

Příprava polysubstituovaného cucurbit[6]urilu

Kateřina Bitalová

Bakalářská práce
2025



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2024/2025

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	Kateřina Bitalová
Osobní číslo:	T23651
Studijní program:	B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin
Specializace:	Chemie a analýza potravin
Forma studia:	Prezenční
Téma práce:	Příprava polysubstituovaného cucurbit[6]urilu

Zásady pro vypracování

- 1) Provést rešerši na téma přípravy cucurbiturilů a jejich post-syntetické modifikace.
- 2) Navrhnout a prověřit metodu vhodnou pro získání polysubstituovaného cucurbit[6]urilu vhodného k nekovalentnímu ukotvení v lipidových membránách.

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

Seznam doporučené literatury:

- a) S. Barrow et al. Chemical Reviews 2015, 115, 12320-12406. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341
- b) K. Assaf, W. Nau Chemical Society Reviews 2015, 44, 394-418. DOI: 10.1039/C4CS00273C

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

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

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

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

Ve Zlíně dne 20. února 2025

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že

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

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně, dne

.....

podpis autora

ABSTRAKT

Teoretická část této bakalářské práce se zaměřuje na seznámení s historií, strukturou, syntézou, vlastnostmi, komplexy s ligandy a možnostmi modifikace cucurbit[*n*]urilů. Hlavním cílem experimentální části je syntéza polysubstituovaného CB6. Tomu nejprve předcházela izolace čistého CB6 založená na odlišných rozpustnostech jednotlivých homologů CB*n* ve vodě a HCl o různých koncentracích. A oxidace CB6 silným oxidačním činidlem (peroxodisíran amonný) za vzniku perhydroxyCB6. Jako další cíle se nabízí čištění a charakterizace připraveného perbutyloxyCB6, případně na něj navázat další delší substituenty.

Klíčová slova: cucurbit[*n*]uril, cucurbit[6]uril, syntéza, polysubstituovaný cucurbit[6]uril

ABSTRACT

The theoretical part of this bachelor thesis focuses on the history, structure, synthesis, properties, complexes with ligands and possibilities of cucurbit[*n*]uril modification. The main objective of the experimental part is the synthesis of polysubstituted CB6. This was firstly preceded by the isolation of pure CB6 based on the different solubilities of the individual CB*n* homologues in water and HCl at different concentrations. And oxidation of CB6 with a strong oxidizing agent (ammonium peroxodisulfate) to form perhydroxyCB6. Purification and characterization of the prepared perbutyloxyCB6, possibly by coupling other longer substituents to it, are proposed as further targets.

Keywords: cucurbit[*n*]uril, cucurbit[6]uril, synthesis, polysubstituted cucurbit[6]uril

Tímto bych velice ráda poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce doc. Mgr. Robertu Víchovi, Ph.D. za věnovaný čas, veškeré cenné rady, trpělivost a příjemnou spolupráci, také bych chtěla poděkovat Ing. Petru Janovskému, Ph.D. za ochotu, rady a pomoc při práci v laboratoři. Dále děkuji své rodině a příteli za bezmeznou podporu za jakékoliv situace během celého studia. A v neposlední řadě bych chtěla poděkovat Ústavu chemie FT UTB za přátelské prostředí a poskytnutí již připravené směsi CBn k mé práci.

OBSAH

I	TEORETICKÁ ČÁST	12
1	CUCURBIT[<i>N</i>]URILY	13
1.1	HISTORIE	13
1.2	STRUKTURA	14
1.3	SYNTÉZA	16
1.4	FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI	17
1.4.1	Rozpustnost	17
1.4.2	Tepelná stabilita	18
1.4.3	Supramolekulární vlastnosti	18
1.5	KOMPLEXY S LIGANDY MINO KAVITU	19
1.6	KOMPLEXY S LIGANDY UVNITŘ KAVITY	20
1.7	SUBSTITUOVANÉ CUCURBIT[<i>N</i>]URILY	21
1.7.1	Příprava z modifikovaných prekurzorů	21
1.7.2	Modifikace hotových CB _{<i>n</i>}	25
II	PRAKTICKÁ ČÁST	27
2	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	28
2.1	IZOLACE ČISTÉHO CB ₆	28
2.1.1	1. čištění CB _{<i>n</i>}	28
2.1.2	2. čištění CB ₆	28
2.2	PŘÍPRAVA PERHYDROXYCB ₆	29
2.2.1	Oxidace s peroxodisíranem draselným	29
2.2.2	Oxidace s peroxodisíranem amonným	30
2.3	WILLIAMSONOVA SYNTÉZA	30
3	VÝSLEDKY A DISKUZE	32
3.1	IZOLACE ČISTÉHO CB ₆	32
3.2	OXIDACE S PEROXODISÍRANEM DRASELNÝM	32
3.3	OXIDACE S PEROXODISÍRANEM AMONNÝM	33
3.4	WILLIAMSOVA SYNTÉZA	35
	ZÁVĚR	36
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	37
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	39
	SEZNAM OBRÁZKŮ	40
	SEZNAM TABULEK	41
	SEZNAM SCHÉMAT	42
	SEZNAM PŘÍLOH	43

ÚVOD

CB n jsou v posledních pětadvaceti letech hojně zkoumány, především pro jejich potenciál v roli hostitele v komplexech hostitel–host. Nyní je už popsána řada homologů CB n a nespočet jejich derivátů, které jsou následně využívány ke tvorbě komplexů hostitel–host. Nadále se pracuje na dalších modifikacích zlepšujících jejich vlastnosti umožňujících ještě širší využití.

Tato práce je zaměřena na modifikaci CB6 pomocí alifatických uhlovodíkových zbytků tak, aby vzniklý polysubstituovaný CB6 bylo možné ukotvit v buněčné membráně. Obecně lze CB n modifikovat dvěma způsoby. Jedním je možnost modifikovat stavební jednotky (glykouril nebo aldehyd), tento způsob je vhodný při přípravě monosubstituovaných CB n na úkor nižších výtěžků. Druhou možností je modifikace až syntetizovaného CB n , která je v tomto případě vhodnější, protože je cílem připravit polysubstituovaný CB n .

V praktické části byla prvním krokem izolace čistého CB6 ze surové směsi CB n . K tomu byly využity poznatky o různých rozpustnostech jednotlivých homologů ve vodě a kyselině chlorovodíkové o různé koncentraci. Dalším krokem bylo připravit hydroxylovaný CB6 oxidací se silným oxidačním činidlem (peroxodisíran draselný, peroxodisíran amonný). A na závěr byla provedena Williamsonova reakce perhydroxyCB6 s brom butanem za vzniku perbutyloxyCB6.

I TEORETICKÁ ČÁST

1 CUCURBIT[*N*]URILY

1.1 Historie

První zmínka o cucurbiturilu, dále označovaný jako CB_n , se datuje do roku 1905, ve kterém tři němečtí vědci, jmenovitě Robert Behrend, Eberhard Meaer a Franz Rusche, publikovali článek, jenž popisuje kondenzační reakci mezi glykolurilem a přebytkem formaldehydu (**Schéma 1**), jejímž produktem byl zesíťovaný polymer (Behrendův polymer). Po jeho zpracování koncentrovanou kyselinou sírovou vznikla krystalická sraženina, kterou Behrend nesprávně charakterizoval jako $C_{10}H_{11}N_7O_4 \cdot 2H_2O$. V tehdejší době nebyly dostupné dnes běžně využívané analytické metody, jako například rentgenová krystalografie, která je využívána k identifikaci atomové struktury molekul.¹

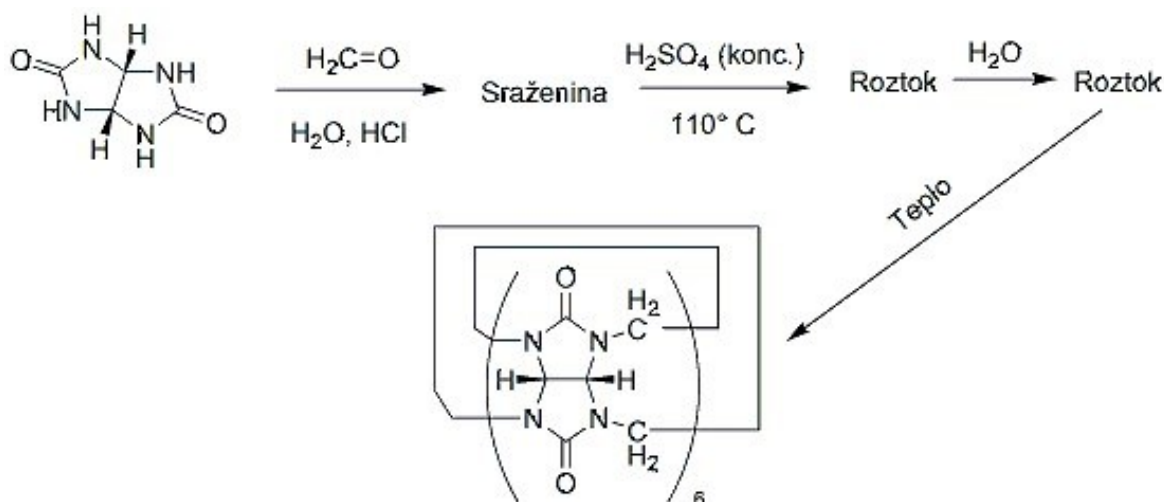
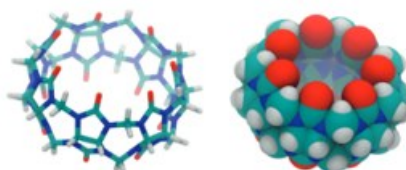


Schéma 1: Kondenzační reakce mezi glykolurilem a formaldehydem.

Až v roce 1981 byla syntéza zopakována, týmem tří amerických chemiků pracujících na University of Illinois v Chicagu, kteří použili Behrendův postup zpracování sraženiny rozpuštěním v koncentrované kyselině sírové a následné rozpuštění v horké vodě, získali pevnou krystalickou látku. Aplikace monokrystalové rentgenové strukturní analýzy tak poprvé odhalila molekulu „dýňového“ tvaru $C_{36}H_{36}N_{24}O_{12}$ (**Obrázek 1**).²



Obrázek 1: Molekulární struktura cucurbit[6]urilu.¹⁷

Důležitým posunem byla syntéza prvního modifikovaného CB_n . Roku 1992 Angličan J. Fraser Stoddart se svým týmem provedl reakci dimethylglykolurilu s 37 % roztokem formaldehydu a získal plně ekvatoriálně methylovaný CB_5 . Následně se jim podařilo vytvořit komplex hostitel – host s molekulou kyseliny dusičné nebo oxidu dusnatého.³

Dalším milníkem se stal rok 2000, kdy v Jižní Koreji Kimoon Kim a jeho tým na Pohang University of Science and Technology učinili průlom představující syntézu dalších homologů nové rodiny cucurbit[n]urilů ($n = 5–11$). Zdárně izolovali a určili krystalové struktury tří zástupců CB_n (CB_5 , CB_7 a CB_8).⁴

Na Kimův objev o dva roky později navázal australský tým vedený Anthony I. Dayem, kterému se podařilo izolovat komplex CB_5 včleněného do CB_{10} . Snadný axiální a precesní pohyb vnitřního makrocyklu vzhledem k vnějšímu makrocyklu představuje molekulární analogii gyroskopu. Gyroscan by mohl představovat nový molekulární stroj s analogií lineárních ložisek uhlík–nanotrubice.⁵

Yuji Miyaraha se svým týmem v roce 2004 představil hemicucurbit[n]urily ($hmCuc_n$), jež jsou tvořeny jednotkami ethylenmočoviny spojenými methylenovými můstky. Hemicucurbiturily jsou zjednodušeně CB_n , formálně rozštěpené v polovině ekvatoriální roviny, ale se střídavou orientací jednotek. Miyarahův tým připravil dvě modifikace této sloučeniny, a to ($hmCuc_6$) a ($hmCuc_{12}$).⁶

