

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Organická chemie



RNDr. Michal Řezanka

Syntéza a vlastnosti monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů
Synthesis and properties of monosubstituted derivatives of cyclodextrins

Disertační práce

Školitel: doc. RNDr. Jindřich Jindřich, CSc.

Praha, 2012

Prohlášení:

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

V Praze 1. 1. 2012

Podpis

Poděkování

V první řadě bych rád poděkoval svému školiteli doc. RNDr. Jindřichu Jindřichovi, CSc. za vedení při vypracovávání disertační práce, za jeho podněty, rady a trpělivou pomoc. Dále bych rád vyjádřil svůj dík prof. RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za konzultace při syntéze fluorovaných derivátů cyklodextrinů.

Svůj dík bych rád také vyjádřil spolupracovníkům z laboratoří 135 a 131, za cenné experimentální rady a za vytvoření příjemného pracovního prostředí. Pracovníkům servisních laboratoří děkuji za měření NMR, MS, IR spekter a optických rotací.

Velký dík pak patří partnerce Ing. Markétě Zajícové za udržování tepla rodinného krbu a bratrovi RNDr. Ing. Pavlu Řezankovi, Ph.D. za různorodou pomoc sahající od mytí nádobí (kuchyňského) až po zasvěcení do tajů kapilární elektroforézy. V neposlední řadě děkuji rodičům a prarodičům za všestrannou podporu během celého studia.

Abstrakt

Tato disertační práce se zabývá syntézou monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů a zkoumáním jejich vlastností.

Reakcí allyl nebo cinnamylbromidu s α -cyklodextrinem následovanou peracetylací zbývajících hydroxylových skupin byla připravena série peracetylovaných 2¹-O-, 3¹-O- a 6¹-O-alkylovaných α -cyklodextrinů ve výtěžcích až 27 %. Oxidativním štěpením dvojně vazby peracetylovaných allyl nebo cinnamyl derivátů byly připraveny peracetylované 2¹-O-, 3¹-O- a 6¹-O-formylmethyl nebo karboxymethyl- α -cyklodextriny, které jsou užitečnými prekurzory pro přípravu téměř neomezeného množství regioselektivně monosubstituovaných derivátů α -cyklodextrinu. Dále byla navržena jednoduchá metoda pro rozpoznání jednotlivých 2¹-O-, 3¹-O- a 6¹-O- peracetylovaných cyklodextrinů pouze z ¹H NMR spectra.

Zkříženou metathesí monoallyl α -, β - a γ -cyklodextrinů s perfluoralkylpropeny byly připraveny příslušné monosubstituované fluorované deriváty cyklodextrinů. Reakce byly provedeny za standardních podmínek ve výtěžcích dosahujících 50 %. Měření dynamického rozptylu světla potvrdila schopnost připravených sloučenin tvořit ve vodných roztocích agregáty o velikostech od desítek do tisíců nanometrů.

Regiospecificky monosubstituované karboxymethyl- α -cyklodextriny byly úspěšně použity pro enantiomerní separaci několika nízkomolekulárních biologicky zajímavých sloučenin kapilární elektroforézou. Enantioselektivita jednotlivých monosubstituovaných karboxymethyl- α -cyklodextrinů přidaných do nosného elektrolytu při pH mezi 2,5 až 11 byla porovnána s nemodifikovaným α -cyklodextrinem. Výsledky měření pro všechny studované analyty jednoznačně prokázaly významný vliv pozice karboxymethylové skupiny na cyklodextrinovém skeletu. Nejméně běžný 3¹-O- regioizomer se ukázal jako nejefektivnější chirální selektor.

Abstract

This Ph.D. thesis deals with synthesis of monosubstituted cyclodextrin derivatives and investigating their properties.

Alkylation of α -cyclodextrin with allyl or cinnamyl bromide followed by peracetylation of remaining hydroxyl groups and separation of isomers resulted in the set of peracetylated 2¹-O-, 3¹-O- and 6¹-O-alkylated cyclodextrins in up to 27% yields. Oxidative cleavage of peracetylated allyl or cinnamyl derivatives resulted in a complete set of peracetylated 2¹-O-, 3¹-O- and 6¹-O- formylmethyl or carboxymethyl derivatives which are useful precursors for preparation of regioselectively monosubstituted derivatives of α -cyclodextrin. Moreover, a quick method to recognize single 2¹-O-, 3¹-O- and 6¹-O- monosubstituted peracetylated cyclodextrins from each other using only ¹H NMR spectrum has been proposed.

Ru-carbene complex catalyzed cross-metathesis of monoallyl α -, β -, and γ -cyclodextrins with perfluoroalkylpropenes resulted in the formation of the corresponding perfluoroalkylated cyclodextrins. The reactions proceeded under standard reaction conditions and the desired compounds were obtained in reasonable yields. Dynamic light scattering measurements proved the ability of the prepared compounds to aggregate in water solution forming nanoparticles in the range of tens and thousands of nanometers.

Regiospecifically monosubstituted carboxymethyl- α -cyclodextrins were successfully applied for the enantiomeric separation of several biologically important low-molecular weight compounds by capillary electrophoresis. The enantioselectivity of the individual monosubstituted carboxymethyl- α -cyclodextrins added into the background electrolyte was studied and compared with native α -cyclodextrin at pH of the background electrolyte ranging from 2.5 to 11. Experiments revealed a significant influence of the position of carboxymethyl group on the α -cyclodextrin skeleton on the enantioselectivity for all the studied analytes, the least common 3¹-O- regioisomer being the most effective chiral selector.

Obsah

Seznam zkratek	8
1. Úvod	10
2. Cíle práce	11
3. Teoretická část	12
3.1 Cyklodextriny	12
3.1.1 Struktura a vlastnosti	12
3.1.2 Výroba	14
3.1.3 Tvorba inkluzních komplexů	16
3.2 Monosubstituované deriváty cyklodextrinů	18
3.2.1 Metody přípravy monosubstituovaných derivátů	18
3.2.2 Zdůvodnění cílů práce	21
3.2.3 Metody přípravy 2 ¹ - <i>O</i> -derivátů	21
3.2.4 Metody přípravy 3 ¹ - <i>O</i> -derivátů	24
3.2.5 Metody přípravy 6 ¹ - <i>O</i> -derivátů	26
3.2.6 Příprava monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů	28
3.2.7 Příprava formylmethyl a karboxymethyl derivátů	33
3.3 Fluorované deriváty cyklodextrinů	34
3.3.1 Příprava fluorovaných derivátů cyklodextrinů	35
3.3.2 Agregační vlastnosti amfifilních derivátů cyklodextrinů ve vodných roztocích	36
3.4 Enantiomerní separace pomocí kapilární elektroforézy za použití cyklodextrinů a jejich derivátů	36
3.4.1 Použití karboxymethyl derivátů cyklodextrinů v CE	38
4. Výsledky a diskuze	39
4.1 Monosubstituované deriváty cyklodextrinů	39
4.2 Fluorované deriváty cyklodextrinů	45
4.3 Enantiomerní separace pomocí kapilární elektroforézy za použití cyklodextrinů a jejich derivátů	49

5. Závěr.....	55
6. Experimentální část	56
6.1 Syntéza derivátů cyklodextrinů.....	58
Seznam literatury	81
Seznam publikací autora	88

Seznam zkratek

Ac	acetyl
ACN	acetonitril
all	allyl
APT	attached proton test
BGE	background electrolyte (nosný elektrolyt)
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxykarbonyl
CD	cyklodextrin
CE	capillary electrophoresis (kapilární elektroforéza)
CGT-asa	cyklomaltodextrin glukanoferasa
cin	cinnamyl
COSY	correlated spectroscopy
cryo-TEM	transmisní elektronová mikroskopie za nízkých teplot
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DLS	dynamic light scattering (dynamický rozptyl světla)
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DS	degree of substitution (stupeň substituce)
ekv.	ekvivalent
EOF	electroosmotic flow (elektroosmotický tok)
ESI	electrospray ionization (ionizace elektrosprejem)
Et	ethyl
GC	gas chromatography (plynová chromatografie)
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HPLC	high performance liquid chromatography (vysokoúčinná kapalinová chromatografie)
HRMS	high-resolution mass spectrometry (hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením)
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
IR	infrared spectroscopy (infračervená spektroskopie)
kat.	katalyzátor
LD ₅₀	lethal dose, 50 % (smrtná dávka, 50 %)

LDA	lithiumdiisopropylamid
lit.	literatura
Me	methyl
MS	mass spectrometry (hmotnostní spektrometrie)
MW	microwaves (mikrovlnné záření)
NMO	<i>N</i> -methylmorpholin <i>N</i> -oxid
NMR	nuclear magnetic resonance (nukleární magnetická rezonance)
PCS	photon correlation spectroscopy (fotonová korelační spektroskopie)
Ph	fenyl
Pr	propyl
RVO	rotační vakuová odparka
SEM	skenovací elektronová mikroskopie
t_t	teplota tání
TBDPS	<i>tert</i> -butyldifenylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography (tenkovrstvá chromatografie)
TMS	trimethylsilyl

1. Úvod

Cyklodextriny¹ a jejich deriváty mají dobré komplexační vlastnosti vzhledem k jejich tvaru rigidního dutého komolého kužele, který je tvořen D-glukopyranosovými jednotkami v konformaci ⁴C₁ vzájemně spojenými α(1→4) glykosidickými vazbami.

V dnešní době hrají nemodifikované cyklodextriny skrytou, ale významnou roli v našem životě. Používají se v mnoha odvětvích – například v potravinářství (přidatná látka povolená v rámci Evropské unie),² farmaceutickém průmyslu (látka ke zvýšení rozpustnosti, stability nebo k maskování hořké chuti),³⁻⁷ kosmetickém průmyslu⁸ nebo v chemii (při analýzách, jako umělé enzymy atp.).⁹⁻¹¹

K tomu, aby bylo možné rozšířit možnosti využití cyklodextrinů, je nezbytné připravit jejich vhodné deriváty. Jednou z možností, jak dosáhnout tohoto cíle, je připravit monosubstituované deriváty* cyklodextrinů, které mohou být využity ve farmaceutickém průmyslu,⁶ textilním průmyslu,¹² separačních metodách¹³ nebo jako umělé enzymy¹⁴ či jako součást chemosenzorů.¹⁵

* V rámci této práce se monosubstituovanými deriváty rozumí i deriváty, které jsou na všech ostatních hydroxylových skupinách methylovány, acetylovány apod.

2. Cíle práce

Optimalizovat syntézu peracetylovných 2¹-*O*-, 3¹-*O*- a 6¹-*O*- allyl, cinnamyl, formylmethyl a karboxymethyl derivátů α -cyklodextrinů jako prekurzorů pro syntézu dalších monosubstituovaných derivátů α -cyklodextrinu.

Ověřit možnost modifikace per-*O*-acetyl-mono-*O*-allyl- α -, β - a γ -cyklodextrinů metathesní reakcí za vzniku fluorovaných derivátů cyklodextrinů a provést pilotní studii týkající se amfifilních vlastností těchto cyklodextrinových derivátů ve vodném prostředí.

Syntetizovat kompletní sérii 2¹-*O*-, 3¹-*O*- a 6¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrinů a studovat vliv polohy substituentu na cyklodextrinovém skeletu na separaci enantiomerů pomocí kapilární elektroforézy.

3. Teoretická část

3.1 Cyklodextriny

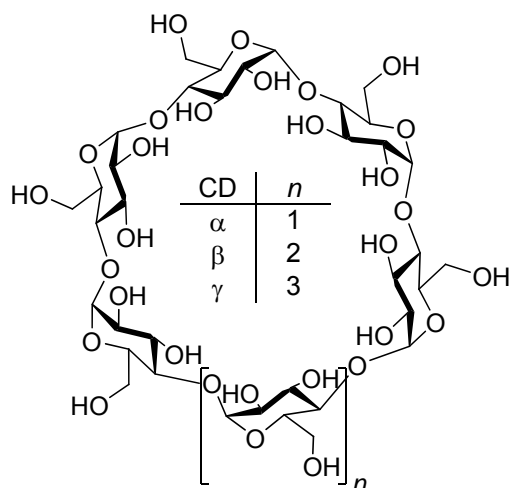
První zmínka o látce, která byla později identifikována jako cyklodextrin, byla publikována¹⁶ v roce 1891. Rozkladem škrobu pomocí *Bacillus amylobacter* (tato kultura zřejmě nebyla čistá a obsahovala také *Bacillus macerans*) získal Villiers okolo 3 g krystalické látky z 1 kg škrobu a určil její strukturu jako $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$. Tuto sloučeninu Villiers pojmenoval jako „celulosin“, protože se její odolností vůči kyselé hydrolyze podobala celuloze a protože nevykazovala redukční schopnosti.

O 12 let později Schardinger při studiu rozkladu škrobu mikroorganismy izoloval malé množství dvou krystalických produktů.¹⁷ Tyto látky se zdály identické s „celulosiny“, které izoloval Villiers. Svým výzkumem Schardinger položil základy cyklodextrinové chemie.

S postupem let se zájem o cyklodextriny nadále zvětšoval.¹ V roce 1981 byla uspořádána první mezinárodní konference o cyklodextrinech a v současné době se s cyklodextriny setkáváme takřka na každém kroku (viz přídatná látka E 459 apod.).

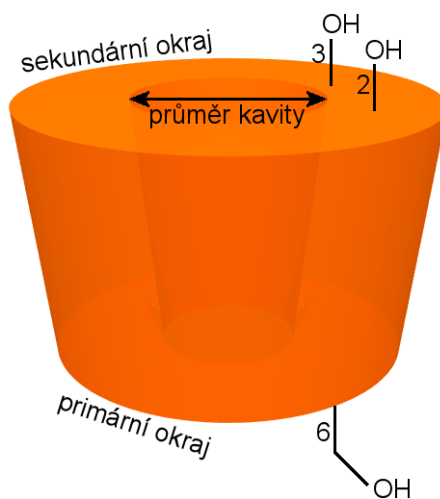
3.1.1 Struktura a vlastnosti

Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy složené z α -D-glukopyranosových jednotek v konformaci 4C_1 vzájemně spojených $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glykosidickými vazbami. Do cyklu je nejčastěji spojeno 6, 7 nebo 8 glukopyranosových jednotek a tyto oligosacharidy jsou označovány jako α -, β - nebo γ -CD (obrázek 3.1). Byl také připraven pre- α -CD s pěti glukosovými jednotkami v cyklu¹⁸ a cyklodextriny obsahující až 60 jednotek glukosy v cyklu.¹⁹⁻²¹



Obrázek 3.1 – Struktura cyklodextrinů.

Cyklodextriny mají tvar dutého komolého kužele (obrázek 3.2), na jehož jednom okraji jsou primární hydroxylové skupiny a na druhém sekundární hydroxylové skupiny. Dovnitř kavity jsou orientovány C–H vazby a kyslíkové atomy glykosidických můstků. Tyto nepolární vazby jsou příčinou značné lipofility kavity, zatímco vysoký počet hydroxylových skupin způsobuje dobrou rozpustnost cyklodextrinů ve vodě (s výjimkou β -CD, viz dále).



Obrázek 3.2 – Tvar cyklodextrinu.

Hydroxylové skupiny na C-2 jedné glukopyranosové jednotky mohou tvořit vodíkové vazby s hydroxylovou skupinou na C-3 na sousední glukopyranosové jednotce. V β -CD tvoří tyto vodíkové vazby celý pás, a proto je molekula velmi rigidní. Tyto vodíkové vazby jsou patrně i příčinou toho, že β -CD je ze všech běžných cyklodextrinů ve vodě nejméně rozpustný.

Pás vodíkových vazeb v α -CD je neúplný, protože jedna glukopyranosová jednotka je mírně deformována. V důsledku této nesouměrnosti mohou být místo šesti možných vodíkových vazeb plně vytvořeny pouze čtyři. γ -CD má flexibilnější strukturu, a proto je z těchto tří cyklodextrinů nejvíce rozpustný ve vodě.

Tabulka 3.1 ukazuje základní strukturní rysy a vybrané fyzikální vlastnosti cyklodextrinů.

Tabulka 3.1 – Vlastnosti cyklodextrinů.²²

	α -CD	β -CD	γ -CD
Počet glukosových jednotek	6	7	8
Molární hmotnost [g.mol ⁻¹]	973	1135	1297
Rozpustnost ve vodě při 25 °C [g/100 ml]	14,5	1,85	23,2
Průměr kavity (primární/sekundární okraj) [nm]	0,47/0,52	0,60/0,64	0,75/0,83
Přibližný objem kavit v 1 g CD [ml]	0,10	0,14	0,20
Krystalová voda [hmotnostní %]	10,2	13,2–14,5	8,1–17,7

Za standardních experimentálních podmínek nepodléhají cyklodextriny ve větší míře degradaci. Jsou poměrně stabilní v alkalických roztocích a do určité míry jsou odolné i vůči kyselé hydrolyze (ta nastává při pH nižším než 3,5 a teplotě vyšší než 60 °C).²³

Cyklodextriny jsou nejedovaté²⁴ – LD₅₀ perorálně pro myši, krysy a psy jsou >12,5, 18,8 a 5 g/kg. Jsou též považovány za nedráždivé pro pokožku, oči a pro sliznice při inhalaci.²⁵ Vzhledem k jejich hydrofilní povaze a velikosti se při perorálním podání vstřebá jen zanedbatelné množství (< 1 %) nemetabolizovaných cyklodextrinů. Tato absorpce se děje jen pasivní difúzí. α - a β -CD jsou velmi odolné vůči kyselému prostředí v žaludku i slinám a pankreatickým enzymům, avšak γ -CD je částečně stráven amylasami v gastrointestinálním traktu. Vstřebané cyklodextriny jsou téměř výhradně vylučovány močí bez toho, aniž by byly nějak významně metabolizovány.²⁶ Studie na dobrovolnících (lidských) ukázala, že nevstřebaný β -CD je téměř kompletně rozložen střevní mikroflórou.

3.1.2 Výroba

Cyklodextriny jsou produkovány enzymem cyklomaltodextrin glukano-transferasou (EC 2.4.1.19)²⁷ syntetizovaným mnoha mikroorganismy^{28,29} – *Bacillus*

macerans, *B. stearothermophilus*, *B. circulans*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Micrococcus luteus*, *Thermoanaerobacterium thermosulfurigenes* a dalšími. Celkem bylo identifikováno kolem 50 těchto mikroorganismů. V přírodě si syntézou cyklodextrinů zajišťují tyto mikroorganismy monopol na škrob, jelikož konkurenční mikroorganismy nejsou schopny cyklodextriny využívat.

CGT-asy štěpí $\alpha(1\rightarrow4)$ glykosidické vazby v α -glukanech za vzniku stabilních kovalentních glykosylových intermediátů.³⁰ Glykosylový intermediát je poté spojen se svým vlastním koncem na hydroxylové skupině v poloze 4 za vzniku nové $\alpha(1\rightarrow4)$ glykosidické vazby. Toto spojení vytvoří cyklický produkt. CGT-asy mohou také kromě tvorby cyklických produktů přenášet glykosylové intermediáty na jiné α -glukany (za tvorby lineárních produktů) nebo na molekulu vody (hydrolyza). Další schopností CGT-as je degradování cyklodextrinů otevřením jejich kruhu a přenesením linearizovaného cyklodextrinu na jiný cukerný zbytek za vzniku oligosacharidu.

Cyklodextriny jsou vyráběny několika výrobci v tisících tunách ročně a poptávka po cyklodextrinech neustále vzrůstá. Jejich výroba spočívá v rozpuštění škrobu za zvýšené teploty a jeho částečné hydrolyze. Po přidání CGT-asy a proběhnutí enzymatické cyklizace jsou jednotlivé cyklodextriny separovány ze směsi. Další možností je přidání komplexačního činidla do reakční směsi, čímž se zvýší selektivita pro daný typ CD.³¹ Pro přednostní tvorbu α -CD je přidáván dekan-1-ol, pro β -CD toluen a pro γ -CD cyklohexadecenol.¹

Postup na výrobu cyklodextrinů je neustále zlepšován. Je možné například modifikovat brambory tak, aby byla inhibována syntéza amylosy a vznikal pouze amylopektin. Produkovaný škrob kombinuje výhody čistého přírodního amylopektinu a malého obsahu lipidů a proteinů.³² Dále je investováno velké množství prostředků do hledání nových a do úpravy stávajících CGT-as selektivních pro daný typ cyklodextrinu.

Specifický druh *Klebsiella oxytoca* No. 19-1 produkuje CGT-asu schopnou konvertovat škrob na α -CD s výtěžkem blížícím se 100 %.³³ α -CD je také možné připravit CGT-asou izolovanou z *Bacillus macerans*. Z částečně hydrolyzovaného škrobu je cyklodextrin syntetizován při teplotě 15–40 °C v přítomnosti cyklohexanu. Takto vzniká α -cyklodextrin prostý γ -cyklodextrinu.³⁴

β -CD lze enzymaticky připravit ze směsi oligosacharidů složených z 2–10 jednotek glukosy v přítomnosti organického rozpouštědla při teplotě menší než 40 °C.³⁵

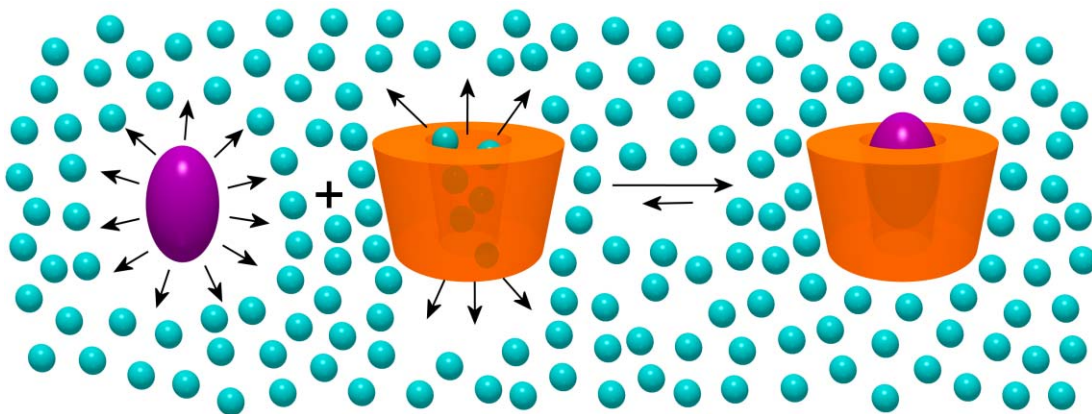
Přidáním alifatického ketonu či alkoholu a cyklické sloučeniny s 12 atomy do reakční směsi CGT-asy a hydrolyzovaného škrobu lze připravit γ -CD.³⁶ Alternativní metodou výroby γ -CD je využití modifikované CGT-asy,³⁷ ze které bylo odebráno 3 až 8 aminokyselin z pozic 155 až 195, nebo kde byl pozměněn úsek mezi 180. a 240. aminokyselinou.³⁸ Pro selektivní přípravu γ -CD lze využít i další postupy.³⁹

3.1.3 Tvorba inkluzních komplexů

Důležitou vlastností cyklodextrinů je jejich schopnost tvořit pevné inkluzní komplexy (komplexy hostitel-host) s celou řadou pevných, kapalných i plyných sloučenin. Tyto komplexy jsou tvořeny látkou (hostitelem), která ve své molekule obsahuje kavitu (dutinou), a látkou (hostem), která má odpovídající strukturní vlastnosti a obsadí tuto kavitu.

Komplex mezi hostitelem a hostem není trvalý. Jedná se o dynamickou rovnováhu, při které vznikají a zanikají nekovalentní vazby mezi nepolární skupinou hosta a lipofilní dutinou cyklodextrinu. Síla vazby závisí na sterické shodě daného hosta s vnitřním prostorem kavity a interakcích mezi atomy hostitele a hosta.

Ve vodných roztocích je nepolární kavita cyklodextrinu vyplněna polárními molekulami vody, pro které je toto umístění energeticky nevýhodné. Tyto molekuly nemohou tvořit stejné vodíkové vazby jako ve volné kapalině, a jsou proto nazývány „vysokoenergetické“ molekuly vody. Vstupem nepolárního hosta vhodné velikosti a tvaru do kavity cyklodextrinu dojde k přesunu „vysokoenergetických“ molekul vody do okolní kapaliny, a tím dojde ke snížení energie celého systému (obrázek 3.3).



Obrázek 3.3 – Tvorba inkluzního komplexu.

Host vstupuje méně hydrofilní částí své molekuly do kavity cyklodextrinu, přičemž více hydrofilní část zůstává na primárním nebo sekundárním okraji kavity.⁴⁰ V mnoha případech jsou hydrofobní a van der Waalsovy interakce hlavními intermolekulárními silami zodpovědnými za tvorbu stabilních supramolekulárních komplexů, ale jejich příspěvky není možné přesně rozlišit.

Hydrofobní dutina cyklodextrinu je ve vodném prostředí vhodným hostitelem pro celou řadu organických látek převážně lipofilního charakteru (lineární či větvené uhlovodíky, aldehydy, ketony, alkoholy, organické kyseliny, vyšší mastné kyseliny, aromáty, halogenderiváty, aminy a další),¹⁰ ale jsou známy i komplexy plynů,⁴¹ anorganických sloučenin⁴² nebo komplexy v plynné fázi.⁴³

Cyklodextriny tvoří komplexy s nepolárními látkami v různých poměrech, z nichž nejčastější je poměr hostitel:host 1:1 (lit.⁴⁰). Poměry 2:1 (lit.⁴⁴), 1:2 (lit.⁴⁵) a ostatní^{46,47} jsou méně časté. Dalšími typy supramolekulárních struktur jsou různé útvary sahající od pseudorotaxanů přes katenany a rotaxany až po polyrotaxany.⁴⁸⁻⁵¹

Komplexační konstanty komplexů cyklodextrinů s řadou látek lze nalézt v přehledném článku.⁴⁰ Komplexace hosta v cyklodextrinech má významný dopad na jeho fyzikálně-chemické vlastnosti.¹

3.2 Monosubstituované deriváty cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou modifikovány z mnoha důvodů – pro zvýšení rozpustnosti, zlepšení komplexačních vlastností, pro možnost cyklodextrin pevně zakotvit na jiném materiálu atd.

Strategie pro modifikaci záleží na účelu produktu. Například pokud požadujeme hodně rozpustný cyklodextrin pro farmaceutický průmysl, potom zvolíme náhodnou konverzi hydroxylových skupin např. na sulfátové (nebo jiné hydrofilní) skupiny a produkt bude mít požadované vlastnosti. Tento produkt však není homogenní, nemůže být přesně charakterizován a šarže od šarže se může lišit v detailním zastoupení jednotlivých izomerů.

Pokud bychom chtěli připravit derivát cyklodextrinu, který není směsí izomerů, je nejsnazší připravit derivát persubstituovaný. Příprava jiných derivátů je již obtížnější vzhledem k počtu teoreticky možných izomerů.⁵² Monosubstituované izomery jsou 3, disubstituovaných jsou desítky a trisubstituovaných více jak 100.

Pokud bychom chtěli prozkoumat rozdíly mezi jednotlivými 2-*O*, 3-*O* a 6-*O* deriváty, je nejlepší použít právě monosubstituované deriváty, jelikož existují pouze 3 jejich izomery.

3.2.1 Metody přípravy monosubstituovaných derivátů

Monoderivatizace cyklodextrinů je pro chemiky velká výzva, jelikož hydroxylové skupiny přítomné v polohách 2, 3 a 6 si při substituci navzájem konkurují, a činí tak monoderivatizaci velice obtížnou. Hydroxylové skupiny v poloze 6 jsou nejvíce bazické (nejméně kyselé a nejvíce přístupné), v poloze 2 jsou nejvíce kyselé a v poloze 3 jsou nejméně přístupné. Hydrofobní kavita cyklodextrinu má tendenci interferovat se substitučním činidlem a směřovat reakci na jinou hydroxylovou skupinu, než bylo původně zamýšleno.

Při deprotonaci všech hydroxylových skupin nadbytkem báze elektrofilní činidlo atakuje polohu 6, protože je nejvíce přístupná. Více reaktivní činidla atakují hydroxylové skupiny méně selektivně, tudíž nereagují jenom s hydroxylovými skupinami v poloze 6, ale také se skupinami na sekundárním okraji, zatímco méně reaktivní činidlo reaguje v poloze 6 selektivněji.

Jelikož jsou hydroxylové skupiny v poloze 2 nejkyselější,⁵³ jsou deprotonovány jako první. Takto vytvořený oxyanion je nukleofilnější než ostatní nedeprotonované hydroxylové skupiny. Tato situace je ale komplikována přenosem protonu mezi polohou 2 a 6, což může vést ke směsi 2-*O* a 6-*O* derivátů.

