

Mikrokalorimetrická analýza supramolekulárních komplexů na bázi 3-aminohomoadamantanu

Zdenka Turtáková

Bakalářská práce
2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Zdenka Turtáková**
Osobní číslo: **T21179**
Studijní program: **B0721A210002 Technologie a hodnocení potravin**
Specializace: **Chemie a analýza potravin**
Forma studia: **Prezenční**
Téma práce: **Mikrokalorimetrická analýza supramolekulárních komplexů na bázi 3-aminohomoadamantanu**

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část:

- Homoadamantan a 3-aminohomoadamantan, vlastnosti, syntéza, využití v supramolekulární chemii.
- Analýza a metody stanovení supramolekulárních komplexů.

II. Praktická část:

- Analýzujte a vyhodnoťte komplexační reakce homoadamntanu s vybranými makrocikly

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

Seznam doporučené literatury:

- [1] KUBIK, Stefan. *Supramolecular Chemistry: From Concepts to Applications*. Berlin: De Gruyter, [2020], 1 online zdroj (XVI, 597 s.). De Gruyter Textbook. Dostupné z: doi:9783110595611
- [2] HU, Yanmei et al., 2018. Structure–Property Relationship Studies of Influenza A Virus AM2-S31N Proton Channel Blockers. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 9(11), 1111-1116. ISSN 1948-5875. Dostupné z: doi:10.1021/acsmchemlett.8b00336
- [3] LEONOVA, M. V. et al., 2015. One-pot amination of cage hydrocarbons. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 51(12), 1703-1709. ISSN 1070-4280. Dostupné z: doi:10.1134/S1070428015120064

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Zdeňka Prucková, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **2. ledna 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **17. května 2024**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

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

PROHLÁŠENÍ AUTORKY 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 pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautorka.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně dne:

Jméno a příjmení studentky:

.....
podpis studentky

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá studiem vazebných poměrů mezi ligandem 3-aminohomoadamantanem a vybranými makrocycly metodou isothermální titrační mikrokolorimetrie. Teoretická část bakalářské práce je zaměřena na adamantan a homoadamantan, jejich vlastnosti a deriváty, dále se zabývá supramolekulární chemií a isothermální titrační mikrokolorimetrií. Cílem experimentální části bylo zjistit, pomocí isothermální titrační mikrokolorimetrie, zda se ligand komplexuje do dutiny vybraných makrocyclů a s jakými vazebnými konstantami.

Klíčová slova: homoadamantan, isothermální titrační mikrokolorimetrie

ABSTRACT

This bachelor thesis deals with the study of binding ratios between the ligand 3-aminohomoadamantane and selected macrocycles by isothermal titration microcalorimetry. The theoretical part of the bachelor thesis focuses on adamantane and homoadamantane, their properties and derivatives, and also deals with supramolecular chemistry and isothermal titration microcalorimetry. The aim of the experimental part was to determine, by means of isothermal titration microcalorimetry, whether the ligand complexes into the cavity of selected macrocycles and with what binding constants.

Keywords: homoadamantane, isothermal titration microcalorimetry

Chtěla bych poděkovat především vedoucí své bakalářské práce, Ing. Zdeňce Pruckové, Ph.D. za veškerou pomoc, ochotu, a hlavně skvělý přístup. Dále bych také ráda poděkovala Ústavu chemie FT UTB za poskytnuté vzorky ligandu a makrocyclů. A v neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině za nepřetržitou podporu ve studiu a pomoci kdykoliv to bylo třeba.

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

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| ÚVOD | 9 |
| I TEORETICKÁ ČÁST | 10 |
| 1 ADAMANTAN A JEHO DERIVÁTY | 11 |
| 1.1 VLASTNOSTI ADAMANTANU..... | 11 |
| 1.2 DERIVÁTY ADAMANTANU A JEJICH VYUŽITÍ | 12 |
| 2 HOMOADAMANTAN | 14 |
| 2.1 DERIVÁTY HOMOADAMANTANU | 14 |
| 2.1.1 Aminohomoadamantan..... | 15 |
| 2.1.2 Homoadamantan-3-ol | 15 |
| 2.1.3 Homoadamantan-1,3-dikarboxylová kyselina | 16 |
| 2.2 PŘÍPRAVA HOMOADAMANTANU A 3-AMINOHOMOADANATANU | 16 |
| 3 CYKLODEXTRINY | 19 |
| 3.1 HISTORIE | 19 |
| 3.2 VLASTNOSTI A VYUŽITÍ | 20 |
| 3.3 REAKTIVITA..... | 20 |
| 3.3.2 Modifikace cyklodextrinů | 23 |
| 4 ANALÝZA A METODY STANOVENÍ SUPRAMOLEKULÁRNÍCH KOMPLEXŮ | 24 |
| 4.1 SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMIE..... | 24 |
| 4.2 ISOTERMÁLNÍ TITRAČNÍ MIKROKALORIMETRIE | 25 |
| 4.2.1 Princip ITC..... | 26 |
| 4.3 NMR SPEKTROSKOPIE | 27 |
| II PRAKTICKÁ ČÁST | 29 |
| 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 30 |
| 5.1 POUŽITÉ PŘÍSTROJE | 30 |
| 5.1.1 VP-ITC Mikrokolorimetr | 30 |
| 5.1.2 Thermo-Vac | 30 |
| 5.2 POUŽÍVANÝ LIGAND | 31 |
| 5.3 POUŽÍVANÉ MAKROCYKLY PRO KOMPLEXACI LIGANDU | 32 |
| 5.4 POUŽITÉ KOMPETITORY A STANDARDY..... | 34 |
| 6 VÝSLEDKY A DISKUZE | 36 |
| 6.1 LIGAND S A-CD | 36 |
| 6.2 LIGAND S B-CD..... | 37 |
| 6.3 LIGAND S Γ -CD..... | 38 |
| 6.4 LIGAND S CUCURBIT[6]URILEM..... | 39 |

| | | |
|-------|---|-----------|
| 6.5 | LIGAND S CUCURBIT[7]URILEM..... | 40 |
| 6.5.1 | Stanovení přesné koncentrace CB7 na standard L-fenylalanin..... | 40 |
| 6.5.2 | Samotné měření ligandu s CB7..... | 41 |
| 6.5.3 | Kompetitor pro CB7..... | 42 |
| 6.6 | LIGAND S CUCURBIT[8]URILEM..... | 45 |
| 6.6.1 | Stanovení přesné koncentrace CB8 na standard methylviologen dichlorid..... | 45 |
| 6.6.2 | Kompetitor pro CB8..... | 46 |
| | ZÁVĚR..... | 50 |
| | SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY..... | 51 |
| | SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK..... | 54 |
| | SEZNAM OBRÁZKŮ..... | 55 |
| | SEZNAM SCHÉMAT..... | 57 |

ÚVOD

V teoretické části se bude tato bakalářská práce zabývat především adamantanem, homoadamantanem a jeho deriváty. Dále také cyklodextriny a supramolekulární chemií.

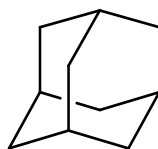
Homoadamantan je strukturní analog adamantanu, kdy dochází k rozšíření centrálního kruhu o jeden uhlík. Homoadamantanové deriváty byly studovány pro různé aplikace, včetně potenciálních léčiv a v materiálové vědě. Mohou vykazovat zajímavé biologické aktivity a jsou zajímavé při objevování léčiv. Stejně jako adamantan má homoadamantan klecovou strukturu, což z něj činí univerzální stavební blok v organické syntéze.

Jeden z jeho derivátů, což byl 3-aminohomoadamantan, byl zkoumán v praktické části této bakalářské práce z hlediska jeho komplexace do různých makrocyclů. Bylo zkoumáno, zda je ligand schopen se komplexovat do kavit hostitelských makromolekul - cyklodextrinů a cucurbiturilů.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 ADAMANTAN A JEHO DERIVÁTY

V roce 1933 izoloval profesor Landa adamantan z ropy v Hodoníně v Československu a pojmenoval ji podle řeckého pojmu diamant, jelikož prostorové uspořádání atomů uhlíku v molekule adamantanu je totožné jako v krystalu diamantu. Syntetický název adamantanu je tricyklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan. [1]



Obrázek 1: Adamantan

Adamantan je jednoduchý, ale beznapětový kruhový systém sestávající ze tří židličkových cyklohexanových kruhů. Na počátku růstu vykazují krystaly adamantanu pouze kubické a oktaedrické stěny, tak jak se očekává u kubické mřížky s centrovaným povrchem, kde jsou účinné pouze síly mezi nejbližšími sousedy. Je jedním z nejlépe rozpustných známých uhlovodíků, má teplotu tání 269 °C, avšak rychle sublimuje, a to i při atmosférickém tlaku a laboratorní teplotě.[1]

1-aminoadamantan byl prvním derivátem adamantanu, u kterého byla prokázána biologická aktivita. Byl vyvinut společností Du Pont de Nemours & Co. a v roce 1966 byl povolen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jako první perorální přípravek účinný proti virům chřipky A-2 ve formě hydrochloridu. [2]

1.1 Vlastnosti adamantanu

Jedinečná struktura adamantanu se odráží v jeho mimořádných fyzikálních a chemických vlastnostech [1], což je například vysoká lipofilita, vysoká tepelná a oxidační stabilita nebo třeba nízká povrchová energie. [3]

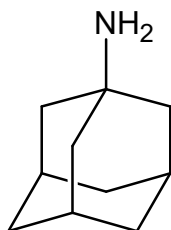
Je to bílý krystalický prášek zapáchající po kafru s molekulovou hmotností 136,23 g/mol. Stejně jako diamant je extrémně termostabilní (až do 660 °C). Rozpustný je v organických rozpouštědlech a nerozpustný ve vodě a 50 % alkoholu. Délka všech vazeb struktury adamantanu je 0,154 nm s valenčními úhly 109,5°. [3]

1.2 Deriváty adamantanu a jejich využití

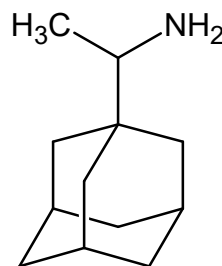
Adamantanové deriváty našly nejširší uplatnění jako fyziologicky dynamické látky. [4] Aminoderiváty adamantanu, např. aminoadamantany, které mají velmi zajímavé biologické vlastnosti, se používají v medicíně především k léčbě chřipky. Zařazením adamantylových skupin do molekulární struktury povrchově aktivních látek se tak využijí zvláštní vlastnosti adamantanové struktury. Výhody lipofility adamantanu mohou vykazovat nízkou hodnotu kritické micelární koncentrace (CMC). [4]

Amantadin (1-aminoadamantan), u kterého byla jako první prokázána biologická aktivita, a rimantadin (1-(adamantan-1-yl)ethan-1-amin) se používá v chemoterapii virových onemocnění, tedy jako antivirotika. Amantadin byl navíc v roce 1966 byl povolen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jako první perorální přípravek účinný proti virům chřipky A-2 ve formě hydrochloridu. [4]

Jsou účinné taky při léčbě hepatitidy C, herpesu, Creutzfeldt-Jacobovy choroby, chřipky B a dalších. Oba léky jsou však přednostně určeny k léčbě a prevenci chřipky A, protože specificky inhibují replikaci jejich virů již v mikromolární koncentraci. [4]



Obrázek 2: Amantadin



Obrázek 3: Rimantidin

Vyznačují se vysokou selektivitou účinku, účinností v nízkých koncentracích a zanedbatelnými vedlejšími účinky. Viry chřipky A se pravidelně přenášejí zejména z vodních ptáků na prasata, koně, domácí drůbež a také na mořské savce a způsobují infekce. In vitro dávky od 0,4 µg/ml do 10 ng/ml jsou dostatečně vysoké pro inhibici téměř všech chřipkových virů. [4]

Existuje určitý vztah mezi lidskou, prasečí a koňskou chřipkou. V současné době je podporována myšlenka, že prasata a krůty jsou prostředníky při vzniku nových epidemií nebo pandemických virů lidské chřipky. [4] In vivo se amantadin dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu (GIT). Téměř celá absorbovaná dávka se vylučuje do moči v

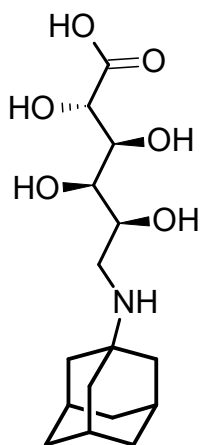
nezměněné formě. Léčivo není takřka metabolizováno. Poločas exkrece je 16 hodin, tato hodnota se prodlužuje u starších osob a u pacientů se sníženou funkcí ledvin. [4]

Amantadin se používá ve formě amantadinové hydrochloridové soli (AMA-HCl) s komerčním názvem Virozol, Virofral, Symadine nebo Symmetrel – pod těmito názvy byl registrován pro použití v Evropě a v USA. V České republice je registrován pod názvem Viregyt-K. [5]

U virů chřipky A nepůsobí amantadin přímo na infekci, ale zabraňuje jejímu vstupu do buňky. Amantadin je poměrně netoxický, ale může mít vedlejší dopad na činnost ledvin. [4]

Dále se amantadin využívá k léčbě Parkinsonovy choroby. Klinické studie ukázaly, že snižuje bradykinezi (zpomalení pohybů částí těla), ztuhlost a příznaky třesu. Dochází ke kombinovanému synergickému účinku s přidanou levodopou, která se v CNS mění na dopamin. [5] Rimantadin, je stejně jako amantadin specifickým inhibitorem reprodukce chřipkového viru. Na rozdíl od amantadinu, rimantadin vyvolal významnou inhibici syntézy specifických virových proteinů již 2 h po začátku virové infekce a byl účinnější než amantadin při léčbě chřipky A. [6]

Další derivát adamantanu je gludantan (*N*-(1-adamantyl)-1-amino-1-deoxyglukuronová kyselina) (obrázek 4), který se používá jako antivirotikum, antiparkinsonikum a antidepressivum. Ve srovnání s remantadinem má gludantan méně výrazný účinek na rigiditu (ztuhlost), ale je účinnější, pokud jde o třes. Navíc zvyšuje motorickou aktivitu a uvolňování dopaminu. [6]



Obrázek 4: Gludantan

2 HOMOADAMANTAN

Homologem adamantanu je homoadamantan, jeho systematický název je tricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undekan. Je to tricyklický uhlovodík (C₁₁H₁₈) s bodem tání přibližně 256,27 K, tj. -17 °C, a bodem varu 475,17 K, tj. 201 °C.