V roce 2006 se rodina cucurbiturilů rozšířila o CB_{10} , který byl poprvé samostatně izolovaný Lylem Isaacsem a jeho týmem. Jejich výzkum také prohloubil chápání, mechanismu tvorby CB_n a předpověděl tvorbu CB_n hostitelů ještě vyšších složitostí.⁷

Roku 2013 byl vydán článek v časopise *Angewandte Chemie* popisující úspěšnou přípravu a izolaci ještě vyššího makrocyklu CB_{14} .⁸

A konečně v roce 2016 se podařilo popsat i makrocykly CB_{13} a CB_{15} .⁹

1.2 Struktura

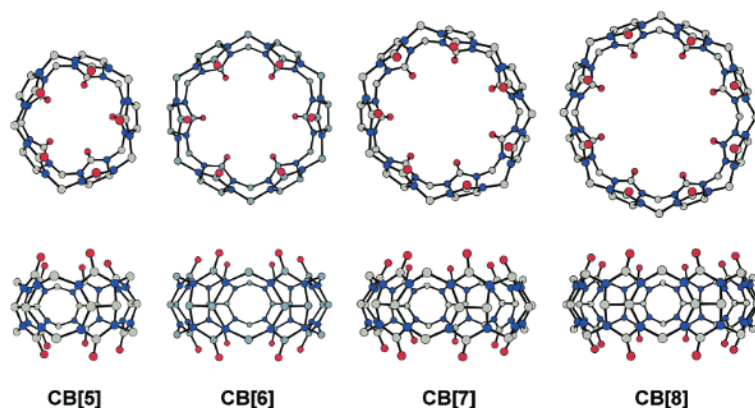
Svůj triviální název tyto makrocykly dostaly podle podobnosti tvaru molekul s plody rostlin čeledi tykvovitých *Cucurbitaceae*, tedy cucurbit[n]urily, kde n v jejich názvu určuje počet glykolurilových jednotek, které jsou spojeny dvojnásobkem methylenových můstků.

Zcela charakterizována byla struktura $CB_5–CB_8$ využitím spektroskopických metod a difrakce Röntgenova záření. U těchto čtyř makrocyklů jsou průměry kavity v rozmezí od

$\sim 4,4$ Å do $\sim 8,8$ Å, průměr portálu $\sim 2,4$ Å do $\sim 6,9$ Å a výška kavity je u všech homologů stejná $9,1$ Å.^{10,11}

Tabulka 1: Rozměry kavit CB_n a vybrané fyzikální parametry.¹¹

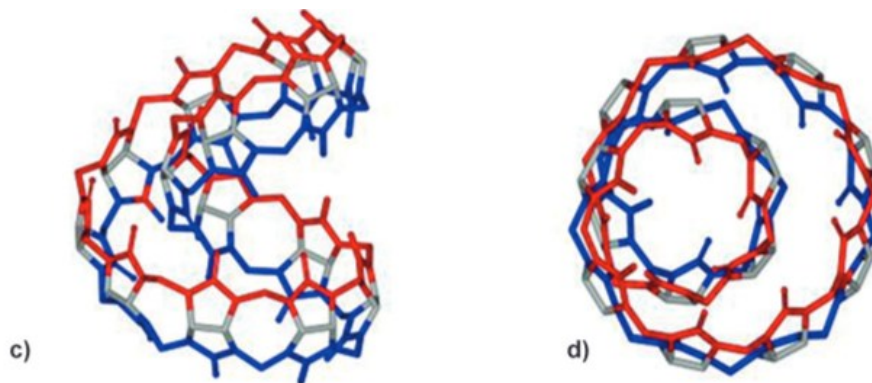
Parametr	CB5	CB6	CB7	CB8	CB10
Průměr kavity [Å]	4,4	5,8	7,3	8,8	11,3–12,4
Průměr portálu [Å]	2,4	3,9	5,4	6,9	9,5–10,6
Výška molekuly [Å]	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
Objem kavity [Å ³]	82	164	279	489	870
Rozpusťnost ve vodě [mol·dm ⁻¹]	20-30	0,018	20-30	<0,01	<5·10 ⁻⁵
Molekulová hmotnost [g·mol ⁻¹]	830	996	1163	1329	1661



Obrázek 2: Pohled shora a ze strany na molekuly CB_5 – CB_8 podle difrakční analýzy.¹¹

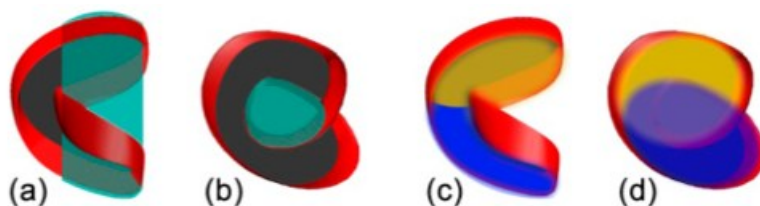
Výraznější rozdíl ve struktuře je mezi nižšími (CB_5 – CB_{10}) a vyššími makrocycly (CB_{11} – CB_{15}).

Vyšší makrocycly jako například CB_{14} mají výrazně odlišnou strukturu (**Obrázek 2**). Základním rozdílem je podélné stočení pásu glykolurilových jednotek spojených methylovými můstky okolo osy o 360° , čímž tvoří netypickou dutinu (**Obrázek 3**).⁸



Obrázek 3: Pohled shora a ze strany na molekulu CB14 podle difrakční analýzy.⁸

Na **Obrázku 4** je vyobrazeno prostorové uspořádání CB13–CB15, kde vnitřní šroubovice určuje velikost centrální kavity (**Obrázek 4 a, b**), zatímco prostor mezi centrální a vnější šroubovicí určuje velikost dvou kavít na vnějších stranách (**Obrázek 4 c, d**). Díky tomu jsou struktury vyšších makrocyclů značně flexibilnější oproti nižším makrocyclům, k tomu jsou také inherentně chirální.⁹



Obrázek 4: Zobrazení centrální a boční kavity CB13–CB15.⁹

1.3 Syntéza

Výchozí látkou pro syntézu CB_n je glykoluril, který lze připravit reakcí močoviny s 4,5-dihydroxyimidazolin-2-onem (ten vzniká reakcí močoviny a glyoxalu). Posledním reakčním krokem je reakce glykolurilu s formaldehydem v kyselém prostředí za zvýšené teploty. Ze surové směsi je možno získat hlavní produkt této kondenzační reakce, tedy homolog CB6, krystalizací za horka v koncentrované kyselině sírové (**Schéma 2**).

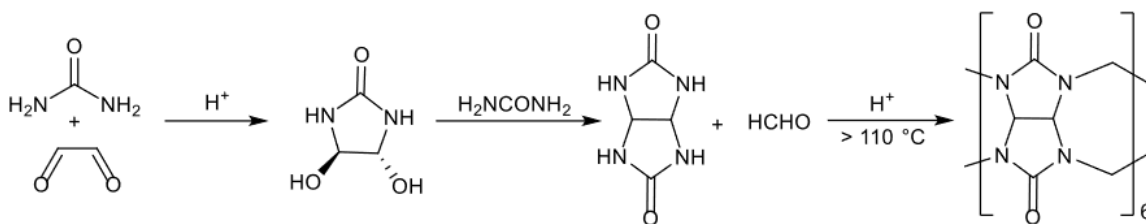


Schéma 2: Syntéza cucurbit[6]urilu.

Obdobnou reakcí za mírně upravených podmínek je možné získat i další CB_n ($n = 5, 7, 8$). Teplota je snížena na $\sim 75^\circ\text{C}$ a je použita $9\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ kyselina sírová, po 24 hodinách je teplota zvýšena na $\sim 100^\circ\text{C}$ na 12 hodin. Reakční směs obsahuje přibližně 60 % CB_6 , 20 % CB_7 , 10 % CB_5 a 10 % vyšších makrocyclů. Dále je směs obvykle zpracována přidáním do roztoku aceton/voda a vzniklá sraženina oddělena dekantací. Pevný podíl je následně promýván roztokem voda/aceton 1:4, dále roztokem voda/aceton 1:1, filtrován, promýván vodou a sušen za sníženého tlaku. Tímto způsobem získaná směs obsahuje především CB_6 . Ze zbylého filtrátu je možno získat postupnou krystalizací následným rozpuštěním v roztoku aceton/voda a rekrystalizací také CB_5 a CB_7 .⁴

Day se svým týmem se v roce 2001 zaměřil na reakční faktory ovlivňující počet glykolurilových jednotek v kruhu makrocyclu. Mezi tyto faktory patří poměr jednotlivých reaktantů, druh a koncentrace použité kyseliny, koncentrace glykolurilu, teplota a reakční čas. Jejich výsledky ukazují, že lze použít různé silné kyseliny, konkrétně H_2SO_4 , HCl či HBF_4 o koncentracích $5\text{--}9\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$. Také uvádí, že teplota 50°C po dobu 2 hodin je nedostačující. Oproti tomu při teplotě 100°C po dobu 2 hodin lze dosáhnout dobrých výtěžků požadovaných CB_n . Například reakce, ve které byla použita koncentrovaná kyselina sírová s glykolurilem ($155\text{--}190\text{ gm}\cdot\text{cm}^{-3}$), při teplotě 100°C po dobu 2 hodin, poskytla výtěžek 88 % CB_6 .¹²

1.4 Fyzikálně-chemické vlastnosti

1.4.1 Rozpustnost

U CB_n je rozpustnost omezujícím parametrem, obzvláště při zkoumání supramolekulárních komplexů ve vodném prostředí, v němž jsou CB_n při neutrálním pH téměř nerozpustné. Taktéž v organických rozpouštědlech je jejich rozpustnost velmi nízká. V čisté vodě byla stanovena rozpustnost pro CB_6 $1,8\cdot 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, CB_8 $<1\cdot 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, CB_{10} $<5\cdot 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$. Na rozdíl od toho makrocyclů s lichým počtem glykolurilových jednotek, jako CB_5 a CB_7 jsou relativně dobře rozpustné $2\text{--}3\cdot 10^{-2}\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$.¹¹

Berdelang se se svým týmem zabýval odlišnou rozpustností ve vodném prostředí mezi makrocyclů CB_n se sudým a lichým počtem glykolurilových jednotek a dokázal, že právě na uspořádání molekul CB_n závisí míra rozpustnosti. Makrocyclů s lichým počtem glykolurilových jednotek mají slabé intermolekulární interakce, proto jsou v pevném stavu amorfni, a tedy lépe rozpustné. Oproti tomu makrocyclů se sudým počtem glykolurilových

jednotek mají silnější intermolekulární interakce, tvoří krystaly, a jsou tedy méně rozpustné.¹³

Avšak všechny homology CB_n jsou velmi dobře rozpustné v kyselém prostředí, kupříkladu ve směsi kyselina mravenčí/voda v poměru 1:1 byly naměřeny následující hodnoty rozpustnosti CB_5 $6 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, CB_6 $6,1 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, CB_7 $7 \cdot 10^{-1} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, CB_8 $1,5 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.¹⁴

Jednou z možností zvýšení rozpustnosti CB_n je výše zmíněná úprava pH, další z možností se nabízí komplexace vhodných kationtů přes karbonylové skupiny na portálech makrocylu, nebo inkluzi ligandu s kationtovou skupinou. Takto nabité komplexy jsou lépe hydratovatelné oproti neutrální formě makrocylu. Prakticky jsou ke zvýšení rozpustnosti využívány soli alkalických kovů.^{11,15}

