

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta
Katedra organické a jaderné chemie



SYNTÉZA DERIVÁTU FLUOROFORU VHODNÉHO PRO TVORBU
CYKLODEXTRINOVÉHO CHEMOSENZORU NA PEVNÉ FÁZI

Bakalářská práce

Klinická a toxikologická analýza

Šárka Podskalská


Praha, 2006

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně, pod vedením školitele RNDr. Jindřicha Jindřicha, CSc., a že jsem všechny použité prameny řádně citovala.

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

V Praze dne...6.6.2006.....


.....

podpis

Obsah

Obsah	3
Použité zkratky	4
1. Úvod	5
2. Cíl práce	6
3. Přehled problematiky	7
3.1 Cyklodextriny, jejich struktura a vlastnosti.....	7
3.2 Inkluzní komplexy.....	9
3.3 Cyklodextriny jako receptory	10
3.4 Porézní křemík	11
4. Metodika práce výsledky a diskuse	12
4.1 Koncepce syntézy.....	12
4.2 Syntéza fluoroforního derivátu.....	13
4.3 Syntézy ramének	15
4.3.1 Syntéza ramének oxidační metodou.....	15
4.3.2 Syntéza raménka substituční metodou	17
5. Experimentální část	19
5.1 Obecné postupy, chemikálie	19
5.2 Pracovní postupy	20
6. Závěr	22
7. Poděkování	23
8. Seznam použité literatury	24

Použité zkratky

CD	cyklodextrin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
EtOAc	ethylacetát
NMR	nukleární magnetická rezonance
MS	hmotnostní spektra
TLC	tenkovrstvá chromatografie, (thin layer chromatography)

1. Úvod

Cyklodextriny poprvé izoloval a popsal v roce 1891 Villiers¹ jako produkty enzymatické degradace škrobu. Trvalo ale dalších 45 let, než byla postulována cyklická struktura "celulosinu". Významné objevy učinil Schardinger² a cyklickou strukturu objasnil až v 30. letech 20. století Freudenberg³. Od té doby přitahovaly cyklodextriny pozornost chemiků svými neobvyklými schopnostmi inkludovat jiné molekuly uvnitř svých chirálních dutých kavit.

Přirozené (nativní) cyklodextriny byly také chemicky modifikovány, aby bylo docíleno lepších komplexačních nebo katalytických vlastností a aby byla zvýšena jejich rozpustnost. Zároveň se staly velmi zkoumanými stavebními bloky v supramolekulární chemii.

Cyklodextriny⁴ (CD) jsou cyklické oligosacharidy ve tvaru komolého kužele s vnitřní dutinou, jejichž významnou vlastností je schopnost vytvářet komplexy s různými organickými molekulami. Komplexací se mění mimo jiné i spektrální vlastnosti obou látek. Proto je možné využít CD pro chemosenzorické aplikace⁵.

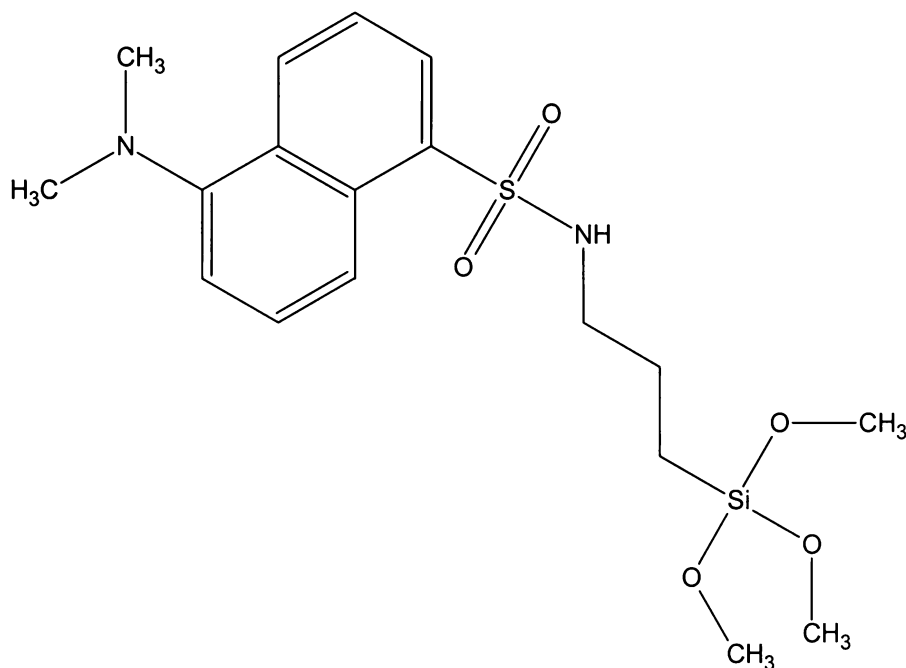
Cyklodextriny mohou být užitečné pro detekci organických molekul, založených na slabých nekovalentních interakcích mezi receptorem a detekovaným analytem. Pro získání měřitelného signálu o přítomnosti hostující molekuly stanovované látky mohou být cyklodextrinové jednotky vybaveny kovalentně vázanou funkční skupinou, která je schopná tvořit intramolekulární inkluzní komplex. Jako nejvhodnější se jeví fluorofory, které ovšem nemusí být kovalentně vázány přímo k CD, ale mohou být vázány i k povrchu pevné fáze, na které je CD zakotven.

