



TECHNICKÁ UNIVERZITA V LIBERCI
Fakulta mechatroniky, informatiky
a mezioborových studií ■

Příprava cyklodextriny modifikovaných zlatých nanočástic pro senzorové aplikace

Bakalářská práce

Studijní program: B3942 – Nanotechnologie

Studijní obor: 3942R002 – Nanomateriály

Autor práce: **Jaroslav Grof**

Vedoucí práce: RNDr. Michal Řezanka, Ph.D.





TECHNICAL UNIVERSITY OF LIBEREC
Faculty of Mechatronics, Informatics
and Interdisciplinary Studies ■

Preparation of Cyclodextrin Modified Gold Nanoparticles for Sensor Applications

Bachelor thesis

Study programme: B3942 – Nanotechnology

Study branch: 3942R002 – Nanomaterials

Author: **Jaroslav Grof**

Supervisor: RNDr. Michal Řezanka, Ph.D.



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Jaroslav Grof**
Osobní číslo: **M15000135**
Studijní program: **B3942 Nanotechnologie**
Studijní obor: **Nanomateriály**
Název tématu: **Příprava cyklodextriny modifikovaných zlatých nanočástic pro sensorové aplikace**
Zadávací katedra: **Katedra chemie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracovat literární rešerši o zlatých nanočásticích modifikovaných cyklodextriny.
2. Připravit zlaté nanočástice modifikované deriváty alfa, beta a gama-cyklodextrinu.
3. Vyzkoušet takto připravené nanočástice pro sensorové aplikace

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **40-50 stran**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

1. Guo, Y.; Zhao, Y.; Lu, D.; Wu, H.; Fan, M.; Wei, Y.; Shuang, S.; Dong, C. J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2014, 78 (1-4), 275-286.
2. Li, X.; Liu, D.; Wang, Z. Biosens. Bioelectron. 2011, 26 (5), 2329-2333.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Michal Řezanka, Ph.D.**

Katedra chemie

Datum zadání bakalářské práce: **10. října 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **14. května 2018**

prof. Ing. Zdeněk Plíva, Ph.D.
děkan



prof. Ing. Josef Šedlbauer, Ph.D.
vedoucí katedry

V Liberci dne 10. října 2017

Prohlášení

Byl jsem seznámen s tím, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci (TUL) nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu TUL.

Užiji-li bakalářskou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědom povinnosti informovat o této skutečnosti TUL; v tomto případě má TUL právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé bakalářské práce a konzultantem.

Současně čestně prohlašuji, že tištěná verze práce se shoduje s elektronickou verzí, vloženou do IS STAG.

Datum: 14. 5. 2018

Podpis: Graf
T

Poděkování

První a největší „děkuji“ patří vedoucímu mé bakalářské práce panu RNDr. Michalu Řezankovi, Ph.D., který nade mnou a mou prací v laboratoři i mimo ni bděl dnem i nocí a motivoval mě k lepším výsledkům. Necelý rok mi byl vědeckým vzorem, ba i vzorem životním, a to díky jeho vyrovnanému a vždy realistickému pohledu na věc. Děkuji všem kolegům z laboratoře funkcionalizace nanomateriálů i celému pátému patru západní věže budovy CxI za vytvoření přátelské a pohodové atmosféry. Velký dík pak patří zejména Mgr. Veronice Zajícové, Ph.D., Ing. Janu Lukáškoví a Ing. Martinu Stuchlíkovi za cenné rady.

Děkuji svým spolubydlícím z vysokoškolských kolejí Lukáši Voseckému a Zdeňku Devátému, kteří mi po dva roky byli neuvěřitelnou oporou ve studiu i v životě. Zvláště pak Vítu Kanclířovi, se kterým jsme společně snášeli strasti a radosti vysokoškolského života všemi možnými způsoby, od popíjení nápojů s menším či větším objemovým zlomkem ethanolu až po nošení velkých závaží přes nemalou část Liberce.

Děkuji své partnerce Elišce Suchardové a jejím přátelům za to, že mi ukázali, že žádný problém nikdy není tak velký, aby bránil skutečnému užívání si života.

Děkuji své rodině. Mamince za to, že na mě bude pyšná, i když budu popelář. Tatínkovi za nejlepší životní mužský vzor, jaký mi kdy mohl být poskytnut. Své sestřičce Marušce za vypůjčení fotoaparátu pro pořízení snímků do této práce, sestřičce Miládce za přípravu nemálo častých občerstvení pro chudého studenta a bráškoví Honzikovi za názornou demonstraci, že život mám žít tak, jak chci já, ne jak chtějí ostatní.

Děkuji i všem ostatním, kteří jsou důležitou součástí mého života. Omluvte, že zde nejste jmenovitě, tato práce však není o vás.

Abstrakt

Tři nejběžnější cyklodextriny (α -, β - a γ -CD) byly persubstituovány na uhlících C-6 sulfanylovou funkční skupinou. Dále byly připraveny zlaté nanočástice, které byly funkcionalizovány těmito CD na základě afinity síry ke zlatu. Proběhlo testování senzorné odezvy funkcionalizovaných AuNP na sedmnácti vybraných léčivech. Přes veškerou snahu se nepodařilo identifikovat strukturní motiv zodpovědný za senzornou odezvu.

Klíčová slova: zlaté nanočástice, cyklodextriny, funkcionalizace, léčiva, senzorný systém

Abstract

Three most common cyclodextrins (α -, β - and γ -CD) were persubstituted on C-6 carbons with sulfanyl functional group. Gold nanoparticles were prepared and functionalized with these CD due to sulphur-gold affinity. Sensor response of seventeen selected drugs to functionalized AuNP was tested. Despite all efforts, structure motif responsible for sensor response was not identified.

Keywords: gold nanoparticles, cyclodextrins, functionalization, drugs, sensor system

Obsah

Seznam zkratk	9
1 Úvod	10
2 Teoretická část	11
2.1 Nanomateriály	11
2.1.1 Historie	11
2.1.2 Vlastnosti	13
2.2 Zlaté nanočástice	14
2.2.1 Příprava	14
2.2.2 Senzorové systémy	15
2.3 Cyklodextriny	17
2.3.1 Vlastnosti cyklodextrinů	17
2.3.2 Inkluzní komplexy	18
2.3.3 Využití cyklodextrinů	19
2.4 Cyklodextriny modifikované zlaté nanočástice	20
2.4.1 Deriváty cyklodextrinů	20
2.4.2 Afinita síry ke zlatu	22
2.4.3 Příprava a použití AuNP s thiolovými CD	22
3 Experimentální část	24
3.1 Syntéza modifikovaných cyklodextrinů	24
3.1.1 Syntéza per-6-deoxy-per-6-jodocyklodextrinů	24
3.1.2 Syntéza per-6-deoxy-per-6-sulfanylcyklodextrinů	25
3.2 Příprava zlatých nanočástic	25
3.3 Funkcionalizace zlatých nanočástic cyklodextriny	26
3.4 Analýza roztoků léčiv	26
4 Výsledky a diskuze	27
4.1 Syntéza persubstituovaných cyklodextrinů	27

4.2	Příprava funkcionalizovaných zlatých nanočástic	28
4.2.1	Zkouška stability	28
4.3	Testování sensorové odezvy	29
4.3.1	Porovnání výsledků s předešlými experimenty	33
4.4	Hodnocení a další výzkum	34
5	Závěr	36
	Použitá literatura	37
	Seznam obrázků	43
	Seznam tabulek	43

Seznam zkratek

CD	cyklodextrin
COV	variační koeficient
DMF	dimethylformamid
DMSO	<i>N,N</i> -dimethylsulfoxid
ESEM	environmentální skenovací elektronová mikroskopie
LC-MS	kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií
NIS	<i>N</i> -jodsukcinimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
NOE	jaderný Overhauserův efekt
NOESY	NMR spektroskopie s NOE
NP	nanočástice
SEM	skenovací elektronová mikroskopie

1 Úvod

Tato bakalářská práce pojednává o zlatých nanočásticích modifikovaných cyklodextriny a jejich použití v sensorových aplikacích.

Nanotechnologie se v poslední době staly přitažlivou vědní disciplínou podléající se na rapidním rozmachu mnoha odvětví. Zejména nanočástice jsou pro své unikátní chemické i fyzikální vlastnosti více než vhodné pro tvorbu a vylepšování sensorových systémů v analytické chemii. V dnešní době jsou k dispozici mnohé druhy nanočástic s různými velikostmi a tvary. Díky různorodosti mohou vznikat sensorové systémy založené na rozmanitých metodách (Luo et al., 2006).

