

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Medicinální chemie



Bc. Radomír Jůza

PŘÍPRAVA BENZOYLOVANÝCH DERIVÁTŮ CYKLODEXTRINŮ

Preparation of benzoylated derivatives of cyclodextrins

Diplomová práce

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

Praha 2017

Prohlášení:

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

V Praze, 28. 8. 2017

Podpis

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá přípravou cyklodextrinových (CD) derivátů vhodných pro komplexaci elektron-bohatých aromatických sloučenin jako jsou např. heliceny. Základní skelet nativních cyklodextrinů byl nejprve perbenzoylován ve všech polohách 2, 3 a 6. Dále nukleofilním atakem karboxylátů benzoových kyselin s elektron-akceptorními skupinami (NO₂) nebo elektron-donujícími skupinami (NH₂) na per(6-deoxy-6-jodo)-CD deriváty byly připraveny deriváty nativních cyklodextrinů benzoylované v poloze 6. Pro připravené benzoylované cyklodextrinové deriváty byla za využití NMR titrace stanovena vazebná konstanta s racemátem [6]helicenu. Byla také připravena série perbenzoylovaných derivátů β -CD s jednou azidovou skupinou v poloze 6. Tyto deriváty by tak mohly být kovalentně vázány jako chirální selektory ve stacionární fázi pro HPLC separaci aromatických enantiomerů.

Klíčová slova: cyklodextriny, persubstituce, benzoyl, 4-nitrobenzoyl, 3,5-dinitrobenzoyl, heliceny, NMR titrace, vazebné konstanty

Abstract

This master thesis deals with the preparation of the cyclodextrin (CD) derivatives that are suitable for complexation of the electron-rich aromatic compounds such as helicenes.

The basic skeleton of native CD was perbenzoylated in all positions 2, 3 and 6 in the first place. Then the nucleophilic attack of carboxylates of benzoic acids with electron-withdrawing groups (NO₂) or electron-donating group (NH₂) to per(6-deoxy-6-iodo)-CD derivatives were used to prepare the perbenzoylated CD derivatives in the position 6. Binding constant was determined for the prepared benzoylated derivatives of CD and the racemate of the hexahelicene using the NMR titration. Perbenzoylated derivatives of β -CD in all position 2,3 and 6 with one azido group in position 6 were prepared as well. These derivatives could be covalently bonded as chiral selectors in the stationary phase for the HPLC separation of aromatic enantiomers.

Keywords: cyclodextrins, persubstitution, benzoyl, 4-nitrobenzoyl, 3,5-dinitrobenzoyl, helicenes, NMR titration, binding constants

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli Doc. RNDr. Jindřichu Jindřichovi, CSc, za to, že mi umožnil vypracovat tuto diplomovou práci, za užitečné rady a trpělivost.

Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Ivetě Tiché a Mgr. Petru Kasalovi za pomoc při práci v laboratoři, užitečné rady ohledně cyklodextrinové chemie a psaní diplomové práce. RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D., za zaučení na NMR spektrometru a naměření spekter, RNDr. Martinu Štíchovi za naměření hmotnostních spekter, Ing. Petře Cuřínové, Ph.D., za zaučení při určování vazebných konstant při NMR titracích a za jejich vyhodnocení, RNDr. Jaroslavu Žádnému, Ph.D., za užitečné rady v helicenové chemii, Mgr. Bohunce Šperlichové za naměření optické rotace, Ing. Adamovi Málkovi za změření infračervených spekter. Také bych chtěl poděkovat celému kolektivu laboratoře za trpělivost a ochotu v každé situaci pomoci.

Na závěr bych chtěl poděkovat své rodině, která mi byla po celou dobu mého studia silnou oporou.

Obsah

Seznam zkratk a symbolů	7
1. Úvod	10
2. Cíle diplomové práce	11
3. Teoretická část	12
3.1 Supramolekulární chemie.....	12
3.1.1 Supramolekulární chemie – Chemie hostitel-host	12
3.1.2 Vývoj supramolekulární chemie a klasifikace hostitel-host komplexů	13
3.1.3 Nekovalentní interakce – π - π interakce	15
3.2 Vazebná konstanta	19
3.2.1 Vazebná konstanta - Definice a její určení	19
3.2.2 Vazebná konstanta – Stanovení	22
3.3 Cyklodextriny – Molekuly hostitele	24
3.3.1 Cyklodextriny – Úvod	24
3.3.2 Cyklodextriny – Struktura, vlastnosti a výroba.....	25
3.3.3 Cyklodextriny – Inkluzní komplex.....	28
3.3.4 Cyklodextriny – Příprava modifikovaných cyklodextrinů	31
3.4 Heliceny – Molekuly hosta	35
3.4.1 Heliceny – Úvod.....	35
3.4.2 Heliceny – Strukturní vlastnosti.....	36
3.4.3 Heliceny – Ostatní vlastnosti	39
3.4.4 Heliceny – Jejich optická rezoluce pomocí HPLC.....	41
4. Výsledky a diskuze	43
4.1 Příprava per(2,3,6-tri-O-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD.....	43
4.2 Příprava per(6-O-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD.....	44
4.3 Příprava per(2,3-di-O-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD	51
4.4 Příprava per(2,3,6-tri-O-benzoyl) derivátů cyklodextrinů s jednou azidovou skupinou	55
4.5 Určení vazebných konstant od připravených derivátů cyklodextrinů s racemátem [6]helicenu	56
5. Experimentální část	61
5.1 Obecné poznámky k experimentální části.....	61
5.2 Připravené látky a pracovní postupy	62
6. Závěr	83
Literatura	84

Seznam zkratek a symbolů

Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
cal.	kalorimetrie
cca	cirka, přibližně
CD	cyklodextrin
CDCl ₃	deuterovaný chloroform
CE	kapilární elektroforéza
CGTasa	cyklodextrin glykosyltransferasa
DCM	dichlormethan
DMA	dimethylacetamid
DMF	dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DMSO-d ₆	deuterovaný dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DNBA	3,5-dinitrobenzoová kyselina
D ₂ O	deuterovaná voda
ekv.	ekvivalent
Et	ethyl
etf	edge-to-face
fluor. tit.	fluorometrická titrace
G	host (ang. guest)

GC	plynová chromatografie (angl. gas chromatography)
H	hostitel (ang. host)
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie (angl. high-performance liquid chromatography)
IČ	infračervené spektrum
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
L	ligand
Me	methyl
MS	hmotnostní spektrum (angl. mass spectroscopy)
NBS	<i>N</i> -bromosukcinimid
NIPA	5-nitroisofthalová kyselina
NIS	<i>N</i> -jodosukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
osff	offset face-to-face
PD	parallel displaced
pff	parallel face-to-face
Ph	fenyl
RNA	ribonukleová kyselina
rt	laboratorní teplota (angl. room temperature)
RVO	rotační vakuová odparka
S	sandwich
TABA	2-(2,4,5,7- tetranitro-9-fluorenylideneaminooxy)máselná kyselina
TAPA	2-(2,4,5,7- tetranitro-9-fluorenylideneaminooxy)propionová kyselina
TBAF	tetrabutylamonium-fluorid

TBDMS	<i>terc</i> -butyldimethylsilyl
TCNQ	7,7,8,8-tetrakyanochinodimethan
tit.	titrace
TLC	chromatografie na tenké vrstvě (angl. thin layer chromatography)
TNB	1,3,5-trinitrobenzen
Trp	tryptofan
Ts	tosyl, <i>p</i> -toluensulfonyl
T, tsh	t-shaped
Y	y-shaped

1. Úvod

Supramolekulární chemie je odvětví chemie, která se zabývá sdružováním molekul do multimolekulárních uskupení pomocí reverzibilních nekovalentních interakcí. Mezi tyto interakce řadíme především vodíkové vazby, van der Waalsovy síly, hydrofobní interakce, elektrostatické síly a π - π interakce.¹

Cyklodextrin (CD) je označení pro cyklický oligosacharid, který se skládá z α -D-glukopyranosových jednotek spojených α -(1,4) glykosidickými vazbami. α -Cyklodextrin se skládá ze 6 takto spojených jednotek, β -cyklodextrin ze 7 a γ -cyklodextrin z 8.² Nejdůležitější vlastností cyklodextrinů je schopnost inkludovat lipofilní molekuly, o vhodné velikosti a vhodném tvaru, do své dutiny neboli kavity a tak tvořit supramolekulární inkluzní komplexy.³ Cyklodextriny se využívají v lékařství k solubilizaci léčiv, v potravinářství, v kosmetice⁴ a také v analytické chemii, kde patří mezi nejefektivnější chirální selektory pro dělení enantiomerů v HPLC⁵, GC⁶ a CE^{7,8}.

[*n*]Helicen je označení pro aromatickou látku, která se skládá z *ortho* – kondenzovaných benzenových kruhů.⁹ Nejmenší helicen je složen ze 4 benzenových kruhů.¹⁰ Z důvodu sterického bránění prvního a posledního benzenového kruhu heliceny zaujímají neplanární šroubovicové uspořádání a tím se stávají inherentně chirálními látkami. Šroubovice může být pravotočivá nebo levotočivá.¹¹ Díky kombinaci chiralit a rozsáhlého π -konjugovaného systému jsou heliceny a jejich deriváty používány v mikroelektronických zařízeních a optoelektronice.¹² Z tohoto důvodu je kladen velký důraz na jejich syntézu a také vývoj separačních metod pro oddělení jednotlivých enantiomerů.¹³ Některé separační metody využívají chirální stacionární fáze na bázi cyklodextrinů.^{8,13,14,15}

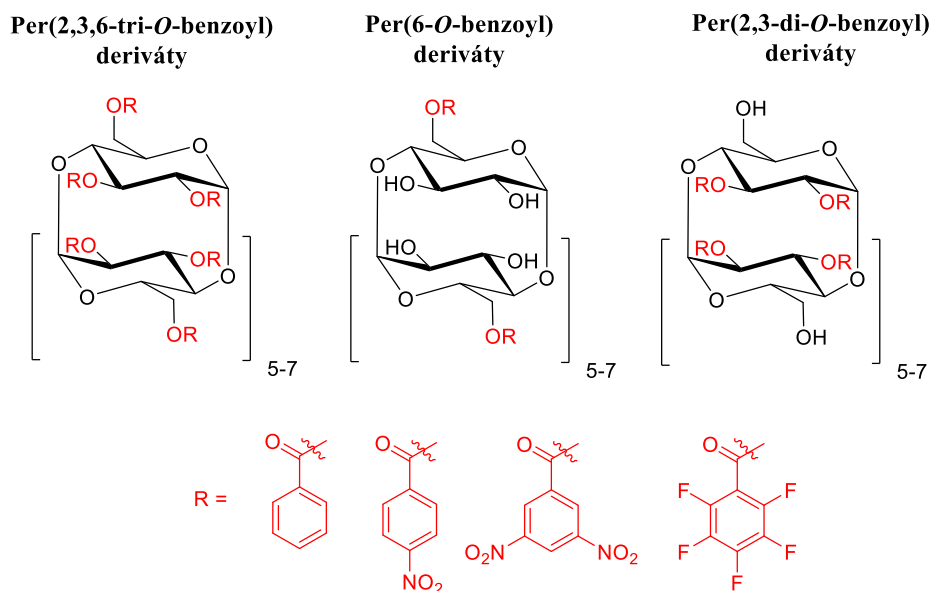
2. Cíle diplomové práce

Cílem této diplomové práce je příprava série derivátů α -, β - a γ -cyklodextrinů s benzoyly nebo s benzoyly s elektron-odtahujícími skupinami. Benzoylací cyklodextrinů se zvýší koncentrace aromatických skupin ve velmi malém prostoru. Z tohoto důvodu by měly tyto deriváty tvořit velmi silné π - π interakce s aromatickou inkludovanou molekulou. Tyto deriváty cyklodextrinů by tedy mohly být potenciálně využitelné jako chirální selektory pro separace chirálních, aromatických látek pomocí HPLC, jako jsou např. helicity.

Cíle této diplomové práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Příprava benzoylovaných derivátů cyklodextrinů (od α -, β - a γ -CD)
 - a. Per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) deriváty
 - b. Per(6-*O*-benzoyl) deriváty
 - c. Per(2,3-di-*O*-benzoyl) deriváty
2. Stanovení vazebných konstant připravených derivátů cyklodextrinů s racemátem hexahelicenu za využití NMR titrace.

Struktury cílových derivátů cyklodextrinů jsou uvedeny na Obrázku 1.



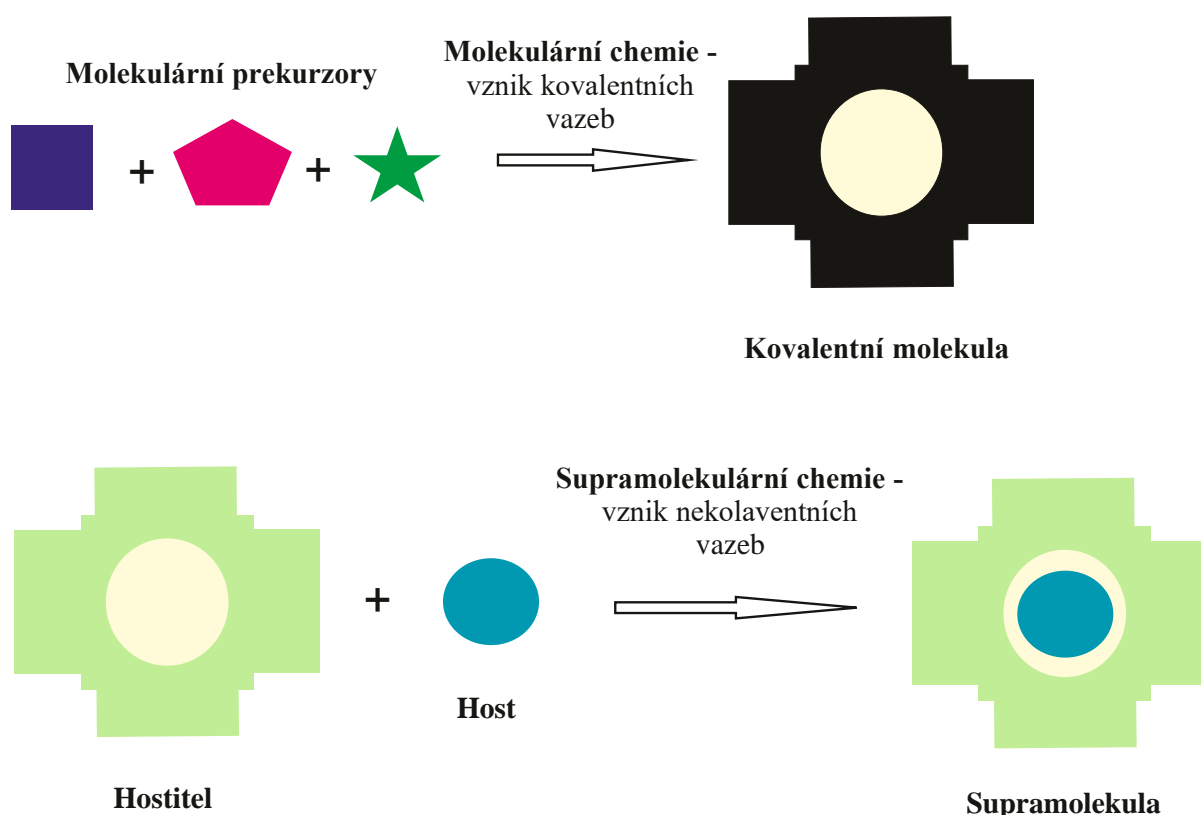
Obrázek 1 – Cílové struktury cyklodextrinů.

3. Teoretická část

3.1 Supramolekulární chemie

3.1.1 Supramolekulární chemie – Chemie hostitel-host

Supramolekulární chemie byla definována jejím předním představitelem, Jean-Marie Lehnem, který dostal Nobelovu cenu za práci v tomto odvětví v roce 1987, jako „chemie skládání molekul a intermolekulární vazby“. Další definice obsahují fráze jako „chemie nekovalentní vazby“ a „nemolekulární chemie“. Původně supramolekulární chemie byla definována jako chemie nekovalentních interakcí mezi molekulou hosta a hostitele, dnes supramolekulární chemie zahrnuje i jiné typy seskupení molekul (např. molekulární samoskladba).¹⁶

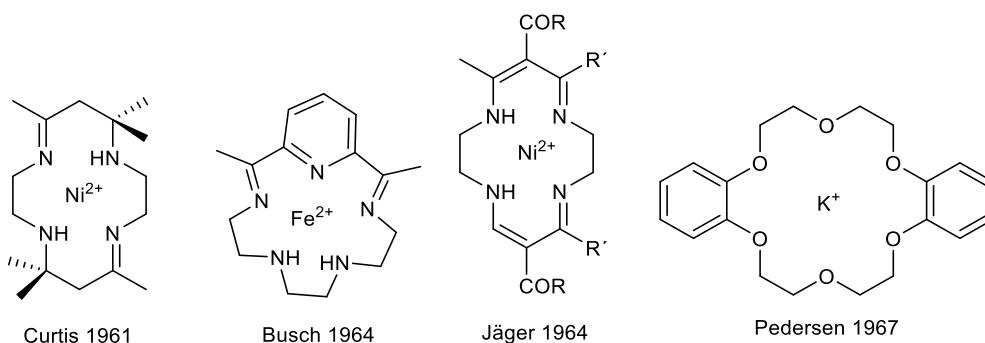


Obrázek 2 – Srovnání mezi molekulární a supramolekulární chemií podle J.-M. Lehna.

Obecně hostitel je velká molekula nebo agregát jako např. enzym nebo syntetická cyklická sloučenina, obsahující středový otvor nebo kavitu. Molekulou hosta označujeme malou molekulu mající odpovídající strukturní vlastnosti. Vytvoření komplexu hostitel-host si můžeme představit jako ruku chytající míček. V tomto případě ruka představuje molekulu hostitele a míček molekulu hosta.¹⁷

3.1.2 Vývoj supramolekulární chemie a klasifikace hostitel-host komplexů

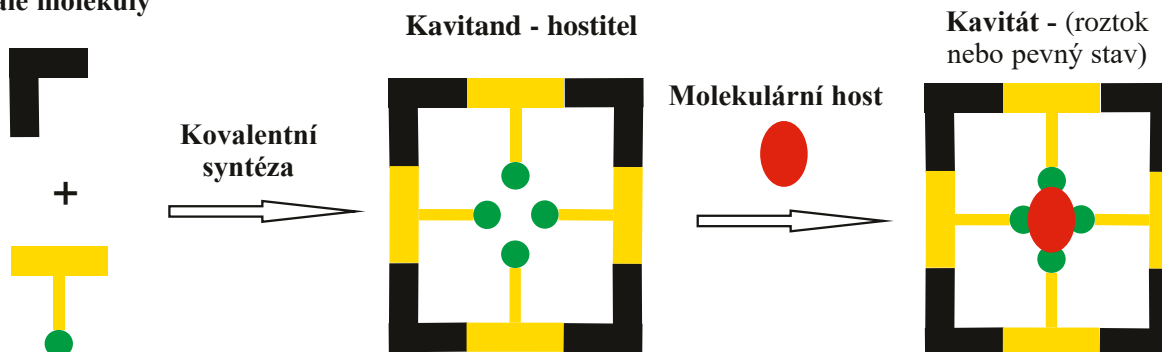
Supramolekulární chemie, jak ji známe dnes, je mladá disciplína, jejíž vznik datujeme od poloviny 60. let 20. století, kdy skupiny Curtise, Busche, Jägera a Pedersena vyvinuly makrocyclické ligandy pro kovové kationty (Obrázek 3) a skupina Lehna připravila kryptandy¹⁸, což je skupina bi- či polycyclických multidentátních ligandů pro kationty.¹⁹



Obrázek 3 – Makrocyclické ligandy pro kovové kationty.

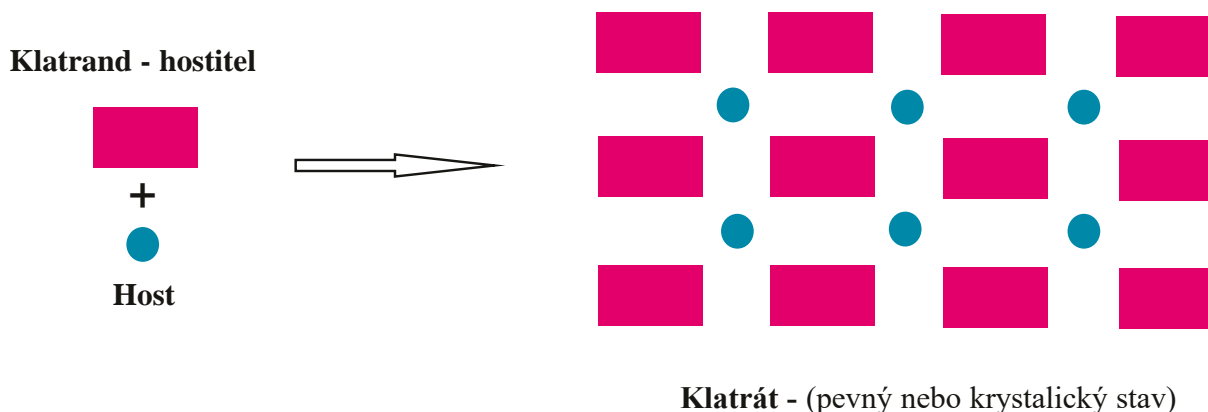
Hostitelské molekuly se dělí do dvou základních skupin podle typu kavity na *kavitandy* a *klatrandy*. Kavitand můžeme popsat jako hostitelskou molekulu, která má permanentní vnitřní kavitu. Kavita je v tomto případě vnitřní prostor, kam se váže molekula hosta, a existuje jak v roztoku, tak i v pevném stavu (Obrázek 4). Komplex hostitel-host tvořený kavitandem se označuje jako kavitát.²⁰

Malé molekuly



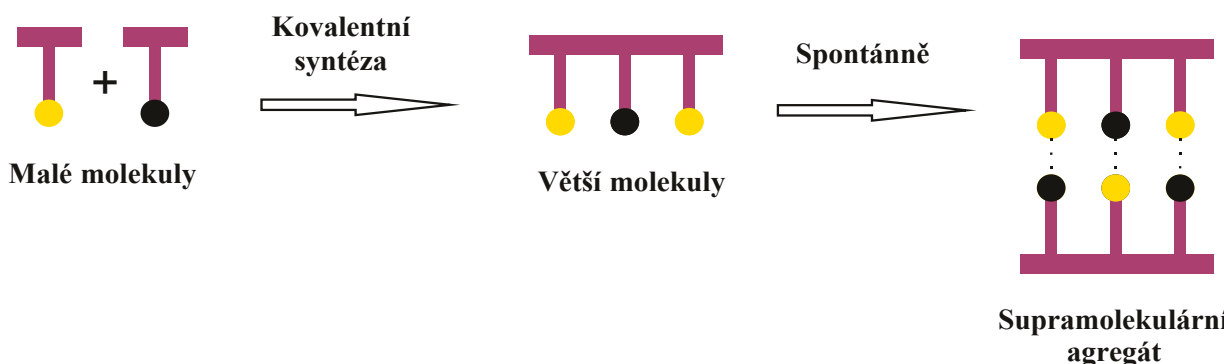
Obrázek 4 – Schématické znázornění kavitátu.

Naopak, klatrand je molekula hostitele s extramolekulární kavitou, která existuje pouze v krystalickém nebo pevném stavu. Tuto kavitu si můžeme představit jako díru mezi dvěma a více molekulami klatrandů (Obrázek 5), komplex hostitel-host tvořený klatrandem označujeme jako klatrát.²⁰



Obrázek 5 – Schématické znázornění klatrátu.

Může také nastat třetí možnost, kdy dojde ke sdružování dvou molekul nekovalentními interakcemi (Obrázek 6). Tato možnost ale nespĺňuje popis komplexu hostitel-host. V tomto případě mluvíme o tzv. *spontánní samoskladbě*.²⁰



Obrázek 6 - Schématické znázornění spontánní samoskladby.

Supramolekulární sloučeniny hostitel-host můžeme rozdělit podle typu sil, které drží dohromady supramolekulu, do dvou tříd. Označení *komplex* se používá, pokud je supramolekula držena především elektrostatickými silami (např. ion-dipól, dipól-dipól, vodíkové vazby atd.). Naopak, pokud je supramolekula držena pohromadě pomocí slabých vazebných interakcí (např. hydrofobní interakce, van der Waalsovské interakce nebo disperzní síly), je označována jako *kavitát* nebo *klatrát*. Některé příklady jsou uvedeny v Tabulce 1. Dělení mezi těmito třídami je poměrně nejasné, a proto se velmi často používá slovo „komplex“ pro všechny supramolekuly.²⁰

Tabulka 1 – Příklady běžných supramolekul.

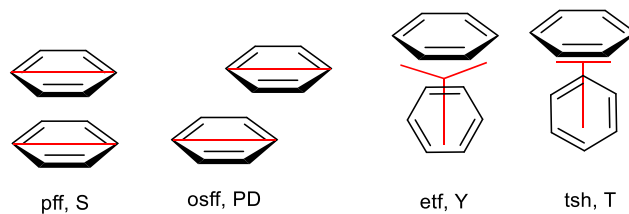
Hostitel	Host	Interakce	Třída	Příklad
crown ether	kovový kationt	ion-dipól	komplex	$[K^+([18]crown-6)]$
sferand	alkylamonium kationt	vodíkové vazby	komplex	sferand · $(CH_3NH_3^+)$
cyklodextrin	organická molekula	hydrofobní/ van der Waalsovy	kavitát	(α -cyklodextrin) · (<i>p</i> -hydroxybenzoová kys.)
voda	organická molekula, halogen,...	van der Waalsovy/ disperzní síly	klatrát	$(H_2O)_6 \cdot (CH_4)$
kalixaren	organická molekula	van der Waalsovy/ disperzní síly	kavitát	(4- <i>t</i> -butylkalix[4]aren) · (toluen)

3.1.3 Nekovalentní interakce – π - π interakce

Nekovalentní interakce můžeme rozdělit do 4 základních skupin²¹:

- (1) elektrostatické interakce
 - a) iontové interakce
 - b) vodíkové vazby
 - c) halogenové interakce
- (2) Van der Waalsovy síly
 - a) dipól-dipól
 - b) dipól-indukovaný dipól
 - c) Londonovy disperzní síly
- (3) π -efekty
 - a) π - π interakce
 - b) kation- π a anion- π interakce
 - c) polární- π interakce
- (4) hydrofobní efekt

V této diplomové práci se budu dále zabývat pouze π - π interakcemi. Dvě aromatické molekuly spolu interagují a vytvářejí jednu ze 4 základních reprezentativních konformací dimeru benzenu (Obrázek 7).



Obrázek 7 – Základní konformace dimeru benzenu.