Další důležitou roli hraje rozpouštědlo, zvláště pak v síle a orientaci komplexu činidla s cyklodextrinem. Je-li komplex silný, převažující produkt bude řízen orientací činidla. Pokud je však komplex slabý, tvorba produktu bude řízena nukleofilitou jednotlivých hydroxylových skupin. Vzhledem k výše uvedeným okolnostem jsou běžně dosahované výtěžky monosubstituovaných derivátů v řádu procent, maximálně několika málo desítek procent.⁵⁴

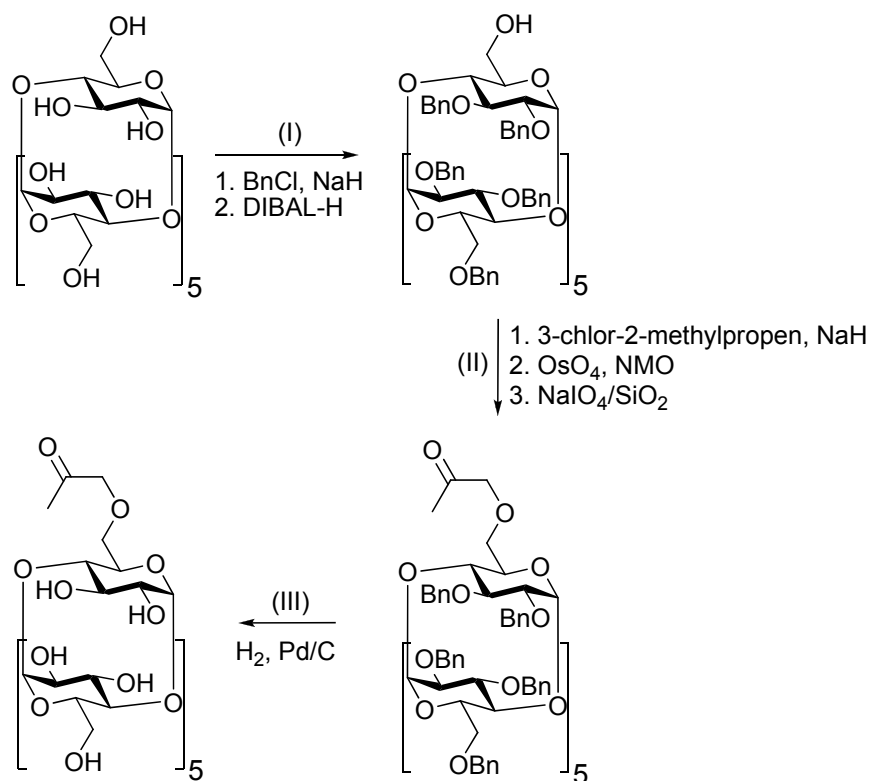
Metody pro selektivní substituci cyklodextrinů⁵⁴ mohou být rozděleny do čtyř kategorií:

1. V „chytré“ metodě je využito chemických a fyzikálně-chemických vlastností cyklodextrinů pro přípravu produktu nejkratší možnou cestou.
2. „Zdlouhavá“ metoda zahrnuje sérii chránících a odchránujících kroků k dosažení substituce na požadovaném místě, které by jinak bylo obtížně substituovatelné.
3. Metoda „hrubé síly“ se skládá z neregiospecifické reakce cyklodextrinu s činidlem a následného dělení vzniklých izomerů chromatografickými metodami.
4. Při použití „bio“ metody jsou monosubstituované deriváty cyklodextrinů syntetizovány enzymatickou reakcí.

Příkladem „chytré“ metody může být syntéza 3¹-*O*-cinnamyl-β-cyklodextrinu⁵⁵ reakcí β-CD s cinnamylbromidem, kde bylo využito skutečnosti, že cinnamylbromid je komplexován β-CD tak, že reakční centrum cinnamylbromidu směřuje k hydroxylové skupině v poloze 3 a při reakci tudíž vzniká pouze výše uvedený derivát.

Jako příklad „zdlouhavé“ metody může být příklad syntézy 6¹-*O*-(propan-2-on-1-yl)-α-cyklodextrinu (obrázek 3.4).⁵⁶ Nejdříve je cyklodextrin perbenzylován a selektivně debenzylován⁵⁷ v poloze 6 (obrázek 3.4, krok I). Následnou substitucí

(obrázek 3.4, krok II) a celkovou debenzylací (obrázek 3.4, krok III) vznikne požadovaný monosubstituovaný derivát.



Obrázek 3.4 – Příklad „zdlouhavé“ metody při syntéze monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů.

Metoda „hrubé síly“ byla použita například při přípravě 2¹-*O*- a 3¹-*O*-benzyl-β-cyklodextrinu.⁵⁸ β-CD byl alkylován benzylbromidem a vzniklé izomery byly děleny pomocí HPLC.

Syntéza 2¹-*O*- derivátů β-CD transesterifikací divinyl butandioátu, hexandioátu nebo dekandioátu alkalickou proteasou z *Bacillus subtilis* v DMF⁵⁹ je typickou ukázkou „bio“ metody.

Pokud by existovala možnost si vybrat mezi těmito třemi metodami, každý by si jistě vybral „chytrou“ metodu pro přípravu požadovaných monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů. Avšak použití této metody není vždy možné vzhledem ke kritériům této metody a požadavkům na výsledný monosubstituovaný derivát.

Monosubstituované deriváty lze také připravit i jiným způsobem než substitucí atomu vodíku na vybrané hydroxylové skupině. Například výměnou jedné hydroxylové skupiny v poloze 6 za brom a následnou výměnou bromu za sulfanylový derivát.⁶⁰

3.2.2 Zdůvodnění cílů práce

Zatímco příprava regioselektivně substituovaných cyklodextrinů je obtížná (viz výše), modifikace monosubstituovaného cyklodextrinu je poměrně snadná. Proto by bylo výhodné nahradit hydroxylové skupiny cyklodextrinů vhodnou funkční skupinou, která by mohla být dále široce modifikovatelná. Tímto způsobem by pak bylo možno připravit téměř neomezené množství derivátů cyklodextrinů s požadovanými vlastnostmi.

Jako vhodné alkylační činidlo pro monoderivatizaci byl vzhledem ke své struktuře vybrán allylbromid a cinnamylbromid, jelikož při alkylaci dochází k substituci na uhlíku allylového typu a jelikož obě alkylační činidla obsahují nearomatickou dvojnou vazbu, kterou lze transformovat řadou způsobů.^{55,61–66}

Příprava vhodných monosubstituovaných derivátů β -cyklodextrinu již byla publikována.^{55,67–69} Pro α -CD byla publikována kompletní řada těchto derivátů^{67,70} (avšak některé v nízkých výtěžcích). Pro γ -CD nebyla zatím kompletní řada vhodných monosubstituovaných derivátů připravena.

V dalších odstavcích budou vzhledem ke snaze připravit allyl či cinnamyl deriváty cyklodextrinu popisovány hlavně deriváty allylového typu.

3.2.3 Metody přípravy 2¹-O-derivátů

Na sekundárním okraji cyklodextrinu je dvojnásobný počet hydroxylových skupin a vodíkové vazby mezi těmito skupinami v polohách 2 a 3 je činí méně pohyblivějšími ve srovnání s hydroxylovými skupinami na primárním okraji cyklodextrinu. Tyto faktory jsou příčinou menší reaktivity a obtížnější modifikace sekundárního okraje na rozdíl od primárního. Při přípravě 2¹-O-derivátů je především využíváno skutečnosti, že je tato hydroxylová funkční skupina nejkyselější.

2¹-O-allyl- α -cyklodextrin⁷¹ byl připraven reakcí α -CD s allylbromidem v DMSO při teplotě 55 °C za použití LiH jako báze a LiI jako katalyzátoru reakce.⁶⁷ Výtěžek činil 24 %. Při této reakci autoři popisují také vznik 6¹-O-allyl- α -cyklodextrinu⁶⁷ (autoři zde však určili jinou pozici allylové funkční skupiny, viz výsledky a diskuze). Při opakování tohoto postupu jinými autory⁷² bylo pro 2¹-O-allyl- α -cyklodextrin dosaženo výtěžku 32 %.

Reakcí α -CD s allylbromidem v DMF za použití NaOH jako báze a následnou peracetylací byl připraven v rámci mé diplomové práce⁷⁰ per-*O*-acetyl-2¹-*O*-allyl- α -cyklodextrin ve výtěžku 6 %. Reakcí α -CD s allylbromidem ve vodě za použití 5 ekv. NaOH jako báze a následnou peracetylací byl tentýž derivát připraven ve výtěžku 8 %.⁷⁰

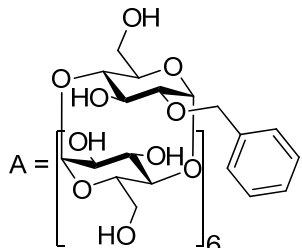
Reakcí α -CD s cinnamylbromidem v DMF za použití NaOH jako báze a následnou peracetylací byl připraven v rámci mé diplomové práce⁷⁰ per-*O*-acetyl-2¹-*O*-cinnamyl- α -cyklodextrin ve výtěžku 5 %. Reakcí α -CD s cinnamylbromidem ve vodě za použití 5 ekv. NaOH jako báze a následnou peracetylací byl tentýž derivát připraven rovněž ve výtěžku 5 %.⁷⁰

Různé 2¹-*O*- substituované benzylové a naftylmethylové deriváty β -CD byly připraveny pyrolýzou komplexů cyklodextrinů s aromatickými diazosloučeninami inzercí karbenu do hydroxylové skupiny.⁷³ Avšak tyto deriváty vznikají ve směsích ve výtěžcích kolem 5 % a tyto směsi monosubstituovaných derivátů jsou obtížně separovatelné i pomocí HPLC.

Masurier et al.⁷⁴ připravil různé benzylové 2¹-*O*- deriváty β -CD ve výtěžcích až 31 % reakcí příslušného alkylačního činidla s β -CD v DMF za použití NaH jako báze. Masurier et al.⁷⁵ též studoval závislost polohy substituentu na použité bázi a rozpouštědlu při reakci benzylbromidu s β -CD (tabulka 3.2). Dále potom připravil reakcí různě substituovaných benzylbromidů s β -CD v DMSO za použití EtONa jako báze příslušné 2¹-*O*- deriváty ve výtěžcích 15–32 %.

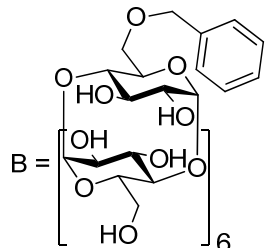
Tabulka 3.2 – Benzylace β -CD za různých podmínek.⁷⁵

Rozpouštědlo		Báze				
		NaH	NaOH	EtONa	NaNH ₂	LDA
DMF	Produkt	směs A + B	bez substituce	A	směs A + B	směs A + B
	Celkový výtěžek (%)	5,5	0	11	10	24
DMSO	Produkt	A	A	A	A	A
	Celkový výtěžek (%)	14	17	23	18	30



A =

2¹-O-benzyl- β -cyklodextrin



B =

6¹-O-benzyl- β -cyklodextrin

O tři roky později Masurier et al.⁵⁸ publikoval přípravu různě substituovaných 2¹-O-allyl a benzyl derivátů β -CD v DMSO za použití EtONa jako báze ve výtěžcích 13–30 %. Autoři zde též popisují selektivní přípravu 3¹-O-derivátů β -CD ve vodném roztoku NaOH za použití CuSO₄, který tvoří komplex s cyklodextrinem a způsobuje tak přednostní substituci v této poloze. Při provedení reakce s allylbromidem dochází za těchto podmínek k tvorbě 2¹-O-allyl- β -CD ve výtěžku 27 %.

Per-O-methyl-2¹-O-benzyl- β -cyklodextrin⁷⁶ byl připraven reakcí benzylbromidu s β -CD v DMSO za použití NaOH jako báze a následnou methyloací ve výtěžku 47 %.

2¹-O-allyl- β -cyklodextrin byl připraven přímou modifikací β -CD allylbromidem ve vodném roztoku NaOH (výtěžek 10 %).⁶⁸ V témže roce byl rovněž připraven 2¹-O-allyl- β -cyklodextrin reakcí β -CD s allylbromidem v suchém DMSO při teplotě 55 °C s LiH jako bází a za přítomnosti LiI (výtěžek 27 %).⁶⁷ 2¹-O-allyl- β -cyklodextrin byl též připraven reakcí β -CD s allylbromidem v DMF a bází NaH (výtěžek 4 %).⁷⁷

Le Provost et al.⁷⁸ syntetizoval různé pyridylmethylové 2¹-O-deriváty β -CD ve výtěžcích až 30 % reakcí příslušného alkylačního činidla s β -CD v DMSO za použití

NaH jako báze. Některé syntézy byly pro porovnání provedeny v mikrovlnném reaktoru nebo v ultrazvukové lázni.

Rong et al.⁷⁹ popsal přípravu 2¹-*O*-[4-(methylamino)-3-nitrobenzyl]- β -cyklodextrinu reakcí 4-(chloromethyl)-*N*-methyl-2-nitrobenzenaminu s β -CD v DMF za použití NaH jako báze ve výtěžku 35 %. 2¹-*O*-piridylmethyl- β -cyklodextrin byl připraven substitucí β -CD v DMSO za použití NaOH jako báze ve výtěžku 30 %.⁸⁰ Vzhledem k použitému postupu určení polohy substituentu⁸¹ je však diskutabilní, zda-li se jedná o polohu 2-*O*-. Přiřazení bylo provedeno pouze analogií ¹³C NMR spekter s tosyl deriváty bez změření 2D NMR. Navíc ani určení polohy v citované literatuře⁸¹ není přesvědčivé.

Tarver et al.⁸² připravil různé 2¹-*O*- deriváty γ -CD. Autoři popisují, že připravili 2¹-*O*-allyl- γ -CD, avšak v publikaci chybí informace týkající se experimentálních podmínek přípravy, výtěžku či charakterizace. Je pouze uvedena minimální čistota tohoto derivátu (70 %). Reakcí oktakis[6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)]- γ -cyklodextrinu a (3-(trimethylsilyl)ethyl)-4-(jodmethyl)-benzoátu v THF za působení NaH jako báze a následným ochráněním *tert*-butyldimethylsilylových skupin byl připraven 2¹-*O*-(4-karboxybenzyl)- γ -cyklodextrin ve výtěžku 94 %. Avšak tento produkt obsahuje 50 % 3¹-*O*-(4-karboxybenzyl)- γ -cyklodextrinu a navíc autoři uvádějí 75% čistotu této směsi. 2¹-*O*-(3-karboxybenzyl)- γ -cyklodextrin byl připraven přímou alkylací γ -CD 2-(trimethylsilyl)ethyl-3-(jodomethyl)benzoátem v DMF za použití NaH jako báze. Výtěžek této reakce činil 2 % s minimálně 90% čistotou.

3.2.4 Metody přípravy 3¹-*O*-derivátů

Substituce v poloze 3 na cyklodextrinu je nejobtížnější vzhledem k vyšší reaktivitě hydroxylových skupin jak v polohách 2-*O*- tak 6-*O*-. V minulém století vedl nejběžnější způsob přípravy monosubstituovaných 3-*O*- derivátů přes syntézu *manno*-2¹,3¹-epoxycyklodextrinu. Následným otevřením epoxidového kruhu vzniká monosubstituovaný 3-*O*- derivát cyklodextrinu, který ale má místo jedné glukosové jednotky derivát altrósy v ¹C₄ konformaci.⁵⁴ Od té doby došlo k významnému pokroku a v současné době jsou již dostupné metody pro přípravu některých 3-*O*-derivátů cyklodextrinů. Avšak vzhledem k jejich obtížnější syntéze je jejich počet ve srovnání s monosubstituovanými 2-*O*- a 6-*O*- deriváty cyklodextrinů řádově nižší.

Reakcí α -CD s allylbromidem v DMF za použití NaOH jako báze a následnou peracetylací byl připraven v rámci mé diplomové práce⁷⁰ per-*O*-acetyl-3¹-*O*-allyl- α -cyklodextrin ve výtěžku 2 %. Reakcí α -CD s allylbromidem ve vodě za použití 5 ekv. NaOH jako báze a následnou peracetylací byl tentýž derivát připraven ve výtěžku 3 %.⁷⁰ Reakcí α -CD s cinnamylbromidem v DMF za použití NaOH jako báze a následnou peracetylací byl připraven v rámci mé diplomové práce⁷⁰ per-*O*-acetyl-3¹-*O*-cinnamyl- α -cyklodextrin ve výtěžku 3 %. Reakcí α -CD s cinnamylbromidem ve vodě za použití 5 ekv. NaOH jako báze a následnou peracetylací byl tentýž derivát připraven ve výtěžku 7 %.⁷⁰

Stejně jako 2¹-*O*- substituované benzylové a naftylmethylové deriváty β -CD se dají připravit i 3¹-*O*- deriváty pyrolýzou komplexů cyklodextrinů s aromatickými diazosloučeninami inzerací karbenu do hydroxylové skupiny.⁷³

Další možností substituce je reakce allylbromidu s β -CD ve vodném roztoku NaOH. Po oddělení cyklodextrinu a vícesubstituovaných derivátů je směs monoderivátů peracetylována a per-*O*-acetyl-3¹-*O*-allyl- β -cyklodextrin je oddělen chromatografií (výtěžek 2 %).⁶⁴

Jak již bylo popsáno na příkladu „chytré“ metody pro syntézu monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů, 3¹-*O*-cinnamyl- β -cyklodextrin byl připraven regioselektivní reakcí β -CD s cinnamylbromidem ve směsi voda/ACN za použití NaOH jako báze ve výtěžku 32 %.⁵⁵ Tím bylo dosaženo významného pokroku při přípravě 3¹-*O*- substituovaných derivátů.

Masurier et al.⁵⁸ publikoval selektivní přípravu 3¹-*O*-benzyl- β -cyklodextrinu a 3¹-*O*-(3-bromoprop-1-en)- β -cyklodextrinu ve výtěžku 38 %. Reakce probíhá ve vodném roztoku NaOH za použití CuSO₄, který tvoří komplex s cyklodextrinem a způsobuje tak přednostní substituci v této poloze. Touto metodou byl připraven i 3¹-*O*-(4-brombenzyl)- β -cyklodextrin (výtěžek 42 %), avšak pro tento derivát již není reakce regioselektivní.

Reakcí heptakis[6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)]- β -cyklodextrinu s 4-(chlor-methyl)-*N*-methyl-2-nitrobenzenaminem v lutidinu, který sloužil zároveň jako báze i jako rozpouštědlo, a následným odchráněním *tert*-butyldimethylsilylových skupin byl připraven 3¹-*O*-[4-(methylamino)-3-nitrobenzyl]- β -cyklodextrin ve výtěžku 20 %

(výtěžek nezahrnuje přípravu heptakis[6-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)]- β -cyklodextrinu).⁸³

Od γ -CD zatím nebyl žádný monosubstituovaný 3-*O*- derivát allylového typu publikován.

3.2.5 Metody přípravy 6¹-*O*-derivátů

Nejrozšířenější přípravou derivátů β -cyklodextrinů monosubstituovaných v poloze 6 je syntéza 6¹-tosylcyklodextrinů. Tyto deriváty jsou syntetizovány reakcí cyklodextrinu s tosylchloridem,⁸⁴ tosylnhydridem⁸⁵ nebo tosyylimidazolem⁸⁶ ve vodném roztoku NaOH nebo v pyridinu. Při těchto reakcích dochází pouze k substituci do polohy 6 a jedinými vedlejšími produkty této reakce jsou vícenásobně tosylované cyklodextriny. U těchto reakcí je dosahováno výtěžků až kolem 50 %. Tosylcyklodextriny však není možné převést na etherové deriváty jelikož nukleofily (alkoxidové ionty) v tomto případě fungují jako silné báze, které odtrhnou proton z hydroxylové skupiny v poloze 3 a způsobí tak vznik 3,6-anhydro sloučeniny s inverzí kruhu glukosové jednotky.⁵⁴

Pro přípravu etherových 6-*O*- derivátů je od roku 2000 dostupná metoda selektivní monodebenzylace⁵⁷ perbenzylovaných α -, β - i γ -CD – viz příklad „zdlouhavé“ metody (obrázek 3.4).

Po krátké exkurzi za deriváty neallylového typu se vraťme zpět k derivátům allylovým. 6¹-*O*-allyl- α -cyklodextrin byl připraven Hanessianem et al.,⁶⁷ avšak jak je ukázáno ve kapitole 4.1 této disertační práce, tento derivát publikovanou metodou nevzniká.

Reakcí α -CD s allylbromidem ve vodě za použití 30 ekv. NaOH jako báze a následnou peracetylací byl připraven v rámci mé diplomové práce⁷⁰ per-*O*-acetyl-6¹-*O*-allyl- α -cyklodextrin ve výtěžku 13 %.

Tian et al.⁸⁷ publikoval přípravu 6¹-*O*-(4-methylamino-3-nitrobenzyl)- α -cyklodextrinu reakcí α -CD s 4-methylamino-3-nitrobenzylchloridem v 2,6-lutidinu, který sloužil zároveň jako báze i jako rozpouštědlo. Výtěžek reakce činil 34 %. Na stejném principu je založena syntéza 6¹-*O*-(pyren-1-ylmethyl)- α -cyklodextrinu, který byl připraven ve výtěžku 30 %.⁸⁸

O rok později titíž autoři publikovali podobnou syntézu 6¹-*O*-(anthracen-9-ylmethyl)-β-cyklohextrinu ve výtěžku 25 % s tím rozdílem, že k 2,6-lutidinu bylo přidáno ještě stejné množství DMF.⁸⁹

Reakcí β-CD s allylbromidem ve vodném roztoku NaOH a následnou peracetylací byl připraven per-*O*-acetyl-6¹-*O*-allyl-β-cyklohextrin ve výtěžku 6 %.⁵⁵

Masurier et al.⁷⁵ studoval závislost polohy substituentu na použité bázi a rozpouštědlu při reakci benzylbromidu s β-CD (tabulka 3.2, viz výše). 6¹-*O*-benzyl-β-cyklohextrin při této studii nebyl izolován čistý.

6¹-*O*-(4-kyanobenzyl)-β-cyklohextrin byl připraven reakcí β-CD s *p*-kyanobenzylbromidem v koncentrovaném roztoku NaOH ve vodě ve výtěžku 89 %.⁹⁰ Tento výtěžek však nejspíše neodpovídá realitě vzhledem k použitému postupu čištění reakční směsi – vysrážení acetonem.

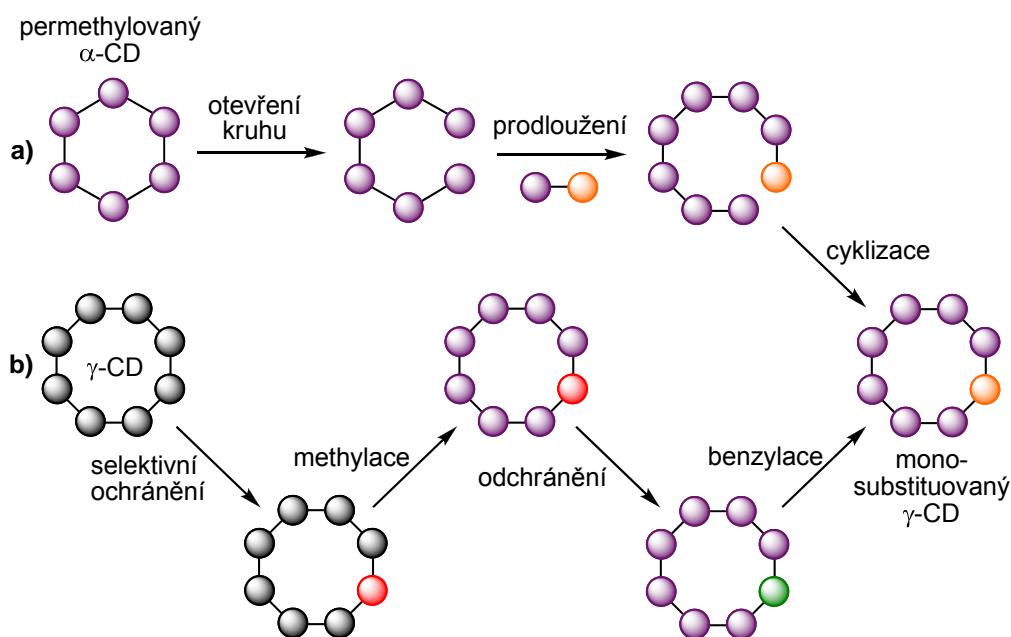
Ochráněním β-CD *tert*-butyldimethylsilylovými skupinami na sekundárním okraji, monosubstitucí 4-methylamino-3-nitrobenzylchloridem v 2,6-lutidinu a následným odchráněním *tert*-butyldimethylsilylových skupin vznikl 6¹-*O*-(4-methylamino-3-nitrobenzyl)-β-cyklohextrin ve výtěžku 24 %.⁸⁷

Přípravy různých permethylovaných 6¹-*O*- substituovaných β-CD vychází z permethylovaného β-CD s jednou volnou hydroxylovou skupinou. Jeho syntéza vychází z β-CD, který je nejdříve selektivně ochráněn *tert*-butyldimethylsilylovou skupinou v poloze 6. Následnou permethylací a odchráněním *tert*-butyldimethylsilylové skupiny je připraven permethylovaný β-CD s jednou volnou hydroxylovou skupinou ve výtěžku 43 %.⁹¹ Jednoduchou alkylací tohoto derivátu lze získat různé permethylované monosubstituované deriváty β-CD ve výtěžcích 33–75 %.^{92–95}

Stejně jako 2¹-*O*- a 3¹-*O*- substituované benzylové a naftylmethyllové deriváty β-CD se dají připravit i 6¹-*O*- deriváty pyrolýzou komplexů cyklohextrinů s aromatickými diazosloučeninami inzercí karbenu do hydroxylové skupiny.⁷³

Nepřímá příprava per-*O*-methyl-6¹-*O*-benzyl-γ-cyklohextrinu⁹⁶ je zajímavá ze syntetického hlediska. Prakticky však uplatnění zřejmě nenalezne. Nejdříve je rozpojen kruh permethylovaného α-cyklohextrinu hydrolýzou jedné α(1→4) glykosidické vazby. Po prodloužení vzniklého lineárního hexasacharidu o derivát

maltosy obsahující 6-*O*-benzylovou skupinu je oktasacharid cyklizován za vzniku per-*O*-methyl-6¹-*O*-benzyl- γ -cyklodextrinu ve výtěžku 2 % (obrázek 3.5a). Větší šanci na uplatnění má přímá metoda, kdy je γ -CD nejdříve selektivně ochráněn *tert*-butyldimethylsilylovou skupinou. Následnou permethylací, ochráněním *tert*-butyldimethylsilylové skupiny a benzylací uvolněné hydroxylové skupiny byl připraven per-*O*-methyl-6¹-*O*-benzyl- γ -cyklodextrin ve výtěžku 12 % (obrázek 3.5b).



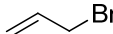
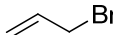
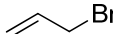
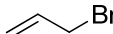
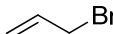
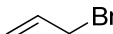
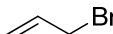
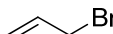
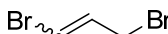
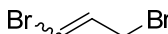
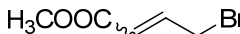
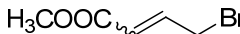
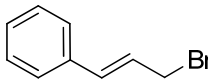
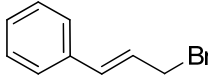
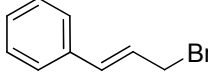
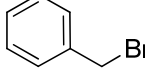
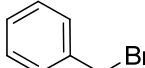
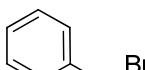
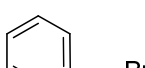
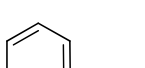
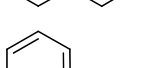
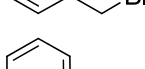
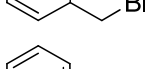
Obrázek 3.5 – Syntéza per-*O*-methyl-6¹-*O*-benzyl- γ -cyklodextrinu: a) nepřímou a b) přímou metodou.

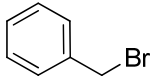
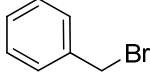
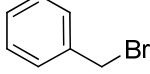
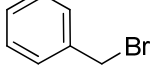
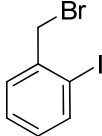
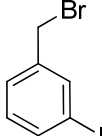
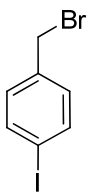
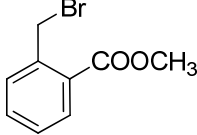
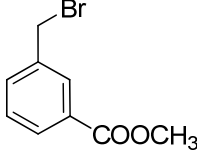
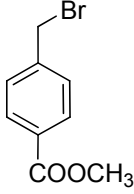
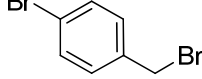
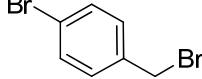
3.2.6 Příprava monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů

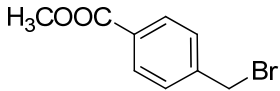
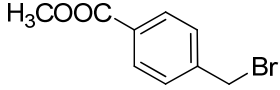
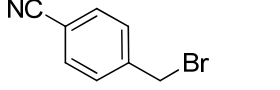
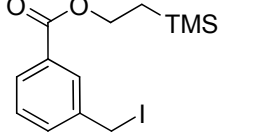
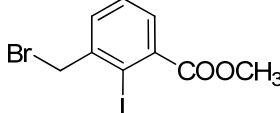
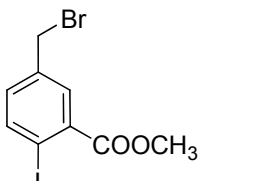
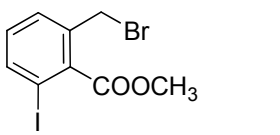
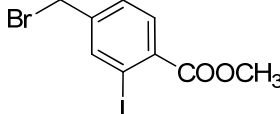
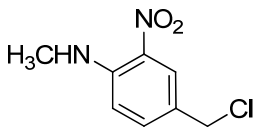
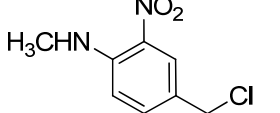
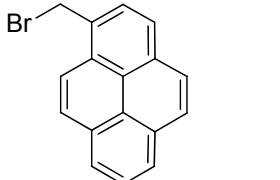
V tabulce 3.3 jsou shrnuty výtěžky jednotlivých 2-*O*-, 3-*O*- a 6-*O*-monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů při přímých alkylačních reakcích v závislosti na podmínkách reakce. Reakce jsou seřazeny podle použitého alkylačního činidla a dále podle rozpouštědla a báze.

