Studium pomalých reorganizací supramolekulárních systémů pomocí NMR

Ludmila Mudráková

Bakalářská práce
2021

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav inženýrství polymerů

Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	**Ludmila Mudráková**
Osobní číslo:	**T18061**
Studijní program:	**B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor:	**Polymerní materiály a technologie**
Forma studia:	**Prezenční**
Téma práce:	**Studium pomalých reorganizací supramolekulárních systémů pomocí NMR**

Zásady pro vypracování

Nukleární magnetická resonance je jedna z nejpoužívanějších spetroskopických metod napříč téměř všemi vědeckými obory zabývajícími se problémy na molekulární úrovni. Komplikované molekulární systémy, například buňky nebo jejich fragmenty, produkty metabolismu nebo uměle vytvořené směsi se řídí komplikovanými vztahy mezi jejich molekulárními komponentami. Cílem práce je seznámení se s technikou NMR a využití této metody pro popis dynamiky uměle připravených čtyřkomponentních supramolekulárních hostitel-host systémů. Tyto systémy jsou navženy tak, aby v budoucnu mohly sloužit například k detekci, případně vychytávání, stopových množství látek na bázi alkyl/arylaminů a jejich solí, tedy látek problematických například v potravinářských technologiích.

1. Provést literární rešerši na téma pomalu se reorganizujících supramolekulárních systémů.
2. Vyvinout a optimalizovat metodiku sledování vývoje čtyřkomponentních systémů.
3. Systematicky proměřit rychlosti ustanovování termodynamických rovnováh v závislosti na strukturních vlastnostech komponent systémů.

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

Seznam doporučené literatury:

P. Thordarson: *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305-1323.
K. Hirose: *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, *39*, 193-209.
L. Fielding: *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151-6170.
P. Branná et al.: *Chemistry – A European Journal, **2015, 21, 11712-11718***

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

Datum zadání bakalářské práce: **1. února 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **21. května 2021**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Jana Navrátilová, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 1. dubna 2021

PROHLÁŠENÍ AUTORA
BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

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

Prohlašuji,

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

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

…….
podpis studenta

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zaobírá studiem pomalých reorganizací čtyřkomponentního supramolekulárního systému. Jako hostitelské makrocykly byly použity cyklodextriny (CD) (konkrétně β-CD a některé jeho modifikované formy) a cucurbit[7]uril (CB7). Hosty (případně ligandy) byly různě modifikované bis(benz)imidazoliové ligandy. V teoretické části byla obecně popsána reorganizace supramolekulárních systémů a jejich rozdělení. Dále byly popsány struktury a vlastnosti molekul použitých látek, jak ligandů, tak CB*n* a CD. V této části byly také uvedeny zajímavé supramolekulární systémy. Byly provedeny experimenty s různými variantami hostů a hostitelů a pomocí nukleární magnetické rezonance (NMR) byla sledována dynamika vzniku inkluzních komplexů. V praktické části práce byla vyhodnocena získaná data a stanoveny počáteční rychlosti reorganizací. Počáteční rychlost reorganizací komplexů se pohybovala kolem 10^{-5}–10^{-6} mmol·s^{-1}·dm^{-3}. Počáteční rychlost reorganizace závisí na koncentraci komponent i struktuře látek.

Klíčová slova: cucurbit[*n*]uril, cyklodextrin, samo-reorganizující systém, supramolekulární chemie

ABSTRACT

This bachelor thesis is concerned with study of slow self-sorting supramolecular systems. Cyclodextrins (CD) (β-CD and some of its modified forms) and cucurbit(7)uril (CB7) were used as host molecules. Modified bis(benz)imidazolium salts were used as guest molecules. In the theoretical part, supramolecular reorganization and its rate scale was described. This part also includes description of structure and properties of the guests and hosts, considered in this thesis. In addition, some interesting supramolecular systems were described. Kinetic experiments with mentioned hosts and guests were performed. Formations and reorganisations of inclusion complexes were studied by NMR. In the discussion part, initial rates of the reorganizations were determined. Initial rate of the reorganizations was about 10^{-5}–10^{-6} mmol·s^{-1}·dm^{-3} and it depends on the concentration and the structure of components.

Keywords: cucurbit[*n*]uril, cyclodextrin, self-sorting system, supramolecular chemistry

Touto cestou bych chtěla poděkovat mému vedoucímu bakalářské práce doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D., za odborné vedení, cenné rady, za čas, který mi věnoval, a především za trpělivost a ochotu při zpracování této práce a NMR spekter.

Také bych chtěla poděkovat svým nejbližším, jak rodičům a přátelům za podporu, tak mému psíkovi za trpělivost.

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

OBSAH

ÚVOD **8**

I TEORETICKÁ ČÁST **9**

1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ SYSTÉMY S POMALOU REORGANIZACÍ A JEJICH DEFINICE **10**

1.1 KINETICKY A TERMODYNAMICKY ŘÍZENÉ REORGANIZACE 10

1.2 ROZDĚLENÍ REORGANIZACÍ DLE JEJICH RYCHLOSTI 11

2 HOSTITELSKÉ MAKROCYKLY **14**

2.1 CUCURBITURILY (CB*N*) 14

2.2 CYKLODEXTRINY (CD) 16

2.3 INTERAKCE MEZI CD A CB*N* 17

3 ZAJÍMAVÉ SUPRAMOLEKULÁRNÍ SYSTÉMY **18**

3.1 SAMO-REORGANIZUJÍCÍ SE SYSTÉMY S CB*N* 18

3.2 DALŠÍ APLIKACE KOMPLEXŮ S CUCURBIT[*N*]URILY 22

3.3 APLIKACE CYKLODEXTRINŮ A JEJICH DERIVÁTŮ 24

4 HOSTUJÍCÍ LÁTKY POUŽITÉ V TÉTO PRÁCI **28**

II PRAKTICKÁ ČÁST **33**

5 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A CHEMIKÁLIE **34**

6 VYHODNOCENÍ **35**

6.1 POPIS ZKOUMANÉHO SYSTÉMU 35

6.2 POPIS PROVEDENÍ EXPERIMENTU 35

6.3 VÝPOČET POČÁTEČNÍCH RYCHLOSTÍ 36

ZÁVĚR **45**

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY **47**

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK **50**

SEZNAM OBRÁZKŮ **51**

SEZNAM SCHÉMAT **52**

SEZNAM TABULEK **53**

ÚVOD

Supramolekulární chemie je mezioborová disciplína zabývající se intermolekulárními nekovalentními interakcemi. Pro dvě a více molekul vázaných nekovalentně do komplexu se v supramolekulární chemii užívá termínu host–guest (tedy hostitel–host). U reorganizací systémů je důležitým aspektem to, že spolu dané molekuly interagují jiným způsobem, když reagují pouze ve dvojici, než když je v systému více komponent. Při větším počtu komponent dochází k soupeření makrocyklů o vazebná místa. V molekulách bis(benz)imidazoliových ligandů použitých v této práci je přítomen větší počet jak různých, tak stejných vazebných míst. Stejnými vazebnými místy jsou v tomto případě koncová místa adamantylová, která jsou v molekule ligandu dvě. Od těchto adamantylových vazebných míst se liší centrální vazebné místo bifenylové. Další výzkumy v této oblasti můžou přinést pochopení interakcí a mechanismů ve složitějších supramolekulárních systémech. Potenciálně by takovéto systémy mohly sloužit k přípravě molekulárních strojků fungujících podobně jako enzymy, nebo je lze také využít při řízeném uvolňování léčiv.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ SYSTÉMY S POMALOU REORGANIZACÍ A JEJICH DEFINICE

1.1 Kineticky a termodynamicky řízené reorganizace

Obecně se supramolekulární reorganizace mohou dělit na kineticky a termodynamicky řízené. Zde je tímto míněna rychlost spění celého (složitého) systému do termodynamické rovnováhy. Hledány jsou systémy s oběma typy řízení reakcí, protože má každý z nich své využití.

1.1.1 Termodynamicky řízený vznik komplexu

U termodynamicky řízené reorganizace systému odpovídá pozorovaný stav vždy termodynamické rovnováze. Termodynamická rovnováha je dosažena vždy rychleji, než může pracovat metoda, kterou je systém pozorován. Takto řízené reakce se používají především ke studiu složení systému.[1]

Při návrhu supramolekulárního systému je jedním z cílů dosáhnout selektivity hostitele, aby dokázal od sebe rozlišit molekuly různých hostů. Poté lze určit selektivitu daného hostitele k různým hostům. V termodynamické rovnováze se selektivita systému určí jako poměr asociačních konstant vůči molekulám obou hostů.[2]

$$Selektivita = \frac{K_{a(host\ 1)}}{K_{a(host\ 2)}}$$

1.1.2 Kineticky řízený vznik komplexu

Reorganizace řízené kineticky lze sledovat v čase, protože zde trvá ustanovování termodynamické rovnováhy delší nebo srovnatelnou dobu s rychlostí metody použité ke sledování systému.

Supramolekulární systémy jsou dynamické – komplexy zde neustále vznikají a zanikají. Proto jsou komplexy, u kterých se jejich složení vyvíjí v delším časovém horizontu, velmi důležité jak pro výzkum, tak pro praktické využití. Význam mají tyto reorganizace u katalýzy, při uvolňování hosta z komplexu, nebo při transportu a uvolňování důležitých molekul (zejména léčiv).[1]

Druhá možnost definice selektivity je z kinetického hlediska. Kinetická selektivita je na rozdíl od termodynamické definovaná poměrem rychlostí vzniku jednotlivých komplexů.[2]

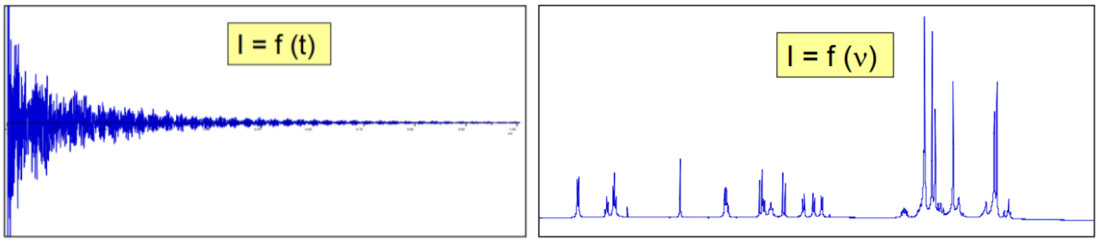
$$Selektivita = \frac{k_{(host\ 1)}}{k_{(host\ 2)}}$$

1.2 Rozdělení reorganizací dle jejich rychlosti

Nukleární magnetická rezonance

Nukleární magnetická rezonance (NMR) je absorpční spektrální metoda, která využívá interakce radiofrekvenčního záření s molekulou. Toto radiofrekvenční záření mění stav jaderných spinů. Aktivní, tedy jádra absorbující radiofrekvenční záření, musí mít nenulové jaderné spinové číslo. Jádra se sudým nukleonovým a lichým protonovým číslem mají celočíselný jaderný spin (^{14}N, ^{2}H). Jádra s lichým nukleonovým číslem mají polovinový (1/2, 3/2…) jaderný spin (^{1}H, ^{13}C). Zdrojem energie pro excitaci jader je oscilující elektromagnetické záření získané střídavým proudem.[3]

V reálném vzorku existuje více spinových systémů s různými frekvencemi, ve většině případů odlišných od nosné frekvence magnetického pole. Z NMR je získána kombinace signálů s více odezvami o různé periodě a s odlišnou rychlostí zániku odezev jader (FID), která je časově závislá. K zisku NMR spektra, závislého na chemickém posunu, je potřeba provést Fourierovu transformaci (Obrázek 1).[3]



Obrázek 1 NMR spektrum před a po provedení Fourierovy transformace[3]

1.2.1 Rychlá reorganizace

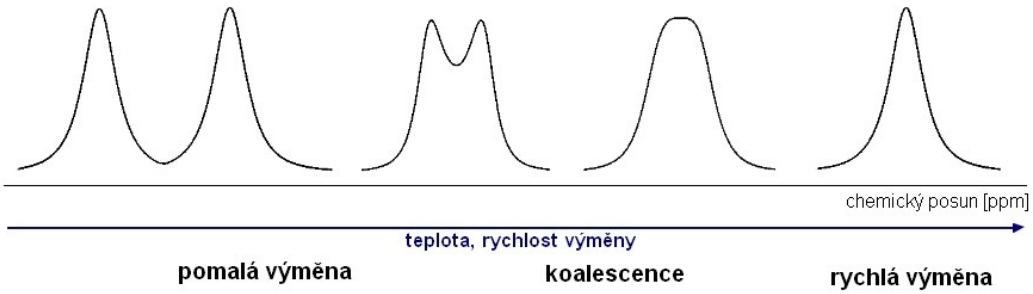
U rychlé a pomalé reorganizace je termín „rychlost výměny“ používán pro frekvenci výměny, při které daný (samostatný) komplex vzniká. Celkově může složitý systém obsahovat jak komplex s rychlou výměnou, tak komplex s pomalou výměnou, a zároveň plynout pomalu do rovnováhy.

Rychlá výměna je taková, u které již proběhla koalescence.[5]

Rozdíl chemických posunů $\Delta\delta$ se obvykle uvádí v jednotkách Hz, na rozdíl od chemického posunu δ, který je obvykle uváděn v relativní jednotce ppm. Rozdíl chemických posunů

závisí na rezonanční frekvenci. Ta závisí na síle magnetického pole přístroje. Pokud je tedy rezonanční frekvence 300 MHz, potom 1 ppm = 300 Hz. Při frekvenci výměny v = 500 Hz v tomto případě půjde o výměnu rychlou.[4]

Ve spektrech NMR lze pozorovat v případě rychlé výměny jeden samostatný peak, jehož chemický posun δ je váženým průměrem chemických posunů $\delta_A a\ \delta_B$ dvou výchozích peaků (Obrázek 2). Čím je rychlost výměny vyšší, tím je výsledný peak užší.[4,6]



Obrázek 2 Znázornění výsledných peaků při různých rychlostech výměny

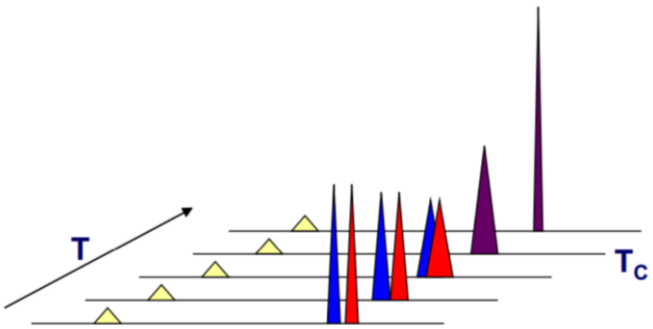
1.2.2 Koalescence

Koalescence je situace, kdy právě splývají dva signály v jeden peak. Vzhledem k tomu, že rychlost výměny závisí na aktivační energii, která je ovlivnitelná teplotou, při vyšší teplotě poběží výměna rychleji.[4]

Teplota koalescence T_C je teplota, při které je rychlost výměny rovna pracovní frekvenci (Obrázek 3). Při teplotě vyšší, než je teplota koalescence, dochází k rychlé výměně. Při nižší teplotě dochází k výměně pomalé.[4]

Rychlost výměny v_c je při koalescenci definována následovně:

$$v_c = \frac{\pi \cdot \Delta\delta}{\sqrt{2}} = 2{,}22 \cdot \Delta\delta$$



Obrázek 3 Teplota koalescence[3]