2.Cíl práce

Cílem této práce bylo syntetizovat jednoduchý derivát fluoreskující molekuly (Obr.1.), který lze kovalentně zakotvit na pevnou fázi.

Tato látka bude sloužit k přípravě chemosenzoru konstruovaného přímo na pevné fázi (např.: porézní křemík) paralelním ukotvením cyklodextrinových a fluoroforních molekul.

Dalším cílem byla příprava raménka, které umožní ukotvení fluoroforu a cyklodextrinu (CD) v různé vzdálenosti od povrchu pevné fáze.



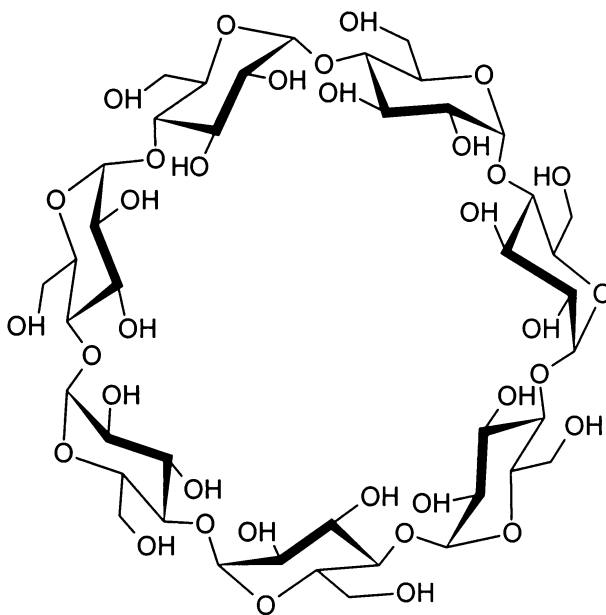
Obr.1. Struktura cílového derivátu

3. Přehled problematiky

3.1 Cyklodextriny, jejich struktura a vlastnosti

Nativní cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy skládající se z α -D-glukopyranosových jednotek spojených $\alpha(1\rightarrow4)$ glykosidickými vazbami (Obr.2.).

Do cyklu je nejčastěji spojeno 6, 7 nebo 8 glukopyranosových jednotek a jsou označovány jako α , β resp. γ -CD.



Obr.2. Molekula β -cyklodextrinu

Vznikají enzymatickou degradací škrobu (amylosy) glukosyltransferasami bakteriálního původu⁶, například u bakterií: *Bacillus macerans*, *Bacillus circulans*, *Bacillus megaterium* a *Klebsiella oxytoca*.

Struktura cyklodextrinů byla studována v roztoku i pevné fázi. Glukosové jednotky mají v nativních cyklodextrinech 4C_1 židličkovou konformaci; pouze v několika případech modifikovaných derivátů byla v krystalu zjištěna inverzní 1C_4 konformace.

Přirozené (nativní) cyklodextriny byly také chemicky modifikovány, aby bylo docíleno lepších komplexačních nebo katalytických vlastností a aby byla zvýšena jejich rozpustnost. Zároveň se staly velmi zkoumanými stavebními bloky v supramolekulární chemii.

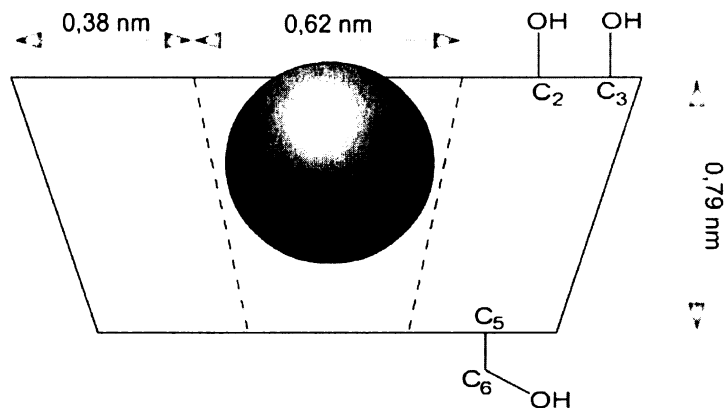
Cyklodextriny našly široké uplatnění v průmyslu – dnes se produkují v tisících tunách ročně a využívají se v kosmetickém⁷, farmaceutickém⁸, textilním⁹, potravinářském¹⁰, biotechnologickém¹¹ a chemickém průmyslu¹². Neméně důležité je, že jsou vyráběny z obnovitelných zdrojů (škrob), jejich toxicita je nízká a jsou biologicky degradabilní.

3.2 Inkluzní komplexy

Schopnost cyklodextrinů tvořit inkluzní komplexy se stala předmětem intenzivního studia.