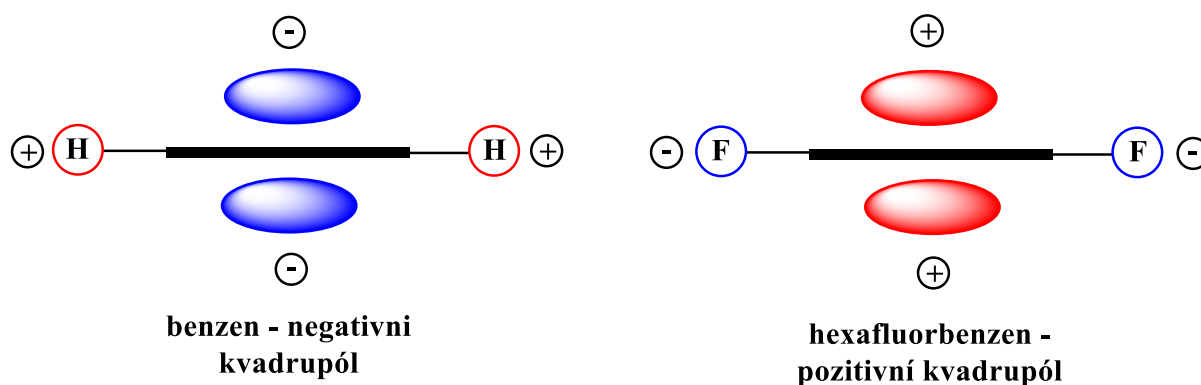
Pff je zkratka z angličtiny a znamená *parallel face-to-face*. Tato konformace se také označuje jako *sandwich* (S). Osff znamená *offset face-to-face*, tato konformace se také označuje jako *parallel displaced* (PD). Etf znamená *edge-to-face* a tato konformace nese také označení *y-shaped* (Y). Poslední konformace se značí jako *t-shaped* (T), tsh.^{22,23}

Nekovalentní aromatické interakce hrají významnou roli ve velké řadě biologických a chemických systémů a procesů. *Face-to-face* arenové interakce jsou důležité ve struktuře nukleových kyselin^{24,25}, aromatické interakce jsou důležité také v interakcích cukrů^{26,27}, struktuře helikálních peptidů²⁸, u DNA/RNA proteinových komplexů²⁹, interakcí biologických receptorů³⁰ a skládání peptidů³¹. Dále aromatické interakce hrají významnou roli ve vývoji léčiv, velké množství léků obsahuje aromatický skelet.³² Aromatické interakce jsou velmi podstatné také při tvorbě supramolekulárních komplexů³³, při molekulární samoskladbě³⁴ a v organické katalýze^{35,36}.

Jak jsem zmínil, aromatické interakce jsou důležité při interakcích cukrů s proteiny.^{26,27} Rozpoznání sacharidů proteiny nachází široké uplatnění v biologii, technologii a ve vývoji léčiv. Dřívější krystalografické studie odhalily, že vodíkové vazby napomáhají k rozpoznání cukrů. Bylo zjištěno, že navzdory silnému hydrofilnímu charakteru většiny cukrů, aromatické kruhy proteinových receptorů často hrají důležitou roli v rozpoznání cukrů.²⁶ V dnešní době je přijímáno, že nekovalentní interakce zprostředkované aromatickými kruhy postranních řetězců proteinů jsou stěžejní pro vázání cukru. Např. aromatická jednotka je velmi často umístěna naproti pyranosovému kruhu cukru v komplexu mezi proteiny a cukry.²⁶ Tyto kontakty zpravidla zahrnují dvě nebo tři CH skupiny pyranosového kruhu a π -systém aromatického kruhu postranního řetězce proteinu. Tyto nekovalentní interakce se nazývají CH – π vazby. Energie těchto interakcí vypočítaná

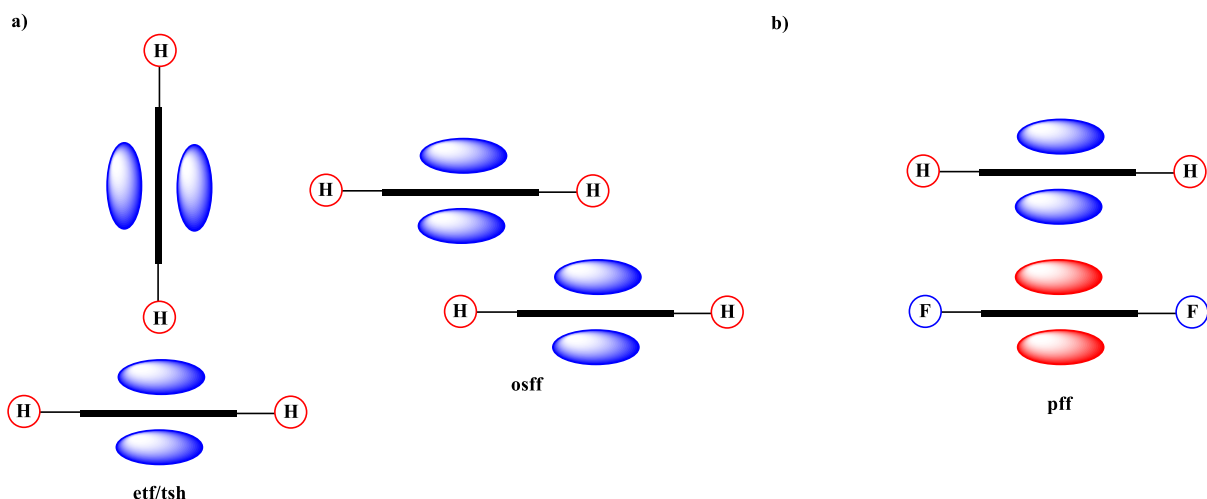
pomocí kvantově mechanických výpočtů v plynné fázi se pohybuje v rozsahu 3-6 kcal/mol. Experimentální hodnoty měřené ve vodě jsou přibližně o 1,5 kcal/mol menší. Tento rozdíl ukazuje, že tyto interakce také závisí na entropických efektech a efektech rozpouštědla.²⁶

Dřívější výpočetní experimenty ukazovaly, že arénové interakce jsou způsobeny aromatickými kvadrupólovými momenty.³⁷ Benzen má negativní kvadrupólový moment, naopak hexafluorbenzen má pozitivní kvadrupólový moment³⁸ (Obrázek 8).



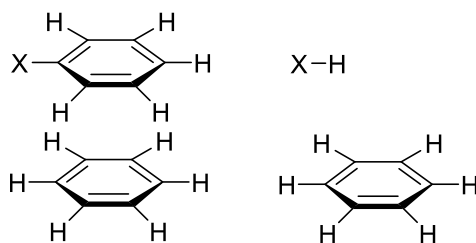
Obrázek 8 – Kvadrupólové momenty benzenu a hexafluorbenzenu.

Hunter a Sanders znázorňovali povahu π - π interakcí přes model nábojové distribuce²², ve kterém dvě aromatické sloučeniny se stejným kvadrupólovým momentem (např. dimer benzenu) budou přednostně interagovat v *eth* nebo *tsh* konformaci, anebo negativní konce jejich kvadrupólových momentů nebudou nad sebou a budou tedy interagovat v *osff* konformaci (Obrázek 9a). Naopak, aromatické sloučeniny mající opačný kvadrupólový moment (např. dimer benzenu s hexafluorbenzenem) budou interagovat mezi sebou v *pff* konformaci (Obrázek 9b). Tento předpoklad je potvrzen experimentem v pevném stavu³⁹ a výpočty⁴⁰.



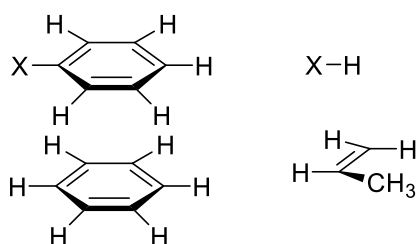
Obrázek 9 – Aromatické interakce dvou molekulou benzenu a benzenu s hexafluorbenzenem.

Wheeler a Houk publikovali studii, ve které porovnávali vazebnou energii E_{vaz} pro dimery $\text{C}_6\text{H}_6\text{-C}_6\text{H}_5\text{X}$ a $\text{C}_6\text{H}_6\text{-HX}$, kde X v obou případech byla stejná skupina⁴¹ (Obrázek 10). Toto porovnání ukazuje, že vazebné energie E_{vaz} pro oba případy jsou velmi podobné. Z toho vyplývá, že síla interakce monosubstituovaného benzenu s nesubstituovaným benzenem je dána především interakcí mezi substituentem X a přiléhajícím benzenovým kruhem.⁴¹



Obrázek 10 – Interakce dimerů $\text{C}_6\text{H}_6\text{-C}_6\text{H}_5\text{X}$ a $\text{C}_6\text{H}_6\text{-HX}$, kde X v obou dvou případech byla stejná skupina.

Další studie Wheelera poukazuje na to, že arenové interakce můžeme chápat jako přímé, lokální interakce mezi substituentem X a nejbližší přilehlou oblastí aromatické sloučeniny k substituentu X^{42,43} (Obrázek 11). V této studii jsou porovnávány vazebné energie E_{vaz} pro dimery $\text{C}_6\text{H}_6\text{-C}_6\text{H}_5\text{X}$ a $\text{HX-C}_3\text{H}_6$, kde substituent X je v obou případech stejný. Vazebné energie E_{vaz} pro oba dimery jsou velmi podobné. To potvrzuje předpoklad, že arenové interakce jsou lokální, prostorové interakce mezi blízkými oblastmi přilehlých aromatických sloučenin.⁴²



Obrázek 11 – Interakce dimerů $C_6H_6-C_6H_5X$ a $HX-C_3H_6$, kde substituent X je v obou případech stejný.

3.2 Vazebná konstanta

3.2.1 Vazebná konstanta - Definice a její určení

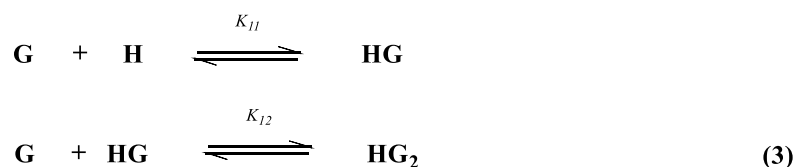
Termodynamickou stabilitu komplexu hostitel-host v rozpouštědle (často ve vodě nebo v methanolu) při dané teplotě určujeme pomocí vazebné konstanty, K . Vazebná konstanta je bezrozměrná veličina, ale velmi často vyjadřována použitím koncentrací, a proto má jednotku dm^3/mol pro komplex 1:1, což znamená, že komplex je tvořen jednou molekulou hostitele a jednou molekulou hosta. Vazebná konstanta K se může označovat také jako rovnovážná konstanta vzniku komplexu K_f , asociační konstanta K_a nebo konstanta stability K_s .⁴⁴ Vazebná konstanta K pro vznik komplexu podle Rovnice 1 je popsána Rovnicí 2.



$$K = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (2)$$

Velká hodnota vazebné konstanty nám říká, že vzniklý komplex hostitel-host (HG) je velmi stabilní, koncentrace [HG] je tedy velká, zatímco koncentrace volného hostitele [H] a hosta [G] jsou malé.

Může ale nastat případ, že dochází k navázání více než jedné molekuly hosta na molekulu hostitele. Např. 2 molekuly hosta se budou vázat na molekulu hostitele. Poté se měří vazebná konstanta K_{11} pro komplex 1:1, tak i pro komplex 1:2 K_{12} (Rovnice 3). Tyto vazebné konstanty se poté označují jako dílčí (konsekutivní) vazebné konstanty. Za těchto okolností se celková vazebná konstanta označuje jako β a vypočítá se dle Rovnice 5, pro náš konkrétní příklad tedy β_{12} (Rovnice 4).⁴⁴



$$K_{11} = \frac{[\text{HG}]}{[\text{G}][\text{H}]} \qquad K_{12} = \frac{[\text{HG}_2]}{[\text{G}][\text{HG}]}$$

$$\beta_{12} = K_{11} \cdot K_{12} \quad (4)$$

$$\beta_{nx} = \frac{[\text{G}_x\text{H}_n]}{[\text{G}]^x[\text{H}]^n} \quad (5)$$

Díky značné velikosti, kterou vazebná konstanta K může nabývat, se často používá jejího logaritmického tvaru $\log K$.

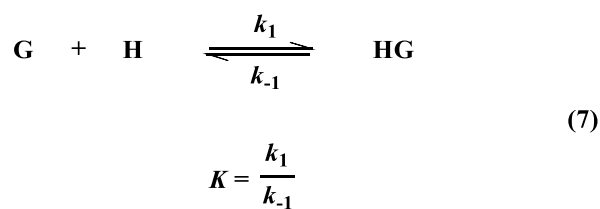
Přesná definice vazebné konstanty je založena na aktivitách měřených látek (host, hostitel), nikoliv jejich koncentracích. Aktivita $[a]$ chemické látky i se vypočítá (Rovnice 6)

$$a_i = \frac{\gamma_i C_i}{C_\theta} \quad (6)$$

kde C_i je koncentrace látky i , C_θ je rovno 1 mol/dm^3 , pokud C_i je vyjádřeno v mol/dm^3 a γ_i je aktivitní koeficient, ve kterém se započítává odchylka od ideálního chování. V supramolekulární chemii se obvykle zavádí aproximace pro $\gamma_i = 1$, a proto se aktivity rovnají jejím koncentracím.

Vazebné konstanty jsou rovnovážné konstanty vzniku komplexu, a proto je také můžeme vyjádřit pomocí Gibbsovy rovnice pro volnou Gibbsovu energii: $\Delta G^\circ = -RT \ln K$, kde R je plynová konstanta $8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ a T je termodynamická teplota, která se uvádí v Kelvinech. Z tohoto důvodu můžeme vyjádřit vazebné konstanty pro určité experimentální podmínky (rozpouštědlo, teplota atd.) v hodnotách $\log K$ nebo $-\Delta G^\circ$.

Vazebné konstanty můžeme také vyjádřit pomocí rychlostních konstant k pro komplexační a dekomplexační reakce (Rovnice 7).⁴⁴

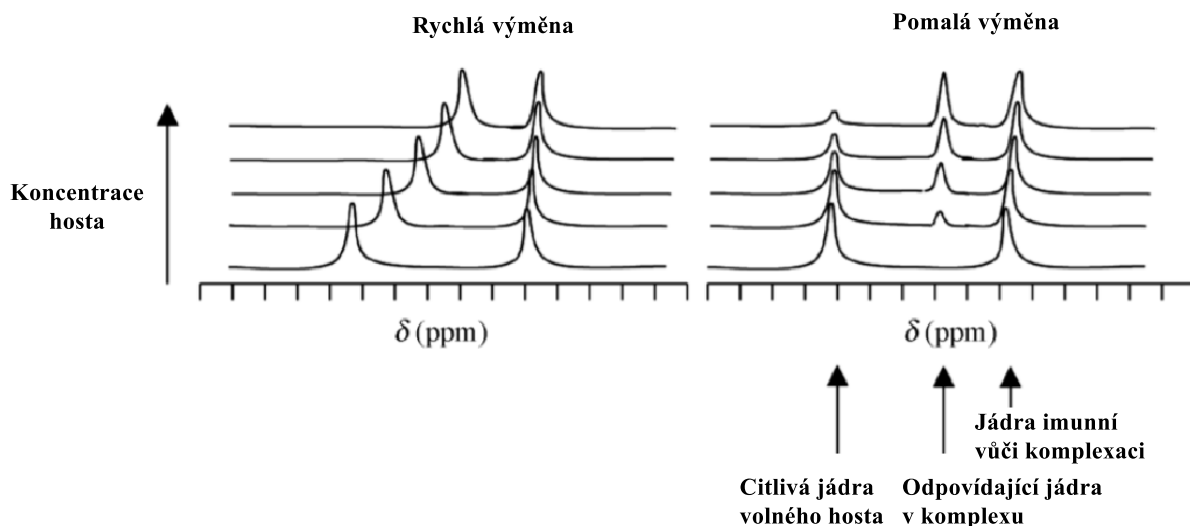


Některé příklady vazebných konstant a jejich odpovídajících komplexačních volných energií jsou uvedeny v Tabulce 2.⁴⁴

Tabulka 2 - Příklady vazebných konstant a komplexačních volných energií.

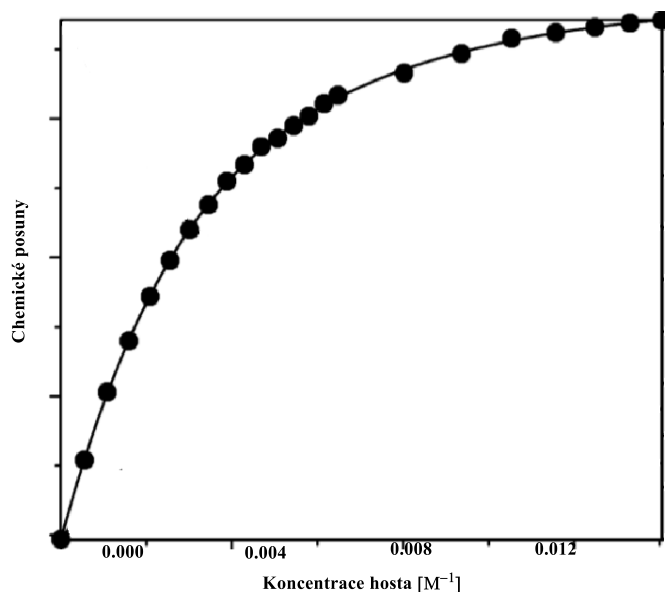
Host	Hostitel	Rozpouštědlo	K_{11}/M^{-1}	$\Delta G^\circ/\text{kJ mol}^{-1}$
Na^+	ClO_4^-	H_2O	3.2	-3
jód	hexamethylbenzen	CCl_4	1.35	-0.8
tetrakynoethylen	hexamethylbenzen	CH_2Cl_2	17	-7.1
kys. salicylová	kofoin	H_2O	44	-9.7
hydrokortizon	benzoátový ion	H_2O	2.9	-2.5
methyl <i>trans</i> -cinamát	imidazol	H_2O	1.0	0.0
<i>p</i> -hydroxybenzoová kys.	α -cyklodextrin	H_2O	1130	-17.6
kofoin	kofoin	H_2O	19	-7.1
fenol	dimethylformamid	C_6H_6	442	-15.0
K^+	[18]crown-6	H_2O	100	-11.4
K^+	[18]crown-6	CH_3OH	10^6	-34.2
K^+	[2.2.2]kryptand	CH_3OH	10^{10}	-57.0
Fe^{3+}	enterobaktin	H_2O	10^{52}	-296

pro navázaného a nenavázaného hosta nebo hostitele. Většina rovnowah hostitel-host je ale rychlá při NMR titracích a chemické posuny jsou zobrazovány jako průměry mezi chemickými posuny volných a navázaných látek.⁴⁵



Obrázek 13 – Rychlé a pomalé ustanovení rovnowáhy komplexace hostitel-host při NMR titracích.¹⁸

Výsledkem NMR titrací získáme dva druhy informací. Zaprvé dostaneme informace o regioselektivitě, jestli došlo k vsunutí molekuly hosta do molekuly hostitele a můžeme také určit, kudy se tam molekula hosta dostala z chemických posunů ovlivněných jader atomů molekuly hostitele. A zadruhé získáme titrační křivku (Obrázek 14), ze které můžeme určit hodnotu vazebné konstanty. NMR titrace se používá k určení vazebných konstant v rozmezí $10-10^4 \text{ M}^{-1}$. Titrační křivky pro určení vazebných konstant jsou v dnešní době vyhodnocovány pomocí počítačů např. pomocí programu EQNMR.⁴⁶



Obrázek 14 – NMR titrační křivka pro určení vazebné konstanty.¹⁸

3.3 Cyklodextriny – Molekuly hostitele

3.3.1 Cyklodextriny – Úvod

Cyklodextriny jsou známy už více než 125 let. Během této dlouhé doby se cyklodextriny staly součástí našich životů, a to díky jejich nejdůležitější schopnosti tvořit supramolekulární komplexy s velkým množstvím látek.⁴⁷

První zmínka o sloučenině, která později byla identifikována jako cyklodextrin byla publikována A. Villiersem už v roce 1891.⁴⁸ Trávení 3 kg škrobu bakterií *Bacillus amylobacter* poskytlo přibližně 3 g krystalků. Tato bakteriální kultura také obsahovala bakterii *Bacillus macerans*, která obsahuje enzym cyklodextrin glykosyltransferasu (CGTasa, ED 2.4.1.19), který je potřebný pro výrobu cyklodextrinů (Kapitola 3.3.2) Struktura těchto krystalků byla určena jako $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3 H_2O$. Villiers pojmenoval tuto sloučeninu jako „cellulosine“ díky její odolnosti vůči kyselé hydrolyze (stejně jako má celulóza), a také proto, že tato nová sloučenina neměla žádné redukční účinky.

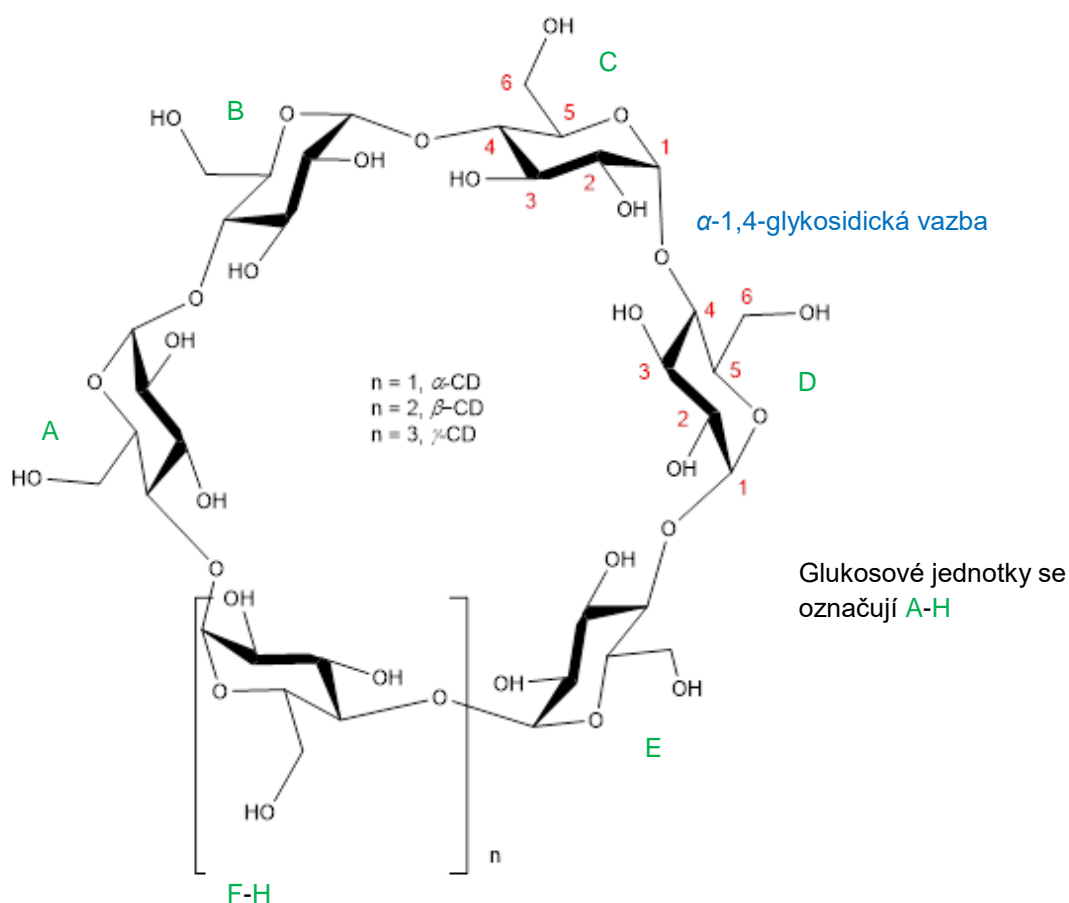
Dvanáct let po objevu „cellulosinu“ rakouský mikrobiolog Schardinger, který je považován za zakladatele chemie cyklodextrinů, identifikoval dvě krystalické látky (A, B) podobné „cellulosinu“ z bakteriálního trávení bramborového škrobu a nahradil název „cellulosine“ za α -dextrin a β -dextrin.^{49,50} Tyto sloučeniny později byly označeny jako α -cyklodextrin a β -cyklodextrin. V roce 1935 byl objeven γ -cyklodextrin.⁵¹

V průběhu dalších let se zájem o cyklodextriny zvětšoval. V roce 1981 byla pořádána první mezinárodní konference na samotné téma cyklodextriny.⁵² Cyklodextriny se používají především jako přísady do potravin^{53,54,55}, v lékařství⁵⁶ a v kosmetice.⁵⁷

3.3.2 Cyklodextriny – Struktura, vlastnosti a výroba

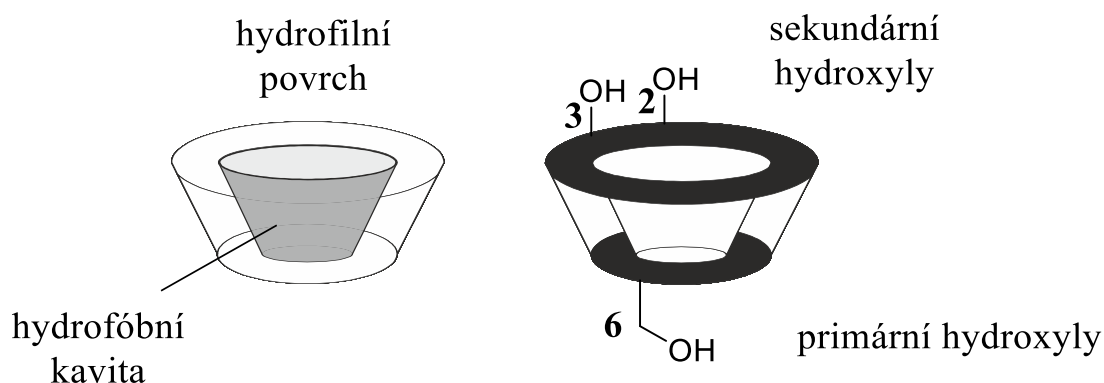
Struktura

Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy tvořené z D-glukopyranosových jednotek, které jsou spojeny $\alpha(1\rightarrow4)$ -glykosidickými vazbami. Nejvíce využívanými nativními cyklodextriny jsou α -, β - a γ -cyklodextriny, složené ze 6, 7 a 8 glukopyranosových jednotek v makrocyklu⁵² (Obrázek 15). Cyklodextrin s menším počtem než 6 glukopyranosových jednotek nemůže být vytvořen pomocí bakterií kvůli sterickému bránění.⁴ Byl připraven synteticky v laboratoři cyklodextrin obsahující 5 glukopyranosových jednotek a nazývá se pre- α -cyklodextrin.⁵⁸ Cyklodextriny mohou obsahovat více než 8 glukopyranosových jednotek, jsou známy deriváty cyklodextrinů i s několika stovkami jednotek, avšak jejich použití je velmi vzácné.^{59,60,61}



Obrázek 15 – Struktura a číslování nejvíce využívaných cyklodextrinů.

Cyklodextriny mají tvar dutého komolého kužele s primárními hydroxylovými skupinami na primárním (úzkém) okraji a sekundární hydroxylové skupiny na sekundárním (širším) okraji (Obrázek 16). Glykosidické vazby a C-H vazby jsou situovány dovnitř kavity. Tyto vazby způsobují, že kavita je lipofilní, zatímco vysoký počet primárních a sekundárních hydroxylových skupin na primárním a sekundárním okraji způsobuje, že cyklodextriny jsou dobře rozpustné ve vodě (s výjimkou β -cyklodextrinu).⁵²



Obrázek 16 – Tvar cyklodextrinu.

Biochemické vlastnosti

Nativní cyklodextriny se považují za netoxické sloučeniny⁶², nedráždí kůži, oči ani sliznici po vdechnutí⁶³. Po orálním požití jen zanedbatelné množství (<1 %) cyklodextrinů je absorbováno kvůli jejich velikosti a hydrofilní povaze. Absorbované množství cyklodextrinu se výhradně vylučuje močí, aniž by bylo významněji metabolizováno. α -CD a β -CD jsou prakticky odolné vůči žaludečním kyselinám, slinám či pankreatickým enzymům, zatímco γ -CD je částečně tráven amylasami v gastrointestinálním traktu.⁶⁴

Fyzikální vlastnosti

Všechny tři „základní“ cyklodextriny jsou bílé krystalické látky. Cyklodextriny nemají definovaný bod tání, ale při dosažení okolo 200 °C se začínají rozkládat.⁶⁵ Cyklodextriny můžeme rozdělit do dvou základních skupin⁶⁶:

- 1) přírodně se vyskytující
- 2) chemicky modifikované

Biotechnologicky vyráběné cyklodextriny (α -, β - a γ -CD) se liší počtem glukosových jednotek (Obrázek 15). Chemicky modifikované CD deriváty jsou připravovány v laboratořích pro zlepšení požadovaných fyzikálně-chemických vlastností či zvýšení inkluze

kapacity „mateřských“ cyklodextrinů.^{67,68} Molekulární rozměry a fyzikální vlastnosti „základních“ CD jsou uvedeny v Tabulce 3.

