

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

---

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Bc. Markéta Bláhová

PŘÍPRAVA DERIVÁTŮ  
 $\gamma$ -CYKLODEXTRINU POUŽITELNÝCH PRO TVORBU  
SAMOSKLADNÝCH STRUKTUR

Preparation of  $\gamma$ -cyclodextrin derivatives usable for  
construction of self-assembled structures

Diplomová práce

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

Praha 2014

---

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

## Prohlášení

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

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

V Praze dne 15. května 2014.

---

## **Poděkování**

Poděkování bych ráda vyjádřila svému školiteli panu doc. RNDr. Jindřichu Jindřichovi, CSc. za odborné vedení mé diplomové práce, cenné rady a laskavý přístup.

Poděkování patří také kolegům z laboratoří, mimo jiné také za příjemné pracovní prostředí. V neposlední řadě bych ráda poděkovala paní RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za měření NMR spekter a panu RNDr. Martinu Štíchovi za měření MS spekter.

Konečně bych ráda vyjádřila díky své rodině a přátelům za psychickou podporu během mých studií. Dále také děkuji Grantové agentuře České republiky za finanční podporu (projekt č. 13-01440S).

---

## Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá přípravou monosubstituovaných derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu ( $\gamma$ -CD), schopných tvořit supramolekulární polymery, jež by mohly být využitelné v elektroforetických technikách.

Byla připravena série monosubstituovaných 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-(3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-yl) derivátů  $\gamma$ -CD (naftylallyl deriváty). Reakce byla provedena zkříženou metathesí *O*-allyl derivátů  $\gamma$ -CD a 2-vinylnaftalenu za použití Hoveyda-Grubbs katalyzátoru 2. generace. Výtěžky se pohybovaly v rozmezí 16 – 25 %. Dále byl reakcí  $\gamma$ -CD s 2-(3-bromprop-1-enyl)naftalenem a následnou peracetylací připraven per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*- a per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-(3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -CD ve výtěžku 5 a 1 %. Byla také připravena série dimerů  $\gamma$ -CD 1,4-bis( $\gamma$ -CD-2<sup>1</sup>-*O*-yl)-but-2-en, 1,4-bis( $\gamma$ -CD-3<sup>1</sup>-*O*-yl)-but-2-en a 1,4-bis( $\gamma$ -CD-6<sup>1</sup>-*O*-yl)-but-2-en. Reakce byla provedena zkříženou metathesí *O*-allyl derivátů  $\gamma$ -CD opět za použití Hoveyda-Grubbs katalyzátoru 2. generace. Výtěžky se pohybovaly v rozmezí 1 – 8 %. Byly připraveny dimery hostů pro přípravu komplexů s dimery CD v podobě 1,2-bis(naft-2-yl)ethenu a 1,2-bis(naft-2-yl)ethanu.

Za využití HPLC byla provedena optimalizace syntetických postupů pro přípravu naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD reakcí  $\gamma$ -CD s 3-(naft-2-yl)allylovými alkylačními činidly (chloridem, bromidem, mesylátem). Byla sledována závislost výtěžku a regioselektivity reakce na (a) odstupující skupině alkylačního činidla, (b) rozpouštědle a (c) bázi. V několika případech se podařilo dosáhnout regiospecificity přípravy i vysokých výtěžků pro 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*- derivát.

Série *O*-naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD (pro přípravu supramolekulárních polymerů typu AB-AB), stejně jako série dimerů CD (pro přípravu supramolekulárních polymerů typu AA-BB s dimery hostů), bude dále zkoumána z hlediska vhodných syntetických postupů i z hlediska tvorby supramolekulárních polymerů, jejichž vlastnosti jsou taktéž předmětem dalšího výzkumu.

---

## Abstract

This thesis is focused on the preparation of monosubstituted derivatives of  $\gamma$ -cyclodextrin ( $\gamma$ -CD) which can form supramolecular polymers. These polymers can be utilized in capillary electrophoresis.

Set of monosubstituted 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-(3-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-yl) derivatives of  $\gamma$ -CD was prepared (naphthylallyl derivatives). Reaction was performed by cross metathesis of *O*-allyl derivatives of  $\gamma$ -CD with a 2-vinylnaphthalene in yields 16 – 25 %. Hoveyda-Grubbs 2<sup>nd</sup> generation catalyst was used. Alkylation of  $\gamma$ -CD with 2-(3-bromoprop-1-enyl)naphthalene followed by peracetylation of remaining hydroxyl groups and separation of isomers resulted in the per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*- a per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-(3-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -CD in yields 5 and 1 %. A set of dimers of  $\gamma$ -CD 1,4-bis( $\gamma$ -CD-2<sup>1</sup>-*O*-yl)-but-2-ene, 1,4-bis( $\gamma$ -CD-3<sup>1</sup>-*O*-yl)-but-2-ene and 1,4-bis( $\gamma$ -CD-6<sup>1</sup>-*O*-yl)-but-2-ene was prepared, too. Reaction was performed by cross metathesis of *O*-allyl derivatives of  $\gamma$ -CD in yields 1 – 8 % using again Hoveyda-Grubbs 2<sup>nd</sup> generation catalyst.

The dimers of naphthalene guests (1,2-bis(naphthalen-2-yl)ethene and 1,2-bis(naphthalen-2-yl)ethane) for preparation of complexes with CD dimers were also prepared.

Further optimization of synthesis of naphthylallyl derivatives of  $\gamma$ -CD was carried out. These reactions were performed by alkylation of  $\gamma$ -CD with 3-(naphthalen-2-yl)-allyl alkylation reagents (chloride, bromide, mesylate). HPLC with UV detection was used for quantification. Dependence of the yield and regioselectivity on (a) leaving group of alkylation reagent (b) solvent and (c) base was observed. In some cases 3<sup>1</sup>-*O*- and 6<sup>1</sup>-*O*- derivatives were obtained in high yields and regiospecificity.

Properties of naphthylallyl derivatives of  $\gamma$ -CD (for preparation of supramolecular polymers AB-AB) and dimers of  $\gamma$ -CD (for preparation of supramolecular polymers AA-BB) will be investigated as well as the properties of supramolecular polymers based on them.

---

## Obsah

Seznam zkratek .....	- 7 -
1 Úvod.....	- 9 -
2 Cíle práce .....	- 10 -
3 Teoretická část .....	- 11 -
3.1 Cyklodextriny.....	- 11 -
3.1.1 Struktura a vlastnosti.....	- 11 -
3.1.2 Supramolekulární vlastnosti cyklodextrinů .....	- 14 -
3.1.3 Využití cyklodextrinů .....	- 16 -
3.2 Monosubstituované deriváty cyklodextrinů .....	- 19 -
3.2.1 Vlastnosti hydroxylových skupin .....	- 19 -
3.2.2 Příprava monosubstituovaných alkylderivátů cyklodextrinů.....	- 20 -
3.2.3 Zkřížená metatze .....	- 24 -
4 Výsledky a diskuze .....	- 26 -
4.1 Allyl deriváty $\gamma$ -cyklodextrinu .....	- 26 -
4.2 Naftylallyl deriváty $\gamma$ -cyklodextrinu .....	- 27 -
4.2.1 Zkřížená metathese .....	- 27 -
4.2.2 Naftylallylace .....	- 28 -
4.2.3 Optimalizace podmínek naftylallylace $\gamma$ -CD pomocí HPLC analýzy- 32 -	
4.3 Dimery allyl derivátů $\gamma$ -cyklodextrinu .....	- 38 -
4.4 Příprava 1,2-bis(naft-2-yl)ethenu .....	- 41 -
4.5 Příprava 1,2-bis(naft-2-yl)ethanu .....	- 41 -
4.6 Příprava naftylallylových alkylačních činidel .....	- 42 -
5 Závěr .....	- 44 -
6 Experimentální část.....	- 46 -
6.1 Použité přístroje a chemikálie, obecné metody .....	- 46 -
6.2 Pracovní postupy .....	- 48 -
7 Seznam literatury .....	- 60 -

## Seznam zkratek

A	absorbance
abs.	absolutní
ac	acetyl
CD	cyklodextrin
CE	kapilární elektroforéza
CEC	kapilární elektrochromatografie
CGE	kapilární gelová elektroforéza
COSY	„correlation spectroscopy“
CZE	kapilární zónová elektroforéza
DIBAL	diisobutylaluminium hydrid
DIP	„direct inlet probe“
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
ekv.	ekvivalent
ESI	„electrospray ionization“
Et	ethyl
GC	plynová chromatografie
H-G kat. 2. gen.	Hoveyda-Grubbs katalyzátor 2. generace
hm.	hmotnostní
HMBC	„heteronuclear multiple bond correlation“
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HSQC	„heteronuclear single-quantum correlation“
IR	infračervený (oblast spektra)
ITP	izotachoforéza
kap.	kapitola
kol.	kolektiv
konc.	koncentrovaný (roztok)
LDA	lithium diisopropylamid
Me	methyl
MEKC	micelární elektrokinetická chromatografie
min.	minuta
$M_r$	relativní molekulová hmotnost

Ms	mesyl, methansulfonyl
MS	hmotnostní spektrometrie
NMR	nukleární magnetická rezonance
OE	oligoethylen
P( $\epsilon$ -CL)	poly( $\epsilon$ -kaprolakton)
PDMS	polydimethylsilan
PEG	polyethylenglykol
PEI	polyethylenimin
PEMEDA	<i>N,N,N',N',N'</i> -pentamethylethane-1,2-diammonio-
PIB	polyisobuten
PIP	polyisopren
$pK_a$	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny
PP	polypropylen
PPG	polypropylenglykol
Pr	propyl
$R_f$	retenční faktor
RP	„reverse phase“
RVO	rotační vakuová odparka
SFC	superkritická fluidní chromatografie
sch.	schéma
t	čas
tab.	tabulka
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
UV	ultrafialový (oblast spektra)
VIS	viditelný (oblast spektra)



## 1 Úvod

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické oligosacharidy, které našly uplatnění v mnoha odvětvích chemie i průmyslu. Díky schopnosti tvořit inkluzní komplexy mají modifikované i nemodifikované cyklodextriny rozsáhlé možnosti využití, např. jako stabilizátory, chemosenzory, jako chirální separátory, nosiče léků, katalyzátory atd<sup>1,2</sup>. Derivatizací těchto látek se snažíme rozšířit možnosti jejich využití v různých oblastech a zlepšit jejich vlastnosti.

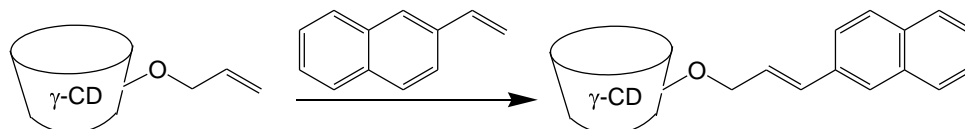
Tato diplomová práce je věnována přípravě monosubstituovaných derivátů  $\gamma$ -CD, schopných tvořit supramolekulární polymery, jež by mohly být využitelné v elektroforetických technikách.

Množství publikací o  $\gamma$ -CD a jeho derivátech je značně menší v porovnání s  $\alpha$ - a  $\beta$ -CD, proto je tato práce zaměřena právě na přípravu derivátů  $\gamma$ -CD. Lze předpokládat, že příprava nových derivátů  $\gamma$ -CD, jejich charakterizace a zkoumání jejich vlastností z hlediska tvorby supramolekulárních polymerů a jejich využití v kapilární elektroforéze, povedou k rozšíření znalostí o těchto derivátech i cyklodextrinech obecně a k novým poznatkům v oblasti chirální separace.

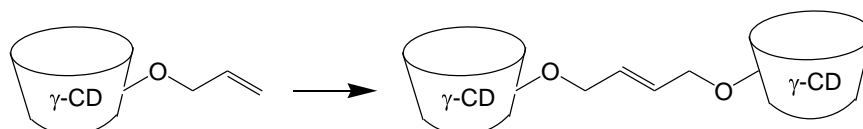
## 2 Cíle práce

Cílem této diplomové práce bylo připravit deriváty  $\gamma$ -cyklodextrinu ( $\gamma$ -CD) použitelné pro tvorbu samoskladných struktur, tj. supramolekulárních polymerů typu AB-AB a AA-BB, kde CD představuje hostitele (stavební jednotka A) interagujícího s hostem (stavební jednotka B)<sup>i</sup>:

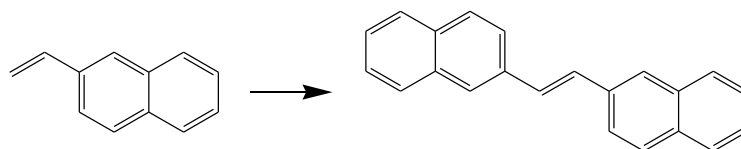
- Sérii 2<sup>1</sup>-O-, 3<sup>1</sup>-O- a 6<sup>1</sup>-O-(3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-yl) derivátů  $\gamma$ -CD pomocí metathese (jednotky AB).



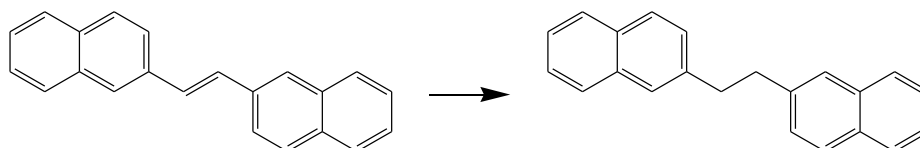
- Sérii dimerů  $\gamma$ -CD 1,4-bis( $\gamma$ -CD-2<sup>1</sup>-O-yl)-but-2-en, 1,4-bis( $\gamma$ -CD-3<sup>1</sup>-O-yl)-but-2-en a 1,4-bis( $\gamma$ -CD-6<sup>1</sup>-O-yl)-but-2-en (jednotky AA).



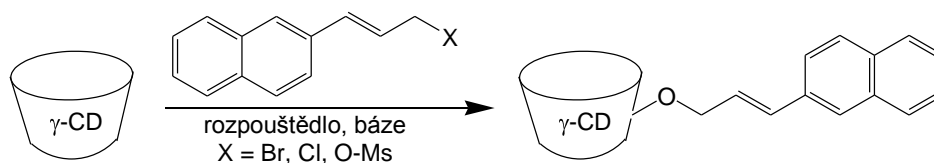
- 1,2-Bis(naft-2-yl)ethen představující rigidní dimer hosta (jednotky BB).



- 1,2-Bis(naft-2-yl)ethan jako flexibilní dimer hosta (jednotky BB).



- Naftylallyl deriváty  $\gamma$ -CD přímou alkylací, s cílem optimalizovat syntetické postupy pro jejich přípravu pomocí HPLC, se záměrem dosáhnout co možná nejvyšších výtěžků a regioselektivity (jednotky AB).



<sup>i</sup> Pro zjednodušení bude nadále používán název *O*-naftylallyl- $\gamma$ -CD pro *O*-(3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -CD, stejně jako pro výrazy s tím související (např. naftylallylace)

Pro dimery cyklodextrinů 1,4-bis( $\gamma$ -CD-*O*-yl)-but-2-en bude nadále používám výraz dimer *O*-allyl- $\gamma$ -CD. Slovo „dimer“ je zde používáno pro sloučeniny, které obsahují dvě jednotky CD nebo naftalenu (hostitele, hosta), tj. ne v obvyklém významu (zdvojená monomerní jednotka).

### 3 Teoretická část

#### 3.1 Cyklodextriny

První zmínka o látce, která byla později pojmenována cyklodextrin<sup>1</sup>, je z roku 1891. Villiers tehdy popsal izolaci krystalické látky, kterou nazval „cellulosine“, kvůli její podobnosti s celulózu. „Cellulosine“ byl připraven ze škrobu pomocí bakterie *Bacillus amylobacter*, a zřejmě také *Bacillus macerans*. Villiers také pozoroval, že „cellulosine“ jsou vlastně dvě rozdílné látky – šlo zřejmě o  $\alpha$ - a  $\beta$ -cyklodextrin. Za zakladatele cyklodextrinové chemie je však považován Schardinger, který roku 1903 při svém studiu kmenů bakterií zodpovědných za otravy jídlem pozoroval, jak při trávení škrobu pomocí mikroorganismů vznikají dva rozdílné krystalické produkty, které se zdály být totožné s „cellulosiny“ od Villierse. Učinil mnoho pozorování a pokusů, které vedly k rozšíření informací o cyklodextrinech i jejich částečné charakterizaci.

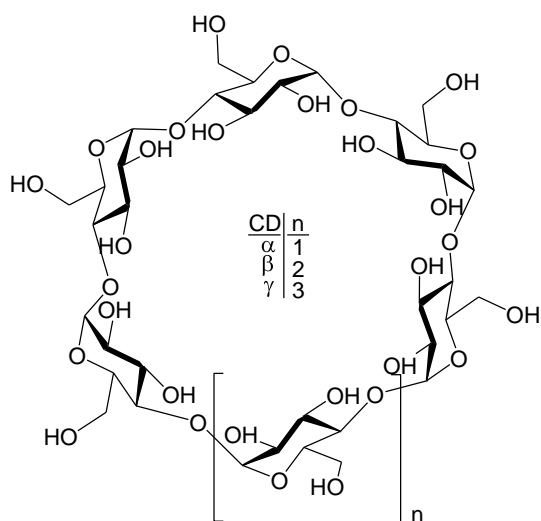
Od této doby bylo během objevování cyklodextrinů učiněno mnoho závěrů, ne vždy však šlo o podložená data a správné dedukce. Ve 30. letech 20. století byl popsán postup pro izolaci homogenních a čistých produktů a byla předpokládána jejich cyklická struktura. Ve 40. letech 20. století byl objeven  $\gamma$ -cyklodextrin. Dalšími studii byla zcela objasněna struktura cyklodextrinů a také pozorovány některé jejich fyzikální i chemické vlastnosti, včetně schopnosti tvořit inkluzní komplexy.

Na konci 60. let byly cyklodextriny známé jako důležité sloučeniny vyžadující další zkoumání, nejen z důvodu průmyslového využití. Poté, co byly provedeny adekvátní toxikologické studie označující cyklodextriny jako látky netoxické, rozšířil se nejen počet publikací i konferencí na téma cyklodextriny, ale i výroba těchto látek, včetně jejich derivátů.

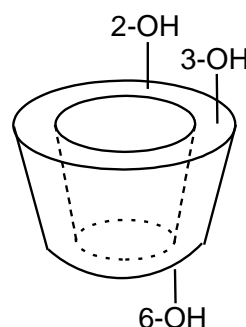
##### 3.1.1 Struktura a vlastnosti

Cyklodextriny<sup>1</sup> jsou cyklické oligosacharidy, které se skládají z D-glukopyranosových jednotek, spojených  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) glykosidickými vazbami. Vyrábějí se degradací škrobu za přítomnosti enzymu cyklomaltodextrin glykosyltransferasy, který je produktem mnoha mikroorganismů např. *Bacillus macerans*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacillus circulans*, *Alkalophylic bacillus* a dalších. Podle počtu glukopyranosových jednotek rozlišujeme základní cyklodextriny na  $\alpha$ - ,  $\beta$ - a  $\gamma$ -CD, které mají v cyklu postupně 6, 7 a 8 těchto jednotek (Obr. 3.1). Glukopyranosové jednotky jsou v cyklodextrinu orientovány tak, že tvarem cyklodextrin připomíná dutý komolý kužel (Obr. 3.2), a jejich počet určuje velikost cyklodextrinové kavity.

Konformace glukopyranosových jednotek  ${}^4C_1$  zodpovídá za orientaci hydroxylových skupin (2-OH, 3-OH a 6-OH). Sekundární hydroxylové skupiny (2-OH, 3-OH) jsou umístěny na širším okraji cyklu (sekundární okraj), zatímco primární hydroxylové skupiny (6-OH) jsou na okraji užším (primární okraj) (Obr. 3.2). Do kavity cyklodextrinu směřují vodíkové atomy vázané na uhlíky glukopyranosové jednotky a také glykosidické kyslíkové můstky. Volné elektronové páry glykosidických kyslíků zajišťují uvnitř kavity vysokou elektronovou hustotu a dávají cyklodextrinu charakter Lewisovy báze. Díky tomuto uspořádání funkčních skupin v molekule cyklodextrinu má kavita hydrofobní charakter, zatímco vnější povrch cyklodextrinu je charakteru hydrofilního.



**Obrázek 3.1 – Struktura cyklodextrinu**



**Obrázek 3.2 – Tvar cyklodextrinu a poloha hydroxylových skupin**

Cyklodextriny jsou rozpustné ve vodě díky velkému počtu hydroxylových skupin. Rozpustnost jednotlivých cyklodextrinů se liší v závislosti na množství vodíkových vazeb mezi 2-OH a 3-OH skupinami.  $\beta$ -CD je rozpustný nejméně. Možným vysvětlením je, že na sekundárním okraji  $\beta$ -CD se vytváří celý pás vodíkových vazeb, který brání tvorbě vodíkových vazeb s vodou. Více rozpustný je  $\alpha$ -CD.  $\gamma$ -CD má nejflexibilnější strukturu a je rozpustný nejvíce.

Už v 50. letech byla pozorována existence cyklodextrinů tvořených i více než 8 glukopyranosovými jednotkami ( $\delta$ -CD,  $\epsilon$ -CD, atd.). Například  $\delta$ -CD, obsahující 9 glukopyranosových jednotek v cyklu, má větší rozpustnost ve vodě oproti  $\beta$ -CD, ale menší ve srovnání s  $\alpha$ -CD a  $\gamma$ -CD. Je také nejméně stabilní a neposkytuje žádné významné solubilizační vlastnosti. Obecně bylo zjištěno, že cyklodextriny o větším počtu glukopyranosových jednotek mají zhroucenou kavitu, jejíž velikost neodpovídá počtu

jednotek v cyklu, a je dokonce menší než u  $\gamma$ -CD. Ztrácejí tak žádoucí vlastnosti, zejména při tvorbě inkluzních komplexů, a jejich využití je tedy omezené.

Cyklodextriny jsou bílé krystalické látky tvořící hydráty. Konformace cyklodextrinů v pevném stavu odpovídá jejich konformaci ve vodném roztoku. Cyklodextriny jsou stabilní v alkalických roztocích, i částečně odolné proti kyselé hydrolyze. Stabilita vůči kyselé hydrolyze závisí na teplotě a aciditě roztoku. Lze říci, že za experimentálních podmínek při teplotě nižší než 60°C a při pH vyšší než 3,5, jsou cyklodextriny stabilní. Cyklodextriny nevykazují žádné významné redukční účinky a jsou odolné vůči záření v UV-VIS a IR oblasti<sup>3</sup>. Samotné cyklodextriny jsou považovány za netoxické, nevyvolávající alergie a nebyly u nich potvrzeny žádné dráždivé účinky ani mutagenní a teratogenní efekt<sup>4,5</sup>.