1.2.3 Pomalá reorganizace

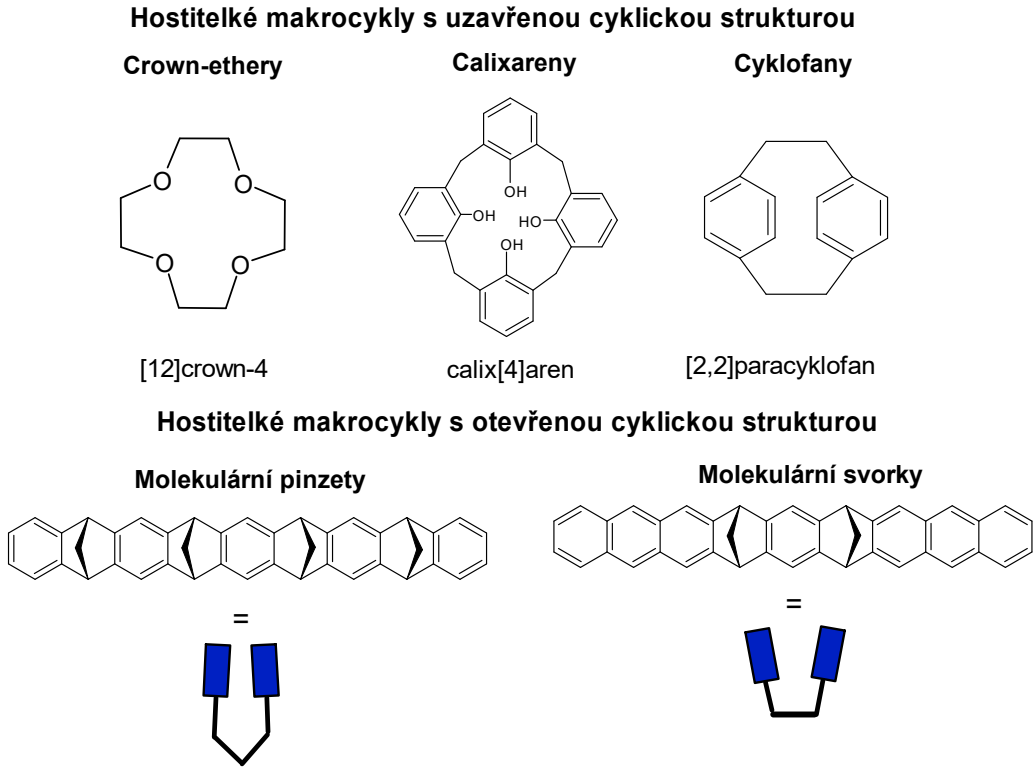
Pomalá výměna je taková, u které ještě nedošlo ke koalescenci.[4]

V NMR spektrech lze pozorovat dva separované signály pro volný a vázaný stav.[5] Proto lze u těchto reorganizací stanovit poměr koncentrací volného a vázaného stavu.

Jednou z možností, jak charakterizovat jak chemické reakce, tak reorganizace supramolekulárních komplexů je určení tzv. počáteční rychlosti reakce v_0. Rychlost reakce je směrnice tečny křivky popisující koncentraci produktu nebo reaktantu v čase. Počáteční rychlost je pak definovaná jako směrnice tečny v počátku grafu závislosti koncentrace na čase, tedy pro t = 0 s. Získané počáteční rychlosti reakcí za různých počátečních koncentrací se mohou použít k diferenciálnímu určení rychlostní rovnice reakce. Toho je využíváno zejména u nových, ještě neznámých reakcí.[7]

2 HOSTITELSKÉ MAKROCYKLY

V dnešní době je strukturně popsána již řada molekul hostitelů, a jsou navrhovány a připravovány další. Hostitelskými molekulami jsou většinou uzavřené cyklické struktury s kavitou, uvnitř které se váže host. Nejznámějšími a nejpoužívanějšími supramolekulárními hostiteli jsou cyklodextriny a cucurbit[*n*]urily – které byly použity v rámci praktické části této práce. Dalšími, v literatuře často zmiňovanými hostiteli s uzavřenou cyklickou strukturou, jsou zejména crown-ethery, calixareny, či cyklofany. Z hostitelských makrocyklů s otevřeným cyklem jsou nejčastěji zmiňovány molekulární pinzety a molekulární svorky (Obrázek 4).[2,8]



Obrázek 4 Příklady molekul zmíněných hostitelů

2.1 Cucurbiturily (CB*n*)

První zmínka o cucurbit[*n*]urilech pochází z roku 1905, kdy Behrend a jeho spolupracovníci izolovali produkty kysele katalyzované kondenzace glykolurilu a formaldehydu (Schéma 1). Jeden z těchto produktů popsali jako $C_{18}H_{18}N_{12}O_6$, neboť tehdejší absence jakýchkoliv metod strukturní analýzy neumožňovala přesnější charakterizaci.[9]

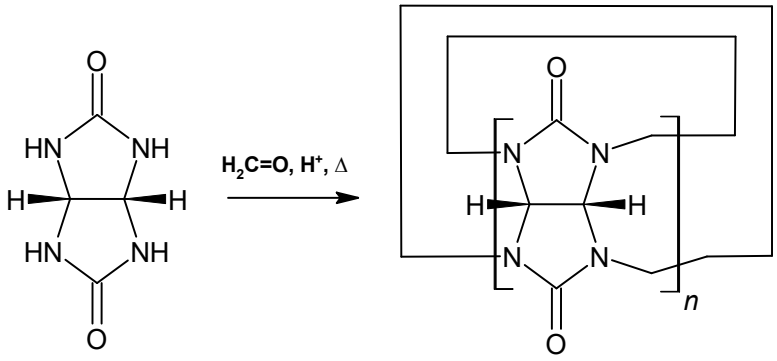
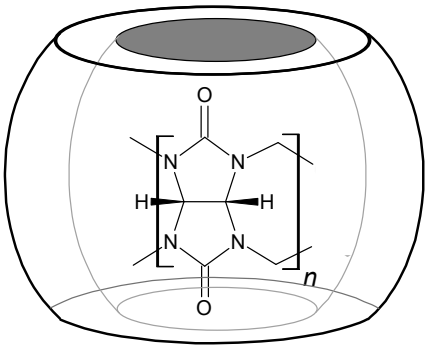


Schéma 1 Kysele katalyzovaná kondenzace glykolurilu

Až v roce 1981 Mock a jeho skupina zopakovali Behrendův experiment a popsali strukturu CB*n* (konkrétně CB6) pomocí difrakce Röntgenova záření na monokrystalu.[10]

Cucurbit[*n*]urily se skládají z *n* (počet) glykolurilových jednotek spojených do cyklu pomocí dvojic methylenových můstků (Obrázek 5).[9] Mají nepolární kavitu a dva symetrické portály lemované karbonylovými skupinami, které zapříčiňují negativní elektrostatický potenciál portálů. Ten vytváří výhodné vazebné místo pro kladně nabité hosty odvozené od lipofilních struktur, jako jsou adamantan, diamantan, ferrocen, či látky s bicyklo[2.2.2]oktanovým skeletem ve středu molekuly. Vůči zmíněným hostům vykazují CB*n* vysokou afinitu a selektivitu.[11,12]



Obrázek 5 Struktura cucurbit[*n*]urilu

Cucurbit[*n*]urily se s hosty váží zejména pomocí tří druhů nekovalentních interakcí. Prvním druhem jsou interakce typu ion–dipól, dalším vodíkové vazby a posledním typem je hydrofobní efekt.[12]

Cucurbit[*n*]urily jsou špatně rozpustné ve vodném prostředí, jejich rozpustnost je vyšší v kyselém prostředí, či v přítomnosti kovových kationtů. Díky své velmi nízké toxicitě mají využití ve farmaceutických a medicinálních aplikacích.[13]

2.2 Cyklodextriny (CD)

Cyklodextriny byly poprvé popsány v roce 1891 Villiersem jako krystalické produkty enzymatické degradace škrobu (Schéma 2).[14] Jejich cyklická struktura byla určena až o 45 let později, opět pomocí difrakce Röntgenova záření na monokrystalu.[10]

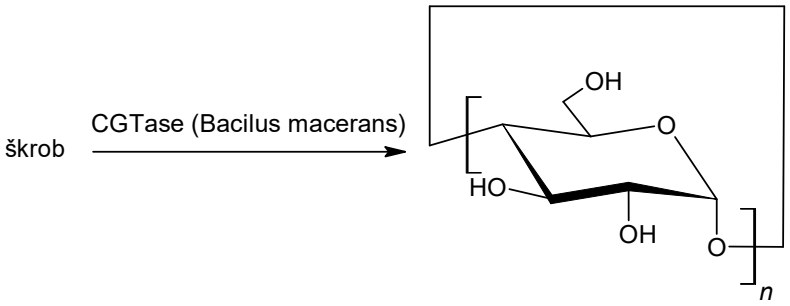
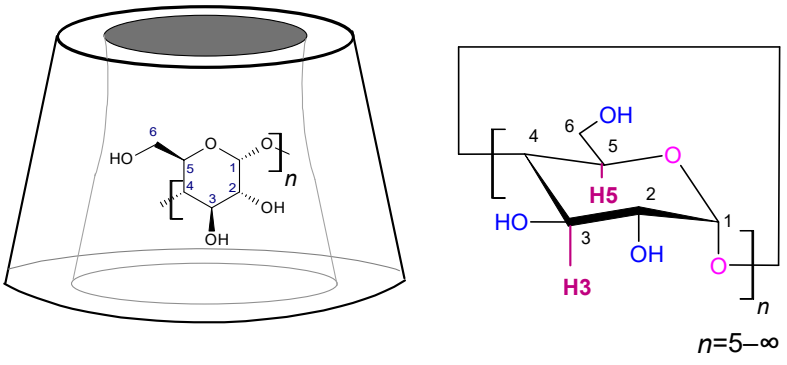


Schéma 2 Enzymatická degradace škrobu glukosyltransferasami bakteriálního původu

Molekuly přírodních cyklodextrinů se skládají z *n* (*n* = 5–∞) D-glukopyranosových jednotek spojených α (1→4) glykosidickou vazbou. Uměle byly připraveny CD i se třemi a čtyřmi D-glukopyranosovými jednotkami. Jednotky glukosy jsou u přírodních cyklodextrinů většinou poskládány v židličkové konformaci $^4C_1$ do tvaru dutého komolého kužele. Vodíky na uhlíkových atomech C_3 a C_5 společně s kyslíkovými atomy glykosidické vazby v rovině vytváří vnitřní stěnu hydrofobní kavity (Obrázek 6). Naopak primárně i sekundárně vázané polární OH skupiny dodávají portálům hydrofilní charakter.[13,14,15] Nejznámějšími CD jsou α-CD (*n* = 6), β-CD (*n* = 7) a γ-CD (*n* = 8).[15]



Obrázek 6 Struktura přírodních cyklodextrinů

Vhodnými hosty pro tvorbu inkluzních komplexů s CD jsou jak organické, tak anorganické molekuly.[14] Jedny ze stabilních komplexů tvoří CD s rocuronium bromidem (v tomto případě s modifikovaným γ-CD) (K_a~10^7 M^{-1})[16] nebo s adamantan-1-karboxylovou

kyselinou (K_a~10^5 M^{-1}).[14] Cyklodextriny jsou spolu s hosty přitahovány nejčastěji pomocí Van der Waalsových sil, disperzních sil, hydrofobního efektu, či vodíkových můstků.[14]

Vzhledem k tomu, že je výroba CD obnovitelná (z pohledu škrobu, který je obnovitelným zdrojem), jsou téměř netoxické, zvyšují rozpustnost lipofilních látek ve vodných prostředích a jsou biodegradabilní, mají široké uplatnění. Jsou využívány v chemickém, kosmetickém, potravinářském i farmaceutickém průmyslu.[13,14]

2.3 Interakce mezi CD a CB*n*

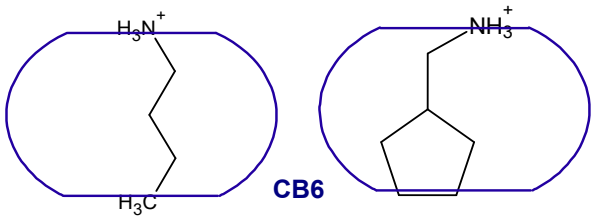
Cyklodextriny mohou díky hydroxylovým skupinám na okrajích kavity interagovat jak s dalším CD, tak s CB*n* tvorbou vodíkových můstků.[11]

Naopak, dva cucurbit[*n*]urily se při krátké vzdálenosti portálů elektrostaticky odpuzují.[11] Vzácně se však podařilo připravit systémy, kdy byly přitažlivé interakce mezi dvěma CB*n* zprostředkovány pomocí kationtů kovů.[17]

3 ZAJÍMAVÉ SUPRAMOLEKULÁRNÍ SYSTÉMY

3.1 Samo-reorganizující se systémy s CB*n*

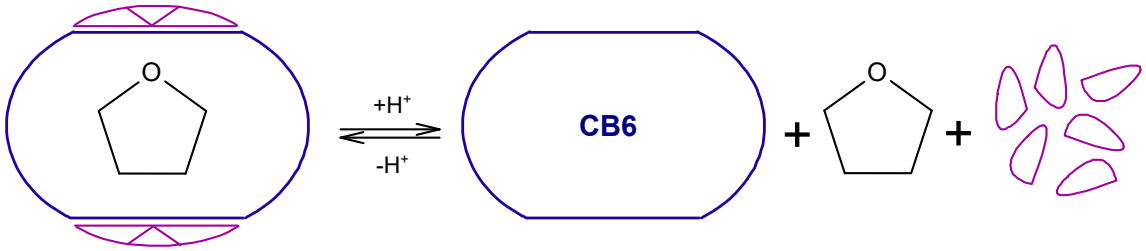
První zmínky o samo-reorganizujících se systémech (tedy takových, u kterých dochází ke spontánní reorganizaci systému bez vnějšího podnětu = self-sorting system) pocházejí z roku 1986, kdy Mock a jeho spolupracovníci zkoumali CB6 a jeho nekovalentní interakce s molekulami různých hostů na bázi alkyl- a aryl- amoniových kationtů ve vodném prostředí (Obrázek 7).[18,19] Systém se skládal ze zakomplexovaného amoniového ligandu v CB6 a ligandu volného. Mezi těmito dvěma amoniovými ligandy probíhá pomalá výměna jednotky CB6 za předpokladu, že je volný ligand v přebytku, či vykazuje vyšší hodnotu vazebné konstanty ke cucurbit[6]urilu. Na obrázku 7 jsou zobrazeny komplexy CB6 s butylamoniem a cyklopentyl-methylamoniem. Pro stabilizaci těchto komplexů se využívá silných elektrostatických interakcí mezi amoniovými kationty a karbonylovými skupinami hostitele.[12,18,19]



Obrázek 7 Amoniové kationty v komplexu s cucurbit[6]urilem

3.1.1 Sodné ionty s cucurbit[6]urilem ve vodném prostředí

Později, v roce 1996, Kim a jeho skupina sledovali interakce mezi sodnými ionty a CB6 ve vodném prostředí.[20] Připravili komplex CB6 se sodnými ionty, které s karboxylovými skupinami z portálu CB6 a kyslíkovými atomy vody tvoří „víko“ pro otevřené portály CB6 (Obrázek 8). Do CB6 reverzibilně zapouzdřili tetrahydrofuran. Asociační konstanta pro tento inkluzní komplex byla $K_a = 5{,}1 \cdot 10^2\ M^{-1}$. Pro dekomplexaci sodných iontů je potřeba silně kyselé prostředí, ve kterém dochází k protonaci karboxylových skupin na portálu CB6. Systém lze využít při řízeném uvolňování látky. Obdobné komplexy byly vytvořeny i s dalšími hosty, jako jsou benzen, cyklopentanon, a furan.