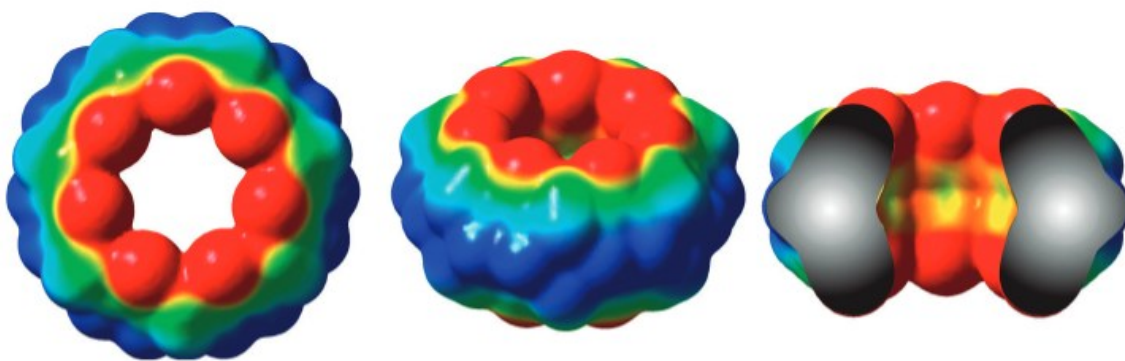
1.4.2 Tepelná stabilita

Významnou vlastností CB_n je jejich vysoká tepelná stabilita, konkrétně CB_7 je stabilní do 370°C a CB_n ($n = 5, 6$ a 8) až do 420°C . Také bylo ale prokázáno, že v prostředí koncentrované kyseliny chlorovodíkové při teplotě 100°C po 24 hodinách nastává rozklad CB_8 . Konkrétně na CB_5 (4 %), CB_6 (13 %), CB_7 (38 %), 45 % CB_8 zůstalo nezměněno.¹²

1.4.3 Supramolekulární vlastnosti

Zásadní charakteristikou, napomáhající objasnit schopnost tvorby inkluzních komplexů jak v kapalně, tak v plynné fázi s vybranými ligandy na základě jejich náboje, je mapování elektrostatického potenciálu na povrchu makrocylu.¹⁴

Aplikace mapování elektrostatického potenciálu na makrocylus CB_7 (**Obrázek 5**) vyobrazuje spíše elektronegativní povahu hydrofobní kavity (žluto-oranžová oblast) a velkou elektronovou hustotu (červená oblast), která se souběžně nachází na obou vnějších hydrofilních karbonylových portálech. Naopak modře zbarvená oblast znázorňuje elektronově deficitní vnější ekvatoriální oblast.¹³



Obrázek 5: Mapa elektrostatického potenciálu CB7 (pohled shora a ze strany).¹⁶

Výše popsaná špatná rozpustnost CB n ve vodném prostředí, může mít za následek negativní vliv na navázání ligandu (hosta) do kavity makrocyclu CB n (hostitele). V experimentech bylo pro zlepšení rozpustnosti využito kyselé prostředí, které ale v kombinaci se slabou bází, jakou je CB6 ($pK_a = 3,02$), může způsobit protonaci kyslíkového atomu na karbonylových skupinách, a tím ovlivnit výsledek.^{14,17}

Interakce mezi CB6 a cyklohexyl(methyl)aminem dokázaly, že asociační konstanta je závislá na pH, přičemž nejvyšší hodnota asociační konstanty komplexu byla naměřena v rozmezí pH 3–10. Za těchto podmínek zůstává amin v protonové formě a CB6 beze změny.¹⁷

1.5 Komplexy s ligandy mino kavitu

Karbonylové kyslíkové atomy CB n , s jejich velkou elektronovou hustotou umožňují pomocí ion–dipólových interakcí vázat kladně nabitě části molekul nebo kationty kovů. S vhodnými ligandy se mohou tyto kyslíkové atomy stát akceptory vodíkového atomu, a tvořit tak vodíkové můstky.¹⁸

CB5 velmi silně váže kationty NH_4^+ a Pb^{2+} , přičemž kationty NH_4^+ jsou schopny obsadit oba jeho volné portály.¹¹

Buschmann se se svým týmem zabýval stabilitou komplexů vybraných kationtů přechodných kovů s CB5 a CB6 ve vodném prostředí při teplotě 25 °C. Ve svých výsledcích uvádí jen nepatrné rozdíly stability u iontů Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} a Fe^{3+} pro CB5 a CB6. V ostatních případech jsou kationty slaběji vázané k CB5. Největší rozdíl je vidět u kademnatého kationtu, který je k CB6 vázán více než dvakrát silněji oproti CB5. Všechny výsledky jsou uvedeny v **Tabulce 2**.¹⁹

Tabulka 2: Asociační konstanty s vybranými kationty přechodných kovů s CB5 a CB6.¹⁹

Kationt	$K_{CB5} [dm^3 \cdot mol^{-1}]$	$K_{CB6} [dm^3 \cdot mol^{-1}]$	Poloměr iontu [pm]
Co^{2+}	$1,82 \pm 0,04$	$1,98 \pm 0,03$	74,5
Ni^{2+}	$1,27 \pm 0,07$	$1,58 \pm 0,08$	69,0
Cu^{2+}	$1,77 \pm 0,03$	$1,75 \pm 0,04$	73,0
Pb^{2+}	$1,54 \pm 0,03$	$2,19 \pm 0,09$	133,0
Zn^{2+}	$1,45 \pm 0,07$	$2,22 \pm 0,01$	74,0
Cd^{2+}	$1,41 \pm 0,05$	$3,04 \pm 0,01$	95,0
Cr^{3+}	$1,11 \pm 0,04$	$2,34 \pm 0,02$	75,5
Fe^{3+}	$1,88 \pm 0,04$	$1,60 \pm 0,07$	69,0

1.6 Komplexy s ligandy uvnitř kavity

Stabilizace komplexu CBn z vnitřní strany kavity není možná, protože kavita postrádá volné funkční skupiny. Stejně tak do vnitřního prostoru makrocyclu nesměřují volné elektronové páry umožňující navázání ligandu (hosta).¹⁸ Přesto může docházet, v závislosti na velikosti makrocyclu CBn a ligandu, k navázání jedné nebo dvou (výjimečně u větších makrocyclů, nebo malých ligandů i více) hostujících molekul v hostitelské dutině makrocyclu. Například lze do dutiny makrocyclu (v závislosti na jeho velikosti) navázat dvě a více molekul vody. Počítačový model uvádí, že $CB5$ může pojmout dvě molekuly vody a $CB10$ dokonce až dvaadvacet molekul vody. Tento komplex drží pohromadě díky slabým disperzním interakcím se slabě polarizovanou vnitřní stěnou dutiny a vodíkovým můstkům s karbonylovými kyslíky na portálech, čímž má voda uvnitř dutiny vysokou energii.¹⁸

Malá kavita $CB5$ ($82 \text{ \AA}^3$) může pojmu až dvě malé molekuly plynu (jako Ar, Kr, N_2 , O_2 , CO_2 a CH_4) nebo některá rozpouštědla jako acetonitril nebo methanol.^{20,21}

$CB6$ s větší kavitou ($164 \text{ \AA}^3$) je schopen vytvořit stabilní komplex 1:1 s protonovanými formami α,ω -diaminoalkanů, arylaminů a monocyklických alifatických aminů. Vhodnými ligandy pro CBn jsou také objemné uhlovodíky s vhodně rozloženými kationtovými skupinami. Závislostí síly vazby na délce uhlovodíkového řetězce dialkylaminů a $CB6$ se ve

svých výzkumech zabýval Mock, který zjistil, že nejpevnější inkluzní komplex s CB6 tvoří dialkylaminové soli $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3^+$ (kde $n = 4-7$).²²

Do kavity CB7 ($279 \text{ \AA}^3$) je možno včlenit značně větší ligandy na bázi polycyklických alifatických uhlovodíků. Příkladem je velmi stabilní komplex 1:1 s adamantylaminy²⁵ nebo prozatím nejstabilnější ($pK_a = 7,2 \cdot 10^{17} \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$) 1:1 komplex s 4,9-bis(trimethylamino)diamantanem.²⁴

Výčet řady ligandu pro jednotlivé makrocykly CB_n uvádí Oren A. Scherman se svým týmem v podrobné studii z roku 2015.²⁵

1.7 Substituované cucurbit[n]urily

Významnost CB_n v supramolekulární chemii spočívá v jejich jedinečné selektivitě a velmi vysoké afinitě k různým ligandům. V jejich využití, ale často brání špatná rozpustnost ve vodě, což vedlo k přípravě substituovaných CB_n .

1.7.1 Příprava z modifikovaných prekurzorů

Jedním ze způsobů zavedení substituentů do struktury makrocyklu je modifikace stavebních jednotek, které jsou následně podrobeny makrocyklizaci. Je možné použít jak substituovaný glykoluril (substituce cílových CB_n v ekvatoriální rovině), tak jiný aldehyd než formaldehyd (substituce cílových CB_n na methylenových můstcích).

První takto substituovaný derivát dekamethylcucurbit[5]uril ($\text{Me}_{10}\text{CB}_5$) byl připravený makrocyklizací dimethylglykolurilu s formaldehydem v kyselém prostředí (**Schéma 3**).¹¹

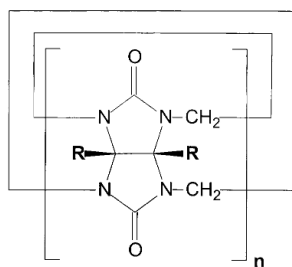


Schéma 3: Struktura $\text{Me}_{10}\text{CB}_5$, kde $\text{R} = \text{CH}_3$ a $n = 5$.¹¹

Mezi Kimovy objevy můžeme zařadit cyklohexan $_n$ cucurbit[n]urily (např. CyH_5CB_5 a CyH_6CB_6), které vykazují vyšší rozpustnost v organických rozpouštědlech a také (v případě CyH_6CB_6) až $170\times$ vyšší rozpustnost ve vodě. Dále mnoho částečně substituovaných CB_n a jejich směsí uvedených ve **Schématu 4 a 5** a na **Obrázku 6**.¹⁶

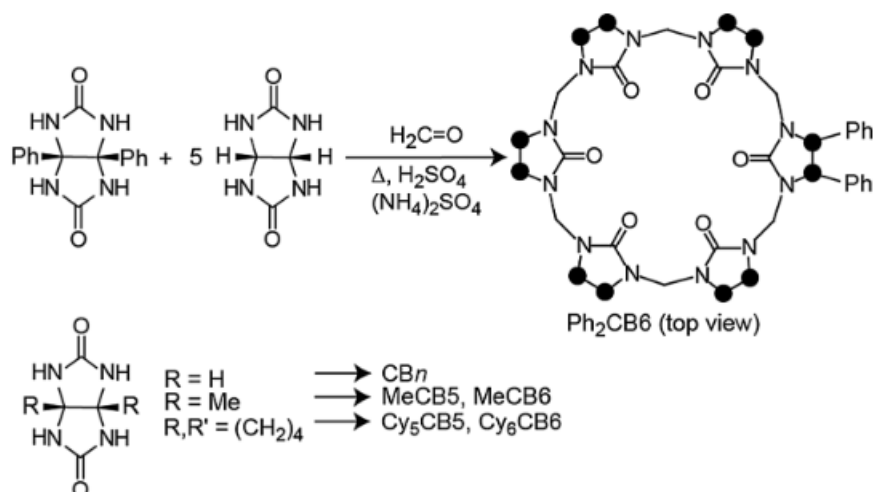


Schéma 4: Ukázkové syntetické postupy pro různé deriváty CB_n (tečky označují spojovací body k druhé identické polovině symetrických struktur) 1.část.¹⁶