Molekula cyklodextrinu má tvar dutého komolého kužele (Obr.3.). Na jeho užším (primárním) okraji jsou přítomny primární hydroxylové skupiny a na jeho širším (sekundárním) okraji sekundární hydroxylové skupiny. Hydroxylové skupiny na povrchu molekuly jí dávají hydrofilní povahu. Jejich vysoký počet způsobuje, že se jedná o látky dobře rozpustné ve vodě (výjimkou je nízká rozpustnost β -CD) a dalších polárních rozpouštědlech (např. DMSO, DMF či pyridin). Dvnitř dutiny cyklodextrinu jsou orientovány C-H vazby a kyslíkové atomy glykosidických můstků. Dutina cyklodextrinu tak získává hydrofobní charakter. Tato vlastnost pak spolu s různou velikostí dutiny umožňuje cyklodextrinům (hostitel) tvořit inkluzní komplexy.

Zvláštním případem jsou intramolekulární inkluzní komplexy, ve kterých je host kovalentně vázán k makrocyklu. Tento typ komplexů byl studován jako model sensorů.



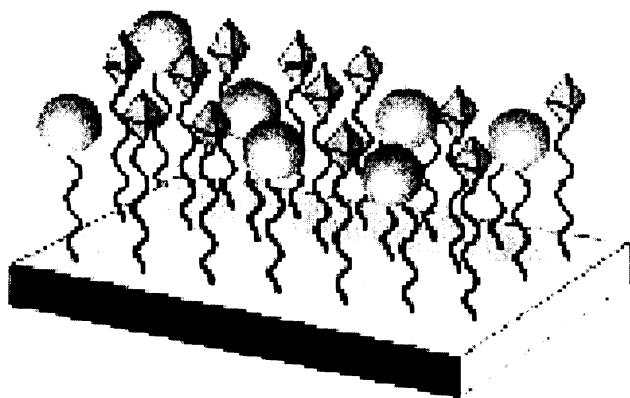
Obr.3. Inkluzní komplex β -cyclodextrinu

3.3 Cyklodextriny jako receptory

Funkční skupina kovalentně vázaná na cyklodextrin může tvořit intramolekulární inkluzní komplex. Pokud je v roztoku přítomna jiná hostující molekula, dojde k vytvoření rovnováhy několika komplexů, intramolekulárního, intermolekulárního a jejich kombinací. Toho lze využít, pokud funkční skupina je schopna působit jako transducer, tj. převádět informaci o novém rovnovážném stavu do měřitelného signálu.

Nejcitlivějšími transducery jsou fluorofory. Analýzou fluorescenčních parametrů sledované směsi tak získáme informace o hostujících molekulách. Takovéto studie byly prováděny např. s cyklodextrinovými deriváty s dansylovou¹³, pyrenovou¹⁴, fluoresceinovou¹⁵ nebo naftalenovou¹⁶ skupinou.

Síla komplexace může být ovlivněna typem připojení fluorescenční skupiny k cyklodextrinovému skeletu. Připojení může být zprostředkováno hydroxylovými skupinami v polohách 2, 3 a 6. Připojení fluoroforu je také možné přes pevnou fázi pomocí ramének¹⁷ vedle CD (Obr.4.). Délkou ramének, a tedy vzdáleností připojeného fluoroforu od pevné fáze lze měnit vlastnosti a charakter fluoroforescenční odezvy.



Obr.4. Schématické znázornění připojení samotných molekul fluoroforu a receptoru na pevnou fázi pomocí ramének

3.4 Porézní křemík

V roce 1990 bylo popsáno pozorování luminiscence, kterou vykazoval vzorek porézního křemíku získaný elektrochemickým leptáním¹⁸. Při ozařování ultrafialovým světlem vykazuje porézní křemík fotoluminiscenci ve viditelné oblasti. Mechanismy luminiscence, děje probíhající na povrchu porézního křemíku stejně jako možnosti využití těchto nově objevených vlastností jsou stále intenzivně studovány. Je známa skutečnost, že v přítomnosti plynů nebo kapalin může docházet k tomu, že je viditelná fotoluminiscence zhasena¹⁹.

Na povrchu čerstvě připraveného porézního křemíku se nacházejí Si-H vazby. Podstoupí-li tyto Si-H vazby oxidaci na Si-OH vazby dojde k oslabení samotné luminiscence křemíkového povrchu. Tato reakce je využívána k modifikaci jeho senzorické odezvy a k vázání organických molekul na povrch porézního křemíku²⁰. Typem připojené fluoroformní molekuly a cyklodextrinu či jeho derivátu a délkou raménka, které spojuje fluoroformní molekuly nebo cyklodextrin s porézním křemíkem, lze ovlivnit selektivitu takto připraveného chemosenzoru.

4. Metodika práce výsledky a diskuse

4.1 Koncepce syntézy

Jako výchozí látky pro syntézu derivátu fluoroformí molekuly k připojení na pevnou fázi byly vybrány dansyl chlorid a 3-aminopropyltrimethoxysilan. Pro přípravu ramének, která budou později použita k modifikaci vzdálenosti fluoroforu a CD od povrchu byl zvolen diethylenglykol, triethylenglykol a tetraethylenglykol.

Syntéza fluoroformí molekuly²¹ byla založena na přímém navázání dansyl chloridu s 3-aminopropyltrimethoxysilanem.

Příprava raménka z diethylenglykolu a triethylenglykolu byla provedena oxidační metodou²². Tato metoda spočívala v oxidaci hydroxylových skupin na karboxylové skupiny pomocí koncentrované kyseliny dusičné.