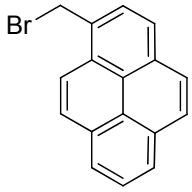
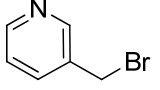
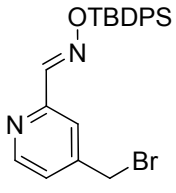
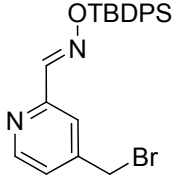
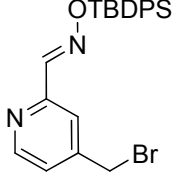
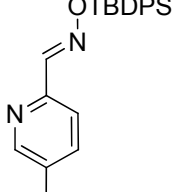
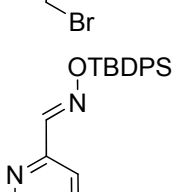
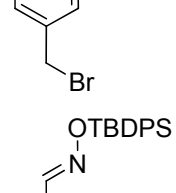
Tabulka 3.3 – Výtěžky jednotlivých 2-*O*-, 3-*O*- a 6-*O*-monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů.

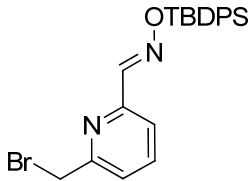
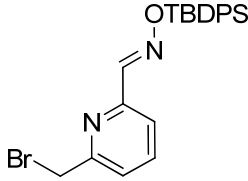
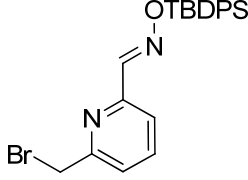
CD	Činidlo	Podmínky reakce	Výtěžek (%)		
			2 ¹ - <i>O</i> -	3 ¹ - <i>O</i> -	6 ¹ - <i>O</i> -
α -CD		DMF, NaOH ⁷⁰	6	2	---
α -CD		DMSO, LiH, LiI ⁶⁷	24	---	6
α -CD		DMSO, LiH, LiI ⁷²	32	---	---
α -CD		H ₂ O, 5 ekv. NaOH ⁷⁰	8	3	---

CD	Činidlo	Podmínky reakce	Výtěžek (%)		
			2 ¹ -O-	3 ¹ -O-	6 ¹ -O-
α-CD		H ₂ O, 30 ekv. NaOH ⁷⁰	---	---	13
β-CD		DMF, NaH ⁷⁷	4	---	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁵⁸	25	---	---
β-CD		DMSO, LiH, LiI ⁶⁷	27	---	---
β-CD		H ₂ O, NaOH ⁶⁸	10	---	---
β-CD		H ₂ O, NaOH ⁶⁴	---	2	---
β-CD		H ₂ O, NaOH ⁵⁵	---	---	6
β-CD		H ₂ O, NaOH, CuSO ₄ (lit. ⁵⁸)	27	---	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁵⁸	30	---	---
β-CD		H ₂ O, NaOH, CuSO ₄ (lit. ⁵⁸)	---	38	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁵⁸	13	---	---
β-CD		H ₂ O, NaOH, CuSO ₄ (lit. ⁵⁸)	---	---	---
α-CD		DMF, NaOH ⁷⁰	5	3	---
α-CD		H ₂ O, 5 ekv. NaOH ⁷⁰	5	7	---
β-CD		H ₂ O, ACN, NaOH ⁵⁵	---	32	---
β-CD		DMF, NaH ⁷⁵	6 ^a	---	6 ^a
β-CD		DMF, NaOH ⁷⁵	---	---	---
β-CD		DMF, EtONa ⁷⁵	11	---	---
β-CD		DMF, NaNH ₂ (lit. ⁷⁵)	10 ^a	---	10 ^a
β-CD		DMF, LDA ⁷⁵	24 ^a	---	24 ^a
β-CD		DMSO, NaH ⁷⁵	14	---	---
β-CD		DMSO, NaOH ⁷⁵	17	---	---
β-CD		DMSO, NaOH ⁷⁶	47	---	---

CD	Činidlo	Podmínky reakce	Výtěžek (%)		
			2 ¹ -O-	3 ¹ -O-	6 ¹ -O-
β-CD		DMSO, EtONa ⁷⁵	23	---	---
β-CD		DMSO, NaNH ₂ (lit. ⁷⁵)	18	---	---
β-CD		DMSO, LDA ⁷⁵	30	---	---
β-CD		H ₂ O, NaOH, CuSO ₄ (lit. ⁵⁸)	---	38	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁷⁵	19	---	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁷⁵	16	---	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁷⁵	32	---	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁷⁵	18	---	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁷⁵	15	---	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁷⁵	20	---	---
β-CD		DMSO, EtONa ⁵⁸	19	8	---
β-CD		H ₂ O, NaOH, CuSO ₄ (lit. ⁵⁸)	20	42	---

CD	Činidlo	Podmínky reakce	Výtěžek (%)		
			2 ¹ -O-	3 ¹ -O-	6 ¹ -O-
β-CD		DMSO, EtONa ⁵⁸	20	---	---
β-CD		H ₂ O, NaOH, CuSO ₄ (lit. ⁵⁸)	< 1	< 1	---
β-CD		H ₂ O, NaOH ⁹⁰	---	---	89
β-CD		DMF, NaH ⁸²	2	---	---
β-CD		DMF, NaH ⁷⁴	18	---	---
β-CD		DMF, NaH ⁷⁴	---	---	---
β-CD		DMF, NaH ⁷⁴	16	---	---
β-CD		DMF, NaH ⁷⁴	31	---	---
α-CD		2,6-lutidin ⁸⁷	---	---	34
β-CD		DMF, NaH ⁷⁹	35	---	---
α-CD		DMF, 2,6-lutidin ⁸⁹	---	---	25

CD	Činidlo	Podmínky reakce	Výtěžek (%)		
			2 ¹ -O-	3 ¹ -O-	6 ¹ -O-
α-CD		2,6-lutidin ⁸⁸	---	---	30
β-CD		DMSO, NaOH ⁸⁰	30	---	---
β-CD		DMSO, NaH ⁷⁸	5	---	---
β-CD		DMSO, NaH, ultrazvuk ⁷⁸	14	---	---
β-CD		DMSO, NaH, MW ⁷⁸	14	---	---
β-CD		DMSO, NaH ⁷⁸	29	---	---
β-CD		DMSO, NaH, ultrazvuk ⁷⁸	16	---	---
β-CD		DMSO, NaH, MW ⁷⁸	25	---	---

CD	Činidlo	Podmínky reakce	Výtěžek (%)		
			2 ¹ -O-	3 ¹ -O-	6 ¹ -O-
β-CD		DMSO, NaH ⁷⁸	18	---	---
β-CD		DMSO, NaH, ultrazvuk ⁷⁸	30	---	---
β-CD		DMSO, NaH, MW ⁷⁸	30	---	---

--- – Výtěžek není uveden nebo tento derivát nevzniká.

^a – Výtěžek pro směs několika monosubstituovaných derivátů.

3.2.7 Příprava formylmethyl a karboxymethyl derivátů

Monosubstituované formylmethyl deriváty cyklodextrinů jsou většinou připravovány ozonolýzou dvojně vazby substituentu allylového typu. Monosubstituované karboxymethyl deriváty cyklodextrinů jsou většinou připravovány oxidací formylmethylové skupiny nebo přímou oxidací substituentu allylového typu. Méně častěji jsou karboxymethyl deriváty připravovány přímou alkyací – například jodoctanem sodným.⁹⁷

Per-*O*-methyl-2¹-*O*-formylmethyl-β-cyklodextrin byl připraven ozonolýzou per-*O*-methyl-2¹-*O*-allyl-β-cyklodextrinu ve výtěžku 80 %.⁹⁸ Následnou oxidací tohoto aldehydu chloritanem sodným byl připraven per-*O*-methyl-2¹-*O*-karboxymethyl-β-cyklodextrin ve výtěžku 50 %.⁹⁹

Per-*O*-acetyl-2¹-*O*-, 3¹-*O*- a 6¹-*O*-formylmethyl-α-cyklodextriny byly připraveny v rámci mé diplomové práce ozonolýzou příslušných allyl nebo cinnamyl derivátů ve výtěžcích 70–82 %.⁷⁰

Per-*O*-acetyl-2¹-*O*-karboxymethyl-α-cyklodextrin byl připraven ozonolýzou per-*O*-acetyl-2¹-*O*-allyl-α-cyklodextrinu a následnou oxidací vzniklého aldehydu pomocí chloritanu sodného ve výtěžku 75 %.⁶⁷ U produktu však nejsou uvedena

žádná spektrální data. Následnou Zemplénovou deacetylací byl připraven 2¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrin ve výtěžku 88 %.⁶⁷

3¹-*O*- a 6¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextriny jsou zmíněny pouze v nárocích některých patentů.^{100–103}

Per-*O*-acetyl-2¹-*O*-, 3¹-*O*- a 6¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextriny byly připraveny v rámci mé diplomové práce oxidací příslušných aldehydů Jonesovým činidlem ve výtěžcích 82–87 %.⁷⁰

Per-*O*-acetyl-3¹-*O*-karboxymethyl- β -cyklodextrin byl připraven oxidací per-*O*-acetyl-3¹-*O*-cinnamyl- β -cyklodextrinu jodistanem sodným za katalýzy chloridem ruthenitým ve výtěžku 85 %.⁵⁵ Stejnou reakcí byl připraven i per-*O*-acetyl-6¹-*O*-karboxymethyl- β -cyklodextrin z per-*O*-acetyl-6¹-*O*-allyl- β -cyklodextrinu ve výtěžku 82 %.⁵⁵ Následnou Zemplénovou deacetylací těchto derivátů byly připraveny 3¹-*O*-karboxymethyl- β -cyklodextrin a 6¹-*O*-karboxymethyl- β -cyklodextrin ve výtěžcích 96 %, respektive 97 %.⁵⁵

3.3 Fluorované deriváty cyklodextrinů

Amfifilní deriváty cyklodextrinů mohou ve vodných roztocích tvořit různé supramolekulární struktury, jako jsou například monovrstvy, micely, dvojvrstvy, vesikuly nebo kapalně-krystalické nanočástice.¹⁰⁴ První amfifilní deriváty cyklodextrinů byly připraveny Kawabatou et al.¹⁰⁵ v roce 1986. Primární okraj β -CD byl substituován hydrofobními alkylthiooxo skupinami různé délky. Od té doby jsou amfifilní deriváty cyklodextrinů syntetizovány za účelem vytváření různých supramolekulárních útvarů. Tyto útvary jsou tvořeny z molekul, které již samy mají schopnost inkudovat do své kavity molekuly hostů a otevírají tak novou dimenzi aplikací v supramolekulární chemii.

Amfifilní cyklodextriny lze rozdělit do dvou kategorií. První kategorii tvoří amfifilní deriváty cyklodextrinů, kde jsou nepolární substituenty kovalentně vázány na cyklodextrinový skelet.¹⁰⁴ Druhou kategorii tvoří inkluzní komplexy cyklodextrinu s hostem obsahujícím dlouhý nepolární řetězec.^{106–108} Celý komplex se pak chová jako sloučenina z první kategorie. Amfifilní deriváty cyklodextrinů z první kategorie dále můžeme rozdělit na takové, které obsahují buď uhlovodíkové, nebo fluorované nepolární řetězce.

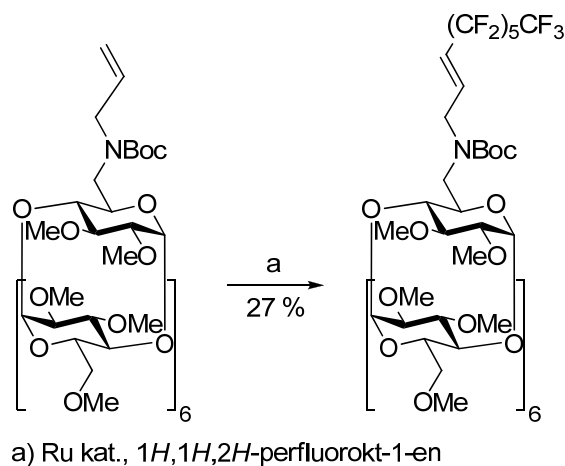
Organické amfifilní molekuly obsahující fluor jsou zajímavé z hlediska jejich možného využití v biomedicinském výzkumu.^{109,110} Amfifilní molekuly s perfluorovanými postranními řetězci jsou často schopny ve vodných roztocích tvořit micely a vesikuly, které jsou více stabilní a méně prostupné než jejich nefluorovaná (uhlovodíková) analoga.^{111,112} Jedním typem těchto molekul mohou být právě fluorované amfifilní cyklodextriny, které jsou zajímavé z hlediska farmaceutických aplikací.^{113–115}

3.3.1 Příprava fluorovaných derivátů cyklodextrinů

Fluorované deriváty cyklodextrinů byly připraveny různými způsoby. Jednou možností je výměna hydroxylových skupin na CD v poloze 6 za fluor, což bylo provedeno pro β -CD.¹¹⁶ Dalším způsobem je vytvoření esterové vazby CD s karboxylovou kyselinou obsahující fluorovaný řetězec, což bylo provedeno u γ -CD.¹¹⁷ Nejčastějším způsobem zavedení fluorovaného řetězce do molekuly cyklodextrinu je záměna hydroxylových skupin v poloze 6 za fluorované sulfanyl deriváty.

Takto byly připraveny fluorované deriváty persubstituované v poloze 6 z per-6-jodo derivátů α - a β -CD^{118–121} nebo z per-6-chloro derivátu.¹²² Fluorované deriváty di- a tetrasubstituované v polohách 6 byly připraveny pomocí selektivní debenzylace⁵⁷ následované výměnou hydroxylové skupiny za sulfanylový derivát.^{119,123} Fluorovaný 6¹-O- derivát β -CD byl připraven z 6¹-O-tosyl- β -cyklodextrinu.¹¹⁹

Jiným způsobem připojování perfluoralkylovaného řetězce na různé substráty je zkřížená metathese dvou alkenů.^{124,125} Tento přístup byl použit pro syntézu monoperfluoralkylovaného β -cyklodextrinu (obrázek 3.6).¹²⁶ Kotora et al. však ukázal, že perfluoralkylace založená na zkřížené metathesi koncové dvojně vazby (na alkyly, arylu, metalocenu, sacharidu, terpenoidu atd.) je mnohem snazší za použití perfluoralkylpropenů namísto perfluoralkylethenů.^{127–129}



Obrázek 3.6 – Použití zkřížené metathese pro přípravu fluorovaného derivátu β -CD.

Monosubstituované amfifilní cyklodextriny, kde je fluorovaný řetězec na cyklodextrinu připojen etherovou vazbu, zatím nebyly připraveny.

3.3.2 Agregační vlastnosti amfifilních derivátů cyklodextrinů ve vodných roztocích

Tvorba a velikost nanočástic vzniklých ve vodných roztocích z amfifilních derivátů cyklodextrinů je většinou měřena DLS, PCS, SEM nebo cryo-TEM.^{120,130}

V literatuře je známo pouze několik případů zaznamenání velikosti agregátů monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů. Silva et al.¹³¹ připravil koloidní částice o velikosti 49 nm a Zhang et al.¹⁰⁷ připravil vesikuly s hydrodynamickým poloměrem 107 nm. Jiné vícesubstituované amfifilní deriváty cyklodextrinů tvoří ve vodě agregáty o velikosti desítek až několika stovek nanometrů.^{118,130}

3.4 Enantiomerní separace pomocí kapilární elektroforézy za použití cyklodextrinů a jejich derivátů

Biologická aktivita molekul je dána nejen jejich strukturou, ale také jejich konfigurací. Optická čistota těchto molekul je důležitá ve vědě, výzkumu i v praktických aplikacích, jelikož jednotlivé stereoizomery téže látky mohou mít v biologických systémech rozdílné vlastnosti. Z tohoto důvodu vyvstala potřeba mít čisté stereoizomery, což vyústilo v rozvoj asymetrické syntézy na straně jedné a pokrok v analýze stereoizomerů na straně druhé. GC a HPLC¹³² jsou jedny z nejrozšířenějších metod vhodných pro tuto analýzu. Avšak v posledních letech začala být populární kapilární elektroforéza zejména díky její efektivitě, rychlé

analýze, potřebě pouze malých množství analytu a chirálního selektoru a flexibilitě ve vyvíjení nových metod.

Cyklodextriny a jejich deriváty jsou nejpoužívanějšími chirálními selektory v CE.^{13,133–136} Derivatizace cyklodextrinů se neprovádí pouze za účelem zlepšení chirální separace, ale často také pro zvýšení rozpustnosti cyklodextrinových derivátů ve vodných roztocích, které jsou v CE nejpoužívanější. Různá velikost kavit cyklodextrinů od α - přes β - až γ -CD je další výhodou při separaci chirálních sloučenin s různou velikostí a tvarem. Jak již bylo zmíněno výše, nemodifikované cyklodextriny mohou být substituovány na třech různých hydroxylových skupinách (popřípadě atomech uhlíku). Podle typu cyklodextrinu lze také dosáhnout různého stupně substituce.

Syntéza jednotlivých čistých izomerů je obtížná, a proto je většina měření s cyklodextriny jako chirálními selektory prováděna se složitými směsmi jejich izomerů bez toho, aby tyto směsi byly analyzovány za účelem zjištění zastoupení jednotlivých izomerů. Většinou se jako charakterizace těchto derivátů používá pouze DS. Současně používané syntetické postupy pro syntézu derivátů cyklodextrinů mohou vést k dobré opakovatelnosti v průměrném DS, ale nemohou zajistit dostatečnou opakovatelnost ohledně relativního zastoupení jednotlivých regioizomerů.

Schmitt et al.¹³⁷ zkoumal separační schopnosti směsí izomerů derivátů CD s podobným DS a podobným profilem zastoupení jednotlivých izomerů a došel k závěru, že i malé změny mezi jednotlivými šaržemi mohou zapříčinit podstatné rozdíly v separačních schopnostech.

Aplikace těchto složitých směsí izomerů cyklodextrinových derivátů v kapilární elektroforéze může vést k požadované enantioseparaci, ale opakovatelnost této separace za použití jiné šarže chirálního selektoru je velmi diskutabilní. Dále je za použití směsných derivátů nedefinovaného zastoupení nemožné provádět studie zabývající se mechanismem chirálního rozpoznávání. Pokud bychom tedy chtěli porozumět mechanismu chirálního rozpoznávání, je potřeba zajistit dobrou reprodukovatelnost separačního postupu, což lze zajistit použitím dobře definovaných chirálních selektorů, které nejsou v ideálním případě jejich směsí, ale pouze jednou látkou.

Experimentálně bylo pro deriváty β -CD potvrzeno, že rozdíly v DS^{138,139} a přesné pozici substituentů na cyklodextrinovém skeletu¹⁴⁰ hrají důležitou roli při chirálních separacích pomocí CE.

3.4.1 Použití karboxymethyl derivátů cyklodextrinů v CE

Karboxymethyl deriváty α -, β -, a γ -cyklodextrinů reprezentují skupiny negativně nabitých derivátů cyklodextrinů, které byly úspěšně použity v CE. Konkrétně směsi karboxymethyl derivátů α -cyklodextrinu byly použity pro separace disopyramidu,¹⁴¹ dipeptidů a tripeptidů,¹⁴² metoprololu,¹⁴³ tokainidu,¹⁴⁴ antimalarik,¹⁴⁵ *cis*- β -laktamových derivátů¹⁴⁶ a vinka-alkaloidů.¹⁴⁷ Tyto práce jsou založeny na spolupráci vědeckých skupin s Cyclolab Ltd. (Maďarsko), který vyrábí směsi náhodně karboxymethylovaných α -cyklodextrinů s DS 2–3.

Ačkoliv Vigh et al.^{148–152} připravil několik čistých persubstituovaných izomerů cyklodextrinových derivátů a provedl s nimi separace pomocí kapilární elektroforézy, neprovedl systematickou studii o závislosti polohy substituentu na cyklodextrinovém skeletu na separaci analytů. V odborné literatuře zatím nebyla pro α -, β -, ani γ -cyklodextrin publikována kompletní studie o vlivu jednotlivých (2-*O*-, 3-*O*- a 6-*O*-) monosubstituovaných regioisomerů na chirální separace pomocí CE.

4. Výsledky a diskuze

4.1 Monosubstituované deriváty cyklodextrinů

Jako první byly připraveny 2¹-*O*-, 3¹-*O*-, 6¹-*O*-allyl a cinnamyl α -cyklodextriny (obrázek 4.1).¹⁵³ Jelikož sloupcová chromatografie na silikagelu (při různých poměrech elučních směsí *n*-PrOH/voda/vodný roztok amoniaku, chloroform/MeOH/voda, ACN/voda) nebo na reverzním silikagelu (při různých poměrech eluční směsi MeOH/voda) nevedla k separaci jednotlivých 2¹-*O*-, 3¹-*O*- a 6¹-*O*-allyl- α -cyklodextrinů (**1a–1c**) byla směs mono-*O*-allyl derivátů peracetylována a jednotlivé izomery separovány ve formě peracetátů **3a–3c**. Peracetylace hydroxylových skupin má ještě dvě výhody – signály NMR spekter se snadněji interpretují a acetylované hydroxylové skupiny nepodléhají vedlejším reakcím během oxidace dvojné vazby.

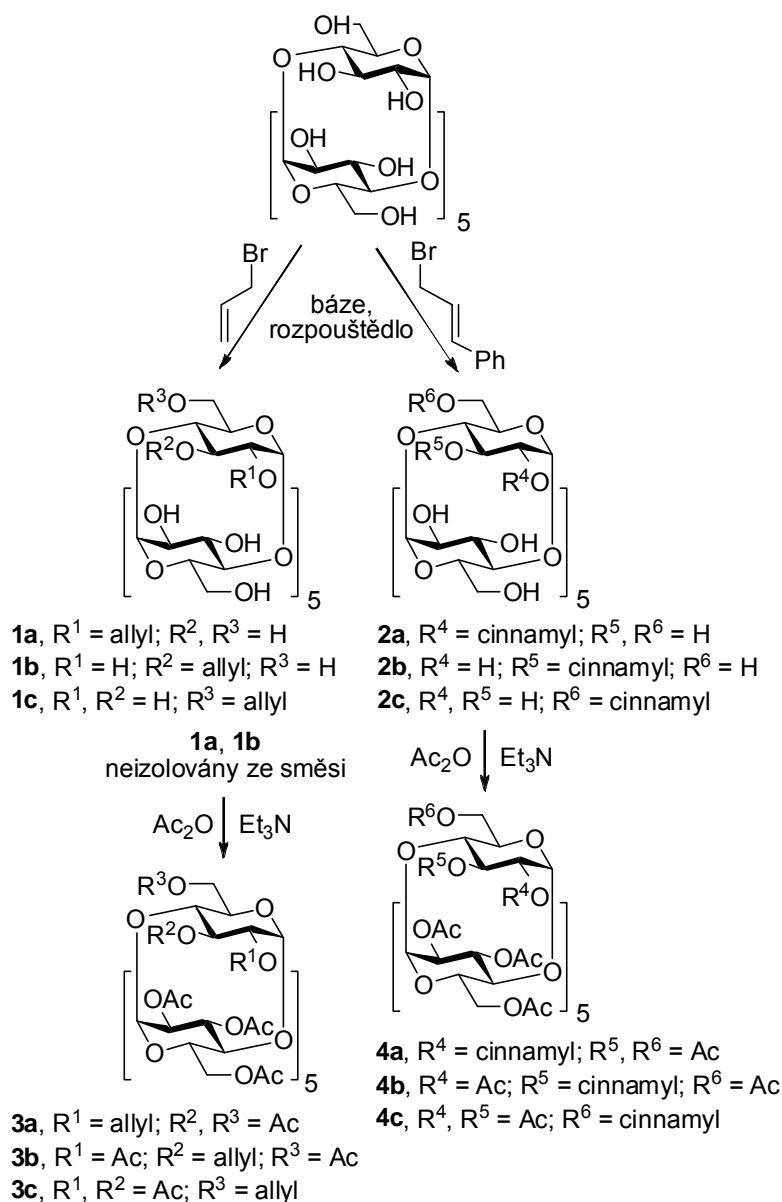
V kapitolách 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5 a 3.2.6 byly shrnuty podmínky alkyací pro přípravu jednotlivých cyklodextrinových monosubstituovaných derivátů allylového typu. Vybrané postupy byly použity pro přípravu mono-*O*-allyl a cinnamyl derivátů α -cyklodextrinu (tabulka 4.1). Výtěžky jsou uvedeny po alkyaci a acetylaci, aby mohly být porovnány allyl a cinnamyl deriváty.

Tabulka 4.1 – Výtěžky alkyací α -cyklodextrinu.

Řádek	Činidlo	Podmínky reakce	Literatura ^a	Výtěžek (%)		
				2 ¹ - <i>O</i> -	3 ¹ - <i>O</i> -	6 ¹ - <i>O</i> -
1	allBr	DMSO, 55 °C, LiH, LiI	67	27	8	---
2	allBr	DMSO, LiH, LiI	67	27	8	---
3	cinBr	DMSO, LiH, LiI	67	9	21	---
4	allBr	voda/ACN, 2 ekv. NaOH	55	17	10	---
5	cinBr	voda/ACN, 2 ekv. NaOH	55	< 1	3	---
6	allBr	voda, 25 ekv. NaOH, CuSO ₄	58	9 ^b	--- ^b	--- ^b
7	cinBr	voda, 25 ekv. NaOH, CuSO ₄	58	---	---	---
8	allBr	DMF, 2 ekv. NaOH	70,75	6	2	---
9	cinBr	DMF, 2 ekv. NaOH	70,75	5	3	---
10	allBr	voda, 5 ekv. NaOH	70,90	8	3	7
11	cinBr	voda, 5 ekv. NaOH	70,90	5	7	---
12	allBr	voda, 30 ekv. NaOH	70	---	---	13
13	cinBr	voda, 30 ekv. NaOH	70	---	---	6

^a Přesné reakční podmínky jsou popsány v uvedené literatuře.

^b Během zpracování docházelo k rozkladu vzniklých monosubstituovaných derivátů.



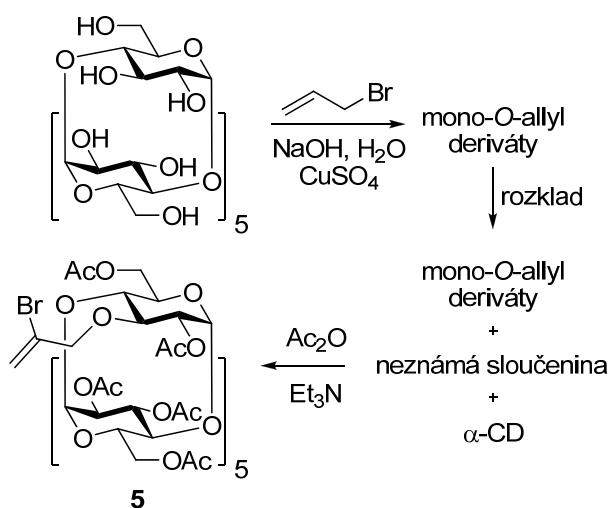
Obrázek 4.1 – Syntéza 2¹-O-, 3¹-O-, 6¹-O-allyl a cinnamyl α -cyklodextrinů.

Nejdříve byly vyzkoušeny alkylační podmínky podle Hanessian et al.⁶⁷ Jak již bylo uvedeno výše, Hanessian popsal přípravu sloučenin **1a** a **1c** ve výtěžku 24 % resp. 6 %. Námí provedená separace per-*O*-acetyl-mono-*O*-allyl derivátů α -CD a určení pozice substituentů pomocí 2D NMR technik však přinesly překvapivé výsledky. Deriváty **3a** a **3b** byly syntetizovány v podobném výtěžku, ale vznik 6¹-*O*-substituovaného α -CD nebyl zaznamenán (tabulka 4.1, řádek 1). Tato reakce byla provedena několikrát, avšak pokaždé byl výsledek stejný – jako druhý izomer vznikal vždy derivát **3b**. Vzhledem k chybějící charakterizaci Hanessianem připraveného 6¹-*O*-allyl- α -cyklodextrinu a výše uvedeným skutečnostem je

oprávněné se domnívat, že při těchto podmínkách alkylace vznikají pouze izomery **1a** a **1b**.

Hanessianovy⁶⁷ alkylační podmínky byly vyzkoušeny také bez zahřívání. Výsledky byly tytéž, a proto byl takto modifikovaný postup použit pro přípravu cinnamyl derivátů (tabulka 4.1, řádky 2 a 3). Další pokusy o přípravu regioizomerů ve vyšších výtěžcích byly neúspěšné (tabulka 4.1, řádky 4–7) vyjma přípravy 3¹-*O*-allyl derivátu **3b**, který byl připraven ve výtěžku 10 %.

Jak již bylo uvedeno výše, Masurier et al.⁵⁸ popsal postup pro alkylaci β -CD za přítomnosti CuSO₄ jako činidla s regioselektivním účinkem. Reakce prováděl v malém měřítku a produkty izoloval pomocí HPLC. Tyto podmínky jsme použili pro alkylation α -CD ve větším měřítku. Reakce byla sledována TLC, a když již nebyl patrný nárůst monosubstituovaných derivátů, byla reakce ukončena přidavkem HCl. Během odpařování roztoku na RVO směs zhnědla a na TLC byl pozorovatelný rozklad mono-*O*-allyl derivátů. Pomalý rozklad byl zaznamenán i v odparku (pevné fázi). Zamezení rozkladu pomocí vysrážení měďnatých kationtů ve formě hydroxidu nebylo úspěšné, jelikož zbytky měďnatých kationtů zůstávaly v roztoku a při odpařování opět způsobovaly rozklad. Pro odstranění zbytků iontů by bylo možné použít iontoměničovou kolonu, ale další separační kroky komplikují izolaci. Peracetylací zbývajících mono-*O*-allyl derivátů byl získán pouze 9% výtěžek 2¹-*O*-allyl derivátu **3a** (tabulka 4.1, řádek 6). Jeden z produktů rozkladu mono-*O*-allyl derivátů byl identifikován jako původní α -CD. Byl také detekován druhý rozkladný produkt, ale pokusy o jeho separaci selhaly. Tento rozkladný produkt byl identifikován až po peracetylaci jako sloučenina **5** (obrázek 4.2).

