

**Státní odborná soutěž 2008/2009  
Obor 03 – Chemie**

**Hmotnostní spektrometrické studium tvorby  
supramolekulárních**

Autor práce:

**Jan Máchal**

Gymnázium Brno-vekovice  
Terezy Novákové 2, 621 00 Brno, okres  
Jihomoravský kraj

Vedoucí práce:

**Prof. RNDr. Josef Havel, DrSc.**

Ústav chemie a Ústav fyzikální elektroniky  
Přírodovědecká fakulta  
Masarykova univerzita

Konzultant:

**Mgr. Michal Kušák, Ph.D.**

Gymnázium Brno-vekovice  
Terezy Novákové 2, 621 00 Brno  
Jihomoravský kraj

**Brno 2009**

„Prohlašuji tímto, že jsem tuto práci vypracoval samostatně a používal jsem literární prameny a informace, které cituji a uvádím v seznamu použité literatury.“

V Brně dne .....

.....

Podpis

Rád bych poděkoval vedoucímu mé práce Prof. RNDr. Josefu Havlovi, DrSc. za odborné vedení, ochotu, trpělivost, podporu a čas, který mi věnoval. Rovněž bych chtěl poděkovat Bc. Janu Houškovi a Nagenderu R. Panyalovi, Ph.D. za rady a pomoc při vlastním měření a v neposlední řadě Mgr. Michalu Kuřákovi, Ph.D. za cenné rady a připomínky při tvorbě vlastní práce.

## Anotace

V současné době stále více roste medicínský význam nanolzlata. Klástry nanolzlata se úspšně používají pro lébu pacientů trpících revmatoidní artritidou, rovněž se zkoumá jejich využití při lébě rakoviny a Alzheimerovy choroby.

V první části práce byla prokázána tvorba klastrů zlata od  $Au_1$  až po  $Au_{20}$ . Připravené klástry byly identifikovány pomocí metody MALDI TOF MS.

V druhé části práce byla spektrometricky prověna možnost tvorby supramolekulárních komplexů klastrů nanolzlata a makrocyklů kukurbiturilů, dále pak tvorba supramolekuly Huperzinu a kukurbiturilu a tvorba supramolekul Huperzinu a klastrů nanolzlata.

Podává se prokázat tvorbu mnoha dosud neznámých aduktů Huperzinu A, jenž se v současné době úspšně používá při lébě Alzheimerovy choroby, a nanolzlata. Vzhledem k terapeutickým úinkům jak nanolzlata, tak i Huperzinu lze utvořit adukt, který by mohl mít lepší léčivé vlastnosti. U těchto nově syntetizovaných látek se proto uvažuje o testování a stanovení biologické účinnosti.

# Obsah

<b>1. SUPRAMOLEKULY .....</b>	<b>1</b>
1.1. ÚVOD.....	1
1.2. SÍLY P SOBÍČÍ VZNIK SUPRAMOLEKUL.....	1
1.2.1. <i>Ion-ion interakce</i> .....	1
1.2.2. <i>Ion-dipól interakce</i> .....	1
1.2.3. <i>Dipól-dipól interakce</i> .....	2
1.2.4. <i>Vodíkové m stky</i> .....	2
1.2.5. <i>-interakce</i> .....	2
1.2.6. <i>Van der Waalsovy síly</i> .....	2
1.3. ZÁKLADNÍ POJMY V SUPRAMOLEKULÁRNÍ CHEMII.....	3
1.3.1. <i>Molekulární rozpoznávání – molekulární dopl ování</i> .....	3
1.3.2. <i>Kooperativita</i> .....	3
1.3.3. <i>Sebeskladba</i> .....	4
1.3.4. <i>Šablonové efekty</i> .....	5
<b>2. HMOTNOSTNÍ SPEKTROMETRIE LASEROVÉ DESORPCE A IONIZACE S POMOCÍ MATRICE ANALYZÁTOREM DOBY LETU.....</b>	<b>6</b>
2.1. ÚVOD.....	6
2.2. HISTORIE .....	6
2.3. PRINCIP A FUNGOVÁNÍ.....	7
2.3.1. <i>Matrice</i> .....	7
2.3.2. <i>Analyzátor doby letu (TOF analyzátor)</i> .....	8
2.3.3. <i>Reflektron</i> .....	9
2.3.4. <i>Zpožd ná extrakce</i> .....	10
2.3.5. <i>Metoda PSD</i> .....	11
<b>3. NANOMATERIÁLY.....</b>	<b>12</b>
3.1. FULLERENY.....	12
3.2. NANO ÁSTICE .....	13
3.3. KVANTOVÉ TE KY .....	14
<b>4. NANOZLATO.....</b>	<b>16</b>
4.1. ÚVOD.....	16
4.2. HISTORIE .....	16
4.3. VÝROBA .....	17
4.4. VYUŽITÍ.....	18
4.4.1. <i>Medicínské</i> .....	18
4.4.2. <i>Nemedicínské</i> .....	19
<b>5. KUKURBITURILY.....</b>	<b>20</b>
5.1. ÚVOD.....	20
5.2. VÝROBA .....	21
5.3. VYUŽITÍ.....	21
<b>6. HUPERZINA.....</b>	<b>23</b>
6.1. ÚVOD.....	23
6.2. VYUŽITÍ.....	23
<b>7. VÝSLEDKY A DISKUSE.....</b>	<b>25</b>
7.1. POUŽITÉ P ÍSTROJE A CHEMIKÁLIE .....	25
7.2. TVORBA KLASTR ZLATA.....	26
7.3. SUPRAMOLEKULY ZLATA A MAKROCYKL .....	30

7.4.	TVORBA SUPRAMOLEKUL MAKROCYKLŮ A HUPERZINU A.....	31
7.5.	INTERAKCE KLASTRŮ ZLATA S LÉČIVEM HUPERZIN A .....	33
<b>8.</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>37</b>
<b>9.</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>38</b>

## Zkratky

DNA	Deoxyribonukleová kyselina
MALDI TOF MS	Hmotnostní spektrometrie laserové desorpce a ionizace s pomocí matrice analyzátozem doby letu (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry)
IR	Infra červené záření (infrared)
UV	Ultrafialové záření (ultraviolet)
LDI	Laserová desorpce a ionizace
%Int.	Relativní intenzita

# 1. Supramolekuly

## 1.1. Úvod

Supramolekuly jsou komplexy dvou i více molekul, držících p i sob ě na základ ě klasické chemické vazby, ale slabších sil p sobících mezi molekulami (ion-ion interakce, ion-dipól interakce, vodíkové m stky, van der Waalsovy síly, aj.).

Základy supramolekulární chemie lze datovat na konec 19. století, kdy došlo k n ěkolika d ěležitým chemickým objev ěm v této oblasti, zejména pak myšlenka koordina ní chemie, formulovaná Alfredem Weberem roku 1893 a koncept klí ě a zámku, který byl zaveden roku 1894 Emilem Fischerem. Poprvé slovo supramolekula (Übermoleküle) použil K. L. Wolf, když roku 1937 popsal mezimolekulární interakci vodíkovými m stky vázaného dimeru kyseliny octové [1]. Pozd ěji na toto téma vedli výzkumy hlavn ě pozd ější nositelé Nobelovy ceny za chemii 1987 - C. J. Pedersen (popsal a syntetizoval korunové ethery), D. J. Cram (zabýval se vztahy mezi korunovými ethery a enzymatickými reakcemi) a J.-M. Lehn (objevil a syntetizoval kryptandy – polycyklické ligandy).

## 1.2. Síly p sobící vznik supramolekul

Síly, p sobící vznik supramolekul, jsou velmi r ěznorodé od nejsiln ějších ion-ion interakcí (n ěkolik set  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) až po nejslabší van der Waalsovy síly (pouze n ěkolik  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) [2].

### 1.2.1. Ion-ion interakce

Ion-ion interakce jsou nejsiln ější síly p sobící vznik supramolekul, s vazebnou energií cca 100 až 350  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Velkou roli zde hraje vzdálenost mezi náboji a také jejich prostorové umíst ění.

### 1.2.2. Ion-dipól interakce

Ion-dipól interakce jsou o n ěco slabší než ion-ion interakce (cca 50-200  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), d ěležitá je u nich prostorová orientace dipólu vzhledem k náboji. Typickým p říkladem pro ion-dipólový komplex je interakce mezi alkalickým kovem a korunovým etherem.



### 1.2.3. Dipól-dipól interakce

Dipól-dipól interakce jsou slabší než ion-dipól interakce (asi 5-50 kJ.mol<sup>-1</sup>). Relativní orientace dvou interagujících dipólů zde hraje opatrně důležitou roli.

### 1.2.4. Vodíkové můstky

U tohoto typu interakce rozlišujeme mezi silnými vodíkovými můstky s vazebnou energií 60-120 kJ.mol<sup>-1</sup> a atomovými vzdálenostmi 2,2 až 2,5 Å, stejně silnými vodíkovými můstky (vazebná energie 15-60 kJ.mol<sup>-1</sup>, vzdálenost 2,5-3,2 Å) a slabými vodíkovými můstky s vazebnou energií menší než 15 kJ.mol<sup>-1</sup> a dlouhou vzdáleností mezi donorem a akceptorem (až 4 Å). Tato klasifikace je rovněž vyjádřena faktem, že silné vodíkové můstky mají větší kovalentní příspěvek a stejně silné a slabé vodíkové můstky jsou více elektrostatické. Také rozsah možných úhlů je u silných vodíkových můstků malý (175°-180°), zatímco u stejně silných (130°-180°) a slabých (90°-150°) vodíkových můstků jsou více flexibilní.

### 1.2.5. π-π interakce

Další nevazebnou interakcí je chování π-systémů, které mohou reagovat buď s kationy nebo s jinými π-soustavami. Kation-π interakce disponují vazebnou energií cca. 5-80 kJ.mol<sup>-1</sup> a hrají důležitou roli u biomolekul. Benzen (nebo jiná sloučenina s aromatickým kruhem) a alkalický kov (nebo jiný kation) na sebe mohou vzájemně působit, když je kation umístěn nad středem aromatického kruhu. Vazebná energie takovéto interakce je asi 80 kJ.mol<sup>-1</sup>.

π-systémy mohou také reagovat s jinými π-soustavami za vzniku supramolekul, například benzen-benzen, benzen-porphyrin atd..

### 1.2.6. Van der Waalsovy síly

Van der Waalsovy síly jsou nejslabšími z těchto interakcí (vazebná energie <5 kJ.mol<sup>-1</sup>). Jejich podstatou je působení mezi elektronovým oblakem a sousedícím jádrem.

## 1.3. Základní pojmy v supramolekulární chemii

### 1.3.1. Molekulární rozpoznávání – molekulární doplňování

Termín „molekulární rozpoznávání“ odpovídá specifické interakci mezi dvěma nebo více molekulami, založené na ne vazebných interakcích (viz. výše). Podle Fischerova konceptu klíče a zámku je zde doplňování nejdůležitějším faktorem. Většinou to totiž není pouze jedna ne vazebná interakce, která poskytuje svázání molekul hostitel-host, ale jsou různé nebo dokonce kooperující různé interakce. Čím více se doplňují vazebné strany hostitelské molekuly k hostující, tím větší je vazebná energie. Selektivní svázání je proto kombinací prostorové vhodnosti s dobrou distribucí povrchového náboje povrchu hostující molekuly.

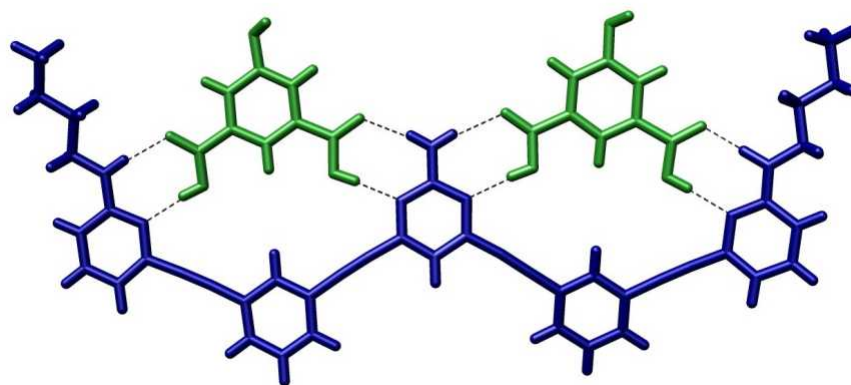
Prvním příkladem takového molekulárního rozpoznávání byly korunové ethery, které specificky váží určité kationy.

### 1.3.2. Kooperativita

Kooperativita je fenomén vyplývající z molekulárního rozpoznávání u hostitelských molekul, které mají více než jednu vazebnou stranu. Popisuje vliv navázání hosta na hostitelovo vazebné místo A na navázání druhého hosta na hostitelovo vazebné místo B.

Nekooperující molekulární systém lze přirovnat ke vzájemnému vztahu mezi klíčem a klíčovou dírkou, je to reakce mezi hostitelskou a hostující molekulou, která tvoří komplex hostitel-host.

V případě kooperujícího systému, navázání prvního hosta na první vazebné místo hostitele ovlivňuje asociativní konstantu druhého hosta s druhým hostitelským místem. U pozitivních alosterických systémů navázání prvního hosta zvýší asociativní konstantu druhého hosta, naopak u negativních alosterických systémů ji sníží.



Obr. 1 - Krystalická struktura dvou isoftalových kyselin navázaných k hostitelské molekule pomocí vodíkových můstků.