U syntézy raménka z tetraethylenglykolu byla použita substituční metoda²³, která spočívala v nukleofilní substituci *t*-butyl bromacetátu a následným odchráněním karboxylových skupin od *t*-butylových skupin pomocí kyselé hydrolýzy.

Produkty jednotlivých dílčích reakcí byly separovány pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu. Struktura a čistota látek byla určována pomocí hmotnostních spekter a NMR. Průběhy reakcí byly sledovány pomocí TLC.

4.2 Syntéza fluoroforního derivátu

Pro syntézu byl vybrán dansyl chlorid **1** na který byl navázán 3-aminopropyltrimethoxysilan **2** podle popsaného postupu nalezeného v literatuře²¹. Reakce probíhala podle naznačeného schématu.

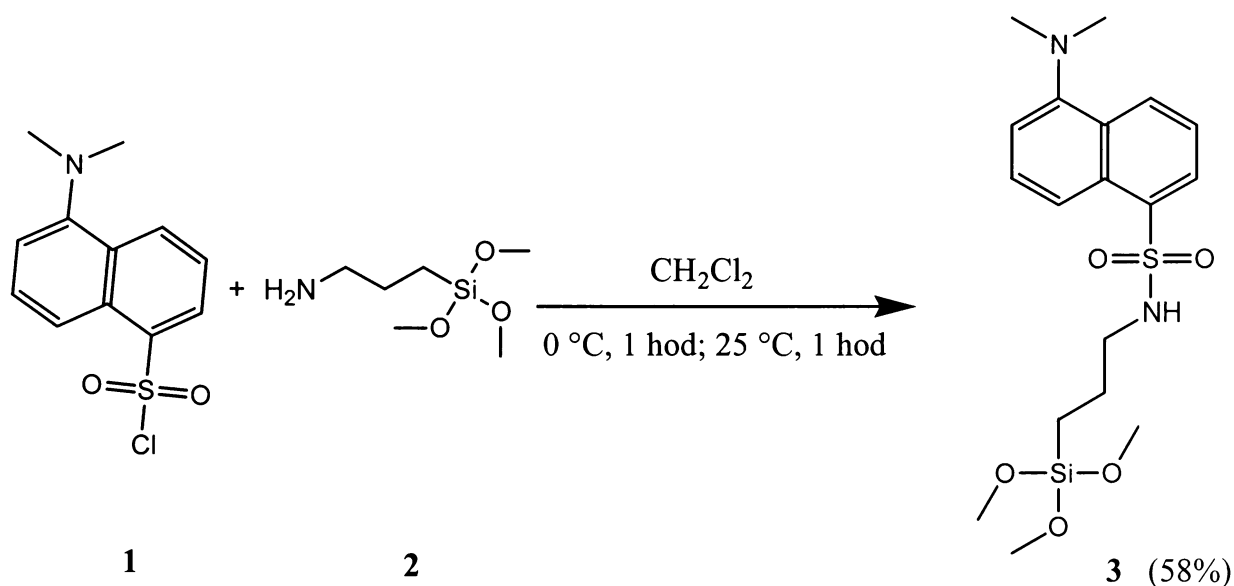


Schéma 1. Syntéza fluoroforního derivátu

Vlastní tvorba sulfonamidové vazby mezi látkou **2**, která do reakce vstupovala v přebytku, a látkou **1**, probíhala vždy podle stejného postupu a to za snížené teploty na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a za stálého míchání. Průběh syntézy byl sledován pomocí TLC a reakce vždy proběhla do úplného z reagování látky **1**.

Pro oddělení přebytku látky **2** od vzniklého fluoroforního derivátu **3** byly postupy různé. Byly použity běžně používané postupy pro přečištění produktu.

Roztřepání mezi organickou fází a vodu bylo díky nestabilitě produktu neúspěšné.

Klasická chromatografie na velkém sloupci silikagelu s mobilní fází CHCl_3 : MeOH byla také neúspěšná. Produkt s nepodařilo přechistit, protože mobilní fáze byla kyselejšího charakteru. Produkt se na sloupci silikagelu držel příliš dlouho a to způsobilo, že v silikagelu zpolymeroval.

Produkt **3** byl nakonec úspěšně přečištěn na krátkém sloupci silikagelu s mobilní fází toluen : EtOAc v poměru 10 : 1. Chromatografie byla provedena velmi rychle a to proto aby nedošlo k ireverzibilnímu zachycení produktu na silikagel. Tento postup s nově zvolenou mobilní fází a rychlé provedení vedlo k získání čistého produktu, který je ovšem termolabilní a proto je pro udržení jeho stability nutné uchovávat ho při $+5^\circ\text{C}$. Výsledný produkt **3** je žlutá olejovitá látka.

4.3 Syntézy ramének

Jako výchozí látky pro syntézy ramének byly vybrány diethylenglykol **4**, triethylenglykol **6** a tetraethylenglykol **8**, které jsou komerčně dobře dostupné a díky přítomnosti kyslíkových atomů v uhlíkové kostře jsou méně hydrofobní než by byly čistě uhlíkaté řetězce. Čisté uhlíkaté řetězce se silně komplexují do kavit a brání tak navázání fluoroforu.

