

# Priprava i studij vezivanja permetiliranih diamantoidnih amonijevih soli s ciklodekstrinima

---

Jozepović, Ruža

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:198573>

Rights / Prava: [In copyright](#)/Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Kemijski odsjek

Ruža Jozepović

**PRIPRAVA I STUDIJ VEZIVANJA  
PERMETILIRANIH DIAMANTOIDNIH  
AMONIJEVIH SOLI S  
CIKLODEKSTRINIMA**

**Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistre kemije

Zagreb, 2020.



Ovaj diplomski rad izrađen je u Laboratoriju za sintetsku organsku kemiju Zavoda za organsku kemiju i biokemiju Instituta Ruđer Bošković u Zagrebu pod mentorstvom dr. sc. Marije Alešković, zn. sur. Nastavnik kojeg je imenovao Kemijski odsjek je doc. dr. sc. Đani Škalamera.

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom „Diamantoidni sustavi s heteroatomima - priprava i primjena u razvoju naprednih materijala (DiamMat)“ (UIP-2017-05-9653) i projekta Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti pod nazivom „Priprava i studij vezivanja permetiliranih diamantoidnih amonijevih soli s ciklodekstrinima“



## Zahvale

*Zahvaljujem mentorici dr. sc. Mariji Alešković na podršci tijekom izrade diplomskog rada, uloženom trudu i vremenu. Također, veliko hvala dr. sc. Marini Šekutor na dodatnom kritičkom čitanju teksta.*

*Zahvaljujem svim zaposlenicima Laboratorija za sintetsku organsku kemiju na ugodnoj i veseloj radnoj atmosferi.*

*Hvala zaposlenicima Centra za NMR Instituta Ruđer Bošković na svim snimljenim spektrima.*

*Veliko hvala prijateljima, kolegama, obitelji i dečku koji su bili uz mene.*

*Hvala na neizmjerljivoj podršci i razumijevanju.*



# Sadržaj

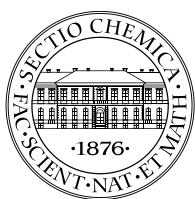
<b>SAŽETAK</b> .....	<b>X</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XII</b>
<b>§ 1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>§ 2. LITERATURNI DIO</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. Diamantoidi</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2. Ciklodekstrini</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3. Osnovni principi supramolekulske kemije</b> .....	<b>8</b>
2.3.1. <i>Teorijske osnove vezivanja</i> .....	9
2.3.2. <i>Metoda <sup>1</sup>H NMR titracije</i> .....	12
<b>2.4. Supramolekulska kemija diamantoidnih spojeva</b> .....	<b>13</b>
<b>§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1. Opće napomene</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2. Priprava spojeva</b> .....	<b>22</b>
3.2.1. <i>Priprava diamantanskih alkohola diamantan-1-ola (6), diamantan-4-ola (7) i diamantan-4,9-diola (8)</i> .....	22
3.2.2. <i>Opći postupak priprave diamantanskih amina 11 i 12</i> .....	24
3.2.2.1. <i>Priprava 4- aminodiamantana (11)</i> .....	25
3.2.2.2. <i>Priprava 4,9- diaminodiamantana (12)</i> .....	26
3.2.3. <i>Opći postupak priprave permetiliranih adamantanskih i diamantanskih amonijevih jodida 1–326</i>	
3.2.3.1. <i>Priprava N,N,N-trimetiladamantan-1-amonijevog jodida (1)</i> .....	27
3.2.3.2. <i>Priprava N,N,N-trimetildiamantan-4-amonijevog jodida (2)</i> .....	27
3.2.3.3. <i>Priprava N,N,N,N',N',N'-heksametildiamantan-4,9-diamonijevog dijodida (3)</i> .....	28
3.2.4. <i><sup>1</sup>H NMR titracije</i> .....	29
<b>§ 4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1. Uvod</b> .....	<b>30</b>
<b>4.2. Priprava spojeva</b> .....	<b>31</b>



---

4.2.1. Priprava alkohola 6–8 .....	31
4.2.2. Priprava amina 11 i 12 .....	39
4.2.3. Priprava permetiliranih diamantoidnih amonijevih soli 1–3 .....	42
<b>4.3. Studij vezivanja permetiliranih diamantoidnih amonijevih soli 1–3 s ciklodekstrinima ...</b>	<b>45</b>
4.3.1. <sup>1</sup> H NMR titracije .....	45
<b>§ 5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>51</b>
<b>§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....</b>	<b>53</b>
<b>§ 7. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>54</b>
<b>§ 8. DODATAK.....</b>	<b>XIV</b>
<b>§ 9. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XXIV</b>





Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

### PRIPRAVA I STUDIJ VEZIVANJA PERMETILIRANIH DIAMANTOIDNIH AMONIJEVIH SOLI S CIKLODEKSTRINIMA

Ruža Jozepović

U okviru ovog rada provedena je sinteza *N,N,N*-trimetiladamantan-1-amonijevog jodida (**1**), *N,N,N*-trimetildiamantan-4-amonijevog jodida (**2**) i *N,N,N,N',N',N'*-heksametildiamantan-4,9-diamonijevog dijodida (**3**). Amonijeva sol **1** pripravljena je permetiliranjem komercijalno dostupnog 1-aminoadamantana dok su spojevi **2** i **3** sintetizirani slijedom reakcija počevši od diamantanskog ugljikovodika. Svi pripremljeni spojevi okarakterizirani su uobičajenim analitičkim tehnikama, a ciljne molekule **1–3** zatim su ispitivane kao molekule gosti kod kompleksiranja s  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrinima u vodenim otopinama.

Studij vezivanja molekula **1–3** s  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrinima proveden je titracijskim  $^1\text{H}$  NMR eksperimentima u  $\text{D}_2\text{O}$  otopinama te se temeljem dobivenih rezultata zaključuje da nastaju kompleksi između  $\beta$ -ciklodekstrina i gosta **1** odnosno **2** te  $\gamma$ -ciklodekstrina i gosta **2**. Svi navedeni kompleksi su 1:1 stehiometrije uz vrijednosti konstanti stabilnosti  $\geq 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ .

(57 stranica, 8 shema, 34 slike, 3 tablice, 59 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: ciklodekstrini, diamantoidi, inkluzijski kompleksi, konstante stabilnosti, NMR titracija

Mentor: dr. sc. Marija Alešković, zn. sur.

Nastavnik (imenovan od strane Kemijskog odsjeka): doc. dr. sc. Đani Škalamera

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Đani Škalamera
  2. prof. dr. sc. Iva Juranović Cindrić
  3. doc. dr. sc. Nikola Bregović
- Zamjena: doc. dr. sc. Nikola Cindro

Datum diplomskog ispita: 30.09.2020.





University of Zagreb

Faculty of Science

Department of Chemistry

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND BINDING STUDY OF PERMETHYLATED DIAMONDOID AMMONIUM SALTS WITH CYCLODEXTRINS

Ruža Jozepović

In the scope of this work synthesis of *N,N,N*-trimethyladamantane-1-ammonium iodide (**1**), *N,N,N*-trimethyldiamantane-4-ammonium iodide (**2**) and *N,N,N,N',N',N'*-hexamethyldiamantane-4,9-diammonium diiodide (**3**) was performed. Ammonium salt **1** was prepared by permethylation of commercially available 1-aminoadamantane while compounds **2** and **3** were prepared through a series of reactions starting from the diamantane hydrocarbon. All synthesized compounds were characterized by usual analytical techniques and target molecules **1–3** were then tested as guest molecules in complexation with  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins in aqueous solutions. Binding studies of molecules **1–3** with  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins were performed using  $^1\text{H}$  NMR titration experiments in  $\text{D}_2\text{O}$  solutions and the obtained results demonstrated that complexes of  $\beta$ -cyclodextrin and guests **1** or **2**, respectively and  $\gamma$ -cyclodextrin and guest **2** were formed. All the observed complexes were of a 1:1 stoichiometry with the values of stability constants  $\geq 10^3 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ .

(57 pages, 8 schemes, 34 figures, 3 tables, 59 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: cyclodextrins, diamondoids, inclusion complexes, NMR titration, stability constants

Mentor: Dr. Marija Alešković, Research Associate

Supervisor (appointed by the Department of Chemistry): Dr. Đani Škalamera, Assistant Professor

Reviewers:

1. Dr. Đani Škalamera, Assistant Professor
  2. Dr. Iva Juranović Cindrić, Full Professor
  3. Dr. Nikola Bregović, Assistant Professor
- Substitute: Dr. Nikola Cindro, Assistant Professor

Date of exam: September 30, 2020



## § 1. UVOD

Razumijevanje faktora koji utječu na nastajanje supramolekulskih kompleksa od velike je važnosti za shvaćanje procesa koji se susreću svugdje u prirodi, kao što su primjerice interakcije enzima i supstrata. Kompleksi gost-domaćin odličan su početni laboratorijski modeli za razumijevanje složenih interakcija prisutnih u biološkim sustavima.<sup>1</sup>

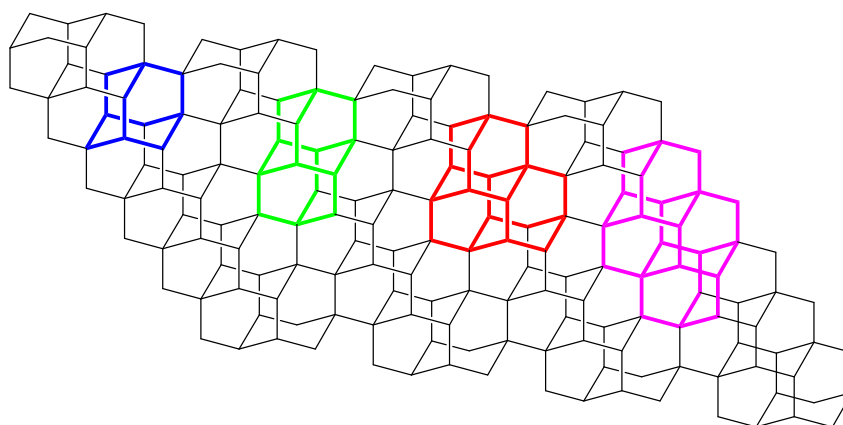
Dosadašnja istraživanja adamantanskih i diamantanskih derivata potvrdila su njihov značaj kao molekula gosta u makrociklima poput kukurbit[n]urila (CB[n])<sup>2-5</sup> i ciklodekstrina (CD)<sup>6,7</sup>. Tako su primjerice studije vezivanja funkcionaliziranih diamantoidnih amonijevih soli s CB[n]-ima otkrile stvaranje ultrastabilnih kompleksa koji su po jačini vezivanja usporedivi s biomolekulskim receptorima prisutnim u prirodi. Klasa CD-a su pak zanimljive molekule domaćini jer su biokompatibilne, neotrovne i relativno jeftine supstance. Nadalje, CD-i se koriste dugi niz godina u industriji hrane, kozmetike i farmaceutike, a našli su svoju primjenu i kao nosioci lijekova jer omogućuju njihovo kontrolirano otpuštanje, povećavaju njihovu topljivost i stabilnost te smanjuju toksičnost farmakološki aktivnih tvari.<sup>8</sup>

Cilj ovog diplomskog rada je sinteza i karakterizacija permetiliranih diamantoidnih amonijevih soli te ispitivanje njihove sposobnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa s CD-ima. Time će se upotpuniti i produbiti dosadašnja znanja o njihovom vezivanju s makrocikličkim sustavima. Određivanjem konstanti stabilnosti <sup>1</sup>H NMR-spektroskopskim titracijama utvrdit će se utjecaj policikličke strukture na jakost i selektivnost vezivanja molekula domaćina i gosta u kompetitivnom vodenom mediju. Dobiveni rezultati će stoga pružiti više saznanja o samom procesu vezivanja te omogućiti dizajn novih diamantoidnih derivata s još boljim karakteristikama za stvaranje vrlo stabilnih supramolekulskih kompleksa.

## § 2. LITERATURNI DIO

### 2.1. Diamantoidi

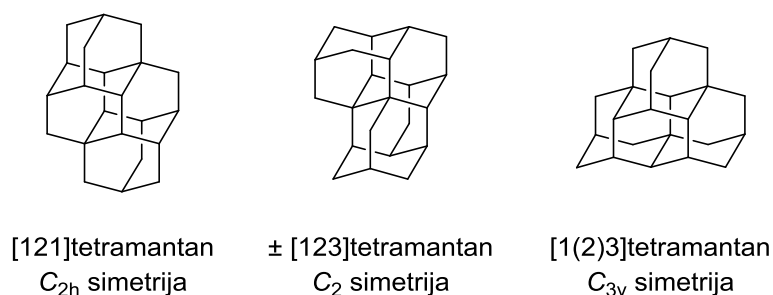
Diamantoidi su policiklički kavezasti ugljikovodici koji posjeduju barem jednu adamantansku podjedinicu te čija se struktura u potpunosti ili djelomično poklapa s kristalnom rešetkom dijamanta.<sup>9</sup> Diamantoidi se pojavljuju u prirodi te su po prvi put izolirani iz nafte 1930-ih.<sup>10,11</sup> Dodatkom izobutilnih fragmenata na adamantanski kostur dobiju se viši homolozi: diamantan, triamantan, tetramantan, itd.



Slika 1. Kristalna rešetka dijamanta s prikazanim strukturama adamantana, diamantana, triamantana i [121]tetramantana (s lijeva na desno)

Veze unutar dijamantoida su  $C(sp^3)-C(sp^3)$  hibridizirane, a opća formula dijamantoida je  $C_{(4n+6)}H_{(4n+12)}$ , gdje je  $n = 0, 1, 2, 3$ , itd. Kako se povećava broj adamantanskih podjedinica u strukturi dijamantoida tako raste i broj mogućih izomera. Tako primjerice tetramantan ima četiri izomera (slika 2), dok ih pentamantan ima sedam, heksamantan 24, a heptamantan čak 88.<sup>13</sup> Porastom kavezaste strukture pojavljuju se i izomeri koji nemaju jednaku formulu odnosno imaju različitu molarnu masu. Kako IUPAC imena za ovu klasu spojeva vrlo brzo postaju nepraktična, Balaban i Schleyer su razvili posebnu klasifikaciju i nomenklaturu dijamantoida koja omogućava njihovo lakše raspoznavanje i imenovanje.<sup>9</sup>

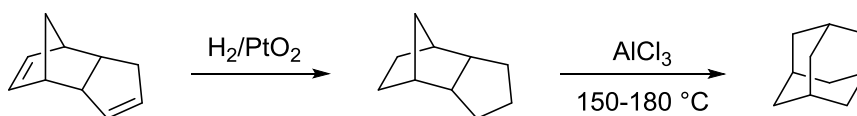




Slika 2. Strukture izomera tetramantana

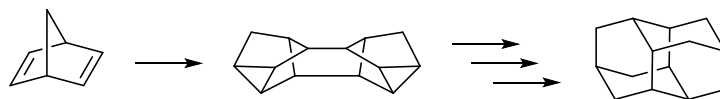
Nomenklatura diamantoida temelji se na dodavanju prefiksa grčkog broja, koji označava spojeni broj adamantanskih podjedinica, na korijen *-mantan*. Naziv adamantan potječe od grčke riječi *adámas* (ἀδάμας) što znači tvrdi metal odnosno dijamant.<sup>12</sup> Diamantoidi do tri podjedinice adamantana spojene zajedno nazivaju se još i nižim diamantoidima (samo jedan izomer), a strukture s četiri ili više takvih podjedinica nazivaju se višim diamantoidima (više izomera).

Adamantan je prvi put izoliran iz nafte 1933. godine, a Prelog i Seiwerth su ga 1941. godine po prvi put sintetizirali.<sup>11</sup> Međutim, adamantanska se kemija počela značajnije razvijati tek nakon što je Schleyer razradio postupak pripreme adamantana putem izomerizacije *endo*-tetrahydrodicyklopentadiena uz prisutnost jake Lewisove kiseline (shema 1).<sup>13</sup>



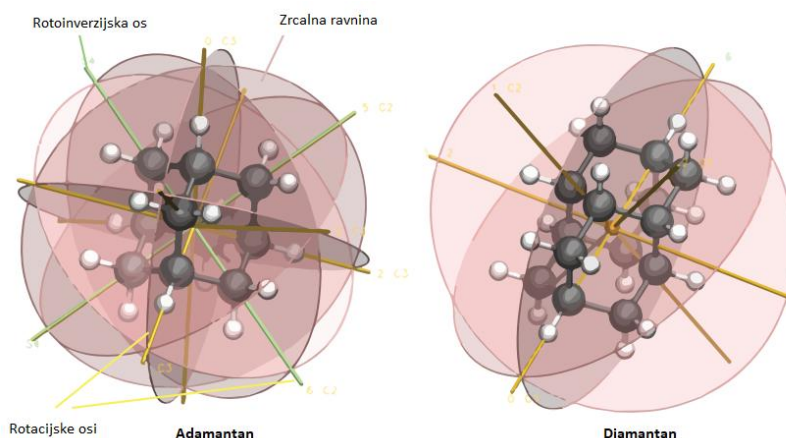
Shema 1. Priprava adamantana

Diamantan, kojeg je Prelog izvorno nazvao kongresan, prvi je put sintetiziran 1965. godine iz norbornadiena, također uz katalizu jakom Lewisovom kiselinom, a nedugo zatim razvijena je i metoda sinteze triamantana.<sup>13</sup> Kod sinteze diamantana norbornadien se fotokemijski dimerizira te se nakon redukcije dobiveni policiklički spoj uz Lewisovu kiselinu prevede u diamantan (shema 2). Adamantan, diamantan, triamantan i [121]tetramantan su jedini do danas sintetski dobiveni diamantoidi, dok su viši homolozi dostupni isključivo izolacijom iz nafte. Početkom 21. stoljeća Dahl sa suradnicima razvija prvu efikasnu metodu izolacije različitih diamantoida iz nafte i ujedno opisuje do tada nepoznate više homologe diamantoida.<sup>10</sup> Od tada do danas naglo raste broj istraživanja provedenih na diamantoidnim sustavima većih kaveza.

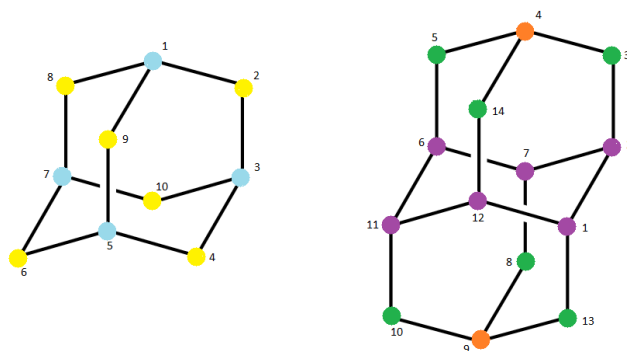


Shema 2. Priprava diamantana

Različiti diamantoidi imaju različite elemente simetrije te pripadaju u visokosimetrijske skupine, primjerice  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_{2v}$ ,  $C_{2h}$ ,  $C_s$ ,  $C_{3v}$ ,  $D_{3d}$  i  $T_d$ . Na slici 3 prikazani su najsimetričniji diamantoid adamantan koji pripada u skupinu  $T_d$  te diamantan koji pak pripada skupini  $D_{3d}$ . Naime, adamantan posjeduje rotacijske osi  $C_3$ ,  $C_2$ , rotoinverzijsku os  $S_6$  te ravninu simetrije  $\sigma_d$  i zato pripada skupini  $T_d$ , dok diamantan posjeduje rotacijske osi  $C_3$ ,  $C_2$ , rotoinverzijsku os  $S_6$ , ravninu simetrije  $\sigma_d$  i centar inverzije  $i$  te stoga pripada u skupinu  $D_{3d}$ .

Slika 3. Simetrija adamantana ( $T_d$ ) i diamantana ( $D_{3d}$ )<sup>13</sup>

Adamantan sadrži dvije vrste ugljikovih atoma; šest ugljikovih atoma koji imaju vezana dva atoma vodika (slika 4, žuta boja) i četiri ugljikova atoma koji imaju vezan jedan vodikov atom (slika 4, plava boja). Za razliku od adamantana, diamantan ima tri različite vrste ugljikovih atoma. Šest ugljikovih atoma koji imaju vezana dva atoma vodika (slika 4, zelena boja) te osam ugljikovih atoma koji imaju vezan jedan vodikov atom. Potonji ugljikovi atomi se ovisno o položaju u kosturu diamantana mogu podijeliti u šest medijalnih (slika 4, ljubičasta boja) i dva apikalna ugljikova atoma (Slika 4, narančasta boja). Medijalni ugljikovi atomi povezani su u središnji šesteročlani prsten diamantanskog skeleta i imaju jedan vodikov atom koji je aksijalan na barem jedan od šesteročlanih prstenova koje ti ugljikovi atomi čine. Druga dva ugljikova atoma, tzv. apikalne pozicije diamantana, imaju atom vodika postavljen u ekvatorijalnom položaju s obzirom na sve šesteročlane prstenove kojima pripadaju.



Slika 4. Strukture adamantana i diamantana s kemijski ekvivalentnim ugljikovim atoma označenim istom bojom

Kemija adamantana dobro je opisana i poznata te su nađena zapažanja bila dobar temelj za predviđanje svojstava viših homologa.<sup>11</sup> Diamantoidi su zahvaljujući svojoj kavezastoj strukturi rigidni, lipofilni i termodinamički stabilni što ih čini pogodnima za različite primjene, a ujedno su i vrlo nepolarne molekule zbog svog bogatstva C–H vezama.<sup>14</sup> Razlika u kemijskoj prirodi prisutnih tipova C–H veza i stabilnost nastalih karbokationa kod viših diamantoida omogućuje njihovo selektivno funkcionaliziranje pa se stoga većina diamantoida može primjerice jednostavno bromirati na sobnoj temperaturi. Monobromirani diamantoidi se zatim mogu jednostavno transformirati u alkohole ili neke druge poželjne funkcijske skupine, dok se diamantoidni alkoholi mogu pripremiti i direktno nitriranjem ugljikovodika nakon čega slijedi hidroliza.<sup>15,16</sup> Prednost selektivne funkcionalizacije diamantoida dolazi do izražaja kod dizajna novih nanomaterijala koji kombiniraju svojstva prostorne raspodjele u kristalnoj rešetci dijamanta s prisutstvom uniformnih i točno definiranih podjedinica. Adamantanski derivati su u svojoj primjeni najviše zastupljeni kao lijekovi te su amantadin i memantin važni spojevi za terapiju demencije i Parkinsonove bolesti.<sup>19</sup> Do sada istražena primjena derivata diamantana uključuje upotrebu kao polimernih materijala u nanotehnologiji,<sup>17</sup> automobilskoj i avioindustriji<sup>18</sup> te kao potencijalnih lijekova.<sup>19</sup>

Naročito zanimljivi derivati diamantoida su sustavi koji posjeduju svojstvo negativnog elektronskog afiniteta (NEA). Naime, NEA omogućuje monokromatsku emisiju elektrona sa samoorganizirajućih monoslojeva primjerice diamantoidnih tiola nanešenih na površinu zlata, a proces uključuje pobuđivanje metala svjetlošću širokog raspona valnih duljina nakon čega dolazi do prijenosa naboja na LUMO diamantoida i na kraju dolazi do monokromatske emisije s diamantoidnog monosloja.<sup>20</sup> NEA je inače karakteristika materijala s prijašnjom

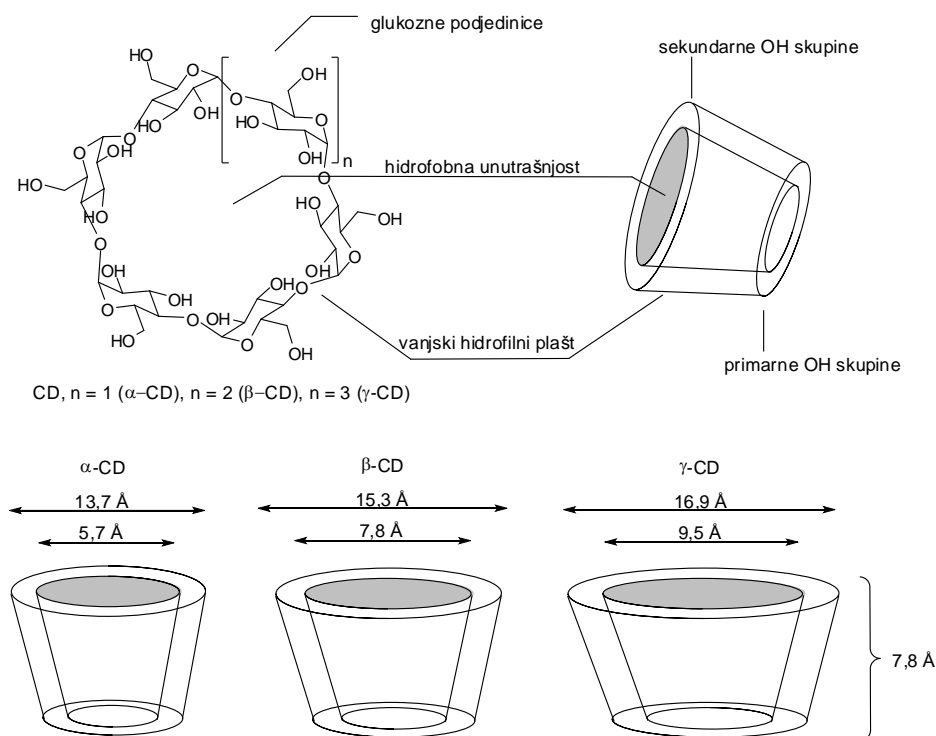
primjenom u starijim CRT monitorima za dobivanje slike, a danas se koristi primjerice za poboljšanje rezolucije elektronskih mikroskopa.

## 2.2. Ciklodekstrini

Ciklodekstrini (CD) su makrocikličke molekule koje se sastoje od podjedinica D-(+)-glukopiranoze povezanih  $\alpha$ -(1,4) glikozidnim vezama te se njihova osnovna struktura lako može funkcionalizirati. Dobivaju se iz škroba enzimskom katalizom, a prirodno prisutni  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrini sastoje se od 6, 7 odnosno 8 glukopiranoznih jedinica i različite su molarne mase, veličine šupljine i topljivosti, što je prikazano u tablici 1.<sup>21</sup> Tako  $\alpha$ -CD ima najmanju šupljinu u spomenutoj seriji, a po topljivosti se nalazi između  $\beta$ - i  $\gamma$ -CD-a (slika 5). S druge strane  $\beta$ -CD ima nešto veću šupljinu od  $\alpha$ -CD-a, koja je međutim i dalje manja od šupljine  $\gamma$ -CD-a. U odnosu na  $\alpha$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrine,  $\beta$ -CD je najslabije topljiv u vodi što čini izučavanje njegovih kompleksa u vodenom mediju ponekad problematičnim, ali pametnim dizajnom i sintetskim modifikacijama makrocikla ipak se to može riješiti. Ciklodekstrin s najvećom šupljinom te ujedno i s najvećom molarnom masom u ovom nizu je  $\gamma$ -CD.

Tablica 1. Karakteristike ciklodekstrina.<sup>21</sup>

	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
broj D-(+)glukopiranoznih jedinica	6	7	8
$m / \text{Da}$	972	1135	1297
$d_{\text{šupljine}} / \text{Å}$	4,7 – 5,3	6 – 6,5	7,5 – 8,3
topljivost u vodi pri 25 °C / % <i>ww</i>	13	2	26



Slika 5. Struktura i veličina šupljina  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -ciklodekstrina.