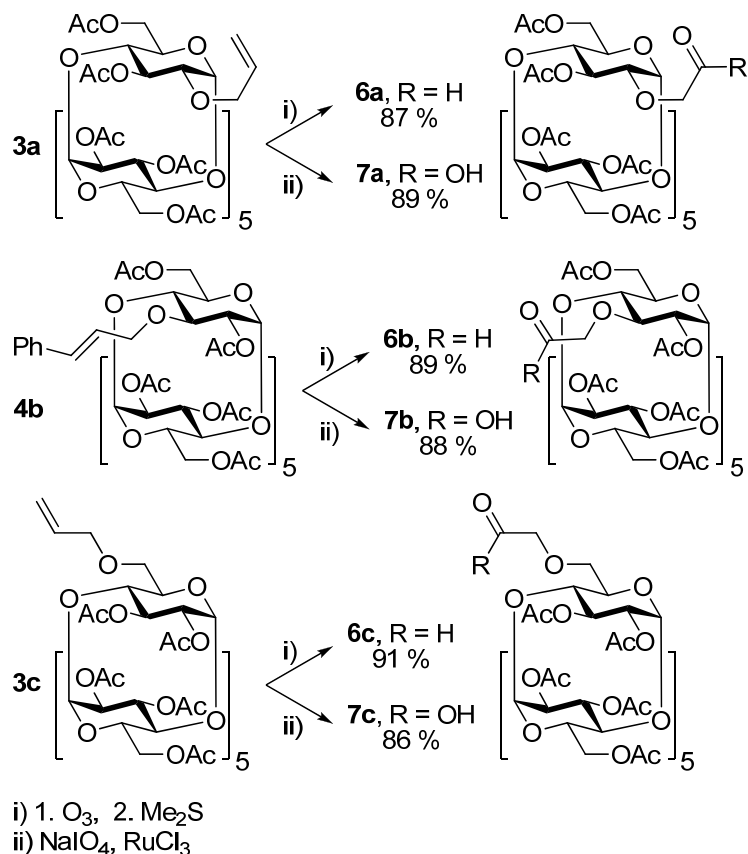


Obrázek 4.2 – Identifikace rozkladného produktu.

Při použití Masurierových⁵⁸ podmínek pro cinnamylaci α -CD nebyl získán žádný derivát α -CD (tabulka 4.1, řádek 7). Řádky 8–12 (tabulka 4.1) pro srovnání ukazují výtěžky 6¹-O-allyl derivátů α -CD publikované v mé diplomové práci.⁷⁰ Podmínky pro přípravu 6¹-O-allyl- α -CD (tabulka 4.1, řádek 12) byly použity pro přípravu cinnamyl derivátu **4c** (tabulka 4.1, řádek 13).

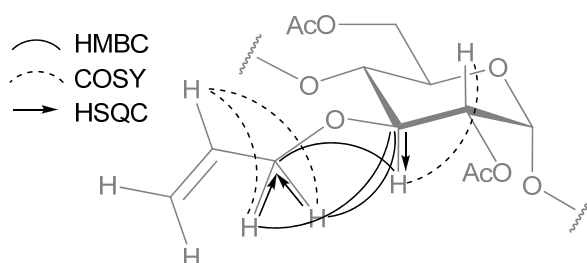
Jelikož (na rozdíl od ostatních regioizomerů) ještě nebyl 3¹-O-allyl- α -CD (**1b**) v literatuře publikován, byl připraven Zemplénovou deacetylací příslušného derivátu **3b**.

Peracetylované 2¹-O-, 3¹-O- a 6¹-O- allyl nebo cinnamyl deriváty α -CD (regioizomery s nejvyšším výtěžkem – řádky 3, 4, a 12 v tabulce 4.1) byly použity pro přípravu formylmethyl a karboxymethyl derivátů (obrázek 4.3). Aldehydy **6a–6c** byly připraveny ozonolýzou sloučenin **3a**, **4b** a **3c** následovanou redukcí dimethylsulfidem ve výtěžcích 87–91 % (oproti 70–82 % v mé diplomové práci⁷⁰). Karboxylové kyseliny **7a–7c** byly připraveny oxidativním štěpením sloučenin **3a**, **4b** a **3c** jodistanem sodným za katalýzy chloridem ruthenitým ve výtěžcích 86–89 %. V mé diplomové práci byly tyto karboxymethyl deriváty připraveny přes formylmethyl deriváty z allyl nebo cinnamyl derivátů ve výtěžcích 60–67 %.⁷⁰



Obrázek 4.3 – Příprava formylmethyl a karboxymethyl derivátů.

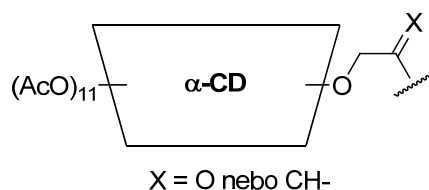
Signály ¹H a ¹³C NMR spekter peracetylovaných derivátů cyclodextrinů byly přiřazeny s pomocí 2D NMR technik (¹H-¹H COSY, HSQC, HMBC). Zároveň bylo takto určeno, zda-li se jedná o 2¹-O-, 3¹-O- nebo 6¹-O- izomer. Postup určení polohy substituentu na cyclodextrinovém skeletu je znázorněn na příkladu sloučeniny **3b** (obrázek 4.4). HMBC cross-peak methylenové skupiny na allylové skupině umožňuje identifikovat atom vodíku a uhlíku glukosové jednotky. Poloha substituentu je pak určena z ¹H-¹H COSY cross-peaků glukosové jednotky.



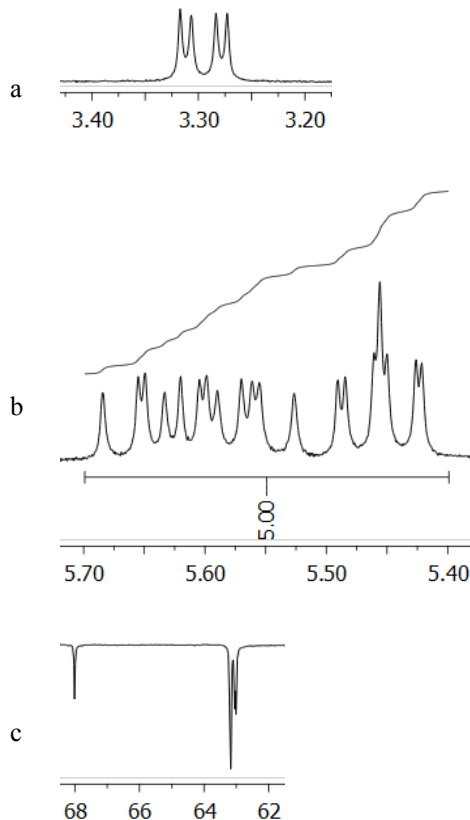
Obrázek 4.4 – Určení polohy substituentu ve sloučenině 3b.

Během měření ¹H a ¹³C NMR spekter peracetylovaných derivátů cyclodextrinů s methylenovou skupinou vedle dvojné vazby (obrázek 4.5) byly pozorovány

zajímavé vlastnosti spekter těchto sloučenin. Tyto vlastnosti umožňují rozlišit mezi jednotlivými regioizomery pouze pomocí ^1H NMR spektra. H-2^1 signál 2^1-O -derivátu (číslování atomů je znázorněno na obrázku 6.1) je posunut k vyššímu poli (o přibližně 1,5 ppm) – typicky k 3,3 ppm, kde je vidět dublet dubletu charakteristický pro 2-O -deriváty (obrázek 4.6a). H-3^1 signál 3^1-O -derivátu je posunut k vyššímu poli (o přibližně 1,5 ppm). Může tak být pozorován pokles integrálu H-3 atomů na hodnotu 5 (obrázek 4.6b). Pokud není pozorována žádná z uvedených změn, zkoumaný regioizomer je 6^1-O -derivát. Tato skutečnost může být potvrzena metodou pro určování 6-O -substituovaných derivátů¹⁵⁴ – měřením DEPT nebo APT spektra. V těchto spektrech je C-6^1 signál methylenové skupiny posunut k nižšímu poli – přibližně o 5 ppm vzhledem k obvyklému posunu pro 6-O -deriváty (obrázek 4.6c).



Obrázek 4.5 – Strukturní motiv studovaný NMR spektroskopií.

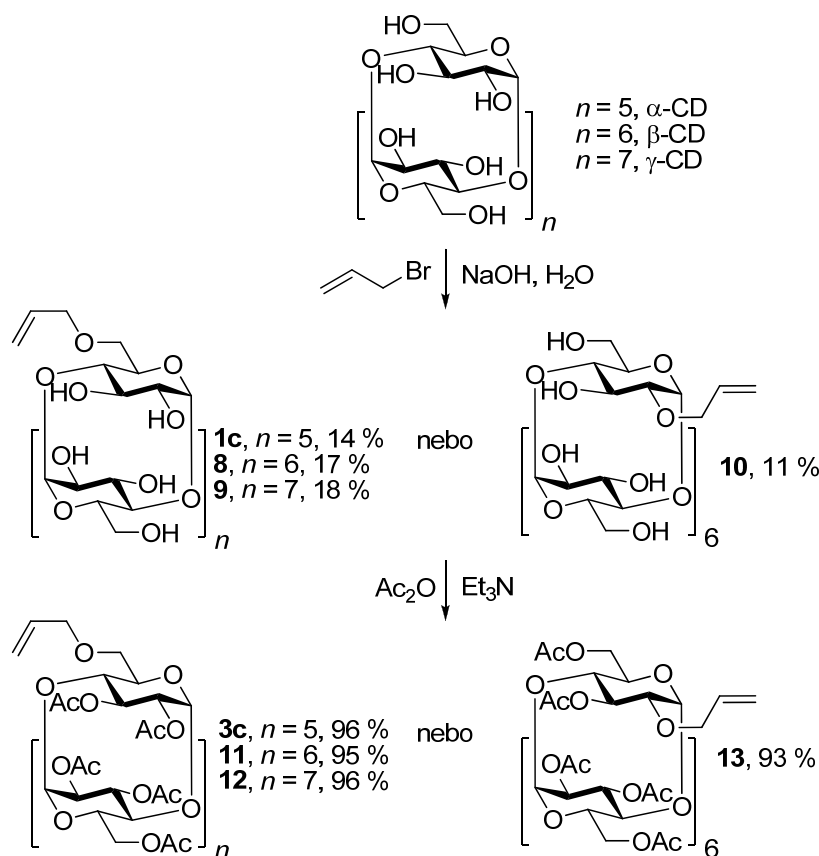


Obrázek 4.6 – Výřezy ^1H a ^{13}C NMR spekter jednotlivých (a) 2^1-O - (b) 3^1-O - a (c) 6^1-O -derivátů.

Popisované změny v ^1H NMR spektrech byly pozorovány také pro další peracetylované monosubstituované deriváty $\alpha\text{-CD}^{155}$ a také pro peracetylované monosubstituované deriváty $\beta\text{-CD}^{55,69,155}$ a $\gamma\text{-CD}^{155}$.

4.2 Fluorované deriváty cyklodextrinů

Pro přípravu fluorovaných amfifilních derivátů cyklodextrinů bylo nutné nejprve připravit mono-*O*-allylcyklodextriny.¹⁵⁵ Vzhledem k velkému potenciálnímu množství výsledných fluorovaných amfifilních derivátů byly vybrány pouze 6¹-*O*-allyl- α -, β - a γ -cyklodextriny a 2¹-*O*-allyl- β -cyklodextrin jako zástupce cyklodextrinů substituovaných na sekundárním okraji (obrázek 4.7).

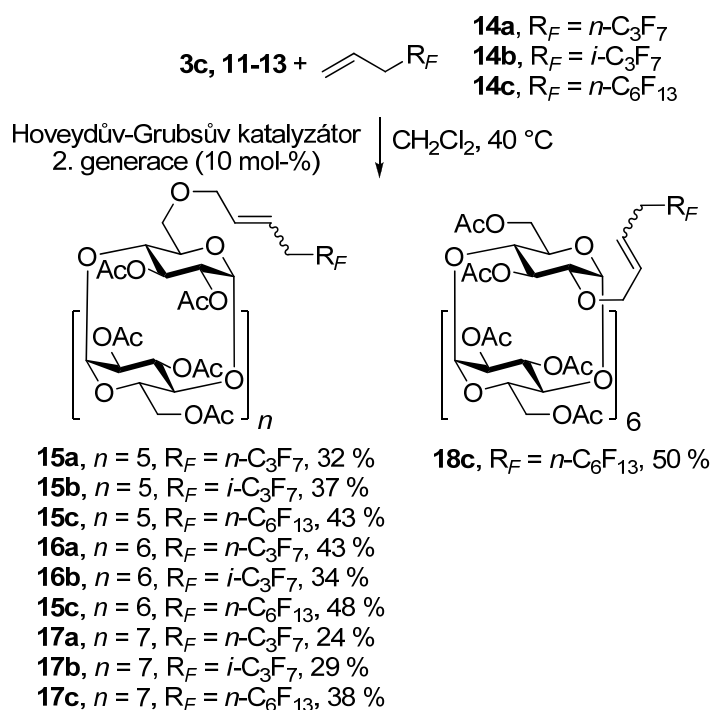


Obrázek 4.7 – Příprava peracetylovaných mono-*O*-allyl cyklodextrinů.

2¹-*O*-allyl- β -cyklodextrin **10** byl připraven podle dříve popsaného postupu⁶⁸ ve výtěžku 11 %. 6¹-*O*-allylcyklodextriny byly připraveny modifikovaným postupem pro přípravu 6¹-*O*-*p*-kyanobenzyl- β -cyklodextrinu.⁹⁰ Reakce je prováděna v koncentrovaném NaOH a při tomto postupu nevznikají ostatní stereoisomery (2¹- a 3¹-*O*-allyl). Vedlejšími produkty jsou pouze vícenásobně alkylované cyklodextriny.

Allylcyclodextrin **8** byl připraven ve výtěžku 17 % (oproti 4 % dosaženým v literatuře⁵⁵) a nově byl připraven derivát **9** ve výtěžku 18 %. Jelikož by bylo obtížné provádět metathese s fluorovanými alkeny ve vodném prostředí, byly allylcyclodextriny **1c** a **8–10** peracetylovány. Výtěžek peracetylace byl téměř kvantitativní.

S připravenými allylcyclodextriny byly provedeny zkřížené metathese s různými perfluoralkylpropeny **14a–14c** (obrázek 4.8). Byly vybrány větvené i lineární perfluoralkylpropeny **14a–14c** různé délky, aby bylo ověřeno, zda-li je reakce obecně použitelná. Jako katalyzátor pro metathesi byl vybrán Hoveydův-Grubbsův katalyzátor 2. generace, jelikož byl již dříve pro tento typ reakce úspěšně použit.^{156,157} Reakce byly provedeny za běžně používaných podmínek – varem roztoku reaktantů a katalyzátoru (10 mol-%) pod atmosférou argonu po dobu 24 hodin.



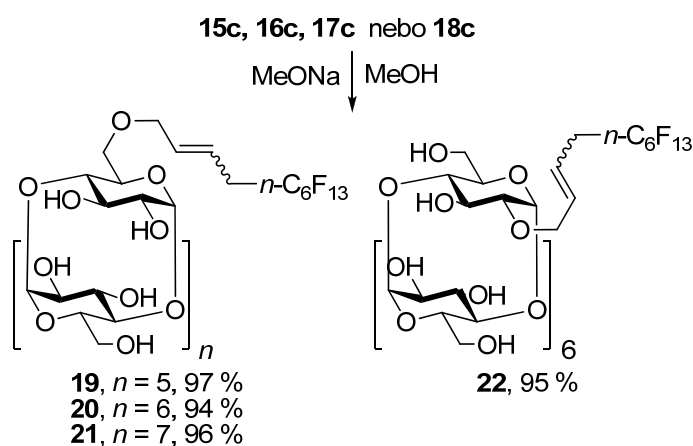
Obrázek 4.8 – Zkřížená metathese allylcyclodextrinů **3c a **11–13** s perfluoralkylpropeny **14a–14c**.**

Zkříženou metathesí 6¹-O-allyl- α -cyclodextrinu **3c** s perfluorpropyl- (**14a**), perfluorisopropyl- (**14b**), and perfluorhexylpropeny (**14c**) vznikly fluorované cyclodextriny **15a–15c** ve výtěžcích 32, 37 a 43 %. Podobně reakcí 6¹-O-allyl- β -cyclodextrinu **11** s alkeny **14a–14c** vznikly fluorované cyclodextriny **16a** (43 %),

16b (34 %), **16c** (47 %). Zkřížená metathese allylcyklodextrinu **11** a alkeny **14c** byla pro porovnání katalyzátorů provedena také s Grubsovým katalyzátorem 1. generace a výtěžek byl za použití tohoto katalyzátoru téměř stejný (43 %). Nakonec byla provedena reakce 6¹-*O*-allyl- γ -cyklodextrinu **12** s alkeny **14a–14c** za vzniku příslušných fluorovaných cyklodextrinů **17a** (24 %), **17b** (29 %), and **17c** (38 %).

Pro ověření možnosti provádět metathesní reakce i na sekundárním okraji cyklodextrinů byla tato reakce provedena s per-*O*-acetyl-2¹-*O*-allyl- β -cyklodextrinem **13** a perfluorhexylpropenem **14c**. Touto reakcí byla připravena sloučenina **16c** ve výtěžku 50 %. Všechny sloučeniny **15–18** byly připraveny jako směs *cis* a *trans* izomerů v poměru *cis:trans* = 1:5 (podle ¹H NMR). Pokusy o separaci těchto izomerů nebyly úspěšné.

Pilotní studie vlastností cyklodextrinů monosubstituovaných fluorovaným řetězcem byla provedena na derivátech s perfluorhexylovou skupinou, jelikož u těchto derivátů byla očekávána největší tendence k tvorbě supramolekulárních struktur ve vodném prostředí. Fluorované deriváty s nejdelšími fluorovanými řetězci – *n*-C₆F₁₃ – **15c**, **16c**, **17c** a **18c** byly deacetylovány za vzniku odchráněných derivátů **19**, **20**, **21** a **22** ve výtěžcích 94–97 % (obrázek 4.9).



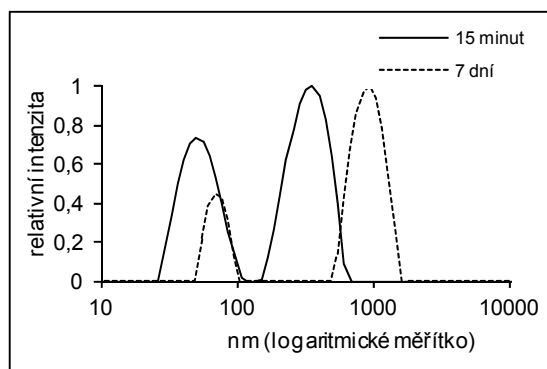
Obrázek 4.9 – Odchránění sloučenin 15c, 16c, 17c a 18c.

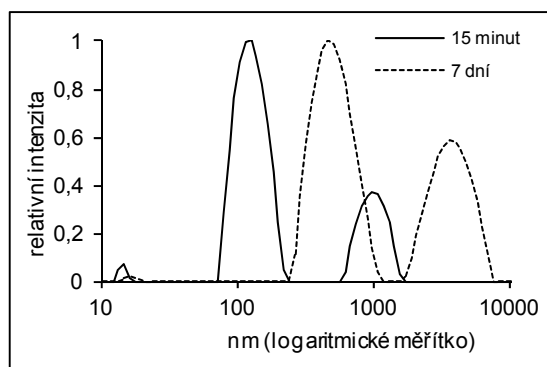
DLS měření koloidních roztoků fluorovaných derivátů cyklodextrinů **19–22** byla provedena po 15 minutách a 7 dnech od suspendování, aby bylo možné studovat stabilitu případných agregátů (tabulka 4.2). Pro sloučeniny **20** a **22** byla použita koncentrace 2 mg/ml. Vzhledem k tomu, že při této koncentraci docházelo k precipitaci sloučenin **19** a **21**, byly tyto vzorky měřeny při koncentraci 0,2 mg/ml.

Tabulka 4.2 – Hydrodynamické poloměry koloidních částic sloučenin 19–22.

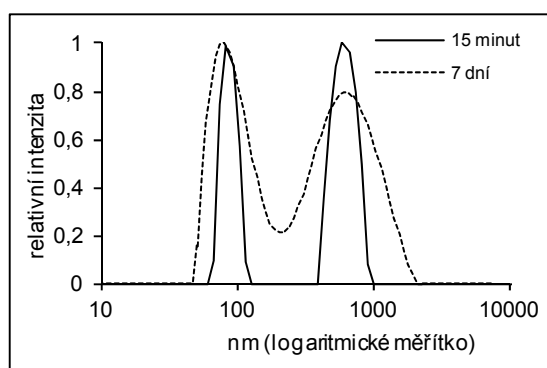
Sloučenina	Poloměry částic (nm)	
	15 minut	7 dní
19	50	70
	360	950
20	127	470
	1000	3700
21	84	81
	600	610
22	94	117
	480	1800

Výsledky měření po 15 minutách odhalily ve všech vzorcích přítomnost dvou typů nanočástic s hydrodynamickými poloměry 50–127 a 360–1000 nm. Po týdnu stání při laboratorní teplotě byla provedena další měření. Poloměr částic se během této doby zvýšil a maxima v distribuci částic byla pozorována u 70–470 a 610–3600 nm. Tento trend byl pozorován u koloidních roztoků sloučenin **19**, **20** a **22** (obrázky 4.10, 4.11 a 4.13). U koloidního roztoku sloučeniny **21** nedošlo k významnému zvětšení poloměru částic. Došlo pouze k rozšíření distribuce velikosti částic (obrázek 4.12). V literatuře je popisováno, že velikost agregátů cyklodextrinů s fluorovanými postranními řetězci se většinou v čase nemění nebo mírně klesá.¹²⁰

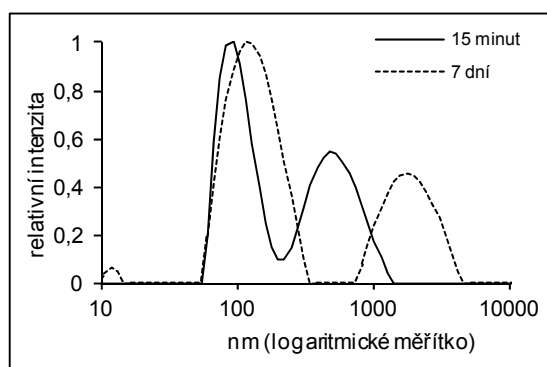
**Obrázek 4.10 – Poloměr koloidních částic sloučeniny 19.**



Obrázek 4.11 – Poloměr koloidních částic sloučeniny 20.



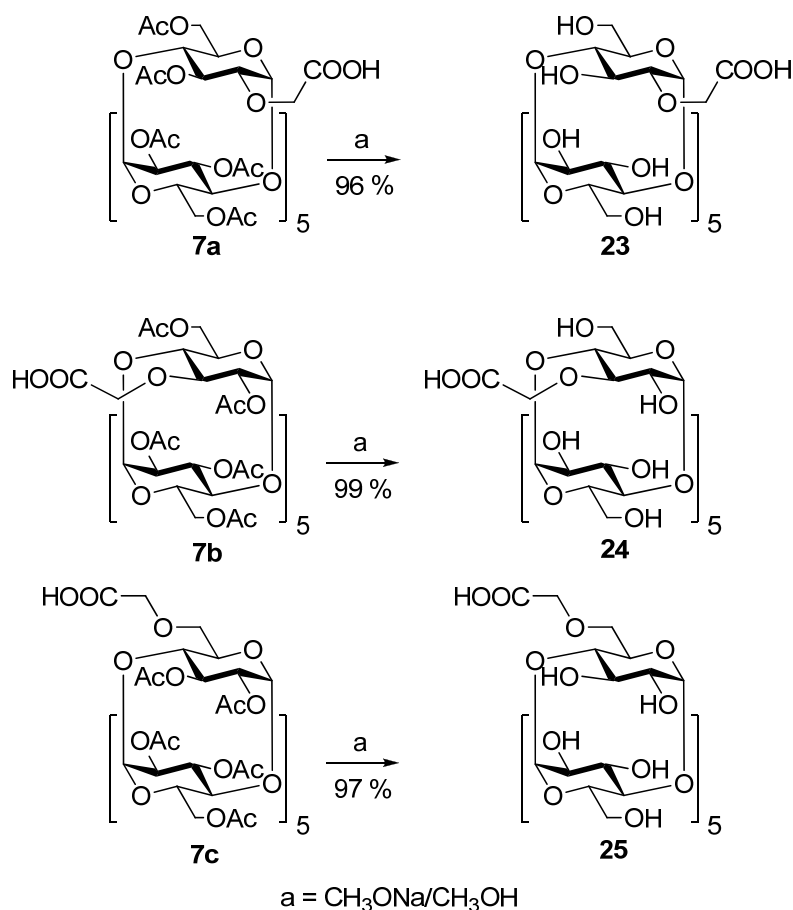
Obrázek 4.12 – Poloměr koloidních částic sloučeniny 21.



Obrázek 4.13 – Poloměr koloidních částic sloučeniny 22.

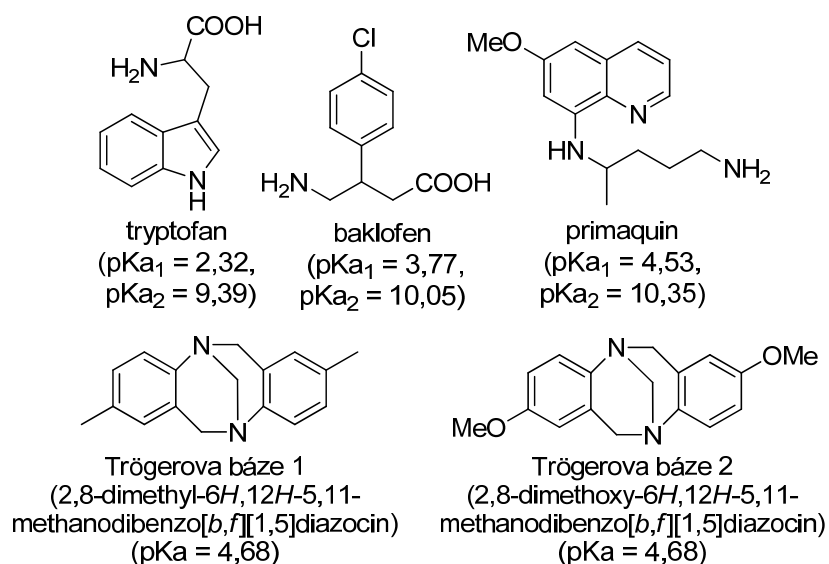
4.3 Enantiomerní separace pomocí kapilární elektroforézy za použití cyklodextrinů a jejich derivátů

Pro studii vlivu jednotlivých (2-*O*-, 3-*O*- a 6-*O*-) monosubstituovaných regioisomerů na chirální separace pomocí CE byla Zemlénovou deacetylací syntetizována série monosubstituovaných karboxymethyl- α -cyklodextrinů **23–25** (obrázek 4.14).¹⁵⁸



Obrázek 4.14 – Syntéza chirálních selektorů.

Vzhledem k použití UV-VIS detektoru s diodovým polem bylo nutné jako analyty použít látky s vhodnými chromofory. Jelikož zkoumané deriváty α -CD **23–25** obsahují karboxylovou funkční skupinu, byly vybrány analyty s bazickou funkční skupinou (jednou nebo více), aby mohlo dojít k elektrostatické interakci. Vzhledem k výše uvedeným faktům bylo pro měření vybráno pět sloučenin, které představují zajímavé látky v oblasti chirálních separací (obrázek 4.15). Jedná se o tryptofan, baklofen (centrální myorelaxans), primaquin (antimalarikum) a dvě Trögerovy báze (stavební jednotky pro tvorbu molekulárních pinzet, u kterých byl také v nedávné době objeven potenciál v použití při rozeznávání biologicky aktivních sloučenin¹⁵⁹).



Obrázek 4.15 – Analyty zkoumané pomocí CE (hodnoty pK_a byly vypočteny v ACD/pKa DB, v. 11.01 (Kanada)).

Většina racemických směsí výše zmíněných sloučenin již byla separována pomocí chirální CE – s výjimkou Trögerovy báze 2, která byla analyzována pouze chirální HPLC.¹⁵⁹ Ačkoliv tryptofan^{160,161} a baklofen¹⁶² byly separovány pomocí α -CD, primaquin směsí karboxymethyl- α -cyklodextrinů¹⁴⁵ a Trögerova báze 1 pomocí směsi vícenásobně sulfatovaných α -cyklodextrinů,¹⁶³ nebyla s nimi dosud provedena žádná systematická studie s jednotlivými monosubstituovanými deriváty α -, β - ani γ -cyklodextrinu.