4.3.1 Syntéza ramének oxidační metodou

Postup této reakce byl popsán v literatuře²². Hydroxylové skupiny na koncích řetězců oligoethylenglykolů byly vystaveny oxidační reakci s koncentrovanou kyselinou dusičnou (schéma 2. - 4.). Pro odstranění zbytků kyseliny dusičné byla použita opakovaná kodestilace s destilovanou vodou při 145 – 155 °C.

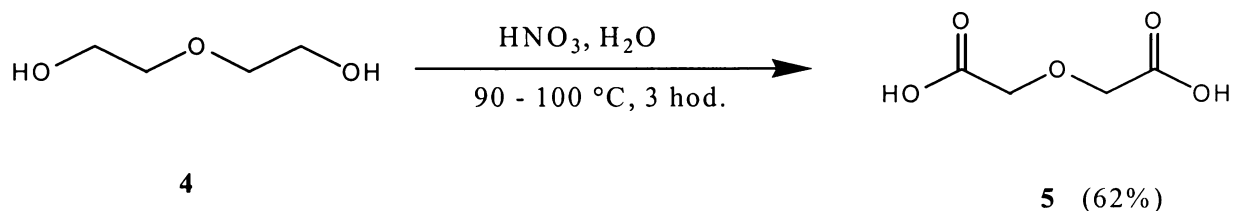


Schéma 2. Syntéza raménka z diethylenglykolu

Produkt **5** byl získán jako čistá bílá krystalická látka v dobrém výtěžku.

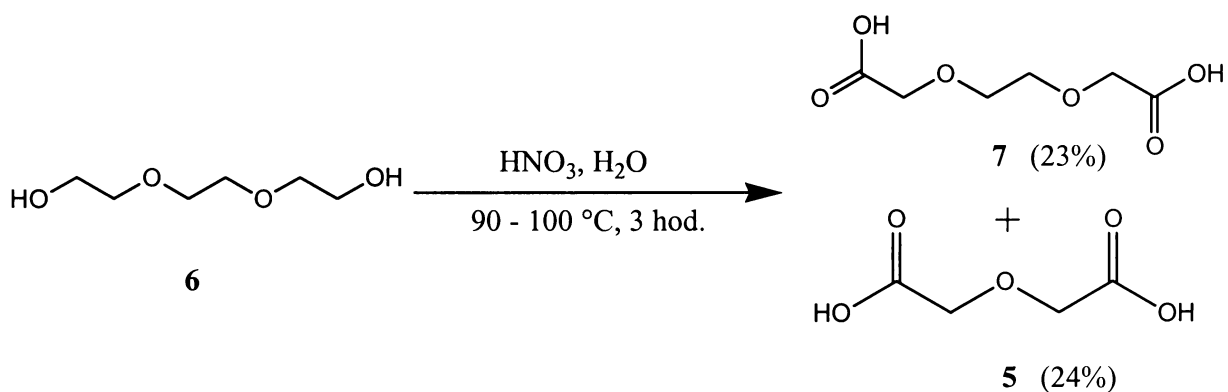


Schéma 3. Syntéza raménka z triethylenglykolu

Při pokusu o přípravu látky 7 byly získány dvě látky (tuhá krystalická a viskózní kapalná). NMR spektra ukázaly skutečnost, že oxidační podmínky byly natolik silné, že oxidovaly nejen hydroxylové skupiny, ale štěpily i řetězec. To vysvětluje vznik dvou produktů. Krystalická látka odpovídala produktu 5 a kapalná olejovitá odpovídala produktu 7.