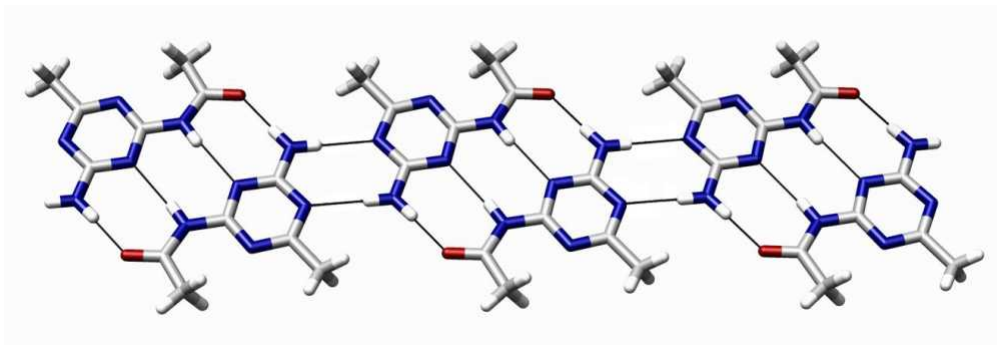
Zdroj:

[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Molecular\\_Sensor\\_ChemComm\\_1313\\_1998.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Molecular_Sensor_ChemComm_1313_1998.jpg)

### 1.3.3. Sebeskladba

Sebeskladba je postup používaný v supramolekulární chemii sloužící k redukci práce potřebné pro tvorbu komplexních molekulárních struktur. Namísto dlouhotrvající kovalentní syntézy jsou jednotlivé molekulární bloky naprogramovány a spolu s vhodnou pozicí vazebných míst a míšením správných podjednotek supramolekul se spontánně sdružují bez jakýchkoliv dalších zásahů ze strany chemika po splnění základních požadavků:

1. Stavební jednotky musí být mobilní, tento požadavek je ovšem splněn prakticky vždy, když jsou molekuly v roztoku díky Brownovu pohybu
2. Jednotlivé komponenty musí nést správnou informaci zapsanou do jejich geometrické a elektronové struktury po dobu syntézy, aby poskytly správná vazebná místa na správná místa
3. Vazby mezi jednotlivými komponentami musí být vytvořeny tak, aby byly vratné, tzn. konečný agregát je vytvořen termodynamicky kontrolovaně pod rovnovážným stavem. Tento aspekt je velice důležitý, nebo kineticky kontrolovaný proces nemá potenciál k chybným korekcím, což obvykle vede ke vzniku směsi.



Obr. 2 - Příklad molekulární sebeskladby.

Zdroj:

[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hydrogen-bonded\\_Self-assembly\\_AngewChemIntEd\\_1998\\_v37\\_p75.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hydrogen-bonded_Self-assembly_AngewChemIntEd_1998_v37_p75.jpg)

### 1.3.4. Šablonové efekty

Dalším způsobem jak kontrolovat výsledek reakce jsou tzv. šablonování. Stejně jako v makroskopickém světě, chemická šablona organizuje reakční partnery a tím umožňuje chemikovi kontrolovat jejich reaktivitu, aby docílil požadovaného produktu. Šablony zahrnují široké rozpětí od biochemie s jejím komplexním aparátem pro replikaci DNA, přes formování strukturovaných anorganických materiálů po přípravu supramolekulární katalýzy. Všechny tyto příklady ovšem mají společné rysy:

1. Organizují reakční partnery k formování určeného produktu, jehož syntézy nemůže být dosaženo bez pomoci šablony. Tedy šablona kontroluje reaktivitu a tvoří formu.
2. Šablona potřebuje být navázána k reakčním partnerem. Molekulární rozpoznávání je tedy nezbytným předpokladem pro syntézu podle šablony a vazebná místa se tedy musí doplňovat. Obvykle jsou navázány díky nekovalentním poutům, i když existují i případy opačné.
3. Kontrola reaktivity a rozpoznávání reakčních partnerů naznačuje, že do šablony je naprogramována informace, která je převáděna do produktu reakce.

## 2. Hmotnostní spektrometrie laserové desorpce a ionizace s pomocí matrice analyzátozem doby letu

MALDI TOF MS je zkratka Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry.

### 2.1. Úvod

MALDI TOF je moderní metoda hmotnostní spektrometrie, založená na tzv. mkké ionizaci (molekule dodaný energetický p ebytek je malý, proto k fragmentaci vzorku nedochází v bec nebo velmi málo). Z t chto d vod je vhodná k analýze biomolekul (proteiny, peptidy, sacharidy) a velkých organických molekul (polymery, dendrimery atd.), které mají sklon se p i použití konven n jších technik fragmentovat [3]. Ionizace je provád na laserovým pulzem (obvykle IR nebo UV).

### 2.2. Historie

Termín Matrix Assisted Laser Desorption Ionization (MALDI) byl poprvé použit v roce 1985 Franzem Hillenkampem, Michaelem Karasem a jejich kolegy. Tito výzkumníci objevili, že aminokyselina alanin m že být ionizována jednodušeji, jestliže je smíchána s jinou aminokyselinou – tryptofanem a ozá ena pulsem z 268 nm laseru. Tryptofan absorbuje energii laseru a pomáhá v ionizaci neabsorbujícímu alaninu.

Pr lom pro LDI velkých molekul p išel v roce 1987, kdy Koichi Tanaka z Shimadzu Corporation použil kombinaci 30 nm kobaltových áste ek v glycerolu s 337 nm dusíkovým laserem. Za použití této kombinace matrice a laseru byl Tanaka schopen ionizovat biomolekuly až do velikosti karboxypeptidu-A (34, 472 Da). Za tyto objevy obdržel Tanaka v roce 2002 jednu tvrtinu Nobelovy ceny za chemii.

## 2.3. Princip a fungování

### 2.3.1. Matrice

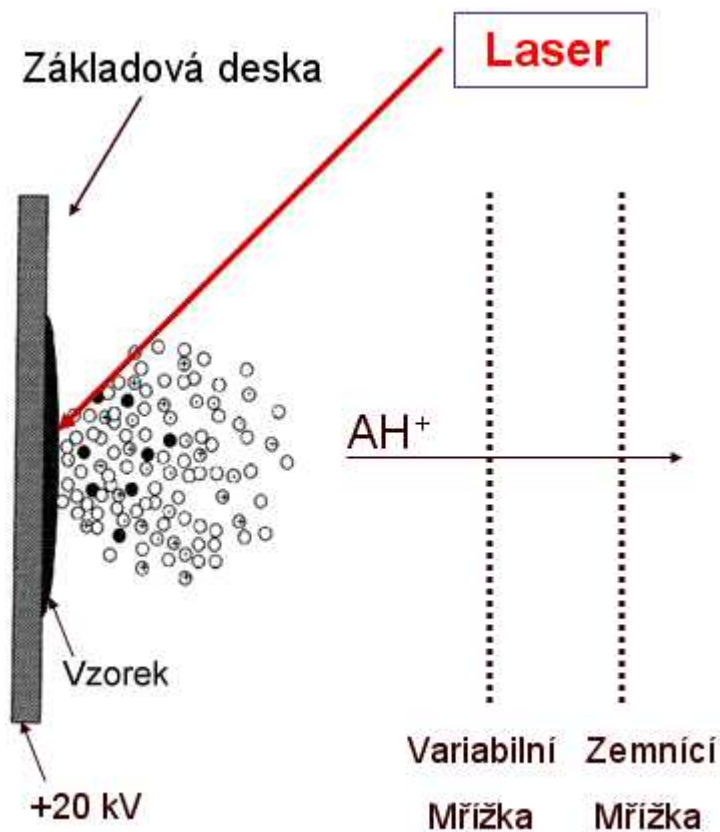
Matrice má za úkol transformovat energii laseru do ionizace analytu, chránit vzorek před rozpadovým útlumem laserového záření a podílet se na odpaření vzorku. Matrice se skládá z jemných krystalizovaných molekul, které často obsahují OH skupiny pro ionizaci analytu [4].

Jako matrice bývají používány například kyselina nikotinová, 3,5-dimetoxy-4-hydroxyskořicová kyselina nebo kyselina 2,5-dihydroxybenzoová, aj.

Postup ionizace:

1. Analyt (A) je smíchán s matricí (M)
2. Paprsek laseru ionizuje molekuly matrice
3. Molekuly analytu jsou ionizovány transferem náboje z matrice





Obr. 3 – Schéma ionizace analysu

Upraveno dle:

<http://www.msg.ucsf.edu/agard/maldi/IntrotoMALDITOF.ppt>

### 2.3.2. Analyzátor doby letu (TOF analyzátor)

Analyzátor doby letu měří čas, za který dosáhnou ionty detektoru. Ionty jsou urychleny elektrickým polem, jehož napětí známe. Tato akcelerace způsobí, že všechny ionty stejného náboje mají totožnou kinetickou energii. Rychlost iontu potom závisí na poměru  $m/z$  ( $m$  je hmotnost částice,  $z$  je její náboj). Z toho plyne, že lehčí ionty dosáhnou detektoru rychleji než těžší ionty [5][6].

$$PE = KE = U \cdot z = \frac{1}{2} m \cdot v^2$$

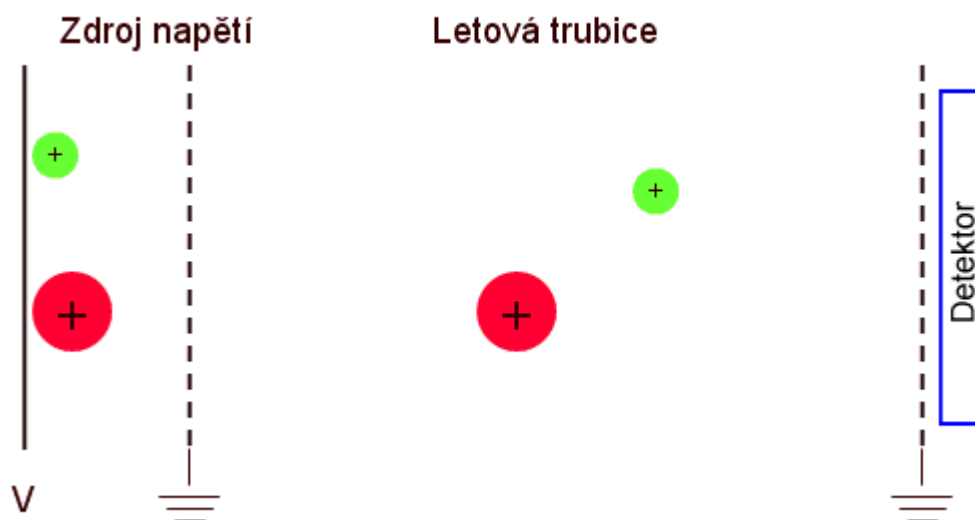
$$m/z \sim t^2$$

$PE$  - potenciální energie částice letící ve vakuu

$KE$  - kinetická energie takové částice

$U$  - napětí, jímž byla částice urychlena

- $z$  - náboj iontu
- $m$  - hmotnost iontu
- $v$  - rychlost částice
- $t$  - doba letu částice k TOF analyzátoru.



Obr. 4 – Princip TOF analyzátoru

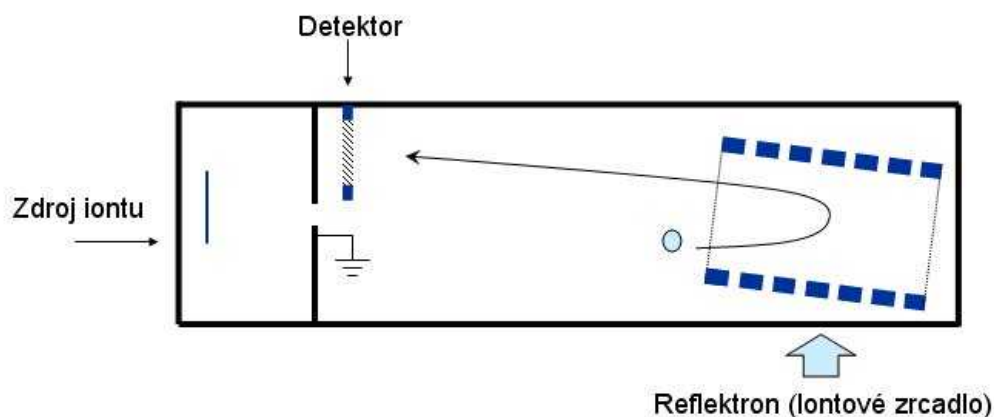
Upraveno dle:

<http://www.msg.ucsf.edu/agard/maldi/IntrotoMALDITOF.ppt>

### 2.3.3. Reflektron

Reflektron poskytuje lepší rozlišení (až 20 000x) při měření v lineárním módu, kdy ionty letí přímo k detektoru. Nachází se na konci letové trubice a je používán pro kompenzaci rozdílů v době letu iontů se stejným  $m/z$  poměrem, ale mírně odlišnou kinetickou energií. Funguje jako iontové zrcadlo, zaměřuje iontové shluky na detektor. Na rozdíl od lineárního módu je určen spíše pro menší molekuly.