Ve většině prací zabývajících se chirální CE se použité koncentrace cyklodextrinů v BGE pohybují v rozmezí od 20 mmol/l do 40 mmol/l. Aby bylo možné zjistit (i potenciálně malé) rozdíly v enantioselektivitě mezi jednotlivými regioizomery studovaných derivátů α -cyklodextrinu, byly použity koncentrace 10 mmol/l. Vliv pH nosného elektrolytu na chirální separace byl studován při třech hodnotách pH – 2,5, 7,0 a 11,0. U všech studovaných analytů bylo zjištěno, že s rostoucím pH se snižuje rozlišení a k separaci enantiomerů nedochází při pH 7 a 11. Toto zjištění je v souladu s výsledky publikovanými pro různé karboxymethyl- β -cyklodextriny a jiné aniontové cyklodextrinové deriváty používané jako chirální selektory v CE.^{141,143–145,164,165} Chirální separace testovaných látek bylo dosaženo pouze při pH 2,5 (tabulka 4.3). Analyty jsou při tomto pH kladně nabitý (s výjimkou tryptofanu, u něhož při těchto dvou hodnotách pH převládá zwitteriontová forma), elektroosmotický tok je velmi pomalý a je potlačena adsorpce bazických analytů na

stěny kapiláry. Při tomto pH jsou chirální selektory **23–25** nenabitě, jelikož se hodnoty jejich pKa pohybují okolo 3,6.¹⁶⁶

Tabulka 4.3 – Rozlišení (*R*) a selektivita (α) pro racemické směsi studovaných sloučenin při použití α -CD nebo jeho monosubstituovaných derivátů **23–25 při pH 2,5.**

		chirální selektor				směs 23–25 v poměru 1:1:1
		α -CD	23	24	25	
baklofen	<i>R</i>	1,7	1,6	2,4	2,2	2,3
	α	1,046	1,034	1,048	1,049	1,037
Trögerova báze 1	<i>R</i>	1,4	1,3	3,6	1,5	1,0
	α	1,018	1,017	1,045	1,019	1,012
Trögerova báze 2	<i>R</i>	< 0,5	^a	2,8	0,5	0,7
	α	1,003	^a	1,037	1,008	1,014
primaquin	<i>R</i>	^a	^a	2,5	^a	1,2
	α	^a	^a	1,043	^a	1,016
tryptofan	<i>R</i>	0,7	0,7	1,0	0,7	0,8
	α	1,012	1,011	1,015	1,012	1,010

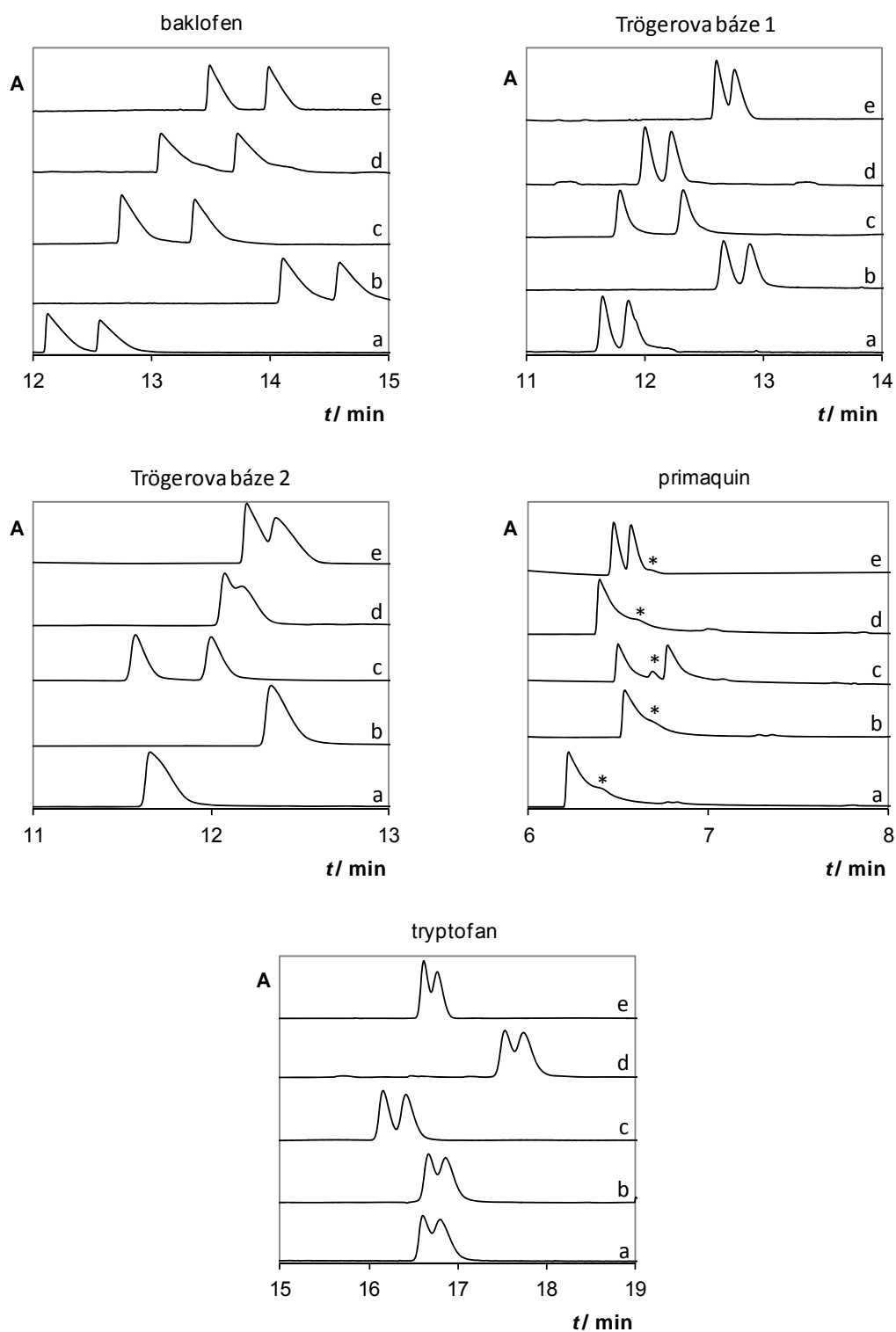
^a Separace enantiomerů nebyla pozorována.

Kvalita separace byla charakterizována rozlišením (*R*) a selektivitou (α).¹⁶⁷ Tyto hodnoty byly vypočteny jako průměr výsledků ze třech měření za stejných podmínek. Relativní směrodatná odchylka při opakovaných měřeních byla pro všechny analyty menší než 1 %.

Výsledky při pH 2,5 (tabulka 4.3, obrázek 4.16) ukazují, že nejlepším chirálním selektorem ze studovaných sloučenin je 3¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrin (**24**). 6¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrin (**25**) poskytuje pro baklofen a Trögerovu bázi 2 lepší rozlišení než samotný α -CD. Na druhou stranu 2¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrin (**23**) poskytuje výsledky srovnatelné s α -CD. V případě primaquinu docházelo k enantioseparaci pouze při použití chirálního selektoru **24**. Studované analyty poskytují téměř symetrické peaky s výjimkou baklofenu, u kterého je pozorovatelné významnější rozmývání peaků. Asymetrie peaků u primaquinu je částečně způsobena přítomností nečistoty v komerčním vzorku, která je eluována ihned za hlavním peakem primaquinu (viz komentář u obrázku 4.16). Elektroforetická měření pro směs monosubstituovaných karboxymethyl cyklodextrinů v poměru 1:1:1 poskytla očekávané hodnoty rozlišení a

selektivity – hodnoty byly větší než při použití 2¹-*O*- nebo 6¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrinu (**23**, **25**) a zároveň nižší než při použití 3¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrinu (**24**) (tabulka 4.3).

Z tabulky 4.3 a obrázku 4.16 jednoznačně vyplývá, že je výhodnější použít pouze čistý regioizomer **24**, než použít nemodifikovaný α -CD, zbývající dva regioizomery **23** a **25** nebo směs všech regioisomerů **23–25**.



Obrázek 4.16 – Elektroferogramy analyzovaných racemických směsí studovaných sloučenin při pH 2,5 za použití (a) α -CD, (b) 2¹-O- (23), (c) 3¹-O- (24), (d) 6¹-O- (25) karboxymethyl- α -cyklodextrinu a (e) ekvimolární směsi těchto regioizomerů (23–25) jako chirálních selektorů;

*quinocid – derivát primaquinu – známá nečistota v komerčním vzorku.¹⁴⁵

5. Závěr

V rámci této disertační práce byla optimalizována syntéza peracetylovaných 2¹-*O*-, 3¹-*O*- a 6¹-*O*-allyl a cinnamyl derivátů α -cyklodextrinů. Pro jednotlivé monosubstituované izomery bylo dosaženo výtěžků až 27 %. Z jednotlivých regioizomerů s nejvyššími výtěžky byly připraveny formylmethyl a karboxymethyl deriváty α -cyklodextrinu ve výtěžcích 86–91 %. Tyto sloučeniny jsou užitečnými prekurzory pro přípravu téměř neomezeného množství regioselektivně monosubstituovaných derivátů α -CD.

Při syntéze allyl derivátů CD bylo opraveno Hanessianovo chybné určení 6¹-*O*-allyl- α -cyklodextrinu,⁶⁷ byl objeven neočekávaný produkt při přípravě derivátů podle Massuriera⁵⁸ a byl navržen jednoduchý postup pro rozlišení mezi peracetylovanými 2¹-*O*-, 3¹-*O*- a 6¹-*O*- deriváty cyklodextrinů pouze z ¹H NMR spektra.

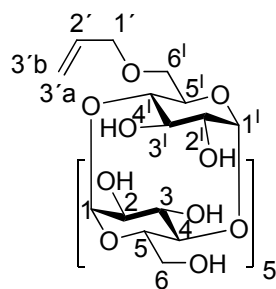
Úspěšně byla ověřena možnost modifikace per-*O*-acetyl-mono-*O*-allyl- α -, β - a γ -cyklodextrinů metathesní reakcí. Takto vzniklé fluorované deriváty cyklodextrinů byly připraveny ve výtěžcích dosahujících až 50 %. Dále byla s vybranými fluorovanými monosubstituovanými deriváty α -, β - a γ -cyklodextrinu (u kterých byly očekávány největší agregační vlastnosti) provedena studie týkající se agregačních vlastností těchto cyklodextrinových derivátů ve vodném prostředí. Velikost těchto agregátů se pohybovala v rozmezí desítek až tisíců nanometrů.

Dále byla připravena kompletní série 2¹-*O*-, 3¹-*O*- a 6¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrinů. Na těchto derivátech byl studován vliv polohy substituentu na cyklodextrinovém skeletu na separaci enantiomerů tryptofanu, baklofenu, primaquinu a dvou Trögerových bází pomocí kapilární elektroforézy. Experimentální výsledky jednoznačně ukazují, že pozice substituentu na cyklodextrinovém skeletu hraje významnou roli při chirálním rozpoznávání. Při použití 3¹-*O*-karboxymethyl- α -cyklodextrinu (**24**) jako chirálního selektoru bylo dosaženo daleko lepšího rozlišení než u nemodifikovaného α -CD nebo u zbývajících dvou karboxymethyl derivátů (**23** a **25**). Při analýze primaquinu bylo enantioseparace dosaženo pouze s chirálním selektorem **24**. Zbývajících dva karboxymethyl deriváty (**23** a **25**) vykazují při separacích podobné výsledky jako nemodifikovaný α -CD.

6. Experimentální část

Rozpouštědla byla zakoupena od běžných komerčních subjektů. Pokud není uvedeno jinak, byla použita ve stavu, v jakém je výrobce dodal. α -, β - a γ -cyklodextriny byly zakoupeny od WAKO Chemicals (Německo). Perfluoralkylpropeny byly připraveny v laboratořích prof. Kotory podle dříve popsaného postupu.¹²⁷ Trögerova báze 2 byla syntetizována v laboratořích prof. Krále.¹⁵⁹ Ostatní chemikálie byly zakoupeny od běžných komerčních subjektů. Silikagel 60 (0,040–0,063 mm, Merck, Německo) byl použit pro sloupcovou chromatografii. Pro sloupcovou chromatografii na reverzní fázi byl použit silikagel LiChroprep (RP-18) (Merck, Německo). Pro TLC byly použity aluminiové destičky pokryté silikagelem 60 F254 (Merck, Německo) a pro reverzní TLC aluminiové destičky pokryté silikagelem 60 (RP-18 F₂₅₄S) (Merck, Německo). TLC destičky byly vyvíjeny ponořením do 50 % vodného roztoku H₂SO₄ a karbonizací horkovzdušnou pistolí.

NMR spektra byla měřena převážně na přístroji Bruker Avance III (600 MHz) (¹H při 600,17 MHz a ¹³C NMR při 150,04 MHz) a ojediněle na Varian Unity Inova 400 (¹H při 399,95 MHz a ¹³C NMR při 100,58 MHz) a na Varian VNMRS 300 (¹H při 299,94 MHz a ¹³C NMR při 75,43 MHz). NMR spektra byla měřena v roztocích deuterovaných rozpouštědel a referencována na zbytkový signál rozpouštědla. ¹⁹F NMR spektra byla referencována na CHF₃ v CHCl₃. Chemické posuny jsou uvedeny v ppm a interakční konstanty v Hz. Použité číslování atomů pro přepis NMR spekter je uvedeno na obrázku 6.1. Ve výpisech NMR spekter jsou atomy glukosové jednotky cyklodextrinu nesoucí substituent označeny indexem „1“ a atomy těchto substituentů jsou označeny znakem „‘“. Pořadí ostatních glukosových jednotek vzhledem k monosubstituované glukosové jednotce není dále rozlišeno. Pokud byly pozorovány signály od *cis* a *trans* izomerů, jsou tyto signály označeny *cis*- a *trans*-. Signály ¹H a ¹³C spekter byly přiřazeny pomocí 2D NMR technik (¹H-¹H COSY, HSQC, HMBC) a APT. Ve výpisech NMR spekter jsou pro lepší přehlednost použity desetinné tečky místo desetinných čárek.



Obrázek 6.1 – Číslování atomů v derivátech cyclodextrinů.

Separace pomocí kapilární elektroforézy byly prováděny na přístroji Agilent CE (Agilent 3D HPCE, Německo) s UV-Vis detektorem s diodovým polem. Byly použity „fused silica“ kapiláry 375/55 μm (vnější/vnitřní průměr) s 58,5/50 cm celkovou/efektivní délkou (Polymicro Technologies, USA). Tryptofan, baklofen a primaquin byly za účelem připravení vzorku pro CE rozpuštěny ve vodě, zatímco Trögerovy báze v DMSO. Vzorky byly připravovány v koncentraci 10 mmol/l. Thiomočovina v koncentraci 2 mg/ml byla použita jako značka EOF. Analyty a thiomočovina byly dále pro kapilárně-elektroforetické experimenty naředěny vodou na koncentraci 1 mmol/l. BGE byl připraven ze sodno-fosfátového pufru o koncentraci 20 mmol/l a pH 2,5, 7 a 11 a z α -CD nebo jeho derivátu o koncentraci 10 mmol/l. V případě směsi regioisomerů **23–25** v poměru 1:1:1 byla koncentrace každého z těchto regioisomerů 3,33 mmol/l. Nová kapilára byla před první separací promývána roztokem NaOH (1 mol/l) po dobu 30 minut a vodou taktéž po dobu 30 minut. Před jednotlivými experimenty byla kapilára vždy promývána roztokem NaOH (0,1 mol/l) po dobu 2 minut, vodou po dobu 2 minut a BGE taktéž po dobu 2 minut. Před uskladněním byla kapilára promývána vodou po dobu 5 minut. Vzorky byly nastříkány hydrodynamickým tlakem 1,5 kPa po dobu 5 sekund. Analyty byly detekovány při několika vlnových délkách a pro analýzu dat byla použita vlnová délka 207 nm. Všechny separace probíhaly při napětí 20 kV (anoda na nástřikovém konci kapiláry). Prostor, kde byla umístěna kapilára, byl během analýzy udržován při konstantní teplotě 25 °C.

Přístroj pro měření rozptylu světla se skládal z He-Ne laseru pracujícího při vlnové délce $\lambda = 632,8$ nm, ALV CGS/8F goniometru, ALV High QE APD detektoru a ALV 5000/EPP multibitového multitaun autokorelátoru. Roztoky byly před měřením přefiltrovány přes Acrodisc filtry. Měření byla prováděna při úhlu 90° a teplotě 20 °C. Data z měření dynamického rozptylu světla byla upravena

regularizačním algoritmem CONTIN. Vzorky pro měření byly připraveny ultrazvukováním sloučeniny **20** a **22** (2 mg) nebo **19** a **21** (0,2 mg) v 1 ml vody po dobu 5 minut. Jedno měření bylo provedeno po 15 minutách. Roztok byl poté 7 dní uskladněn při laboratorní teplotě a bylo provedeno druhé měření.

Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji Bruker ESQUIRE 3000 ES-ion trap. Ionizace vzorků rozpuštěných v methanolu byla prováděna elektrosprejem.

Infračervená spektroskopie byla měřena v KBr a hodnoty jsou uvedeny ve vlnočtu (cm^{-1}).

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku.

Specifická optická rotace byla měřena polarimetrem Rudolph Research AUTOPOL[®] III při teplotě 25 °C a při vlnové délce sodíkového dubletu. Hodnoty specifické optické rotace ($[\alpha]_{\text{D}}^{25}$) jsou udány v $10^{-1} \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

Při ozonolýze byl jako generátor ozonu používán přístroj Ozone Tech Systems ACT-3000.

Pro přípravu allyl a cinnamyl derivátů jsou popsány pouze postupy poskytující nejvyšší výtěžky.

6.1 Syntéza derivátů cyklodextrinů

3¹-O-allyl- α -cyklodextrin (1b). Sloučenina **3b** (100 mg, 58 μmol) byla rozpuštěna v roztoku MeONa v MeOH (2,3 ml, 0,1 mol/l, 0,23 mmol) za inertních podmínek (atmosféra argonu). Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny a byla ukončena přidáním vody (1,5 ml). K roztoku byl přidán DOWEX 50Wx2 v H^+ cyklu (2 g) a suspenze byla míchána po dobu 15 minut. Iontoměnič byl z roztoku odfiltrován. Po odpaření roztoku bylo získáno 57 mg (97 %) sloučeniny **1b** ve formě bílého prášku. $t_{\text{f}} > 260 \text{ }^\circ\text{C}$ (rozklad). ^1H NMR (600 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$, 1:1): δ 6.07–6.00 (m, 1 H, H-2'), 5.37 (d, $J = 17.2 \text{ Hz}$, 1 H, H-3'a), 5.31 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1 H, H-3'b), 5.04–5.00 (m, 4 H, 4 \times H-1), 4.99 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1 H, H-1¹), 4.98 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1 H, H-1), 4.48 (dd, $J = 11.7, 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, H-1'), 4.41 (dd, $J = 11.7, 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, H-1'), 3.98–3.49 (m, 35 H, 5 \times H-2, 6 \times H-3, 6 \times H-4, 6 \times H-5, 12 \times H-6), 3.71 (dd, $J = 9.8, 2.6 \text{ Hz}$, 1 H, H-2¹) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ 1:1): δ 134.92 (C-2'), 119.87 (C-3'), 103.26 (C-1), 103.09 (C-1), 102.93 (2 \times C-1), 102.84 (C-1),

102.58 (C-1), 82.73–72.92 (6 × C-2, 5 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 81.10 (C-3¹), 74.43 (C-1'), 64.57 (C-6), 61.46–61.25 (5 × C-6) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 3312, 1149, 1078, 1034 \text{ cm}^{-1}$. HRMS (ESI): $[M+Na]^+ = 1035,3371$. Pro C₃₉H₆₄O₃₀Na vypočteno 1035,3375.

6¹-O-allyl- α -cyklodextrin (1c). α -cyklodextrin (10 g, 10,3 mmol) byl rozpuštěn v 8M roztoku NaOH ve vodě (50 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a byl k němu po kapkách přidán allylbromid (1,3 ml, 15 mmol). Reakční směs byla míchána tři dny při laboratorní teplotě a byla ukončena neutralizací 50% H₂SO₄. Reakční směs byla odpařena na RVO. Produkt byl separován sloupcovou chromatografií (*n*-PrOH/voda/vodný roztok amoniaku, 7:3:1). Tímto způsobem bylo získáno 1,48 g (14 %) sloučeniny **1c** jako bílého prášku. $t_t > 260 \text{ }^\circ\text{C}$ (rozklad). $[\alpha]_D^{20} = +108^\circ$ (DMSO). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ + CD₃COOD): $\delta = 5.92\text{--}5.82$ (m, 1 H, H-2'), 5.22 (ddt, $J = 17.3, 3.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1 H, H-3'a), 5.09 (ddt, $J = 10.4, 3.5, 1.6 \text{ Hz}$, 1 H, H-3'b), 4.80 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 5 H, 5 × H-1), 4.76 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, H-1), 3.97–3.93 (m, 2 H, 2 × H-1'), 3.79–3.25 (m, 36 H, 6 × H-2, 6 × H-3, 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆ + CD₃COOD): $\delta = 135.75$ (C-2'), 116.23 (C-3'), 102.61–101.88 (6 × C-1), 82.87–82.10 (6 × C-4), 73.92–70.76 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-5), 71.62 (C-1'), 68.92 (C-6¹), 60.51–59.97 (5 × C-6). IR (drift KBr) $\nu = 3305, 1152, 1077, 1032 \text{ cm}^{-1}$. MS (ESI) m/z 1035,4 $[M + Na]^+$.

2¹-O-cinnamyl- α -cyklodextrin (2a). Syntéza vycházela z postupu uvedeného v literatuře.⁶⁷ Sušený α -CD (2,77 g, 2,84 mmol) byl rozpuštěn v suchém DMSO (29 ml). K roztoku byl přidán LiH (34 mg, 4,3 mmol) a reakční směs byla míchána pod atmosférou argonu po dobu 24 hodin. Poté byl k roztoku přidán cinnamylbromid (420 μ l, 2,84 mmol) a LiI (10 mg, 74 μ mol). Reakce byla sledována pomocí TLC (*n*-PrOH/voda/EtOAc/vodný roztok amoniaku, 6:3:1:1) a byla ukončena po třech hodinách, kdy už nebyl pozorován žádný významný přírůstek u monosubstituovaných derivátů. α -CD a jeho deriváty byly vysráženy acetonem (500 ml) a promyty též acetonem (100 ml). Sraženina byla adsorbována na silikagel (10 g). Separací sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH/H₂O, 5:4:1) bylo získáno 291 mg (9 %) sloučeniny **2a** jako bílého prášku. $t_t > 260 \text{ }^\circ\text{C}$ (rozklad). $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$ (MeOH). ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD/D₂O, 1:1): δ 7.51 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H, 2 × H-5'), 7.42 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2 H, 2 × H-6'), 7.35 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1 H, H-7'), 6.79 (d, $J =$

15.9 Hz, 1 H, H-3'a), 6.47 (dt, $J = 15.9, 6.7$ Hz, 1 H, H-2'), 5.15 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1'), 5.08–5.00 (m, 5 H, $5 \times$ H-1), 4.48 (dd, $J = 12.6, 5.9$ Hz, 1 H, H-1'), 4.43 (dd, $J = 12.9, 6.9$ Hz, 1 H, H-1'), 4.07 (dd, $J = 9.7, 8.9$ Hz, 1 H, H-3¹), 3.98–3.53 (m, 35 H, $6 \times$ H-2, $5 \times$ H-3, $6 \times$ H-4, $6 \times$ H-5, $12 \times$ H-6) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD/D₂O, 1:1): δ 136.28 (C-4'), 134.32 (C-3'), 128.58 ($2 \times$ C-6'), 128.02 (C-7'), 126.52 ($2 \times$ C-5'), 124.55 (C-2'), 101.90 (C-1), 101.81 (C-1), 101.76 ($2 \times$ C-1), 101.71 (C-1), 100.11 (C-1¹), 82.01–71.65 ($5 \times$ C-2, $5 \times$ C-3, $6 \times$ C-4, $6 \times$ C-5), 79.09 (C-2¹), 72.79 (C-3¹), 72.44 (C-1'), 63.46 (C-6), 60.33–60.11 ($5 \times$ C-6) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 3280, 1154, 1077, 1029$ cm⁻¹. HRMS (ESI): $[M+Na]^+ = 1111,3686$. Pro C₄₅H₆₈O₃₀Na vypočteno 1111,3688.

3¹-O-cinnamyl- α -cyklodextrin (2b). Postupem pro přípravu sloučeniny **2a** bylo získáno 663 mg (21 %) sloučeniny **2b** jako bílého prášku. $t_r > 260$ °C (rozklad). $[\alpha]_D^{20} +76$ (H₂O). ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD/D₂O, 1:1): δ 7.57–7.49(m, 5 H, $2 \times$ H-5', $2 \times$ H-6', H-7'), 6.75 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, H-3'a), 6.49 (ddd, $J = 15.7, 9.9, 5.4$ Hz, 1 H, H-2'), 5.01 (d, $J = 3.4$ Hz, 2 H, $2 \times$ H-1), 5.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 4.99 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 4.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-1¹), 4.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1), 4.79 (překryv s HDO, 1 H, H-1'), 4.58 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1 H, H-1'), 4.25 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H, H-3¹), 3.98–3.50 (m, 35 H, $6 \times$ H-2, $5 \times$ H-3, $6 \times$ H-4, $6 \times$ H-5, $12 \times$ H-6) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD/D₂O 1:1): δ 139.35 (C-3'), 136.90 (C-4'), 130.14–127.43 ($2 \times$ C-5', $2 \times$ C-6'), 129.94 (C-7'), 123.84 (C-2'), 103.71 (C-1), 103.23 (C-1), 103.13 (C-1), 102.96 (C-1), 102.93 (C-1), 102.69 (C-1), 82.89–72.84 ($6 \times$ C-2, $5 \times$ C-3, $5 \times$ C-4, $6 \times$ C-5), 80.24 (C-4¹), 74.66 (C-3¹), 72.89 (C-1'), 61.40–61.23 ($6 \times$ C-6) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 3296, 1151, 1077, 1030$ cm⁻¹. HRMS (ESI): $[M+Na]^+ = 1111,3687$. Pro C₄₅H₆₈O₃₀Na vypočteno 1111,3688.

6¹-O-cinnamyl- α -cyklodextrin (2c). α -cyklodextrin (5 g, 5,1 mmol) byl rozpuštěn v 8M roztoku NaOH ve vodě (28 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a byl k němu po kapkách přidán cinnamylbromid (1,14 ml, 7,7 mmol). Reakční směs byla míchána tři dny při laboratorní teplotě a byla ukončena neutralizací 50% H₂SO₄. Reakční směs byla odpařena na RVO. Produkt byl separován sloupcovou chromatografií (*n*-PrOH/voda/vodný roztok amoniaku, 7:3:1). Tímto způsobem bylo získáno 346 mg (6 %) sloučeniny **2c** jako bílého prášku. $t_r > 260$ °C (rozklad). ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD/D₂O, 1:1): δ 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H, $2 \times$ H-5'), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, $2 \times$ H-6'), 7.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-7'), 6.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H, H-

3'a), 6.41 (dt, $J = 15.8, 6.2$ Hz, 1 H, H-2'), 5.03–4.98 (m, 6 H, 6 × H-1), 4.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H, 2 × H-1'), 3.96–3.51 (m, 36 H, 6 × H-2, 6 × H-3, 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6) ppm. ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$, 1:1): δ 137.49 (C-4'), 134.01 (C-3'), 129.72 (2 × C-6'), 129.01 (C-7'), 127.43 (2 × C-5'), 126.44 (C-2'), 103.02 (C-1), 102.91 (4 × C-1), 102.08 (C-1), 82.69–72.18 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 72.87 (C-1'), 69.47 (C-6¹), 64.56 (C-6), 61.39 (C-6), 61.32 (C-6), 61.29 (C-6), 61.27 (C-6) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 3255, 1150, 1077, 1033$ cm^{-1} . HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1111, 3686$. Pro $\text{C}_{45}\text{H}_{68}\text{O}_{30}\text{Na}$ vypočteno 1111,3688.

Per-*O*-acetyl-2¹-*O*-allyl- α -cyklodextrin (3a). Nejdříve byl vyzkoušen postup přesně podle literatury.⁶⁷ Výtěžek byl stejný jako u podmínek popsaných dále, ale Hanessianem popsaný postup byl složitější. Proto byl postup upraven následujícím způsobem: Sušený α -CD (880 mg, 910 μmol) byl rozpuštěn v suchém DMSO (9 ml). K roztoku byl přidán LiH (11 mg, 1,4 mmol) a reakční směs byla míchána pod atmosférou argonu po dobu 24 hodin. Poté byl k roztoku přidán allylbromid (79 μl , 910 μmol) a LiI (3 mg, 24 μmol). Reakce byla sledována pomocí TLC (*n*-PrOH/voda/EtOAc/vodný roztok amoniaku, 6:3:1:1) a byla ukončena po dvou hodinách, kdy už nebyl pozorován žádný významný přírůstek u monosubstituovaných derivátů. α -CD a jeho deriváty byly vysráženy acetonem (170 ml) a promyty též acetonem (50 ml). Sraženina byla adsorbována na silikagel (3,5 g). Separací sloupcovou chromatografií (*n*-PrOH/voda/vodný roztok amoniaku, 7:3:1) byla získána frakce mono-*O*-allyl- α -cyklodextrinů. Tato směs regioizomerů byla peracetylována: Suspenze směsi mono-*O*-allyl- α -cyklodextrinů v Ac_2O (2,2 ml, 24 mmol) a Et_3N (2,2 ml, 16 mmol) byla míchána přes noc při 80 °C. Reakce byla poté naředěna CHCl_3 , promyta 5% HCl a organická fáze byla odpařena. Vzniklý hnědý odparek byl poté čištěn sloupcovou chromatografií ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 100:1). Tímto postupem bylo získáno 420 mg (27 %, celkový výtěžek vztažený na α -CD) sloučeniny **3a** jako bílého prášku. $t_f = 139$ – 141 °C. $[\alpha]_D^{20} +98^\circ$ (CHCl_3). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5.81 (ddt, $J = 17.1, 10.4, 5.7$ Hz, 1 H, H-2'), 5.73 (dd, $J = 10.2, 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.64 (dd, $J = 10.6, 9.0$ Hz, 1 H, H-3), 5.59 (dd, $J = 10.3, 8.7$ Hz, 1 H, H-3), 5.50 (dd, $J = 10.1, 8.7$ Hz, 1 H, H-3), 5.46 (dd, $J = 10.2, 8.7$ Hz, 1 H, H-3), 5.32 (dd, $J = 9.8, 9.1$ Hz, 1 H, H-3¹), 5.24 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1 H, H-3'a), 5.19 (dq, $J = 10.3, 1.2$ Hz, 1 H, H-3'b), 5.14 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 5.11 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, H-1), 4.99 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H, H-1), 4.99 (d, $J =$

3.1 Hz, 1 H, H-1), 4.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-1^l), 4.82 (dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz, 1 H, H-2), 4.81 (dd, $J = 10.7, 3.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.77 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.77 (dd, $J = 10.2, 3.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.71 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1 H, H-2), 4.60–4.05 (m, 18 H, 6 × H-5, 12 × H-6), 4.03–3.99 (m, 2 H, 2 × H-1'), 3.85–3.77 (m, 4 H, 4 × H-4), 3.74 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H, H-4), 3.66 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H, H-4^l), 3.32 (dd, $J = 10.1, 3.1$ Hz, 1 H, H-2^l), 2.30–1.98 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.90–169.01 (17 × C=O), 134.46 (C-2'), 117.76 (C-3'), 98.68 (C-1^l), 97.19 (C-1), 96.70 (C-1), 96.58 (C-1), 96.38 (C-1), 95.82 (C-1), 79.58–68.73 (5 × C-2, 5 × C-3, 5 × C-4, 6 × C-5), 78.06 (C-4^l), 77.96 (C-2^l), 72.87 (C-3^l), 72.13 (C-1'), 63.40–62.89 (6 × C-6), 20.94–20.62 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1747, 1372, 1238, 1040$ cm⁻¹ HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1749,5146. Pro C₇₃H₉₈O₄₇Na vypočteno 1749,5171.

