, US5576355A, 1996
- ⁸⁴ P. Hodek, L. Borek-Dohalská, B. Sopko, M. Šulc, S. Smrček, J. Hudeček, J. Janků, M. Stiborová: *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 25–33.
- ⁸⁵ S. Codony, E. Valverde, R. Leiva, J. Brea, M. I. Loza, C. Morisseau, B. D. Hammock, S. Vázquez: *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115078.
- ⁸⁶ J. J. Wang, Y. F. Chang, Y. T. Chern, C. W. Chi: *Br. J. Cancer* **2003**, *89*, 1995–2003.
- ⁸⁷ Y. F. Chang, C. W. Chi, Y. T. Chern, J. J. Wang: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2005**, *202*, 1–12.
- ⁸⁸ J. J. Wang, K. T. Huang, Y. T. Chern: *Anti-Cancer Drugs* **2004**, *15*, 277–286.
- ⁸⁹ G. Shete, H. Jain, D. Punj, H. Prajapat, P. Akotiya, A. Bansal: *J. Excip. Food Chem.* **2014**, *5*, 184–209.
- ⁹⁰ H. O. Muhsen, A. O. M. Almayyali, A. Y. Al-Mamoori, F. F. Mahmood: *J. Mol. Model.* **2021**, *27*, 90.
- ⁹¹ S. E. Alavi, M. K. M. Esfahani, F. Alavi, F. Movahedi, A. Akbarzadeh: *Indian J. Clin. Biochem.* **2013**, *28*, 299–302.
- ⁹² E. I. Bagrii, R. E. Safir, Y. A. Arinicheva: *Pet. Chem.* **2010**, *50*, 1–16.
- ⁹³ A. Galukhin, R. Nosov, G. Taimova, I. Nikolaev, D. Islamov, S. Vyazovkin: *React. Funct. Polym.* **2021**, *165*, 104956.

- ⁹⁴ Y. T. Chern, J. J. Wang: *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2009**, *47*, 1673–1684.
- ⁹⁵ J. J. Wang, Y. T. Chern, M. A. Chung: *J. Polym. Sci.* **1996**, *34*, 3345–3354.
- ⁹⁶ Y. T. Chern, C. M. Huang: *Polymer* **1998**, *39*, 6643–6648.
- ⁹⁷ Y. T. Chern, W. L. Wang: *Macromolecules* **1995**, *28*, 5554–5560.
- ⁹⁸ A. A. Malik, T. G. Archibald, K. Baum, M. R. Unroe: *Macromolecules* **1991**, *24*, 5266–5268.
- ⁹⁹ T. D. Dang, M. J. Dalton, N. Venkatasubramanian, J. A. Johnson, C. A. Cerbus, W. A. Feld: *J. Polym. Sci.* **2004**, *42*, 6134–6142.
- ¹⁰⁰ D. R. Robello: *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, *127*, 96–103.
- ¹⁰¹ Y. Zhou, A. D. Brittain, D. Kong, M. Xiao, Y. Meng, L. Sun: *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3*, 6947–6961.
- ¹⁰² S. D. Karlen, R. Ortiz, O. L. Chapman, M. A. Garcia-Garibay: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6554–6555.
- ¹⁰³ H. Ishiwata, Y. Acremann, A. Scholl, E. Rotenberg, O. Hellwig, E. Dobisz, A. Doran, B. A. Tkachenko, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, N. Melosh, Z. X. Shen, H. Ohldag: *Appl. Phys. Lett.* **2012**, *101*, 163101–163105.
- ¹⁰⁴ H. Y. Gao, M. Šekutor, L. Liu, A. Timmer, H. Schreyer, H. Mönig, S. Amirjalayer, N. A. Fokina, A. Studer, P. R. Schreiner, H. Fuchs: *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 315–322.
- ¹⁰⁵ K. Feng, E. Solel, P. R. Schreiner, H. Fuchs, H. Y. Gao: *J. Phys. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 3468–3475.
- ¹⁰⁶ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry, Second Edition*, Wiley, **2009**, ISBN 978-0-470-51233-3
- ¹⁰⁷ J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry, VCH*, **1995**, ISBN 3-527-29312-4
- ¹⁰⁸ S. Kubik: *ChemistryOpen* **2022**, *11*.
- ¹⁰⁹ M. Eberhard, *Über die Condensation des Harnstoffs mit Glyoxal und des Glykolurils mit Formaldehyd*, Heidelberg, Ph.D. Thesis, Heidelberg University, Heidelberg, **1904**
- ¹¹⁰ W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih: *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.
- ¹¹¹ J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H. J. Kim, K. Kim: *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.
- ¹¹² S. J. Barrow, S. Kaser, M. J. Rowland, J. del Barrio, O. A. Scherman: *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320–12406.
- ¹¹³ K. I. Assaf, W. M. Nau: *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 394

- ¹¹⁴ S. Karcher, A. Kornmüller, M. Jekel: *Water Res.* **2001**, *35*, 3309–3316.
- ¹¹⁵ A. I. Day, J. G. Collins: *Supramol Chem.* **2012**, 983–1000.
- ¹¹⁶ W. Saenger: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344–362.
- ¹¹⁷ H. Y. Aboul-Enein, V. Kannappan, S. Kanthiah: *Chirality* **2022**, *34*, 364–373.
- ¹¹⁸ A. Villiers: *Compt. Rend. Akad. Sci.* **1891**, *112*, 536–538.
- ¹¹⁹ A. Harada, J. Li, M. Kamachi: *Nature* **1992**, *356*, 325–327.
- ¹²⁰ Y. Jia, C. Malveau, M. A. Mezour, D. F. Perepichka, X. X. Zhu: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 11979–11983.
- ¹²¹ S. Muñoz-Botella, B. del Castillo, M. A. Martín: *Ars Pharm.* **1995**, *36*, 187–198.
- ¹²² M. Parrish: *Sterling Organics*, **1988**, 3.
- ¹²³ N. Prasad, D. Strauss, G. Reichart, European Patent EP1084625B, **1999**
- ¹²⁴ L. Holland, G. Rizzi, P. Malton: *PCT Int Appl WO* **1999**, *67*, 716.
- ¹²⁵ T. Kristmundsdóttir, T. Loftsson, W. P. Holbrook: *Int. J. Pharm.* **1996**, *139*, 63–68.
- ¹²⁶ T. Loftsson, E. Stefánsson: *Drug Devel. Ind. Pharm.* **1997**, *23*, 473–481.
- ¹²⁷ S. Gao, L. Wang: *Huanjing Kexue Jinzhan*, **1998**, *6*, 80–86.
- ¹²⁸ E. M. Martin Del Valle: *Process Biochemistry* **2004**, *39*, 1033–1046.
- ¹²⁹ F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. De Simone: *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15318–15323.
- ¹³⁰ W. L. Mock, N. Y. Shih: *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440–4446.
- ¹³¹ L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988–993.
- ¹³² W. S. Jeon, K. Moon, S. H. Park, H. Chun, Y. H. Ko, J. Y. Lee, E. S. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, M. V. Rekharsky, V. Sindelar, D. Sobransingh, Y. Inoue, A. E. Kaifer, K. Kim: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12984–12989.
- ¹³³ M. V. Rekharsky, T. Mori, C. Yang, Y. H. Ko, N. Selvapalam, H. Kim, D. Sobransingh, A. E. Kaifer, S. Liu, L. Isaacs, W. Chen, S. Moghaddam, M. K. Gilson, K. Kim, Y. Inoue: *Proc. Natl. Akad. Sci. USA* **2007**, *104*, 20737–20742.
- ¹³⁴ S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959–15967.
- ¹³⁵ M. M. Green: *Adv. Protein Chem.* **1975**, *29*, 85–133.
- ¹³⁶ L. Cao, D. Škalamera, P. Y. Zavalij, J. Hostaš, P. Hobza, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs: *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6249–6254.