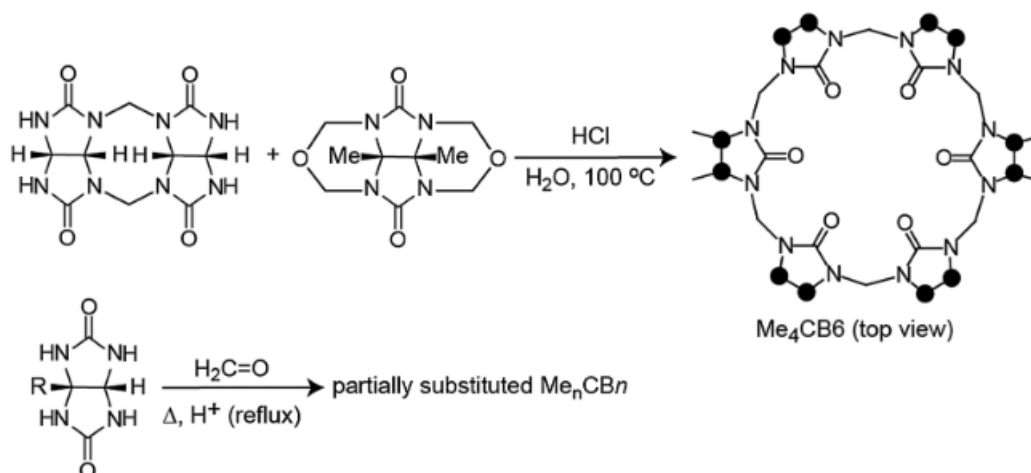
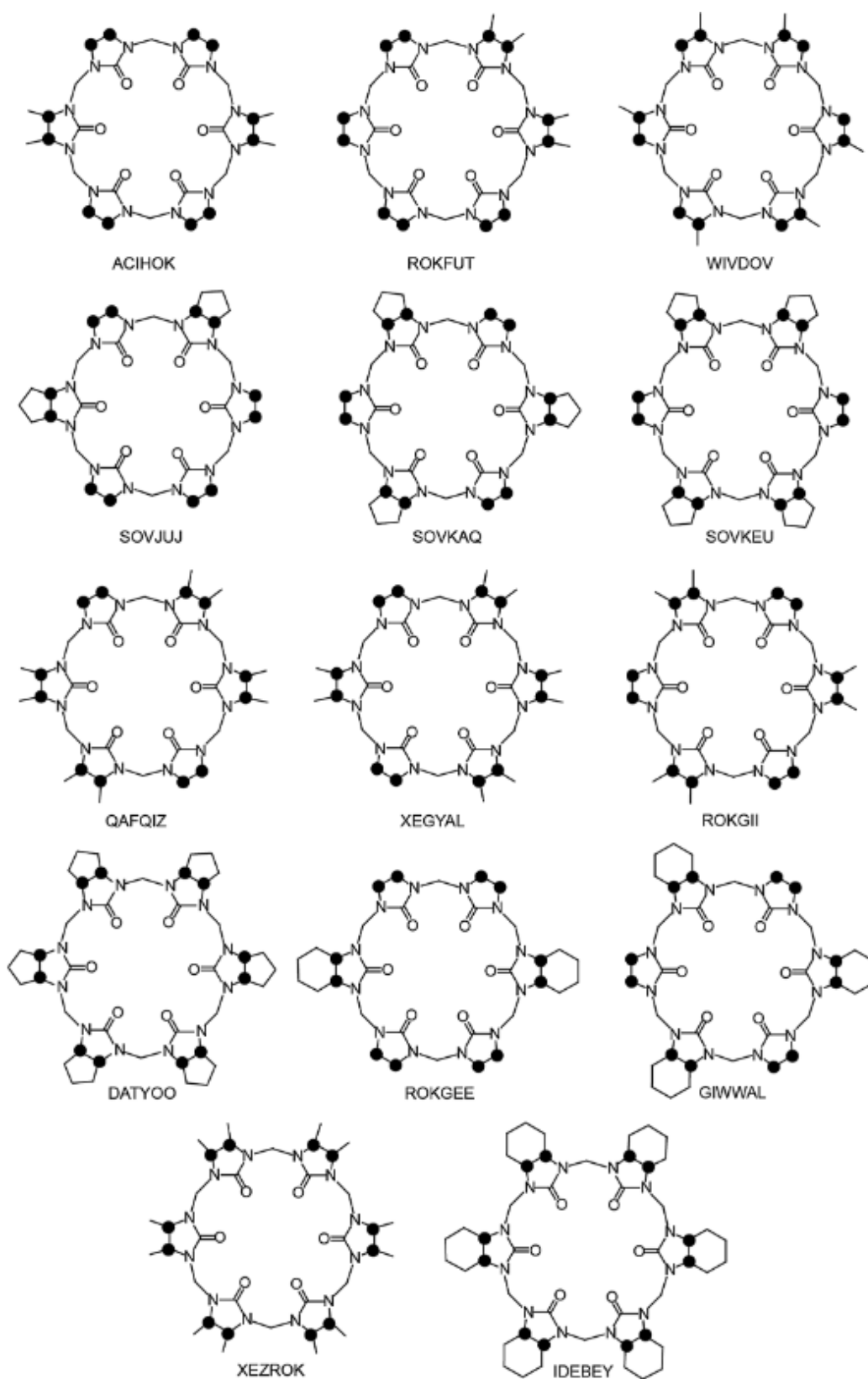


Schéma 5: Ukázkové syntetické postupy pro různé deriváty CB_n (tečky označují spojovací body k druhé identické polovině symetrických struktur) 2.část.¹⁶



Obrázek 6: Pohled shora na uvedené molekulární struktury XRD substituovaných derivátů CB6 (kódy převzaty z databáze CCDC; tečky označují spojovací body k druhé identické polovině symetrických struktur).¹⁶

Později se podařilo Isaacsovi syntetizovat i různé monofunkcionalizované deriváty CB7 (jako $\text{Me}_2\text{CB7}$), reakcí acyklického glykolurilového hexameru s glykolurilovými bis(cyklickými ethery). Díky vysoké rozpustnosti $\text{Me}_2\text{CB7}$ **17** ve vodě a jeho rozpoznávací vlastnosti mezi hostitelem a hostem má potenciál jako solubilizační činidlo pro špatně rozpustná léčiva. Podrobením glykolurilu **12** dalším funkcionalizačním reakcím získal sloučeninu **19** a následně z této sloučeniny využitím klik chemie získal sloučeninu **20** (Schéma 6).²⁷

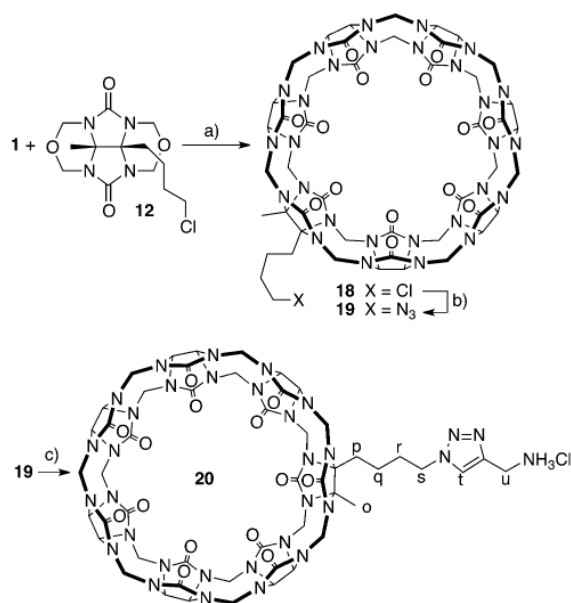
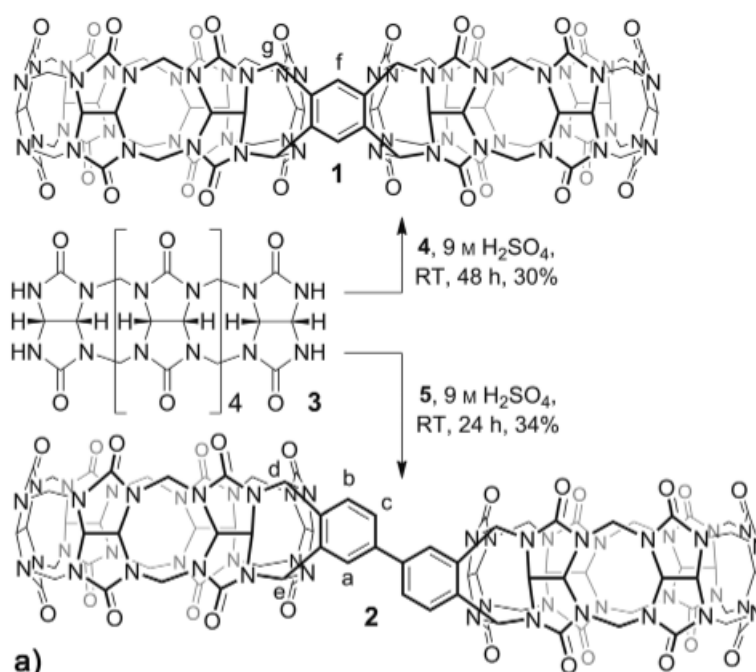


Schéma 6: Syntéza derivátů CB7 17–20.²⁷

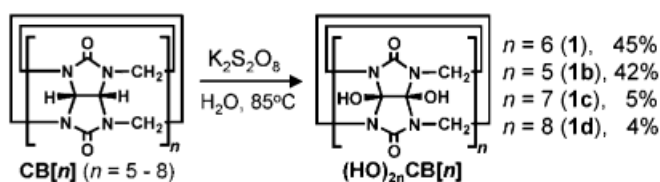
Dále zjistil, že sloučenina **20** je schopna samoskládání ve vodném prostředí za vzniku cyklického tetrameru. Autoři také předpokládali, že díky funkcionalizačním reakcím bude možné homogenně kovalentně připojit CB7 k pevným fázím nebo je začlenit do složitých funkčních (bio)molekulárních systémů (jako jsou například proteiny nebo polymery).²⁷

Isaacs se svým týmem také popsal dimery CBn obsahující dva kovalentně spojené deriváty monofunkcionalizovaných CB6. Protože obě dutiny takovýchto CBn dimerů si zachovaly schopnost vázat se na široké spektrum hostů s vysokou afinitou a selektivitou, rozšířily možnosti využití CBn v supramolekulární chemii. Tyto dimery vznikají reakcí (Schéma 7) glykolurilového hexameru **3** s deriváty ftalaldehydu v kyselém prostředí. Touto reakcí byly připraveny benzen-1,2,4,5-tetrakarbalddehyd **4** a bifenylo-3,3',4,4'-tetrakarbalddehyd **5**.²⁸

Schéma 7: Syntéza dimerů CB6 **1** a **2**.²⁸

1.7.2 Modifikace hotových CBn

Druhou možností je substituce již syntetizovaných CBn. V roce 2003 popsal Kim přímou metodu oxidace nesubstituovaného CBn za drsných podmínek (horký $K_2S_2O_8$), jejímž produktem je zcela hydroxylovaný CBn (Schéma 8). Ten je následně možné snadno modifikovat různými funkčními skupinami. Významné je, že hydroxylovaný CBn **1** umožňuje další funkcionalizaci konvenčními metodami (Schéma 9).²⁶

Schéma 8: Oxidace nesubstituovaného CBn.²⁶

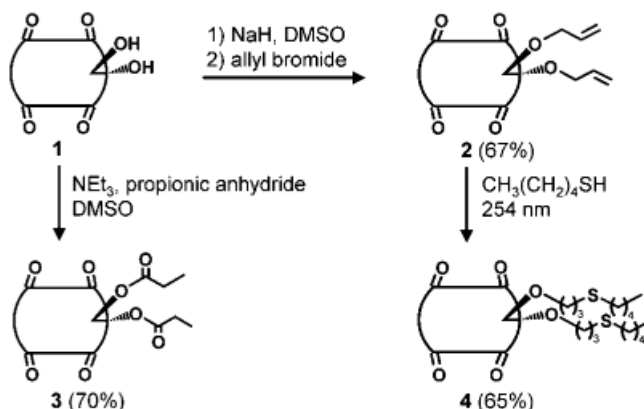


Schéma 9: Funkcionalizační reakce hydroxylovaného CB_n.²⁶

Sherman a jeho tým poprvé připravili monohydroxylovaný CB6 řízenou oxidací CB6 za přítomnosti na míru připraveného bisimidazoliového hosta ve vodném prostředí (**Schéma 10 a**) a následně jej modifikovali (**Schéma 10 b,c**). Na rozdíl od Kima, a jeho oxidace produkující ve vodě lépe rozpustný hydroxylovaný CB6, se Scherman zaměřuje na zvýšení rozpustnosti CB6 ve vodě před oxidací, aby bylo možné kontrolovat stereochemii oxidace a tím i výsledný poměr produktů.²⁹

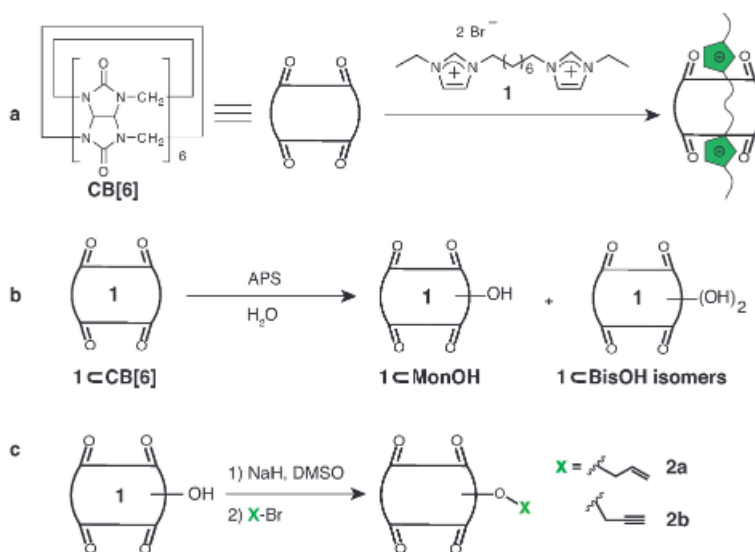


Schéma 10: Postup monofunkcionalizace CB6 a další modifikace.²⁹

II PRAKTICKÁ ČÁST

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Prvním krokem byla syntéza směsi CB n (Schéma 11), kterou jsem ale neprováděla. Protože se Ústav chemie UTB dlouhodobě cucurbiturily zabývá, bylo mi pro tuto práci poskytnuto dostatečné množství surové směsi CB n .