Makrocyclické sloučeniny sloužící jako hostitelé pro jiné molekuly jsou často syntetizovány a přivádějí značnou pozornost. Otevírají široké pole možných využití nejen v supramolekulární chemii. Cyklodextriny jsou napříč všemi makrocycly jedny z nejdůležitějších. Jsou to totiž přírodní látky, produkty přirozených procesů, navíc rozpustné ve vodě, relativně levné, dostupné, netoxické a snadno modifikovatelné (Ogoshi a Harada, 2008).

Pro funkcionalizaci zlatých nanočástic lze využít thiolových derivátů cyklodextrinů. Vzniká tak sensorový systém vhodný k testování odezvy ve vodných roztocích.

V teoretické části budou popsány vlastnosti zlatých nanočástic a možnosti jejich přípravy. Dále budou představeny cyklodextriny a dostupné cesty syntézy jejich derivátů. Experimentální část bude zaměřena na přípravu persubstituovaných cyklodextrinů a zlatých nanočástic. Proběhne jejich funkcionalizace a charakteristika. Funkcionalizované nanočástice budou použity pro testování sensorové odezvy.

2 Teoretická část

2.1 Nanomateriály

„Nano“ vyjadřuje násobek – jednu miliardtinu (10^{-9}) jakékoliv základní jednotky Mezinárodní soustavy jednotek (SI). Nanotechnologie jsou takové technologie, které využívají neobvyklých vlastností materiálů pro výrobu nových struktur splňujících definici nanomateriálu (Hošek, 2010).

Do této doby zatím ještě nebyl jednoznačně vymezen význam pojmů „nanomateriály“ ani „nanočástice“. Existuje však mnoho norem, které se tyto pojmy snaží definovat. Většina z nich se výrazně shoduje v tom, že nanomateriály jsou takové materiály, které mají alespoň jeden vnější rozměr velikosti v řádu nanometrů nebo vnitřní nebo povrchovou strukturu v řádu nanometrů, konkrétně pak 1–100 nm (Dohnalová a Dohnal, 2015).

Nanočástice jsou pak takové nanomateriály, které mají v řádu nanometrů velikost všech svých rozměrů. Mluví se o takzvaných 0D částicích, protože mají v nula dimenzích makroskopický rozměr. Do této kategorie se řadí i kvantové tečky, klastry atomů i fullereny. Podle tohoto dělení se dále rozlišují 1D útvary, tedy nanovlákná nebo například uhlíkové nanotrubičky. 2D materiály jsou tenké filmy nebo nanopovrchy, například grafen. Do skupiny 3D útvarů spadají polykrystaly, jejichž domény jsou ve velikostech nanometrů (Wijesena, 2018)

Rozlišují se jak přírodní, samovolně se vyskytující nanočástice, tak umělé, nechtěně nebo cíleně člověkem vytvořené (Siegel et al., 2014).

2.1.1 Historie

Nanomateriály však nejsou pouze novodobou záležitostí. Jak již bylo předesláno, nanomateriály se vyskytovaly a vyskytují v přírodě i samovolně. Ku příkladu může sloužit takzvaný lotosový efekt. ESEM ukázala, že kapičky vody jsou od povrchu lotosového listu odpuzovány. Tato hydrofobní vlastnost je zapříčiněna chloupky o nanorozměrech, které zajišťují, že voda rychle odteče a odplaví s sebou i nečistoty.

Tento jev našel své uplatnění ve vývoji nátěrových barev. Dalším příkladem je tlapka gekona, která je díky jemným chloupkům velmi přilnavá i k hladkým povrchům. Dále můžou být uvedena motýlí křídla. Některá své barvy získávají díky rozptylu světla na povrchových nanostrukturách (Schulenburg, 2007).

Živá i neživá příroda zná a používá „nano“ již celá tisíciletí. Je zjevné, že nanotechnologie jsou přírodní záležitostí. Většina životních procesů probíhá v nano-rozměrech a celá řada biologických materiálů a objektů může být zařazena mezi nanomateriály. Možnosti živé přírody jsou ale omezené, člověk oproti ní dokáže pro vznik a funkci nanomateriálů vytvořit speciální podmínky. Proto jich začalo s příchodem civilizace vznikat mnohem více. Metody nanotechnologie umělo lidstvo používat, i když si je ani neuvědomovalo (Kubínek a Stránská, 2007).

Důkazy o výskytu nanočástic pochází již ze šestého století př. n. l. Slavným příkladem je damascénská ocel vyrobená v jižní Indii. Vyráběly se z ní sečné zbraně s charakteristickými vrstevnicemi, které vynikaly svou ostrostí, tvrdostí a odolností proti zlomení. Později se ukázalo, že struktura obsahuje cementitová nanovlákna a uhlíkové nanotrubičky (Reibold et al., 2006).

Starší Egypťané používali nanočástice pro léčebné a diagnostické účely. Zlaté nanočástice ve vodném roztoku, tedy takzvané „rozpuštěné zlato“, bylo využíváno k estetickým účelům, k barvení skla a keramiky. Nanočástice PbS byly používány k barvení vlasů pro dosažení dlouhodobého černého zbarvení.

Ve čtvrtém století n. l. byl vyroben takzvaný Lykurgův pohár (Lycurgus byl v Řecké mytologii král území dnešního Řecka). Mluví se o něm v souvislosti se změnou barvy nanočástic, která závisí na umístění zdroje světla. Při osvětlení poháru zevnějšku se světlo od poháru odráží a ten se pak jeví jako zelený. Pokud je zdroj světla uvnitř poháru, procházející paprsky dávají poháru barvu červenou, viz fotografii na obrázku 2.1 (Freestone et al., 2007). Ve skle poháru je prokázáno malé množství stříbrných a zlatých nanočástic, ovšem technologie výroby dodnes není známa. Později, ve středověku, se používaly prášky různých kovů a látek pro dosažení zajímavého barevného efektu skla. Jednalo se především o zlato, stříbro, síru a selen (Průdek, 2016).

S příchodem průmyslové revoluce se ve velkém množství začínají objevovat další nanočástice – saze. Vznikají nedokonalým spalováním organických látek, například při hoření v motorech. Jedná se vlastně o nanočástice amorfního uhlíku o velikosti 10–500 nm (Kittelson, 1998). Obrovské množství sazí je pak spotřebováno v gumárenském průmyslu. Dodnes se tak jedná o nejpoužívanější nanomateriál.



Obrázek 2.1: Lykurgův pohár. Převzato z (The Trustees of the British Museum, 2017)

V roce 1857 vytvořil Michael Faraday, anglický chemik a fyzik, koloidní roztok zlata a popsal rozdíly mezi objemovým zlatem a zlatými nanočásticemi – tehdy ještě nazývanými pouze jako koloidní roztok. Popsané rozdíly spočívaly hlavně v optických vlastnostech (Faraday, 1857). A v roce 1861 britský chemik Thomas Graham popsal suspenzi obsahující částice o rozměrech 1–100 nm. Položili tak základy oboru nazývaného koloidní chemie (Kubínek, 2011).

2.1.2 Vlastnosti

Nanočástice jsou využívány pro svoje zajímavé vlastnosti pramenící právě z jejich nezvyklých rozměrů. Jednou z nich je například velký specifický povrch. Soubor nanočástic má mnohokrát větší poměr povrchu k objemu než běžně používané materiály. Pro představu: krychle s hranou délky 1 m má objem 1 m^3 a povrch 6 m^2 . Rozřezáním této krychle na 1000 menších krychliček zůstává objem materiálu stejný, povrch se však navýší na 60 m^2 . Při vytvoření částic s hranou délky v řádu nanometrů se povrch navýší 10^9 krát.

Další významné vlastnosti souvisí s kvantovými jevy. Nanočástice obsahují malé množství atomů a díky velkému zakřivení povrchu se začínají kvantové efekty projevovat v odlišnostech uspořádání elektronových hladin. Toho lze pak využít v redoxních vlastnostech takových nanočástic (Li et al., 2018).

U zlatých nanočástic si pak lze například všimnout jejich zvláštní barvy. Všichni vědí, jakou má zlato barvu, pokud je ale vytvořen roztok s jeho nanočásticemi,

dostává barvu červenou. Tak je tomu v případě nanočástic s průměrem kolem 20 nm. S většími nanočásticemi se roztok stává více a více fialovějším. Tato skutečnost je způsobena absorpcí světla. Vlnové délky v oblasti zelené barvy, tedy kolem 530 nm jsou pohlcovány systémy nanočástic o všech průměrech. Rozdíl nastává v oblasti barvy červené, kolem 650 nm. Tato oblast je malými nanočásticemi absorbována málo, skoro všechno červené světlo je tedy propuštěno. Ovšem u větších, agregovaných nanočástic, je tato oblast silně pohlcována a roztok dostává fialovou barvu (Gee, 2013).