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

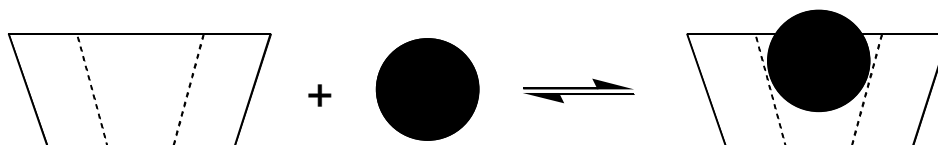
	$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
Molární hmotnost (g / mol)	972	1135	1297
Rozpustnost ve vodě při pokojové teplotě (g / 100 ml)	14,5	1,85	23,2
Přibližný objem kavity v 1 mol CD (ml)	104	157	256
Průměr kavity - sekundární okraj (nm)	0,57	0,78	0,95
Průměr CD – sekundární okraj (nm)	1,37	1,53	1,69
Výška cyklodextrinu (nm)		0,79	
Krystalová voda (hm. %)	10,2	13,2– 14,5	8,13– 17,7
$pK_a$	12,332	12,202	12,081

Patrně nejdůležitější vlastností cyklodextrinů je tvorba inkluzních komplexů (Obr. 3.3). Jde o mezimolekulární interakci mezi interagujícími látkami (hostitel – host), při které se neuplatňují kovalentní vazby. Komplex vzniká převážně ve vodných roztocích, kde je nepolární kavita cyklodextrinu (hostitel) vyplněna molekulami vody, pro které je toto uspořádání energeticky nevýhodné. Molekuly vody však mohou být nahrazeny vhodnou molekulou (host), méně polární než je voda. Kavita cyklodextrinu je schopna inkludovat velké množství látek. Mohou to být organické lipofilní sloučeniny a anorganické látky i vzácné plyny. Nejčastějším poměr hosta a hostitele v komplexu je 1:1, nicméně mohou existovat i komplexy 1:2, 2:1 a 2:2.

Vznik komplexu a jeho stabilita závisí na několika skutečnostech<sup>3</sup>. Kromě uvolnění vysoce energetické molekuly vody z kavity cyklodextrinu stabilita komplexu závisí

na lipofilitě hosta, jeho tvaru, velikosti a síle nekovalentních interakcí mezi hostem a hostitelem, jako jsou vodíkové můstky a van der Waalovy síly. Pro stabilitu komplexu je dále velmi důležitá teplota a médium zvolené pro komplexaci. I vhodnou derivatizací molekuly cyklodextrinu může být zlepšena jeho komplexační schopnost.

Výsledkem komplexace je změna charakteristických vlastností inkudované látky, jako je např. rozpustnost, stabilita,  $pK_a$ , reaktivita, těkavost, elektrochemické a spektrální vlastnosti<sup>2</sup>.

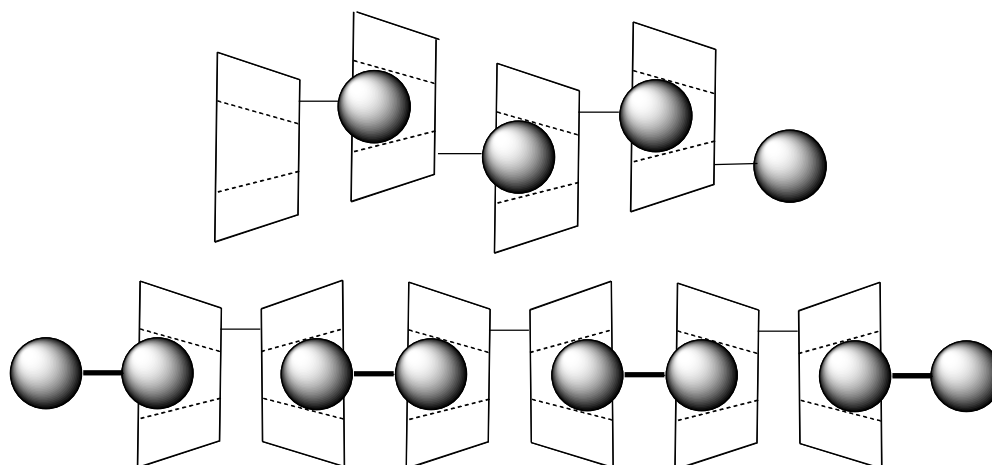


**Obrázek 3.3 – Vznik inkluzního komplexu**

### 3.1.2 Supramolekulární vlastnosti cyklodextrinů

Supramolekulární chemie je oblast chemie, kde se uplatňují pouze nekovalentní interakce mezi interagujícími látkami<sup>6</sup>. S pojmem supramolekulární chemie neodmyslitelně souvisí pojem supramolekulární polymery. Jde o vysokomolekulární samoskladné struktury tvořené monomerními jednotkami spojenými nekovalentními vazbami, jako jsou např. vodíkové můstky nebo  $\pi$ - $\pi$  interakce. Vznik supramolekulárních polymerů závisí na několika faktorech, jako je pH, teplota a typ rozpouštědla<sup>7</sup>. Samotný stupeň polymerace je potom určován koncentrací monomerů v roztoku a asociační konstantou. Většinou vznikají ve vodných roztocích, popř. s přidávkem organických rozpouštědel, ale mohou vznikat i v krystalickém stavu. Jelikož nekovalentní interakce jsou reverzibilního charakteru, supramolekulární polymery se mohou rozpadnout a opět vzniknout v závislosti na experimentálních podmínkách.

Mohou vznikat různé typy polymerů, jako jsou homopolymery, kopolymery, větvené struktury a hvězdicovité útvary, micely, zesíťované polymery atd<sup>8</sup>. Všechny tyto typy mohou tvořit viskózní roztoky, fibrily, filmy a gely.



**Obrázek 3.4 – Supramolekulární polymery CD typu AB-AB a AA-BB**

Jedna z interakcí důležitá pro vznik supramolekulárních polymerů je typu hostitel-host, při které se mohou uplatnit právě cyklodextriny, a proto mají velký potenciál pro tvorbu těchto polymerů. Existuje mnoho typů supramolekulárních polymerů založených na hostitel-host interakci s cyklodextriny. Na obrázku 3.4 jsou znázorněny příklady polymerů CD typu AB-AB, kdy je host (B) kovalentně připojen k CD (A), a typu AA-BB, kdy dochází k interakci mezi dimery CD (AA) a dimery hosta (BB).

Polyrotaxany nejsou příkladem typické hostitel-host interakce, ale jde o polymery, kde jsou na lineárním řetězci určitého polymeru navlečeny cyklodextriny jako korálky na niti<sup>9</sup>. Cyklodextriny se na řetězci staví v uspořádání hlava-hlava nebo pata-pata. Příklady takových lineárních řetězců mohou být hydrofilního typu (PEG, PPG, PEI)<sup>7,10</sup>, hydrofobního (OE, PP, PIB, PIP), polyesterového (P( $\epsilon$ -CL))<sup>11</sup>, anorganického (PDMS) nebo iontového (poly(viologen))<sup>12</sup>. Typ inkludovaného řetězce závisí na velikosti kavity cyklodextrinu.

**Tabulka 3.2 – Příklady vybraných polyrotaxanů<sup>9</sup>**

Polymery	$M_r/10^3$	Výtěžek		
		$\alpha$ -CD	$\beta$ -CD	$\gamma$ -CD
PEG	1,0	92	0	0
PPG	1,0	0	96	80
P( $\epsilon$ -CL)	0,5	79	52	71
PDMS	3,2	0	0	72

Byly připraveny i polyrotaxany, na kterých jsou cyklodextriny chyceny na polymerním řetězci pomocí blokování konců řetězců vhodnou molekulou<sup>13</sup> (dinitrofenyl atd.).

Supramolekulární polymery na bázi hostitel-host interakce může tvořit např.  $\alpha$ -CD s kovalentně připojenou cinnamamidovou skupinou<sup>14</sup> nebo stilbenem<sup>15</sup>. Příkladem supramolekulárního kopolymeru je kopolymer tvořený cinnamamid- $\beta$ -CD a adamantan- $\alpha$ -CD<sup>16</sup>. Supramolekulární polymery mohou být tvořeny také cyklodextrinovým dimerem a dimerem hosta např. dimerem  $\beta$ -CD a dimerem adamantanu<sup>17</sup>, nebo heterodimerem cyklodextrinu  $\alpha$ -CD- $\beta$ -CD a heterodimerem hosta s cinnamamidovou a adamantylovou skupinou<sup>18</sup>.

Příkladem tvorby hvězdicovitých polymerů může být pyrenem modifikovaný PEG a  $\gamma$ -CD<sup>19</sup>. Dendrimery supramolekulární povahy mohou být tvořeny polyamidoaminovým dendrimerem a  $\beta$ -CD<sup>20</sup>. Polymery kartáčového vzhledu představuje např. polyakrylová kyselina modifikovaná azobenzenem a  $\alpha$ -CD na glukonové kostře<sup>21</sup>. Útvary podobné micelám může tvořit perylen bisimid s kovalentně navázaným  $\beta$ -CD na jedné a s oktadecylovým řetězcem na druhé straně<sup>22</sup>.

Supramolekulární polymery cyklodextrinů našly uplatnění v medicíně jako lékové transportéry a nosiče<sup>8,23–25</sup>, senzory<sup>26</sup> a genosenzory<sup>27</sup>, dále v tkáňovém inženýrství, jako gelové biomateriály<sup>21,24</sup> a biologické modely např. virů<sup>20</sup>, nanočástice<sup>28</sup> a v separačních technikách<sup>29–31</sup>.

### 3.1.3 Využití cyklodextrinů

Přírodní i modifikované cyklodextriny našly využití v mnoha oblastech vědy i průmyslu, převážně díky své schopnosti tvořit inkluzní komplexy. Ve farmaceutickém průmyslu se cyklodextriny využívají jako pomocné látky ke zvýšení rozpustnosti málo rozpustných léčiv, dále ke zvýšení stability, k postupnému uvolňování léčiva a k maskování hořké chuti léčiv<sup>32</sup>. Maskování hořké chuti pomocí cyklodextrinů se využívá také v potravinářství. Zlepšuje se chuť např. sóji, citrusových nápojů či kávy<sup>33</sup>. V tabákovém průmyslu slouží k eliminaci zápachu a nepříjemné chuti cigaretového kouře<sup>33</sup>. V kosmetickém průmyslu slouží jako stabilizátory vůní, k maskování nepříjemného zápachu některých přísad nebo k ochraně před světlem a oxidací<sup>34</sup>. V textilním průmyslu se používají jako pohlcovače pachu z cigaretového kouře či potu<sup>35</sup>.

Cyklodextriny jsou známy také jako součást chemosenzorů<sup>36</sup> a genosenzorů<sup>27</sup>,



mohou tvořit umělé enzymy<sup>2</sup> v biotechnologii, katalyzátory<sup>37</sup> chemických reakcí a uplatňují se také v nanotechnologii<sup>38</sup>. V environmentální oblasti mohou komplexovat organické polutanty nebezpečné pro životní prostředí (pesticidy, léčiva, detergenty) a snížit tak jejich toxicitu či zajistit jejich úplné odtranění<sup>39</sup>.

V medicíně mohou cyklodextriny tvořit transportéry a nosiče léků např. do nádorových oblastí<sup>8</sup>.

Rozsáhlé uplatnění nalezly cyklodextriny také v chemických metodách. V analytické chemii se cyklodextriny používají v řadě metod, jako jsou spektrometrické metody (UV-VIS spektrometrie, NMR spektroskopie) a elektrochemické metody (voltametrie, polarografie, potenciometrie).

V separačních metodách jako je CE<sup>29,40</sup>, GC<sup>41,42</sup>, TLC, HPLC<sup>43</sup> a SFC, slouží především jako chirální selektory k separaci enantiomerů, ale také diastereomerů, polohových izomerů a dalších typů látek. Právě enantioseparace je velmi důležitá pro farmaceutický průmysl, protože enantiomery mnoha účinných látek mají odlišné jak biologické, tak i toxikologické vlastnosti a jejich úspěšné rozdělení je tedy klíčové<sup>44</sup>. Bylo dokázáno, že *R*- a *S*-izomery rozdílně interagují s kavitou cyklodextrinu<sup>45</sup>, a proto je možné jejich dělení v důsledku rozdílné pohyblivosti<sup>46</sup>.

V kapilární elektroforéze se CD mohou používat jako aditiva do základního elektrolytu (CE, CEC)<sup>47</sup> nebo mohou tvořit chirální stacionární fáze (CEC)<sup>48,49</sup>, tedy stacionární fáze modifikované CD. Mohou být použity i v dalších elektroforetických technikách jako jsou MEKC, CZE, CGE, ITP<sup>31,50-52</sup>.

Cyklodextriny a jejich deriváty mají velmi široké spektrum selektivity oproti jiným selektorům (akryláty, antibiotika, proteiny). Mají velké množství chirálních center (5 v každé glukosové jednotce) a i spojením glukosových jednotek do kruhu vzniká další rozpoznávací element. Také substituce hydroxylových skupin cyklodextrinu vhodnou skupinou s chirálními centry přispívá ke zvýšení účinnosti selektoru. Použitím ionizovatelných cyklodextrinů se mohou rozšířit možnosti aplikace v závislosti na množství ionizovatelných skupin<sup>53</sup>. Cyklodextriny jsou použitelné ve vodných i polárních organických pufrách, v závislosti na použitém pufru se selektivita CD liší. Cyklodextriny nejsou v CE pouze chirálními selektory, ale zlepšují také rozpustnost analytů. Možné je také použít dva chirální selektory – buď kombinaci dvou CD (např. nabitý a neutrální) nebo kombinaci CD a jiného selektoru (např. crown ether)<sup>46</sup>.

V CE se spíše než samotné CD používají jejich deriváty, které vykazují vyšší selektivitu. Jako zástupce neutrálních CD mohou být jmenovány samotné CD<sup>52,54</sup>,

permethylované cyklodextriny<sup>48</sup>, (2-hydroxy)propyl- $\beta$ -CD<sup>55,56</sup> a (2-hydroxy)propyl- $\gamma$ -CD<sup>30</sup>. Cyklodextriny s kyselým substituentem našly využití především v separaci bazických látek, jako jsou např. léčiva a farmaceutické produkty. Používají se sulfatované<sup>29</sup>, např. sulfobutylether- $\beta$ -CD<sup>31</sup>, karboxymethylované<sup>55</sup> a karboxyethylované<sup>50</sup> CD. Bazické cyklodextriny jsou kvůli nižší stabilitě a také tendenci chytat se na kolonu využívány méně. Příkladem jsou aminové<sup>57</sup> a amoniové<sup>58</sup> deriváty CD a hydroxyalkylderiváty CD, např. 6-mono-(hydroxyl)alkylamino-6-monodeoxy- $\beta$ -CD, nebo vícenabité deriváty jako PEMEDA- $\beta$ -CD<sup>59</sup>. Používají se pro separaci aminokyselin, hydroxykyselin atd.<sup>58</sup>

Díky CD jako chirálním selektorům se mohou separovat a analyzovat látky jako jsou alkaloidy, farmaceutické přípravky, herbicidy, fungicidy, biomarkery, proteiny, rostlinné extrakty a další<sup>30,43,56,60–62</sup>. V tabulce 3.3 je uvedeno několik CD derivátů využívaných v CE s příklady léčiv, které lze těmito deriváty separovat.

**Tabulka 3.3 – Cyklodextriny používané pro chirální CE a jejich selektivní aplikace<sup>46</sup>**

CD selektor	Aplikace (separace léčiv)
permethylovaný $\alpha$ -CD	klenbuterol
sulfatovaný $\alpha$ -CD	verapamil
$\beta$ -CD	amlodipin
sulfobutylether- $\beta$ -CD	apomorfin
hydroxypropylovaný $\beta$ -CD	metamfetamin
fosfatovaný $\gamma$ -CD	metoprolol
karboxymethyl- $\gamma$ -CD	citalopram

Kromě monomerních CD derivátů se v separačních technikách používají také cyklodextrinové polymery a přinášejí tak nový rozměr v separaci látek. Díky vysoké molekulární hmotnosti těchto polymerů, rigidnější struktuře a lepší rozpustnosti ve srovnání s monomery CD může dojít k lepšímu rozpoznání analytů, jejich zpomalení a tedy lepší separaci<sup>63,64</sup>. Nabízejí také možnost chirální separace. Příkladem kovalentních polymerů na bázi cyklodextrinů využitelných v CE mohou být polymer  $\beta$ -CD<sup>51,64,65</sup>, karboxymethylovaný  $\beta$ -CD polymer<sup>66</sup>, polyakrylamidový gel modifikovaný allyl- $\beta$ -CD<sup>62</sup> pro využití v CGE a další.

### 3.2 Monosubstituované deriváty cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou používány jak v nemodifikované formě ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD), tak i modifikované. Modifikací se obvykle snažíme dosáhnout lepších vlastností a rozšířit možnosti využití. Podle požadavků na výsledný produkt a podle způsobu využití volíme i způsob derivatizace. Většinou se snažíme připravit deriváty nepříliš náročné na syntézu, z cenově dostupných chemikálií a netoxické, zvláště pro medicínální použití<sup>1</sup>.

Přírodní cyklodextriny obsahují postupně 18 ( $\alpha$ -CD), 21 ( $\beta$ -CD) a 24 ( $\gamma$ -CD) hydroxylových skupin vhodných k substituci, takže množství potenciálních derivátů je velmi vysoké. Deriváty cyklodextrinů mohou být persubstituované, mono-, di- a více substituované nebo náhodně substituované. Pokud chceme zkoumat vlastnosti jednotlivých regioizomerů a určit, které jsou pro daný typ reakce či použití nejlepší, je nejvýhodnější použít deriváty monosubstituované, jelikož mají pouze 3 regioizomery (2<sup>1</sup>-O-, 3<sup>1</sup>-O-, 6<sup>1</sup>-O-). Monosubstituované deriváty cyklodextrinů, kdy je modifikována pouze jedna hydroxylová skupina, lze připravit jako směs izomerů, což není z hlediska separace nejvhodnější, nebo lze připravit určitý izomer regioselektivně<sup>67</sup>. Snaha o regioselektivní modifikaci, při které by vznikal přednostně pouze jeden polohový izomer je stále výzvou, jde však o nesnadný úkol, jelikož si hydroxylové skupiny při derivatizaci navzájem konkurují. Poměry vznikajících produktů lze však ovlivnit a využívá se k tomu odlišných vlastností hydroxylových skupin v jednotlivých polohách v kombinaci s úpravou reakčních podmínek<sup>68,69</sup>.

#### 3.2.1 Vlastnosti hydroxylových skupin

Nukleofilita a snadnost deprotonace hydroxylových skupin a schopnost cyklodextrinu vytvářet komplexy se substitučním činidlem hraje při přípravě monosubstituovaných derivátů významnou roli. Vlastnosti hydroxylových skupin (2-OH, 3-OH a 6-OH) se z hlediska nukleofility navzájem liší. Hydrofobní kavita cyklodextrinu může zase interferovat s použitým činidlem a směřovat substituci pouze do určité polohy. Pokud substituční činidlo tvoří s cyklodextrinem inkluzní komplex, který je dostatečně silný, vznikající produkt bude ovlivněn převážně orientací činidla uvnitř komplexu. Při tvorbě slabšího komplexu bude vznik produktu naopak řízen nukleofilitou hydroxylových skupin. Typ použitého rozpouštědla navíc určuje sílu a orientaci vznikajících komplexů. Počáteční reakcí při monoderivatizaci je elektrofilní atak hydroxylových skupin<sup>68</sup>.

Jak již bylo zmíněno, monosubstituované deriváty lze připravit jako směs izomerů,

jejichž separace může být mnohdy náročná, dále mohou být připraveny přímou regioselektivní modifikací nebo konečně sérií chránících a ochraňujících kroků jednotlivých hydroxylových skupin, pokud není možná přímá regioselektivní syntéza.

V poloze 6 jsou hydroxylové skupiny nejvíce bazické, a často také nejvíce nukleofilní. Tato skupina je také díky volné rotaci hydroxylyu nejpřístupnější a nejsnadněji modifikovatelná. Při nadbytku báze, po deprotonaci všech hydroxylových skupin, tedy reaguje přednostně. S rostoucí reaktivitou elektrofilního činidla však klesá selektivita substituce do polohy 6, a činidlo atakuje také sekundární hydroxylové skupiny.

Hydroxylové skupiny v poloze 2 jsou ze všech skupin nejvíce kyselé, a při ekvivalentním přidavku báze dochází k přednostní deprotonaci. Vytvořený alkoholátový anion je více nukleofilní než nedeprotonovaná hydroxylová skupina v poloze 6 a reaguje přednostně. Kvůli přenosu protonu mezi polohami 2 a 6 mohou však vznikat směsi derivátů substituovaných v těchto dvou polohách.

Hydroxylová skupina v poloze 3 je stericky bráněná, tedy nejméně přístupná a nejméně reaktivní. Její modifikace není tak založená na nukleofilitě této skupiny, ale na ochranění zbylých hydroxylových skupin nebo na vzniku inkluzního komplexu substitučního činidla s použitým cyklodextrinem, které tak může směřovat svoje reaktivní centrum k 3-OH skupině<sup>70</sup>.

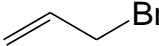
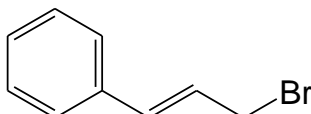
Obecně jsou sekundární hydroxylové skupiny oproti primární hydroxylové skupině méně flexibilní, více stericky bráněné a tím méně reaktivní a hůře modifikovatelné.

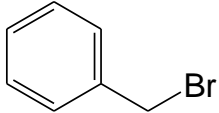
### 3.2.2 Příprava monosubstituovaných alkylderivátů cyklodextrinů

Monosubstituované deriváty cyklodextrinů lze vzhledem k velké konkurenci mezi jednotlivými hydroxylovými skupinami připravit v relativně nízkých výtěžcích. Výtěžky těchto reakcí obvykle nepřesahují 40%. Při jejich přípravě je velmi důležitá volba substitučního činidla, ale také rozpouštědla, vhodné báze a v některých případech i teplota.