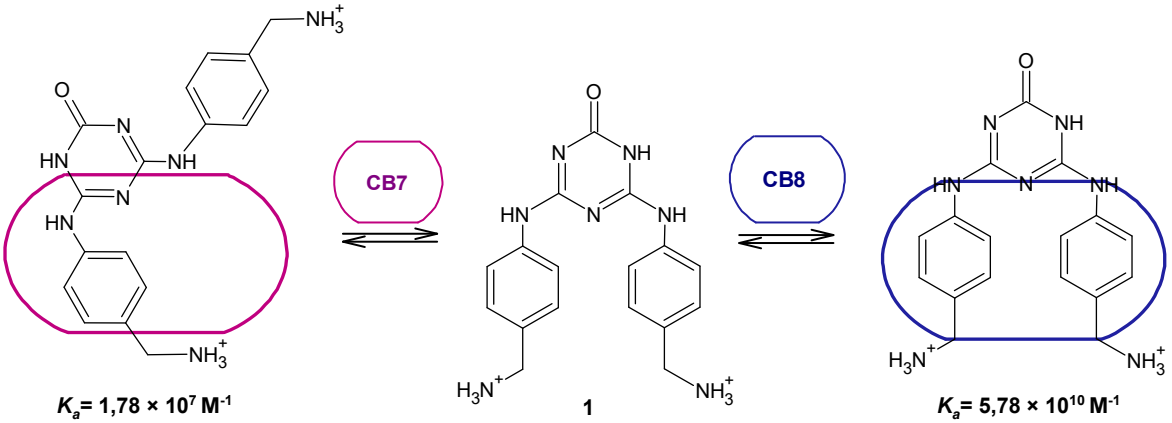
Obrázek 8 Schéma uvolňování tetrahydrofuranu z cucurbit[6]urilu a sodných iontů

3.1.2 Cucurbit[*n*]urily jako hlavní komponenty samo-reorganizujících se systémů

Cucurbit[*n*]urily jsou díky svým vlastnostem ideálními komponentami pro vznik komplexu samo-reorganizací. Takovými vlastnostmi jsou především vysoká afinita a selektivita vůči různým hostům, vysoká bariéra průchodu portálem CB*n* pro některé hosty, schopnost tvořit ion–dipólové interakce s kationty, vodíkové můstky, nebo hydrofobní interakce.[21] Isaac a jeho skupina popsali v roce 2005 samo-skladné chování CB6, CB7 a CB8 s různými hosty. U vzniklých komplexů určili vazebné konstanty K_a. Hodnoty K_a se pohybovaly v rozmezí 10^2–10^{12} M^{-1}.[12,21]

U ligandu **1** dochází k 3250× pevnější vazbě s CB8 než s CB7 (Obrázek 9).[12]

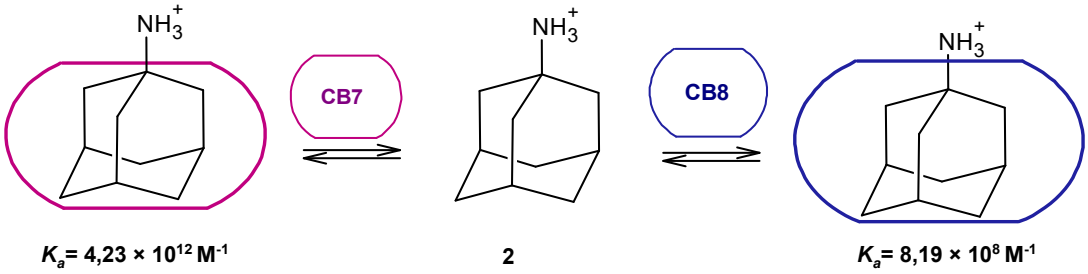
$$\frac{K_a\,(CB[8])}{K_a\,(CB[7])} = \frac{5{,}78 \cdot 10^{10} M^{-1}}{1{,}78 \cdot 10^{7} M^{-1}} = 3{,}25 \cdot 10^{3}$$



Obrázek 9 Komplex derivátu melaninu **1** s cucurbit[7]urilem a cucurbit[8]urilem

Host **2** se zase lépe (5150×) váže do kyvety CB7 díky vhodné velikosti a tvaru. Navíc, amoniové kationty u ligandu interagují s portálem hostitele pomocí elektrostatických interakcí (Obrázek 10).[12]

$$\frac{K_a\,(CB[7])}{K_a\,(CB[8])} = \frac{4{,}23 \cdot 10^{12} M^{-1}}{8{,}19 \cdot 10^{8} M^{-1}} = 5{,}15 \cdot 10^{3}$$



Obrázek 10 Komplex substituovaného adamantanu **2** s cucurbit[7]urilem a cucurbit[8]urilem

3.1.3 Čtyřkomponentní systém s heteroditopickým ligandem

Později, v roce 2005, Isaac a jeho skupina popsali systém se čtyřmi komponentami a jeho dynamické chování.[22] Systém se skládal z hostitelských molekul CB6, CB7 a jako hosté byli použiti 1,4-diaminocyklohexan (**3**) a heteroditopický ligand **4** (obsahující adamantylové a alkylové vazebné místo).

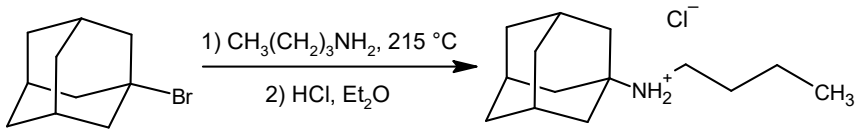


Schéma 3 Syntéza ligandu **4R1**

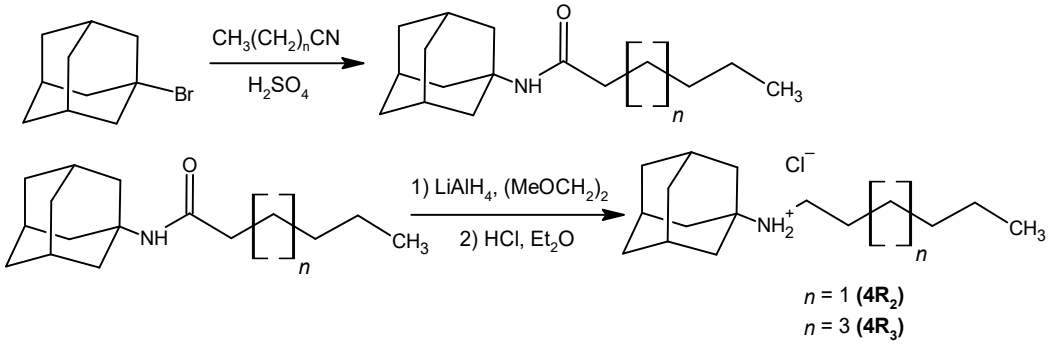
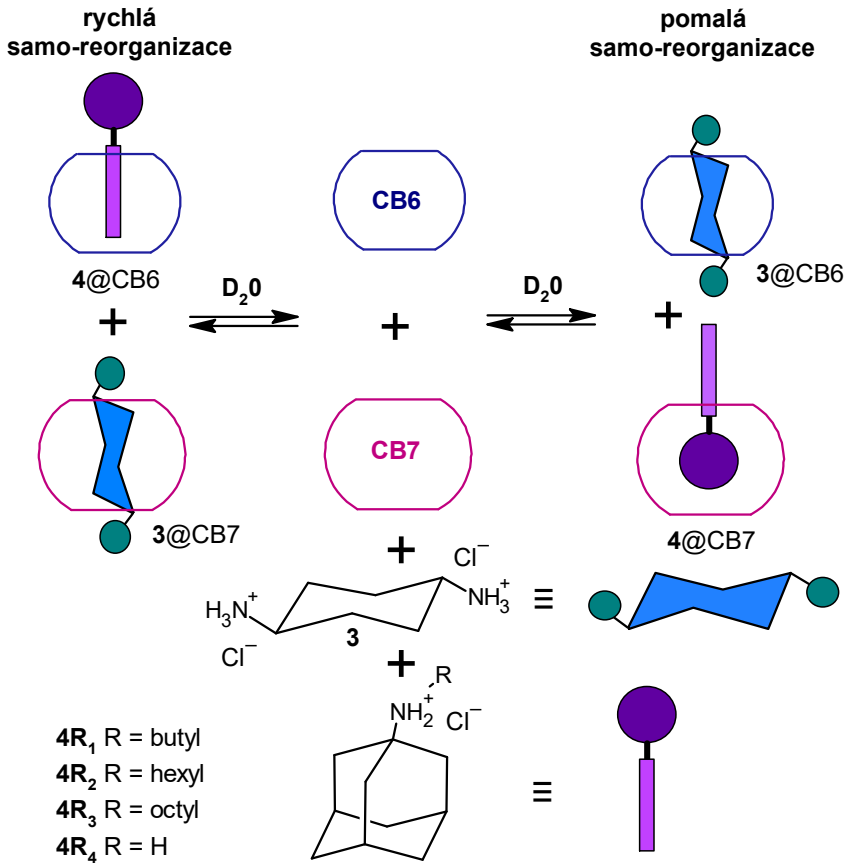


Schéma 4 Syntéza ligandů **4R2** a **4R3**

Po smíchání ligandů **4R1** a **3** s makrocykly CB6 a CB7, rozpuštěných v D_2O, dochází k rychlému vzniku komplexů **4R1**@CB6 a **3**@CB7 (Obrázek 11). Jelikož má CB7 větší průměr portálu než CB6, vykazuje vyšší hodnotu rychlostní konstanty *k* než CB6 a vytvoří komplex s **3** rychleji, CB6 s **4R1**. Vytváří se komplex **3**@CB7 kvůli rychlejší reorganizaci. Díky alkylové skupině ligandu **4R1** se hned vytvoří i komplex **4R1**@CB6.

Po 56 dnech se pomalu ustavuje termodynamická rovnováha systému a vznikají komplexy **3**@CB6 a **4R1**@CB7. Disociační rychlostní konstanta k_d komplexu **3**@CB7 je nižší, proto dochází k opouštění kavity ligandem **3** pomaleji a komplex **4R1**@CB7 vzniká opožděně.

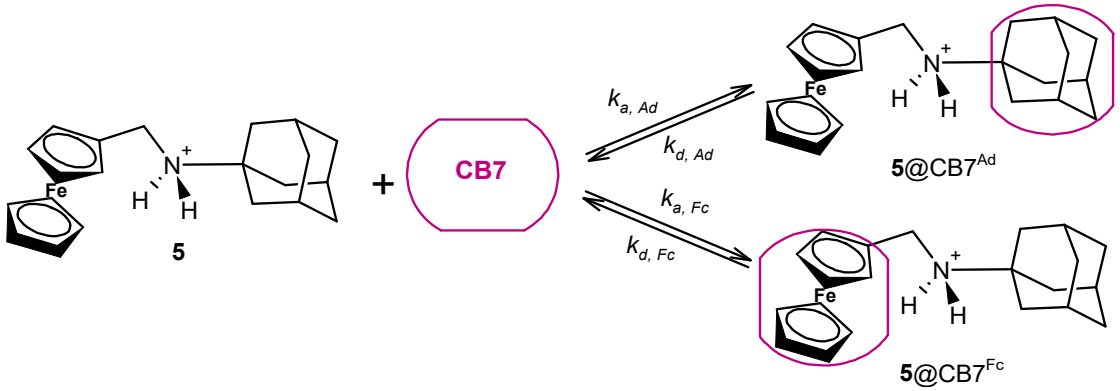


Obrázek 11 Kinetická a termodynamická samo-reorganizace

Při použití hosta **4R4** po smíchání s hostem **3**, CB6 a CB7 dochází k rychlému vzniku komplexu **4R4**@CB7, CB6 a **3** spolu interagují o poznání pomaleji. U hostů s delším alkylovým substituentem (**4R2** a **4R3**) se rychle přemění menší část systému než u předchozích situací. U všech použitých hostů (**4R2**, **4R3**, **4R4**) však stále dochází k pomalé přeměně většiny systému na termodynamicky rovnovážnou směs.

3.1.4 Systém s 1 heteroditopickým ligandem

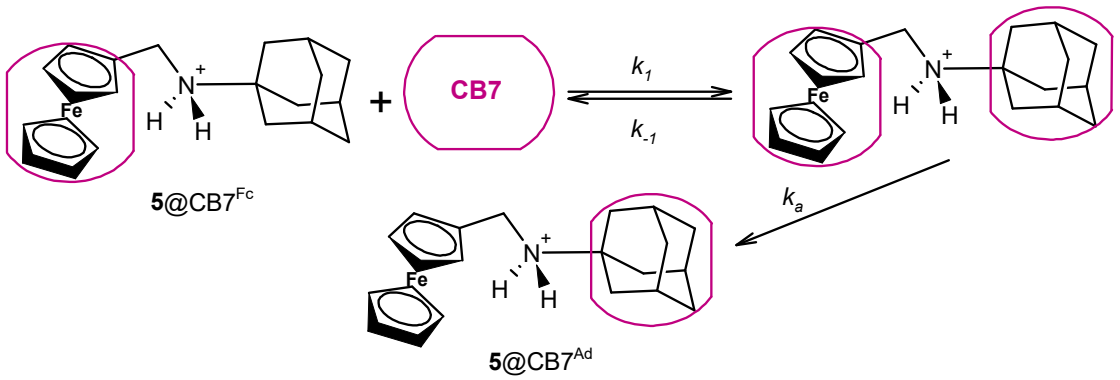
Kaifer a jeho spolupracovníci popsali heteroditopický ligand **5** a jemu podobné ligandy s dvěma různými vazebnými místy (ferrocenmethylové a adamantylové) a jejich interakci s CB7.[23] Při smíchání CB7 a ligandu **5** dochází ke vzniku obou možných komplexů, tedy **5**@CB7^{Ad} a **5**@CB7^{Fc} (Obrázek 12). Komponenty v obou vzniklých komplexech jsou vázány silně, avšak tato směs není termodynamicky stabilní. Cucurbit[7]urilem preferovaný je komplex **5**@CB7^{Ad}, a proto jeho koncentrace roste s časem, zatímco koncentrace komplexu **5**@CB7^{Fc} klesá**.** Systém plyne pomalu do termodynamické rovnováhy.



Obrázek 12 Reorganizace heteroditopického ligandu **5** a cucurbit[7]urilu

Při nadbytku CB7 dochází k navázání přebývajících CB7 na vzniklé komplexy. Vzniká tzv. meziprodukt s dvěma navázanými jednotkami CB7 na ferrocenmethylovém i adamantylovém místě. Vzniklý meziprodukt působí na celkovou reakční rychlost katalyticky – celková rychlost přeměny systému se zvyšuje s koncentrací CB7.

Tato katalytická povaha meziproduktu může být způsobena elektrostatickým odpuzováním dvou hostitelských molekul CB7, což usnadňuje disociaci meziproduktu. Ztrátou jedné z navázaných jednotek CB7 je získán buď počáteční komplex **5**@CB7^{Fc}, nebo komplex **5**@CB7^{Ad}, který je cucurbit[7]urilem preferovaný díky vyšší stabilitě (Obrázek 13).