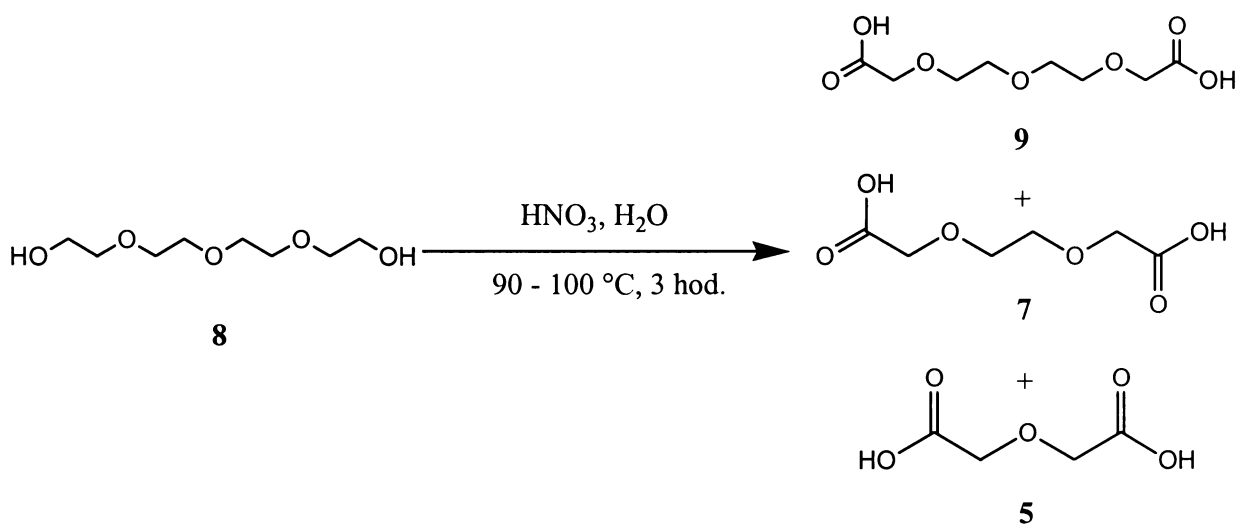


Schéma 4. Pokus o syntézu raménka z tetraethylenglykolu

I v produktu **9** bylo podle naměřeného NMR spektra zjištěno zastoupení různě dlouhých řetězců dikyselin, které vznikly díky velmi silným oxidačním podmínkám. U produktu **9** tedy ani nelze stanovit výtěžek samotného čistého produktu **9**, protože se nepodařilo nalézt vhodnou metodu k přečištění. Vzhledem k tomu byl zvolen alternativní postup přípravy (viz.4.3.2).

4.3.2 Syntéza raménka substituční metodou

U této syntézy, která je v literatuře popsána²³ (schéma 5. – 6.), se postupuje přes meziprodukt di-*t*-butyl esteru 3,6,9-trioxaundekandiové kyseliny **10**.

Metoda je založena na nukleofilní substituci mezi *t*-butyl bromacetátem a alkoholátem, který vzniká působením NaH na diethylenglykol.

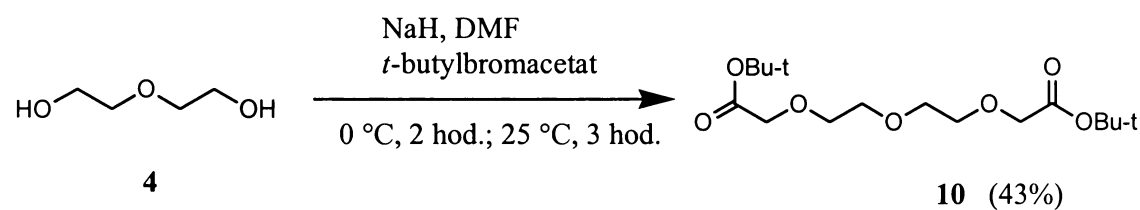


Schéma 5. Syntéza di-*t*-butyl esteru 3,6,9-trioxaundekandiové kyseliny

Druhým krokem při syntéze raménka je kyselě katalyzovaná hydrolýza esterové vazby produktu **10**.

Látka **9** byla po odpaření získána ve formě viskózní kapaliny.

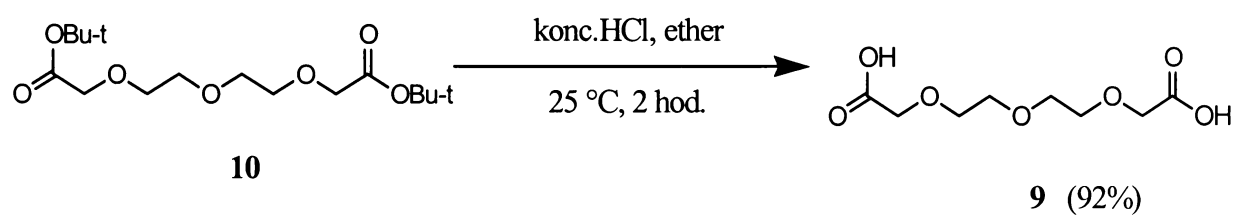


Schéma 5. Hydrolytické štěpení esterových vazeb

5. Experimentální část

5.1 Obecné postupy, chemikálie

NMR spektra byla měřena na přístroji Varian UNITY INOVA 400 při frekvenci 399,95MHz (^1H).

ESI hmotnostní spektra byla změřena v pozitivním módu na přístroji Esquire 3000 firmy Bruker.

K provádění tenkovrstvé chromatografie (TLC) byly používány silikagelové desky DC-Alufolien Kiesegel 60 F254 (Merk, Darmstadt, Germany).

Pro preparativní sloupcovou chromatografii byl používán silikagel Fluka Silica gel 60 (40-63 μm ; Fluka, Neu-Ulm, Switzerland). Rozpouštědla byla odpařována na rotačních vakuových odparkách (Büchi Rotavapor R-114). Produkty jednotlivých reakcí byly sušeny za sníženého tlaku za použití olejové vývěvy.

Chemikálie byly zakoupeny od firmy Sigma Aldrich.

5.2 Pracovní postupy

3-Dansylamino-propyl-trimethoxysilan²¹ (3). Roztok dansyl chloridu (200 mg, 0,74 mmol) v dichlormethanu (3 ml) jsem po kapkách přidávala za stálého míchání a chlazení ledem na 0 °C k 3-aminopropyltrimethoxysilanu (242,5 mg / 0,240 ml, 1,43 mmol). Potom jsem směs nechala míchat při laboratorní teplotě po dobu 1 hodiny. Průběh reakce jsem sledovala na TLC (toluen:EtOAc 10:1). Látku jsem nanesla na kolonu na sloupec silikagelu (5 g) a eluovala s mobilní fází (toluen:EtOAc 10:1). Frakce s žádanou látkou byly spojeny a odpařeny. Výtěžek činil 171,6 mg (55,5%).