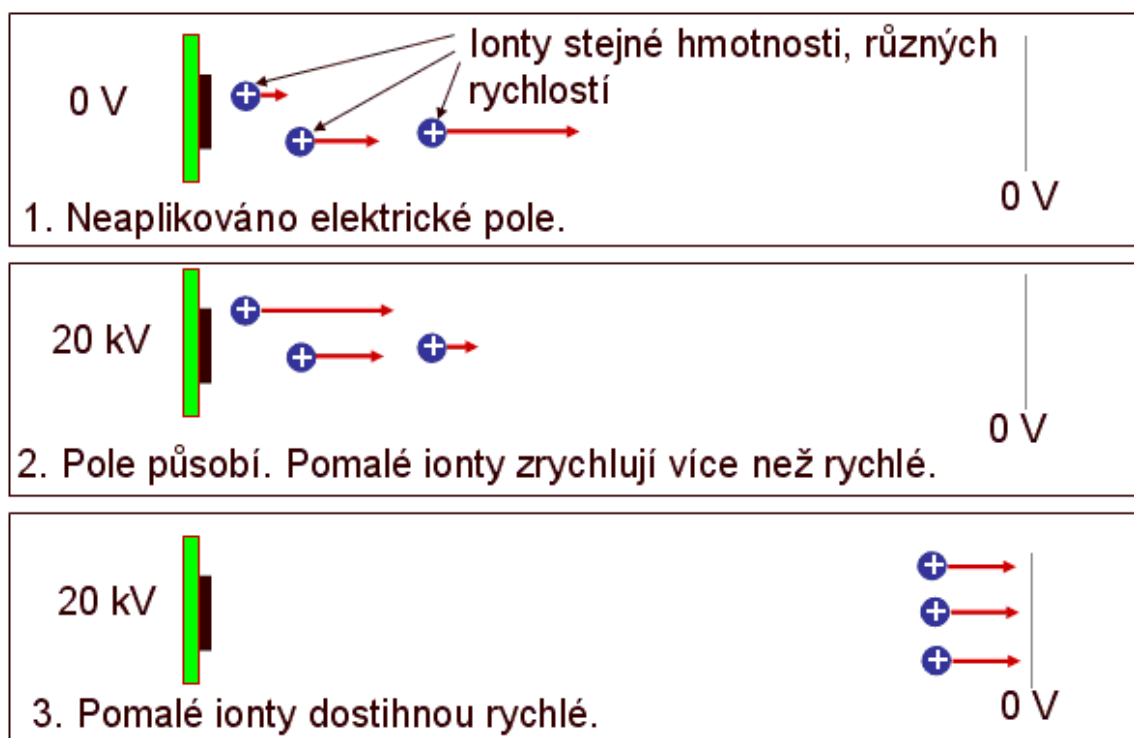
Obr. 5 – Průběh letu iontu v reflektroновém módu

Upraveno dle:

<http://www.msg.ucsf.edu/agard/maldi/IntrotoMALDITOF.ppt>

### 2.3.4. Zpožděná extrakce

Zpožděná extrakce má za úkol vyrovnat rozdíly v počátečních rychlostech u iontů se shodným  $m/z$  poměrem, ale rozdílnými počátečními rychlostmi.



Obr. 6 – Princip zpožděné extrakce iontů

Upraveno dle:

<http://www.msg.ucsf.edu/agard/maldi/IntrotoMALDITOF.ppt>

### 2.3.5. Metoda PSD

Metoda PSD (Post Source Decay) se používá k detekování a měření hmotností iontových fragmentů, utvořených z vybraného předchůdce. Fragmenty jsou v tšinou formovány unimolekulární dekompozicí (rozkladem) nebo bimolekulárními srážkami až poté, co jsou jejich iontoví předchůdci plně urychleni (po opuštění urychlovacího pole). Z toho důvodu jsou rychlosti fragmentů stejné, jako byla rychlost jejich předchůdce.

### 3. Nanomateriály

Nanomateriály jsou materiály s charakteristickou velikostí, která bývá určena jako 1-100 nm nejméně v jednom rozměru. Jejich struktura odpovídá chemickému složení a uspořádání atomů. Vlivy ovládající vlastnosti nanomateriálů zahrnují „efekt velikosti“, změnu dimenzionalitu systému a změnu atomovou strukturu [7].

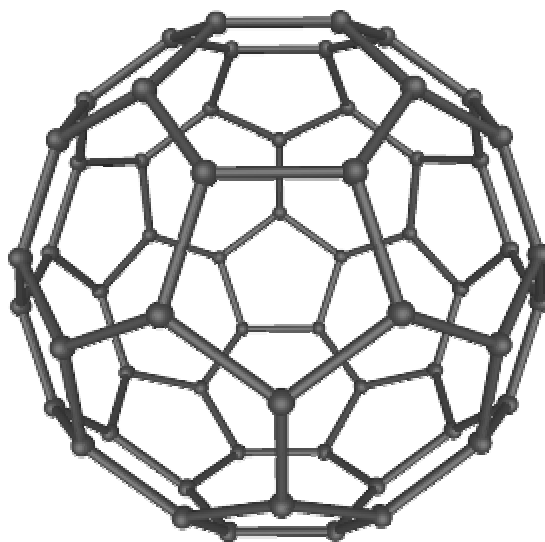
Výroba, charakterizace a zpracování nanomateriálů je v dnešní době polem rychle se rozvíjejícího výzkumu. Výzkum a vývoj v této oblasti klade důraz na objevy v tvorbě materiálů s určitými mikrostrukturálními charakteristikami, dále na výzkum, zabývající se možnostmi jejich výroby v masovém měřítku a na zavádění nových výzkumných konceptů a výrobních metod.

#### 3.1. Fullereny

Fullereny byly objeveny roku 1985 H. Krotem, R. Curllem a R. Smalleyem, kteří za jejich objev obdrželi roku 1996 Nobelovu cenu. Jsou pojmenovány podle architekta a designéra Buckminstera Fullera. Pojmenování vychází z jejich tvaru – koule uhlíkových atomů tvořené spojenými pět- a šestičlennými kruhy, které tvoří pět a šestiúhelníky.

První izolovaný fullerén C<sub>60</sub> se skládá z 20 šestiúhelníků a 12 pětúhelníků (jako fotbalový míč) a má perfektní dvanáctistěnnou symetrii. V dalších letech potom byly objeveny fullereny C<sub>70</sub>, C<sub>84</sub> aj. Nejmenší fullerén se skládá z 20 atomů uhlíku. Nejběžnější metodou výroby fullerenů je vypařování grafitu elektrickým obloukem v atmosféře inertního plynu.

V posledním desetiletí jsou fullereny tématem rychlého výzkumu a zřejmě budou ještě mnoho dalších let. Například v roce 2003 byly fullereny zkoušeny pro potenciální využití v medicíně – vázání specifického antibiotika na fullerén s cílem zničit rezistentní kmen bakterie, další možnosti se jeví například rakoviny aj. Fullereny jsou dále zkoumány pro jejich supravodivost.



Obr. 7 - Buckminsterfulleren  $C_{60}$

Zdroj:

<http://en.wikipedia.org/wiki/File:C60a.png>

### 3.2. Nano částice

Nano částice je částice určená svou velikostí a vlastnostmi. Za nano částici se pokládá objekt velikosti 1 – 100 nm, a to nejmén ve dvou dimenzích. Svými vlastnostmi je definována jako objekt malé velikosti, který se chová jako jednotný celek, pokud jde o p epravu a vlastnosti. Nanoprášky (nanopowders) jsou potom shluky těchto částic.

Nano částice jsou předmětem velkého vědeckého zájmu, protože tvoří most mezi kompaktním materiálem a jeho atomovou strukturou. Vlastnosti materiálu se mění tím, když se jeho velikost blíží nanovelikosti, tedy tím, jak procentní zastoupení materiál na povrchu částice nabývá na důležitosti. U kompaktních materiál jejichž velikost je větší než 1  $\mu\text{m}$ , je poměr atomů na povrchu nepatrný vzhledem k celkovému počtu atomů v materiálu. Zvláštní vlastnosti nano částic proto částečně pochází z důvodu toho, že zde na rozdíl od větších množství materiálu převládají atomy tvořící povrch částice.

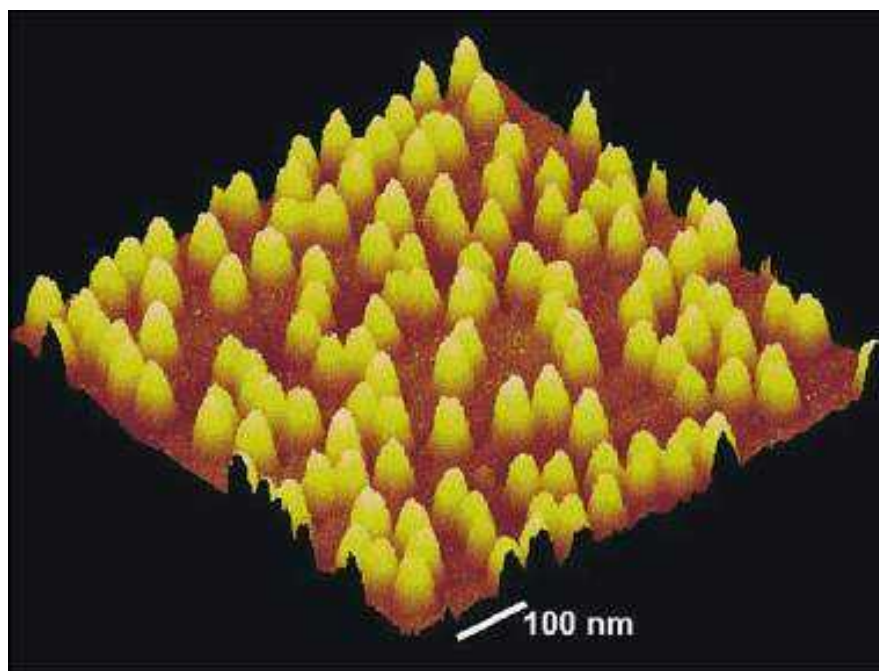
Nano částice určitého materiálu tím pádem mají mnoho zvláštních vlastností ve srovnání s mikro částicemi tohoto materiálu. Například, měď je ve standardní formě velmi dobře tažná. Tento stav nastává proto, že každý atom může ve struktuře kovu pohybovat až o 50 nm. Menší nano částice Cu menší než 50 nm naopak vykazují ohromnou tvrdost a neprojevují kujnost jakou známe u běžné mědi. Jiné materiály naopak projevují ve formě nano částic různé vlastnosti od velmi silného magnetismu až po supravodivost. Naopak očekávanou vlastností je vzhledem k jejich velkému povrchu nižší teplota tání.

### 3.3. Kvantové tečky

Kvantová tečka („quantum dot“) je ohraničená oblast polovodiče o průměru v desítkách nanometrů a výšce v jednotkách nanometrů [8]. Je schopna, v důsledku nižší energie ve srovnání s energií vodivostního pásu okolního polovodiče, vázat elektrony – elektronová past. Má ovšem omezenou kapacitu, která závisí na rozměrech tečky.

Je známo a popsáno několik způsobů, jak vyrobit kvantové tečky. Konvenčním způsobem, který je běžně využíván pro elektroniku mikronového rozlišení, tj. napařování vrstev optickou i elektronovou litografií se nedá ilopřipravit dostatečně malé objekty. Požadované vlastnosti se sice dostavily, ale pouze při velmi nízkých teplotách (pod 77 °K).

V 90. letech se však podařilo vyvinout nový postup, který umožňuje vznik teček požadované velikosti na povrchu substrátu v případě vhodných poměrů mřížkových konstant obou materiálů. Nejvíce byly zkoušeny InAs a GaAs. Při tomto postupu se na substrát (GaAs) nejprve nanese jedna vrstva InAs, při němž na ní vzniká značné napětí. Při nanášení dalších vrstev se ale molekuly InAs za nou, kvůli energetické výhodnosti, samy shromažďovat ve shlucích. Poté se na vzniklé tečky nanáší další vrstva ze stejného materiálu jako je substrát (GaAs) a kvantové tečky se tedy zapouzdří ze všech stran.



Obr. 8 - Tvorba kvantových teček na GaAs

Zdroj:

Kvantové tečky se jeví jako perspektivní pro využití v mnoha oborech. Pro optoelektroniku je vhodná jejich schopnost emitovat světlo i velmi malé spotřebě energie. Proto se zkouší jejich aplikace v diodách, případně se uvažuje o jejich využití pro výrobu nové generace displejů. Dalším polem výzkumu je využití kvantových teček ve fotovoltaických lámcích, laserech apod. Použití kvantových teček pro medicínské zobrazování s velmi vysokým rozlišením je rovněž předmětem zkoumání, stejně tak jejich užití jako moderních barviv.



Obr. 9 - Kvantové tečky různých velikostí emitují při ozáření UV paprsky světlo o různé vlnové délce

Zdroj:

[http://uwnews.org/images/newsreleases/2008/June/20080626\\_pid42600\\_aid42599\\_quantumdots1\\_w600.jpg](http://uwnews.org/images/newsreleases/2008/June/20080626_pid42600_aid42599_quantumdots1_w600.jpg)

## 4. Nanozlato

### 4.1. Úvod

Nanozlato (někdy také koloidní zlato) je suspenze zlatých částic, jejichž velikost se pohybuje v řádu jednotek až stovek nanometrů, v různých tekutinách (obvykle ve vodě). Mění škálu barev od žluté přes sytě červenou až po světle fialovou v závislosti na koncentraci a velikosti částic zlata. Částice samotné potom mohou nabývat různých tvarů – koule, tyčinky, krychle a další, méně obvyklé tvary [9].

Jednou z vlastností zlatitých iontů je schopnost vytvářet komplexní sloučeniny typu  $[\text{Au}(\text{NH}_3)_4]\text{X}_3$  – například  $[\text{Au}(\text{NH}_3)_4][\text{NO}_3]$ , který lze připravit reakcí amoniaku s kyselinou tetrachlorozlatitou. Zlato v komplexu s amoniakem je přitom vázáno velmi pevně, pomocí alkalických hydroxidů se však rozkládá za vzniku explozivních dusíkových sloučenin – „třaskavého zlata“.