Kako je vidljivo na slici 5, svi CD-i izgledaju poput krnjeg stošca s različitim veličinama ulaza. Sama šupljina je nepolarna zbog prisutnosti  $\text{CH}_2$  skupina dok su ulazi u šupljinu polarni zbog prisutnosti OH skupine. Veličina šupljine ovih CD-a iznosi do 9,5 Å.<sup>21</sup>

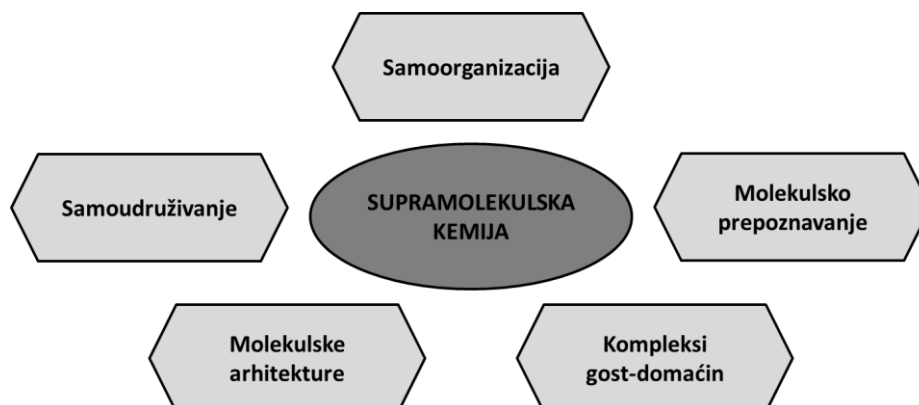
U vodenim otopinama hidrofobna CD-ska šupljina ipak je ispunjena molekulama vode koje se međutim lako zamijene pogodnom molekulom gosta odgovarajuće veličine. CD-i uglavnom stvaraju komplekse s lipofilnim molekulama. Tako je na primjer literaturno poznato da u  $\beta$ -CD-sku šupljinu izvrsno ulazi adamantilna podjedinica.<sup>22</sup> Uobičajen stehiometrijski omjer gost:domaćin u kompleksima je 1:1, a svojstva koja najviše utječu na kompleksiranje su tip i veličina šupljine CD-a, prisutnost nabijenih supstituenata u strukturi CD-a, pH, ionska jakost otopine ( $I_c$ ) i temperatura.<sup>1</sup>

Glavni razlozi korištenja ciklodekstrina u raznim istraživanjima, ponajviše u farmaceutskoj industriji, su njihova izvrsna svojstva poput topljivosti u vodi te posjedovanje hidrofobne unutrašnjosti i hidrofilnog plašta. Naime, zbog hidrofilnog plašta lako mogu u vodenom mediju dostaviti u stanicu hidrofobni lijek ili neku drugu molekulu koju smještaju u svoju unutrašnjost prije otpuštanja. Zbog poznate topljivosti CD-a u vodi vrlo lako se može predvidjeti njihovo ponašanje u biološkim uvjetima.<sup>23</sup>

Primjer korištenja ciklodekstrina u industriji je dizajn polimernih materijala sastavljenih od  $\beta$ -CD-a. Takvi dizajnirani polimerni materijali posjeduju relativno velik broj šupljina te ovisno o lipofilnosti gosta u te šupljine mogu ući razne molekule, nanočestice, itd. Davis i suradnici su tako iskoristili  $\beta$ -CD u pozitivno nabijenom polimeru koji se koristi u genskoj terapiji.<sup>22</sup>

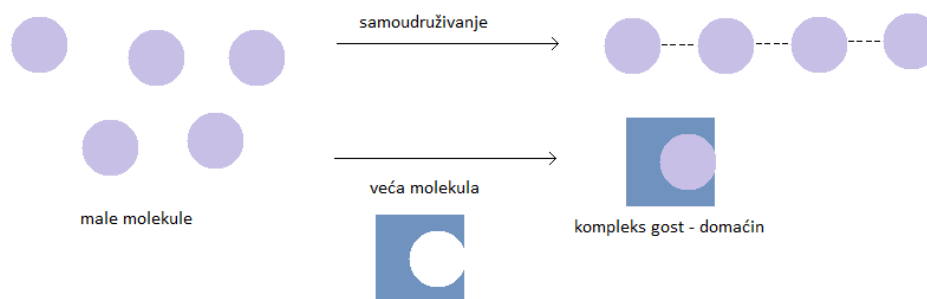
### 2.3. Osnovni principi supramolekulske kemije

Supramolekulska kemija novija je grana kemije koja proučava sustave koji su povezani nekovalentnim međudjelovanjem kao što je prikazano na slici 6. Tipovi nekovalentnih interakcija koji su prisutni u supramolekulskim sustavima su ion-ion, ion-dipol, dipol-dipol, vodikove veze, kation  $\pi$ -interakcije,  $\pi$ - $\pi$  interakcije, van der Waalsova i hidrofилna međudjelovanja.



Slika 6. Shematski prikaz podjele supramolekulske kemije<sup>24,25</sup>

Kemija koja proučava komplekse gost-domaćin proučava povezivanje manjih molekula gosta u velike molekule domaćina nekovalentnim vezama, dok kemija samoudruživanja proučava spontanu i reverzibilnu nekovalentnu asocijaciju dviju ili više komponenta u veći sustav kao što je to prikazano na slici 7.



Slika 7. Shematski prikaz razlike kemije samoudruživanja i kemije gost-domaćin

Interakcija između domaćina i gosta ostvaruje se putem veznih mjesta. Vezno mjesto je dio molekule koje ima odgovarajuću veličinu, geometriju i funkcionalne skupine za prihvaćanje i vezanje druge molekule nekovalentnim interakcijama. Da bi došlo do stvaranja kompleksa, molekula gosta i vezna mjesta molekule domaćina trebaju biti prostorno i elektronski komplementarni. Prilikom stvaranja kompleksa može doći do kooperativnosti domaćina i gostiju. Kooperacija je međudjelovanje više veznih mjesta domaćina koje povećava jačinu međudjelovanja gost-domaćin ili međudjelovanje gostiju koje povećava afinitet domaćina prema jednom od gostiju. Često se javlja između gosta i polidentatnih domaćina, odnosno domaćina koji imaju više veznih mjesta.

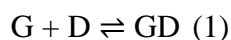
Najbolji slikoviti primjer kompleksa gost-domaćin je sustav supstrat-enzim. Emil Fisher je 1894. godine opisao mehanizam međudjelovanja supstrata i enzima kao međudjelovanje ključa i brave pri čemu je enzim u toj analogiji brava. Međutim, analogija ključ-brava značila bi da je enzim rigidan i stalno iste konformacije, no znamo da je u biološkom sustavu enzim konformacijski promjenjiv. Daniel Koshland doskočio je ovom ograničenju opisujući mehanizam inducirane prilagodbe u kojem se vezno mjesto enzima prilagođava supstratu kako se on približava i postupno veže u njega.<sup>1</sup> Biološki sustavi su stoga u svakom pogledu inspiracija za mnoga istraživanja u području supramolekulske kemije.

### 2.3.1. Teorijske osnove vezivanja

Konstanta stabilnosti kompleksa ili konstanta vezivanja ( $K_a$ ) kvantitativno opisuje termodinamičku stabilnost kompleksa između gosta i domaćina i zato je važno moći je odrediti eksperimentalno na točan i precizan način. Selektivnost opisuje sposobnost

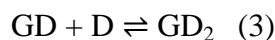
međusobnog prepoznavanja molekule domaćina i molekule gosta te je definirana kao omjer konstanti stabilnosti više promatranih kompleksa.

Konstanta stabilnosti kompleksa zapravo je konstanta ravnoteže tog sustava dana izrazom (2) koji sadrži koncentracije tvari prisutne u ravnoteži (koncentracija gosta (G), domaćina (D) i nastalog kompleksa ( $G_aD_b$ )), te se za komplekse omjera 1:1 može se napisati kao:



$$K_{11} = \frac{[GD]}{[G][D]} \quad (2)$$

Kada dolazi do nastanka kompleksa koji nemaju omjer 1:1, već su nastali kompleksi višeg reda, konstanta ravnoteže definira se kao:



$$K_{12} = \frac{[GD_2]}{[GD][D]} \quad (4)$$

Budući da konstante vezivanja kompleksa višeg reda opisuju svaki stupanj do nastajanja konačnog kompleksa, one se nazivaju sukcesivnim konstantama stabilnosti. Radi lakšeg opisivanja reakcije koja se odvija u više koraka uvedena je kumulativna konstanta  $\beta$  koja je umnožak sukcesivnih konstanti stabilnosti za svaki od koraka nastajanja konačnog kompleksa. Za reakciju (3) kumulativne konstante  $\beta$  iznose:

$$\beta_{11} = K_{11} \quad (5)$$

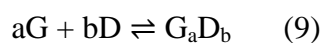
$$\beta_{12} = K_{11} \cdot K_{12} \quad (6)$$

Uobičajeno je koristiti logaritamske vrijednosti konstanti stabilnosti:

$$\log \beta_{12} = \log (K_{11} \cdot K_{12}) \quad (7)$$

$$\log \beta_{12} = \log (K_{11}) + \log (K_{12}) \quad (8)$$

Općenito reakcija nastajanja kompleksa gost-domaćin može se zapisati kao:





Promatranjem gore napisane reakcije (9) vidljivo je da općeniti izraz za kumulativnu konstantu stabilnosti glasi:

$$\beta_{ab} = \frac{[G_a D_b]}{[G]^a [D]^b} \quad (10)$$

Eksperimentalno je uobičajeno određivanje konstanti stabilnosti miješanjem otopina gosta (G) i domaćina (D) kojima je poznata početna koncentracija. Kada je reakcija nastajanja kompleksa u ravnoteži, tada je koncentracija slobodnih molekula gosta i domaćina jednaka razlici početnih koncentracija i koncentracije nastalog kompleksa. Navedeno vrijedi ako je nastali kompleks stehiometrije 1:1 jedini kompleks u ravnoteži.

$$[D] = [D]_0 - [GD] \quad (11)$$

$$[G] = [G]_0 - [GD] \quad (12)$$

Konstanta stabilnosti se tada može raspisati kao:

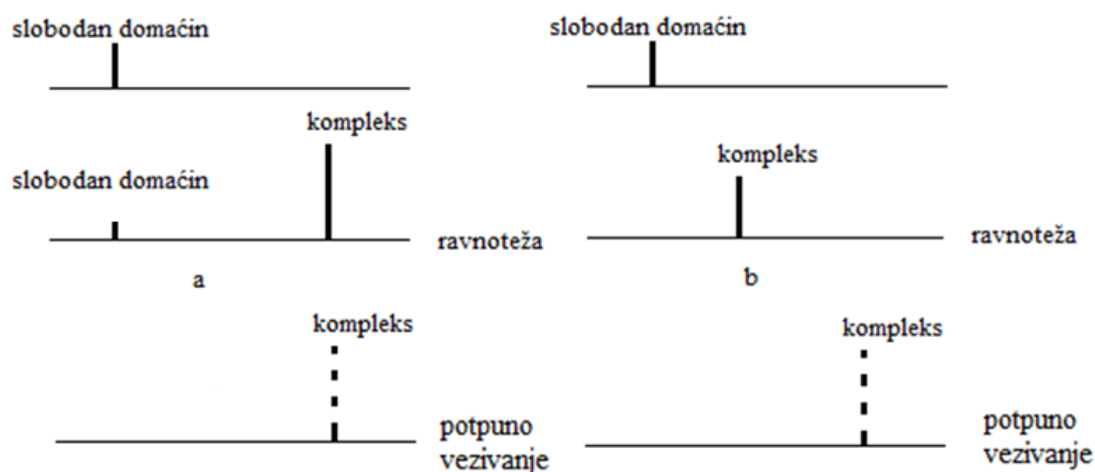
$$K = \frac{[GD]}{([D]_0 - [GD])([G]_0 - [GD])} \quad (13)$$

Interakcijom domaćina i gosta mijenjaju se fizikalna svojstva molekula pa se proces vezivanja može pratiti nekom spektroskopskom tehnikom poput UV/Vis spektroskopije, spektrofluorimetrije, spektroskopije NMR ili pak kalorimetrijskim mjerenjima. Odabir tehnike ovisi o sustavu kojeg promatramo, odnosno o njegovim fizikalnim svojstvima, npr. da li je molekula spektralno aktivna, topljiva u granicama potrebnim za eksperiment, itd. Odabir metode ovisi i o fizikalnim svojstvima kompleksa koji nastaje pa se tako može pratiti promjena apsorbancije u UV/Vis spektru domaćina, gosta ili kompleksa, ili pak promjena kemijskog pomaka u  $^1\text{H}$  NMR spektru jedne od specija u ravnoteži, intenzitet fluorescencije, itd. Važno je odabranom metodom dobiti informaciju o koncentraciji bilo koje specije u ravnoteži u ovisnosti o promjeni koncentracije domaćina ili gosta. Eksperimentom titracije dobiva se koncentracijska ovisnost promatranog svojstva iz koje se potom određuje konstanta stabilnosti kompleksa, najčešće regresijskom analizom prikupljenih titracijskih krivulja.

2.3.2. Metoda  $^1\text{H}$  NMR titracije

NMR spektroskopijom promatraju se promjene magnetskog polja oko jezgre izotopnog atoma kao što su  $^1\text{H}$  ili  $^{13}\text{C}$ . Kako bi se NMR spektroskopijom moglo dobiti spektre, potrebno je osim prisutnosti dijamagnetičnih jezgara prirediti i koncentraciju spojeva koju NMR spektroskopija može detektirati.<sup>26</sup> Naime, granica osjetljivosti NMR spektroskopije je  $\approx 10^{-4}$  mol  $\text{dm}^{-3}$  što znači da ako je koncentracija spoja manja od te vrijednosti, NMR spektroskopija neće moći detektirati kemijske pomake budući da nema dovoljno jezgara u uzorku koje bi dale dovoljno jak odziv na nastalu promjenu.<sup>26</sup>

Vremenska skala promjene koju spektroskopija NMR može detektirati je oko 100 ms za snimanje spektra  $^1\text{H}$  NMR. Stoga ako je brzina uspostavljanja ravnoteže sporija od toga dolazi do jasnog razdvajanja pikova slobodnog domaćina i onog koji je vezan u kompleks kako je prikazano na slici 8a. U suprotnom, kao što je slučaj brze uspostave ravnoteže, vidi se prosječan signal slobodnog domaćina i domaćina u kompleksu (slika 8b).<sup>26</sup> Ukoliko se pak brzina uspostave ravnoteže poklopi s vremenskom skalom promjene koju spektroskopija NMR može detektirati, vidi se prosječan i proširen signal.<sup>27</sup>



Slika 8. Prikaz razdvajanja pikova kod a) spore izmjene gosta i domaćina i b) brze izmjene gosta i domaćina.<sup>26</sup>

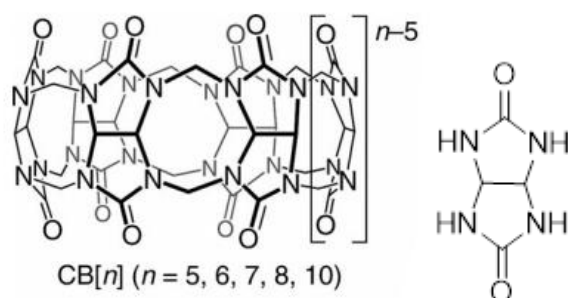
Kada je izmjena vezanih i slobodnih molekula spora izračun konstante stabilnosti je jednostavan jer je površina ispod signala proporcionalna ravnotežnoj koncentraciji. Ako je ravnoteža brza, tada je izračun konstante nešto zahtjevniji. Naime, potrebno je dobiti

titracijsku krivulju promatranjem ovisnost promjene kemijskog pomaka protona o koncentraciji dodanog gosta. Oblik krivulje tada daje informaciju o konstanti stabilnosti.

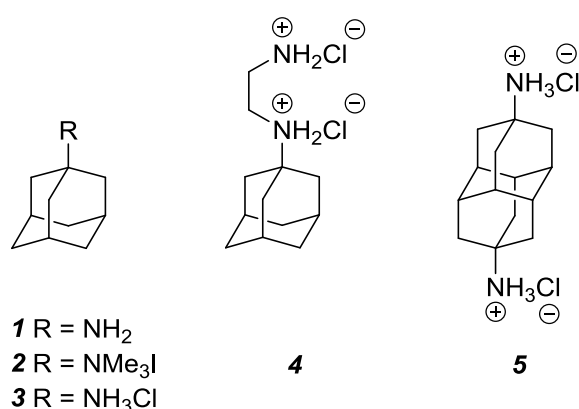
## 2.4. Supramolekulska kemija diamantoidnih spojeva

Adamantan, najmanji predstavnik diamantoida, je kao rigidna, policiklička i voluminozna molekula korišten kao gradivna podjedinica različitih kationskih i anionskih receptora koji su godinama istraživani u grupi prof. Majerski.<sup>28-40</sup> Pritom je adamantanski skelet najčešće korišten kao kruta razmaknica koja pridonosi rigidnosti cijelog sustava čime se smanjuje ukupna fleksibilnost receptora i time posljedično povećava stabilnost nastalog kompleksa receptora s kationskim ili anionskim specijama.

S druge strane, diamantoidni spojevi su zbog svojih jedinstvenih strukturnih svojstava ispitivani i kao molekule gosti u inkluzijskim kompleksima s makrociklima poput kukurbiturila i ciklodekstrina. Kukurbit[n]urili (CB[n],  $n = 5, 6, 7, 8, 10, 14$ ) su sintetski makrocikli koji su se posljednjih godina pokazali kao pogodni domaćini za molekulsko prepoznavanje neutralnih i kationskih specija u vodenim sustavima.<sup>2,4,41-44</sup> Naziv su dobili zbog svojeg karakterističnog izgleda nalik na tikvu (lat. *Cucurbita*), a sastoje se od  $n$  glikourilnih podjedinica povezanih  $2n$  metilenskim mostovima (Slika 9). CB-ni domaćini posjeduju hidrofobnu šupljinu s dva ulaza na kojima su prisutne elektrostatski negativno nabijene C=O skupine. Najčešće interakcije u inkluzijskim kompleksima CB-nog domaćina i gosta su stoga ion-dipol i hidrofobne interakcije.<sup>4</sup> Otkriveno je i da jedan od razloga nastajanja vrlo jakih kompleksa između CB-nog domaćina i gosta leži u prvotno prisutnim molekulama vode unutar slobodnog domaćina koje se nazivaju i visokoenergetskim molekulama vode jer više ne sudjeluju u mreži brojnih vodikovih veza prisutnih u otapalu.<sup>41</sup> Iako su molekule vode po svojoj prirodi dipoli, a CB-na šupljina hidrofobna te njihova međusobna energetska stabilizacija nije naročito uspješna, te molekule vode se ipak zadržavaju u molekuli domaćina jer bi postojanje praznine unutar CB šupljine bilo energetski još nestabilnije. Prilikom ulaska molekule gosta u CB dolazi do izbacivanja tih visokoenergetskih molekula vode iz šupljine domaćina te se one vraćaju u vodeni medij pri čemu dolazi do ponovnog uspostavljanja vodikovih veza vode te oslobađanja energije čime se dodatno potiče stvaranja kompleksa gost-CB.

Slika 9. Strukture kukurbit[n]urila i glikourilne podjedinice.<sup>3</sup>

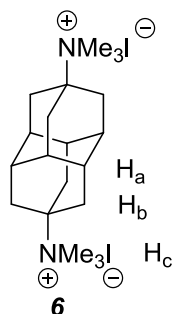
Kako je prethodno pokazano da je oblik molekule adamantana komplementaran s unutrašnjošću makrocikla CB[7],<sup>42</sup> Isaacs i suradnici su odabrali adamantanski amin **1** i permetilirani amonijev derivat **2** (Slika 10) za istraživanje vezivanja pogodnih molekula gostiju s CB[7] domaćinom. Nađeno je da oba spoja pokazuju velik afinitet za smještanje unutar šupljine CB[7] makrocikla i tvore komplekse 1:1 stehiometrije s konstantama stabilnosti **1**•CB[7] ( $K_a = 4,2 \times 10^{12} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ ) i **2**•CB[7] ( $K_a = 1,7 \times 10^{12} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ ) u D<sub>2</sub>O otopinama pufera CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na (50 mmol dm<sup>-3</sup>) pri pH = 4,74.<sup>43</sup> Nadalje, konstanta stabilnosti kompleksa **4**•CB[7] ( $K_a = 2,4 \times 10^{13} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ ) u istim uvjetima bila je do tada u literaturi najveća ikada izmjerena i konkurirala je po svojoj jačini poznatom kompleksu biomolekula avidin•biotin.<sup>44,4</sup> Vrijednosti konstanti u čistoj D<sub>2</sub>O bile su čak i veće što je razumljivo jer u puferu natrijev kation kompetira za vezna mjesta CB domaćina te se veže na njegove karbonilne portale i tako smanjuje vrijednost opažene konstante.



Slika 10. Strukture pogodnih molekula gostiju za CB[7]

U kompleksu **4**•CB[7] obje su amonijeve skupine vezane na jedan karbonilni portal kukurbiturila, dok je drugi portal ostao slobodan te je velika vrijednost konstante stabilnosti

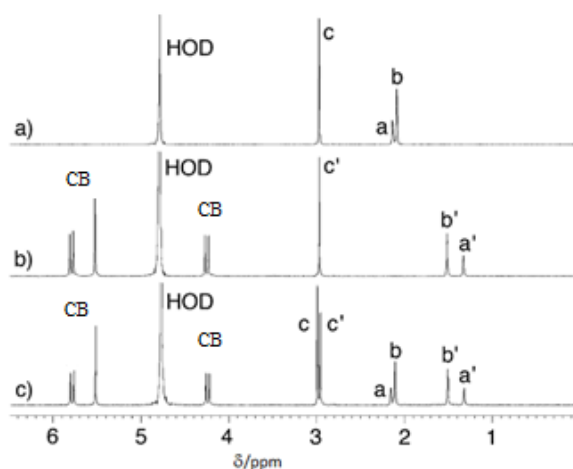
kompleksa zapravo prilično neočekivana. Navedeno istraživanje potaknulo je Isaacs i suradnike da preispitaju diamantanski skelet<sup>43,4</sup> kao strukturu koja bi mogla ostvarivati jake interakcije unutar makrocikličkih šupljina različitih CB-a. Naime, diamantan je drugi u nizu diamantoidnih homologa te ima veći volumen od adamantana što sugerira da će njegovi derivati ostvariti još bolje vezivanje s kukurbiturilima. Pri tome je ideja bila dizajnirati molekulu gosta koja će ulaskom u šupljinu ostvariti povoljne hidrofobne interakcije te istovremeno s oba C=O portala CB-a uspostaviti ion-dipol interakcije. Autori su pri tome iskoristili mogućnost selektivne funkcionalizacije diamantana na apikalnim C–H položajima (premoštenja prstenova kaveza) i sintetizirali simetričnu permetiliranu diamonijevu sol **6** te ispitali njenu sposobnost vezivanja s CB[7] i CB[8] makrociklima (Slika 11).<sup>3</sup> Nađeno je da spoj **6** stvara izrazito stabilan kompleks s CB[7] stehiometrije 1:1 s asocijacijskom konstantom  $K_a = 7,2 \times 10^{17} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$  u D<sub>2</sub>O otopini, odnosno  $K_a = 1,9 \times 10^{15} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$  u D<sub>2</sub>O s puferom CD<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Na (50 mmol dm<sup>-3</sup>; pH = 4,74). Navedene vrijednosti konstante stabilnosti kompleksa su 143 puta (u D<sub>2</sub>O) odnosno 79 puta (u puferskoj D<sub>2</sub>O) veće od do tada najveće izmjerene konstante ravnoteže za kompleks **4**•CB[7] u istim uvjetima, a vrijednost za mjerenje u čistoj vodi doseže čak attomolarni red veličina (10<sup>-18</sup>) kada je konstanta izražena kao disocijacijska te predstavlja novog rekordera u vezivanju.



Slika 11. Simetrična permetilirana diamonijeva sol diamantana

Na slici 12 prikazani su <sup>1</sup>H NMR spektri gosta **6**, kompleksa **6**•CB[7] te smjese kompleksa **6**•CB[7] i suviška **6**. Slika 12b pokazuje da prilikom kompleksiranja dolazi do pomicanja signala atoma vodika H<sub>a</sub> i H<sub>b</sub> diamantanskog skeleta **6** prema višem polju što je u skladu s pretpostavkom da dolazi do vezivanja gosta **6** unutar šupljine makrocikla CB-a. Vrlo mali, gotovo neprimjetan, pomak signala H<sub>c</sub> metilnih protona prema višem polju odraz je njihovog smještaja u blizini portala i interakcije s karbonilima. U navedenom je slučaju izmjena asociiranih i neasociiranih molekula bila spora unutar vremenske skale snimanja <sup>1</sup>H NMR

spektra. Slika 12c prikazuje dva signala – slobodne i vezane molekule **6**, a iz integrala vezanog **6** prema CB[7] unutar **6**•CB[7] potvrđena 1:1 stehiometrija.

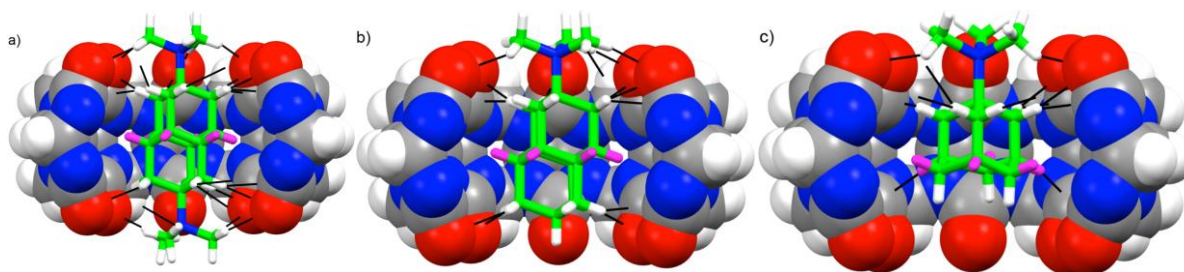


Slika 12. Prikaz  $^1\text{H}$  NMR spektra (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) a) spoja **6**, b) kompleksa **6**•CB[7], c) smjese kompleksa **6**•CB[7] i spoja **6**<sup>4</sup>

Budući da tako velike konstante nije moguće točno odrediti NMR spektroskopijom jer je gornja granica određivanja pouzdane  $K_a \approx 10^4\text{--}10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ , iste su određene indirektno kompetitivnim mjerenjima. Kompeticijskim eksperimentima između slobodnog domaćina i referentnog gosta s poznatom  $K_a$  i drugog gosta nepoznate  $K_a$  dobije se  $K_{\text{rel}}$ . U navedenim eksperimentima gost koji se jače veže i pokazuje sporu kinetiku izmjene te veliki suvišak gosta koji se slabije veže kompetiraju za limitirajuću količinu CB[7]. Nakon postizanja ravnoteže, integriranjem površina ispod signala vezanih i slobodnih **6** dobiju se njihove ravnotežne koncentracije, isto se izračuna i za ravnotežne koncentracije slobodnih molekula kompetitora i onih vezanih u kompleks. Uz literaturne, ili neovisnim eksperimentom određene, vrijednosti  $K_a$  za kompleks kompetitora i CB jednostavnom aritmetikom izračuna se željena vrijednost  $K_a$  za **6**•CB[7].

