

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie
Studijní obor: Chemie v přírodních vědách



Petr Kasal

Využití methoxymethylové chránící skupiny při přípravě cyclodextrinových derivátů
Utilization of methoxymethyl protecting group for preparation of cyclodextrin derivatives

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Doc. RNDr. Jindřich Jindřich CSc.

Praha, 2013

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, 31.05.2013

Podpis

Abstrakt

Bakalářská práce se týká využití methoxymethylové chránicí skupiny v chemii cyclodextrinů, kde tato skupina zatím nebyla příliš používána. Zabývá se vyvinutím optimálních metod pro zavádění i následné odstraňování této skupiny a ukázáním její užitečnosti při přípravě nových cyclodextrinových derivátů. Prekurzorů pro syntézu cyclodextrinových dimerů.

Klíčová slova: deriváty cyclodextrinů, methoxymethylová skupina, chránicí skupina

Abstract

This bachelor work concerns the use of methoxymethyl protecting group in chemistry of cyclodextrins, where this group has not been used very often so far. The work deals with development of optimal methods for introduction and for subsequent removal of the group and shows its usefulness in the preparation of new cyclodextrin derivatives. Precursors for the synthesis of cyclodextrin dimers.

Key words: cyclodextrin derivatives, methoxymethyl group, protecting group

Obsah

Použité zkratky	5
1. Úvod	6
2. Cíle práce	7
3. Přehled problematiky	8
3.1 Cyklodextriny	8
3.2 Deriváty cyklodextrinů	10
3.2.1 Chránicí skupiny při tvorbě derivátů cyklodextrinů	12
3.2.2 Použití methoxymethylové chránicí skupiny	14
3.3 Silylace	14
3.4 Desilylace	14
3.5 Permethoxymethylace	15
3.6 Demethoxymethylace	15
3.7 Methansulfonace a trifluormethansulfonace	15
3.8 Tvorba dimerů CD	16
4. Výsledky a diskuse	17
4.1 Přímá příprava cyklodextrinového dimeru s dusíkovou spojkou	17
4.2 Příprava cyklodextrinového dimeru s dusíkovou spojkou pomocí 6 ^l -O-Ts-perMOM-β-CD	17
4.3 Příprava cyklodextrinového dimeru s dusíkovou a kyslíkovou spojkou pomocí 6 ^l -O-Ms-perMOM-β-CD a 6 ^l -O-Tf-perMOM-β-CD	18
4.3.1 Silylace	19
4.3.2 Permethoxymethylace	20
4.3.3 Desilylace	20
4.3.4 Methansulfonace a trifluormethansulfonace	21
4.3.5 Tvorba dimerů CD	21
4.3.6 Demethoxymethylace	22
5. Experimentální práce	23
5.1 Obecné postupy a chemikálie	23
5.2 Syntéza derivátů β-CD	23
6. Závěr	26
7. Poděkování	27
8. Literatura	28

Použité zkratky

CD – cyklodextrin

DBU – 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DIBAL-H – diisobutylaluminiumhydrid

DIPEA – *N,N*-diisopropylethylamin

DMF – *N,N*-dimethylformamid

DMSO – dimethylsulfoxid

ESI – ionizace elektrosprejem (Electrospray Ionization)

MOM – methoxymethyl

Ms – methansulfonyl

MS – hmotnostní spektrometrie (Mass Spectrometry)

NMR – nukleární magnetická rezonance

TBAF – tetrabutylamonium-fluorid

TBAI – tetrabutylamonium-iodid

TBDMS – *tert*-butyldimethylsilyl

Tf – trifluormethansulfonyl

THF – tetrahydrofuran

TLC – chromatografie na tenké vrstvě (Thin Layer Chromatography)

Ts – *p*-toluensulfonyl

1. Úvod

Cyklodextriny (CDs) jsou látky patřící do skupiny sacharidů. Přesněji se jedná o cyklické oligosacharidy vznikající během enzymatické degradace škrobu řízené glukosyltransferasami. Poprvé se tyto látky podařilo izolovat v roce 1891 Villiersovi. Trvalo ovšem téměř dalších 50 let, než se podařilo Freudenbergovi potvrdit jejich cyklickou strukturu, která je tvořena různým počtem α -1,4-D-glukopyranosových jednotek¹.

Dnes se cyklodextriny celosvětově vyrábějí v množství několik tisíc tun ročně pro použití v průmyslu kosmetickém², potravinářském³, farmaceutickém⁴ a především v chemii⁵. Zájem o tyto látky je dán díky jejich pozoruhodným vlastnostem, nízkému toxickému účinku a nízké výrobní ceně.

Nejpozoruhodnější vlastností cyklodextrinů je možnost tvorby inkluzních komplexů s anorganickými i organickými sloučeninami, kterou objevil Pringsheim¹. Právě této vlastnosti se využívá ve farmaceutickém průmyslu při zavádění léčiv do organismu, pro zvyšování jejich rozpustnosti ve vodném prostředí a jejich chránění například před oxidací vzdušným kyslíkem¹.

V chemii našly tyto látky a zejména jejich deriváty uplatnění při chirálních separacích na chromatografických kolonách v analytické chemii^{6,7}. Dále také v chemii supramolekulární⁸ a katalytické⁹.

Jak již bylo řečeno, cyklodextriny se dnes vyrábějí v tisícitunovém množství za rok, neboť jejich dnešní výrobní cena, oproti sedmdesátým letům kdy stál 1 kg cyklodextrinu i 2000 amerických dolarů, výrazně klesla. Dnes se za stejné množství cyklodextrinu platí pouze pár dolarů¹.

Cyklodextriny byly původně považovány za velmi toxické a předpokládalo se tedy pouze jejich omezené využití v průmyslovém měřítku¹⁰. Nakonec ovšem bylo toto tvrzení vyvráceno a CD se začaly hojně využívat v laboratořích i průmyslu.

Pro zlepšení komplexačních vlastností cyklodextrinů, účinnosti při chirálních separacích, rozpustnosti v daných rozpouštědlech atd. se vědci stále snaží syntetizovat nové deriváty těchto látek. Klade se samozřejmě důraz, aby syntéza byla jednoduchá, dávala vysoké výtěžky a bylo možno použít co nejlevnější a nejméně toxické látky. I přes velké pokroky¹¹, které v této oblasti nastaly, je stále syntéza velkého množství derivátů obtížná.

2. Cíle práce

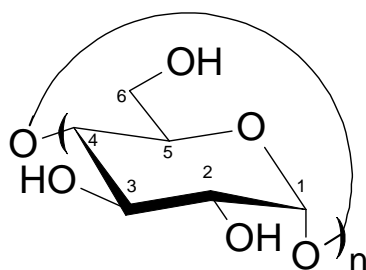
Cíle mé bakalářské práce jsou následující:

- I. Zkusit přímou přípravu (bez použití chránících skupin) β -cyklodextrinového dimeru přes nejkratší možné spojení, tedy přes jeden atom, zde konkrétně atom dusíku.
- II. Vypracovat snadné metody pro zavádění methoxymethylových chránících skupin na hydroxylové skupiny molekuly CD i metody na jejich následné odstranění.
- III. Připravit permethoxymethyl-monosubstituované deriváty β -cyklodextrinů vhodné pro další syntézy, konkrétně 6^1 -*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-permethoxymethyl- β -CD pomocí silylace a permethoxymethylace, 6^1 -hydroxy - permethoxymethyl- β -CD desilylací předchozí látky, a následnou sulfonací 6^1 -*O*-methansulfonyl-permethoxymethyl- β -CD a 6^1 -*O*-trifluormethansulfonyl-permethoxymethyl- β -CD.
- IV. Využít tyto deriváty pro přípravu β -cyklodextrinových dimerů spojených přes dusíkový nebo kyslíkový atom a nakonec odchránit hydroxylové skupiny β -cyklodextrinu pomocí hydrolýzy methoxymethylových skupin v kyselých podmínkách.

3. Přehled problematiky

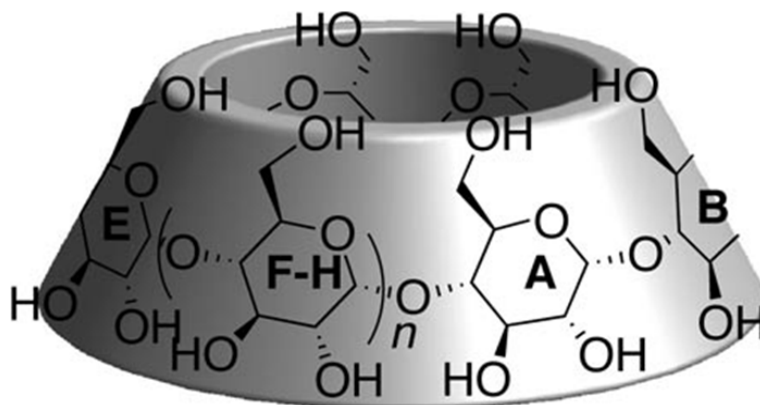
3.1 Cyklodextriny

Cyklodextriny mohou obsahovat šest a více α -D-glukopyranosových jednotek (obr. 1). V praxi a průmyslu se ovšem používají pouze látky se šesti, sedmi a osmi jednotkami, které se běžně označují alfa-, beta- a gamma-cyklodextriny (zkráceně α -, β - a γ -CD)¹.