- ¹³⁷ D. Sigwalt, M. Šekutor, L. Cao, P. Y. Zavalij, J. Hostaš, H. Ajani, P. Hobza, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs: *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3249–3258.
- ¹³⁸ E. M. M. Del Valle: *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033–1046.
- ¹³⁹ J. Voskuhl, M. Waller, S. Bandaru, B. A. Tkachenko, C. Fregonese, B. Wibbeling, P. R. Schreiner, B. J. Ravoo: *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4524–4530.
- ¹⁴⁰ F. Schibilla, J. Voskuhl, N. A. Fokina, J. E. P. Dahl, P. R. Schreiner, B. J. Ravoo: *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 16059.
- ¹⁴¹ Y.-T. Chern, H.-C. Shiue: *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 210–216.
- ¹⁴² M. Hudlický, *Reductions in Organic Chemistry, Second Edition*, American Chemical Society, **1996**, ISBN 0-86980-893-1
- ¹⁴³ A. Pastor, E. Martínez-Viviente: *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2314–2345.
- ¹⁴⁴ Y. H. Ko, E. Kim, I. Hwang, K. Kim: *Chem. Commun.* **2007**, 1305–1315.
- ¹⁴⁵ K. Ohga, Y. Takashima, H. Takahashi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada: *Macromolecules* **2005**, *38*, 5897–5904.
- ¹⁴⁶ B. M. O'Leary, R. M. Grotzfeld, J. Rebek: *J. Am. Soc.* **1997**, *119*, 11701–11702.
- ¹⁴⁷ A. Memboeuf, A. Nasioudis, S. Indelicato, F. Pollreis, A. Kuki, S. Kéki, O. F. van der Brink, K. Vékey, L. Drahos: *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 2294–2302.
- ¹⁴⁸ A. Kuki, L. Nagy, A. Memboeuf, L. Drahos, K. Vékey, M. Zsuga, S. Kéki: *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2010**, *21*, 1753–1761.
- ¹⁴⁹ C. A. Schalley: *Mass Spectrom. Rev.* **2001**, *20*, 253–309.
- ¹⁵⁰ Ch. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme: *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, *15*, 1652–1671.
- ¹⁵¹ D. Folmsbee, G. Hutchison: *Int J Quantum Chem.* **2020**, *121*.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

CB[<i>n</i>]	cucurbit[<i>n</i>]uril
CD	cyklodextrin
CID	kolizně indukovaná disociace
CPCM	conductor-like polarizable continuum model
DFT	density functional theory
DPD	1,6-bis[4-(4-amino-3-hydroxyfenoxy)fenyl]diamantan
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleotidová kyselina
ESI-MS	hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací
IR	infračervená spektroskopie
ITC	izotermální titrační kalorimetrie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
NMR	nukleární magnetická rezonance
ROESY	rotating-frame nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy
TLC	tenkovrstvá chromatografie
XRD	rentgenová difrakční analýza
δ	chemický posun
<i>w</i>	hmotnostní zlomek
<i>n</i>	parametr stechiometrie
K_a	asociační konstanta
ΔG	Gibbsova energie
ΔG^*	aktivační energie přechodu
ΔH	entalpie
ΔS	entropie

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Znázornění struktury adamantanu (zelená), diamantanu (červená) a triamantanu (modrá) v diamantové mřížce.	11
Obrázek 2: Syntéza diamantanu z norbornenu.	14
Obrázek 3: Syntéza diamantanu z Binoru-S.	15
Obrázek 4: Syntéza diamantanu z D ₃ -tritwistanu.	15
Obrázek 5: Syntéza diamantanu z cykloheptatrienu.	16
Obrázek 6: Syntéza diamantanu z norbornadienu.	16
Obrázek 7: Číslování atomů uhlíku ve struktuře diamantanu.	17
Obrázek 8: Možnosti bromace diamantanu.	19
Obrázek 9: Chlorace diamantanu.	19
Obrázek 10: Syntéza axiálně dichlorovaného diamantanu.	20
Obrázek 11: Syntéza substituovaných diamantanů s využitím zeolitů.	20
Obrázek 12: Hydroxylace diamantanu.	21
Obrázek 13: Syntéza 1,4-dihydroxydiamantanu.	22
Obrázek 14: Příklady alkylace halogen derivátů diamantanu.	22
Obrázek 15: Karboxylace diamantanu Kochovou–Haafovou reakcí.	23
Obrázek 16: Substituce diamantanu různými karboxylovými kyselinami.	24
Obrázek 17: Syntéza dimethyl-2,2'-(diamantan-4,9-diyl)diacetátu.	24
Obrázek 18: Syntéza diaminodiamantanů.	25
Obrázek 19: Pokus o syntézu ekvatoriálně disubstituované kvarterní amoniové soli.	26
Obrázek 20: Syntéza 4,9-disubstituované kvarterní amoniové soli na bázi diamantanu. ...	27
Obrázek 21: Syntéza axiálně mono a disubstituované diamantanové kvarterní amoniové soli.	28
Obrázek 22: Navázání diamantanu na fosfátovou kostru DNA.	29
Obrázek 23: Struktura 1,6-bis[4-(4-amino-3-hydroxyfenoxy)fenyl]diamantanu (DPD)...	31
Obrázek 24: Hydroxymočovina modifikovaná diamantanovým nanokrystalem nitridu boru.	32
Obrázek 25: Obecná struktura 1-diamantylakrylátu a 1-diamantylmetakrylátu.	33
Obrázek 26: Struktura vybraných homologů z rodiny cucurbit[n]urilů ¹¹¹	37
Obrázek 27: Struktura vybraných derivátů cyklodextrinů.	38
Obrázek 28: Adamantanový a ferrocenový ligand.	40
Obrázek 29: Komplexy (A) 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[7] (B) bis(trimethylamonium)naftalen@CB[7]. ¹³⁵	41