Tabulka 3 – Molekulární rozměry a fyzikální vlastnosti „základních“ cyklodextrinů.⁴

Typ CD	Počet glukosových jednotek	Molekulová hmotnost (g/mol)	Rozměry molekuly (nm)			Rozpustnost při 25 °C (g/100 ml H ₂ O)	[α] _{D, 25}
			Šířka kavity	Šířka CD	Výška CD		
α	6	972,9	0,57	1,37	0,7	14,50	150
β	7	1135,0	0,78	1,53	0,7	1,85	162
γ	8	1297,1	0,95	1,69	0,7	23,20	177

Cyklodextriny jsou dobře rozpustné ve vodě, avšak β-CD má řádově nižší rozpustnost. Cyklodextriny jsou nerozpustné ve většině organických rozpouštědel, ale jsou rozpustné v některých polárních, aprotických rozpouštědlech (např. DMF, DMSO).

Chemické vlastnosti

Glykosidické vazby CD jsou odolné vůči alkalické hydrolyze i za zvýšených teplot.⁶⁹ Cyklodextriny jsou více odolné vůči kyselé hydrolyze než je škrob. Silná kyselina (např. kyselina chlorovodíková) hydrolyzuje cyklodextriny na směs oligosacharidů. Hydrolyza cyklodextrinů je minimální v přítomnosti slabých kyselin jako jsou karboxylové kyseliny. Cyklodextriny jsou více odolné vůči kyselé hydrolyze než lineární cukry, rychlost otevírání kruhu cyklodextrinu se zvyšuje s velikostí kavity (α-CD < β-CD < γ-CD).⁷⁰

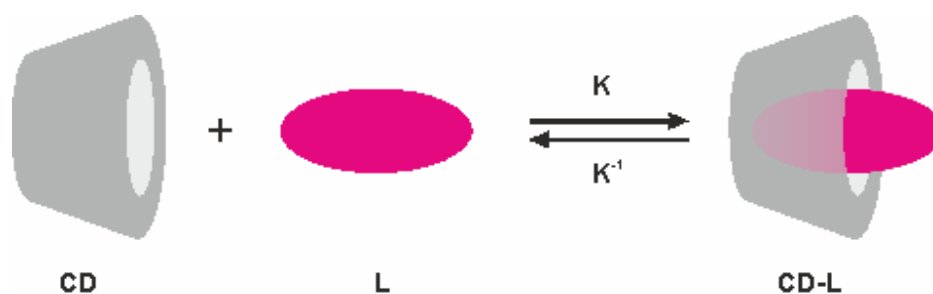
Výroba

Cyklodextriny jsou vyráběny ze škrobu působením enzymu cyklodextrin glykosyltransferasy (CGTasa; ED 2.4.1.19). Škrob z brambor obsahující vyšší procento amylasy (70-75 %) poskytuje vyšší výtěžky.^{71,72,73} CGTasy jsou převážně extracelulární enzymy, které jsou produkovány různými druhy bakterií: *Bacillus macerans*⁷⁴, *Bacillus circulance*⁷⁵, *Bacillus megaterium*⁷⁶, *Klebsiella pneumoniae*⁷⁷, *Bacillus stearothermophilus*⁷⁸, *Bacillus amyloliquefaceins*⁷⁹, *Bacillus lentus*⁸⁰ a *Micrococcus*⁸¹. Existují dva typy výroby cyklodextrinů: proces s rozpouštědlem a bez rozpouštědla.⁸² Proces s využitím rozpouštědla vyžaduje, jak je již z názvu patrné, přítomnost rozpouštědla (např. toluen, ethanol nebo

aceton), které zde vystupuje jako komplexační činidlo, které selektivně „vydobývá“ pouze jeden typ cyklodextrinu ze směsi. Výsledkem procesu bez využití komplexačního rozpouštědla je směs cyklodextrinů, která závisí na použité CGTasy a reakčních podmínkách.⁸² Výrobní proces cyklodextrinů můžeme rozdělit do 4 základních fází: 1) příprava kultury mikroorganismu, který produkuje cyklodextrin glukosyltransferasu; 2) separace a purifikace enzymu z fermentačního media; 3) enzymatická konverze prehydrolyzovaného škrobu na směs cyklodextrinů; 4) separace cyklodextrinů ze směsi, jejich purifikace a krystalizace.⁸²

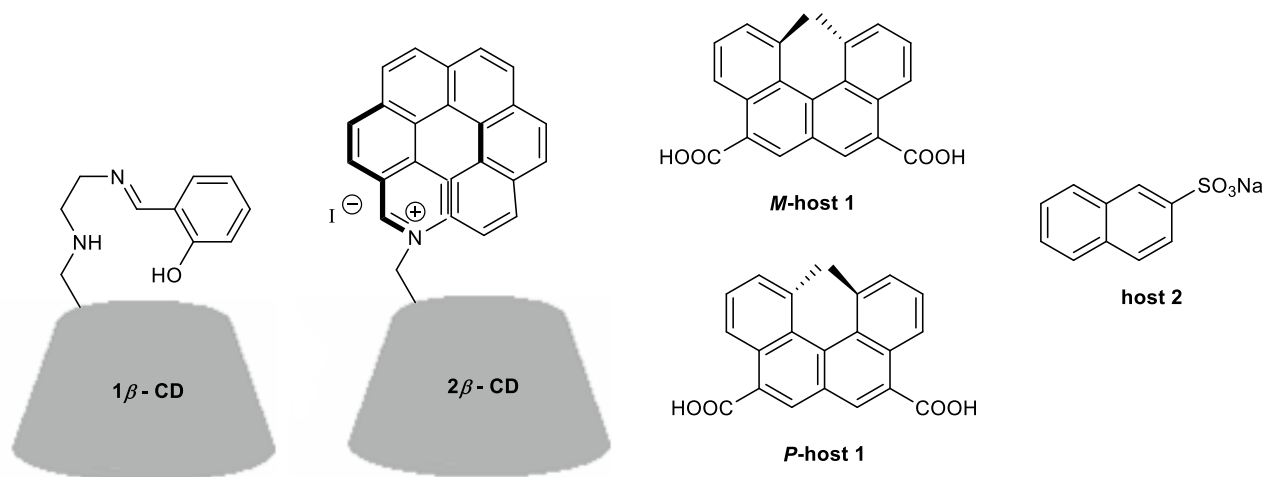
3.3.3 Cyklodextriny – Inkluzní komplex

Nejdůležitější vlastností nativních i modifikovaných cyklodextrinů je tvorba komplexů hostitel-host s celou řadou sloučenin, ať už je host v pevném, kapalném či plynném stavu. Cyklodextrin zde vystupuje jako molekula hostitele (CD mají permanentní vnitřní kavitu). Molekula hosta (L = ligand) musí mít vhodné strukturní vlastnosti, aby se mohla inkludovat do kavity cyklodextrinu (Obrázek 17), případně, aby mohla alespoň interagovat s vnějším povrchem cyklodextrinu.



Obrázek 17 – Tvorba supramolekulárního komplexu mezi cyklodextrinem (CD) a molekulou hosta (L = ligand).

Pevnost komplexu cyklodextrin-host závisí na sterické shodě molekuly hosta s kavitou cyklodextrinu a na interakcích mezi atomy cyklodextrinu a hosta⁴, sílu komplexu můžeme vyjádřit pomocí vazebné konstanty (Kapitola 3.2.1). Příklady vazebných konstant cyklodextrinů s aromatickými substituenty s aromatickými (helicenovými) hosty (Obrázek 18), které mají úzký vztah k tématu této diplomové práce, jsou uvedeny v Tabulce 4.



Obrázek 18 – Struktury modifikovaných cyklodextrinů a hostů uvedených v Tabulce 4.

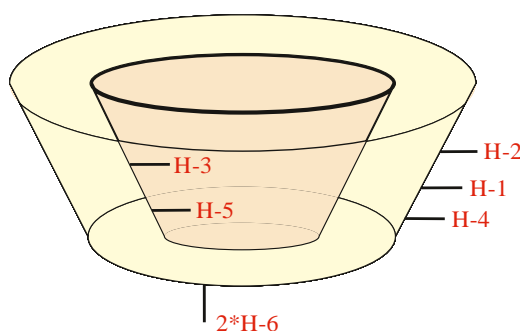
Tabulka 4 – Některé příklady vazebných konstant cyklodextrinů.

Hostitel	Host	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	K [M^{-1}]	Metoda	Citace
β -CD	<i>M</i> -host 1	H ₂ O	25	18700	NMR tit.	83
β -CD	<i>P</i> -host 1	H ₂ O	25	2200	NMR tit.	83
γ -CD	<i>M</i> -host 1	H ₂ O	25	3100	NMR tit.	83
γ -CD	<i>P</i> -host 1	H ₂ O	25	690	NMR tit.	83
1 β -CD	Host 2	H ₂ O	25	1350	cal.	84
2 β (<i>M</i>)-CD	L-Trp	Vodný pufr (pH 7,3)	25	320	fluor. tit.	85
2 β (<i>M</i>)-CD	D-Trp	Vodný pufr (pH 7,3)	25	270	fluor. tit.	85
2 β (<i>P</i>)-CD	L-Trp	Vodný pufr (pH 7,3)	25	360	fluor. tit.	85
2 β (<i>P</i>)-CD	D-Trp	Vodný pufr (pH 7,3)	25	4200	fluor. tit.	85

Vazebná konstanta komplexace *M*-hosta 1 ($18700 M^{-1}$) je mnohem větší než *P*-hosta 1 ($2200 M^{-1}$) s nativním β -cyklodextrinem. γ -Cyklodextrin tvoří méně stabilní komplexy.

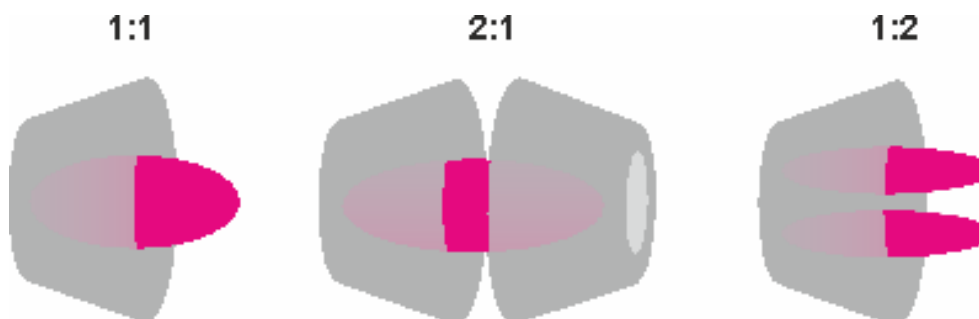
Enantioselektivita β -cyklodextrinu k enantiomerům hosta 1 je dána rozdílem míry penetrace mezi enantiomery 1.⁸³

^1H -NMR spektroskopie nám dává nejpřímější důkaz pro vsunutí molekuly hosta do kavity cyklodextrinu. Vodíkové atomy H-3 a H-5 směřují dovnitř do kavity, takže po vsunutí molekuly hosta jsou tato jádra silně ovlivněna a měli bychom u těchto jader vidět ve spektru výraznější posun, naopak vodíkové atomy H-1, H-2 a H-6 jsou situovány ven z kavity a jsou tedy vsunutím molekuly hosta ovlivněny méně (Obrázek 19).



Obrázek 19 – Vodíkové atomy H-1 až H-6 v cyklodextrinu.

Ve vodném roztoku je lipofilní kavita cyklodextrinu zaplněna polárními molekulami vody, pro které je to energeticky nevýhodné.⁵² Inkluze lipofilní molekuly, vhodné velikosti a tvaru, do kavity by měla celý systém energeticky stabilizovat.⁸⁶ Liu a Guo dospěli k závěru, že van der Waalovy a hydrofobní interakce jsou hlavní síly komplexačního procesu, elektrostatické interakce a vodíkové vazby zase můžou významně ovlivnit tvorbu inkluzního komplexu.⁸⁷ Cyklodextriny tvoří nejčastěji inkluzní komplexy v poměru 1:1, jsou však ale známy i jiné poměry⁸⁸ (Obrázek 20) a dokonce cyklodextriny mohou tvořit řadu jiných supramolekulárních struktur jako např. katenany a rotaxany.^{89,90}



Obrázek 20 – Nejběžnější stechiometrické poměry inkluzních komplexů CD:host.

3.3.4 Cyklodextriny – Příprava modifikovaných cyklodextrinů

Nativní cyklodextriny jsou modifikovány z mnoha důvodů – pro zlepšení rozpustnosti, tvorby silnějších inkluzních komplexů či pro připojení na různé typy povrchů.⁵²

Strategie pro modifikaci záleží na účelu požadovaného cyklodextrinového produktu. Velmi používaná reakce je nukleofilní atak OH-skupin na alkylhalidy, epoxidy, acylové deriváty či isokyanáty za tvorby etherových či esterových vazeb. Štěpení vazby C-OH nukleofilním atakem sloučenin obsahující azidový aniont, halidový aniont, thiolovou skupinu či aminovou skupinu je také velmi běžná metoda v cyklodextrinové chemii. Štěpení C-OH vazby ale vyžaduje aktivaci kyslíkového atomu připojením k elektron-odtahující skupině.⁸⁶

Modifikované cyklodextriny můžeme rozdělit do dvou základních skupin:

- 1) Náhodně modifikované cyklodextriny
- 2) Specificky modifikované cyklodextriny

Náhodně modifikované cyklodextriny

Náhodně substituované cyklodextriny jsou substituovány v různých polohách s různým stupněm substituce a přesná struktura a poměr jednotlivých derivátů ve směsi je neznámý. Přesto náhodně substituované cyklodextriny jsou dostupné od komerčních firem a jejich syntéza je chráněna patenty.^{91,92} Náhodně modifikované deriváty cyklodextrinů jsou obvykle syntetizovány použitím více než jednoho ekvivalentu alkylačního (substitučního) činidla v přítomnosti báze, cílem této přípravy je získat levné deriváty CD s lepší rozpustností nebo lepšími solubilizačními vlastnostmi.

Specificky modifikované cyklodextriny

Mezi specificky substituované deriváty cyklodextrinů řadíme:

- 1) Per(2,3,6-tri-*O*-substituované) cyklodextriny se stejným substituentem na všech polohách primárního (6) i sekundárního okraje (2 a 3)
- 2) Per(6-*O*-substituované) deriváty se stejným substituentem na primárním okraji cyklodextrinu, to znamená, že pouze primární hydroxyly v poloze 6 budou modifikovány
- 3) Per(2,3-di-*O*-substituované) deriváty se stejným substituentem na sekundárním okraji cyklodextrinu, tedy v polohách 2 a 3

- 4) další kombinace persubstitucí (např. per(2-*O*-substituce), per(3-*O*-substituce), per(2,6-di-*O*-substituce), per(3,6-di-*O*-substituce))
- 5) vícenásobně substituované deriváty cyklodextrinů s rozdílnými substituenty v různých polohách
- 6) monosubstituované cyklodextriny s pouze jedním substituentem pro celou molekulu cyklodextrinu

V této diplomové práci se budu zabývat pouze prvními třemi skupinami specificky modifikovaných cyklodextrinů.

Per(2,3,6-tri-*O*-substituované) deriváty cyklodextrinů

Pro každý derivát z této skupiny per(2,3,6-tri-*O*-substituovaných) existuje pouze jeden možný isomer. Syntéza těchto derivátů spočívá především v užití nadbytku alkylačního (substitučního) činidla a báze. Příklady některých per(2,3,6-tri-*O*-substitucí) nativního beta-cyklodextrinu jsou uvedeny v Tabulce 5.

*Tabulka 5 – Příklady některých per(2,3,6-tri-*O*-substitucí) nativního beta-CD.*

Per(2,3,6-tri-*O*-substituované) deriváty

Produkt	Alkylační (substituční) činidlo	Citace
Per(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)- β -CD	methyljodid	93
Per(2,3,6-tri- <i>O</i> -hydroxyethyl)- β -CD	ethylen-karbonát	94
Per[2,3,6-tri- <i>O</i> -(2-hydroxypropyl)]- β -CD	propylen-karbonát	94
Per(2,3,6-tri- <i>O</i> -allyl)- β -CD	allylbromid	95
Per(2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl)- β -CD	acetanhydrid	96
Per(2,3,6-tri- <i>O</i> -benzoyl)- β -CD	benzoylchlorid	97
Per(2,3,6-tri- <i>O</i> -benzyl)- β -CD	benzylchlorid	98

Persubstituované deriváty cyklodextrinů v poloze 6 a v polohách 2,3

Syntéza cyklodextrinů persubstituovaných buď v poloze 6 nebo polohách 2, 3 je založena na rozdílném postupu přípravy z důvodu rozdílné reaktivity hydroxylových skupin. Hydroxylové skupiny v poloze 2 jsou nejvíce kyselé a hydroxylové skupiny v poloze 6 jsou nejvíce bazické.⁹⁹ Velmi běžné při přípravě těchto derivátů je použití chránících skupin. Pro selektivní přípravu persubstituovaných derivátů v polohách 2, 3 se jako chránící skupina v poloze 6 často používá *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS). Tato chránící skupina je stálá v bazickém prostředí, naopak je labilní v kyselém prostředí a vůči fluoridovému iontu.¹⁰⁰ Některé příklady jsou uvedeny v Tabulce 6.

Pro selektivní přípravu persubstituovaných derivátů v poloze 6, se využívá také chránící skupina TBDMS, která díky její objemnosti poměrně selektivně reaguje právě s hydroxyly v poloze 6. Dále se ochrání zbylé hydroxyly v polohách 2, 3 (acetylace, methylace, benzylace), následuje odchránění hydroxylů v poloze 6, čímž získáme volné hydroxyly v požadované poloze. Jiný přístup pro přípravu persubstituovaných derivátů v poloze 6, je selektivní reakce jodu¹⁰¹ či NBS¹⁰² a trifenyfosfinu s cyklodextrinem za tvorby per(6-deoxy-6-halogen)-CD, který může reagovat s různými nukleofily. Některé příklady jsou uvedeny v Tabulce 6.

Tabulka 6 – Některé příklady persubstituovaných derivátů cyklodextrinů v polohách 2, 3 nebo 6.

Persubstituované deriváty v polohách 2, 3

Produkt	Metoda	Citace
heptakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl)- β -CD	A	100, 103
heptakis(2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -CD	A	100, 103
heptakis(2,3-di- <i>O</i> -benzyl)- β -CD	A	100, 103

Persubstituované deriváty v poloze 6

Produkt	Metoda	Citace
heptakis(6- <i>O</i> -methyl)- β -CD	A, B, methylace a poté deprotekcce poloh 2, 3.	100, 103
heptakis(6- <i>O</i> -acetyl)- β -CD	A, B, acetylace, deprotekcce poloh 2, 3.	103
heptakis(6-deoxy-6-azido)- β -CD	C	104
heptakis(6-deoxy-6-thio)- β -CD	C	105
heptakis(6-deoxy-6-alkylamino)- β -CD	C	106
heptakis(6-deoxy-6-kyano)- β -CD	C	107

Metoda A – Použití chránicí skupiny TBDMS v poloze 6.

Metoda B – Použití chránicí skupiny Bn v poloze 2,3.

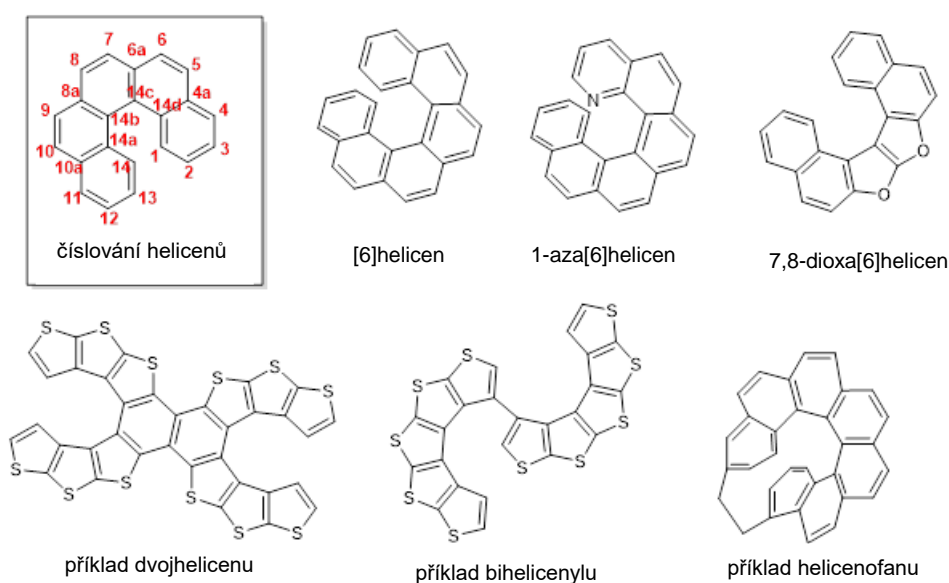
Metoda C – Jako výchozí látka byla použita heptakis(6-deoxy-6-jodo)- β -CD, která reagovala s požadovaným nukleofilem.

3.4 Heliceny – Molekuly hosta

3.4.1 Heliceny – Úvod

Heliceny jsou polycyklické aromatické sloučeniny s nerovinnou šroubovicovou kostrou tvořenou *ortho*-kondenzovanými benzenovými kruhy nebo ostatními aromatickými kruhy.^{108,109} První heliceny byly syntetizovány v roce 1903.¹¹⁰ V 50. letech 20. století byly vydány články o přípravě a oddělení enantiomerů hexahelicenu.^{111,112,113}

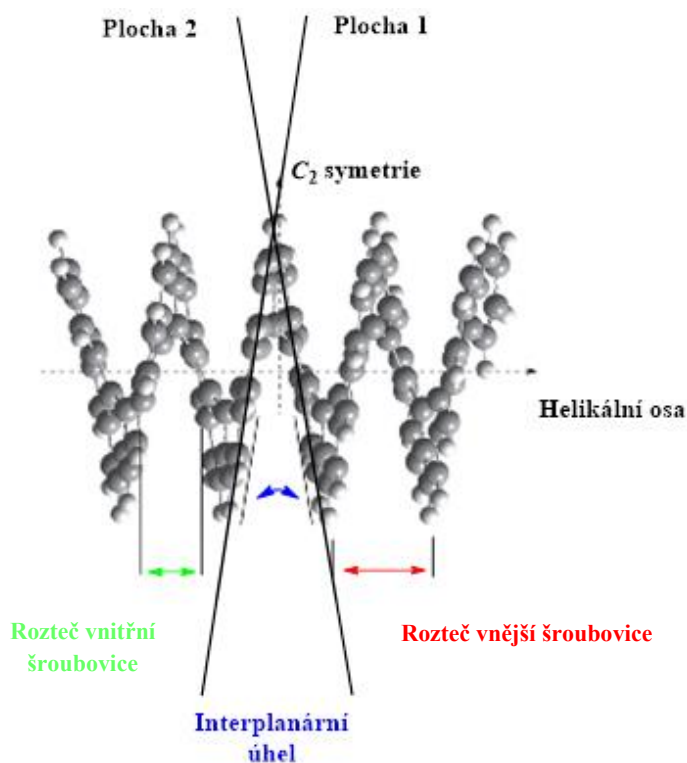
S cílem zjednodušení IUPAC názvosloví, Newman a Lednicher pojmenovali připravený helicen fenantro[3,4-*c*]fenantren jako hexahelicen v roce 1956.¹¹² Je možné taky přidat řeckou předponu nebo použití čísla, *n*, v závorce [*n*] před helicenem, např. právě zmíněný hexahelicen = [6]helicen.^{10,112,114} Předpona nebo číslo nám říká počet aromatických kruhů v helikální kostře. Karboheliceny obsahují ve své helikální šroubovici výhradně benzenové kruhy, zatímco heteroheliceny obsahují minimálně jeden aromatický heterocyklus ve své šroubovici.¹⁰ Mezi heteroaromatické kruhy patří především thiofeny, pyrroly či pyridiny nebo furany. Tyto heteroheliceny se poté označují jako thia[*n*]heliceny, aza[*n*]heliceny nebo oxa[*n*]heliceny., ale v některých případech se mohou označovat jako [*n*]heteroheliceny nebo hetero[*n*]heliceny. Dvojheliceny se skládají ze dvou helikálních šroubovic, které mohou být stejné či rozdílné.^{10,114} Biheliceny obsahují dvě oddělené helicenové struktury spojené jednoduchou vazbou^{10,114} a heliceny, ve kterých jsou dva terminální kruhy spojeny alkylovým řetězcem, se označují jako helicenofany.¹¹⁴ Příklady probíraných helicenů (karboheliceny, heteroheliceny, dvojhelicen, biheliceny, helicenofany) v tomto odstavci jsou uvedeny na Obrázku 21.



Obrázek 21 – Číslování a některé příklady k názvosloví helicenů.

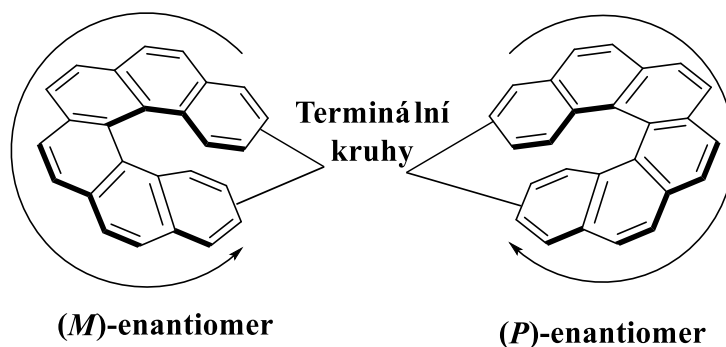
3.4.2 Heliceny – Strukturní vlastnosti

Heliceny jsou stočené do spirálovité (helikální) struktury, aby snížily sterické pnutí mezi dvěma terminálními kruhy, mají C_2 -symetrickou osu, která je kolmá k helikální ose (Obrázek 22). Z důvodu stočení své struktury jsou heliceny chirálními látkami, i když nemají žádný asymetrický uhlík či jiné chirální centrum.¹¹⁵



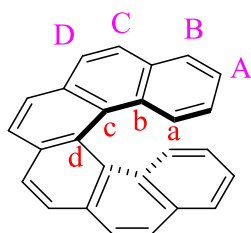
Obrázek 22 – Znázornění helikální struktury helicenu.¹⁰⁵

Helicénová šroubovice může být pravotočivá či levotočivá. Na základě pravidla helicity navrženého Cahnem, Ingoldem a Prelogem v roce 1966, levotočivá šroubovice se označuje jako „mínus“ a M , a pravotočivá šroubovice se označuje jako „plus“ a P (Obrázek 23).¹⁰



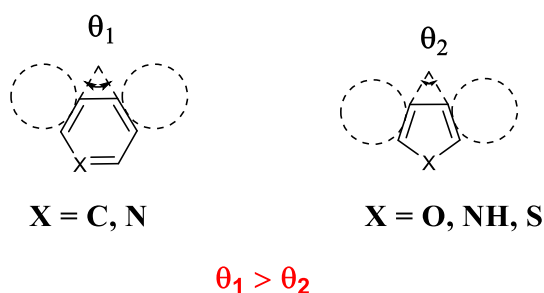
Obrázek 23 – (M)- a (P)-heliceny.

Jak počet *ortho*-spojených aromatických kruhů vzrůstá, helicity se stáčejí kolem své helikální osy za tvorby válcovité struktury s konstantní roztečí. Tuto cylindrickou strukturu si můžeme představit jako pružinu. Rozteč je označení v helicenové chemii pro výšku, která je rovna vzdálenosti mezi dvěma aromatickými kruhy po otočení helicenové spirály o 360° .¹¹⁴ Podle atomového uspořádání (Obrázek 24) helicity mají dvě spirály, jedna spirála je tvořena atomy na vnitřním okraji *a*, *b*, *c*, *d* a druhá je tvořena atomy na vnějším okraji A, B, C, D. Obě tyto spirály mají konstantní rozteč, ale rozteč pro vnější šroubovici je o něco větší¹¹⁴ (Obrázek 22).