Obr. 1: Struktura molekuly cyklodextrinu

Molekuly α -, β - a γ -CD svým tvarem připomínají komolý kužel. Na užším okraji se nacházejí primární hydroxylové skupiny z uhlíků C6 a na širším okraji můžeme najít sekundární hydroxylové skupiny z uhlíků C2 a C3 (obr. 2). Molekula cyklodextrinu má tedy z vnější strany hydrofilní polární hydroxylové skupiny, zatímco do vnitřku kužele, do kavity, jsou orientovány vodíky z uhlíků C2, C3 a C5 a také glykosidické kyslíky O4¹².



Obr. 2¹³: Tvar molekuly α -CD (n=1), β -CD (n=2) a γ -CD (n=3)

Je tedy patrné, že na rozdíl od vnějšího prostoru kavity, její vnitřek má hydrofobní a lipofilní charakter. Díky této své zvláštní struktuře se molekuly cyklodextrinů používají pro tvorbu inkluzních komplexů, neboť lipofilní látky v polárním prostředí rozpouštědla jeví tendenci komplexovat se do vnitřku lipofilní kavity nejbližší molekuly cyklodextrinu pomocí slabých vazebných interakcí¹. Schopnost molekuly komplexovat se do kavity cyklodextrinu

zavisí samozřejmě také na velikosti dané molekuly a samotné kavity, neboť s růstem glukopyranosových jednotek od α -CD k γ -CD se objem kavity zvětšuje (viz Tabulka 1).

Takovýto kuželovitý tvar molekul cyklodextrinů je stabilizován pásem vodíkových vazeb mezi hydroxylovými skupinami na uhlících C2 a C3 dvou sousedních glukopyranosových jednotek. Tyto vodíkové vazby jsou také důvodem rozdílné rozpustnosti α -, β - a γ -CD. U β -CD se sedmi jednotkami v cyklu se díky jeho kompaktnosti vodíkové vazby nejvíce projevují a jejich pás je uplný. V případě α -CD se ztrátou jedné jednotky ztrácí i kompaktnost a tím pádem jsou vodíkové vazby slabší. U γ -CD již převládá jeho velikost a tím i větší flexibilita, která narušuje pás vodíkových vazeb. Z těchto důvodů je β -CD nejhůře rozpustný ve vodě v porovnání všech tří typů cyklodextrinů¹.

Pokud jde o cyklodextriny s více než sedmi jednotkami, narůstá zde pnutí těchto makrocyclických molekul, které již vodíkové vazby mezi glukopyranosami nestačí kompenzovat. Z tohoto důvodu již tyto větší cyklodextrinové molekuly nemají výše popsany tvar, nevykazují vyšší stabilitu a jejich kavita může být i prostorově menší v porovnání s γ -CD¹.

Katalytická účinnost cyklodextrinů je samozřejmě také spojena s jejich kavitou. Využívají se například pro alkylaci purinových kruhů na dusíku N9. Purinový kruh vytváří komplex s cyklodextrinem a jeho natočení uvnitř kavity je takové, že dusík N9 je mnohem více přístupný alkylačním činidlům oproti dusíku N7¹⁴.

Pokud budeme mluvit pouze o α -, β - a γ -CD, lze říci, že se jedná o látky krystalické, homogenní a nehygroskopické¹. Z přiložené tabulky nejobecnějších parametřů a vlastností cyklodextrinů lze pozorovat, že i více než 10 % jejich hmotnosti v krystalické formě tvoří voda.

Tabulka 1¹: Nejobecnější parametry a vlastnosti cyklodextrinů

CD	α	β	γ
Počet glukopyranosových jednotek	6	7	8
Relativní molekulová hmotnost M_r	972	1135	1297
Rozpustnost ve vodě (g/100 mL při 25 °C)	14,5	1,85	23,2
Optická otáčivost $[\alpha]_D 25\text{ °C}$	$150 \pm 0,5$	$162,5 \pm 0,5$	$177,4 \pm 0,5$
Přibližný objem kavity (Å^3)	174	262	427
Krystalická voda (M_r %)	10,2	13,2 – 14,5	8,13 – 17,7

Při výrobě CD se využívá právě jejich komplexačních vlastností, neboť se vytvářejí nerozpustné komplexy cyklodextrinů s vybranými látkami, které se filtrují, přečišťují a dále zpracovávají. Nejlevnějším nativním cyklodextrinem je β -CD, což je nejspíše dáno jeho již zmíněnou nejhorší rozpustností, a tím pádem snažší možností přečištění¹.

3.2 Deriváty cyklodextrinů

Jak již bylo řečeno, derivatizace cyklodextrinů stále více přitahuje pozornost vědeckých laboratoří zabývajících se těmito látkami. Tímto krokem se vědci snaží pozměnit vlastnosti nativních cyklodextrinů, ať už se jedná například o rozpustnost, která je u cyklodextrinů značně omezena, nebo komplexační vlastnosti. Vzhledem k velkému počtu hydroxylových skupin (18 skupin u α -CD, 21 skupin u β -CD a 24 skupin pro γ -CD) je možnost tvorby nepřehledného množství cyklodextrinových derivátů prakticky neomezena, ovšem právě kvůli počtu hydroxylových skupin a kavitě, do které se mohou nečekaně komplexovat různé reagenty, je příprava derivátů pro syntetického chemika také často velkou výzvou.

V některých případech není potřeba získat naprosto homogenní produkt a syntéza se posléze stává mnohem jednodušší. Pokud například chceme pouze pozměnit rozpustnost cyklodextrinů v různých rozpouštědlech, můžeme hydroxylové skupiny náhodně substituovat jedním typem skupin¹¹. V případě, že nahradíme náhodně některé hydroxylové skupiny sulfátovými nebo silylovými skupinami, zvýší se rozpustnost v prvním případě ve vodě a v druhém v organických rozpouštědlech.

Někdy je zase naopak potřeba velmi čistého produktu, jako například v případě využití cyklodextrinových derivátů pro ovlivňování enzymových reakcí¹⁵.

Nejobecněji se reakce vedoucí k derivatizovaným cyklodextrinům rozdělují do tří skupin¹¹. První skupina nese označení „clever“. Jedná se o reakce nebo sérii reakcí, kdy lze produkt dostat snadno a rychle. Druhá skupina se nazývá „long“. Sem patří série reakcí, při kterých se využívá chránících a odchraňujících kroků za účelem získání žádoucího produktu. Třetí a poslední skupina je známá pod názvem „sledgehammer“. Zde mluvíme o reakcích, které dávají směs látek, z nich jedna je žádáným produktem. K získání produktu jsou tedy nutné časově náročné chromatografické metody a jiné možnosti přečištění. Každý chemik by si samozřejmě nejraději pro přípravu své vysněné látky zvolil metodu první. Bohužel, ne vždy je to ale možné.

Při tvorbě nových sloučenin odvozených od cyklodextrinů se tedy jedná o elektrofilní atak reagentu a nejčastěji se využívá rozdílných chemických vlastností tří hydroxylových skupin na glukopyranosové jednotce¹¹. Primární hydroxylová skupina je nejvíce bazická a

také často i nejnukleofilnější. Na její selektivní substituci tedy stačí pouze slabá báze. Hojně se také využívá skutečnosti, že na rozdíl od sekundárních hydroxylových skupin je méně stericky bráněna. Pro substituce primárních hydroxylových skupin se tedy používají objemná činidla v přítomnosti slabých bazí. Naopak sekundární hydroxylová skupina na uhlíku C2 je nejvíce kyselá a je tedy nejsnadněji deprotonována. Při přípravě monosubstituovaných derivátů na uhlíku C2 se přistupuje k méně objemným činidlům v přítomnosti silné báze. Ovšem substituce všech sekundárních hydroxylových skupin na uhlíku C2 je obtížná a často se nejprve ochraňují primární skupiny na uhlících C6. Sekundární hydroxylové skupiny na uhlících C3 jsou nejméně reaktivní, neboť se jedná o nejhůře přístupné skupiny, a pro jejich substituci je nejčastěji nutné chránění jak skupin na C2, tak i na C6. Ne vždy je ale toto chránění nutné. Příkladem může být tvorba monocinnamyl derivátu β -cyklodextrinu. V tomto případě se cinnamyllová skupina váže na pozici C3 s více než 90% regioselektivitou, neboť odtud se může lépe natočit do vnitřku kavity β -cyklodextrinu, než kdyby byla navázána na C6 nebo C2¹⁶. Samozřejmě, že i velikost kavity, tedy druh CD, hraje roli, neboť některé reagenty vytvářejí komplex s jedním druhem CD, ale s jiným již ne. Příkladem může být tvorba 3¹-*O*-naftalensulfonyl- β -CD, kdy komplexací daného reagentu dostáváme přednostně 3-*O*-derivát. V případě α -CD se již tento komplex kvůli menší velikosti kavity nevytváří a získali bychom tedy spíše 6-*O*-derivát¹¹.