Obrázek 30: Srovnání počtu nevazebných interakcí dvou typů komplexů: (a) 4,9-bis(trimethylamonium)diamantan@CB[7] a (b) 4-(trimethylamonium)diamantan@CB[7]. ¹³⁶	42
Obrázek 31: Komplex 1,6-bis(dimethylamonium)diamantan@CB[8]. ¹³⁶	43
Obrázek 32: Diamantankarboxylové ligandy a hodnoty asociačních konstant při jejich komplexaci s cyklodextriny.	44
Obrázek 33: Struktura komplexu 4-trimethylammoniumdiamantan@β-CD navržená pomocí metody CPCM. ⁶⁶	46
Obrázek 34: Přehled doposud popsaných ligandů na bázi diamantanu.	47
Obrázek 35: Ilustrace strategie při syntéze uvažovaného ligandu.	55
Obrázek 36: Pokus o redukci 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu.	57
Obrázek 37: Redukce 4,9-bis(4-nitrofenyl)diamantanu.	58
Obrázek 38: ¹ H NMR spektrum surové směsi diaminoderivátu 2	60
Obrázek 39: ESI-MS surové směsi diaminoderivátu 2	61
Obrázek 40: Kvarternizace 4,9-bis(4-aminofenyl)diamantanu.	63
Obrázek 41: ¹ H NMR spektrum sloučeniny 3	64
Obrázek 42: ESI-MS sloučeniny 3	64
Obrázek 43: ¹ H NMR spektra získaná titrací ligandu 3 s CB[7] (D ₂ O, 303 K).	67
Obrázek 44: ¹ H NMR spektra získaná titrací ligandu 3 s CB[8] (D ₂ O, 303 K).	67
Obrázek 45: ¹ H NMR spektra získaná titrací ligandu 3 s β-CD (D ₂ O, 303 K).	69
Obrázek 46: 2D-ROESY NMR spektrum komplexu 3 @β-CD (D ₂ O, 303 K).	71
Obrázek 47: ¹ H NMR spektra získaná titrací ligandu 3 s γ-CD (D ₂ O, 303 K).	72
Obrázek 48: Teplotní závislost signálů komplexu 3 @γ-CD (D ₂ O 278–303 K).	73
Obrázek 49: Teplotní závislost signálů komplexu 3 @γ-CD (NaCl 258–318 K).	73
Obrázek 50: Teplotní závislost signálů komplexu 3 @γ-CD (LiCl 278–333 K).	74
Obrázek 51: ¹ H NMR spektra komplexu 3 @β-CD titrovaného CB[7] (D ₂ O, 303 K).	76
Obrázek 52: ¹ H– ¹ H ROESY spektrum komplexu 3 @β-CD,CB[7] (D ₂ O, 303 K).	77
Obrázek 53: Výsledky ITC měření ligandu 3 titrovaného β-CD (a) a γ-CD (b).	79
Obrázek 54: Výsledky ITC měření ligandu 3 titrovaného CB[7] (a) a CB[8] (b).	81
Obrázek 55: ESI-MS ekvimolární směsi ligandu 3 s CB[7].	82
Obrázek 56: ESI-MS ekvimolární směsi ligandu 3 s CB[8].	83
Obrázek 57: ESI-MS směsi ligandu 3 s β-CD v molárním poměru 1:3.	84
Obrázek 58: ESI-MS směsi ligandu 3 s γ-CD v molárním poměru 1:3.	84
Obrázek 59: ESI-MS směsi ligandu 3 s β-CD a CB[7] v molárním poměru 1:5:1.	85
Obrázek 60: Stanovení iontového výtěžku komplexů 3 @CB[7] a 3 @CB[8].	87
Obrázek 61: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3 @CB[7].	88