Následující tabulka (Tab. 3.4) zahrnuje podmínky přípravy derivátů cyklodextrinu, včetně výtěžků reakcí s vybranými substitučními činidly. Uvedené allyl deriváty  $\gamma$ -CD, připravené v rámci mé bakalářské práce<sup>71,72</sup>, byly použity jako prekurzory pro přípravu derivátů  $\gamma$ -CD v této diplomové práci. Z následující tabulky byly také vybrány vhodné reakční podmínky pro přípravu derivátů  $\gamma$ -CD v rámci této diplomové práce.

Tabulka 3.4 – Podmínky přípravy allyl, cinnamyl a benzyl derivátů CD

CD	Substituční činidlo	Podmínky reakce	Výtěžek v %		
			2 <sup>1</sup> -O-	3 <sup>1</sup> -O-	6 <sup>1</sup> -O-
α-CD		LiH, LiI, DMSO, 55°C <sup>73</sup>	32 <sup>‡</sup>	---	---
α-CD		LiH, LiI, DMSO, 55°C <sup>74</sup>	27 <sup>†</sup>	8 <sup>†</sup>	---
α-CD		LiH, LiI, DMSO <sup>74</sup>	27 <sup>†</sup>	8 <sup>†</sup>	---
α-CD		LiH, LiI, DMSO, 55°C <sup>75</sup>	24	---	6 <sup>‡</sup>
α-CD		NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN <sup>74</sup>	17 <sup>†</sup>	10 <sup>†</sup>	---
α-CD		NaOH 2 ekv., DMF <sup>74</sup>	6 <sup>†</sup>	2 <sup>†</sup>	---
α-CD		NaOH 5 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>74</sup>	8 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>	7 <sup>†</sup>
α-CD		NaOH 25 ekv., CuSO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O <sup>74</sup>	9* <sup>†</sup>	---*	---*
α-CD		NaOH 30 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>74</sup>	---	---	13 <sup>†</sup>
β-CD		LiH, LiI, DMSO, 55 °C <sup>75</sup>	27	---	---
β-CD		NaOH 25 ekv., CuSO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O <sup>76</sup>	27	---	---
β-CD		EtONa, DMSO <sup>76</sup>	25	---	---
β-CD		NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>77</sup>	10	---	---
β-CD		NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>78</sup>	4 <sup>†</sup>	2 <sup>†</sup>	---
β-CD		NaOH 30 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>79</sup>	---	---	17
β-CD		NaOH 8 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>70</sup>	---	---	6 <sup>†</sup>
β-CD		NaH, DMF <sup>80</sup>	4	---	---
γ-CD		NaOH 30 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>79</sup>	---	---	18
γ-CD		LiH, LiI, DMSO <sup>71</sup>	6	1	---
γ-CD		NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN <sup>71</sup>	19	11	---
α-CD		LiH, LiI, DMSO <sup>74</sup>	9 <sup>†</sup>	21 <sup>†</sup>	---
α-CD		NaOH 2 ekv., H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN <sup>74</sup>	<1 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>	---
α-CD		NaOH 2 ekv., DMF <sup>74</sup>	5 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>	---
α-CD		NaOH 5 ekv., DMF <sup>74</sup>	5 <sup>†</sup>	7 <sup>†</sup>	---
α-CD		NaOH 25 ekv., CuSO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O <sup>74</sup>	---	---	---
α-CD		NaOH 30 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>74</sup>	---	---	6 <sup>†</sup>
β-CD		NaOH 1,5 ekv., H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN <sup>70</sup>	---	32	---

$\beta$ -CD		NaOH, DMF <sup>81</sup>	---	---	---
$\beta$ -CD		EtONa, DMF <sup>81</sup>	11	---	---
$\beta$ -CD		NaNH <sub>2</sub> , DMF <sup>81</sup>	10 <sup>a</sup>	---	10 <sup>a</sup>
$\beta$ -CD		LDA, DMF <sup>81</sup>	24 <sup>a</sup>	---	24 <sup>a</sup>
$\beta$ -CD		NaH, DMSO <sup>81</sup>	14	---	---
$\beta$ -CD		NaOH, DMSO <sup>81</sup>	17	---	---
$\beta$ -CD		EtONa, DMSO <sup>81</sup>	23	---	---
$\beta$ -CD		NaNH <sub>2</sub> , DMSO <sup>81</sup>	18	---	---
$\beta$ -CD		LDA, DMSO <sup>81</sup>	30	---	---
$\beta$ -CD		NaOH 25 ekv., CuSO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O <sup>76</sup>	---	38	---
$\beta$ -CD		NaOH 25 ekv., H <sub>2</sub> O <sup>76</sup>	24 <sup>b</sup>	24 <sup>b</sup>	---

Pokud není uvedeno množství báze, byl použit 1 ekvivalent.

\*produkty se rozkládají během zpracování reakční směsi

†výtěžky jsou udány po peracetylaci

‡chybějí charakterizace

<sup>a</sup>výtěžek udán pro směs 2<sup>1</sup>-O- a 6<sup>1</sup>-O- derivátů

<sup>b</sup>výtěžek udán pro směs 2<sup>1</sup>-O- a 3<sup>1</sup>-O- derivátů

Při přípravě allyl derivátů  $\alpha$ -cyklodextrinů bylo v publikaci Hanessian a kol.<sup>75</sup> (LiH, LiI, DMSO, 55°C) dosaženo výtěžků 24 % pro 2<sup>1</sup>-O-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin a 6 % pro 6<sup>1</sup>-O-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin. Za stejných podmínek byl v publikaci Řezanky a kol.<sup>74</sup> připraven 2<sup>1</sup>-O- derivát ve výtěžku 27 % (hodnota výtěžku odpovídá výsledkům v Hanessian a kol.<sup>75</sup>) a další derivát ve výtěžku 8 %, který byl však určen jako 3<sup>1</sup>-O- derivát. Reakce byla za stejných podmínek provedena několikrát, vždy se stejným výsledkem. Vzhledem ke skutečnosti, že u 6<sup>1</sup>-O- derivátu v publikaci Hanessian a kol.<sup>75</sup> chybí potřebné charakterizace, lze tvrdit, že za těchto podmínek opravdu vzniká pouze 2<sup>1</sup>-O- a 3<sup>1</sup>-O- derivát. Tojima a kol.<sup>73</sup> dosáhl při podmínkách podle Hanessiana a kol.<sup>75</sup> výtěžku 32 % pro 2<sup>1</sup>-O-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin, v publikaci však chybí potřebné charakterizace. O něco nižší výtěžky při přípravě allyl derivátů  $\alpha$ -cyklodextrinu byly získány v publikaci Řezanka a kol.<sup>74</sup>. Podmínky přípravy byly převzaty z článku Jindřicha a Tišlerové<sup>70</sup>, kde byly použity pro přípravu cinnamyl derivátu  $\beta$ -cyklodextrinu. Za těchto podmínek (NaOH 2 ekv., H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) byl připraven 2<sup>1</sup>-O-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin ve výtěžku 17 % a 3<sup>1</sup>-O-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin ve výtěžku 10 %.

Při přípravě allyl derivátů  $\beta$ -cyklodextrinu bylo podle Masuriera a kol.<sup>76</sup> (NaOH 25 ekv., CuSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O) dosaženo výtěžku 27 % pro 2<sup>1</sup>-*O*- derivát. Není však uveden přesný postup přípravy a produkt byl zřejmě izolován pomocí HPLC. V publikaci Řezanka a kol.<sup>74</sup> byly tyto podmínky použity pro přípravu allyl derivátů  $\alpha$ -cyklodextrinu, produkty však podléhaly rozkladu během zpracování reakční směsi a nakonec se podařilo izolovat pouze 2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin ve výtěžku 9 %. Masurier a kol.<sup>76</sup> dále připravil 2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\beta$ -cyklodextrin ve výtěžku 25 % při podmínkách EtONa/DMSO. Hanessian a kol.<sup>75</sup> dosáhl při podmínkách LiH, LiI, DMSO, 55°C výtěžku 27 % pro 2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\beta$ -cyklodextrin.

Pro přípravu 6<sup>1</sup>-*O*-allyl derivátu cyklodextrinů byl použit nadbytek báze NaOH ve vodě. S rostoucí koncentrací NaOH je zřejmý příbytek produktu. V publikacích Řezanka a kol.<sup>74,79</sup> při použití 8 M (30 ekv.) NaOH ve vodě se podařilo připravit 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\alpha$ -cyklodextrin ve výtěžku 13 %, 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\beta$ -cyklodextrin ve výtěžku 17 % a 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin ve výtěžku 18 %.

V rámci mé bakalářské práce<sup>71,72</sup> byl podle Jindřicha a Tišlerové<sup>70</sup> (NaOH 2 ekv., H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN) připraven *per-O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin ve výtěžku 19 % a *per-O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin ve výtěžku 11 %, zatímco postup podle Hanessiana a kol.<sup>75</sup> (LiH, LiI, DMSO) vedl k nižším výtěžkům, a to 6 % pro *per-O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*- derivát a 1 % pro *per-O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*- derivát. Je zajímavé, že v případě přípravy allyl derivátů  $\alpha$ -CD v publikaci Řezanka a kol.<sup>74</sup> jsou naopak výhodnější podmínky podle Hanessiana a kol.<sup>75</sup>.

Při přípravě cinnamyl derivátů CD bylo dosaženo uspokojivých výtěžků v publikaci Řezanka a kol.<sup>74</sup> za použití LiH jako báze a DMSO jako rozpouštědla. Byl připraven *per-O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-cinnamyl- $\alpha$ -CD ve výtěžku 9 % a *per-O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-cinnamyl- $\alpha$ -CD ve výtěžku 21 %. Vyšší výtěžek 3<sup>1</sup>-*O*- derivátu oproti 2<sup>1</sup>-*O*- derivátu je pravděpodobně dán komplexací substitučního činidla do kavity CD a směřováním jeho reaktivní skupiny k 3-OH poloze CD, jak už bylo popsáno v publikaci Jindřicha a Tišlerové<sup>70</sup> v případě  $\beta$ -CD. V této publikaci Jindřich a Tišlerová<sup>70</sup> popsali regiospecifickou přípravu 3<sup>1</sup>-*O*-cinnamyl- $\beta$ -CD ve výtěžku 32 % v rozpouštědle H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN a NaOH jako báze. *Per-O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-cinnamyl- $\beta$ -CD byl připraven v publikaci Řezanka a kol.<sup>74</sup> za použití nadbytku báze ve výtěžku 6 %.

V publikaci Masurier a kol.<sup>81</sup> byla pozorována závislost polohy benzylového substituentu na typu rozpouštědla a použité báze. Zatímco při použití DMF vznikaly především 2<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*- směsné benzylové deriváty (kromě při použití EtONa) nebo produkt vůbec nevznikal (při použití NaOH), DMSO poskytovalo vždy pouze 2<sup>1</sup>-*O*-

derivát. Také výtěžky 2<sup>1</sup>-*O*- derivátu v případě použití DMSO byly výrazně vyšší. Při použití LDA jako báze výtěžky dosahovaly až 30 %.

Masurier a kol.<sup>76</sup> dále publikoval regiospecifickou přípravu 3<sup>1</sup>-*O*-benzyl-β-CD ve výtěžku 38 % založenou na poznatcích z publikace Jindřich a Tišlerová<sup>70</sup>. Popsal reakci ve vodném prostředí s NaOH jako bází a v přítomnosti CuSO<sub>4</sub> jako komplexačního činidla, které modifikuje reaktivitu hydroxylových skupin na sekundárním okraji CD a zajišťuje tak regiospecifickou přípravu 3<sup>1</sup>-*O*- derivátu. Při provedení reakce bez CuSO<sub>4</sub> nebylo možné dosáhnout požadované regiospecificity a vznikaly směsné 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*-benzyl deriváty. V této publikaci však není uveden postup přípravy jednotlivých derivátů ani izolační postupy.

#### **Znamé naftylallyl deriváty cyklodextrinů**

Zatím nebyly publikovány žádné naftylallyl deriváty od α-, β- nebo γ-CD.

#### **Znamé dimery allyl derivátů cyklodextrinů**

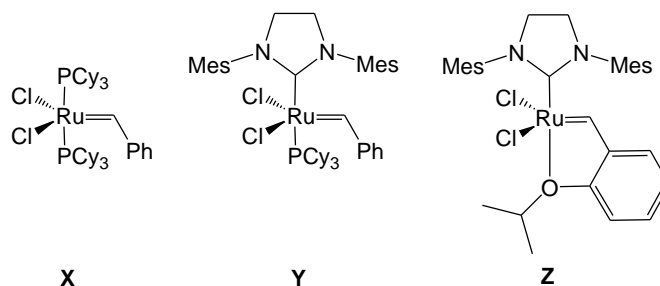
V žádné publikaci nezmiňují dimery allyl derivátů α-, β- ani γ-CD.

#### **3.2.3 Zkřížená metatheze**

Zkřížená metathese dvou alkenů je účinný způsob získání velkého množství různých typů alkenů. Pro tyto reakce se často používají katalyzátory obsahující ruthenium. Vykazují vysokou odolnost proti vzduchu, vlhkosti, nečistotám v reakcích a dobrou snášenlivost vůči mnoha funkčním skupinám, oproti např. katalyzátorům obsahujícím molybden, které jsou sice aktivnější, ale velmi citlivé na přítomnost kyslíku a vlhkosti. Mezi nejčastěji používané rutheniové katalyzátory patří Grubbsův katalyzátor 1. a 2. generace a Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2. generace (Obr. 3.5).

Aktivita katalyzátorů 2. generace je značně vyšší než aktivita katalyzátorů 1. generace a je srovnatelná s molybdenovými katalyzátory. Pro různé typy metathesí se hodí různé typy katalyzátorů, na vhodnou volbu katalyzátoru tedy závisí úspěšnost reakce. Množství použitého katalyzátoru se u cyklodextrinových reakcí pohybuje mezi 5-10 mol. %.

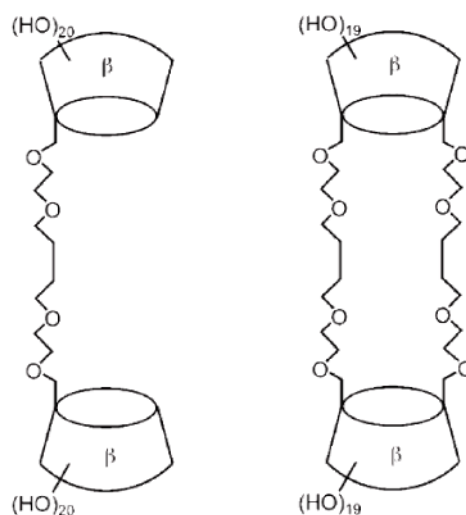




**Obrázek 3.5 – Grubbsův katalyzátor 1. (X) a 2. (Y) generace a Hoveyda-Grubbsův katalyzátor 2. generace (Z)**

Reakce mohou probíhat v různých rozpouštědlech ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , benzen, toluen) a za různých teplot podle typu rozpouštědla<sup>67,82–84</sup>. Byly také popsány reakce ve vodných rozpouštědlech, za přídavku organických nebo supramolekulárních aditiv (calixareny)<sup>85</sup>.

Jsou popsány metathesní reakce allylovaných cyklodextrinů s perfluorovanými propeny<sup>67</sup> a s allylkarborany<sup>82</sup>, příprava cyklodextrinových dimerů<sup>84,86</sup> a duplexů<sup>83,86</sup> s allyloxyethyl- $\beta$ -CD (Obr. 3.6), dimerů<sup>87</sup> a tetraplexů<sup>88</sup> s pent-4-enyl- $\alpha(\beta)$ -CD a další<sup>ii</sup>.



**Obrázek 3.6 – Dimer a duplex  $\beta$ -cyklodextrinu<sup>86</sup>**

<sup>ii</sup> V uvedených publikacích je slovo „dimer“ používáno pro sloučeniny, které obsahují dvě jednotky CD, spojenými jedním ramenem. Slovo „duplex“ je používáno pro sloučeniny, které obsahují dvě jednotky CD, spojenými dvěma rameny. Slovo „tetraplex“ představuje sloučeniny se čtyřmi jednotkami CD, vzájemně spojenými do cyklu.

## 4 Výsledky a diskuze

### 4.1 Allyl deriváty $\gamma$ -cyklodextrinu

Peracetylované 2<sup>1</sup>-O- a 3<sup>1</sup>-O-allyl deriváty  $\gamma$ -cyklodextrinu byly připraveny v rámci mé bakalářské práce<sup>71,72</sup>. Peracetylovaný 6<sup>1</sup>-O-allyl derivát  $\gamma$ -cyklodextrinu byl připraven podle podmínek publikovaných naší výzkumnou skupinou<sup>71</sup> (Sch. 4.1).

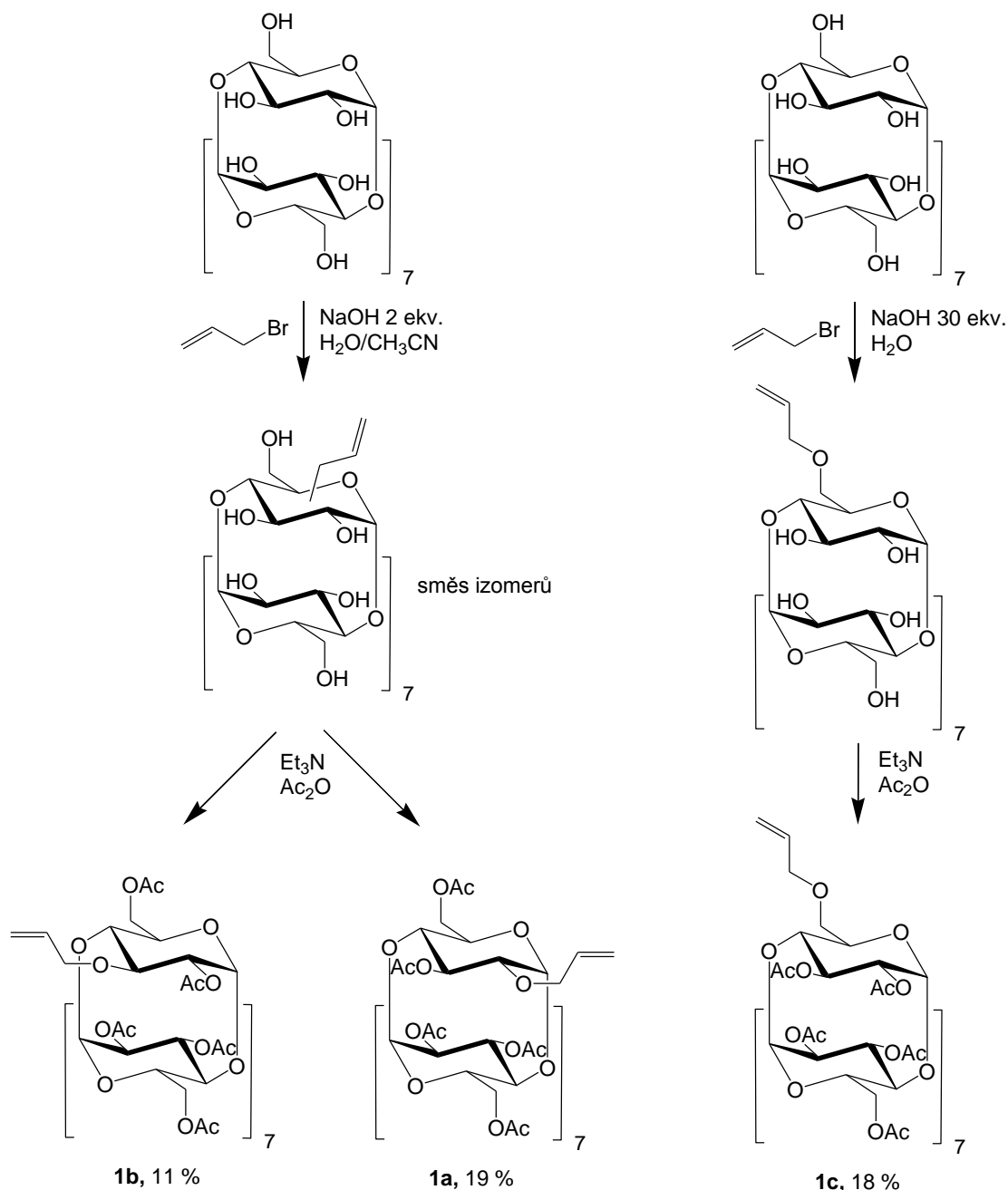


Schéma 4.1 - Příprava peracetylovaných 2<sup>1</sup>-O- a 3<sup>1</sup>-O a 6<sup>1</sup>-O-allyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu

Peracetylované 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*- allyl deriváty  $\gamma$ -cyklodextrinu byly použity pro přípravu 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu a dále pro přípravu dimerů 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrinu. Výchozí látky byly připraveny ve formě peracetátů kvůli následným reakcím prováděných v organických nepolárních rozpouštědlech. V případě směsi 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*-allyl derivátu je peracetylace dokonce nutná pro izolaci jednotlivých izomerů.

## 4.2 Naftylallyl deriváty $\gamma$ -cyklodextrinu

Naftylallyl deriváty  $\gamma$ -CD byly připraveny dvěma metodami. Nejprve byla použita zkřížená metathese allyl derivátů  $\gamma$ -CD s 2-vinylnaftalenem. Výhodou této metody je, že poskytuje čisté regioizomery, jelikož výchozí látka je taktéž čistý izomer. Avšak metoda se zdá být příliš náročná a zdlouhavá, a také výtěžky se zdají být příliš nízké. Z tohoto důvodu byly naftylallyl deriváty dále připraveny reakcí  $\gamma$ -CD s 2-(3-bromprop-1-enyl)naftalenem<sup>iii</sup> v bezvodém prostředí, v naději na dosažení lepších výsledků a usnadnění práce. Ovšem s touto metodou také souvisí vyvíjení vhodných podmínek pro regioselektivní přípravu zmíněných derivátů.

### 4.2.1 Zkřížená metathese

Naftylallyl deriváty  $\gamma$ -cyklodextrinu byly připraveny z peracetylovaných allyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu zkříženou metathesí s 2-vinylnaftalenem za použití Hoveyda-Grubbs katalyzátoru 2. generace (Sch. 4.2). Reakce byly provedeny v benzenu při 75 °C. Výtěžky jednotlivých reakcí se pohybovaly mezi 16 – 25 %.