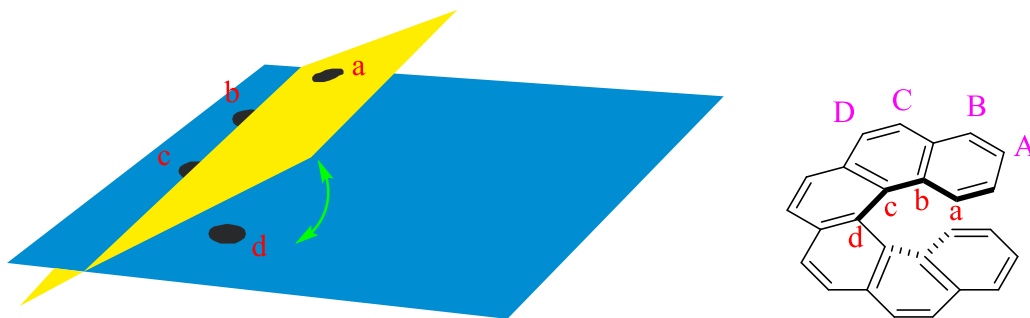
Obrázek 24 – Atomové uspořádání v molekule (*M*)-[6]-heliceu.

Šestičlenné aromatické kruhy (např. benzen, pyridin) mají větší vnitřní úhel θ (okolo 60°) než pětičlenné aromatické kruhy (45° pro thiofen, 32° pro furan a 35° pro pyrrol)¹⁰⁸, z toho vyplývá, že je potřeba více 5-členných kruhů pro kompletní otáčku o 360° u helicenů obsahující pětičlenné kruhy (Obrázek 25). Např. karbo[6]heliceu potřebuje skoro 6 kruhů¹¹⁶, zatímco thia[7]heliceu potřebuje 3 benzenové kruhy a 4 thiofeny.¹⁰⁸



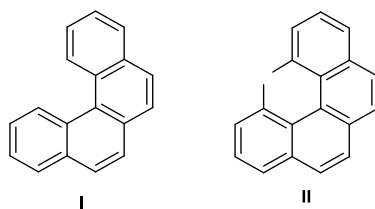
Obrázek 25 – Porovnání vnitřních úhlů θ rozdílných kruhů

Torzní a interplanární (mezirovinné) úhly se používají pro vyjádření rozsahu překroucení helicenové molekuly. Torzní úhel je dihedralní úhel mezi rovinami tvořenými atomy *a*, *b*, *c*, a *b*, *c*, *d* (Obrázek 26). Torzní úhel je velmi ovlivněn objemností skupiny v poloze C(1).



Obrázek 26 – Torzní úhel v helicenech.

Např. [4]heliceny **I-II** (Obrázek 27), helicen **II** (30,91 °) má větší torzní úhel než helicen **I** (20,13 °), protože methylová skupina je mnohem objemnější skupina než atom H, z toho vyplývá, že methylová skupina více „zkroutí“ molekulu a také zvětší interplanární úhel mezi terminálními kruhy (interplanární úhel pro helicen **I** 24,87 °, pro helicen **II** 47,97 °).¹¹⁷



Obrázek 27 – [4]Heliceny **I-II** pro pochopení rozsahu torzního úhlu.

Jako interplanární úhel se v helicenové chemii označuje úhel mezi dvěma plochami, ve kterých se nacházejí dva terminální aromatické kruhy (Obrázek 22). Tento úhel závisí na délce helicenu a také na přítomnosti substituentů. Např. interplanární úhel karbohelicenu stoupá, jak se zvyšuje i počet aromatických kruhů od [4]helicenu (26,7°) k [6]helicenu (58,5°), ale poté už klesá, jak se helicénová struktura prodlužuje dalšími aromatickými kruhy.¹¹⁸ Pokud jsou terminální kruhy spojeny krátkým alkylovým řetězcem (mluvíme tedy o helicenofanu), interplanární úhel má tendenci klesat.¹¹⁹

Z důvodu „zkroutení“ molekuly helicenu, benzenové kruhy v helikálních strukturách mají odlišnou délku vazby. Délka vazby ve vnitřní šroubovici je prodloužena, délka vazby ve vnější šroubovici je naopak zkrácena. Délka jednoduché vazby mezi sp^2 -hybridizovanými uhlíky, $C(sp^2)-C(sp^2)$, je přibližně 1,48 Å; délka dvojná vazby mezi sp^2 -hybridizovanými uhlíky, $C(sp^2)=C(sp^2)$, je přibližně 1,32 Å; zatímco délka vazby v benzenovém kruhu je 1,393 Å.¹²⁰ Podle těchto údajů, délka $C(sp^2)-C(sp^2)$ vazby helicenu ve vnitřní šroubovici (~1,43 Å) má podobnou hodnotu jako délka $C(sp^2)-C(sp^2)$ jednoduché vazby, délka $C(sp^2)-C(sp^2)$ vazby

helicenu ve vnější šroubovici (~1,36 Å) má podobnou hodnotu jako délka C(sp²)=C(sp²) dvojné vazby.^{114,121}

3.4.3 Heliceny – Ostatní vlastnosti

Fyzikální vlastnosti některých helicenu jsou uvedeny v Tabulce 7.

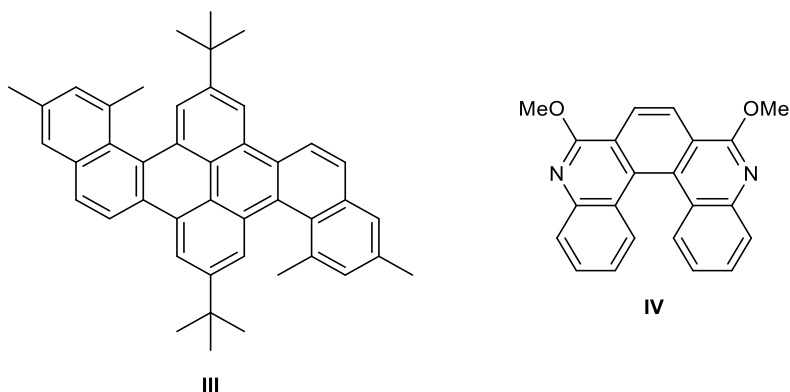
Tabulka 7 – Fyzikální vlastnosti některých helicenu.

[<i>n</i>]helicen	Sumární vzorec	Molekulová hmotnost (g/mol)	Bod tání (°C, racemát)	Barva	λ_{\max} (nm)	Citace
4	C ₁₈ H ₁₂	228,3	68	krémově bílý	372	122
5	C ₂₂ H ₁₄	278,4	177-189	nažloutlý	395	123
6	C ₂₆ H ₁₆	328,4	231-233	světle žlutý	413	112
7	C ₃₀ H ₁₈	378,5	245-255	žlutý	Přibližně 425	124
8	C ₃₄ H ₂₀	428,5	330-331	žlutý	<400	125
9	C ₃₈ H ₂₂	478,6	359-360	žlutý	398	125

Heliceny mají lepší rozpustnost než planární polycyklické aromatické sloučeniny. Používanými rozpouštědly jsou dichlormethan, chloroform, ethylacetát, toluen a chlorbenzen. Rozpustnost může být zlepšena přidáním různých funkčních skupin do molekuly helicenu (např. alkyl či alkoxy skupina).¹²⁶

Heliceny, jako ostatní polycyklické aromatické sloučeniny, jsou označovány jako dobré π -donory a mohou tvořit elektron-donor – elektron-akceptor komplexy s velkým množstvím π -akceptorů.¹¹⁵ Této vlastnosti se používá pro optickou rezoluci helicenu. Např. (*S*)-TAPA tvoří silné interakce s (*M*)-heliceny a (*R*)-TAPA přednostně interaguje s (*P*)-heliceny.^{111,112} Jako další elektron deficitní molekuly byly použity TCNQ¹²⁷, TABA^{128,129}, DNBA, TNB a NIPA¹³⁰.

Face-to-face π - π interakce byly objeveny mezi agregáty helicenů. Hu, Yamato a spolupracovníci připravili dvoj[4]helicen **III** (viz. Obrázek 28) s pyrenem uprostřed. X-ray analýza ukázala, že racemický agregát byl složen z (*P, P*)- a (*M, M*)-enantiomerních agregátů, a každý postranní dimethylnaftalen byl přímo nad pyrenovým jádrem dalšího enantiomeru vzdálen 3.5 Å.¹³¹ Deaen zjistil, že π - π interakce jsou zesíleny přítomností pyridinového kruhu v molekule helicenu (Obrázek 28). Terminální benzenový kruh je poté umístěn nad pyridinem jeho enantiomeru **IV** ve vzdálenosti přibližně 3.2 Å.¹³²



Obrázek 28 – Heliceny připravené Yamatem¹³¹ a Dehaenem¹³².

Ačkoli heliceny se skládají z aromatických kruhů, jejich helikální struktura není až tak rigidní. Helicénová molekula může změnit svoji helicitu strukturální deformací. Racemizace byla vysvětlena pomocí výpočetních studií.^{133,134,135} Některé parametry teplotní racemizace helicenů jsou uvedeny v Tabulce 8.

Tabulka 8 – Experimentální výsledky racemizace některých helicenů.

Položka	Heliceny	E_a (kcal/mol)	T (K)	$t_{1/2}$ (min)	Citace
1	[5]	24,6	293	62,7	136
2	[6]	36,2	300	13,4	137
3	1-Me[6]	43,8	542	231	138
4	1,1'-diMe[6]	44,0	543	444	138
5	2,2'-diMe[6]	39,5	513	222	138
6	[7]	41,7	542	13,4	137
7	[8]	42,4	543	3,1	137
8	[9]	43,5	543	12,3	137
9	thia[6] ^a	22,0	298	13	139

^a3,6,9-trithia[6]helicen

Porovnáním jednotlivých parametrů pro různé heliceny, byla odvozena tři empirická pravidla (Tabulka 8):

- 1) Čím delší je helicen, tím vyšší energetická bariéra (E_a) musí být překonána pro racemizaci (Položka 1-2, a 6-8)
- 2) Substituenty v nejvíce stericky náročných polohách (C(1) a C(1')) mohou velmi zvýšit (E_a) (Položka 1-2 proti 3-4)
- 3) Pokud je přítomen pětičlenný aromatický kruh v helicenu, bariéra pro racemizaci je nižší než u odpovídajícího karbohelicenu (Položka 2 a 9).

Z těchto důvodů je doporučeno uchovávat opticky čisté heliceny při nízkých teplotách.

3.4.4 Heliceny – Jejich optická rezoluce pomocí HPLC

Jak již bylo vysvětleno na konci předchozí podkapitoly, heliceny podléhají velmi snadno racemizaci při vyšších teplotách a v některých případech i při laboratorní teplotě. Z toho důvodu se stále studují efektivní způsoby pro oddělení jednotlivých enantiomerů helicenů. Mezi tyto způsoby patří především:¹¹⁵

- 1) Přímá rezoluce pomocí chirální HPLC
- 2) Rekrystalizace
- 3) Rezoluce pomocí chirální pomocné látky (*chiral auxiliaries*)
- 4) Rezoluce pomocí enzymů

Vzhledem k potenciálnímu využití mnou připravovaných benzoylovaných derivátů cyklodextrinů, které by eventuálně mohly být použity jako chirální stacionární fáze např. u HPLC metody, se budu dále zabývat pouze prvním způsobem optické rezoluce helicenů.

Přímá rezoluce pomocí chirální HPLC

Optická rezoluce helicenů pomocí HPLC byla prvně studována v roce 1976.^{128,129} Tato metoda optické rezoluce byla založena na použití krátké kolony naplněné silikagelem (7 μm) povlečeným opticky aktivními molekulami TAPA či TABA (10-25%) a jako mobilní fáze byla použita směs cyklohexan-DCM, enantiomery [5]- až [14]-helicenů byly rozděleny na základě tvorby elektron-akceptor – elektron-donor komplexů.¹²⁸ Od té doby bylo velké množství chirálních stacionárních fází využito k oddělení enantiomerů různých derivátů helicenů. Enantiomery 2,13-dikyano-[5]helicenu byly rozděleny pomocí kolony s navázaným γ -cyklodextrinem.¹⁵ V dnešní době se k optické rezoluci helicenů používají různé kolony s navázanými chirálními stacionárními fázemi. Mezi nejpoužívanější patří kolony Chiralcel OD, Chiralcel OD-RH, u kterých se jako chirální stacionární fáze používá celuloza-tris-(3,5-dimethylfenylkarbamát) a kolony Chiralpak AD či Chiralpak AD-H, u kterých se jako chirální stacionární fáze používá amylosa-tris-(3,5-dimethylfenylkarbamát).¹¹⁵

4. Výsledky a diskuze

4.1 Příprava per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD

Pro přípravu těchto derivátů byla využita reakce s požadovaným benzoylchloridem v suchém pyridinu za zvýšené teploty⁹⁷ pod argonovou atmosférou (Schéma 1).

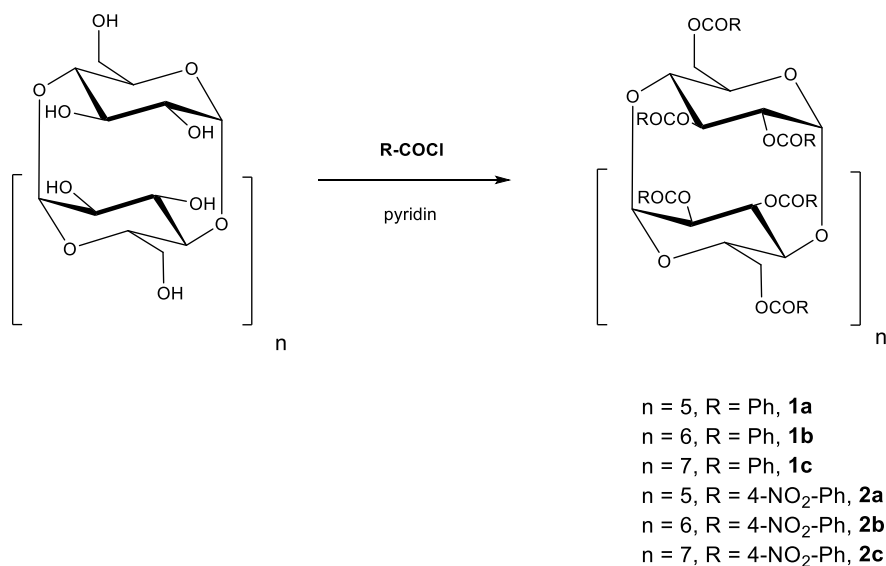


Schéma 1 - Příprava per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD.

Přehled připravených derivátů cyclodextrinů s výtěžky je uveden v Tabulce 9.

Tabulka 9 – Přehled připravených per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) derivátů.

Reakce	Produkt	n	R	Reakční doba (h)	Reakční teplota (°C)	Počet ekv.	Výtěžek (%)
1	-	5	Ph	4,5	50	144	Směs
2	-	5	Ph	18	50	144	Směs
3	1a	5	Ph	72	50	72	71
4	1a	5	Ph	72	50	36	73
5	1b	6	Ph	18	50	168	63
6	1b	6	Ph	22	50	63	53
7	1b	6	Ph	22	50	84	51

8	1b	6	Ph	22	50	42	51
9	1b	6	Ph	18	50	42	75
10	1c	7	Ph	18	50	192	70
11	1c	7	Ph	18	50	48	69
12	2a	5	4-NO ₂ - Ph	96	90	54	82
13	2b	6	4-NO ₂ - Ph	96	90	63	83
14	2c	7	4-NO ₂ - Ph	96	90	72	82

Při použití benzoylchloridu se povedlo zkrátit reakční dobu a snížit počet ekvivalentů oproti publikovaným postupům pro přípravu požadovaných derivátů.^{97,140} Tyto reakce byly sledovány pomocí hmotnostní spektrometrie. V reakcích 1 a 2 byly pozorovány společně s produktem ještě deriváty s jednou a dvěma volnými OH skupinami.

Při použití 4-nitrobenzoylchloridu byla reakční teplota zvýšena kvůli nižší rozpustnosti výchozího chloridu v pyridinu.

Pravděpodobně kvůli sterickému bránění byly pozorovány rozdílné chemické posuny ve ¹³C spektrech u ekvivalentních uhlíků u sloučenin **1c** a **2a-2c**.

Kvůli velmi špatné ionizaci se nepodařilo změřit MS pro produkty **2a-2c**.

4. 2 Příprava per(6-O-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD

Příprava těchto derivátů spočívala v reakci per(6-deoxy-6-jodo) derivátů (**3a-3c**) od všech cyklodextrinů s požadovanými benzoáty¹⁴¹ (**4d**, **4e**, **4g**) v suchém DMSO za zvýšené teploty pod argonovou atmosférou (Schéma 2).

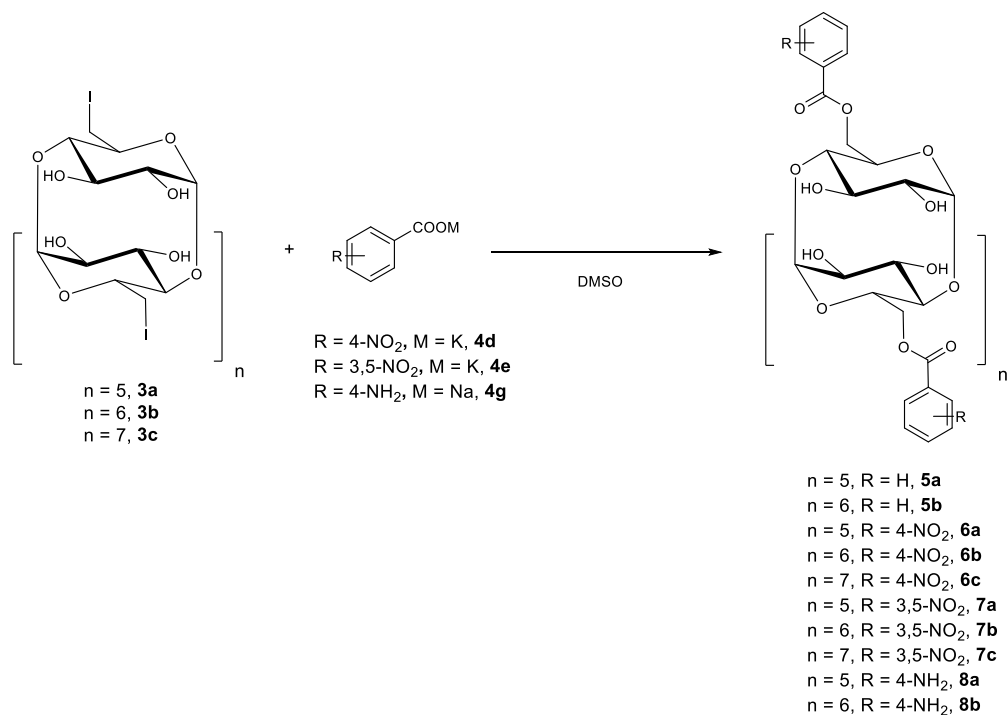


Schéma 2 – Příprava per(6-O-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD.

Deriváty per(6-deoxy-6-jodo) (**3a-3c**) byly připraveny reakcí trifenylofosfinu s jodem¹⁰¹ či N-jodosukcinimidem (NIS)¹⁴² v suchém DMF při 70 °C pod argonovou atmosférou (Schéma 3).

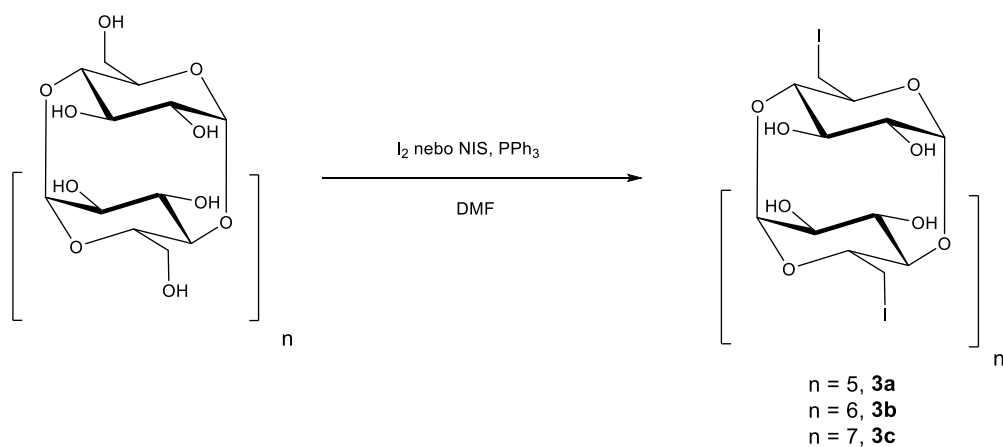


Schéma 3 – Příprava per(6-deoxy-6-jodo) derivátů α -, β - a γ -CD.

Připravené per(6-deoxy-6-jodo) deriváty s výtěžky jsou uvedeny v Tabulce 10.

Tabulka 10 – Přehled připravených per(6-deoxy-6-jodo) derivátů s výtěžky.

Reakce	Produkt	n	Jodační činidlo	Reakční doba (h)	Reakční teplota (°C)	Výtěžek (%)
1	3a	5	NIS	20	90	76
2	3b	6	I ₂	18	70	71
3	-	7	I ₂	18	70	Směs
4	-	7	I ₂	21	70	-
5	3c	7	I ₂	18	70	74

Pro přípravu hexakis(6-deoxy-6-jodo)- α -CD (**3a**) byl použit NIS jako jodační činidlo z toho důvodu, že molekula jodu tvoří stabilní inkluzní komplex s α -CD a je poměrně problematické ho z kavity dostat.

Pro přípravu heptakis(6-deoxy-6-jodo)- β -CD (**3b**) a oktakis(6-deoxy-6-jodo)- γ -CD (**3c**) byl jako jodační činidlo použit jod. V reakci 3 byla izolována směs produktů, ve které byly přítomny oktakis(6-deoxy-6-jodo)- γ -CD a oktakis(6-deoxy-6-jodo)- γ -CD, ve kterém došlo k nukleofilnímu ataku jedné volné 3OH skupiny na uhlík v poloze 6 a došlo k odstoupení jodu a vznikla tak 3,6-anhydro vazba¹⁴³. K této chemické reakci mohlo dojít z důvodu přítomnosti 3M NaOMe (Schéma 4), který se do reakční směsi přidává pro odstranění formiátů, které vznikají rozpadem DMF.

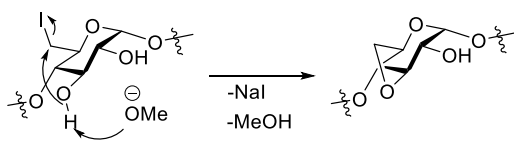


Schéma 4 – Praviděpodobný mechanismus pro tvorbu 3,6-anhydro vazby.

V reakci 4 byl vyzkoušen jako rozpouštědlo DMA, který by se neměl samovolně rozpadat zahříváním jako je tomu v případě DMF. Bohužel v tomto případě byly pozorovány acetyly na volných OH skupinách v polohách 2 a 3.

Při opatrném přikapání 3M NaOMe k reakční směsi v reakci 5 byl požadovaný produkt oktakis(6-deoxy-6-jodo)- γ -CD (**3c**) získán ve výtěžku 74 % bez přítomnosti 3,6-anhydro vazby.

Dále pro selektivní přípravu per(6-*O*-benzoyl) derivátů bylo potřeba připravit požadované benzoáty (**4a-4g**). Ty byly připraveny reakcí karboxylové kyseliny s bází (Schéma 5).

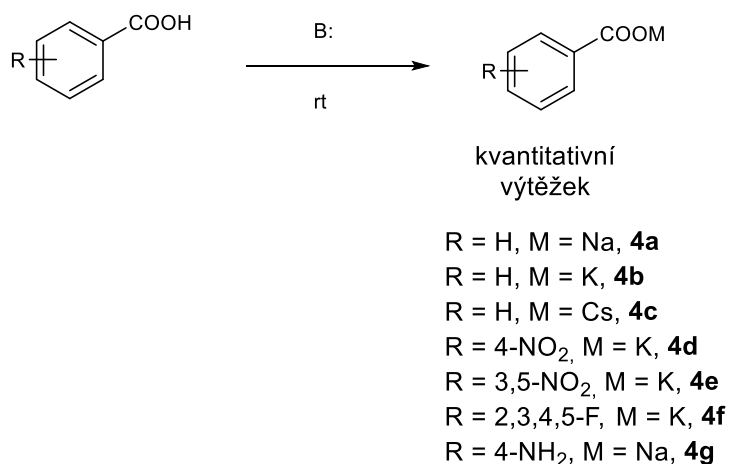


Schéma 5 – Příprava benzoátů.

Přehled připravených benzoátů je uveden v Tabulce 11.

Tabulka 11 – Připravené benzoáty.

Číslo reakce	Produkt	Báze	R	M	Rozpouštědlo
1	4a	NaOH	H	Na	MeOH
2	4b	KOH	H	K	MeOH
3	4c	Cs ₂ CO ₃	H	Cs	MeOH/H ₂ O
4	4d	KOH	4-NO ₂	K	acetone/H ₂ O
5	4e	KOH	3,5-NO ₂	K	acetone/H ₂ O
6	4f	KOH	2,3,4,5-F	K	acetone/H ₂ O
7	4g	NaOH	4-NH ₂	Na	MeOH/H ₂ O

Při přípravě benzoátů se nevyskytly žádné problémy.

Optimalizace přípravy per(6-*O*-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD

Nejprve pro přípravu těchto derivátů byla vyzkoušena reakce nativního cyklodextrinu s benzoylchloridem v určitém poměru ekvivalentů (na α -CD bylo použito 6 ekvivalentů benzoylchloridu) v přítomnosti triethylaminu v suchém DMF¹⁴⁴ (Schéma 6). Tato reakce však poskytovala nedělitelnou směs produktů s méně a více benzojlovanými deriváty.

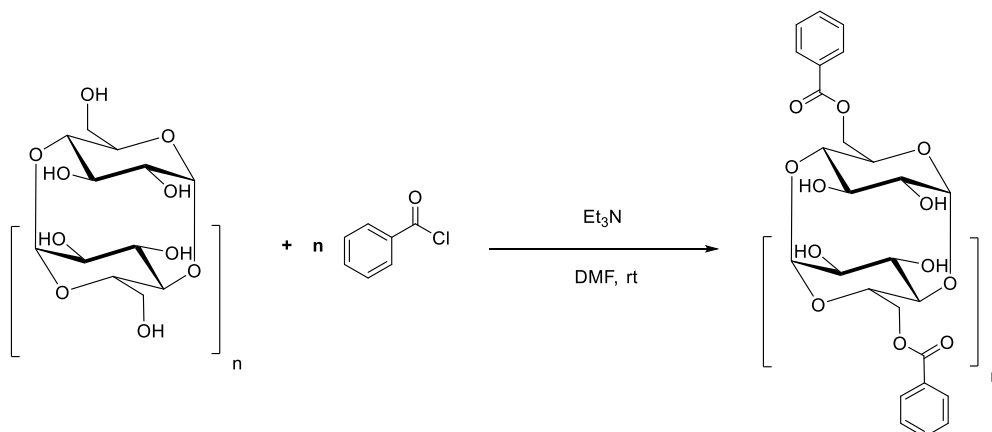


Schéma 6 – Neúspěšná příprava per(6-*O*-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD s benzoylchloridem.

Dále pro přípravu těchto derivátů byla použita reakce per(6-deoxy-6-jodo) derivátů (**3a-3c**) cyklodextrinů s benzoáty (**4a-4c**) (Schéma 7).

