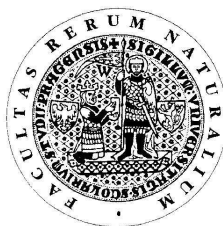


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
Přírodovědecká fakulta

---

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Markéta Bláhová

SYNTÉZA REGIOSELEKTIVNĚ  
MONOSUBSTITUOVANÝCH DERIVÁTŮ  
 $\gamma$ -CYKLODEXTRINU ALLYLOVÉHO TYPU

Synthesis of regioselectively monosubstituted allyl type  
derivates of  $\gamma$ -cyclodextrin

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Doc. RNDr. Jindřich Jindřich, CSc.

Praha 2012

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857.

## Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 18. května 2012.

## **Poděkování**

Poděkování bych ráda vyjádřila svému školiteli panu doc. RNDr. Jindřichu Jindřichovi, CSc., který nade mnou během mých experimentů držel pevnou ruku, avšak s přátelským přístupem. Další dík patří mému konzultantu panu RNDr. Michalu Řezankovi, Ph.D., jehož znalosti i pedagogické schopnosti mi vždy pomohly nalézt klíč k dané problematice.

Dále bych ráda poděkovala kolegům z laboratoře, kteří vstřícně reagovali na prosby o pomoc, i pracovníkům z ostatních laboratoří za měření potřebných parametrů.

Děkuji také své rodině a přátelům, mimo jiné za vlídná slova a podporu během obtížnějších i snazších měsíců studia.

## Obsah

|  |        |
|--|--------|
| Seznam zkratk.....   | - 5 -  |
| 1. Úvod .....  | - 6 -  |
| 2. Cíle práce.....   | - 7 -  |
| 3. Teoretická část.....  | - 8 -  |
| 3.1 Cyklodextriny .....  | - 8 -  |
| 3.1.1 Struktura a vlastnosti .....                                     | - 8 -  |
| 3.1.2 Výroba .....   | - 10 - |
| 3.1.3 Využití .....  | - 11 - |
| 3.2 Monosubstituované deriváty cyklodextrinů.....                      | - 12 - |
| 3.2.1 Vlastnosti hydroxylových skupin.....                             | - 12 - |
| 3.2.2 Příprava monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů .....        | - 13 - |
| 3.2.3 Modifikace dvojné vazby .....                                    | - 15 - |
| 4. Výsledky a diskuze.....   | - 17 - |
| 4.1 Allyl deriváty $\gamma$ -cyklodextrinu.....                        | - 17 - |
| 4.2 Karboxymethyl a formylmethyl deriváty $\gamma$ -cyklodextrinu..... | - 19 - |
| 5. Závěr.....  | - 20 - |
| 6. Experimentální část .....   | - 21 - |
| 6.1 Použité přístroje a chemikálie.....                                | - 21 - |
| 6.2 Pracovní postupy.....  | - 22 - |
| Seznam literatury.....   | - 27 - |

## Seznam zkratek

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Ac                    | acetyl  |
| APT                   | „attached proton test“  |
| CD                    | cyklodextrin  |
| CE                    | kapilární elektroforéza                                       |
| CGT-asa               | cyklomaltodextrin glykosyltransferasa                         |
| COSY                  | „correlation spectroscopy“                                    |
| DMF                   | dimethylformamid  |
| DMSO                  | dimethylsulfoxid  |
| DNA                   | deoxyribonukleová kyselina                                    |
| DRIFTS                | „diffuse reflectance infrared fourier transform spectroscopy“ |
| EDTA                  | ethylendiamintetraoctová kyselina                             |
| ekv.                  | ekvivalent  |
| Et                    | ethyl   |
| GC                    | plynová chromatografie  |
| HMBC                  | „heteronuclear multiple bond correlation“                     |
| HPLC                  | vysokoúčinná kapalinová chromatografie                        |
| HRMS                  | hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením                 |
| HSQC                  | „heteronuclear single-quantum correlation“                    |
| IR                    | infračervený (oblast spektra)                                 |
| kol.                  | kolektiv  |
| konc.                 | koncentrovaný (roztok)  |
| MALDI                 | „matrix-assisted laser desorption/ionization“                 |
| Me                    | methyl  |
| NMR                   | nukleární magnetická rezonance                                |
| pK <sub>a</sub>       | záporný dekadický logaritmus disociační konstanty             |
| Pr                    | propyl  |
| TLC                   | tenkovrstvá chromatografie                                    |
| <i>t</i> <sub>t</sub> | teplota tání  |
| UV                    | ultrafialový (oblast spektra)                                 |
| VIS                   | viditelný (oblast spektra)                                    |

## 1. Úvod

Cyklodextriny jsou látky s rozsáhlými možnostmi použití. Najdeme je v mnoha odvětvích chemie i průmyslu. Jejich derivatizací se snažíme dosáhnout lepších vlastností a rozšířit možnosti jejich využití. Tato bakalářská práce, věnovaná přípravě monosubstituovaných derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu, vznikla na základě požadavku doplnit řadu nepoužívanějších derivátů cyklodextrinů ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD a  $\gamma$ -CD) o chybějící deriváty  $\gamma$ -CD.

$\gamma$ -Cyklodextrin je z těchto tří cyklodextrinů nejméně probádaný, množství připravených derivátů je nižší, než u ostatních cyklodextrinů, a ve velkém počtu případů bez potřebných charakterizací a postupů přípravy.

Rozšíření řady monosubstituovaných derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu allylového typu, určení charakteristik a doplnění postupů přípravy, by mohlo být cenné doplnění informací o derivátech  $\gamma$ -cyklodextrinu a usnadnění jejich začlenění do praxe.

## 2. Cíle práce

Cílem této práce bylo připravit sérii monosubstituovaných 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*-allylových a 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-formylmethylových a karboxymethylových derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu. Zmíněné deriváty lze dále modifikovat a použít pro přípravu dalších regioselektivně monosubstituovaných derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu.

Dalším cílem bylo charakterizovat připravené sloučeniny pomocí NMR spekter (včetně určení polohy substituentu) a dalších fyzikálních a chemických parametrů.

### 3. Teoretická část

#### 3.1 Cyklodextriny

První zmínka o cyklodextrinech je z roku 1891, kdy se ze škrobu pomocí bakterie *Bacillus amylobacter*, a zřejmě také *Bacillus macerans*, podařilo izolovat krystalickou látku, tehdy nazvanou jako „cellulosine“, kvůli své podobnosti s celulózou. Od této doby bylo během objevování cyklodextrinů učiněno mnoho závěrů, ne vždy však šlo o podložená data a správné dedukce.

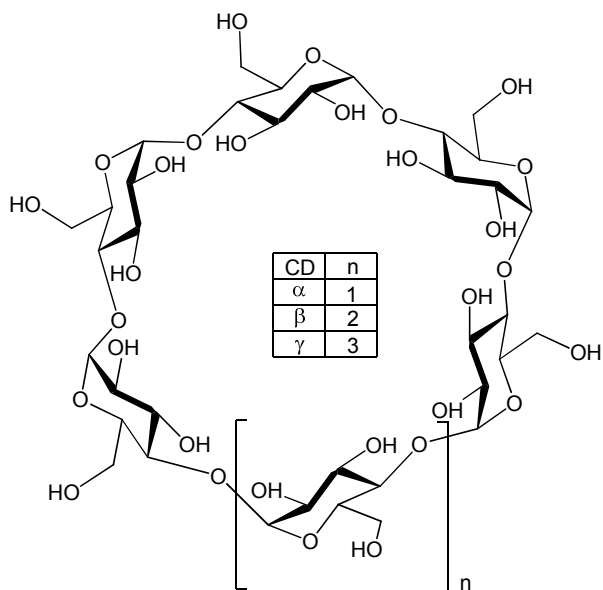
Koncem 60. let již byly známy metody pro laboratorní přípravu cyklodextrinů, jejich struktura, fyzikální i chemické vlastnosti, včetně schopnosti tvořit inkluzní komplexy. Závěrem bylo shrnutí představující cyklodextriny jako důležité, částečně toxické a drahé sloučeniny vyžadující další zkoumání, nejen z důvodu průmyslového využití. S dalšími lety rostl nejen počet publikací i konferencí na téma cyklodextriny, ale i výroba těchto látek, včetně jejich derivátů. Dnes je k dostání velké množství derivátů používaných v chromatografických metodách, využívaných jako stabilizátory, katalyzátory, atd<sup>1</sup>.

##### 3.1.1 Struktura a vlastnosti

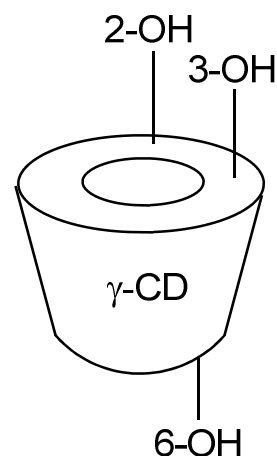
Cyklodextriny<sup>1</sup> mají krystalickou strukturu. Jsou stabilní v alkalických roztocích i částečně odolné proti kyselé hydrolyze, kde jejich stabilita závisí na teplotě a kyselosti roztoku. Nevykazují redukční účinky a jsou odolné vůči záření v UV-VIS a IR oblasti<sup>2</sup>. Jejich toxicita je nízká a nebyly potvrzeny žádné dráždivé účinky<sup>3,4</sup>.