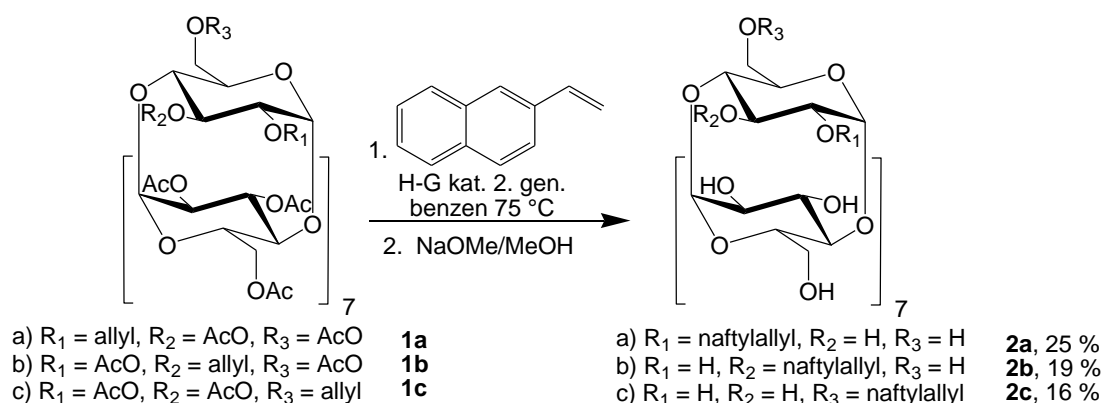


Schéma 4.2 – Příprava 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu

<sup>iii</sup> Pro 2-(3-bromprop-1-enyl)naftalen bude nadále používán zjednodušený název naftylallylbromid, analogicky budou zjednodušeny názvy pro ostatní alkylační činidla (naftylallylchlorid, naftylallyl-mesy lát)

Výtěžky 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu získané zkříženou metathesí přibližně odpovídají výtěžkům, kterých se účastní allylované cyklodextriny. V publikaci Řezanka a kol.<sup>67</sup> se výtěžky mono(perfluoralkylovaných) cyklodextrinů pohybovaly z rozmezí 24 – 48 %, v publikaci Šnajdr a kol.<sup>82</sup> byly výtěžky karboranylových cyklodextrinů 15 – 25 %. Dá se předpokládat, že se zkracujícím se řetězcem účastnícím se metathese se výtěžky snižují ze sterických důvodů.

Reakce byly provedeny v benzenu při 75 °C, ale byly vyzkoušeny i v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> při 45 °C, konverze se však jevila příliš malá, zřejmě kvůli nízké teplotě. Jelikož vznikající produkty měly na TLC téměř totožné *R<sub>f</sub>* jako výchozí látka (zjištěno UV detekcí), musela být provedena deacetylace směsi výchozí látky a produktu a následná sloupcová chromatografie k izolaci produktu. Po deacetylaci směsi bylo učiněno zjištění, že směs produktu a výchozí látky obsahuje také velké množství  $\gamma$ -CD, které nemohlo být přítomno pouhým znečištěním výchozí látky nebo kontaminací. Byl učiněn závěr, který se později potvrdil u přípravy dimerů (viz kap. 4.3), a totiž že výchozí peracetylovaný allyl- $\gamma$ -CD podléhá deallylaci působením ruthenia v katalyzátoru. Deallylovaný peracetylovaný  $\gamma$ -CD byl původně mylně považován za dimer allyl- $\gamma$ -CD vznikající jako vedlejší produkt. Publikací o deallylaci jednoduchých sloučenin pomocí ruthenia a dalších kovů existuje několik<sup>89–91</sup>, ovšem zřejmě zatím nebyly pozorovány u reakcí s allylovanými cyklodextriny. Při přípravě naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD vzniká téměř stejné množství deallylovaného  $\gamma$ -CD jako produktu. Produkce takto vysokého množství je zřejmě zapříčiněna vysokou teplotou v případě použití benzenu (viz kap. 4.3). V případě použití CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nebylo pozorováno větší množství produktu, ale také ani větší množství deallylovaného  $\gamma$ -CD.

Tato metoda přípravy naftylallyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu je náročná a zdlouhavá, při izolaci dochází k velkým ztrátám produktu a proto se tato metoda nezdá být nejvhodnější, ačkoli výtěžky reakcí jsou srovnatelné s jinými metathesními reakcemi, kterých se účastní allylované cyklodextriny.

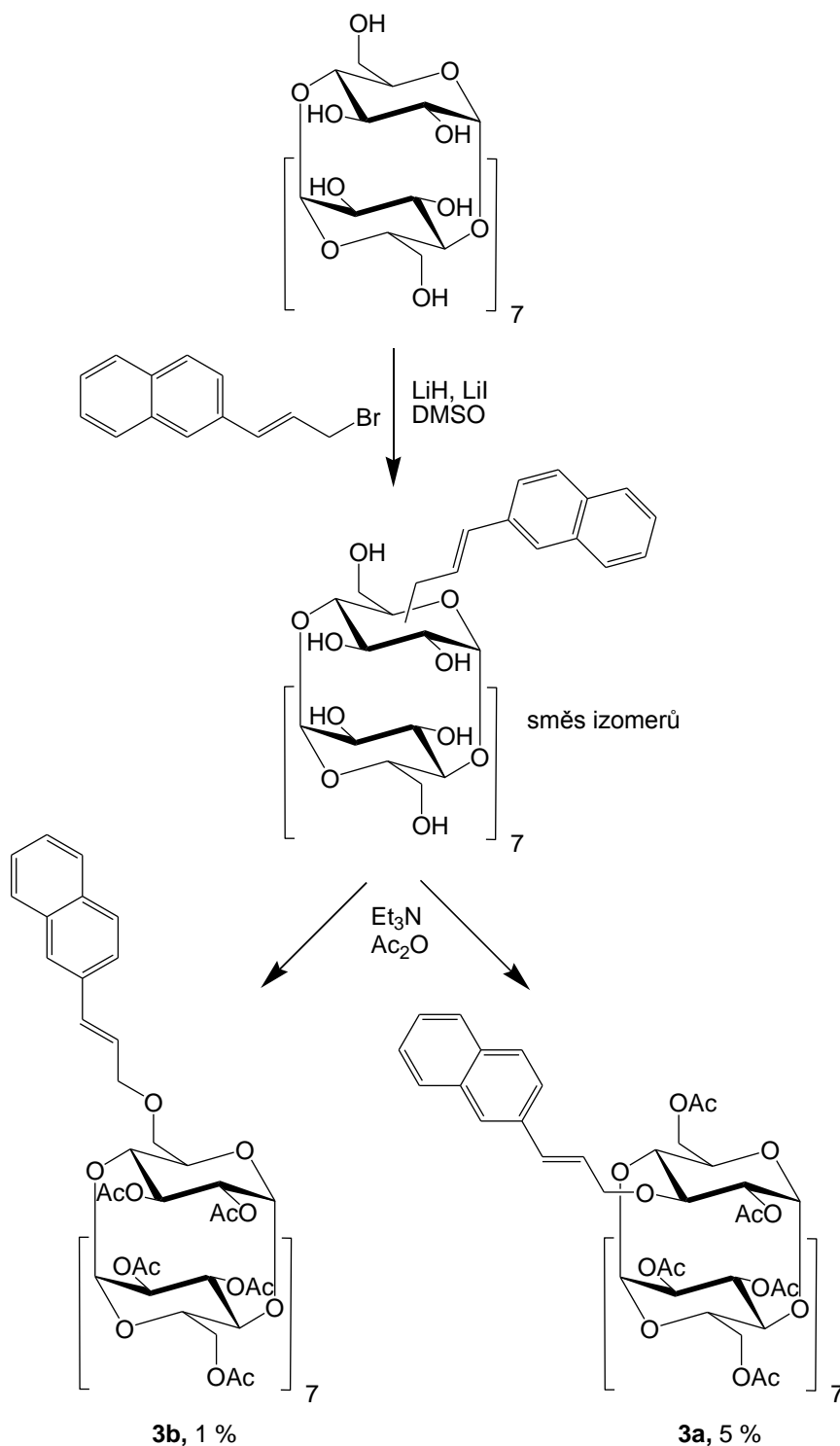
#### 4.2.2 Naftylallylace

Naftylallyl deriváty  $\gamma$ -cyklodextrinu byly dále připraveny přímou naftylallylací  $\gamma$ -CD v bezvodém prostředí DMSO za použití LiH a LiI (Sch. 4.3). Alkylačním činidlem byl naftylallylbromid, který byl pro tuto reakci připraven. Po následné peracetylaci byly vzniklé produkty rozděleny. Reakce byla také provedena v rozpouštědle CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O a

s NaOH jako bázi, žádný produkt však nevznikal. V tabulce 4.1 jsou uvedeny izolované výtěžky reakcí.

**Tabulka 4.1 – Výtěžky a podmínky reakce pro přípravu naftylallyl derivátů**

Podmínky reakce	Výtěžek v %		
	2 <sup>1</sup> -O-	3 <sup>1</sup> -O-	6 <sup>1</sup> -O-
LiH, LiI, DMSO	---	5	1
NaOH 2 ekv., CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	---	---	---



**Schéma 4.3 – Příprava naftylallyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu**

Při přípravě naftylallyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu pomocí přímé naftylallylace  $\gamma$ -CD bylo v bezvodém prostředí DMSO za použití LiH jako báze a LiI jako katalyzátoru připraveno 5 % per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl- $\gamma$ -CD (**3a**) a 1 % per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl- $\gamma$ -CD (**3b**). Při reakci provedené ve vodném prostředí  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  za přítomnosti NaOH jako báze nedocházelo ke vzniku žádného produktu. Zřejmě v tomto

prostředí dochází k příliš rychlé hydrolyze reaktivního naftylallylbromidu, který se rozkládá na 3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-ol.

Výtěžky reakce provedené v bezvodém DMSO nejsou příliš vysoké, nicméně nejsou neobvyklé vzhledem k výtěžkům jiných alkylačních reakcí (viz tab. 3.4). Zajímavý je ovšem vznik právě 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu. Reakce byla provedena se 1,5 ekvivalentem báze LiH, čili by se dal předpokládat vznik 2<sup>1</sup>-*O*- derivátu. Přítomnost 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu se dá mimo jiné vysvětlit nepřesným navážením LiH, které je občas zvláště při reakcích v menším množství obtížné. Vliv může mít také reaktivita použitého substitučního činidla. Vznik 3<sup>1</sup>-*O*- derivátu je zřejmě způsoben komplexací alkylačního činidla do kavity cyklodextrinu a směřováním jeho reaktivního centra k hydroxyly v poloze 3. Ačkoli se 2<sup>1</sup>-*O*- derivát nepodařilo izolovat, byl přesto přítomen. Tuto skutečnost odhalila analýza HPLC při pokusu analyzovat di- a tri- substituované deriváty vzniklé při reakci. Bylo pozorováno, že produkt mylně považovaný za di- derivát je ve skutečnosti 2<sup>1</sup>-*O*- derivát, jenž se podařilo oddělit od ostatních monoderivátů už při první chromatografii bez předchozí peracetylace, jak tomu u allyl derivátů nikdy nedocházelo. Volné naftylallyl deriváty  $\gamma$ -CD (2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-) se svým  $R_f$  liší na TLC jen velmi málo (zprvu žádná schopnost dělení nebyla pozorována), přesto se však liší na rozdíl od allyl derivátů  $\gamma$ -CD. Při vhodném poměru jednotlivých složek mobilní fáze propanol/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>, by snad bylo možné v budoucnu směs naftylallyl derivátů dělit bez následné peracetylace. Vznik 2<sup>1</sup>-*O*- derivátu při naftylallylaci  $\gamma$ -CD s naftylallylbromidem jako alkylačním činidlem, byl potvrzen i při analýze orientačních reakcí prováděných v rámci optimalizace podmínek pomocí HPLC (Tab. 4.2, reakce 1). 2<sup>1</sup>-*O*- derivát v tomto případě vzniká dokonce ve větším množství než ostatní deriváty.

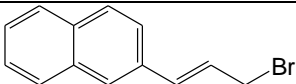
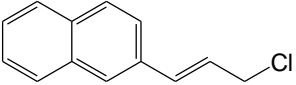
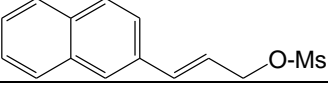
Metoda přípravy naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD reakcí  $\gamma$ -CD s naftylallylbromidem se zdá být jednodušší ve srovnání s metodou zkřížené metathese, přestože je pro reakci nutné připravit alkylační činidlo 4krokovou syntézou (viz kap. 4.6). Výtěžky jsou ovšem nízké a tato reakce vyžaduje další pozornost z hlediska optimalizace podmínek přípravy. V následující kapitole je popsána příprava série orientačních reakcí  $\gamma$ -CD s alkylačním činidlem a její analýza pomocí HPLC ve snaze optimalizovat podmínky přípravy naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD.

### 4.2.3 Optimalizace podmínek naftylallylace $\gamma$ -CD pomocí HPLC analýzy

Byla provedena série orientačních naftylallylačních reakcí  $\gamma$ -CD za vybraných reakčních podmínek analogických pro jiné substituční reakce (viz tab. 3.4) ve snaze optimalizovat podmínky reakce z hlediska výtěžnosti a regioselektivity.

Nejprve bylo zvoleno vhodné alkylační činidlo. V bezvodém prostředí DMSO za použití LiH jako báze a LiI jako katalyzátoru, byla provedena série tří reakcí (Tab. 4.2), pokaždé s jiným alkylačním činidlem, které byly pro tyto reakce připraveny. Na základě intenzity produktu odhadnutého z TLC bylo určeno nejvhodnější substituční činidlo z hlediska množství produktu. HPLC analýzou byl poté určen poměr vznikajících regioizomerů. Dále byla s vybraným substitučním činidlem provedena série naftylallyl- $\gamma$ -CD ve snaze zjistit optimální podmínky přípravy. Reakční podmínky byly převážně převzaty z publikace Masurier a kol.<sup>81</sup>. Po vzoru publikace byla zkoumána závislost vzniku jednotlivých regioizomerů a výtěžků reakce na použitém rozpouštědle a typu báze.

**Tabulka 4.2 – Série naftylallylačních reakcí pro výběr substitučního činidla**

Reakce	Substituční činidlo	Podmínky reakce	Poměr regioizomerů*		
			2 <sup>1</sup> -O-	3 <sup>1</sup> -O-	6 <sup>1</sup> -O-
1		LiH, LiI, DMSO	21	14	1
2			5	40	1
3			1	1	---

\*Poměr vznikajících regioizomerů v jednotlivých reakčních směsích byl určen z ploch píků jednotlivých složek zjištěných z chromatogramu (viz kap. 6.1)

V případě použití naftylallylbromidu jako alkylačního činidla byl pozorován vznik zejména 2<sup>1</sup>-O- a 3<sup>1</sup>-O- derivátu, přičemž převládá 2<sup>1</sup>-O- derivát, a menší množství 6<sup>1</sup>-O- derivátu. Při provedení reakce ve větším množství (viz kap. 4.2.2) byl sloupcovou chromatografií izolován pouze per-O-acetyl-3<sup>1</sup>-O-naftylallyl- $\gamma$ -CD (**3a**) a per-O-acetyl-6<sup>1</sup>-O-naftylallyl- $\gamma$ -CD (**3b**). 2<sup>1</sup>-O- derivát se nepodařilo izolovat, přestože byl zjevně přítomen (viz kap. 4.2.2 - diskuze).

V případě naftylallyl-mesylátu vzniká 2<sup>1</sup>-O- a 3<sup>1</sup>-O- derivát přibližně ve stejném množství, zatímco 6<sup>1</sup>-O- derivátu jsou zřetelné pouze stopy.



Při použití naftylallylchloridu vznikaly taktéž zejména 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*- deriváty, avšak zde reakce probíhá ve prospěch 3<sup>1</sup>-*O*- derivátu. Tato skutečnost může být vysvětlena inkluzí substitučního činidla do kavity CD a směřováním reaktivního centra k 3-OH poloze, jak už zde bylo popsáno. Také zde můžeme pozorovat větší tendenci k regioselektivě oproti naftylallylbromidu a zejména oproti naftylallyl-mesylátu. Větší regioselektivita patrná z poměrů vznikajících produktů a tvorba především 3<sup>1</sup>-*O*- derivátu může být také způsobena vlastnostmi substitučního činidla. Naftylallylchlorid vykazuje oproti ostatním používaným činidlům větší stálost a odolnost proti hydrolyze, ale také menší reaktivitu, což může být při těchto reakcích výhodné. Podle intenzity produktu odhadnutého z TLC se zdá, že reakce s naftylallylchloridem poskytuje větší množství produktu oproti ostatním alkylačním činidlům. Vzhledem ke zmíněným skutečnostem byl naftylallylchlorid určen jako nejvhodnější substituční činidlo a byl dále používán k orientačním reakcím k určení optimálních podmínek přípravy naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD (Tab. 4.3). Na obrázku 4.1 je vyobrazen vzorový chromatogram.

**Tabulka 4.3 – Série naftylallylačních reakcí pro optimalizaci reakčních podmínek pro přípravu naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD**

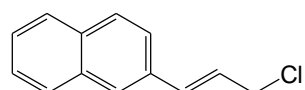
Reakce	Rozpouštědlo	Báze	Ekvivalentů báze	Výtěžek <sup>‡</sup> v %		
				2 <sup>l</sup> -O-	3 <sup>l</sup> -O-	6 <sup>l</sup> -O-
A	DMSO	NaH	1,5	1	36	---
B			30	---	---	1
C		NaOH	1,5	<1	60	---
D			30	<1	---	5
E		LDA	1,5	<1	35	---
F			30	16	---	5
G		EtONa	1 <sup>†</sup>	<1	54	<1
H			1,5*	6	1	<1
I			7 <sup>†</sup>	---	---	14
J			8*	1	2	1
K			13 <sup>†</sup>	---	---	7
L			33 <sup>†</sup>	---	---	4
M			38 <sup>†</sup>	---	---	<1
N	H <sub>2</sub> O/CH <sub>3</sub> CN	NaOH	2	---	---	---
O	DMF, 55°C	NaH	1,5	2	16	---
P			30	---	---	2
Q		NaOH	1,5	1	21	---
R			30	<1	---	4
S		LDA	1,5	<1	27	---
T			30	5	---	1
U		EtONa	1,5*	<1	<1	---
V			38 <sup>†</sup>	---	---	<1

<sup>‡</sup>Výtěžky reakcí jsou počítány orientačně z ploch píků jednotlivých regioizomerů určených z chromatogramu (viz kap. 6.1)

\*0,4% EtONa v abs. EtOH

substituční činidlo:

<sup>†</sup>5,0% EtONa v abs. EtOH



Reakce byly provedeny paralelně ve dvou rozpouštědlech, a to v suchém DMSO a v suchém DMF. Zatímco v případě použití DMSO nebylo nutné reakční směs zahřívat, zahříváním reakční směsi v DMF na 55 °C se výrazně zvýšila konverze. Obecně lze říci, že reakce provedené v DMSO měly větší výtěžnost, podobně jako v publikaci Masurier a kol.<sup>81</sup>, což je zřejmě dáno polaritou rozpouštědla. V případě použití DMSO bylo také dosaženo o něco větší regioselectivity, není ovšem tak výrazná jako ve zmiňované publikaci. V publikaci Masurier a kol.<sup>81</sup> při benzylaci  $\beta$ -CD vznikal v prostředí DMSO a 1 ekv. báze pouze 2<sup>1</sup>-O- derivát, zatímco v prostředí DMF vznikala směs 2<sup>1</sup>-O- a 6<sup>1</sup>-O- derivátu, s výjimkou použití EtONa jako báze, kdy vznikal pouze 2<sup>1</sup>-O- derivát, a NaOH jako báze, kdy nedocházelo k žádné substituci. V mém případě docházelo při použití 1,5 ekv. báze ke vzniku většinou 2<sup>1</sup>-O- a 3<sup>1</sup>-O- derivátu, přičemž 2<sup>1</sup>-O- derivát byl ve výrazně menším množství, často menším než 1 %. V případě použití 1 a 1,5 ekv. EtONa (reakce G a H) byl také přítomen 6<sup>1</sup>-O- derivát, ale pouze v množství menším než 1 %. Masurier a kol.<sup>81</sup> ve svých výsledcích neuvedl žádný vznik produktu v případě použití NaOH v DMF (reakce Q), v tomto případě však vzniká 2<sup>1</sup>-O-naftylallyl- $\gamma$ -CD ve výtěžku 1 % a 3<sup>1</sup>-O-naftylallyl- $\gamma$ -CD ve výtěžku 21 %. V případě použití báze EtONa v abs. EtOH docházelo k rozličným výsledkům v závislosti na koncentraci EtONa v abs. EtONa. Nejprve byl podle publikace použit 0,4% EtONa v abs. EtONa. Reakce však neprobíhaly příliš dobře. Bylo totiž potřeba poměrně velké množství takto koncentrovaného EtONa (1 ml a více na 0,4 ml reakční směsi), a tento velký nadbytek EtOH může konkurovat cyklodextrinu při alkylationi. Na vině může být také zbytkový obsah vody v abs. EtOH a větší zředění reakční směsi oproti ostatním reakcím. V případě použití 30 ekv. báze by bylo potřeba 20 ml 0,4% EtONa v abs. EtONa (na 0,4 ml reakční směsi), proto byl připraven nový, koncentrovanější 5,0% EtONa v EtONa, který byl navíc sušen molekulovými sítý, a reakce provedeny s ním. Došlo k výraznému zlepšení konverze, zejména u reakce G, kde bylo dosaženo výtěžku 54 % pro 3<sup>1</sup>-O- derivát. V případě použití 1,5 ekv. 0,4% EtONa v abs. EtONa (reakce H a U) byla kromě velmi nízkých výtěžků také pozorována nižší selektivita do polohy 3, což je zřejmě způsobeno narušením komplexace alkylačního činidla do kavity CD, vlivem velkého množství EtOH. V reakci H dokonce vzniká přednostně 2<sup>1</sup>-O- derivát, zatímco u ostatních reakcí za těchto podmínek (1,5 ekv. báze) byl vždy pozorován vznik přednostně 3<sup>1</sup>-O- derivátu, jak již bylo zmíněno. Vzhledem k tomu, že použití EtONa jako báze se jeví výhodnější pro přípravu 6<sup>1</sup>-O- derivátu, byly provedeny reakce postupně s 7, 13, 33 a 38 ekv. 5,0% EtONa v abs. EtONa,

aby byla zjištěna optimální koncentrace báze pro přípravu 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu. Při použití 7 ekv. báze bylo dosaženo 14% výtěžku pro 6<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl- $\gamma$ -CD (reakce I), což je nejvyšší výtěžek 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu, jakého bylo při této studii dosaženo. S rostoucí koncentrací báze postupně klesá výtěžek 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu a při použití 38 ekv. je už výtěžek menší než 1 %. S přibývajícím množstvím 5,0% EtONa v abs. EtONa dochází pravděpodobně vlivem velkého nadbytku EtOH ke konkurenčním alkylačním reakcím. Může také probíhat rychlejší hydrolyza substitučního činidla působením zbytkové vody v abs. EtOH a také dochází ke zředování reakční směsi, jak už bylo zmíněno.