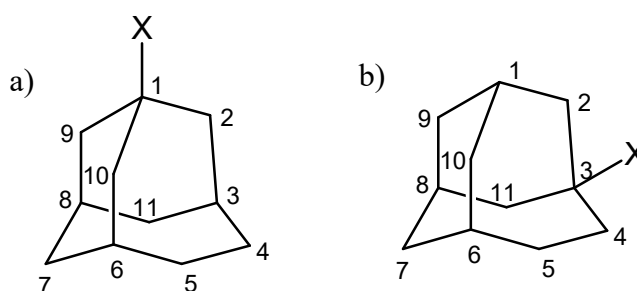
Bylo ale také zjištěno, že se homoadamantan při statické termolýze při 400 °C pomalu přeskupuje na 1- a 2-methyladamantan, přestože je stabilní i při rychlé vakuové pyrolýze při 1500 °C a přestože při 400 °C není dostatečná aktivační energie pro homolýzu jakékoli vazby C-H nebo C-C v homoadamantanu. [7]

Za běžných podmínek má homoadamantan entalpii -84,64 kJ/mol a molekulovou hmotnost 150,26 g/mol.

2.1 Deriváty homoadamantanu

Homoadamantanové deriváty lze rozdělit do dvou skupin. Do první skupiny patří elektroakceptorní substituenty (COOH, Cl, COOCH₃, Br); druhou skupinu tvoří elektrodonorní substituenty (OCH₃, OH, NH₃, NHCOCH₃). [8]

Typickým znakem sloučenin první skupiny je odštěpení substituentu. Takto vzniklý uhlovodíkový fragment [C₁₁H₁₇]⁺ pak ztrácí molekuly olefinů za tvorby odpovídajícího iontového druhu C_{11-n}H_{17-2n}. U 3-substituovaných sloučenin této skupiny dochází k tepelné přestavbě Wagner-Meerweinova typu na adamantanové deriváty, což vede ke vzniku iontu [C₁₀H₁₅]⁺ (m/e 135); to je hlavní odlišnost mezi 1 a 3-substituovanými homoadamantany. [8]



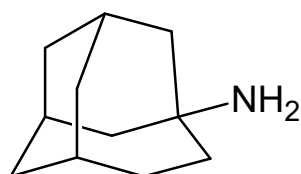
Obrázek 5: a) Obecně substituovaný homoadamantan v poloze 1, b) Obecně substituovaný homoadamantan v poloze 3

Chemické sloučeniny obsahující homoadamantany jsou potenciálními kandidáty na léčiva s širokou škálou biologických a farmakologických funkcí, včetně protinádorových, protivirových, protizánětlivých, protiparkinsonických, proti AIDS a lokálních anestetik. Rovněž mají využití pro výrobu opalovacích krémů, elektronických materiálů, ženské

antikoncepce nebo deodorantů. V současné době je známo stále více syntetických metod přípravy mono- a bi-funkcionalizovaných derivátů homoadamantanu. Funkcionalizací lze výrazně zvýšit biologickou dostupnost a bioaktivitu. Navíc jejich mechanismy účinku vedly k vytvoření léčiv s jedinečnými vlastnostmi, které se biochemicky, farmakologicky a strukturně liší od již existujících léčiv. [9]

2.1.1 Aminohomoadamantan

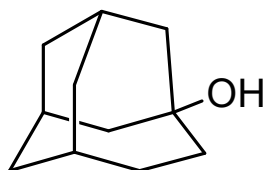
Jeho systematický název je tricyklo[4.3.1.1^{3,8}]undekan-3-amin, sumární vzorec C₁₁H₁₈ a molární hmotnost 150,26 g/mol. Je to bílý krystalický prášek s bodem varu 245.6 °C.



Obrázek 6: Struktura 3-aminohomoadamantanu

2.1.2 Homoadamantan-3-ol

Jedním z derivátů homoadamantanu je například homoadamantan-3-ol (jinak taky hydroxyhomoadamantan nebo homoadamantan-3-ol). Jeho systematický název je tricyklo[4.3.1.1^{3,8}]undekan-3-ol a jeho molární hmotnost je 166,26 g/mol. Obsahuje hydroxylovou skupinu (-OH), která je substituovaná v poloze 3. [3]



Obrázek 7: Struktura homoadamantan-3-olu

Může vznikat například reakcí homoadamantanu s kyselinou dusičnou za teploty 37 °C. [3]

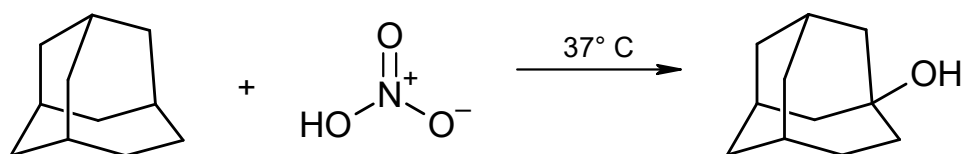


Schéma 1: Syntéza homoadamantan-3-olu reakcí homoadamantanu s kys. dusičnou

Existují i další, většinou obdobné, syntézy tohoto derivátu, a to například reakce homoadamantanu s kyselinou sírovou. Dále také reakcí s ethanolem a katalyzátory (schéma 2). [3]

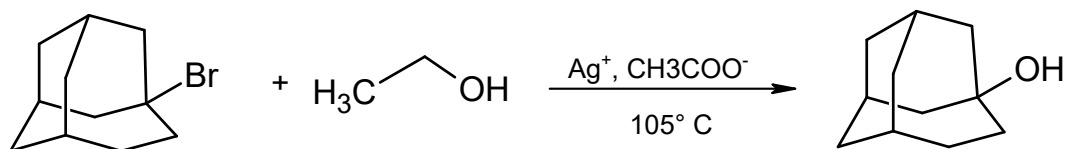
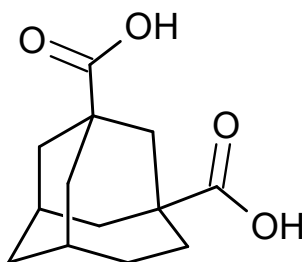


Schéma 2: Schéma homoadamantan-3-olu reakcí s ethanolem

2.1.3 Homoadamantan-1,3-dikarboxylová kyselina

Dalším derivátem je například tricyklo[4.3.1.1^{3,8}]undekan-1-karboxylová kyselina. Jeho molární hmotnost je 194,3 g/mol a teplota varu 321,4 °C.



Obrázek 8: Struktura homoadamantan-1,3-dikarboxylové kyseliny

Tento derivát může být připraven reakcí 1,3-dinitroxyhomoadamantanu s kyselinou mravenčí (methanovou) za přítomnosti katalyzátoru, kterým zde byla kyselina sírová (schéma 3). [3]

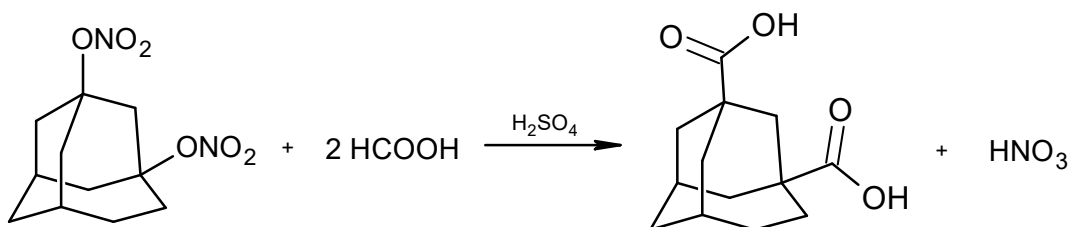


Schéma 3: Syntéza homoadamantan-1,3-dikarboxylové kyseliny reakcí 1,3-dinitroxyhomoadamantanu s kyselinou mravenčí

2.2 Příprava homoadamantanu a 3-aminohomoadamantanu

Základní metoda přípravy homoadamantanových derivátů spočívá v extenzi jednoho z kruhů v adamantanové struktuře. V roce 1959 Stetter a jeho spolupracovníci získali

Pro další přípravu homoadamantanu (schéma 6) bylo použito etherové rozpouštědlo. [11] Pokud by bylo použité rozpouštědlo s nižší polaritou, jako je například Freon-113, mohlo by dojít k reduktivní isomerizaci. Pokud reakce probíhá s nadbytkem kyseliny trifluormethansulfonové ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, zkráceně také TFMS nebo HOTf), která patří k nejsilnějším známým kyselinám, dává NaBH_4 konjugovanou Brønstedovu superkyselinu. Cykloalkylmethylalkoholy, jako je 1-adamantanmethylalkohol, jsou ionizovány touto superkyselinou (In situ), která pak tvoří požadovaný karbenový iont s rozšířeným kruhem, který vznikl vložením sousední vazby C-C. Tento iont je následně redukován za vzniku uhlovodíku. [11]

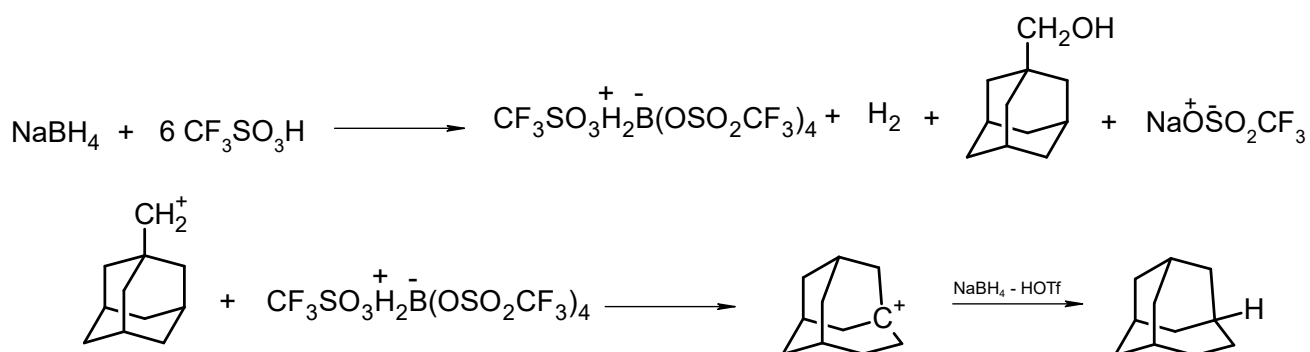


Schéma 6: Další příprava homoadamantanu

Dalším postupem přípravy homoadamantanu je reakce 3-bromohomoadamantanu (I) s acetonitrilem Ritterovou metodou, kdy vzniká 3-acetaminohomoadamantan (II). Při varu s HCl se tato sloučenina přemění na směs 3-chlorhomoadamantanu a 1-chlormethyladamantanu, zatímco při alkalické hydrolyze vzniká 3-aminohomoadamantan (III) (schéma 7). [12] A právě 3-aminohomoadamantan je pro tuto práci důležitý, jelikož byl využíván jako jediný ligand.

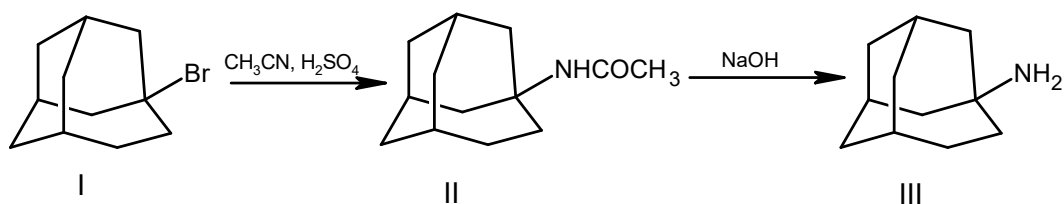
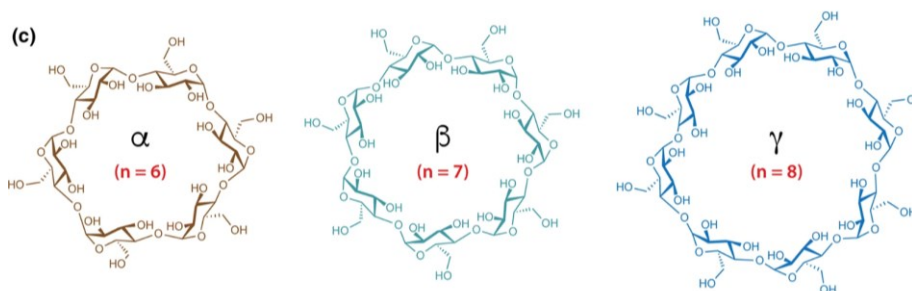


Schéma 7: Příprava 3-aminohomoadamantanu

3 CYKLODEXTRINY

Cyklodextriny (CD) jsou látky získané enzymatickým rozkladem jednoho z původních polysacharidů, škrobu. Jádro jejich struktury je tvořené rozměrově stabilní hydrofobní dutinou, která může zachytit nebo enkapsulovat jiné molekuly. [13]

Existují tři základní typy cyklodextrinů: α -cyklodextrin, β -cyklodextrin a γ -cyklodextrin, označované jako prvotní nebo mateřské cyklodextriny. [14] Tyto typy cyklodextrinů jsou krystalické, homogenní, nehygroskopické látky, které jsou tvořeny glukopyranosovými jednotkami (Obrázek 1). α -cyklodextrin se skládá ze šesti glukopyranosových jednotek, β -CD obsahuje sedm takových jednotek a γ -CD obsahuje osm takových jednotek. [15]



Obrázek 9: Struktura CD [15]

Cyklodextriny lze využít jako stavební bloky pro vytváření supramolekulárních komplexů, protože se mohou kovalentně nebo nekovalentně vázat na jiné cyklodextriny. Jejich schopnost spojovat se s organickými hostitelskými molekulami a vytvářet inkluzní komplexy představuje vhodné příležitosti pro konstrukci supramolekulárních vláken. To umožňuje konstrukci molekulárních architektur, jako jsou katenany, rotaxany a polyrotaxany. Tyto stavební bloky, které nelze získat jinými způsoby, lze využít například v procesu separace složitých kombinací sloučenin a jejich enantiomerů. [14]

3.1 Historie

První referenci o látce, která se následně ukázala být cyklodextrinem, publikoval Antoine Villiers v roce 1891. Při štěpení škrobu bakterií *Bacillus amylobacter* (která pravděpodobně nebyla čistou kulturou, ale obsahovala také termorezistentní spory *Bacillus macerans*) izoloval z 1 kg škrobu asi 3 g krystalické látky o složení $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$. Villiers tento produkt pojmenoval "celulosin", protože připomínal celulosu. [15]

Jeho rozpustnost ve vodě při laboratorní byla nízká, ale s teplotou se rozpustnost zvyšovala. Bílé krystaly s velmi nepatrnou sladkostí vykazovaly extrémně vysokou optickou aktivitu, daleko vyšší než u ostatních dextrinů vznikajících působením máselné fermentace. [16]

Již tehdy Villiers zaznamenal, že vznikají dva rozdílné krystalické "celulosiny", nejspíše α a β -CD. [15] Při purifikaci frakčním srážením vykazovaly krystaly velmi rozdílné optické rotační parametry a bylo problematické je dále hydrolyzovat. Jód zbarvil červeně ty dextriny, které měly vysokou optickou aktivitu. Bez meziproductů, jako jsou diastázy, přeměňuje fermentační proces škrob přímo na dextrin. [16]