Nutno také poznamenat, že je potřeba vždy brát do úvahy i reaktivitu činidla, neboť čím reaktivnější činidlo používáme, tím menší máme selektivitu. Příkladem může být substituce primárních skupin CD. Pokud použijeme TBDMSCl, substituujeme výhradně primární hydroxylové skupiny, ovšem v případě TMSCl, který je reaktivnější, již budeme kromě primárních skupin substituovat i skupiny sekundární¹¹. Samozřejmě zde hraje roli také větší sterická náročnost TBDMSCl.

Rozpuštědlo může také ovlivnit tvorbu výsledného produktu. Pyridin například podporuje tvorbu 6-*O*-derivátů. Pokud tedy budeme provádět derivatizaci CD v pyridinu, dostaneme přednostně derivát se substituovanou primární hydroxylovou skupinou. Pokud naopak použijeme místo pyridinu vodný roztok alkalického hydroxidu, získáme přednostně 2-*O*-derivát¹¹.

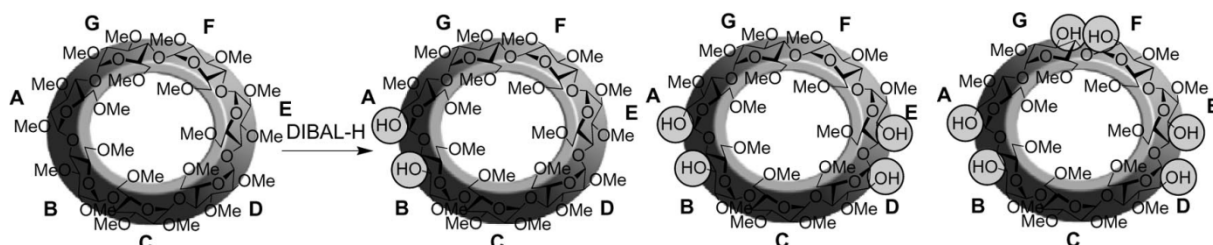
Výčet reakcí pro tvorbu nepřeberného množství cyklodextrinových derivátů je značný. Mezi nejznámější a nejvíce prozkoumané reakce se řadí tvorba mono-*p*-toluensulfonyl derivátů¹¹. Touto reakcí začíná ve své syntéze většina vědců zabývajících se chemií cyklodextrinů. Do skupiny využívaných reakcí se řadí také příprava mono-allyl¹⁷ a již zmíněných mono-cinnamyl derivátů cyklodextrinů, protože tyto sloučeniny lze oxidativním

štěpením dvojné vazby a následnou transformací převádět na velké množství nových derivatizovaných cyklodextrinů¹⁶.

3.2.1 Chránící skupiny při tvorbě derivátů cyklodextrinů

Mezi tři reakce nejhojněji používané pro chránění molekul cyklodextrinů patří permethylace, peracetylace a perbenzylace všech nesubstituovaných hydroxylových skupin.

Metoda permethylace se používá poměrně často. Většinou tyto reakce probíhají s kvantitativními výtěžky. Všechny hydroxylové skupiny jsou přitom ochráněny, protože methylové skupiny jsou poměrně malé, a tak i sterické pnutí mezi nimi není velké. Jako rozpouštědlo se nejčastěji používají DMF a DMSO. Jako báze na tvorbu alkoholátu se používá nejčastěji hydrid sodný ve velkém nadbytku¹⁸. Velikou nevýhodou této reakce je nemožnost vznikající methoxylové skupiny následně hydrolyzovat za mírných podmínek poté, co již chránící skupiny nejsou potřeba. Byla již ovšem vyvinuta metoda selektivního odstraňování sekundárních hydroxylových skupin pomocí DIBAL-H¹⁹. Zajímavé je, že lze takto ochránit vždy dvě sousedící hydroxylové skupiny na dvou glukopyranosových jednotkách (obr. 3). Tedy hydroxylovou skupinu na uhlíku C2 jedné jednotky a na uhlíku C3 jednotky druhé. V případě β -CD lze takto získat až tři dvojice volných hydroxylových skupin.

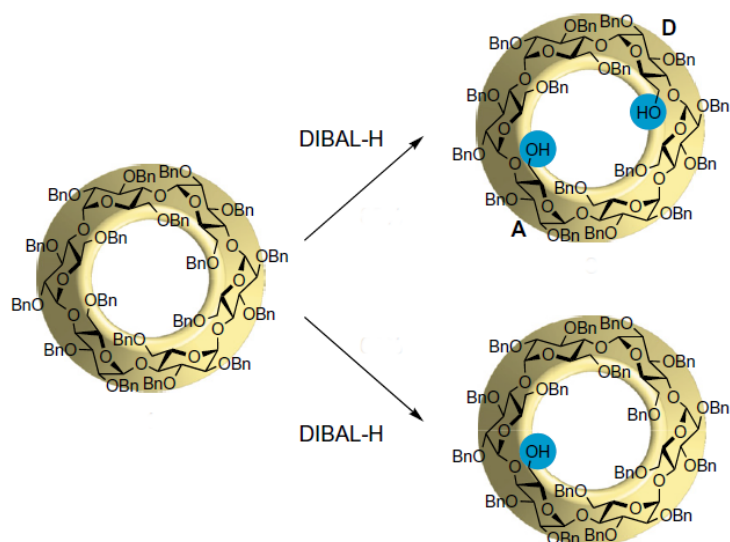


Obr. 3²⁰: Selektivní demethylace pomocí DIBAL-H

Peracetylace má také značné využití a nejčastěji se tyto reakce provádějí s acetanhydridem v pyridinu jako rozpouštědlem²¹. Odstraňování těchto acetylů se poté provádí pomocí methanolátu sodného²¹. Tento fakt je tedy značně omezující v případě mé syntézy, neboť tvorba příslušného dimeru by měla probíhat za bazických podmínek.

Perbenzylované sloučeniny cyklodextrinů se připravují reakcí s benzylbromidem nebo benzylchloridem²². I přesto, že se jedná o poměrně větší a delší skupiny v porovnání s methylovými a acetylovými, není při těchto reakcích problémem docílit kompletní substituce všech nesubstituovaných hydroxylových skupin. Benzylové skupiny se nejspíše mohou v prostoru natočit tak, že benzenové kruhy jsou vyrovnány vedle sebe jako například knihy v polici, a tím se snižuje sterické branění mezi skupinami. Odstraňování těchto skupin

již také bylo úspěšně provedeno hydrogenací v přítomnosti paladia²³. I benzylové skupiny je možno selektivně odchraňovat opět pomocí DIBAL-H²³. V tomto případě ovšem na rozdíl od methylových skupin je možno odchránit primární hydroxylové skupiny na užším okraji cyklodextrinové molekuly. Další odlišností od reakce DIBAL-H s permethylovanými cyklodextriny je ve stereoselektivitě. V tomto případě lze odchraňovat vždy jednu nebo dvě protilehlé primární hydroxylové skupiny, narozdíl od sousedních sekundárních v případě permethylovaných derivátů (obr. 4).



Obr. 4²⁴: Selektivní 6-O-debenzylace pomocí DIBAL-H

Teprve nedávno bylo také popsáno selektivní odchránění všech benzylových skupin v poloze C3 pomocí triethylsilanu za přítomnosti pevného iodu (obr. 5)²⁴. Metoda byla původně používána na odchraňování benzylových skupin mono a disacharadů. Tato reakce pravděpodobně v budoucnu bude hojně využívána, neboť jak již bylo řečeno výše, k získání vonných hydroxylových skupin v poloze C3 je zapotřebí selektivního chránění skupin na C6 a C2, což je tedy několika-kroková syntéza. Za použití tohoto reakčního postupu lze produkt získat pouze ve dvou krocích.



Obr. 5²⁴: Selektivní 3-O-debenzylace pomocí Et₃SiH, I₂

Benzylové skupiny byly ovšem také zavrženy pro použití v této syntéze, neboť jejich velikost se mi zdá být příliš velká při tvorbě již tak stéricky náročných dimerů.

3.2.2 Použití methoxymethylové chránicí skupiny

Tvorba methoxymethyl etherů patří mezi časté způsoby chránění alkoholů. V literatuře²⁵ lze nalézt velké množství využití této chránicí skupiny při různých syntézách. Ovšem v chemii cyklodextrinů tato skupina není příliš využívána. Připraven byl například derivát β -cyklodextrinu heptakis(2,3,6-*O*-methoxymethyl)- β -CD nebo heptakis(2,3-di-*O*-methoxymethyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -CD, ale autoři ho připravili za účelem zkoumání chirální separace²⁶. Nevyužili tedy potenciál methoxymethylové skupiny jako možné skupiny chránicí.

Byla připravena i řada *O*-alkyl derivátů cyklodextrinů za využití methoxyethylové skupiny¹⁵. Ovšem ani v tomto případě se autoři nezabývali možností použití této skupiny jako možné nové skupiny pro chránění hydroxylových skupin molekul cyklodextrinu. Autoři se místo toho zaměřili na možné ovlivnění enzymatického rozkladu *L*-tryptofanu.

3.3 Silylace

Silyl chloridy se velice často používají na chránění hydroxylových skupin za tvorby silyl etherů. V laboratoři i průmyslu se využívá velké množství různých typů silyl halogenidů. Mezi nejpoužívanější patří *tert*-butyldimethylsilyl, triisopropylsilyl a trimethylsilyl²⁷. V mém případě jsem zvolil již popsany postup v literatuře pro přípravu 6¹-*O*-TBDMS- β -CD (**7**)²⁸.