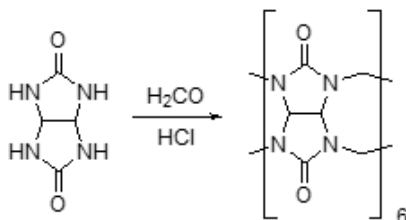


Schéma 11: Syntéza CB n

2.1 Izolace čistého CB6

2.1.1 1. čištění CB n

V baňce o objemu 250 ml bylo v 80 ml roztoku 13% kyseliny chlorovodíkové rozpuštěno 9,1109 g surové směsi CB n a necháno míchat elektromagnetickou míchačkou po dobu 30 minut. Vzniklý roztok byl vakuově zfiltrován přes Büchnerovu nálevku s filtračním papírem a promyt 4 % roztokem kyseliny chlorovodíkové (2×10 ml). Filtrační koláč byl vysušen v sušárně při 60 °C a uschován (sraženina pravděpodobně obsahuje CB8). Filtrát byl odpařen na vakuové rotační odparce na cca $\frac{1}{2}$ původního objemu, po dobu 75 minut při teplotě 46 °C. Okamžitě po odpaření byl zahuštěný roztok nakapán, za intenzivního míchání na elektromagnetické míchačce, do baňky o objemu 1000 ml s 600 ml destilované vody. Vzniklá sraženina byla vakuově zfiltrována přes fritu S3, promyta destilovanou vodou (2×10 ml) a vysušena v sušárně při 60 °C.

2.1.2 2. čištění CB6

V baňce o objemu 500 ml bylo v co nejmenším množství (cca 115–125 ml) roztoku 13% kyseliny chlorovodíkové rozpuštěno 5,8221 g předčištěného CB6 (směs tvořená dvěma šaržemi z prvního čištění CB n), za použití ultrazvukové lázně. Směs byla přefiltrována volnou filtrací přes filtrační papír a filtrát byl zahuštěn na vakuové rotační odparce na $\frac{1}{3}$ objemu. Následně byla baňka se zahuštěným filtrátem vložena do ultrazvukové lázně a bylo přilito 250 ml destilované vody. Po 15 minutách byly přikápnuty 3 kapky koncentrované kyseliny sírové, sraženina byla vakuově zfiltrována přes fritu S3 a vysušena v sušárně při teplotě 60 °C.

2.2 Příprava perhydroxyCB6

2.2.1 Oxidace s peroxodisíranem draselným

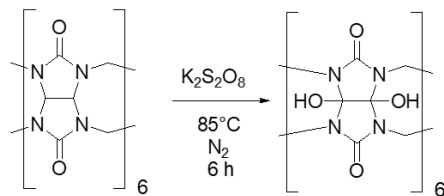


Schéma 12: Syntéza CB6 s $K_2S_2O_8$.

V baňce o objemu 50 ml bylo ve 25 ml odplyněné destilované vody rozpuštěno 0,5004 g CB6 a mícháno na elektromagnetické míchačce. Postupně bylo opatrně přidáváno 1,95 g peroxodisíranu draselného. Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem pod inertní atmosférou, na teplotu 90 °C po dobu 6 hodin.

Po 14 hodinách od ukončení reakce, byla reakční směs vakuově zfiltrována přes fritu S3 a filtrát byl zahuštěn na vakuové rotační odparce na $\frac{1}{2}$ objemu. Zahuštěný roztok byl v krystalizační misce vložen do uzavíratelné nádoby s acetonem, za účelem difuze, po dobu dvou dnů. Vzniklé krystalky byly vakuově zfiltrovány přes fritu S3, promyty acetonem (1×10 ml) a vysušeny v sušárně při teplotě 60 °C. Zbylý filtrát opětovně zahuštěn a dán difundovat do acetonu, ale k dalšímu srážení nedošlo.

Následoval další pokus s upravenými podmínkami. V baňce o objemu 100 ml bylo v 50 ml odplyněné vody rozpuštěno 1,0158 g CB6 a roztok byl míchán na elektromagnetické míchačce. Postupně bylo opatrně přidáváno 4,6 g peroxodisíranu draselného. Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem pod inertní atmosférou, na teplotu 90 °C po dobu 12 hodin.

Následně byla reakční směs ochlazená a vakuově zfiltrována přes fritu S4. K filtrátu byla za intenzivního míchání na elektromagnetické míchačce přilita směs 48 ml tetrahydrofuranu s 2 ml methanolu. Vzniklá sraženina byla vakuově odfiltrována přes fritu S4 a filtrát zahuštěn na vakuové rotační odparce na $\frac{1}{4}$ objemu. K zahuštěnému filtrátu bylo za intenzivního míchání na elektromagnetické míchačce přilito 20 ml acetonu. Vzniklé krystalky byly vakuově odfiltrovány přes fritu S4, promyty acetonem (1×10 ml) a vysušeny v sušárně při teplotě 60 °C. Následně byly za intenzivního míchání na elektromagnetické míchačce rozpuštěny ve směsi 20 ml methanolu s 0,4 ml koncentrované kyseliny sírové. Nerozpuštěný podíl byl vakuově odfiltrován přes fritu S4, a k filtrátu za intenzivního

míchání na elektromagnetické míchačce bylo přilito 60 ml diethyletheru. Vzniklá sraženina byla vakuově odfiltrována přes fritu S4 a vysušena pod vakuem.

2.2.2 Oxidace s peroxodisíranem amonným

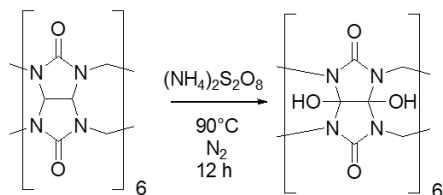


Schéma 13: Syntéza CB6 s $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$.

V baňce o objemu 50 ml bylo ve 30 ml odplyněné destilované vody rozpuštěno 0,5886 g CB6 a roztok byl míchán na elektromagnetické míchačce. Postupně bylo opatrně přidáváno 2,5 g peroxodisíranu amonného. Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem pod inertní atmosférou, na teplotu 90 °C po dobu 12 hodin.

Následně byla reakční směs ochlazená a vakuově zfiltrována přes fritu S3. V baňce o objemu 250 ml bylo k 28 ml získané reakční směsi přilito 28 ml acetonu (1:1) a směs byla umístěna na dobu 10 minut do mrazáku (−18 °C). Došlo ke vzniku mléčného zákalu. Následovalo přidání 14 ml acetonu (1:1,5) a opět ochlazení po dobu 10 minut v mrazáku. Začala se tvořit jemná, ale stále nefiltrovatelná sraženina. Následovalo další přidání 14 ml acetonu (1:2) a ochlazení po dobu 10 minut v mrazáku za vzniku shluku sraženiny. Ta byla vakuově odfiltrována přes fritu S3 a vysušena v sušárně při teplotě 60 °C. K získanému filtrátu bylo přidáno opět 14 ml acetonu (1:2,5) a byl opakován předešlý krok izolace sraženiny. Následně byl postup ještě dvakrát zopakován přičemž, po posledním přidavku (1:3,5) již sraženina nevznikla.

2.3 Williamsonova syntéza

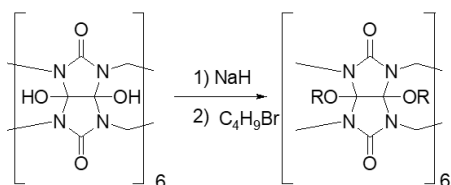


Schéma 14: Syntéza perhydroxyCB6 s brombutanem.

V baňce o objemu 25 ml bylo ve 2,5 ml vysušeného dimethylsulfoxidu rozpuštěno 0,1027 g perhydroxyCB6. Směs byla míchána na elektromagnetické míchačce a chlazená směsí voda–

led–chlorid sodný, aby teplota lázně byla cca 0 °C. Dále bylo ke směsi přidáno 0,0563g hydridu sodného a v aparatuře byla udržována inertní atmosféra. Směs byla ponechána mícha 1 hodinu. Poté bylo odstraněno chlazení a přidáno 151 µl brombutanu. Reakce probíhala pod inertní atmosférou při pokojové teplotě po dobu 12 hodin.

Ke vzorku z reakční směsi bylo přidáno trojnásobné množství acetonu a směs byla umístěna na dobu 5 minut do mrazáku (–18 °C). Po dekantaci vzniklé sraženiny, byl odebrán přebytečný aceton a vzorek byl vysušen vzduchem. Obdobně byly také připraveny vzorky vysrážené methanolem a ethanolem.

Další vzorek byl připraven kombinovaným srážením. Nejprve bylo ke vzorku z reakční směsi přidáno trojnásobné množství acetonu a směs byla umístěna na dobu 5 minut do mrazáku. Po dekantaci vzniklé sraženiny, byl odebrán přebytečný aceton a přidáno stejné množství směsi aceton–voda (1:1) a směs byla umístěna na dobu 5 minut do mrazáku. Po dekantaci sraženiny, byla odebrána přebytečná směs aceton–voda a vzorek byl vysušen vzduchem.