Při přípravě 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu bylo při použití 30 ekv. báze obecně dosaženo velmi nízkých výtěžků. Nejvíce bylo dosaženo v již zmiňované reakci I (14 %), dále bylo při použití 30 ekv. NaOH dosaženo výtěžku 4 % v DMF (reakce R) a výtěžku 5 % v DMSO (reakce D). Zajímavých výsledků bylo dosaženo při použití 30 ekv. LDA, kdy vznikala směs 2<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu (reakce F a T), přičemž přednostně vznikal 2<sup>1</sup>-*O*-derivát. Vznik směsi 2<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu pozoroval i Masurier a kol.<sup>81</sup>, ovšem pouze při reakcích v DMF a neuvádí zde výtěžky jednotlivých izomerů. Vznik právě 2<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu může být způsoben přenosem protonů mezi hydroxyly v poloze 2 a 6 (viz kap. 3.2.1). Také může být způsoben použitým LDA, které nebylo čisté, ale bylo dodáno a použito jako 1,5 M roztok v cyklohexanu, ve formě komplexu s THF v poměru 1:1. Přítomný cyklohexan a THF tedy také mohou mít vliv na vznik této směsi derivátů. Množství báze 30 ekv. bylo použito na základě podmínek při přípravě 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu ve vodném prostředí (Tab. 3.4), při reakcích v bezvodém prostředí by však bylo vhodné zkusit najít optimální množství báze (jako v případě EtONa), jelikož v této studii jsou výtěžky 6<sup>1</sup>-*O*- derivátu většinou velmi nízké, přestože reakce jsou velmi regioselektivní (reakce B, K, L, P).

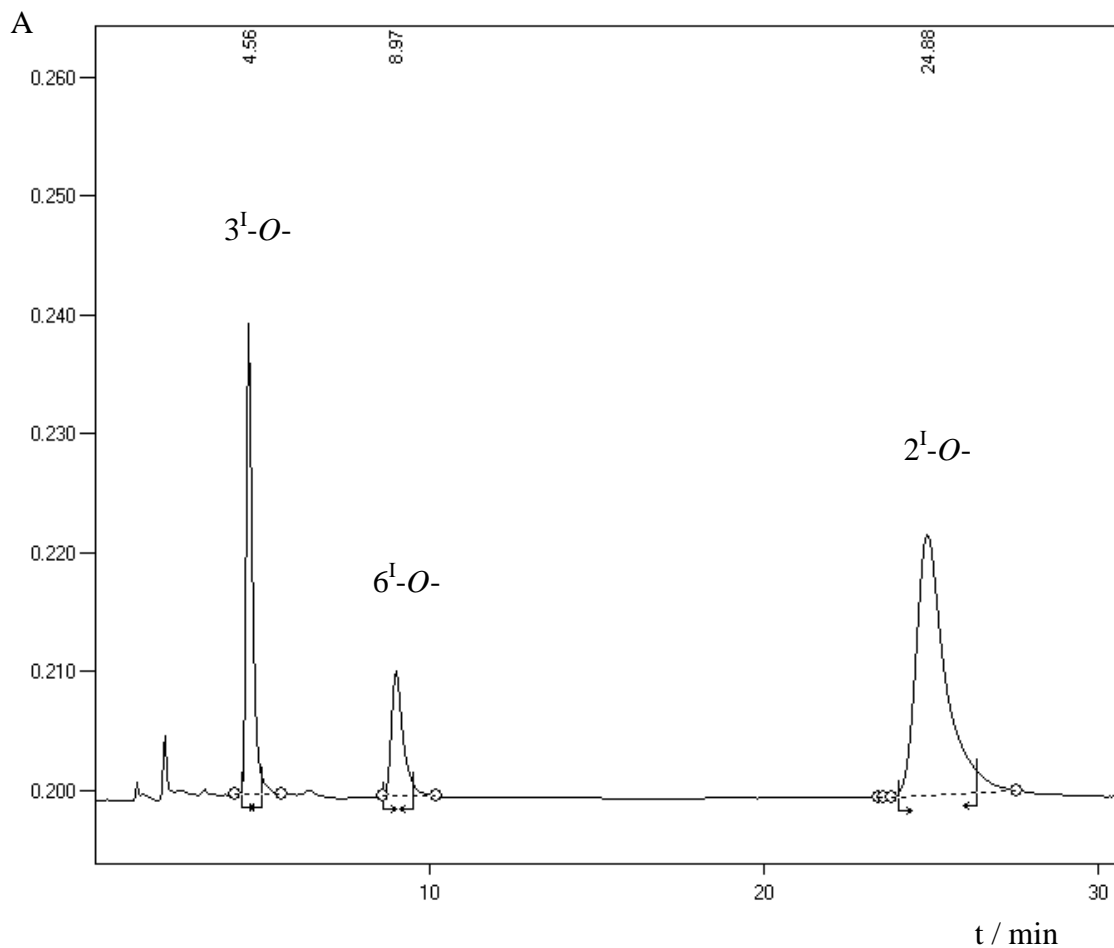
Pozoruhodných výtěžků bylo dosaženo při reakcích v DMSO za použití 1,5 ekv. NaOH (reakce C) a 1 ekv. 5,0% EtONa v EtONa (reakce G), kdy bylo dosaženo 60 % a 54 % výtěžku pro 3<sup>1</sup>-*O*- derivát. Výtěžky reakcí při použití bází NaH a LDA v DMSO jsou o něco nižší. Při použití 1,5 ekv. NaH je výtěžek 36 % pro 3<sup>1</sup>-*O*- derivát a 1 % pro 2<sup>1</sup>-*O*-derivát (reakce A), při použití 1,5 ekv. LDA je výtěžek 35 % pro 3<sup>1</sup>-*O*- derivát (reakce E). Selektivita je ve všech případech téměř stejná a uspokojivá. Při reakcích v DMF při použití 1,5 ekv. báze vzniká přednostně opět 3<sup>1</sup>-*O*- derivát (reakce O, Q, S), ale zde se zdá být nejlepší bází LDA (reakce S), podobně jako v publikaci Masurier a kol.<sup>81</sup> Naproti tomu při reakcích v DMSO se jako lepší báze jevíly NaOH a EtONa. Při reakci S je výtěžek 3<sup>1</sup>-*O*- derivátu 27 %, což dosahuje téměř výtěžku reakce provedené v DMSO (reakce E).

Reakce U byla z časových důvodů provedena pouze s 0,4% EtONa v abs. EtONa, výtěžky jsou tedy mizivé a nedají se porovnat s výtěžky ostatních bází v DMF ani s výtěžkem reakce v DMSO při použití 5,0% EtONa v abs. EtONa.

Byla také vyzkoušena reakce ve vodném prostředí za použití NaOH jako báze (reakce N), obdobně jako při naftylallylaci  $\gamma$ -CD s naftylallylbromidem (viz kap. 4.2.2). Opět však žádný produkt nevznikal. Reakce byla provedena v naději, že stabilnější naftylallylchlorid bude schopen substituce ve vodném prostředí, byl však zřejmě hydrolyzován podobně jako naftylallylbromid.

Ve shrnutí by se dalo říci, že většina provedených orientačních reakcí vykazovala jistou regioselektivitu a to pro 3<sup>1</sup>-O- derivát (při použití 1,5 ekv. báze) a pro 6<sup>1</sup>-O- derivát (při použití 7 – 38 ekv. báze). Dále je nutné zmínit, že reakce v DMSO poskytovaly větší výtěžky. Nejvyšších výtěžků a taktéž regiospecificity pro 3<sup>1</sup>-O- derivát bylo dosaženo v DMSO při použití 1,5 ekv. NaOH a 1 ekv. 5,0% EtONa v abs. EtONa jako báze. Nejvyšší výtěžek a také regiospecificita pro 6<sup>1</sup>-O- derivát byla dosažena v DMSO při použití 7 ekv. 5,0% EtONa v abs. EtONa.

Při optimalizaci reakčních podmínek pro syntézu naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD a následné analýze pomocí HPLC, šlo především o prvotní screening, kdy bylo potřeba vyloučit nevhodná rozpouštědla a báze, případně určit skupinu nejvhodnějších bází a jejich koncentrací pro přípravu těchto derivátů. Tento problém vyžaduje další zkoumání. Výtěžky reakcí jsou počítány z ploch píků jednotlivých regioizomerů určených pomocí HPLC, nejsou v nich tedy zahrnuty ztráty při izolaci ani možnost rozkladu během klasických izolačních postupů (sloupcová chromatografie atd.). Výtěžky těchto reakcí jsou zde uvedeny pouze orientačně a především pro porovnání výtěžnosti a regioselektivity mezi jednotlivými reakčními směsmi.



Obrázek 4.1 – Chromatogram reakce H

### 4.3 Dimery allyl derivátů $\gamma$ -cyklodextrinu

Dimery  $2^I-O-$  a  $3^I-O-$  a  $6^I-O-$ allyl derivátů  $\gamma$ -CD byly připraveny z allyl derivátů  $\gamma$ -CD zkříženou metathesí za použití Hoveyda-Grubbs katalyzátoru 2. generace (Sch. 4.4). Reakce byly provedeny v benzenu při 75 °C. Výtěžky jednotlivých reakcí se pohybovaly mezi 1 a 8 %.

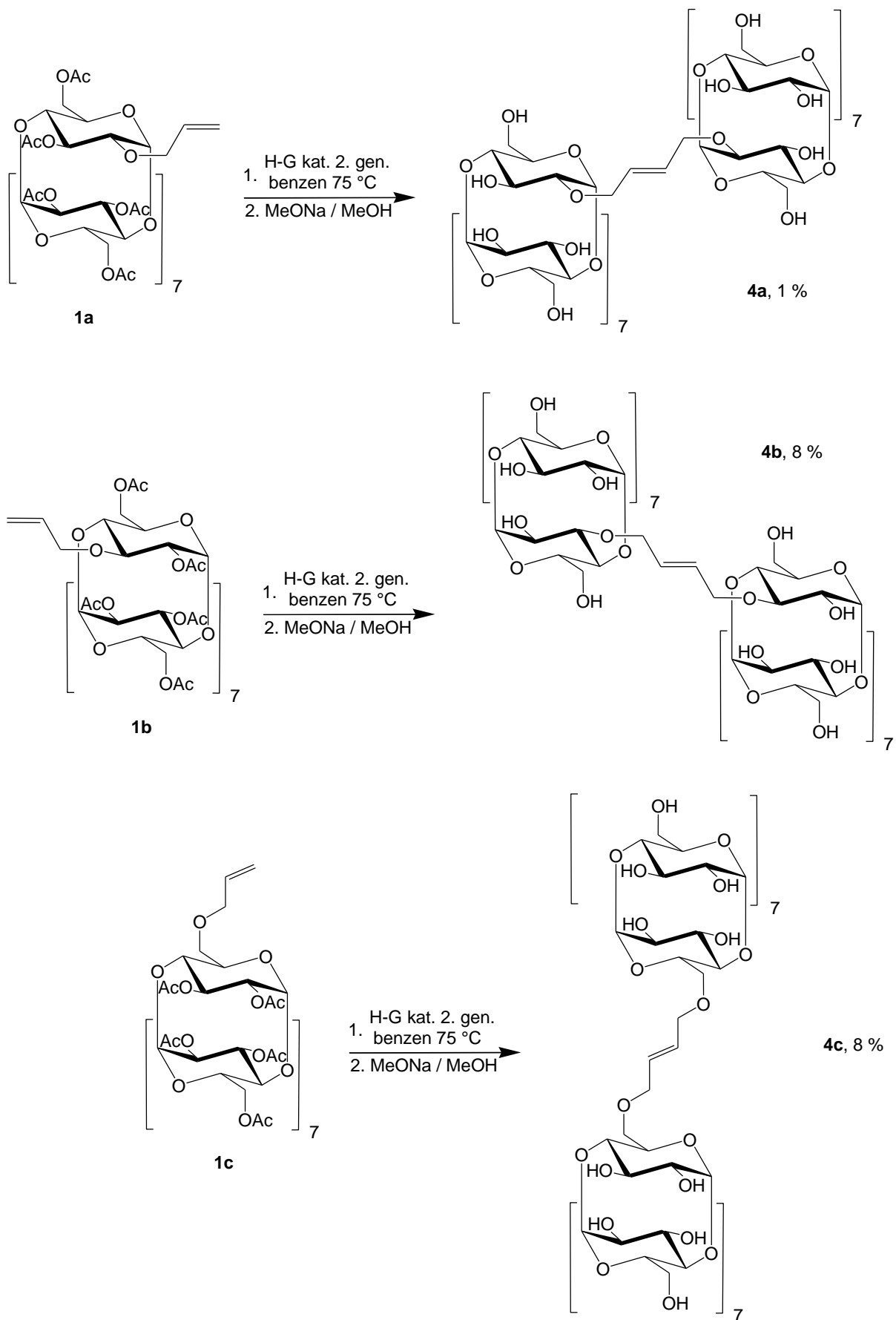


Schéma 4.4 – Příprava dimerů 2<sup>I</sup>-O- a 3<sup>I</sup>-O- a 6<sup>I</sup>-O-allyl- $\gamma$ -cyklodextrinu

Výtěžky dimerů 2<sup>1</sup>-*O*- a 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrinu jsou poměrně nízké. Pravděpodobným důvodem může být příliš krátký alkylový řetězec účastníci se reakce (allylový řetězec). V případě 2<sup>1</sup>-*O*- dimeru byl produkt vzhledem k extrémně nízkému výtěžku a tedy nedostatku látky potvrzen pouze MS. Velmi nízký výtěžek může být vysvětlen velkým sterickým bráněním 2<sup>1</sup>-*O*-allylové skupiny a uvedený postup pro přípravu tohoto dimeru není tedy vhodný.

Reakce byly provedeny ve velkém množství v benzenu při 75 °C. Byly také vyzkoušeny reakce v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> při 45 °C, v CHCl<sub>3</sub> při 60 °C a v toluenu při 120 °C. Reakce provedená v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> však neposkytovala téměř žádný produkt, zřejmě kvůli nízké teplotě. V případě použití CHCl<sub>3</sub> byl při zpracování reakce pozorován značný rozklad produktu způsobený zřejmě přítomností katalyzátoru. Byl proveden pokus o odstranění katalyzátoru extrakcí s tris(hydroxymethyl)fosfinem, ale tato metoda nebyla úspěšná a jiné metody pro odstranění katalyzátoru zatím nebyly vyzkoušeny<sup>92</sup>. I v jiných reakcích byl při zpracování přítomen katalyzátor, avšak nikdy nedocházelo k tak výraznému rozkladu. Na vině může být velké množství katalyzátoru přidané právě do těchto reakcí ve snaze docílit většího výtěžku a také samotný CHCl<sub>3</sub>, který produkcí HCl může urychlit rozklad. Chlorovaná rozpouštědla tedy obecně nejsou zjevně příliš vhodná. Reakce v toluenu byla vyzkoušena pouze orientačně a zdálo se, že reakce poskytuje podobné množství produktu jako v případě použití benzenu, avšak s vyšší teplotou lze předpokládat i vyšší výtěžek také nežádoucího deallylovaného produktu, jako v případě přípravy naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD zkříženou metathesí (viz kap. 4.2.1).

Deallylovaný peracetylovaný  $\gamma$ -CD má na TLC téměř stejný  $R_f$  jako peracetylovaný dimer, proto byl původně předpokládán pouze vznik dimeru v o to větším množství. Konkrétně byl uvažován vznik *cis* a *trans* izomeru, jejichž  $R_f$  se od sebe jen nepatrně liší. Na RP-TLC poté byla zjištěna jejich schopnost dělit se. Avšak pomocí MS spektrometrie i pomocí NMR spektrometrie byla odhalena přítomnost jiného produktu než *cis* a *trans* izomeru, který byl poté určen jako deallylovaný peracetylovaný  $\gamma$ -CD. Pro izolaci dimeru byla nutná deacetylace, stejně jako v případě naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD. Nezareagovaná výchozí látka byla získána zpět sloupcovou chromatografií v soustavě CHCl<sub>3</sub>/MeOH. Poté byla směs peracetylovaného dimeru a deallylovaného peracetylovaného  $\gamma$ -CD deacetylována a dimer izolován sloupcovou chromatografií. Pro lepší interpretaci NMR spekter byly izolované dimery opět peracetylovány.



V případě přípravy naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD a dimerů allyl- $\gamma$ -CD zkříženou metathesí by bylo vhodné optimalizovat reakční podmínky tak, aby vznikal přednostně produkt a neprobíhala deallylace výchozí látky. Bylo pozorováno, že s rostoucí teplotou vzniká jak více produktu, tak i více deallylovaného  $\gamma$ -CD. Volba vhodného rozpouštědla a teploty, možná i jiného katalyzátoru by mohla být pro přípravu těchto derivátů klíčová.

#### 4.4 Příprava 1,2-bis(naft-2-yl)ethenu

1,2-Bis(naft-2-yl)ethen, pro přípravu supramolekulárních polymerů typu AA-BB s dimery CD, byl připraven zkříženou metathesí 2-vinylnaftalenu za použití Hoveyda-Grubbs katalyzátoru 2. generace (Sch. 4.5). Reakce probíhala v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  při  $45^\circ\text{C}$ . Výtěžek reakce byl 40 %.

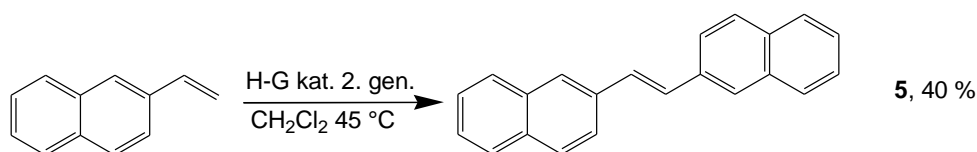


Schéma 4.5 – Příprava 1,2-bis(naft-2-yl)ethenu

Reakce již byla popsána s jiným typem Grubbsova katalyzátoru a jinými izolačními postupy<sup>93</sup>.

#### 4.5 Příprava 1,2-bis(naft-2-yl)ethanu

1,2-Bis(naft-2-yl)ethan, pro přípravu supramolekulárních polymerů typu AA-BB s dimery CD, byl připraven hydrogenací dvojné vazby 1,2-bis(naft-2-yl)ethenu pomocí vodíku za použití katalyzátoru Pd/C. Reakce byla provedena v suchém THF s přidávkem abs. EtOH (Sch. 4.6). Výtěžek reakce byl 90 %.

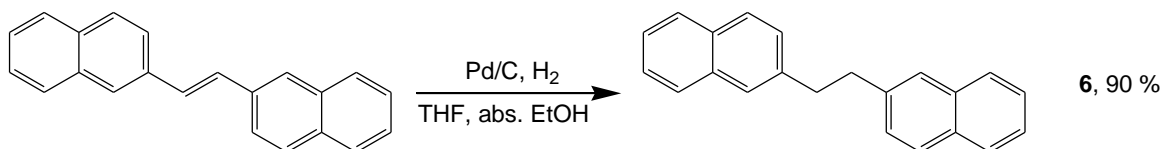


Schéma 4.6 – Příprava 1,2-bis(naft-2-yl)ethanu

V žádné publikaci zatím není popisována příprava 1,2-bis(naft-2-yl)ethanu hydrogenací dvojné vazby 1,2-bis(naft-2-yl)ethenu.

## 4.6 Příprava naftylallylových alkylačních činidel

### Příprava naftalen-2-karbaldehydu

Naftalen-2-karbaldehyd byl připraven ozonolýzou dvojně vazby 2-vinylnaftalenu ve směsi rozpouštědel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  v poměru 5:1 a následnou redukcí  $\text{Me}_2\text{S}$  (Sch. 4.7). Výtěžek reakce byl 73 %.

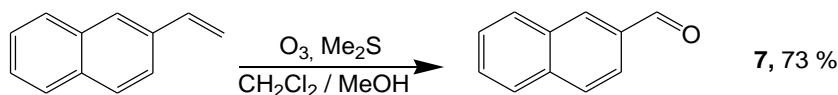


Schéma 4.7 – Příprava naftalen-2-karbaldehydu

V žádné publikaci zatím není popisována příprava naftalen-2-karbaldehydu reduktivní ozonolýzou.

### Příprava ethyl-3-(naft-2-yl)akrylátu

Ethyl-3-(naft-2-yl)akrylát byl připraven modifikovanou Knoevenagelovou reakcí. Reakce byla provedena v pyridinu za použití piperidinu jako báze a monoethyl malonátu (Sch. 4.8) (příprava monoethyl malonátu - viz níže). Výtěžek reakce byl 81 %.

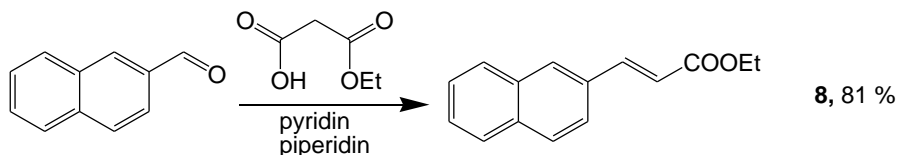


Schéma 4.8 – Příprava ethyl-3-(naft-2-yl)akrylátu

Reakce byla provedena analogicky podle postupu pro přípravu obdobné sloučeniny<sup>94</sup>.

### Příprava monoethyl malonátu

Monoethyl malonát byl připraven ve dvou krocích z diethyl malonátu. Nejprve byla provedena částečná hydrolýza na monoethyl malonát draselný za použití 10% roztoku  $\text{KOH}$  v abs.  $\text{EtOH}$ , poté byl připraven monoethyl malonát za použití konc.  $\text{HCl}$  (Sch. 4.9). Výtěžek reakce byl 90 %.

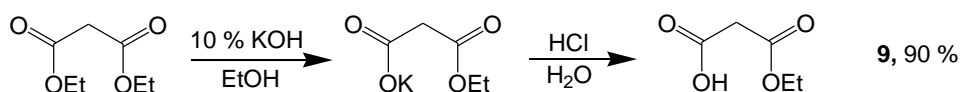


Schéma 4.9 – Příprava monoethyl malonátu

Reakce byla provedena podle popsaných postupů<sup>95</sup>.