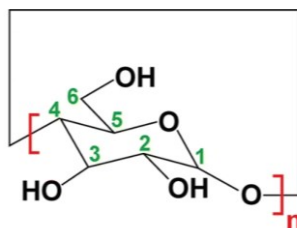
3.2 Vlastnosti a využití

Cyklodextriny se řadí do skupiny makrocyclických oligosacharidů, které vytvářejí komplexy receptor-substrát a slouží jako unikátní prostředí pro chemické reakce. Mají schopnost tvořit inkluzní komplexy s celou řadou látek. Z tohoto hlediska jsou CD hojně využívány v průmyslových a v technologických procesích a v analytických technologiích. Vzhledem k tomu, že jeho toxické působení na živé organismy lze eliminovat nebo redukovat výběrem vhodného CD, mohou být CD použity jako aditivní látky ve farmaceutických přípravcích, potravinách nebo kosmetických výrobcích. [17]

CD se využívají především v potravinách k zapouzdření příslušných sloučenin a ke zlepšení zadržování vody, protože se jedná o hygroskopické sloučeniny. Jejich použití může přinést několik technologických benefitů, např. homogennější složení, které lze snáze standardizovat. Byla popsána řada aplikací CD, jako např. úplná nebo částečná eliminace nechtěných příchutí/zápachů, prodloužení trvanlivosti potravin, oddělení složek od celku a další. [18]

3.3 Reaktivita

CD podléhají na svých hydroxylových skupinách modifikačním procesům. Jelikož jsou hydroxylové skupiny nukleofily, reakce probíhá elektrofilním atakem. Protože však jedna glukosová jednotka má tři různé hydroxylové skupiny (v poloze 2, 3 nebo 6), je selektivní substituce cyklodextrinů poměrně komplikovaná. Během reakce si hydroxylové skupiny v polohách 2, 3 a 6 navzájem konkurují. Naštěstí mezi nimi existují určité rozdíly. CD mají primární v pozici 6 a sekundární hydroxylové skupiny v pozici 2 a 3 (Obrázek 5). [19]



Obrázek 10: Znárodnění primárních a sekundárních pozic CD [19]

Nejobtížnější je substituce na pozici 3. Některá činidla však mohou zasahovat do dutiny cyklodextrinů, což tento proces značně usnadňuje. Naproti tomu, taková interference činidla s dutinou by mohla být komplikací při jiných modifikacích cyklodextrinů a měla by být vždy brána v úvahu. [19]

3.3.1 Komplexace cyklodextrinů

Nejvýznamnější vlastností cyklodextrinů je jejich molekulární komplexační schopnost vytvářet pevné inkluzní komplexy, známé také jako komplexy hostitel-host, s velmi širokým spektrem pevných, kapalných a plynných látek. [14]

V těchto komplexech je uvnitř dutiny hostitelské molekuly cyklodextrinu umístěna hostující molekula. Výsledkem rozměrového přizpůsobení mezi hostující molekulou a dutinou hostitele je tvorba komplexu. Do lipofilní dutiny cyklodextrinových molekul mohou vstupovat nepolární látky vhodné velikosti a vytvářet inkluzní komplexy. [14]

Během vývoje inkluzního komplexu nedochází k přerušení nebo vytvoření kovalentních spojení. Uvolňování entalpický bohatých molekul vody z dutiny je hlavním mechanismem odpovědným za tvorbu komplexu. [14]

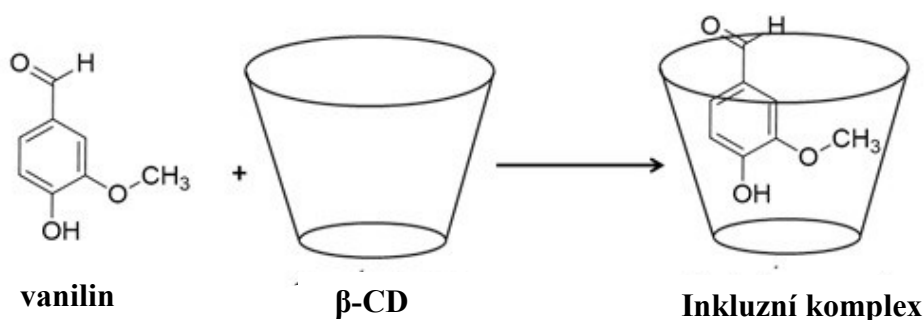
Za účelem snížení napětí cyklodextrinového kruhu vytěsňuje více hydrofobních hostujících molekul molekuly vody v roztoku, což vede ke stabilnějšímu stavu s nižší energií. [14]

Fyzikálně-chemické vlastnosti hostovaných molekul jsou významně ovlivněny začleněním do cyklodextrinů, protože hostující molekuly jsou na okamžik uzamčeny uvnitř dutiny hostitele, což vede k přínosným změnám, které by jinak nebyly možné. [14]

Tyto vlastnosti zahrnují zlepšení rozpustnosti extrémně nerozpustných hostů, stabilizaci nestálých hostů proti oxidaci, teplu, viditelnému nebo UV záření a degradačním účinkům, kontrolu těkavosti a sublimace, chromatografické separace, maskování nepříjemných příchutí a pachů za účelem úpravy chuti a uvolňování léčiv a aromat za kontrolovaných podmínek. [14]

Obecně existují čtyři energeticky příznivé interakce, které pomáhají posunout rovnováhu k vytvoření inkluzního komplexu: [14]

- Vytěsnění polárních molekul vody z apolární dutiny cyklodextrinu.
- Zvýšený počet vodíkových vazeb, který vzniká při návratu vytěsňované vody do většího množství vody.
- Snížení repulzivních interakcí mezi hydrofobním hostem a vodným prostředím.
- Nárůst hydrofobních interakcí, kdy se host umístí do apolární dutiny cyklodextrinu.



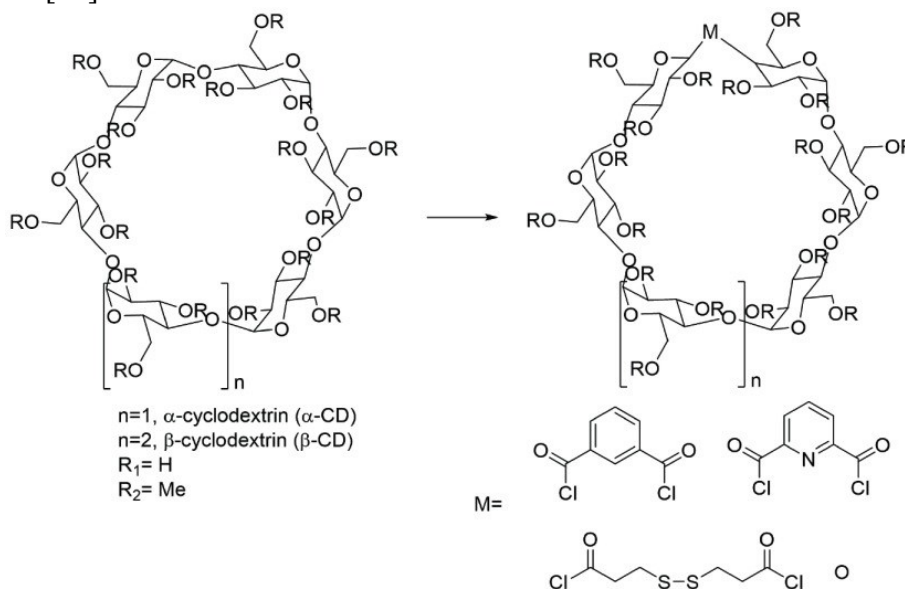
Obrázek 11: Příklad inkluzního komplexu tvořeného vanilinem a β-CD [14]

Dva klíčové faktory umožňují cyklodextrinu vytvořit inkluzní komplex s hostující molekulou. První je poměr velikosti cyklodextrinu k velikosti hostované molekuly nebo alespoň k hlavním funkčním skupinám molekuly. Navázaná molekula se do dutiny cyklodextrinu správně nevejde, pokud má nesprávnou velikost. Všechny tři formy cyklodextrinů (α , β a γ) mají stejnou výšku, ale počet glukózových jednotek určuje vnitřní průměr a objem cyklodextrinové dutiny. Do dutiny α -cyklodextrinů se vejdou nízkomolekulární molekuly nebo sloučeniny s alifatickými postranními řetězci, zatímco β -cyklodextriny mohou ve svých komplexech vázat aromatické i heterocyklické chemické látky. [14]

Adamantan nebo jeho deriváty se často používají jako hostitelské molekuly při výrobě inkluzních komplexů cyklodextrinů, jelikož adamantanový skelet má relativně vysokou afinitu k dutině β -cyklodextrinu. [20]

3.3.2 Modifikace cyklodextrinů

CD lze selektivně modifikovat v různých polohách a zlepšit tak jejich vlastnosti. Tyto modifikace jsou založeny na operacích, jako je například funkcionalizace při náhodné substituci nebo rekonstrukce skeletu (obrázek 6). Cílem selektivních modifikací je překonat omezení nesubstituovaných CD, jako je rozpustnost a slabé interakce s hostujícími molekulami. [21]



Obrázek 12: Přeměna skeletu α nebo β cyklodextrinů [21]

Modifikované CD našly uplatnění při konstrukci molekulárních reaktorů, molekulárních, teplotních a pH senzorů a také při napodobování enzymatických funkcí, molekulárním rozpoznávání, chromatografické separaci a solubilizaci. [22]

4 ANALÝZA A METODY STANOVENÍ SUPRAMOLEKULÁRNÍCH KOMPLEXŮ

Struktury chemických látek jako jsou supramolekulární komplexy úzce souvisejí s jejich fyzikálními a chemickými vlastnostmi a funkcemi, což zdůrazňuje jejich význam. Supramolekulární systémy vyžadují pro svou strukturní analýzu složitější mnohostranný analytický přístup. [23]

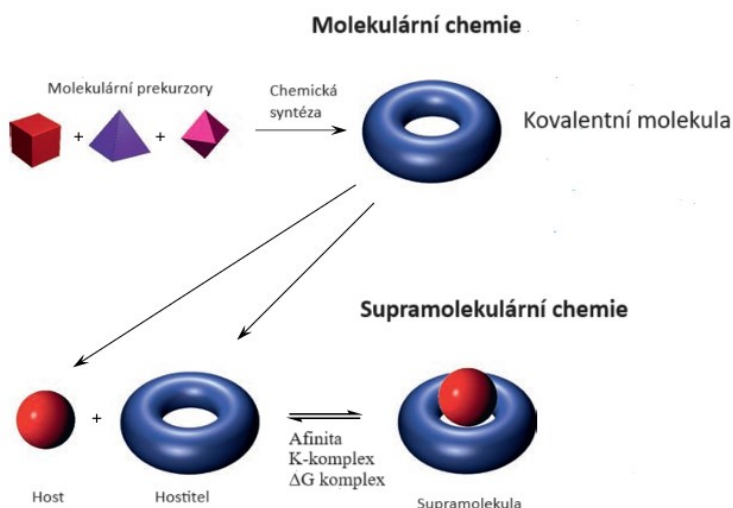
V současné době je k dispozici mnoho analytických metod pro stanovení struktury krystalických i nekrystalických supramolekulárních systémů jako například rentgenová krystalografie, nukleární magnetická a elektronová paramagnetická rezonanční spektroskopie (NMR a EPR), kryogenní transmisní elektronová mikroskopie (TEM), izotermická titrační kalorimetrie (ITC) a spektroskopie kruhového dichroismu. [23]

4.1 Supramolekulární chemie

V době svého vzniku se termín supramolekulární chemie používal k popisu interakcí mezi nekovalentními hostiteli a hosty, včetně kryptandů, sférandů a crown etherů pro hostované kationty alkalických kovů. Chemie host-guest iontů kovů a makrocyclických hostitelů v umělých a biologických systémech značně předchází Lehnovo zavedení termínu supramolekulární chemie v roce 1978. V původním konceptu je hostitel připraven pomocí konvenční chemické syntézy z molekulárních prekurzorů a poté prochází termodynamicky řízenou vazebnou rovnováhou s cílovým hostem. [24]

Hostitel a host mají měřitelnou vzájemnou vazebnou energii a výsledná "supermolekula" je držena pohromadě nekovalentními interakcemi, v nichž hostitel setrvává ve vlastní vazebné kavitě hostitele, což je vlastnost, která je vytvořena při syntéze hostitele. Supermolekula vykazuje případně funkční vlastnosti vyplývající z její vícesložkové povahy (Obrázek 11). [24]

Oblast moderní supramolekulární chemie se však rozšířila daleko za systémy hostitel-host a nyní zahrnuje krystalové inženýrství, molekulární materiály, samosestavování a samoorganizaci, molekulární rozpoznávání a dynamickou kovalentní chemii. [24]



Obrázek 13: Srovnání molekulární a supramolekulární chemie [24]

Supramolekulární koncepty jsou už natolik dobře známé, že se spolu s molekulární a materiálovou chemií používají jako součást nástrojů moderní technologie. Pokud budeme považovat supramolekulární chemii v jejím nejjednodušším smyslu za chemii zahrnující určitý druh (nekovalentní) vazby nebo komplexace, musíme definovat, co tuto vazbu způsobuje. [24]

Obvykle je hostitelem velká molekula nebo shluk molekul, jako jsou enzymy nebo syntetické makrocykly, které mají dostatečně velkou kavitu či otvor. Hostem může být monatomický kationt, jednoduchý anorganický aniont, iontový pár nebo složitější molekula, jako například barviva, analyty, hormony, feromony nebo neurotransmitery. [24]

Stabilní volná energie vazby je výsledkem přitažlivé interakce mezi hostitelskými a hostovanými molekulami a ionty. Molekulární druhy jsou ve skutečnosti extrémně soudržné útvary, které podléhají obecnějším disperzním interakcím vyplývajícím ze vzájemně indukovaných dipólů i vazebných interakcí, jako jsou iontové, koordinační a vodíkové vazebné interakce. [24]

4.2 Isotermální titrační mikrokolorimetrie

Pro izotermické podmínky je nejpřesnějším způsobem vyhodnocení termodynamických parametrů využití isotermické titrační kalorimetrie (ITC). Navíc je to jediná metoda, která dokáže v rámci jednoho experimentu vypočítat entalpii (ΔH), rovnovážnou vazebná konstantu (K_a) a stechiometrii (N). [25] Na základě výše uvedených veličin lze vypočítat

další termodynamické veličiny, jako je entropie (ΔS) a Gibbsova volná energie (ΔG), pomocí následujících matematických vztahů:

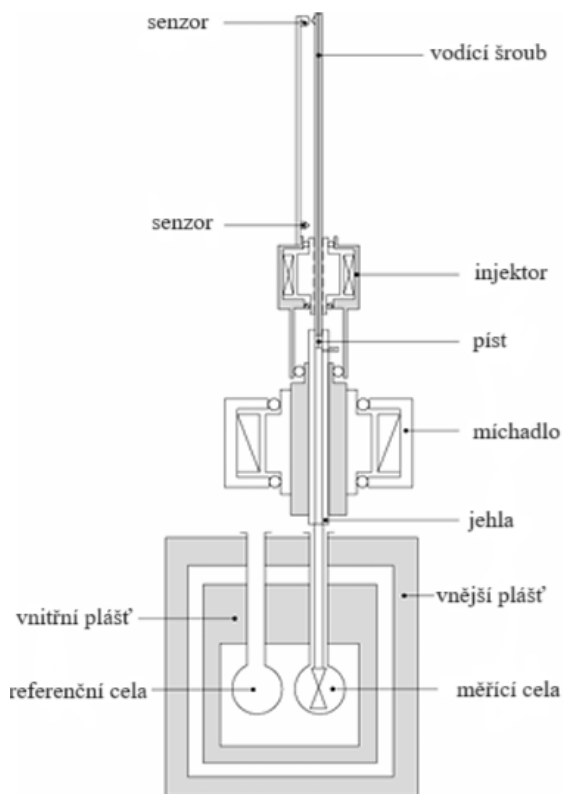
$$\Delta G = R \cdot T \cdot \ln K_p$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Kdy T je teplota v Kelvinech, R plynová konstanta [26]

4.2.1 Princip ITC

Uspořádání měřicí části izotermického titračního kalorimetru je znázorněno na obrázku 14. Referenční cela a měřicí cela jsou ve tvaru mince. Referenční cela je zpravidla naplněna rozpouštědlem jako je pufr nebo destilovaná voda. Objem cely je 1,5 ml. [26]



Obrázek 14: Schéma ITC [26]

Teplota obou cel je po celou dobu měření udržována konstantní. Během samotného měření se do měřicí cely obsahující roztok makromolekuly za stálého míchání postupně přidává roztok vazebného ligandu. Koncentrace ligandu je většinou asi desetkrát vyšší než koncentrace molekuly v reakční cele. Celkový objem ligandu v injektoru je 100-250 μl . [26]

Při interakci makromolekul s ligandem vznikají tepelné efekty, které se projevují rozdílem teplot mezi referenční a měřicí celou. Tento rozdíl se zjišťuje pomocí speciálně upraveného termočlánku umístěného v prostoru mezi celami. Dochází k vyrovnání teplot obou cel. [26]

Následně je provedena korekce na tepelné vlivy spojené s ředěním ligandu a mícháním, což se provádí odečtením referenční křivky získané při měření za stejných podmínek, ale bez přítomnosti makromolekul v roztoku. Závislost vazebné entalpie na molárním poměru ligandu a makromolekuly v cele se pak určí pomocí integrace. [26]

Výsledná křivka se sestavuje z bodů, které udávají vazebnou entalpii příslušnou každému přídavku ligandu do reakce. Hodnota signálu je nejvyšší na začátku titrace, kdy je v cele velký přebytek makromolekul, a obecně určuje hodnotu vazebné entalpie ΔH ligandu na makromolekulu. Během titrace jsou vazebná místa obsazována ligandem a tepelný signál se odpovídajícím způsobem snižuje, dokud nejsou vazebná místa nasycena a v roztoku není přítomen volný ligand. [26]

V mikrokolorimetrii odpovídá bod ekvivalence bodu titrace, kdy je množství přidaného titrantu stechiometricky ekvivalentní množství analytu přítomného ve vzorku. Tento bod je často spojen s maximem nebo minimem na křivce tepelného toku v závislosti na tom, zda je reakce exotermická nebo endotermická. [26]

4.3 NMR spektroskopie

Spektroskopie nukleární magnetické rezonance (NMR) je rozšířená a výkonná metoda, která využívá magnetických vlastností určitých jader. Základní princip NMR spočívá v tom, že některá jádra se při působení vnějšího magnetického pole nacházejí ve specifických stavech jaderného spinu. NMR pozoruje přechody mezi těmito spinovými stavy, které jsou specifické pro daná jádra, a také chemické prostředí těchto jader. To však platí pouze pro jádra, jejichž spin I není roven 0, takže jádra, kde $I = 0$, jsou pro NMR spektroskopii „neviditelná“. Díky těmto vlastnostem se NMR používá k identifikaci molekulárních struktur, sledování reakcí, studiu metabolismu v buňkách a využívá se v medicíně, biochemii, fyzice, průmyslu a dalších. [27]

Interakce mezi menšími molekulami se často sledují pomocí základních jednorozměrných protonových (^1H) NMR spekter. [28]

Sledování rezonancí hosta je výhodné v případě větších supramolekulárních hostitelů, kteří zahrnují značnou část svého hosta. K monitorování vazby pomocí tohoto jednoduchého

spektra je zapotřebí alespoň jeden signál, který se nepřekrývá se signály vazebného partnera. V důsledku toho je tato metoda omezena na studium vazby hostitelů na malé molekuly hostů, jako jsou krátké peptidy a aminokyseliny. [28]

I přes všechny její výhody existuje několik omezení, která mohou v určitých situacích NMR analýzu komplikovat nebo znemožnit. Jedním z těchto problémů je, že požadovaný izotop prvku, který je potřebný pro NMR analýzu, může být v přírodě málo rozšířený anebo vůbec. Příkladem může být přirozený výskyt izotopu ^{13}C , aktivního izotopu pro NMR uhlíku, který je přibližně 11 %, což je pro analýzu dobré. V případě kyslíku je však aktivním izotopem pro NMR ^{17}O , jehož přirozený výskyt je pouze 0,035 %. To znamená, že existují některé prvky, které nelze měřit pomocí NMR. [28]

Problémem je také to, že některé prvky mají extrémně nízký magnetický moment μ . Citlivost NMR přístrojů je závislá na magnetickém momentu konkrétního prvku, ale pokud je magnetický moment příliš nízký, může být velmi obtížné získat NMR spektrum s dostatečnou intenzitou píku pro správnou analýzu. [28]

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Použité přístroje

5.1.1 VP-ITC Mikrokolorimetr

Pro experimentální část práce byl použit izotermický titrační kalorimetr VP-ITC společnosti MicroCal, který měří uvolněné nebo absorbované teplo v důsledku smísení přesných objemů dvou reaktantů.

Přístroj se skládá z injekční jehly, do níž je ligand o přesně známé koncentraci nasát a ze dvou cel – měřicí a referenční. Měřicí cela byla naplněna různými hostitelskými molekulami, a to α -CD, β -CD, γ -CD, dále pak cucurbiturily (CB) 6, 7 a 8. Referenční cela byla naplněna destilovanou vodou. Injekční jehla byla poté vložena do měřicí cely a pístem bylo dávkováno, do roztoku hostitelské molekuly, 29 přídavek ligandu o objemu 10 μ l v rozmezí 210 sekund. Kalorimetr zaznamenával množství vydaného nebo spotřebovaného tepla po každém přídávku ligandu a počítačová aplikace VPViewer zpracovávala všechna data.

Pro většinu měření bylo stanoveno i zředovací měření pro porovnání, kdy původní ligand byl přidáván do destilované vody.

Po celou dobu experimentu byla udržována konstantní teplota 30 °C. Zředovací teplo bylo odečteno od tepla uvolněného při jednotlivých přídavicích. Nakonec byl k analýze experimentálně získaných dat použit program ORIGIN 7.0. Tento program využívá vhodný výpočetní matematický model nazvaný One Set of Sites, který umožňuje odhadnout stechiometrii reakce (N), vazebnou konstantu (Ka), entalpii (ΔH) a entropii (ΔS).

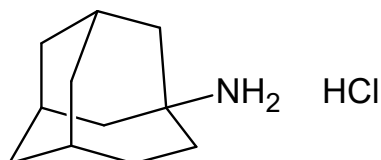
5.1.2 Thermo-Vac

Všechny analyzované vzorky včetně destilované vody byly odplyněny pomocí přístroje Thermo-Vac, který je opět od firmy MicroCal.

5.2 Používaný ligand

3-aminohomoadamantan byl ze skladových zásob na Ústavu chemie FT UTB. Na Obrázku 15 je zobrazena struktura ligandu a jeho základní charakteristiky.

- **3-aminohomoadamantan hydrochlorid**



Obrázek 15: Struktura ligandu

Sumární vzorec: $C_{12}H_{18}Cl$

Molární hmotnost: 201,74 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

5.3 Používané makrocykly pro komplexaci ligandu

Pro komplexaci ligandu byly použity cyklodextriny α -CD, β -CD, γ -CD a dále také cucurbiturily CB6, CB7 a CB8.

- **α -CD**

Systematický název: cyklohexakis-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosyl

Sumární vzorec: C₃₆H₆₀O₃₀

Molární hmotnost: 972,846 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

- **β -CD**

Systematický název: cykloheptakis-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosyl

Sumární vzorec: C₄₂H₇₀O₃₅

Molární hmotnost: 1134,987 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

- **γ -CD**

Systematický název: cyklooktakis-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosyl

Sumární vzorec: C₄₈H₈₀O₄₀

Molární hmotnost: 1297,128 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

- **CB6**

Systematický název: cucurbit[6]uril

Sumární vzorec: $C_{36}H_{36}N_{24}O_{12}$

Molární hmotnost: 996,8 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

- **CB7**

Systematický název: cucurbit[7]uril

Sumární vzorec: $C_{42}H_{42}N_{28}O_{14}$

Molární hmotnost: 1163,0 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

- **CB8**

Systematický název: cucurbit[8]uril

Sumární vzorec: $C_{48}H_{48}N_{32}O_{16}$

Molární hmotnost: 1329,1 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

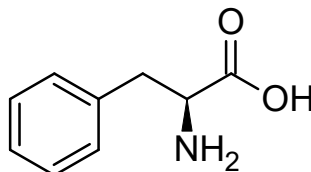
5.4 Použité kompetitory a standardy

- **L-fenylalanin**

Sumární vzorec: $C_9H_{11}NO_2$

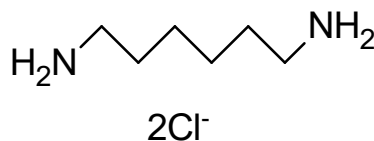
Molární hmotnost: 165,192 g/mol

Vzhled: bílá krystalická látka



Obrázek 19: struktura L-fenylalaninu

- **Hexamethyldiamin dichlorid**



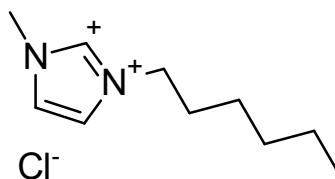
Obrázek 20: struktura hexamethyldiamin dichloridu

Sumární vzorec: $C_6H_{18}Cl_2N_2$

Molární hmotnost: 189,12 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

- **1-N-hexyl-3-methylimidazolium chlorid**



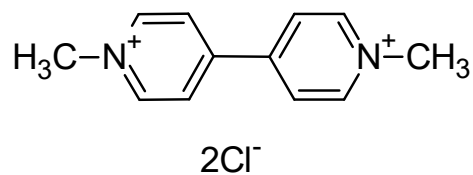
Obrázek 21: struktura 1-N-hexyl-3-methylimidazolium chloridu

Sumární vzorec: $C_{10}H_{19}N_2$

Molární hmotnost: 167,28 g/mol

Vzhled: bílý krystalický prášek

- **Methylviologen dichlorid (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium dichlorid)**



Obrázek 22: struktura methylviologen dichloridu

Sumární vzorec: $C_{12}H_{14}Cl_2N_2$

Molární hmotnost: 257,16 g/mol

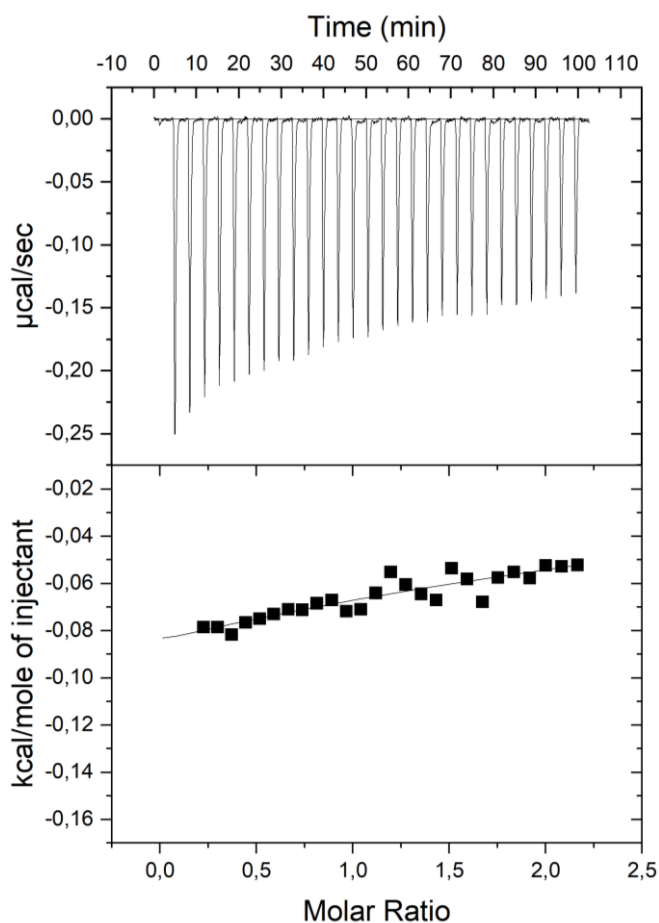
Vzhled: bílý krystalický prášek

6 VÝSLEDKY A DISKUZE

Cílem této bakalářské práce bylo potvrdit nebo vyvrátit, zda se ligand komplexuje do dutiny některého ze zkoumaných makrocyklů, kterými byly cyklodextriny a cucurbiturily metodou izotermální titrační mikrokolorimetrie. Pokud byl potvrzen vznik komplexu, byl charakterizován termodynamickými parametry vazebnou konstantou, enthalpií a entropií.

6.1 Ligand s α -CD

Navážka ligandu o hmotnosti 1,512 mg byla rozpuštěna v 1,5 ml destilované vody. Tento roztok o koncentraci 5,00 mmol/l byl naplněn do jehly ITC a následně byl po 10 μ l přidáván do roztoku α -CD. Ten byl připraven smícháním navážky 4,813 mg α -CD a 10 ml destilované vody, kdy výsledná koncentrace byla 0,49 mmol/l.