Nutno také poznamenat, že na rozdíl od sulfonových skupin, které jsou probrány v kapitole 3.7, silylové skupiny odstupují daleko hůře.

V chemii cyklodextrinů se silylace běžně používá pro ochraňování hydroxylových skupin v průběhu více-krokové syntézy²⁹, nebo se silylované cyklodextriny dále upravují na chirální separátory²⁶.

3.4 Desilylace

V literatuře je opět možno najít množství popsanych reakcí, tykajících se odstranění silyl etherů²⁵. Nejčastěji se používá TBAF v suchém THF³⁰. Je popsáno i odstranění této skupiny pomocí kyseliny fluorovodíkové v acetonitrilu³¹. Tato metoda ovšem nejde použít v přítomnosti skupin citlivých na kyselé prostředí, tudíž ani v přítomnosti methoxymethylové skupiny. Dále se také používá fluorid amonný v methanolu³².

Teprve nedávno bylo popsáno odstraňování objemných silyl etherů, jako jsou *tert*-butyldimethylsilyl nebo 1,1,2-trimethylpropyl (thexyl) také pomocí DIBAL-H. Tyto objemné skupiny se používají na chránění primárních hydroxylů a jejich selektivní desilylací lze získat monool, či diol³³.

3.5 Permethoxymethylace

V literatuře lze najít různé metody ochrání hydroxylové skupiny pomocí tvorby methoxymethyl etherů²⁵. Je možné použít dimethoxymethan s oxidem fosforečným. Tento způsob methoxymethylace za mírně kyselých podmínek byl popsán při chrání jednosytných alkoholů³⁴. Permethoxymethylaci je ovšem možno provést i za bazických podmínek použitím methoxymethyl bromidu v přítomnosti *N, N*-diisopropylaminu³⁵.

3.6 Demethoxymethylace

Jak již bylo řečeno, methoxymethylovou skupinu je možno odstranit kyselou hydrolýzou. Metod popisujících toto odchrání je v literatuře také velké množství²⁵. Lze uvést několik příkladů. Odchrání pomocí kyseliny octové s katalytickým množstvím kyseliny sírové³⁶, použití kyseliny trifluoroctové v roztoku methanolu³⁷. Dále odchrání methoxymethylové skupiny kyselinou chlorovodíkovou. Přidanou jako 6M roztok³⁸, nebo generovanou *in situ* pomocí acetylchloridu a methanolu³⁹. Je také možné využití kyselého iontoměniče DOWEX-50W⁴⁰, popřípadě převedení methoxymethyl etherů na acetáty a jejich následná hydrolýza na alkoholy⁴¹.

3.7 Methansulfonace a trifluormethansulfonace

I tyto reakce jsou již popsány v literatuře^{42, 43}. Obě tyto skupiny, methansulfonová i trifluormethansulfonová, společně s *p*-toluensulfonovou skupinou se v syntézách velmi často využívají, neboť se jedná o dobře odstupující skupiny, pokud je uhlík, na kterém jsou navázány, atakován nukleofilem.

Je zde možná vedlejší reakce, která může být u cyklodextrinů s těmito funkčními skupinami pozorována. Jedná se o intramolekulární atak kyslíkového aniontu generovaného v bazickém prostředí z pozice C3 na uhlík C6. Na tomto uhlíku se nachází sulfonová skupina, která v důsledku ataku odstupuje. Důsledkem této reakce v bazickém prostředí je tvorba 3,6-anhydro derivátu daného cyklodextrinu. Je známo, že působením báze na 6^I-*O-p*-toluensulfonyl-β-CD lze získat 3,6-anhydro-β-CD⁴⁴.

Byla již popsána permethylace 6^I-*O-p*-toluensulfonyl-β-CD v bazickém prostředí NaH¹⁸. Ovšem i zde autoři píší, že vznikal vedle chtěné látky také příslušný 3,6-anhydro derivát. Míra tvorby tohoto derivátu podle autorů prý velmi závisí na dodržení reakčních podmínek, zejména teploty.

3.8 Tvorba dimerů CD

Dimery cyklodextrinů se stejně jako samotné cyklodextriny používají ke komplexaci látek. Znáмым faktem je, že dimery mohou mít větší komplexační konstantu oproti cyklodextrinu samotnému, neboť se předpokládá větší vazebná afinita s větším zanořením molekuly guesta⁴⁵. Tato skutečnost ovšem neplatí vždy, kvůli možné rotaci molekul cyklodextrinu kolem molekuly linkru, který je spojuje. Bylo již připraveno velké množství takovýchto dimerů, ovšem vzhledem k tomu, že se pokouším připravit dimery přes nejkratší možný spoj, tedy jeden atom, zaměřil jsem se především na ně. Zatím nejkratší spoj dvou molekul cyklodextrinů představuje atom síry. Cyklodextriny byly takto spojeny přes vazby 6 – 6', 3 – 3' i 2 – 2'⁴⁶. Dimery s vazbou 3 – 3' a 2 – 2' byly připraveny nukleofilním otevíráním epoxidové skupiny 2,3-anhydro- β -CD pomocí sulfidu sodného. Tento derivát cyklodextrinu se běžně používá k funkcionalizaci sekundárních skupin CD⁴⁶. Molekuly dimeru s vazbou 6 – 6' byly připraveny z dvou molekul 6¹-O-*p*-toluensulfonyl- β -CD opět reakcí se sulfidem sodným.

Druhým nejkratším linkrem při přípravě dimerů je disulfidový můstek⁴⁵. S tímto spojením byly dokonce připraveny i duplexy se dvěma můstky. Tím bylo zabráněno možné rotaci molekul CD a komplexační konstanta byla pro vybrané molekuly guesta skutečně vyšší v porovnání se samotnými cyklodextriny, nebo dimery s jedním disulfidovým můstkem.

Mým úkolem je tedy připravit dimery spojené přes dusíkový a kyslíkový atom, jak jsem již uvedl výše. Nevýhodou oproti přípravě výše popsanych dimerů přes atom síry je větší stericná náročnost v důsledku methoxymethylových chránících skupin.

4. Výsledky a diskuse

4.1 Přímá příprava cyklodextrinového dimeru s dusíkovou spojkou

Původní syntéza vycházela z přípravy 6^I-*O*-*p*-toluensulfonyl-β-CD (**2**) a 6^I-amino-6^I-deoxy-β-CD (**4**). Z těchto dvou látek měl být připraven příslušný dimer **5** spojený přes dusíkový atom, což by bylo dosud nejkratší popsané spojení dvou molekul CD (Schéma 4.1).

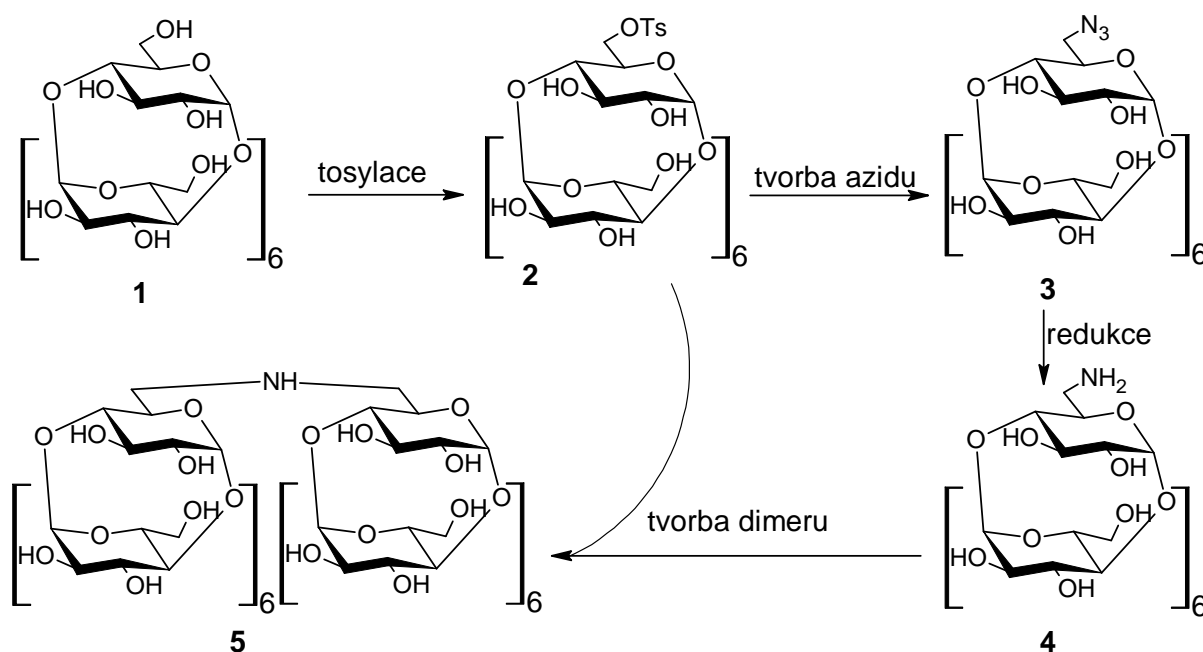


Schéma 4.1: Navržená syntéza cyklodextrinového dimeru s dusíkovou spojkou

Bohužel při reakci látek **2** a **4** nedocházelo k tvorbě příslušného dimeru **5**. Podle TLC koncentrace látky **4** zůstávala nezměněná, zatímco látka **2** plně zreagovala na jinou látku. Z tohoto výsledku bylo vyvozeno, že kvůli stericke náročnosti potenciální výsledné molekuly se u amino skupiny látky **4** začal více projevovat její bazický charakter oproti nukleofilicitě atomu dusíku. Bylo tedy zřejmé, že z látky **2** bude tedy nejspíše vznikat 3,6-anhydro-β-CD vlivem bazických podmínek. Tento úsudek byl posléze potvrzen jeho přípravou z látky **2** zahřátím v NaOH a následným porovnáním pomocí TLC.