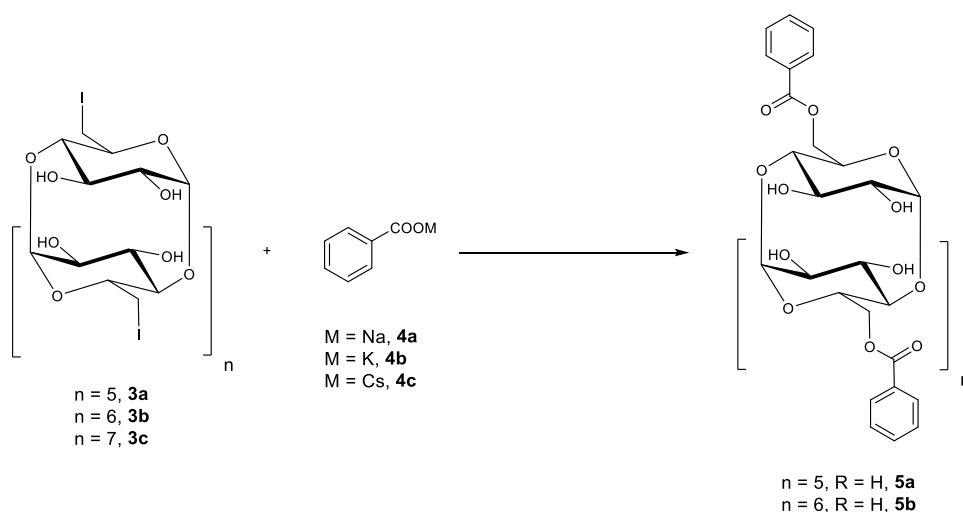


Schéma 7 - Příprava per(6-*O*-benzoyl) derivátů α - a β -CD.

Přehled použitých benzoátů a reakčních podmínek je uveden v Tabulce 12.

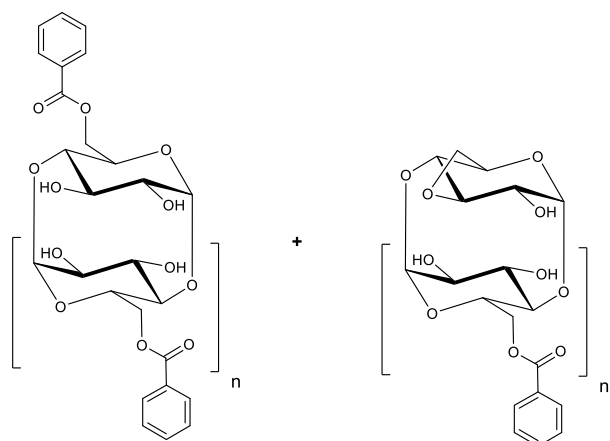
Tabulka 12 – Přehled použitých benzoátů a reakčních podmínek při přípravě per(6-*O*-benzoyl) derivátů CD.

Číslo reakce	Produkt	n	M	Rozpouštědlo	Reakční doba (h)	Reakční teplota (°C)	Aditivum	Výsledek
1	-	6	Na	DMSO	18	100	-	Směs
2	-	6	K	DMSO	18	100	-	Směs
3	-	5	Cs	DMSO	18	100	-	Směs
4	-	5	Cs	DMF	18	80	-	Směs
5	-	6	K	DMSO	7,5	50	-	Směs
6	5a	5	Li	DMSO	36	100	-	69 %
7	5b	6	Li	DMSO	36	100	-	71 %
8	-	7	Li	DMSO	36	100	-	Směs

V případě reakcí 1-4 byl vždy izolován požadovaný produkt společně s produktem bez jedné benzoylové skupiny (Obrázek 29), která se nemohla navázat z toho důvodu, že docházelo k tvorbě 3,6-anhydro vazby (Schéma 4), která vznikala pravděpodobně kvůli slabému bazickému charakteru použitých benzoátů. Tento produkt s 3,6-anhydro vazbou se nepodařilo oddělit od požadovaného produktu sloupcovou chromatografií. Vždy docházelo k tvorbě pouze jedné 3,6-anhydro vazby.

V reakci 5 byly pozorovány v hmotnostním spektru méně zreagované produkty ještě s navázanými jody, ale už vznikala 3,6-anhydro vazba.

Při použití benzoátu lithného (reakce 6-7) 3,6-anhydro vazba nevznikala. V případě použití oktakis(6-deoxy-6-jodo)- γ -CD (**3c**) (reakce 8) 3,6-anhydro vazba vznikala. Reakce byly sledovány pomocí hmotnostní spektrometrie.



Obrázek 29 – Pozorované produkty při reakcích 1-8 znázorněných v Tabulce 12.

Příprava dalších per(6-*O*-benzoyl) derivátů cyklodextrinů s navázanými benzoyly s různými skupinami (jak s elektron-akceptorními, které by mohly interagovat s elektron-bohatými sloučeninami jako jsou heliceny, tak i s elektron-donujícími skupinami, které byly připraveny pro srovnání) (Schéma 2) je shrnuta v Tabulce 13.

Tabulka 13 – Přehled připravených dalších derivátů per(6-*O*-benzoyl) cyklodextrinů.

Číslo reakce	Produkt	n	M	R	Reakční doba (h)	Reakční teplota (°C)	Výtěžek (%)
1	6a	5	K	4-NO ₂	42	100	75
2	6b	6	K	4-NO ₂	42	100	78
3	6c	7	K	4-NO ₂	42	100	77
4	7a	5	K	3,5-NO ₂	84	100	69
5	7b	6	K	3,5-NO ₂	84	100	77
6	7c	7	K	3,5-NO ₂	84	100	71
7	8a	5	Na	4-NH ₂	16	80	70
8	8b	6	Na	4-NH ₂	16	80	71
9	-	7	Na	4-NH ₂	16	80	Směs
10	-	6	K	2,3,4,5-F	84	100	Směs

V reakci 9 při použití oktakis(6-deoxy-6-jodo)- γ -CD (**3c**) a 4-aminobenzoátu sodného (**4g**), 3,6-anhydro vazba vznikala na rozdíl od hexakis(6-deoxy-6-jodo)- α -CD (**3a**) a heptakis(6-deoxy-6-jodo)- β -CD (**3b**) v reakcích 7 a 8.

V reakci 10 byla izolována směs produktů. Při zpracování reakční směsi docházelo k hydrolyze esterové vazby a k odstoupení benzoylové skupiny za vzniku příslušné kyseliny a volné OH skupiny v poloze 6 u CD. Tato hydrolyza může být způsobena tím, že esterová vazba je velmi elektronově chudá, protože F odtahují elektronovou hustotu a napomáhají tak k nukleofilnímu ataku vody.

4.3 Příprava per(2,3-di-O-benzoyl) derivátů α -, β - a γ -CD

Příprava těchto derivátů spočívala celkem ze tří kroků:

- 1) Chránění volných OH skupin v polohách 6
- 2) Benzoylace volných OH skupin v polohách 2 a 3
- 3) Odchránění OH skupin v polohách 6

Pro ochránění v prvním kroku byla vybrána *tert*-butyldimethylsilylová skupina z důvodu toho, že tato skupina kvůli její objemnosti přednostně reaguje s primárními OH skupinami v polohách 6. Pro zavedení této chránicí skupiny jsou popsány dva hlavní postupy. První postup spočívá v reakci nativního cyklodextrinu s TBDMS-Cl v přítomnosti pyridinu¹⁰¹, druhý postup je založen na reakci nativního cyklodextrinu v DMF v přítomnosti TBDMS-Cl a imidazolu¹⁴⁵. Z důvodu toho, že v naší laboratoři měli dobré zkušenosti s druhým postupem, byl vybrán pro ochránění volných OH skupin v polohách 6 tento postup (Schéma 8).

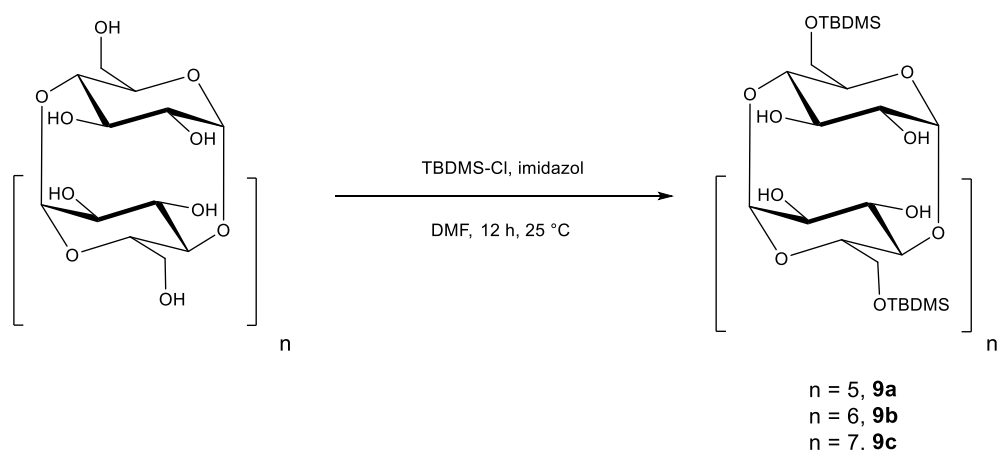


Schéma 8 – Příprava per(6-O-TBDMS) derivátů cyklodextrinů.

Přehled připravených derivátů cyklodextrinů s výtěžky je uveden v Tabulce 14.

Tabulka 14 – Připravené per(6-*O*-TBDMS) deriváty cyklodextrinů.

Číslo reakce	Produkt	n	Výtěžek (%)
1	9a	5	55
2	9b	6	59
3	9c	7	34

Výtěžek pro přípravu oktakis(6-*O*-TBDMS)- γ -CD (**9c**) v reakci 3 byl snížen kvůli problematickému dělení od ostatních produktů reakční směsi.

Dalším krokem byla benzoylace volných OH skupin v polohách 2,3 pomocí příslušného benzoylchloridu v přítomnosti pyridinu za zvýšené teploty¹⁴⁶ (Schéma 9).

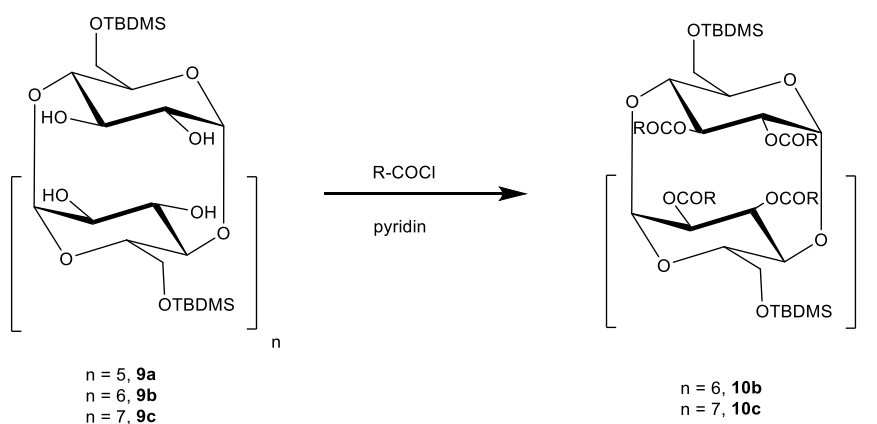


Schéma 9 – Benzoylace volných OH skupin v polohách 2,3.

Přehled připravených derivátů s výtěžky je uveden v Tabulce 15.

Tabulka 15 – Připravené per(2,3-di-*O*-benzoyl) deriváty cyklodextrinů.

Číslo reakce	Produkt	n	R	Reakční doba (dny)	Reakční teplota (°C)	Výsledek
1	-	5	Ph	5	60	Směs
2	-	6	Ph	1	100	Směs
3	10b	6	Ph	3	90	73 %
4	10b	6	Ph	5	60	75 %
5	10c	7	Ph	5	60	71 %
6	-	5	4-NO ₂ -Ph	5	90	Směs
7	-	6	4-NO ₂ -Ph	3	90	Směs

V reakci 1 při přípravě hexakis(6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-benzoyl)- α -CD byla izolována směs méně zreagovaných produktů, nepomohlo ani dát tuto směs do nové reakce s dalšími ekvivalenty benzoylchloridu v pyridinu a zahřívát na požadovanou teplotu požadovanou reakční dobu.

V reakci 2 při přípravě heptakis(6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-benzoyl)- β -CD (**10b**) byla také izolována směs méně zreagovaných produktů, v reakcích 3 a 4 byl prodloužen reakční čas a už byl izolován pouze produkt. Po těchto poznatcích při přípravě oktakis(6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-benzoyl)- γ -CD (**10c**) v reakci 5 se už nevyskytly žádné problémy.

Při použití 4-nitrobenzoylchloridu v reakcích 6-7 bohužel nebyl připraven žádný čistý požadovaný produkt. Bylo pozorováno na ¹H a ¹³C NMR spektrech, že došlo k navázání několika benzoylových skupin, nepomohlo ani dát tuto směs do nové reakce s dalšími ekvivalenty 4-nitrobenzoylchloridu v pyridinu a zahřívát na požadovanou teplotu požadovanou reakční dobu.

Posledním krokem bylo ochránění OH skupin v polohách 6 u připravených derivátů (Schéma 10). V literatuře je popsáno mnoho způsobů pro desilylace, většina z nich je založena na použití fluoridového aniontu.^{100,146,147,148}

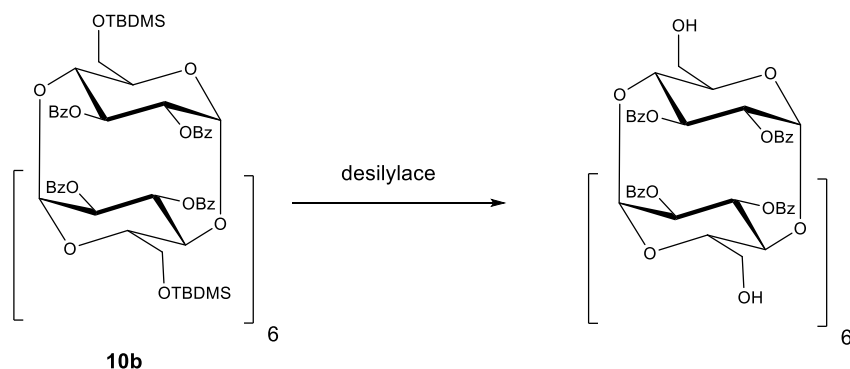


Schéma 10 – Pokusy o desilylaci pro přípravu per(2,3-di-*O*-benzoyl) derivátů cyclodextrinů.

Přehled použitých desilylačních metod je uveden v Tabulce 16.

Tabulka 16 – Použité desilylační metody pro přípravu per(2,3-di-*O*-benzoyl) derivátů cyclodextrinů.

Číslo reakce	Desilylace	Reakční doba (h)	Výsledek	Citace
1	NH ₄ F, reflux v MeOH	18	Směs	147
2	48% borontrifluoriddiethyletherat, reflux v acetonu	18	Směs	100
3	48% boron trifluoriddiethyletherat, laboratorní teplota, CH ₂ Cl ₂	6	Produkt není přítomen	100
4	TBAF, laboratorní teplota, DMF	6	Směs	148
5	HF, laboratorní teplota, CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂	2	Směs	146
6	NBS, 40 °C, DMSO/H ₂ O	18	Směs	149

Při reakcích 1, 2 a 4 docházelo k odštěpení vedle silylů i navázaných benzoylů. Výsledkem byla směs, kterou se nepodařilo oddělit pomocí sloupcové chromatografie.

Při použití 48% borontrifluoriddiethyletheratu v dichlormethanu za laboratorní teploty produkt podle hmotnostní spektrometrie nebyl vůbec přítomen.

Při reakcích 5 a 6 byla výsledkem směs, kterou se nepodařilo oddělit pomocí sloupcové chromatografie.

Nebyla nalezena žádná desilylační metoda, která by poskytovala požadovaný produkt, který by šel dobře oddělit od reakční směsi.

4.4 Příprava per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) derivátů cyklodextrinů s jednou azidovou skupinou

Tyto deriváty mohou být připevněny na stacionární fázi a vystupovat tak jako chirální selektory pro dělení různých chirální reakčních směsí. Příprava těchto derivátů spočívala v přípravě 6^l-*O*-tosyl- β -CD (**11**), který byl připraven reakcí Ts₂O v přítomnosti NaOH ve vodě¹⁵⁰. Ten byl následně přeměněn na 6^l-azido-6^l-deoxy- β -CD (**12**) reakcí NaN₃ v DMF při 80 °C¹⁵¹ a ten byl poté benzoylován příslušným benzoylchloridem v pyridinu za zvýšené teploty⁹⁷ (Schéma 11).

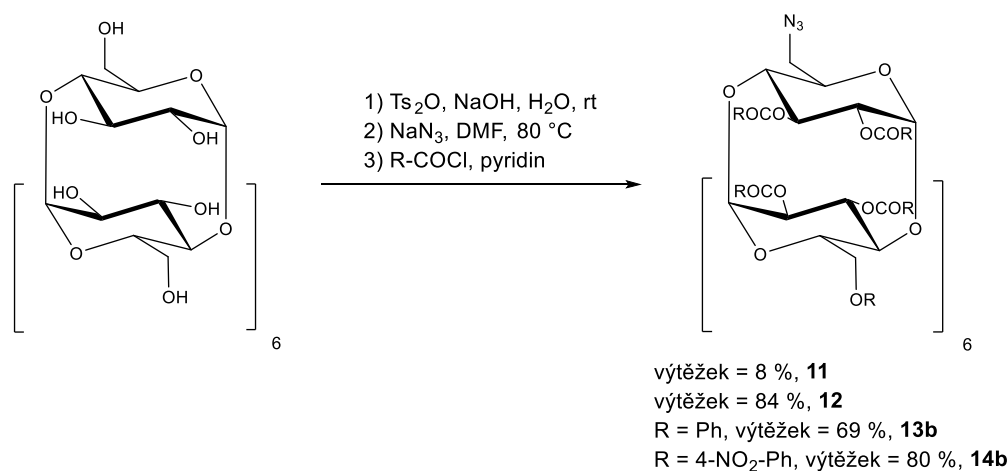


Schéma 11 – Příprava per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) derivátů cyklodextrinů s jednou azidovou skupinou.

Kvůli velmi špatné ionizaci a omezené rozpustnosti se nepodařilo změřit MS pro produkty **14b**.

4.5 Určení vazebných konstant od připravených derivátů cyklodextrinů s racemátem [6]helicenu

Určení vazebných konstant sloučenin cyklodextrinů (**1a-1c**, **2a-2c**, **5a-5b**, **6a-6c**, **7a-7c**, **8a-8b**) s racemátem [6]helicenu (Obrázek 24) v deuterovaném DMSO pomocí NMR titrace bylo provedeno upraveným postupem dle literatury¹⁵². Výpočet vazebných konstant byl proveden pomocí softwarového programu ESTAC.¹⁵³

Jednotlivé navážky CD a racemátu [6]helicenu jsou uvedeny v Tabulce 17.

Tabulka 17 – Použité navážky při stanovování vazebných konstant CD (**6a-6c**, **7a-7c**) s racemátem [6]helicenu.

Produkt	m CD (mg)	m DMSO-d₆ na CD (mg)	m [6]helicenu (mg)	m DMSO-d₆ na racemát [6]helicenu (mg)
6a	13,8	612,7	16,7	607,1
6b	22,6	605,1	13,6	605,1
6c	21,4	611,5	16,4	617,2
7a	10,0	589,7	15,5	608,6
7b	23,2	604,6	12,6	599,9
7c	21,4	616,5	14,4	618,3

Použité chemické posuny po jednotlivých přidavcích rozpuštěného racemátu [6]helicenu v DMSO-d₆ k rozpuštěnému CD (**6a**, **7a**) v DMSO-d₆ pro určení vazebných konstant jsou uvedeny v Tabulce 18.

Tabulka 18 – Použité chemické posuny u produktů **6a** a **7a** pro výpočet vazebných konstant s racemátem [6]helicenu.

Produkt 6a + x μl (celkem) racemátu [6]helicenu	Sledovaný signál H- 3 – chemické posuny (ppm)	Produkt 7a + x μl (celkem) racemátu [6]helicenu	Sledovaný signál H- 5' – chemické posuny (ppm)
0	3.8948	0	8.9728
20	3.8964	20	8.9650
40	3.8969	40	8.9574
80	3.8979	80	8.9470
150	3.9019	150	8.9307
250	3.9040	250	8.9147
350	3.9043	350	8.9037
480	3.9067	480	8.8941

Použité chemické posuny po jednotlivých přidavcích rozpuštěného racemátu [6]helicenu v DMSO-d₆ k rozpuštěnému CD (**6b**, **7b**) v DMSO-d₆ pro určení vazebných konstant jsou uvedeny v Tabulce 19.

Tabulka 19 – Použité chemické posuny u produktů **6b** a **7b** pro výpočet vazebných konstant s racemátem [6]helicenu.

Produkt 6b + x μl (celkem) racemátu [6]helicenu	Sledovaný signál H- 3 – chemické posuny (ppm)	Produkt 7b + x μl (celkem) racemátu [6]helicenu	Sledovaný signál H- 5' – chemické posuny (ppm)
0	3.7353	0	8.9557
20	3.7376	20	8.9515
40	3.7402	40	8.9459
80	3.7442	80	8.9362

150	3.7466	150	8.9216
250	3.7490	250	8.9072
350	3.7522	350	8.9035
480	3.7529	480	8.9024

Použité chemické posuny po jednotlivých přidavcích rozpuštěného racemátu [6]helicenu v DMSO-d₆ k rozpuštěnému CD (**6c**, **7c**) v DMSO-d₆ pro určení vazebných konstant jsou uvedeny v Tabulce 20.

*Tabulka 20 – Použité chemické posuny u produktů **6c** a **7c** pro výpočet vazebných konstant s racemátem [6]helicenu.*

Produkt 6c + x μl (celkem) racemátu [6]helicenu	Sledovaný signál H- 3 – chemické posuny (ppm)	Produkt 7c + x μl (celkem) racemátu [6]helicenu	Sledovaný signál H- 5' – chemické posuny (ppm)
0	3.6975	0	8.9417
20	3.6984	20	8.9230
40	3.7033	40	8.9287
80	3.7077	80	8.9223
150	3.7102	150	8.9027
250	3.7136	250	8.8933
350	3.7152	350	8.8874
480	3.7183	480	8.8798

Pro stanovení vazebných konstant od produktů **6a-6c** a **7a-7c** byl použit pokaždé ten signál vodíku, který byl nejvíce ovlivněný a dával tedy největší chemický posun. Pro produkty **6a-6c** byl nejvíce ovlivněný H-3, pro produkty **7a-7c** byl nejvíce ovlivněný H-5'.

Přehled určených vazebných konstant je zobrazen v Tabulce 21.

Tabulka 21 – Přehled určených vazebných konstant cyklodextrinů (1a-1c, 2a-2c, 5a-5b, 6a-6c, 7a-7c, 8a-8b) s racemátem [6]helicenu.

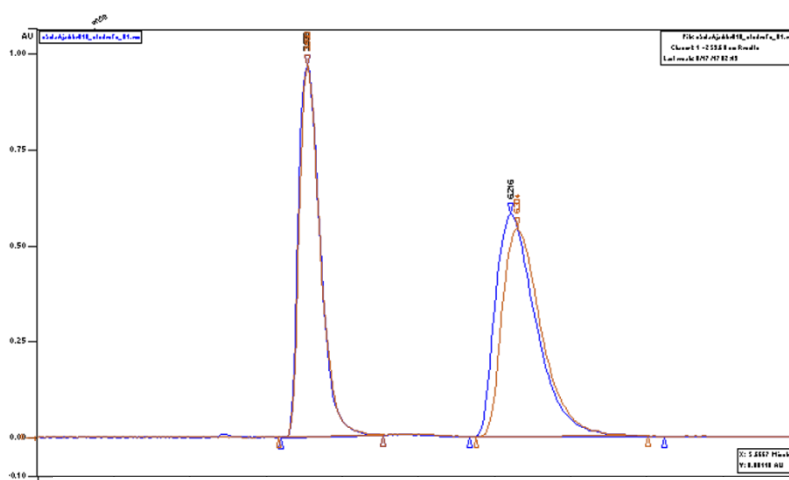
Číslo měření	CD	Vazebná konstanta [M ⁻¹]
1	1a	-
2	1b	-
3	1c	-
4	2a	-
5	2b	-
6	2c	-
7	5a	-
8	5b	-
9	8a	-
10	8b	-
11	6a	8,10 ± 2,9
12	6b	6,94 ± 0,5
13	6c	5,64 ± 2,0
14	7a	6,94 ± 0,5
15	7b	7,90 ± 3,3
16	7c	11,40 ± 3,5

Při měření 1-10 vazebné konstanty nemohly být určeny z důvodu velmi malých chemických posunů. Největší vazebná konstanta byla určena pro oktakis[6-*O*-(3,5-dinitrobenzoyl)]- γ -CD (7c).

Při přidání poslední části rozpuštěného helicenu k rozpuštěnému cyklodextrinovému derivátu byla pozorována tvorba malých nažloutlých krystalů. Po přípravě většího množství krystalů

od racemátu [6]helicenu a derivátu cyklodextrinu **7a** bylo získáno 8,4 mg nažloutlých krystalů. Po vyvolání TLC bylo zjištěno, že nažloutlé krystaly obsahují pouze helicen nikoliv cyklodextrin **7a** (TLC bylo vyvoláno v 50% kyselině sírové, nebyla pozorována charakteristická hnědá skvrna pro cyklodextrinové deriváty po karbonizaci). Po změření optické rotace bylo zjištěno, že nažloutlé krystaly jsou obohaceny o jeden z enantiomerů [6]helicenu, protože optická rotace nebyla rovna nule ($[\alpha]_D^{25} = -46,4^\circ$ (c 12.80, CHCl_3). Z toho vyplývá, že cyklodextrinový derivát **7a** má větší afinitu k jednomu ze dvou enantiomerů hexahelicenu.

Tuto skutečnost potvrdilo i stanovení optické čistoty krystalů pomocí chirálního HPLC (Obrázek 30, srovnání enantiomerně obohacených krystalů (modrá barva) s racemátem [6]helicenu (červená barva)). Stanovení prokázalo, že nejde o výrazně obohacenou enantiomerní směs, což koresponduje s měřením optické rotace. Vzorek je obohacen o (*M*)-hexahelicen (Obrázek 23), který záporně stáčí rovinu polarizovaného světla. Hodnota byla stanovena průměrem ze 4 měření na (-)-5.9 % ee, což nasvědčuje obohacení právě o (*M*)-hexahelicen, někdy uváděný též jako (-)-(*M*)-hexahelicen.



Obrázek 30 – Výsledek stanovení optické čistoty připravených krystalů pomocí chirálního HPLC.

5. Experimentální část

5.1 Obecné poznámky k experimentální části

Chemikálie byly zakoupeny v p.a. čistotě a použity přímo do reakcí. Rozpouštědla do reakcí byla predestilována nebo použita HPLC rozpouštědla. Voda byla použita deionizovaná. Použité speciální chemikálie byly zakoupeny od firmy Aldrich. α -CD byl zakoupen u firmy Hayashibara Co., Ltd, β - a γ -CD byly zkaoupeny od firmy Wako. Benzoát lithný byl zakoupen u firmy Aldrich. Kyselina 2,3,4,5-tetra-fluorbenzoovou a racemát hexahelicenu byly použity z laboratoře pana RNDr. Jaroslava Žádného, Ph.D., z Ústavu chemických procesů. Běžná rozpouštědla a chemikálie byly zakoupeny od firem Lachema a Penta. Pyridin, DMF a DMSO byly sušeny pomocí 3Å molekulových sít.

Průběh jednotlivých reakčních kroků a čistota produktů byly sledovány pomocí silikagelových TLC desek Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (20 x 20 cm). Detekce byla prováděna UV zářením (UV lampa NU – 6 KL; o vlnové délce 254 a 366 nm). Poté byly cyclodextriny detekovány karbonizací ponořením do 50% kyseliny sírové a zahřátím horkovzdušnou pistolí.

Látky byly separovány pomocí sloupcové chromatografie prováděné na silikagelu Kieselgel 60 (40 – 63 μ m). Rozpouštědla použitá pro sloupcovou chromatografii byla vždy přečištěna destilací. Použité mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých látek.

Pro odpaření rozpouštědel z produktů nebo reakčních směsí byla používána rotační vakuová odparka (RVO) Buchi Rotavapor R-200. Produkty a výchozí cyclodextrinové deriváty byly vždy dosušeny pomocí olejové vývěvy Siemens VR15-21 (typ 50Hz) (7 hodin, 100 °C).

Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla měřena na přístrojích Varian UNITY INOVA – 300, Bruker AVANCE III HD 400 a Bruker AVANCE III 600. Na přístroji Varian UNITY – 300 byla měřena vodíková spektra ¹H při 299.95 MHz a uhlíková spektra ¹³C při 75.43 MHz. Na přístroji Bruker AVANCE III HD 400 byla měřena ¹H spektra při 400,13 MHz a ¹³C spektra při 100,61 MHz. Na přístroji Bruker AVANCE III 600 byla měřena vodíková spektra ¹H při 600.17 MHz a uhlíková spektra ¹³C při 150.91 MHz. Připravené látky byly rozpuštěny v chloroformu-d (Armar Chemicals) (CDCl₃), v DMSO-d₆ (Armar Chemicals) nebo v D₂O (Armar Chemicals) pro NMR analýzu. Chemické posuny látek při použití deuterovaného chloroformu pro spektra ¹H byly referencovány na $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3) = 7.26$ ppm a spektra ¹³C na $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 77.00$ ppm. V případě použití deuterovaného DMSO byly chemické posuny látek pro spektra ¹H referencovány na $\delta_{\text{H}}((\text{CD}_3)_2\text{SO}) = 2.50$

ppm a spektra ^{13}C na $\delta_{\text{C}}((\text{CD}_3)_2\text{SO}) = 39.52$ ppm, při použití D_2O byly referencovány chemické posuny $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O}) = 4.79$ ppm. Chemické posuny δ jsou uvedeny v ppm a hodnoty interakčních konstant J v Hz.

Hmotnostní spektrometrie byla měřena na přístroji LCMS 2020 Shimadzu. Vzorek byl měřen v roztoku methanolu.

Infračervená spektroskopie byla měřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metoda využitá pro měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr. Jednotlivé vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v cm^{-1} .

Specifická optická otáčivost byla měřena v DMSO nebo v CHCl_3 na polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolf research, Flanders, New Jersey). Je uvedena v jednotkách $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$.

Hodnota ee byla stanovena na HPLC chromatogramu (Varian ProStar 230 SDA + ProStar 330 PDA detektor (200-400 nm)). HPLC analýza byla provedena na koloně Kromasil Cellucoat (Akzo Nobel) (250×4.6 nm, $10 \mu\text{m}$), jako mobilní fáze byla použita směs *n*-heptan/2-propanol (99,65/0,35) s rychlostí průtoku 2 ml/min. Píky odpovídajících (+)- a (-)-hexahelicenů byly přiřazeny podle UV spekter dostupných standardů (+)-(*P*)- a (-)-(*M*)-hexahelicenů.

Ve výpisech ^1H a ^{13}C NMR spekter byly použity desetinné tečky z důvodu lepší přehlednosti vypsáných spekter.

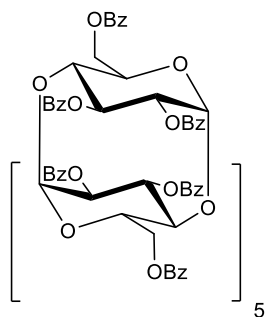
5.2 Připravené látky a pracovní postupy

Obecný postup pro přípravu per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) derivátů (OP1)

Sloučeniny **1a-1c** byly připraveny upraveným postupem dle literatury⁹⁷. Cyklodextrin byl rozpuštěn v suchém pyridinu (24 ml pyridinu na 1 mmol CD) a poté byl přidán za chlazení (voda + led) benzoylchlorid (4 ekv. na jednu OH skupinu CD). Poté byla reakční směs zahřívána na $50 \text{ }^\circ\text{C}$ na požadovanou dobu. Pak byla reakční směs zahuštěna na RVO (na poloviční objem) a za chlazení (voda + led) k reakční směsi byl přikapán MeOH (0,4 ml MeOH na 1 mmol benzoylchloridu). Reakční směs po přidání MeOH byla odpařena, znovu naředěna MeOH (0,8 ml MeOH na 1 mmol benzoylchloridu) a poté byl produkt vysrážen přidáním vody (10 ml vody na 1 mmol CD). Vysrážený produkt byl přefiltrován a promyt

MeOH. Bílý precipitát byl poté, pokud to bylo potřeba, rekrystalizován v EtOH (50 ml). Reakce byly sledovány pomocí MS.

Hexakis(2,3,6-tri-*O*-benzoyl)- α -cyklodextrin (**1a**)

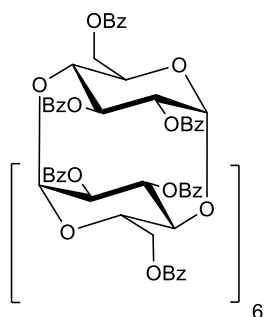


Sloučenina **1a** byla připravena obecným postupem OP1 zahříváním po dobu 3 dnů. Bylo získáno 1,857 g (73 %) bílého prášku. $R_f = 0,80$ (benzen/ethanol 4/1). $^1\text{H NMR}$ odpovídá údajům v literatuře⁹⁷.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.29$ (t, 6H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5$ Hz), 4.85 (dd, 6H, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, $J_{5,6a} = 4$ Hz, $J_{5,6b} < 2$ Hz), 4.90 (dd, 6H, $J_{gem} = -12.8$ Hz, $J_{5,6a} = 4$ Hz), 5.00 (dd, 6H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, $J_{2,3} = 10.4$ Hz), 5.09 (d, 6H, $J_{5,6b} < 2$ Hz, $J_{gem} = -12.8$ Hz), 5.57 (d, 6H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz) 6.81 (t, 12H, $J_{o,m} = J_{m,p} = 8$ Hz), 6.86 (t, 12H, $J_{o,m} = J_{m,p} = 8$ Hz), 7.10 (d, 6H, $J_{m,p} = 8$ Hz), 7.12 (d, 6H, $J_{m,p} = 8$ Hz), 7.33 (d, 12H, $J_{o,m} = 8$ Hz), 7.39 (d, 12H, $J_{o,m} = 8$ Hz), 7.49 (t, 12H, $J_{o,m} = J_{m,p} = 8$ Hz), 7.55 (d, 6H, $J_{m,p} = 8$ Hz), 8.18 (d, 12H, $J_{o,m} = 8$ Hz).

MS (MALDI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{162}\text{H}_{132}\text{O}_{48}$ $[\text{M}+\text{Na}^+] = 2867,8$, nalezeno 2868,3.

Heptakis(2,3,6-tri-*O*-benzoyl)- β -cyklodextrin (**1b**)

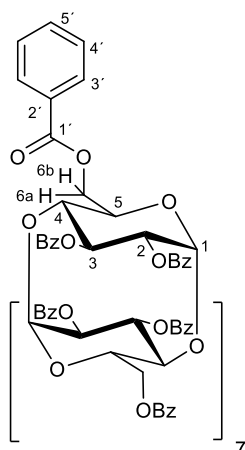


Sloučenina **1b** byla připravena obecným postupem OP1 zahříváním po dobu 18 h. Bylo získáno 2,334 g (75 %) bílého prášku. $R_f = 0,80$ (benzen/ethanol 4/1). $^1\text{H NMR}$ odpovídá údajům v literatuře¹⁴⁰.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.17$ (s, 7H), 4.70-5.10 (m, 28H), 5.62 (s, 7H) 6.02 (s, 7H), 6.98 (m, 28H), 7.24 (m, 14H), 7.50 (m, 49H), 8.23 (s, 14H).

MS (MALDI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{189}\text{H}_{154}\text{O}_{56}$ $[\text{M}+\text{K}^+] = 3357,9$, nalezeno 3358,3.

Oktakis(2,3,6-tri-*O*-benzoyl)- γ -cyklodextrin (**1c**)



Sloučenina **1c** byla připravena obecným postupem OP1 zahříváním po dobu 18 h. Bylo získáno 2,460 g (69 %) bílého prášku. $R_f = 0,80$ (benzen/ethanol 4/1).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.22$ (t, $J = 9.1$ Hz, 8H, H-4), 4.70 – 4.62 (m, 8H, H-5), 4.76 (d, $J = 12.3$ Hz, 8H, H-6a), 4.94 (s, 8H, H-6b), 5.08 (dd, $J = 10.1, 3.9$ Hz, 8H, H-2), 5.65 (d, $J = 4.1$ Hz, 8H, H-1), 5.96 (t, $J = 9.5$ Hz, 8H, H-3), 7.01 - 7.06 (m, H-4', 32H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, H-5', 8H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, H-5', 8H), 7.49 (s, H-4', 16H), 7.60 (s, H-3', 32H), 7.64 (s, H-5', 8H), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, H-3', 16H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.16$ (C-6), 70.19 (C-2), 71.64 (C-3, C-5), 97.11 (C-1), $2 \times 127.78, 2 \times 127.97, 2 \times 128.54$ (C-4'), 129.52 (C-2'), $2 \times 129.73, 2 \times 129.80, 2 \times 129.88$ (C-3'), 132.36, 132.72, 133.13 (C-5'), 164.54, 165.71, 165.95 (C-1'). (C-4) nemohl být určen, bohužel tento signál byl schován v signálu rozpouštědla.

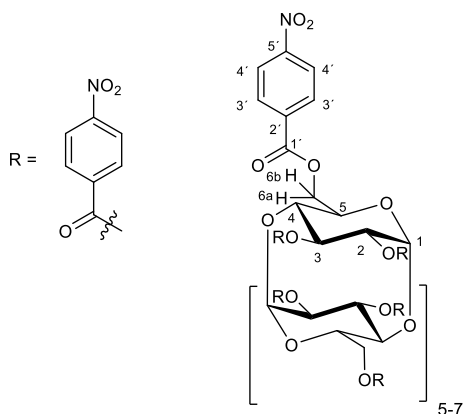
MS (MALDI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{216}\text{H}_{176}\text{O}_{64}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] = 3816,04, nalezeno 3816,25.

IČ (KBr): $\nu = 3422, 3061, 1739$ cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +52.0^\circ$ (c 0,98, DMSO).

Obecný postup pro přípravu per[2,3,6-tri-*O*-(4-nitrobenzoyl)] derivátů (OP2)

Sloučeniny **2a-2c** byly připraveny upraveným postupem dle literatury⁹⁷. Vysušený cyklodextrin byl rozpuštěn v suchém pyridinu (24 ml pyridinu na 1 mmol CD) a poté byl přidán za chlazení (voda + led) 4-nitrobenzoylchlorid (4 ekv. na jednu OH skupinu CD). Poté byla reakční směs zahřívána na 90 °C po dobu 4 dnů. Pak byla reakční směs zahuštěna na RVO (na poloviční objem) a za chlazení (voda + led) k reakční směsi byl přikapán MeOH (0,4 ml MeOH na 1 mmol 4-nitrobenzoylchloridu). Po přidání požadovaného MeOH se vysrážel produkt. Vysrážený produkt byl přefiltrován a promyt MeOH a benzenem. Nažloutlý precipitát byl poté rekrystalizován v MeOH (50 ml).



Obrázek 31 – Číslování látek **2a-2c** ve ^1H a ^{13}C spektrech.

Hexakis[2,3,6-tri-*O*-(4-nitrobenzoyl)]- α -cyklodextrin (**2a**)

Sloučenina **2a** byla připravena obecným postupem OP2. Bylo získáno 727,9 mg (82 %) nažloutlého prášku. $R_f = 0,65$ (aceton/hexan 1/1).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.70$ (t, $J = 9.2$ Hz, 6H, H-4), 4.81 (d, $J = 9.8$ Hz, 6H, H-5), 4.92 (d, $J = 11.7$ Hz, 6H, H-6a), 4.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 6H, H-6b), 5.12 – 5.22 (m, 6H, H-3), 5.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H, H-1), 6.11 (t, $J = 9.5$ Hz, 6H, H-2), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, , H-4', 12H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, H-4', 12H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, H-3', 12H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, H-3', 12H), 8.32 – 8.36 (m, H-3', H-4', 24H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 64.05$ (C-6), 69.70 (C-5), 72.12 (C-2), 72.80 (C-3), 77.42 (C-4), 97.53 (C-1); 2×122.97 , 2×123.09 , 2×123.76 (C-3'), 2×130.10 , 2×130.56 , 2×130.99 (C-4'), 132.66, 133.56, 134.43 (C-2'), 2×149.74 , 150.34 (C-5'), 163.61, 163.77, 164.10 (C-1').

MS – nemohlo být určeno kvůli velmi omezené rozpustnosti a špatné ionizaci.

IČ (KBr): $\nu = 3114, 1951, 1736 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_D^{25} = +60.2^\circ$ (c 1,41, DMSO).

Heptakis[2,3,6-tri-*O*-(4-nitrobenzoyl)]- β -cyklodextrin (**2b**)

Sloučenina **2b** byla připravena obecným postupem OP2. Bylo získáno 493,9 mg (83 %) nažloutlého prášku. $R_f = 0,65$ (aceton/hexan 1/1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.61 – 4.71 (m, 14H, H-4, H-5), 4.77 (d, *J* = 11.8 Hz, 7H, H-6a), 5.00 (d, *J* = 12.1 Hz, 7H, H-6b), 5.26 (dd, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 7H, H-3), 5.76 (d, *J* = 3.7 Hz, 7H, H-1), 5.86 (t, *J* = 9.1 Hz, 7H, H-2), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, H-4', 14H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, H-4', 14H), 7.81 (dd, *J* = 12.0, 8.5 Hz, H-3', 28H), 8.26 (s, H-3', H-4', 28H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 63.75 (C-6), 69.62 (C-5), 72.39 (C-2), 72.45 (C-3), 76.57 (C-4), 97.24 (C-1); 4×123.09, 2×123.65 (C-3'), 2×130.27, 2×130.60, 2×130.94 (C-4'), 132.97, 133.61, 134.32 (C-2'), 2×149.90, 150.31 (C-5'), 163.62, 163.71, 164.02 (C-1').

MS – nemohlo být určeno kvůli velmi omezené rozpustnosti a špatné ionizaci.

IČ (KBr): ν = 3111, 1951, 1736 cm⁻¹.

[α]_D²⁵ = +39.8° (c 1,27, DMSO).

Oktakis[2,3,6-*O*-(4-nitrobenzoyl)]-γ-cyklodextrin (2c)

Sloučenina **2c** byla připravena obecným postupem OP2. Bylo získáno 563,5 mg (82 %) nažloutlého prášku. *R_f* = 0,65 (aceton/hexan 1/1).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.51 – 4.80 (m, 24H, H-4, H-5, H-6a), 4.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 8H, H-6b), 5.28 (d, *J* = 10.2 Hz, 8H, H-2), 5.68 – 5.84 (m, 16H, H-1, H-3), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, H-4', 16H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, H-4', 16H), 7.82 – 7.88 (m, H-3', 32H), 8.19 (s, H-3', H-4', 32H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ = 63.59 (C-6), 69.52 (C-5), 71.98 (C-2), 72.21 (C-3), 76.05 (C-4), 97.04 (C-1); 4×123.15, 2×123.56 (C-3'), 2×130.29, 2×130.50, 2×130.86 (C-4'), 132.92, 133.54, 134.26 (C-2'), 149.92, 149.98, 150.21 (C-5'), 2×163.51, 163.88 (C-1').

MS – nemohlo být určeno kvůli velmi omezené rozpustnosti a špatné ionizaci.

IČ (KBr): ν = 3108, 1733 cm⁻¹.

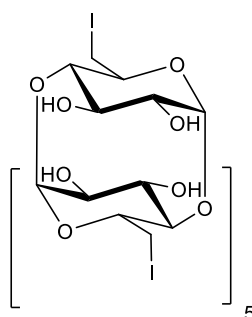
[α]_D²⁵ = +56.2° (c 0,91, DMSO).

Obecný postup pro přípravu per(6-deoxy-6-jodo) derivátů (OP3)

Sloučeniny **3b-3c** byly připraveny upraveným postupem dle literatury¹⁰¹. Trifenylfosfin (2,14 ekv. na 1 volnou OH skupinu CD) byl rozpuštěn v suchém DMF (1,05 ml na 1 mmol PPh₃). K tomuto roztoku byl opatrně přidán jod (2,24 ekv. na 1 volnou OH

skupinu) během 10 minut, přičemž při přidávání se tmavě hnědá reakční směs zahřívala přibližně na 50 °C. Poté k reakční směsi byl přidán suchý CD. Reakční směs byla poté zahřívána na 70 °C po dobu 18 h pod argonovou atmosférou. Pak byla reakční směs zahuštěna na olejové vývěvě a za chlazení (voda + led) velmi pomalu přidán 3M NaOMe (2,5 ml na 1 mmol PPh₃). Po přidání celého množství 3M NaOMe reakční směs byla ponechána za chlazení (voda + led) míchat cca 30 minut. Poté reakční směs byla vylita na MeOH (5 ml MeOH na 1 mmol PPh₃). Vzniklý precipitát byl přefiltrován a promyt MeOH. Nažloutlý precipitát byl poté přečišťován kapalinovou extrakcí v MeOH za refluxu, dokud se MeOH obarvoval do oranžova. Reakce byly sledovány pomocí MS.

Hexakis(6-deoxy-6-jodo)- α -CD (3a)



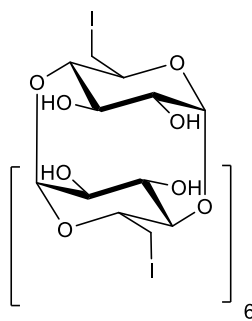
Sloučenina **3a** byla připravena zkombinovaným postupem dle literatury^{101,142}. Vysušený α -CD byl rozpuštěn v suchém DMF (2,2 ml DMF na 1 mmol PPh₃). K takto rozpuštěnému cyklodextrinu byl poté přidán při rt a za míchání NIS (3 ekv. na 1 volnou OH skupinu CD) a PPh₃ (3 ekv. na 1 volnou OH skupinu cyklodextrinu). Oranžovo-hnědá reakční směs byla poté zahřívána pod argonovou atmosférou na 90 °C po dobu 20 hodin. Poté zpracování reakční směsi je totožné se zpracováním v OP3.

Bylo získáno 6,546 g (76 %) nahnědlého prášku. ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁵⁴.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.20 – 3.52 (18H), 3.52 – 3.72 (12H), 3.80 (6H), 4.95 (6H), 5.74 (6H), 5.88 (6H).

MS (ESI) m/z vypočteno pro C₃₆H₅₄I₆O₂₄ [M+Na⁺] = 1654,7, nalezeno 1654,5.

Heptakis(6-deoxy-6-jodo)- β -CD (3b)

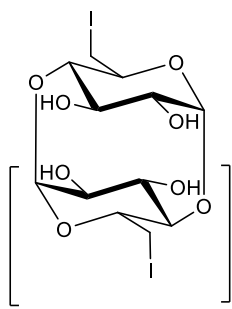


Sloučenina **3b** byla připravena obecným postupem OP3. Bylo získáno 1,393 g (71 %) nažloutlého prášku. ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁰¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.28 (t, *J* = 9 Hz, 7H), 3.34 – 3.48 (m, 14H), 3.54 – 3.68 (m, 14H), 3.80 (bd, *J* = 9 Hz, 7H), 4.99 (d, *J* = 3 Hz, 7H), 5.94 (d, *J* = 2 Hz, 7H), 6.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H).

MS (ESI) m/z vypočteno pro C₄₂H₆₃I₇O₂₈ [M+Na⁺] = 1926,7, nalezeno 1926,3.

Oktakis(6-deoxy-6-jodo)- γ -CD (3c)



Sloučenina **3c** byla připravena obecným postupem OP3. Bylo získáno 730,9 mg (73 %) nažloutlého prášku. ^{13}C NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁵⁵.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.25 - 3.48$ (m, 24H, H-4, H-5, H-6b), $3.50 - 3.71$ (m, 16H, H-2, H-3), $3.75 - 3.89$ (m, 8H, H-6a), 5.02 (d, $J = 3.7$ Hz, 8H, H-1), 5.98 (br s, 16H, 2-OH, 3-OH).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.3, 71.2, 71.8, 72.4, 85.3, 102.0$.

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{48}\text{H}_{72}\text{I}_8\text{O}_{32}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] = 2198,6, nalezeno 2197,9.

Benzoan sodný (4a)



Sloučenina **4a** byla připravena upraveným postupem dle literatury¹⁵⁶. Kyselina benzoová (1 ekv.) byla rozpuštěna v MeOH (2,4 ml MeOH na 1 mmol kys. benzoové), hydroxid sodný (1 ekv.) byl rozpuštěn v MeOH (0,9 ml MeOH na 1 mmol hydroxidu sodného). Oba roztoky byly smíchány při rt. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při rt. Poté byla odpařena na RVO a dosušena na olejové vývěvě. Bylo získáno 9,846 g (kvant. výtěžek) bílého prášku. ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁵⁷.

^1H NMR (300 MHz, D_2O): $\delta = 7.43 - 7.59$ (m, 3H), $7.85 - 7.92$ (m, 2H).

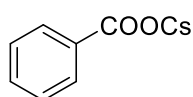
Benzoan draselný (4b)



Sloučenina **4b** byla připravena upraveným postupem dle literatury¹⁵⁸. Kyselina benzoová (1 ekv.) byla rozpuštěna v MeOH (2,4 ml MeOH na 1 mmol kys. benzoové), hydroxid draselný (1 ekv.) byl rozpuštěn v MeOH (0,9 ml MeOH na 1 mmol hydroxidu draselného). Oba roztoky byly smíchány při rt. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při rt. Poté byla odpařena na RVO a dosušena na olejové vývěvě. Bylo získáno 10,561 g (kvant. výtěžek) bílého prášku. ^1H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁵⁷.

^1H NMR (300 MHz, D_2O): $\delta = 7.44 - 7.60$ (m, 3H), $7.87 - 7.93$ (m, 2H).

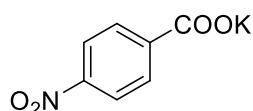
Benzoan cesný (4c)



Sloučenina **4c** byla připravena upraveným postupem dle literatury¹⁵⁹. Kyselina benzoová (2 ekv.) byla rozpuštěna v MeOH (1,5 ml MeOH na 1 mmol kys. benzoové), uhličitan cesný (1 ekv.) byl rozpuštěn ve vodě (0,6 ml vody na 1 mmol uhličitanu cesného). Oba roztoky byly smíchány při rt. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při rt. Poté byla odpařena na RVO a dosušena na olejové vývěvě. Bylo získáno 16,838 g (kvant. výtěžek) bílého prášku. ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁵⁷.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): $\delta = 7.39 - 7.59$ (m, 3H), $7.81 - 7.96$ (m, 2H).

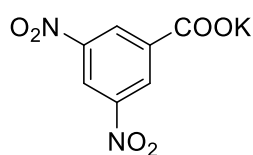
4-Nitrobenzoan draselný (4d)



Sloučenina **4d** byla připravena upraveným způsobem dle literatury¹⁶⁰. Kyselina 4-nitrobenzoová (1 ekv.) byla rozpuštěna v acetonu (5,6 ml acetonu na 1 mmol kys. 4-nitrobenzoové), hydroxid draselný (1 ekv.) byl rozpuštěn v vodě (0,7 ml vody na 1 mmol hydroxidu draselného). Oba roztoky byly smíchány při rt. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při rt. Poté byla odpařena na RVO a dosušena na olejové vývěvě. Bylo získáno 18,198 g (kvant. výtěžek) nažloutlého prášku. ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁶⁰.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): $\delta = 7.94 - 8.02$ (m, 2H), $8.22 - 8.30$ (m, 2H).

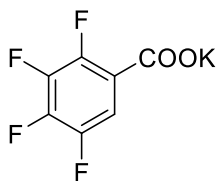
3,5-Dinitrobenzoan draselný (4e)



Sloučenina **4e** byla připravena upraveným způsobem dle literatury¹⁶¹. Kyselina 3,5-dinitrobenzoová (1 ekv.) byla rozpuštěna v acetonu (7,6 ml acetonu na 1 mmol kys. 3,5-dinitrobenzoové), hydroxid draselný (1 ekv.) byl rozpuštěn ve vodě (0,7 ml vody na 1 mmol hydroxidu draselného). Oba roztoky byly smíchány při rt. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při rt. Poté byla odpařena na RVO a dosušena na olejové vývěvě. Bylo získáno 6,606 g (kvant. výtěžek) nahnědlého prášku. ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁶².

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8.82$ (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H)

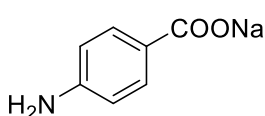
2,3,4,5-Tetrafluorbenzoan draselný (4f)



Sloučenina **4f** byla připravena upraveným způsobem dle literatury¹⁶¹. Kyselina 2,3,4,5-tetrafluorbenzoová (1 ekv.) byla rozpuštěna v acetonu (7,6 ml acetonu na 1 mmol kys. 2,3,4,5-tetrafluorbenzoové), hydroxid draselný (1 ekv.) byl rozpuštěn ve vodě (0,7 ml vody na 1 mmol hydroxidu draselného). Oba roztoky byly smíchány při rt. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při rt. Poté byla odpařena na RVO a dosušena na olejové vývěvě. Bylo získáno 8,289 g (kvant. výtěžek) bílého prášku.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.41 – 7.53 (m, 1H)

4-Aminobenzoan sodný (4g)



Sloučenina **4g** byla připravena upraveným postupem dle literatury¹⁵⁶. Kyselina 4-aminobenzoová (1 ekv.) byla rozpuštěna v MeOH (1,8 ml MeOH na 1 mmol kys. 4-aminobenzoové), hydroxid sodný (1 ekv.) byl rozpuštěn ve vodě (0,6 ml vody na 1 mmol hydroxidu sodného). Oba roztoky byly smíchány při rt. Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při rt. Poté byla odpařena na RVO a dosušena na olejové vývěvě. Bylo získáno 12,957 g (kvant. výtěžek) nahnědlého prášku. ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁶³.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ = 6.75 – 6.87 (m, 2H), 7.69 – 7.81 (m, 2H).

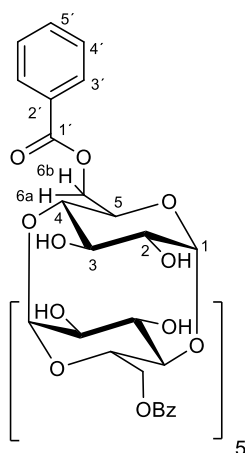
Obecný postup pro přípravu per(6-O-benzoyl) derivátů (OP4)

Sloučeniny **5a-5b**, **6a-6c**, **7a-7c** a **8a-8b** byly připraveny upraveným postupem dle literatury¹⁴¹. Per(6-deoxy-6-jodo) derivát (**3a-3c**) byl rozpuštěn v suchém DMSO, při rt byl přisypán příslušný benzoát (**4a-4e**, **4f**) a reakční směs byla zahřívána na požadovanou teplotu na požadovanou dobu pod argonovou atmosférou. Po uplynutí požadované doby reakční směs byla zahuštěna na olejové vývěvě (na cca 1/3 svého původního objemu) a produkt byl vysrážen přidáním vody (1 ml vody na 0,1 mmol CD). Precipitát byl poté promyt vodou a pokud bylo potřeba, produkt byl rekrystalizován v MeOH (50 ml). Reakce byly sledovány pomocí MS.

Obecný postup pro přípravu per(6-*O*-benzoyl) derivátů CD (OP4a)

Příslušný per(6-deoxy-6-jodo) derivát (**3a-3c**) byl rozpuštěn v suchém DMSO, při rt byl přisypán benzoát lithný (2 ekv. na jeden jod v CD) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 18 h. Poté byla reakční směs zahuštěna oddestilováním DMSO na olejové vývěvě a produkt byl vysrážen přidáním vody (1 ml vody na 0,1 mmol CD). Precipitát byl poté promyt vodou.