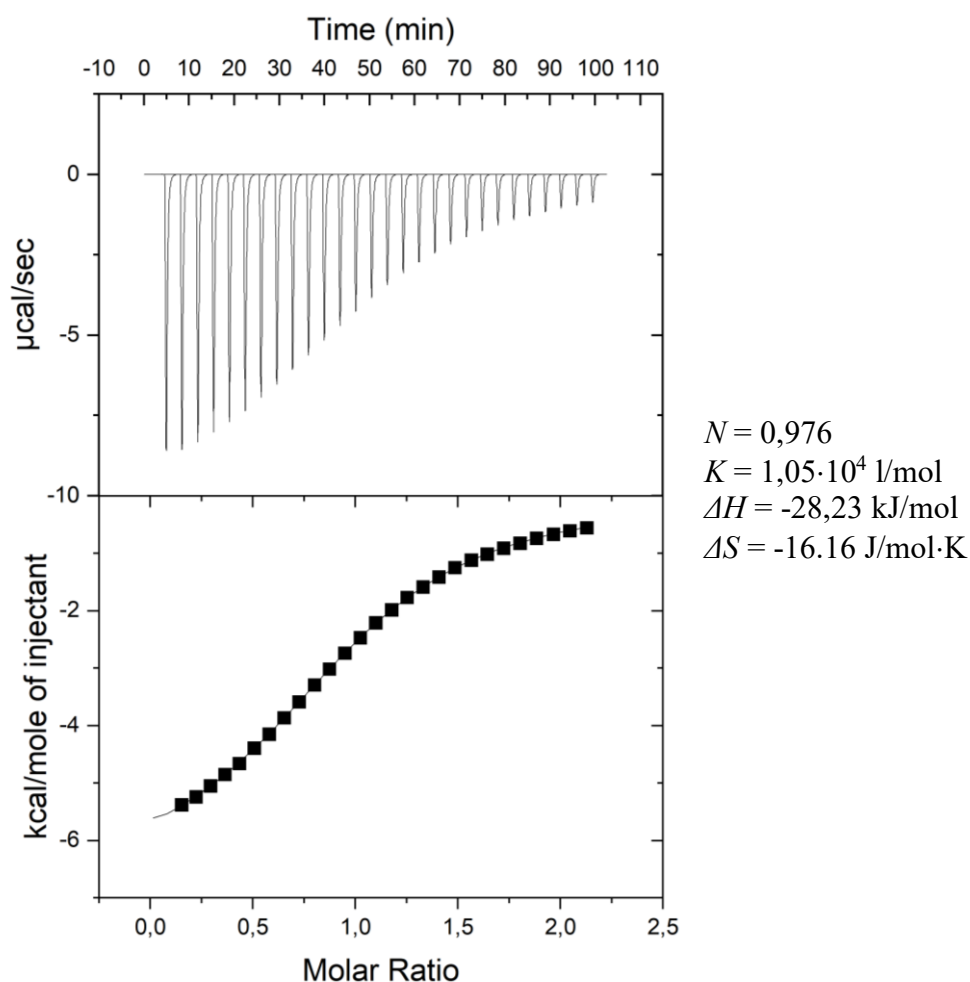


Obrázek 20: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamantanu s α CD

Z Obrázku 20 je vidět, že uvolněná tepla jsou malá, což znamená, že se ligand do α -CD nenaváže. Pravděpodobně je to způsobeno příliš malou kavitou, do které se tento ligand nedokáže komplexovat.

6.2 Ligand s β -CD

Pro stanovení s β -CD bylo naváženo 6,466 mg β -CD, který byl kvantitativně převeden do 10 ml odměrné baňky a doplněn destilovanou vodou po rysku. Výsledný roztok měl koncentraci 0,49 mmol/l. Roztok ligandu do jehly byl připraven z navážky 1,477 mg vzorku a 1,5 ml destilované vody, kdy výsledná koncentrace byla 4,88 mmol/l.



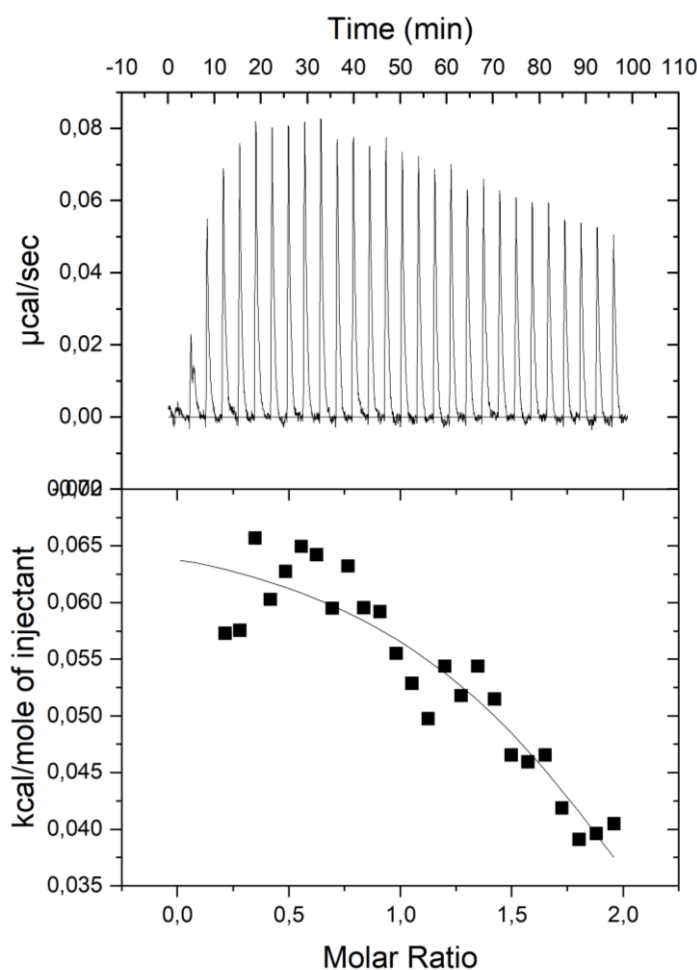
Obrázek 21: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s β CD

Jak je patrné z Obrázku 21, ekvivalence nastala při stechiometrickém poměru $N=0,976$, což se blíží hodnotě 1. Vazebná konstanta měla hodnotu $1,05 \cdot 10^4 \text{ l/mol}$. Můžeme říct, že β -CD je ideální ke komplexaci našeho ligandu. 3-aminohomoadamntan má vyšší hodnotu vazebné

konstanty než má strukturně podobný 1-aminoadamantan, pro který byla za stejných podmínek stanovena konstanta $6,25 \cdot 10^3$ l/mol.

6.3 Ligand s γ -CD

Navážka ligandu (1,503 mg) byla opět rozpuštěna v 1,5 ml destilované vody a vzniklý roztok (4,77 mmol/l) byl titrován do roztoku γ -CD o koncentraci 0,50 mmol/l. Na Obrázku 22 můžeme vidět výsledek tohoto měření.



Obrázek 22: Spotřebované teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s γ CD

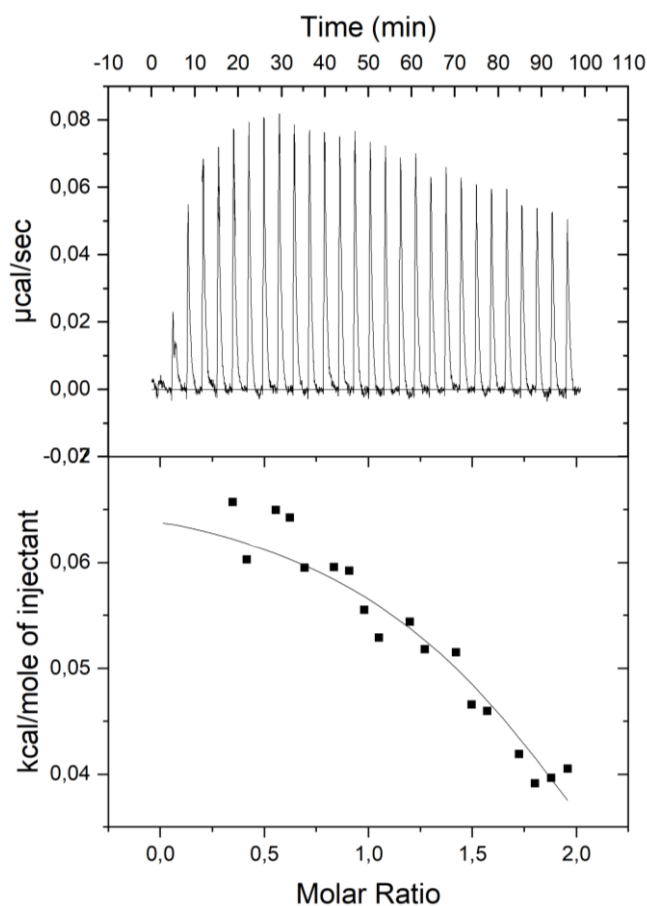
Z tohoto obrázku je zřejmé, že průběh reakce byl endotermní, nikoliv exotermní jako u předešlých experimentů. Tedy teplo bylo spotřebovávané a můžeme říct, že stejně jako u α -CD se ligand nevázal do γ -CD. Je to také pravděpodobně způsobeno příliš velkou

kavitou tohoto oligosacharidu. Díky těmto experimentům je možno říct, že jediným cyklodextrinem, do kterého 3-aminohomoadamantan navázal, byl β -CD.

6.4 Ligand s cucurbit[6]urilem

Po cyklodextrinech jsme také chtěli zjistit, zda je 3-aminohomoadamantan schopen se navázat do kavit cucurbiturilů. Jako první jsme experiment provedli s cucurbit[6]urilem (CB6), který je tvořen šesti glykolurilovými jednotkami.

Byl připraven roztok ligandu o koncentraci 0,53 mmol/l. Ten vznikl rozpuštěním 0,171 mg ligandu s 1,6 ml roztoku NaCl. Vzorek byl poté převeden do jehly mikrokolorimetru. Dále byl připraven roztok do měřící cely, kdy navážka CB6 o hmotnosti 1,311 mg byla rozpuštěna ve 25 ml roztoku NaCl o koncentraci 2,5 mmol/l. Výsledná koncentrace tedy byla 0,05 mmol/l. Roztok ligandu byl titrován do roztoku CB6.



Obrázek 23: Spotřebované teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB6 Výsledné hodnoty můžeme vidět na Obrázku 23. Stejně jako v předchozím měření je uvolněné teplo velmi malé a endotermního charakteru a patrné, že se ligand do kavity CB6 nekomplexuje.

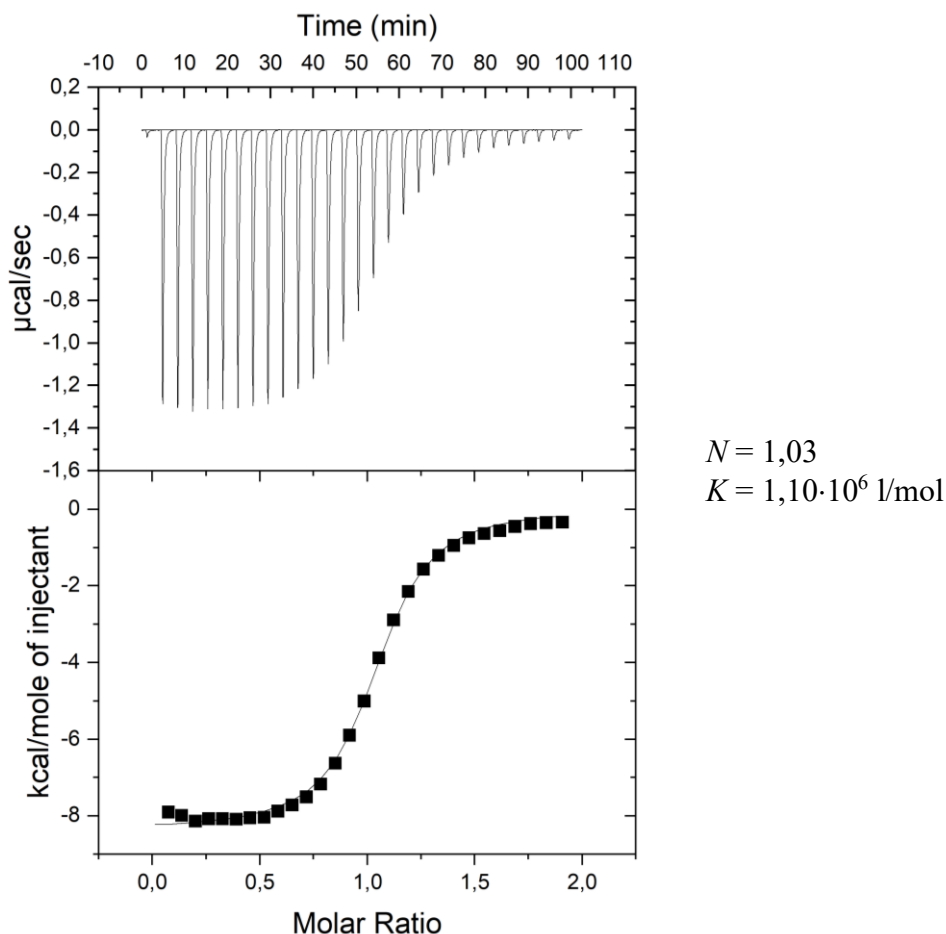
6.5 Ligand s cucurbit[7]urilem

6.5.1 Stanovení přesné koncentrace CB7 na standard L-fenylalanin

Pro zásobní roztok CB7 bylo zapotřebí provést standardizaci, tak aby byla stanovena jeho správná koncentrace. Jako standard byl použit L-fenylalanin, který byl titrován do cely mikrokolorimetru naplněné roztokem CB7.

Roztok standardu byl připraven smícháním 0,095 mg L-fenylalaninu s 1,15 ml destilované vody. Do odměrné baňky o objemu 10 ml byl odpipetován 1 ml již připraveného roztoku CB7 o koncentraci 0,56 mmol/l, a byl doplněn destilovanou vodou po rysku.

Křivka standardizace je uvedena na Obrázku 24 a pomocí hodnoty stechiometrie N byla vypočítána výsledná koncentrace CB7.