Obr. 10 – Barva koloidního roztoku zlata v závislosti na velikosti Au částic

Zdroj:

[http://www.ansci.wisc.edu/facstaff/Faculty/pages/albrecht/albrecht\\_web/Programs/microscopy/images/cAu%20different%20sizes%20small.jpg](http://www.ansci.wisc.edu/facstaff/Faculty/pages/albrecht/albrecht_web/Programs/microscopy/images/cAu%20different%20sizes%20small.jpg)

### 4.2. Historie

Nanozlato bylo známo již ve starověku a byly mu připisovány vlastnosti „elixíru života“. Koloidní roztok zlata byl používán už ve starém Číně k barvení skla. Barevnost přecházela od

žluté přes jasno červenou až k světle fialové v závislosti na koncentraci a velikosti částic zlata. V 16. století popřipravil alchymista Paracelsus roztok, který nazval „Aurum potabile“ (pitné zlato). Jeho prací se v polovině 19. století inspiroval Michael Faraday, který popřipravil první vzorek istého koloidního zlata, který nazval „aktivované zlato“ a také jako první zjistil, že sytá červená barva roztoku je způsobena velikostí suspendovaných částic zlata. Ve druhé polovině 19. století a první polovině 20. století se výzkum v oblasti koloidního zlata rozšířil a byly objeveny i jeho první medicínské aplikace – léčba revmatoidní artritidy. Rozvoj elektronové mikroskopie po 2. světové válce potom umožnil komplexní výzkum nanozlata (Turkevich, Morriss, Takiyama, aj.).

V roce 2006 byl ve výzkumu nanozlata učiněn další důležitý objev. Výzkumníci z Pacific Northwest National Laboratory prokázali, že se při vypařování zlata laserem tvoří zlaté klastry  $Au_{16}$ ,  $Au_{17}$ ,  $Au_{18}$ , které mají strukturu podobnou uhlíkovým fullerénům – kulovitý útvar s volným místem uprostřed. Zlato je jeden z mála prvků, které jsou schopny tvorby takových struktur. „Zlaté klece“, jak byly tyto klastry nazvány, mohou nalézt uplatnění v mnoha aplikacích, například jako nosiče molekul [10].



Obr. 11 – „Zlatý fullerén“, klecovitá struktura  $Au_{16}$

Zdroj:

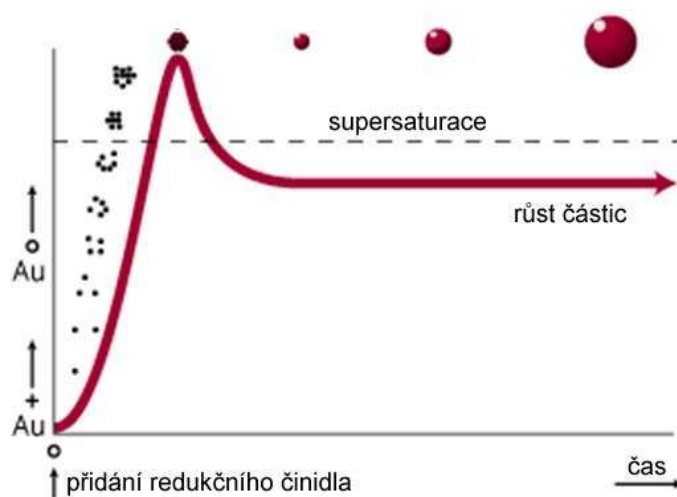
<http://www.pnl.gov/science/highlights/highlight.asp?id=118>

### 4.3. Výroba

Koloidní zlato se vyrábí více způsoby – nejčastěji však redukcí tetrachlorozlatité kyseliny. Po rozpuštění  $H[AuCl_4]$  je roztok smíchan s redukčním činidlem, které způsobí, že  $Au^{3+}$  ionty se



redukuje na neutrální  $\text{Au}^0$  atomy. Nárstem počet zredukovaných atomů zlata se roztok stává přesyceným a zlato se sráží ve formě nanočástic. Na tomto základě byly vyvinuty různé metody, které se liší například koncentrací zlata, použitím různých redukčních činidel atd.



Obr. 12 – Průběh redukce  $\text{Au}^{3-}$  aniontů a tvorby nanočástic zlata

Upraveno dle:

<http://www.devicelink.com/ivdt/archive/00/03/0003i37c.gif>

## 4.4. Využití

### 4.4.1. Medicínské

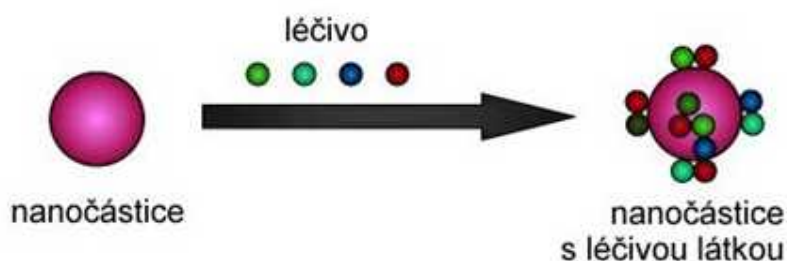
Použití koloidního zlata v medicíně je velmi rozmanité a má velmi dlouhou historii. Příznivý účinek užívání přípravků s obsahem nanozlata u pacientů, trpících revmatoidní artritidou, je znám již více než 60 let [11].

Podávání nanozlata *in vitro* a současné použití mikrovlnné terapie může mít příznivý účinek na ničení beta-amyloidních fibrilů a tím se stát základem pro léčbu Alzheimerovy choroby [12]. Metoda, nazvaná „molekulární chirurgií“, by mohla zastavit postup nemoci bez současného poškození zdravých mozkových buněk. V současnosti neexistuje žádná léčba na Alzheimerovu chorobu a nejsou známy ani přesné podmínky jejího vzniku, přitom choroba postihuje desítky milionů lidí na celém světě.

Zkoumají se rovněž možnosti použití nanozlata jako nosiče pro různé druhy hydrofobně se chovajících léčivých látek, například kancerostatika Paclitaxelu [13]. Nanozlato je též zkoumáno jako potenciální diagnostická metoda u zjišťování nádorových onemocnění [14]. Malé zlaté

částice o velikosti kolem 2 nm mají schopnost navázat se na receptor epidermálního růstového faktoru, který se vyskytuje v rakovinných buňkách ve velkém množství. Tyto se pak dají nalézt, protože částice nanozlata mají schopnost emitovat poměrně silné infračervené světlo [15,16].

Nárost potu multirezistentních bakterií představuje problém, který může být řešen pomocí nanozlata. Studie prokázaly, že nanozlato v kombinaci s nízkými dávkami ionizujícího záření zřetelně zvyšuje účinky tohoto záření na bakteriální buňku, následkem čehož dochází k zániku bakterie [17].



Obr. 13 – Nano částice zlata jako nosiče léčivé látky

Upraveno dle:

[http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/dev\\_lab/images/multi1.gif](http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/dev_lab/images/multi1.gif)

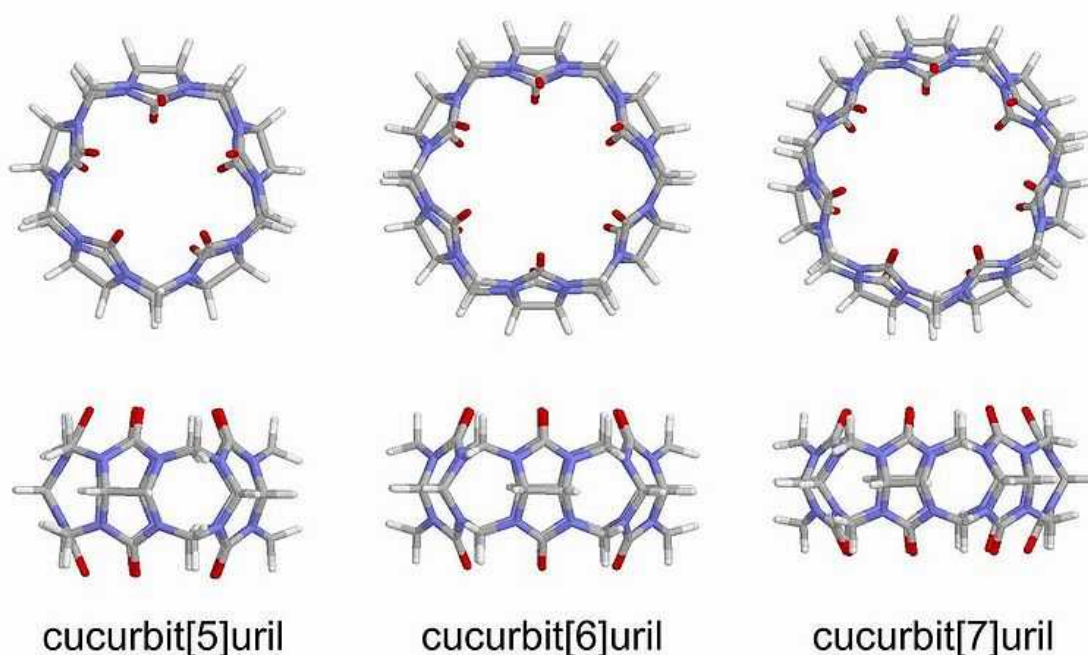
#### 4.4.2. Nemedicínské

S využitím nanozlata se lze setkat v mnoha různých aplikacích. V nemedicínských oborech se využívá především jeho optických a krycích vlastností, rovněž se užívá jako pigmentu. O využití optických vlastností nanozlata se uvažuje například i výrobu nových filtrů, schopných zachytit viditelné i neviditelné světlo a fotonových krystalů, které slouží k manipulaci a kontrole světla [18]. Francouzští chemikové rovněž vyrobili nový druh červeného barviva, založeného na koloidním zlatu [19].

## 5. Kukurbiturily

### 5.1. Úvod

Kukurbiturily jsou makrocyclické molekuly skládající se z určitého počtu opakujících se glykolurilových jednotek. První kukurbituril CB[6] byl syntetizován již roku 1905 německými chemiky Behrendem, Meyerem a Ruschem, neobvyklá struktura této molekuly byla objevena až pomocí rentgenové krystalografie chemiky na University of Illinois v roce 1981. Název kukurbituril je odvozen podle laterální podobnosti molekuly s dýní z čeledi Cucurbitaceae. Další objevy na tomto poli přišly později, když v roce 2000 byly v Jižní Koreji systematizovány další tři druhy kukurbiturilů: CB[5], CB[7] a CB[8]. Struktura CB[10] byla popsána A. Dayem roku 2002 jako komplex CB[5]@CB[10] a samostatný CB[10] byl poprvé syntetizován skupinou L. Isaaca v roce 2005 [20].



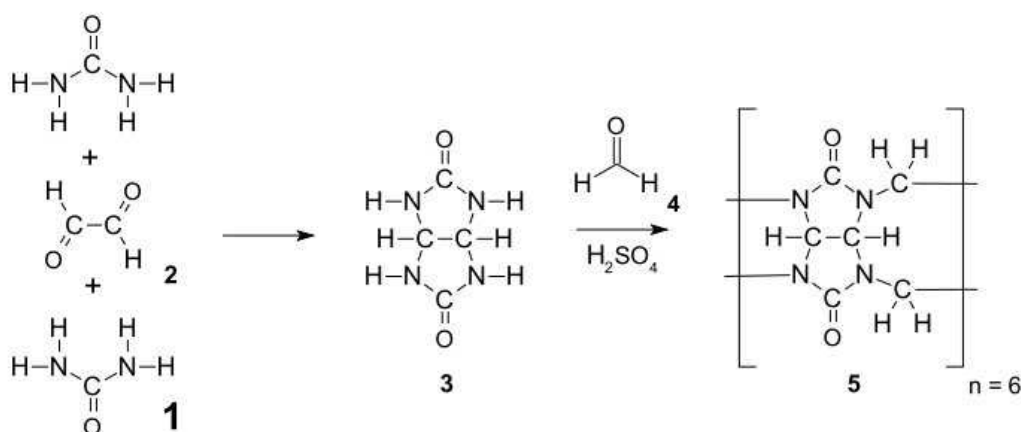
Obr. 14 – Příklady struktur kukurbiturilů

Zdroj:

[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Models\\_of\\_cucurbiturils.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Models_of_cucurbiturils.jpg)

## 5.2. Výroba

Syntéza kukurbituril probíhá v několika krocích: nejprve reaguje močovina s glyoxalem za vzniku mezistupně – glykolurilu. Tento meziprodukt je následně kondenzován s formaldehydem za přítomnosti kyseliny sírové a vzniká kukurbituril. Hexamer CB[6], pokud reakce probíhá za teploty vyšší než 110°C. Snížením teploty na 75°C až 90°C může být dosaženo tvorby dalších kukurbiturilů - CB[5], CB[7], CB[8], CB[9] a CB[10], CB[6] zůstává hlavním produktem reakce. Ostatní kukurbiturily se od CB[6] oddělují pomocí frakční krystalizace.



Obr. 15 – Reakční schéma syntézy kukurbiturilu

Zdroj:

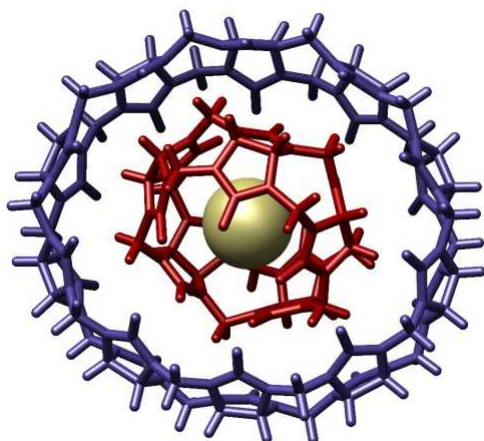
<http://en.wikipedia.org/wiki/File:CucurbiturilSynthesis.svg>

## 5.3. Využití

Kukurbiturily nalézají využití v mnoha různých aplikacích v oblasti supramolekulární chemie.