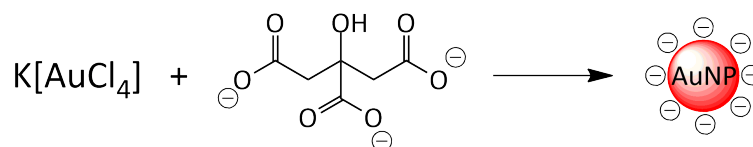
2.2 Zlaté nanočástice

2.2.1 Příprava

Nanočástice lze připravit dvěma základními metodami, a to metodou „top-down“, tedy „shora dolů“, nebo „bottom-up“, „zdola nahoru“. Metodou „top-down“, taktéž zvanou jako fyzikální cesta, jsou nanočástice vytvářeny z větších celků postupným broušením, mletím nebo drcením. Metoda „bottom-up“, chemická cesta přípravy, má opačný směr. Jedná se o vytvoření nanočástic spojováním jednotlivých atomů ve větší agregáty, nejčastěji redukcí solí kovů. U obou metod je důležitá následná stabilizace vzniklých nanočástic, tedy zabránění jejich shlukování. Ta může být buď elektrostatická, nebo sférická – nanočástice jsou obaleny ionty, respektive molekulami, které agregaci zabrání (Řezníčková et al., 2014). Dále budou popisovány pouze cesty chemické.

Nejnámější a dodnes nejpoužívanější příprava zlatých nanočástic byla popsána již v roce 1951 americkým chemikem Johnem Turkevichem. Příprava spočívá v redukcí tetrachlorozlatité kyseliny ve vodě (Turkevich, 1951). V roce 1970 byl postup vylepšen. Zlaté nanočástice byly připraveny zahřátím roztoku soli této kyseliny a následnou redukcí citronanem sodným (Frens, 1973). Citronan sodný je v této reakci často používaným redukčním činidlem. V molekule se hydroxylová funkční skupina na prostředním uhlíku oxiduje na keton a prostřední karboxylová skupina na oxid uhličitý. Vzniká tak acetondikarboxylová kyselina. Vhodným redukčním činidlem je však také proto, že jak samotný citronan sodný, tak i jeho oxidovaná forma slouží zároveň jako stabilizátory – iontově stabilizují zlaté nanočástice, viz obrázek 2.2 (Václavek, 2009).

Další často používaná příprava je takzvaná Brustova–Schiffriova metoda. Jedná se o syntézu ve dvoufázovém systému toluen-voda. Tetrachlorozlatitá kyselina je po-



Obrázek 2.2: Schéma přípravy zlatých nanočástic

mocí tetraoktylamoniumbromidu převedena z vodného roztoku do organické fáze. Trifenylfosfin dá za vznik komplexní zlatité sloučenině, ze které je zlato redukováno tetrahydridoboritanem sodným do zlatých nanočástic (Brust et al., 1994). Možností přípravy zlatých nanočástic je však mnohem více, například redukce chloro(trifenylfosfanu) zlatného diboranem v benzenu nebo redukce zlatité soli borohydridem sodným se stabilizací alkanthiolem (Řezníčková et al., 2014).

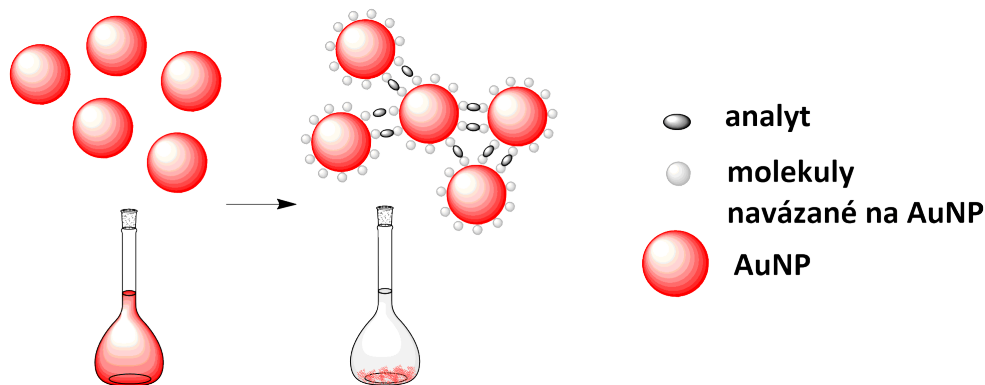
Hitem je také takzvaná „green synthesis“. Ta má v principu snížit dopad na životní prostředí a zvýšit účinnost jak materiálovou, tak energetickou. Při „green“ syntéze nanočástic se k redukcí tetrachlorozlatitanu využívá přírodních zdrojů. Bylo zjištěno, že rostlinné extrakty jsou jako redukční činidla vhodnější než jiné organismy, protože produkují menší a stabilnější nanočástice. Z řad rostlin bylo jako redukčních činidel vyzkoušeno mnohé, například extrakty z aloe vera, černého čaje, hrušky, koriandru nebo máty (Iravani, 2011). Těmito metodami lze však připravit pouze relativně velké nanočástice s velkým koeficientem variace, až 45 % (metody popsané výše se pohybují i kolem velikosti 1 nm a COV 15 %) (Besner et al., 2008).

2.2.2 Senzorové systémy

V analytické chemii se používá široká škála senzorových systémů založených na mnoha různých typech interakcí jako například polarizaci, přenosu energie, elektrochemii, změně barvy a dalších (Liu a Lu, 2006). Díky vhodným optickým, elektrickým, termálním a katalytickým vlastnostem je jedním z nich také detekce založená na nanočásticích drahých kovů, zejména pak zlata (Guo a Wang, 2007).

Senzorový systém se zlatými nanočásticemi může fungovat následovně: Na koloidní zlaté nanočástice se naváží určité sloučeniny, které jsou schopny zároveň interagovat i s analyty. Sloučeniny pak spolu s analyty vytvoří shluky AuNP. Pokud jsou aglomeráty AuNP v nanorozměrech, způsobí změnu barvy roztoku, viz kapitolu 2.1.2. Pokud jsou však tyto aglomeráty příliš velké a těžké, v roztoku sedimentují a tím dojde k jeho odbarvení, jak je znázorněno na obrázku 2.3 (Wen et. al, 2016).

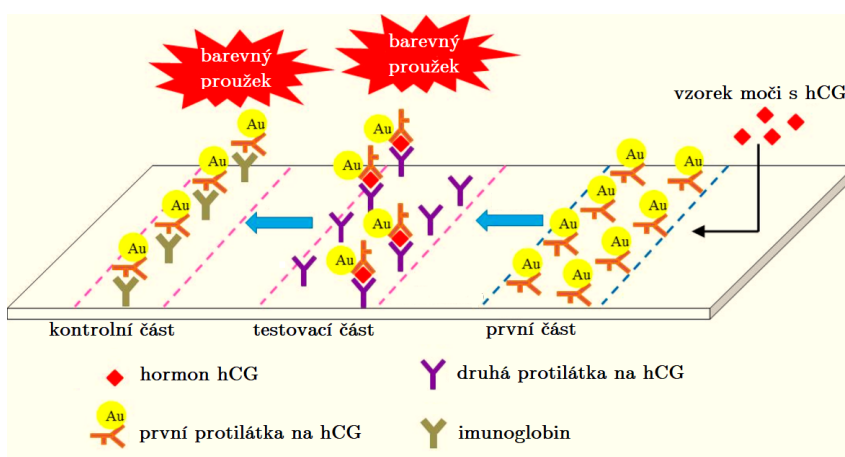
Takové systémy se používají například pro stanovení stopového množství olovnatých iontů, detekci neurotransmiteru dopaminu a stanovení jeho koncentrace nebo



Obrázek 2.3: Ukázka sensorového systému na principu sedimentace

pro odlišení izomerů aromatických látek nebo enantiomerů α -aminokyselin pomocí cyclodextrinů (Kalát, 2016).