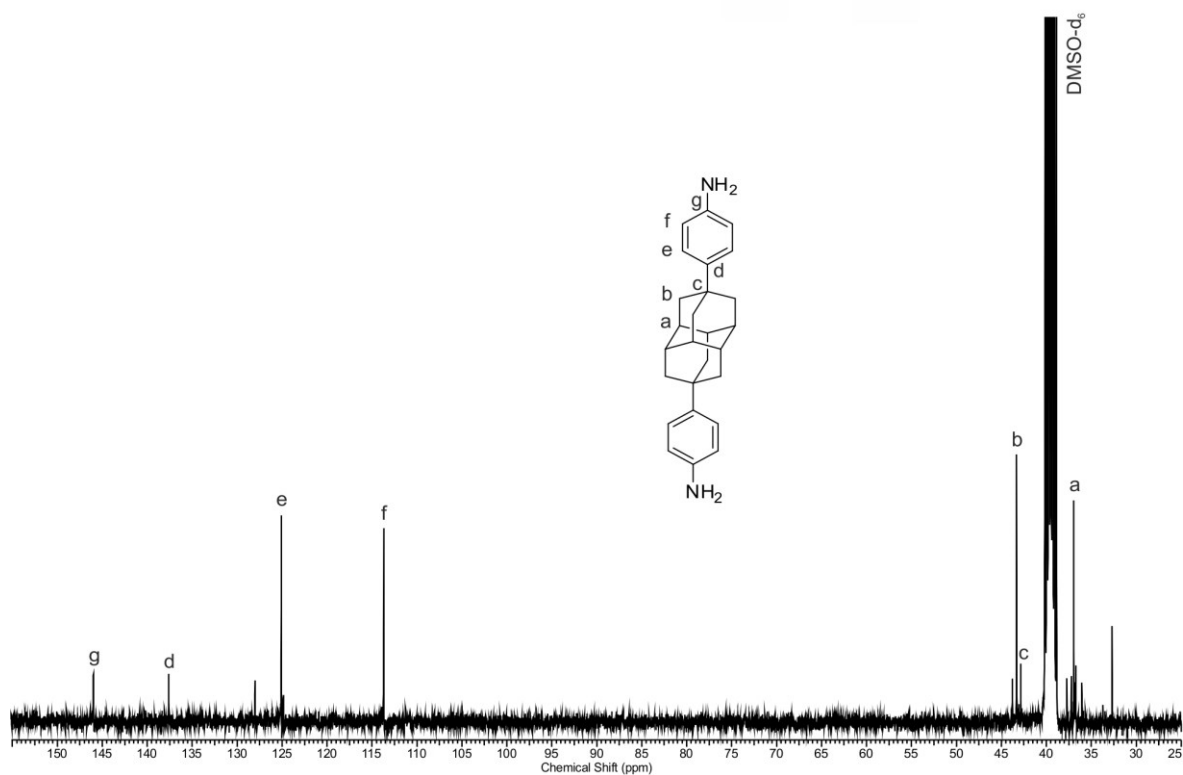
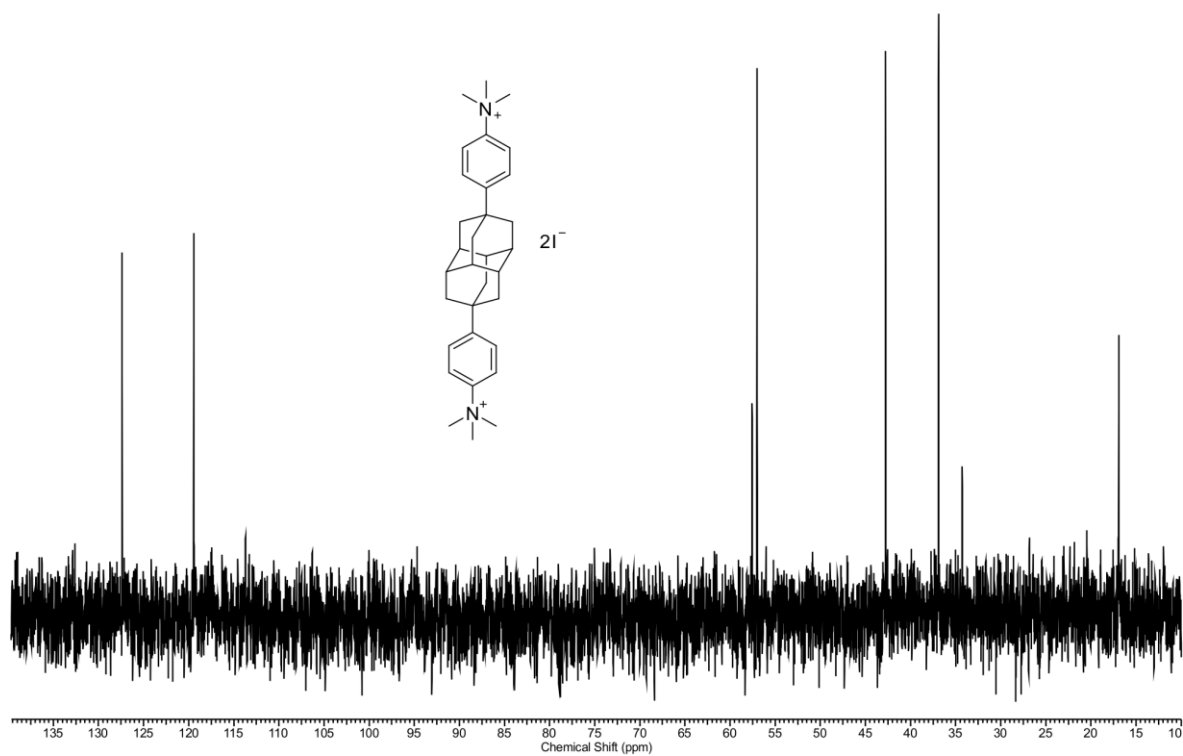
Obrázek 62: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7]	88
Obrázek 63: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7]	89
Obrázek 64: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7]	90
Obrázek 65: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7]	90
Obrázek 66: Výsledky monokrystalové difrakční analýzy komplexu 3@CB[7]	91
Obrázek 67: Struktura komplexu 3@CB[7] vypočtená metodou B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.	92
Obrázek 68: Struktura komplexu 3@CB[7] vypočtená metodou B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.	92
Obrázek 69: Struktura komplexu 3@β-CD (1:1) vypočtená metodou GFN2-xTB.....	93
Obrázek 70: Struktura komplexu 3@β-CD (1:1) vypočtená metodou GFN2-xTB.....	94
Obrázek 71: Struktura komplexu 3@β-CD (1:2) vypočtená metodou GFN2-xTB.....	94
Obrázek 72: Struktura komplexu 3@β-CD (1:2) vypočtená metodou GFN2-xTB.....	95
Obrázek 73: Struktura komplexu 3@β-CD (1:2) odpovídající výsledkům ¹ H NMR titrace.	95
Obrázek 74: Struktura komplexu 3@γ-CD vypočtená metodou GFN2-xTB.	96
Obrázek 75: Struktura komplexu 3@γ-CD vypočtená metodou GFN2-xTB.	97
Obrázek 76: Struktura komplexu 3@β-CD,CB[7] vypočtená metodou B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.	98
Obrázek 77: Struktura komplexu 3@β-CD,CB[7] vypočtená metodou B97-3c D3BJ/def2-mTZVP.	98