Cyklodextriny jsou složeny z D-glukopyranosových jednotek, spojenými  $\alpha$  (1→4) glykosidickými vazbami do kruhu, a tvořící tak cyklické oligosacharidy. Podle počtu glukopyranosových jednotek rozlišujeme cyklodextriny na  $\alpha$ - ,  $\beta$ - a  $\gamma$ -CD, které mají v cyklu postupně 6, 7 a 8 těchto jednotek (obr. 3.1). Ty jsou v cyklodextrinu orientovány tak, že tvarem cyklodextrin připomíná dutý komolý kužel.

V důsledku <sup>4</sup>C<sub>1</sub> konformace glukopyranosových jednotek jsou všechny sekundární hydroxylové skupiny (2-OH, 3-OH) orientovány na jednom okraji cyklu (sekundární okraj), zatímco primární hydroxylové skupiny (6-OH) jsou na okraji druhém (primární okraj) (obr. 3.2). Dutina cyklodextrinu, nazývaná kavita, má hydrofobní charakter díky vodíkovým atomům vázaným na uhlíky glukopyranosové jednotky, které směřují právě do této kavity.



Obrázek 3.1 – Struktura cyklodextrinu.



Obrázek 3.2 – Tvar cyklodextrinu.

Cyklodextriny jsou rozpustné ve vodě díky velkému počtu hydroxylových skupin. Jejich rozpustnost se však liší, a to v závislosti na množství vodíkových vazeb mezi 2-OH a 3-OH skupinami.  $\gamma$ -CD je rozpustný nejvíce kvůli své flexibilitě. Méně rozpustný je  $\alpha$ -CD. Ten nemá v důsledku překřutu jedné glukopyranosové jednotky vytvořen odpovídající počet vodíkových vazeb.  $\beta$ -CD je rozpustný nejméně. Možným vysvětlením je, že na sekundárním okraji  $\beta$ -CD se vytváří celý pás vodíkových vazeb, který brání tvorbě vodíkových vazeb s vodou. Vybrané vlastnosti cyklodextrinů jsou shrnuty v tabulce 3.1.

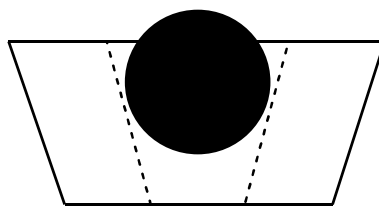
Tabulka 3.1 – Vybrané vlastnosti cyklodextrinů<sup>1</sup>.

|  | $\alpha$ -CD | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD |
|--|--------------|-------------|--------------|
| Molární hmotnost (g / mol)                               | 972          | 1135        | 1297         |
| Rozpustnost ve vodě při laboratorní teplotě (g / 100 ml) | 14,5         | 1,85        | 23,2         |
| Přibližný objem kavity v 1 mol CD (ml)                   | 104          | 157         | 256          |
| Průměr kavity - sekundární okraj (nm)                    | 0,47         | 0,60        | 0,75         |
| Výška cyklodextrinu (nm)                                 | 0,79         |             |              |

Cyklodextriny mohou být tvořeny i více než 8 glukopyranosovými jednotkami ( $\delta$ -CD,  $\epsilon$ -CD, atd.). Bylo však zjištěno, že cyklodextriny o větším počtu glukopyranosových jednotek mají zhroucenou kavitu, jejíž velikost neodpovídá počtu jednotek v cyklu. Ztrácejí tak žádoucí vlastnosti, zejména při tvorbě inkluzních komplexů, a jejich využití je tedy omezené.

Velmi důležitou vlastností cyklodextrinů je právě tvorba inkluzních komplexů

(obr. 3.3). Jde o mezimolekulární interakci, kde se uplatňují nekovalentní vazby mezi interagujícími látkami (hostitel – host). Ve vodném roztoku je nepolární kavita cyklodextrinu (hostitel) vyplněna molekulami vody, pro které je toto uspořádání energeticky nevýhodné, a tak mohou být nahrazeny vhodnou molekulou (host). Hostem je většinou organická lipofilní látka vhodné velikosti a tvaru. Komplexovány mohou ale také být anorganické látky či vzácné plyny. Výsledkem komplexace je změna charakteristických vlastností inkludované látky, jako je např. rozpustnost,  $pK_a$ , reaktivita, elektrochemické a spektrální vlastnosti<sup>2</sup>.



**Obrázek 3.3 – Inkluzní komplex.**

Jak již bylo řečeno, některé vlastnosti cyklodextrinů, včetně jejich velikosti a rozměru jejich kavity, se liší podle počtu glukopyranosových jednotek, kterými jsou tvořeny. Toho se využívá v jejich následném zavedení do praxe.

### **3.1.2 Výroba**

Cyklodextriny se vyrábějí ze škrobu za přítomnosti enzymu cyklomaltodextrin glykosyltransferasy, který je produktem mnoha mikroorganismů – např. *Bacillus macerans*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacillus circulans*, *Alkalophylic bacillus* a dalších<sup>1</sup>. Příprava spočívá v rozpuštění škrobu za zvýšené teploty, po kterém následuje hydrolýza glukosových řetězců na požadovanou délku. Roztok škrobu před hydrolýzou nesmí obsahovat glukózu ani nízkomolekulární oligosacharidy, které by snižovaly výtěžek cyklodextrinů. Po ochlazení na optimální teplotu se přidává CGT-asa. Po proběhnutí reakce následuje separace jednotlivých cyklodextrinů. Pokud je vyžadována selektivní příprava, přidává se do reakční směsi vhodné komplexační činidlo, podle typu požadovaného cyklodextrinu. Nerozpustný komplex je z reakční směsi oddělen filtrací a dále zpracováván<sup>1</sup>.

Výroba cyklodextrinů se stala také předmětem výzkumu genetického inženýrství, které pracuje na modifikaci enzymu CGT-asy a zvýšení jeho aktivity<sup>5</sup>.

V tabulce 3.2 je krátký přehled kupní ceny cyklodextrinů od vybraných dodavatelů<sup>6-9</sup>.

**Tabulka 3.2 – Ceny cyklodextrinů za 10 g uvedené v Kč.**

|                          | $\alpha$ -CD | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD |
|--------------------------|--------------|-------------|--------------|
| Cyclolab (Maďarsko)      | 303          | 136         | 3 050        |
| Sigma Aldrich (USA)      | 3 504        | 907         | 25 530       |
| Wako Chemicals (Německo) | 1 100        | 300         | 2 500        |
| BDL (ČR)                 | 988          | 768         | 1 091        |

### 3.1.3 Využití

Modifikované i nemodifikované cyklodextriny našly využití v mnoha oblastech vědy i průmyslu, převážně díky jejich schopnosti tvořit inkluzní komplexy. Ve farmaceutickém průmyslu se cyklodextriny a jejich deriváty využívají jako pomocné látky ke zvýšení rozpustnosti léčiv, a tedy snadnému vstřebání v organismu, dále ke zvýšení stability, k postupnému uvolňování léčiva a v neposlední řadě k maskování hořké chuti ve vodě rozpustných látek, která může být silně eliminována, či úplně odstraněna<sup>10</sup>. Za vhodných podmínek může být komplexováno přes 99 % léčiva, které tímto ztratí schopnost interagovat s proteiny chuťových pohárků. Maskování hořké chuti pomocí cyklodextrinů se využívá také v potravinářství ke zlepšení chuti např. sóji, citrusových nápojů či kávy. v tabákovém průmyslu k eliminaci zápachu a nepříjemné chuti cigaretového kouře<sup>11</sup>.

Cyklodextriny najdeme také v kosmetických a toaletních potřebách, kde slouží jako stabilizátory vůní, k maskování nepříjemného zápachu některých přísad (dihydroxyaceton) nebo k ochraně před VIS zářením a oxidací<sup>12</sup>.

Cyklodextriny nalezneme i v textilním průmyslu, kde se používají při konečné úpravě textilií. Slouží jako pohlcovače pachu z cigaretového kouře či potu. Při barvení textilu zase usnadňují obarvení vláken a zároveň snižují obsah barvy v odpadní vodě<sup>13</sup>.

Rozsáhlé uplatnění našly cyklodextriny také v chemii. V analytické chemii se cyklodextriny používají v řadě metod, jako jsou např. spektrometrické metody (UV-VIS spektrometrie, NMR spektroskopie), elektrochemické metody (voltametrie, polarografie, potenciometrie) a separační metody (CE, GC, HPLC). V separačních metodách se cyklodextriny používají k separaci enantiomerů, diastereomerů, polohových izomerů a dalších typů látek. Právě enantioseparace je velmi důležitá pro farmaceutický průmysl. Enantiomery mnoha účinných látek mají odlišné jak

biologické, tak i toxikologické vlastnosti a jejich úspěšné rozdělení je tedy klíčové<sup>14</sup>.