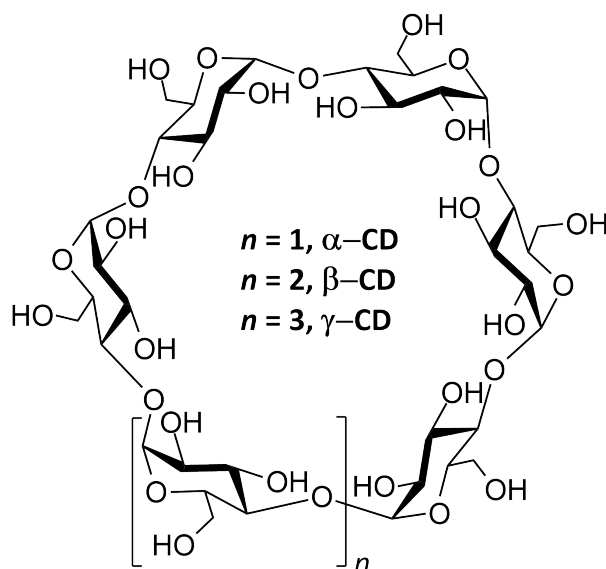
Dalším příkladem senzoru založeného na modifikovaných AuNP je systém, který je široce uplatňován v běžném životě. Nalezneme ho například v těhotenském testu. Pokud je žena těhotná, zvýší se u ní hladina hormonu choriogonadotropinu (hCG), který je vylučován močí. Na obrázku 2.4 je těhotenský test, který se dělí na tři části. V první obsahuje AuNP modifikované protilátkou na tento hormon. Ve druhé, testovací části, je obsažena odlišná protilátka a ve třetí, kontrolní části, je obsažen imunoglobulin. Materiál těhotenského testu umožňuje vzlínání moči postupně přes tyto tři oblasti. Moč obsahující hormon hCG na sebe při vzlínání v první části naváže modifikované AuNP. Část AuNP se zastaví v druhé části, kde se na druhou protilátku naváže hCG. Ve třetí části se na imunoglobulin naváže zbytek AuNP. Koncentrace AuNP vytvoří viditelné proužky. Při negativním výsledku se kvůli absenci hCG vytvoří proužek pouze v kontrolní části na imunoglobulinu (Yeh et al., 2014).



Obrázek 2.4: Princip těhotenského testu. Převzato z (Yeh et al., 2014) a upraveno

2.3 Cyklodextriny

Cyklodextriny (CD) vznikají modifikací škrobu, kterou katalyzuje enzym glukosyltransferáza. Obvykle vznikají tři cyklodextriny: α , β a γ (Wiedenhoff, 1996). Jedná se o cyklické oligosacharidy, které jsou složeny z jednotek α -D-glukopyranózy, tedy cyklické formy D-glukózy. Tyto jsou α [1 \rightarrow 4] glykosidickými vazbami propojené v cyklus. Nejběžnější cyklodextriny mají glukózových jednotek 6 (α -CD), 7 (β -CD) a 8 (γ -CD), viz obrázek 2.5, existují však i další cyklodextriny, které mají buď 5 glukózových jednotek, nebo 9 a více. Tyto jsou ale pro malou rigiditu kavity používané zřídka (Řezanka, 2016).

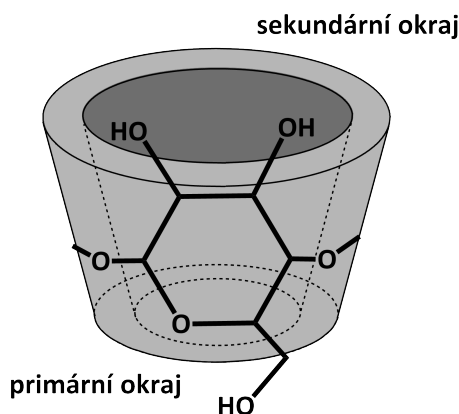


Obrázek 2.5: Strukturální vzorec molekuly cyklodextrinu

Cyklodextriny mají tvar dutého komolého kužele. Primární okraj (užší, obvykle znázorňovaný jako dolní okraj) je tvořen primárními hydroxylovými skupinami, tedy těmi na uhlíku C-6. Sekundární (širší, horní okraj) tvoří sekundární hydroxylové skupiny vázané na uhlících C-2 a C-3. Do kavity cyklodextrinu směřují glykosidické atomy kyslíku a C-H vazby, viz obrázek 2.6.

2.3.1 Vlastnosti cyklodextrinů

Orientace hydroxylových skupin a vazeb v cyklodextrinu způsobuje, že jejich zevnějšek je hydrofilní, cyklodextriny jsou proto rozpustné v polárních rozpouštědlech. U β -CD je pozorována snížená rozpustnost ve vodě, viz tabulku 2.1. To je vysvětlováno intramolekulárními vodíkovými můstky, které zabraňují tvorbě



Obrázek 2.6: Tvar cyklodextrinu a orientace hydroxylových skupin

můstků s molekulami vody (Valente a Söderman, 2014). Kavita cyklodextrinů je výrazně méně hydrofilní, v polárním rozpouštědle se proto chová jako relativně lipofilní (Connors, 1997). Polarita uvnitř cyklodextrinu klesá s jeho rozměry, nejvyšší je tedy u γ -CD, nejnižší u α -CD. Některé důležité vlastnosti vyjádřitelné hodnotou jsou shrnuty v tabulce 2.1.

Tabulka 2.1: Vlastnosti cyklodextrinů (Szejtli, 1998)

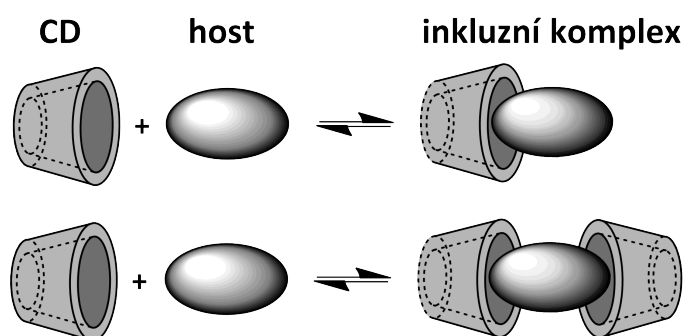
	α	β	γ
počet glukózových jednotek	6	7	8
molární hmotnost [$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$]	973	1135	1297
rozpuštěnost ve vodě [$\text{g} \cdot (100 \text{ ml})^{-1}$, 25 °C]	14,5	1,85	23,2
výška [nm]	0,79	0,79	0,79
průměr primárního okraje [nm]	0,45–1,32	0,61–1,49	0,77–1,61
průměr sekundárního okraje [nm]	0,57–1,37	0,68–1,53	0,95–1,69

2.3.2 Inkluzní komplexy

Nižší polarita dutiny přispívá k velmi důležité vlastnosti cyklodextrinů ve vodném prostředí – tvorbě takzvaných inkluzních komplexů s hydrofobními molekulami. Tyto komplexy typu hostitel-host (z anglického host-guest) dávají cyklodextrinům funkci „molekulárních lapačů“. Stávají se tak nosiči sloučenin organických, anorganických i (organo)kovových, a to ve formě neutrálních molekul, kationtů, aniontů, ale dokonce i radikálů (Dodziuk, 2006 a Surmová, 2014). Když je takový host s vhodnou velikostí a relativně hydrofobní povahou přidán k cyklodextrinu, molekuly vody v jeho kavitě jsou nahrazeny molekulami hosta. Pokud je molekula hosta větší než kavita hostitele, může být tato zanořena v kavitě jen částečně (Matelová, 2011).

Molekula hosta vnořená do kavity cyklodextrinu zde není vázána kovalentně, ale nevazebnými interakcemi. Komplexace je tedy děj snadno reversibilní, jak je znázorněno na obrázku 2.7. Síly řídící komplexaci cyklodextrinů mohou zahrnovat elektrostatickou interakci, van der Waalsovy interakce, hydrofobní interakce, vodíkové můstky, síly na základě přenosu náboje, disperzní síly atd. Na základě analýzy struktury molekuly hosta je možné dopředu posoudit, zda daný inkluzní komplex vznikne, či nikoliv. Oproti tomu změny enthalpie a entropie nejsou dobrá kritéria pro toto posouzení.

Obvykle se za majoritní řídicí síly považují van der Waalsovy a hydrofobní interakce, zatímco interakce elektrostatické a vodíkové můstky mohou významně ovlivnit konformaci jednotlivých inkluzních komplexů (Liu a Guo, 2002).



Obrázek 2.7: Schéma tvorby inkluzních komplexů

2.3.3 Využití cyklodextrinů

Výše popsaná schopnost tvořit komplexy je základem pro většinu aplikací cyklodextrinů. Využívá skutečnosti, že molekuly ukryté v dutině jsou vyčleněny z interakcí v roztoku. Tím je například zvýšena rozpustnost léčiva, napomáhá také při stabilizaci nestabilních hostů, izolaci nevhodných látek nebo kontrole těkavosti a sublimace. (Becket at al., 1999). V supramolekulárních aplikacích je komplexace důvodem skladby cyklodextrinů do nadmolekulárních struktur (Horský a Jindřich, 2013).