Obrázek 13 Reorganizace heteroditopického ligandu **5** s nadbytkem cucurbit[7]urilu

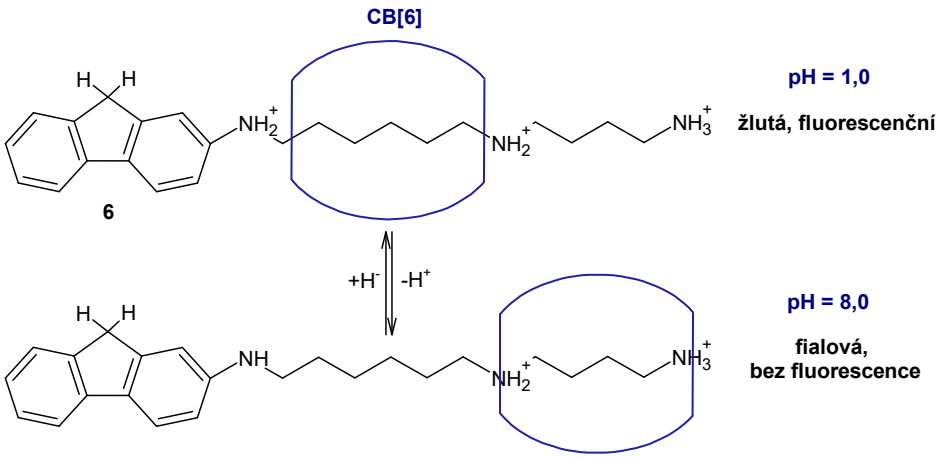
3.2 Další aplikace komplexů s cucurbit[*n*]urily

3.2.1 Molekulární spínač

Kromě tvorby samo-skladných systémů se CB*n* využívají pro tvorbu molekulárních spínačů. Tyto molekulární spínače mohou existovat ve 2 stabilních stavech a mezi těmito stavy být reverzibilně „přepínány“ pomocí různých vnějších stimulů, například změnou pH.[12]

Zajímavý systém tohoto typu připravil v roce 2000 Kim a jeho kolegové.[24] Jako ligand (Obrázek 13, látka **6**) použili fluoren s alkylovým substituentem a třemi aminovými

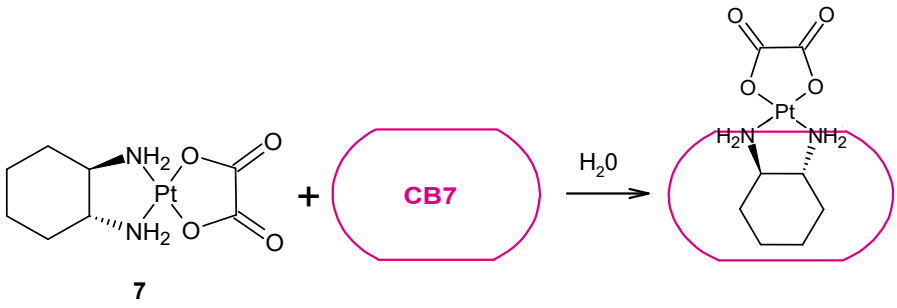
skupinami. Při pH = 1,0 je CB6 navázaný na diaminohexanovou část řetězce, zatímco při pH = 8,0 se CB6 přesune na diaminobutanovou část (Obrázek 14). Změna vazebného místa CB6 byla lehce detekovatelná díky změně barvy a fluorescence. Při pH = 4,4 jsou v roztoku společně přítomny oba typy komplexů, k reorganizaci systému pouze na jeden typ komplexu dochází pomalu v měřitelném čase změnou pH.



Obrázek 14 Cucurbit[6]uril a molekulární spínač

3.2.2 Nosič protirakovinných léčiv

Další potenciální aplikací CB*n* jsou nosiče látek ve farmacii.[12] Kim a jeho skupina v roce 2005 navrhli systém obsahující CB7 a protirakovinnou látku na bázi platiny – oxaliplatinu (**7**).[25] Přidáním ekvivalentního množství oxaliplatiny (**7**) k CB7 ve vodě vzniká komplex oxaliplatiny a CB7 (Obrázek 15). Zatímco samostatná oxaliplatina, rozpuštěná ve vodě, vydrží stabilní 6 hodin, v komplexu s CB7 se zvýší její stabilita až na rok. Navíc, toto zakomplexování látky **7** do CB7 může snižovat nežádoucí vedlejší účinky způsobené vazbou platiny na proteiny.[12,25]



Obrázek 15 Cucurbit[7]uril jako nosič protirakovinných látek

Jinými zajímavými aplikacemi CB*n* jsou potom systémy s alosterickou regulací, či příprava molekulárních strojků.[12,26,27,28]

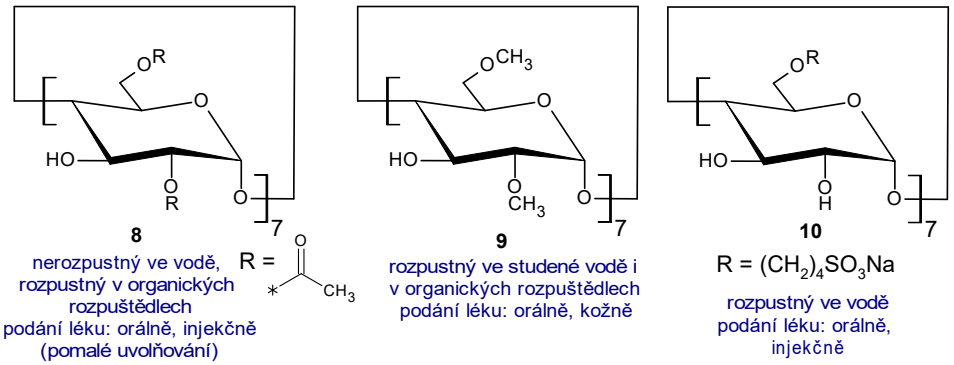
3.3 Aplikace cyklodextrinů a jejich derivátů

3.3.1 Farmacie

Cyklodextriny jsou ve velké míře využívány ve farmacii, jelikož jsou dobře rozpustné ve vodě. Byly připraveny různé deriváty (modifikované CD) pro zlepšení fyzikálně-chemických vlastností přírodních CD. Tyto deriváty se dělí na hydrofilní, hydrofobní a iontové. Jsou využitelné jako nosiče léčiv s řízenou rychlostí uvolňování léku.[29]

3.3.1.1 Hydrofobní deriváty CD

Mezi hydrofobní deriváty cyklodextrinů jsou řazeny peralkylované a peracetylované deriváty, například TA-β-CD, tedy triacetyl-β-cyklodextrin (**8,** Obrázek 16). Deriváty tohoto typu mají sníženou rozpustnost ve vodě. Toho může být využito pro pomalejší uvolňování ve vodě rozpustných léků z kavity CD.[29]



Obrázek 16 Vybraní zástupci derivátů cyklodextrinů

3.3.1.2 Hydrofilní deriváty CD

Mezi hydrofilní deriváty se řadí methylované či hydroxyalkylované CD (například DM-β-CD, strukturně heptakis(2,6-di-O-methyl)-β-cyklodextrin)) (látka **9**). Zlepšují rozpustnost léku i biodostupnost špatně rozpustných látek.[29]

3.3.1.3 Iontové deriváty CD

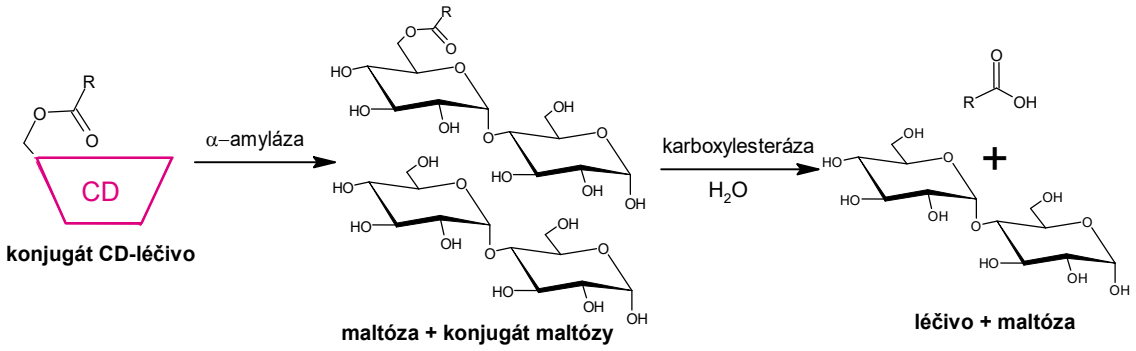
Zajímavý iontový zástupce je komerčně používaný Captisol (**10**, SBE7-β-CD, celým názvem sulfobutylether(7)-β-cyklodextrin), kde číslo 7 značí počet substituentů na CD. Používá se v parenterálních přípravcích, protože je velmi dobře rozpustný ve vodě a je méně toxický než všechny ostatní sulfobutylether-β-cyklodextrinové deriváty.[29]

Přípravků, využívajících cyklodextriny, je na trhu dostupné velké množství. Uvedeny jsou proto jen některé z nich. Lék Limaprost (OP-1206-α-CD) je vyráběný v Japonsku a podávaný v tabletách pod názvem Opalmon.[29] Je používán k léčbě bolesti dolní části zad, zhoršené citlivosti v nohou a poruch chůze spojených se získanou lumbální spinální stenózou.[30] Dalším příkladem může být Pansporin T (Cefotiam-hexetil-hydrochlorid-α-CD), který je také ve formě tablet a pochází z Japonska.[29] Používá se jako proléčivo pro Cefotiam a jako antibiotikum.[31]

3.3.1.4 Konjugáty s CD

Kromě výroby derivátů CD se vyrábí i jejich konjugáty. Konjugáty s CD jsou léčiva kovalentně vázaná k CD. Mezi hydroxylovou skupinou CD a karboxylovou skupinou léčiva vzniká zpravidla esterová vazba. Proto jsou vhodná léčiva obsahující karboxylovou skupinu. CD je vhodným makrocyklem pro konjugaci díky své fyzikální a chemické stabilitě, rozpustnosti a biokompatibilitě. Konjugáty s CD slouží k řízenému dodání léku do tlustého střeva, navíc lze časově řídit jeho uvolňování z konjugátu. Nemocí tlustého střeva existuje hodně (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, či kolorektální karcinom), proto je výzkumům v této oblasti věnováno mnoho pozornosti.[29,32]

K uvolnění léčiva v tlustém střevě dochází pomocí α-amylázy, jejímž působením vznikají z konjugátu s CD, konjugát maltózy a maltóza. Esterový konjugát je hydrolyzován karboxylesterázou. Dochází k enzymatické degradaci a uvolnění léčiva.[32]



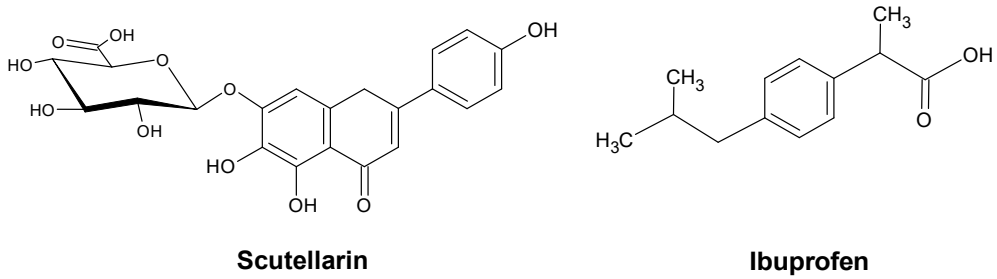
Obrázek 17 Uvolnění léčiva (RCOOH) z konjugátu s cyklodextrinem v tlustém střevě

Konjugáty s CD jsou tvořeny převážně s nesteroidními antiflogistiky, protirakovinnými léky, nukleovými kyselinami, či peptidovými a proteinovými léčivy.[29]

Tyto konjugáty s CD jsou ve stadiu výzkumu či testování.[32] Lék Scutellarin (Obrázek 18), je potenciálním protirakovinným léčivem s využitím konjugátu s β-CD. Tento konjugát

se Scutellarinem vykazuje vyšší protinádorovou aktivitu na buňkách lidské rakoviny tlustého střeva než lék samotný.[33]

Konjugát β-CD s Ibuprofenem (antiflogistikum) (Obrázek 18) vykazuje rychlou hydrolýzu konjugátu a uvolňování léčiva v místě tlustého střeva.[34]



Scutellarin **Ibuprofen**

Obrázek 18 Struktura vybraných léčiv používaných pro tvorbu konjugátů s cyklodextriny

3.3.2 Potravinářství

3.3.2.1 Stabilizace výrobou prášku

Pro využití v potravinářství jsou běžně dostupné chuťové přísady na bázi jablka, citrusových plodů a švestky, či koření (skořice, česnek a zázvor) komplexované uvnitř CD. Vyskytují se zejména ve sladkostech a žvýkačkách. Výhodou této komplexace senzoricky aktivních látek s CD jsou hlavně vysoká stabilita chuti pří vysokoteplotním zpracování, či dlouhá výdrž chuti po zpracování. Nevýhodou může být menší množství chuti, než se očekává před zpracováním potraviny.[35]

3.3.2.2 Modifikace chuti

Modifikace chuti pomocí komplexace s CD slouží především ke snížení trpké a hořké chuti z čajových nápojů a extraktů z čajových lístků. Příkladem může být katechin obsažený v zeleném čaji. Katechin má spoustu výhod (snižuje hladinu cholesterolu, je antioxidantem, má antihyperglykemické účinky), a díky přidání β-CD se jeho nepříjemná hořkost a trpkost snižuje.[35]

3.3.2.3 Antioxidační účinky, stabilizace, a zvýšení biodostupnosti

Řada vitamínů, pigmentů a dalších aktivních látek je nestabilní a velmi lehce se poškodí vlivem vnějších podmínek. Tomu se dá zabránit komplexací s CD. Příkladem nestabilních pigmentů jsou přírodní barviva, z vitaminů to jsou vitamíny C a E.[35]

3.3.2.4 Rozpuštění jinak nerozpustných látek

Jednou z hlavních oblastí využití CD je zvýšení rozpustnosti nerozpustných látek. Toho se využívá jednak ve farmacii, jednak v potravinářství. Kupříkladu, flavonoidy a izoflavony jsou dobře rozpustné v komplexu s β-CD a γ-CD.[35]

3.3.3 Kosmetický průmysl

V kosmetickém průmyslu se CD využívají u dlouhotrvajících parfémů a krémů pro pomalé uvolňování vůně. Dále se používají u deodorantů, kdy zabraňují pachům ulpívat na povrchu oblečení. U šamponů a umývacích gelů, obsahujících extrakt z cypřišového oleje (Hinokitiol), se zase uplatňuje schopnost CD stabilizovat tento extrakt, který lehce podléhá oxidaci.[35]

3.3.4 Ostatní využití CD

Dále se CD používají v textilním průmyslu u spodního prádla a ponožek s antibakteriálními vlastnostmi (opět komplex CD s Hinokitiolem), anebo pro alergiky a osoby se suchou pokožkou.[35]

Cyklodextriny se využívají i pro tvorbu disperzních systémů (polymerní systémy – mikročástice, nanočástice a lipidové systémy – emulze a liposomy) pro snížení toxicity léčiva či zvýšení jeho účinnosti.[35]