4.2 Příprava cyklodextrinového dimeru s dusíkovou spojkou pomocí 6^I-*O*-*Ts*-perMOM-β-CD

Po neúspěchu syntézy dimeru **5** byl připraven nový návrh (Schéma 4.2). Ovšem již při přípravě látky **6** jsem narazil na neúspěch. Poté, co jsem se pokusil provést permethoxymethylaci látky **2** za použití dimethoxymethanu s oxidem fosforečným, jsem zjistil, že mírně kyselý charakter oxidu fosforečného je důvod, proč v těchto reakčních

podmínkách není možné ochránit všechny hydroxylové skupiny cyklodextrinu, neboť methoxymethylové skupiny se za pomoci kyselých podmínek odstraňují a v reakční směsi se proto podle TLC ustavuje rovnováha, která se nedaří posunout směrem k žádanému produktu.

Provedl jsem tedy permethoxymethylaci látky **2** za bazických podmínek použitím methoxymethylbromidu v přítomnosti *N,N*-diisopropylaminu a s katalytickým množstvím TBAI pro generování methoxymethylodidu *in situ*²¹. Bohužel vlivem bazického prostředí byla získána směs permethoxymethylovaných derivátů 3,6-anhydro- β -CD a nativního β -CD, neboť jak již bylo napsáno výše v kapitole 3.7, 6-O-Ts skupiny podléhají intramolekulární reakci.

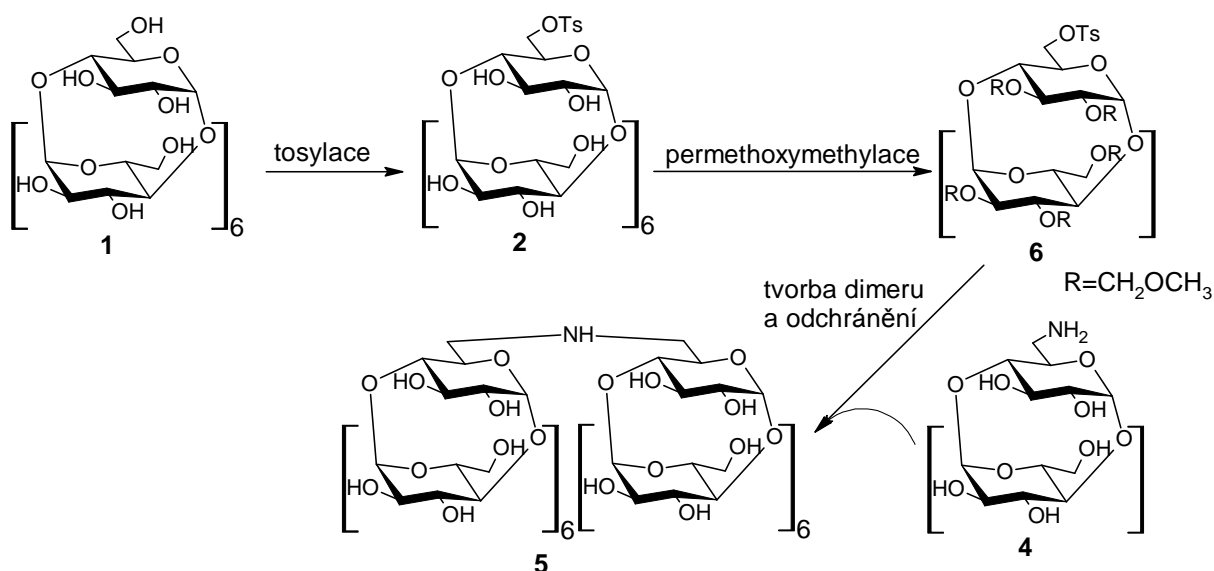


Schéma 4.2: Návrh přípravy cyklodextrinového dimeru s dusíkovou spojkou pomocí 6¹-O-Ts-perMOM- β -CD

4.3 Příprava cyklodextrinového dimeru s dusíkovou a kyslíkovou spojkou pomocí 6¹-O-Ms-perMOM- β -CD a 6¹-O-Tf-perMOM- β -CD

Po neúspěšné permethoxymethylaci látky **2** bylo zřejmé, že bude nutné přidat ještě dvě další reakce. Navázání hůře odstupující skupiny v porovnání s *p*-toluensulfonovou a její následné ochránění po provedení permethoxymethylace. Nakonec byla ještě skupina *p*-toluensulfonová nahrazena methansulfonovou a trifluormethansulfonou, neboť se jedná o menší a lépe odstupující skupiny. Tvorba dimeru byla také rozšířena o dimer **12** s kyslíkovou spojkou (Schéma 4.3).

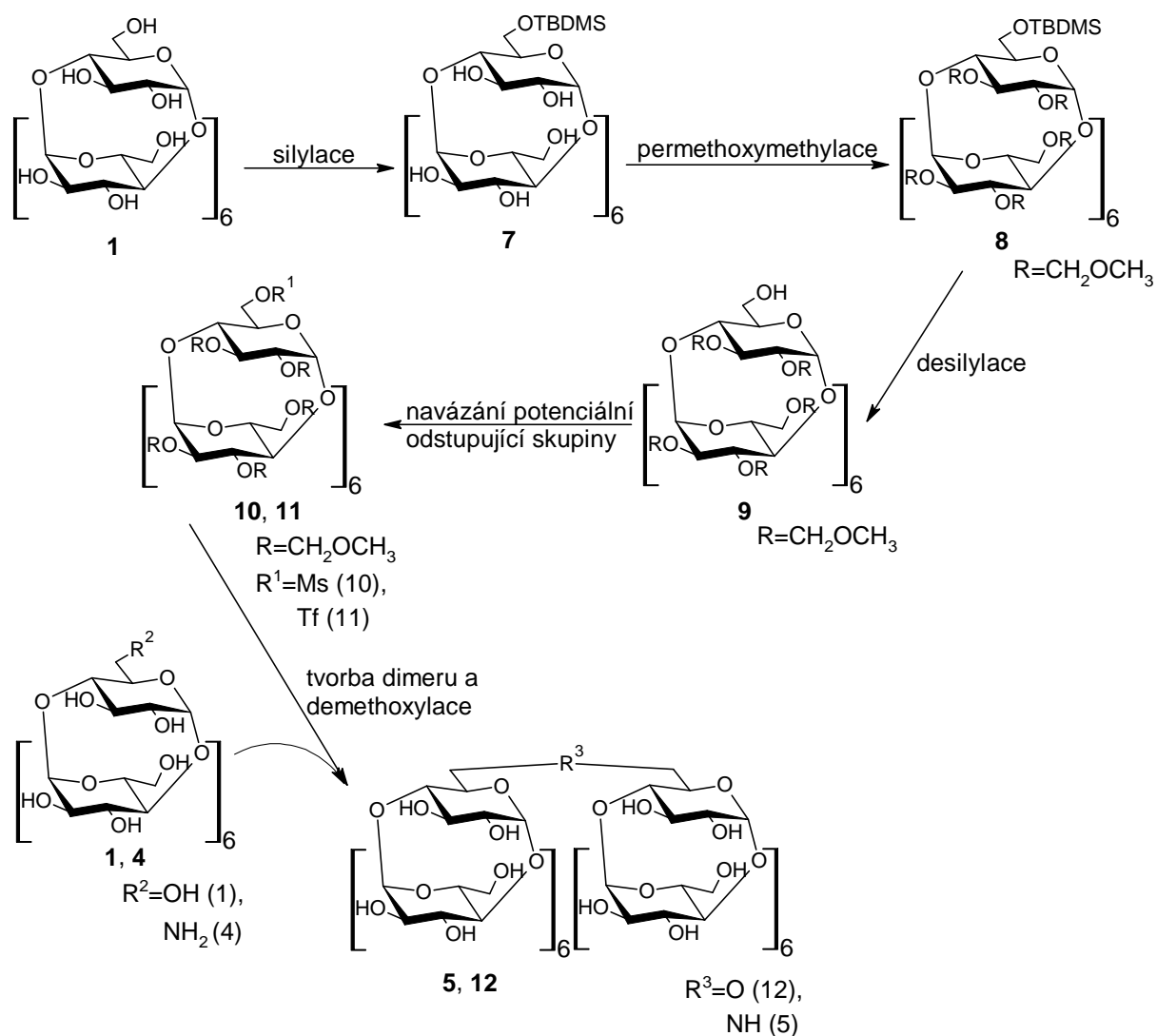


Schéma 4.3: Návrh přípravy cyclodextrinového dimeru s dusíkovou a kyslíkovou spojkou pomocí 6¹-O-Ms-perMOM-β-CD a 6¹-O-Tf-perMOM-β-CD

4.3.1 Silylace

Tuto první reakci jsem provedl v suchém DMF s *tert*-butyldimethylsilylchloridem a imidazolem jako bazí (Schéma 4.3.1)²⁸.