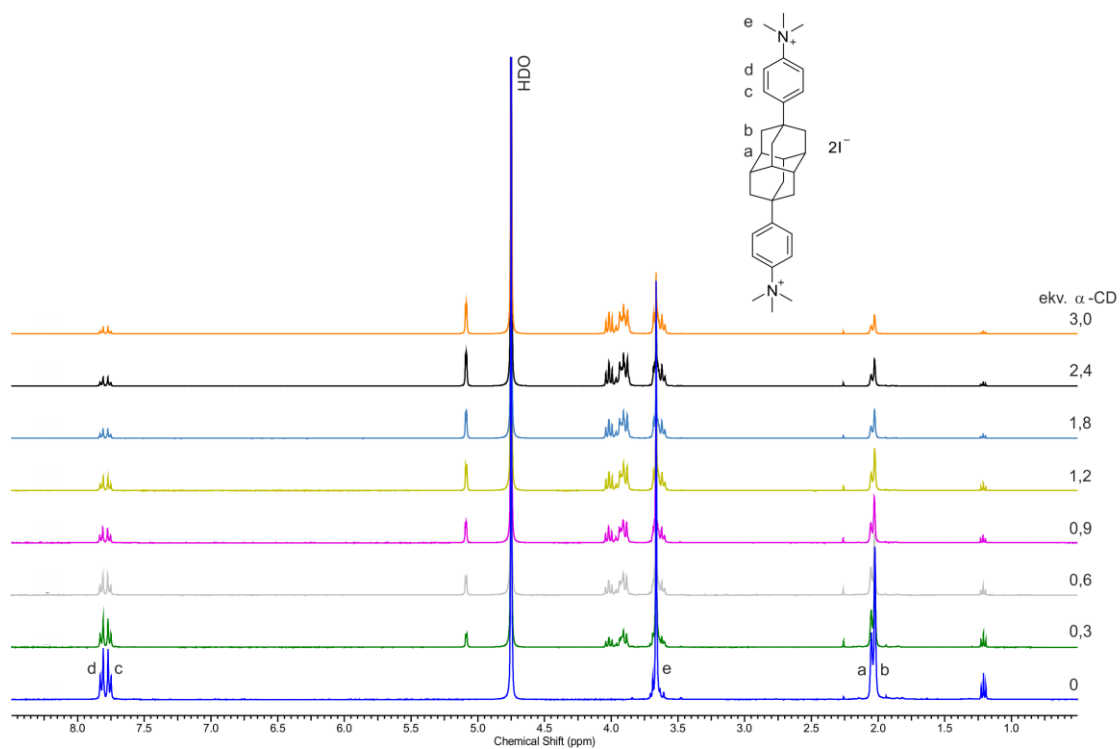
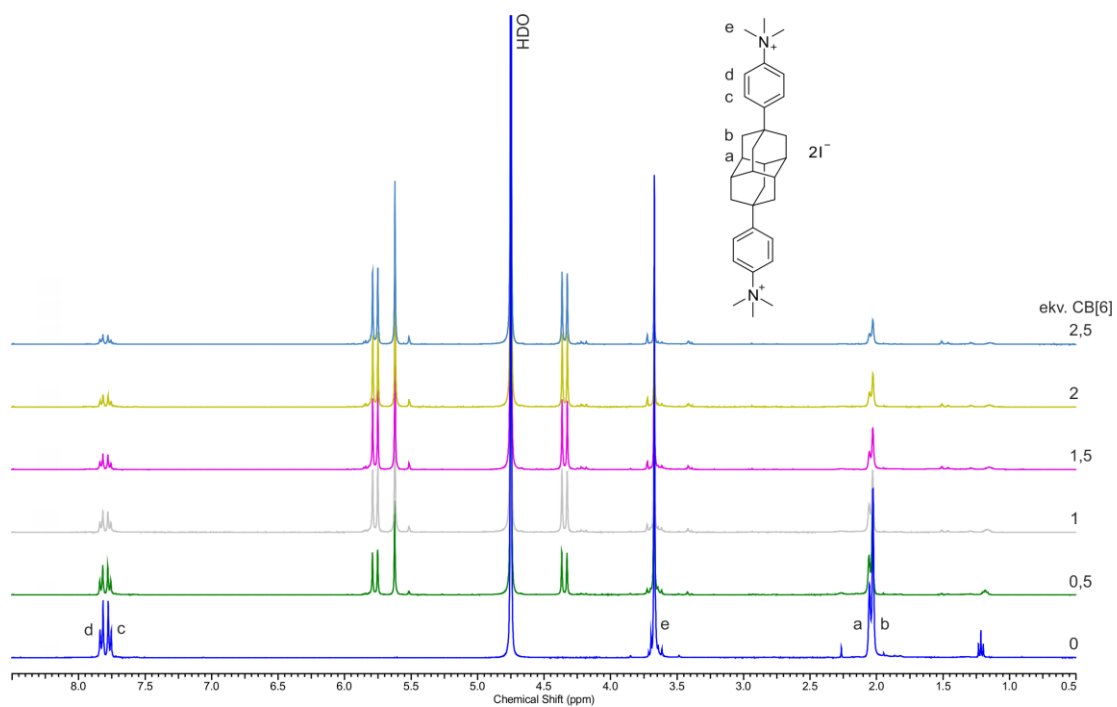
SEZNAM TABULEK