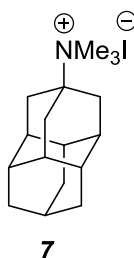
Kako bi objasnili uzroke tako jakog vezivanja, autori su proveli strukturnu analizu kompleksa u čvrstom stanju, a koristili su i kvantno-mehaničke račune. Rješavanjem molekulske strukture kompleksa **6**•CB[7] dobivene rentgenskom difrakcijskom analizom na monokristalu opaženo je ostvarivanje 14 gotovo identičnih  $\text{Me}_3\text{N}^+\cdots\text{O}=\text{C}$  ion-dipolnih interakcija (po 7 na svakom portalu). Navedeno je moguće zbog optimalnog razmaka između dušikovih atoma od 7,8 Å čime  $\text{Me}_3\text{N}^+$  skupine ujednačeno dolaze otprilike 0,8 Å iznad ravnine C=O portala. Daljnji doprinos čvrstom vezivanju je hidrofobni diamantanski skelet s mnoštvom CH i  $\text{CH}_2$  skupina koje možemo promatrati kao konveksnu površinu van der

Waalsovih (vdW) kontakata komplementarnu konkavnoj vdW površini unutrašnjosti CB-a. Također su opaženi i sekundarni elektrostatski bliski kontakti između  $\text{CH}_2$  skupina diamantana i  $\text{C}=\text{O}$  makrocikla (Slika 13a). Razlike u jačini vezivanja kompleksa  $6\bullet\text{CB}[7]$  i slabijeg  $5\bullet\text{CB}[7]$ , pri čemu  $5$  nema permetilirane amonijeve centre na krajevima molekule već samo aminske protone, dokazuje da je za ostvarivanje jakih interakcija važan upravo doprinos  $\text{Me}_3\text{N}^+\cdots\text{O}=\text{C}$  ion-dipolnih interakcija. S druge strane, razlika u konstantama stabilnosti kompleksa  $6\bullet\text{CB}[7]$  i  $4\bullet\text{CB}[7]$  pokazuje da je veći i hidrofobniji diamantan naspram adamantana omogućio otpuštanje većeg broja visokoenergetskih molekula vode, dajući time dodatnu pokretačku snagu za kompleksiranje.



Slika 13. Kristalne strukture kompleksa a)  $6\bullet\text{CB}[7]$ , b)  $7\bullet\text{CB}[7]$  i c)  $2\bullet\text{CB}[7]$

Isaacs i suradnici dalje su izučavali interakcije derivata adamantana i diamantana s CB-nim domaćinima s ciljem boljeg razumijevanja razlika u vezivanju pa su tako opisali komplekse spojeva  $2$ ,  $6$  i  $7$  (slika 14) s  $\text{CB}[7]$ .<sup>5</sup> Naime, diamantoidni spojevi  $7$  i  $2$  u kompleksima  $7\bullet\text{CB}[7]$  i  $2\bullet\text{CB}[7]$  sadrže istu kationsku skupinu ( $\text{Me}_3\text{N}^+$ ), ali imaju kostur različite veličine dok spoj  $6$  u kompleksu  $6\bullet\text{CB}[7]$  ima dodatnu kationsku skupinu sposobnu za istovremenu interakciju i s drugim portalom (slika 13).



Slika 14. Struktura spoja  $7$

Promotre li se kompleksi  $7\bullet\text{CB}[7]$  (slika 13b) i  $6\bullet\text{CB}[7]$  (slika 13a) može se opaziti da su geometrije nastalih kompleksa vrlo slične. Naime, primijećeno je da se u oba slučaja  $\text{Me}_3\text{N}^+$  skupina postavlja  $0,78 \text{ \AA}$  iznad ravnine  $\text{C}=\text{O}$  portala. Također, duljina kostura u spojevima  $6$  i

**7** iznosi  $\approx 6$  Å. Međutim, kako je vidljivo prema podacima u tablici 2, primijećeno je slabije vezivanje monosupstituiranog spoja **7** u usporedbi s vezivanjem disupstituiranog spoja **6**. Budući da spojevi **6** i **7** imaju kostur jednake veličine (diamantanski kavez), razlika u jačini vezivanja leži upravo u dodatnoj  $\text{Me}_3\text{N}^+$  skupini koja ostvaruje ion-dipol interakcije s C=O skupinom drugog ulaza.

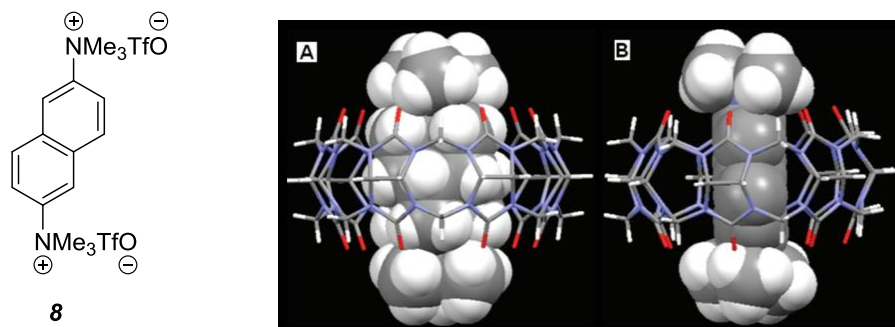
Tablica 2. Konstante vezivanja ( $K_a / \text{mol}^{-1} \text{ dm}^3$ ) kompleksa **2**•CB[7], **6**•CB[7] i **7**•CB[7] u puferskoj otopini  $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{Na}$  ( $50 \text{ mmol dm}^{-3}$ ) pri pH = 4,745

kompleks	$K_a / \text{mol}^{-1} \text{ dm}^3$
<b>2</b> •CB[7]	$(1.7 \pm 0.4) \times 10^{12}$
<b>6</b> •CB[7]	$(1.9 \pm 0.4) \times 10^{15}$
<b>7</b> •CB[7]	$(8.0 \pm 1.9) \times 10^{11}$

Promatra li se pak struktura kompleksa CB[7]•**2** (slika 13c) vidljivo je da je  $\text{Me}_3\text{N}^+$  skupina samo 0,32 Å iznad ravnine C=O portala što znači da adamantanski spoj **2** dublje prodire u CB[7] šupljinu. Ovim opažanjem autori su došli do zaključka da udaljenost  $\text{Me}_3\text{N}^+$  skupina diamantana i C=O skupine (0,78 Å) ipak nije potpuno idealna za ostvarivanje optimalnih ion-dipol interakcije te bi se dizajnom nove generacije diamantanskih molekula gosti s  $\text{Me}_3\text{N}^+$  skupinama smještenim oko 0,3 Å od ureidnih C=O skupina portala moglo postići čak i snažnije vezivanje.<sup>5</sup>

S ciljem razjašnjenja utjecaja broja visokoenergetske vode na vezivanje diamantoida u CB[7] domaćine, Isaacs i suradnici su ispitivali vezivanje naftalenskih diamonijevih derivata s navedenim makrociklom.<sup>45</sup> Naftalenska podjedinica spoja **8** je izabrana jer ima  $\text{N}^+\cdots\text{N}^+$  udaljenost (oko 8 Å) usporedivu s diamantanskim spojem **6**, a opet nema toliko velik volumen te ne može istisnuti jednak broj molekula vode iz šupljine prilikom vezivanja (slika 15).



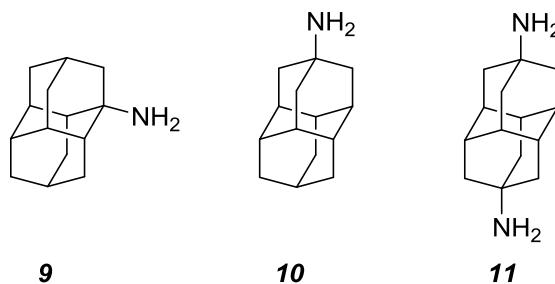


Slika 15. Struktura spoja **8** i kristalne strukture kompleksa a)  $6 \cdot \text{CB}[7]$  i b)  $8 \cdot \text{CB}[7]$ <sup>45</sup>

Nađeno je da konstanta stabilnosti kompleksa  $8 \cdot \text{CB}[7]$  u  $\text{D}_2\text{O}$  otopini acetatnog pufera (50  $\text{mmol dm}^{-3}$ ) pri  $\text{pH} = 4,74$  iznosi  $\approx 10^{11} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ , a konstanta stabilnosti kompleksa  $6 \cdot \text{CB}[7]$  u istim uvjetima iznosi  $\approx 10^{15} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ . Temeljem razlike u konstantama stabilnosti autori rada su potvrdili pretpostavku da je za vezivanje spoja **6** i  $\text{CB}[7]$  odgovorno nekoliko parametara, pri čemu su ključni kolinearnost gosta i domaćina prilikom ulaska gosta u šupljinu domaćina, mogućnost istiskivanja većeg broja molekula visokoenergetske vode, brojne nekovalentne interakcije C–H skupina gosta s domaćinom, ion-dipolne interakcije s portalima te pogodna  $\text{N}^+ \cdots \text{N}^+$  udaljenost.<sup>45</sup> Valja napomenuti da diamantoidne amonijeve soli uspješno stvaraju komplekse i s većim CB-ima poput  $\text{CB}[8]$  pa su tako bis-medijalni diamantanski derivati s većim središnjim promjerom zasada rekorderi u kompleksiranju s  $\text{CB}[8]$  s konstantama vezivanja  $\approx 10^{14} \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ .<sup>4</sup>

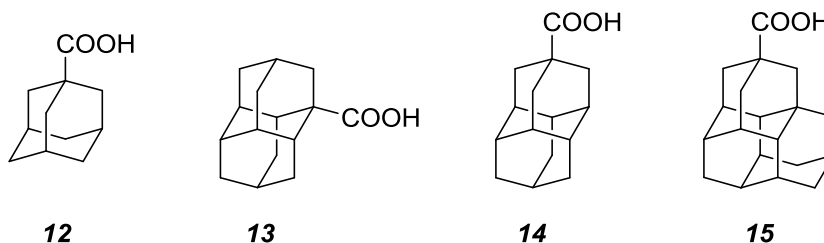
Osim s CB-nim domaćinima, diamantoidne molekule stvaraju komplekse i s ciklodekstrinima. Do sada su najviše proučavani inkluzijski kompleksi različitih adamantanskih derivata i  $\beta$ -CD-a, s konstantama stabilnosti između  $10^4 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$  i  $10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3$ .<sup>6</sup> Konstante stabilnosti određene su raznim spektroskopskim metodama poput fluorescencije i NMR, mjerenjem viskoznosti, ITC titracijama itd.<sup>6,7</sup> Upravo se adamantan pokazao kao odličan gost u inkluzijskim kompleksima s  $\beta$ -CD-om zbog svojih dimenzija kaveza, međutim premalen je da bi ostvario povoljan kompleks s  $\gamma$ -CD-om.

Radi boljeg razumijevanja interakcija, utvrđivanja odnosa strukture i selektivnosti te jačine ostvarenih interakcija napravljena je sistematska studija vezivanja diamantoidnih aaminskih i kiselinskih derivata kao gostiju i CD-a kao domaćina uz pomoć NMR spektroskopije i ITC mjerenja.<sup>7</sup> Prva serija derivata diamantoida koji su bili ispitani uključivala je 1-aminoadamantan (**I**) i diamantanske amine **9–11** koji se razlikuju po položaju supstitucije policikličkog skeleta i broju amino skupina (slika 16).

Slika 16. Struktureaminskih spojeva **9-11**

Proučavajući komplekse adamantanskih derivata poput spoja **1** i CD-a otkriveno je da u D<sub>2</sub>O otopini fosfatnog pufera (10 mmol dm<sup>-3</sup>) pri pH = 7,4 nastaje inkluzijski spoj s β-CD-om s konstantom stabilnosti reda veličine 10<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup> dm<sup>3</sup>, dok s γ-CD-om ne nastaje kompleks ili je konstanta vezivanja vrlo mala. Diamantanskiaminski derivati **9**, **10** i **11** također stvaraju inkluzijske komplekse s CD-ima. Studije vezivanja inkluzijskih kompleksa derivata diamantana provedene su u D<sub>2</sub>O otopinama acetatnog pufera (10 mmol dm<sup>-3</sup>) pri pH = 4,5 i karbonatnog pufera (10 mmol dm<sup>-3</sup>) pri pH = 10,5. Stehiometrija svih ispitivanih kompleksa je 1:1. Uočeno je da na kompleksiranje spojeva **9**, **10** i **11** s CD-ima ne utječe promjena pH vrijednosti otopine. Spoj **10** kompleksirao je i s β-CD-om i γ-CD-om, ali je *K<sub>a</sub>* inkluzijskog kompleksa s β-CD-om iznosila ≈ 10<sup>4</sup> mol<sup>-1</sup> dm<sup>3</sup> dok je s γ-CD-om iznosila ≈ 10<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup> dm<sup>3</sup>. Autori navode kako razlika u konstantama stabilnosti najvjerojatnije potječe od povoljnijeg smještanja spoja **10** u šupljinu β-CD-a. Konstanta vezivanja spoja **11** i makrocikla β-CD-a iznosila je ≈ 10<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> dm<sup>3</sup>, dok isti spoj uopće ne ulazi u šupljinu γ-CD-a. Pretpostavka je da zbog stvaranja kationa uslijed protoniranja amino skupina dolazi do narušavanja hidrofobnih interakcija koje ostali proučavani spojevi uspostavljaju unutar šupljine γ-CD-a. Spoj **9** je i s β-CD-om i s γ-CD-om kompleksirao s *K<sub>a</sub>* ≈ 10<sup>3</sup> mol<sup>-1</sup> dm<sup>3</sup>.

Kako bi se upotpunila slika o vezivanju diamantoida i CD-a, provedena su istraživanja i s kiselinskim derivatima adamantana, diamantana i triamantana (slika 17).<sup>7</sup> Spojevi **13** i **14** pokazali su veliki afinitet za vezivanje i s β-CD-om i s γ-CD-om s konstantama asocijacije čak i do ≈ 10<sup>5</sup> mol<sup>-1</sup> dm<sup>3</sup>. Međutim, spoj **12** pokazao je vrlo malen afinitet prema γ-CD-u s *K<sub>a</sub>* ≈ 10<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> dm<sup>3</sup>, ali se zato jako vezao u β-CD (*K<sub>a</sub>* ≈ 10<sup>4</sup> mol<sup>-1</sup> dm<sup>3</sup>), čime je potvrđena važnost optimalnog slaganja veličina domaćina i gosta.

Slika 17. Strukture diamantoidnih kiselina **12–15**

Treba napomenuti da je stehiometrija svih promatranih kompleksa bila 1:1, osim kod kompleksa triamantanskog derivata **15** s  $\beta$ -CD-om.<sup>7</sup> Budući da je triamantan relativno velika molekula potrebne su dvije molekule CD-a kako bi se stvorio stabilan kompleks pa je stehiometrija ovog kompleksa bila 1:2. Interakcije gosta i  $\beta$ -CD-a većim dijelom bile su uvjetovane entalpijom, a interakcije s  $\gamma$ -CD-om entropijom.<sup>7</sup> Naime, veća unutrašnjost  $\gamma$ -CD-a može smjestiti veći broj molekula vode, a zbog većeg otvora makrocikla postoji i interakcija s molekulama vode u okruženju, Zbog navedenog je doprinos dehidracije šupljine inkluzijom gosta manji nego kod  $\beta$ -CD-a, odnosno entalpijski doprinos vezivanja je nepovoljan jer dio šupljine u kompleksu ostane hidratiziran. Nadalje, veći i fleksibilniji makrocikli zauzimaju konformacije kojima nastoje smanjiti interakcije šupljine i okoline te se makrocikl u kompleksu mora reorganizirati da bi ostvario povoljne interakcije.<sup>46</sup>

## § 3. EKSPERIMENTALNI DIO

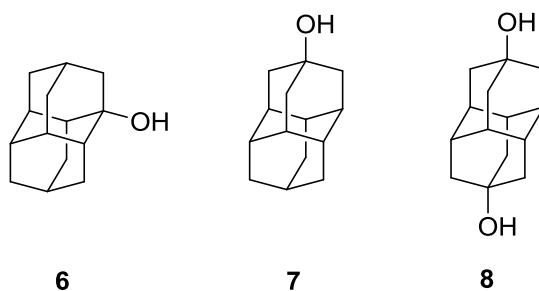
### 3.1. Opće napomene

Spojevi pripremljeni u okviru ovog diplomskog rada identificirani su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom. Čistoća pojedinih spojeva utvrđena je tankoslojnom kromatografijom (TLC) i plinskom kromatografijom (GC i GC-MS). Odgovarajući spektri  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR snimljeni su na instrumentima Bruker Avance 600 MHz i Bruker Avance 300 MHz u  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{DMSO}-d_6$  ili  $\text{D}_2\text{O}$ , uz TMS kao unutarnji standard. GC analize napravljene su na instrumentu s kolonom DB-1701 s plameno-ionizacijskim detektorom. Metoda za analizu spojeva plinskom kromatografijom je kolona grijana pri  $120\text{ }^\circ\text{C}$  5 min, te potom zagrijana  $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  do  $200\text{ }^\circ\text{C}$  i držana tako 10 min. GC-MS analize napravljene su na instrumentu s kolonom HP-5MS sa spektrometrom masa kao detektorom. Korištena je metoda koja je trajala 14 min s početnom temperaturom kolone od  $140\text{ }^\circ\text{C}$ , zatim je kolona zagrijana  $20\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$  na  $250\text{ }^\circ\text{C}$  i držana tako 3 minute. Za detekciju spojeva korištena je i  $\text{SiO}_2$  tankoslojna kromatografija (TLC) uz detekciju pomoću etanolne otopine permolibdenske kiseline uz zagrijavanje.

Sve upotrebene kemikalije i otapala bili su analitičke čistoće. Otapala su nakon postupka sinteze uparavana uz zagrijavanje na rotacijskom uparivaču pod sniženim tlakom.

### 3.2. Priprava spojeva

3.2.1. Priprava diamantanskih alkohola diamantan-1-ola (6), diamantan-4-ola (7) i diamantan-4,9-diola (8)



Suspenzija usitnjenog diamantana (12 g, 0,065 mol) u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) ohlađena je na ledenoj kupelji (sol+led+aceton). U ohlađenu suspenziju dodana je kap po kap 100%-tna  $\text{HNO}_3$  (24

mL). Reakcijska smjesa miješana je 20 min pri temperaturi 0 °C, a nakon toga dodatno je miješana pri sobnoj temperaturi oko 40 min.

Zatim je suspenzija uz hlađenje snažno miješana i pritom je u malim obrocima dodan NaHCO<sub>3</sub> (48,67 g, 0,579 mol) kako bi se neutralizirao suvišak HNO<sub>3</sub>. Nakon dodatka NaHCO<sub>3</sub> reakcijska smjesa je miješana do prestanka razvijanja CO<sub>2</sub>. Nastali bijeli talog opran je s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 50 mL) te je otapalo zatim upareno na rotacijskom uparivaču pri sobnoj temperaturi.

Upareni ostatak suspendiran je u kloroformu (1,5 mL) i kratko zagrijan te zatim dodan u koncentriranu H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (160 mL) prethodno ohlađenu na –30 °C (suhi led/CH<sub>3</sub>CN). Otopina nitroksi spojeva diamantana dodana je oprezno u kiselinu kroz 2 min te je reakcijska smjesa miješana daljnjih 4 min održavajući –30 °C na ledenoj kupelji. Nakon toga, reakcijska smjesa je izlivena na 100 g leda uz konstantno miješanje staklenim štapićem te uz dodavanje leda i održavanjem hlađenja na kupelji (sol + led + aceton). Dolazi do precipitacije svijetlosmeđeg taloga, ukupni volumen suspenzije iznosio je ≈ 400 mL.

Precipitat je profiltriran preko Büchnerovog lijevka sa sinteriranom pločicom veličine pora 3. Talog je ostavljen na sušenju na zraku. U filtrat je dodana mala količina leda (do ukupnog volumena 450 mL) te je nastala suspenzija ostavljena preko noći, a nastali precipitat je zatim profiltriran preko Büchnerovog lijevka sa sinteriranom pločicom veličine pora 3.

Spojeni talozi suspendirani su u CHCl<sub>3</sub> (40 mL) i snažno miješani 1 sat pri sobnoj temperaturi pri čemu dolazi do otapanja dijela krutine. Neotopljeni talog je profiltriran preko Büchnerovog lijevka sa sinteriranom pločicom veličine pora 4 i ispran s CHCl<sub>3</sub> (2 × 15 mL) te prekrizaliziran iz MeOH. Dobiveno je 2,576 g ( $\eta = 36\%$ ) bijele krutine koja je prema spektrima <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR i usporedbom s literaturnim podacima odgovarala diolu **8**. Kloroformski filtrat je opran vodom i stavljen na sušenje iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, sušilo je zatim profiltrirano, a otapalo upareno do suha na rotacijskom uparivaču te je dobiveno 3 g svijetlosmeđe krutine koja je prema GC-MS analizi odgovarala smjesi mono alkohola **6** i **7** i još nekih keto i alkoholnih derivata diamantana u tragovima. Dio smjese (1,5 g) pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela pri čemu je uzorak nanesen na kolonu korištenjem tehnike suhog punjenja. Smjesa spojeva otopljena je u maloj količini CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, u otopinu je zatim dodana mala količina silikagela te je otapalo oprezno upareno i time se dobije smjesa spojeva adsorbirana na silikagelu. Kao eluens korištena je smjesa otapala eter:heksan (1:2). Spojevi su identificirani TLC kromatografijom u kombinaciji s GC-MS spektroskopijom. Iz

dvije takve kromatografije dobiveno je 0,706 g diamantan-4-ola (**7**) ( $\eta = 10\%$ ) te 0,840 g diamantan-1-ola (**6**) ( $\eta = 12\%$ ), što je dodatno dokazano  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR te GC-MS spektrima i usporedbom s literaturnim podacima.

Ekstrakcija inicijalnog kiselog vodenog filtrata provedena je postupkom perkolacije. Perkolacija je provedena u aparaturi po Soxhletu uz eter kao ekstrakcijsko otapalo i trajala je oko 8 sati. Perkolacijom je dobiveno 3,180 g smjese različitih diola i ketona koja je okarakterizirana GC-MS-om.

Diamantan-1-ol (**6**):<sup>47</sup>  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 2,16 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 2,06–2,04 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,74–1,73 (m, 1H), 1,6–1,59 (m, 11H), 1,46–1,40 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 1,41 (br. s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 70,8 (s, 1C), 46,3 (t, 1C), 43,3 (d, 2C), 39,9 (d, 2C), 37,9 (t, 2C), 37,5 (t, 2C), 36,6 (d, 1C), 32,5 (t, 1C), 30,4 (d, 1C), 25,2 (d, 1C); **m/z**: 204,2 ( $\text{M}^+$ ), 186,1.

Diamantan-4-ol (**7**):<sup>48</sup>  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 1,94 (br.s, 3H), 1,80–1,69 (m, 16H), 1,57 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 67,5 (s, 1C), 45,7 (t, 3C), 39,8 (d, 3C), 37,2 (t, 3C), 36,3 (d, 3C), 25,6 (s, 1C); **m/z**: 204,2 ( $\text{M}^+$ ), 186,1.

Diamantan-4,9-diol (**8**):<sup>49</sup>  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 1,92 (s, 6H), 1,75 (s, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 67,4 (s, 2C), 45,2 (t, 6C), 40,1 (d, 6C); **m/z**: 220,3 ( $\text{M}^+$ ), 202,1, 184,3.

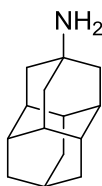
### 3.2.2. Opći postupak pripreve diamantanskih amina **11** i **12**

Suspenzija odgovarajućeg diamantanskog alkohola **7** ili **8** (1 ekv.) u smjesi octene kiseline (70 ekv.), kloracetonnitrila (13 ekv.) i koncentrirane sumporne kiseline (17 ekv.) miješana je 20 sati na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je zatim izlivena na led i potom ekstrahirana  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 30$  mL). Slojevi su odijeljeni, a uparavanjem organskog sloja do suhog ostatka dobiveni su odgovarajući kloracetamidi diamantana **9** ili **10** koji su korišteni u daljnjem koraku bez pročišćavanja.

Nakon uparavanja tako dobiveni kloracetamid **9** ili **10** (1 ekv.) otopljen je u smjesi etanola (25 mL) i octene kiseline (10 ekv.) te je dodana tiourea (10 ekv.). Reakcijska smjesa je grijana pri  $\approx 100$  °C minimalno 48 sati, a nakon tog vremena je ohlađena na sobnu temperaturu i

potom uparena do uljastog ostatka. Dobiveni ostatak je ohlađen na ledenoj kupelji i zalužen s vodenom otopinom NaOH do pH = 8–9 te je ekstrahiran CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 25 mL) te potom s CHCl<sub>3</sub> (1 × 25 mL). Skupljeni organski slojevi sušeni su iznad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, sušilo je ofiltrirano, a filtrat uparen na rotacijskom uparivaču do malog volumena kojem je potom dodana otopina HCl u Et<sub>2</sub>O kako bi taložila sol odgovarajućeg diamantoidnog amina **11** ili **12**.

### 3.2.2.1. Priprava 4-aminodiamantana (**11**)



**11**

Prema općem postupku pripreme diamantanskih amina opisanom u poglavlju 3.2.2. pripremljen je kloracetamid diamantana **9** reakcijom diamantan-4-ola (**7**) (0,950 g, 0,005 mol) u smjesi octene kiseline (8 mL, 0,139 mol), kloracetonitrila (1,9 mL, 0,035 mol) i koncentrirane sumporne kiseline (2,4 mL, 0,045 mol). Dobiveni kloracetamid **9** otopljen je u smjesi etanola i octene kiseline te je otopini dodana tiourea (240 mg, 0,003 mol). Nakon obrade reakcije prema općem postupku te nakon taloženja s HCl/Et<sub>2</sub>O dobiveno je 266 mg produkta ( $\eta = 28\%$ ) u obliku bijele krutine koja je na temelju spektara <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR identificirana kao HCl sol produkta **11**.

Hidrokloridna sol 4-aminodiamantana (**11**•HCl):<sup>50</sup> <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 600 Hz)  $\delta$ /ppm: 2,01 (s, 3H), 1,85–1,80 (m, 13H), 1,78 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 150 Hz)  $\delta$ /ppm: 51,9, 42,1, 39,4, 38,0, 37,3, 23,7.

3.2.2.2. Priprava 4,9-diaminodiamantana (**12**)

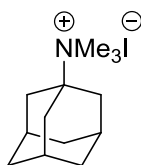
Prema općem postupku priprave diamantanskih amina opisanom u poglavlju 3.2.2. pripremljen je kloracetamid diamantana **10** reakcijom diola **8** (2,53 g, 0,012 mol) u smjesi octene kiseline (40 mL, 0,7 mol), kloracetonitrila (10 mL, 0,15 mol) i koncentrirane sumporne kiseline (12 mL, 0,217 mol). Dobiveni talog otopljen je u smjesi etanola i octene kiseline te je otopini dodana tiourea (9 g, 0,115 mol). Nakon obrade reakcije prema općem propisu te nakon taloženja s HCl/Et<sub>2</sub>O dobiveno je 1,356 g bijele krutine ( $\eta = 40\%$ ) koja je na temelju spektara <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR identificirana kao HCl sol produkta **12**.

Hidrokloridna sol 4,9-diaminodiamantana (**12**·2HCl):<sup>51</sup> <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 600 Hz)  $\delta$ /ppm: 1,95 (s, 6H), 1,80 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD, 150 Hz)  $\delta$ /ppm: 43,0, 38,4, 48,2.

3.2.3. Opći postupak priprave permetiliranih adamantanskih i diamantanskih amonijevih jodida **1–3**

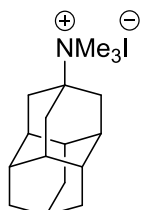
U epruveti za reakcije pod tlakom otopljena je odgovarajuća hidrokloridna soli amina (1 ekv.) u metanolu (15-20 mL), dodan je NaHCO<sub>3</sub> (10 ekv.) te na kraju u suvišku metil jodid (15 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 48 sati pri temperaturi  $\approx 80$  °C. Nakon toga, reakcijska smjesa prebačena je u okruglu tikvicu i suvišak otapala uparen na rotacijskom uparivaču do bijelog taloga koji je ispiran u odgovarajućem otapalu.