Studovány jsou i polymerní hydrogely, obsahující cyklodextriny, využívané pro řízené uvolňování léků. Využívá se zde opět nižší toxicity a vyšší efektivity komplexací s CD. V budoucnu by takové systémy mohly sloužit k léčbě rakoviny. Možným využitím je i sorpce látek znečišťujících životní prostředí na hydrogely obsahující CD.[36,37]

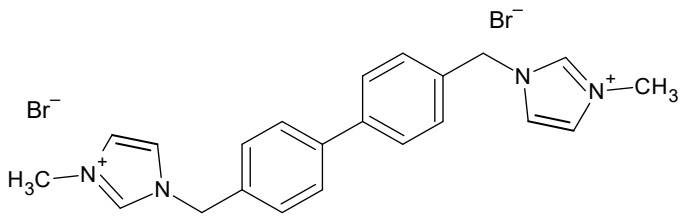
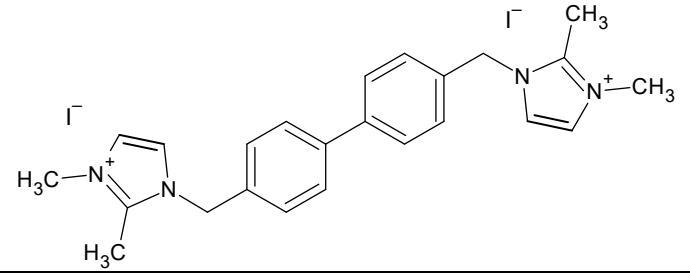
4 HOSTUJÍCÍ LÁTKY POUŽITÉ V TÉTO PRÁCI

Hosty použité v této bakalářské práci připravila Ing. Petra Branná, Ph.D.[13] Hosty jsou tritopické imidazoliové soli s bifenylovým skeletem v centrální části. Jejich struktury jsou zobrazeny v **Tabulce 1 a 2.**

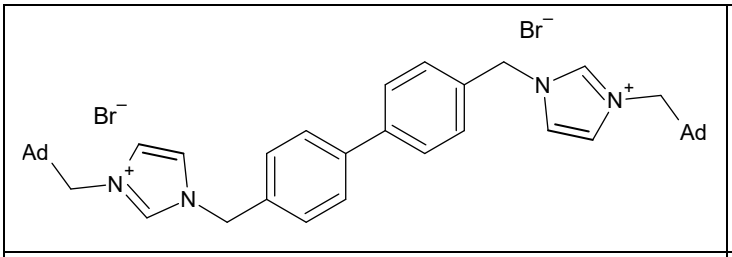
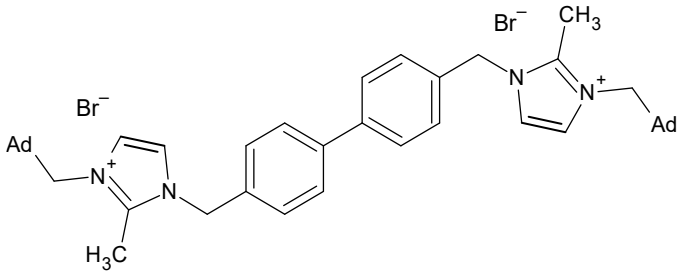
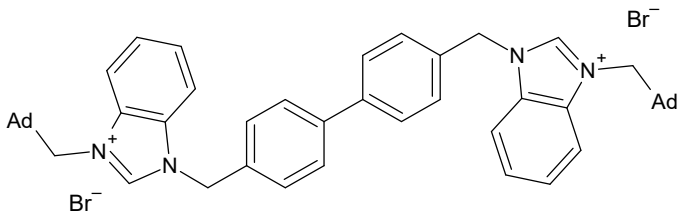
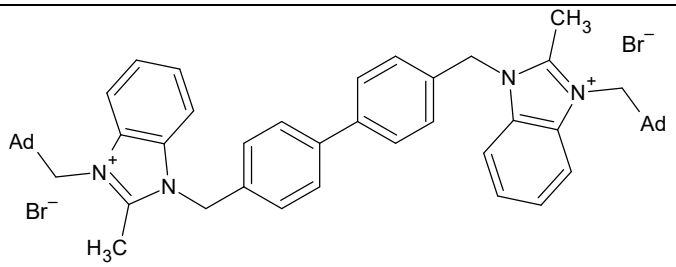
Jak bifenylové deriváty, tak 1-adamantylové substituenty umožňují vznik supramolekulárních komplexů s cucurbit[*n*]urily nebo s cyklodextriny.[11,13] Tyto molekuly hostů vytváří s CD a CB*n* pseudorotaxany či rotaxany. Pseudorotaxany jsou struktury složené z makrocyklu hostitele volně navlečeném na lineární molekule hosta. Molekula hosta nemá dostatečně stericky objemné skupiny na to, aby se makrocyklus hostitele nevyvlékl z molekuly hosta. Rotaxany naopak tyto dostatečně stericky objemné skupiny obsahují a molekuly hosta a hostitele jsou tak k sobě poutány mechanickou vazbou. Hosté **A3** a **A4** jsou kvůli benzenovému jádru navázanému na imidazoliu stericky náročnější oproti hostům **A1** a **A2**.[13]

Jako donory jsou v této práci nazvány ligandy, které na sobě mají navázaný CB7, který později poskytnou molekule akceptoru. Sledována je právě tato výměna CB7 mezi donorem a akceptorem (**Tabulka 1, 2**).

Tabulka 1 Struktura imidazoliových donorů

	**D1**
	**D2**

Tabulka 2 Struktura imidazoliových akceptorů

	**A1**
	**A2**
	**A3**
	**A4**

Postup přípravy hostů je znázorněn na Schématu 5. 4,4´-Bis(brommethyl)bifenyl byl reakcí s (benz)imidazolem postupně dvakrát kvarternizován pomocí alkylačních činidel v toluenu za vyšších teplot. Reakcí byly připraveny ligandy **D1**, **A1**–**A4** (Schéma 5). Při přípravě ligandu **D2** byl nejprve dvojnásobnou substitucí (benz)imidazolem v DMF získán meziprodukt **M2**, který byl poté dvakrát kvarternizován v čistém jodmethanu, čímž byl připraven ligand **D2**.[13]

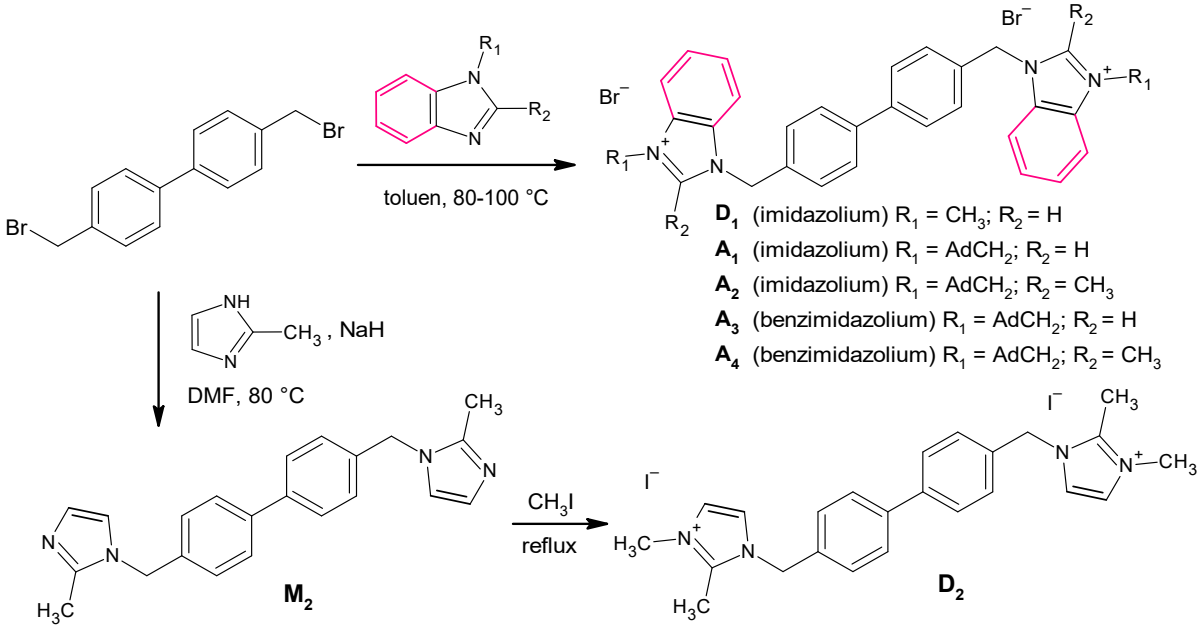
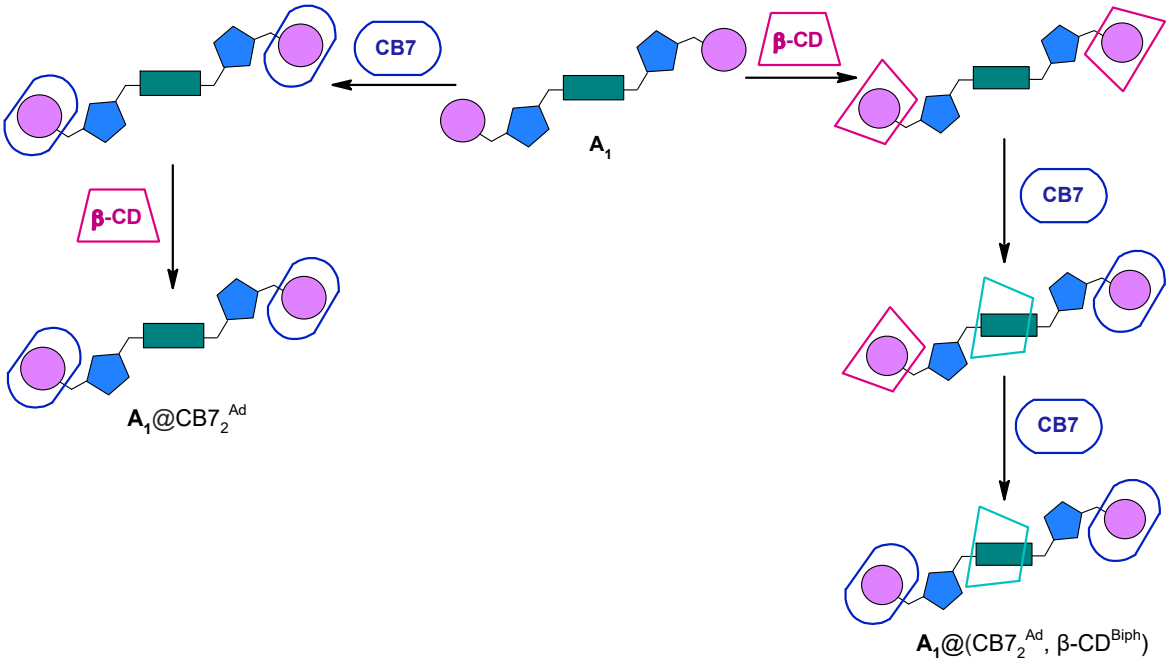


Schéma 5 Příprava imidazoliových ligandů

Ligandy mají odlišné substituenty R_1 a R_2. Benzenová jádra navázaná na imidazoliové jádro jsou přítomna u ligandů **A3** a **A4**, u ligandů **A1** a **A2**, nikoliv – proto jsou znázorněna barevně.

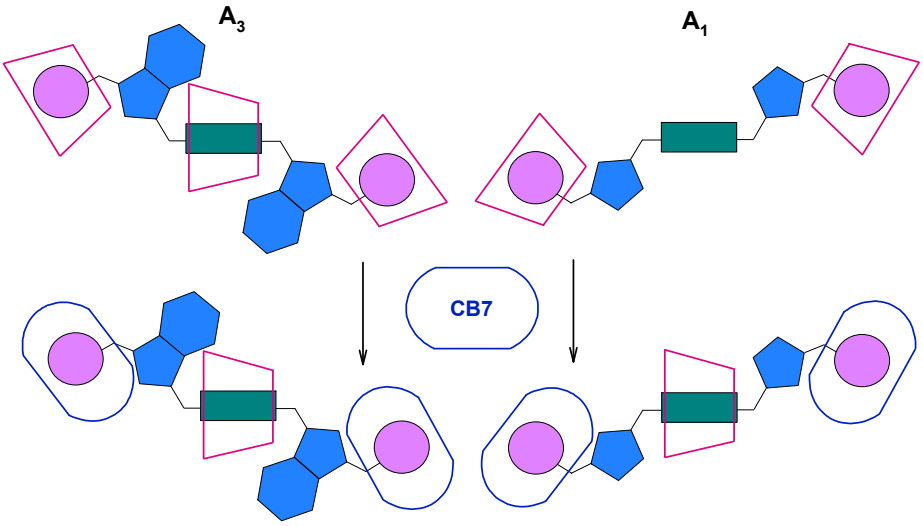
Zajímavé chování prokázaly ligandy **A1** a **A3**. Ligand **A1** při smíchání s β-CD vytváří komplex **A1**@β-CD_2^{Ad} s dvěma β-CD makrocykly navázanými na adamantylových vazebných místech. Při přidávání CB7 dochází k uvolňování obou β-CD z konců ligandu a zároveň nahrazování jednotkami CB7. Jeden z těchto β-CD se váže na bifenylové místo, kde je uzavřen dvěma CB7 (β-CD se nemůže vysmeknout), a vzniká tak rotaxanový komplex **A1**@($CB7_2^{Ad}$, $\beta\text{-CD}^{Biph}$). Navíc, jak už bylo řečeno, CB*n* a CD se spolu přitahují vodíkovými vazbami, což je další důvod, proč je zde β-CD vázán pevně.[13]

Naopak při přípravě komplexu **A1**@$CB7_2^{Ad}$ a jeho následném smíchání s nadbytkem β-CD se v reálném čase β-CD vůbec na ligand nenaváže a konečným komplexem je zde **A1**@$CB7_2^{Ad}$. Makrocykly CB7, vázané na koncových adamantanových místech, jsou pro β-CD nepřekonatelnou překážkou ve vazbě na centrální vazebné místo ligandu (Obrázek 19).[13]



Obrázek 19 Rozdílné chování ligandu **A1** s CB7 a β-CD

Ligand **A3** na rozdíl od **A1** vytváří rotaxan hned po smíchání s β-CD v přebytku 3:1. Jeden β-CD se pevně, v režimu pomalé výměny, váže na centrální bifenylové vazebné místo. Zbylé dva β-CD se navážou na krajní adamantylová místa, naopak v režimu rychlé výměny, a tyto terminálně vázané jednotky β-CD jsou po přidání CB7 nahrazeny. Vzniká komplex **A3**@(CB7$_2^{Ad}$, β-CD^{Biph}) (Obrázek 20).[13]



Obrázek 20 Rozdílné chování tritopických ligandů **A1** a **A3** s β-CD a CB7

Všechny dosud popsané reorganizace jsou však termodynamicky řízené, tedy pozorované systémy se již nachází v termodynamické rovnováze. Při předběžných experimentech se ukázalo, že když se CB7 přidá nikoliv samotný, ale v podobě komplexu s ligandem

napodobujícím centrální vazebné místo ligandů **A_1–A_4**, nastává v tomto multikomponentním systému pomalá reorganizace a tuto reorganizaci systému lze sledovat v čase. Cílem této bakalářské práce je zjistit závislost počáteční rychlosti reorganizace systému na koncentraci CD a pro různé kombinace ligandů.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A CHEMIKÁLIE

^{1}H NMR spektra směsí ligandů s makrocykly byla měřena pomocí spektrometru JEOL ECZ400 při frekvenci 399,79 MHz. Před studiem vývoje systému bylo vždy změřeno spektrum s CD a molekulou akceptoru. Toto probíhalo při 30 °C.