Cyklodextriny jsou známy také jako součást chemosenzorů, kde komplexací s hostující molekulou se změní spektroskopické vlastnosti chemosenzoru<sup>15</sup>.

V biotechnologii se cyklodextriny používají jako umělé enzymy v enzymaticky katalyzovaných reakcích. Zlepšují rozpustnost komplexovaných substrátů ve vodných roztocích a snižují jejich toxicitu. Toho se využívá jak v průmyslových procesech, tak i v diagnostice<sup>16</sup>.

Komplexací s cyklodextriny mohou být z vod odstraněny organické polutanty nebezpečné pro životní prostředí (pesticidy, léčiva, detergenty). Pro odstranění těchto látek, či snížení jejich toxicity, se používají např. nerozpustné polymery cyklodextrinů<sup>17</sup> a komplexy s  $\beta$ -cyklodextrinem.

### 3.2 Monosubstituované deriváty cyklodextrinů

Modifikací cyklodextrinů se snažíme dosáhnout lepších vlastností a rozšířit tak možnosti využití. Typ modifikace volíme podle způsobu využití výsledného produktu.

Derivátů cyklodextrinů je několik typů. Mohou být persubstituované, mono-, di- a více substituované. Pokud chceme zkoumat vlastnosti jednotlivých regioizomerů a určit, které jsou pro daný typ reakce či použití nejlepší, je nejvýhodnější použít deriváty monosubstituované, jelikož mají pouze 3 regioizomery (2-*O*-, 3-*O*-, 6-*O*-). Tyto deriváty lze připravit jako směs izomerů, jejich dělení však může být zdlouhavé. Z tohoto důvodu je vyvíjena snaha o regioselektivní modifikaci, při které by vznikal přednostně pouze jeden polohový izomer. To je však nesnadný úkol, jelikož si hydroxylové skupiny při derivatizaci navzájem konkurují. Poměry vznikajících produktů lze však ovlivňovat a využívá se k tomu odlišných vlastností hydroxylových skupin v jednotlivých polohách v kombinaci s úpravou reakčních podmínek.

Při monoderivatizaci hraje významnou roli nukleofilita hydroxylových skupin a schopnost cyklodextrinu vytvářet komplexy se substitučním činidlem. Hydrofobní kavita totiž může interferovat s použitým činidlem a směřovat substituci pouze do určité polohy. Počáteční reakcí, která určuje regioselektivitu a rozsah modifikace následných reakcí, je elektrofilní atak hydroxylových skupin<sup>18</sup>.

#### 3.2.1 Vlastnosti hydroxylových skupin

Jak již bylo řečeno, vlastnosti hydroxylových skupin (2-OH, 3-OH a 6-OH) se navzájem liší. V poloze 6 jsou hydroxylové skupiny nejvíce bazické, a často také

nejvíce nukleofilní. Tato skupina je také nejpřístupnější a nejsnadněji modifikovatelná. Proto při nadbytku báze, po deprotonaci všech hydroxylových skupin, reaguje přednostně. S rostoucí reaktivitou elektrofilního činidla však klesá selektivita substituce do polohy 6 a činidlo atakuje také sekundární hydroxylové skupiny.

Sekundární okraj cyklodextrinu je plnější než primární okraj, jelikož jsou na něm přítomny dva typy hydroxylových skupin, které mezi sebou tvoří vodíkové vazby. V důsledku menší flexibility těchto skupin a také ze sterických důvodů jsou tyto skupiny méně reaktivní a obtížněji modifikovatelné.

Hydroxylové skupiny v poloze 2 jsou ze všech skupin nejvíce kyselé, a při ekvivalentním přidavku báze dochází k přednostní deprotonaci. Takto vytvořený anion je více nukleofilní než nedeponovaná hydroxylová skupina v poloze 6. Nicméně kvůli přenosu protonu mezi polohami 2 a 6 mohou vznikat směsné deriváty v těchto dvou polohách<sup>19</sup>, a také vznik derivátu v poloze 3 byl za těchto podmínek pozorován<sup>20</sup>.

Hydroxylová skupina v poloze 3 je nejméně přístupná, a tedy nejméně reaktivní. Její modifikace je však také možná, např. po ochránění zbylých hydroxylových skupin, nebo pokud substituční činidlo tvoří inkluzní komplex s použitým cyklodextrinem a směřuje svoje reaktivní centrum k 3-OH skupině (viz níže).

Schopnost cyklodextrinu vytvářet komplexy se substitučním činidlem je dalším důležitým faktorem kromě nukleofility OH- skupin. Pokud je vytvořený komplex dost silný, vznikající produkt bude ovlivněn orientací činidla uvnitř komplexu. U slabšího komplexu bude tvorba produktu naopak řízena nukleofilitou hydroxylových skupin. Nutné je také zmínit úlohu rozpouštědla, které určuje sílu a orientaci vznikajících komplexů.

### 3.2.2 Příprava monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů

Deriváty cyklodextrinů monosubstituované v jednotlivých polohách lze vzhledem k velké konkurenci mezi hydroxylovými skupinami při derivatizaci připravit jen v relativně nízkých výtěžcích, většinou maximálně do 30 %<sup>18</sup>. Použité rozpouštědlo, báze, substituční činidlo a popř. teplota hrají při jejich přípravě velkou roli.

V tabulce 3.3 jsou zaznamenány podmínky reakcí a výtěžků již připravených allyl derivátů jednotlivých cyklodextrinů. Substituční činidlo je zde allylbromid. Podmínky reakcí, které poskytují největší výtěžky, byly použity pro přípravu sérií monosubstituovaných allyl derivátů v rámci této bakalářské práce.

**Tabulka 3.3 – Podmínky přípravy allyl derivátů.**

| CD   | Podmínky reakce  | Výtěžek v %        |                    |                    |
|------|--|--------------------|--------------------|--------------------|
|      |  | 2 <sup>1</sup> -O- | 3 <sup>1</sup> -O- | 6 <sup>1</sup> -O- |
| α-CD | LiH, LiI, DMSO, 55°C <sup>21</sup>                               | 32*                | ---                | ---                |
| α-CD | LiH, LiI, DMSO, 55°C <sup>20</sup>                               | 27 <sup>†</sup>    | 8 <sup>†</sup>     | ---                |
| α-CD | LiH, LiI, DMSO <sup>20</sup>                                     | 27 <sup>†</sup>    | 8 <sup>†</sup>     | ---                |
| α-CD | LiH, LiI, DMSO, 55°C <sup>22</sup>                               | 24                 | ---                | 6*                 |
| α-CD | NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN <sup>20</sup>   | 17 <sup>†</sup>    | 10 <sup>†</sup>    | ---                |
| α-CD | NaOH 2 ekv., DMF <sup>20</sup>                                   | 6 <sup>†</sup>     | 2 <sup>†</sup>     | ---                |
| α-CD | NaOH 5 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>20</sup>                      | 8 <sup>†</sup>     | 3 <sup>†</sup>     | 7 <sup>†</sup>     |
| α-CD | NaOH 25 ekv., CuSO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O <sup>20</sup> | 9 <sup>†‡</sup>    | --- <sup>‡</sup>   | --- <sup>‡</sup>   |
| α-CD | NaOH 30 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>20</sup>                     | ---                | ---                | 13 <sup>†</sup>    |
| β-CD | LiH, LiI, DMSO, 55 °C <sup>22</sup>                              | 27                 | ---                | ---                |
| β-CD | NaOH 25 ekv., CuSO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O <sup>23</sup> | 27                 | ---                | ---                |
| β-CD | EtONa, DMSO <sup>23</sup>  | 25                 | ---                | ---                |
| β-CD | NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>24</sup>                      | 10                 | ---                | ---                |
| β-CD | NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>25</sup>                      | 4 <sup>†</sup>     | 2 <sup>†</sup>     | ---                |
| β-CD | NaOH 30 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>26</sup>                     | ---                | ---                | 17                 |
| β-CD | NaOH 8 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>27</sup>                      | ---                | ---                | 6 <sup>†</sup>     |
| β-CD | NaH, DMF <sup>28</sup>   | 4                  | ---                | ---                |
| γ-CD | NaOH 30 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>26</sup>                     | ---                | ---                | 18                 |

\*chybějí charakterizace

<sup>†</sup>výtěžky jsou udány po peracetylaci

<sup>‡</sup>produkty se rozkládají během zpracování reakční směsi

Hanessian a kol.<sup>22</sup> (LiH, LiI, DMSO, 55°C) dosáhl výtěžků 24 % pro 2<sup>1</sup>-O-allyl-α-cyklodextrin a 6 % pro 6<sup>1</sup>-O-allyl-α-cyklodextrin. Při stejných podmínkách (i bez zahřívání) jsou však z novější publikace známy jiné výsledky. V publikaci Řezanky a kol.<sup>20</sup> byl připraven 2<sup>1</sup>-O-allyl-α-cyklodextrin ve výtěžku 27 % (hodnota odpovídá Hanessianovi a kol.) a další derivát ve výtěžku 8 %, který byl však určen jako 3<sup>1</sup>-O-allyl-α-cyklodextrin. Vzhledem k tomu, že u 6<sup>1</sup>-O- derivátu v publikaci Hanessian a kol.<sup>22</sup> chybí potřebné charakterizace a v publikaci Řezanka a kol.<sup>20</sup> byla reakce za stejných podmínek provedena několikrát, vždy se stejným výsledkem, lze tvrdit, že za těchto podmínek opravdu vzniká pouze 2<sup>1</sup>-O- a 3<sup>1</sup>-O- derivát. Vysokého výtěžku podle podmínek od Hanessiana a kol.<sup>22</sup> bylo dosaženo i při přípravě 2<sup>1</sup>-O-allyl-β-cyklodextrin (27 %). Tojima a kol.<sup>21</sup> dosáhl při podmínkách podle Hanessiana a kol.<sup>22</sup> výtěžku 32 % pro 2<sup>1</sup>-O-allyl-α-cyklodextrin, v publikaci však chybí charakterizace produktu.