3.2.3.1. Priprava *N,N,N*-trimetiladamantan-1-amonijevog jodida (**1**)**1**

Prema općem postupku priprave permetiliranih adamantanskih i diamantanskih amina opisanom u poglavlju 3.2.3. pripravljen je spoj **1** reakcijom hidrokloridne soli 1-aminoadamantana (**4**•HCl) (0,232 g, 0,002 mol) u metanolu (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> (0,756 g, 0,009 mol) i suvišku metil jodida (15 mL). Dobivena smjesa nekoliko je puta oprana acetonom i potom prekrizalizirana iz smjese MeOH/heksan. Dobiveno je 210 mg čistog produkta ( $\eta = 43\%$ ) u obliku bijele krutine što je dokazano spektrom <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR.

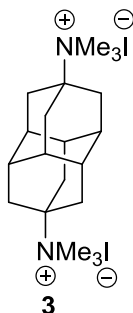
*N,N,N*-Trimetiladamantan-1-amonijev jodid (**1**):<sup>52</sup> <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 600 Hz)  $\delta$ /ppm: 2,97 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,72–1,62 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 150 Hz)  $\delta$ /ppm: 72,6, 47,6, 47,6, 47,5, 34,5, 34,2, 30,0.

3.2.3.2. Priprava *N,N,N*-trimetildiamantan-4-amonijevog jodida (**2**)**2**

Prema općem postupku priprave permetiliranih adamantanskih i diamantanskih amina opisanom u poglavlju 3.2.3. pripravljen je spoj **2** reakcijom hidrokloridne soli 4-aminodiamantana (**11**•HCl) (0,239 g, 0,001 mol) u metanolu (20 mL), NaHCO<sub>3</sub> (0,980 g, 0,012 mol) i uz suvišak metil jodida (15 mL). Uparavanjem otapala dobivena je krutina koja je prana smjesom acetona i metanola te je dobiveno 200 mg čistog produkta ( $\eta = 54\%$ ) u obliku bijele krutine.

*N,N,N*-Trimetildiamantan-4-amonijev jodid (**2**):<sup>52</sup>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 600 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 3,04 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,10–2,07 (m, 6H), 1,84–1,79 (m, 10H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 150 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 73,2, 48,9, 40,4, 37,5, 36,8, 36,4, 26,5, signali dviju metilnih skupina prekriveni signalima otapala.

### 3.2.3.3. Priprava *N,N,N,N',N',N'*-heksametildiamantan-4,9-diamonijevog dijodida (**3**)



Prema općem postupku priprave permetiliranih adamantanskih i diamantanskih amina opisanom u poglavlju 3.2.3. pripravljen je spoj **3** reakcijom hidrokloridne soli 4,9-diaminodiamantana (**12**•2HCl) (0,150 g, 0,001 mol) u metanolu (20 mL),  $\text{NaHCO}_3$  (0,958 g, 0,011 mol) i uz suvišak metil jodida (15 mL). Uparavanjem otapala dobivena je krutina koja je prana acetonom te je dobiveno 200 mg čistog produkta ( $\eta = 70\%$ ) u obliku bijele krutine.

*N,N,N,N',N',N'*-Heksametildiamantan-4,9-diamonijev dijodid (**3**):<sup>3</sup>  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 600 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 2,98 (s, 18H), 2,06 (s, 6H), 2,03 (s, 12H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 150 Hz)  $\delta/\text{ppm}$ : 69,5, 48,0, 47,9, 47,9, 44,7, 36,0, 32,8.

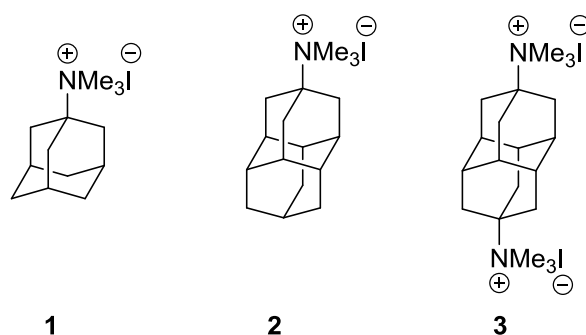
#### 3.2.4. $^1\text{H}$ NMR titracije

Molekula gosta **1**, **2** ili **3** otopljena je u 0,5 mL  $\text{D}_2\text{O}$  i stavljena je u NMR-cjevčicu te je potom snimljen spektar  $^1\text{H}$  NMR pri 25 °C. Koncentracije spojeva u eksperimentima bile su  $\approx 10^{-3}$  mol  $\text{dm}^{-3}$ . Zbog razlike u topljivosti domaćina  $\beta$ - i  $\gamma$ -CD-a provođena su dva različita tipa eksperimenata titracija. Za nastavak titracije, molekula gosta **1**, **2** ili **3** je otopljena u odgovarajućem volumenu  $\text{D}_2\text{O}$  te su u otopinu spoja potom dodavane ili točne odvage domaćina ( $\beta$ -CD) te je nadopunjeno do 0,5 mL s  $\text{D}_2\text{O}$  ili alikvoti otopina domaćina ( $\gamma$ -CD) u  $\text{D}_2\text{O}$ . Nakon svakog dodatka snimljen je spektar  $^1\text{H}$  NMR. Uvjeti eksperimenta podešeni su tako da je prvi dodatak domaćina iznosio 0,125 ili 0,25 ekvivalenata gosta, a ovisno o relativnim promjenama kemijskih pomaka promatranih protona diamantoidnog skeleta ravnomjerno su dodavani po 0,25 ili 0,5 ekvivalenata domaćina te su u posljednjoj točki dosegli najveći omjer domaćina i gosta od 2:1 ili 4:1. U eksperimentu titracije spoja **2** s  $\beta$ -CD-om korišten je dioksan kao unutarnji standard. Konstante stabilnosti kompleksa određene su nelinearnom regresijskom analizom ovisnosti kemijskih pomaka ( $\delta$ ) diamantoidnih protona o koncentraciji dodanog domaćina.

## § 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Uvod

Cilj ovog rada bila je sinteza, izolacija i karakterizacija permetiliranih amonijevih soli **1**, **2** i **3** (slika 18) te preliminarno ispitivanje njihovog vezivanja s  $\beta$ - i  $\gamma$ -CD makrociklima.



Slika 18. Permetilirane diamantoidne amonijeve soli

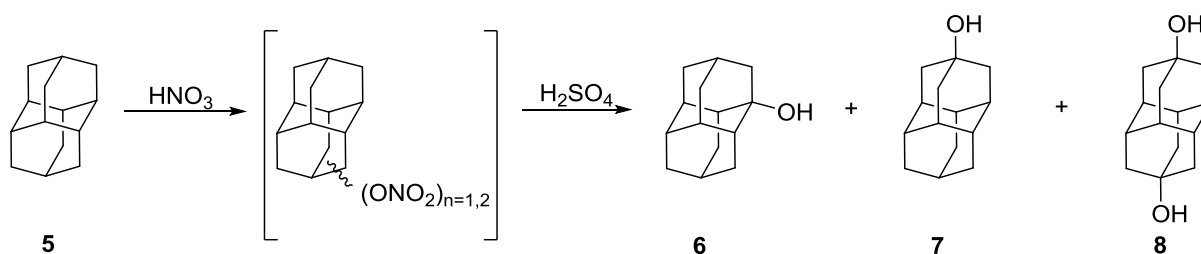
Nastavljajući tradiciju Laboratorija za sintetsku organsku kemiju (LSOK) primjene adamantanskih derivata u supramolekularnoj kemiji,<sup>28-40</sup> o nedavno su započeta istraživanja u području kemije većih kavezastih spojeva, posebno derivata diamantana. Tako je pripremljen niz novih diamantoidnih amina i njihovih soli te je studirano njihovo vezivanje s kukurbiturilima s kojima su dali ultrastabilne komplekse.<sup>4,5</sup>

U sklopu ovog diplomskog rada permetilirani diamantoidni spojevi poslužili su kao molekule gosti u inkluzijskim kompleksima s ciklodekstrinima kao molekulama domaćinima. Ciklodekstrini mogu kompleksirati molekule gosta zahvaljujući svojoj hidrofobnoj unutrašnjosti i ostvariti povoljne interakcije (ionske, dipolne, van der Waalsove, itd.) čime se novonastali kompleks stabilizira u vodi. Čimbenici koje smo uzeli u obzir prilikom dizajna odgovarajućih molekula za studiju kompleksiranja su fizičko-kemijska svojstva gosta, odgovarajuća veličina molekule i CD-ske šupljine, topljivost, komplementarnost skupina, itd. Kod adamantanskih derivata najveća udaljenost između medijalnih vodikovih atoma je  $\approx 4,9$  Å, a apikalnih  $\approx 7,3$  Å, što ih čini pogodnim za smještanje u unutrašnjost  $\beta$ - i  $\gamma$ -CD-a. Stoga smo istraživali navedene sustave kako bismo proširili spoznaje o vezivanju derivata diamantoida unutar molekula CD-a.

## 4.2. Priprava spojeva

### 4.2.1. Priprava alkohola 6–8

Unatoč termodinamički vrlo stabilnoj strukturi, diamantan se vrlo lako može funkcionalizirati jer stvara energetski povoljne karbokatione. Jedan od najefikasnijih načina funkcionalizacije diamantana je oksidacija s  $\text{HNO}_3$ . Budući da su za daljnje reakcije izmjene funkcijskih skupina bili potrebni alkoholni derivati diamantana, provedena je reakcija oksidacije diamantanskog ugljikovodika sa 100%-tnom  $\text{HNO}_3$ , nakon koje je slijedila izomerizacija i hidroliza s koncentriranom  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Shema 3). Produkti ove funkcionalizacije bili su diamantanski alkoholi **6–8** koji se mogu pripremiti u dobrim iskorištenjima.<sup>15</sup>



Shema 3. Sinteza alkoholnih derivata diamantana

Fokin, Schreiner i suradnici su oksidaciju diamantana s  $\text{HNO}_3$  opisali kao kinetički kontroliranu reakciju.<sup>15</sup> Otkrili su da se ovisno o duljini hidrolize nitroksi derivata diamantana s  $\text{H}_2\text{SO}_4$  mogu dobiti odgovarajući mono- i disupstituirani hidroksidi u različitim omjerima. Primijećeno je da je nakon 4 min tretiranja nitroksi produkata sa sumpornom kiselinom iskorištenje dobivenih produkata **6** i **8** gotovo jednako (24 % odnosno 22 %). S druge strane, u istim uvjetima, apikalnog produkta **7** nastalo je dvostuko više (44 %). Međutim, produljivanjem miješanja reakcijske smjese u sumpornoj kiselini na 90 min i potom hidrolize nastaje vrlo malo monoalkohola **6** i **7** (7 % odnosno 8 %), ali zato diol **8** nastaje u značajno većoj količini (78 %). Iako se u reakciji dobije relativno složena smjesa mono- i disupstituiranih diamantanskih alkohola, moguće ih je odvojiti temeljem razlike u topljivosti monoalkohola i diola.

U ovom radu provedene su dvije reakcije oksidacije diamantana, pri čemu je korak tretiranja nitroksi međuprodukata sa sumpornom kiselinom trajao 7 min. Prilikom izvođenja obje reakcije temperatura sustava u kojem se odvijala reakcija s  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bila je  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , reakcijska tikvica hladena je u Dewarovoj posudi na kupelji od suhog leda i acetonitrila.

Međutim, prilikom hidrolize odnosno koraka izlivanja kisele reakcijske smjese na led, temperatura prve reakcije bila je  $\sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dok je prilikom izvođenja druge reakcije temperatura sustava bila strogo kontrolirana i iznosila  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Pretpostavka je bila da će, ukoliko temperatura sustava bude niža, preferencijalno nastati monoalkoholi u odnosu na diol, što je poželjniji omjer prekursora potrebnih za daljnji tijek sinteze. No posve neočekivano u inicijalnom precipitatu koji nastaje hidrolizom nije uopće opaženo nastajanje diola **8**. Čak ni intenzivnom perkolacijom kiselog vodenog filtrata nije izoliran produkt **8**. Prilikom izvođenja reakcije pri višoj temperaturi,  $\approx 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dolazi do nastajanja produkata u omjeru koji su očekivani i literaturno poznati,<sup>15</sup> ali nastala je i određena količina različitih ketoalkoholnih derivata diamantana koji su okarakterizirani GC-MS analizom.

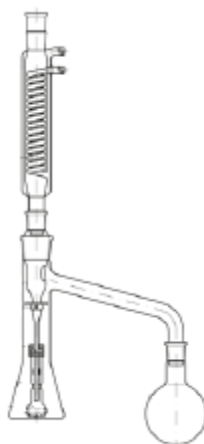
Dakle, možemo pretpostaviti da bi se učinkovitijim hlađenjem reakcijske smjese u pojedinim koracima razdioba produkata mogla kontrolirati na način da dolazi samo do stvaranja monoalkohola **6** i **7**, no ne i diola **8**. Iako bi bilo potrebno izvesti još eksperimenata prije konačnog donošenja zaključaka, navedeno se opažanje može objasniti i nekim vidom termodinamičke kontrole tijeka reakcije, a ne isključivo kinetičke kontrole kako je opisano ranije u literaturi.<sup>15</sup> Pristup koji se stoga može odabrati ovisi o željenoj supstituciji diamantanskog skeleta kojeg planiramo dalje transformirati.

Nadalje, prilikom optimizacije reakcije zanimalo nas je je li moguće izbjeći korak destilacije diklormetana u koraku prije neutralizacije ostataka dušične kiseline.<sup>15</sup> Pokazalo se da se navedeni korak može izbjeći jer ne utječe na tijek reakcije, a dodatno skraćuje vrijeme i pojednostavljuje reakcijski postupak što je svakako izvedbeno optimalnije.

Kao što je ranije navedeno, dobivena smjesa alkohola odvojila se na temelju razlike u topljivosti. Suspendiranjem reakcijske smjese u kloroformu dolazi do otapanja monoalkohola **6** i **7** te se jednostavnom filtracijom diol **8** odvoji iz smjese. Naime 4,9-dihidroksi derivat je netopljiv u  $\text{CHCl}_3$  dok su monoalkoholi topljivi. Monoalkohole se potom razdvaja kromatografijom na stupcu silikagela čime se dobiju čisti medijalni alkohol **6** i apikalni alkohol **7**. S druge strane, diol **8** je jednostavno pročišćen prekrizacijom iz MeOH.

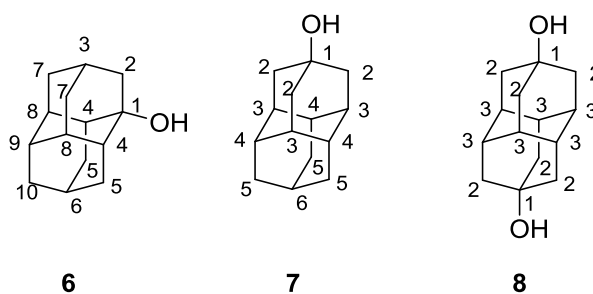
Dio diola **8** i drugi diamantanski derivati nastalih u oksidaciji otopljeni su u zaostaloj kiseloj vodenoj otopini te je za njihovu izolaciju korištena kontinuirana ekstrakcija odnosno perkolacija budući da uobičajena ekstrakcija ne bi dovela do efikasne izolacije spoja. Perkolacija je način ekstrakcije koji se provodi u modificiranoj Soxhlet aparaturi kako je to prikazano na slici 19. U našem slučaju otapalo kojim se ekstrahiraju diamantanski spojevi bio

je eter, a obzirom da je eter otapalo lakše od vode u Soxhlet ekstraktor je postavljena duga cijev koja na jednom kraju ima lijevak, a na drugom kraju perforirano staklo. To omogućuje maksimalni protok raspršenog otapala kroz vodeni sloj čime se optimira ekstrakcija željenih spojeva. Grijanjem otapala do vrenja dolazi do njegove kondenzacije na gornjem kraju aparature tj. hladilu te padanjem kapljica otapala u lijevak i njihovim prolaskom kroz cijev uronjenu do dna vodenog sloja odvija se ekstrakcija. Kontinuiranim prolaskom otapala kroz vodeni sloj dolazi do postupne ekstrakcije spojeva i njihovog koncentriranja u organskom sloju.



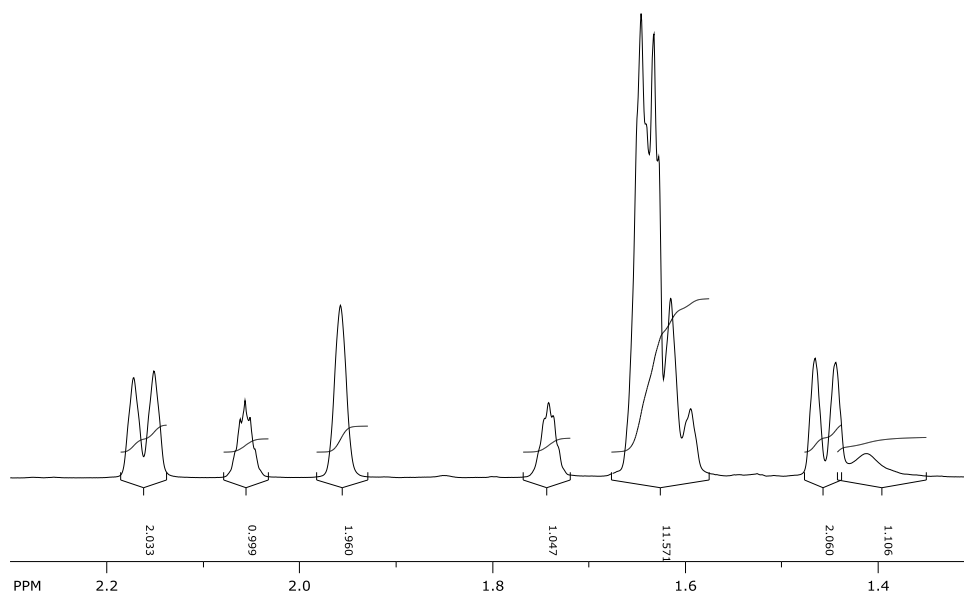
Slika 19. Skica aparature za perkolaciju

Iako su svi produkti reakcije oksidacije diamantana literaturno opisani, u sklopu ovog rada okarakterizirani su  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopijom te GC-MS analizom u svrhu identifikacije i potvrde čistoće. Unatoč tome što na prvi pogled različito supstituirani policiklički skelet diamantana izgleda komplicirano, radi se o izrazito simetričnim molekulama te je njihova identifikacija stoga olakšana, kako je prikazano na slici 20.



Slika 20. Ekvivalentni položaji u NMR spektrima spojeva 6–8

U  $^1\text{H}$  NMR spektru snimljenom u  $\text{CDCl}_3$  čiji je dio prikazan na slici 21 vidljivo je 6 signala koji odgovaraju medijalnom alkoholu **6**. Svi signali nalaze se u desnom dijelu  $^1\text{H}$  NMR spektra karakterističnom za alifatske spojeve, tj. pri niskim kemijskim pomacima. Budući da je molekula **6** najmanje simetrična u pripremljenoj seriji alkohola, u spektru je prisutno više signala od kojih su karakteristični dubleti pri  $\delta = 2,14$  ppm i  $\delta = 1,45$  ppm s konstantama sprege  $J = 12,1$  Hz s odgovarajućim integralima 2H. Dalje, prisutan je i signal proširenog singleta pri  $\delta = 1,95$  ppm s integralom 2H te multiplieti pri  $\delta = 2,03$ – $2,07$  ppm i pri  $\delta = 1,71$ – $1,76$  ppm s integralima 1H te multiplet pri  $\delta = 1,58$ – $1,67$  ppm s integralom 11H. Signal protona hidroksilne skupine prisutan je kao prošireni singlet pri  $\delta = 1,40$  ppm. Može se pretpostaviti da se signali protona u blizini kisikovog atoma, tj. hidroksilne skupine, zbog induktivnog efekta nalaze pri većim, dok se signali udaljenijih protona nalaze pri manjim kemijskim pomacima. No bez 2D NMR spektara i detaljnije analize teško je s nedvosmislenom sigurnošću pripisati signale prisutne u spektru pripadajućim vodikovim atomima, a to i nije bio cilj ovog rada u kontekstu medijalnih diamantanskih derivata.

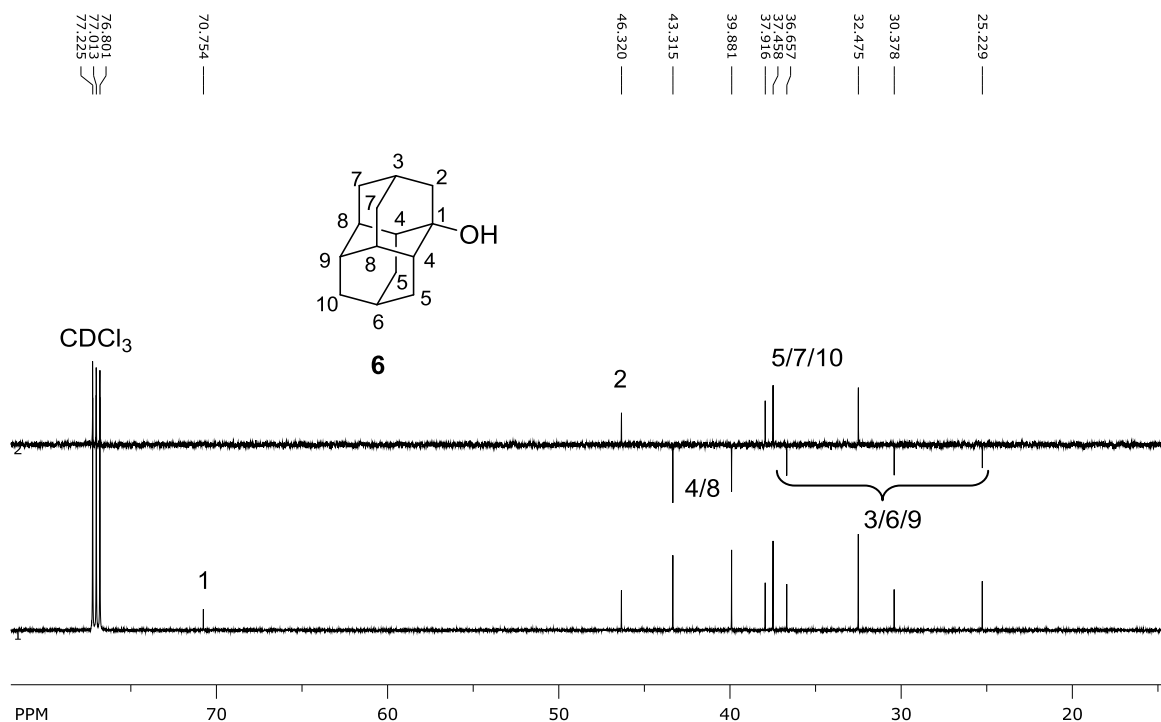


Slika 21. Dio  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **6** snimljenog u  $\text{CDCl}_3$

U  $^{13}\text{C}$  i  $^{13}\text{C}$  APT-NMR spektrima spoja **6** vidljivo je 10 signala koji su prikazani na slici 22 (i dodatak 4). Signal za ugljik  $\text{C}_1$  je najodsjenjeniji i nalazi se pri kemijskom pomaku  $\delta = 70,7$  ppm; taj signal nije prisutan u  $^{13}\text{C}$  APT-NMR spektru jer se radi o kvaternom ugljikovom atomu koji se katkada ne vide u toj vrsti spektra zbog slabijeg odziva. U  $^{13}\text{C}$  APT-NMR spektru spoja **6** uočavamo dvije vrste signala koji se razlikuju po tome koliko vodikovih



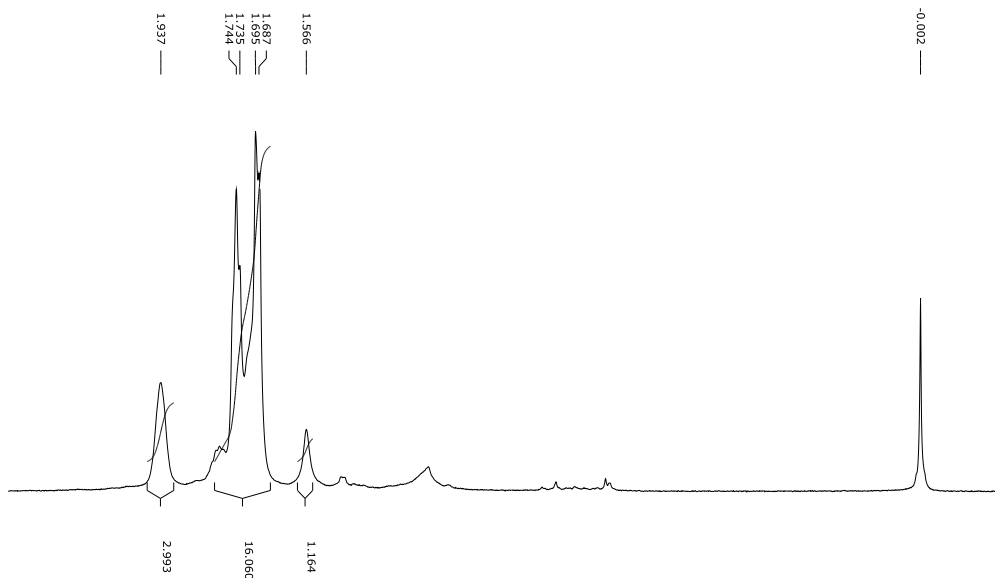
atoma je vezano na ugljikove atome diamantana. Tako u slučaju spoja **6** zbog simetrije imamo 4 signala koja pripadaju CH<sub>2</sub> ugljikovim atomima C<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub> te C<sub>10</sub> i 5 signala koja pripadaju CH ugljikovim atomima C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>8</sub> te C<sub>9</sub>. Možemo pretpostaviti da bi signal pri  $\delta = 46,3$  ppm, koji se zbog induktivnog efekta atoma kisika nalazi pri većem kemijskom pomaku, odgovarao C<sub>2</sub> ugljikovom atomu. Signali pri kemijskim pomacima  $\delta = 37,9$ , 37,4 i 32,5 ppm odgovaraju nekim od preostalih CH<sub>2</sub> ugljika C<sub>5</sub>, C<sub>7</sub> ili C<sub>10</sub>. Nadalje, kemijski pomaci pri  $\delta = 43,3$  i 39,8 ppm vrlo vjerojatno odgovaraju C<sub>4</sub> i C<sub>8</sub> ugljikovim atomima koji se opet zbog utjecaja kisikovog atoma nalaze pri višim kemijskim pomacima. Dodatno, iako <sup>13</sup>C NMR spektar nije kvantitativan poput <sup>1</sup>H NMR spektra, visina signala ipak upućuje da ti signali vjerojatnije odgovaraju upravo medijalnim ugljikovim atomima kojih zbog simetrije ima po 2C atoma naspram C<sub>3</sub>, C<sub>6</sub> ili C<sub>9</sub> kojih je po 1C atom, a koji su prisutni kao neki od signala pri  $\delta = 36,6$ , 30,4 i 25,2 ppm. Ponovno, bez 2D NMR spektara i detaljnije analize teško je nedvosmisleno pripisati signale prisutne u spektru pripadajućim ugljikovim atomima.