Per-*O*-acetyl-3^l-*O*-allyl- α -cyklodextrin (3b). Syntéza byla provedena podle literatury⁵⁵. Tento postup byl upraven následujícím způsobem. α -CD (1 g, 1,03 mmol) byl rozpuštěn ve směsi vody (34 ml) a ACN (11 ml). Reakční směs byla poté ochlazena na 0 °C a byl k ní přidán roztok allylbromidu (89 μ L, 1,03 mmol) v ACN (0,7 ml) a roztok NaOH (82 mg, 2,06 mmol) ve vodě (0,24 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a byla sledována pomocí TLC (*n*-PrOH/voda/EtOAc/vodný roztok amoniaku, 6:3:1:1). Reakce byla ukončena přidávkem H₂SO₄ (30 μ l). Po odpaření byla reakční směs adsorbována na silikagel (3,5 g). Separací sloupcovou chromatografií (*n*-PrOH/voda/vodný roztok amoniaku, 7:3:1) byla získána frakce mono-*O*-allyl- α -cyklodextrinů. Tato směs regioizomerů byla peracetylována: Suspenze směsi mono-*O*-allyl- α -cyklodextrinů v Ac₂O (2,9 ml, 31 mmol) a Et₃N (2,9 ml, 21 mmol) byla míchána přes noc při 80 °C. Reakce byla poté naředěna CHCl₃, promyta 5% HCl a organická fáze byla odpařena. Vzniklý hnědý odparek byl poté čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, 100:1). Tímto postupem bylo získáno 178 mg (10 %, celkový výtěžek vztažený na α -CD) sloučeniny **3b** jako bílého prášku. $t_f = 125$ – 127 °C. $[\alpha]_D^{20} +86^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.95 (ddt, $J = 15.9, 10.4, 5.0$ Hz, 1 H, H-2'), 5.68 (dd, $J = 10.4, 9.0$ Hz, 1 H, H-3), 5.62 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.58 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.50–5.46 (m, 2 H, 2 × H-3), 5.30 (ddd, $J = 17.3, 3.5, 1.7$ Hz, 1 H, H-3'a), 5.14 (dd, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1 H, H-3'b), 5.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1), 5.06 (d, $J = 3.6$ Hz, 2 H, 2 × H-1), 5.04 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 5.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 4.82 (dd, $J = 10.6, 3.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.81 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1 H,

H-2), 4.80 (dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.78 (dd, $J = 10.5, 3.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.76 (dd, $J = 10.5, 3.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.70 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.66 (dd, $J = 13.6, 5.5$ Hz, 1 H, H-1'), 4.53–4.05 (m, 20 H, H-1', H-3¹, 6 × H-5, 12 × H-6), 3.85–3.71 (m, 6 H, 6 × H-4), 2.23–2.00 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 170.87–169.20 (17 × C=O), 135.44 (C-2'), 115.72 (C-3'), 97.67 (C-1), 97.57 (C-1), 97.43 (C-1), 96.84 (C-1), 96.52 (C-1), 96.06 (C-1), 81.44 (C-4), 77.74–68.73 (6 × C-2, 5 × C-3, 5 × C-4, 6 × C-5), 76.92 (C-3¹), 74.87 (C-1'), 63.34 (C-6), 63.11 (C-6), 62.97 (C-6), 62.94 (C-6), 62.87 (C-6), 62.76 (C-6), 21.13–20.68 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1746, 1372, 1239, 1044$ cm⁻¹. HRMS (ESI): $[M+Na]^+ = 1749,5147$. Pro C₇₃H₉₈O₄₇Na vypočteno 1749,5171.

Per-O-acetyl-6¹-O-allyl- α -cyklodextrin (3c). Suspenze sloučeniny **1c** (350 mg, 0,35 mmol) v Ac₂O (1,8 ml, 19 mmol) a Et₃N (1,8 ml, 13 mmol) byla míchána přes noc při 80 °C. Reakce byla poté naředěna CHCl₃, promyta 5% HCl a organická fáze byla odpařena. Vzniklý hnědý odparek byl poté čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, 100:1). Tímto postupem bylo získáno 570 mg (96 %) sloučeniny **3c** jako bílého prášku. $t_r = 133$ – 135 °C. $[\alpha]_D^{20} = +98^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.79$ (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.7$ Hz, 1 H, H-2'), 5.63–5.40 (m, 6 H, 6 × H-3), 5.25 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1 H, H-3'), 5.20–5.14 (m, 1 H, H-3'), 5.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 2 H, 2 × H-1), 5.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.02–4.97 (m, 2 H, 2 × H-1), 4.82–4.68 (m, 6 H, 6 × H-2), 4.46–3.61 (m, 26 H, 2 × H-1', 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6), 2.17–1.99 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.78$ – 169.04 (17 × C=O), 134.25 (C-2'), 117.59 (C-3'), 97.12 (C-1), 96.64 (2 × C-1), 96.58 (C-1), 96.30 (C-1), 96.16 (C-1), 77.65–68.26 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 72.48 (C-1'), 68.26 (C-6¹), 63.39–62.88 (5 × C-6), 20.98–20.58 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1747, 1372, 1240, 1044$ cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 1749,7$ $[M + Na]^+$.

Per-O-acetyl-2¹-O-cinnamyl- α -cyklodextrin (4a). Suspenze sloučeniny **2a** (200 mg, 0,18 mmol) v Ac₂O (1 ml, 11 mmol) a Et₃N (1 ml, 7 mmol) byla míchána přes noc při 80 °C. Reakce byla poté naředěna CHCl₃, promyta 5% HCl a organická fáze byla odpařena. Vzniklý hnědý odparek byl poté čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, 100:1). Tímto postupem bylo získáno 318 mg (96 %) sloučeniny **4a** jako bílého prášku. $t_r = 132$ – 134 °C. $[\alpha]_D^{20} +84$ (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 2 × H-5'), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, 2 ×

H-6'), 7.27–7.25 (m, 1 H, H-7'), 6.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, H-3'a), 6.23 (dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz, 1 H, H-2'), 5.73 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.67 (t, $J = 9.8$ Hz, 1 H, H-3), 5.60 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, H-3), 5.49 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.45 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.34 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-3^l), 5.15 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-1), 5.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.00 (d, $J = 3.4$ Hz, 2 H, 2 × H-1), 4.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-1^l), 4.82 (dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.82 (dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.79 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1 H, H-2), 4.77 (dd, $J = 10.0, 3.8$ Hz, 1 H, H-2), 4.73 (dd, $J = 10.2, 3.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.56–4.05 (m, 20 H, 2 × H-1', 6 × H-5, 12 × H-6), 3.83–3.74 (m, 5 H, 5 × H-4), 3.66 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H, H-4^l), 3.38 (dd, $J = 10.1, 3.0$ Hz, 1 H, H-2^l), 2.29–1.98 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 170.90–169.00 (17 × C=O), 136.04 (C-4'), 132.96 (C-3'), 128.72 (2 × C-6'), 128.10 (C-7'), 126.42 (2 × C-5'), 125.50 (C-2'), 98.83 (C-1^l), 97.20 (C-1), 96.71 (C-1), 96.53 (C-1), 96.33 (C-1), 95.77 (C-1), 79.62 (C-4), 78.15 (C-4^l), 78.10 (C-2^l), 77.81–68.73 (5 × C-2, 5 × C-3, 4 × C-4, 6 × C-5), 72.92 (C-3^l), 72.16 (C-1'), 63.29–63.40 (3 × C-6), 63.13 (C-6), 62.98 (C-6), 62.84 (C-6), 20.92–20.60 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1747, 1369, 1236, 1038$ cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1825,5460. Pro C₇₉H₁₀₂O₄₇Na vypočteno 1825,5484.

Per-*O*-acetyl-3^l-*O*-cinnamyl- α -cyklodextrin (4b). Suspenze sloučeniny **2b** (500 mg, 0,46 mmol) v Ac₂O (2,5 ml, 27 mmol) a Et₃N (2,5 ml, 18 mmol) byla míchána přes noc při 80 °C. Reakce byla poté naředěna CHCl₃, promyta 5% HCl a organická fáze byla odpařena. Vzniklý hnědý odparek byl poté čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, 100:1). Tímto postupem bylo získáno 800 mg (97 %) sloučeniny **4b** jako bílého prášku. $t_f = 109$ – 111 °C. $[\alpha]_D^{20} +87^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H, 2 × H-5'), 7.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H, 2 × H-6'), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H, H-7'), 6.61 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, H-3'a), 6.26 (dt, $J = 16.0, 5.1$ Hz, 1 H, H-2'), 5.71 (dd, $J = 10.3, 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.62–5.56 (m, 2 H, 2 × H-3), 5.48 (dd, $J = 10.2, 9.1$ Hz, 1 H, H-3), 5.47 (dd, $J = 10.2, 8.6$ Hz, 1 H, H-3), 5.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.06 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.05 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.03 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 5.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 4.87 (ddd, $J = 13.8, 5.5, 1.1$ Hz, 1 H, H-1'), 4.83 (dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.82 (dd, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1 H, H-2), 4.80 (dd, $J = 10.7, 3.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.79 (dd, $J = 10.3, 3.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.76 (dd, $J = 10.4, 3.3$ Hz, 1 H, H-2), 4.70 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.53–4.08 (m, 20 H, H-1', H-3^l, 6 × H-5, 12 ×

H-6), 3.84–3.73 (m, 6 H, 6 × H-4), 2.22–1.94 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 170.89–169.20 (17 × C=O), 137.00 (C-4'), 130.20 (C-3'), 128.50 (2 × C-6'), 127.35 (C-7'), 126.93 (C-2'), 126.29 (2 × C-5'), 97.82 (C-1), 97.60 (C-1), 97.39 (C-1), 96.93 (C-1), 96.58 (C-1), 96.14 (C-1), 81.39 (C-4), 77.89–68.83 (6 × C-2, 6 × C-3, 5 × C-4, 6 × C-5), 74.84 (C-1'), 63.31 (C-6), 63.14 (C-6), 62.90 (C-6), 62.86 (C-6), 62.83 (C-6), 62.74 (C-6), 21.05–20.65 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): ν = 1744, 1369, 1237, 1043 cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1825,5456. Pro C₇₉H₁₀₂O₄₇Na vypočteno 1825,5484.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-cinnamyl- α -cyklodextrin (4c). Suspenze sloučeniny **2c** (100 mg, 92 μ mol) v Ac₂O (0,5 ml, 5 mmol) a Et₃N (0,5 ml, 4 mmol) byla míchána přes noc při 80 °C. Reakce byla poté naředěna CHCl₃, promyta 5% HCl a organická fáze byla odpařena. Vzniklý hnědý odparek byl poté čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, 100:1). Tímto postupem bylo získáno 160 mg (97 %) sloučeniny **4c** jako bílého prášku. *t*_f = 120–122 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 2 × H-5'), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, 2 × H-6'), 7.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, H-7'), 6.64 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H, H-3'a), 6.32 (dt, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1 H, H-2'), 5.63 (dd, *J* = 10.3, 9.0 Hz, 1 H, H-3¹), 5.61 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H, H-3), 5.59 (dd, *J* = 10.1, 8.8 Hz, 1 H, H-3), 5.55 (dd, *J* = 10.1, 8.6 Hz, 1 H, H-3), 5.49–5.45 (m, 2 H, 2 × H-3), 5.13 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, H-1¹), 5.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, H-1), 5.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H, H-1), 5.06 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H, H-1), 5.01 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, H-1), 4.84 (dd, *J* = 10.5, 3.6 Hz, 1 H, H-2¹), 4.80–4.74 (m, 5 H, 5 × H-2), 4.49–4.27 (m, 11 H, H-5, 10 × H-6), 4.23 (ddd, *J* = 12.5, 6.3, 1.1 Hz, 1 H, H-1'), 4.19–4.12 (m, 5 H, H-1', 4 × H-5), 4.09–4.04 (m, 2 H, H-5¹, H-6¹), 3.99 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H, H-4¹), 3.85–3.76 (m, 5 H, 5 × H-4), 3.71 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H, H-6¹), 2.19–2.02 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 170.82–169.09 (17 × C=O), 136.55 (C-4'), 133.22 (C-3'), 128.52 (2 × C-6'), 127.75 (C-7'), 126.56 (2 × C-5'), 125.44 (C-2'), 97.12 (C-1¹), 96.96–96.56 (3 × C-1), 96.21 (C-1), 96.15 (C-1), 77.68 (C-4), 77.40 (C-4¹), 77.21–69.03 (5 × C-2, 5 × C-3, 4 × C-4, 5 × C-5), 72.15 (C-1'), 71.44 (C-5¹), 70.65 (C-2¹), 70.09 (C-3¹), 68.05 (C-6¹), 63.27–63.17 (3 × C-6), 63.09 (C-6), 63.05 (C-6), 20.89–20.70 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): ν = 1747, 1371, 1238, 1044 cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1825,5454. Pro C₇₉H₁₀₂O₄₇Na vypočteno 1825,5484.

Per-*O*-acetyl-3¹-*O*-(2-bromprop-2-en-1-yl)- α -cyklodextrin (5). Syntéza byla provedena podle literatury.⁵⁸ K roztoku α -cyklodextrinu (0,5 g, 0,51 mmol) ve vodě (22 ml) byl přidán roztok CuSO₄ (385 mg, pentahydrát, 1,54 mmol) ve vodě (22 ml) a roztok NaOH (514 mg, 12,9 mmol) ve vodě. Reakční směs byla míchána po dobu jedné hodiny a během další hodiny byl po kapkách přidán roztok allylbromidu (0,5 ml, 4,11 mmol) v ACN (5 ml). Reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Většina Cu²⁺ iontů byla vysrážena ve formě hydroxidu a oddělena centrifugací. Odpařením reakční směsi vznikl fialový odparek, který byl adsorbován na silikagel (2 g). Mono-*O*-allyl- α -cyklodextrin a neznámý produkt byly separovány sloupcovou chromatografií (*n*-PrOH/voda/vodný roztok amoniaku, 7:3:1). Výsledná směs cyklodextrinových derivátů byla peracetylována: Suspenze mono-*O*-allyl- α -cyklodextrinu a neznámého produktu v Ac₂O (1 ml, 10 mmol) a Et₃N (1 ml, 7 mmol) byla míchána přes noc při 80 °C. Reakce byla poté naředěna CHCl₃, promyta 5% HCl a organická fáze byla odpařena. Vzniklý hnědý odparek byl poté čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, 100:1). Tímto postupem bylo získáno 10 mg (1 %, celkový výtěžek vztažený na α -CD) sloučeniny **5** jako bílého prášku. *t*_f = 106–108 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 6.01 (d, *J* = 1.3 Hz, 1 H, H-3'), 5.66 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1 H, H-3), 5.60 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-3), 5.58 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H, H-3), 5.56 (s, 1 H, H-3'), 5.49 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1 H, H-3), 5.49 (dd, *J* = 10.3, 9.0 Hz, 1 H, H-3), 5.09 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H, H-1), 5.09 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H, H-1), 5.07 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H, H-1), 5.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 2 H, 2 \times H-1), 5.01 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H, H-1), 4.82 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1 H, H-2), 4.81–4.79 (m, 1 H, H-1'), 4.81 (dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 1 H, H-2), 4.81 (dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 1 H, H-2), 4.79 (dd, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1 H, H-2), 4.77 (dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 1 H, H-2), 4.73 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1 H, H-2), 4.53–4.08 (m, 20 H, H-1', H-3¹, 6 \times H-5, 12 \times H-6), 3.85–3.74 (m, 6 H, 6 \times H-4), 2.21–2.02 (m, 51 H, 17 \times CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 170.89–169.23 (17 \times C=O), 129.72 (C-2'), 117.63 (C-3'), 97.50 (C-1), 97.37 (C-1), 97.30 (C-1), 96.94 (C-1), 96.60 (C-1), 96.13 (C-1), 81.02 (C-4), 77.86 (C-3¹), 77.75 (C-1'), 77.67–68.94 (6 \times C-2, 5 \times C-3, 5 \times C-4, 6 \times C-5), 63.23 (C-6), 63.16 (C-6), 62.95 (C-6), 62.85 (2 \times C-6), 62.80 (C-6), 21.31–20.69 (17 \times CH₃) ppm. IR (drift KBr): ν = 1747, 1370, 1237, 1044 cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1827,4241. Pro C₇₃H₉₇O₄₇BrNa vypočteno 1827,4276.

Obecný postup pro ozonolýzu peracetylovaných mono-*O*-allyl nebo cinnamyl α -cyklodextrinů.

Roztokem peracetylovaného mono-*O*-allyl nebo cinnamyl α -cyklodextrinu (100 mg) v MeOH (1 ml) a CHCl₃ (1 ml) byl při –78 °C probubláván ozón po dobu 10 minut. Reakce byla ukončena přidavkem dimethylsulfidu (0,5 ml). Po ohřátí na laboratorní teplotu byla reakční směs odpařena. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, 50:1).

Per-*O*-acetyl-2¹-*O*-formylmethyl- α -cyklodextrin (6a). Reakce byla provedena se sloučeninou **3a** (100 mg, 58 μ mol). Obecným postupem pro ozonolýzu bylo získáno 87 mg (87 %) sloučeniny **6a** jako bílého prášku. $t_f = 137\text{--}139$ °C. $[\alpha]_D^{20} +100$ (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (s, 1 H, H-2'), 5.65 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.57 (dd, $J = 10.3, 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.50 (dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.45 (dd, $J = 9.9, 9.0$ Hz, 1 H, H-3), 5.40 (dd, $J = 10.0, 8.7$ Hz, 1 H, H-3¹), 5.38 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-1¹), 5.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.07 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 5.02 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H, H-1), 4.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 4.78 (dd, $J = 10.5, 3.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.75 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.73 (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.72 (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.70 (dd, $J = 10.3, 3.7$ Hz, 1 H, H-2), 4.51–4.06 (m, 20 H, 2 \times H-1', 6 \times H-5, 12 \times H-6), 3.83 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, H-4), 3.79–3.74 (m, 4 H, 4 \times H-4), 3.63 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H, H-4¹), 3.34 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1 H, H-2¹), 2.23–1.91 (m, 51 H, 17 \times CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 198.93 (C-2'), 170.87–168.97 (17 \times C=O), 98.35 (C-1), 96.92 (C-1), 96.61 (C-1), 96.53 (C-1), 96.30 (C-1), 96.15 (C-1), 79.06–68.89 (5 \times C-2, 6 \times C-3, 5 \times C-4, 6 \times C-5), 78.73 (C-2¹), 77.53 (C-4¹), 76.95 (C-1'), 63.24–62.94 (6 \times C-6), 21.05–20.65 (17 \times CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1746, 1372, 1239, 1038$ cm⁻¹. HRMS (ESI): $[M+Na]^+ = 1751,4944$. Pro C₇₂H₉₆O₄₈Na vypočteno 1751,4963.

Per-*O*-acetyl-3¹-*O*-formylmethyl- α -cyklodextrin (6b). Reakce byla provedena se sloučeninou **4b** (100 mg, 55 μ mol). Obecným postupem pro ozonolýzu bylo získáno 85 mg (89 %) sloučeniny **6b** jako bílého prášku. $t_f = 144\text{--}146$ °C. $[\alpha]_D^{20} +110$ (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (s, 1 H, H-2'), 5.64 (dd, $J = 10.5, 9.0$ Hz, 1 H, H-3), 5.60 (dd, $J = 10.3, 8.8$ Hz, 1 H, H-3), 5.54 (dd, $J = 10.1, 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.48 (dd, $J = 10.4, 9.0$ Hz, 1 H, H-3), 5.43 (dd, $J = 10.2, 8.7$ Hz, 1 H, H-3),

5.09 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-1), 5.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 5.01 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.91 (d, $J = 18.7$ Hz, 1 H, H-1'), 4.78 (dd, $J = 10.8, 3.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.78 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.77 (dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1 H, H-2), 4.76 (dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.75 (dd, $J = 10.6, 3.2$ Hz, 1 H, H-2), 4.66 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.52 (d, $J = 18.8$ Hz, 1 H, H-1'), 4.50–4.02 (m, 19 H, H-3^l, 6 × H-5, 12 × H-6), 3.82–3.72 (m, 6 H, 6 × H-4), 2.19–1.93 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 198.98 (C-2'), 170.83–169.23 (17 × C=O), 97.53 (C-1), 97.35 (2 × C-1), 96.97 (C-1), 96.56 (C-1), 96.09 (C-1), 80.89–68.71 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 80.04 (C-1'), 63.23 (C-6), 63.04 (C-6), 62.87 (C-6), 62.75 (2 × C-6), 62.62 (C-6), 21.06–20.6 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1747, 1369, 1239, 1044$ cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1751,4956. Pro C₇₂H₉₆O₄₈Na vypočteno 1751,4963.

Per-*O*-acetyl-6^l-*O*-formylmethyl- α -cyklodextrin (6c). Reakce byla provedena se sloučeninou **3c** (100 mg, 58 μ mol). Obecným postupem pro ozonolýzu bylo získáno 91 mg (91 %) sloučeniny **6c** jako bílého prášku. $t_f = 140$ – 142 °C. $[\alpha]_D^{20} +98$ (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.67 (s, 1 H, H-2'), 5.60–5.42 (m, 6 H, 6 × H-3), 5.09–5.04 (m, 5 H, 5 × H-1), 4.99 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1), 4.80–4.72 (m, 6 H, 6 × H-2), 4.47–4.06 (m, 19 H, 2 × H-1', 6 × H-5, 11 × H-6), 3.96 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, H-4), 3.82–3.75 (m, 6 H, 5 × H-4, H-6^l), 2.16–2.00 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 199.53 (C-2'), 170.69–169.01 (17 × C=O), 96.89 (C-1), 96.65 (C-1), 96.52 (C-1), 96.42 (C-1), 96.38 (C-1), 96.20 (C-1), 77.60–68.93 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 76.98 (C-1'), 70.20 (C-6^l), 63.08 (C-6), 63.05 (C-6), 63.02 (C-6), 62.96 (C-6), 62.95 (C-6), 20.83–20.61 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1747, 1371, 1239, 1045$ cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1751,4955. Pro C₇₂H₉₆O₄₈Na vypočteno 1751,4963.

Obecný postup pro oxidativní štěpení dvojné vazby peracetylovaných mono-*O*-allyl nebo cinnamyl α -cyklodextrinů.

K roztoku peracetylovaného mono-*O*-allyl nebo cinnamyl α -cyklodextrinu (100 mg) v acetonitrilu (1,2 ml) a nasyceném roztoku jodistanu sodného (1,2 ml) byl přidán RuCl₃ (15 μ l, 5% roztok ve vodě, 4 μ mol) a reakce byla míchána při

laboratorní teplotě. Reakce byla sledována pomocí TLC (CHCl₃/MeOH, 10:1). Reakce s allyl deriváty byla ukončena po 1 hodině a s cinnamyl derivátem po 2 hodinách. Reakční směs byla extrahována třikrát chloroformem (3 × 5 ml), spojené chloroformové extrakty byly dvakrát promyty Na₂S₂O₅ (2 × 5 ml, 2% roztok ve vodě), vysušeny síranem hořečnatým a odpařeny. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, gradient z 20:1 do 5:1).

Per-*O*-acetyl-2¹-*O*-carboxymethyl- α -cyklodextrin (7a). Reakce byla provedena se sloučeninou **3a** (100 mg, 58 μ mol). Obecným postupem pro oxidativní štěpení dvojně vazby bylo získáno 90 mg (89 %) sloučeniny **7a** jako bílého prášku. $t_f = 143\text{--}145$ °C. $[\alpha]_D^{20} +78^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.61 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, H-3), 5.52 (dd, $J = 9.9, 9.1$ Hz, 1 H, H-3), 5.46 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H, H-3), 5.41 (t, $J = 9.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.40 (t, $J = 9.6$ Hz, 1 H, H-3), 5.34 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, H-3¹), 5.06–5.02 (m, 3 H, 3 × H-1), 5.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 4.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1), 4.93 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H, H-1), 4.74 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1 H, H-2), 4.71–4.66 (m, 4 H, 4 × H-2), 4.47–4.05 (m, 20 H, 2 × H-1', 6 × H-5, 12 × H-6), 3.78–3.70 (m, 5 H, 5 × H-4), 3.61 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, H-4¹), 3.46–3.40 (m, 1 H, H-2¹), 2.23–1.91 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 171.30 (C-2'), 170.80–169.27 (17 × C=O), 98.19 (C-1), 96.86 (C-1), 96.67 (C-1), 96.47 (C-1), 96.21 (2 × C-1), 78.46 (C-2¹), 77.61 (C-4¹), 77.25–68.49 (5 × C-2, 5 × C-3, 5 × C-4, 6 × C-5), 72.45 (C-3¹), 68.49 (C-1'), 63.23 (C-6), 63.17 (C-6), 63.06 (2 × C-6), 63.02 (C-6), 62.93 (C-6), 20.94–20.55 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1746, 1371, 1238, 1040$ cm⁻¹. HRMS (ESI): $[M+Na]^+ = 1767,4896$. Pro C₇₂H₉₆O₄₉Na vypočteno 1767,4912.

Per-*O*-acetyl-3¹-*O*-carboxymethyl- α -cyklodextrin (7b). Reakce byla provedena se sloučeninou **4b** (100 mg, 55 μ mol). Obecným postupem pro oxidativní štěpení dvojně vazby bylo získáno 85 mg (88 %) sloučeniny **7b** jako bílého prášku. $t_f = 147\text{--}149$ °C. $[\alpha]_D^{20} +104^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.60 (dd, $J = 10.3, 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.58 (dd, $J = 10.3, 8.9$ Hz, 1 H, H-3), 5.46 (dd, $J = 10.2, 8.6$ Hz, 1 H, H-3), 5.43 (dd, $J = 10.4, 9.0$ Hz, 1 H, H-3), 5.40 (dd, $J = 10.2, 8.7$ Hz, 1 H, H-3), 5.07 (d, $J = 3.3$ Hz, 2 H, 2 × H-1), 5.03 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-1), 4.98–4.96 (m, 2 H, 2 × H-1), 4.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1), 4.75–4.69 (m, 6 H, H-1', 5 × H-2), 4.63 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1 H, H-2), 4.47–4.00 (m, 20 H, H-1', H-3¹, 6 × H-5, 12 ×

H-6), 3.79–3.69 (m, 6 H, 6 × H-4), 2.16–1.95 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 171.16 (C-2'), 170.90–169.33 (17 × C=O), 97.27 (C-1), 97.06 (C-1), 96.96 (C-1), 96.81 (C-1), 96.39 (C-1), 95.99 (C-1), 80.72–68.73 (6 × C-2, 5 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 78.57 (C-3^l), 71.03 (C-1'), 63.19 (C-6), 63.05 (C-6), 62.96 (C-6), 62.87 (C-6), 62.73 (2 × C-6), 20.98–20.45 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): ν = 1746, 1370, 1238, 1044 cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1767,4892. Pro C₇₂H₉₆O₄₉Na vypočteno 1767,4912.

Per-*O*-acetyl-6^l-*O*-carboxymethyl-α-cyklodextrin (7c). Reakce byla provedena se sloučeninou **3c** (100 mg, 58 μmol). Obecným postupem pro oxidativní štěpení dvojně vazby bylo získáno 87 mg (86 %) sloučeniny **7c** jako bílého prášku. *t*_r = 142–144 °C. [α]_D²⁰ +92° (CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.58–5.46 (m, 6 H, 6 × H-3), 5.13–5.03 (m, 6 H, 6 × H-1), 4.85–4.76 (m, 6 H, 6 × H-2), 4.55–4.36 (m, 10 H, 10 × H-6), 4.28–4.05 (m, 8 H, 2 × H-1', 4 × H-5, 2 × H-6^l), 3.97–3.92 (m, 1 H, H-5), 3.89–3.79 (m, 7 H, 6 × H-4, H-5), 2.18–2.04 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 172.19 (C-2'), 170.97–169.08 (17 × C=O), 96.77–96.39 (6 × C-1), 77.30–66.09 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 68.52 (C-1'), 64.29 (C-6^l), 63.21 (C-6), 63.12 (2 × C-6), 63.03 (C-6), 62.93 (C-6), 20.85–20.65 (17 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): ν = 1748, 1370, 1240, 1045 cm⁻¹. HRMS (ESI): [M+Na]⁺ = 1767,4903. Pro C₇₂H₉₆O₄₉Na vypočteno 1767,4912.