Vysokých výtěžků bylo dosaženo podle Masuriera a kol.<sup>23</sup> (NaOH, CuSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O), a to při přípravě allyl derivátů β-cyklodextrinu. Reakce byla prováděna v malém měřítku a reakční směs izolována pomocí HPLC. Podmínky podle Masuriera a kol.<sup>23</sup>

byly použity pro přípravu allyl derivátů ve větším měřítku v publikaci Řezanka a kol.<sup>20</sup> na  $\alpha$ -cyklodextrinu, produkty však podléhaly rozkladu během zpracování reakční směsi a nakonec se podařilo izolovat pouze 2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin ve výtěžku 9 %. Další podmínky přípravy podle Masuriera a kol.<sup>23</sup> (EtONa, DMSO) poskytly výtěžek 2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\beta$ -cyklodextrinu 25 %, není však uveden přesný postup přípravy.

Méně vysoké, ale stále dobré výsledky byly získány za podmínek v již zmíněné publikaci Řezanka a kol.<sup>20</sup>, které byly původně převzaty z článku Jindřicha a Tišlerové<sup>27</sup>, kde byly použity pro přípravu cinnamyl derivátu  $\beta$ -cyklodextrinu. Za těchto podmínek (NaOH 2 ekv., H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) Řezanka a kol.<sup>20</sup> připravil 2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin (17 %) a 3<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin (10 %).

Dále jsou v tabulce uvedeny reakční podmínky, kde se převážně používají různé koncentrace NaOH ve vodě. Patrný je větší výtěžek 6<sup>1</sup>-*O*-allyl derivátů cyklodextrinů při použití nadbytku báze. Pozoruhodné jsou výtěžky při použití 8 M (30 ekv.) NaOH ve vodě v publikacích Řezanka a kol.<sup>20,26</sup>, kdy se podařilo syntetizovat 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin ve výtěžku 13 %, 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\beta$ -cyklodextrin ve výtěžku 17 % a 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin ve výtěžku 18 %.

### Znamé allyl deriváty $\gamma$ -cyklodextrinu

6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (poslední položka tabulky) a per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -CD byl nedávno připraven a charakterizován v naší výzkumné skupině<sup>26</sup>.

2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin byl zmíněn v publikaci Tarver a kol.<sup>29</sup>, tento článek však neobsahuje žádné charakterizace ani výtěžky.

### 3.2.3 Modifikace dvojně vazby

Dvojnou vazbu monosubstituovaných allyl derivátů cyklodextrinů lze modifikovat oxidativním štěpením na karboxymethyl a formylmethyl deriváty<sup>20,27</sup>. Jejich příprava je poměrně snadná, rychlá a výtěžky se pohybují obvykle mezi 70–90 %. Před přípravou karboxymethyl derivátů je nutné ochránit nesubstituované hydroxylové skupiny např. acylací, pomocí triethylaminu a anhydridu kyseliny octové, jinak by docházelo k jejich oxidaci. U peracetylovaných derivátů je snazší dělení jednotlivých polohových izomerů a je jednodušší interpretace NMR spekter. Výsledné karboxymethyl a formylmethyl deriváty mohou být použity jako výchozí látky při dalších reakcích<sup>30,31</sup>.

### **Příprava karboxymethyl derivátů**

Monosubstituované karboxymethyl deriváty cyklodextrinů mohou být připraveny z allyl derivátů reakcí s  $\text{NaIO}_4$ , jako oxidačním činidlem, za přítomnosti  $\text{RuCl}_3$ , jako katalyzátoru<sup>20,27</sup>. Tento způsob přípravy se na cyklodextrinových derivátech osvědčil pro jednoduchost, časovou nenáročnost a vysoké výtěžky. Z těchto důvodů byl použit pro přípravu karboxymethyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu v rámci této bakalářské práce.

Karboxymethylové deriváty mohou být, mimo již uvedený způsob, připraveny oxidací formylmethylové skupiny, a to např. Jonesovým činidlem<sup>32</sup>,  $\text{I}_2$  v zásaditém prostředí<sup>32</sup> nebo pomocí  $\text{NaClO}_2$ <sup>22</sup>.

Takto připravené karboxymethylové deriváty mohou sloužit jako prekurzory pro přípravu dalších monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů, kde je postranní řetězec připojen přes amidovou vazbu<sup>30</sup>.

### **Příprava formylmethyl derivátů**

Monosubstituované formylmethyl deriváty cyklodextrinů se připravují ozonolýzou a následnou redukcí  $\text{Me}_2\text{S}$ <sup>20,22</sup>. Tento způsob přípravy poskytuje vysoké výtěžky bez vedlejších produktů, a proto byl použit i pro přípravu formylmethyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu v rámci této bakalářské práce.

Mezi další možnosti přípravy formylmethyl derivátů patří oxidace dvojné vazby pomocí  $\text{NaIO}_4$ , za přítomnosti  $\text{OsO}_4$  jako katalyzátoru<sup>33</sup>. Také mohou vznikat jako vedlejší produkty při přípravě karboxymethyl derivátů pomocí  $\text{NaIO}_4$  a  $\text{RuCl}_3$ . Tato příprava je však značně nevýhodná. Produkty reakce je nutné dělit a výtěžky formylmethyl derivátů jsou nižší, než u předchozích příprav.

Formylmethylové deriváty mohou dále sloužit jako prekurzory pro přípravu dalších monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů, např. Wittigovou reakcí<sup>31</sup>.

### **Známé karboxymethyl a formylmethyl deriváty cyklodextrinů**

$2^1\text{-O-}$ ,  $3^1\text{-O-}$  a  $6^1\text{-O-}$ karboxymethylové i formylmethylové deriváty  $\alpha$ -cyklodextrinu byly již připraveny<sup>20-22,34</sup>, stejně jako série  $2^1\text{-O-}$ ,  $3^1\text{-O-}$  a  $6^1\text{-O-}$ karboxymethylových derivátů  $\beta$ -cyklodextrinu<sup>27,35</sup>. Z formylmethylových derivátů  $\beta$ -cyklodextrinu byl zatím připraven pouze  $2^1\text{-O-}$ formylmethyl- $\beta$ -cyklodextrin<sup>36</sup>.

Z derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu je znám jen  $6^1\text{-O-}$ karboxymethyl- $\gamma$ -cyklodextrin, který se objevil pouze v nárocích některých patentů<sup>37-39</sup>.



**Tabulka 4.1 – Výtěžky a podmínky reakce s allyl bromidem.**

| CD   | Podmínky reakce  | Výtěžek v %        |                    |                    |
|------|--|--------------------|--------------------|--------------------|
|      |  | 2 <sup>1</sup> -O- | 3 <sup>1</sup> -O- | 6 <sup>1</sup> -O- |
| γ-CD | LiH, LiI, DMSO <sup>20</sup>                                   | 6                  | 1                  | ---                |
| γ-CD | NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN <sup>20</sup> | 19                 | 11                 | ---                |