Slika 22. <sup>13</sup>C-NMR spektar spoja **6** snimljen u CDCl<sub>3</sub>

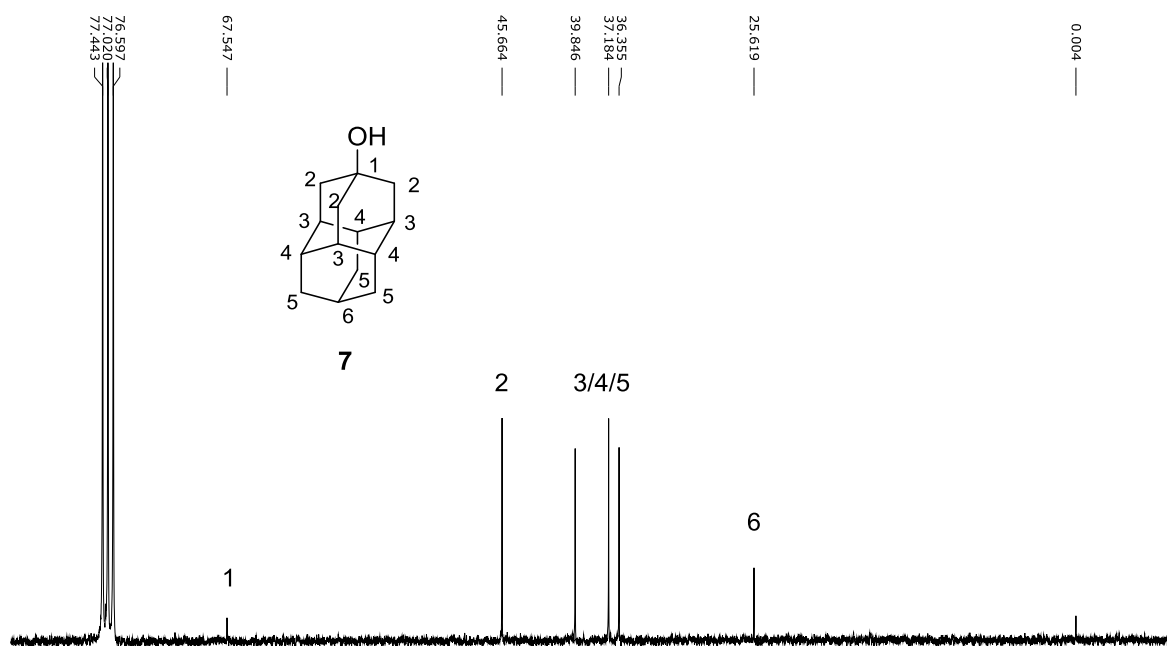
U <sup>1</sup>H NMR spektru simetričnijeg spoja **7** snimljenom u CDCl<sub>3</sub> čiji je dio prikazan na slici 23 (i dodatak 5) vidljiva su 3 signala u desnom dijelu spektra. Pri  $\delta = 1,94$  ppm javlja se singlet s odgovarajućim integralom 3H. Dalje, prisutan je i signal multipleta pri  $\delta = 1,80$ – $1,69$  ppm s

integralom 16H i signal pri  $\delta = 1,57$  ppm s integralom 1H. Vrlo vjerojatno multiplet s integralom 16H i singlet s integralom 3H pripadaju protonima koji se nalaze na pozicijama 2, 3, 4 i 5 dok singlet s integralom 1H, koji je ujedno i najzasjenjeniji pripada najudaljenijem protonu (apikalna pozicija 6). No ni ovdje bez 2D NMR spektara i detaljnije analize teško možemo sa sigurnošću pripisati signale prisutne u spektru pripadajućim vodikovim atomima.

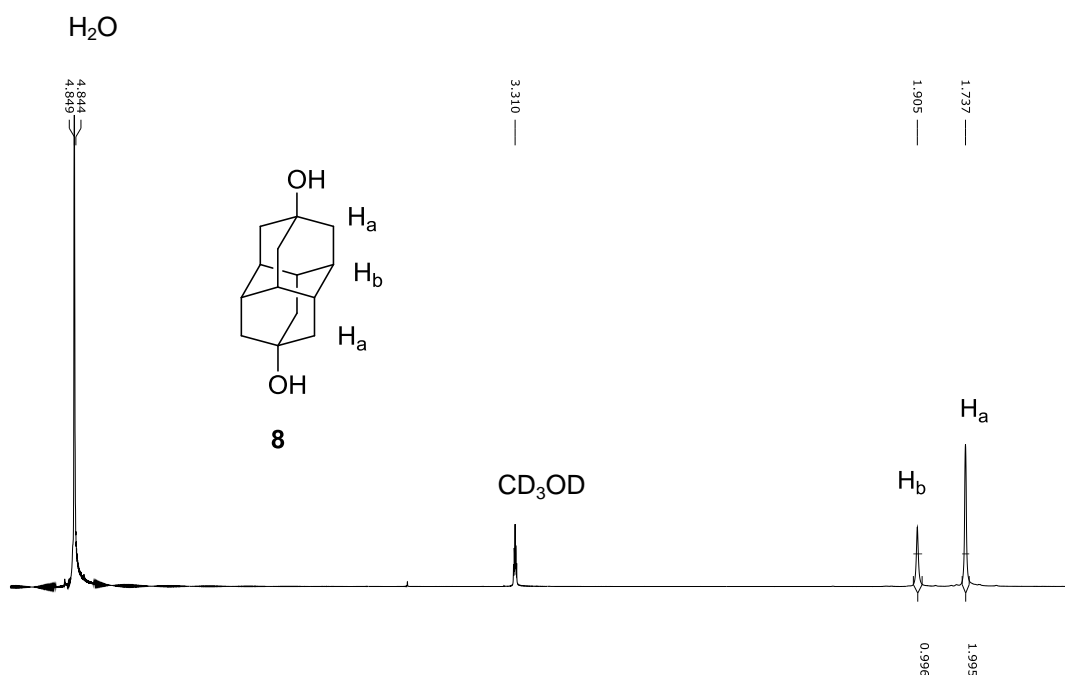


Slika 23. Dio  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **7** snimljen u  $\text{CDCl}_3$

U  $^{13}\text{C}$  i NMR spektrima spoja **7** zbog simetričnosti molekule vidljivo je samo 6 signala koji su prikazani na slici 24 (i dodatak 5). Signal za ugljik  $\text{C}_1$  je najodsjenjeniji i nalazi se pri kemijskom pomaku  $\delta = 67,5$  ppm. Za pretpostaviti je da bi signal pri  $\delta = 46,3$  ppm, koji se zbog induktivnog efekta atoma kisika nalazi pri većem kemijskom pomaku, odgovarao  $\text{C}_2$  ugljikovom atomu. Signali pri kemijskim pomacima  $\delta = 39,8$ ,  $37,2$  i  $36,3$  ppm odgovaraju nekim od preostalih atoma ugljika  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$  ili  $\text{C}_5$ . Kemijski pomak pri  $\delta = 25,6$  ppm vrlo vjerojatno odgovara najzasjenjenijem  $\text{C}_6$  ugljikovom atomu koji je ujedno i najudaljeniji od kisikovog atoma. Ponovno, bez 2D NMR spektara i detaljnije analize teško je u potpunosti pripisati signale prisutne u spektru pripadajućim ugljikovim atomima.

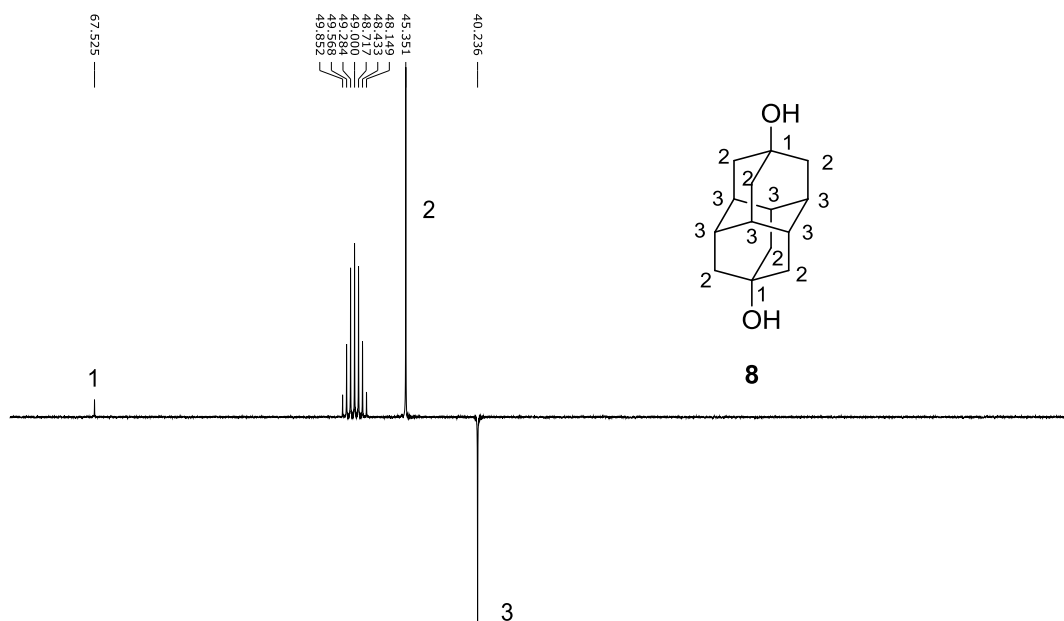
Slika 24.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektar spoja **6** snimljen u  $\text{CDCl}_3$ 

U  $^1\text{H}$  NMR spektru snimljenom u  $\text{CD}_3\text{OD}$  čiji je dio prikazan na slici 25 (i dodatak 6) vidljiva su 2 signala u desnom dijelu  $^1\text{H}$  NMR spektra koji odgovaraju visoko simetričnom bisapikalnom alkoholu **8**. Budući je molekula **8** izrazito simetrična, u spektru su prisutna samo dva signala koja pripadaju dvjema različitim vrstama protona. Pojavljuju se dva proširena singleta, jedan pri  $\delta = 1,90$  ppm s integralom od 6H atoma i jedan pri  $\delta = 1,71$  ppm s integralom od 12H atoma. Po omjeru integrala možemo zaključiti da signal integrala 12H pripada protonima skupina  $\text{CH}_2$  koji su bliži hidroksilnoj skupini ( $\text{H}_a$ ), a signal integrala 6H pripada medijalnim protonima ( $\text{H}_b$ ). Signali hidroksilnih protona se ne vide u spektru.

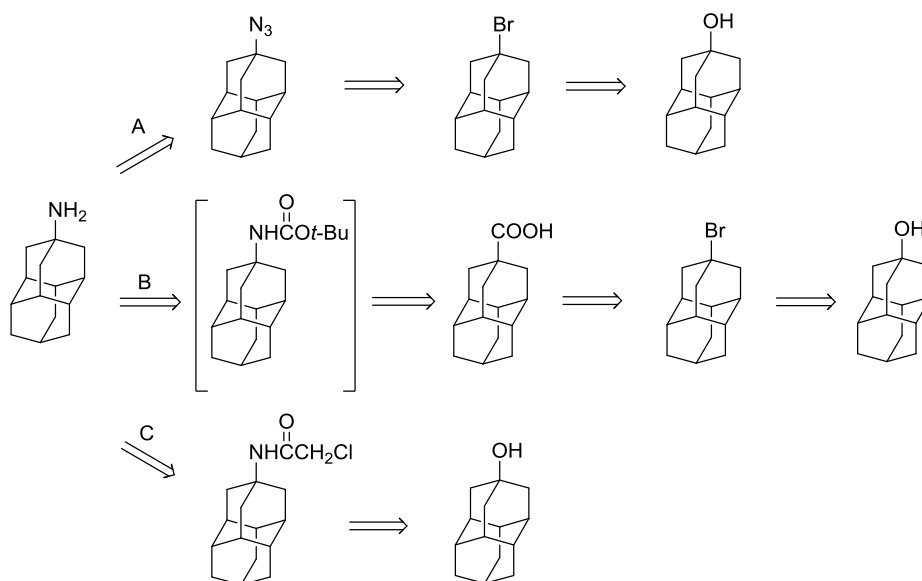


Slika 25. Dio  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **8** snimljen u  $\text{CD}_3\text{OD}$

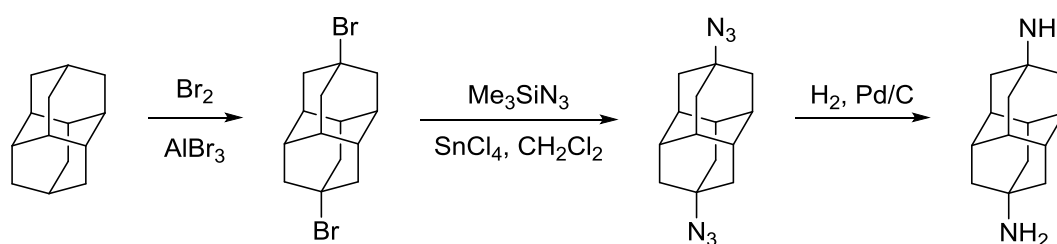
U  $^{13}\text{C}$  i  $^{13}\text{C}$  APT-NMR spektrima spoja **8** vidljiva su 3 signala koji su prikazani na slici 26 (i dodatak 6). Signal za ugljik  $\text{C}_1$  je najodsjenjeniji i nalazi se pri kemijskom pomaku  $\delta = 67,5$  ppm. U  $^{13}\text{C}$  APT-NMR spektru spoja **8** uočavamo dvije vrste signala koji se razlikuju po tome koliko vodikovih atoma je vezano na ugljikove atome diamantana. Stoga u slučaju spoja **8** zbog simetrije imamo 1 signal koji pripada  $\text{CH}_2$  ugljikovom atomu  $\text{C}_2$  i 1 signal koji pripada  $\text{CH}$  ugljikovom atomu  $\text{C}_3$ . Signal pri  $\delta = 45,4$  ppm koji se zbog induktivnog efekta atoma kisika nalazi pri većem kemijskom pomaku odgovara  $\text{C}_2$  ugljikovom atomu, dok kemijski pomak pri  $\delta = 40,2$  ppm odgovaraju  $\text{C}_3$ .

Slika 26. APT  $^{13}\text{C}$ -NMR spektar spoja **6** snimljen u  $\text{CD}_3\text{OD}$ 4.2.2. Priprava amina **11** i **12**

Razmatrajući strukturu apikalnog amina **11** i pretraživanjem baze SciFinder® naišli smo na nekoliko mogućih načina njegove priprave iz alkoholnog derivata diamantana, kao što je prikazano na retrosintetskoj shemi 4. Kako bi bio odabran optimalan način za sintezu amina **11**, razmatrana su tri moguća puta sinteze.

Shema 4. Retrosintetska analiza priprave amina **11**

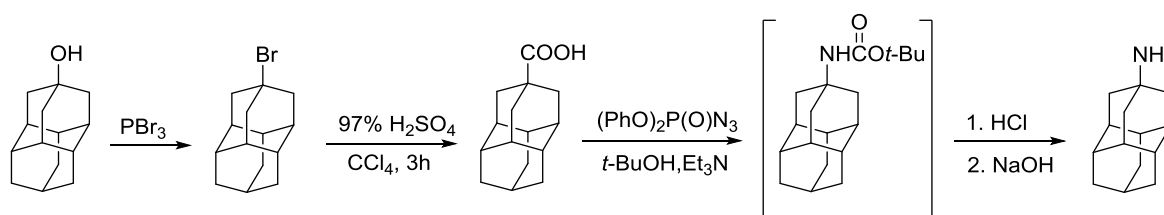
Put A je modifikacija sinteze koju su opisali znanstvenici iz SAD-a 2006. godine.<sup>53</sup> Unatoč tome što bi konačan produkt bio vrlo čist i dobiven u velikom iskorištenju, ovaj sintetski put nije odabran iz više razloga. Naime, prvi reakcijski korak bilo bi prevođenje alkohola u bromid uz  $\text{SOBr}_2$  ili pak direktno bromiranje diamantana uz Lewisovu kiselinu kao što je prikazano na shemi 5. Iako je bromiranje diamantana brzo i lako te provedivo na sobnoj temperaturi, teško se kontrolira selektivnost uvođenja te skupine u diamantanski skelet te nastaje smjesa vrlo teško odvojivih polibromida, a nedostatak je i velika otrovnost broma kao reagensa u kemijskoj sintezi. Uz brom bilo bi potrebno koristiti i neku Lewisovu kiselinu, a one su također izrazito reaktivne i opasne kemijske vrste. Nadalje, bromid bi bilo potrebno prevesti u azid. Azidi su poznati kao izuzetno reaktivni i eksplozivni spojevi, a za njihovo dobivanje bilo bi potrebno koristiti suvišak skupog trimetilsililnog azida i  $\text{SnCl}_4$  koji je vrlo otrovan i opasan za okoliš. Posljednji korak bila bi katalitička hidrogenacija azida u amin čime bi se dobio vrlo čist spoj što je i najveća prednost ovog reakcijskog puta.



Shema 5. Sinteza amina putem A<sup>53</sup>

Nakon toga razmatrao se put B, no odmah se može uočiti da ovaj put ima najviše sintetskih koraka koje treba provesti (shema 6).<sup>54</sup> Prvo bi bilo potrebno bromirati alkoholni derivat diamantana kako bi se kasnije bromid preveo u kiselinu. Već su u ovom koraku uočeni potencijalni problemi. Kako bi se dobio kiselinski derivat diamantana potrebno je provesti Koch-Haafovu reakciju uz  $\text{H}_2\text{SO}_4$  i  $\text{HCOOH}$ , u uvjetima u kojima je u literaturi poznato da dolazi do izomerizacije na skeletu diamantana. Navedeno je poželjno izbjeći jer dolazi do smanjenja iskorištenja reakcije i dobivanja više izomera diamantanskih kiselina koje bi bilo teško odvojiti. Zadnji reakcijski korak je prevođenje kiselinskih derivata uz difenilfosforil azid u odgovarajuće karbamate koji potom hidrolizom daju amine. Sintetski put B u literaturi je ispitan na samo dva diamantanska spoja i mogli bi se pojaviti problemi s topljivošću simetričnijih derivata, primjerice bisapikalne dikiseline i nastalog karbamatnog međuprodukta, stoga je i ovaj retrosintetski put razmatran samo teoretski. Nadalje, ovaj put

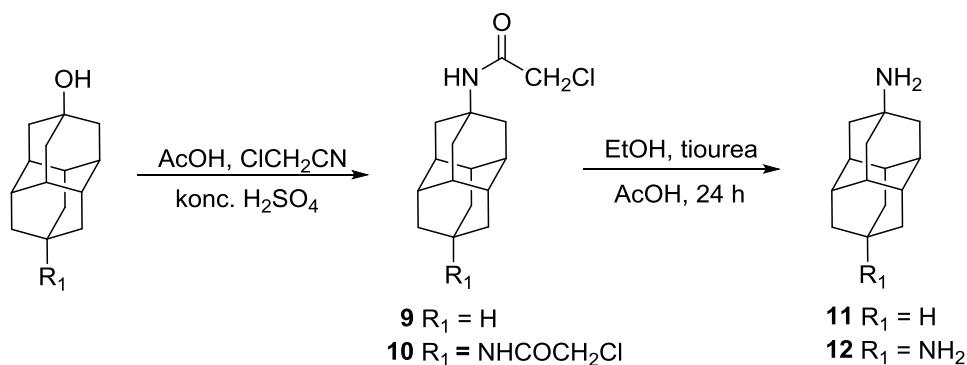
sastoji se od više koraka, ovisno o tome pokušava li se direktno bromiranje diamantana ili se bromira apikalni alkohol.<sup>53</sup>



Shema 6. Sinteza amina putem B<sup>55</sup>

Put C, kao što je odmah vidljivo iz sheme 7, sastoji se od najmanje sintetskih koraka. Pregledom literature utvrđeno je da za pripremu treba najmanja količina eksplozivnih, otrovnih i skupih supstanci. Ujedno autori navode i najveća iskorištenja, stoga je bio i naš izbor za pripremu prekursora potrebnih za ciljne molekule **1–3**.<sup>54</sup>

Alkoholni diamantanski prekursori su stoga nakon pročišćavanja i identifikacije iskorišteni u daljnjoj reakciji pripreme amina prema odabranom radu Schreiner i suradnika.<sup>54</sup> Reakcije koje su provedene u sklopu ovog rada opisane su na Shema 7. Prvi reakcijski korak bila je kiselinom katalizirana sinteza kloracetamidnog međuprodukta te nije bilo poteškoća u njegovoj izvedbi.



Shema 7. Priprava amino derivata **11** i **12**

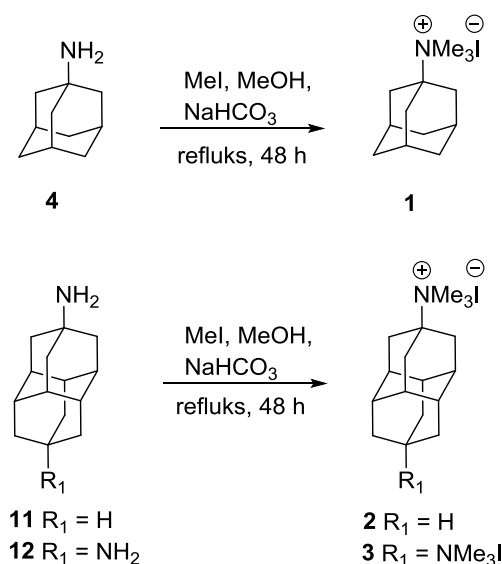
Zatim je dobiveni kloracetamid hidroliziran uz suvišak tiouree do amina pri čemu je trebalo obratiti pozornost na podešavanje temperature i trajanja refluksa. Snimanjem <sup>1</sup>H NMR spektra sirove reakcijske smjese provjeravala se učinkovitost uklanjanja zaštitne skupine. Zahtjevniji dio sinteze bilo je pročišćavanje nastalog amina od suviška tiouree i njenih nusprodukata nastalih prilikom hidrolize. Maksimalno iskorištenje iznosilo je manje od 30 %, što je upravo posljedica koraka višestrukog čišćenja produkta. Amini **11** i **12** taloženi su otopinom HCl/Et<sub>2</sub>O kao hidrokloridne soli i okarakterizirani su spektroskopijom <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR.

$^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri spoja **11** snimljeni su u  $\text{CD}_3\text{OD}$  (dodatak 7) i svi signali nalaze se u desnom dijelu spektra koji je karakterističan za alifatske spojeve. Promotri li se spektri pobliže uočava se isti obrazac signala i integrala (u  $^1\text{H}$  NMR spektru) kao kod analognog apikalnog alkohola **7**. Ne možemo komentirati razliku u kemijskim pomacima jer su spojevi **7** i **11** snimljeni u različitim otapalima.

$^1\text{H}$  NMR spektri spoja **12** (dodatak 8) i analognog diola **8** snimljeni su u  $\text{CD}_3\text{OD}$  (dodatak 6) i primjećuje se isti uzorak signala i integrala, ali kod spoja **12** dolazi do malog pomaka prema nižem polju što je posljedica uvođenja atoma dušika u molekulu. U  $^{13}\text{C}$  NMR spektrima spoja **12** vidljiva su 2 signala (dodatak 8), a signal za najodsjenjeniji ugljik  $\text{C}_1$  nalazi se među signalima otapala u spektru.

#### 4.2.3. Priprava permetiliranih diamantoidnih amonijevih soli **1–3**

Budući da su adamantan i njegovi derivati relativno lako dostupni i jeftini, 1-aminoadamantan je komercijalno dostupna kemikalija. Permetilirani spojevi pripremljeni su prema radu Isaacs i suradnika iz 2014. godine.<sup>3</sup> U ovom radu opisana je učinkovita i jednostavna metoda sinteze apikalnih permetiliranih diamantoidnih derivata te je pritom korišten  $\text{MeI}$  kao metilirajući reagens (shema 8).



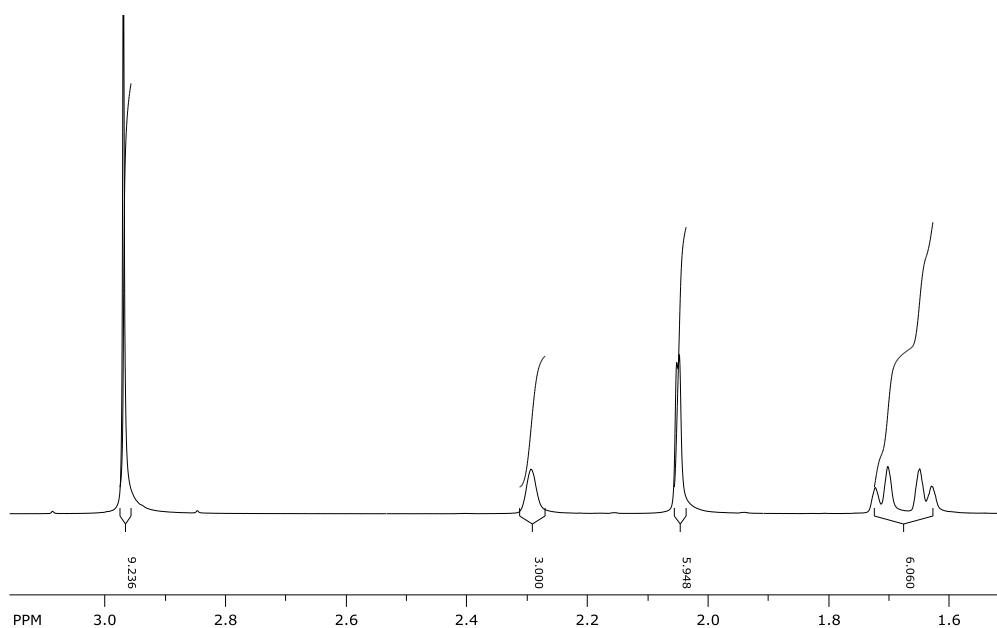
Shema 8. Reakcije permetiliranja diamantoida

Spojevi **1–3** nekoliko su puta isprani s vrućim acetonom i potom prekrizalizirani iz odgovarajućih otapala. Nusprodukt reakcije je  $\text{NaI}$  koji je potrebno odvojiti od nastale diamantoidne amonijeve soli. Za odvajanje  $\text{NaI}$  iskorištena je njegova dobra topljivost u



vrućem acetonu, no pritom valja pripaziti na topljivosti produkata **1–3** u istom otapalu. Tako je primjerice spoj **3** potpuno netopljiv u acetonu pa je pranjem uparenog taloga vrućim acetonom u potpunosti riješen problem odvajanja dviju soli. No spoj **2** je dijelom topljiv u acetonu pa je on stoga dobiven prekrizacijom iz smjese  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i MeOH pri čemu produkt taloži kao bijela kristalinična krutina.

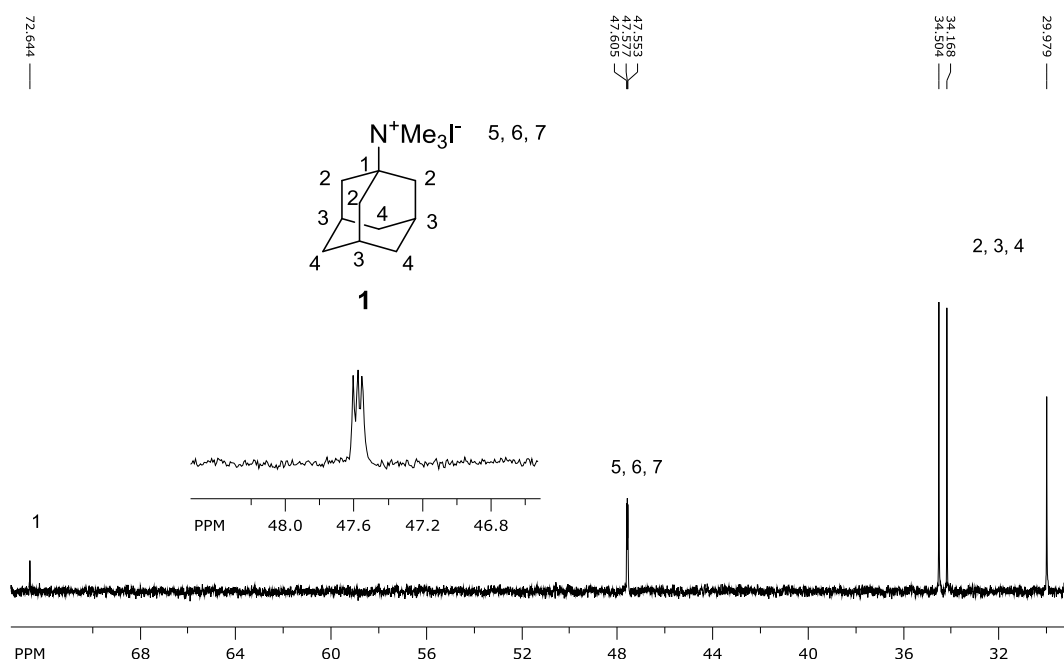
Spojevi **1–3** su otprije literaturno poznati te je za njihovu karakterizaciju napravljena samo  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopska analiza te uspoređena s literaturnim podacima. U  $^1\text{H}$  NMR spektru snimljenom u  $\text{D}_2\text{O}$  čiji je dio prikazan na slici 27 (i dodatak 1) vidljiva su 4 signala koji odgovaraju spoju **1**. Singlet pri  $\delta = 2,97$  ppm s odgovarajućim integralom 9H odgovara metilnim protonima u  $\text{Me}_3\text{N}^+$  skupini. Nadalje, prisutan je signal singleta pri  $\delta = 2,29$  ppm s integralom 3H, signal pri  $\delta = 2,05$  ppm s integralom 6H i multiplet  $\delta = 1,72\text{--}1,62$  ppm s integralom 6H. Ovakva raspodjela signala karakteristična je za 1-supstituirane adamantanske spojeve, no bez 2D NMR spektara i detaljnije analize teško je sa sigurnošću pripisati signale prisutne u spektru pripadajućim vodikovim atomima.