Fakt, že cyklodextriny jsou v kategorii bezpečných chemikálií (GRAS – generally recognised as safe), dává možnost jejich použití v potravinářství. β -CD je navíc veden jako přídatná látka pod označením E 459 a řadí se do skupiny nosičů a stabilizátorů¹. V tomto odvětví se využívají k ochraně lipofilních komponent citlivých na kyslík nebo na degradaci, rozpouštění barviv a vitaminů, stabilizaci chutí, vůní,

¹Rozhodnutí 2012/288/EU, dostupné online z: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:144:0041:0042:EN:PDF>

vitaminů a esenciálních olejů před nežádoucími změnami, nebo naopak k potlačení chutí a vůní nebo kontrole postupného uvolňování určitých potravinových složek (Astray et al., 2009).

Postupného uvolňování vůní je dále využito například ve farmacii a kosmetice. Farmaceutický průmysl řešil problém s množstvím látek, které jsou nerozpustné ve vodě. Dříve řešení spočívalo v použití organických rozpouštědel, povrchově aktivních látek nebo změn pH. Tato však často způsobovala podráždění nebo jiné vedlejší účinky (Del Valle, 2004). Začalo se tedy využívat cyklodextrinů a jejich tvorby komplexů, které se po styku s tělesnými tekutinami opět rozpadnou. Cyklodextriny jsou navíc netoxické, což je prokázáno tím, že pouze 2–4 % cyklodextrinu se absorbuje v tenkém střevě a zbytek je degradován a přijat jako glukóza (Loftssona, 1999).

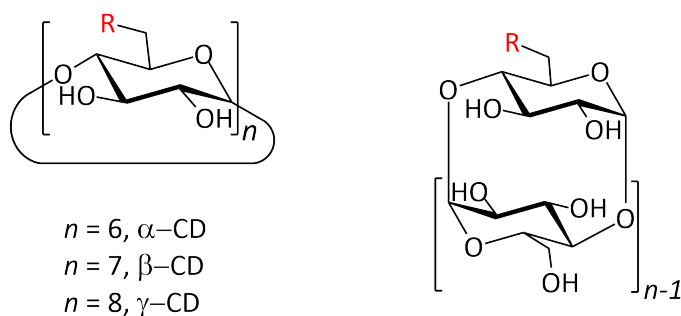
2.4 Cyklodextriny modifikované zlaté nanočástice

2.4.1 Deriváty cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou modifikovány z mnoha důvodů – pro zvýšení rozpustnosti, zlepšení komplexotvornosti, pro katalytické nebo analytické účely nebo pro možnost přichycení k různým povrchům (Řezanka, 2016). Způsoby modifikace záleží na požadovaných vlastnostech produktu. Pokud je například cílem zvýšit rozpustnost cyklodextrinu, hydroxylové skupiny jsou substituovány jinými více hydrofilními funkčními skupinami (Estrada a Vigh, 2012).

Produkt takové substituce však může být směsí několika složek – různě substituovaných cyklodextrinů. Pokud je vyžadován jediný izomer derivátu, nejschůdnější variantou je syntéza persubstituovaného cyklodextrinu (na obrázku 2.8 vlevo). To znamená, že na každé glukózové jednotce je substituována vždy stejná hydroxylová skupina. Syntéza jiných derivátů je značně náročnější z důvodu vysokého počtu možných produktů (Wenz, 1994). Pro monosubstituované cyklodextriny (na obrázku 2.8 vpravo) existují tři možné izomery, desítky izomerů existují pro disubstituované cyklodextriny a přes sto pro trisubstituované (Řezanka, 2018). Při syntéze nových derivátů se vychází z toho, že modifikace již substituovaných cyklodextrinů je snazší než syntéza každého nového derivátu z nesubstituovaných cyklodextrinů.

Modifikační reakce cyklodextrinů probíhají na hydroxylových skupinách. Ty jsou nukleofilní, a proto se jedná o elektrofilní substituce. V cyklodextrinech jsou tři typy hydroxylových skupin na každé glukózové jednotce a každá z nich má jinou reaktivitu. Primární hydroxylové skupiny na uhlíku C-6 jsou nejméně ky-



Obrázek 2.8: Ukázka persubstituovaného (vlevo) a monosubstituovaného CD (vpravo)

selé a nejpřístupnější pro reakce. Na uhlících C-2 jsou nejvíce kyselé a na C-3 nejméně přístupné (Khan et al., 1998). Proto, pokud jsou všechny hydroxylové skupiny v přítomnosti báze deprotonované, elektrofilní substituce proběhne přednostně na uhlíku C-6. V případě větší reaktivity činidla by substituce proběhla i na sekundárním okraji (Dodziuk, 2006).

Přítomná báze nejdříve deprotonuje hydroxylovou skupinu na uhlíku C-2, protože ta je nejvíce kyselé, $pK_a = 12,2$ (Sallas a Darcy, 2008). Proto použití odpovídajícího množství báze vede přednostně k substituci na uhlíku C-2. Substituce na C-3 je tedy nejsložitější. Existují však činidla, která ji reagující s kavitou usnadňují, ba dokonce určují jako jedinou možnou substituci (Jindřich a Tišlerová, 2005). Dalším aspektem v modifikaci cyklodextrinů jsou samozřejmě rozpouštědla, ve kterých reakce probíhají. Ty mohou ovlivňovat deprotonaci a tedy nukleofilitu hydroxylových skupin (Řezanka, 2018).

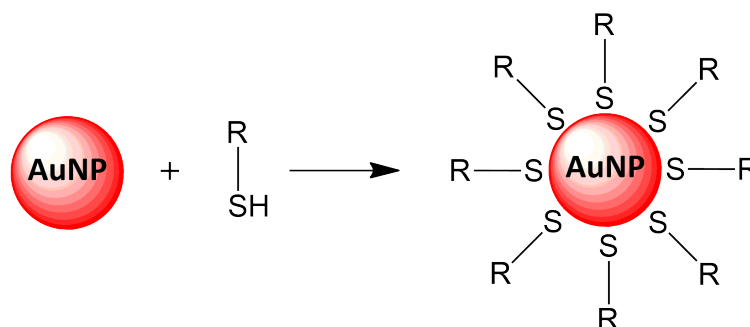
Syntéza thiolových cyklodextrinů potřebných v experimentální části této práce je elektrofilní substitucí na uhlíku C-6. Nejčastější cesta přípravy per-6-sulfanyl-CD vede přes per-6-halogeno-CD, kteréžto jsou účelnými prekurzory, mohou být snadno přeměněny v jiné deriváty (Řezanka, 2018). Tyto perhalogenované cyklodextriny vznikají reakcí nativního cyklodextrinu s trifenylfosfinem a bromem, respektive jodem. Výtěžky těchto reakcí se v nejedné literatuře pohybují nad 80–90 %. (Gadelle a Defaye, 1991; Takeo et al., 1974). Jejich přeměna v thiolový derivát probíhá přidáním thiomocoviny. Tento postup funguje u bromo- i jodo-CD s výtěžky o něco nižšími, 70–80 % (Rojas et al., 1995; Gorin et al., 1996).

Další variantou vzniku per-6-halogeno-CD je například postup uvedený Liu et al. (2013). Jedná se o reakci nativního cyklodextrinu s XtalFlour-E[®], 4-(1-pyrrolidino)pyridinem a tetraethylammonium halogenidem. Syntéza je složitější než výše uvedené postupy, poskytuje však produkty s výtěžky výhradně nad 90 %.

2.4.2 Afinita síry ke zlatu

Senzorový systém na základě zlatých nanočástic a modifikovaných cyklodextrinů využívá afinity síry ke zlatu. Obecně vazba síry ke kovovým povrchům je důležité téma při katalytických reakcích, v elektrochemii, povrchové fyzice a dalších odvětvích, a tak bylo potřeba důkladně porozumět vlastnostem této vazby (Bartholomew et al., 1982). Výraznější afinita je u síry pozorována právě ke zlatu. Au-S komplexů se pak využívá v biologických aplikacích, medicíně a diagnostice. Problematikou Au-S vazby se zabývalo mnoho výzkumů a ke komplexům zlata se sírou bylo zjištěno například následující. Když je síra přítomna v monovrstvě, její atomy se chovají jako slabé elektronakceptory. Při přibývání vrstev se vazba Au-S oslabuje, což vede ke vzniku S-S můstků, které jsou stabilnější. Při vyšších koncentracích se začínají vyskytovat uskupení S_n , kde $n > 2$ (Rodriguez et al., 2003). Energie vazby sulfanylové skupiny (-SH) se zlatem je 167–209 kJ/mol, což je energie vyšší než u vodíkových můstků a téměř srovnatelná s kovalentními vazbami (Pensa et al., 2012).