Díky jejich velké afinitě vůči molekulám s pozitivním nábojem se používají jako hostitelské molekuly při vzniku supramolekulárních komplexů. Tyto vlastnosti se zkoumají především pro medicínské využití, kdy kukurbituril může sloužit jako nositel léčivé látky (např. kancerostatika). Kukurbituril má za úkol omezit nežádoucí účinky léku a pomoci ho dopravit přímo do nádorových buněk [21].

Jako další oblast potenciálního využití kukurbiturilů se jeví rotaxanové makrocykly, které mohou být využity jako tzv. molekulární stroje (komplex několika molekulárních složek, který může vykonávat strojní podobné pohyby např. komplex CB[5]@CB[10], kdy CB[5] může rotovat uvnitř tělesa makrocyklu – „molekulární gyroskop“) [22].



Obr. 16 – Molekulární gyroskop

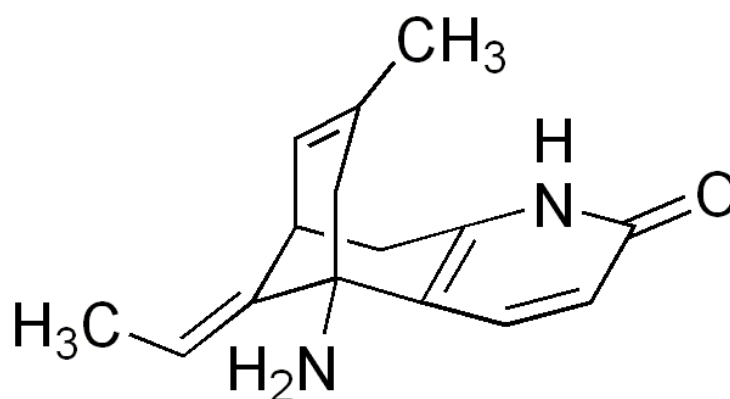
Zdroj:

[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cucurbituril\\_gyroscope\\_AngewChemIntEd\\_2002\\_v41\\_p275\\_hires.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cucurbituril_gyroscope_AngewChemIntEd_2002_v41_p275_hires.png)

## 6. Huperzin A

### 6.1. Úvod

Huperzin A je alkaloid získávaný z výtažku z čínské přesličky *Huperzia serrata*. Přípravky z této rostliny byly staletí používány v čínské medicíně pro léčbu otoků, zimnice a krevních nemocí. Huperzin A byl poprvé syntetizován v Číně již roku 1948. Pozdější studie na zvířatech prokázaly jeho neuroprotektivní efekt, nedávné klinické zkoušky prokázaly jeho pozitivní efekt na pacienty s neurodegenerativním onemocněním (např. Alzheimerova choroba) [23].



Obr. 18 – Strukturní vzorec Huperzinu A

Zdroj:

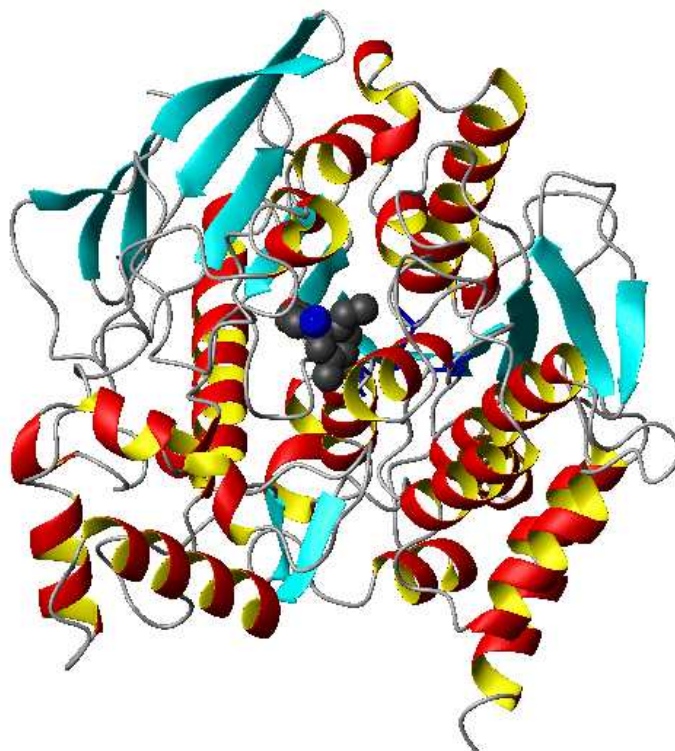
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Huperzine\\_A.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Huperzine_A.png)

### 6.2. Využití

Huperzin A působí v lidském těle jako inhibitor enzymu acetylcholinesterázy. Tento enzym rozkládá neurotransmitter acetylcholin na acetátovou a cholinovou skupinu a brání tak přenosu nervových vzruchů, což bývá pokládáno za důvod vzniku Alzheimerovy choroby. Léky, které působí jako inhibitor acetylcholinesterázy, s ním reagují a zabrání tak jejím rozkladným účinkům na acetylcholin. Zlepšují tak paměťové a motorické funkce u lidí postižených neurodegenerativními onemocněními. Klinické zkoušky v Číně prokázaly, že Huperzin má srovnatelnou účinnost s léky, které jsou v současné době k dispozici, a má proti nim mírně snížené riziko vedlejších účinků [24].

V ústřední rovněž probíhala studie, která zkoumala možné účinky Huperzinu A jako tzv. chytré drogy, tzn. látky urychlující nástup synapsí a tím zlepšující proces učení. Na Harvardovské univerzitě dále probíhají předklinické testy Huperzinu A jako možného prostředku pro potlačení epilepsie.

Huperzin se rovněž jeví jako perspektivní profylaktické antidotum proti organofosfátům, které jsou základem vojenských bojových plynů (sarin, tabun, cyklosarin, ...) [25].



Obr. 17 – Huperzin A navázaný na enzym acetylcholinesterázu

Zdroj:

<http://home.ust.hk/~neltklee/image/hup-3D-plainimage.gif>

## 7. Výsledky a diskuse

V této části práce jsou uvedeny výsledky experimentů v systémech:

- Tvorba klastrů zlata
- Supramolekuly zlata a makrocykl
- Tvorba supramolekul makrocyklů a Huperzinu A
- Interakce klastrů zlata s lékem Huperzin A

### 7.1. Použité přístroje a chemikálie

Všechna měření byla provedena na hmotnostním spektrometru AXIMA CFR (Kratos Analytical, Manchester, United Kingdom) s dusíkovým laserem 337 nm (Laser Science Inc., Franklin MA, USA). Hmotnostní spektra byla měřena pro nejméně 100 laserových pulsů o délce 3 ns. Laserová energie je určena v jednotkách a.u. Pro externí kalibraci byly použity klastry červeného fosforu.

Červený fosfor byl zakoupen u firmy Riedel de Haën (Hannover, Německo). 2,5-dihydroxybenzoová kyselina byla od společnosti Sigma Aldrich (Gillingham, Velká Británie), kukurbiturily byly pořízeny u firmy Lachema (Brno, Česká republika).

Na přípravu všech vodných roztoků byla použita voda destilovaná v křemenné aparatuře od firmy Heraeus Quartschmelze (Hanau, Německo)





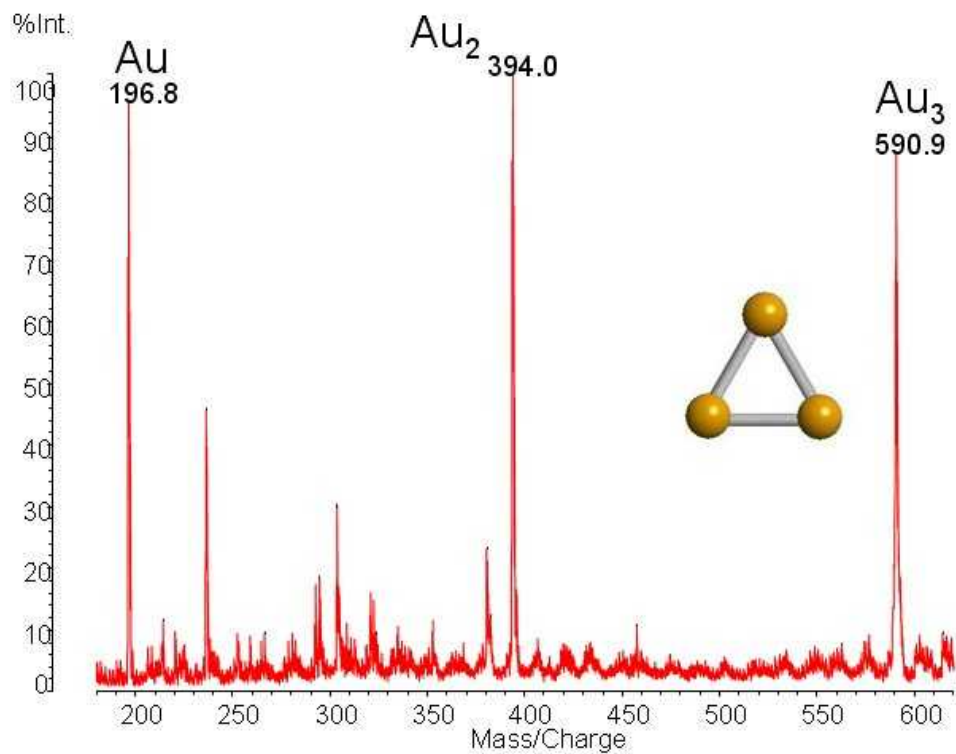
Obr. 18 - Hmotnostní spektrometr Axima CFR

## 7.2. Tvorba klastr zлата

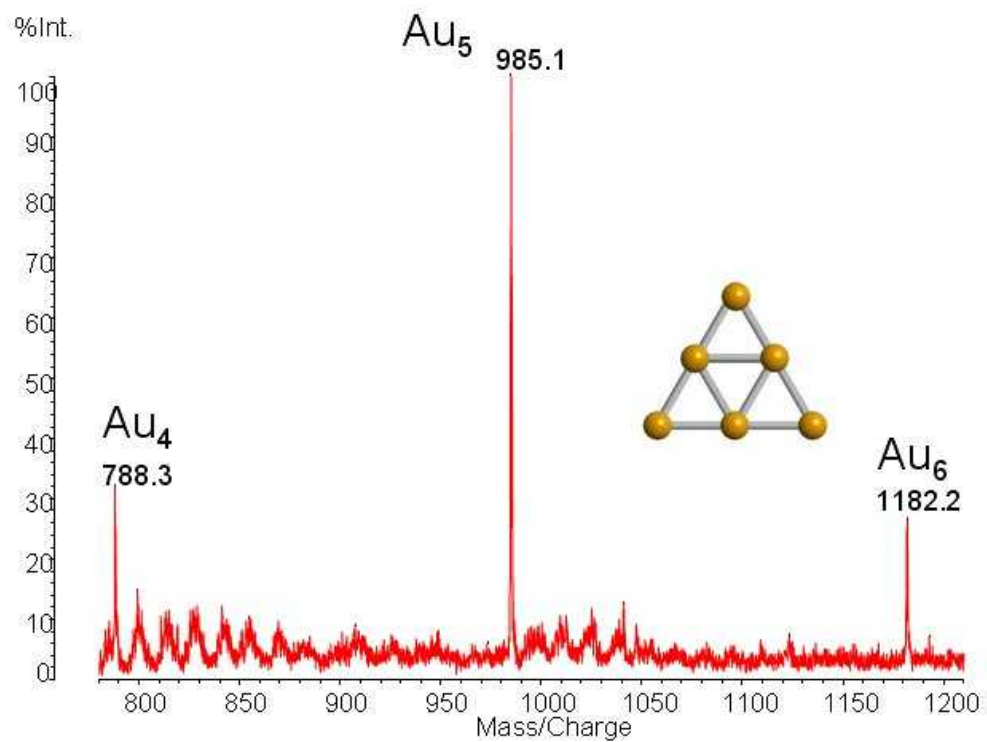
V první části práce byla zkoumána tvorba klastr zлата  $Au_n$ , posléze jejich možná interakce s makrocyclickými molekulami kukurbiturily.

Nejprve bylo připraveno nanozlato redukcí vodného roztoku  $H[AuCl_4]$  (2,5 mM) pomocí kyseliny galové (0,5 mM) jako redukčního činidla. Výsledný roztok byl poté rozdelen; část byla smíchána s CB[6], část byla použita pro samostatné měření.