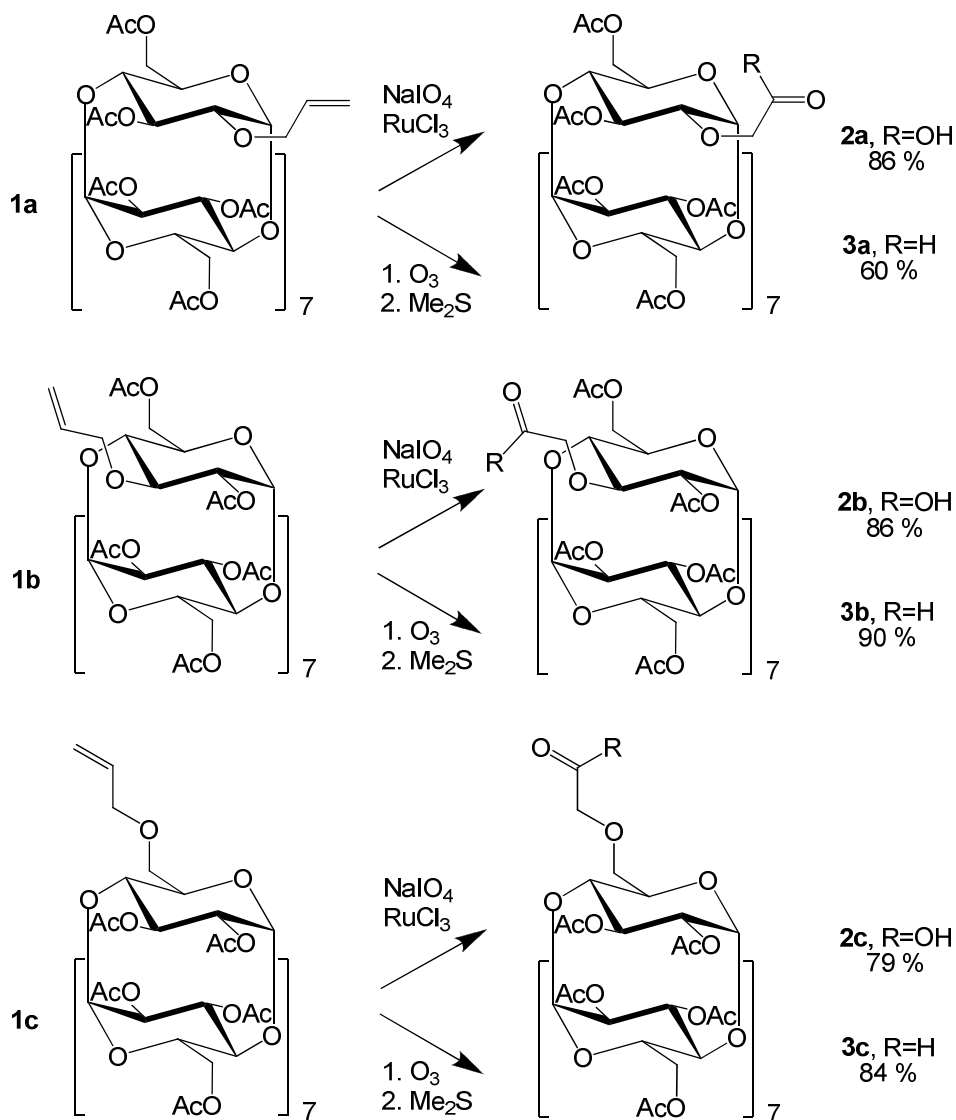
Při reakci γ-cyklohextrinu s allyl bromidem v DMSO za přítomnosti LiH a LiI a následné peracetylaci pomocí Ac<sub>2</sub>O v přítomnosti Et<sub>3</sub>N byl výtěžek per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*- derivátu 6 % a per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*- derivátu 1 %. Tyto hodnoty jsou poměrně nízké ve srovnání s výtěžky per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*- a per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-allyl-α-cyklohextrinů (27 % a 8 %), které byly publikovány v práci Řezanka a kol.<sup>20</sup>, i ve srovnání s výtěžkem per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-allyl-β-cyklohextrinu (27 %) v publikaci Hanessian a kol.<sup>22</sup>, kde vznikal pouze 2<sup>1</sup>-*O*- derivát. Ztráty na výtěžcích způsobila obtížná separace těchto dvou izomerů, kdy po acetylaci bylo nutné provést 3 sloupcové chromatografie s eluční fází CHCl<sub>3</sub> : MeOH v různých poměrech. Ani poté se však nepodařilo oddělit celé množství směsi izomerů.

Příprava monosubstituovaných allyl derivátů γ-cyklohextrinu v H<sub>2</sub>O a CH<sub>3</sub>CN za přítomnosti 2 ekvivalentů NaOH a následná peracetylace pomocí Et<sub>3</sub>N a Ac<sub>2</sub>O poskytla výtěžky per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-allyl-γ-cyklohextrinu 19 % a per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-allyl-γ-cyklohextrinu 11 %. Tyto výtěžky jsou relativně vysoké a odpovídají hodnotám výtěžků per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*- a per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-allyl-α-cyklohextrinu (17 % a 10 %), připravených za stejných reakčních podmínek<sup>20</sup>.

Peracetylované 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*- allyl deriváty γ-cyklohextrinu byly použity pro přípravu karboxymethyl a formylmethyl derivátů γ-cyklohextrinu. Pro přípravu 6<sup>1</sup>-*O*- karboxymethyl a formylmethyl derivátů γ-cyklohextrinu byl použit per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-allyl-γ-cyklohextrin dříve připravený v naší výzkumné skupině<sup>26</sup>.

## 4.2 Karboxymethyl a formylmethyl deriváty $\gamma$ -cyklodextrinu

Karboxymethyl deriváty  $\gamma$ -cyklodextrinu byly připraveny z allyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu reakcí s  $\text{NaIO}_4$  za přítomnosti  $\text{RuCl}_3$  v prostředí  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ . Formylmethyl deriváty byly připraveny z příslušných allyl derivátů ozonolýzou ve směsi rozpouštědel  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  v poměru 1:1 a následnou redukcí  $\text{Me}_2\text{S}$ . Výtěžky karboxylových kyselin (**2a–2c**) byly v rozmezí 79–86 % a aldehydů (**3a–3c**) 60–90 % (obr. 4.2), což odpovídá hodnotám výtěžků obecně získávaných při těchto reakcích<sup>20,27</sup>.



Obrázek 4.2 – Schéma přípravy 2<sup>I</sup>-O-, 3<sup>I</sup>-O- a 6<sup>I</sup>-O-karboxymethyl a formylmethyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu.

## 5. Závěr

V souladu s požadavky uvedenými v cílech této bakalářské práce byly připraveny série monosubstituovaných 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*- allylových a 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-formylmethylových a karboxymethylových derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu.

Při přípravě 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*-allyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu byly uplatněny dva postupy přípravy. Postup podle Jindřicha a Tišlerové<sup>27</sup> se ukázal jako výhodnější. Po acetylaci se podařilo izolovat per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin ve výtěžku 19 % a per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin ve výtěžku 11 %. Způsob podle Hanessiana a kol.<sup>22</sup> vedl k nižším výtěžkům, a to 6 % pro per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O* derivát a 1 % pro per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O* derivát. K nízkým hodnotám výtěžků přispěla i obtížná separace peracetylovaných sloučenin.

Připravené allyl deriváty byly dále oxidativně štěpeny na karboxylové kyseliny a aldehydy. Karboxylové kyseliny byly syntetizovány z allyl derivátů oxidací pomocí NaIO<sub>4</sub> a RuCl<sub>3</sub>. Takto byly připraveny peracetylované 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-karboxymethylové deriváty  $\gamma$ -cyklodextrinu ve výtěžcích 79–86 %. Aldehydy byly připraveny reduktivní ozonolýzou. Výtěžky peracetylovaných 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-formylmethylových derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu se pohybovaly v rozmezí 60–90 %.

Všechny zmíněné sloučeniny byly charakterizovány (včetně určení polohy substituentu) pomocí NMR spekter. K další charakterizaci sloučenin byla použita IR spektra, teplota tání, optická otáčivost a hmotnostní spektrometrie.

Monosubstituované deriváty cyklodextrinů slouží jako prekurzory pro další reakce. Jsou vhodné pro přípravu mnoha dalších regioselektivně monosubstituovaných derivátů. Připravené série monosubstituovaných allyl, karboxymethyl a formylmethyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu tak jsou užitečným doplněním chybějících derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu, a mohou rozšířit možnosti jeho využití.

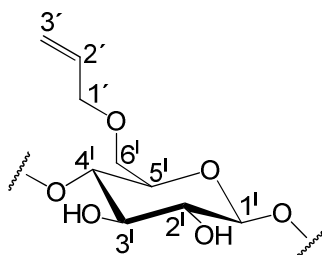
## 6. Experimentální část

### 6.1 Použité přístroje a chemikálie

$\gamma$ -Cyclodextrin byl zakoupen od firmy Wako Chemicals, speciální chemikálie a rozpouštědla od firmy Aldrich a běžné chemikálie a rozpouštědla od firmy Penta. Rozpouštědla byla před použitím predestilována. Per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyclodextrin (**1c**) použitý pro přípravu karboxymethyl a formylmethyl derivátů byl již dříve připraven v naší výzkumné skupině<sup>26</sup>.

Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60 (0,040-0,063 mm, Merck), pro sloupcovou chromatografii na reverzní fázi silikagel LiChroprep RP-18 (Merck). Tenkovrstevná chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách pokrytých silikagelem 60 F<sub>254</sub> (Merck), či reverzním silikagelem 60 RP-18 F<sub>254</sub>S (Merck). Látky byly detekovány ponořením TLC desek do roztoku H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 %) a zahřátím horkovzdušnou pistolí.

NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker Avance III 600 ( $\nu(^1\text{H}) = 600,17 \text{ MHz}$ ,  $\nu(^{13}\text{C}) = 150,04 \text{ MHz}$ ). Ve výpisech NMR spekter mají atomy glukopyranosové jednotky  $\gamma$ -cyclodextrinu, na které je navázán substituent, v horním indexu označení „I“, atomy substituentu mají označení „“ (obr. 5.1). Chemické posuny ( $\delta$ ) jsou uvedeny v hodnotách ppm a interakční konstanty ( $J$ ) v Hz. Měřena byla 1D spektra (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, APT) a 2D spektra (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, HSQC, HMBC).



**Obrázek 5.1 – Číslování glukózy cyclodextrinu.**

IR spektra byla naměřena na spektrometru Hermo Nicolet AVATAR 370 FT-IR metodou DRIFTS v KBr. Vlnočety ( $\nu$ ) je uváděn v  $\text{cm}^{-1}$ . Teploty tání ( $t_f$ ) byly změřeny na Koflerově bloku. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena na přístroji UltrafleXtreme (Bruker, Brémy, Německo) s (*E*)-2-kyano-3-(4-hydroxyfenyl)akrylovou kyselinou jako matricí. Specifické optické rotace ( $[\alpha]_D^{20}$ ) byly měřeny v koncentraci přibližně  $10 \text{ g l}^{-1}$  při  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  na polarimetru Rudolph Research AUTOPOL<sup>®</sup> III při vlnové délce sodíkového dubletu (589 nm). Hodnoty jsou uváděny

v jednotkách  $10^{-1} \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1}$ .

Jako generátor ozonu byl při ozonolyze použit přístroj Ozone Tech Systems ACT-3000.

Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce při 40 °C. Produkty byly dosušovány na rotační olejové vývěvě při 80 °C po dobu 6 hodin.

## 6.2 Pracovní postupy

### Per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1a**)

Metoda podle Jindřicha a Tišlerové<sup>27</sup>:  $\gamma$ -cyklodextrin (2 g, 1,54 mmol) byl rozpuštěn v H<sub>2</sub>O (47 ml) a CH<sub>3</sub>CN (15,7 ml). Roztok byl chlazen v ledové lázni při 0 °C 0,5 hodiny. Poté byl přidán allyl bromid (134  $\mu$ l, 1,54 mmol) v CH<sub>3</sub>CN (0,97 ml) a směs byla míchána 10 minut. Dále byl přidán roztok NaOH (124 mg) v H<sub>2</sub>O (0,33 ml) a směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl zkontrolován pomocí TLC v mobilní fázi (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/konc. roztok NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1). Reakce byla zastavena přidáním H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> až do pH = 5. Reakční směs byla vysrážena acetonem (550 ml). Vzniklá sraženina byla zfiltrována přes fritu S3, promyta acetonem (100 ml) a vysušena při laboratorní teplotě. Sraženina byla adsorbována na silikagel (10 g) a produkty separovány sloupcovou chromatografií ((azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/konc. roztok NH<sub>3</sub>, 10/1/1). Frakce s monosubstituovanými deriváty byly odpařeny do sucha. K odparku byl přidán Ac<sub>2</sub>O (4,5 ml) a Et<sub>3</sub>N (4,5 ml). Směs byla míchána přes noc při 80 °C. Průběh reakce byl zkontrolován pomocí TLC v mobilní fázi (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 20/1). Produkt byl protřepán s 5 % HCl (100 ml) a CHCl<sub>3</sub> (2 x 20 ml). Chloroformové extrakty byly odpařeny a odparek byl chromatografován na sloupcové koloně (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 70/1 do 50/1). Byl izolován per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1a**) ve výtěžku 547 mg (19 % - počítáno na  $\gamma$ -cyklodextrin).

$t_f = 142\text{--}145$  °C.  $[\alpha]_D^{20} +124,6$  ° (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.83$  (dq,  $J = 10.8, 5.8$  Hz, 1 H, H-2<sup>^</sup>), 5.39–5.16 (m, 10 H, 2  $\times$  H-3<sup>^</sup>, 8  $\times$  H-3), 5.15 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, H-1), 5.13 (d,  $J = 3.3$  Hz, 3 H, 3  $\times$  H-1), 5.11 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-1), 5.09 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H, H-1), 4.87 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H, H-1<sup>^</sup>), 4.80–4.69 (m, 7 H, 7  $\times$  H-2), 4.62–3.95 (m, 26 H, 2  $\times$  H-1<sup>^</sup>, 8  $\times$  H-5, 16  $\times$  H-6), 3.75–3.64 (m, 8 H, 8  $\times$  H-4), 3.28 (dd,  $J = 9.9, 3.1$  Hz, 1 H, H-2<sup>^</sup>), 2.16–1.99 (m, 69 H, 23  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.95\text{--}169.04$  (23  $\times$  C=O), 134.44 (C-2<sup>^</sup>), 117.82 (C-3<sup>^</sup>), 98.44 (C-1<sup>^</sup>), 96.64 (C-1), 96.52 (C-1), 96.45 (C-1), 96.27 (C-1),

96.22 (C-1), 96.16 (C-1), 96.12 (C-1), 78.32–69.09 (7 × C-2, 8 × C-3, 8 × C-4, 8 × C-5), 78.15 (C-2<sup>1</sup>), 72.27 (C-1<sup>1</sup>), 62.88–62.37 (8 × C-6), 21.01–20.77 (23 × CH<sub>3</sub>) ppm. IR:  $\nu$  = 1757, 1368, 1236, 1042 cm<sup>-1</sup>. HRMS (MALDI): [M+Na]<sup>+</sup> = 2325,6861. Pro C<sub>97</sub>H<sub>130</sub>O<sub>63</sub>Na vypočteno 2325,6866.

### Per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1b**)

Jako vedlejší produkt při přípravě sloučeniny **1a** byl izolován per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1b**) ve výtěžku 319 mg (11 % - počítáno na  $\gamma$ -cyklodextrin).

$t_f$  = 145–148 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  +135,4 ° (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.91 (m, 1 H, H-2<sup>1</sup>), 5.49 (t,  $J$  = 9.4 Hz, 1 H, H-3), 5.38–5.23 (m, 7 H, H-3<sup>1</sup>, 6 × H-3), 5.15 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1 H, H-1), 5.13 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 2 H, 2 × H-1), 5.13–5.07 (m, 5 H, H-3<sup>1</sup>, 4 × H-1), 5.05 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H, H-1), 4.75–4.62 (m, 8 H, 8 × H-2), 4.56–3.91 (m, 25 H, 2 × H-1<sup>1</sup>, 7 × H-5, 16 × H-6), 3.80 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1 H, H-5<sup>1</sup>), 3.76–3.60 (m, 8 H, H-3<sup>1</sup>, 7 × H-4), 3.53 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1 H, H-4<sup>1</sup>), 2.12–1.99 (m, 69 H, 23 × CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.85–169.25 (23 × C=O), 135.47 (C-2<sup>1</sup>), 115.97 (C-3<sup>1</sup>), 97.40 (C-1), 96.62 (C-1), 96.47 (C-1), 96.38 (C-1), 96.26 (2 × C-1), 96.16 (C-1), 96.02 (C-1), 80.46 (C-4<sup>1</sup>), 77.33 (C-3<sup>1</sup>), 77.20–69.32 (8 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-4, 7 × C-5), 74.86 (C-1<sup>1</sup>), 70.23 (C-5<sup>1</sup>), 62.60–62.23 (8 × C-6), 21.02–20.66 (23 × CH<sub>3</sub>) ppm. IR:  $\nu$  = 1751, 1371, 1242, 1048 cm<sup>-1</sup>. HRMS (MALDI): [M+Na]<sup>+</sup> = 2325,6861. Pro C<sub>97</sub>H<sub>130</sub>O<sub>63</sub>Na vypočteno 2325,6866.

### Obecný postup pro přípravu karboxymethyl derivátů

Sloučenina **1a** (100 mg, 0,043 mmol), **1b** (100 mg, 0,043 mmol), nebo **1c** (80 mg, 0,035 mmol) byla rozpuštěna v CH<sub>3</sub>CN (**1a**, **1b** – 0,9 ml, **1c** – 0,7 ml). K roztoku byl přidán nasycený roztok NaIO<sub>4</sub> (**1a**, **1b** – 0,9 ml, 0,5 mmol, **1c** – 0,7 ml, 0,4 mmol) a 5% roztok RuCl<sub>3</sub> ve vodě (**1a**, **1b** – 11  $\mu$ l, 0,003 mmol, **1c** – 9  $\mu$ l, 0,002 mmol). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC v mobilní fázi CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 20/1. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 20/1 do 5/1. Zbytky Ru byly odstraněny vytrpáním s EDTA (vodný roztok) a následně s 5% HCl.

### Per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-karboxymethyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**2a**)

Reakce byla provedena se sloučeninou **1a** (100 mg, 0,043 mmol). Obecným postupem pro přípravu karboxymethyl derivátů bylo izolováno 87 mg (86 %)

sloučeniny **2a**.