Obrázek 24: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení přesné koncentrace CB7 na standard L-fenylalanin

Výsledná koncentraci byla vypočítána jako součin koncentrace nestandardizovaného roztoku CB7 a stechiometrického poměru.

$$c_{CB7} = c \cdot N$$

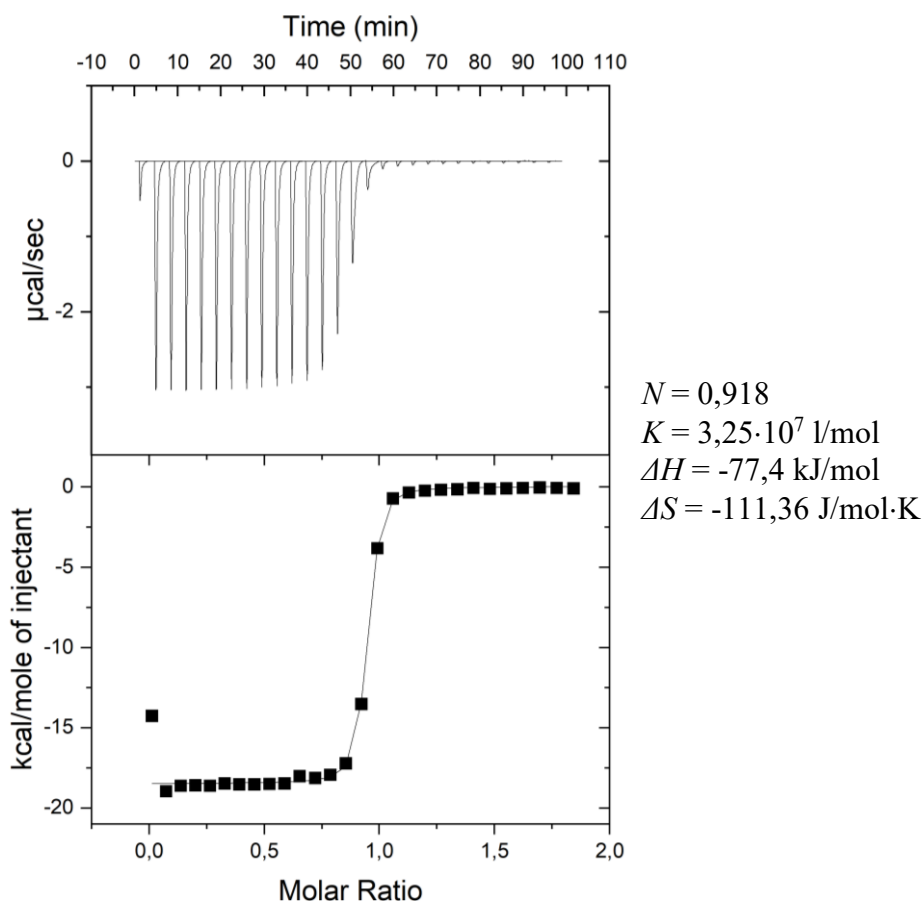
$$c_{CB7} = 0,56 \cdot 1,03$$

$$c_{CB7} = 0,5768 \text{ mmol/l}$$

Dále se tedy pracovalo se stanovenou koncentrací zásobního roztoku CB7, která byla 0,5768 mmol/l.

6.5.2 Samotné měření ligandu s CB7

Pro další měření byl použit cucurbit[7]uril, který obsahuje o jednu glykolurilovou jednotku více než CB6. Do jehly byl připraven roztok ligandu o koncentraci 0,50 mmol/l, a to rozpuštěním 0,226 mg ligandu s 2,2 ml destilované vody. Byl použit roztok CB7 z předešlého měření ($c=0,56$ mmol/l). Na obrázku 25 můžeme sledovat výsledné hodnoty.



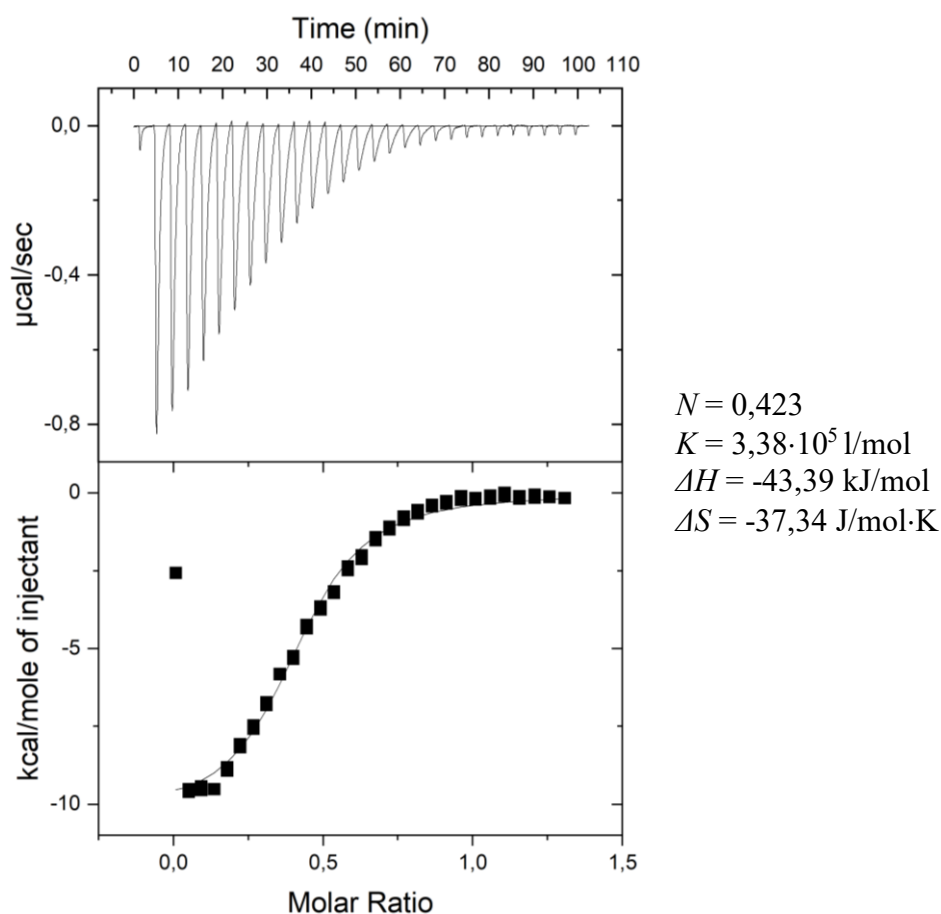
Obrázek 25: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamantanu s CB7

Ekvivalence nastala při $N=918$, tedy na jednu molekulu makrocyclu se váže jedna molekula ligandu, poměr je 1:1. Vazebná konstanta byla stanovena na $3,25 \cdot 10^7$ l/mol. Tato hodnota není zcela jednoznačná, proto bylo zapotřebí provést další měření s kompetitorem

6.5.3 Kompetitor pro CB7

Při kompetitivním experimentu dva ligandy s různou afinitou soupeří o stejné vazebné místo na makromolekule

Jako první kompetitor byl zvolen 1,6-hexamethyldiamin dichlorid, který má vazebnou konstantu v CB7 $1,3 \cdot 10^{11}$ l/mol. [29] Navážka 0,156 mg kompetitoru byla kvantitativně převedena destilovanou vodou do 10 ml odměrné baňky s 1 ml zásobního roztoku CB7 a byl získán roztok 1,6-hexamethyldiamin dichloridu v roztoku CB7 o koncentraci 0,0824 mmol/l.



Obrázek 26: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB7 a 1,6-hexamethyldiamin dichloridem

Výsledná vazebná konstanta ligandu se vypočítá jako součin vazebné konstanty experimentu, vazebné konstanty kompetitoru a koncentrace kompetitoru. [29]

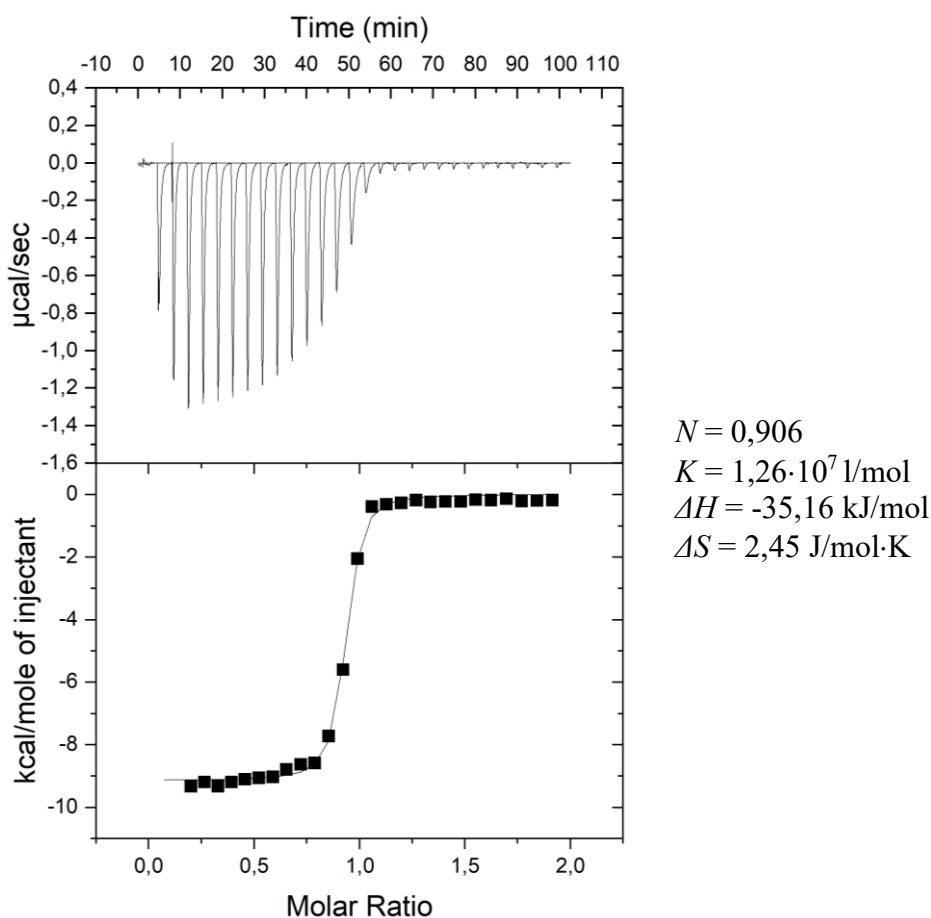
$$K_{lig} = K_{exp} \cdot K_{komp} \cdot c_{komp}$$

$$K_{lig} = 3,38 \cdot 10^5 \cdot 2,05 \cdot 10^9 \cdot 0,0824 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{lig} = 5,7 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$$

Vazebná konstanta i uvolněné teplo stanovení s prvním kompetitorem bylo nízké a nebylo zaručeno, že bude možno reprodukovat měření s desetkrát vyšší koncentrací kompetitoru. Proto byl hledán jiný kompetitor.

Jako další kompetitor byl zvolen 1-*N*-hexyl-3-methylimidazolium chlorid, který má vazebnou konstantu $1,47 \cdot 10^7$ l/mol. [30] Navážka 0,241 mg kompetitoru byla opět převedena destilovanou vodou do 10 ml odměrné baňky s 1 ml zásobního roztoku CB7 a byl získán roztok 1-*N*-hexyl-3-methylimidazolium chlorid v roztoku CB7 o koncentraci 0,12 mmol/l.



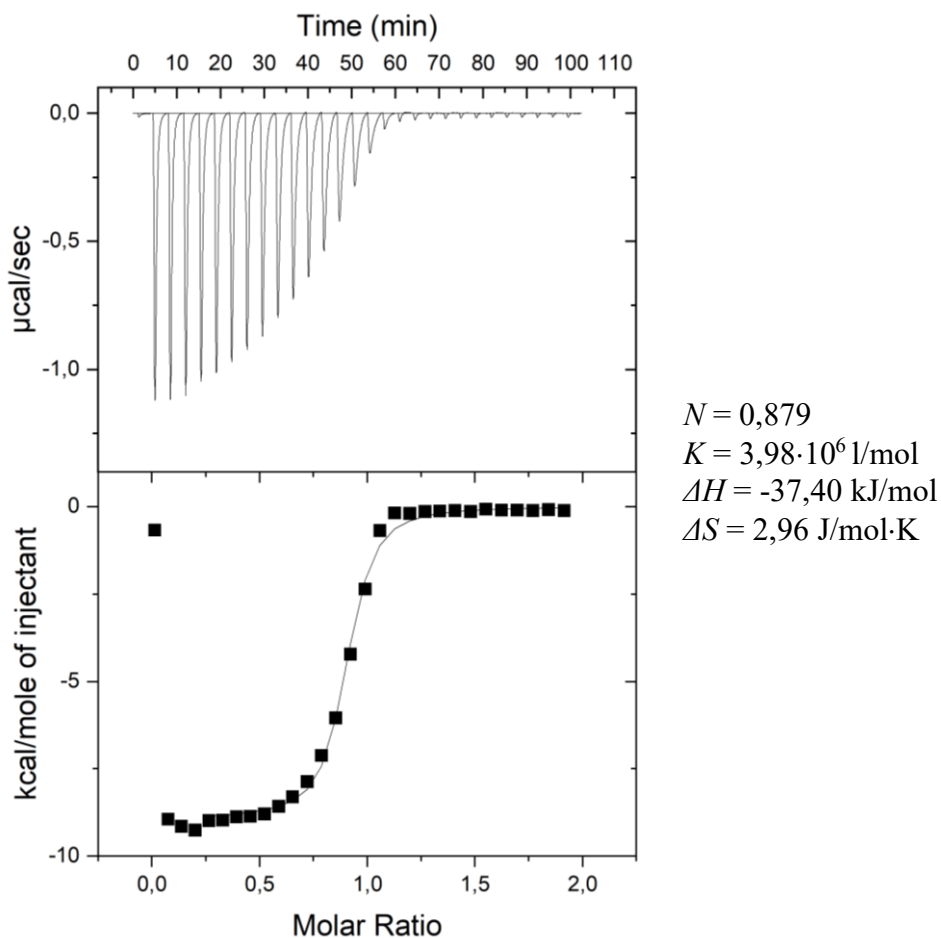
Obrázek 27: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB7 a 1-*N*-hexyl-3-methylimidazolium chloridu (1)

Výsledná vazebná konstanta byla stanovena $2,21 \cdot 10^{10}$ l/mol, což je možno vidět z následujícího výpočtu.

$$K_{lig} = 3,98 \cdot 10^6 \cdot 1,47 \cdot 10^7 \cdot 0,12 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{lig} = 2,21 \cdot 10^{10} M^{-1}$$

Pro ověření volby správného kompetitoru bylo provedeno další měření se stejným kompetitorem, ale s desetinásobnou koncentrací. Pokud by byl kompetitor správný, měla by hodnota měření s desetinásobnou koncentrací kompetitoru o řád klesnout, jak je zřejmé z rovnice pro výpočet výsledné konstanty. Proto byl připraven nový roztok s koncentrací kompetitoru a to 1,04 mmol/l, kdy navážka 2,115 mg kompetitoru byla kvantitativně převedena destilovanou vodou do 10 ml odměrné baňky s 1 ml zásobního roztoku CB7 a byl získán roztok 1-*N*-hexyl-3-methylimidazolium chloridu v roztoku CB7 o koncentraci 1,04 mmol/l.