Konkrétní podstata vazby Au-S však není přesně známa. Obecně je do schémat zakreslována způsobem uvedeným na obrázku 2.9.



Obrázek 2.9: Schéma vzniku vazby Au-S

2.4.3 Příprava a použití AuNP s thiolovými CD

Zlaté nanočástice modifikované cyklodextriny lze připravit jednoduše – smícháním jednotlivých komponent. Roztoky připravených zlatých nanočástic a nasyntetizovaných derivátů cyklodextrinů jsou přidány k sobě a smíchány. Vytvoří se vazba mezi sírou ze sulfanylové funkční skupiny a zlatem. Je možné připravit zlaté nanočástice i přímo v roztoku s thiolovaným cyklodextrinem. Kyselina tetrachlorozlatitá je v tomto případě redukována tetrahydridoboritanem sodným v roztoku s SH-CD.

Následně jsou modifikované zlaté nanočástice vysráženy acetonitrilem (Liu a Jiang, 2007).

Cyklodextriny modifikované zlaté nanočástice mají svá využití v sensorové chemii. Některá z nich jsou zmíněna již v kapitole 2.2.2 a naprostá většina je založena na tvorbě inkluzních komplexů. Jádrem této práce jsou takto modifikované AuNP použité při detekci léčiv ve vodných roztocích. Předpokládá se, že u některých dojde k vytvoření inkluzních komplexů a následné sedimentaci a odbarvení roztoku.

Další aplikace tohoto sensorového systému je například detekce otisků prstů, kde cyklodextriny slouží jako nosiče barvy (Becue et al., 2007). Velký potenciál je také v přípravě supramolekulárních hydrogelů. Jing et al. (2008) vytvořili hydrogel přidáním monosubstituovaných cyklodextrinů do roztoku zlatých nanočástic s polymerem – poly(ethylenoxid)₁₀₀-(propylenoxid)₇₀-(ethylenoxid)₁₀₀ a zkoumali jeho sol-gel-sol přechody. Ukazuje se, že taková směs může sloužit jako nosič léčiv, která se v roztoku naváží a v gelu transportují. Dalším příkladem je příprava třídídimenzionálních nanočásticových struktur, které jsou vytvořeny „slepením“ funkcionalizovaných AuNP pomocí fullerenu (Liu et al., 2001).

3 Experimentální část

Výchozí látky a rozpouštědla pro syntézy byly dodány běžnými dodavateli. Sedmáct vybraných léčiv bylo laskavě poskytnuto doc. RNDr. Ing. Pavlem Řezankou, Ph.D., z Vysoké školy chemicko-technologické v Praze. ^1H i ^{13}C NMR spektra byla naměřena doc. Ing. Bohumilem Dolenským, Ph.D., z téže vysoké školy na Bruker Avance IIITM při frekvenci 500 MHz, vzorky byly rozpouštěny v DMSO. Snímky zlatých nanočástic byly pořízeny Ing. Pavlem Kejzlarem, Ph.D., z Technické univerzity v Liberci na UHR FE-SEM Carl Zeiss ULTRA Plus při 2 kV.

3.1 Syntéza modifikovaných cyklodextrinů

Nejprve byla provedena dvoustupňová syntéza požadovaných α , β i γ per-6-deoxy-per-6-sulfanylcyklodextrinů přes meziproducty per-6-deoxy-per-6-jodocyklodextriny.

3.1.1 Syntéza per-6-deoxy-per-6-jodocyklodextrinů

První krok syntézy vychází z postupu, který napsali Chmurski a Defaye (2000). Cyklodextrin byl nejprve čtyři hodiny sušen na olejové vakuové pumpě při teplotě 90 °C. Vysušený cyklodextrin (2 g, 12,3 mmol)¹ byl úplně rozpuštěn v DMF (40 ml). NIS (8,3 g, 36,9 mmol = 3 ekvivalenty na 1 hydroxylovou skupinu na C-6) a PhP_3 (9,7 g, 36,9 mmol) byly přidány k roztoku cyklodextrinu. Tato reakční směs byla po dobu dvaceti hodin míchána pod argonovou atmosférou a zahřívána na 90 °C.

Po ukončení reakce a vychladnutí směsi byl přidán čistý methanol (cca 20 ml). Roztok byl po třiceti minutách míchání zchlazen v ledové lázni. Byl přidán 3M roztok methanolátu sodného v methanolu (14 ml). Po dalších třiceti minutách míchání byl roztok pro vysrážení produktu vylit do ledu a zfiltrován přes fritu S3. Pevná fáze byla

¹Uvedená látková množství odpovídají glukózovým jednotkám, nikoliv celým molekulám cyklodextrinů. Díky tomu jsou při stejné hmotnosti stejná látková množství pro různé typy cyklodextrinů.

tříkrát promyta povařením v methanolu (cca 25 ml) a vysušena na rotační vakuové odparce. Výslednými produkty byly lehce nahnědlé práškovité látky ve výtěžcích 71 % pro α -, 87 % pro β - a 60 % pro γ -CD. Naměřená ^1H NMR data se shodují s daty uvedenými v literatuře (Liu et al., 2013).

3.1.2 Syntéza per-6-deoxy-per-6-sulfanylcyklodextrinů

Druhý krok byl proveden podobně, jako jej popsal Benkhaled et al. (2008). Produkt předchozí syntézy byl důkladně vysušen a rozpuštěn (1 g, 3,7 mmol) v DMF (10 ml). K roztoku byla přidána thiomocovina (0,3 g, 4 mmol). Tato reakční směs byla míchána a zahřívána pod argonovou atmosférou na 70 °C po dobu devatenácti hodin.

Po ukončení reakce a vychladnutí byla směs zahuštěna na rotační vakuové odparce. Po obdržení nažloutlé olejovité kapaliny byla tato rozpuštěna v 0,12M roztoku hydroxidu sodného (50 ml). Roztok byl po dobu jedné hodiny refluxován pod argonovou atmosférou. Po zchladnutí byl pro vysrážení přidán 1,5M roztok kyseliny chlorovodíkové draselného. Pevná fáze byla oddělena na centrifuze (8000 rpm, 5 min). Získaný produkt byl znovu rozpuštěn ve 0,12M roztoku hydroxidu sodného, vysrážen 1,5M roztokem kyseliny chlorovodíkové draselného. Pevná fáze byla opět oddělena na centrifuze. Pro vysušení byl produkt zmražen na -80 °C a umístěn na dvacet hodin do lyofilizátoru (0,002 mbar). Výslednými produkty byly světle žluté prášky s výtěžky 71 % pro α -, 76 % pro β - a 81 % pro γ -CD. Naměřená ^1H NMR data se shodují s daty uvedenými v literatuře (Dobado et al., 2004).

3.2 Příprava zlatých nanočástic

Zlaté nanočástice byly připraveny podle postupu popsaného v práci Kaláta (2016). Před přípravou zlatých nanočástic bylo všechno chemické nádobí, se kterým nanočástice později měly přijít do styku, řádně vmyto lučavkou královskou. Ta byla připravena podle návodu (Collins, 2012). Koncentrovaná 36% kyselina chlorovodíková byla pomalu přilita ke koncentrované 68% kyselině dusičné v poměru 3:1. Všechno sklo bylo opatrně omyto tímto roztokem a následně destilovanou vodou. Do takto promyté baňky bylo odměřeno 240 ml destilované vody. Ta byla pod zpětným chladičem přivedena k varu. Byl přidán roztok tetrachlorozlatitanu draselného (0,025 g v 10 ml vody, 0,07 mmol). Po rozpuštění byl přidán roztok citrátu sodného (dihydrát) (0,072 g v 10 ml vody, 0,24 mmol). Vše bylo refluxováno po dobu patnácti minut a poté ponecháno ke zchladnutí.

3.3 Funkcionalizace zlatých nanočástic cyklodextriny

Funkcionalizace nanočástic byla provedena lehce modifikovaným postupem uvedeným v diplomové práci (Kalát, 2016). Per-6-deoxy-per-6-sulfanylcyklodextrin (0,013 g, 0,07 mmol) byl rozpuštěn v roztoku hydroxidu sodného (1 mg v 5 ml vody) a byl přidán ke zlatým nanočásticím (80 ml). Roztok byl dvacet hodin míchán při laboratorní teplotě. Směs byla homogenizována v ultrazvukové lázni po dobu pěti minut.

Nanočástice byly separovány na centrifuze (20 000 rpm, 15 min). Supernatant byl odebrán, nanočástice byly dispergovány v destilované vodě (80 ml) a opět homogenizovány v ultrazvukové lázni. Postup separace byl zopakován celkem třikrát.