Slika 27. Dio  $^1\text{H}$  NMR spektra spoja **1** snimljen u  $\text{D}_2\text{O}$

U  $^{13}\text{C}$  NMR spektrima spoja **1** vidljivo je 7 signala koji su prikazani na slici 28 (i dodatak 1). Pretpostavljamo da signal pri  $\delta = 72,6$  ppm koji se zbog induktivnog efekta atoma dušika nalazi pri većem kemijskom pomaku odgovara  $\text{C}_1$  ugljikovom atomu. Tri signala grupirana oko  $\approx 47,5$  ppm odgovaraju metilnim ugljicima  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$  ili  $\text{C}_7$  (izdvojeno na slici). Signali pri

kemijskim pomacima  $\delta = 34,5, 34,2$  i  $29,9$  ppm odgovaraju nekim od preostalih ugljika  $C_2, C_3$  ili  $C_4$ .



Slika 28. Dio  $^{13}C$ -NMR spektra spoja **1** snimljen u  $D_2O$

U  $^1H$  NMR spektru spoja **2** snimljenom u  $CD_3OD$  (dodatak 2) vidljivi su signali u desnom dijelu spektra. Karakteristično za permetilirane spojeve pri  $\delta = 2,97$  ppm javlja se singlet, s odgovarajućim integralom 9H što odgovara metilnim protonima u  $Me_3N^+$  skupini. Ostali prisutni signali odgovaraju protonima u diamantanskom kosturu. U  $^{13}C$  NMR spektrima spoja **2** u  $CD_3OD$  vidljivo je 6 signala (dodatak 2). Budući da su spojevi **2, 7** i **11** istih simetrija, njihovi  $^{13}C$  NMR spektri imaju isti broj signala za ugljikove atome diamantanskog skeleta. Usporedbom spektara hidrokloridne soli **11** i spoja **2** uočava se da su signali spoja **2** pomaknuti malo prema višem polju. Signal za ugljik na koji je direktno vezana  $Me_3N^+$  je najodsjenjeniji i prisutan je pri  $\delta = 73,2$  ppm. Signali metilnih skupina „potpali“ su pod signale otapala.

U  $^1H$  NMR spektru visoko simetričnog spoja **3** snimljenom u  $D_2O$  (dodatak 3) vidljiva su 3 signala koji odgovaraju dvama različitim vrstama protona diamantanskog skeleta i signal pri  $\delta = 3,02$  ppm integrala 9H koji odgovara metilnim protonima u  $Me_3N^+$  skupini. U  $^{13}C$  APT NMR spektrima spoja **3** vidljivo je 5 signala (dodatak 3). Budući da su spoj **3, 8** i **12** istih simetrija, njihovi  $^{13}C$  NMR spektri imaju isti broj signala za ugljikove atome iz diamantanskog kostura, a preostali signali odgovaraju metilnim ugljicima (oko 44,7 ppm).

### 4.3. Studij vezivanja permetiliranih diamantoidnih amonijevih soli 1–3 s ciklodekstrinima

#### 4.3.1. $^1\text{H}$ NMR titracije

Metoda određivanja konstanti ravnoteža korištena u izradi ovog diplomskog rada je NMR titracija. Praćene su promjene u kemijskim pomacima ( $\delta$ ) vodikovih atoma permetiliranih diamantoidnih amonijevih soli **1–3** u ovisnosti o dodanoj količini  $\beta$ - i  $\gamma$ -CD-a u  $\text{D}_2\text{O}$  otopinama. Iz ovisnosti promjena  $\delta$  o koncentraciji makrocikla dobivene su titracijske krivulje iz kojih su izračunate konstante stabilnosti kompleksa.

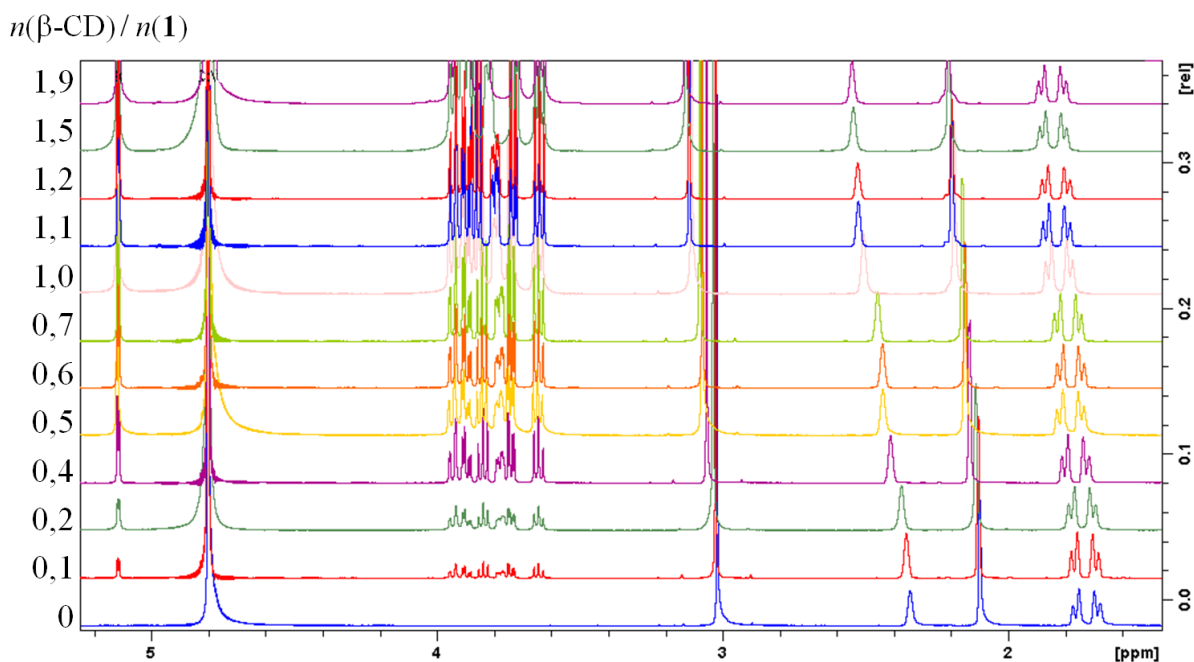
U  $\text{D}_2\text{O}$  otopine spojeva **1–3** točno određene koncentracije  $\approx 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$  dodavane su odgovarajuće odvage  $\beta$ -CD ili alikvoti otopine  $\gamma$ -CD-a do najviše 4 ekvivalenta spoja. Nakon svakog dodatka snimljen je  $^1\text{H}$  NMR spektar pri  $25^\circ\text{C}$ . U tablici 3 prikazane su vrijednosti konstanti vezivanja ispitanih derivata **1–3** s odgovarajućim CD-ima izračunate pomoću programa HYPNMR2008.<sup>56,57</sup>

Tablica 3. Konstante stabilnosti spojeva **1–3** s  $\beta$ - i  $\gamma$ -CD-ima određene  $^1\text{H}$  NMR-titracijama.<sup>a</sup>

log $K_a$		
spoj	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
<b>1</b>	$3,8 \pm 0,1$	n.v. <sup>b</sup>
<b>2</b>	$> 4$	$3,09 \pm 0,05$
<b>3</b>	n.v. <sup>b</sup>	n.v. <sup>b</sup>

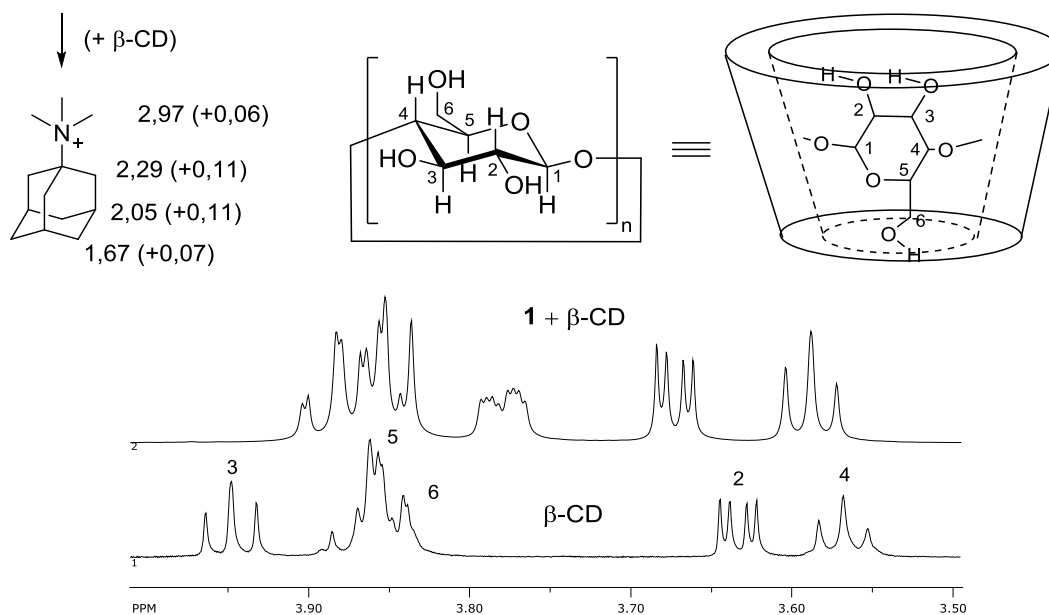
<sup>a</sup> Titracije su provedene u otopinama  $\text{D}_2\text{O}$  pri  $25^\circ\text{C}$ . Najbolji model odgovarao je stehiometriji 1:1; <sup>b</sup> n.v. – nema vezivanja - dodatkom CD-a promjene u spektrima su izrazito male ili ih nema.

Na slici 29 prikaz je snimljenih spektara titracije spoja **1** s  $\beta$ -CD-om. Dodatkom čak samo 0,1 ekvivalenta domaćina dolazi do promjena u spektru slobodnog gosta te se svi signali pomiču prema nižem magnetskom polju, a navedeni trend je nastavljen tijekom cijele titracije. Pomaknuti signali pripisani su protonima gosta u kompleksu s  $\beta$ -CD-om u brzom izmjeni s protonima nevezanog gosta.



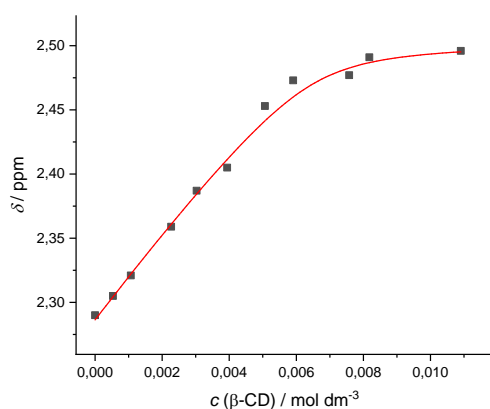
Slika 29.  $^1\text{H}$  NMR titracija spoja **1** ( $c = 6 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s  $\beta\text{-CD}$ -om u  $\text{D}_2\text{O}$  pri  $25^\circ\text{C}$

Istovremeno, primijećene su promjene i u kemijskim pomacima protona  $\beta\text{-CD}$ -a (slika 30). Najveće promjene vidljive su za signale H-3 i H-5 protona unutrašnjosti makrocikla koji su pomaknuti prema višem polju, te H-2 protona većeg oboda makrocikla prema nižem magnetskom polju. Navedeno potvrđuje nastajanje inkluzijskog kompleksa i prilaz gosta domaćinu preko većeg portala, što je u skladu s literaturnim primjerima kompleksiranja raznih adamantanskih derivata u  $\beta\text{-CD}$ -e.<sup>58,59</sup> Naravno, za dodatnu potvrdu interakcija pojedinih protona gosta i domaćina morao bi se još snimiti i dvodimenzijski  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY NMR spektar, a dobivene vrijednosti konstanti morale bi se potvrditi još nekom spektrometrijskom metodom, primjerice ITC mjerenjima što bi dodatno razjasnilo termodinamiku kompleksiranja.



Slika 30. Kemijski pomaci ( $\delta/\text{ppm}$ ) karakterističnih protona u  $^1\text{H}$  NMR spektrima spoja **1** i njihove promjene ( $\Delta\delta/\text{ppm}$ ) s dodatkom  $\beta\text{-CD}$  u  $\text{D}_2\text{O}$ . Spektri prikazuju karakteristične protone  $\beta\text{-CD}$  te promjene njihovih kemijskih pomaka prilikom vezivanja spoja **1**.

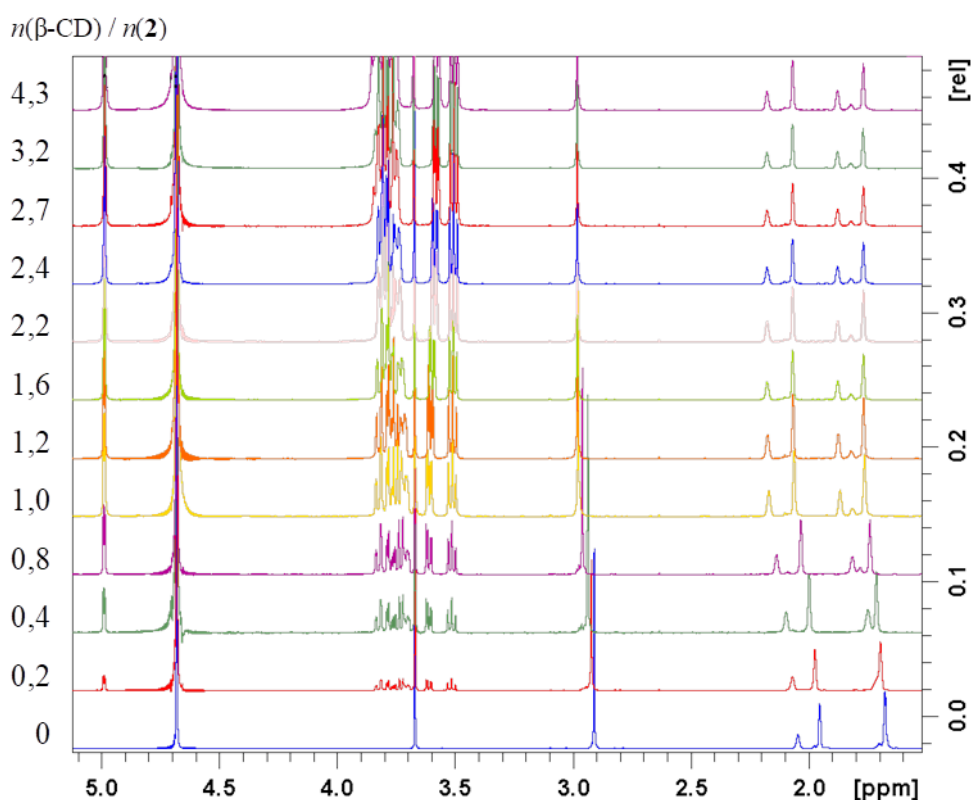
Obradom eksperimentalnih podataka ovisnosti kemijskog pomaka o koncentraciji domaćina (slika 31) uz pomoć programa HYPNMR2008 najbolje dobiveno slaganje postignuto je uz pretpostavku nastajanja kompleksa 1:1 te je određena vrijednost  $\log K_a$  3,8. Pretpostavljeno je da je vezivanje postignuto hidrofobnim efektom te van der Waalsovima interakcijama između hidrofobnog adamantanskog kostura i šupljine CD-a kako je već prije opisano u literaturi.<sup>7</sup>



Slika 31. Ovisnost promjene kemijskog pomaka spoja **1** u  $\text{D}_2\text{O}$  o koncentraciji dodanog  $\beta\text{-CD}$ -a;  $\blacksquare$  eksperimentalne vrijednosti,  $-$  izračunane vrijednosti

S druge strane, kod titracije spoja **1** s  $\gamma$ -CD-om (dodatak 9) ne dolazi do promjena u spektrima što može indicirati da kompleks ne nastaje ili su interakcije vrlo slabe te se ne mogu opaziti odabranom spektroskopskom metodom.

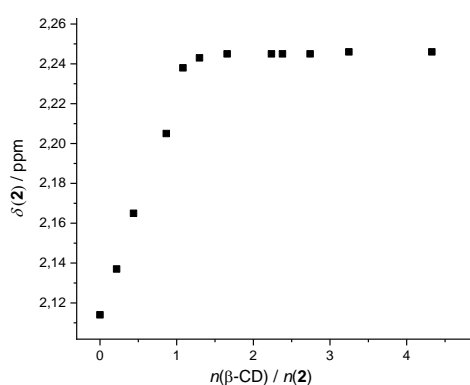
S ciljem bolje točnosti izvođenja eksperimenta vezivanja spoja **2** i  $\beta$ -CD-a kao referentan uzorak korišten je dioksan (signal  $D_2O$  ponekad može biti širok). Međutim, promatrajući spektre titracije zamijećeno je da postoji određeno pomicanje signala referentne tvari što ukazuje da dolazi do kompetitivnog vezivanja dioksana u CD. Stoga smo očekivali da će izračunata konstanta vezivanja spoja **2** i  $\beta$ -CD-a biti prividna konstanta vezivanja te zato manja od realne koja bi bila opažena da su u sustavu bile prisutne samo dvije specije, spoj **2** i  $\beta$ -CD. U titracijskim eksperimentima ponovno se vidi pomicanje signala protona s diamantanskog skeleta **2** prema nižem magnetskom polju i samo jedan signal koji upućuje na brzu izmjenu (slika 32).



Slika 32.  $^1H$  NMR titracija spoja **2** ( $c = 2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s  $\beta$ -CD-om u  $D_2O$  pri  $25 \text{ }^\circ\text{C}$

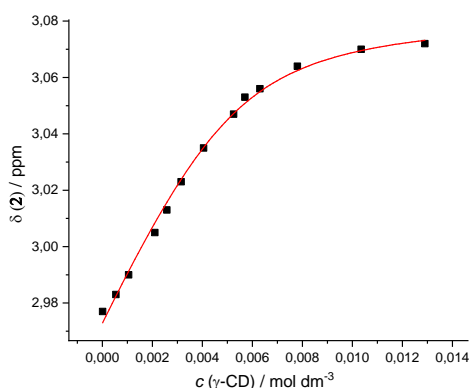
Dobivena je vrijednost  $K_a$  za 1:1 kompleks  $\mathbf{2} \cdot \beta\text{-CD}$  koja je veća od  $10^4 \text{ mol dm}^{-3}$  što je više od granica pouzdanosti određivanja  $K_a$  NMR spektroskopijom. Promotri li se prikaz ovisnosti promjene kemijskog pomaka protona spoja **2** o koncentraciji dodanog  $\beta$ -CD-a, primjećuje se

„prijelom“ u titracijskoj krivulji pri omjeru 1:1 (slika 33). Navedeno sugerira da je sav gost kompleksiran u šupljini domaćina i dobivena krivulja nije pogodna za točno određivanje vrijednosti  $K_a$ . Zaobljena titracijska krivulja (poput one na slici 31 kod  $1\cdot\beta$ -CD) iz koje bi se mogla izračunati pouzdana  $K_a$  mogla bi se dobiti u eksperimentu s manjim koncentracijama gosta. U tom slučaju bi početna količina odnosno koncentracija spoja **2** ( $\approx 10^{-4}$  mol dm<sup>-3</sup>) bila preniska za snimanje spektra dobre rezolucije na instrumentu s kojim su provedene titracije (granica osjetljivosti <sup>1</sup>H NMR-a). Stoga bi neka druga tehnika za određivanje  $K_a$  bila bolja (npr. mikrokalorimetrija).



Slika 33. Ovisnost promjene kemijskog pomaka spoja **2** o omjeru  $\beta$ -CD-a i **2**

U spektrima titracije **2** i  $\gamma$ -CD-a vidljiv je isti trend u promjenama kemijskih pomaka protona gosta dodatkom domaćina (dodatak 10). To upućuje na isti tip interakcija koje su komentirane ranije kod vezivanja **1** ili **2** s  $\beta$ -CD-om. Obradom eksperimentalnih podataka ovisnosti kemijskog pomaka o koncentraciji domaćina (slika 34) uz pomoć programa HYPNMR2008 najbolje dobiveno slaganje odgovaralo je postojanju 1:1 kompleksa  $\mathbf{2}\cdot\gamma$ -CD s log  $K_a$  od 3,09. Greška prilikom izvedbe ovog eksperimenta je puno manja i uočava se bolje slaganje eksperimentalnih i teorijskih vrijednosti, a i greška izračunate vrijednosti  $K_a$  je manja za razliku od primjerice titracija **1** i  $\beta$ -CD-a. U ovom eksperimentu alikvoti domaćina dodavani su kao otopine spoja u D<sub>2</sub>O te su provedene samo dvije odvage u cijelom eksperimentu što je bilo moguće zbog vrlo dobre topljivosti  $\gamma$ -CD-a. Podsjetimo, u titracijama s  $\beta$ -CD-om svaka je točka titracije bila posebna odvaga što je sigurno uzrokovalo manju preciznost i točnost samog eksperimenta.



Slika 34. Ovisnost promjene kemijskog pomaka spoja **2** u  $\text{D}_2\text{O}$  o koncentraciji dodanog  $\gamma$ -CD-a;  $\blacksquare$  eksperimentalne vrijednosti,  $-$  izračunane vrijednosti

U titraciji spoja **3** s  $\beta$ - i  $\gamma$ -CD-om (dodaci 11 i 12) ne dolazi do promjena u spektrima što može ukazivati da kompleks ne nastaje ili da su interakcije vrlo slabe te se ne mogu opaziti odabranom spektroskopskom metodom.

Na temelju usporedbe vrijednosti  $K_a$  vezivanja **1** i **2** s  $\beta$ -CD-om mogli bismo zaključiti da su hidrofobne interakcije nešto jače u slučaju kada dolazi do vezanja većeg spoja **2** u makrociklički CD pa su i očekivano dobivene nešto veće konstante vezivanja nego kod kompleksiranja adamantanskog gosta **1** s  $\beta$ -CD-om. Naime, kako je spoj **2** voluminozniji, on može svojom većom površinom stupiti u interakcije sa šupljinom domaćina, odnosno protoni diamantanskog skeleta ostvaruju više van der Waalsovih kontakata s protonima unutrašnjosti makrocikla. Oba spoja koja su pokazala sposobnost kompleksiranja s CD-om sadrže samo jednu kationsku skupinu, što znači da ukoliko postoje interakcije oboda makrocikla i protona s  $\text{N}^+\text{Me}_3$ , one ne utječu presudno na stabilnost kompleksa u usporedbi s utjecajem veličine i mogućnosti ostvarivanja hidrofobnih interakcija uslijed različite veličine kostura spojeva **1** i **2**.

Manja vrijednost  $K_a$  u slučaju **2**• $\gamma$ -CD nego kod **1**• $\beta$ -CD ili **2**• $\beta$ -CD upućuje da smještaj spoja u prostraniju šupljinu  $\gamma$ -CD-a nije optimalan, odnosno nije ostvaren jednak broj H–H kontakata molekule domaćina i molekule gosta kao što je to slučaj kod  $\beta$ -CD-a.



## § 5. ZAKLJUČAK

U sklopu ovog diplomskog rada pripravljene su i okarakterizirane permetilirane adamantanske i diamantanske amonijeve soli u svrhu njihovog ispitivanja kao pogodnih molekula gostiju za cikloheksanske domaćine. *N,N,N*-trimetiladamantan-1-amonijev jodid (**1**) sintetiziran je permetiliranjem komercijalno dostupnog 1-aminoadamantana (**4**), dok su *N,N,N*-trimetildiamantan-4-amonijev jodid (**2**) i *N,N,N,N',N',N'*-heksametildiamantan-4,9-diamonijev dijodid (**3**) sintetizirani slijedom reakcija iz diamantanskog ugljikovodika. Diamantan je oksidiran u odgovarajuće alkohole, diamantan-1-ol (**6**), diamantan-4-ol (**7**) i diamantan-4,9-diol (**8**), koji su kromatografski odvojeni i okarakterizirani. Transformacijom hidroksilne funkcionalne skupine u odgovarajući kloracetamid te njegovom hidrolizom dobivaju se 4-aminodiamantan (**11**) i 4,9-diaminodiamantan (**12**). Permetilacijom navedenih diamantanskih amina konačno su dobivene ciljane amonijeve soli **2** i **3**. Svi pripremljeni spojevi identificirani su i okarakterizirani spektroskopijama  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR te masenom spektrometrijom te je ispitivana njihova sposobnost stvaranja inkluzijskih kompleksa s  $\beta$ - i  $\gamma$ -CD-ima  $^1\text{H}$  NMR titracijama u vodenom mediju pri sobnoj temperaturi.

Nađeno je da inkluzijske komplekse u ovdje opisanim uvjetima stvaraju samo spoj **1** i **2** s  $\beta$ -CD-om te spoj **2** s  $\gamma$ -CD-om i to u stehiometrijskom omjeru 1:1, a odgovarajuće konstante stabilnosti izračunate su programom HYPNMR2008. Dobivene vrijednosti konstanti stabilnosti kompleksa **1**• $\beta$ -CD i **2**• $\gamma$ -CD  $\log K_a$  iznose 3,8 odnosno 3,1, dok je za kompleks **2**• $\beta$ -CD konstanta stabilnosti veća od gornje granice određivanja odabranom  $^1\text{H}$  NMR spektroskopskom metodom ( $\log K_a > 4$ ).

Pripravljene ciljane molekule **1–3** međusobno se razlikuju po veličini diamantoidnog kaveza, odnosno supstituciji. Naime, spoj **1** je derivat adamantana dok su spojevi **2** i **3** derivati diamantana koji se pak razlikuju po broju uvedenih amonijevih skupina. Kako spoj **1** posjeduje strukturno manju adamantansku podjedinicu koja služi kao molekulska sidro u kompleksiranju, njegovo vezivanje s  $\beta$ -CD-om se pokazalo slabijim u usporedbi s vezivanjem diamantanskog derivata **2**. Slabije vezivanje u slučaju **2**• $\gamma$ -CD nego kod **1**• $\beta$ -CD ili **2**• $\beta$ -CD upućuje da smještaj spoja u prostraniju šupljinu  $\gamma$ -CD-a nije optimalan. Međutim, također je nađeno da u slučaju spoja **3** dodatna amonijeva skupina ne potiče jače vezivanje s CD-ima.

Pretpostavljeno je da je vezivanje u prvom redu postignuto hidrofobnim efektom i van der Waalsovimi interakcijama između hidrofobnog diamantoidnog kostura i šupljine CD-a.