6^l-*O*-allyl-β-cyklodextrin (8). Reakce byla provedena stejným postupem jako příprava sloučeniny **1c**. Reakce byla provedena s β-cyklodextrinem (10 g, 8,81 mmol). Po čištění sloupcovou chromatografií bylo získáno 1,75 g (17 %) sloučeniny **8** jako bílého prášku. Spektrální data byla ve shodě s publikovanými.⁵⁵

6^l-*O*-Allyl-γ-cyklodextrin (9). Reakce byla provedena stejným postupem jako příprava sloučeniny **1c**. Reakce byla provedena s γ-cyklodextrinem (10 g, 7,71 mmol). Po čištění sloupcovou chromatografií bylo získáno 1,87 g (18 %) sloučeniny **9** jako bílého prášku. *t*_r > 260 °C (rozklad). [α]_D²⁰ = +101° (DMSO). ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 5.93–5.83 (m, 1 H, H-2'), 5.27–5.21 (m, 1 H, H-3'a), 5.13–5.09 (m, 1 H, H-3'b), 4.88 (d, *J* = 3.3 Hz, 7 H, 7 × H-1), 4.85 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H, H-1), 3.98–3.93 (m, 2 H, 2 × H-1'), 3.70–3.26 (m, 48 H, 8 × H-2, 8 × H-3, 8 × H-4, 8 × H-5, 16 × H-6) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, D₂O): δ = 140.92 (C-2'), 125.07 (C-3'), 108.86–108.53 (8 × C-1), 87.57–87.20 (8 × C-4), 80.07–78.41 (8 × C-2, 8 × C-3, 8 × C-5, 1

\times C-1'), 75.24 (C-6¹), 67.27–66.97 (7 \times C-6) ppm. IR (drift KBr): ν = 3162, 1412, 1104, 1030 cm⁻¹. MS (ESI): m/z = 1359,7 [M + Na]⁺.

2¹-O-Allyl- β -cyklodextrin (10). Reakce byla provedena postupem popsáným v literatuře.⁶⁸ Reakce byla provedena s β -cyklodextrinem (10 g, 8.81 mmol). Tímto postupem bylo získáno 940 mg (9 %) sloučeniny **10** jako bílého prášku. Spektrální data byla ve shodě s publikovanými.⁶⁸

Obecný postup pro peracetylaci allylcyklodextrinů.

Suspenze allylcyklodextrinu (1 mmol) v acetanhydridu (5 ml, 54 mmol) a triethylaminu (5 ml, 36 mmol) byla míchána přes noc při 80 °C. Reakční směs byla poté zředěna CHCl₃, promyta 5% HCl a organická fáze byla odpařena. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (CHCl₃/MeOH, 100:1).

Per-O-acetyl-6¹-O-allyl- β -cyklodextrin (11). Reakce byla provedena se sloučeninou **8** (450 mg, 0,38 mmol). Obecným postupem pro peracetylaci allylcyklodextrinů bylo získáno 730 mg (95 %) sloučeniny **11** jako bílého prášku. Spektrální data byla ve shodě s publikovanými.⁵⁵

Per-O-acetyl-6¹-O-allyl- γ -cyklodextrin (12). Reakce byla provedena se sloučeninou **9** (400 mg, 0.30 mmol). Obecným postupem pro peracetylaci allylcyklodextrinů bylo získáno 660 mg (96 %) sloučeniny **12** jako bílého prášku. t_f = 130–132 °C. $[\alpha]_D^{20}$ = +125° (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.87 (ddt, J = 16.1, 10.4, 5.8 Hz, 1 H, H-2'), 5.42–5.23 (m, 8 H, 8 \times H-3), 5.23–5.17 (m, 2 H, 2 \times H-3'), 5.15–5.10 (m, 6 H, 6 \times H-1), 5.08 (d, J = 3.7 Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d, J = 3.5 Hz, 1 H, H-1), 4.77–4.65 (m, 8 H, 8 \times H-2), 4.61–3.53 (m, 34 H, 2 \times H-1', 8 \times H-4, 8 \times H-5, 16 \times H-6), 2.12–2.00 (m, 69 H, 23 \times CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 170.72–170.22 (23 \times C=O), 134.12 (C-2'), 117.70 (C-3'), 96.46 (C-1), 96.39 (C-1), 96.25–96.17 (6 \times C-1), 76.53–69.43 (8 \times C-2, 8 \times C-3, 8 \times C-4, 8 \times C-5), 72.36 (C-1'), 67.58 (C-6¹), 62.65–62.31 (7 \times C-6), 20.89–20.65 (23 \times CH₃) ppm. IR (drift KBr): ν = 1750, 1371, 1238, 1046 cm⁻¹. MS (ESI): m/z = 2325,2 [M + Na]⁺.

Per-O-acetyl-2¹-O-allyl- β -cyklodextrin (13). Reakce byla provedena se sloučeninou **10** (250 mg, 0.21 mmol). Obecným postupem pro peracetylaci allylcyklodextrinů bylo získáno 400 mg (93 %) sloučeniny **13** jako bílého prášku. t_f =

134–136 °C. $[\alpha]_D^{20} = +110^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.79$ (ddt, $J = 17.2, 10.3, 5.7$ Hz, 1 H, H-2'), 5.38–5.20 (m, 6 H, 6 × H-3), 5.20–5.17 (m, 2 H, 2 × H-3'), 5.16–5.13 (m, 1 H, H-3¹), 5.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.07–5.03 (m, 3 H, 3 × H-1), 5.00 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H, H-1), 4.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, H-1¹), 4.86–4.69 (m, 6 H, 6 × H-2), 4.64–4.44 (m, 7 H, 7 × H-6), 4.34–3.91 (m, 16 H, 2 × H-1', 7 × H-5, 7 × H-6), 3.77–3.54 (m, 7 H, 7 × H-4), 3.28 (dd, $J = 9.9, 3.3$ Hz, 1 H, H-2¹), 2.14–1.95 (m, 60 H, 20 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.01$ – 169.00 (20 × C=O), 134.36 (C-2'), 117.71 (C-3'), 98.33 (C-1¹), 97.17 (C-1), 97.04 (C-1), 96.84 (C-1), 96.59 (C-1), 96.54 (C-1), 96.44 (C-1), 78.32–69.29 (7 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-4, 7 × C-5), 72.13 (C-1'), 62.93 (C-6), 62.64–62.31 (6 × C-6), 20.97–20.60 (20 × CH₃) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1748, 1370, 1238, 1045$ cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 2037,8$ [M + Na]⁺.

Obecný postup pro zkříženou metathesi peracetylovaných allylcyklodextrinů a perfluoralkylpropenů.

Hoveydův-Grubbsův katalyzátor 2. generace (0,01 mmol) byl přidán pod argonem k roztoku allylcyklodextrinu (0,1 mmol) a perfluoralkylpropenu (0,5 mmol) v dichlormethanu (20 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě 42 °C přes noc. Odpařením reakční směsi na RVO vznikl hnědý odparek, který byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (CHCl₃/MeOH, 100:1) a na reverzním silikagelu (MeOH/H₂O, 5:1).

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-(5,5,6,6,7,7,7-heptafluorhept-2-en-1-yl)- α -cyklodextrin (15a). Reakce byla provedena se sloučeninou **3c** (100 mg, 0,058 mmol) a **14a** (61 mg, 0,29 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 35 mg (32 %) sloučeniny **15a** jako bílého prášku. $t_f = 119$ – 121 °C. $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.82$ (dt, $J = 15.7, 5.5$ Hz, 1 H, H-2'), 5.73–5.38 (m, 7 H, 6 × H-3, 1 × H-3'), 5.12–5.02 (m, 4 H, 4 × H-1), 4.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 2 H, 2 × H-1), 4.83–4.68 (m, 6 H, 6 × H-2), 4.53–3.60 (m, 26 H, 2 × H-1', 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6), 2.84 (td, $J_{H,F} = 18.7, J_{H,H} = 6.7$ Hz, 2 H, 2 × H-4'), 2.20–1.97 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.77$ – 169.06 (17 × C=O), 134.16 (*trans*-C-2'), 132.89 (*cis*-C-2'), 120.01 (t, $J_{C,F} = 4.1$ Hz, C-3'), 97.11 (C-1), 96.72 (C-1), 96.53 (C-1), 96.48 (C-1), 96.32 (C-1), 96.15 (C-1), 77.76 – 69.01 (6 ×

C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 71.13 (C-1'), 68.33 (C-6¹), 63.16–63.04 (5 × C-6), 34.10 (t, $J_{C,F} = 22.8$ Hz, C-4'), 20.89–20.62 (17 × CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -80.96$ (t, $J = 9.6$ Hz, 3 F, 3 × F-7'), $-(114.25-114.62)$ (m, 2 F, 2 × F-6'), $-(127.66-127.71)$ (m, 2 F, 2 × *cis*-F-5'), $-(127.78-127.84)$ (m, 2 F, 2 × *trans*-F-5') ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1745, 1370, 1238, 1043$ cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 1931,5$ [M + Na]⁺.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-[5,6,6,6-tetrafluor-5-(trifluormethyl)hex-2-en-1-yl]- α -cyklodextrin (15b). Reakce byla provedena se sloučeninou **3c** (100 mg, 0,058 mmol) a **14b** (61 mg, 0,29 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 41 mg (37 %) sloučeniny **15b** jako bílého prášku. $t_f = 122-124$ °C. $[\alpha]_D^{20} = +89^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.79$ (dt, $J = 15.4, 5.4$ Hz, 1 H, H-2'), 5.72–5.37 (m, 7 H, 6 × H-3, 1 × H-3'), 5.11–5.02 (m, 3 H, 3 × H-1), 5.04 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 4.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H, H-1), 4.96 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-1), 4.82–4.67 (m, 6 H, 6 × H-2), 4.54–3.55 (m, 26 H, 2 × H-1', 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6), 2.85 (dd, $J_{H,F} = 19.8, J_{H,H} = 6.9$ Hz, 2 H, 2 × H-4'), 2.16–1.98 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.73-169.06$ (17 × C=O), 133.49 (*trans*-C-2'), 132.03 (*cis*-C-2'), 120.95 (d, $J_{C,F} = 5.7$ Hz, C-3'), 97.02 (C-1), 96.68 (C-1), 96.47 (C-1), 96.44 (C-1), 96.25 (C-1), 96.09 (C-1), 77.75–69.01 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 71.01 (C-1'), 68.32 (C-6¹), 63.12–62.99 (5 × C-6), 31.96 (d, $J_{C,F} = 20.4$ Hz, C-4'), 20.87–20.62 (17 × CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -76.01$ (d, $J = 7.0$ Hz, 6 F, 2 × *trans*-CF₃), -76.19 (d, $J_F = 6.9$ Hz, 6 F, 2 × *cis*-CF₃), $-(182.22-182.50)$ (m, 1 F, *trans*-F-5'), $-(182.87-183.10)$ (m, 1 F, *cis*-F-5') ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1747, 1372, 1240, 1045$ cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 1931,6$ [M + Na]⁺.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafuordec-2-en-1-yl)- α -cyklodextrin (15c). Reakce byla provedena se sloučeninou **3c** (92 mg, 0,053 mmol) a **14c** (96 mg, 0,27 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 47 mg (43 %) sloučeniny **15c** jako bílého prášku. $t_f = 116-118$ °C. $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.82$ (dt, $J = 15.5, 5.6$ Hz, 1 H, H-2'), 5.73–5.61 (m, 1 H, H-3'), 5.60 (dd, $J = 10.6, 8.8$ Hz, 1 H, H-3), 5.57 (dd, $J = 10.4, 8.3$ Hz, 1 H, H-3), 5.56 (dd, $J = 10.5, 8.5$ Hz, 1 H, H-3), 5.51 (dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1 H, H-3), 5.45 (dd, $J = 10.2, 8.6$ Hz, 1 H, H-3), 5.44 (dd, $J = 10.3, 8.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.11–5.02 (m, 4 H, 4 × H-1), 4.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 2 H, 2 × H-1), 4.82–4.67 (m,

6 H, 6 × H-2), 4.51–3.59 (m, 26 H, 2 × H-1', 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6), 2.85 (td, $J_{H,F} = 18.5$, $J_{H,H} = 6.7$ Hz, 2 H, 2 × H-4'), 2.22–1.91 (m, 51 H, 17 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.76$ – 169.02 (17 × C=O), 134.21 (*trans*-C-2'), 132.98 (*cis*-C-2'), 120.02 (m, C-3'), 97.13 (C-1), 96.73 (C-1), 96.54 (C-1), 96.48 (C-1), 96.34 (C-1), 96.16 (C-1), 77.78–69.00 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 71.16 (C-1'), 68.34 (C-6¹), 63.17–63.05 (5 × C-6), 34.31 (t, $J_{C,F} = 22.6$ Hz, C-4'), 20.92–20.58 (17 × CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -80.78$ (tt, $J = 9.9$, 2.5 Hz, 3 × F-10'), $-(112.89$ – $113.40)$ (m, 2 F), $-(121.73$ – $122.09)$ (m, 2 F), $-(122.67$ – $123.02)$ (m, 2 F), $-(123.02$ – $123.30)$ (m, 2 F), $-(125.97$ – $126.24)$ (m, 2 F) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1748$, 1372, 1241, 1043 cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 2081,5$ [M + Na]⁺.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-(5,5,6,6,7,7,7-heptafluorhept-2-en-1-yl)- β -cyklodextrin

(16a). Reakce byla provedena se sloučeninou **11** (100 mg, 0,050 mmol) a **14a** (52 mg, 0,25 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 47 mg (43 %) sloučeniny **16a** jako bílého prášku. $t_f = 117$ – 119 °C. $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.81$ (dt, $J = 15.5$, 5.5 Hz, 1 H, H-2'), 5.72–5.60 (m, 1 H, H-3'), 5.40–5.17 (m, 7 H, 7 × H-3), 5.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.10 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.07–5.03 (m, 3 H, 3 × H-1), 5.02 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 4.85–4.67 (m, 7 H, 7 × H-2), 4.60–3.55 (m, 30 H, 2 × H-1', 7 × H-4, 7 × H-5, 14 × H-6), 2.83 (td, $J_{H,F} = 18.6$, $J_{H,H} = 6.5$ Hz, 2 H, 2 × H-4'), 2.10–1.97 (m, 60 H, 20 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.90$ – 169.25 (20 × C=O), 134.04 (*trans*-C-2'), 132.78 (*cis*-C-2'), 119.93 (t, $J_{C,F} = 4.3$ Hz, C-3'), 97.11 (C-1), 96.93 (C-1), 96.83 (C-1), 96.75 (C-1), 96.46 (C-1), 96.42 (C-1), 96.33 (C-1), 77.00–69.24 (7 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-4, 7 × C-5), 71.06 (C-1'), 67.77 (C-6¹), 62.68–62.37 (6 × C-6), 34.10 (t, $J_{C,F} = 22.6$ Hz, C-4'), 20.86–20.60 (20 × CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -80.92$ (t, $J = 9.8$ Hz, 3 F, 3 × *cis*-F-7'), -80.97 (t, $J = 9.6$ Hz, 3 F, 3 × *trans*-F-7'), $-(114.37$ – $114.63)$ (m, 2 F, 2 × F-6'), $-(127.65$ – $127.71)$ (m, 2 F, 2 × *cis*-F-5'), $-(127.79$ – $127.82)$ (m, 2 F, 2 × *trans*-F-5') ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1749$, 1371, 1236, 1048 cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 2219,3$ [M + Na]⁺.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-[5,6,6,6-tetrafluor-5-(trifluormethyl)hex-2-en-1-yl]- β -

cyklodextrin (16b). Reakce byla provedena se sloučeninou **11** (100 mg, 0,050 mmol) a **14a** (52 mg, 0,25 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 37 mg (34 %) sloučeniny **16b** jako bílého prášku. $t_f = 118$ –

120 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +102^{\circ}$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.79$ (dt, $J = 15.5$, 5.4 Hz, 1 H, H-2'), 5.71–5.58 (m, 1 H, H-3'), 5.41–5.17 (m, 7 H, 7 × H-3), 5.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.10 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H, H-1), 5.08 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.07–5.00 (m, 4 H, 4 × H-1), 4.86–4.67 (m, 7 H, 7 × H-2), 4.61–3.54 (m, 30 H, 2 × H-1', 7 × H-4, 7 × H-5, 14 × H-6), 2.84 (dd, $J_{\text{H,F}} = 19.9$, $J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, 2 H, 2 × H-4'), 2.10–1.97 (m, 60 H, 20 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.89$ –169.24 (20 × C=O), 133.42 (*trans*-C-2'), 131.98 (*cis*-C-2'), 120.93 (d, $J_{\text{C,F}} = 5.7$ Hz, C-3'), 97.11 (C-1), 96.93 (C-1), 96.82 (C-1), 96.75 (C-1), 96.45 (C-1), 96.40 (C-1), 96.36 (C-1), 77.03–69.18 (7 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-4, 7 × C-5), 70.99 (C-1'), 67.78 (C-6¹), 62.68–62.35 (6 × C-6), 32.00 (d, $J_{\text{C,F}} = 20.7$ Hz, C-4'), 20.87–20.60 (20 × CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -76.41$ (d, $J = 7.0$ Hz, 6 F, 2 × *trans*-CF₃), -76.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 6 F, 2 × *cis*-CF₃), $-(182.61$ – $182.87)$ (m, 1 F, *trans*-F-5'), $-(183.21$ – $183.42)$ (m, 1 F, *cis*-F-5') ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1749$, 1371, 1237, 1047 cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 2219,5$ [M + Na]⁺.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordec-2-en-1-yl)- β -cyklodextrin (16c). Reakce byla provedena se sloučeninou **11** (300 mg, 0,15 mmol) a **14c** (268 mg, 0,74 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 168 mg (48 %) sloučeniny **16c** jako bílého prášku. (Tato sloučenina byla připravena i s použitím Grubbsova katalyzátoru 1. generace ve výtěžku 43 %) $t_{\text{t}} = 115$ – 117 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +100^{\circ}$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.81$ (dt, $J = 15.8$, 5.4 Hz, 1 H, H-2'), 5.72–5.60 (m, 1 H, H-3'), 5.41–5.18 (m, 7 H, 7 × H-3), 5.14 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.11–5.02 (m, 6 H, 6 × H-1), 4.86–4.67 (m, 7 H, 7 × H-2), 4.61–3.56 (m, 30 H, 2 × H-1', 7 × H-4, 7 × H-5, 14 × H-6), 2.85 (td, $J_{\text{H,F}} = 18.9$, $J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, 2 H, 2 × H-4'), 2.10–1.98 (m, 60 H, 20 × CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.90$ – 169.28 (20 × C=O), 134.11 (*trans*-C-2'), 132.89 (*cis*-C-2'), 119.97 (t, $J_{\text{C,F}} = 4.1$ Hz, C-3'), 97.14 (C-1), 96.94 (C-1), 96.86 (C-1), 96.77 (C-1), 96.48 (C-1), 96.48 (C-1), 96.34 (C-1), 77.22–69.22 (7 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-4, 7 × C-5), 71.11 (C-1'), 67.82 (C-6¹), 62.71–62.39 (6 × C-6), 34.35 (t, $J_{\text{C,F}} = 22.6$ Hz, C-4'), 20.86–20.62 (20 × CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -80.79$ (tt, $J = 9.9$, 2.4 Hz, 3 F, 3 × F-10'), $-(112.91$ – $113.36)$ (m, 2 F), $-(121.77$ – $122.10)$ (m, 2 F), $-(122.71$ – $123.02)$ (m, 2 F), $-(123.02$ – $123.26)$ (m, 2 F), $-(126.01$ – $126.22)$ (m, 2 F) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1750$, 1370, 1241, 1052 cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 2370,2$ [M + Na]⁺.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-(5,5,6,6,7,7,7-heptafluorhept-2-en-1-yl)- γ -cyklodextrin

(17a). Reakce byla provedena se sloučeninou **12** (100 mg, 0,043 mmol) a **14a** (46 mg, 0,22 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 26 mg (24 %) sloučeniny **17a** jako bílého prášku. $t_f = 121\text{--}123$ °C. $[\alpha]_D^{20} = +109^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.87\text{--}5.77$ (m, 1 H, H-2'), 5.72–5.61 (m, 1 H, H-3'), 5.42–5.23 (m, 8 H, 8 \times H-3), 5.20 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, H-1), 5.16 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, H-1), 5.15–5.05 (m, 6 H, 6 \times H-1), 4.77–4.65 (m, 8 H, 8 \times H-2), 4.61–3.55 (m, 34 H, 2 \times H-1', 8 \times H-4, 8 \times H-5, 16 \times H-6), 2.84 (td, $J_{H,F} = 18.7$, $J_{H,H} = 6.9$ Hz, 2 H, 2 \times H-4'), 2.13–2.00 (m, 69 H, 23 \times CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.74\text{--}169.25$ (23 \times C=O), 134.02 (*trans*-C-2'), 132.77 (*cis*-C-2'), 120.06 (t, $J_{C,F} = 4.5$ Hz, C-3'), 96.47 (C-1), 96.40 (C-1), 96.29 (C-1), 96.27–96.04 (5 \times C-1), 77.20–69.55 (8 \times C-2, 8 \times C-3, 8 \times C-4, 8 \times C-5), 71.04 (C-1'), 67.79 (C-6¹), 62.70–62.26 (7 \times C-6), 34.10 (t, $J_{C,F} = 22.5$ Hz, C-4'), 20.89–20.62 (23 \times CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -80.52$ (t, $J = 9.9$ Hz, 3 F, 3 \times *cis*-F-7'), -80.57 (t, $J = 9.9$ Hz, 3 F, 3 \times *trans*-F-7'), $-(113.58\text{--}114.42)$ (m, 2 F, 2 \times F-6'), $-(127.20\text{--}127.27)$ (m, 2 F, 2 \times *cis*-F-5'), $-(127.34\text{--}127.48)$ (m, 2 F, 2 \times *trans*-F-5') ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1750, 1370, 1239, 1043$ cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 2508,1$ [M + Na]⁺.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-[5,6,6,6-tetrafluor-5-(trifluormethyl)hex-2-en-1-yl]- γ -

cyklodextrin (17b). Reakce byla provedena se sloučeninou **12** (100 mg, 0,043 mmol) a **14b** (46 mg, 0,22 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 31 mg (29 %) sloučeniny **17b** jako bílého prášku. $t_f = 125\text{--}127$ °C. $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ (CHCl₃). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.81$ (dt, $J = 15.6, 5.6$ Hz, 1 H, H-2'), 5.73–5.60 (m, 1 H, H-3'), 5.43–5.25 (m, 8 H, 8 \times H-3), 5.21 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, H-1), 5.18 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.17–5.06 (m, 6 H, 6 \times H-1), 4.79–4.67 (m, 8 H, 8 \times H-2), 4.63–3.54 (m, 34 H, 2 \times H-1', 8 \times H-4, 8 \times H-5, 16 \times H-6), 2.87 (dd, $J_{H,F} = 19.7$, $J_{H,H} = 7.1$ Hz, 2 H, 2 \times H-4'), 2.15–2.01 (m, 69 H, 23 \times CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.82\text{--}169.20$ (23 \times C=O), 133.41 (C-2'), 121.07 (d, $J_{C,F} = 6.3$ Hz, C-3'), 96.46 (C-1), 96.39 (C-1), 96.34 (C-1), 96.30–96.02 (5 \times C-1), 76.56–69.45 (8 \times C-2, 8 \times C-3, 8 \times C-4, 8 \times C-5), 70.98 (C-1'), 67.81 (C-6¹), 62.72–62.26 (7 \times C-6), 32.01 (d, $J_{C,F} = 21.9$ Hz, C-4'), 20.90–20.62 (20 \times CH₃) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -76.01$ (d, $J = 6.6$ Hz, 6 F, 2 \times *trans*-CF₃), -76.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 6 F, 2 \times *cis*-CF₃), $-(182.20\text{--}182.51)$ (m, 1 F, *trans*-F-5'),

–(182.76–183.00) (m, 1 F, *cis*-F-5') ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1750, 1371, 1238, 1045$ cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 2508,0$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Per-*O*-acetyl-6¹-*O*-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordec-2-en-1-yl)- γ -cyklodextrin (17c). Reakce byla provedena se sloučeninou **12** (100 mg, 0,043 mmol) a **14a** (78 mg, 0,22 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 43 mg (38 %) sloučeniny **17c** jako bílého prášku. $t_{\text{t}} = 124$ – 126 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106^{\circ}$ (CHCl_3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.82$ (dt, $J = 15.4, 5.6$ Hz, 1 H, H-2'), 5.73–5.61 (m, 1 H, H-3'), 5.43–5.24 (m, 8 H, 8 \times H-3), 5.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 5.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H, H-1), 5.14–5.04 (m, 6 H, 6 \times H-1), 4.77–4.64 (m, 8 H, 8 \times H-2), 4.61–3.55 (m, 34 H, 2 \times H-1', 8 \times H-4, 8 \times H-5, 16 \times H-6), 2.85 (td, $J_{\text{H,F}} = 18.6, J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, 2 H, 2 \times H-4'), 2.13–1.99 (m, 69 H, 23 \times CH_3) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.84$ – 169.15 (23 \times C=O), 134.05 (*trans*-C-2'), 132.86 (*cis*-C-2'), 120.19–119.99 (m, C-3'), 96.46 (C-1), 96.39 (C-1), 96.32–95.98 (6 \times C-1), 77.20–69.47 (8 \times C-2, 8 \times C-3, 8 \times C-4, 8 \times C-5), 71.07 (C-1'), 67.81 (C-6¹), 62.70–62.20 (7 \times C-6), 34.32 (t, $J_{\text{C,F}} = 22.3$ Hz, C-4'), 20.90–20.60 (20 \times CH_3) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -80.78$ (tt, $J = 10.1, 2.7$ Hz, 3 F, 3 \times F-10'), –(113.08–113.35) (m, 2 F), –(121.21–122.30) (m, 2 F), –(122.30–123.03) (m, 2 F), –(123.03–123.49) (m, 2 F), –(125.79–126.45) (m, 2 F) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1751, 1371, 1238, 1046$ cm^{-1} . MS (ESI): $m/z = 2657,9$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Per-*O*-acetyl-2¹-*O*-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordec-2-en-1-yl)- β -cyklodextrin (18c). Reakce byla provedena se sloučeninou **13** (75 mg, 0,037 mmol) a **14c** (67 mg, 0,19 mmol). Obecným postupem pro zkříženou metathesi bylo získáno 44 mg (50 %) sloučeniny **18c** jako bílého prášku. $t_{\text{t}} = 115$ – 117 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +95^{\circ}$ (CHCl_3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.74$ (dt, $J = 15.4$ Hz, 4.8 Hz, 1 H, H-2'), 5.64 (dt, $J = 15.7, 6.5$ Hz, 1 H, H-3'), 5.35–5.15 (m, 7 H, 7 \times H-3), 5.11–5.02 (m, 5 H, 5 \times H-1), 5.00 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H, H-1), 4.91 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H, H-1¹), 4.86–4.70 (m, 6 H, 6 \times H-2), 4.61–3.53 (m, 30 H, 2 \times H-1', 7 \times H-4, 7 \times H-5, 14 \times H-6), 3.30 (dd, $J = 9.8, 3.4$ Hz, 1 H, H-2¹), 2.85 (td, $J_{\text{H,F}} = 18.4, J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, 2 H, 2 \times H-4'), 2.10–1.97 (m, 60 H, 20 \times CH_3) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.85$ – 169.09 (20 \times C=O), 134.14 (C-2'), 119.88 (C-3'), 98.10 (C-1), 97.08 (C-1), 97.05 (C-1), 96.82 (C-1), 96.60 (C-1), 96.56 (C-1), 96.49 (C-1), 78.13–69.46 (7 \times C-2, 7 \times C-3, 7 \times C-4, 7 \times C-5), 70.58 (C-1'), 62.93–62.26 (7 \times C-6), 34.32 (t, $J_{\text{C,F}} = 22.4$ Hz, C-4'), 20.85–20.60 (20 \times CH_3) ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -81.18$ (tt, $J =$

9.7, 2.2 Hz, 3 F, 3 × F-10'), -(113.39–113.65) (m, 2 F), -(122.20–122.49) (m, 2 F), -(123.17–123.58) (m, 4 F), -(126.42–126.60) (m, 2 F) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 1748, 1372, 1239, 1048 \text{ cm}^{-1}$. MS (ESI): $m/z = 2369,3 [M + Na]^+$.

Obecný postup pro Zemplénovu deacetylaci derivátů cyklodextrinů.

Roztok MeONa v MeOH (1 ml, 0,1M, 0,1 mmol) byl přidán pod argonem k peracetylovaným derivátům cyklodextrinů (0,025 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny a byla ukončena přidavkem vody (1 ml). Poté byl k reakční směsi přidán DOWEX 50Wx2 v H⁺ cyklu a suspenze byla míchána 15 minut. Odfiltrováním ionexu a odpařením roztoku byl získán kýžený produkt.

6¹-O-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordec-2-en-1-yl)- α -cyklodextrin (19). Reakce byla provedena se sloučeninou **15c** (34 mg, 0,017 mmol). Obecným postupem pro Zemplénovu deacetylaci bylo získáno 22 mg (97 %) sloučeniny **19** jako bílého prášku. $t_f > 260 \text{ }^\circ\text{C}$ (rozklad). $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$ (CH₃OH). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 5.95$ (dt, $J = 15.5, 5.5$ Hz, 1 H, H-2'), 5.74 (dt, $J = 15.1, 7.2$ Hz, 1 H, H-3'), 4.97 – 4.89 (m, 6 H, 6 × H-1), 4.09 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, H-1'), 3.99 – 3.42 (m, 36 H, 6 × H-2, 6 × H-3, 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6), 2.99 (td, $J_{H,F} = 18.8, J_{H,H} = 7.1$ Hz, 2 H, 2 × H-4') ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD): $\delta = 136.32$ (C-2'), 120.25 (C-3'), 103.97–103.50 (6 × C-1), 83.50–61.49 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5, 6 × C-6, C-1'), 35.17 (t, $J_{C,F} = 22.1$ Hz, C-4') ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD): $\delta = -(82.34–82.36)$ (m, 3 F, 3 × F-10'), -(113.95–114.40) (m, 2 F), -(122.75–123.08) (m, 2 F), -(123.72–124.24) (m, 4 F), -(127.18–127.45) (m, 2 F) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 3300, 1152, 1080, 1033 \text{ cm}^{-1}$. MS (ESI): $m/z = 1367,4 [M + Na]^+$.