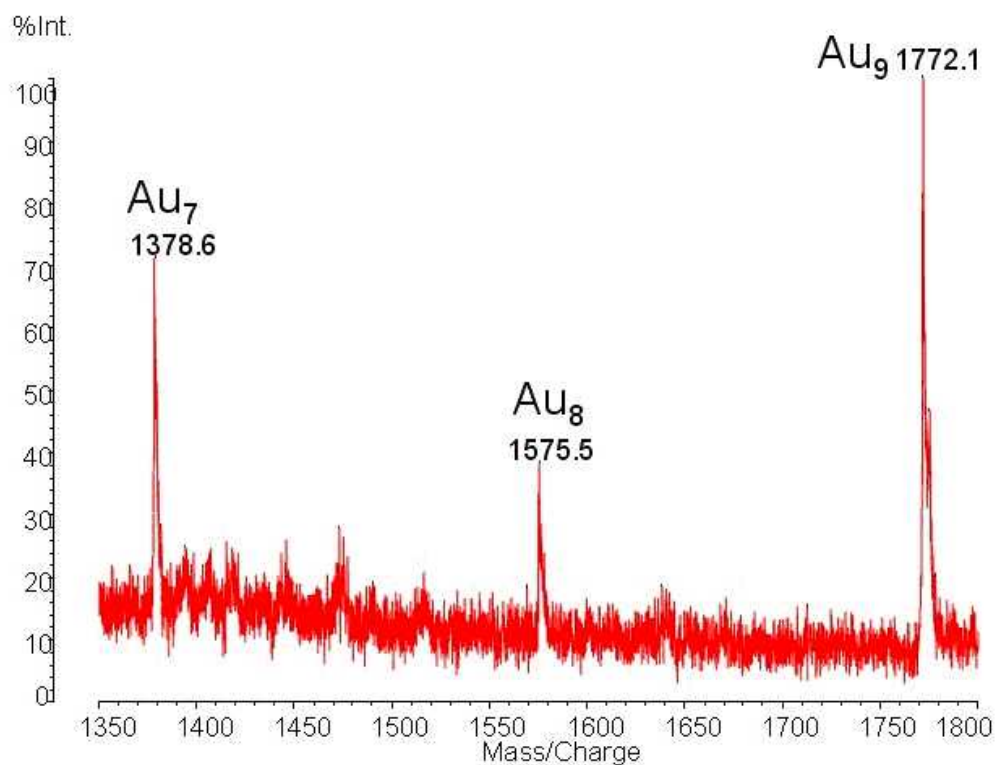
Ukázky spekter klastr zлата jsou uvedeny na obrázcích . 19-23.



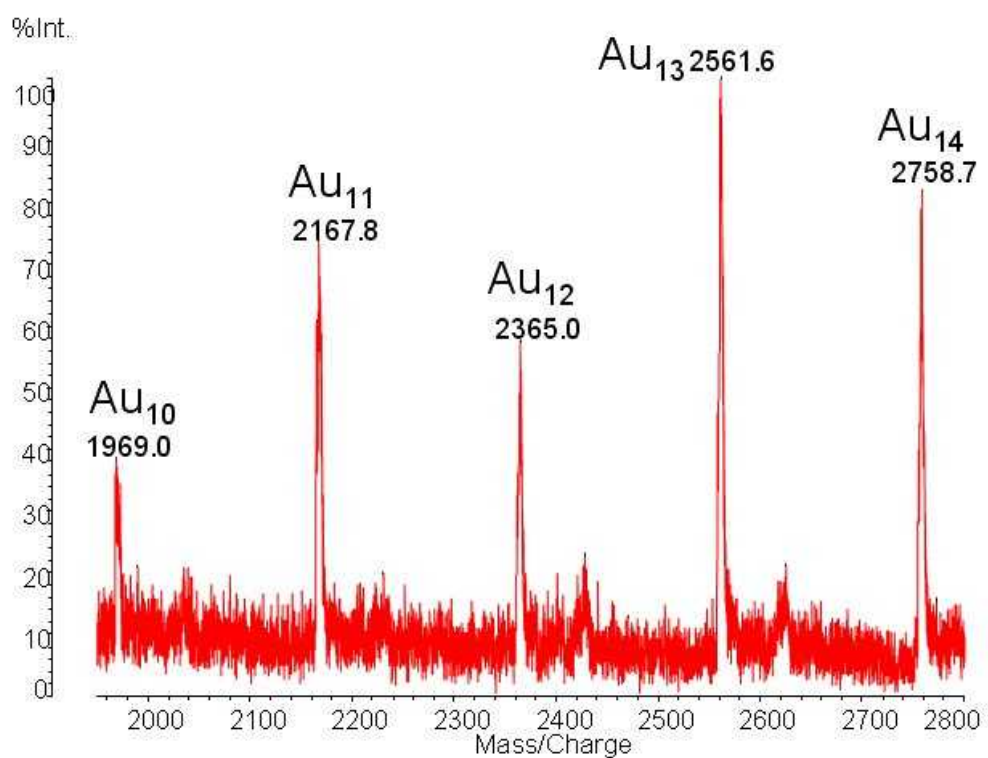
Obr. 19 - Ukázka hmotnostního spektra nanozlata, prokazující tvorbu klastr  $Au_{1-3}$ , součástí spektra je struktura klastru  $Au_3$



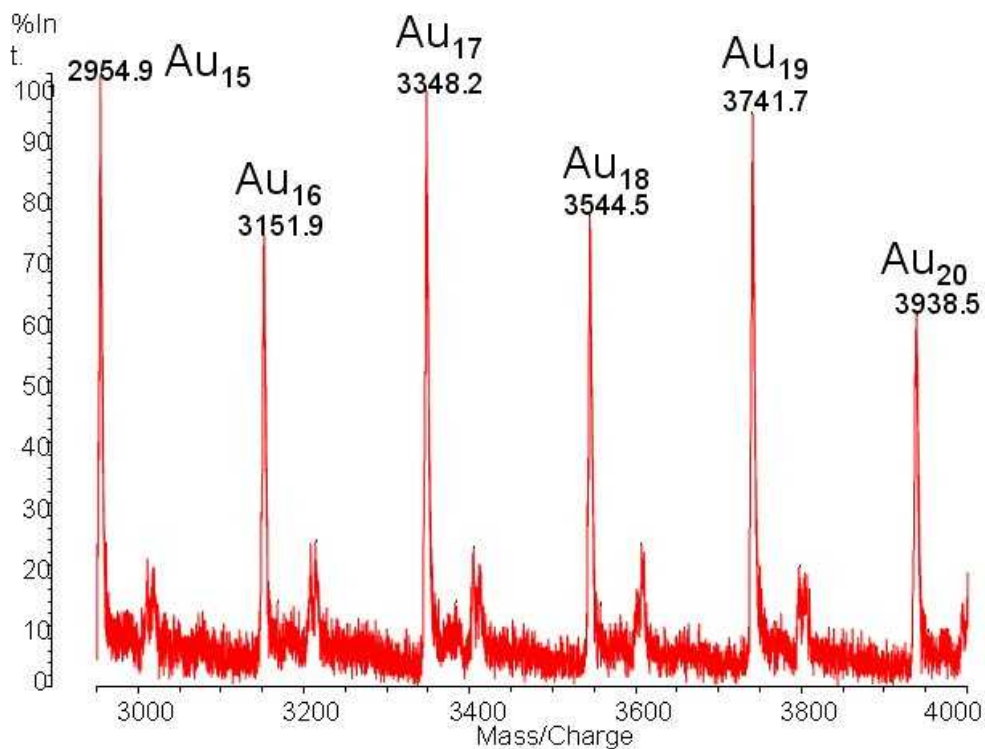
Obr. 20 - Ukázka hmotnostního spektra nanozlata, prokazující tvorbu klastr  $Au_{4-6}$ , součástí spektra je struktura klastru  $Au_6$



Obr. 21 - Ukázka hmotnostního spektra nanozlata, prokazující tvorbu klastr Au<sub>7-9</sub>

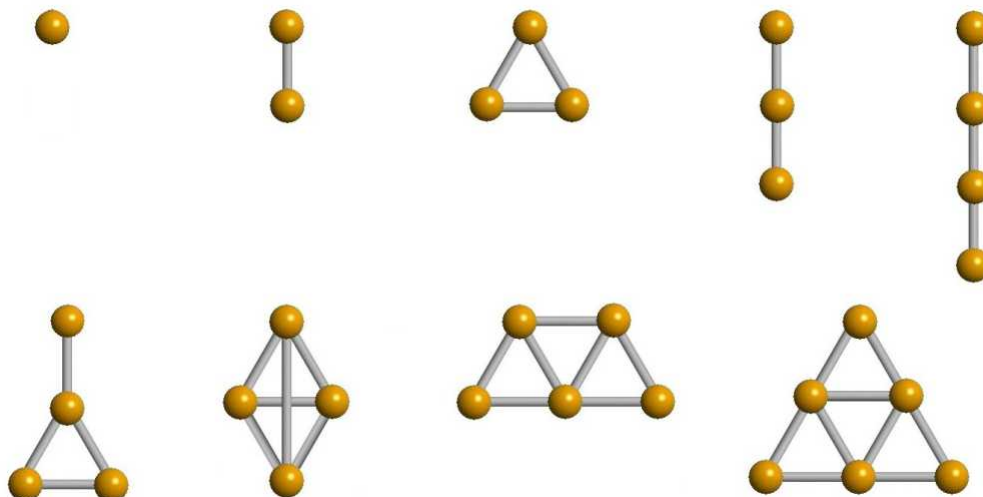


Obr. 22 - Ukázka hmotnostního spektra nanozlata, prokazující tvorbu klastr Au<sub>10-14</sub>



Obr. 23 - Ukázka hmotnostního spektra nanozlata, prokazující tvorbu klastr  $Au_{15-20}$

Naměřená data se shodovala s poznatky uvedenými v literatuře. Na základě hmotnostních spekter byla prokázána tvorba klastrů  $Au_n$  ( $n = 1-20$ ). Intenzita píků klastrů zlata s lichým počtem atomů je vyšší než u píků se sudým počtem atomů. Pravděpodobná struktura klastru  $Au_{1-6}$  je uvedena na obrázcích.

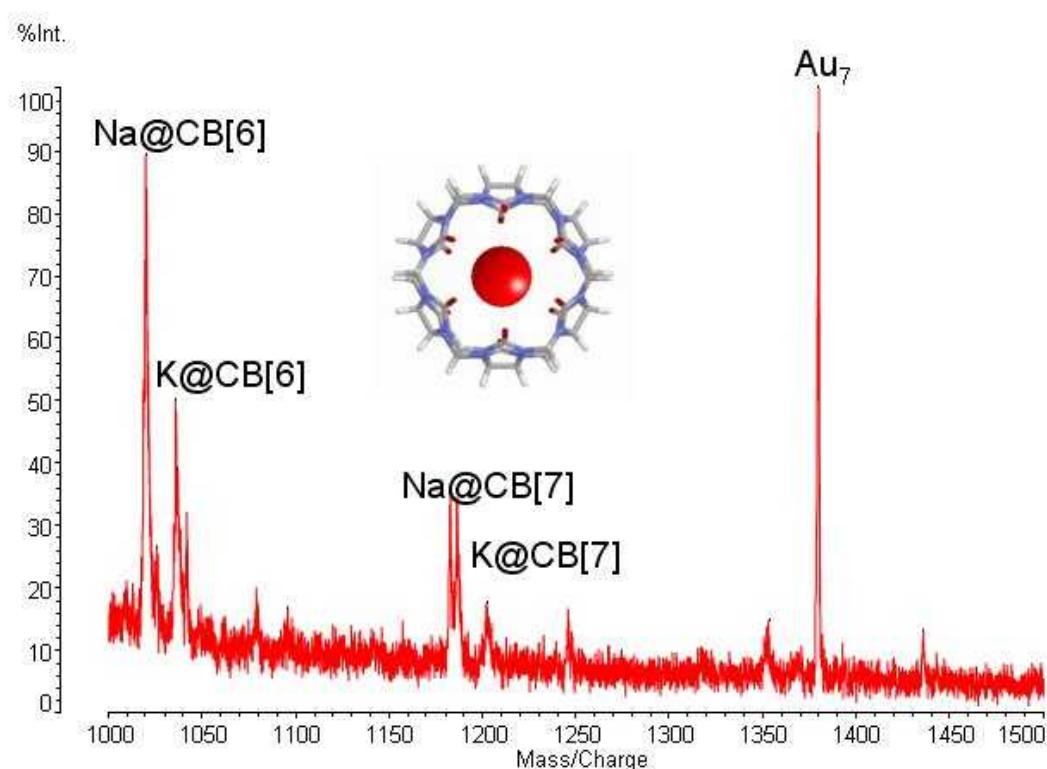


Obr. 24 - Struktura klastrů zlata  $Au_{1-6}$

### 7.3. Supramolekuly zlata a makrocykl

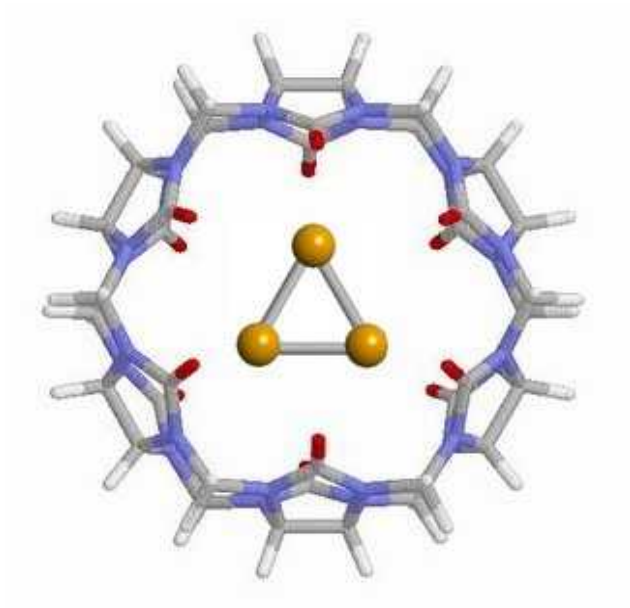
Je známo, že organické makrocykly kukurbiturily mohou tvořit supramolekuly s jinými látkami. V této kapitole jsou uvedeny výsledky pokusu o vytvoření supramolekul klastru zlata a CB[5,6,7,8].

Byl smíchán vodný roztok CB[5,6,7,8] s nanozlatem vzniklým redukcí 2,5 mM roztoku tetrachlorozlatité kyseliny přidáním kyseliny galové. Vzniklý roztok byl vysušen v proudu vzduchu při laboratorní teplotě a analyzován po dosažení vakua  $10^{-5}$  Pa.