Obrázek 28: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB7 a 1-*N*-hexyl-3-methylimidazolium chloridu (2)

Tento kompetitor, oproti ligandu, už nebyl schopen “vyhrát” místo na makromolekule. Výsledná vazebná konstanta kompetitoru byla $6,08 \cdot 10^{10}$ l/mol.

$$K_{lig} = 3,98 \cdot 10^6 \cdot 1,47 \cdot 10^7 \cdot 1,04 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{lig} = 6,08 \cdot 10^{10} M^{-1}$$

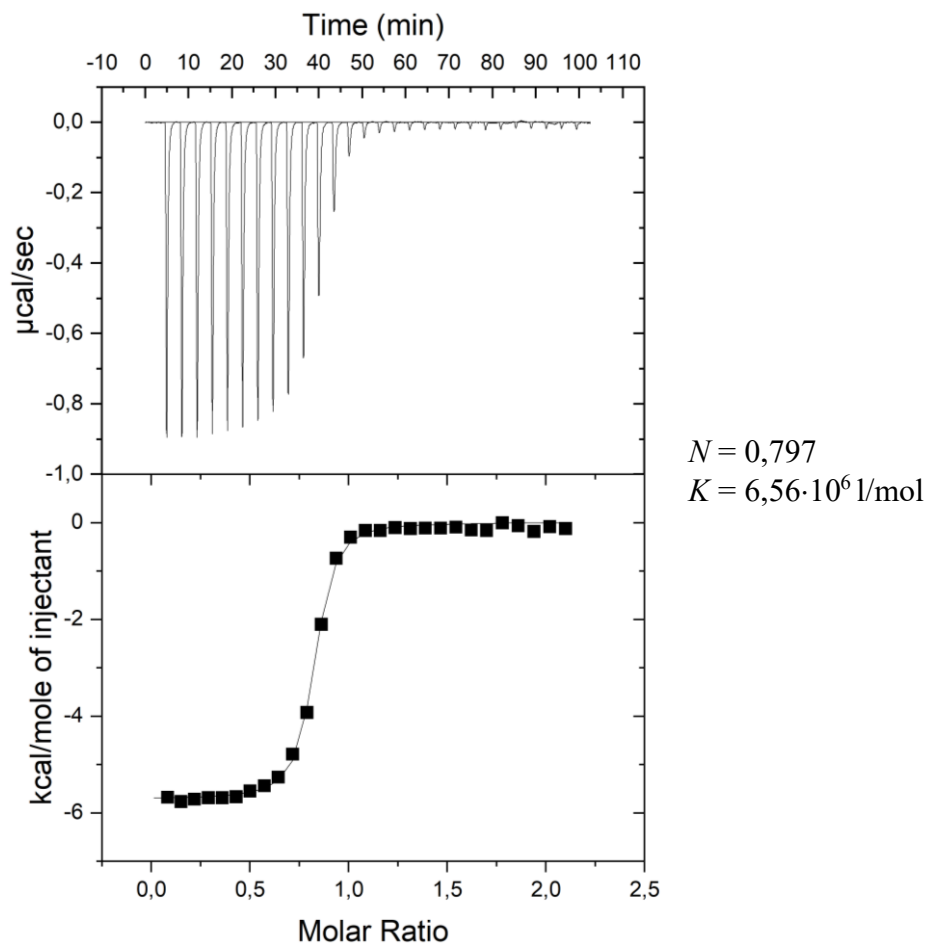
Hodnoty vazebných konstant jsou $2,21 \cdot 10^{10} M^{-1}$ a $6,08 \cdot 10^{10} M^{-1}$ a tedy zvolený kompetitor je správný. Pro srovnání, 1-aminoadamantan má vazebnou konstantu v CB7 velmi podobnou, a to $K = 1,2 \cdot 10^{10} M^{-1}$. [30]

6.6 Ligand s cucurbit[8]urilem

Posledním makrocyklem zkoušeným pro navázání ligandu byl CB8, který se skládá z osmi glykolurilových jednotek, má tedy největší kavitu ze všech tří používaných cucurbiturilů.

6.6.1 Stanovení přesné koncentrace CB8 na standard methylviologen dichlorid

Stejně jako u CB7 bylo potřeba zjistit jeho přesnou koncentraci. Tentokrát byl jako standard použit methylviologen dichlorid. Její roztok vznikl rozpuštěním 0,182 mg vzorku v 1,5 ml destilované vody o výsledné koncentraci 0,47 mmol/l. Ta byla titrována do roztoku CB8 o koncentraci 0,05 mmol/l. Roztok CB8 byl již dříve připraven na Ústavu chemie.



Obrázek 29: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení přesné koncentrace CB8 na standard methylviologen

Z výsledných hodnot byla tedy vypočítána přesná koncentrace, jejíž výpočet můžeme vidět níže. A to opět součinem koncentrace původně vypočítané a stechiometrického poměru získaného provedením experimentu.

$$c_{CB7} = c \cdot N$$

$$c_{CB7} = 0,0482 \cdot 0,797$$

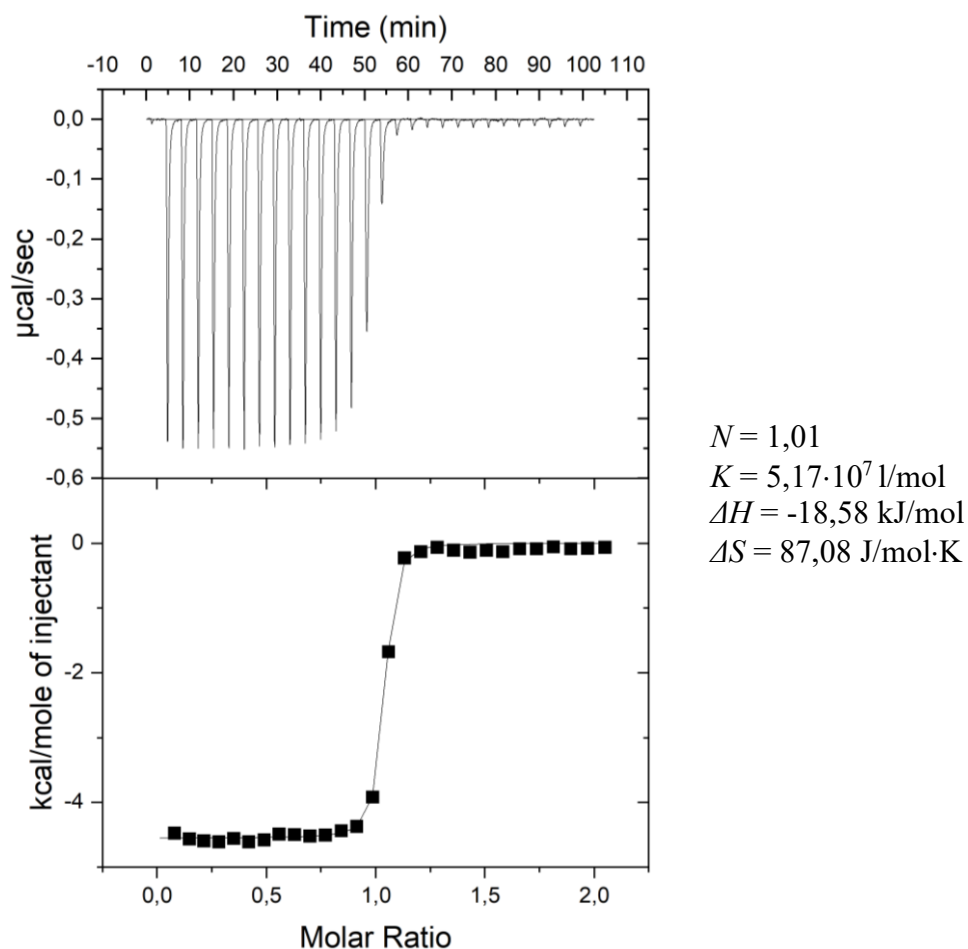
$$c_{CB7} = 0,0384 \text{ mmol/l}$$

S výslednou přesnou koncentrací 0,04 mmol/l bylo počítáno v následujících experimentech.

6.6.2 Kompetitor pro CB8

Jako jediný kompetitor byla zvolena methylviologen, u které byl experiment proveden celkem třikrát, ale vždy s jinou koncentrací kompetitoru. Vazebná konstanta methylviologenu pro CB8 ve vodě metodou ITC je $7,05 \cdot 10^6$ l/mol. [31] Navážka 0,172 mg kompetitoru byla kvantitativně převedena destilovanou vodou do 10 ml odměrné baňky s 1

ml zásobního roztoku CB8 a byl získán roztok methylviologenu v roztoku CB8 o koncentraci 0,07 mmol/l.



Obrázek 30: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamnatanu s CB8 a methylviologenu (1)

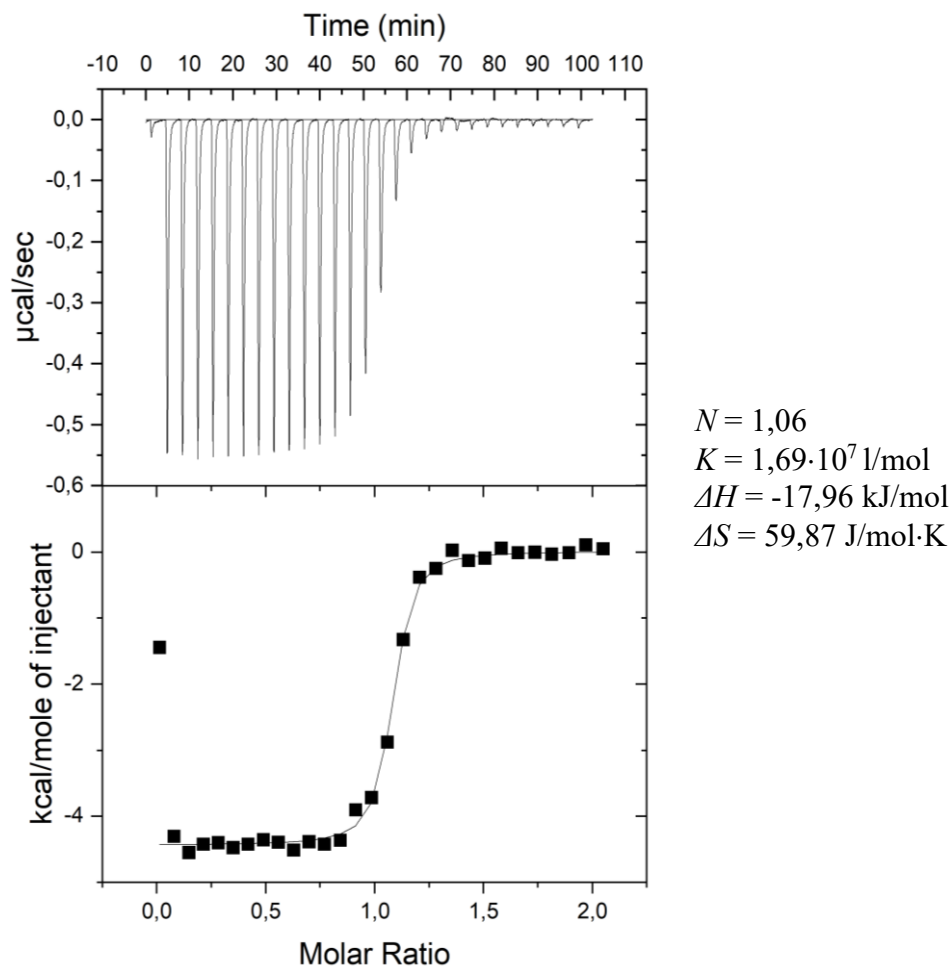
Podle získaných hodnot byla vypočítána výsledná vazebná konstanta a to $2,55 \cdot 10^{10} \text{ l/mol}$.

$$K_{lig} = 5,17 \cdot 10^7 \cdot 7,05 \cdot 10^6 \cdot 0,07 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{lig} = 2,55 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$$

Dále bylo potřeba ověřit, zda byla volba tohoto kompetitoru správná. Bylo provedeno další měření, ale tentokrát s desetinásobnou koncentrací. Pokud by byl kompetitor správný, měla by hodnota měření o řád klesnout.

Navážka 1,901 mg kompetitoru byla kvantitativně převedena destilovanou vodou do 10 ml odměrné baňky s 1 ml zásobního roztoku CB8 a byl získán roztok methylviologenu v roztoku CB8 o koncentraci 0,74 mmol/l.



Obrázek 31: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamnatanu s CB8 a methylviologenu (2)

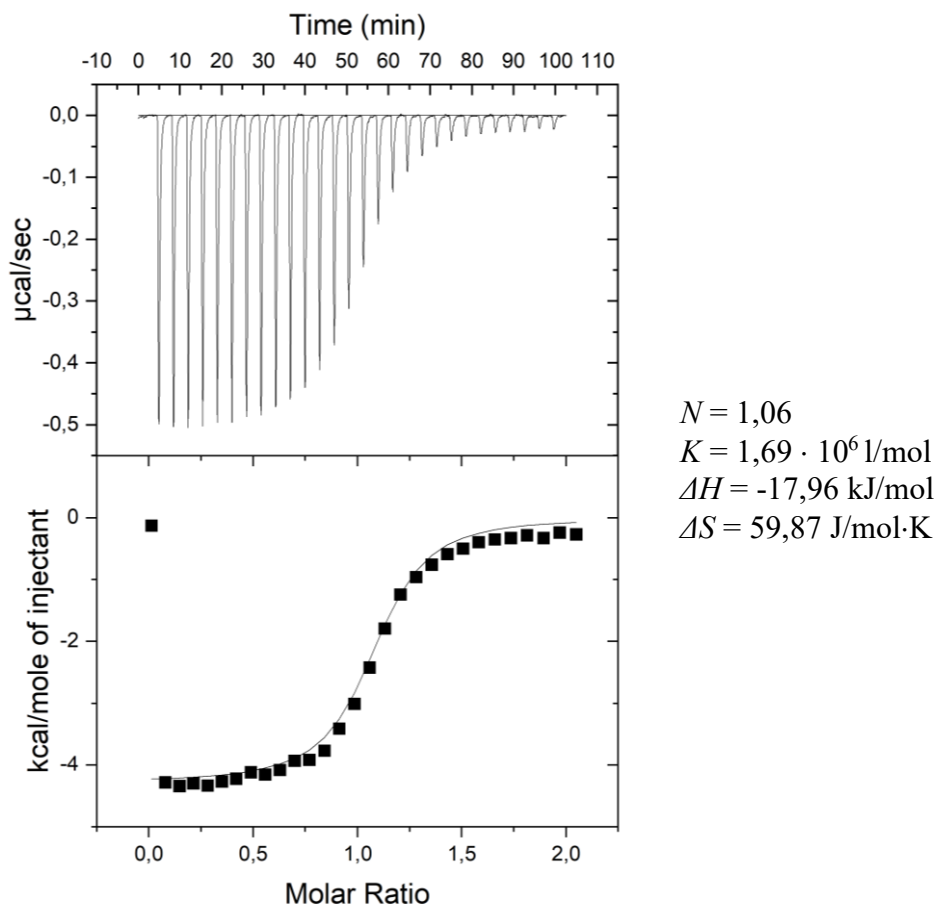
Jak je zřejmé z Obrázku 31, vazebná konstanta o řád neklesla.

$$K_{lig} = 1,69 \cdot 10^7 \cdot 7,05 \cdot 10^6 \cdot 0,74 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{lig} = 8,82 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$$

Bylo provedeno další měření, opět s desetinásobně vyšší koncentrací kompetitoru.