$t_f = 143\text{--}146\text{ }^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} +117,6\text{ }^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.37\text{--}5.28$  (m, 8 H,  $8 \times \text{H-3}$ ),  $5.14\text{--}5.08$  (m, 8 H,  $8 \times \text{H-1}$ ),  $4.74\text{--}4.68$  (m, 7 H,  $7 \times \text{H-2}$ ),  $4.52\text{--}3.77$  (m, 24 H,  $8 \times \text{H-5}$ ,  $16 \times \text{H-6}$ ),  $4.17$  (s, 2 H,  $2 \times \text{H-1}'$ ),  $3.72\text{--}3.64$  (m, 7 H,  $7 \times \text{H-4}$ ),  $3.62$  (t,  $J = 8.9$  Hz, 1 H,  $\text{H-4}^1$ ),  $3.43$  (dd,  $J = 9.3, 3.2$  Hz, 1 H,  $\text{H-2}^1$ ),  $2.13\text{--}1.96$  (m, 69 H,  $23 \times \text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.42$  ( $\text{C-2}'$ ),  $170.78\text{--}169.39$  ( $23 \times \text{C=O}$ ),  $98.09$  ( $\text{C-1}$ ),  $96.60$  ( $\text{C-1}$ ),  $96.34$  ( $\text{C-1}$ ),  $96.30$  ( $\text{C-1}$ ),  $96.23$  ( $\text{C-1}$ ),  $96.15$  ( $3 \times \text{C-1}$ ),  $79.03$  ( $\text{C-2}^1$ ),  $77.20\text{--}69.59$  ( $7 \times \text{C-2}$ ,  $7 \times \text{C-3}$ ,  $8 \times \text{C-4}$ ,  $8 \times \text{C-5}$ ),  $71.87$  ( $\text{C-3}^1$ ),  $68.08$  ( $\text{C-1}'$ ),  $62.68\text{--}62.43$  ( $8 \times \text{C-6}$ ),  $20.99\text{--}20.34$  ( $23 \times \text{CH}_3$ ) ppm. IR:  $\nu = 1751, 1368, 1242, 1042\text{ cm}^{-1}$ . HRMS (MALDI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 2343,6603$ . Pro  $\text{C}_{96}\text{H}_{128}\text{O}_{65}\text{Na}$  vypočteno 2343,6608.

### **Per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-karboxymethyl- $\gamma$ -cyklodextrin (2b)**

Reakce byla provedena se sloučeninou **1b** (100 mg, 0,043 mmol). Obecným postupem pro přípravu karboxymethyl derivátů bylo izolováno 87 mg (86 %) sloučeniny **2b**.

$t_f = 142\text{--}145\text{ }^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} +121,7\text{ }^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.51$  (t,  $J = 9.5$  Hz, 1 H,  $\text{H-3}$ ),  $5.39\text{--}5.26$  (m, 6 H,  $6 \times \text{H-3}$ ),  $5.20$  (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H,  $\text{H-1}^1$ ),  $5.16$  (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H,  $\text{H-1}$ ),  $5.15$  (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H,  $\text{H-1}$ ),  $5.14$  (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H,  $\text{H-1}$ ),  $5.12$  (d,  $J = 4.1$  Hz, 1 H,  $\text{H-1}$ ),  $5.10$  (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H,  $\text{H-1}$ ),  $5.10$  (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H,  $\text{H-1}$ ),  $5.08$  (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H,  $\text{H-1}$ ),  $4.75\text{--}4.62$  (m, 9 H,  $\text{H-1}'$ ,  $8 \times \text{H-2}$ ),  $4.57\text{--}3.62$  (m, 33 H,  $\text{H-1}'$ ,  $\text{H-3}^1$ ,  $7 \times \text{H-4}$ ,  $8 \times \text{H-5}$ ,  $16 \times \text{H-6}$ ),  $3.60$  (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H,  $\text{H-4}^1$ ),  $2.16\text{--}1.99$  (m, 69 H,  $23 \times \text{CH}_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.97\text{--}169.43$  ( $\text{C-2}'$ ),  $23 \times \text{C=O}$ ,  $97.24$  ( $\text{C-1}$ ),  $96.50$  ( $\text{C-1}$ ),  $96.40$  ( $\text{C-1}$ ),  $96.17$  ( $3 \times \text{C-1}$ ),  $95.98$  ( $\text{C-1}$ ),  $95.81$  ( $\text{C-1}$ ),  $80.04$  ( $\text{C-4}^1$ ),  $78.76$  ( $\text{C-3}^1$ ),  $77.20\text{--}69.24$  ( $8 \times \text{C-2}$ ,  $7 \times \text{C-3}$ ,  $7 \times \text{C-4}$ ,  $8 \times \text{C-5}$ ),  $70.86$  ( $\text{C-1}'$ ),  $62.51\text{--}62.20$  ( $8 \times \text{C-6}$ ),  $21.01\text{--}20.56$  ( $23 \times \text{CH}_3$ ) ppm. IR:  $\nu = 1754, 1368, 1245, 1048\text{ cm}^{-1}$ . HRMS (MALDI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 2343,6603$ . Pro  $\text{C}_{96}\text{H}_{128}\text{O}_{65}\text{Na}$  vypočteno 2343,6608.

### **Per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-karboxymethyl- $\gamma$ -cyklodextrin (2c)**

Reakce byla provedena se sloučeninou **1c** (80 mg, 0,035 mmol). Obecným postupem pro přípravu karboxymethyl derivátů bylo izolováno 64 mg (79 %) sloučeniny **2c**.

$t_f = 140\text{--}143\text{ }^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} +125,0\text{ }^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta =$

5.42–5.26 (m, 8 H, 8 × H-3), 5.25 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-1), 5.17 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-1), 5.14 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-1), 5.12 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, H-1), 5.09 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1 H, H-1), 5.07 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1 H, H-1), 5.06 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, H-1), 4.76–4.64 (m, 10 H, 8 × H-2, 2 × H-6), 4.55–3.60 (m, 32 H, 2 × H-1', 8 × H-4, 8 × H-5, 14 × H-6), 2.14–1.97 (m, 69 H, 23 × CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.46$  (C-2'), 170.97–169.29 (23 × C=O), 96.47 (C-1), 96.37–96.31 (5 × C-1), 96.20 (C-1), 95.61 (C-1), 77.20–69.36 (8 × C-2, 8 × C-3, 8 × C-4, 8 × C-5), 70.10 (C-6<sup>1</sup>), 68.79 (C-1'), 62.71 (2 × C-6), 62.64 (C-6), 62.58 (C-6), 62.45 (C-6), 62.33 (2 × C-6), 20.91–20.69 (23 × CH<sub>3</sub>) ppm. IR:  $\nu = 1751, 1368, 1236, 1042$  cm<sup>-1</sup>. HRMS (MALDI): [M+Na]<sup>+</sup> = 2343,6603. Pro C<sub>96</sub>H<sub>128</sub>O<sub>65</sub>Na vypočteno 2343,6608.

### Obecný postup pro přípravu formylmethyl derivátů

Sloučenina **1a** (100 mg, 0,043 mmol), **1b** (100 mg, 0,043 mmol), nebo **1c** (80 mg, 0,035 mmol) byla rozpuštěna v MeOH (**1a**, **1b** – 1 ml, **1c** – 0,85 ml) a CHCl<sub>3</sub> (**1a**, **1b** – 1 ml, **1c** – 0,85 ml). Roztok byl při -78 °C probubláván ozonem po dobu 10 minut. Reakce byla ukončena přidávkem Me<sub>2</sub>S (**3a**, **3b** – 0,5 ml, **3c** – 0,4 ml). Produkt byl odpařen a následně čištěn sloupcovou chromatografií CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 50/1 do 5/1. Vzniklé acetyly byly odstraněny vytřepáním s 5% HCl. Produkt byl následně odpařen s toluenem.

### Per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-formylmethyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**3a**)

Reakce byla provedena se sloučeninou **1a** (100 mg, 0,043 mmol). Obecným postupem pro přípravu formylmethyl derivátů bylo izolováno 60 mg (60 %) sloučeniny **3a**.

$t_f = 143$ – $146$  °C.  $[\alpha]_D^{20} +119,3$  ° (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.37$ – $5.27$  (m, 8 H, 8 × H-3), 5.15 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, H-1<sup>1</sup>), 5.14 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1 H, H-1), 5.13 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2 H, 2 × H-1), 5.11–5.07 (m, 4 H, 4 × H-1), 4.76–4.68 (m, 7 H, 7 × H-2), 4.55–3.64 (m, 31 H, 7 × H-4, 8 × H-5, 16 × H-6), 4.21 (s, 2 H, 2 × H-1'), 3.62 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, H-4<sup>1</sup>), 3.30 (dd,  $J = 9.8, 3.2$  Hz, 1 H, H-2<sup>1</sup>), 2.13–1.93 (m, 69 H, 23 × CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 198.78$  (C-2'), 170.79–169.19 (23 × C=O), 98.19 (C-1), 96.59 (C-1), 96.37 (C-1), 96.32 (C-1), 96.26 (C-1), 96.21 (2 × C-1), 96.15 (C-1), 79.63 (C-2<sup>1</sup>), 77.46–69.47 (7 × C-2, 7 × C-3, 8 × C-4, 8 × C-5), 76.56 (C-1'), 72.07 (C-3<sup>1</sup>), 62.68–62.38 (8 × C-6), 20.97–20.67 (23 × CH<sub>3</sub>) ppm. IR:  $\nu = 1748, 1371, 1239, 1039$  cm<sup>-1</sup>. HRMS (MALDI): [M+Na]<sup>+</sup> = 2327,6654. Pro C<sub>96</sub>H<sub>128</sub>O<sub>64</sub>Na

vypočteno 2327,6659.