¹H-NMR (C₆D₆) δ: 8,700 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 8,398 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 8,357 (d, J = 8,7 Hz, 1 H); 7,365 (m, 2 H); 6,826 (d, J = 6,7 Hz, 1 H); 4,673 (s, 1 H); 3,309 (s, 9 H); 2,683 (d, J = 6,7 Hz, 2 H); 2,480 (s, 6 H); 1,306 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 0,291 (d, J = 8,0 Hz, 2 H).

Pro C₁₈H₂₉Si₁N₂O₅S₁ (M + H⁺) vypočteno: M_r 413,6; ESI m/z nalezeno: 413,0.

Obecný postup pro přípravu dikyselin oxidační metodou²². K reakci jsem použila směs koncentrované kyseliny dusičné (112,5 ml) a destilované vody (50 ml). Směs jsem míchala za refluxu a přikapávala jsem příslušný oligoethylenglykol. Poté jsem směs míchala přibližně 1 hodinu a následně zahřívala na 90 – 100 °C 3 hodiny v olejové lázni. Poté jsem připojila sestupný chladič a směs jsem zahřívala za stálého míchání na 145 – 150 °C. Ke směsi jsem přidávala destilovanou vodu (3 x 100 ml) a za stálého míchání jsem prováděla opakovanou kódestilaci při teplotě 145 – 150 °C.

Diglykolová kyselina²² (5). Kyselina byla připravena z diethylenglykolu (24,6 g, 22 ml, 0,23 mol) podle obecného postupu.

Nakonec jsem směs nechala vykrystalizovat při laboratorní teplotě. Vzniklou krystalickou bílou látkou jsem vysušila na fritě a dosušila na olejové vývěvě do konstantní hmotnosti. Výtěžek diglykolové kyseliny činil 18,94 g (62%).

¹H-NMR (D₂O) δ: 4,304 (s, 4 H).

Pro C₄H₆NaO₅ (M + Na⁺) vypočteno: M_r 157,1; ESI m/z nalezeno: 157,1.

3,6-Dioxaoktandiová kyselina²² (7). Kyselina byla připravena z triethylenglykolu (24,7 g, 22 ml, 0,16 mol) podle obecného postupu.

Poté jsem směs nechala vykrytalizovat při laboratorní teplotě. Vzniklé krystaly jsem vysušila na fritě a matečný louh jsem odsála. Po vysušení výtěžek činil 6,75 g (23%), čistota látky byla 97,6%, vzniklé nečistoty odpovídaly diglykolové kyselině.

¹H-NMR (D₂O) δ: 4,249 (s, 4 H); 3,794 (s, 4 H).

Pro C₆H₁₀NaO₆ (M + Na⁺) vypočteno: M_r 201,1; ESI m/z nalezeno: 201,1.

Di-*t*-butyl ester 3,6,9-trioxaundekandiové kyseliny²³ (10). K roztoku DMF (5 ml) a NaH (400 mg, 10 mmol, 60% disperze v oleji) jsem po kapkách za stálého míchání přidávala směs diethylenglykolu (530,6 mg, 0,475 ml, 5 mmol) a DMF (15 ml) při 0 °C. Po veškerém diethylenglykolu jsem reakční směs míchala 2 hodiny při teplotě 0 °C. Po dvou hodinách jsem k reakční směsi přidala po kapkách *t*-butyl bromacetát (2,34 g, 1,77 ml, 12 mmol) při 0 °C. Následně jsem směs míchala 3 hodiny při laboratorní teplotě. Průběh reakce jsem sledovala na TLC (EtOAc). Po zreagování výchozích látek jsem směs připojila na olejovou vývěvu, na které jsem za sníženého tlaku odpařila DMF. Vzniklou směs jsem extrahovala hexanem, který jsem nakonec odpařila. Na závěr jsem provedla sloupcovou chromatografii na silikagelu (30 g) s mobilní fází (hexan:EtOAc 20:1, 5:1 a samotným EtOAc). Výtěžek činil 659,8 mg (43%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,028 (s, 4 H); 3,721 (m, 8 H); 1,479 (s, 18 H).

Pro C₁₆H₃₀NaO₇ vypočteno: M_r 357,4; ESI m/z nalezeno: 356,9.

3,6,9-Trioxaundekandiová kyselina²³ (9). Látka **10** (306 mg, 1 mmol) byla rozpuštěna v etheru (2 ml) a koncentrované kyselině chlorovodíkové (1 ml). Směs byla míchána po dobu 2 hodin při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl sledován na TLC (EtOAc). Po veškerém zreagování výchozích látek byla směs odpařena na odparce. Výtěžek činil 204 mg (92%).

¹H-NMR: δ 4,009 (s, 4 H); 3,521 (m, 8 H).

Pro C₈H₁₄NaO₇ (M + Na⁺) vypočteno: M_r 245,19; ESI m/z nalezeno: 245,0.

6. Závěr

Byla úspěšně syntetizována látka 3-dansylamino-propyl-trimethoxysilane **3**, diglykolová kyselina **5**, 3,6-dioxaoktandiová kyselina **7** a 3,6,9-trioxaundekandiová kyselina **9**.