6¹-O-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordec-2-en-1-yl)- β -cyklodextrin (20). Reakce byla provedena se sloučeninou **16c** (83 mg, 0,035 mmol). Obecným postupem pro Zemplénovu deacetylaci bylo získáno 50 mg (94 %) sloučeniny **20** jako bílého prášku. $t_f > 260 \text{ }^\circ\text{C}$ (rozklad). $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$ (CH₃OH). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 5.96$ (dt, $J = 15.8, 5.4$ Hz, 1 H, H-2'), 5.81–5.69 (m, 1 H, H-3'), 5.00–4.90 (m, 7 H, 7 × H-1), 4.15 (dd, $J = 13.6, 5.0$ Hz, 1 H, H-1a'), 4.06 (dd, $J = 13.3, 5.6$ Hz, 1 H, H-1b'), 3.95–3.43 (m, 42 H, 7 × H-2, 7 × H-3, 7 × H-4, 7 × H-5, 14 × H-6), 2.85 (td, $J_{H,F} = 18.4, J_{H,H} = 6.5$ Hz, 2 H, 2 × H-4') ppm. ¹³C NMR (101

MHz, CD₃OD): $\delta = 136.64$ (*trans*-C-2'), 134.23 (*cis*-C-2'), 120.82–120.13 (m, C-3'), 104.37–103.99 (7 \times C-1), 84.00–61.42 (7 \times C-2, 7 \times C-3, 7 \times C-4, 7 \times C-5, 7 \times C-6, C-1'), 35.57 (t, $J_{C,F} = 23.0$ Hz, C-4') ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD): $\delta = -$ (81.61–81.72) (m, 3 F, 3 \times *cis*-F-10'), $-$ (82.06–82.18) (m, 3 F, 3 \times *trans*-F-10'), $-$ (113.12–113.48) (m, 2 F), $-$ (122.32–122.77) (m, 2 F), $-$ (123.14–123.61) (m, 4 F), $-$ (126.90–127.09) (m, 2 F) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 3304, 1157, 1082, 1032$ cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 1529,5$ [M + Na]⁺.

6¹-O-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordec-2-en-1-yl)- γ -cyklodextrin

(21). Reakce byla provedena se sloučeninou **17c** (27 mg, 0,010 mmol). Obecným postupem pro Zemplénovu deacetylaci bylo získáno 16 mg (96 %) sloučeniny **21** jako bílého prášku. $t_t > 260$ °C (rozklad). $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ (CH₃OH). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 5.95$ (dt, $J = 15.1, 5.3$ Hz, 1 H, H-2'), 5.75 (dt, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 1 H, H-3'), 5.06 – 4.95 (m, 8 H, 8 \times H-1), 4.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H, H-1'), 3.92 – 3.41 (m, 48 H, 8 \times H-2, 8 \times H-3, 8 \times H-4, 8 \times H-5, 16 \times H-6), 3.00 (td, $J_{H,F} = 18.7, J_{H,H} = 6.8$ Hz, 2 H, 2 \times H-4') ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD): $\delta = 136.31$ (*trans*-C-2'), 134.63 (*cis*-C-2'), 120.23 (C-3'), 104.12–103.79 (8 \times C-1), 83.08–61.73 (8 \times C-2, 8 \times C-3, 8 \times C-4, 8 \times C-5, 8 \times C-6, C-1'), 35.21 (t, $J_{C,F} = 22.3$ Hz, C-4') ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD): $\delta = -83.38$ (tt, $J = 9.9, 2.6$ Hz, 3 F, 3 \times F-10'), $-$ (114.06–114.33) (m, 2 F), $-$ (122.73–123.06) (m, 2 F), $-$ (123.75–124.18) (m, 4 F), $-$ (127.12–127.40) (m, 2 F) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 3306, 1156, 1080, 1031$ cm⁻¹. MS (ESI): $m/z = 1691,6$ [M + Na]⁺.

2¹-O-(5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-tridekafluordec-2-en-1-yl)- β -cyklodextrin

(22). Reakce byla provedena se sloučeninou **18c** (28 mg, 0,012 mmol). Obecným postupem pro Zemplénovu deacetylaci bylo získáno 17 mg (95 %) sloučeniny **22** jako bílého prášku. $t_t > 260$ °C (rozklad). $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$ (CH₃OH). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): $\delta = 5.98$ (dt, $J = 15.5, 6.3$ Hz, 1 H, H-2'), 5.79 (dt, $J = 15.0, 7.1$ Hz, 1 H, H-3'), 5.04 (d, $J = 3.4$ Hz, 1 H, H-1¹), 4.96 (d, $J = 2.9$ Hz, 6 H, 6 \times H-1), 4.38 (dd, $J = 12.6, 5.9$ Hz, 1 H, H-1a'), 4.28 (dd, $J = 12.2, 6.4$ Hz, 1 H, H-1b'), 3.98 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H, H-3¹), 3.92 – 3.43 (m, 40 H, 6 \times H-2, 6 \times H-3, 7 \times H-4, 7 \times H-5, 14 \times H-6), 3.40 (dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1 H, H-2¹), 3.01 (td, $J_{H,F} = 18.9, J_{H,H} = 6.3$ Hz, 2 H, 2 \times H-4') ppm. ¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD): $\delta = 135.51$ (C-2'), 122.48 (C-3'), 104.06–102.28 (7 \times C-1), 84.08–61.73 (7 \times C-2, 7 \times C-3, 7 \times C-4, 7 \times C-5, 7 \times C-6, C-1'), 35.22 (t, $J_{C,F} = 22.7$ Hz, C-4') ppm. ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD): $\delta = -$

(82.28–82.40) (m, 3 F, 3 × F-10'), –(113.93–114.25) (m, 2 F), –(122.61–122.96) (m, 2 F), –(123.62–124.19) (m, 4 F), –(127.09–127.39) (m, 2 F) ppm. IR (drift KBr): $\nu = 3307, 1155, 1080, 1032 \text{ cm}^{-1}$. MS (ESI): $m/z = 1529,5 [M + Na]^+$.

2¹-O-karboxymethyl- α -cyklodextrin (23). Reakce byla provedena se sloučeninou **7a** (851 mg, 0,49 mmol). Obecným postupem pro Zemplénovu deacetylaci bylo získáno 482 mg (96 %) sloučeniny **23** jako bílého prášku. Spektrální data byla ve shodě s publikovanými.⁶⁷

3¹-O-karboxymethyl- α -cyklodextrin (24). Reakce byla provedena se sloučeninou **7b** (704 mg, 0,40 mmol). Obecným postupem pro Zemplénovu deacetylaci bylo získáno 410 mg (99 %) sloučeniny **24** jako bílého prášku. ¹H NMR (600 MHz, D₂O): δ 5.15–5.01 (m, 6 H, 6 × H-1), 4.71 (d, $J = 16.9 \text{ Hz}$, 1 H, H-1'), 4.48 (d, $J = 16.9 \text{ Hz}$, 1 H, H-1'), 4.06–3.53 (m, 36 H, 6 × H-2, 6 × H-3, 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, D₂O): δ 176.91 (C-2'), 103.58 (C-1), 103.39 (C-1), 103.36 (C-1), 103.30 (C-1), 103.28 (C-1), 103.23 (C-1), 83.54–73.04 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 71.15 (C-1'), 62.48–61.96 (6 × C-6) ppm. MS (ESI): $m/z = 1029,2 [M - H]^-$.

6¹-O-karboxymethyl- α -cyklodextrin (25). Reakce byla provedena se sloučeninou **7c** (192 mg, 0,11 mmol). Obecným postupem pro Zemplénovu deacetylaci bylo získáno 110 mg (97 %) sloučeniny **25** jako bílého prášku. ¹H NMR (600 MHz, D₂O): δ 5.09–5.04 (m, 6 H, 6 × H-1), 4.26 (d, 1 H, $J_{gem} 16.8 \text{ Hz}$, H-1'), 4.20 (d, 1 H, $J_{gem} 16.8 \text{ Hz}$, H-1'), 4.02–3.56 (m, 36 H, 6 × H-2, 6 × H-3, 6 × H-4, 6 × H-5, 12 × H-6) ppm. ¹³C NMR (151 MHz, D₂O): δ 175.58 (C-2'), 102.96–102.51 (6 × C-1), 82.84–72.07 (6 × C-2, 6 × C-3, 6 × C-4, 6 × C-5), 71.21 (C-6¹), 69.52 (C-1'), 62.48–61.96 (5 × C-6) ppm. MS (ESI): $m/z = 1029,2 [M - H]^-$.

Seznam literatury

- (1) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.
- (2) *European Parliament and Council Directive No 95/2/EC*; 1995.
- (3) Hashimoto, H. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2002**, *44*, 57–62.
- (4) Hedges, A. R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2035–2044.
- (5) Szejtli, J.; Szente, L. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2005**, *61*, 115–125.
- (6) Vyas, A.; Saraf, S.; Saraf, S. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2008**, *62*, 23–42.
- (7) Carrier, R. L.; Miller, L. A.; Ahmed, I. *J. Control. Release* **2007**, *123*, 78–99.
- (8) Buschmann, H.-J.; Schollmeyer, E. *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 185–191.
- (9) Cserhádi, T. *Biomed. Chromatogr.* **2008**, *22*, 563–571.
- (10) Singh, M.; Sharma, R.; Banerjee, U. C. *Biotechnol. Adv.* **2002**, *20*, 341–359.
- (11) Breslow, R.; Dong, S. D. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997–2012.
- (12) Buschmann, H.-J.; Knittel, D.; Schollmeyer, E. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, *40*, 169–172.
- (13) Cucinotta, V.; Contino, A.; Giuffrida, A.; Maccarrone, G.; Messina, M. *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 953–967.
- (14) Bjerre, J.; Rousseau, C.; Marinescu, L.; Bols, M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, *81*, 1–11.
- (15) Ogoshi, T.; Harada, A. *Sensors* **2008**, *8*, 4961–4982.
- (16) Villiers, A. *Compt. Rend.* **1891**, *112*, 536–538.
- (17) Schardinger, F. *Z. Unters. Nahr. Genussm.* **1903**, *6*, 865–880.
- (18) Nakagawa, T.; Ueno, K.; Kashiwa, M.; Watanabe, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1921–1924.
- (19) Terada, Y. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 15729–15733.
- (20) Koizumi, K.; Sanbe, H.; Kubota, Y.; Terada, Y.; Takaha, T. *J. Chromatogr. A* **1999**, *852*, 407–416.
- (21) Qi, Q.; Mokhtar, M. N.; Zimmermann, W. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, *57*, 95–99.
- (22) Easton, C. J.; Lincoln, S. F. *Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry*; Imperial College Press, London, 1999.
- (23) Li, S.; Purdy, W. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1457–1470.
- (24) Irie, T.; Uekama, K. *J. Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 147–162.
- (25) Cal, K.; Centkowska, K. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *68*, 467–478.
- (26) Stella, V. J.; He, Q. *Toxicol. Pathol.* **2008**, *36*, 30–42.
- (27) Qi, Q.; Zimmermann, W. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *66*, 475–485.
- (28) Tonkova, A. *Enzyme Microb. Technol.* **1998**, *22*, 678–686.

- (29) Leemhuis, H.; Kelly, R. M.; Dijkhuizen, L. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2010**, *85*, 823–835.
- (30) Uitdehaag, J. C. M.; Mosi, R.; Kalk, K. H.; van der Veen, B. A.; Dijkhuizen, L.; Withers, S. G.; Dijkstra, B. W. *Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 432–436.
- (31) Abelyan, V. A.; Balayan, A. M.; Manukyan, L. S.; Afyan, K. B.; Meliksetyan, V. S.; Andreasyan, N. A.; Markosyan, A. A. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2002**, *38*, 527–535.
- (32) D. Grull, U. Stifter, **2001**, Patent US 6 235 505.
- (33) J. Y. Choi, J. H. Lee, K. H. Choi, I. B. Kwon, **1996**, Patent US 5 492 829.
- (34) W. J. Shieh, A. R. Hedges, **1994**, Patent US 5 326 701.
- (35) I. Karube, N. Yoshida, **1996**, Patent US 5 556 775.
- (36) G. E. Schulz, G. Parsiegla, **2002**, Patent US 6 472 192.
- (37) W. Shieh, **1996**, Patent US 5 550 222.
- (38) G. E. Schulz, A. Candussio, **1995**, Patent US 5 474 917.
- (39) Li, Z.; Wang, M.; Wang, F.; Gu, Z.; Du, G.; Wu, J.; Chen, J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, *77*, 245–255.
- (40) Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1918.
- (41) Ho, B. T.; Joyce, D. C.; Bhandari, B. R. *Food Chem.* **2011**, *129*, 259–266.
- (42) Norkus, E. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, *65*, 237–248.
- (43) Lebrilla, C. B. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 653–661.
- (44) Yang, G.-F.; Wang, H.-B.; Yang, W.-C.; Gao, D.; Zhan, C.-G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 111104.
- (45) Funasaki, N.; Ishikawa, S.; Neya, S. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 9593–9598.
- (46) Shen, X.; Belletête, M.; Durocher, G. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 1877–1883.
- (47) Liu, Y.; Chen, G.-S.; Zhang, H.-Y.; Song, H.-B.; Ding, F. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1649–1654.
- (48) Nakashima, N.; Kawabuchi, A.; Murakami, H. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **1998**, *32*, 363–373.
- (49) Wenz, G.; Han, B.-H.; Müller, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 782–817.
- (50) Harada, A.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Takashima, Y. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5974–6023.
- (51) Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959–1976.
- (52) Wenz, G. *Angew. Chem. Int. Edit.* **1994**, *33*, 803–822.
- (53) Rong, D.; D'Souza, V. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4275–4278.
- (54) Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V. T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977–1996.
- (55) Jindřich, J.; Tišlerová, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9054–9055.
- (56) Rousseau, C.; Christensen, B.; Petersen, T. E.; Bols, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3476.

- (57) Pearce, A. J.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2000**, *39*, 3610–3612.
- (58) Masurier, N.; Lafont, O.; Le Provost, R.; Lesur, D.; Masson, P.; Djedaini-Pilard, F.; Estour, F. *Chem. Commun.* **2009**, 589–591.
- (59) Xiao, Y.-mei; Wu, Q.; Wang, N.; Lin, X.-fu *Carbohydrate Research* **2004**, *339*, 1279–1283.
- (60) Kumprecht, L.; Buděšínský, M.; Vondrášek, J.; Vymětal, J.; Černý, J.; Císařová, I.; Brynda, J.; Herzig, V.; Koutník, P.; Závada, J.; Kraus, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1082–1092.
- (61) Kusák, M. *Diplomová práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2002.
- (62) Pudilová, H. *Bakalářská práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2003.
- (63) Smrček, J. *Bakalářská práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2005.
- (64) Diviš, M. *Bakalářská práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2006.
- (65) Beran, A. *Diplomová práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2007.
- (66) Tojima, T.; Katsura, H.; Han, S.; Tanida, F.; Nishi, N.; Tokura, S.; Sakairi, N. *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **1998**, *36*, 1965–1968.
- (67) Hanessian, S.; Benalil, A.; Laferriere, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4786–4797.
- (68) Jindrich, J.; Pitha, J.; Bengt, L. *Carbohydr. Res.* **1995**, *275*, 1–7.
- (69) Snajdr, I.; Janousek, Z.; Jindrich, J.; Kotora, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1099–1105.
- (70) Řezanka, M. *Diplomová práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2007.
- (71) Hanessian, S.; Benalil, A.; Simard, M.; Bélanger-Gariépy, F. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10149–10158.
- (72) Tojima, T.; Katsura, H.; Nishiki, M.; Nishi, N.; Tokura, S.; Sakairi, N. *Carbohydr. Polym.* **1999**, *40*, 17–22.
- (73) Smith, S. H.; Forrest, S. M.; Williams Jr., D. C.; Cabell, M. F.; Acquavella, M. F.; Abelt, C. J. *Carbohydr. Res.* **1992**, *230*, 289–297.
- (74) Masurier, N.; Estour, F.; Froment, M.-T.; Lefèvre, B.; Debouzy, J.-C.; Brasme, B.; Masson, P.; Lafont, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 615–623.
- (75) Masurier, N.; Estour, F.; Lefèvre, B.; Brasme, B.; Masson, P.; Lafont, O. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 935–940.
- (76) Cousin, H.; Cardinael, P.; Oulyadi, H.; Pannecoucke, X.; Combret, J. C. *Tetrahedron-Asymmetr.* **2001**, *12*, 81–88.
- (77) Wenz, G.; Höfler, T. *Carbohydr. Res.* **1999**, *322*, 153–165.
- (78) Le Provost, R.; Wille, T.; Louise, L.; Masurier, N.; Müller, S.; Reiter, G.; Renard, P.-Y.; Lafont, O.; Worek, F.; Estour, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3026–3032.
- (79) Rong, D.; Ye, H.; Boehlow, T. R.; D'Souza, V. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 163–167.
- (80) Zhou, H.; Groves, J. T. *Biophys. Chem.* **2003**, *105*, 639–648.
- (81) Ueno, A.; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3451–3454.

- (82) 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.
- (83) Tian, S.; Forgo, P.; D'Souza, V. T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8309–8312.
- (84) Law, H.; Benito, J. M.; García Fernández, J. M.; Jicsinszky, L.; Crouzy, S.; Defaye, J. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 7524–7532.
- (85) Zhong, N.; Byun, H.-S.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2919–2920.
- (86) Loukou, C.; Changenet-Barret, P.; Rager, M.-N.; Plaza, P.; Martin, M. M.; Mallet, J.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2209–2218.
- (87) Tian, S.; Zhu, H.; Forgo, P.; D'Souza, V. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2624–2630.
- (88) Balan, B.; Gopidas, K. R. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 6701–6710.
- (89) Balan, B.; Gopidas, K. R. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 5173–5185.
- (90) Maksimov, A. L.; Sakharov, D. A.; Filippova, T. Y.; Zhuchkova, A. Y.; Karakhanov, E. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8644–8653.
- (91) Chen, Z.; Bradshaw, J. S.; Lee, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6831–6834.
- (92) Haider, J. M.; Pikramenou, Z. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001*, 189–194.
- (93) Yang, C.; Wong, Y. T.; Li, Z.; Krepinsky, J. J.; Jia, G. *Organometallics* **2001**, *20*, 5220–5224.
- (94) Chavarot, M.; Pikramenou, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6865–6868.
- (95) Jung, J. H.; Lee, H. Y.; Jung, S. H.; Lee, S. J.; Sakata, Y.; Kaneda, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6705–6710.
- (96) Chaise, T.; Cardinael, P.; Tisse, S.; Combret, J.-C.; Bouillon, J.-P. *Tetrahedron-Asymmetr.* **2008**, *19*, 348–357.
- (97) Tisse, S.; Peulon-Agasse, V.; Oulyadi, H.; Marsais, F.; Combret, J. C. *Tetrahedron-Asymmetr.* **2003**, *14*, 2259–2266.
- (98) Fenger, T. H.; Bjerre, J.; Bols, M. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2494–2503.
- (99) Fenger, T. H.; Bols, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7769–7771.
- (100) T. Ishiguro, M. Nakamichi, Y. Ogawa, **1996**, Patent WO 96/38175.
- (101) M. Nakamura, J. Inoue, Y. Yoshida, M. Yamaguchi, T. Ishiguro, **2001**, Patent WO 01/41757A1.
- (102) Y. Uda, T. Yamauchi, Y. Nakagawa, **1995**, Patent EP 0657176A2.
- (103) J. H. Yim, S. K. Mah, Y. Y. Lyu, E. J. Nah, **2002**, Patent EP 1245628A1.
- (104) Sallas, F.; Darcy, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 957–969.
- (105) Kawabata, Y.; Matsumoto, M.; Tanaka, M.; Takahashi, H.; Irinatsu, Y.; Tamura, S.; Tagaki, W.; Nakahara, H.; Fukuda, K. *Chem. Lett.* **1986**, 1933–1934.
- (106) An, W.; Zhang, H.; Sun, L.; Hao, A.; Hao, J.; Xin, F. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 914–921.
- (107) Zhang, H.; An, W.; Liu, Z.; Hao, A.; Hao, J.; Shen, J.; Zhao, X.; Sun, H.; Sun, L. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 87–96.

- (108) Sun, T.; Li, Y.; Zhang, H.; Li, J.; Xin, F.; Kong, L.; Hao, A. *Colloid. Surface. A* **2011**, *375*, 87–96.
- (109) Krafft, M. P. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2001**, *47*, 209–228.
- (110) Riess, J. G. *Curr. Opin. Colloid. In.* **2009**, *14*, 294–304.
- (111) Gadras, C.; Santaella, C.; Vierling, P. *J. Control. Release* **1999**, *57*, 29–34.
- (112) Schmutz, M.; Michels, B.; Marie, P.; Krafft, M. P. *Langmuir* **2003**, *19*, 4889–4894.
- (113) Duchene, D.; Ponchel, G.; Wouessidjewe, D. *Adv. Drug Deliver. Rev.* **1999**, *36*, 29–40.
- (114) Roux, M.; Perly, B.; Djedaïni-Pilard, F. *Eur. Biophys. J.* **2007**, *36*, 861–867.
- (115) Ghera, B. B.; Perret, F.; Chevalier, Y.; Parrot-Lopez, H. *Int. J. Pharm.* **2009**, *375*, 155–162.
- (116) Diakur, J.; Zuo, Z.; Wiebe, L. I. *J. Carbohyd. Chem.* **1999**, *18*, 209–223.
- (117) Lim, K. T.; Ganapathy, H. S.; Lee, M. Y.; Yuvaraj, H.; Lee, W.-K.; Heo, H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 730–735.
- (118) Granger, C. E.; Felix, C. P.; Parrot-Lopez, H.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9257–9260.
- (119) Peroche, S.; Parrot-Lopez, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 241–245.
- (120) Peroche, S.; Degobert, G.; Putaux, J.-L.; Blanchin, M.-G.; Fessi, H.; Parrot-Lopez, H. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2005**, *60*, 123–131.
- (121) Ghera, B. B.; Perret, F.; Baudouin, A.; Coleman, A. W.; Parrot-Lopez, H. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1899.
- (122) Becker, M. M.; Ravoo, B. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4369.
- (123) Ghera, B. B.; Perret, F.; Fenet, B.; Parrot-Lopez, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7317–7326.
- (124) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.
- (125) Imhof, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1692–1693.
- (126) Ghera, B. B.; Fache, F.; Parrot-Lopez, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4807–4813.
- (127) Eignerová, B.; Dračinský, M.; Katora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4493–4499.
- (128) Eignerová, B.; Slavíková, B.; Buděšínský, M.; Dračinský, M.; Klepetářová, B.; Šťastná, E.; Katora, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5753–5757.
- (129) Eignerová, B.; Janoušek, Z.; Dračinský, M.; Katora, M. *Synlett* **2010**, *2010*, 885–888.
- (130) He, Y.; Fu, P.; Shen, X.; Gao, H. *Micron* **2008**, *39*, 495–516.
- (131) Silva, O. F.; Fernandez, M. A.; Pennie, S. L.; Gil, R. R.; de Rossi, R. H. *Langmuir* **2008**, *24*, 3718–3726.
- (132) Ward, T. J.; Ward, K. D. *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 4712–4722.
- (133) Van Eeckhaut, A.; Michotte, Y. *Electrophoresis* **2006**, *27*, 2880–2895.

- (134) Juvancz, Z.; Kendrovics, R. B.; Iványi, R.; Szente, L. *Electrophoresis* **2008**, *29*, 1701–1712.
- (135) Scriba, G. K. E. V. *J. Sep. Sci.* **2008**, *31*, 1991–2011.
- (136) Lu, H.; Chen, G. *Anal. Methods* **2011**, *3*, 488–508.
- (137) Schmitt, U.; Ertan, M.; Holzgrabe, U. *Electrophoresis* **2004**, *25*, 2801–2807.
- (138) Szemán, J.; Ganzler, K.; Salgó, A.; Szejtli, J. *J. Chromatogr. A* **1996**, *728*, 423–431.
- (139) de Pablos, R. R.; García-Ruiz, C.; Crego, A. L.; Marina, M. L. *Electrophoresis* **2005**, *26*, 1106–1113.
- (140) Gahm, K.-H.; Stalcup, A. M. *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 19–25.
- (141) Juvancz, Z.; Markides, K. E.; Jicsinszky, L. *Electrophoresis* **1997**, *18*, 1002–1006.
- (142) Sungthong, B.; Iványi, R.; Bunz, S.; Neusüß, C.; Scriba, G. K. E. *Electrophoresis* **2010**, *31*, 1498–1505.
- (143) Juvancz, Z.; Markides, K. E.; Jicsinszky, L. *J. Microcolumn. Sep.* **1999**, *11*, 716–722.
- (144) Juvancz, Z.; Markides, K. E.; Jicsinszky, L.; Iványi, R. *J. Microcolumn. Sep.* **2001**, *13*, 62–68.
- (145) Németh, K.; Tárkányi, G.; Varga, E.; Imre, T.; Mizsei, R.; Iványi, R.; Visy, J.; Szemán, J.; Jicsinszky, L.; Szente, L.; Simonyi, M. *J. Pharmaceut. Biomed.* **2011**, *54*, 475–481.
- (146) Németh, K.; Varga, E.; Iványi, R.; Szemán, J.; Visy, J.; Jicsinszky, L.; Szente, L.; Forró, E.; Fülöp, F.; Péter, A.; Simonyi, M. *J. Pharmaceut. Biomed.* **2010**, *53*, 382–388.
- (147) Sohajda, T.; Varga, E.; Iványi, R.; Fejos, I.; Szente, L.; Noszal, B.; Beni, S. *J. Pharmaceut. Biomed.* **2010**, *53*, 1258–1266.
- (148) Vincent, J. B.; Sokolowski, A. D.; Nguyen, T. V.; Vigh, G. *Analytical Chemistry* **1997**, *69*, 4226–4233.
- (149) Vincent, J. B.; Kirby, D. M.; Nguyen, T. V.; Vigh, G. *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 4419–4428.
- (150) Cai, H.; Nguyen, T. V.; Vigh, G. *Anal. Chem.* **1998**, *70*, 580–589.
- (151) Busby, M. B.; Vigh, G. *Electrophoresis* **2005**, *26*, 1978–1987.
- (152) Busby, M. B.; Vigh, G. *Electrophoresis* **2005**, *26*, 3849–3860.
- (153) Řezanka, M.; Jindřich, J. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2374–2379.
- (154) Schneider, H.-J.; Hacket, F.; Rudiger, V.; Ikeda, H. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755–1786.
- (155) Řezanka, M.; Eignerová, B.; Jindřich, J.; Katora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6256–6262.
- (156) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100–110.
- (157) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *34*, 18–29.
- (158) Řezanka, M.; Řezanka, P.; Sýkora, D.; Jindřich, J.; Král, V. *J. Sep. Sci.* v tisku.

- (159) Dolenský, B.; Parchaňský, V.; Matějka, P.; Havlík, M.; Bouř, P.; Král, V. *J. Mol. Struct.* **2011**, *996*, 69–74.
- (160) Fanali, S.; Boček, P. *Electrophoresis* **1990**, *11*, 757–760.
- (161) Dzygiel, P.; Wieczorek, P.; Jönsson, J. Å. *J. Chromatogr. A* **1998**, *793*, 414–418.
- (162) Chiang, M.; Chang, S. Y.; Whang, C. *Electrophoresis* **2001**, *22*, 123–127.
- (163) Saavedra, L.; Nickerson, B.; Borjas, R. E.; Lynen, F.; Sandra, P. *J. Chromatogr. B* **2008**, *875*, 248–253.
- (164) Goossens, J.; Mahieu, C.; Dias, N.; Bailly, C.; Principe, P.; Bonte, J.; Lansiaux, A.; Vaccher, C.; Foulon, C. *Electrophoresis* **2006**, *27*, 4717–4729.
- (165) Deng, X.; Hai, X.; Vervoort, R.; Pamperin, D.; Adams, E.; Van Schepdael, A. *J. Sep. Sci.* **2011**, *34*, 3070–3076.
- (166) Chou, D. T. H.; Zhu, J.; Huang, X.; Bennet, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 83–89.
- (167) Salvatore, F. *J. Chromatogr. A* **1997**, *792*, 227–267.

Seznam publikací autora

- M. Řezanka, B. Eignerová, J. Jindřich, M. Kotora: Synthesis of Mono(perfluoroalkyl) Cyclodextrins via Cross Metathesis *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2010, 6256–6262.
- T. Řezanka, L. Siristova, O. Schreiberová, M. Řezanka, J. Masák, K. Melzoch, K. Sigler: Pivalic acid acts as a starter unit in a fatty acid and antibiotic biosynthetic pathway in *Alicyclobacillus*, *Rhodococcus* and *Streptomyces* *Env. Microbiol.*, **2011**, 13, 1577–1589.
- M. Řezanka, J. Jindřich: Complete sets of monosubstituted cyclomaltohexaoses (α -cyclodextrins) as precursors for further synthesis *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346, 2374–2379.
- M. Řezanka, P. Řezanka, L. Míka, P. Perlíková, K. Berka: Korespondenční seminář inspirovaný chemickou tematikou (KSICHT) *Chem. Listy*, v tisku.
- M. Řezanka, P. Řezanka, D. Sýkora, J. Jindřich, V. Král: Impact of substituent position in monosubstituted α -cyclodextrins on enantioselectivity in capillary electrophoresis, *J. Sep. Sci.*, přijato.