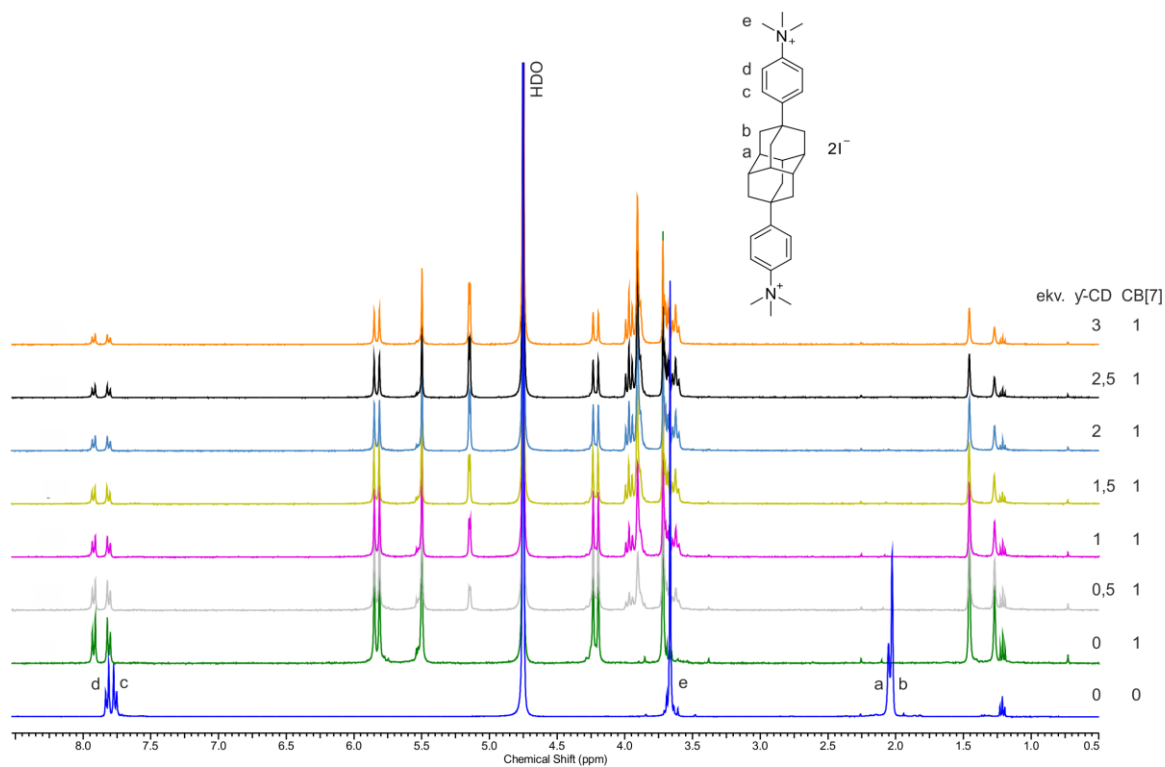
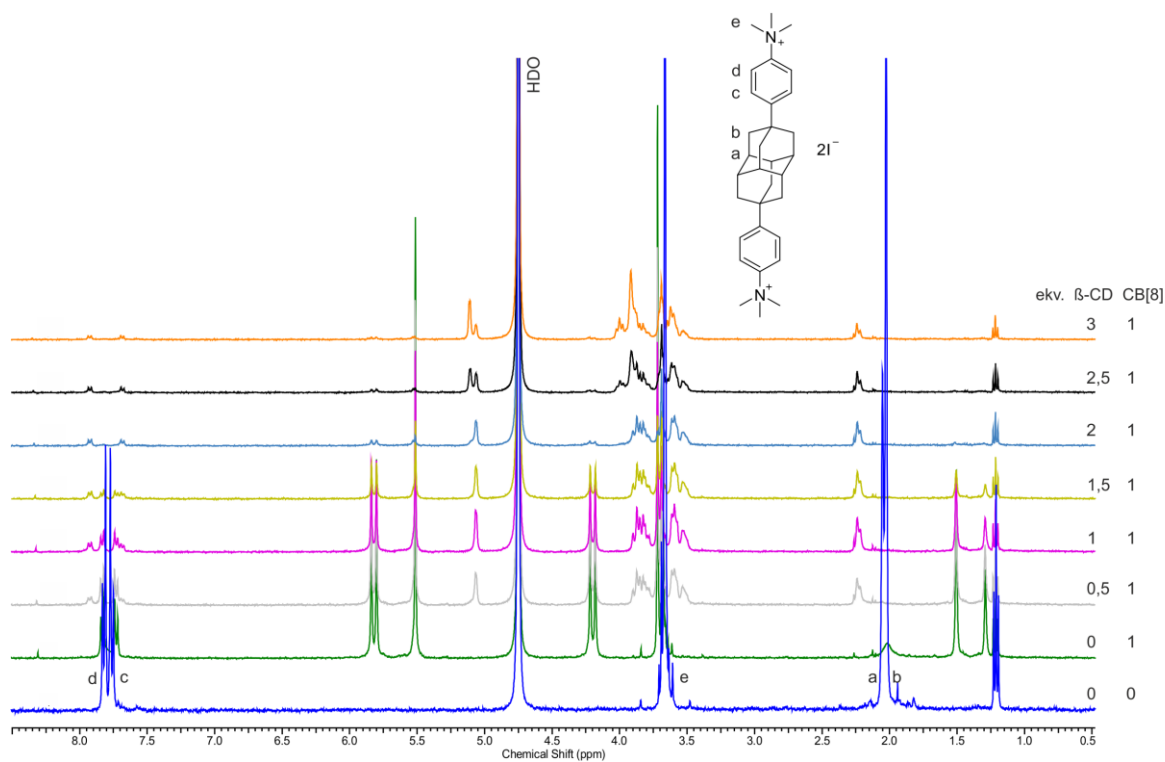
Tabulka 1: Vlastnosti vybraných cucurbit[<i>n</i>]urilů.	37
Tabulka 2: Vlastnosti vybraných cyklodextrinů.	39
Tabulka 3: Přehled asociačních konstant komplexů ligandů na bázi diamantanu s CD a CB[<i>n</i>].	48
Tabulka 4: Výpočet aktivační energie přechodu.	75
Tabulka 5: Seznam provedených ternárních titrací.	76
Tabulka 6: Koncentrace hostitelských a hostujících molekul a použitých kompetitorů během provádění ITC experimentů.	78
Tabulka 7: Termodynamické parametry komplexace ligandu 3 s β-CD a γ-CD.	80
Tabulka 8: Termodynamické parametry komplexace ligandu 3 s CB[7] a CB[8].	81