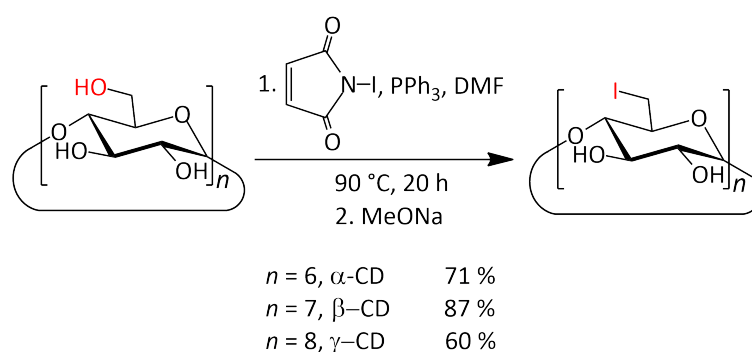
3.4 Analýza roztoků léčiv

Nejprve byly připraveny zásobní roztoky léčiv ve vodě o koncentraci 1 mg na 1 ml. K 1 ml (koncentrace AuNP je cca 10^{-9} mol/l) roztoku funkcionalizovaných zlatých nanočástic bylo v první sérii testování přidáno 0,2 ml ze zásobního roztoku, v druhé sérii testování byl přidán takový objem, aby odpovídal látkovému množství 0,5 mmol (viz tabulku 4.1). Každý roztok byl homogenizován třepáním a ponechán 24 hodin při laboratorní teplotě.

4 Výsledky a diskuze

4.1 Syntéza persubstituovaných cyklodextrinů

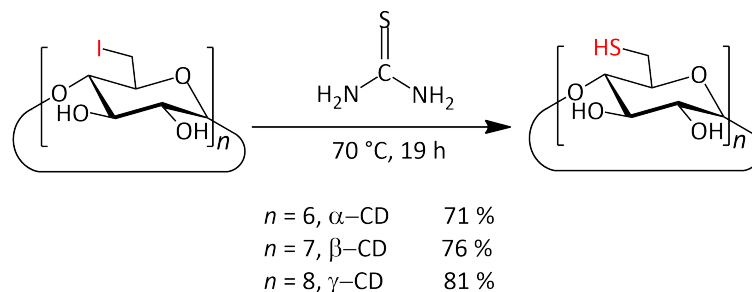
Nejprve byla provedena syntéza persubstituovaných cyklodextrinů a to pro tři typy cyklodextrinů – α -, β - a γ -CD. Požadovaným produktem byl per-6-deoxy-per-6-sulfanylcyklodextrin. Modifikace měla podobu dvoukrokové syntézy. V prvním kroku vzniknul persubstituovaný cyklodextrin s atomy jodu na uhlících C-6. Zprvu bylo postupováno podle literatury (Benkhaleed et al., 2008). Tento postup však poskytoval velmi nečistý produkt. Ani při opakované syntéze se nepodařilo izolovat produkt v práškovitém stavu, který by se v ^1H a ^{13}C NMR naměřených datech shodoval s literaturou. Byl proto vyhledán jiný postup (Chmurski a Defaye, 2000). Navázání atomů jodu pomocí molekuly NIS (namísto I_2 v předchozím případě) vykazovalo značně vyšší čistotu i výtěžnost (viz obrázek 4.1). Touto cestou tak byly nasyntetizovány všechny tři cyklodextriny. V literatuře jsou uvedeny výtěžky 81, 89 a 81 %, syntéza tedy proběhla bez velkých odchylek.



Obrázek 4.1: Reakce vzniku persubstituovaného meziproduktu

V druhém kroku – přípravě per-6-deoxy-per-6-sulfanylcyklodextrinu – podle uvedené literatury (Benkhaleed et al., 2008) se syntéza zprvu také nedařila. U závěrečné fáze sušení nastával problém. Barevně přijatelná práškovitá látka vysrážená hydrogensíranem draselným byla umístěna na rotační vakuovou odparku. Zde po chvíli

sušení zčernala a zhrudkovatěla. To bylo pravděpodobně způsobeno oxidací. Byla proto navržena vlastní, výše uvedená metoda vysušení. Produkt byl zmražen a umístěn do lyofilizátoru. Ponechal si svou barvu a většina zbytkových látek vy-sublimovala. Výtěžky reakcí se příliš neliší od těch uvedených v literatuře, tedy 80, 82 a 76 %. Reakce je i s výtěžky znázorněna na obrázku 4.2.



Obrázek 4.2: Reakce vzniku persubstituovaného produktu

4.2 Příprava funkcionalizovaných zlatých nanočástic

Příprava zlatých nanočástic redukcí citrátem poskytla sytě červený roztok. Takto vzniklé částice byly skladovány v lednici, kde vydržely až šest měsíců nesedimentovat a neagregovat. Pro testování sensorové odezvy je proto jejich použití vhodné.

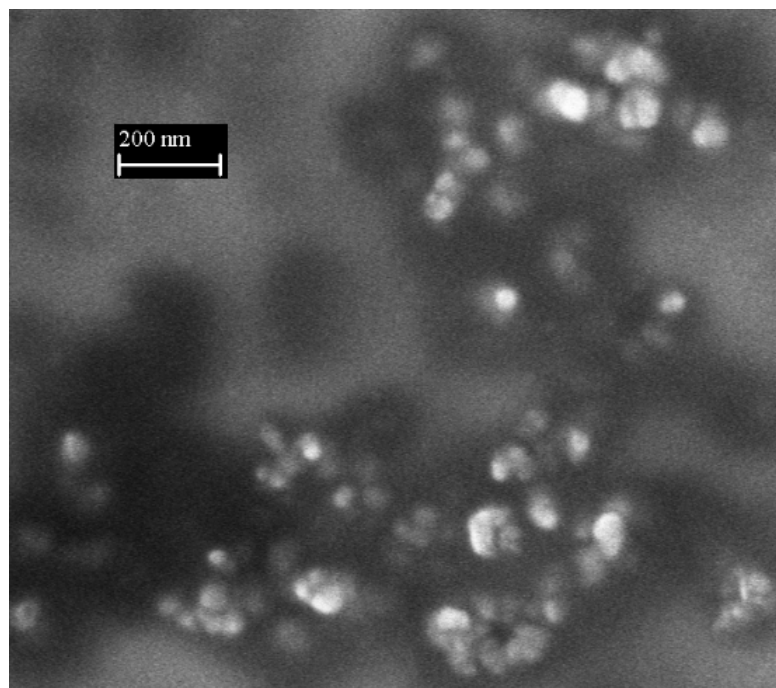
Při prvním provedení funkcionalizace byl rozpuštěný per-6-deoxy-per-6-sulfanylcyclodextrin přidán k roztoku zlatých nanočástic a prakticky ihned umístěn do ultrazvukové lázně a centrifugován. Odebíraný supernatant byl však barevný, obsahoval tedy nanočástice. Byla proto zvolena delší doba míchání roztoku a následně i vyšší rychlost a delší doba centrifugace. Supernatant byl po úpravě postupu čirý.

Funkcionalizované zlaté nanočástice byly pozorovány skenovacím elektronovým mikroskopem. Jejich velikost se pohybuje v rozmezí 20–50 nm, viz fotografii ze SEM na obrázku 4.3.

4.2.1 Zkouška stability

Po vytvoření konečných roztoků funkcionalizovaných AuNP byla testována jejich stabilita při různém pH. Byly připraveny koncentrované roztoky kyseliny chlorovodíkové a hydroxidu sodného. Po kapkách byly tyto odděleně přidávány k roztokům funkcionalizovaných AuNP. Při okyselování nebyla pozorována změna u žádných funkcionalizovaných AuNP. Roztoky s pH zásaditým zprvu lehce zčervenaly, s dalšími přísadkami hydroxidu však zůstávaly beze změn. Soudě podle těchto reakcí,

pH roztoku nemá vliv na stabilitu funkcionalizovaných AuNP, a proto ani pH roztoků léčiv (které nemusí být vždy 7) nebude mít žádný vliv při testování sensorové odezvy.