Iz dobivenih rezultata zaključuje se da je za nastajanje stabilnog kompleksa ovakvog tipa ključno povoljno geometrijsko uklapanje gosta u šupljinu domaćina kako bi se ostvarile dostatno jake intermolekulske interakcije te će se temeljem dobivenih saznanja u narednoj seriji molekula gostiju dizajnirati derivati upravo s takvim strukturnim karakteristikama.

## § 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

$CD_3CO_2Na$  – deuterirani natrijev acetat

$CD_3OD$  – deuterirani metanol

$CDCl_3$  – deuterirani kloroform

$CH_2Cl_2$  – diklormetan

$CH_3CN$  – acetonitril

$CHCl_3$  – kloroform

$CO_2$  – ugljikov dioksid

$DMSO-d_6$  – deuterirani dimetil sulfoksid

$D_2O$  – deuterirana voda

GC – plinska kromatografija (engl. *gas chromatography*)

HCl – klorovodična kiselina

$HNO_3$  – dušična kiselina

$I_c$  – ionska jakost

ITC – izotermalna kalorimetrijska titracija (engl. *isothermal titration calorimetry*)

MeI – metil jodid

MeOH – metanol

MS – spektrometrija masa (engl. *mass spectrometry*)

$Na_2SO_4$  – natrijev sulfat

$NaHCO_3$  – natrijev hidrogenkarbonat

NaOH – natrijev hidroksid

NMR – nuklearna magnetska rezonancija (engl. *nuclear magnetic resonance*)

TLC – tankoslojna kromatografija (engl. *thin-layer chromatography*)

TMS – tetrametilsilan

UV – ultraljubičasto (engl. *ultraviolet*)

Vis – vidljivo (engl. *visible*)

## § 7. LITERATURNI IZVORI

1. J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*, Wiley-VCH, New York, 2007.
2. J. Hostaš, D. Sigwalt, M. Šekutor, H. Ajani, M. Dubecky, J. Rezač, P. Y. Zavalij, L. Cao, C. Wohlschlager, K. Mlinarić-Majerski, L. Isaacs, R. Glaser, P. Hobza, *Chem. Eur. J.* **22** (2016) 17226–17238.
3. M. Šekutor, K. Molčanov, L. Cao, L. Isaacs, R. Glaser, K. Mlinarić-Majerski, *Eur. J. Org. Chem.* (2014) 2533–2542.
4. L. Cao, M. Šekutor, P. Y. Zavalij, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 988–993.
5. 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.* **139** (2017) 3249–3258.
6. V. Burckbuchler, V. Boutant, V. Wintgens, C. Amiel, *Biomacromolecules* **7** (2006) 2890–2900.
7. F. Schibilla, J. Voskuhl, N. A. Fokina, J. E. P. Dahl, P. R. Schreiner, B. J. Ravoo, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 16059–16065.
8. S. Jacob, A. B. Nair, *Drug Dev. Res.* **79** (2018) 201–217.
9. A. T. Balaban, P. v. R. Schleyer, *Tetrahedron* **34** (1978) 3599–3609.
10. J. E. Dahl, S. G. Liu, R. M. K. Carlson, *Science* **299** (2003) 96–99.
11. H. Schwertfeger, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47** (2008) 1022–1036.
12. [http://hjp.znanje.hr/index.php?show=search\\_by\\_id&id=fVpn](http://hjp.znanje.hr/index.php?show=search_by_id&id=fVpn) (28.07.2020.)
13. S. Stauss, K. Terashima, *Diamanoids: Synthesis, Properties and Applications*, Pan Stamford Publishing Pte. Ltd., Singapore, 2017.
14. Y. T. Chern, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **34** (1996) 125–131.
15. N. A. Fokina, B. A. Tkachenko, A. Merz, M. Seraffin, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 4738–4745.
16. A. A. Fokin, P. R. Schreiner, Chapter 12 - *Selective Alkane C–H Bond Substitutions: Strategies for the Preparation of Functionalized Diamanoids (Nanodiamonds)*. In:

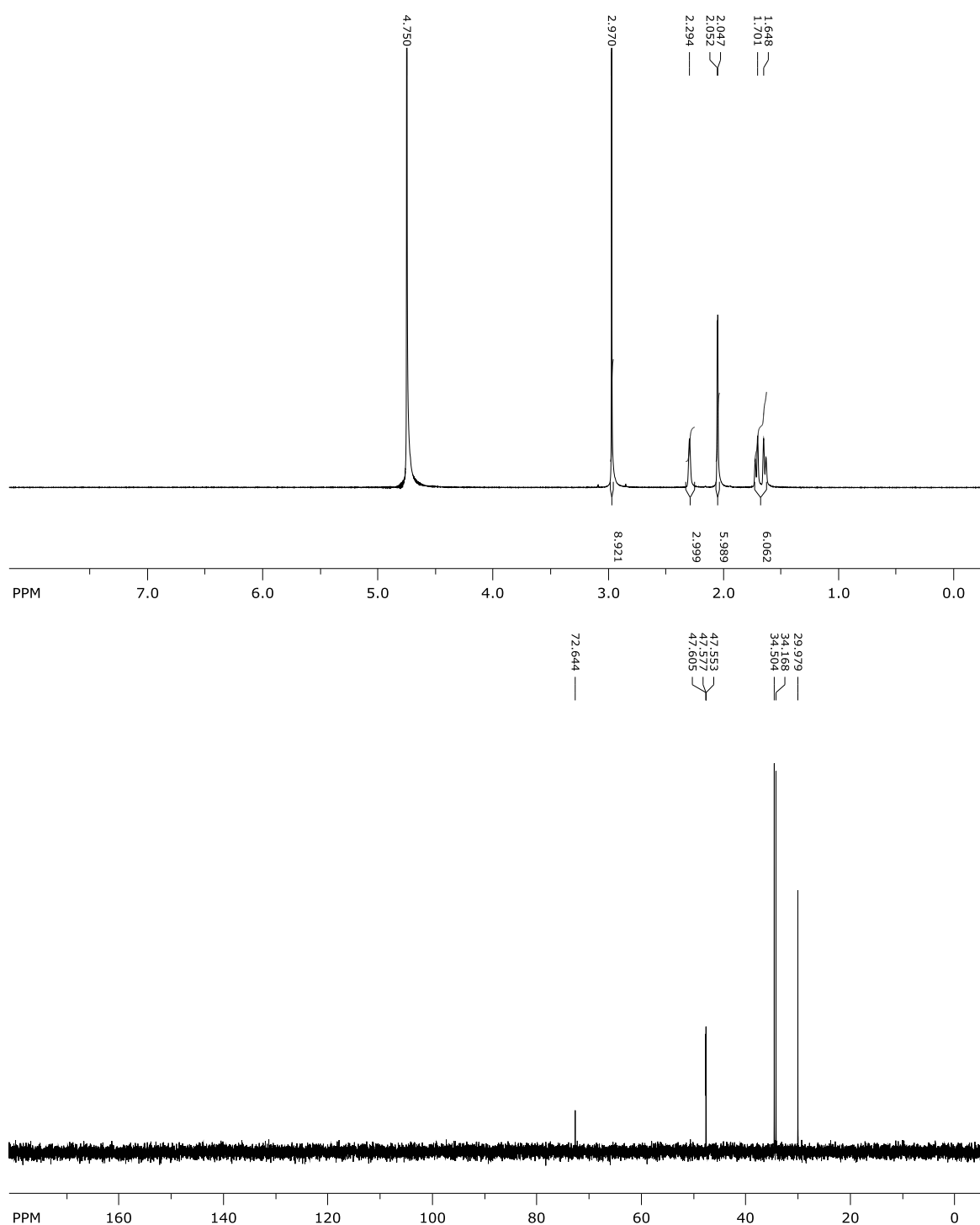
- M. Harmata (ed). *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, vol. 8. Academic Press, 2012, 317–350.
17. Y. T. Chern, H.-C. Shiue, *Macromolecules* **30** (1997) 5766–5772.
18. Y. T. Chern, C.-M. Huang, *Polymer* **39** (1998) 6643–6648.
19. J. J. Wang, K.-T. Huang, Y.-T. Chern, *Anti-Cancer Drugs* **15** (2004) 277–286.
20. W. L. Yang, J. D. Fabbri, T. M. Willey, J. R. I. Lee, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, P. R. Schreiner, A. A. Fokin, B. A. Tkachenko, N. A. Fokina, W. Meevasana, N. Mannella, K. Tanaka, X. J. Zhou, T. van Buuren, M. A. Kelly, Z. Hussain, N. A. Melosh, Z.-X. Shen, *Science* **316** (2007) 1460–1462.
21. S. Jacob, A. B. Nair, *Drug Dev. Res.* **79** (2018) 201–217.
22. V. Burckbuchler, V. Boutant, V. Wintgens, C. Amiel, *Biomacromolecules* **7** (2006) 2890–2900.
23. T. Wimmer, *Cyclodextrins*, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
24. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd Ed., John Wiley and Sons, Chichester, 2009.
25. C. A. Schalley, *Beilstein J. Org. Chem.* **5** (2009) 76.
26. R. Christoph, C. A. Schalley, *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
27. A. D. Bain, *Chemical Exchange Effects in NMR*, *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry* (Second Edition), J. C. Lindon (Ed.), Academic Press, Oxford, 1999, 229–237.
28. M. Alešković, M. Glavaš, M. Šekutor, K. Mlinarić-Majerski, *Croat. Chem. Acta* **90** (2017) 637–643.
29. M. Šekutor, K. Mlinarić-Majerski, *Tetrahedron Lett.* **49** (2014) 6665–6670.
30. M. Šekutor, S. Opačak, M. Alešković, K. Mlinarić-Majerski, *Croat. Chem. Acta* **88** (2015) 405–411.
31. K. Mlinarić-Majerski, T. Šumanovac Ramljak, *Tetrahedron* **58** (2002) 4893–4898.
32. A. P. Marchand, S. Alihodžić, A. S. McKim, K. A. Kumar, K. Mlinarić-Majerski, T. Šumanovac, S. G. Bott, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 1861–1864.
33. I. Vujasinović, J. Veljković, K. Molčanov, B. Kojić-Prodić, K. Mlinarić-Majerski, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 9221–9227.

34. M. Renić, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 7873–7877.
35. M. Alešković, I. Halasz, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, *Tetrahedron* **65** (2009) 2051–2058.
36. M. Alešković, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, K. Molčanov, B. Kojić-Prodić, M. K. Kesharwani, B. Ganguly, *Tetrahedron* **66** (2010) 1689–1698.
37. M. Alešković, N. Basarić, I. Halasz, X. Liang, W. Qin, K. Mlinarić-Majerski, *Tetrahedron* **69** (2013) 1725–1734.
38. V. Blažek, N. Bregović, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, *Tetrahedron* **67** (2011) 3846–3857.
39. V. Blažek, K. Molčanov, K. Mlinarić-Majerski, B. Kojić-Prodić, N. Basarić, *Tetrahedron* **69** (2013) 517–526.
40. V. Blažek Bregović, I. Halasz, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, *Tetrahedron* **71** (2015) 9321–9327.
41. F. Biedermann, V. D. Uzunova, O. A. Scherman, W. M. Nau, A. De Simone, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 15318–15323.
42. J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.- J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **36** (2003) 621–630.
43. S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij, L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 15959–15967.
44. S. Moghaddam, C. Yang, M. Rekharsky, Y. H. Ko, K. Kim, Y. Inoue, M. K. Gilson, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 3570–3581.
45. L. Cao, Đ. Škalamera, P. Y. Zavalij, J. Hostaš, P. Hobza, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 6249–6254.
46. F. Biedermann, W. M. Nau, H.-J. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 2–16.
47. C. Y. Yu, Q. Li, L. B. Wang, H. W. Ma, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep.* **62** (2006) 2369–2370.
48. T. Clark, T. M. Knox, M. A. McKervey, H. Mackle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **11** (1980) 1686–1689.
49. M. C. Davis, S. Liu, *Synth. Commun.* **36** (2006) 3509–3514.
50. P. A. Cahill, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 5417–5420.
51. Y. T. Chern, C.-M. Huang, *Polymer* **39** (1998) 6643–6648.
52. S. I. Zones, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **97** (1991) 3709–3716.

53. M. C. Davis, D. A. Nissan, *Synth. Commun.* **36** (2005) 2113–2119.
54. A. A. Fokin, A. Merz, N. A. Fokina, H. Schwertfeger, S. L. Liu, J. E. P. Dahl, R. K. M. Carlson, P. R. Schreiner, *Synthesis* (2009) 909–912.
55. T. M. Gund, M. Nomura, P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2987–2994.
56. A. Sabatini, A. Vacca, P. Gans, *Coord. Chem. Rev.* **120** (1992) 389–405.
57. C. Frassinetti, S. Ghelli, P. Gans, A. Sabatini, M. S. Moruzzi, A. Vacca, *Anal. Biochem.* **231** (1995) 374–382.
58. A. Štimac, M. Tokić, A. Ljubetič, T. Vuletić, M. Šekutor, J. Požar, K. Leko, M. Hanževački, L. Frkanec, R. Frkanec, *Org. Biomol. Chem.* **17** (2019) 4640–4651.
59. Ž. Car, I. Kodrin, J. Požar, R. Ribić, D. Kovačević, V. Petrović Peroković, *Tetrahedron* **69** (2013) 8051–3063.

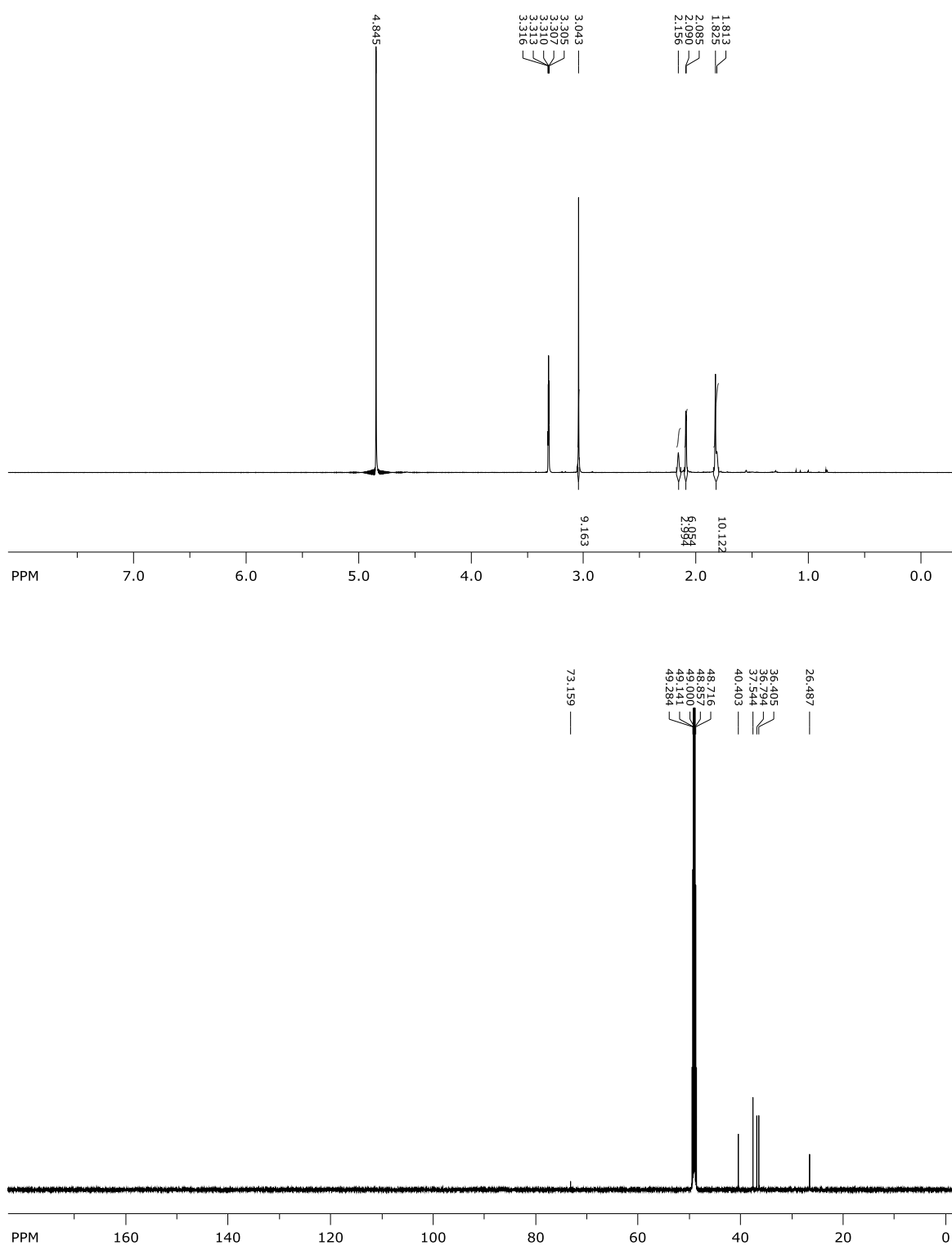
## § 8. DODATAK

Dodatak 1.  $^1\text{H}$  (600 Hz) i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri (150 Hz) *N,N,N*-trimetiladamantan-1-amonijevog jodida (**1**) u  $\text{D}_2\text{O}$ .

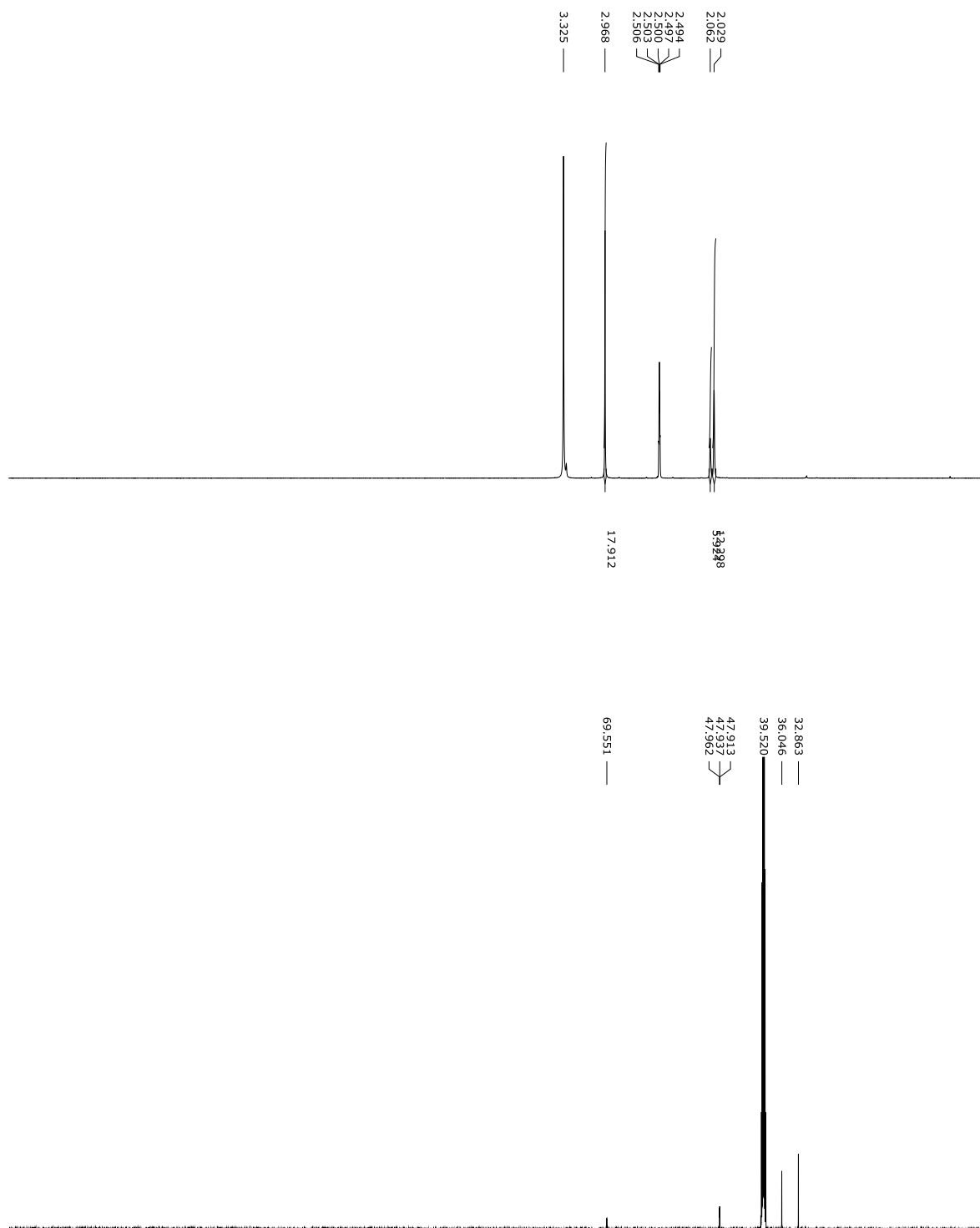




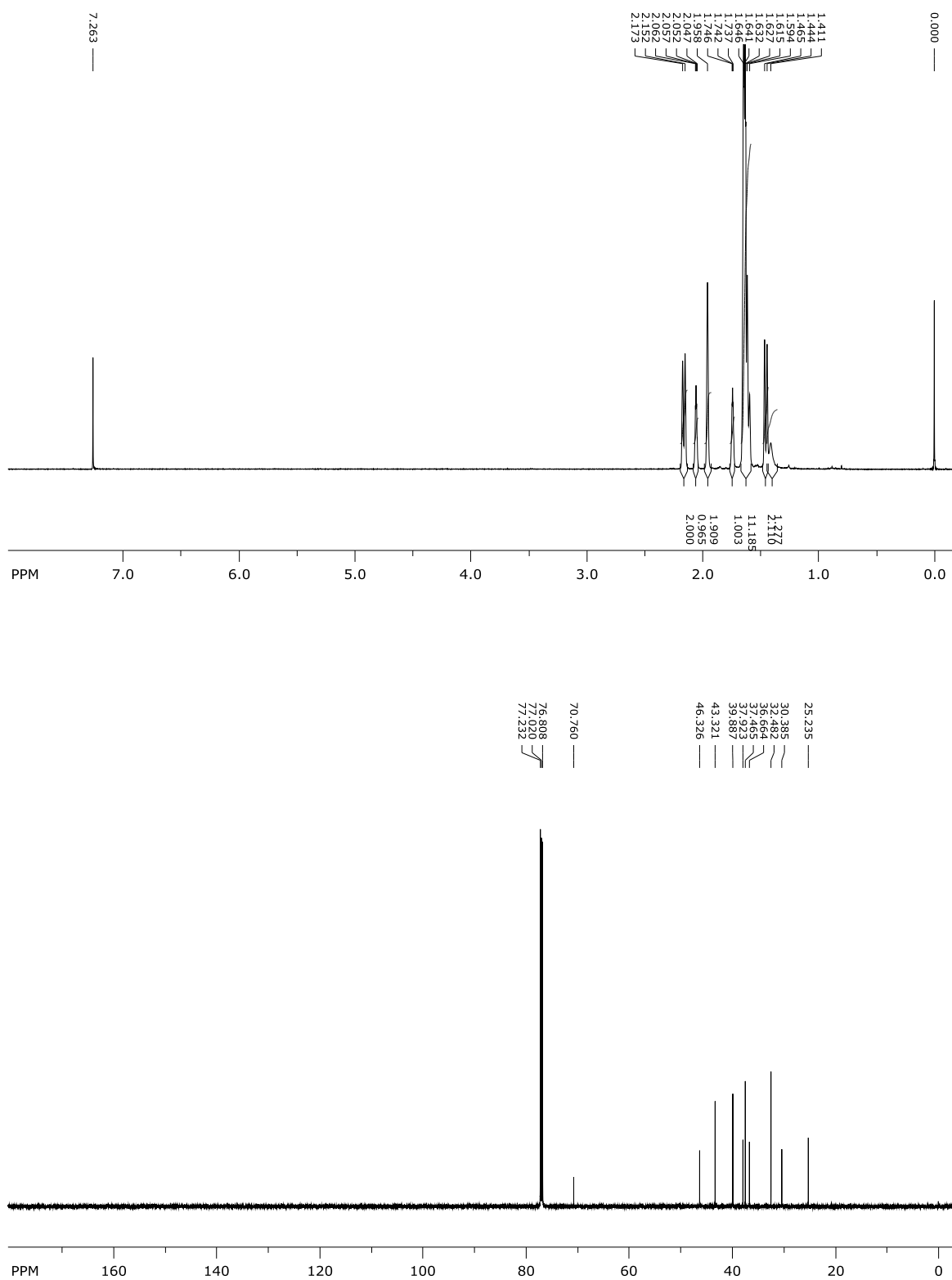
Dodatak 2.  $^1\text{H}$  (600 Hz) i  $^{13}\text{C}$  NMR (150 Hz) spektar *N,N,N*-trimetildiamantan-4-amonijevog jodida (**2**) u  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



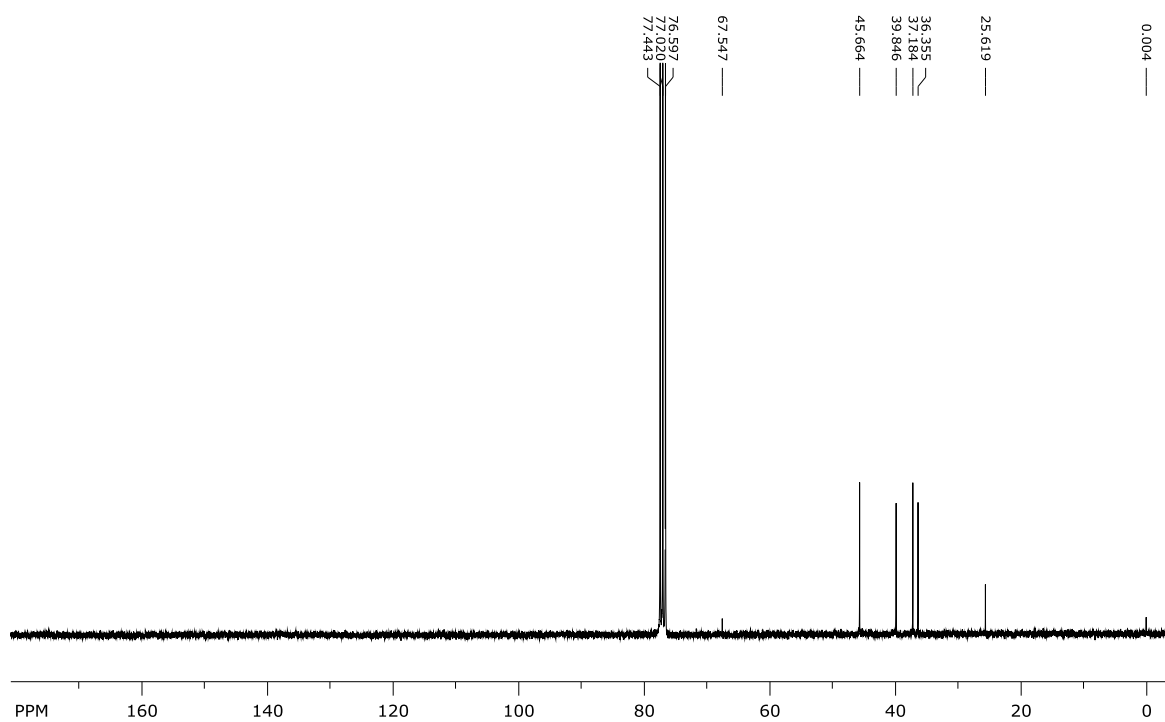
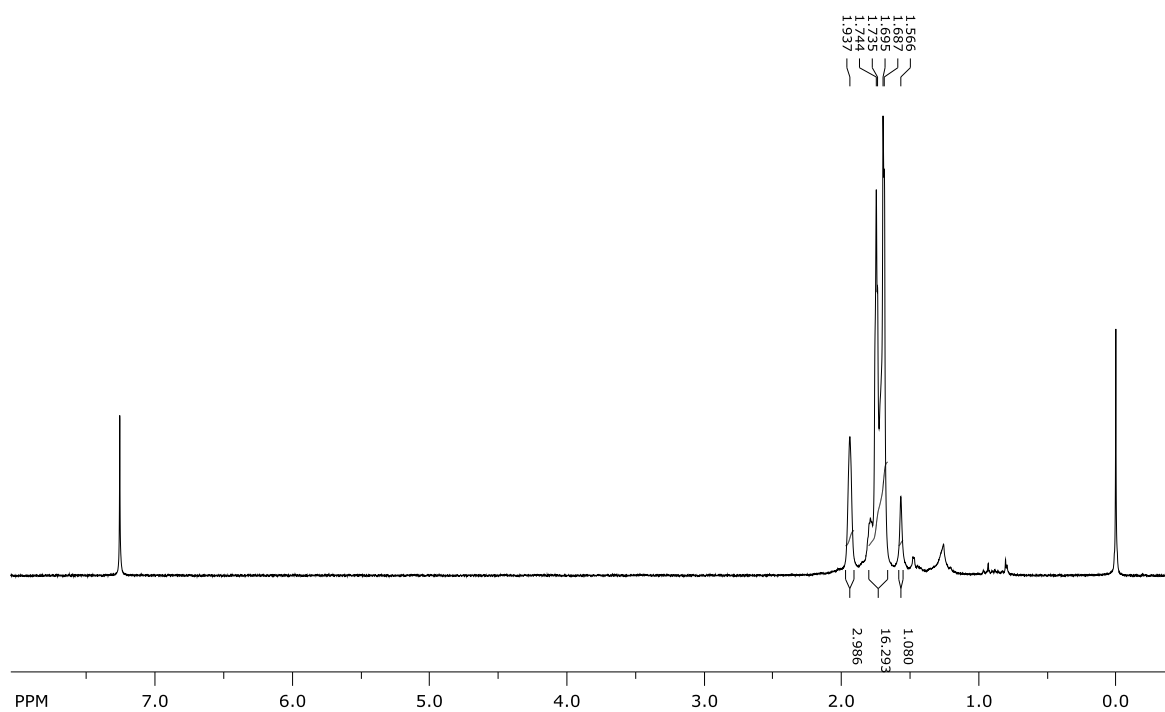
Dodatak 3.  $^1\text{H}$  (600 Hz) i  $^{13}\text{C}$  NMR (150 Hz) spektar  $N,N,N',N',N'$ -heksametildiamantan-4,9-diamonijevog diiodida (**3**) u DMSO- $d_6$ .