Syntéza fluoroformní látky **3** byla provedena podle postupu publikovaného v literatuře²¹.

Syntéza dikyselin byla provedena dvěma způsoby. Oxidační metoda, která je popsána v literatuře²² se jeví vhodná pouze pro přípravu dikyselin s krátkým řetězcem. Oxidační podmínky jsou totiž natolik silné, že dochází i ke štěpení řetězce.

Naopak publikovaná metoda²³, u které se postupuje přes meziprodukt di-*t*-butyl esteru 3,6,9-trioxaundekandiové kyseliny **10** a následnou jeho kyselou hydrolýzou, je vhodnější pro syntézu dikyselin s delším řetězcem. U této metody se využívá vzniku chráněných karboxylových skupin a jejich následným odchráněním pomocí kyselého katalyzované hydrolýzy.

Všechny intermediáty i konečný produkt byly charakterizovány pomocí NMR a MS spekter.

Připravený fluoroformní derivát **3** je vhodný pro kovalentní navázání na pevnou fázi. Tato látka bude sloužit k přípravě opakovatelně použitelných chemosenzorů konstruovaných přímo na pevnou fázi.

Připravené dikyseliny **5**, **7**, **9** poslouží jako raménka, která budou ukotvovat v různých vzdálenostech od pevné fáze fluoroformní molekuly nebo cyklodextrin a tím i modifikovat jejich konečný charakter.

7. Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli RNDr. Jindřichu Jindřichovi za vedení bakalářské práce a za cenné rady, které mi poskytl. Všem spolupracovníkům v laboratoři za vytvoření příjemného pracovního prostředí. Dále kolegům v ostatních laboratořích za ochotu a všestrannou pomoc. Můj dík náleží i RNDr. Ivě Tišlerové za měření NMR spekter a RNDr. Martinu Štíchovi za měření hmotnostních spekter.

Nemohu opomenout poděkovat svým rodičům za jejich neocenitelnou podporu, kterou mi poskytovali po celou dobu mého studia.

8. Seznam použité literatury

1. Villiers, A.: *Compt. Rend.*, **1891**, *112*, 536-538.
2. Schardinger, F. Z.: *Zentralbl. Bakterial. Abt. II.*, **1911**, *29*, 188-197.
3. Freudenberg, K.; Blomquist, G.; Ewald, L.; Soff, K.: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1936**, *69*, 1258-1266.
4. Szejtli J.: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1754.
5. Beran, A.; Jindřich, J.: *Chem. Listy* **1999**, *5*, 827-877.
6. Tilden, E. B.; Hudson, C.S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 2900-2902.
7. Citernesi, U.: *SOFW Journal*, **2001**, *127*, 72-76.
8. Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T.: *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 2045-2076.
9. Szejtli, J.: *Starch/Stärke*, **2003**, *55*, 191-196.
10. Szente, L.; Szejtli, J.: *Trends Food Sci. Technol.*, **2004**, *15*, 137-142.
11. Hedges, A. R.: *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 2035-2044.
12. Takahashi, K.: *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 2013-2034.
13. (a) Narita, M.; Itoh, J.; Kikuchi, T.; Hamada, F. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2002**, *42*, 107. (b) Corradini, R.; Paganuzzi, C.; Marchelli, R.; Pagliari, S.; Sforza, S.; Dossena, A.; Galaverna, G.; Duchateau, A. *Chirality* **2003**, *15*, S30-S39.
14. Narita, M.; Tashiro, E.; Hamada, F. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2002**, *42*, 137-144.
15. Narita, M.; Tashiro, E.; Higuchi, Y.; Akagami, Y.; Ueno, A.: *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.* **1996**, *25*, 283-294.
16. (a) Takenaka, Y.; Higashi, M.; Yoshida, N. *J. Chem. Soc.-Perkin Trans.*, **2002**, *2*, 615. (b) Wang, J.; Ueno, A. *Macromol. Rapid Commun* **2000**, *21*, 887-890.
17. Basabe-Desmonts, L.; Beld, J.; Zimmerman, R.: *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7293-7299.
18. Canham, L.T.: *Appl. Phys. Lett.*, **1990**, *57*, 1046-1048.
19. (a) Fisher, D. L.; Harper, J.; Sailor, M. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7846-7846; (b) Kelly, M. T.; Chun, J. K. M.; Bocarsly, A. B.: *Nature*, **1996**, *382*, 214-215; (c) Sweryda-Krawiec, B.; Chandler-Henderson, R.; Coffey, J. L.; Rho, Y. G.; Pinizzotto, R. F.: *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 13776-13780.
20. Buriak, J. M.: *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1271-1308.

21. Doyle, E.; Hunter, Ch.; Helen, C. Phillips, H.; Webb, S.; Williams, N.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4593-4599.
22. Ping, Z.; Jing, Ch.; Chunyu, L.; Guoxin, T.: *Chemical Journal on Internet*, **2003**, *5* (7), 52.
23. Fujimoto, K.; Oimoto, N.; Katsuno, K.; Inouye, M.: *Chem. Commun.*, **2004**, 1280-1284.