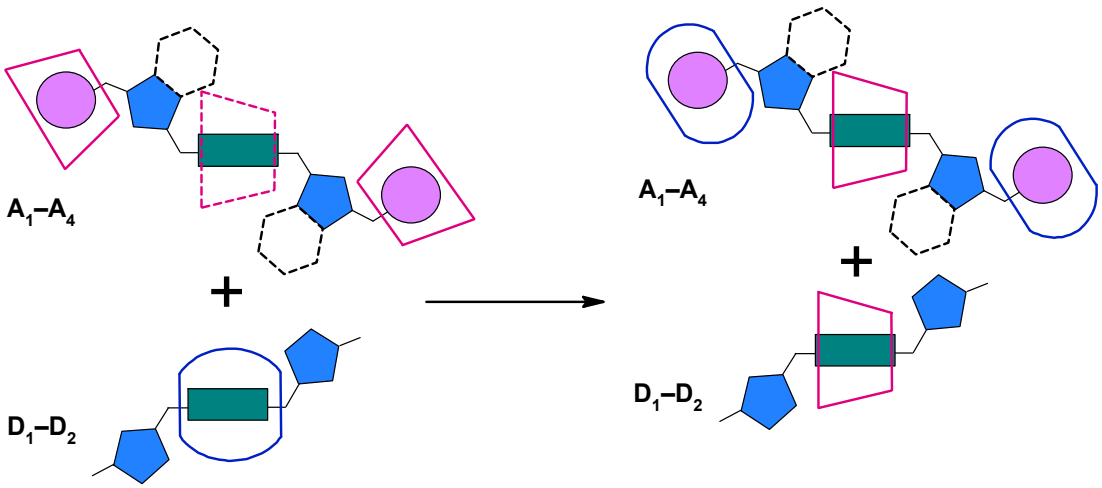
Systémy byly studovány v D_2O při 15 °C. Vývoj systémů byl sledován po dobu 12 hodin, kdy ve dvacetiminutových intervalech byla měřena spektra. Vzhledem k relativně nízké koncentraci látek ve vzorku byla spektra měřena s využitím 16 skenů, relaxační doba byla nastavena na 5 s. Pro každou směs bylo takto změřeno 36 spekter.

Použité rozpouštědlo D_2O a makrocyklické hostitelské látky byly získány z komerčních zdrojů a byly používány bez úprav. Bis(benz)imidazoliové soli byli získány ze zásob výzkumné skupiny (Petra Branná, T15721).

6 VYHODNOCENÍ

6.1 Popis zkoumaného systému

Vyhodnocovaný systém obsahoval β-CD, CB7, donor a akceptor. Rozpouštědlem byla deuterovaná voda. Jako první byl připraven komplex akceptoru s dvěma/třemi navázanými β-CD. Ligandy **A1** a **A2** vytvářejí komplex s dvěma makrocykly β-CD na adamantylových místech v režimu rychlé výměny. Ligandy **A3** a **A4** (s benzimidazoliem) tvoří komplex s třemi vázanými makrocykly β-CD, z nichž je jeden vázaný na bifenylovém místě v režimu pomalé výměny, zbylé dva CD jsou navázány na adamantylových místech v režimu rychlé výměny. Zvlášť byl připraven komplex donoru s makrocyklem CB7, vázaným na bifenylovém místě. Po smíchání těchto dvou směsí dochází k výměně CB7 mezi akceptorem a donorem (Obrázek 21). Akceptorem je ligand, přijímající CB7, poskytnutý donorem. Vzniká rotaxanový komplex **A1–4**@(CB7$_2^{Ad}$, CD^{Biph}), komplex **D1–2**@CD^{Biph} a v případě nadbytku CD v systému (více než 2 ekvivalenty), vznikají i volné makrocykly CD.



Obrázek 21 Schéma zkoumaného systému

6.2 Popis provedení experimentu

Navážené množství β-CD bylo rozpuštěno v 1,2 cm^3 D_2O. Z roztoku bylo odebráno 0,6 cm^3 a přidáno do vialky k A. Z toho bylo do kyvety odpipetováno 0,5 cm^3 roztoku. Při prvním experimentu byl β-CD místo rozpouštění přímo nasypán do vialky k A.

Pokud před měřením kinetického experimentu intenzita signálu pro β-CD neodpovídala poměru intenzit signálů, který byl požadován (tedy, poměr β-CD ku A byl nedostatečný), bylo požadované množství β-CD ze zbylého roztoku s D_2O dopipetováno do kyvety a promícháno. Toto je zmíněno v poznámce v tabulkách u každého experimentu.

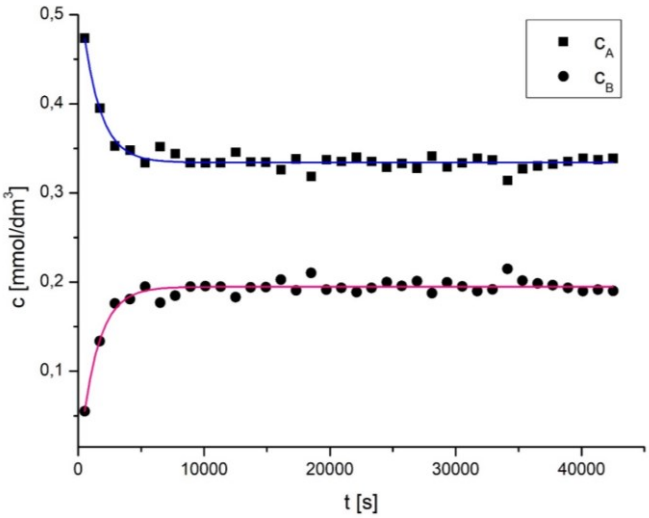
Pro měření kinetického experimentu byl CB7 nasucho smíchán s D. Vialka od CB7 byla 5× postupně propláchnuta 0,3 cm^3 D_2O, a po každém propláchnutí bylo 0,3 cm^3 přidáno ke směsi CB7 a D do objemu 1,5 cm^3. Takto bylo zajištěno kvantitativní převedení CB7 do roztoku s ligandem D. Tento roztok byl v množství 1,25 cm^3 přidán do kyvety s roztokem A + β-CD, směs byla promíchána a bylo spuštěno měření kinetických NMR spekter.

6.3 Výpočet počátečních rychlostí

Tabulka 3 Použité látky, navážky a molární poměry pro první experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A_1	0,850	0,858	1,0	1,0
D_1	1,387	1,404	1,0	-
β-CD	6,242	6,348	5,0	3,7
CB7	3,038	3,010	1,0	0,9

Jako c_A je vždy označená momentální koncentrace komplexu **A_{1-4}**@CD_2^{Ad}(CD^{Biph}) v $mmol/dm^3$, c_B je koncentrace **A_{1-4}**@($CB7_2^{Ad}$, CD^{Biph}).



Obrázek 22 Experiment 1

V této práci nebylo úkolem sestavit exaktní kinetickou rovnici, ale pouze porovnat rychlost reorganizace komplexů v závislosti na jejich struktuře. Proto byla pro výpočet počáteční rychlosti zvolena nejjednodušší funkce (exponenciální úbytek – exponencial decay), která dobře odpovídala experimentálním datům.

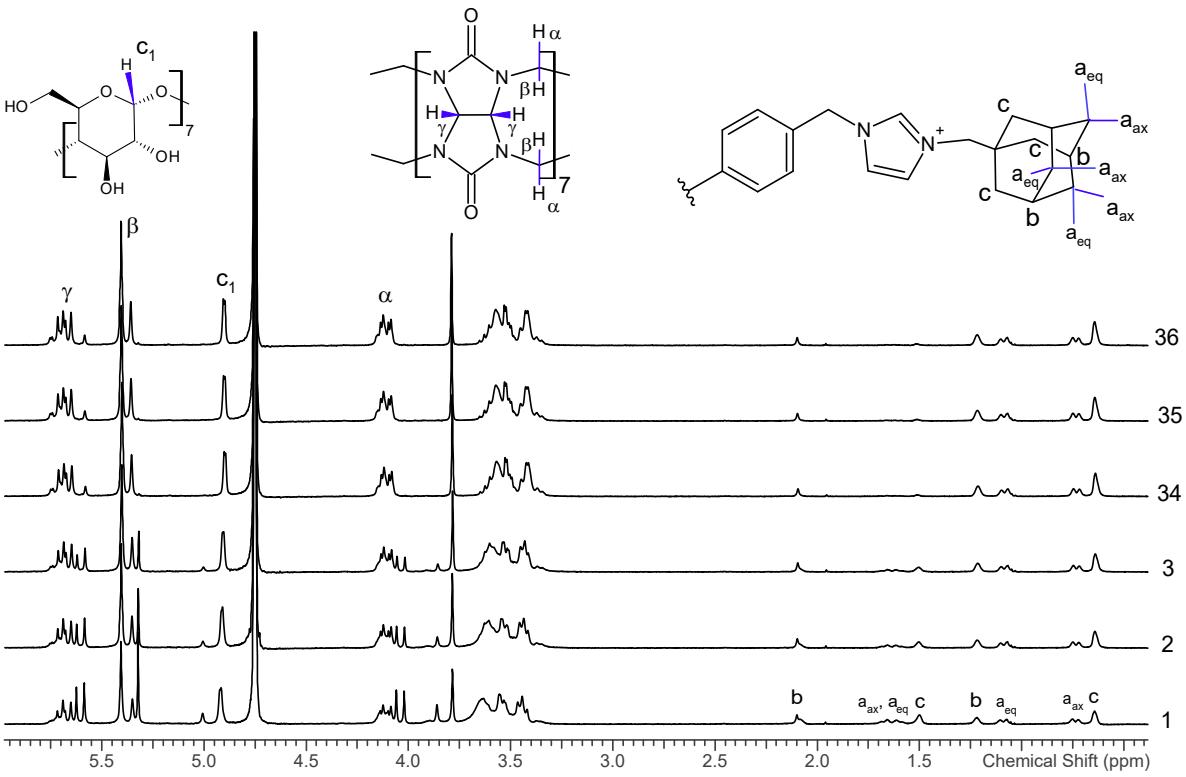
Výpočet počáteční rychlosti výměny pro 1. experiment:

$$c = A1 \cdot e^{\frac{-t}{t1}} + c_0$$

$$\boldsymbol{v_0(1)} = \frac{dc}{dt} = A1 \cdot \frac{1}{-t1} \cdot e^{\frac{-t}{t1}} = -0{,}21 \cdot \frac{1}{-1399{,}69} \cdot e^{\frac{0}{-1399{,}69}} = -0{,}21 \cdot \frac{1}{-1399{,}69} =$$

$$= \boldsymbol{1{,}443 \cdot 10^{-4}\, mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}}$$

A1 je amplituda exponenciální funkce, t1 je časová konstanta a c_0 je posun grafu vůči ose c (koncentrace).



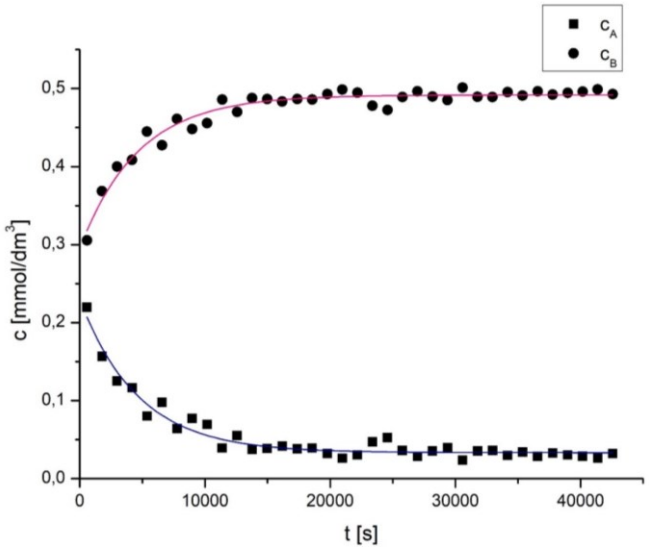
Obrázek 23 Kinetická spektra pro druhý experiment

Spektra na obrázku 23 byla zreferencována vůči residuální HDO v rozpouštědle D_2O (4,75 ppm). Průběžné koncentrace komplexů **A1–4**@$CD_2^{Ad}(CD_3^{Biph})$ a **A1–4**@$(CB7_2^{Ad}, CD^{Biph})$ byly zjištěny integrací signálů s popisem a_{ax}, a_{eq} + c (okolo 1,5 ppm, pro komplex **A1–4**@$CD_{2/3}$) a signálů značených a_{ax} + c (okolo 0,7 ppm pro druhý, vznikající komplex). Tyto hodnoty byly následně vyděleny počtem odpovídajících vodíků v molekule (například, vodíků označených c_1 je v molekule β-CD sedm) a dopočítány průběžné koncentrace těchto dvou komplexů. Tato spektra byla dále použita pro zjištění skutečného molárního poměru použitých látek (konkrétně CB7 jako průměr α, β, a γ signálů v poměru k signálu β-CD, poměr β-CD a akceptoru byl získán ze spektra směsi A+CD před kinetickým měřením).

Pro každou směs bylo měřeno 36 spekter, na obrázku 23 je zobrazeno 1.–3. a 34.–36. spektrum.