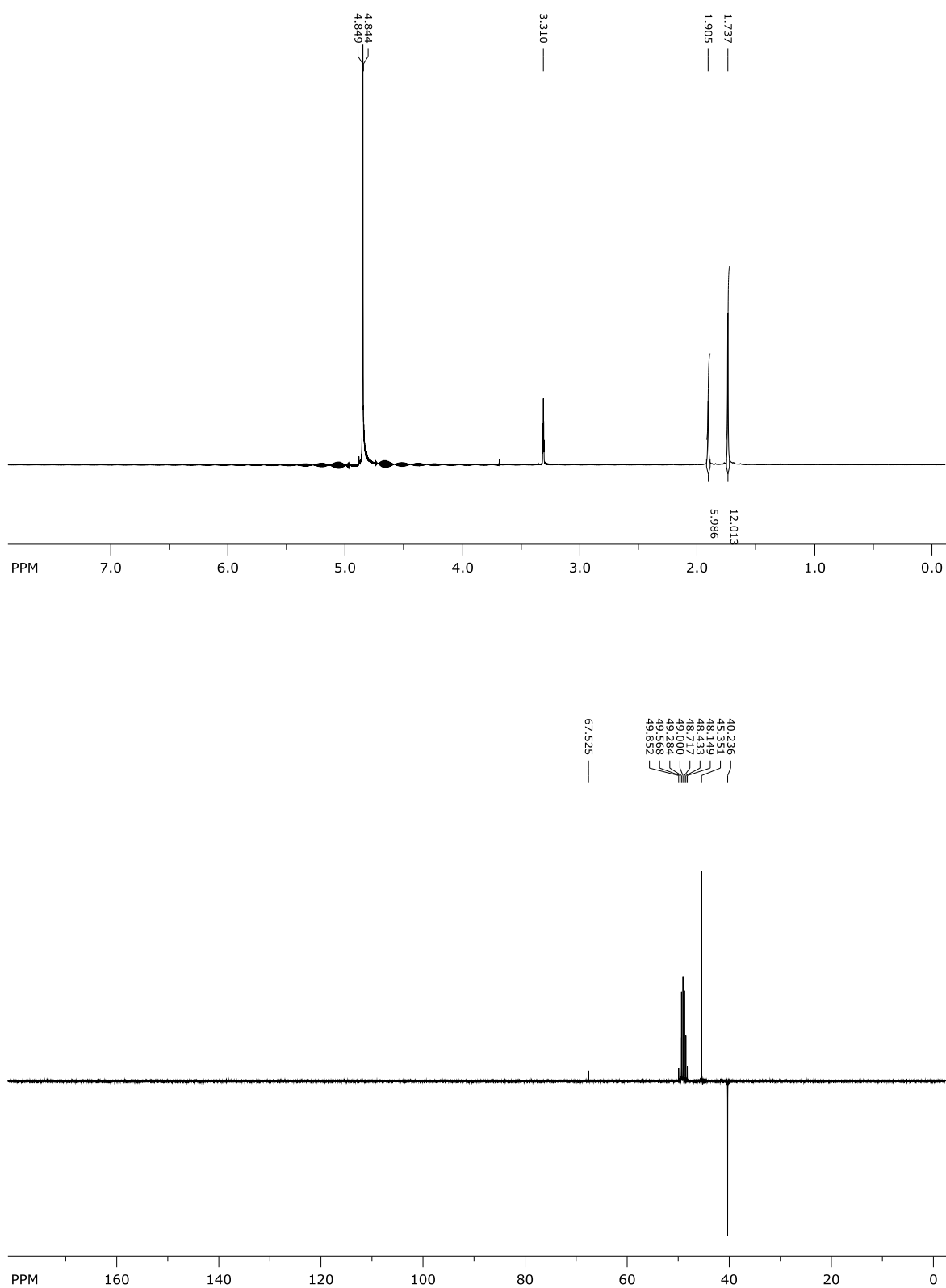
Dodatak 4.  $^1\text{H}$  (600 Hz) i  $^{13}\text{C}$  NMR (150 Hz) spektar diamantan-1-ola (**6**) u  $\text{CDCl}_3$ .



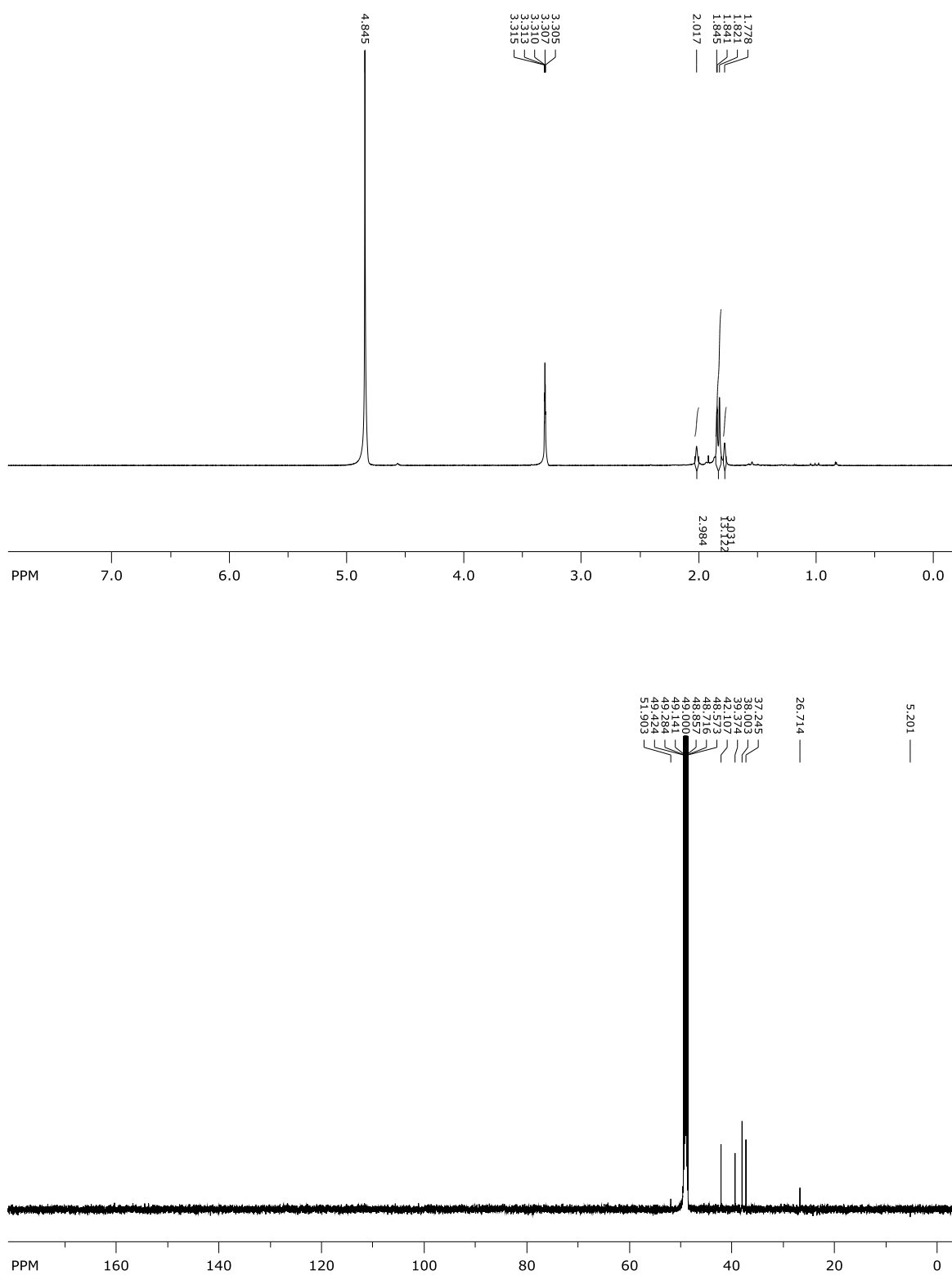
Dodatak 5.  $^1\text{H}$  (600 Hz) i  $^{13}\text{C}$  NMR (150 Hz) spektar diamantan-4-ola (**7**) u  $\text{CDCl}_3$ .



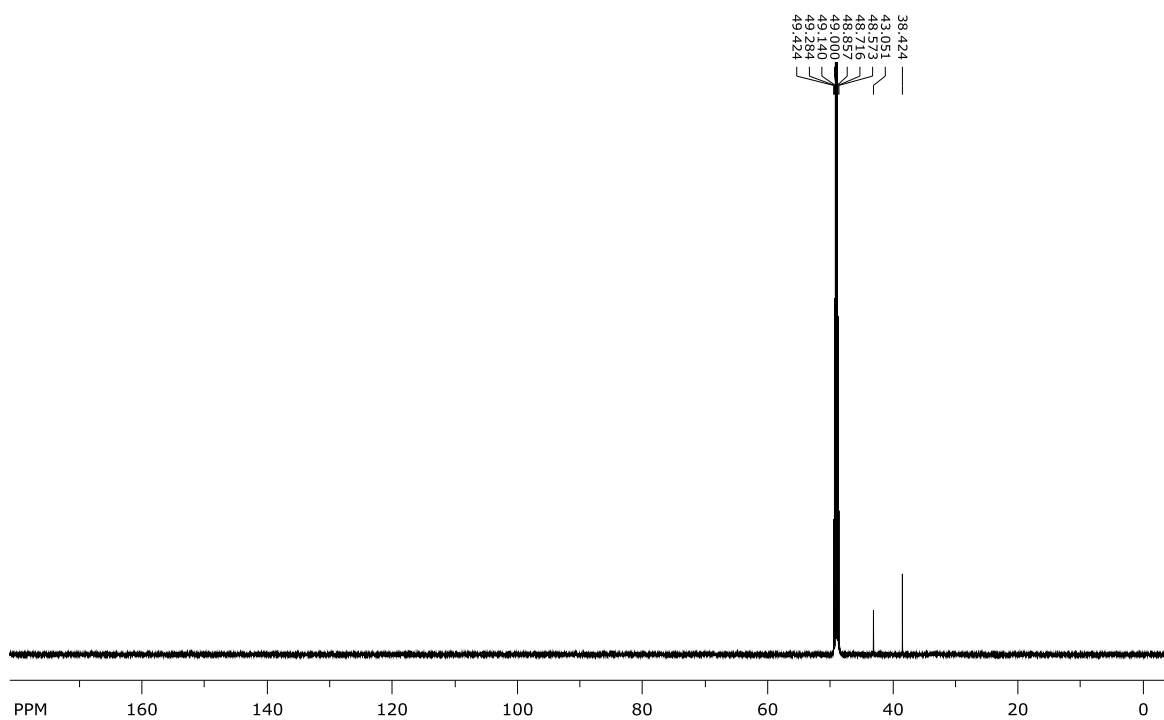
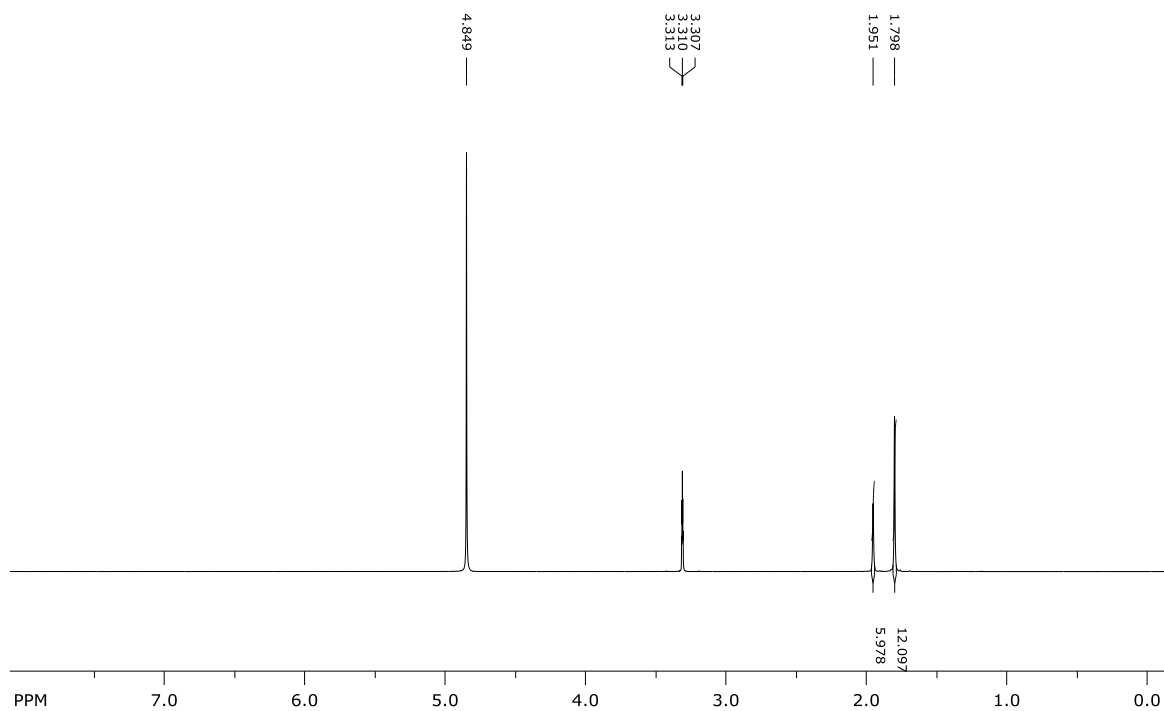
Dodatak 6.  $^1\text{H}$  (600 Hz) i  $^{13}\text{C}$  NMR (150 Hz) spektar diamantan-4,9-diola (**8**) u  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



Dodatak 7.  $^1\text{H}$  (600 Hz) i  $^{13}\text{C}$  NMR (150 Hz) spektar HCl soli 4-aminodiamantana (**11**) u  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

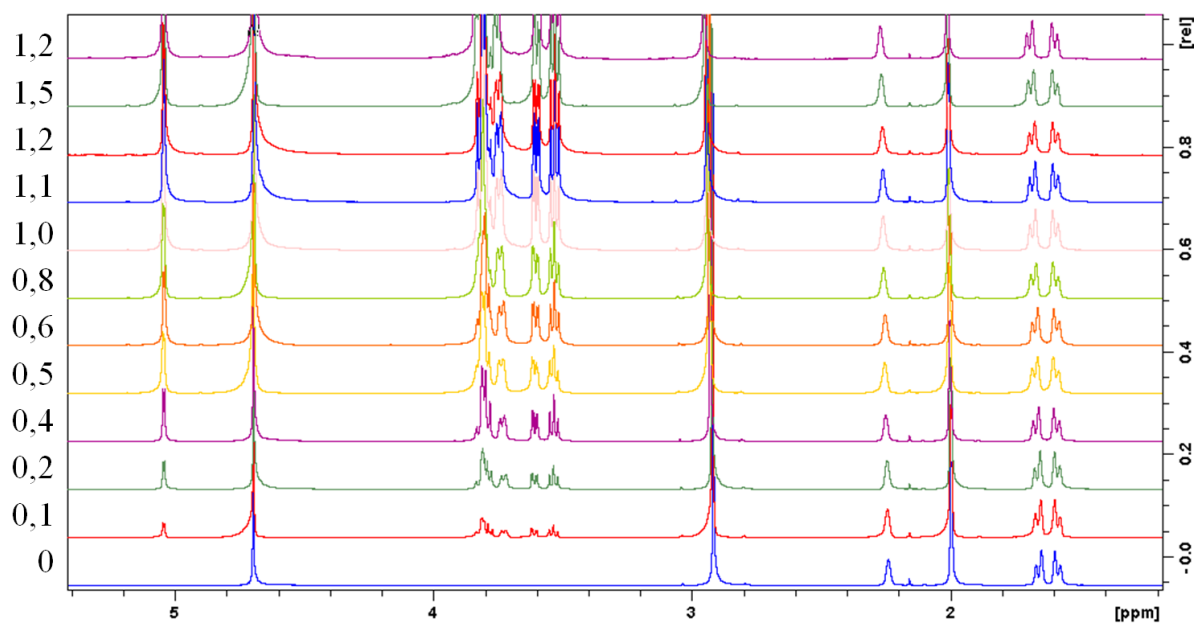


Dodatak 8.  $^1\text{H}$  (600 Hz) i  $^{13}\text{C}$  NMR (150 Hz) spektar HCl soli 4,9-diaminodiamantana (**12**) u  $\text{CD}_3\text{OD}$ .



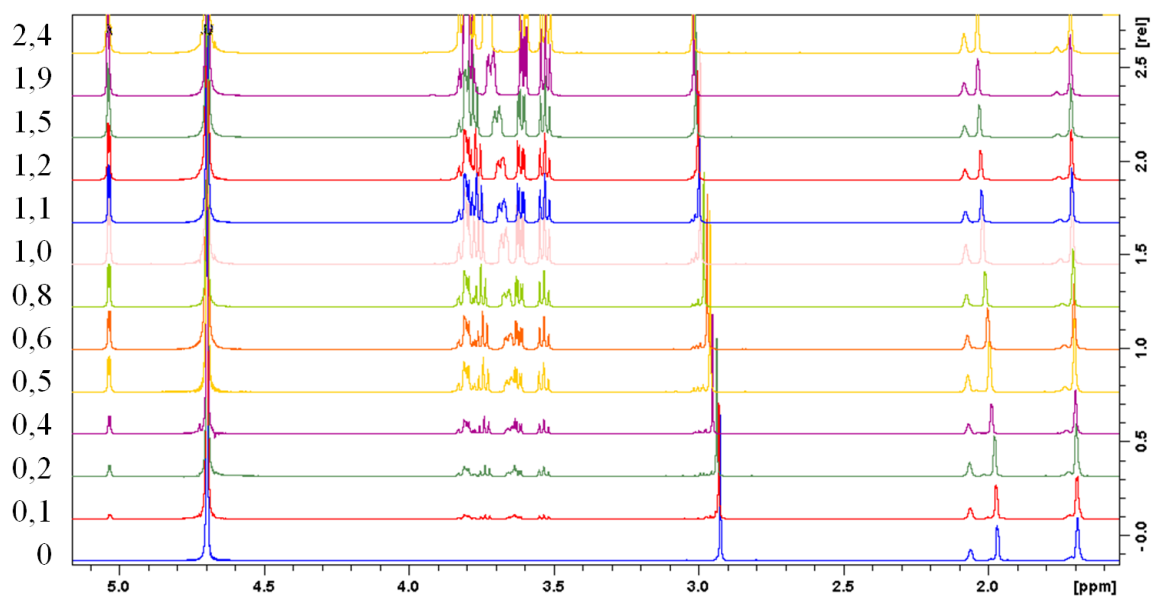
Dodatak 9.  $^1\text{H}$  NMR titracija spoja **1** ( $c = 2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s  $\gamma$ -CD-om u  $\text{D}_2\text{O}$  pri  $25^\circ\text{C}$ .

$n(\gamma\text{-CD}) / n(\mathbf{1})$



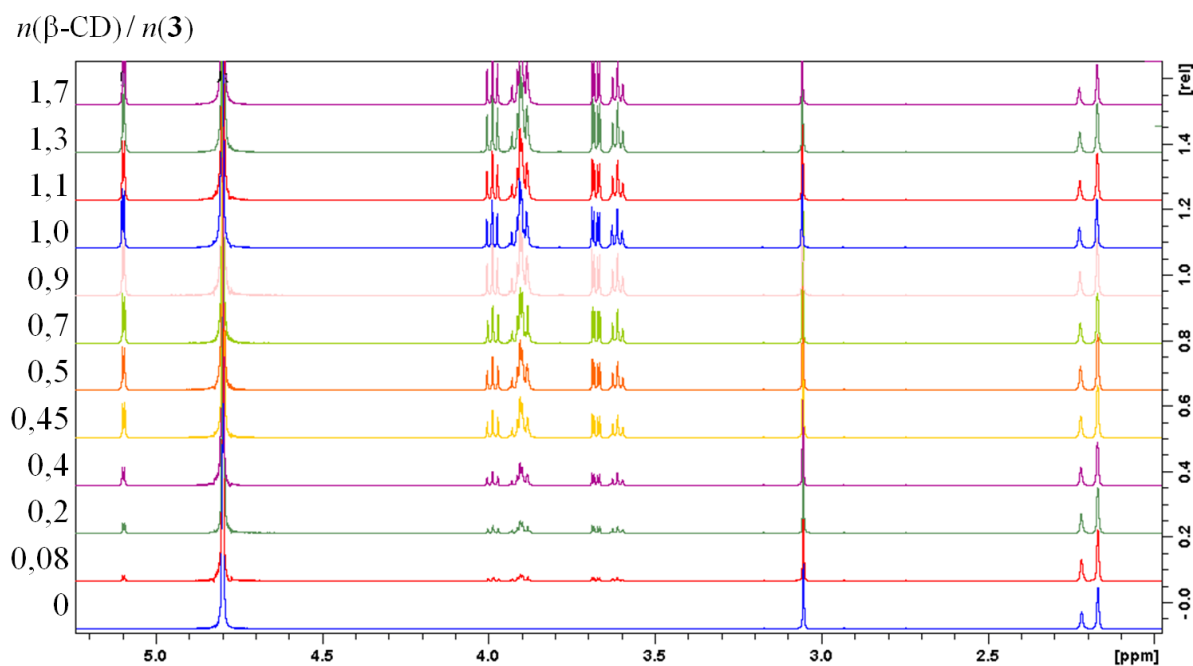
Dodatak 10.  $^1\text{H}$  NMR titracija spoja **2** ( $c = 5 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s  $\gamma$ -CD-om u  $\text{D}_2\text{O}$  pri  $25^\circ\text{C}$ .

$n(\gamma\text{-CD}) / n(\mathbf{2})$

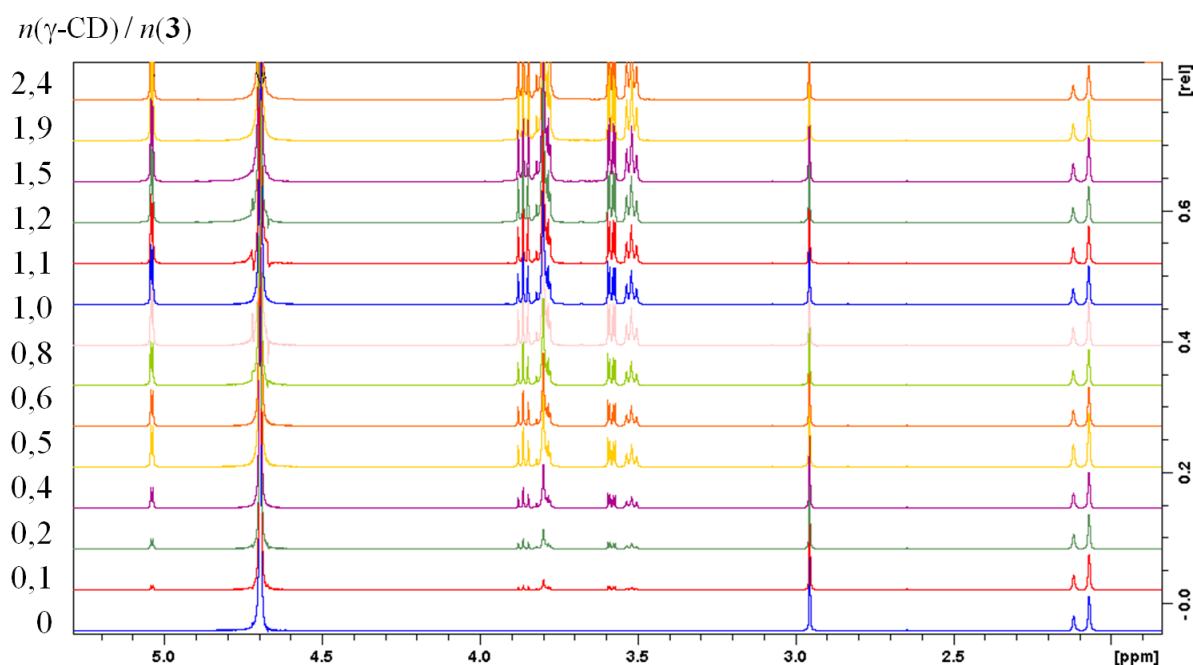




Dodatak 11.  $^1\text{H}$  NMR titracija spoja **3** ( $c = 2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s  $\beta$ -CD-om u  $\text{D}_2\text{O}$  pri  $25^\circ\text{C}$ .



Dodatak 12.  $^1\text{H}$  NMR titracija spoja **3** ( $c = 2 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ ) s  $\gamma$ -CD-om u  $\text{D}_2\text{O}$  pri  $25^\circ\text{C}$ .



## § 9. ŽIVOTOPIS

### Osobni podatci

Ime i prezime: Ruža Jozepović

Datum rođenja: 3. rujna 1995.

Mjesto rođenja: Varaždin

### Obrazovanje

2004. – 2010. Osnovna škola Vidovec, Vidovec

2010. – 2014. Srednja škola Medicinska škola, Varaždin

2014. – 2018. Preddiplomski studij kemije, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2018. 11. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2019. 12. Otvoreni dan Kemijskog odsjeka, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Sudjelovanje na znanstvenom skupu

1. M. Alešković, R. Jozepović, S. Roca, N. Bregović, M. Šekutor, *Synthesis and binding of permethylated diamondoid ammonium salts*, The Adriatic NMR Conference 2020, Peroj, Hrvatska, 22.–24. rujna 2020., str. 37, postersko priopćenje.