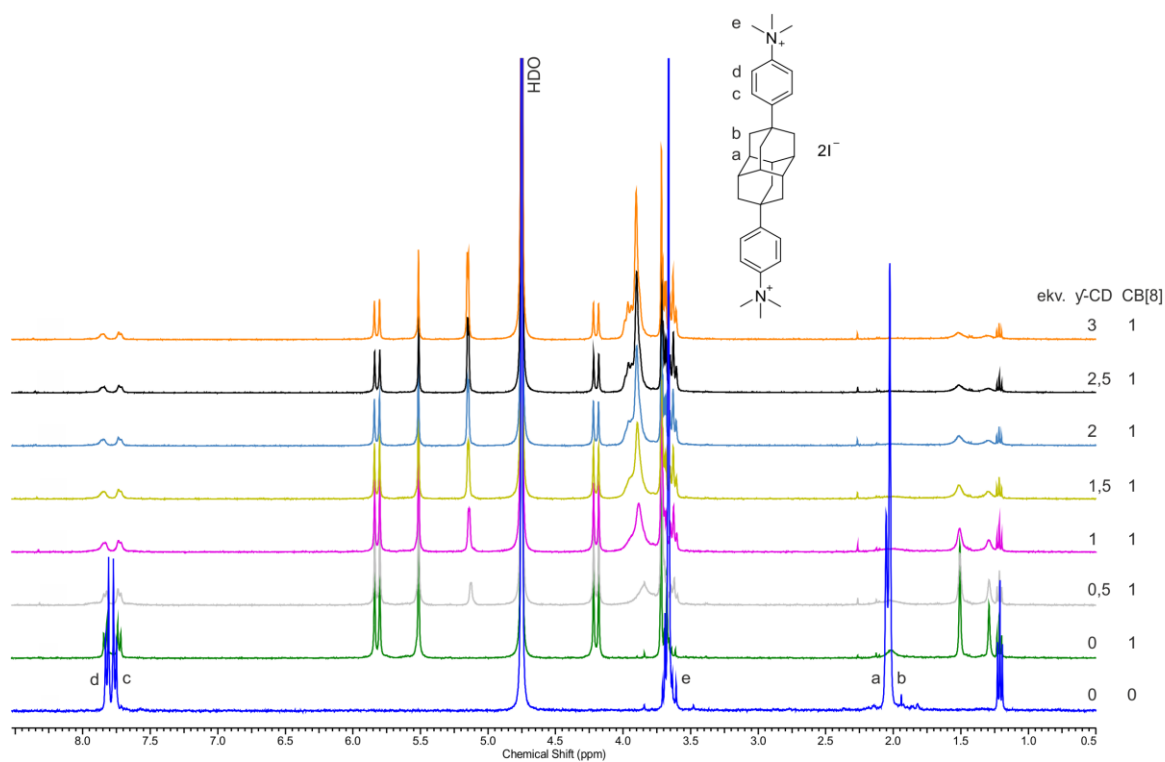
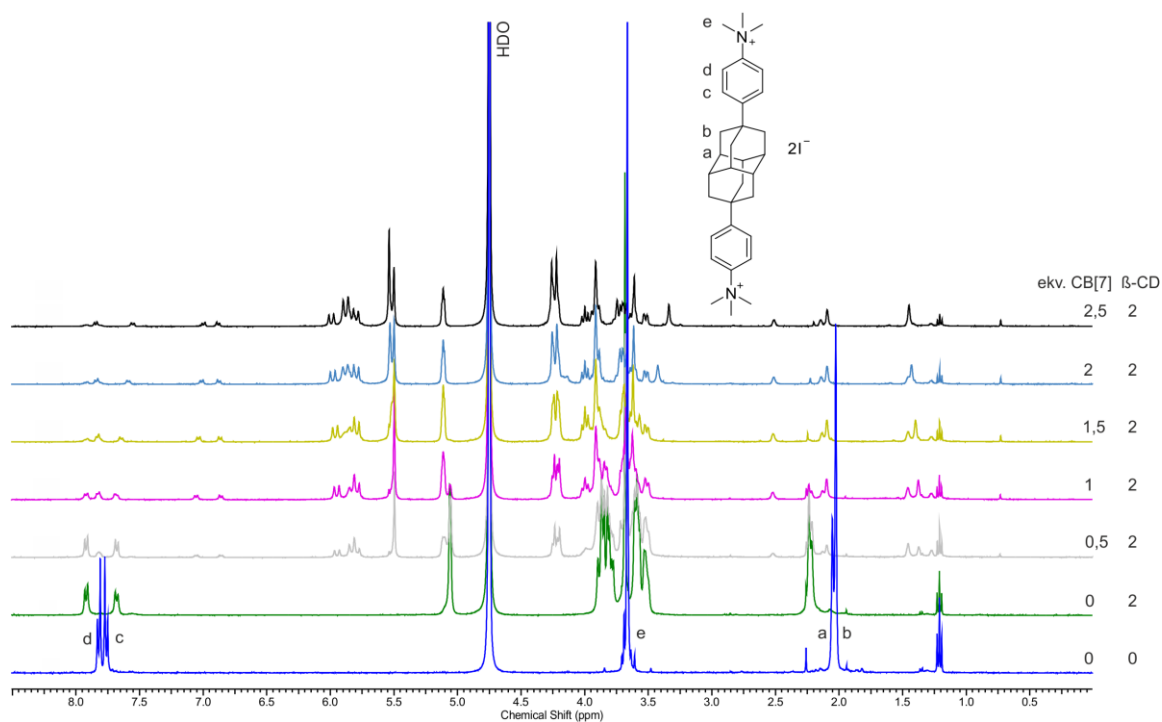
SEZNAM PŘÍLOH