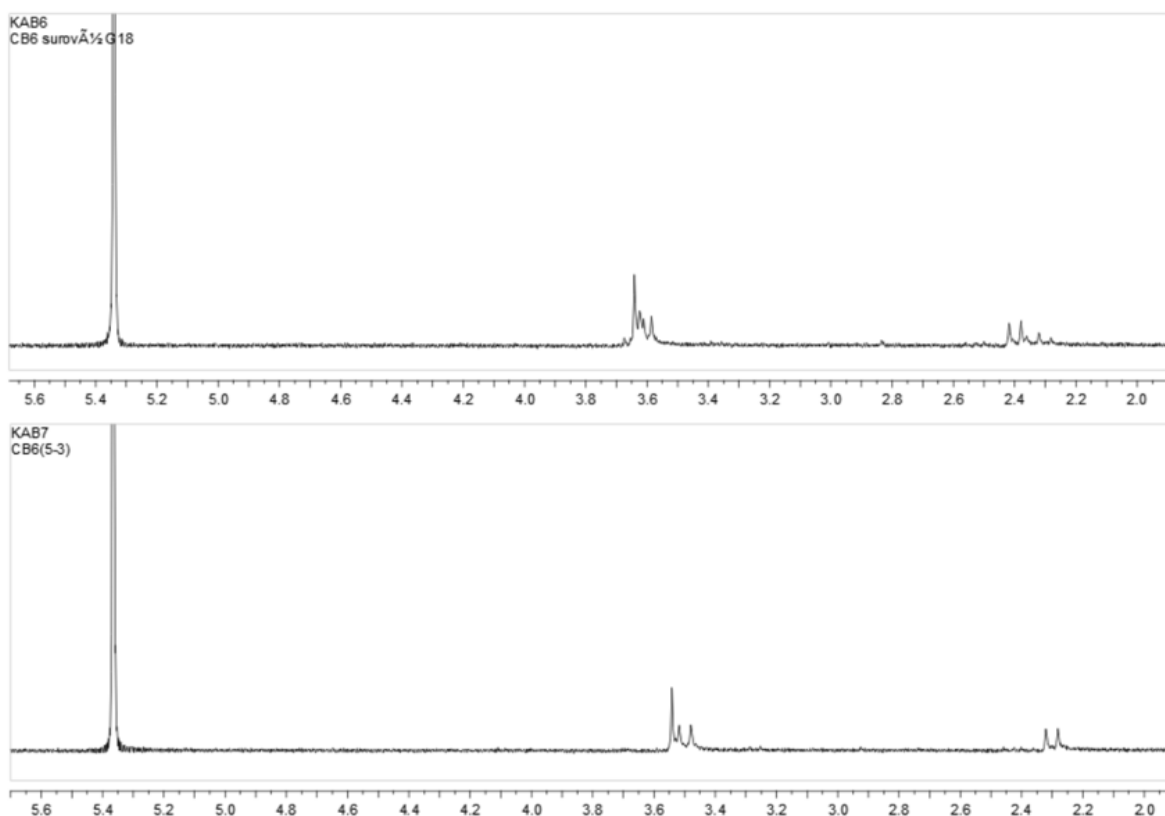
Poslední vzorek byl připraven nejprve srážením reakční směsi trojnásobným množstvím methanolu a směs byla umístěna na dobu 5 minut do mrazáku. Po dekantaci vzniklé sraženiny, byl odebrán přebytečný methanol a přidáno stejné množství acetonu a směs byla umístěna na dobu 5 minut do mrazáku. Po dekantaci sraženiny, byla odebrán přebytečný aceton a vzorek byl vysušen vzduchem.

3 VÝSLEDKY A DISKUZE

3.1 Izolace čistého CB6

První čištěním byl získán produkt v podobě bílého prášku ve výtěžku 4,7810 g (52 %).

Druhým čištěním byl získán produkt v podobě bílého prášku ve výtěžku 4,2012 g (72 %).



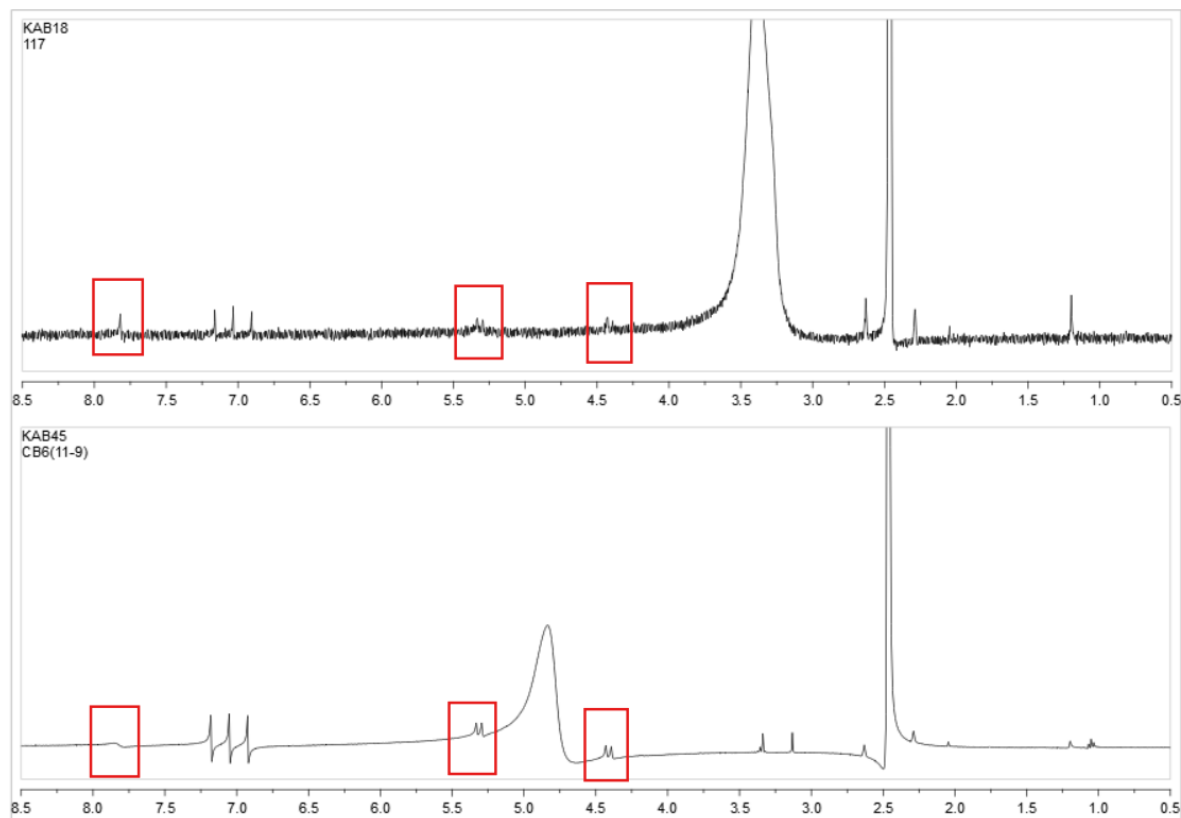
Obrázek 7: ^1H NMR spektrum surové směsi CB_n (nahore) a čistého CB_6 (dole).

V horním spektru (**Obrázek 7**) je vidět velké množství signálů, zatímco v dolním vidíme dva dublety a jeden singlet, což značí přítomnost pouze jednoho homologu CB_n . Protože byla provedena postupná selektivní separace na základě různých rozpustností (ve vodě, a HCl o různých koncentracích) jednotlivých homologů CB_n obsažených ve směsi (CB_5 , CB_6 , CB_7 a CB_8), byly tyto signály přiřazeny homologu CB_6 .

3.2 Oxidace s peroxodisíranem draselným

Měření ^1H NMR spektra prokázala přítomnost produktu, avšak také značné množství nečistot, čímž tento produkt nevyhovoval pro další použití.

Bohužel ani úprava podmínek nevedla k získání optimálně čistého produktu vhodného k další syntéze.



Obrázek 8: ^1H NMR spektrum produktu první (nahore) a druhé (dole) reakce CB6 s $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$.

Dle dříve publikovaných výsledků Kima a jeho týmu, lze u produktu očekávat tyto signály: ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 7.86 (s, 12H), 5.34 (d, $J=14.9$ Hz, 12H), 4.43 (d, $J=14.9$ Hz, 12H).²⁶

Ve spektru (**Obrázek 8 nahore**) jsou signály produktu z prvního způsobu reakce. Červené označené signály odpovídají přítomnosti žádaného produktu, ale zle vidět i několik dalších signálů nežádoucích nečistot. Proto byla provedena modifikace podmínek, ale ani produkt této reakce (**Obrázek 8 dole**) nebyl dostatečně čistý, přestože ve spektru také byly pozorovány signály žádaného produktu (označeny červeně).

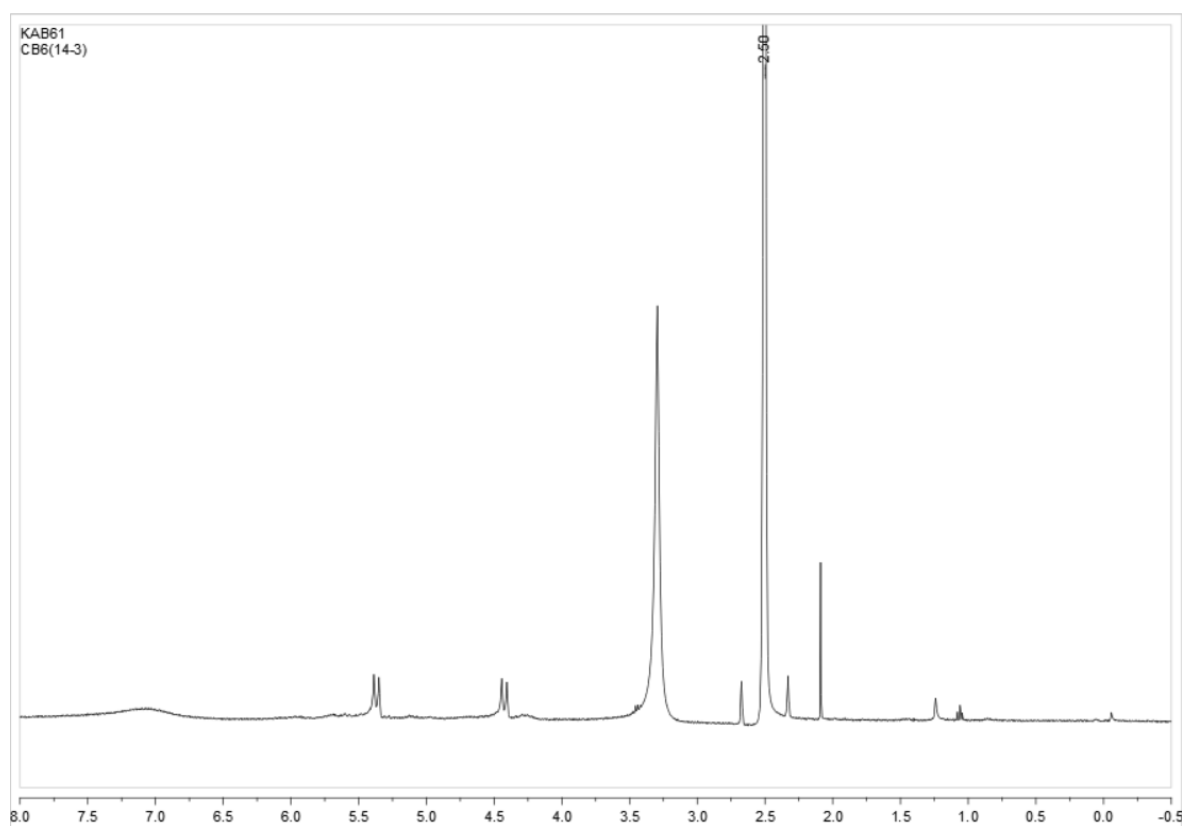
3.3 Oxidace s peroxodisíranem amonným

Na předchozí neúspěšné pokusy bylo navázáno vyzkoušením změny oxidačního čidla. Byl použit peroxodisíran amonný za stejných podmínek jako u druhé reakce s peroxodisíranem draselným. Reakční směs byla zpracována opakovaným srážením acetonem.

Výsledným produktem byly tři frakce sraženiny v podobě jemného bílého prášku o celkovém výtěžku 0,5052g (85 %). Jednotlivé frakce jsou rozepsány v **Tabulce 3**.

Tabulka 3: Údaje z reakce CB6 s $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$.