### Příprava 3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-olu

3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-ol byl připraven redukcí esteru ethyl-3-(naft-2-yl)akrylátu za použití DIBALu v rozpouštědle toluenu (Sch. 4.10). Výtěžek reakce byl 78 %.

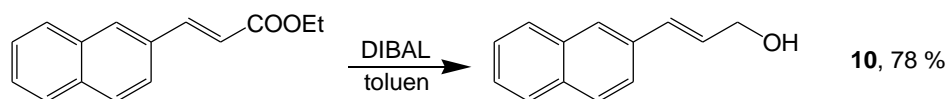


Schéma 4.10 – Příprava 3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-olu

Reakce byla provedena podle popsaných postupů<sup>96</sup>.

### Příprava naftylallylbromidu, naftylallylchloridu, naftylallyl-mesylátu

Naftylallylbromid byl připraven z 3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-olu za použití  $\text{PBr}_3$  v suchém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , naftylallylchlorid byl připraven pomocí  $\text{SOCl}_2$  v suchém  $\text{Et}_2\text{O}$  a naftylallyl-mesylát pomocí  $\text{MsCl}$  v suchém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  za přídavku *N*-ethyl-diisopropylaminu (Sch. 4.11).

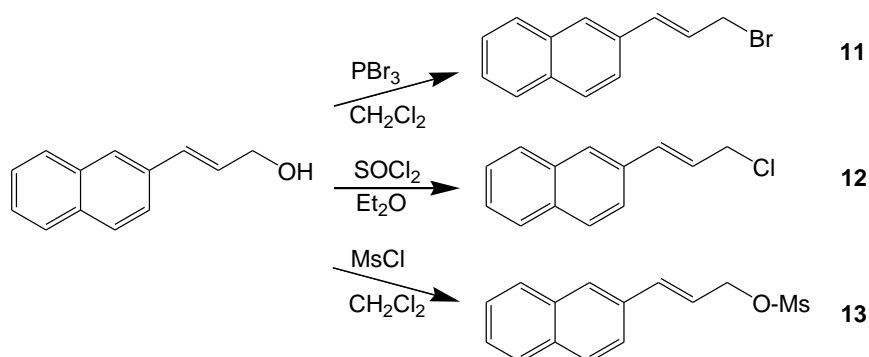


Schéma 4.11 – Příprava naftylallylbromidu, naftylallylchloridu, naftylallyl-mesylátu

Naftylallylbromid<sup>97</sup> byl připraven podle popsaných postupů, stejně jako naftylallylchlorid<sup>98</sup>. Naftylallyl-mesylát<sup>99</sup> byl připraven analogicky podle postupu pro přípravu mesylovaných alkoholů. Příprava naftylallyl-mesylátu zatím nebyla publikována.

Vzhledem k tomu, že připravená alkylační činidla jsou nestálá a snadno podléhají hydrolyze, nebyla čištěna sloupcovou chromatografií. Halogenační činidlo bylo odstraněno extrakcí s nasyceným roztokem  $\text{NaCl}$ , popř. s  $\text{NaHCO}_3$ , a alkylační činidlo bylo rovnou použito do reakce. Proto zde nejsou uvedeny výtěžky reakcí. Připravená alkylační činidla byla použita pro naftylallylaci  $\gamma$ -CD (kap. 4.2.2, 4.2.3).

## 5 Závěr

V souladu s požadavky uvedenými v cílech této diplomové práce byla připravena série monosubstituovaných 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl derivátů  $\gamma$ -cyklodextrinu a série dimerů 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrinu. Dále byly připraveny dimery naftalenových derivátů, a to 1,2-bis(naft-2-yl)ethen a 1,2-bis(naft-2-yl)ethan.

Naftylallyl deriváty  $\gamma$ -CD byly připraveny dvěma metodami. Plná série 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*- derivátů byla připravena zkříženou metathesí odpovídajících peracetylovaných allyl derivátů  $\gamma$ -CD, připravených v rámci mé bakalářské práce, s 2-vinylnaftalenem za použití Hoveyda-Grubbs katalyzátoru 2. generace. Po deacetylaci se podařilo izolovat jednotlivé deriváty ve výtěžcích 16 – 25 %. Reakcí  $\gamma$ -CD s naftylallylbromidem v podmínkách podle Hanessian a kol.<sup>75</sup> byl dále připraven per-*O*-acetyl-3<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl- $\gamma$ -CD ve výtěžku 5 % a per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-naftylallyl- $\gamma$ -CD ve výtěžku 1 %. Přímá naftylallylace  $\gamma$ -CD se zdá být jednodušší a méně náročná, avšak výtěžky jsou příliš nízké. Metoda zkřížené metathese se zdá být méně výhodná. Jednak je nutné připravit nejprve allyl deriváty, a poté naftylallyl deriváty izolovat zdlouhavými postupy. Navíc byl během reakce pozorován rozklad výchozí látky vlivem působení katalyzátoru.

Dimery 2<sup>1</sup>-*O*-, 3<sup>1</sup>-*O*- a 6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -CD byly připraveny zkříženou metathesí odpovídajících peracetylovaných allyl derivátů  $\gamma$ -CD, připravených v rámci mé bakalářské práce, za použití Hoveyda-Grubbs katalyzátoru 2. generace. Po deacetylaci se podařilo izolovat jednotlivé dimery ve výtěžcích 1 – 8 %. Výtěžky dimerů jsou poměrně nízké, zřejmě kvůli sterickému bránění allylových skupin. Izolace je časově náročná podobně jako u naftylallyl derivátů a i zde dochází k rozkladu výchozí látky během reakce vlivem katalyzátoru. Dimer 2<sup>1</sup>-*O*-allyl derivátu  $\gamma$ -CD se podařilo připravit ve velmi malém množství, jež umožnilo charakterizaci tohoto derivátu pouze pomocí hmotnostní spektrometrie.

1,2-Bis(naft-2-yl)ethen ve výtěžku 40 % byl připraven zkříženou metathesí za použití Hoveyda-Grubbs katalyzátoru 2. generace. Hydrogenací jeho dvojně vazby byl připraven 1,2-bis(naft-2-yl)ethan ve výtěžku 90 %.

Všechny zmíněné sloučeniny byly charakterizovány (popř. byla určena poloha substituentu) pomocí 1D a 2D NMR spekter. K další charakterizaci sloučenin byla použita hmotnostní spektrometrie a byly také určeny  $R_f$  na TLC.

Dále byla provedena optimalizace přípravy naftylallyl derivátů  $\gamma$ -CD. Byla provedena série orientačních reakcí  $\gamma$ -CD s naftylallylovým alkylačním činidlem za použití různých rozpouštědel a bází. Produkty reakcí byly následně analyzovány HPLC. Byla sledována výtěžnost reakcí a regiosektivita. Za tři připravených naftylallylačních činidel (naftylallylbromid, naftylallylchlorid, naftylallyl-mesylát) poskytl nejlepší výsledky naftylallylchlorid. Při použití tohoto činidla reakce poskytovaly přednostně 3<sup>1</sup>-O- derivát. Jako rozpouštědlo se pro vysoké výtěžky osvědčilo DMSO. Dále byla vyzkoušena skupina bází NaH, NaOH, LDA a EtONa v EtOH v různých koncentracích a ekvivalentech. V několika případech se podařilo dosáhnout regiospecifické alkylace i vysokých výtěžků 3<sup>1</sup>-O- a 6<sup>1</sup>-O- derivátu.

Naftylallyl deriváty  $\gamma$ -CD stejně jako dimery allyl derivátů  $\gamma$ -CD a dimery naftalenových derivátů byly připraveny pro tvorbu supramolekulárních polymerů. Zkoumáním těchto polymerů a jejich vlastností můžeme dojít k zajímavým poznatkům, které by mohly rozšířit jejich využití i vylepšit stávající metody. Tyto polymery by mohly vykazovat zajímavé separační vlastnosti a pomoci tak dělit různé typy látek, včetně jejich enantiomerů a polohových izomerů. Mohly by být využity např. jako chirální selektory v řadě separačních metod, včetně elektroforetických.

## 6 Experimentální část

### 6.1 Použité přístroje a chemikálie, obecné metody

$\gamma$ -Cyklodextrin byl zakoupen od firmy Wako Chemicals, speciální chemikálie a rozpouštědla od firmy Aldrich a ostatní, běžné chemikálie a rozpouštědla od firmy Penta či Lach-ner. Rozpouštědla byla před použitím destilována. DMSO bylo destilováno na molekulová síta 3Å. DMF bylo destilováno s P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> na molekulová síta 3Å. Et<sub>2</sub>O byl destilován s LiAlH<sub>4</sub> a uchováván také s LiAlH<sub>4</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> byl destilován s CaH<sub>2</sub> a uchováván s LiAlH<sub>4</sub>. THF byl destilován s Na za přítomnosti benzofenonu. Suchá rozpouštědla byla uchovávána v inertní atmosféře argonu. Voda byla používána redestilovaná.

0,4% EtONa v abs. EtOH byl připraven rozpuštěním Na (100 mg) v absolutním EtOH (25 ml). 5,0% EtONa v abs. EtOH byl připraven přidáním dalšího Na (600 mg) do 0,4% EtONa v abs. EtOH (13 ml). Pro odstranění vody byla přidána molekulová síta 3Å.

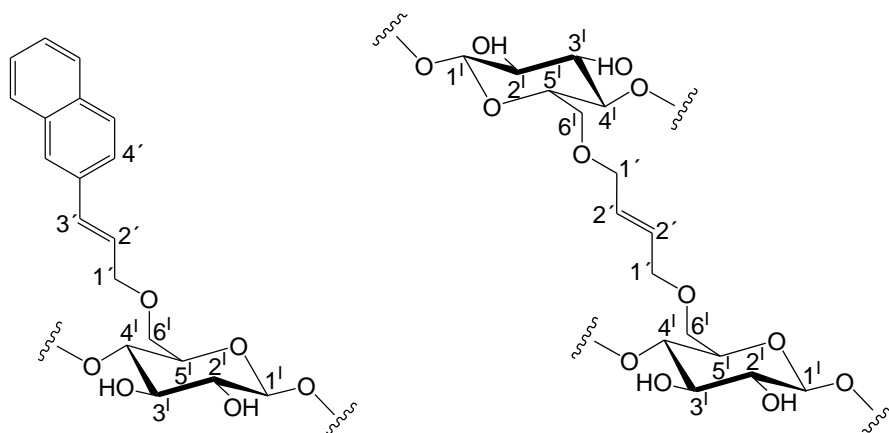
NaH byl použit jako 60% suspenze v minerálním oleji, LDA byl použit jako 1,5 M roztok v cyklohexanu, ve formě komplexu s THF v poměru 1:1.

Katex DOWEX 50 byl převeden do H<sup>+</sup> cyklu. Katex (15 g) byl přes noc nabobtnán ve vodě a převeden do kolony. Postupně byl promyt 5% NaOH (50 ml), H<sub>2</sub>O (150 ml), 5% HCl (50 ml) a poté vodou do neutrálního pH. Nakonec byl nacyklován katex promyt 50% MeOH (50 ml).

Pro sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60 (0,040-0,063 mm, Merck). Tenkovrstevná chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách pokrytých silikagelem 60 F<sub>254</sub> (Merck) nebo reverzním silikagelem 60 RP-18 F<sub>254</sub>S (Merck). TLC destičky byly vyvíjeny ponořením do 50% vodného roztoku H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, nebo do roztoku KMnO<sub>4</sub> (0,5% KMnO<sub>4</sub> + 4% NaOH ve vodě) a zahřátím horkovzdušnou pistolí. Dále byly produkty na TLC detekovány pod UV lampou ( $\lambda = 254$  nm).

NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker Avance III 600 ( $\nu(^1\text{H}) = 600,17$  MHz,  $\nu(^{13}\text{C}) = 150,04$  MHz) a na Varian VNMRs 300 ( $\nu(^1\text{H}) = 299,94$  MHz). Spektra byla měřena v deuteriovaných rozpouštědlech. Ve výpisech NMR spekter mají atomy glukopyranosové jednotky  $\gamma$ -cyklodextrinu, na které je navázán substituent, v horním indexu označení „I“, atomy substituentu mají v indexu označení „“ (Obr. 5.1). Označení „4“ zahrnuje celý naftylový substituent. Chemické posuny ( $\delta$ ) jsou uvedeny v hodnotách ppm a interakční konstanty ( $J$ ) v Hz. Měřena byla

1D spektra ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , APT) a 2D spektra ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, HSQC, HMBC).



**Obrázek 5.1 – Číslování glukózy cyklodextrinu**

Hmotnostní spektra MS-ESI byla měřena na přístroji Esquire 3000 (Bruker), GC-MS byla měřena na přístroji GC-MS-QP2010 (Shimadzu) metodou DIP.

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

Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce při 40 °C. Produkty byly dosušovány na olejové vývěvě při 60 °C.

Analýza pomocí HPLC byla prováděna na přístroji Shimadzu (UFLC, LC-20AD, Japonsko) na koloně RP-C18 (Labio, 4,6 × 250 mm, velikost částic 5 μm) při průtoku mobilní fáze 1 ml/min. Byl použit UV-detektor (LCD-5000, Ingos), měření probíhalo při  $\lambda = 226$  nm. Degasser byl typu DGU-20A5. Chromatogramy byly zaznamenávány a vyhodnocovány programem CHROMuLAN. Vzorky byly připravovány rozpuštěním ve vodě v koncentraci 2 mg/ml. Kolona byla před použitím promývána 100% MeOH po dobu 1 hodiny. Mobilní fáze byla 40% MeOH, po vytečení monosubstituovaných derivátů byl použit 75% MeOH k vymytí di- a více substituovaných derivátů. Před každou další analýzou byla kolona promývána opět 40% MeOH po dobu 15 min. Vzorky byly nastříkány v objemu 25 μl, objem dávkovací smyčky byl 20 μl. Ze standardů jednotlivých izomerů 2<sup>1</sup>-O-, 3<sup>1</sup>-O- a 6<sup>1</sup>-O-naftylallyl derivátů  $\gamma$ -cyclodextrinu byla pro každý izomer připravena sada kalibračních roztoků, které byly proměřeny na přístroji uvedeným postupem. Absolutní hodnoty ploch píků kalibračních roztoků získané z chromatogramu byly vyneseny v závislosti na jejich koncentraci. U sestrojené kalibrační přímky byla zjištěna rovnice regrese, do které byly dosazovány hodnoty ploch píků jednotlivých regioizomerů obsažených v HPLC vzorku. Vypočtená koncentrace jednotlivých složek vzorku byla přepočítána na  $\gamma$ -CD v reakční směsi, popř. byly

vypočtené koncentrace dány do poměru. Výtěžek reakci je udán v %.

## 6.2 Pracovní postupy

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

Produkt **1a** byl připraven již dříve v rámci mé bakalářské práce<sup>71,72</sup>:  $\gamma$ -Cyklodextrin (10 g, 7,721 mmol) byl rozpuštěn v H<sub>2</sub>O (235 ml) a CH<sub>3</sub>CN (80 ml). Roztok byl chlazen v ledové lázni při 0 °C 20 min. Poté byl přidán allylbromid (670  $\mu$ l, 7,721 mmol) v CH<sub>3</sub>CN (4,8 ml) a směs byla míchána za stálého chlazení 10 minut. Roztok získal mléčné zabarvení. Dále byl přidán roztok NaOH (620 mg, 15,44 mmol) v H<sub>2</sub>O (1,7 ml) a směs byla míchána za chlazení dalších 20 min. Poté byla směs míchána přes noc při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1). Reakce byla zastavena přidáním H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50%) až do pH = 5. Reakční směs byla vysrážena v acetonu (1000 ml). Vzniklá sraženina byla zfiltrována přes fritu S3, promyta acetonem (250 ml) a vysušena při laboratorní teplotě. Sraženina byla rozpuštěna za horka ve vodě (250 ml), absorbována na silikagel (80 g) a produkty separovány sloupcovou chromatografií ((azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/NH<sub>3</sub>, 10/1/1). Frakce s monosubstituovanými deriváty byly odpařeny do sucha. K odparku byl přidán Ac<sub>2</sub>O (19,5 ml) a Et<sub>3</sub>N (19,5 ml). Směs byla míchána přes noc při 80 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 20/1). Produkt byl promyt 5% HCl (400 ml) a extrahován CHCl<sub>3</sub> (2  $\times$  60 ml). Chloroformové extrakty byly odpařeny, rozpuštěny v CHCl<sub>3</sub> a děleny sloupcovou chromatografií (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 70/1 do 50/1). Byl izolován per-*O*-acetyl-2<sup>I</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1a**) ve výtěžku 3,1 g (18 % - počítáno na  $\gamma$ -cyklodextrin).

Spektra odpovídají publikaci<sup>71</sup>.

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

Jako vedlejší produkt při přípravě sloučeniny **1a** byl izolován per-*O*-acetyl-3<sup>I</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1b**) ve výtěžku 1,6 g (9 % - počítáno na  $\gamma$ -cyklodextrin).

Spektra odpovídají publikaci<sup>71</sup>.

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

Produkt **1c** byl připravený podle postupu publikovaným naší výzkumnou skupinou<sup>67,71</sup>:  $\gamma$ -Cyklodextrin (10 g, 7,721 mmol) byl rozpuštěn v roztoku NaOH (16 g NaOH, doplnit na 50 ml vodou). Roztok byl chlazen v ledové lázni při 0 °C 20 min. Poté



byl přidán allylbromid (1,0 ml, 11,58 mmol) a směs byla míchána za stálého chlazení dalších 20 minut. Dále byla směs míchána přes noc při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC v mobilní fázi (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1). Reakce byla ukončena po 3 dnech přidáním H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50%) až do pH = 5. Reakční směs byla vysrážena v acetonu (1000 ml). Vzniklá sraženina byla zfiltrována přes fritu S3, promyta acetonem (250 ml) a vysušena při laboratorní teplotě. Sraženina byla rozpuštěna za horka ve vodě (250 ml) a absorbována na silikagel (80 g). Produkty byly separovány sloupcovou chromatografií ((azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/NH<sub>3</sub>, 10/1/1). Frakce s monosubstituovanými deriváty byly odpařeny do sucha. Monoderiváty byly rozpuštěny ve směsi Ac<sub>2</sub>O (16,7 ml) a Et<sub>3</sub>N (16,7 ml). Směs byla míchána přes noc při 80 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 20/1). Produkt byl promyt 5% HCl (350 ml) a extrahován CHCl<sub>3</sub> (2 × 50 ml). Chloroformové extrakty byly odpařeny, rozpuštěny v CHCl<sub>3</sub> a čištěny sloupcovou chromatografií (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 70/1 do 50/1). Byl izolován per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1c**) ve výtěžku 3,2 g (18 % - počítáno na  $\gamma$ -cyklodextrin).

Spektrum odpovídá publikaci<sup>67</sup>.

### **2<sup>1</sup>-*O*-(3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -cyklodextrin (2a)**

Per-*O*-acetyl-2<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1a**) (200 mg, 0,087 mmol) byl rozpuštěn v benzenu (1 ml). Následně byl přidán 2-vinylnaftalen (13 mg, 0,087 mmol) a Hoveyda-Grubbs katalyzátor 2. generace (5 mg, 0,009 mmol). Směs byla míchána přes noc při 75 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20/1. Reakční směs byla odpařena na RVO a produkt separován sloupcovou chromatografií CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 70/1 do 50/1. Jelikož se produkt nepodařilo oddělit od výchozí látky (mají téměř totožné *R<sub>f</sub>*), směs produktu a výchozí látky byla následně deacetylována. Směs (177 mg) byla rozpuštěna v NaOMe v MeOH (0,1 M, 4 ml) a míchána přes noc. Roztok získal mléčné zabarvení. Průběh deacetylce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1. Kromě produktu a výchozí látky byl pozorován také  $\gamma$ -CD, což je následek rozkladu výchozí látky vlivem katalyzátoru. Směs byla rozpuštěna ve vodě (10 ml), byl přidán DOWEX 50 v H<sup>+</sup> cyklu (1 g) a směs byla míchána 0,5 h. DOWEX byl odfiltrován přes fritu S3 a promyt 50% MeOH. Filtrát byl odpařen, opět rozpuštěn ve vodě a proces deacetylce byl opakován. Směs deacetylovaného produktu, výchozí látky a  $\gamma$ -CD (100 mg) byla absorbována na silikagel (0,5 g) a produkt separován sloupcovou chromatografií (azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/NH<sub>3</sub>,

10/1/1. Byla izolována sloučenina (**2a**) ve výtěžku 32 mg (25 % - počítáno na **1a**). Výchozí látka byla získána zpět v neacetylovaném stavu ve výtěžku 9 mg (8 %).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.48\text{--}7.03$  (m, 7 H,  $7 \times \text{H-4}'$ ), 6.39 (m, 1 H,  $\text{H-3}'$ ), 6.09 (m, 1 H,  $\text{H-2}'$ ), 5.13 (m, 1 H,  $\text{H-1}$ ), 5.05–4.92 (m, 7 H,  $7 \times \text{H-1}$ ), 4.38 (m, 2 H,  $2 \times \text{H-1}'$ ), 4.00–3.33 (m, 48 H,  $7 \times \text{H-2}$ ,  $\text{H-2}^{\text{I}}$ ,  $8 \times \text{H-3}$ ,  $8 \times \text{H-4}$ ,  $8 \times \text{H-5}$ ,  $16 \times \text{H-6}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 135.82$  ( $\text{C-3}'$ ), 135.14 ( $\text{C-4}'$ ), 134.53 ( $\text{C-4}'$ ), 134.35 ( $\text{C-4}'$ ), 129.77 ( $\text{C-4}'$ ), 129.63 ( $\text{C-4}'$ ), 129.32 ( $\text{C-4}'$ ), 128.43 ( $\text{C-4}'$ ), 128.21 ( $\text{C-4}'$ ), 128.08 ( $\text{C-4}'$ ), 126.94 ( $\text{C-2}'$ ), 124.83 ( $\text{C-4}'$ ), 104.19–103.60 ( $7 \times \text{C-1}$ ), 102.45 ( $\text{C-1}$ ), 83.24–82.06 ( $7 \times \text{C-4}$ ), 81.69 ( $\text{C-4}$ ), 75.57–71.72 ( $8 \times \text{C-2}$ ,  $8 \times \text{C-3}$ ,  $8 \times \text{C-5}$ ), 74.64 ( $\text{C-1}'$ ), 62.21–61.68 ( $8 \times \text{C-6}$ ) ppm. MS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1485,5$ . Pro  $\text{C}_{61}\text{H}_{90}\text{O}_{40}\text{Na}$  vypočteno 1485,5.  $R_f$  (PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /EtOAc/ $\text{NH}_3$ , 6/3/1/1) = 0,39.