**Per-*O*-acetyl-3<sup>I</sup>-*O*-formylmethyl- $\gamma$ -cyklodextrin (3b)**

Reakce byla provedena se sloučeninou **1b** (100 mg, 0,043 mmol). Obecným postupem pro přípravu formylmethyl derivátů bylo izolováno 90 mg (90 %) sloučeniny **3b**.

$t_f = 145\text{--}148\text{ }^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} +130,7\text{ }^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.68$  (s, 1 H, H-2'), 5.48 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1 H, H-3), 5.39–5.26 (m, 6 H, 6  $\times$  H-3), 5.18 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, H-1<sup>I</sup>), 5.16 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-1), 5.15 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-1), 5.13 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H, H-1), 5.12 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, H-1), 5.11 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1 H, H-1), 5.10 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, H-1), 5.07 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, H-1), 4.79 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1 H, H-1'), 4.75–4.62 (m, 8 H, 8  $\times$  H-2), 4.55–3.91 (m, 24 H, 8  $\times$  H-5, 16  $\times$  H-6), 4.33 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1 H, H-1'), 3.80–3.58 (m, 9 H, H-3<sup>I</sup>, 8  $\times$  H-4), 2.13–1.98 (m, 69 H, 23  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 199.25$  (C-2'), 170.74–169.39 (23  $\times$  C=O), 97.45 (C-1), 96.69 (C-1), 96.47 (C-1), 96.28 (C-1), 96.25 (C-1), 96.19 (C-1), 96.06 (C-1), 95.88 (C-1), 80.33–69.27 (8  $\times$  C-2, 7  $\times$  C-3, 8  $\times$  C-4, 8  $\times$  C-5), 79.77 (C-1'), 79.22 (C-3<sup>I</sup>), 62.53–62.21 (8  $\times$  C-6), 21.04–20.65 (23  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm. IR:  $\nu = 1754$ , 1374, 1236, 1042 cm<sup>-1</sup>. HRMS (MALDI):  $[M+Na]^+ = 2327,6654$ . Pro C<sub>96</sub>H<sub>128</sub>O<sub>64</sub>Na vypočteno 2327,6659.

**Per-*O*-acetyl-6<sup>I</sup>-*O*-formylmethyl- $\gamma$ -cyklodextrin (3c)**

Reakce byla provedena se sloučeninou **1c** (80 mg, 0,035 mmol). Obecným postupem pro přípravu formylmethyl derivátů bylo izolováno 67 mg (84 %) sloučeniny **3c**.

$t_f = 144\text{--}147\text{ }^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} +121,4\text{ }^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.38\text{--}5.28$  (m, 8 H, 8  $\times$  H-3), 5.18 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, H-1), 5.16 (d,  $J = 3.8$  Hz, 2 H, 2  $\times$  H-1), 5.13–5.11 (m, 2 H, 2  $\times$  H-1), 5.11 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-1), 5.10 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1 H, H-1), 5.09 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1 H, H-1), 4.75–4.68 (m, 8 H, 8  $\times$  H-2), 4.59–3.61 (m, 34 H, 2  $\times$  H-1', 8  $\times$  H-4, 8  $\times$  H-5, 16  $\times$  H-6), 2.11–2.02 (m, 69 H, 23  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 199.72$  (C-2'), 170.72–169.31 (23  $\times$  C=O), 96.45 (2  $\times$  C-1), 96.38 (C-1), 96.34 (C-1), 96.32 (C-1), 96.23 (C-1), 96.20 (2  $\times$  C-1), 77.21–69.61 (8  $\times$  C-2, 8  $\times$  C-3, 8  $\times$  C-4, 8  $\times$  C-5), 77.09 (C-1'), 69.68 (C-6<sup>I</sup>), 62.67–62.43 (7  $\times$  C-6), 20.80–20.73 (23  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm. IR:  $\nu = 1748$ , 1371, 1236, 1045 cm<sup>-1</sup>. HRMS (MALDI):  $[M+Na]^+ = 2327,6654$ . Pro C<sub>96</sub>H<sub>128</sub>O<sub>64</sub>Na vypočteno 2327,6659.

## Seznam literatury

- (1) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743–1754.
- (2) Li, S.; Purdy, W. C. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1457–1470.
- (3) Irie, T.; Uekama, K. *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86, 147–162.
- (4) Cal, K.; Centkowska, K. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, 68, 467–478.
- (5) Li, Z.; Wang, M.; Wang, F.; Gu, Z.; Du, G.; Wu, J.; Chen, J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 77, 245–255.
- (6) www.sigmaaldrich.com (*staženo 24. dubna 2012*).
- (7) www.bdl-cee.com (*staženo 24. dubna 2012*).
- (8) www.wako-chemicals.de (*staženo 24. dubna 2012*).
- (9) www.cyclolab.hu (*staženo 24. dubna 2012*).
- (10) Carrier, R. L.; Miller, L. A.; Ahmed, I. *J. Control. Release* **2007**, 123, 78–99.
- (11) Szejtli, J.; Szente, L. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2005**, 61, 115–125.
- (12) Buschmann, H.-J.; Schollmeyer, E. *J. Cosmet. Sci.* **2002**, 53, 185–191.
- (13) Singh, M.; Sharma, R.; Banerjee, U. C. *Biotechnol. Adv.* **2002**, 20, 341–359.
- (14) Cserháti, T. *Biomed. Chromatogr.* **2008**, 22, 563–571.
- (15) Ogoshi, T.; Harada, A. *Sensors* **2008**, 8, 4961–4982.
- (16) Szejtli, J. *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 575–587.
- (17) Hu, J.; Huang, R.; Shunsheng, C.; Hua, Y. *e-Polymers* **2008**, 171, 1–15.
- (18) Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V. T. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1977–1996.
- (19) Rong, D.; D'Souza, V. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4275–4278.
- (20) Řezanka, M.; Jindřich, J. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2374–2379.
- (21) Tojima, T.; Katsura, H.; Nishiki, M.; Nishi, N.; Tokura, S.; Sakairi, N. *Carbohydr. Polym.* **1999**, 40, 17–22.
- (22) Hanessian, S.; Benalil, A.; Laferriere, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4786–4797.
- (23) Masurier, N.; Lafont, O.; Le Provost, R.; Lesur, D.; Masson, P.; Djedaini-Pilard, F.; Estour, F. *Chem. Commun.* **2009**, 589–591.
- (24) Jindřich, J.; Pitha, J.; Bengt, L. *Carbohydr. Res.* **1995**, 275, 1–7.
- (25) Diviš, M. *Bakalářská práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2006.
- (26) Řezanka, M.; Eignerová, B.; Jindřich, J.; Katora, M. *Eur. J. Org. Chem.*

**2010**, 2010, 6256–6262.

- (27) Jindřich, J.; Tišlerová, I. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9054–9055.
- (28) Wenz, G.; Höfler, T. *Carbohydr. Res.* **1999**, 322, 153–165.
- (29) Tarver, G. J.; Grove, S. J. A.; Buchanan, K.; Bom, A.; Cooke, A.; Rutherford, S. J.; Zhang, M.-Q. *Bioorgan. Med. Chem.* **2002**, 10, 1819–1827.
- (30) Yamauchi, K.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5024–5025.
- (31) Ivy, R. L.; Hafez, A. M.; Abelt, C. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6415–6416.
- (32) Řezanka M. *Diplomová práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2007.
- (33) Jindřich, J. *Habilitační práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2005.
- (34) Řezanka, M.; Řezanka, P.; Sýkora, D.; Jindřich, J.; Král, V. *J. Sep. Sci.* **2012**, 35, 811–815.
- (35) Chou, D. T. H.; Zhu, J.; Huang, X.; Bennet, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 83–89.
- (36) Tanida, F.; Tojima, T.; Han, S.-M.; Nishi, N.; Tokura, S.; Sakairi, N.; Seino, H.; Hamada, K. *Polymer* **1998**, 39, 5261–5263.
- (37) Nakamura, M.; Inoue, J.; Yoshida, Y.; Yamaguchi, M.; Ishiguro, T. **2001**, Patent WO 01/41757A1.
- (38) Ishiguro, T.; Nakamichi, M.; Ogawa, Y. **1996**, Patent WO 96/38175.
- (39) Uda, Y.; Yamauchi, T.; Nakagawa, Y. **1995**, Patent EP 0657176A2.