Pořadí srážení	Přídavek acetonu [ml]	Reakční směs:aceton	Podoba sraženiny	Hmotnost sraženiny [g]
1	28	1:1	Mléčný zákal	-
2	14	1:1,5	Jemná sraženina	-
3	14	1:2	Shluk sraženiny	0,2928
4	14	1:2,5	Shluk sraženiny	0,1168
5	14	1:3	Shluk sraženiny	0,0956
6	14	1:3,5	Žádná sraženina	-

**Obrázek 9:** ^1H NMR spektrum produktu reakce CB6 s $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$.

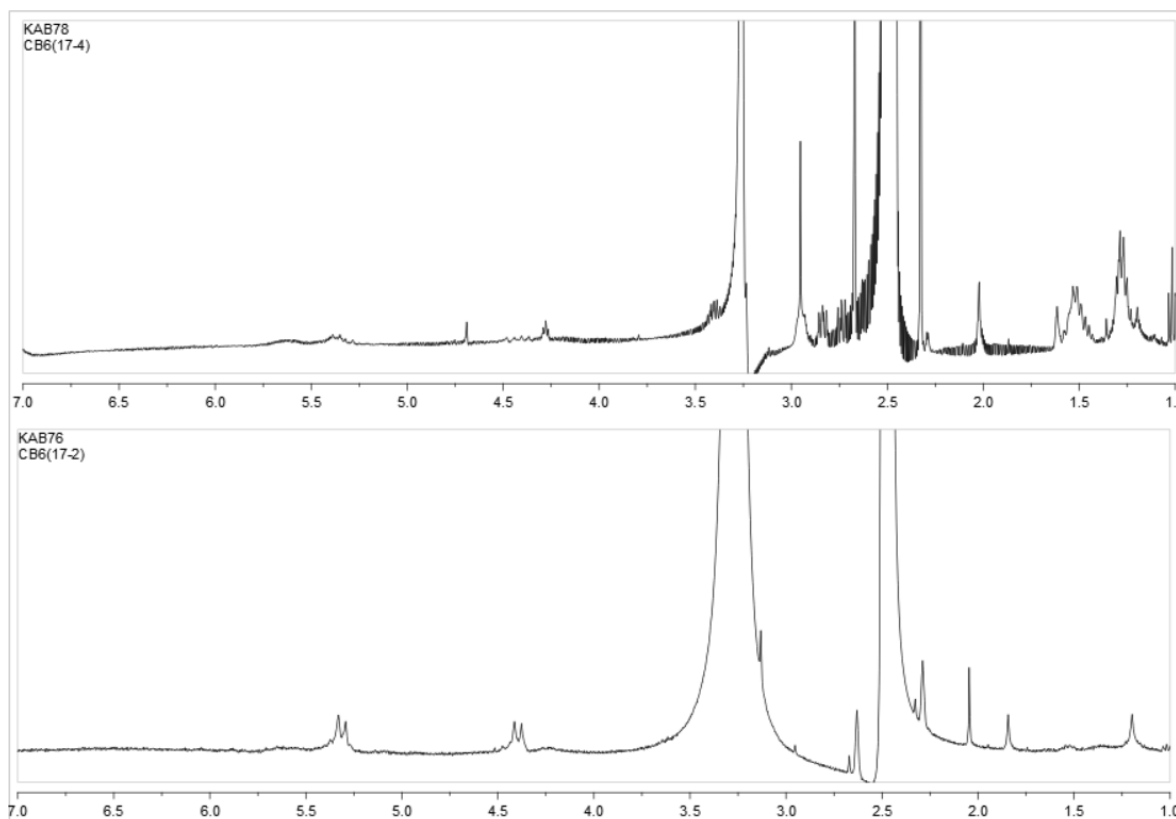
Dle dříve publikovaných výsledků Kima a jeho týmu, lze u produktu očekávat tyto signály: ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 7.86 (s, 12H), 5.34 (d, $J=14.9$ Hz, 12H), 4.43 (d, $J=14.9$ Hz, 12H).²⁶

Ve spektru (**Obrázek 9**) lze vidět jeden singlet a dva dublety odpovídající výše uvedeným signálům.

Z porovnání spekter produktů získaných reakcí s peroxydisíranem draselným a peroxidisíranem amonným je jasně zřetelná výrazně odlišná čistota produktů.

3.4 Williamsova syntéza

Pouze u vzorků srážených samotným methanolem nebo methanolem a acetonem, byly viditelné velmi slabé signály charakteristické pro produkt.



Obrázek 10: ^1H NMR spektrum produktu reakce perhydroxyCB6 a brombutanu, vzorek srážený methanolem (nahore) a vzorek srážený methanolem a acetonem (dole).

Dle dříve publikovaných výsledků Kima a jeho týmu, lze u produktu očekávat tyto signály: ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ : 5.72–5.67 (m, 24H), 5.56–5.50 (m, 24H), 4.29 (d, $J=15.2$ Hz, 12H), 4.28–4.26 (m, 24H).²⁶

Na **Obrázku 10** nahore je spektrum vzorku získaného srážením reakční směsi methanolem, kde jsou vidět velmi slabé signály multipletů v oblastech odpovídajících signálů žádaného produktu. Podobné signály jsou vidět také na **Obrázku 10** dole ve spektru vzorku získaného srážením reakční směsi methanolem a poté acetonem.

ZÁVĚR

Prvním krokem byla optimalizace postupu izolace čistého CB6 ze směsi CB n , což se úspěšně zdařilo. Čistota izolovaného CB6 po dvou fázovém čištění, která byla monitorována pomocí ^1H NMR spektrometrie, byla velmi dobrá, ve spektru nebyly pozorovány žádné další homology či nečistoty. Výtěžek (po 1. čištění 52 %) není možné objektivně posoudit, protože byla použita směs CB n vytvořena smícháním z více šarží surového produktu, z nichž už byly některé homology CB n v neznámém množství izolovány.

Příprava perhydroxyCB6 nebyla při prvních pokusech (s peroxodisíranem draselným) úspěšná, co se týká čistoty výsledného produktu. I přes modifikaci reakčních podmínek nebyl výsledek uspokojivý. Až změnou oxidačního činidla na peroxodisíran amonný, se podařilo připravit dostatečně čistý produkt vhodný k požití v další syntéze.

Posledním krokem byla reakce perhydroxyCB6 s brombutanem za vzniku produktu bytyloxyCB6. Z důvodu nedostatku času byla provedena pouze jedna syntéza. Z reakční směsi bylo připraveno různými postupy srážení produktu použitím vody, acetonu, methanolu a ethanolu pět vzorků pevné látky. Pouze u dvou vzorků, u nichž byl v obou případech při srážení použit methanol, byly v ^1H NMR spektru vidět velmi slabé signály odpovídající poloze signálů žádaného produktu. Syntéza vykazuje nadějný výsledky, a v dalších pokusech by mohl být produkt úspěšně izolován.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. R. BEHREND, E. MEYER, F. RUSCHE *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1905**, 339(1), 1–6.
2. W. A. FREEMAN, W. L. MOCK a N. Y. SHIH *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103(24), 7367–7368.
3. A. FLINN, G. C. HOUGH, J. F. STODDART, D. J. WILLIAMS *Angew. Chemie Int. Ed.* **1992**, 31(11), 1475–1477.
4. J. KIM, I. S. JUNG, S. Y. KIM, E. LEE, J. K. KANG, S. SAKAMOTO, K. YAMAGUCHI, K. KIM *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122(3), 540–541.
5. A. DAY, R. J. BLANCH, A. P. ARNOLD, S. LORENZO, G. R. LEWIS, I. DANCE *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2002**, 41(2), 275–277.
6. Y. MIYAHARA, K. GOTO, M. OKA, T. INAZU *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2004**, 43(38), 5019–5022.
7. W. H. HUANG, S. LIU, P. Y. ZAVALIJ, L. ISAACS *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(46), 14744–14745.
8. X. J. CHENG, L. L. LIANG, K. CHEN, et al. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2013**, 52(28), 7252–7255
9. Q. LI, S. C. QIU, J. ZHANG, et al. *Org. Lett.*, **2016**, 18(16), 4020–4023.
10. L. ISAACS *Chem. Commun.*, **2009**, 6, 619–629.
11. J. W. LEE, N. SELVAPALAM, H. J. KIM, K. KIM *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36(8), 621–630.
12. A. DAY, A. P. ARNOLD, R. J. BLANCH, B. SNUSHALL *J. Org. Chem.*, **2001**, 66(21), 8094–8100.
13. D. BERDELANG, K. A. UDACHIN, D. M. LEEK, J. C. MARGESON, G. CHAN, C. I. RATCLIFFE, J. A. RIPMEESTER *Cryst. Growth. Des.* **2011**, 11(12), 5598–5614.
14. J. LAGONA, P. MUKHOPADHYAY, S. CHAKRABARTI, L. ISAACS *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, 44(31), 4844–4870.

15. S. KARCHER, A. KORNMÜLLER, M. JEKEL *Water. Res.* **2001**, 35(14), 3309–3316.
16. K. I. ASSAF, W. M. NAU *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44(2), 394–418.
17. F. DAVIS, S. HIGSON. Cucurbiturils, in *Macrocycles: Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications*; John Wiley and Sons, Ltd., Chichester, UK, 2011, ISBN: 978-0-470-71462-1.
18. W. M. NAU, M. FLOREA, K. I. ASSAF *Isr. J. Chem.* **2011**, 51(5–6), 559–577.
19. H. J. BUSCHMANN, E. CLEVE, K. JANSEN, E. SCHOLLMMEYER *Anal. Chim. Acta.* **2001**, 437, 157–163.
20. Y. MIYAHARA, K. ABE, T. INAZU *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, 41(16), 3020–3023.
21. K. A. KELLERSBERGER, J. D. ANDERSON, S. M. WARD, K. E. KRAKOWIAK, D. V. DEARDEN *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123(45), 11316–11317.
22. W. L. MOCK, N. Y. SHIH *J. Org. Chem.* **1986**, 51(23), 4440–4446.
23. Y. H. KO, Y. H. KIM, I. HWANG, K. KIM *Chem. Commun.* **2007**, 13, 1305–1315.
24. L. CAO, M. ŠEKUTOR, P. Y. ZAVALIJ, K. MLINARIĆ-MAJERSKI, R. GLASER, L. ISAACS *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, 53(4), 988–993.
25. S. J. BARROW, S. KASERA, M. J. ROWLAND, J. del BARRIO, O. A. SCHERMAN *Chem. Rev.* **2015**, 115(22), 12320–12406.
26. S. Y. JON, N. SELVAPALAM, D. H. OH, J. K. KANG, S. Y. KIM, Y. J. JEON, K. KIM *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(34), 10186–10187.
27. B. VINCIGUERRA, L. CAO, J. R. CANNON, P. Y. ZAVALIJ, C. FENSELAU, L. ISAACS *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134(31), 13133–13140.
28. J. B. WITTENBERG, P. Y. ZAVALIJ, L. ISAACS *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, 52(13), 3690–3694.
29. N. ZHAO, G. O. LLOYD, O. A. SCHERMAN *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3070–3072.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

CB_n	cucurbit[n]uril, kde n = je počet glykourilových jednotek
$HmCuc_n$	hemicucurbit[n]uril, kde n = je počet glykourilových jednotek
CyH_nCB_n	cyklohexan $_n$ cucurbit[n]urily, kde n = je počet cyklohexanových jednotek a n = je počet glykourilových jednotek
Me_nCB_n	$_n$ methylcucurbit[n]uril, kde n = je počet methylových skupin a n = je počet glykourilových jednotek
pK_a	disociační konstanta kyseliny
K	asociační konstanta
HCl	kyselina chlorovodíková
H_2SO_4	kyselina sírová
HBF_4	kyselina tetrafluorboritá
$K_2S_2O_8$	peroxodisíran draselný
$(NH_4)_2S_2O_8$	peroxodisíran amonný

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Molekulární struktura cucurbit[6]urilu.....	11
Obrázek 2 Pohled shora a ze strany na molekuly CB5–CB8 podle difrakční analýzy.....	13
Obrázek 3 Pohled shora a ze strany na molekulu CB14 podle difrakční analýzy.	14
Obrázek 4 Zobrazení centrální a boční kavity CB13–CB15.....	14
Obrázek 5 Mapa elektrostatického potenciálu CB7 (pohled shora a ze strany).	17
Obrázek 6 Pohled shora na uvedené molekulární struktury XRD substituovaných derivátů CB6 (kódy převzaty z databáze CCDC; tečky označují spojovací body k druhé identické polovině symetrických struktur)..	21
Obrázek 7 ^1H NMR spektrum surové směsi CB_n (nahore) a čistého CB6 (dole).	30
Obrázek 8 ^1H NMR spektrum produktu první (nahore) a druhé (dole) reakce CB6 s $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	31
Obrázek 9 ^1H NMR spektrum produktu reakce CB6 s $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	32
Obrázek 10 ^1H NMR spektrum produktu reakce perhydroxyCB6 a brombutanu, vzorek srážený methanolem (nahore) a vzorek srážený methanolem a acetonem (dole).	33
Obrázek 11 ^1H NMR spektrum produktu reakce perhydroxyCB6 a brombutanu, vzorek srážený acetonem a směsí aceton–voda (1:1)	42
Obrázek 12 ^1H NMR spektrum produktu reakce perhydroxyCB6 a brombutanu, vzorek srážený acetonem.	43
Obrázek 13 ^1H NMR spektrum produktu reakce perhydroxyCB6 a brombutanu, vzorek srážený ethanolem.....	44