### **$3^{\text{I}}$ -*O*-(3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -cyklodextrin (**2b**)**

Per-*O*-acetyl- $3^{\text{I}}$ -*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1b**) (322 mg, 0,140 mmol) byl rozpuštěn v benzenu (1,5 ml). Následně byl přidán 2-vinylnaftalen (22 mg, 0,140 mmol) a Hoveyda-Grubbs katalyzátor 2. generace (9 mg, 0,014 mmol). Směs byla míchána přes noc při 75 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  20/1. Reakční směs byla odpařena na RVO a produkt separován sloupcovou chromatografií  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , gradient z 70/1 do 50/1. Většinu produktu se v tomto případě podařilo separovat od výchozí látky. Per-*O*-acetyl- $3^{\text{I}}$ -*O*-(3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -CD byl izolován ve výtěžku 48 mg (14 %). Výchozí látka byla získána zpět ve výtěžku 79 mg (25 %). Směs produktu a výchozí látky, které se nepodařilo oddělit, byla deacetylována. Směs (170 mg) byla rozpuštěna v NaOMe v MeOH (0,1 M, 4 ml) a míchána přes noc. Roztok získal mléčné zabarvení. Průběh deacetylce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$ /EtOAc/ $\text{NH}_3$ , 6/3/1/1. Směs byla rozpuštěna ve vodě (10 ml), byl přidán DOWEX 50 v  $\text{H}^+$  cyklu (1 g) a směs byla míchána 0,5 h. DOWEX byl odfiltrován přes fritu S3 a promyt 50% MeOH. Filtrát byl odpařen, opět rozpuštěn ve vodě a proces deacetylce byl opakován. Směs (101 mg) deacetylovaného produktu, výchozí látky a  $\gamma$ -CD byla absorbována na silikagel (0,5 g) a produkt separován sloupcovou chromatografií (azeotrop PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$ )/PrOH/ $\text{NH}_3$ , 10/1/1. Byla izolována sloučenina (**2b**) ve výtěžku 13 mg (6 %). Výchozí látka byla získána zpět v neacetylovaném stavu ve výtěžku 67 mg (36 %). Per-*O*-acetyl- $3^{\text{I}}$ -*O*-(3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -CD byl následně také deacetylován. Per-*O*-acetyl- $3^{\text{I}}$ -*O*-(3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -CD (48 mg) byl rozpuštěn

v NaOMe v MeOH (0,1 M, 1 ml) a míchán přes noc. Roztok získal mléčné zbarvení. Průběh deacetylce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1. Směs byla rozpuštěna ve vodě (3 ml), byl přidán DOWEX 50 v H<sup>+</sup> cyklu (0,3 g) a směs byla míchána 0,5 h. DOWEX byl odfiltrován přes fritu S3 a promyt 50% MeOH. Filtrát byl odpařen, opět rozpuštěn ve vodě a proces deacetylce byl opakován. Bylo získáno dalších 27 mg produktu (13 %) sloučeniny (**2b**). Celkový výtěžek sloučeniny (**2b**) tedy činil 40 mg (19 % - počítáno na **1b**).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.65–7.26 (m, 7 H, 7 × H-4'), 6.71 (m, 1 H, H-3'), 6.45 (m, 1 H, H-2'), 5.27–5.06 (m, 8 H, 8 × H-1), 4.76 (m, 1 H, 1 × H-1'), 4.64 (m, 1 H, 1 × H-1'), 4.15–3.53 (m, 48 H, 8 × H-2, 8 × H-3, 8 × H-4, 8 × H-5, 16 × H-6) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 137.93 (C-3'), 135.98–124.56 (10 × C-4'), 127.33 (C-2'), 105.09–103.65 (8 × C-1), 83.68–82.27 (7 × C-4), 80.98 (1 × C-4), 76.00–73.14 (8 × C-2, 8 × C-3, 8 × C-5), 75.29 (C-1'), 62.56–61.62 (8 × C-6) ppm. MS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> = 1485,5. Pro C<sub>61</sub>H<sub>90</sub>O<sub>40</sub>Na vypočteno 1485,5. *R<sub>f</sub>* (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1) = 0,33.

### **6<sup>1</sup>-O-(3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -cyklodextrin (**2c**)**

Per-*O*-acetyl-6<sup>1</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1c**) (48 mg, 0,021 mmol) byl rozpuštěn v benzenu (0,5 ml). Následně byl přidán 2-vinylnaftalen (3 mg, 0,021 mmol) a Hoveyda-Grubbs katalyzátor 2. generace (1 mg, 0,002 mmol). Směs byla míchána přes noc při 75 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20/1. Reakční směs byla odpařena na RVO a směs produktu a výchozí látky rovnou deacetylována. Směs výchozí látky a produktu (32 mg) byla rozpuštěna v NaOMe v MeOH (0,1 M, 0,7 ml) a míchána přes noc. Roztok získal mléčné zbarvení. Průběh deacetylce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1. Směs byla rozpuštěna ve vodě (2 ml), byl přidán DOWEX 50 v H<sup>+</sup> cyklu (0,3 g) a směs byla míchána 0,5 h. DOWEX byl odfiltrován přes fritu S3 a promyt 50% MeOH. Filtrát byl odpařen, opět rozpuštěn ve vodě a proces deacetylce byl opakován. Směs (27 mg) deacetylovaného produktu, výchozí látky a  $\gamma$ -CD byla absorbována na silikagel (150 mg) a produkt separován sloupcovou chromatografií ((azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/NH<sub>3</sub>, 10/1/1). Byla izolována sloučenina (**2c**) ve výtěžku 5 mg (16 % - počítáno na **1c**). Výchozí látka byla získána zpět v neacetylovaném stavu ve výtěžku 5 mg (18 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO):  $\delta$  = 7.89–7.83 (m, 4 H, 4 × H-4'), 7.73–7.70 (m, 1 H, 1 × H-4'), 7.54–7.46 (m, 2 H, 2 × H-4'), 6.67 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, H-3'), 6.54 (dt, *J* = 16,0, 5.9 Hz, 1 H, H-2'), 5.83–5.71 (m, 16 OH, 8 × OH-2, 8 × OH-3), 4.93–4.84 (m,

8 H, 8 × H-1), 4.65–4.46 (m, 7 OH, 7 × OH-6), 4.25 (dd,  $J = 13.0, 4.0$  Hz, 1 H, H-1'), 4.17 (dd,  $J = 12.9, 3.9$  Hz, 1 H, H-1'), 3.78–3.45 (m, 48 H, 8 × H-2, 8 × H-3, 8 × H-4, 8 × H-5, 16 × H-6) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO):  $\delta = 134.10$  (C-4'), 133.20 (C-4'), 132.49 (C-4'), 130.93 (C-3'), 128.07 (C-4'), 127.79 (C-4'), 127.69 (C-2'), 127.50 (C-4'), 126.45 (C-4'), 126.00 (C-4'), 125.89 (C-4'), 123.70 (C-4'), 102.28 (C-1), 101.90–101.46 (7 × C-1), 81.84 (1 × C-4), 81.29–80.71 (7 × C-4), 73.15–71.85 (8 × C-2, 8 × C-3, 7 × C-5), 71.23 (C-1'), 70.97 (C-5<sup>1</sup>), 68.93 (C-6<sup>1</sup>), 60.33–59.69 (7 × C-6) ppm. MS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1485,5$ . Pro  $\text{C}_{61}\text{H}_{90}\text{O}_{40}\text{Na}$  vypočteno 1485,5.  $R_f$  (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1) = 0,28.

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

Produkt **3a** byl připraven podle podmínek Hanessian a kol.<sup>75</sup>:  $\gamma$ -Cyklodextrin byl sušen na olejové vývěvě na 70 °C po dobu 6 h. Suchý  $\gamma$ -cyklodextrin (500 mg, 0,385 mmol) byl v inertní atmosféře argonu rozpuštěn v suchém DMSO (4 ml). Pod argonem byl přidán LiH (5 mg, 0,578 mmol). Směs byla míchána přes noc pod argonem. Poté byl přidán naftylallylbromid (100 mg, 0,385 mmol) v DMSO (1 ml) a LiI (2 mg). Směs byla míchána přes noc pod argonem. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1). Reakční směs byla vysrážena v acetonu (100 ml). Vzniklá sraženina byla zfiltrována přes fritu S3, promyta acetonem (50 ml) a vysušena při laboratorní teplotě. Sraženina byla rozpuštěna ve vodě (50 ml), absorbována na silikagel (4 g) a produkty separovány sloupcovou chromatografií ((azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/NH<sub>3</sub>, 10/1/1). Frakce s monosubstituovanými deriváty byly odpařeny do sucha. K odparku byl přidán Ac<sub>2</sub>O (1,4 ml) a Et<sub>3</sub>N (1,4 ml). Směs byla míchána přes noc při 80 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 20/1). Produkt byl promyt 5% HCl (30 ml) a extrahován CHCl<sub>3</sub> (2 × 20 ml). Chloroformové extrakty byly promyty vodou (3 × 20 ml), poté odpařeny, rozpuštěny v CHCl<sub>3</sub> a děleny sloupcovou chromatografií (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 70/1 do 50/1). Byla izolována sloučenina (**3a**) ve výtěžku 50 mg (5 % - počítáno na  $\gamma$ -cyklodextrin).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.81$ – $7.76$  (m, 3 H, 3 × H-4'), 7.72 (br s, 1 H, H-4'), 7.62–7.59 (m, 1 H, H-4'), 7.47–7.41 (m, 2 H, 2 × H-4'), 6.79 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H, H-3'), 6.45 – 6.39 (m, 1 H, H-2'), 5.59 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, H-3), 5.42–5.29 (m, 7 H, 7 × H-3), 5.21–5.11 (m, 7 H, 7 × H-1), 5.08 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H, H-1), 4.82–4.65 (m, 9 H, H-1', 8 × H-2), 4.59–4.23 (m, 17 H, H-1', 16 × H-6), 4.20–3.64 (m, 15 H, 8 × H-5,

7 × H-4), 3.61 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, H-4<sup>I</sup>), 2.16–1.97 (m, 69 H, 23 × CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.12$ – $169.24$  (23 × C=O), 134.46 (C-4'), 133.59 (C-4'), 132.92 (C-4'), 130.96 (C-3'), 128.15 (C-4'), 127.92 (C-4'), 127.62 (C-4'), 127.27 (C-2'), 126.27 (C-4'), 126.23 (C-4'), 125.81 (C-4'), 123.55 (C-4'), 97.43 (C-1), 96.68 (C-1), 96.46 (C-1), 96.39 (C-1), 96.30 (2 × C-1), 96.13 (C-1), 96.03 (C-1), 80.49 (C-4<sup>I</sup>), 78.26 (C-3<sup>I</sup>), 77.20–69.33 (7 × C-2, 7 × C-3, 7 × C-4, 8 × C-5), 75.10 (C-1'), 72.34 (C-2<sup>I</sup>), 62.81–62.06 (8 × C-6), 21.13–20.33 (23 × CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> = 2454,5. Pro C<sub>107</sub>H<sub>136</sub>O<sub>63</sub>Na vypočteno 2451,7.  $R_f$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 20/1) = 0,35.

### **Per-*O*-acetyl-6<sup>I</sup>-*O*-(3-(naft-2-yl)prop-2-en-1-yl)- $\gamma$ -cyklodextrin (3b)**

Jako vedlejší produkt při přípravě sloučeniny **3a** byla izolována sloučenina (**3b**) ve výtěžku 11 mg (1 % - počítáno na  $\gamma$ -cyklodextrin).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.88$ – $7.75$  (m, 4 H, 4 × H-4'), 7.66–7.62 (m, 1 H, H-4'), 7.48–7.40 (m, 2 H, 2 × H-4'), 6.78 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H, H-3'), 6.42 (dt,  $J = 15.8$ , 6.2 Hz, 1 H, H-2'), 5.48 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H, H-3), 5.45–5.07 (m, 14 H, 7 × H-3, 7 × H-1), 5.00 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1 H, H-1), 4.81–3.61 (m, 42 H, 2 × H-1', 8 × H-2, 8 × H-4, 8 × H-5, 16 × H-6), 2.15–2.00 (m, 69 H, 23 × CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.90$ – $169.16$  (23 × C=O), 134.14 (C-4'), 133.55 (C-4'), 133.30 (C-3'), 133.05 (C-4'), 128.39–124.55 (6 × C-4', C-2'), 123.67 (C-4'), 96.63–96.01 (8 × C-1), 77.22–69.14 (8 × C-2, 8 × C-3, 8 × C-4, 8 × C-5), 72.06 (C-1'), 67.56 (C-6<sup>I</sup>), 62.93–62.22 (7 × C-6), 20.91–20.61 (23 × CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): [M+Na]<sup>+</sup> = 2454,5. Pro C<sub>107</sub>H<sub>136</sub>O<sub>63</sub>Na vypočteno 2451,7.  $R_f$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 20/1) = 0,26.

### **1,4-Bis( $\gamma$ -cyklodextrin-2<sup>I</sup>-*O*-yl)-but-2-en (4a)**

Per-*O*-acetyl-2<sup>I</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1a**) (300 mg, 0,130 mmol) byl rozpuštěn v benzenu (1,5 ml). Následně byl přidán Hoveyda-Grubbs katalyzátor 2. generace (8 mg, 0,013 mmol), směs byla zahřáta na 75 °C a míchána přes noc. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20/1, a též na RP-TLC v 70% MeOH. Reakční směs byla odpařena na RVO a produkt separován sloupcovou chromatografií CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 70/1 do 50/1. V této soustavě byla získána zpět výchozí látka. Produkt se nepodařilo izolovat, jelikož má v soustavě CHCl<sub>3</sub>/MeOH téměř totožné  $R_f$  s deallylovaným peracetylovaným  $\gamma$ -CD, rozkladným produktem vzniklým působením katalyzátoru. Směs produktu a rozkladného produktu byla deacetylována. Směs (4 mg) byl rozpuštěna v NaOMe v MeOH (0,1 M, 0,2 ml) a míchána přes noc.

Roztok získal mléčné zbarvení. Průběh deacetylce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1. Směs byla rozpuštěna ve vodě (1 ml), byl přidán DOWEX 50 v H<sup>+</sup> cyklu (0,1 g) a směs byla míchána 0,5 h. DOWEX byl odfiltrován přes fritu S3 a promyt 50% MeOH. Filtrát byl odpařen, opět rozpuštěn ve vodě a proces deacetylce byl opakován. Směs (3 mg) produktu a  $\gamma$ -CD byla absorbována na silikagel (20 mg) a produkt separován sloupcovou chromatografií (azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/NH<sub>3</sub>, 10/1/1. Byla izolována sloučenina (**4a**) ve výtěžku 2 mg (1 % - počítáno na **1a**).

MS (ESI): [M/2+Na]<sup>+</sup> = 1345,4. Pro (C<sub>100</sub>H<sub>164</sub>O<sub>80</sub>)/2+Na vypočteno 1345,4.  $R_f$ (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/5/1/1) = 0,17.

#### 1,4-Bis( $\gamma$ -cyklodextrin-3<sup>I</sup>-O-yl)-but-2-en (**4b**)

Per-*O*-acetyl-3<sup>I</sup>-*O*-allyl- $\gamma$ -cyklodextrin (**1b**) (400 mg, 0,174 mmol) byl rozpuštěn v benzenu (2 ml). Následně byl přidán Hoveyda-Grubbs katalyzátor 2. generace (11 mg, 0,017 mmol), směs byla zahřáta na 75 °C a míchána přes noc. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20/1, a též na RP-TLC v 70% MeOH. Reakční směs byla odpařena na RVO a produkt separován sloupcovou chromatografií CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 70/1 do 50/1. V této soustavě byla získána zpět výchozí látka. Směs (67 mg) produktu a deallylované peracetylované  $\gamma$ -CD byla deacetylována. Ke směsi byl přidán NaOMe v MeOH (0,1 M, 1,5 ml) a směs byla míchána přes noc. Roztok získal mléčné zbarvení. Průběh deacetylce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1. Směs byla rozpuštěna ve vodě (6 ml), byl přidán DOWEX 50 v H<sup>+</sup> cyklu (0,6 g) a směs byla míchána 0,5 h. DOWEX byl odfiltrován přes fritu S3 a promyt 50% MeOH. Filtrát byl odpařen, opět rozpuštěn ve vodě a proces deacetylce byl opakován. Směs (45 mg) deacetylovaného produktu a  $\gamma$ -CD byla absorbována na silikagel (300 mg) a produkt separován sloupcovou chromatografií v eluční fázi (azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/NH<sub>3</sub>, 10/1/1. Byla izolována látka (**4b**) ve výtěžku 38 mg (8 % - počítáno na **1b**).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.76 (m, 2 H, 2  $\times$  H-2'), 5.50 (t,  $J$  = 9.3 Hz, 2 H, 2  $\times$  H-3), 5.42–5.27 (m, 14 H, 14  $\times$  H-3), 5.20–5.05 (m, 16 H, 16  $\times$  H-1), 4.79–4.18 (m, 48 H, 2  $\times$  H-1', 14  $\times$  H-2, 32  $\times$  H-6), 4.64 (dd,  $J$  = 10.0, 3.7 Hz, 2 H, 2  $\times$  H-2<sup>I</sup>), 4.15–3.92 (m, 16 H, 2  $\times$  H-1', 14  $\times$  H-5), 3.84 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H, 2  $\times$  H-5<sup>I</sup>), 3.76–3.62 (m, 16 H, 2  $\times$  H-3<sup>I</sup>, 14  $\times$  H-4), 3.54 (t,  $J$  = 9.1 Hz, 2 H, 2  $\times$  H-4<sup>I</sup>), 2.16–2.00 (m, 138 H, 46  $\times$  CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.97–169.14 (46  $\times$  C=O), 128.93 (2  $\times$  C-2'), 97.50–95.91 (16  $\times$  C-1), 80.25 (2  $\times$  C-4<sup>I</sup>), 78.45 (2  $\times$  C-3<sup>I</sup>), 78.21–74.66 (14  $\times$  C-4), 74.17

(2 × C-1'), 72.25–69.18 (16 × C-2, 14 × C-3, 16 × C-5), 62.77–62.02 (16 × C-6), 21.16–20.49 (46 × CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): [M/2+Na]<sup>+</sup> = 1345,4. Pro (C<sub>100</sub>H<sub>164</sub>O<sub>80</sub>)/2+Na vypočteno 1345,4. *R<sub>f</sub>* (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/5/1/1) = 0,19.

#### 1,4-Bis(γ-cyklodextrin-6<sup>I</sup>-O-yl)-but-2-en (4c)

Per-*O*-acetyl-6<sup>I</sup>-*O*-allyl-γ-cyklodextrin (**1c**) (100 mg, 0,043 mmol) byl rozpuštěn v benzenu (0,5 ml). Následně byl přidán Hoveyda-Grubbs katalyzátor 2. generace (3 mg, 0,004 mmol), směs byla zahřána na 75 °C a míchána přes noc. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20/1, a též na RP-TLC v 70% MeOH. Reakční směs byla odpařena na RVO a produkt separován sloupcovou chromatografií CHCl<sub>3</sub>/MeOH, gradient z 70/1 do 50/1. V této soustavě byla získána zpět výchozí látka. Směs (20 mg) produktu a deallylované peracetylované γ-CD byla deacetylována. Ke směsi byl přidán NaOMe v MeOH (0,1 M, 0,4 ml) a směs byla míchána přes noc. Roztok získal mléčné zabarvení. Průběh deacetylace byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1. Směs byla rozpuštěna ve vodě (2 ml), byl přidán DOWEX 50 v H<sup>+</sup> cyklu (0,2 g) a směs byla míchána 0,5 h. DOWEX byl odfiltrován přes fritu S3 a promyt 50% MeOH. Filtrát byl odpařen, opět rozpuštěn ve vodě a proces deacetylace byl opakován. Směs (15 mg) deacetylovaného produktu a γ-CD byla absorbována na silikagel (100 mg) a produkt separován sloupcovou chromatografií v eluční fázi (azeotrop PrOH/H<sub>2</sub>O)/PrOH/NH<sub>3</sub>, 10/1/1. Byla izolována sloučenina (**4c**) ve výtěžku 9 mg (8 % - počítáno na **1c**).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 5.82 (m, 2 H, 2 × H-2'), 5.08–4.97 (m, 16 H, 16 × H-1), 4.03 (m, 4 H, 4 × H-1'), 3.92–3.45 (m, 96 H, 16 × H-2, 16 × H-3, 16 × H-4, 16 × H-5, 4 × H-6<sup>I</sup>, 28 × H-6) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 131.32 (2 × C-2'), 104.01–103.26 (16 × C-1), 82.58–82.12 (16 × C-4), 75.32–72.49 (16 × C-2, 16 × C-3, 16 × C-5), 72.92 (2 × C-1'), 70.26 (2 × C-6<sup>I</sup>), 62.56–61.86 (14 × C-6) ppm.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.81 (m, 2 H, 2 × H-2'), 5.43–5.27 (m, 16 H, 16 × H-3), 5.26–5.06 (m, 16 H, 16 × H-1), 4.79–4.68 (m, 16 H, 16 × H-2), 4.62–4.16 (m, 28 H, 28 × H-6), 4.16–3.95 (m, 20 H, 4 × H-1', 16 × H-5), 3.85 (t, *J* = 9.5 Hz, 2 H, 2 × H-4<sup>I</sup>), 3.83–3.64 (m, 14 H, 14 × H-4), 3.58 (t, *J* = 12.2 Hz, 4 H, 4 × H-6<sup>I</sup>), 2.15–2.01 (m, 138 H, 46 × CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.88–169.17 (46 × C=O), 129.18 (2 × C-2'), 96.61–95.99 (16 × C-1), 76.86–74.01 (16 × C-4), 71.82–69.12 (16 × C-2, 16 × C-3, 16 × C-5), 71.30 (2 × C-1'), 67.90 (2 × C-6<sup>I</sup>), 62.75–62.25 (14 × C-6), 20.94–20.67 (46 × CH<sub>3</sub>) ppm. MS (ESI): [M/2+Na]<sup>+</sup> = 1345,4. Pro (C<sub>100</sub>H<sub>164</sub>O<sub>80</sub>)/2+Na

vypočteno 1345,4.  $R_f$  (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/5/1/1) = 0,11.