Další roztok byl připraven stejně jako u předešlých dvou měření, tentokrát ale s navázkou 16,79 mg a výsledná koncentrace 6,53 mmol/l.



Obrázek 32: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamnatanu s CB8 a methylviologenu (3)

Z Obrázku 32 je vidět, že vazebné konstanta klesla o řád, a tedy můžeme říct, že tento kompetitor je správný při koncentracích desetkrát a stokrát vyšších než je CB8. Výsledná vazebná konstanta tohoto měření byla

$$K_{lig} = 1,69 \cdot 10^6 \cdot 7,05 \cdot 10^6 \cdot 6,53 \cdot 10^{-3}$$

$$K_{lig} = 7,78 \cdot 10^{10} M^{-1}$$

Hodnoty všech výsledných vazebných konstant jsou $2,55 \cdot 10^{10} M^{-1}$, $8,82 \cdot 10^{10} M^{-1}$ a $7,78 \cdot 10^{10} M^{-1}$.

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo zjistit, zda se ligand 3-aminohomoadamantan dokáže navázat do kavit různých makrocyclů. Pro makrocycl CB7 a CB8 bylo nutné hledat vhodný kompetitor, který by pomohl stanovit asociační konstantu ligandu k těmto makrocyclům. V případě CB7 to byl 1-*N*-hexyl-3-methylimidazolium chlorid a u CB8 methylviologen.

Stanovená vazebná konstanta pro β -CD byla $1,05 \cdot 10^4$ l/mol, pro CB7 $2,21 \cdot 10^{10}$ l/mol a $6,08 \cdot 10^{10}$ l/mol a pro CB8, $8,82 \cdot 10^{10}$ l/mol a $7,78 \cdot 10^{10}$ l/mol. Při porovnání je patrné, že ligand má takřka stejnou afinitu k CB7 jak k CB8, naopak k β -CD jak se dalo předpokládat je afinita nižší.

3-aminohomoadamantan se naopak nekomplexoval do α -CD, γ -CD a CB6.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] FORT, Raymond C. a SCHLEYER, Paul Von R., 1964. Adamantane: Consequences of the Diamondoid Structure. *Chem. Rev.* Vol. 64, číslo 3, s. 277–300. DOI 10.1021/cr60229a004.
- [2] NAVRÁTILOVÁ, Michaela a SPORKA, Karel, 1998. Syntéza adamantanu na zeolitických katalyzátorech. *Chem. Listy* 92, 998 – 1005
- [3] GUO, Jian Wei et al., 2012. Synthesis of novel quaternary ammonium surfactants containing adamantane. *Chinese Chemical Letters.* Vol. 23, č. 6, s. 653–656. DOI 10.1016/j.ccllet.2012.04.002.
- [4] SEVOST'YANOVA, V. V., KRAYUSHKIN, Mikhail M. a YURCHENKO, A. G., 1970. Advances in the Chemistry of Adamantane. *Russ. Chem. Rev.* Vol. 39, číslo 10, s. 817. DOI 10.1070/RC1970v039n10ABEH002045.
- [5] STANIČOVÁ, J., MIŠKOVSKÝ, P. a ŠUTIÁK, V., 2001. Amantadine: an antiviral and antiparkinsonian agent. *Veterinární medicína.* Vol. 46, č. 9–10, s. 244–256. DOI 10.17221/7884-VETMED.
- [6] SPASOV, A. A. et al., 2000. Adamantane derivatives: Pharmacological and toxicological properties (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal.* Vol. 34, č. 1, s. 1–7. DOI 10.1007/BF02524549.
- [7] ZELLER, Klaus-Peter et al., 1984. Clean radical-induced isomerisation of homoadamantane to 1- and 2-methyladamantane. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2.* Č. 10, s. 1711–1715. DOI 10.1039/P29840001711.
- [8] YURCHENKO, A. G. et al., 1970. Mass spectrometry of homoadamantane derivatives. *Organic Mass Spectrometry.* Vol. 3, číslo 11, s. 1401–1410. DOI 10.1002/oms.1210031108.
- [9] TAO, Bo et al., 2024. Discovery of bioactive polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols with adamantane/homoadamantane skeletons from *Hypericum wilsonii*. *Phytochemistry.* Vol. 218, s. 113953. DOI 10.1016/j.phytochem.2023.113953.
- [10] BLACK, R. M. a GILL, G. B., 1970. Adamantane chemistry. Part I. Some intramolecular ring expansion reactions of adamantane-2-one; the synthesis of 4-substituted homoadamantanes. *Journal of the Chemical Society C: Organic.* Č. 5, s. 671–676. DOI 10.1039/J39700000671.

- [11] OLAH, George A., WU, An Hsiang a FAROOQ, Omar, 2002. Synthetic methods and reactions. 136. Single-step one-carbon ring homologation of cyclic and polycyclic hydrocarbons via their methyl alcohols or carboxylic acids with sodium borohydride/triflic acid. ACS Publications DOI 10.1021/jo00267a043.
- [12] STEPANOV F. N. a GUTS S.S, 1970, Izvestiya Akademii Nauk SSSR; Seriya Khimicheskaya, No. 2, pp. 430-434
- [13] CRINI, Grégorio, 2014. Review: A History of Cyclodextrins. Chem. Rev. Vol. 114, číslo 21, s. 10940–10975. DOI 10.1021/cr500081p.
- [14] DEL VALLE, E. M. Martin, 2004. Cyclodextrins and their uses: a review. Process Biochemistry. Vol. 39, číslo 9, s. 1033–1046. DOI 10.1016/S0032-9592(03)00258-9.
- [15] SZEJTLI, József, 1998. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. Chem. Rev.. Vol. 98, číslo 5, s. 1743–1754. DOI 10.1021/cr970022c.
- [16] MORIN-CRINI, Nadia et al., 2021. 130 years of cyclodextrin discovery for health, food, agriculture, and the industry: a review. Environmental Chemistry Letters. Vol. 19, číslo 3, s. 2581–2617. DOI 10.1007/s10311-020-01156-w.
- [17] VENTURINI, Cristina de Garcia et al., 2008. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. Química Nova. Vol. 31, s. 360–368. DOI 10.1590/S0100-40422008000200032.
- [18] GONZALEZ PEREIRA, Antía et al., 2021. Main Applications of Cyclodextrins in the Food Industry as the Compounds of Choice to Form Host–Guest Complexes. International Journal of Molecular Sciences. Vol. 22, číslo 3, s. 1339. DOI 10.3390/ijms22031339.
- [19] ŘEZANKA, Michal, 2019. Synthesis of substituted cyclodextrins. Environmental Chemistry Letters. Vol. 17, číslo 1, s. 49–63. DOI 10.1007/s10311-018-0779-7.
- [20] VAN DE MANAKKER, Frank et al., 2009. Cyclodextrin-Based Polymeric Materials: Synthesis, Properties, and Pharmaceutical/Biomedical Applications. Biomacromolecules. Vol. 10, č. 12, s. 3157–3175. DOI 10.1021/bm901065f.
- [21] LIU, Jia Yue, ZHANG, Xiao a TIAN, Bing Ren, 2020. Selective modifications at the different positions of cyclodextrins: a review of strategies. Turkish Journal of Chemistry. Vol. 44, č. 2, s. 261–278. DOI 10.3906/kim-1910-43.

- [22] EASTBURN, Susan D. a TAO, Bernard Y., 1994. Applications of modified cyclodextrins. *Biotechnology Advances*. Vol. 12, č. 2, s. 325–339. DOI 10.1016/0734-9750(94)90015-9.
- [23] ZIMNICKA, Magdalena M. Structural studies of supramolecular complexes and assemblies by ion mobility mass spectrometry. *Mass Spectro. Rev.* DOI 10.1002/mas.21851.
- [24] STEED, Jonathan W. a Jerry L. ATWOOD. *Supramolecular Chemistry*. 3rd ed. Wiley, 2022. ISBN 978-1-119-58249-6.
- [25] DUTTA, Amit K., RÖSGEN, Jörg a RAJARATHNAM, Krishna, 2015. Using Isothermal Titration Calorimetry to Determine Thermodynamic Parameters of Protein–Glycosaminoglycan Interactions. *Chemistry and Biology*, s. 315–324. New York, NY: Springer. DOI 10.1007/978-1-4939-1714-3_25.
- [26] HOFER, Ctirad. Mikrokolorimetrie biologicky významných molekul. *Československý časopis pro fyziku*. Česká republika: Fyzikální ústav AVČR, 2006, roč. 56, č. 5, s. 288-292. ISSN 0009-0700.
- [27] 4.7: NMR Spectroscopy, 2016 Chemistry LibreTexts [online]. Získáno z : [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Physical_Methods_in_Chemistry_and_Nano_Science_\(Barron\)](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Physical_Methods_in_Chemistry_and_Nano_Science_(Barron)).
- [28] BAYER, Peter, MATENA, Anja a BEUCK, Christine, 2020. NMR Spectroscopy of supramolecular chemistry on protein surfaces. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. Vol. 16, s. 2505–2522. DOI 10.3762/bjoc.16.203.
- [29] ALNAJJAR, Mohammad A., NAU, Werner M. a HENNIG, Andreas, 2021. A reference scale of cucurbit[7]uril binding affinities. *Organic & Biomolecular Chemistry*. Vol. 19, č. 39, s. 8521–8529. DOI 10.1039/D1OB01304A.
- [30] TOMEČEK, Josef et al., 2021. Modes of Micromolar Host–Guest Binding of β -Cyclodextrin Complexes Revealed by NMR Spectroscopy in Salt Water. *The Journal of Organic Chemistry*. Vol. 86, č. 6, s. 4483–4496. DOI 10.1021/acs.joc.0c02917.
- [31] KAIFER, Angel E., 2014. Toward Reversible Control of Cucurbit[n]uril Complexes. *Accounts of Chemical Research*. Vol. 47, č. 7, s. 2160–2167. DOI 10.1021/ar5001204.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

| | |
|------------|---|
| CD | cyklodextrin |
| CB | cucurbituril |
| CMC | kritická micelární koncentrace |
| FDA | Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration) |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| AMA-HCl | amantadinová hydrochloridová sůl |
| CNS | centrální nervová soustava |
| TFMS, HOTf | trifluormethansulfonová kyselina |
| EPR | elektronová paramagnetická rezonanční spektroskopie |
| NMR | nukleární magnetická rezonance |
| ITC | isothermální titrační mikrokolorimetrie |
| TEM | transmisní elektronová mikroskopie |
| ΔS | změna entropie |
| ΔH | změna entalpie |
| ΔG | změna Gibbsovy energie |
| K_a | rovnovážná vazebná konstanta |
| N | stechiometrie |
| T | teplota (°K) |
| R | plynová konstanta |

SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|---|----|
| <i>Obrázek 1: Adamantan</i> | 11 |
| <i>Obrázek 2: Amantadin</i> | 12 |
| <i>Obrázek 3: Rimantadin</i> | 12 |
| <i>Obrázek 4: Gludantan</i> | 14 |
| <i>Obrázek 5: a) obecně substituovaný homoadamantan v poloze 1, b) obecně substituovaný homoadamantan v poloze 3</i> | 15 |
| <i>Obrázek 6: Struktura 3-aminohomoadamantanu</i> | 16 |
| <i>Obrázek 7: Struktura homoadamantan-3-olu</i> | 16 |
| <i>Obrázek 8: Struktura homoadamantan-1,3-dikarboxylové kyseliny</i> | 17 |
| <i>Obrázek 9: Struktura CD</i> | 20 |
| <i>Obrázek 10: Znázornění primárních a sekundárních pozic CD</i> | 22 |
| <i>Obrázek 11: Příklad inkluzního komplexu tvořeného vanillinem a β-CD</i> | 23 |
| <i>Obrázek 12: Přeměna skeletu α nebo β-CD</i> | 24 |
| <i>Obrázek 13: Srovnání molekulární a supramolekulární chemie</i> | 26 |
| <i>Obrázek 14: Schéma ITC</i> | 28 |
| <i>Obrázek 15: Struktura použitého ligandu</i> | 33 |
| <i>Obrázek 16: Struktura L-fenylalaninu</i> | 34 |
| <i>Obrázek 17: Struktura hexamethyldiamin dichloridu</i> | 34 |
| <i>Obrázek 18: Struktura 1-N-hexyl-3-methylimidazolium chloridu</i> | 34 |
| <i>Obrázek 19: Struktura methylviologen dichloridu</i> | 35 |
| <i>Obrázek 20: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamantanu s αCD</i> | 36 |
| <i>Obrázek 21: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamantanu s βCD</i> | 37 |
| <i>Obrázek 22: Spotřebované teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamantanu s γCD</i> | 38 |
| <i>Obrázek 23: Spotřebované teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB6</i> | 39 |
| <i>Obrázek 24: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení přesné koncentrace CB7 na standard L-fenylalanin</i> | 40 |
| <i>Obrázek 25: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB7</i> | 41 |
| <i>Obrázek 26: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB7 a 1,6-hexamethyldiamin dichloridem</i> | 42 |
| <i>Obrázek 27: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB7 a 1-N-hexyl-3-methylimidazolium chloridu (1)</i> | 43 |

| | |
|---|----|
| <i>Obrázek 28: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamntanu s CB7 a 1-N-hexyl-3-methylimidazolium chloridu (2)</i> | 44 |
| <i>Obrázek 29: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení přesné koncentrace CB8 na standard methylviologen</i> | 46 |
| <i>Obrázek 30: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamnatanu s CB8 a methylviologenu (1)</i> | 47 |
| <i>Obrázek 31: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamnatanu s CB8 a methylviologenu (2)</i> | 48 |
| <i>Obrázek 32: Uvolněné teplo a výsledná křivka pro stanovení 3-aminohomoadamnatanu s CB8 a methylviologenu (3)</i> | 49 |

SEZNAM SCHÉMÁT

| | |
|---|----|
| <i>Schéma 1: Syntéza homoadamantan-3-olu reakcí homoadamantanu s kys. dusičnou</i> | 15 |
| <i>Schéma 2: Schéma homoadamantan-3-olu reakcí s ethanolem</i> | 16 |
| <i>Schéma 3: syntéza homoadamantan-1,3-dikarboxylové kyseliny reakcí 1,3-dinitroxyhomoadamantanu s kyselinou mravenčí</i> | 16 |
| <i>Schéma 4: Koch-Haafova reakce.....</i> | 17 |
| <i>Schéma 5: Postupy pro přípravu adamantanů</i> | 17 |
| <i>Schéma 6: Další příprava homoadamantanu</i> | 18 |
| <i>Schéma 7: Příprava 3-aminohomoadamantanu</i> | 18 |