Obr. 25 - Hmotnostní spektrum směsi CB[5,6,7,8] a nanozlata; součástí spektra je struktura supramolekuly K@CB[6]

Podmínky měření: lineární pozitivní mód při energii laseru 80 a.u., LDI



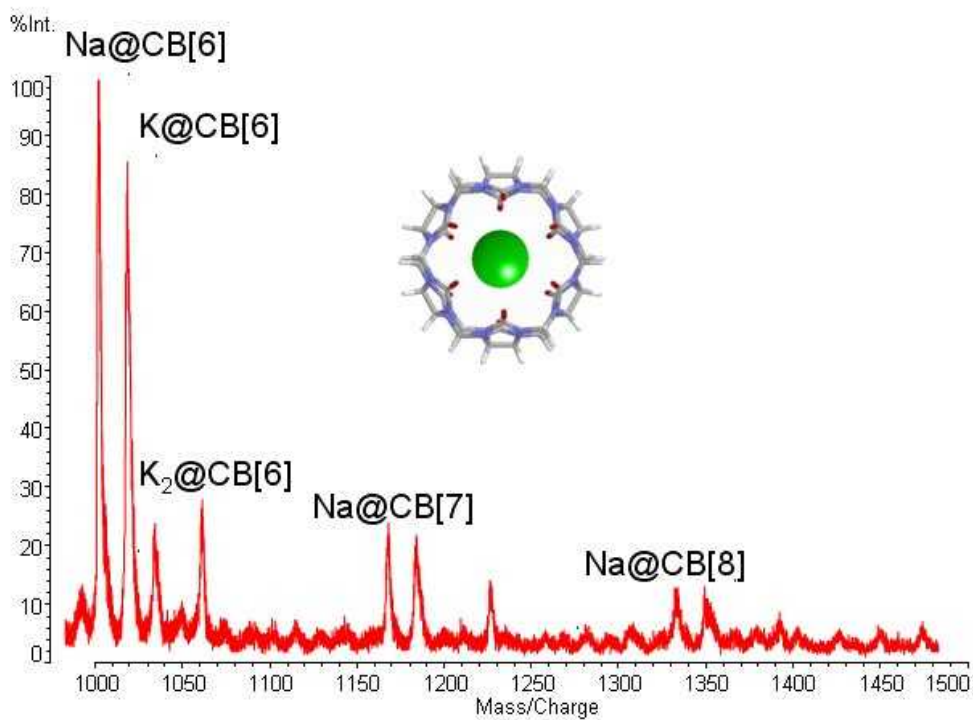
Obr. 26 - Struktura supramolekulárního komplexu  $Au_3@CB[6]$

Z obrázku 25 plyne, že se za daných podmínek nepodařilo prokázat tvorbu takovýchto supramolekul (obr. 26), v práci na vytvoření těchto molekul se dále pokračuje.

#### 7.4. Tvorba supramolekul makrocyclů a Huperzinu A

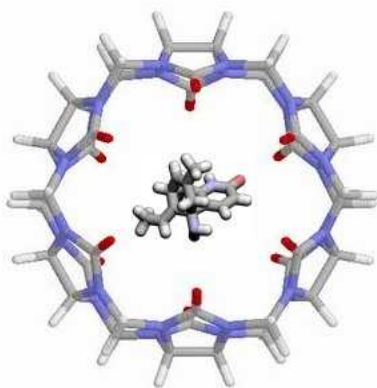
V této části práce byla studována možná interakce makrocyclů kukurbiturilů s dležitým lékem Huperzinem A.

Nejprve byl připraven roztok Huperzinu A za použití 6,05 mg krystalického Huperzinu, 2,475 ml vody a 0,025 ml 1 M roztoku HCl. Roztok byl poté smíchán se směsí kukurbiturilů  $CB[n]$   $n = 5,6,7,8$ .



Obr. 27 - Hmotnostní spektrum směsi CB[5,6,7,8] a Huperzinu A; součástí spektra je struktura supramolekuly Na@CB[6]

Podmínky měření: lineární pozitivní mód při energii laseru 130 a.u., LDI



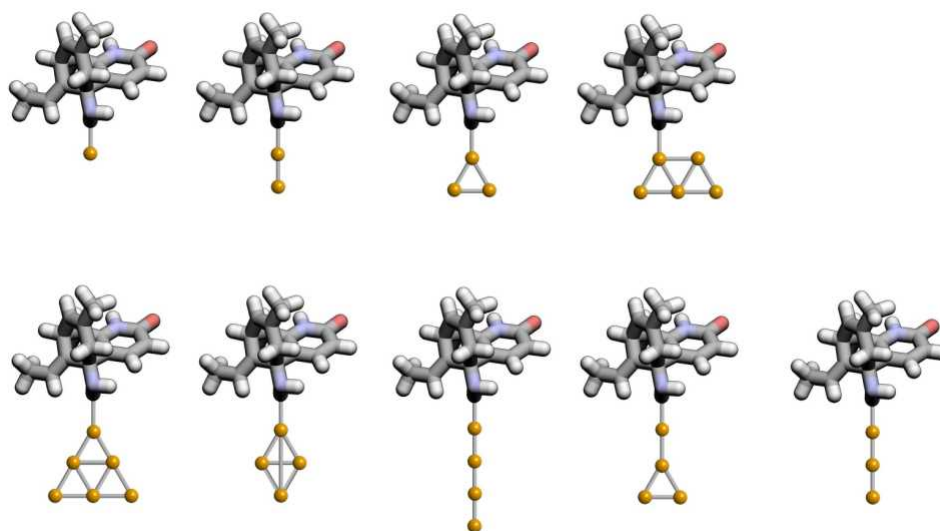
Obr. 28 - Struktura supramolekulárního komplexu HupA@Cb[6]

Z hmotnostního spektra (obr. 27) plyne, že se za těchto podmínek supramolekula HupA@CB[n], n = 5,6,7,8 (příklad viz obr. 28) netvoří.

## 7.5. Interakce klastr zlata s lé ivem Huperzin A

V literatu e je popsána tvorba celé ady komplexních slou enin zlata s aminy. V této ásti práce jsou uvedeny výsledky studia lé ivé látky Huperzin A a její interakce s klastry zlata.

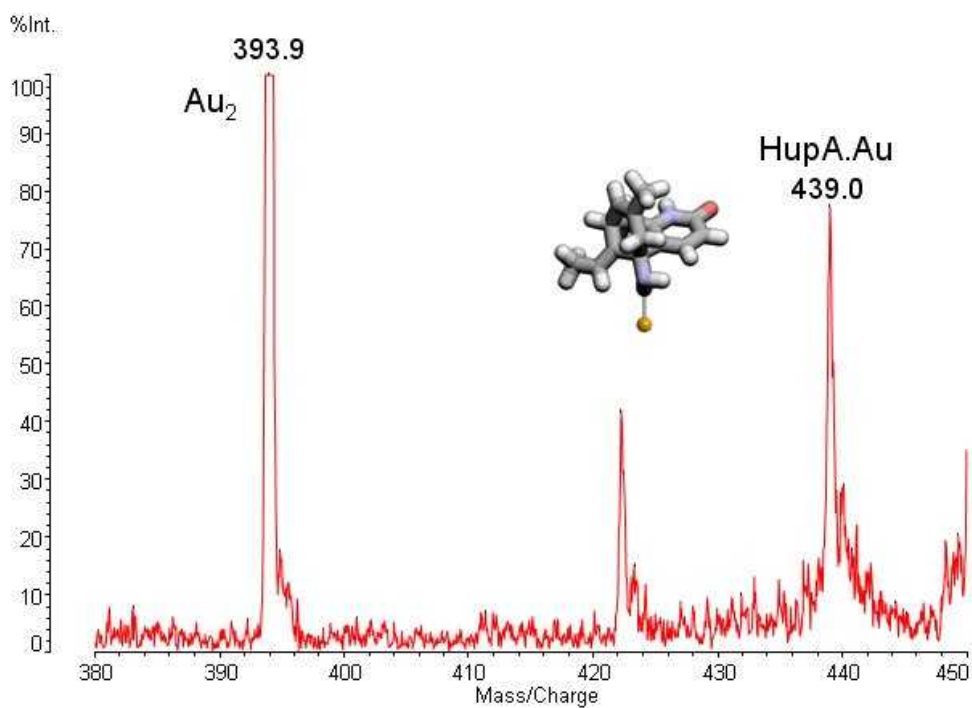
Jako první krok byl smíchán vodný roztok  $H[AuCl_4]$  s vodným roztokem Huperzinu A. Poté bylo p idáno reduk ní činidlo – kyselina galová. Bylo p edpokládáno, že vyredukované zlato „in statu nascendi“ (ve stavu zrodu) bude reaktivn ější, tedy snáze vytvo í slou eniny s Huperzinem A. Struktury takovýchto slou enin pro  $Au_{1-6}$  jsou uvedeny na obr. 29.



Obr. 29 - Struktury adukt HupA. $Au_{1-6}$

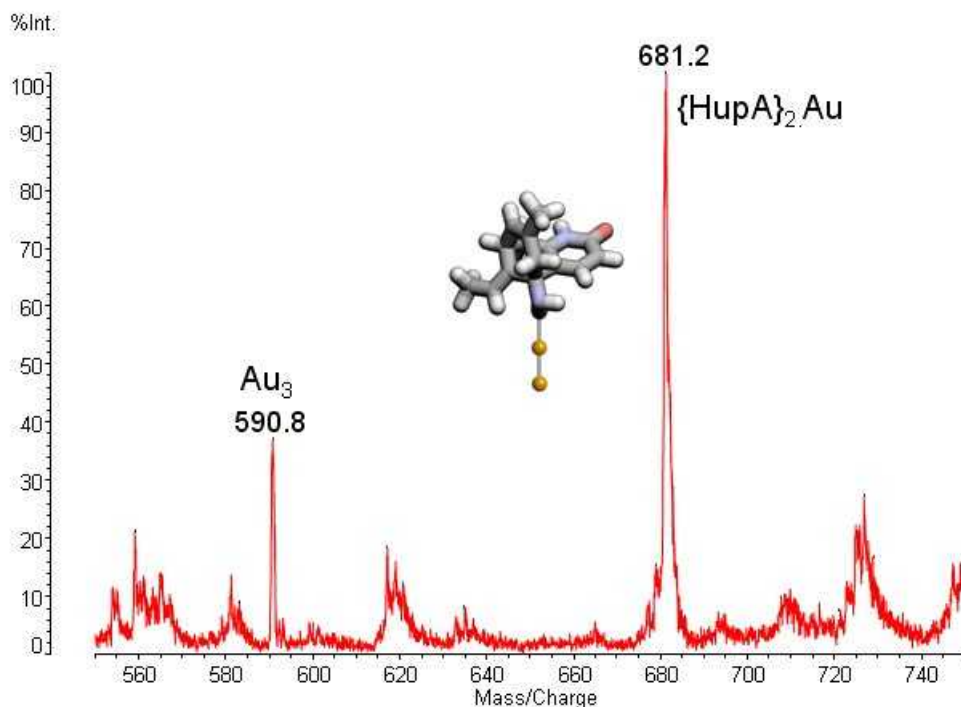
Na obr. 29 jsou uvedena nam ěná hmotnostní spektra sm ěsi Huperzinu A a nanozlata. Z t ěchto spekter plyne, že Huperzin tvo í s nanozlatem velké množství adukt ě .





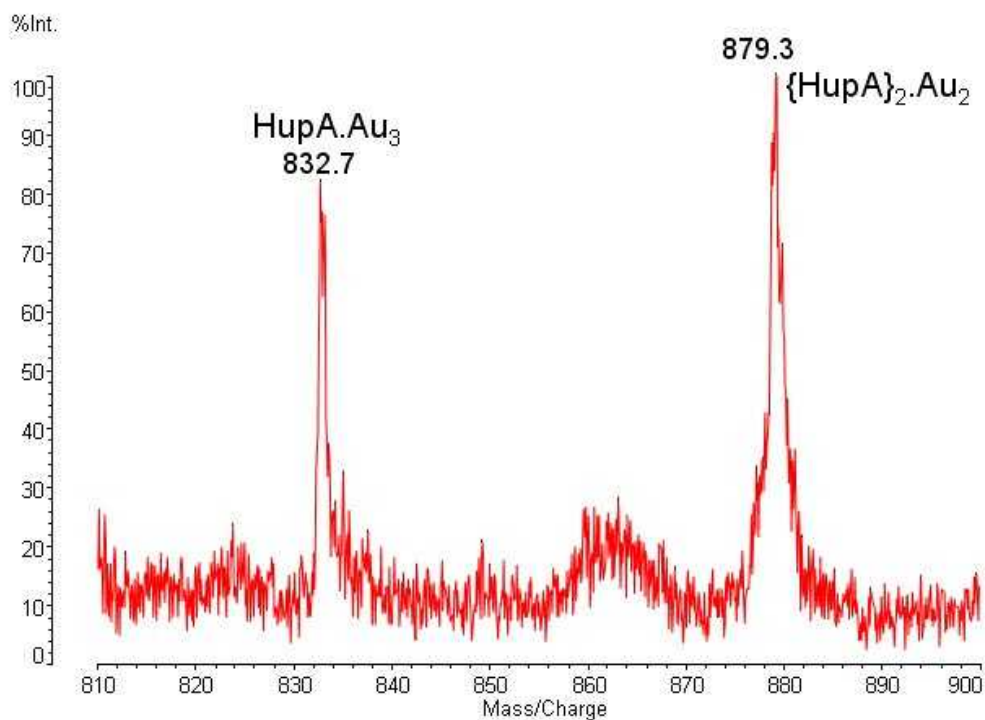
Obr. 30 - Hmotnostní spektrum sm si nanozlata a Huperzinu A; sou částí spektra je struktura aduktu  $\text{HupA.Au}$