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Rozměry kavit CB_n a vybrané fyzikální parametry	30
Tabulka 2 Asociační konstanty s vybranými kationty přechodných kovů s CB_5 a CB_6	30
Tabulka 3 Údaje z reakce CB_6 s $(NH_4)_2S_2O_8$	32

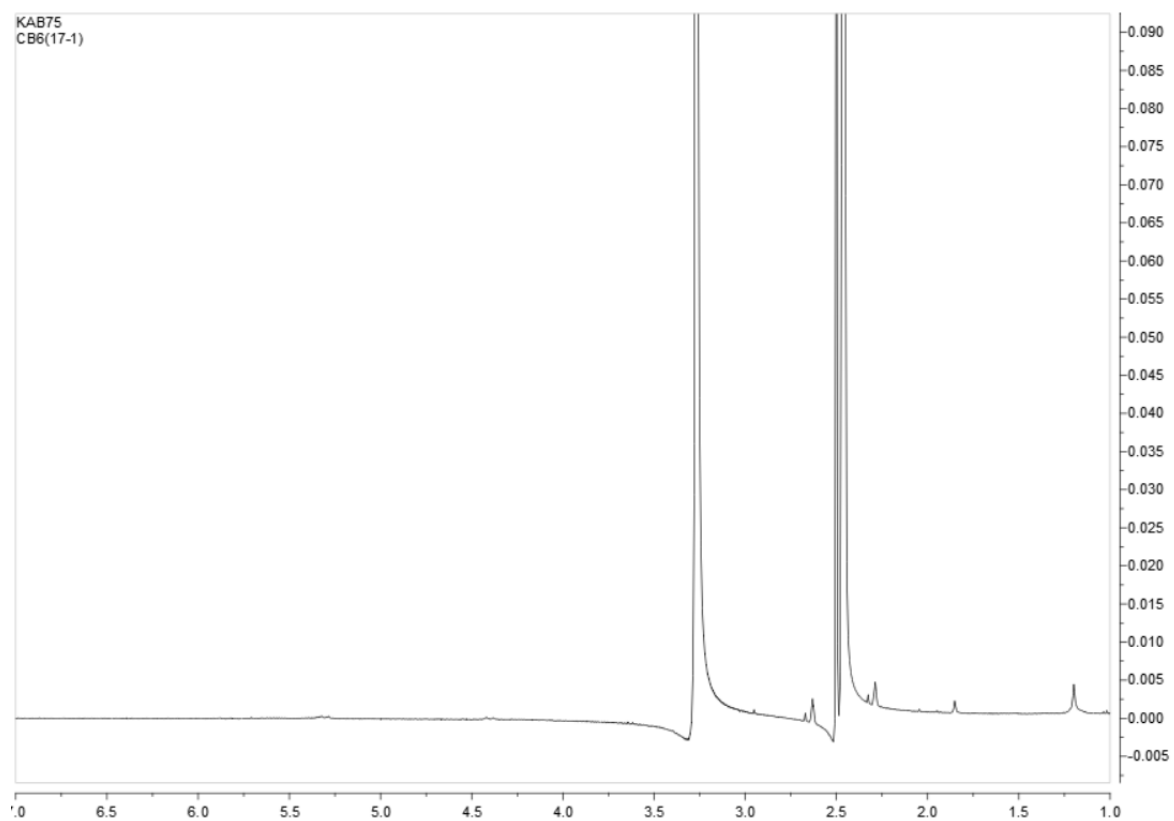
SEZNAM SCHÉMÁT

Schéma 1 Kondenzační reakce mezi glykolurilem a formaldehydem	30
Schéma 2 Syntéza cucurbit[6]urilu	30
Schéma 3 Struktura $\text{Me}_{10}\text{CB}_5$, kde $\text{R} = \text{CH}_3$ a $n = 5$	19
Schéma 4 Ukázkové syntetické postupy pro různé deriváty CB_n (tečky označují spojovací body k druhé identické polovině symetrických struktur) 1.část	20
Schéma 5 Ukázkové syntetické postupy pro různé deriváty CB_n (tečky označují spojovací body k druhé identické polovině symetrických struktur) 2.část	20
Schéma 6 Syntéza derivátů CB_7 17–20	22
Schéma 7 Syntéza dimerů CB_6 1 a 2	23
Schéma 8 Oxidace nesubstituovaného CB_n	23
Schéma 9 Funkcionalizační reakce hydroxylovaného CB_n	24
Schéma 10 Postup monofunkcionalizace CB_6 a další modifikace	24
Schéma 11 Syntéza CB_n	26
Schéma 12 Syntéza CB_6 s $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	27
Schéma 13 Syntéza CB_6 s $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$	28
Schéma 14 Syntéza perhydroxy CB_6 s brombutanem	28

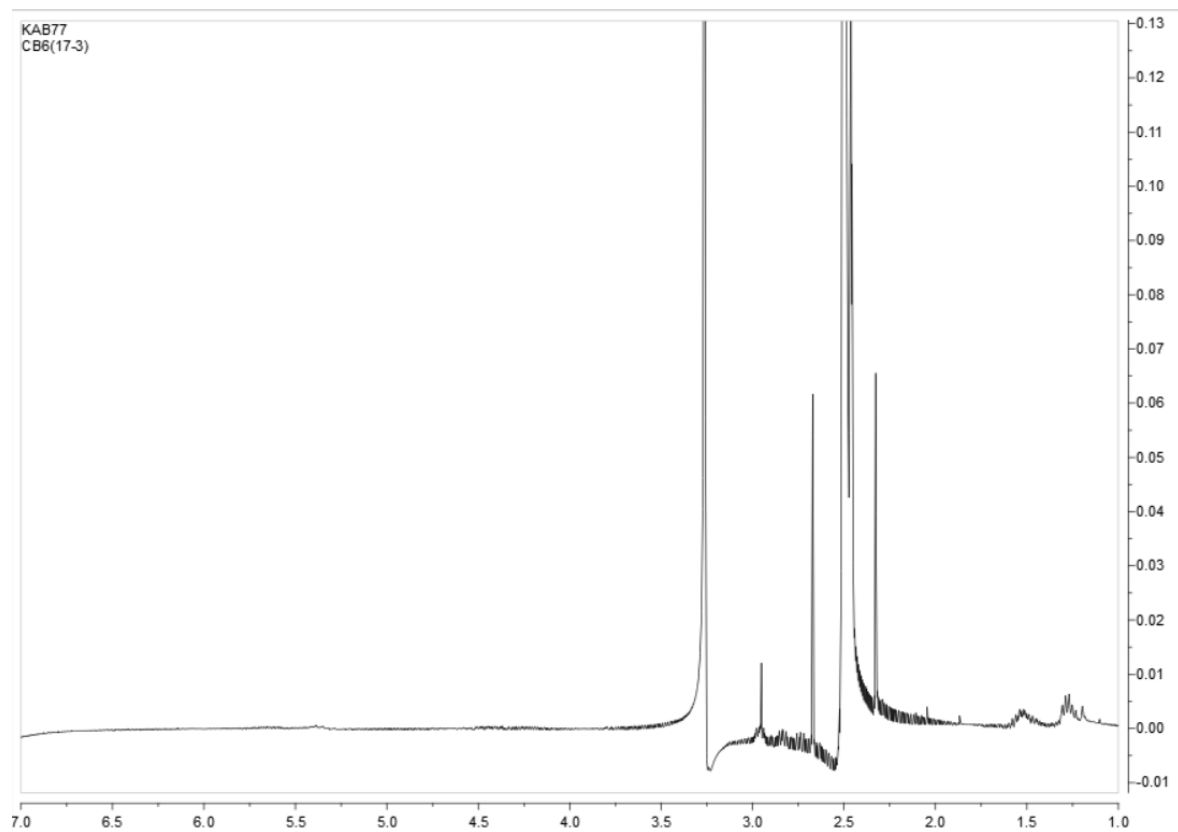
SEZNAM PŘÍLOH

Příloha P I: ^1H NMR spektra neprůkazných vzorků z reakce perhydroxyCB6 a brombutanu

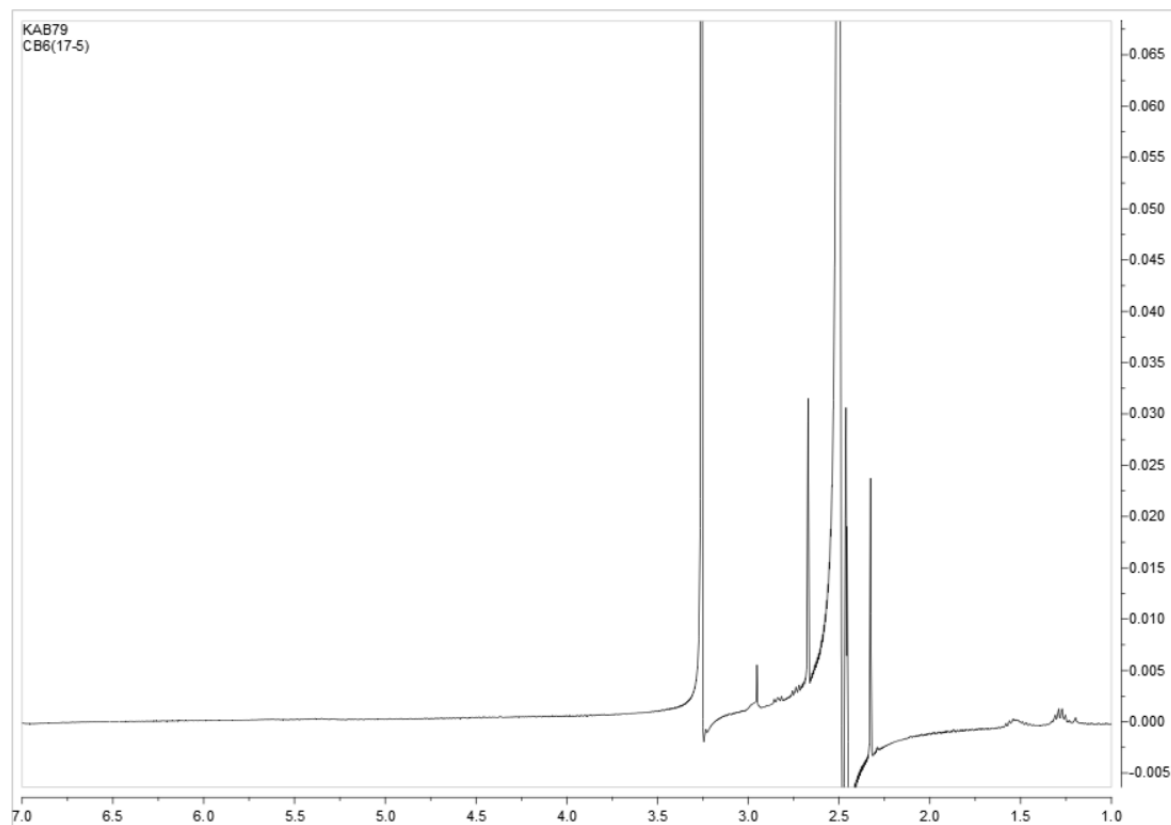
**PŘÍLOHA P I: ^1H NMR SPEKTRA NEPRŮKAZNÝCH VZORKŮ
Z REAKCE PERHYDROXYCB6 A BROMBUTANU**



Obrázek 11: ^1H NMR spektrum produktu reakce perhydroxyCB6 a brombutanu, vzorek srážený acetonem a směsí aceton–voda (1:1)



Obrázek 12: ^1H NMR spektrum produktu reakce perhydroxyCB6 a brombutanu, vzorek srážený acetonem



Obrázek 13: ^1H NMR spektrum produktu reakce perhydroxyCB6 a brombutanu, vzorek srážený ethanolém