Hexakis(6-*O*-benzoyl)- α -CD (**5a**)



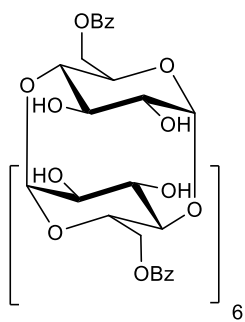
Sloučenina **5a** byla připravena obecným postupem OP4a. Bylo získáno 172,8 mg (69 %) našedivělého prášku. $R_f = 0,67$ (acetonitril/voda 5/2). ^{13}C NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁴⁴.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.41$ (ddd, $J = 10.0, 6.1, 3.2$ Hz, 6H, H-2), 3.61 (t, $J = 9.2$ Hz, 6H, H-4), 3.90 (td, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 6H, H-3), 4.03 – 4.12 (m, 6H, H-5), 4.33 (dd, $J = 12.2, 4.8$ Hz, 6H, H-6a), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 6H, H-6b), 4.91 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H, H-1), 5.57 (d, $J = 2.8$ Hz, 6H, 3-OH), 5.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2-OH), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 12H, H-4'), 7.52 – 7.59 (m, 6H, H-5'), 7.84 – 7.91 (m, 12H, H-3').

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 63.52$ (C-6), 69.42 (C-5), 71.68 (C-2), 72.99 (C-3), 82.34 (C-4), 102.12 (C-1); 2×128.58 (C-4'), 2×129.09 (C-3'), 129.22 (C-2'), 133.30 (C-5'), 165.26 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{78}\text{H}_{84}\text{O}_{36}$ $[\text{M}+\text{Li}^+] = 1603,5$, nalezeno 1603,4.

Heptakis(6-*O*-benzoyl)- β -CD (**5b**)



Sloučenina **5b** byla připravena obecným postupem OP4a. Bylo získáno 220,1 mg (71 %) našedivělého prášku. $R_f = 0,67$ (acetonitril/voda 5/2).

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.43$ (ddd, $J = 10.1, 6.8, 3.4$ Hz, 7H, H-2), 3.57 (t, $J = 9.3$ Hz, 7H, H-4), 3.73 (dt, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 7H, H-3), 3.98 – 4.07 (m, 7H, H-5), 4.32 (dd, $J = 12.3, 4.8$ Hz, 7H, H-6a), 4.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 7H, H-6b), 4.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 7H, H-1), 5.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 7H, 3-OH), 5.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 7H, 2-OH), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 14H, H-4'), 7.53 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 7H, H-5'), 7.84 – 7.92 (m, 14H, H-3').

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ = 63.55 (C-6), 69.25 (C-5), 72.09 (C-2), 72.89 (C-3), 82.06 (C-4), 102.47 (C-1); 2×128.57 (C-4'), 2×129.17 (C-3'), 129.31 (C-2'), 133.23 (C-5'), 165.35 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{91}\text{H}_{98}\text{O}_{42}$ $[\text{M}+\text{Li}^+] = 1869,6$, nalezeno 1869,5.

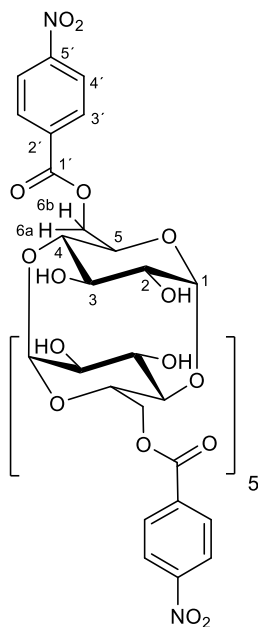
ĪČ (KBr): $\nu = 3384, 2929, 1721 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +118.8^\circ$ (c 1,85, DMSO).

Obecný postup pro přípravu per[6-O-(4-nitrobenzoyl)] derivátů CD (OP4b)

Príslušný per(6-deoxy-6-jodo) derivát (**3a-3c**) byl rozpuštěn v suchém DMSO, při rt byl přisypán 4-nitrobenzoát draselný (3 ekv. na jeden jod v CD) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 42 h. Poté byla reakční směs zahuštěna (na poloviční objem) oddestilováním DMSO na olejové vývěvě a produkt byl vysrážen přidáním vody (1 ml vody na 0,1 mmol CD). Precipitát byl poté promyt vodou. Produkt byl rekrystalizován v MeOH (50 ml).

Hexakis[6-O-(4-nitrobenzoyl)]- α -CD (6a**)**



Sloučenina **6a** byla připravena obecným postupem OP4b. Bylo získáno 630,9 mg (75 %) nažloutlého prášku. $R_f = 0,71$ (acetonitril/voda 5/2).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.43 (ddd, $J = 10.1, 6.9, 3.2$ Hz, 6H, H-2), 3.64 (t, $J = 9.1$ Hz, 6H, H-4), 3.84 – 3.96 (m, 6H, H-3), 4.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 6H, H-5), 4.32 – 4.46 (m, 6H, H-6a), 4.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 6H, H-6b), 4.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H, H-1), 5.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 6H, 3-OH), 5.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2-OH), 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 12H, H-3'), 8.08 – 8.25 (m, 12H, H-4').

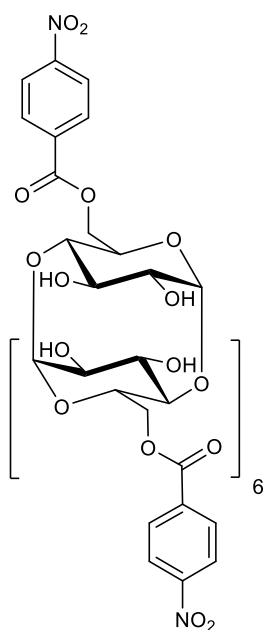
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 64.45 (C-6), 69.26 (C-5), 71.66 (C-2), 73.08 (C-3), 82.36 (C-4), 102.03 (C-1); 2×123.67 (C-4'), 2×130.51 (C-3'), 134.45 (C-5'), 150.11 (C-2'), 163.86 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{78}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_{48}$ $[\text{M}+\text{K}^+] = 1905,4$, nalezeno 1905,8.

ĪČ (KBr): $\nu = 3494, 2929, 1724 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +75.3^\circ$ (c 1,95, DMSO).

Heptakis[6-O-(4-nitrobenzoyl)]- β -CD (6b)



Sloučenina **6b** byla připravena obecným postupem OP4b. Bylo získáno 662,6 mg (78 %) nažloutlého prášku. $R_f = 0,71$ (acetonitril/voda 5/2).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.37 - 3.49$ (m, 7H, H-2), 3.58 (t, $J = 9.3$ Hz, 7H, H-4), 3.65 – 3.80 (m, 7H, H-3), 4.10 (q, $J = 5.1$ Hz, 7H, H-5), 4.36 (dd, $J = 12.4, 5.5$ Hz, 7H, H-6a), 4.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 7H, H-6b), 4.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 7H, H-1), 5.89 (s, 7H, 3-OH), 6.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 7H, 2-OH), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 14H, H-3'), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 14H, H-4').

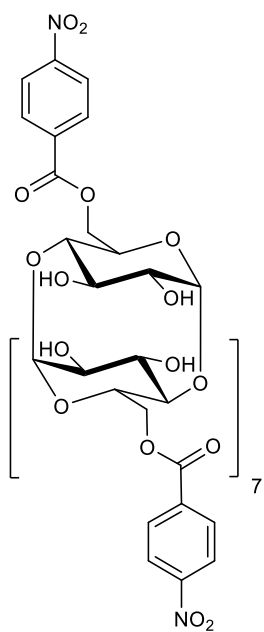
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 64.28$ (C-6), 69.13 (C-5), 72.00 (C-2), 72.88 (C-3), 82.03 (C-4), 102.27 (C-1); 2×123.55 (C-4'), 2×130.45 (C-3'), 134.39 (C-5'), 149.96 (C-2'), 163.73 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{91}\text{H}_{91}\text{N}_7\text{O}_{56}$ $[\text{M}+\text{Na}^+] = 2200,4$, nalezeno 2200,8.

IČ (KBr): $\nu = 3348, 2929, 1730 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_D^{25} = +87.9^\circ$ (c 2,09, DMSO).

Oktakis[6-O-(4-nitrobenzoyl)]- γ -CD (6c)



Sloučenina **6c** byla připravena obecným postupem OP4b. Bylo získáno 630,6 mg (77 %) nažloutlého prášku. $R_f = 0,71$ (acetonitril/voda 5/2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.38 - 3.53$ (m, 8H, H-2), 3.56 (t, $J = 9.3$ Hz, 8H, H-4), 3.71 (dt, $J = 10.5, 5.2$ Hz, 8H, H-3), 4.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 8H, H-5), 4.34 (dd, $J = 12.1, 5.5$ Hz, 8H, H-6a), 4.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 8H, H-6b), 4.98 (d, $J = 3.9$ Hz, 8H, H-1), 6.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 8H, 3-OH), 6.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 8H, 2-OH), 7.96 – 7.91 (m, 16H, H-3'), 8.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 16H, H-4').

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 64.72$ (C-6), 69.27 (C-5), 72.28 (C-2), 72.65 (C-3), 82.01 (C-4), 102.47 (C-1); 2×123.47 (C-4'), 2×130.42 (C-3'), 134.34 (C-5'), 149.84 (C-2'), 163.65 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{104}\text{H}_{104}\text{N}_8\text{O}_{64}$ $[\text{M}+\text{K}^+] = 2527,5$, nalezeno 2527,2.

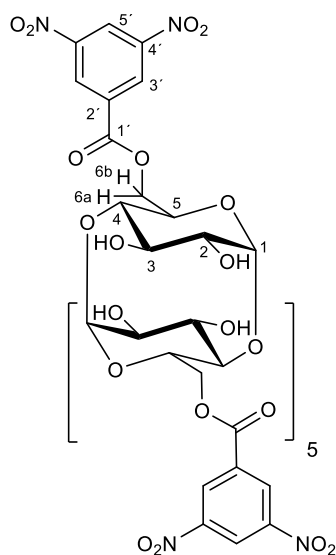
IČ (KBr): $\nu = 3324, 2911, 1727 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +60.3^\circ$ (c 1,46, DMSO).

Obecný postup pro přípravu per[6-O-(3,5-dinitrobenzoyl)] derivátů CD (OP4c)

Příslušný per(6-deoxy-6-jodo) derivát (**3a-3c**) byl rozpuštěn v suchém DMSO, při rt byl přisypán 3,5-nitrobenzoát draselný (4 ekv. na jeden jod v CD) a reakční směs byla zahřívána na 100°C po dobu 84 h. Poté byla reakční směs zahuštěna oddestilováním DMSO na olejové vývěvě a produkt byl vysrážen přidáním vody (1 ml vody na 0,1 mmol CD). Precipitát byl poté promyt vodou. Produkt byl rekrystalizován v MeOH.

Hexakis[6-O-(3,5-dinitrobenzoyl)]- α -CD (7a**)**



Sloučenina **7a** byla připravena obecným postupem OP4c. Bylo získáno 302,2 mg (69 %) hnědého prášku. $R_f = 0,74$ (acetonitril/voda 5/2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.37 - 3.49$ (m, 6H, H-2), 3.70 (t, $J = 9.1$ Hz, 6H, H-4), 3.85 – 3.97 (m, 6H, H-3), 4.29 (dt, $J = 12.2, 3.2$ Hz, 6H, H-5), 4.56 (d, $J = 4.9$ Hz, 12H, H-6a,H-6b), 5.06 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H, H-1), 5.62 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H, 3-OH), 5.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2-OH), 8.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 12H, H-3'), 8.97 (t, $J = 2.1$ Hz, 6H, H-5').

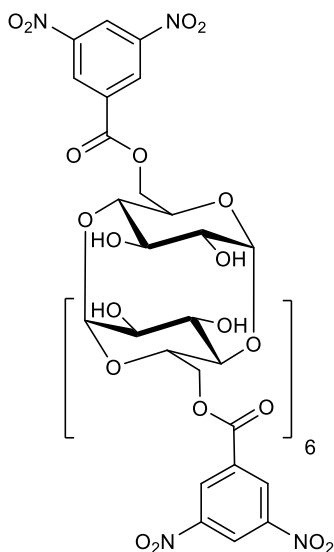
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 64.86$ (C-6), 69.07 (C-5), 71.72 (C-2), 73.10 (C-3), 82.11 (C-4), 101.95 (C-1); 122.64 (C-5'), 2×128.85 (C-3'), 132.02 (C-2'), 2×148.36 (C-4'), 162.32 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{78}\text{H}_{72}\text{N}_{12}\text{O}_{60}$ $[\text{M}+\text{Na}^+] = 2159,3$, nalezeno 2159,9.

IČ (KBr): $\nu = 3446, 3100, 2923, 1867, 1739 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.5^\circ$ (c 1,73, DMSO).

Heptakis[6-*O*-(3,5-dinitrobenzoyl)]- β -CD (7b)



Sloučenina **7b** byla připravena obecným postupem OP4c. Bylo získáno 432,6 mg (77 %) hnědého prášku. $R_f = 0,74$ (acetonitril/voda 5/2).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.37 - 3.50$ (m, 7H, H-2), 3.64 (t, $J = 9.4$ Hz, 7H, H-4), 3.74 (t, $J = 9.4$ Hz, 7H, H-3), 4.05 – 4.15 (m, 7H, H-5), 4.46 (dd, $J = 12.7, 4.7$ Hz, 7H, H-6a), 4.61 (d, $J = 11.9$ Hz, 7H, H-6b), 5.04 (d, $J = 3.6$ Hz, 7H, H-1), 5.88 (s, 7H, 3-OH), 6.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 7H, 2-OH), 8.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 14H, H-3'), 8.87 – 9.08 (m, 7H, H-5').

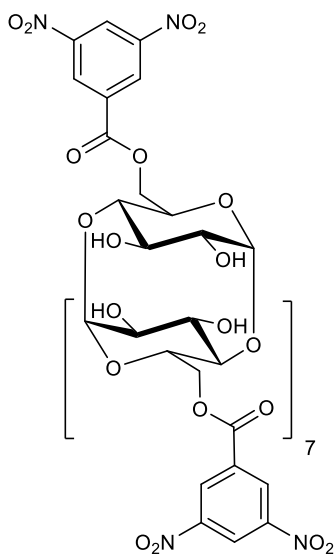
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 64.72$ (C-6), 69.14 (C-5), 72.01 (C-2), 72.93 (C-3), 81.78 (C-4), 102.23 (C-1); 122.55 (C-5'), 2 \times 128.88 (C-3'), 131.95 (C-2'), 2 \times 148.21 (C-4'), 162.13 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{91}\text{H}_{84}\text{N}_{14}\text{O}_{70}$ [$\text{M}+\text{K}^+$] = 2531,3, nalezeno 2530,8.

IČ (KBr): $\nu = 3387, 3100, 2914, 1736$ cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +105.3^\circ$ (c 1,88, DMSO).

Oktakis[6-*O*-(3,5-dinitrobenzoyl)]- γ -CD (7c)



Sloučenina **7c** byla připravena obecným postupem OP4c. Bylo získáno 193,0 mg (71 %) hnědého prášku. $R_f = 0,74$ (acetonitril/voda 5/2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.44$ (s, 8H, H-2), 3.62 (t, $J = 9.4$ Hz, 8H, H-4), 3.69 (t, $J = 9.4$ Hz, 8H, H-3), 4.08 (m, 8H, H-5), 4.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 8H, H-6a), 4.60 (d, $J = 11.7$ Hz, 8H, H-6b), 5.04 (s, 8H, H-1), 6.00 (s, 8H, 3-OH), 6.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 8H, 2-OH), 8.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 16H, H-3'), 8.94 (t, $J = 2.3$ Hz, 8H, H-5').

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 64.69$ (C-6), 69.27 (C-5), 72.25 (C-2), 72.80 (C-3), 81.63 (C-4), 102.30 (C-1); 122.46 (C-5'), 2 \times 128.34 (C-3'), 132.02 (C-2'), 2 \times 148.20 (C-4'), 162.01 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $C_{104}H_{96}N_{16}O_{80}$ $[M+K^+] = 2887,4$, nalezeno 2888,3.

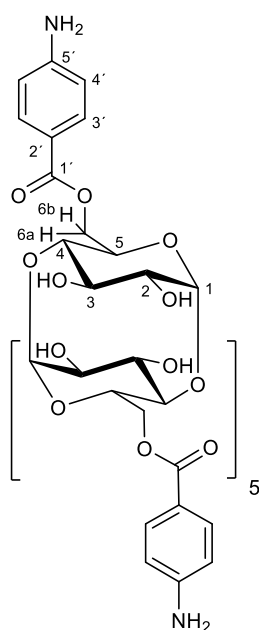
IČ (KBr): $\nu = 3416, 3097, 2932, 1739 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_D^{25} = +18.0^\circ$ (c 1,56, DMSO).

Obecný postup pro přípravu per[6-*O*-(4-aminobenzoyl)] derivátů CD (OP4d)

Příslušný per(6-deoxy-6-jodo) derivát (**3a-3c**) byl rozpuštěn v suchém DMSO, při rt byl přisypán 4-aminobenzoát sodný (1,5 ekv. na jeden jod v CD) a reakční směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 16 h. Poté byla reakční směs zahuštěna oddestilováním DMSO na olejové vývěvě a produkt byl vysrážen přidáním vody (1 ml vody na 0,1 mmol CD). Precipitát byl poté promyt vodou.

Hexakis[6-*O*-(4-aminobenzoyl)]- α -CD (8a**)**



Sloučenina **8a** byla připravena obecným postupem OP4d. Bylo získáno 239,6 mg (71 %) nahnědlého prášku. $R_f = 0,68$ (acetonitril/voda 5/2).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.35 - 3.42$ (m, 6H, H-2), 3.54 – 3.62 (m, 6H, H-4), 3.86 (t, $J = 9.6$ Hz, 6H, H-3), 3.94 – 4.02 (m, 6H, H-5), 4.24 (s, 6H, H-6a), 4.47 (s, 6H, H-6b), 4.82 (s, 6H, H-1), 5.45 – 5.67 (m, 12H, 2-OH, 3-OH), 5.92 (s, 12H, NH_2), 6.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 12H, H-4'), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 12H, H-3').

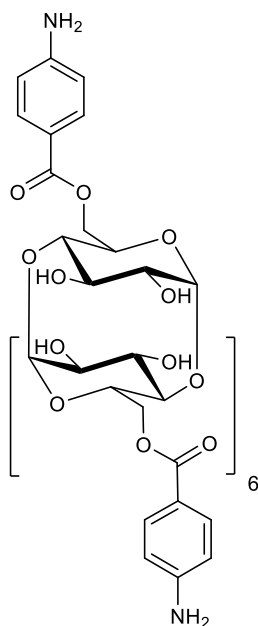
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 62.59$ (C-6), 69.49 (C-5), 71.83 (C-2), 73.02 (C-3), 82.32 (C-4), 102.30 (C-1); 2×112.69 (C-4'), 115.60 (C-5'), 2×131.18 (C-3'), 153.49 (C-2'), 165.44 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $C_{78}H_{90}N_6O_{36}$ $[M+Na^+] = 1709,5$, nalezeno 1710,3.

IČ (KBr): $\nu = 3449, 2947, 1685, 1601 \text{ cm}^{-1}$.

$[\alpha]_D^{25} = +141.3^\circ$ (c 3,73, DMSO).

Heptakis[6-*O*-(4-aminobenzoyl)]- β -CD (**8b**)



Sloučenina **8b** byla připravena obecným postupem OP4d. Bylo získáno 240,4 mg (70 %) nahnědlého prášku. $R_f = 0,68$ (acetonitril/voda 5/2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.43$ (d, $J = 11.3$ Hz, 7H, H-2), 3.55 (t, $J = 9.4$ Hz, 7H, H-4), 3.70 (t, $J = 9.2$ Hz, 7H, H-3), 3.95 (t, $J = 9.2$ Hz, 7H, H-5), 4.23 (d, $J = 10.8$ Hz, 7H, H-6a), 4.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 7H, H-6b), 4.77 – 4.85 (m, 7H, H-1), 5.73 – 5.97 (br s, 28H, 2-OH, 3-OH, NH_2), 6.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 14H, H-4'), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 14H, H-3').

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 62.64$ (C-6), 69.39 (C-5), 72.22 (C-2), 73.00 (C-3), 81.99 (C-4), 102.58 (C-1); 2×112.74 (C-4'), 115.82 (C-5'), 2×131.26 (C-3'), 153.42 (C-2'), 165.53 (C-1').

MS (ESI) m/z vypočteno pro $\text{C}_{91}\text{H}_{105}\text{N}_7\text{O}_{42}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$] = 1990,6, nalezeno 1990,2.

IČ (KBr): $\nu = 3363, 2926, 1700, 1604 \text{ cm}^{-1}$.

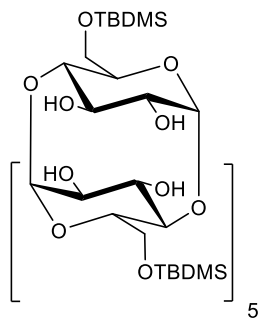
$[\alpha]_D^{25} = +125.0^\circ$ (c 2,23, DMSO).

Obecný postup pro přípravu per(6-*O*-TBDMS) derivátů (OP5)

Sloučeniny **9a-9c** byly připraveny upraveným postupem dle literatury¹⁴⁵. Vysušený nativní cyklodextrin (1 ekv.) byl rozpuštěn v suchém DMF (19 ml DMF na 1 mmol nativního CD). Poté při míchání a rt byl přidán imidazol (2,2 ekv. na 1 volnou OH skupinu v poloze 6). K tomuto roztoku při míchání a rt byl přidán rozpuštěný *tert*-butyldimethylsilylchlorid (1,1 ekv. na 1 volnou OH skupinu v poloze 6) v DMF (1 ml DMF na 1 mmol TBDMS-Cl). Bezbarvá reakční směs byla ponechána míchat 16 h při rt pod argonovou atmosférou. Po uplynutí doby reakční směs byla nalita na studenou vodu (cca 150 ml vody na 1 mmol nativního CD). Vzniklý precipitát byl přefiltrován a promyt vodou. Precipitát byl poté rozpuštěn v CHCl_3 (cca 60 ml CHCl_3 na 1 mmol nativního CD) a byla provedena extrakce: 5% HCl (5 ml na 1 mmol nativního CD); NaHCO_3 (5 ml na 1 mmol nativního CD) a vodou (10 ml na 1 mmol nativního CD). K organické fázi poté byl přidán MgSO_4 , poté byla provedena filtrace a organická fáze byla odpařena na RVO. Produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (hmotnost výchozího CD \times 80 g silikagelu). Jako mobilní fáze byla použita

směs CHCl₃/MeOH s gradientem 12/1, 10/1 a nakonec 7/1. Reakce byly sledovány pomocí TLC.

Hexakis(6-*O*-TBDMS)- α -CD (**9a**)

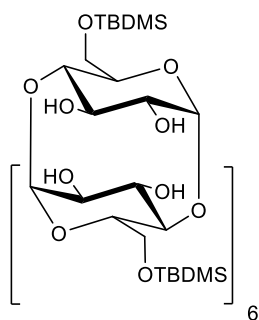


Sloučenina **9a** byla připravena obecným postupem OP5. Bylo získáno 2,770 g (55 %) bílého prášku. $R_f = 0,41$ (chloroform/methanol/voda 50/10/1). ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁴⁶.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.04$ (s, 18H), 0.05 (s, 18H), 0.88 (s, 54H), 3.57 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 6H) 3.65 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 6H), 3.75 (d, $J = 11.0$ Hz, 6H), 3.86 (m, 6H), 3.91 (dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz, 6H), 4.01 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 6H), 4.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 6H), 5.27 (br s, 6H), 6.53 (br s, 6H).

MS (ESI) m/z vypočteno pro C₇₂H₁₄₄O₃₀Si₆ [M+Na⁺] = 1679,8, nalezeno 1681,0.

Heptakis(6-*O*-TBDMS)- β -CD (**9b**)

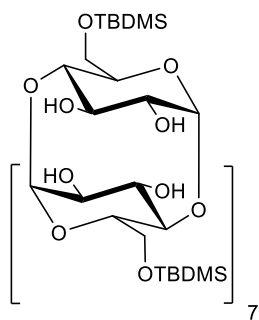


Sloučenina **9b** byla připravena obecným postupem OP5. Bylo získáno 2,387 g (59 %) bílého prášku. $R_f = 0,41$ (chloroform/methanol/voda 50/10/1). ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁴⁶.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.03$ (s, 21H), 0.04 (s, 21H), 0.87 (s, 63H), 3.58 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 7H) 3.66 (m, 14H), 3.72 (m, 7H), 3.90 (m, 7H), 4.04 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 7H), 4.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 7H), 5.24 (br s, 7H), 6.62 (br s, 7H).

MS (ESI) m/z vypočteno pro C₈₄H₁₆₈O₃₅Si₇ [M+Na⁺] = 1956,0, nalezeno 1957,0.

Oktakis(6-*O*-TBDMS)- γ -CD (**6c**)



Sloučenina **6c** byla připravena obecným postupem OP5. Bylo získáno 572,0 mg (34 %) bílého prášku. $R_f = 0,41$ (chloroform/methanol/voda 50/10/1). ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁴⁶.

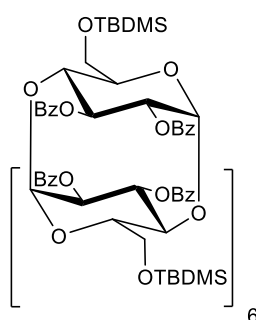
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.02$ (s, 24H), 0.04 (s, 24H), 0.87 (s, 72H), 3.51 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 8H) 3.64 (m, 16H), 3.73 (m, 8H), 3.93 (m, 8H), 4.00 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 8H), 4.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 8H), 5.36 (br s, 8H), 6.85 (br s, 8H).

MS (ESI) m/z vypočteno pro $C_{96}H_{192}O_{40}Si_8$ $[M+Na^+] = 2232,1$, nalezeno 2231,8.

Obecný postup pro přípravu per(6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-benzoyl) derivátů (OP6)

Sloučeniny **10b-10c** byly připraveny upraveným postupem dle literatury¹⁴⁶. Vysušený derivát cyklodextrinu (1 ekv.) (**9b-9c**) byl rozpuštěn v suchém pyridinu (8,5 ml suchého pyridinu na 1 mmol cyklodextrinu **9b-9c**). K tomuto roztoku byl přikapán za chlazení benzoylchlorid (5 ekv. na 1 volnou OH skupinu v polohách 2 a 3) a reakční směs byla míchána při 50 °C pod argonovou atmosférou po dobu 5 dnů. Po uplynutí doby oranžovo-hnědá reakční směs byla zahuštěna na RVO. Za chlazení k reakční směsi byl přikapán MeOH (0,7 ml MeOH na 1 mmol benzoylchloridu) a poté voda (10 ml vody na 1 mmol cyklodextrinu **9b-9c**). Pak byla provedena filtrace. Gelovitý produkt byl poté rekrystalizován v EtOH. Reakce byly sledovány pomocí MS.

Heptakis(6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-benzoyl)- β -CD (**10b**)

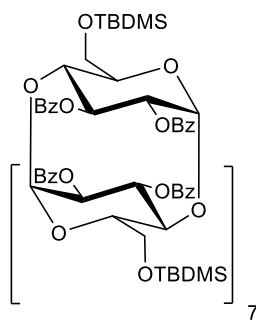


Sloučenina **10b** byla připravena obecným postupem OP6. Gelovitý produkt byl rekrystalizován v EtOH (15 ml). Bylo získáno 296,4 mg (75 %) bílého prášku. $R_f = 0,88$ (benzen/EtOH 8/1). 1H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁴⁶.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.17$ (s, 42H), 0.96 (s, 63H), 3.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 7H) 4.15 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 7H), 4.34 (m, 14H), 4.91 (dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 7H), 5.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 7H), 5.96 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 7H), 6.91 (m, 28H), 7.19 (m, 14H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 14H) 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 14H).

MS (MALDI) m/z vypočteno pro $C_{182}H_{224}O_{49}Si_7$ $[M+Na^+] = 3412,3$, nalezeno 3413,4.