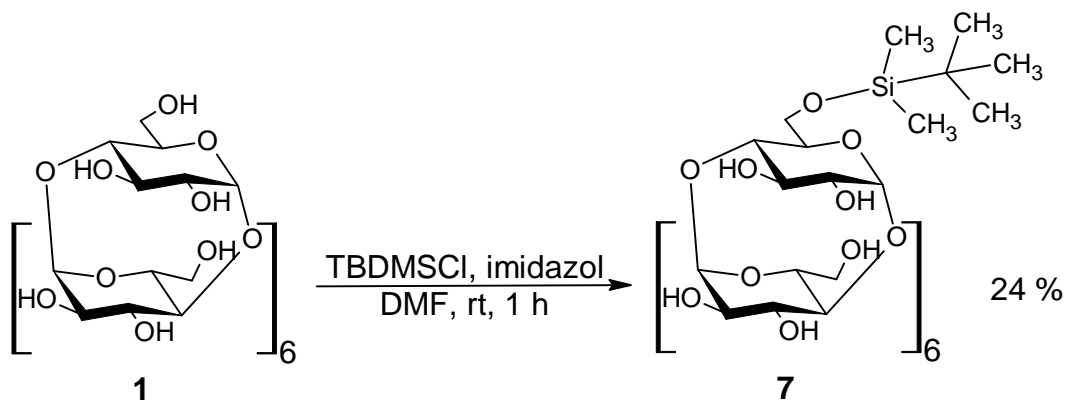


Schéma 4.3.1: Monosilylace β-CD pomocí TBDMSCl a imidazolu

Podle TLC byla po 1 hodině v reakční směsi ustavena rovnováha mezi nezreagovaným cyklodextrinem, látkou **7** a vídesubstituovanými deriváty. Tyto nežádoucí látky se podařilo odstranit pomocí reverzní chromatografie s eluční fází H₂O:MeOH. Výtěžek reakce byl 24 %.

4.3.2 Permethoxymethylace

Po zjištění, že použití dimethoxymethanu s oxidem fosforečným není účinné, byla reakce provedena stejným způsobem jako v případě látky **2**. To tedy znamená methoxymethylbromid v přítomnosti *N, N*-diisopropylaminu a s katalytickým množstvím TBAI v suchém dichlormethanu (Schéma 4.3.2)³⁵.

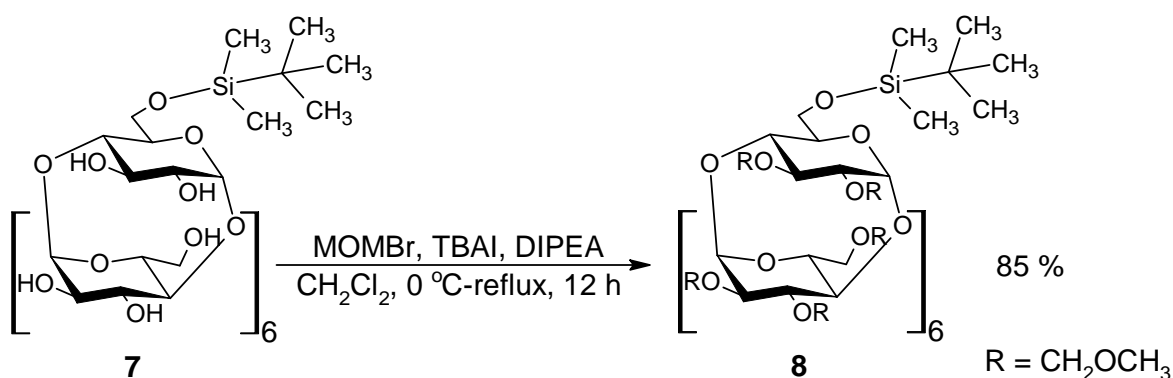


Schéma 4.3.2: Permethoxymethylace 6^l-O-TBDMS-β-CD pomocí MOMBr, TBAI a DIPEA

Reakční směs byla refluxována přes noc a produkt byl podroben stejné proceduře podruhé, aby se zajistilo ochránění všech hydroxylových skupin. Po výsledném zpracování reakční směsi a izolaci produktu výtěžek činil 85 %.

4.3.3 Desilylace

Desilylace byla nejprve zkoušena v suchém THF s TBAF. Touto metodou se ovšem nedařilo odstranit *tert*-butyldimethylsilyl. Poté byl vyzkoušen fluorid amonný v methanolu pod refluxem. Ukázalo se ovšem, že během reakce dochází k odstranění i některých methoxymethylových skupin. Je to zřejmě dáno mírně kyselým charakterem fluoridu amonného a tendencí methoxymethyl etherů v kyselém prostředí se rozpadat. Místo methanolu jsem tedy použil 3M methanolát sodný. Reakce již proběhla zcela v pořádku. Nakonec jsem ještě zkusil použít samotný 3M methanolát sodný bez fluoridu amonného a reakční směs také zreagovala.

Výsledná syntéza tedy byla provedena rozpuštěním látky **8** v 3M methanolátu sodném a refluxováním přes noc (Schéma 4.3.3). Po zpracování reakční směsi byl produkt získán ve výtěžku 90 %.

Nutno poznamenat, že podobnou metodu odstraňování silylových skupin jsem v literatuře dosud nenašel.

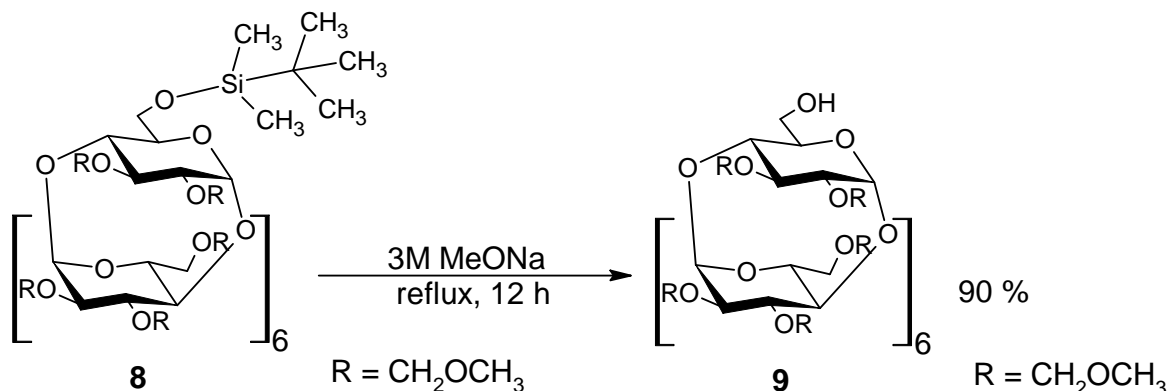


Schéma 4.3.3: Desilylace 6¹-O-TBDMS-perMOM-β-CD pomocí MeONa

4.3.4 Methansulfonace a trifluormethansulfonace

Methansulfonace byla úspěšně provedena podle literatury⁴² pomocí triethylaminu a methansulfonylchloridu v suchém THF (Schéma 4.3.4).

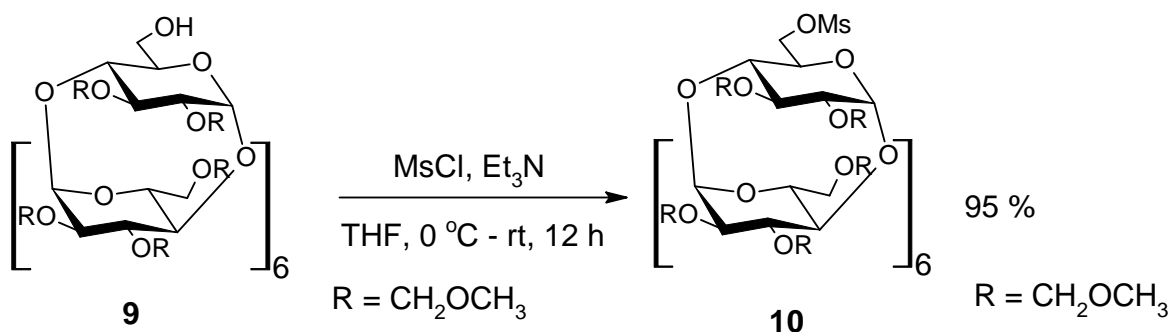


Schéma 4.3.4: Methansulfonace 6¹-hydroxy-perMOM-β-CD pomocí MsCl a Et₃N

Reakce byla nechána míchat při pokojové teplotě přes noc. Po konečném zpracování byl výtěžek 95 %.

Trifluormethansulfonace byla zatím pouze zkoušena podle literatury⁴³. Byl použit trifluormethanesulfonyl anhydrid s pyridinem, který na sebe váže příslušný anion vznikající z anhydridu. Jako rozpouštědlo byl použit suchý dichlormethan.