Tabulka 4 Použité látky, navážky a molární poměry pro druhý experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A_1	0,850	0,875	1,0	1,0
D_1	1,387	1,347	1,0	-
β-CD	4,994	5,098	2,0	2,0
CB7	3,038	3,064	1,0	2,0
Pozn.: + 47 µl naváženého β-CD rozpuštěného v 1,2 cm^3 D_2O				

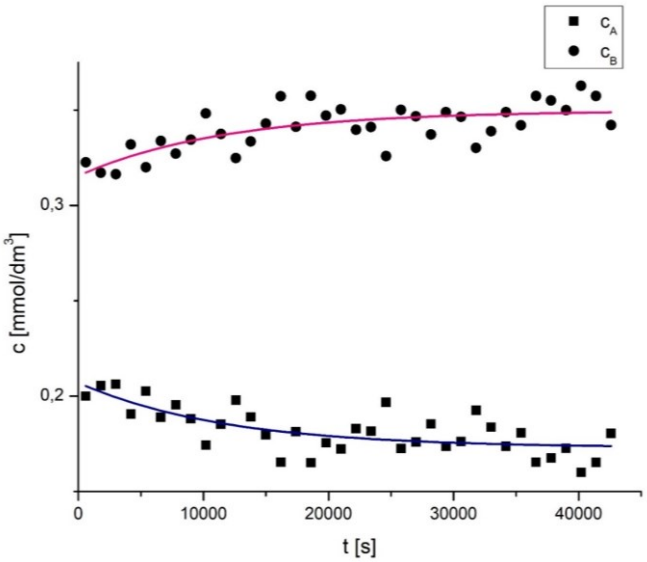


Obrázek 24 Experiment 2

$$v_0(2) = 4,231 \cdot 10^{-5}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}$$

Tabulka 5 Použité látky, navážky a molární poměry pro třetí experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A_1	0,850	0,853	1,0	1,0
D_2	1,722	1,713	1,0	-
β-CD	4,994	5,048	2,0	1,9
CB7	3,038	3,042	1,0	1,6
Pozn.: + 10 µl naváženého β-CD rozpuštěného v 1,2 cm^3 D_2O; **látky se nerozpustily úplně**				

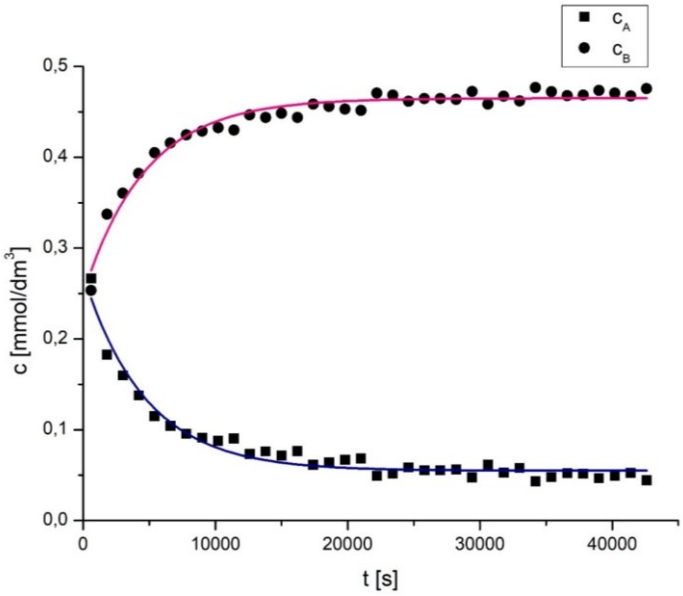


Obrázek 25 Experiment 3

$$v_0(3) = 2,916 \cdot 10^{-6}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}$$

Tabulka 6 Použité látky, navážky a molární poměry pro čtvrtý experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A_2	0,881	0,860	1,0	1,0
D_1	1,387	1,342	1,0	-
β-CD	4,994	5,047	2,0	1,9
CB7	3,038	3,109	1,0	2,0
Pozn.: + 33,6 µl naváženého β-CD rozpuštěného v 1,2 cm^3 D_2O				

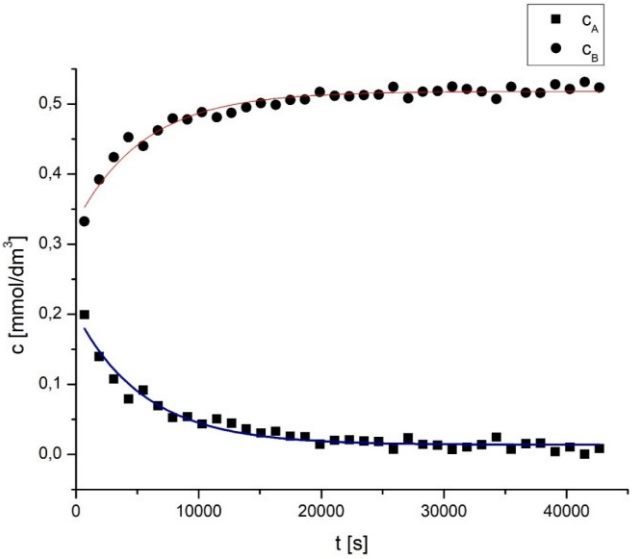


Obrázek 26 Experiment 4

$$v_0(4) = 4,554 \cdot 10^{-5}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}$$

Tabulka 7 Použité látky, navážky a molární poměry pro pátý experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A_3	0,960	0,975	1,0	1,0
D_1	1,387	1,356	1,0	-
β-CD	4,994	4,992	2,0	3,3
CB7	3,038	3,047	1,0	2,6
Pozn.: látky se nerozpustily úplně				

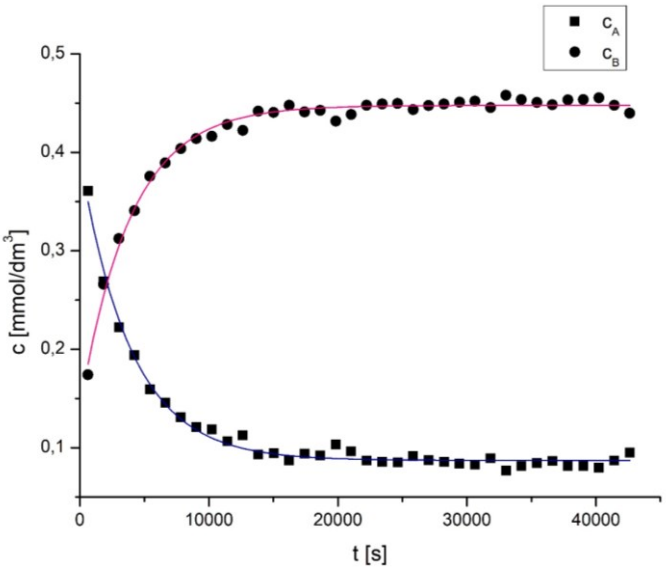


Obrázek 27 Experiment 5

$$v_0(5) = 3,343 \cdot 10^{-5}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}$$

Tabulka 8 Použité látky, navážky a molární poměry pro šestý experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A_4	0,991	1,012	1,0	1,0
D_1	1,387	1,324	1,0	-
β-CD	4,994	5,195	2,0	3,3
CB7	3,038	3,016	1,0	2,7
Pozn.: látky se nerozpustily úplně				



Obrázek 28 Experiment 6

$$v_0(6) = 7,847 \cdot 10^{-5}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}$$

Tabulka 9 Použité látky, navážky a molární poměry pro sedmý experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A_1	0,850	0,836	1,0	1,0
D_1	1,387	1,371	1,0	-
β-CD	3,746	3,770	1,0	1,0
CB7	3,038	3,059	1,0	1,8
Pozn.: + 24 µl naváženého β-CD rozpuštěného v 1,2 cm^3 D_2O				

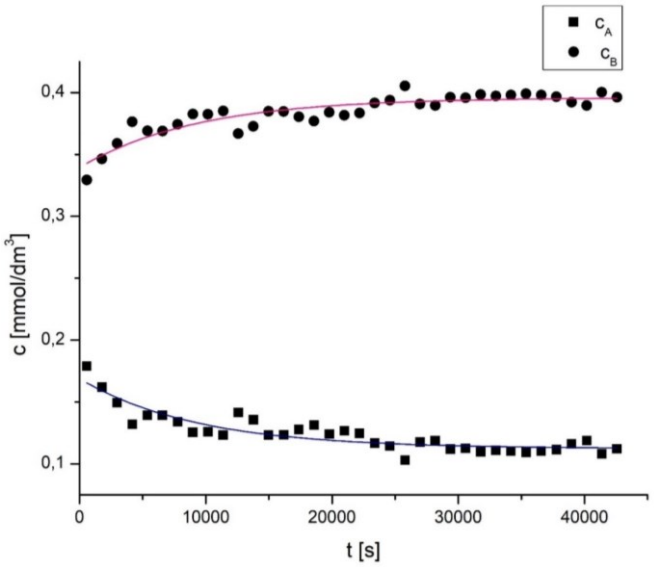
Pro sedmý a osmý experiment byl postup provedení experimentu odlišný. Důvodem odlišnosti postupu bylo jednak snížení odlišnosti koncentrace látek, jednak nemusel být postup rozpuštění látek proveden dvakrát, ale pouze jednou.

Navážené množství β-CD bylo rozpuštěno v 1,8 cm^3 D_2O, z tohoto roztoku bylo odebráno 1,2 cm^3 a přidáno do vialky k ligandu **A_1** a ligand rozpuštěn. Do měřící kyvety bylo odpipetováno 0,5 cm^3.

Pro kinetické měření byl CB7 přisypán k ligandu **D_1**. Tato sypká směs byla rozpuštěna v 3 cm^3 D_2O – opět postupným přidáváním 0,3 cm^3 D_2O (poprvé o 0,1 cm^3 více) do vialky od CB7, a následně odpipetováním 0,3 cm^3 D_2O se zbytky CB7 k sypké směsi CB7 a **D_1**. Do měřící kyvety bylo k původním 0,5 cm^3 přidáno 1,25 cm^3 vzniklého roztoku z 3 cm^3.

U osmého experimentu bylo ke zbylým 0,7 cm^3 roztoku **A_1** a β-CD přisypáno 13,112 mg β-CD, čímž byla koncentrace β-CD v roztoku zvýšena 10×. Do měřící kyvety bylo

odpipetováno 0,5 cm^3. Pro kinetické měření bylo do měřící kyvety k původním 0,5 cm^3 přidáno 1,25 cm^3 roztoku CB7 a **D1**, připraveného v sedmém experimentu.

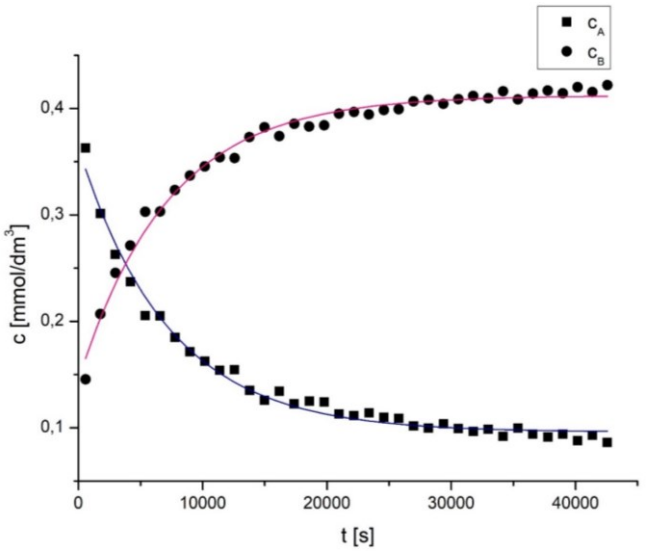


Obrázek 29 Experiment 7

$$v_0(7) = 6,050 \cdot 10^{-6}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}$$

Tabulka 10 Použité látky, navážky a molární poměry pro osmý experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A1	0,850	0,836	1,0	1,0
D1	1,387	1,371	1,0	-
β-CD	13,112	13,112	10,0	10,0
CB7	3,038	3,059	1,0	2,1

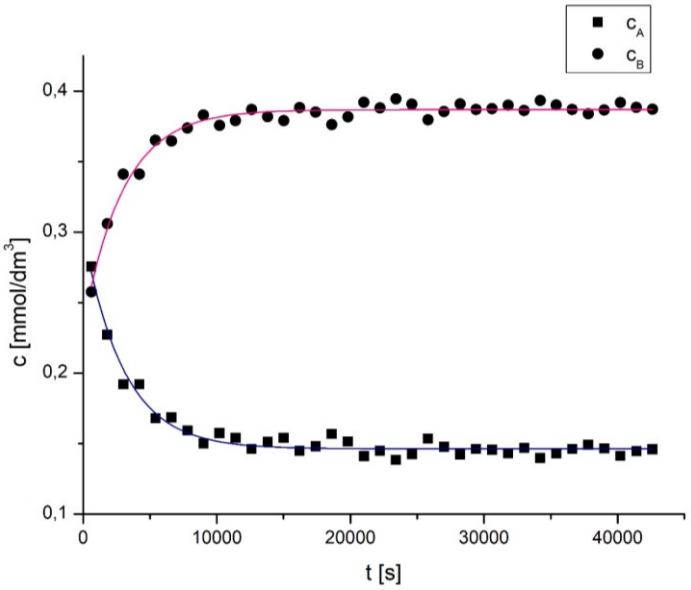


Obrázek 30 Experiment 8

$$v_0(8) = 3,715 \cdot 10^{-5}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}$$

Tabulka 11 Použité látky, navážky a molární poměry pro devátý experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A1	0,850	0,865	1,0	1,0
D1	1,387	1,340	1,0	-
Methyl-β-CD	5,764	5,755	2,0	2,1
CB7	3,198	3,185	1,0	1,8

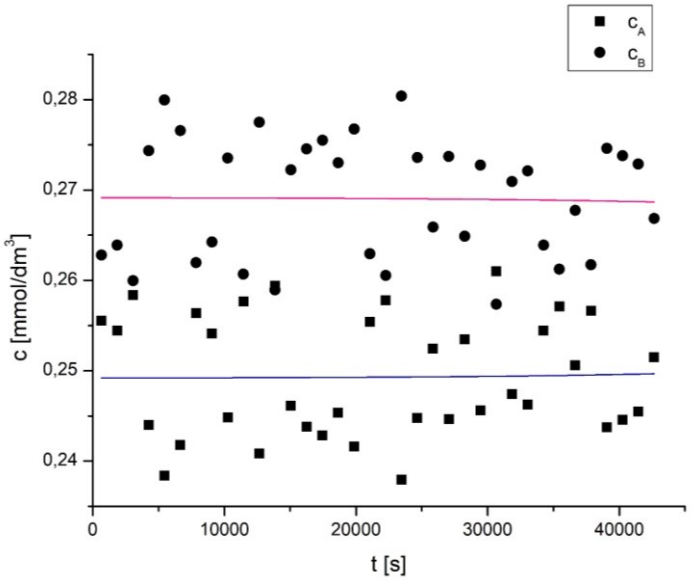


Obrázek 31 Experiment 9

$$v_0(9) = 5,148 \cdot 10^{-5}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}$$

Tabulka 12 Použité látky, navážky a molární poměry pro desátý experiment

látka	navážka [mg]		molární poměr	
	teoretická	skutečná	teoretický	skutečný
A1	0,850	0,850	1,0	1,0
D1	1,387	1,310	1,0	-
(2-hydroxypropyl)-β-CD	6,119	6,210	2,0	2,0
CB7	2,814	2,798	1,0	1,8
Pozn.: + 18,5 µl naváženého β-CD rozpuštěného v 1,2 cm^3 D_2O, **látky se nerozpustily úplně**				



Obrázek 32 Experiment 10

$$\boldsymbol{v_0(10) = -1{,}865 \cdot 10^{-9}\ mmol \cdot s^{-1} \cdot dm^{-3}}$$

Tabulka 13 Celková tabulka pro všechny experimenty

experiment	akceptor	donor	skut. poměr A:β-CD:CB7	v_0 [mmol·s^{-1}·dm^{-3}]	stupeň konverze [%]
1	A_1	D_1	1,0 : 3,7 : 0,9	$1{,}443 \cdot 10^{-4}$	36
2	A_1	D_1	1,0 : 2,0 : 2,0	$4{,}231 \cdot 10^{-5}$	94
3	A_1	D_2	1,0 : 1,9 : 1,6	$2{,}916 \cdot 10^{-6}$	reorganizace ještě probíhala
4	A_2	D_1	1,0 : 1,9 : 2,0	$4{,}554 \cdot 10^{-5}$	91
5	A_3	D_1	1,0 : 3,3 : 2,6	$3{,}343 \cdot 10^{-5}$	99
6	A_4	D_1	1,0 : 3,3 : 2,7	$7{,}847 \cdot 10^{-5}$	84
7	A_1	D_1	1,0 : 1,0 : 1,8	$6{,}050 \cdot 10^{-6}$	78
8	A_1	D_1	1,0 : 10,0 : 2,1	$3{,}715 \cdot 10^{-5}$	82
9[a]	A_1	D_1	1,0 : 2,1 : 1,8	$5{,}148 \cdot 10^{-5}$	73
10[b]	A_1	D_1	1,0 : 2,0 : 1,8	$-1{,}865 \cdot 10^{-9}$	reorganizace neprobíhala
[a] byl použit **methyl-β-CD;** [b] byl použit **(2-hydroxypropyl)-β-CD**					

Stupeň konverze značí, kolik procent směsi se přeměnilo na výsledný komplex. Systém se nachází v termodynamické rovnováze.