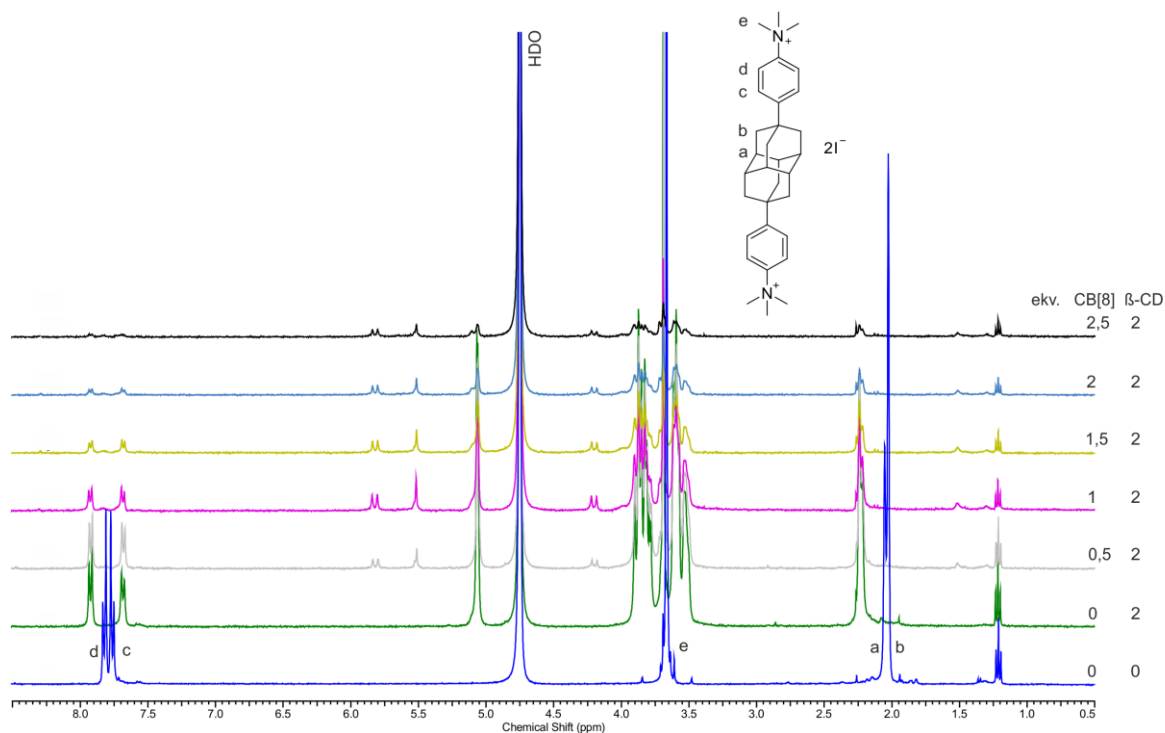
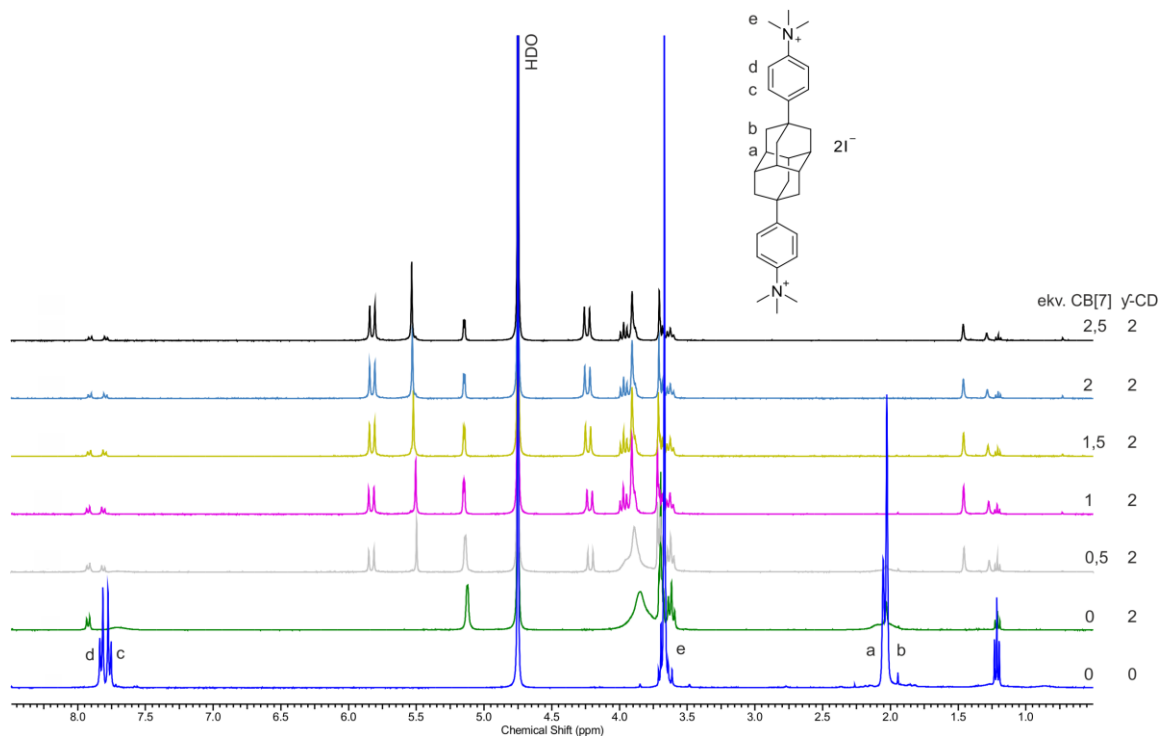
Příloha 1: ^{13}C NMR spektra sloučeniny 2 (DMSO- d_6 , 303 K).	114
Příloha 2: ^{13}C NMR spektra sloučeniny 3 (D_2O , 303 K).	114
Příloha 3: ^1H NMR spektra ligandu 3 titrovaného α -CD (D_2O , 303 K).	115
Příloha 4: ^1H NMR spektra ligandu 3 titrovaného CB[6] (D_2O , 303 K).	115
Příloha 5: ^1H NMR spektra komplexu 3 @CB[7] titrovaného γ -CD (D_2O , 303 K).	116
Příloha 6: ^1H NMR spektra komplexu 3 @CB[8] titrovaného β -CD (D_2O , 303 K).	116
Příloha 7: ^1H NMR spektra komplexu 3 @CB[8] titrovaného γ -CD (D_2O , 303 K).	117
Příloha 8: ^1H NMR spektra komplexu 3 @ β -CD titrovaného CB[7] (D_2O , 303 K).	117
Příloha 9: ^1H NMR spektra komplexu 3 @ β -CD titrovaného CB[8] (D_2O , 303 K).	118
Příloha 10: ^1H NMR spektra komplexu 3 @ γ -CD titrovaného CB[7] (D_2O , 303 K).	118
Příloha 11: ^1H NMR spektra komplexu 3 @ γ -CD titrovaného CB[8] (D_2O , 303 K).	119

Příloha 1: ^{13}C NMR spektra sloučeniny 2 (DMSO- d_6 , 303 K).**Příloha 2:** ^{13}C NMR spektra sloučeniny 3 (D $_2$ O, 303 K).

Příloha 3: ^1H NMR spektra ligandu **3** titrovaného α -CD (D_2O , 303 K).**Příloha 4:** ^1H NMR spektra ligandu **3** titrovaného CB[6] (D_2O , 303 K).

Příloha 5: ^1H NMR spektra komplexu $3@CB[7]$ titrovaného γ -CD (D_2O , 303 K).**Příloha 6:** ^1H NMR spektra komplexu $3@CB[8]$ titrovaného β -CD (D_2O , 303 K).

Příloha 7: ^1H NMR spektra komplexu $3@CB[8]$ titrovaného γ -CD (D_2O , 303 K).**Příloha 8:** ^1H NMR spektra komplexu $3@CB[7]$ titrovaného β -CD (D_2O , 303 K).

Příloha 9: ^1H NMR spektra komplexu $3@ \beta\text{-CD}$ titrovaného $\text{CB}[8]$ (D_2O , 303 K).**Příloha 10:** ^1H NMR spektra komplexu $3@ \gamma\text{-CD}$ titrovaného $\text{CB}[7]$ (D_2O , 303 K).

Příloha 11: ^1H NMR spektra komplexu $3@ \gamma\text{-CD}$ titrovaného $\text{CB}[8]$ (D_2O , 303 K).