4.3.5 Tvorba dimerů CD

Reakce byla zatím zkoušena s již připraveným 6¹-O-methansulfonyl-permethoxymethyl-β-CD (10). Nejprve byla vyzkoušena reakce s 6¹-amino-6¹-deoxy-β-CD (4) v suchém DMSO. Ovšem i během této reakce se projevuje bazický charakter amino skupiny a opět vzniká místo

příslušného dimeru vedlejší produkt. V případě tohoto vedlejšího produktu se zřejmě jedná o eliminační produkt látky **10**, kdy zřejmě vzniká dvojná vazba mezi uhlíky C5 a C6, na kterém je navázána methansulfonová skupina.

Dále byla zkoušena reakce látky **10** s čistým β -cyklodextrinem (**1**). Byly vyzkoušeny DIPEA a DBU, neboť se jedná o objemnější báze, opět v suchém DMSO. Bohužel i zde je průběh reakce prakticky totožný s reakcí v předešlém odstavci. Při nižších teplotách do 60 °C není v reakční směsi žádná reakce pozorována. Při zvýšení teploty ovšem dochází k postupné tvorbě daného eliminačního produktu.

4.3.6 Demethoxymethylace

I přesto, že příslušné dimery se zatím nepodařilo připravit, byly již zkoušeny tři z výše popsaných metod demethoxymethylace (kap. 3.6) na připravené látce **9** v navážkách do 10 mg.

První metoda pomocí 50% kyseliny octové s katalytickým množstvím kyseliny sírové³⁶ bohužel vedla k částečné degradaci molekuly cyklodextrinu.

Druhá metoda za použití kyseliny trifluoroctové v roztoku methanolu³⁷ již měla větší úspěch. Reakce za laboratorní teploty neprobíhá příliš rychle. Se zvednutím teploty se ovšem podařilo ochránit všechny hydroxylové skupiny a získat opět β -cyklodextrin (**1**).

Při využití kyselého iontoměniče DOWEX-50W⁴⁰ reakce sice probíhá obecně pomaleji v porovnání s předešlou metodou, ale se zvýšením teploty je i v tomto případě možné všeskeré methoxymethylové skupiny zhydrolyzovat a získat β -cyklodextrin (**1**).

5. Experimentální práce

5.1 Obecné postupy a chemikálie

Pro chromatografii na tenké vrstvě (TLC) byly použity silikagelové desky DCAlufolien Keisegel 60 F265 (Merck, Darmstadt, Germany). Pro detekci látek byla použita karbonizace v 50% kyselině sírové a roztok 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu v 1% ethanolu pro alkylační činidla. Preparativní sloupcová revezní chromatografie byla prováděna na silikagelu LiChroprep RP – 18 40 – 63 μm (Merck, Darmstadt, Germany). NMR spektra byla měřena na přístroji Varian NMR System 300 MHz. Hmotnostní spektra ESI byla měřena na přístroji Esquire 3000 firmy Bruker. Rozpouštědla byla odpařována na rotační vakuové odparce firmy Büchi, při teplotách do 50 °C. Použité chemikálie pocházeli od firem Fluka Chemika (DIPEA), Penta (triethylamin a běžné chemikálie), South Western Analytical Chemicals (TBAI), Sigma-Aldrich (imidazol, MOMBr, TBDMSCl, MsCl) a Wako Chemicals (cyklodextriny).

5.2 Syntéza derivátů β -CD

6¹-O-*tert*-Butyldimethylsilyl- β -cyklodextrin (7). Vysušený β -CD **1** (27 g, 0,024 mol) byl rozpuštěn v bezvodém DMF (550 ml) pod argonovou atmosférou. Byl přisypán imidazol (4 g, 0,059 mol). Následně byl přikapán roztok *tert*-butyldimethylsilyl chloridu (3,6 g, 0,024 mol) v bezvodém DMF (40 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu jedné hodiny. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC v soustavě *n*-propanol, voda, ethylacetát, konc. vodný amoniak v poměru 6:3:1:1. Reakční směs obsahovala nezreagovaný β -CD, monosubstituovaný derivát β -CD a vícesubstituované deriváty β -CD. DMF byl z reakční směsi oddestilován a tuhý odparek byl dosušen na vakuové pumpě. Poté byla třikrát provedena extrakce látky do methanolu. Extraty byly odpařeny dosucha na rotační vakuové odparce. Tuhý odparek byl refluxován v 10% vodném roztoku methanolu (770 ml). Po rozpuštění byl roztok pozvolna ochlazen na laboratorní teplotu a zfiltrován. Reakční směs byla rozdělena pomocí chromatografie na revezní fázi eluční směsí voda, methanol. Produkt **7** se eluuje při koncentraci methanolu 20% až 25%. Frakce obsahující látku **7** byly spojeny, odpařeny a následně sušeny při 70 °C na vakuové pumpě. Látka byla získána ve formě bílého sypkého prášku a výtěžek reakce byl 24,5%.

¹H-NMR (CD₃OD): 0.10 s, 6 H (Si(CH₃)₂); 0.92 s, 9 H (Si(CH₃)₃); 3.45 – 3.99 m, 42 H (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, cyklodextrin); 4.95 – 4.96 m, 7 H (H-1, cyklodextrin). Pro C₄₈H₈₄O₃₅Si vypočteno Mr: 1248.46, ESI-MS: *m/z* 1271.5 [M + Na]⁺.

6¹-*O*-*terc*-Butyldimethylsilyl-permethoxymethyl- β -cyklodextrin (8). K vysušené látce **7** (1,0 g, 8,0 mmol) byl pod argonovou atmosférou přidán bezvodý dichlormethan (22 ml) a vysušený DIPEA (23 ml, 0,13 mol). K suspenzi byly přidány síta 3Å a reakční směs byla ochlazená na 0 °C. Po ochlazení byl do reakční směsi přikapán roztok MOMBr (6,9 ml, 84 mmol) s TBAI (30 mg, 80 μ mol). Reakční směs byla míchána 15 minut při 0 °C a poté refluxovaná po dobu 12 hodin. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC ve směsi chloroform, methanol v poměru 20:1, případně toluen, methanol v poměru 4:1. Během zahřívání se látka **7** postupně rozpustila a směs změnila barvu z nažloutlé na tmavě červenou. Po ukončení reakce byla směs zfiltrována a promyta vodou (3 \times 70 ml). Organická fáze byla odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu (24 ml), byl přidán vysušený DIPEA (7 ml, 0,04 mol) a síta 3Å. Roztok byl ochlazen na 0 °C a byl přidán MOMBr (1 ml, 12 mmol) s TBAI (5 mg, 13 μ mol). Po 15 minutách míchání při 0 °C byla směs opět refluxována po dobu 12 h. Poté byla reakční směs opět zfiltrována a promyta vodou (3 \times 70 ml). Organická fáze byla odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl rozpuštěn v 80 ml směsi methanol, amoniak v poměru 10:1 a zfiltrován přes vrstvu silikagelu (80 g) a promyt 260 ml této směsi. Celá operace byla ještě jednou zopakována. Po odpaření a sušení byl produkt získán ve formě žluté olejovité látky o hmotnosti 1,45 g s výtěžkem 85 %. ¹H-NMR ((CD₃)SO): 0.02 s, 6 H (Si(CH₃)₂); 0.86 s, 9 H (Si(CH₃)₃); 3.24 – 3.35 m, 60 H (OCH₂OCH₃); 3.42 – 4.26 m, 42 H (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, cyklodextrin); 4.56 – 4.86 m, 40 H (OCH₂OCH₃); 5.01 – 5.07 m, 7 H (H-1, cyklodextrin). Pro C₈₈H₁₆₄O₅₅Si vypočteno Mr: 2128.98, ESI-MS: *m/z* 2151.9 [M + Na]⁺ a 1088.2 [M + 2 \times Na]²⁺.

6¹-Hydroxy-permethoxymethyl- β -cyklodextrin (9). K látce **8** (1,27 g, 5,96 mmol) byl přilít 3M methanolát sodný (60 ml). Roztok byl refluxován přes noc. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC ve směsi chloroform, methanol v poměru 20:1, ve které má produkt nižší R_f než reaktant. Po dokončení reakce byla reakční směs zfiltrována a odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl následně vytřepán mezi dichlormethan (50 ml) a vodu (50 ml). Organická fáze byla ještě dvakrát promyta vodou (2 \times 50 ml) a odpařena na rotační vakuové odparce. Olejovitý odparek byl poté několikrát rozpuštěn a odpařen v methanolu. Výsledný produkt byl sušen na vakuové pumpě při pokojové teplotě. Lehce žlutý produkt s olejovitou konzistencí o hmotnosti 1,08 g byl získán ve výtěžku 90 %.

¹H-NMR ((CD₃)SO): 3.24 – 3.35 m, 60 H (OCH₂OCH₃); 3.42 – 3.80 m, 42 H (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, cyklodextrin); 4.56 – 4.86 m, 40 H (OCH₂OCH₃); 5.01 – 5.07 m, 8 H (H-1, OH, cyklodextrin). Pro C₈₂H₁₅₀O₅₅ vypočteno Mr: 2014.89, ESI-MS: *m/z* 2038.0 [M + Na]⁺ a 1031.6 [M + 2 \times Na]²⁺.