### **Obecný postup pro provedení orientačních reakcí pro HPLC analýzu**

$\gamma$ -Cyklodextrin byl sušen na olejové vývěvě na 70 °C po dobu 6 h. Suchý  $\gamma$ -cyklodextrin (50 mg, 0,039 mmol) byl v inertní atmosféře argonu rozpuštěn v suchém rozpouštědle (4 ml). Pod argonem byla přidána báze (0,039 mmol – 1 ekv., 0,058 mmol – 1,5 ekv., 0,270 mmol – 7 ekv., 0,308 mmol – 8 ekv., 0,501 mmol – 13 ekv., 1,156 mmol – 30 ekv., 1,272 mmol – 33 ekv., 1,465 mmol – 38 ekv.). Směs byla míchána přes noc pod argonem. Poté bylo přidáno naftylallylové substituční činidlo (0,039 mmol). Směs byla míchána přes noc pod argonem, při použití DMF byla směs zahřívána na 55 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi (PrOH/H<sub>2</sub>O/EtOAc/NH<sub>3</sub>, 6/3/1/1). Vzorky na HPLC byly připravovány rozpuštěním roztoku reakční směsi ve vodě v koncentraci 2 mg/ml. Výtěžek počítán na  $\gamma$ -CD.

### **1,2-Bis(naft-2-yl)ethen (5)**

2-Vinylnaftalen (100 mg, 0,648 mmol) byl rozpuštěn v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) a následně byl přidán Hoveyda-Grubbs katalyzátor 2. generace (20 mg, 0,032 mmol). Směs byla míchána přes noc při 45 °C. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi hexan/toluen 1/1. Produkt byl čištěn krystalizací. Byl izolován 1,2-bis(naft-2-yl)ethen (5) ve výtěžku 72 mg (40 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.94 – 7.39 (m, 16 H, 14 × H-Ar, 2 × CH) ppm. MS (GC/MS): [M] = 280. Pro C<sub>22</sub>H<sub>16</sub> vypočteno 280,1252.

Spektrum odpovídá publikaci<sup>100</sup>.

### **1,2-Bis(naft-2-yl)ethan (6)**

1,2-Bis(naft-2-yl)ethen (5) (20 mg, 0,071 mmol) byl rozpuštěn ve směsi suchého THF (2 ml) a absolutního EtOH (0,5 ml). K roztoku byl přidán katalyzátor 10% Pd/C (5 mg) a směs byla probublána H<sub>2</sub>. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi hexan/EtOAc 4/1. Reakce byla ukončena po 12 h, katalyzátor byl odfiltrován a produkt odpařen. 1,2-Bis(naft-2-yl)ethan (6) byl izolován ve výtěžku 18 mg (90 %).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.89 – 7.32 (m, 14 H, 14 × H-Ar), 3.20 (s, 4 H, 2 × CH<sub>2</sub>) ppm. MS (GC/MS): [M] = 282. Pro C<sub>22</sub>H<sub>18</sub> vypočteno 282,1409.

Spektrum odpovídá publikaci<sup>101</sup>.



### Naftalen-2-karbaldehyd (7)

2-Vinylnaftalen (800 mg, 5,188 mmol) byl rozpuštěn ve směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a MeOH (1 ml) a ozonolyzován při  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  3h. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi hexan/toluen 1/1. Reakce byla ukončena přidáním  $\text{Me}_2\text{S}$  (2 ml). Směs byla odpařena do sucha a produkt čištěn sloupcovou chromatografií  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  70/1. Naftalen-2-karbaldehyd (7) byl izolován ve výtěžku 590 mg (73 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.17$  (s, 1 H, CHO), 8.42 – 7.49 (m, 7 H, 7  $\times$  H-Ar) ppm.

Spektrum odpovídá publikaci<sup>102</sup>.

### Ethyl-3-(naft-2-yl)akrylát (8)

Naftalen-2-karbaldehyd (7) (914 mg, 5,852 mmol) byl rozpuštěn v pyridinu (7,7 ml), poté byl přidán monoethyl malonát (1,68 g, 11,410 mmol) a piperidin (0,15 ml). Směs byla zahřívána na  $120\text{ }^\circ\text{C}$  pod zpětným chladičem po dobu 6 h. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi hexan/EtOAc 2/1. Pyridin byl z reakce odpařen, odparek rozpuštěn v EtOAc (20 ml) a promyt 5%  $\text{NaHCO}_3$  (3  $\times$  50 ml). Organická fáze byla sušena bezvodým  $\text{MgSO}_4$ . Produkt byl absorbován na silikagel (9 g) a čištěn sloupcovou chromatografií (hexan/EtOAc 20/1). Byl izolován ethyl-3-(naft-2-yl)akrylát (8) ve výtěžku 1,072 g (81 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.00 - 7.41$  (m, 8 H, 7  $\times$  H-Ar, 1  $\times$  CH), 6.56 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H, 1  $\times$  CH), 4.30 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H, 1  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H, 1  $\times$   $\text{CH}_3$ ) ppm.

Spektrum odpovídá publikaci<sup>98</sup>.

### Monoethyl malonát (9)

Diethyl malonát (4,00 g, 24,97 mmol) byl rozpuštěn v absolutním EtOH (16 ml). Po částech byl následně přidán 10% roztok KOH (1,4 g KOH + 16 ml absolutního EtOH). Vzniklo bílé zakalení. Směs byla míchána přes noc. Poté byla reakční směs zahřáta k varu a za horka zfiltrována přes fritu S3. Filtrát byl ochlazen, vzniklá bílá sraženina byla odfiltrována přes fritu S3, promyta  $\text{Et}_2\text{O}$  a vysušena na RVO. Sraženina monoethyl malonátu draselného (4,25g, 21,80 mmol) byla rozpuštěna ve vodě (2,5 ml). Do této suspenze byla po částech a za chlazení v ledové lázni přidána koncentrovaná HCl (2,2 ml). Směs byla extrahována  $\text{Et}_2\text{O}$  (4  $\times$  20 ml) a etherové fáze byly sušeny bezvodým  $\text{MgSO}_4$ . Byl izolován monoethyl malonát (9) ve výtěžku 3,02 g (90 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $1 \times \text{CH}_2$ ), 3.43 (s, 2 H,  $1 \times \text{CH}_2$ ), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $1 \times \text{CH}_3$ ) ppm.

Spektrum odpovídá publikaci<sup>103</sup>.

### **3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-ol (10)**

Ethyl-3-(naft-2-yl)akrylát (**8**) (1,072 g, 4,738 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (10 ml). Za chlazení na  $-10$  °C byl postupně přidáván DIBAL (7 ml, 1,5 M roztok v toluenu). Směs byla míchána 3 h za laboratorní teploty. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi hexan/EtOAc 2/1. Reakční směs byla nalita na led (přípravený z redestilované vody) s 5% HCl. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze extrahována EtOAc ( $3 \times 30$  ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaCl ( $2 \times 50$  ml) a  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 50$  ml). Organické fáze byly sušeny bezvodým  $\text{MgSO}_4$ . Produkt byl absorbován na silikagel (4 g) a čištěn sloupcovou chromatografií (hexan/EtOAc 7/1). 3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-ol (**10**) byl izolován ve výtěžku 678 mg (78 %).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.90 - 7.38$  (m, 7 H,  $7 \times \text{H-Ar}$ ), 6.79 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H,  $1 \times \text{CH}$ ), 6.50 (dt,  $J = 15.9$  Hz, 5.7 Hz, 1 H,  $1 \times \text{CH}$ ), 4.39 (dd,  $J = 5.7, 1.3$  Hz, 2 H,  $1 \times \text{CH}_2$ ), 1.59 (s, 1 H,  $1 \times \text{OH}$ ) ppm.

Spektrum odpovídá publikaci<sup>98</sup>.

### **2-(3-Bromprop-1-enyl)naftalen (11)**

3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-ol (**10**) (200 mg, 1,086 mmol) byl rozpuštěn v suchém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml). Za chlazení na  $-10$  °C byl postupně přidáván  $\text{PBr}_3$  (31  $\mu\text{l}$ ). Směs byla chlazená další 4 h a poté míchána přes noc za laboratorní teploty. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi hexan/EtOAc 2/1. Reakční směs byla promyta nasyceným roztokem NaCl (30 ml) a organická fáze sušena bezvodým  $\text{MgSO}_4$ . Vzhledem k nízké stabilitě nebyl produkt chromatograficky čištěn, pouze odpařen a rovnou použit do další reakce.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.94 - 7.37$  (m, 7 H,  $7 \times \text{H-Ar}$ ), 6.82 (d,  $J = 15.6$  Hz,  $1 \times \text{CH}$ ), 6.53 (dt,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1 H,  $1 \times \text{CH}$ ), 4.23 (dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, 2 H,  $1 \times \text{CH}_2$ ) ppm.

Spektrum odpovídá spektru naftylallylchloridu<sup>98</sup>.

### 2-(3-Chlorprop-1-enyl)naftalen (12)

3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-ol (**10**) (100 mg, 0,543 mmol) byl rozpuštěn v suchém Et<sub>2</sub>O (1 ml). Za chlazení na 0 °C bylo postupně přidáno SOCl<sub>2</sub> (40 μl). Směs byla chlazená další 4 h a poté míchána přes noc za laboratorní teploty. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi hexan/EtOAc 2/1. Reakční směs byla zředěna CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), promyta nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) a poté nasyceným roztokem NaCl (20 ml). Organická fáze byla sušena bezvodým MgSO<sub>4</sub>. Vzhledem k nízké stabilitě nebyl produkt chromatograficky čištěn, pouze odpařen a rovnou použit do další reakce.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.93 – 7.38 (m, 7 H, 7 × H-Ar), 6.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H, 1 × CH), 6.51 – 6.39 (m, 1 H, 1 × CH), 4.31 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 2 H, 1 × CH<sub>2</sub>) ppm.

Spektrum odpovídá publikaci<sup>98</sup>.

### 3-(Naft-2-yl)prop-2-enyl-mesylát (13)

3-(Naft-2-yl)prop-2-en-1-ol (**10**) (100 mg, 0,543 mmol) byl rozpuštěn v suchém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Za chlazení na 0 °C byl postupně přidán MsCl (43 μl) a *N*-ethyl-diizopropylamin (0,1 ml). Směs byla chlazená další 4 h a poté míchána přes noc za laboratorní teploty. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC v mobilní fázi hexan/EtOAc 2/1. Reakční směs byla promyta 5% HCl (20 ml) a následně nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Organická fáze byla sušena bezvodým MgSO<sub>4</sub>. Vzhledem k nízké stabilitě nebyl produkt chromatograficky čištěn, pouze odpařen a rovnou použit do další reakce.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.87 – 7.39 (m, 7 H, 7 × H-Ar), 6.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 × CH), 6.44 (dt, *J* = 15.6, 7.2 Hz, 1 H, 1 × CH), 4.30 (dd, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 2 H, 1 × CH<sub>2</sub>), 3.13 (s, 3 H, 1 × CH<sub>3</sub>) ppm.

## 7 Seznam literatury

- (1) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743–1754.
- (2) Szejtli, J. *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 575–587.
- (3) Li, S.; Purdy, W. C. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1457–1470.
- (4) Irie, T.; Uekama, K. *J. Pharm. Sci.* **1997**, 86, 147–162.
- (5) Cal, K.; Centkowska, K. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, 68, 467–478.
- (6) Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Meijer, E. W.; Sijbesma, R. P. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4071–4098.
- (7) Yuen, F.; Tam, K. C. *Soft Matter* **2010**, 6, 4613.
- (8) Schmidt, B. V. K. J.; Hetzer, M.; Ritter, H.; Barner-Kowollik, C. *Prog. Polym. Sci.* **2014**, 39, 235–249.
- (9) Harada, A.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 875.
- (10) Joung, Y.-K.; Ooya, T.; Yamaguchi, M.; Yui, N. *Adv. Mater.* **2007**, 19, 396–400.
- (11) Jazkewitsch, O.; Ritter, H. *Macromolecules* **2011**, 44, 375–382.
- (12) Takashima, Y.; Yuting, Y.; Otsubo, M.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1594–1600.
- (13) Farcas, A.; Resmerita, A.-M.; Stefanache, A.; Balan, M.; Harabagiu, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1505–1514.
- (14) Miyauchi, M.; Kawaguchi, Y.; Harada, A. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2004**, 50, 57–62.
- (15) Kanaya, A.; Takashima, Y.; Harada, A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 492–499.
- (16) Miyauchi, M.; Harada, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11418–11419.
- (17) Ohga, K.; Takashima, Y.; Takahashi, H.; Kawaguchi, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Macromolecules* **2005**, 38, 5897–5904.
- (18) Takahashi, H.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4878–4883.
- (19) Chen, B.; Liu, K. L.; Zhang, Z.; Ni, X.; Goh, S. H.; Li, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5638–5640.
- (20) Takashima, Y.; Oka, T.; Yoshida, S.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 742–743.
- (21) Tamesue, S.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Shinkai, S.; Harada, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7461–7464.

- (22) Jiang, B.-P.; Guo, D.-S.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7258–7264.
- (23) Yu, J.; Fan, H.; Huang, J.; Chen, J. *Soft Matter* **2011**, *7*, 7386.
- (24) Zhang, X.; Huang, J.; Chang, P. R.; Li, J.; Chen, Y.; Wang, D.; Yu, J.; Chen, J. *Polymer* **2010**, *51*, 4398–4407.
- (25) Dong, H.; Li, Y.; Wen, H.; Shi, D.; Liu, L. *J. Controlled Release* **2011**, *152*, Supplement 1, e52–e54.
- (26) Jiang, B.-P.; Guo, D.-S.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6101–6107.
- (27) Ortiz, M.; Torrén, M.; Alakulppi, N.; Strömbom, L.; Frago, A.; O’Sullivan, C. K. *Electrochem. Commun.* **2011**, *13*, 578–581.
- (28) Adeli, M.; Kalantari, M.; Zarnegar, Z.; Kabiri, R. *RSC Advances* **2012**, *2*, 2756.
- (29) Evans, C. E.; Stalcup, A. M. *Chirality* **2003**, *15*, 709–723.
- (30) Šolínová, V.; Kaiser, M. M.; Lukáč, M.; Janeba, Z.; Kašička, V. *J. Sep. Science* **2014**, *37*, 295–303.
- (31) Ferey, L.; Delaunay, N.; Rutledge, D. N.; Cordella, C. B. Y.; This, H.; Huertas, A.; Raoul, Y.; Gareil, P. *Talanta* **2014**, *119*, 572–581.
- (32) Carrier, R. L.; Miller, L. A.; Ahmed, I. *J. Control. Release* **2007**, *123*, 78–99.
- (33) Szejtli, J.; Szente, L. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2005**, *61*, 115–125.
- (34) Buschmann, H.-J.; Schollmeyer, E. *J. Cosmet. Sci.* **2002**, *53*, 185–191.
- (35) Singh, M.; Sharma, R.; Banerjee, U. C. *Biotechnol. Adv.* **2002**, *20*, 341–359.
- (36) Ogoshi, T.; Harada, A. *Sensors* **2008**, *8*, 4961–4982.
- (37) Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 744–751.
- (38) Li, L.; Ke, C.-F.; Zhang, H.-Y.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6673–6676.
- (39) Hu, J.; Huang, R.; Cao, S.; Hua, Y. *e-Polymers* **2008**, 1–15.
- (40) Schmitt, U.; Branch, S. K.; Holzgrabe, U. *J. Sep. Science* **2002**, *25*, 959–974.
- (41) Kreidler, D.; Czesla, H.; Schurig, V. *J. Chromatogr. B* **2008**, *875*, 208–216.
- (42) Špánik, I.; Krupčík, J. *Chem. Listy* **2001**, *95*, 86–90.
- (43) Yao, X.; Tan, T. T. Y.; Wang, Y. *J. Chromatogr. A* **2014**, *1326*, 80–88.
- (44) Cserháti, T. *Biomed. Chromatogr.* **2008**, *22*, 563–571.
- (45) Gingter, S.; Ritter, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1516–1519.
- (46) Juvancz, Z.; Kendrovics, R. B.; Iványi, R.; Szente, L. *Electrophoresis* **2008**, *29*, 1701–1712.

- (47) Scriba, G. K. E. V. *J. Sep. Science* **2008**, *31*, 1991–2011.
- (48) Wistuba, D.; Banspach, L.; Schurig, V. *Electrophoresis* **2005**, *26*, 2019–2026.
- (49) Wistuba, D.; Schurig, V. *LC-GC Europe* **2009**, *22*, 60–69.
- (50) Kubacák, P.; Mikus, P.; Valášková, I.; Havránek, E. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2007**, *33*, 1199–1204.
- (51) Nishi, H.; Nakamura, K.; Nakai, H.; Sato, T. *J. Chromatogr. A* **1994**, *678*, 333–342.
- (52) El-Awady, M.; Pyell, U. *Electrophoresis* **2014**, *35*, 605–616.
- (53) Cucinotta, V.; Contino, A.; Giuffrida, A.; Maccarrone, G.; Messina, M. *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 953–967.
- (54) Lin, S.-C.; Whang, C.-W. *J. Sep. Science* **2008**, *31*, 3921–3929.
- (55) Li, H.; Luo, W.; Hu, X.; Zhang, H. *Anal. Lett.* **2003**, *36*, 91.
- (56) Mendes, A.; Branco, L. C.; Morais, C.; Simplicio, A. L. *Electrophoresis* **2012**, *33*, 1182–1190.
- (57) Mikuš, P.; Kaniansky, D. *Anal. Lett.* **2007**, *40*, 335–347.
- (58) Tang, W.; Ng, S. C. *J. Sep. Science* **2008**, *31*, 3246–3256.
- (59) Nzeadibe, K.; Vigh, G. *Electrophoresis* **2007**, *28*, 2589–2605.
- (60) Tang, W.-H.; Muderawan, I. W.; Ong, T.-T.; Ng, S.-C. *Anal. Chim. Acta* **2005**, *546*, 119–125.
- (61) Li, Y.-Y.; Zhang, Q.-F.; Sun, H.; Cheung, N.-K.; Cheung, H.-Y. *Talanta* **2013**, *105*, 393–402.
- (62) Végvári, Á.; Hjertén, S. *Electrophoresis* **2003**, *24*, 3815–3820.
- (63) Van Eeckhaut, A.; Michotte, Y. *Electrophoresis* **2006**, *27*, 2880–2895.
- (64) Ma, L.; Han, J.; Wang, H.; Gu, J.; Fu, R. *Electrophoresis* **1999**, *20*, 1900–1903.
- (65) Ingelse, B. A.; Everaerts, F. M.; Desiderio, C.; Fanali, S. *J. Chromatogr. A* **1995**, *709*, 89–98.
- (66) Aturki, Z.; Fanali, S. *J. Chromatogr. A* **1994**, *680*, 137–146.
- (67) Řezanka, M.; Eignerová, B.; Jindřich, J.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6256–6262.
- (68) Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V. T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977–1996.
- (69) Rong, D.; D'Souza, V. T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4275–4278.

- (70) Jindřich, J.; Tišlerová, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9054–9055.
- (71) Bláhová, M.; Bednářová, E.; Řezanka, M.; Jindřich, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 697–701.
- (72) Bláhová, M. *Bakalářská práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2012.
- (73) Tojima, T.; Katsura, H.; Nishiki, M.; Nishi, N.; Tokura, S.; Sakairi, N. *Carbohydr. Polym.* **1999**, *40*, 17–22.
- (74) Řezanka, M.; Jindřich, J. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2374–2379.
- (75) Hanessian, S.; Benalil, A.; Laferriere, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4786–4797.
- (76) Masurier, N.; Lafont, O.; Le Provost, R.; Lesur, D.; Masson, P.; Djedaini-Pilard, F.; Estour, F. *Chem. Commun.* **2009**, 589–591.
- (77) Jindřich, J.; Pitha, J.; Bengt, L. *Carbohydr. Res.* **1995**, *275*, 1–7.
- (78) Diviš, M. *Bakalářská práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2006.
- (79) Řezanka, M.; Eignerová, B.; Jindřich, J.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6256–6262.
- (80) Wenz, G.; Höfler, T. *Carbohydr. Res.* **1999**, *322*, 153–165.
- (81) Masurier, N.; Estour, F.; Lefèvre, B.; Brasme, B.; Masson, P.; Lafont, O. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 935–940.
- (82) Šnajdr, I.; Janoušek, Z.; Jindřich, J.; Kotora, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1099–1105.
- (83) Bistri-Aslanoff, O.; Blériot, Y.; Auzely-Velty, R.; Sollogoub, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3437.
- (84) Aljarilla, A.; López, J. C.; Plumet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6123–6143.
- (85) Brendgen, T.; Fahlbusch, T.; Frank, M.; Schühle, D. T.; Seßler, M.; Schatz, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 303–307.
- (86) Bistri, O.; Mazeau, K.; Auzély-Velty, R.; Sollogoub, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8847–8857.
- (87) Aime, S.; Gianolio, E.; Palmisano, G.; Robaldo, B.; Barge, A.; Boffa, L.; Cravotto, G. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1124–1130.
- (88) Lecourt, T.; Blériot, Y.; Auzély-Velty, R.; Sollogoub, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2238.
- (89) Tanaka, S.; Hirakawa, T.; Oishi, K.; Hayakawa, Y.; Kitamura, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7320–7322.

- 
- (90) Tanaka, S.; Saburi, H.; Murase, T.; Yoshimura, M.; Kitamura, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4682–4684.
- (91) Tanaka, S.; Saburi, H.; Hirakawa, T.; Seki, T.; Kitamura, M. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 188–189.
- (92) Vougioukalakis, G. C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8868–8880.
- (93) Tao, B.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 353–354.
- (94) Beran, A. *Bakalářská práce*; Univerzita Karlova, Praha, 2004.
- (95) Breslow, D. S.; Baumgarten, E.; Hauser, C. R. *Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1286–1288.
- (96) Rai, G.; Thomas, C. J.; Leister, W.; Maloney, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1710–1713.
- (97) Miyake, Y.; Ota, S.; Nishibayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13255–13258.
- (98) Bouziane, A.; Hérou, M.; Carboni, B.; Carreaux, F.; Demerseman, B.; Bruneau, C.; Renaud, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5630–5637.
- (99) Roy, S.; Basak, A. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2184–2192.
- (100) Rosini, C.; Scamuzzi, S.; Uccello-Barretta, G.; Salvadori, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7395–7400.
- (101) Jian Liu; Bin Li. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3273–3278.
- (102) Feng, Q.; Song, Q. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1867–1871.
- (103) Niwayama, S.; Cho, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 508–510.