ZÁVĚR

Hlavním cílem této práce bylo změřit rychlosti ustanovování termodynamických rovnováh v závislosti na struktuře komponent systémů a koncentraci CD.

S nejvyšší počáteční rychlostí a zároveň s nejrychlejším ustanovením termodynamické rovnováhy probíhala výměna CB7 u ligandů **A1** a **D1** při 3,7 ekvivalentech β-CD k molekule **A1** a CB7 – tedy v prvním experimentu. K termodynamické rovnováze zde dochází při jiném složení směsi než u ostatních experimentů. Nicméně, komplex **A1**@CD_2^{Ad} se na komplex **A1**@($CB7_2^{Ad}$, CD^{Biph}) reorganizoval pouze z 36 %. U ostatních experimentů se na komplex **A1–4**@($CB7_2^{Ad}$, CD^{Biph}) přeměnila většina systému (73–99 %). Toto bylo nejspíš způsobeno nedostatkem CB7 v systému (0,90 ekvivalentů CB7 ku akceptoru; u ostatních experimentů se skutečné množství CB7 v systému pohybovalo okolo 2 ekvivalentů). Počáteční rychlosti jednotlivých reorganizací komplexů a procenta reorganizovaného komplexu jsou uvedeny v tabulce 14.

V experimentu 7, kdy byl poměr β-CD v systému nejnižší (1,0:1,0:1,8:1,0) (β-CD:**A1**:CB7:**D1**), probíhala reorganizace nejpomaleji. V experimentu 2, kdy systém obsahoval 2 ekvivalenty β-CD (2,0:1,0:2,0:1,0) (β-CD:**A1**:CB7:**D1**), výměna CB7 probíhala pomaleji než v experimentu 1, ale rychleji než v experimentu 7. U těchto dvou experimentů (2 a 7) bylo β-CD nejspíš nedostatek a CB7 neměl takovou ochotu se na bifenylové místo akceptoru vázat.

V experimentu 8, při největším nadbytku β-CD (10,0:1,0:2,1:1,0) (β-CD:**A1**:CB7:**D1**), v systému, probíhala reorganizace komplexu pomaleji než v experimentech 1 a 2, ale rychleji než v experimentu 7. Zajímavé je také to, že se na akceptor ve směsi s β-CD navázaly 3 jednotky β-CD (jedna z nich v režimu pomalé výměny). K tomuto jinak dochází pouze u akceptorů obsahujících benzimidazolium. Tímto byla výměna CB7 mezi akceptorem a donorem nejspíš trochu zpomalena. Počáteční rychlost výměny CB7 mezi donorem a ligandem tedy závisí na koncentraci β-CD v systému, ale neovlivňuje rychlost příliš. Všechny zjištěné počáteční rychlosti probíhajících reorganizací se pohybovaly kolem 10^{-5}–10^{-6} mmol·s^{-1}·dm^{-3}.

Při použití ligandů **A2** a **D1** o stejném teoretickém mol. poměru 2:1:1 jako v případě experimentu 2, kde byly použity ligandy **A1** a **D1**, dochází k reorganizaci komplexu téměř stejnou rychlostí. Zde je tak možné říct, že methyl, navázaný na imidazoliu, neovlivňuje rychlost navázání CB7 na molekulu akceptoru.

Při použití methylovaného β-CD a ligandů **A1** a **D1** opět ve stejném teoretickém mol. poměru 2:1:1 výměna CB7 opět probíhá srovnatelnou rychlostí, jako u kombinace ligandů **A2** a **D1**, či **A1** a **D1** s přírodním β-CD. Zdá se tedy, že vliv portálových OH skupin cyklodextrinu na rychlost reorganizace je málo významný.

U ostatních ligandů, tedy **A3**, **A4** a **D2**, a makrocyklu (2-hydroxypropyl)-β-CD nedošlo k úplnému rozpuštění všech komponent – a proto není možné tyto experimenty srovnávat s předchozími diskutovanými. Z těchto látek běžela výměna nejrychleji v případě směsi o ekvimolárním množství **A4**, **D1**, CB7 a 2 ekvivalentech β-CD. Reorganizace u systému s (2-hydroxypropyl)-β-CD prakticky neprobíhala a v rovnovážné směsi převládal výchozí komplex **A1**@CD_2^{Ad}.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

[1] BOHNE C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4037–4050.

[2] STEED J. W. a ATWOOD J. L. *Supramolecular chemistry*. 2nd ed. Chichester: Wiley-VCH, 2009, ISBN 9780470740880.

[3] HRABAL R., DVOŘÁKOVÁ H. A LANG J. *NMR spektroskopie pro studium přírodních látek* – Lekce 1,2,4 [online]. Praha, Vysoká škola chemicko-technologická, Ústav chemie přírodních látek, 2001 [cit. 2021-03-23]. Dostupné z: http://old.vscht.cz/nmr/nmr_stare/subpages/lekce/

[4] YANG S. *Biomolecular NMR Spectroscopy* - A. Chemical Exchange and Diffusion [online]. University system of Georgia, Georgia: Inter-University Course, 2012 [cit. 2021-03-23]. Dostupné z: http://tesla.ccrc.uga.edu/courses/BioNMR2012/lectures/

[5] BAIN A. D. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. **2003**, *43*, 63–103.

[6] BAIN A. D. *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry.* Third ed. McMaster University, Hamilton, Canada: Academic Press, 2017, s. 180–187 ISBN 9780128032251.

[7] INGR M. *Fyzikální chemie II* – Kinetická měření. Zlín, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická, 2020

[8] KLÄRNER F.-G. a SCHRADER T. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *46*, 967–978.

[9] MASSON E., LING X., JOSEPH R., KYEREMEH-MENSAH L. a Xiaoyong L. *RSC Adv*. **2012**, *2*, 1213–1247

[10] ŠTĚPÁNKOVÁ K. *Příprava supramolekulárních ligandů na bázi 1,3-difenyladamantanu*. Zlín, 2019. Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická.

[11] BRANNÁ P., ROUCHAL M., PRUCKOVÁ Z., DASTYCHOVÁ L., LENOBEL R., POSPÍŠIL T., MALÁČ K. a VÍCHA R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21,* 11712–11718.

[12] HUANG W.-H., LIU S. a ISAACS L. Cucurbit[n]urils. DIEDERICH, François, Peter J. STANG a Rik R. TYKWINSKI, ed. *Modern supramolecular chemistry : strategies for macrocycle synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2008, s. 113–142.

[13] JANOVSKÁ P. *Studium vlivu struktury na stabilitu a uspořádání supramolekulárních komplexů 1-adamantylových ligandů a kavitandů na bázi cyklodextrinů a cucurbiturilů*. Zlín, 2018. Disertační práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická.

[14] BĚLOHRADSKÝ M. *Supramolekulární chemie* [online]. Praha: Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, 2004 [cit. 2021-02-25]. Organická chemie. ISBN 80-862-4122-X. Dostupné z: https://kramerius-edu.lib.cas.cz/

[15] DODZIUK, H. Molecules with Holes – Cyclodextrins. DODZIUK, Helena. *Cyclodextrins and Their Complexes*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006, s. 1–26. ISBN 3-527-31280-3.

[16] Bom A., Bradley M., Cameron K., Clark J. K., Egmond J. v., Feilden H., MacLean E. J., Muir A. W., Palin R., Rees D. C. a Zhang M.-Q. *Angew. Chem*. **2002**, *114,* 275–280.

[17] S. D. Choudhury, J. Mohanty, H. Pal, A. C. Bhasikuttan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1395–1401

[18] MOCK W. L. a SHIH N. Y. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 4440–4446.

[19] MOCK W. L. a SHIH N. Y. *J. Am. Chem. Soc*. **1988**, *110*, 4706–4710.

[20] JEON Y.-M., KIM J., WHANG D. a KIM K. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 9790–9791.

[21] LIU S., RUSPIC Ch., MUKHOPADHYAY P., CHAKRABARTI S., ZAVALIJ P. Y. a ISAACS L. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 15959–15967.

[22] MUKHOPADHYAY P., ZAVALIJ P. Y. a ISAACS L. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 14093–14102.

[23] TOOTOONCHI M. H., YI S. a KAIFER A. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, *135*, 10804–10809.

[24] IM JUN S., WOOK LEE J., SAKAMOTO S., YAMAGUCHI K. a KIM K. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 471–475.

[25] JIN JEOM Y., KIM S.-Y., HO KO Y., SAKAMOTO S., YAMAGUCHI K. a KIM K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2122–2125.

[26] LIU S., ZAVALIJ P. Y. a ISAACS L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16798–16799

[27] JEON W.S., ZIGANSHINA A.Y., LEE J.W., KO Y.H., KANG J.-K., LEE C. a KIM K. *Angew. Chem.* **2003**, *42*, 4097–4100.

[28] JEON W.S., KIM E., KO Y. H., HWANG I., LEE J.W., KIM S.-Y., KIM H.-J. a KIM K. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 87–91.

[29] UEKAMA K., HIRAYAMA F. a ARIMA H. Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins and Their Derivatives. DODZIUK H. *Cyclodextrins and Their Complexes*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006, s. 381–418. ISBN 3-527-31280-3.

[30] National Center for Biotechnology Information [online]. PubChem. *Compound Summary for CID 6438378, Limaprost* [cit. 2021-03-27]. Dostupné z: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Limaprost.

[31] National Center for Biotechnology Information [online]. PubChem. *Compound Summary for CID 175647, Cefotiam hexetil hydrochloride* [cit. 2021-03-27]. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cefotiam-hexetil-hydrochloride.

[32] SHAHIWALA, A. *J. Drug Deliv. Sci. Technol*. **2020**, *55*, 1–6.

[33] YANG B., ZHAO Y.-L., YANG X., LIAO X.-L., YANG J., ZHANG J.-H. a GAO Ch.-Z. *Carbohydr. Polym*. **2013**, *92*, 1308–1314.

[34] PRABHAKARA P., NAYARI H., AHMED M. G., SATYANARAYANA D., CHARYULU R. N., SUBRAHMANYAM E.V.S. a BHAT K.I. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 6689–6694.

[35] DODZIUK H., HASHIMOTO H., MORILLO E., BILEWICZ R. a CHMURSKI K. Applications Other Than in the Pharmaceutical Industry. DODZIUK H. *Cyclodextrins and Their Complexes*. Weinheim: Wiley-VCH, 2006, s. 450–472. ISBN 3-527-31280-3.

[36] MACHÍN R., ISASI J. R. a VÉLAZ I. *Carbohydr. Polym*. **2012**, *87*, 2024–2030.

[37] LIN Q., ANG Y., HU Q. *Acta Biomaterialia.* **2017**, *49*, 456–471.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ad	1-adamantyl
Biph	bifenyl
CB[n]	cucurbit[n]uril
CD	cyklodextrin
CGTase	glukosyltransferasa
DMF	dimethylformamid
Δ	zahřívání
$\Delta\delta$	rozdíl chemických posunů
FID	free induction decay
k	rychlostní konstanta výměny
k_d	disociační rychlostí konstanta
K	asociační (vazebná) konstanta
m_s	skutečná navážka
m_t	teoretická navážka
NMR	nukleární magnetická rezonance
ppm	parts per million (dílů na jeden milion)
T_C	teplota koalescence
v_0	počáteční rychlost reakce
v	rychlost výměny
v_c	rychlost výměny při koalescenci

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 NMR spektrum před a po provedení Fourierovy transformace[3] 11
Obrázek 2 Znázornění výsledných peaků při různých rychlostech výměny 12
Obrázek 3 Teplota koalescence[3] 12
Obrázek 4 Příklady molekul zmíněných hostitelů 14
Obrázek 5 Struktura cucurbit[*n*]urilu 15
Obrázek 6 Struktura přírodních cyklodextrinů 16
Obrázek 7 Amoniové kationty v komplexu s cucurbit[6]urilem 18
Obrázek 8 Schéma uvolňování tetrahydrofuranu z cucurbit[6]urilu a sodných iontů 19
Obrázek 9 Komplex derivátu melaninu **1** s cucurbit[7]urilem a cucurbit[8]urilem 19
Obrázek 10 Komplex substituovaného adamantanu **2** s cucurbit[7]urilem a cucurbit[8]urilem 20
Obrázek 11 Kinetická a termodynamická samo-reorganizace 21
Obrázek 12 Reorganizace heteroditopického ligandu **5** a cucurbit[7]urilu 22
Obrázek 13 Reorganizace heteroditopického ligandu **5** s nadbytkem cucurbit[7]urilu 22
Obrázek 14 Cucurbit[6]uril a molekulární spínač 23
Obrázek 15 Cucurbit[7]uril jako nosič protirakovinných látek 23
Obrázek 16 Vybraní zástupci derivátů cyklodextrinů 24
Obrázek 17 Uvolnění léčiva z konjugátu s cyklodextrinem v tlustém střevě 25
Obrázek 18 Struktura léčiv pro tvorbu konjugátů s cyklodextriny 26
Obrázek 19 Rozdílné chování ligandu $\mathbf{A_1}$ s CB7 a β-CD 31
Obrázek 20 Rozdílné chování tritopických ligandů $\mathbf{A_1}$ a $\mathbf{A_3}$ s β-CD a CB7 31
Obrázek 21 Schéma zkoumaného systému 35
Obrázek 22 Experiment 1 36
Obrázek 23 Kinetická spektra pro druhý experiment 37
Obrázek 24 Experiment 2 38
Obrázek 25 Experiment 3 39
Obrázek 26 Experiment 4 39
Obrázek 27 Experiment 5 40
Obrázek 28 Experiment 6 41
Obrázek 29 Experiment 7 42
Obrázek 30 Experiment 8 42
Obrázek 31 Experiment 9 43
Obrázek 32 Experiment 10 44

SEZNAM SCHÉMAT

Schéma 1 Kysele katalyzovaná kondenzace glykolurilu 15
Schéma 2 Enzymatická degradace škrobu glukosyltransferasami bakteriálního původu .. 16
Schéma 3 Syntéza ligandu **4R$_1$** 20
Schéma 4 Syntéza ligandů **4R$_2$** a **4R$_3$** 20
Schéma 5 Příprava imidazoliových ligandů 30

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Struktura imidazoliových donorů 28
Tabulka 2 Struktura imidazoliových akceptorů 29
Tabulka 3 Použité látky, navážky a molární poměry pro první experiment 36
Tabulka 5 Použité látky, navážky a molární poměry pro druhý experiment 38
Tabulka 6 Použité látky, navážky a molární poměry pro třetí experiment 38
Tabulka 7 Použité látky, navážky a molární poměry pro čtvrtý experiment 39
Tabulka 8 Použité látky, navážky a molární poměry pro pátý experiment 40
Tabulka 9 Použité látky, navážky a molární poměry pro šestý experiment 40
Tabulka 10 Použité látky, navážky a molární poměry pro sedmý experiment 41
Tabulka 11 Použité látky, navážky a molární poměry pro osmý experiment 42
Tabulka 12 Použité látky, navážky a molární poměry pro devátý experiment 43
Tabulka 13 Použité látky, navážky a molární poměry pro desátý experiment 43
Tabulka 14 Celková tabulka pro všechny experimenty 44