6¹-O-Methansulfonyl-permethoxymethyl-β-cyklodextrin (10). Látka **9** (0,220 g, 0,11 mmol) byla rozpuštěna v suchém THF (5 ml) a pod argonovou atmosférou byl přidán triethylamin (0,61 ml, 4,4 mmol). K nažloutlému roztoku byly přidány síta 4Å a reakční směs byla ochlazená na 0 °C. Byl přikapán MsCl (90 µl, 1,1 mmol) a vzniklá oranžová suspenze byla míchána při 0 °C po dobu 15 minut. Poté byla reakční směs míchána přes noc při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl sledován pomocí TLC ve směsi chloroform, methanol v poměru 20:1 a k ověření, že se jedná o produkt, byla využita detekce pomocí 4-(4-nitrobenzyl)pyridinu v 1% ethanolu v parách amoniaku. Produkt se deteguje ve formě modré skrvny. Po dokončení reakce byla reakční směs nalita do vody (5 ml) a promyta dichlormethanem (2 × 10 ml). Organická fáze byla odpařena dosucha na rotační vakuové odparce. Olejovitý odparek byl poté několikrát rozpuštěn v methanolu a odpařen. Po vysušení na vakuové pumpě byl získán žlutý olejovitý produkt ve výtěžku 95 %.

¹H-NMR (CD₃Cl): 3.05 s, 3 H (SO₂CH₃); 3.35 – 3.44, 60 H (OCH₂OCH₃); 3.51 – 4.56 m, 42 H (H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, cyklodextrin); 4.62 – 4.89 m, 40 H (OCH₂OCH₃); 5.05 – 5.11 m, 7 H (H-1, cyklodextrin). Pro C₈₃H₁₅₂O₅₇S vypočteno Mr: 2092.87, ESI-MS: *m/z* 2115.7 [M + Na]⁺ a 1070.6 [M + 2×Na]²⁺.

Demethoxymethylace látky 9. Dvě metody: Dowex-50W ve vodném roztoku methanolu (metoda A) a trifluoroctová kyselina v methanolu (metoda B).

Metoda A: Látka **9** (7,3 mg, 3,6 µmol) byla rozpuštěna v 20% methanolu (0,6 ml). Byl přidán Dowex-50W (88 mg) a suspenze byla zahřívána na 70 °C. Po ukončení reakce podle TLC detekce ve směsi *n*-propanol, voda, elhylacetát, konc. vodný amoniak v poměru 6:3:1:1 se látka **9** přeměnila na β-CD **1**, který byl porovnán se standardem.

Metoda B: Látka **9** (7,3 mg, 3,6 µmol) byla rozpuštěna v methanolu (0,6 ml). Byla přidána trifluoroctová kyselina (20 µl, 0,26 mmol). Roztok byl zahříván na 50 °C a po ukončení reakce opět podle TLC detekce ve směsi *n*-propanol, voda, elhylacetát, konc. vodný amoniak v poměru 6:3:1:1 vznikl β-CD **1**.

6. Závěr

Přímá syntéza (bez použití chránících skupin) cyklodextrinového dimeru s dusíkovou spojkou se nezdařila.

Byla úspěšně vyvinuta metoda pro chránění hydroxylových skupin cyklodextrinu za tvorby methoxymethyl etherů.

Pomocí této metody byla připravena série permethoxymethylovaných-monosubstituovaných derivátů β -cyklodextrinu. Konkrétně 6¹-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-permethoxymethyl- β -cyklodextrin, 6¹-hydroxy-permethoxymethyl- β -cyklodextrin a 6¹-*O*-methansulfonyl-permethoxymethyl- β -cyklodextrin.

Syntéza dimerů cyklodextrinů spojených přes kyslíkový nebo dusíkový atom pomocí těchto látek zatím nebyla úspěšná.

Úspěšně byly také aplikovány dvě metody odchraňování methoxymethylových skupin.

7. Poděkování

Na závěr bych rád poděkoval svému školiteli Doc. RNDr. Jindřichu Jindřichovi CSc. za vedení mé bakalářské práce a cenné rady. Spolupracovníkům z laboratoří 135 a 131 za vytvoření příjemného pracovního prostředí. Rád bych také poděkoval RNDr. Martinu Štíchovi za měření MS spekter a RNDr. Simoně Hybelbauerové, PhD. za změření některých NMR spekter na přístroji Bruker Avance III 600 MHz.

8. Literatura

1. Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.
2. Tarimci, N. In *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics, and Biomedicine*; Bilensoy, E., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2011; pp. 131–144.
3. Astray, G.; Gonzalez-Barreiro, C.; Mejuto, J. C.; Rial-Otero, R.; Simal-Gándara, J. *Food Hydrocolloids* **2009**, *23*, 1631–1640.
4. Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045–2076.
5. Hedges, A. R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2035–2044.
6. Bicchi, C.; D'Amato, A.; Rubiolo, P. *Journal of Chromatography A* **1999**, *843*, 99–121.
7. Li, X.; Zhou, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, J. *Talanta* **2011**, *84*, 1080–1092.
8. Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959–1976.
9. Takahashi, K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013–2034.
10. French, D. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1957**, *12*, 189.
11. Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V. T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977–1996.
12. Saenger, W.; Jacob, J.; Gessler, K.; Steiner, T.; Hoffmann, D.; Sanbe, H.; Koizumi, K.; Smith, S. M.; Takaha, T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1787–1802.
13. Sollogoub, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *2009*, 1295–1303.
14. Zhang, Q.; Cheng, G.; Huang, Y.-Z.; Qu, G.-R.; Niu, H.-Y.; Guo, H.-M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7822–7826.
15. Gubica, T.; Winnicka, E.; Temeriusz, A.; Kańska, M. *Carbohydrate Research* **2009**, *344*, 304–310.
16. Jindřich; Tišlerová, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9054–9055.
17. Bláhová, M.; Bednářová, E.; Řezanka, M.; Jindřich, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 697–701.
18. Faiz, J. A.; Spencer, N.; Pikramenou, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4239–4245.
19. Luo, X.; Chen, Y.; Huber, J. G.; Zhang, Y.; Sinaÿ, P. *Comptes Rendus Chimie* **2004**, *7*, 25–28.
20. Xiao, S.; Yang, M.; Sinaÿ, P.; Blériot, Y.; Sollogoub, M.; Zhang, Y. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, *2010*, 1510–1516.
21. Zhou, Y.; Lindbäck, E.; Marinescu, L. G.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, *2012*, 4063–4070.

22. Bertino-Ghera, B.; Perret, F.; Fenet, B.; Parrot-Lopez, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7317–7326.
23. Pearce, A. J.; Sinaÿ, P. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 3610–3612.
24. Guitet, M.; Beaumais, S. A. de; Blériot, Y.; Vauzeilles, B.; Zhang, Y.; Ménand, M.; Sollogoub, M. *Carbohydrate Research* **2012**, *356*, 278–281.
25. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; 4th ed.; Wiley-Interscience, 2006.
26. Takahisa, E.; Engel, K.-H. *Journal of Chromatography A* **2005**, *1076*, 148–154.
27. Crouch, R. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2383–2417.
28. Chen, Z.; Bradshaw, J. S.; Lee, M. L. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 6831–6834.
29. Takeo, K.; Mitoh, H.; Uemura, K. *Carbohydrate Research* **1989**, *187*, 203–221.
30. E. J. Corey and A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6190 (1972).
31. Newton, R. F.; Reynolds, D. P.; Finch, M. A. W.; Kelly, D. R.; Roberts, S. M. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3981–3982.
32. White, J. D.; Amedio, J. C.; Gut, S.; Jayasinghe, L. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4268–4270.
33. Ghosh, R.; Hennigan, C.; Ling, C.-C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5227–5233.
34. K. Fuji, S. Nakano, and E. Fujita, *Synthesis*, 276 (1975).
35. Askin, D.; Volante, R. P.; Reamer, R. A.; Ryan, K. M.; Shinkai, I. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 277–280.
36. F. B. Laforge, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3040 (1933).
37. Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210–3213.
38. Meyers, A. I.; Durandetta, J. L.; Munavu, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2025–2029.
39. Amano, S.; Takemura, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S.; Chida, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3855–3870.
40. Seto, H.; Mander, L. N. *Synthetic Communications* **1992**, *22*, 2823–2828.
41. M. P. Bosch, I. Petschen, and A. Guerrero, *Synthesis*, 300 (2000).
42. Brown, A. D.; De, G. M. J.; Marron, B. E.; Rawson, D. J.; Ryckmans, T.; Storer, R. I.; Stupple, P. A.; Swain, N. A.; West, C. W. *Chemical Compounds* **2012**.
43. Baer, H. H.; Santoyo-González, F. *Carbohydrate Research* **1996**, *280*, 315–321.

44. Zhang, Y.; Ren, L.; Tu, Q.; Wang, X.; Liu, R.; Li, L.; Wang, J.-C.; Liu, W.; Xu, J.; Wang, J. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 9651–9659.
45. Kumprecht, L.; Buděšínský, M.; Vondrášek, J.; Vymětal, J.; Černý, J.; Císařová, I.; Brynda, J.; Herzig, V.; Koutník, P.; Závada, J.; Kraus, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1082–1092.
46. Yan, J.; Watanabe, R.; Yamaguchi, M.; Yuan, D.-Q.; Fujita, K. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 1513–1514.