Podmínky měření: lineární pozitivní mód při energii laseru 100 a.u., LDI

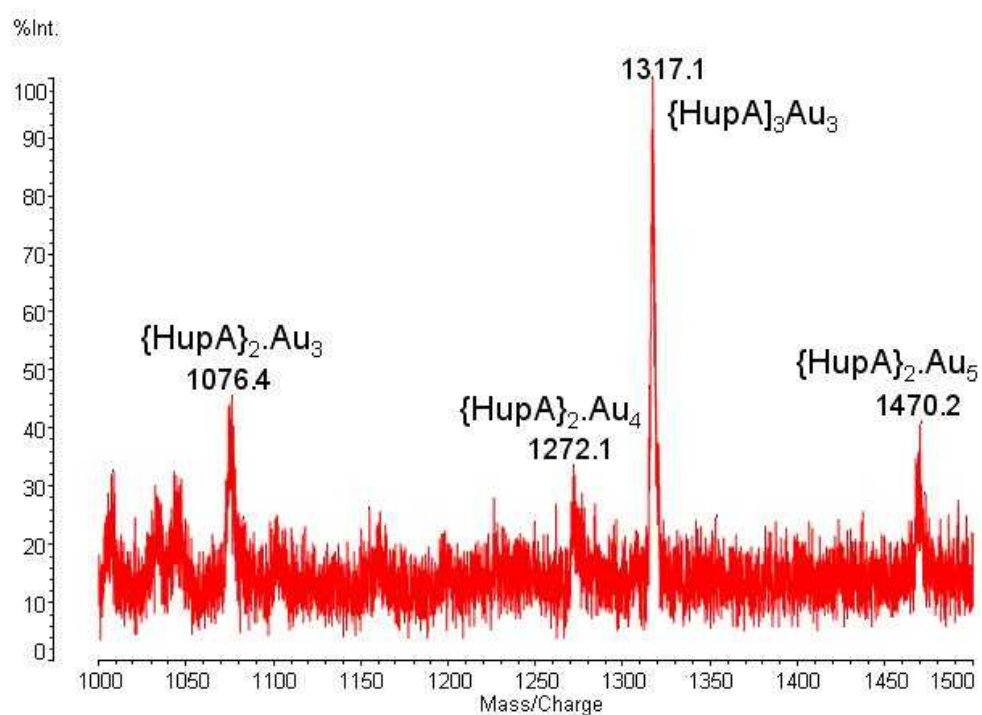


Obr. 31 - Hmotnostní spektrum sm si nanozlata a Huperzinu A; sou částí spektra je struktura aduktu  $\text{HupA.Au}_2$

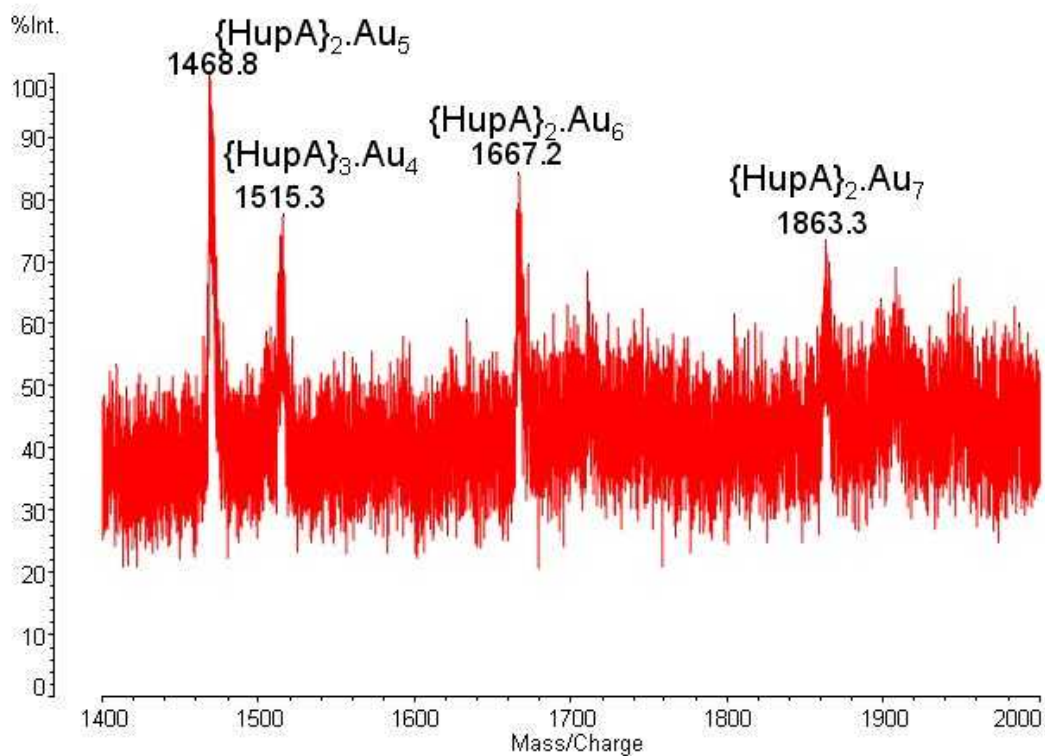
Podmínky měření: lineární pozitivní mód při energii laseru 100 a.u., LDI



Obr. 32 - Hmotnostní spektrum směsi nanozlata a Huperzinu A  
 Podmínky měření: lineární pozitivní mód při energii laseru 100 a.u., LDI



Obr. 33 - Hmotnostní spektrum směsi nanozlata a Huperzinu A  
 Podmínky měření: lineární pozitivní mód při energii laseru 100 a.u., LDI



Obr. 34 - Hmotnostní spektrum směsi nanozlata a Huperzinu A  
 Podmínky měření: lineární pozitivní mód při energii laseru 100 a.u., LDI

Vzhledem k terapeutickým účinkům jak zlata, tak i Huperzinu A (převážně při léčbě neurodegenerativních onemocnění) lze u těchto aduktů očekávat lepší výsledky a uvažuje se o testování a stanovení biologické účinnosti takového kombinovaného preparátu.

## 8. Závěr

Pomocí hmotnostní spektrometrie MALDI TOF byla prokázána tvorba klastrů zlata  $Au_n$  ( $n = 1-20$ ). Bylo potvrzeno, že intenzita pík lichých klastrů bývá vyšší než u sudých klastrů. Připravené klastry nanozlata byly poté použity pro analýzu jejich možné interakce s makrocyclickými molekulami kukurbiturily. Bylo zjištěno, že supramolekulární komplexy  $Au_n@CB[m]$  se za daných podmínek netvoří.

V druhé části práce bylo hmotnostně spektrometricky studováno léčivo Huperzin A, respektive jeho interakce s kukurbiturily a s klastry zlata.

Kromě již známých komplexů  $K_n@CB[m]$  a  $Na_n@CB[m]$  se za daných podmínek nepodařilo prokázat tvorbu supramolekul  $\{HupA\}_n@CB[m]$ .

Při analýze směsi nanozlata a Huperzinu A byla rovněž prokázána tvorba mnoha dosud neznámých aduktů těchto dvou látek:  $HupA.Au$ ,  $\{HupA\}_2.Au$ ,  $HupA.Au_3$ ,  $\{HupA\}_2.Au_2$ ,  $\{HupA\}_2.Au_3$ ,  $\{HupA\}_2.Au_4$ ,  $\{HupA\}_3.Au_3$ ,  $\{HupA\}_2.Au_5$ ,  $\{HupA\}_3.Au_4$ ,  $\{HupA\}_2.Au_6$  a  $\{HupA\}_2.Au_7$ .

Vzhledem k významným úinkům Huperzinu A i nanozlata při léčbě neurodegenerativních onemocnění se uvažuje o testování a stanovení biologické účinnosti u takového kombinovaného preparátu.

## 9. Použitá literatura

- [1] Fang Zhao, Meishan Zhao : Supramolecules: The chemical building blocks of the future. Recent Res. Devel. Physics, 6(2005).
- [2] Schalley, Ch.: Analytical Methods in Supramolecular Chemistry.  
Online [http://media.wiley.com/product\\_data/excerpt/55/35273150/3527315055.pdf](http://media.wiley.com/product_data/excerpt/55/35273150/3527315055.pdf)
- [3] Strohal M.: MALDI-TOF MS aneb něco málo o hmotnosti. ICT Prague, 2005.  
Online [http://biomikro.vscht.cz/maldiman/cz/theory/ms\\_basics.pdf](http://biomikro.vscht.cz/maldiman/cz/theory/ms_basics.pdf)
- [4] Sandler Mass Spectrometry User's Group: Introduction to MALDI-TOF MS. University of California San Francisco, přednáška May 20, 2003.  
Online <http://www.msg.ucsf.edu/agard/maldi/IntrotoMALDITOF.ppt>
- [5] Lennon, J. J.: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-flight Mass Spectrometry. University of Washington, June 1997.  
Online <http://www.abrf.org/ABRFNews/1997/June1997/jun97lennon.html>
- [6] Mauritz Research Group: MALDI-TOF Mass Spectrometry.  
Online <http://www.psrc.usm.edu/mauritz/maldi.html>
- [7] Sigma-Aldrich Co.: Nanomaterials Tutorial.  
Online [http://www.sigmaaldrich.com/Area\\_of\\_Interest/Chemistry/Materials\\_Science/Nanomaterials/Tutorial.html](http://www.sigmaaldrich.com/Area_of_Interest/Chemistry/Materials_Science/Nanomaterials/Tutorial.html)
- [8] Hulicius, E.: Kvantové tečky. Přednáška 11/2006.  
Online <http://avc.siliconhill.cz/index.php?id=1041&rid=398&offset=32&select=0>
- [9] Turkevich J.: Colloidal Gold. Part I. and II. Gold Bulletin 18(3), (4), 1985.

- [10] Bulusu S., Li X., Wang L. S., Zeng X. C.: Evidence of Hollow Gold Cages. EMSL Report May/June, 2006.  
Online <http://www.emsl.pnl.gov/root/publications/reports/2006/200606.pdf>
- [11] Swanson J. N.: Repeated Colloidal Gold Tests in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 8(3), 1949.  
Online <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1030729>
- [12] Belvoir Media Group, LLC: Gold is newest weapon in battle against Alzheimer's. *Health News.FindArticles.com*. March 2006.  
Online [http://findarticles.com/p/articles/mi\\_m0857/is\\_3\\_12/ai\\_n17212704](http://findarticles.com/p/articles/mi_m0857/is_3_12/ai_n17212704)
- [13] Gibson J. D., Khanal B. P., Zubarev E. R.: Paclitaxel-Functionalized Gold Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.*, 129 (37), 2007.
- [14] Alric C., Serduc R., Mandon C., Taleb J., Le Duc G., Le Meur-Herland A., Billotey C., Perriat P., Roux S., Tillement O.: Gold nanoparticles designed for combining dual modality imaging and radiotherapy. *Gold Bulletin* 41/2, 2008.
- [15] Krpetic Z., Porta F., Scari G.: Selective Entrance of Gold Nanoparticles into Cancer Cells. *Gold Bulletin* 39/2, 2006.
- [16] Qian X, Peng X. H. Ansari D. O., Yin-Goen Q., Chen G. Z., Shin D. M., Yang L., Young A. N., Wang M. D., Nie S.: In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. *Nature Biotechnology* 26, 2008.
- [17] Simon-Deckers A., Brun E., Gouget B., Carrière M., Sicard-Roselli C.: Impact of gold nanoparticles combined to X-Ray irradiation on bacteria. *Gold Bulletin* 41/2, 2008.
- [18] Stokes N., McDonagh A. M., Cortie M. B.: Preparation of Nanoscale Gold Structures by Nanolithography. *Gold Bulletin* 40/4, 2007.

- [19] Dargaud O., Stievano L., Faurel X.: A New Procedure for the Production of Red Gold Purples at the “Manufacture Nationale de Céramiques de Sèvres”. Gold Bulletin 40/4, 2007.
- [20] Pichierri F.: Cucurbituril, 2006.  
Online <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/cucurbituril/Cucurbituril.htm>
- [21] Jeon Y. J., Kim S. O., Ko Y. H., Sakamoto S., Yamaguchi K., Kim K.: Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. Org. Biomol. Chem. 3, 2005.
- [22] Buschmann H. J., Jansen K., Schollmeyer E.: The Complex Formation of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Dicarboxylic Acids and  $\alpha$ ,  $\beta$ -Diols with Cucurbituril and  $\beta$ -Cyclodextrin. The First Step to the Formation of Rotaxanes and Polyrotaxanes of the Polyester Type. Acta Chim. Slov, 46(3), 1999.
- [23] Huperzine A . EBSCO Publishing, 2009.  
Online <http://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=e0498803-7f62-4563-8d47-5fe33da65dd4&chunkid=21761>
- [24] Huperzine-A: The Proven Therapeutic Treatment for Memory Loss. Smart Publications, 2008.  
Online [http://www.smart-publications.com/alzheimers\\_disease/huperzine\\_a.php](http://www.smart-publications.com/alzheimers_disease/huperzine_a.php)
- [25] Pena-Mendez E. M., Hottmar T., Havel J., Pato ka J.: Huperzine A: A Prospective Prophylactic Antidote against Organophosphate Nerve Agents. Capillary Electrophoresis Determination. Vojenské zdravotnické listy 1, 2003.