Oktakis(6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-benzoyl)- γ -CD (**10c**)



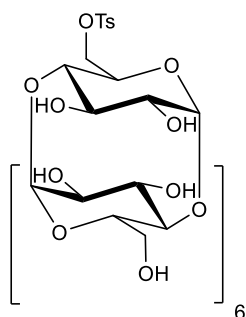
Sloučenina **10c** byla připravena obecným postupem OP6. Gelovitý produkt byl rekrystalizován v EtOH (30 ml). Bylo získáno 131,0 mg (71 %) bílého prášku. $R_f = 0,88$ (benzen/EtOH 8/1). 1H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁴⁶.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.17$ (s, 48H), 0.96 (s, 72H), 3.99 (d, $J = 11.5$ Hz, 8H) 4.20 (m, 16H), 4.31 (d, $J = 11.5$ Hz, 8H), 4.98 (dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz, 8H), 5.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 8H), 5.88 (dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 8H), 6.94 (t, $J = 7.0$

Hz, 16H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 16H), 7.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 16H) 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 8H), 7.49 (m, 32H).

MS (MALDI) m/z vypočteno pro $C_{208}H_{256}O_{56}Si_8$ $[M+Na^+] = 3896,5$, nalezeno 3897,5.

6^I-*O*-Tosyl- β -CD (11)

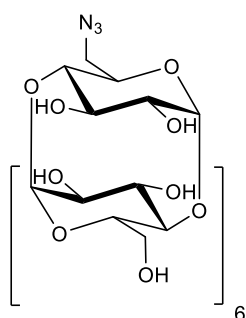


Sloučenina **11** byla připravena upraveným postupem dle literatury¹⁵⁰. Suspenze beta-CD (58,3 g; 0,051 mol; nesušený) a Ts₂O (25 g; 0,0767 mol) ve vodě (1200 ml) byla míchána po dobu 2 h při rt. Roztok NaOH (25 g; 0,625 mol) ve vodě (240 ml) byl poté přidán k suspenzi a po 10 minutách nezreagovaný Ts₂O byl odfiltrován, filtrát byl zneutralizován 10M HCl a dán do lednice přes noc. Vzniklá suspenze byla přefiltrována, promyta studenou vodou a sušena při 70 °C na olejové vývěvě. Produkt byl rekrystalizován v 50% MeOH (celkem 3krát, 20 ml 50% MeOH na 1 g produktu). Bylo získáno 3,942 g (6 %) bílého prášku. $R_f = 0,53$ (butanol/ethanol/voda 5/4/3). ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁵⁰.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.49$ (s, 3H), 3.16 – 3.65 (m, 42H), 4.34 – 4.51 (m, 6H), 4.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 4.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 5H), 5.64 – 5.84 (m, 14H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

MS (ESI) m/z vypočteno pro $C_{49}H_{76}O_{37}S$ $[M+Na^+] = 1311,4$, nalezeno 1312,0.

6^I-Azido-6^I-deoxy- β -CD (12)

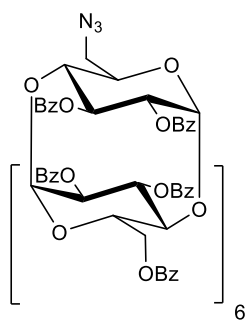


Sloučenina **12** byla připravena upraveným postupem dle literatury¹⁵¹. 6^I-*O*-Tosyl- β -CD (**11**) (2,1 g; 1,655 mmol) byl rozpuštěn v suchém DMF (21,5 ml), azid sodný (0,215 g; 3,311 mmol) byl poté přidán. Reakční směs byla zahřívána na 80 °C po dobu 10 h. Pak byla nalita do 1000 ml acetonu a dána do lednice přes noc. Vzniklá suspenze byla přefiltrována, promyta acetonem a sušena při 65 °C na olejové vývěvě. Bylo získáno 1,613 g (84 %) bílého prášku. $R_f = 0,70$ (propanol/voda/EtOAc/amoniak 6/3/1/1). ¹H NMR odpovídá údajům v literatuře¹⁵¹.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.23 - 3.44$ (m, 14H), 3.48 – 3.81 (m, 28H), 4.40 – 4.56 (m, 6H), 4.81 – 4.87 (br s, 7H), 5.56 – 5.76 (m, 14H)

MS (ESI) m/z vypočteno pro $C_{42}H_{69}N_3O_{34}$ $[M+Na^+] = 1182,4$, nalezeno 1182,3.

6^I-Azido-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{II-VII}-ikosa-O-benzoyl-6^I-deoxy- β -CD (13b)



Sloučenina **13b** byla připravena obecným postupem OP1 zahříváním po dobu 3 dnů. Bylo získáno 647,8 mg (69 %) bílého prášku. $R_f = 0,80$ (benzen/ethanol 4/1).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.83$ (s, 2H, H-6 N₃), 4.32 -5.88 (m, 40H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 5.62 (s, 7H, H-1), 7.06 – 8.13 (m, 100H, Bz).

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 50.73$ (C-6 N₃), 63.48 (C-6), 69.70 – 71.20 (C-2, C-3, C-5), 76.91 (C-4), 97.34 (C-1), 127.83 – 133.48 (Bz), 164.54, 165.16, 165.46 (C=O).

MS (MALDI) m/z vypočteno pro $C_{182}H_{149}N_3O_{54}$ $[M+Na^+] = 3262,9$, nalezeno 3263,6.

IČ (KBr): $\nu = 3061, 2098, 1724$ cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25} = +55,8$ (c 1,33, DMSO).

6^I-Azido-2^{I-VII},3^{I-VII},6^{II-VII}-ikosa-O-4-nitrobenzoyl-6^I-deoxy- β -CD (14b)

Sloučenina **14b** byla připravena obecným postupem OP2. Bylo získáno 347,9 mg (80 %) nažloutlého prášku. $R_f = 0,65$ (aceton/hexan 1/1).

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.76$ (s, 1H, H-6 N₃), 3.98 (s, 1H, H-6 N₃), 4.49 -5.89 (m, 40H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 5.64 – 5.81 (m, 7H, H-1), 7.40 – 8.35 (m, 80H, aromatika)

¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 50.45$ (C-6 N₃), 63.84 (C-6), 69.71 – 72.43 (C-2, C-3, C-5), 76.55 – 76.92 (C-4), 97.12 – 97.37 (C-1), 2×123.11, 2×123.66, 2×123.73 (C-4'), 2×130.30, 2×130.64, 2×130.96 (C-3'), 133.02, 133.62, 134.39 (C-5'), 149.93, 150.32, 150.42 (C-2'), 163.65 – 164.13 (C-1').

MS - nemohlo být určeno kvůli velmi omezené rozpustnosti a špatné ionizaci.

IČ (KBr): $\nu = 3111, 2110, 1733$ cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25} = +55,7$ (c 1,28, DMSO).

Obecný postup pro měření vazebných konstant pomocí NMR titrace (OP7)

Suchý CD byl rozpuštěn v 0,5 ml DMSO-d₆, racemát [6]helicen byl taktéž rozpuštěn v 0,5 ml DMSO-d₆. Nejprve bylo změřeno ¹H NMR pro samotný CD a poté byl přidáván rozpuštěný racemát [6]helicen k rozpuštěnému CD a po každém přidavku bylo změřeno ¹H NMR spektrum. Přidávání racemátu [6]helicen: 20μl (celkem 20μl) , 20μl (celkem 40 μl), 40μl (celkem 80 μl), 70μl (celkem 150 μl), 100μl (celkem 250 μl), 100μl (celkem 350 μl), 130μl (celkem 480 μl).

Postup pro přípravu krystalů při NMR titracích v poměru 1:2 CD:racemát hexahelicenu

Cyklodextrin **7a** (90,6 mg; 0,042 mmol) byl rozpuštěn v 0,5 ml DMSO a poté byl přidán k racemátu [6]helicenu (27,9 mg; 0,085 mmol). Tato směs byla poté zahřáta do rozpuštění nad horkovzdušnou pistolí a poté ponechána zchladnout na laboratorní teplotu. Poté byla provedena filtrace, nažloutlé krystalky byly promyty 1 ml DMSO a ponechány volně odpařovat 48 hodin při laboratorní teplotě. Bylo získáno 8,4 mg nažloutlých krystalků.

$[\alpha]_D^{25} = -46,4^\circ$ (c 12,80, CHCl₃).

6. Závěr

V rámci této diplomové práce se podařilo připravit per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) deriváty CD s navázanými benzoyly **1a-1c** a 4-nitrobenzoyly **2a-2c** a per(6-*O*-benzoyl) deriváty CD s navázanými benzoyly **5a-5b**, 4-nitrobenzoyly **6a-6c**, 3,5-dinitrobenzoyly **7a-7c** a 4-aminobenzoyly **8a-8b**.

Optimalizací reakčních podmínek per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl) deriváty **1a-1c** a **2a-2c** byly připraveny ve výtěžcích 69–82 %. V případě **1a** se podařilo snížit počet ekvivalentů benzoylchloridu o polovinu. Při přípravě **1b** se podařilo snížit, jak počet ekvivalentů o polovinu, tak i zkrátit reakční dobu ze 3 dnů na 18 hodin. Deriváty **1c**, **2a-2c** jsou zcela nové látky.

Per(6-*O*-benzoyl) deriváty **5a-5b**, **6a-6c**, **7a-7c** a **8a-8b** byly připraveny ve výtěžcích 69–78 %. V této skupině bylo připraveno celkem 10 derivátů, 9 z nich jsou nové látky.

Dále byly připraveny 2 deriváty per(2,3,6-tri-*O*-benzoyl)- β -CD **13b** a **14b**, které obsahují jednu azidovou skupinu v poloze 6 a mohou tak být kovalentně vázány jako chirální stacionární fáze a využity pro dělení chirální aromatických látek jako jsou např. helicity. Tyto deriváty byly připraveny ve výtěžcích 69–80 %.

Celkem bylo určeno 6 vazebných konstant komplexu hostitel-host, kde hostitel byl mnou připravený benzoylovaný derivát CD a jako host byl použit racemát hexahelicenu. Největší vazebná konstanta byla určena pro derivát oktakis[6-*O*-(3,5-dinitrobenzoyl)]- γ -CD (**7c**), její hodnota je $11,40 \pm 3,5 \text{ M}^{-1}$. Pro derivát **7a** hexakis[6-*O*-(3,5-dinitrobenzoyl)]- α -CD bylo dokázáno připravením krystalů s racemátem hexahelicenu, že tento derivát má vyšší afinitu k (*M*)-enantiomeru, (-)-5,9 % *ee*. To bylo dokázáno změřením optické rotace, která vyšla v záporných číslech a pomocí chirálního HPLC.

I přes relativně malé vazebné konstanty je možné očekávat (díky pozorovanému obohacení jedním enantiomerem helicity při komplexaci), že jako náplně HPLC kolon by připravené deriváty CD mohly být účinné při chirální separaci helicity. Tento projekt bude dále pokračovat na Ústavu chemických procesů.

Literatura

1. G. V. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2366-2393.
2. C. R. Dass, W. Jessup, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2000**, *52*, 731-761.
3. E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.*, **2004**, *39*, 1033-1046.
4. S. K. Das, R. Rajabalaya, S. David, N. Gani, J. Khanam, A. Nanda, *Res. J. Pharm., Bio. Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 1694-1720.
5. A. A.-O. Zeid, A.-W. Abdulrahman, A. Imran, *J. Sep. Sci.*, **2014**, *37*, 1033-1057.
6. V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 939-957.
7. L. Severa, D. Koval, P. Novotna, M. Oncak, P. Sazelova, D. Aaman, P. Slavicek, M. Urbanova, V. Kasicka, F. Tepy, *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 1063-1067.
8. D. Koval, L. Severa, I. Adriaenssens, J. Vavra, F. Tepy, V. Kasicka, *Electrophoresis*, **2011**, *32*, 2683-2692.
9. R. H. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 649-660.
10. F. L. Hirsfeld, S. Sandler, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2108-2125.
11. R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1966**, *5*, 385-415.
12. M. Gingras, *Chem. Soc. rev.*, **2013**, *42*, 1051-1095.
13. J. Stroh, K. Kalikova, E. Tesarova, V. Maier, J. Vacek, *J. Chromatogr. A*, **2016**, *1476*, 130-134.
14. K. Kano, S. Negi, H. Kamo, T. Kitae, M. Yamaguchi, H. Okuboo, M. Hirama, *Chem. Lett.*, **1998**, 151-152.
15. C. Stammel, R. Fröhlich, Ch. Wolff, H. Wenck, A. de Meijere, J. Mattag, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1709-1718.
16. J.-M. Lehn, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 4763-4768.
17. E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2564-2571.
18. J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, 2. vydání, **2009**, John Wiley&Sons.
19. A. Von Zelewsky, *Stereochemistry of Coordination Compounds*, **1995**, John Wiley.
20. F. Vogtle, *Supramolecular Chemistry*, **1991**, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.
21. E. Anslyn, *Modern Physical Organic Chemistry*, **2004**.
22. C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5525.
23. T. F. Headen, Ch. A. Howard, N. T. Skipper, M. A. Wilkinson, D. T. Bowron, A. K. Soper, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5735-5742.
24. L. M. Salomone, M. Ellermann, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4808.
25. K. Riley, P. Hobza, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 927.
26. Z. R. Laughrey, S. E. Kiehna, A. J. Riemen, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14625.
27. J. L. Asensio, A. Arda, F. J. Canda, J. Jimenze-Barbero, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 946.
28. S. Aravinda, N. Shamala, C. Das, A. Sriranjini, I. L. Karle, P. Balaram, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5308.
29. K. A. Wilson, J. L. Kellie, S. D. Wetmore, *Nucleic Acids Res.*, **2014**, *42*, 6726.
30. Y. An, J. W. G. Bloom, S. E. Wheeler, *J. Phys. Chem. B*, **2015**, *119*, 14441.
31. N. Chaudhary, R. Nagaraj, *J. Pept. Sci.*, **2011**, *17*, 115.
32. C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5061.
33. H.-J. Schneider, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 1010.
34. D. Ajami, J. Rebek, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 990.
35. E. H. Krenske, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, *46*, 979.
36. G. B. Jones, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7999.
37. J. H. Williams, *Acc. Chem. Rev.*, **1993**, *26*, 593.

-
38. M. R. Battaglia, A. D. Buckingham, J. H. Williams, *Chem. Phys. Lett.*, **1981**, 78, 421.
 39. J. H. Williams, J. K. Cockcroft, A. N. Fitch, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1992**, 31, 1655.
 40. S. Lorenzo, G. R. Lewis, I. Dance, *New. J. Chem.*, **2000**, 24, 295.
 41. S. E. Wheeler, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 10854.
 42. S. E. Wheeler, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 10262
 43. S. E. Wheeler, *Acc. Chem. Res.*, **2013**, 46, 1029.
 44. K. A. Connors, *Binding Constants*, **1987**, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.
 45. J. Polster, H. Lachmann, *Spectroscopic Titrations*, **1989**, VCH: Weinheim.
 46. M. J. Hynes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, 311-312.
 47. G. Crini, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 10940-10975.
 48. A. Villiers, *Compt. Rend.*, **1891**, 112, 536-538.
 49. F. Schardinger, *Z. Unters. Nahr.-Genussm. Gebrauchsgegenstaende*, **1903**, 6, 865-880.
 50. F. Schardinger, *Zentralbl Bakteriol Parasitenk Abt. II*, **1911**, 29, 188-197.
 51. K. Freudenberg, R. Jacobi, *Liebigs Ann Chem*, **1935**, 518, 102-108.
 52. M. Rezanka, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 5322-5334
 53. Z. Li, S. Chen, Z. Gu, J. Chen, J. Wu, *Trends Food Sci Techno.*, **2014**, 35, 151-160.
 54. J. M. López-Nicolás, P. Rodriguez-Bonilla, F. Garcia-Carmona, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **2014**, 54, 251-276.
 55. G. Astray, C. Gonzales-Barreiro, J. C. Mejuto, R. Rial-Otero, J. Simal-Gandara, *Food Hydrocolloids*, **2009**, 23, 1631-1640.
 56. S. V. Kurkov, T. Loftsson, *Int. J. Pharm*, **2013**, 453, 167-180.
 57. H.-J. Buschmann, E. Schollmexer, *J Cosmet. Sci.*, **2002**, 53, 185-191.
 58. T. Nakagawa, K. Ueno, M. Kashiwa, J. Watanabe, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1921-1924.
 59. T. Endo, *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, **2011**, 23, 79-92.
 60. T. Endo, M. Y. Zheng, W. Zimmermann, *Aust. J. Chem.*, **2002**, 55, 39-48.
 61. K. L. Larsen, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2002**, 43, 1-13.
 62. T. Irie, K. Uekama, *J. Pharm. Sci.*, **1997**, 86, 147-162.
 63. K. Cal, K. Centkowska, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2008**, 68, 467-478.
 64. V. J. Stella, Q. He, *Toxicol. Pathol.*, **2008**, 36, 30-42.
 65. J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, **1988**, Springer Netherlands., 1-78.
 66. J. Szejtli, T. Osa, *Comprehensive Supramolecular chemistry. Vol. 3*, **1996**, Oxford, Pergamon, 57-127.
 67. L. Szente, J. Szejtli, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1999**, 36, 17-38.
 68. H. Matsuda, H. Arima, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **1999**, 36, 81-99.
 69. M. L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrins chemistry*, Berlin, Springer-Verlag, **1978**, 1-94.
 70. K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.*, **1988**, 98, 2045-2076.
 71. W. Saenger, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1980**, 19, 344-362.
 72. A. Biwer, G. Antranikian, E. Heinzle, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2002**, 59, 609-617.
 73. X. Zhou, M. L. Kaplan, *The J. Nutr.*, **1997**, 127, 1349-1356.
 74. C. L. Jeang, D. G. Lin, S. H. Hsieh, *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, 53, 6301-6304.
 75. B. A. Vander-Veen, J. C. Uitdehaag, D. Penninga, G. J. Van-Alebeek, L. M. Smith, B. W. Dijkstra, L. Dijkhuizen, *J. Mol. Biol.*, **2000**, 296, 1027-1038.
 76. I. Pishtiyski, V. Popova, B. Zhekova, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **2008**, 144, 263-272.
 77. B. Gawande, A. Patkar, *Starch-Starke*, **2001**, 53, 75-83.
 78. K. Takaaki, M. Hiroshi, N. Hirofumi, O. Yasuyo, S. Masanori, I. Yoshio, K. Sumio, *Sci. Industry*, **2002**, 76, 433-446.
 79. M. A. Abdel-Naby, R. M. Reyad, A. F. Abdel-Fattah, *Biochem. Eng. J.*, **2000**, 5, 1-9.

-
80. K. Hirano, T. Ishihara, S. Ogasawaara, H. Maeda, K. Abe, T. Nakajima, Y. Yamagata, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2006**, *70*, 193-201.
81. Y. Yagi, M. Sato, T. Ishikura, *J. Jpn. Soc. Starch Sci.*, **1986**, *2*, 144-151.
82. A. Biwer, G. Antranikian, E. Heinzle, *Appl. Mikrobiol. Biotechnol.*, **2002**, *59*, 609-617.
83. K. Kano, H. Kamo, S. Negi, T. Kitae, R. Takaoka, M. Yamaguchi, H. Okubo, M. Hirama, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1999**, *2*, 15-21.
84. Y. Inoue, Y. Liu, L.-H. Tong, B.-J. Shen, D.-S. Jin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10637-10644.
85. Q. Huang, L. Jiang, W. Liang, J. Gui, D. Xu, W. Wu, Y. Nakai, M. Nishijima, G. Fukuhara, T. Mori, Y. Inoue, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 3430-3434.
86. J. Szejtli, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1743-1754.
87. L. Liu, Q.-X. Guo, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, **2002**, *42*, 1-14.
88. L.X. Song, L. Bai, X. M. Xu, J. He, S. Z. Pan, *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 1276-1284.
89. A. Harada, A. Hashidzume, H. Yamaguchi, Y. Takashima, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 5974-6023.
90. L. Garcia-Rio, F. J. Otero-Espinar, A. Luzardo-ALvarez, j. Blanco-Mendez, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2014**, *14*, 478-493.
91. T. Wimmer, German Patent DE4333598 (A1) Abstract of corresponding document: EP0646602 (A1), 1995.
92. M. Yanli, Chinese Patent CN1709918 (A), 2005.
93. Y. Zhou, E. Lindbäck, L. G. Marinescu, C. M. Pedersen, M. Bols, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *2012*, 4063-4070.
94. F. Trotta, L. Costa, G. Costa, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2002**, *44*, 341-344.
95. T. Kraus, M. Budesinsky, J. Zavada, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4595-4600.
96. C.-M. Lian, L.-P. Jiang, D.-L. Liu, *Chin. Chem. Lett.*, **2014**, *25*, 134-136.
97. J. Boger, R. J. Corcoran, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2190-2218.
98. T. Sato, H. Nakamura, Y. Ohno, T. endo, *Carbohydrate Research*, **1990**, *199*, 31-35.
99. D. Rong, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4275-4278.
100. K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura, *Carbohydr. Res.*, **1989**, *187*, 203-221.
101. P. R. Ashton, R. Königer, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 903-908.
102. X.-J. Shi, G.-J. Chen, Y.-W. Wang, L. Yuan, Q. Zhang, D. M. Haddleton, H. Chen, *Langmuir*, **2013**, *29*, 14188-14195.
103. G. Uccello-Barretta, G. Sicoli, F. Balzano, P. Salvadori, *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 271-281.
104. L. Jicsinszky, M. Caporaso, K. Martina, E. C. Gaudino, G. Cravotto, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, 2364-2371.
105. M. T. Rojas, R. Königer, J. F. Stoddart, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 336-343.
106. K. Martina G. Cravotto, M. Caporaso, L. Rinaldi, C. Villalonga-Barber, G. Ermondi, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 5521-5527.
107. H. H. Baer, Y. Shen, F. S. Gonzáles, A. V. Berenguel, J. I. García, *Carbohydr. Res.*, **1992**, *235*, 129-139.
108. H. Wynberg, *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 65.
109. S. D. Han, D. R. Anderson, A. D. Bond, H. V. Chu, R. L. Disch, D. Holmes, J. M. Schulman, S. J. Teat, K. P. C. Vollhardt, G. D. Whitener, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3227.
110. J. Meisenheimer, K. Witte, *Chem. Ber.*, **1903**, *36*, 4153.
111. M. S. Newman, W. B. Lutz, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3420.
112. M. S. Newman, D. Lednicer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4765.

-
113. M. S. Newman, R. M. Wise, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 450.
114. K. P. Meurer, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.*, **1985**, 127, 1.
115. Y. Shen, C.-F. Chen, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 1463-1535.
116. D. A. Lightner, D. T. Hefelin, G. W. Frank, T. W. Powers, K. N. Trueblood, *Nature-Phys. Sci.*, **1971**, 232, 124-125.
117. F.L. Hirshfeld, S. Sandler, G. M. J. Schmidt, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2108-2125.
118. G. L. Bas, A. Navaza, d. R. C. M. Knossow, *Cryst. Struct. Commun.*, **1976**, 5, 713.
119. M. Joly, N. Defay, R. H. Martin, J. P. Declerq, G. Germain, B. Soubrierpayen, M. Vanmeerssche, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 537.
120. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 2, 1-19.
121. W. H. Laarhoven, W. J. C. Prinsen, *Top. Curr. Chem.*, **1984**, 125, 63.
122. W. S. Johnson, E. Worocho, F. J. Mathews, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 566-571.
123. E. Clar, D. G. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 6235-6238.
124. M. Flammang-Barbieux, J. Nasielski, R. H. Martin, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 743-744.
125. R. H. Martin, M. Flammang, J. P. Cosyn, M. Gelbcke, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3507-3510.
126. T. J. Katz, L. B. Liu, N. D. Willmore, J. M. Fox, A. L. Rheingold, S. H. Shi, C. Nuckolls, B. H. Rickman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10054-10063.
127. H. Tanaka, H. Nakagawa, K. Yamada, H. Kawazura, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1981**, 54, 3665.
128. F. Mikes, G. Boshart, E. Gilav, *J. Chromatogr.*, **1976**, 122, 205-221.
129. F. Mikes, G. Boshart, E. Gilav, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 99.
130. O. Ermer, J. Neudörfl, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, 84, 1268-1313.
131. J.-Y. Hu, A. Paudel, N. Seto, X. Feng M. Era, T. Matsumoto, J. Tanaka, M. R. J. Elsegood, C. Redshaw, T. Yamato, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 2186-2197.
132. D. Waghray, J. Zhang, J. Jacobs, W. nulems, N Basarić, L. V. Meervelt, W. Dehaen, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 10176-10183.
133. S. Grimme, S. D. Peyerimhoff, *Chem. Phys.*, **1996**, 204, 411-417.
134. R. H. Janke, G. Haufe, E. U. Wurthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6031-6035.
135. H. J. Lindner, *Tetrahedron*, **1975**, 31, 281-284.
136. C. Goedicke, H. Stegemeyer, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 11, 937-940.
137. R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 347-349.
138. J. H. Borkent, W. H. Laarhoven, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2565-2567.
139. H. Wynberg, M. B. Groen, *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.*, **1969**, 17, 964-965.
140. B. Y. Yu, J. W. Chung, S.-Y. Kwak, *Environ. Sci. Technol.*, **2008**, 42, 7522-7527.
141. F. Cao, Y. Ren, W. Hua, *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, 526-530.
142. K. Chmurski, J. Defaye, *Supramol. Chem.*, **2000**, 12, 221-224.
143. A. Gabelle, J. Defaye, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 78-80.
144. A. V. Edunov, G. I. Kurochkina, M. K. Grachev, I. I. Levina, T. A. Batalova, E. E. Nifant'ev, *Russ. J. Org. Chem.*, **2011**, 47, 981-988.
145. K. Takeo, K. Uemura, M. Mitoh, *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, 7, 293-308.
146. M. Meppen, Y. Wang H.-S. Cheon, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1941-1950.
147. T. Carofiglio, M. Cordioli, R. Fornasier, L. Jicsinszky, U. Tonellato, *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 1361-1366.
148. J. Dönnecke, C. Paul, W. A. König, L. A. Svensson, O. Gzllenhaal, J. Vessmann, *J. Microcolumn Sep.*, **1996**, 8, 495-505

-
149. N. Tsukada, T. Shimada, Y. S. Gyoung, N. Asao, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 143-148.
150. A. Noomen, S. Hbaieb, H. Parrot-Lopez, R. Kalfat, H. Tessi, N. Amdouni, Y. Chevalier, *Mater. Sci. Eng., C*, **2008**, *28*, 705-715.
151. L. Boffa, E. C. Gaudino, K. Martina, L. Jicsinszky, G. Cravotto, *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 2013-2019.
152. K. Hirose, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2001**, *39*, 193-209.
153. M. Bernauer, B. Bernauer, P. Cuřínová, J. Budka, *ESTAC – a Novel Tool for Determination of Binding Constant*. 29th NMR Valtice, Abstracts, C-31, Valtice, Czech Republic, **2014**, 27-30.
154. M. Ch. Paau, Ch. K. Lo, X. Yang, M. M. F. Choi, *J. Phys. Chem. C.*, **2010**, *114*, 15995-16003.
155. A. Benkhaled, H. Cheradame, O. Fichet, D. Teyssié, W. Buchmann, P. Guégan, *Carbohydr. Polym.*, **2008**, *73*, 482-489.
156. S. A. Maruyama, F. da S. Lisboa, L. P. R. e F. Wypych, *Quim. Nova*, **2012**, *35.*, 1510-1516.
157. B.L. Chenard, E. D. Laganis, United States Patent US4723016, **1988**.
158. H. Rouhi-Saadabad, B. Akhlaghinia, *Chem. Pap.*, **2015**, *69*, 479-485.
159. J. M. Granda, J. Jurczak, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 16585-16592.
160. M. Horn, M. Mayr, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 7469-7477.
161. A. K. Jassal, S. Sharma, G. Hundal, M. S. Hundal, *Cryst. Growth Des.*, **2015**, *15*, 79-93.
162. M. Sepulchre, O. Sepulchre, J. Belleneay, *Macromol. Chem. Phys.*, **2003**, *204*, 1679-1705.
163. R. Świsłocka, M. Samsonowicz, E. Regulska, W. Lewandowski, *J. Mol. Struct.*, **2006**, 227-238.