Obrázek 4.3: Fotografie AuNP ze SEM

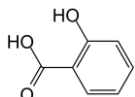
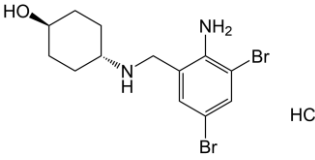
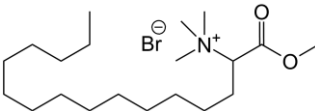
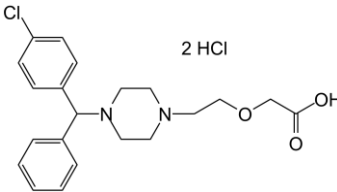
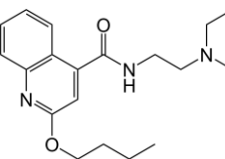
4.3 Testování sensorové odezvy

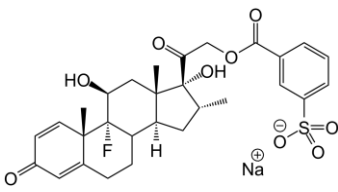
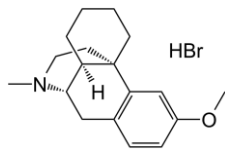
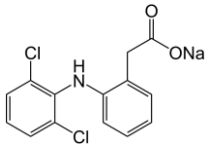
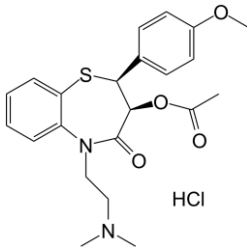
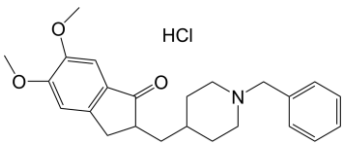
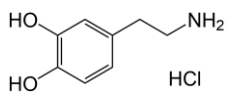
Pro testování sensorové odezvy bylo od každého ze tří typů funkcionalizovaných AuNP vytvořeno sedmnáct roztoků se sedmnácti různými léčivy. V první sérii testování byla přidávána stejná hmotnost léčiv, v druhé sérii bylo přidáváno stejné látkové množství. Takto vytvořené roztoky byly ponechány 24 hodin při laboratorní teplotě. Během této doby se některé roztoky odbarvily. Předpokládá se, že toto odbarvení je způsobeno tvorbou inkluzních komplexů mezi léčivy a CD a následnou agregací a sedimentací, jak je popsáno v kapitole 2.2.2.

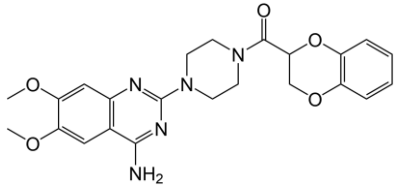
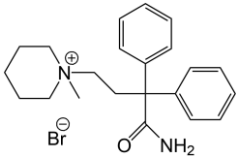
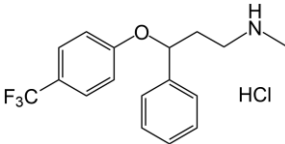
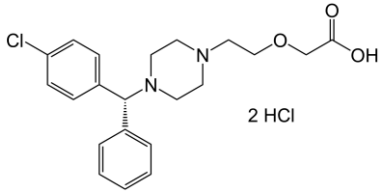
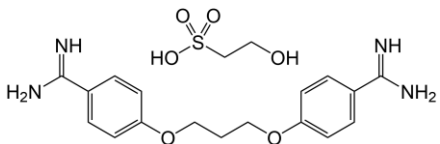
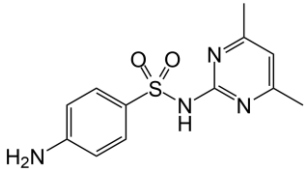
Na obrázku 4.4 je fotografie s ukázkou sedimentace roztoků léčiv s AuNP funkcionalizovanými per-6-deoxy-per-6-sulfanyl- β -cyklodextrinem. Všechny výsledky jsou pak přehledně zpracovány v tabulce 4.1¹ (mezi oběma sériemi testování nebyl rozdíl v sedimentaci, proto jsou v tabulce uvedeny výsledky pouze jedné ze sérií).

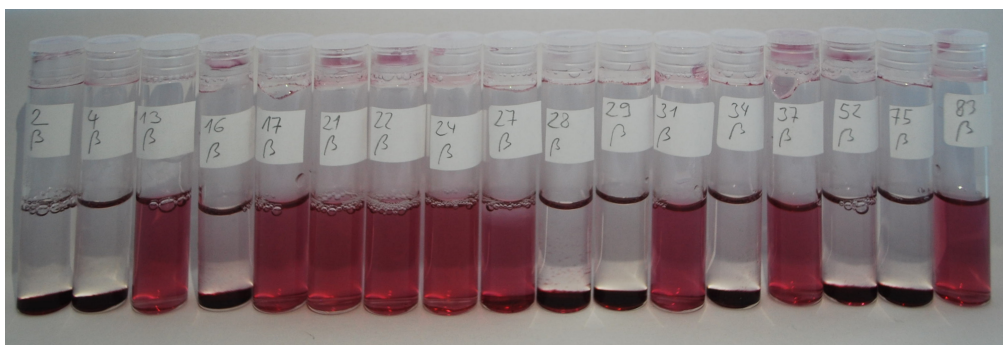
¹Pro vyloučení záměny léčiv jsou v průběhu všech experimentů zachována tatáž pořadová čísla, která jim byla přiřazena v obsáhlejší seznamu, ze kterého bylo vybíráno.

Tabulka 4.1: Přehled léčiv, sedimentace

pořadové číslo	název	strukturní vzorec	molární hmotnost [g/mol]	molární přídavek [μl]	sedimentace		
					AuNP + α-CD-SH	AuNP + β-CD-SH	AuNP + γ-CD-SH
2	Acidum salicylicum		138,03	70	ANO	ANO	ANO
4	Ambroxoli hydrochloridum		411,96	205	ANO	ANO	ANO
13	Carbethopendecini bromidum		421,26	210	NE	NE	NE
16	Cetirizine hydrochloridum		460,11	230	ANO	ANO	NE
17	Cinchocaini hydrochloricum		343,23	170	ANO	NE	ANO

21	Dexamethasone sodium metasulfobenzoate		598,16	300	NE	NE	NE
22	Dextromethorphan i hydrobromidum		351,12	175	ANO	NE	NE
24	Diclofenacum natricum		317,00	160	NE	NE	NE
27	Diltiazemi hydrochloricum		450,14	225	ANO	NE	ANO
28	Donepezil hydrochloride		415,19	210	ANO	ANO	ANO
29	Dopamini hydrochloridum		189,06	95	ANO	ANO	ANO

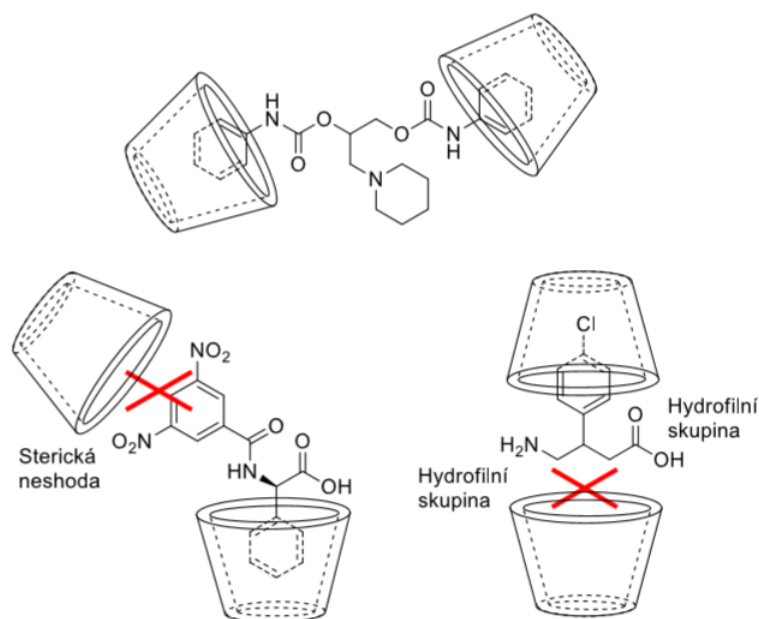
31	Doxazosini mesilas		451,19	225	NE	NE	NE
34	Fenpiverin bromid		416,15	210	ANO	ANO	ANO
37	Fluoxetini hydrochloridum		345,11	175	ANO	NE	NE
52	Levocetirizine dihydrochloride		460,11	230	ANO	ANO	NE
75	Propamide isethionate		438,16	220	ANO	ANO	ANO
83	Sulfadimidinum		278,08	140	NE	NE	NE



Obrázek 4.4: Fotografie typického výsledku sensorové odezvy – odbarvení roztoků

4.3.1 Porovnání výsledků s předešlými experimenty

Na téma nanočásticových sensorových systému již byly provedeny obdobné experimenty. Cílem této práce bylo výsledky předešlých experimentů ověřit. Kalát (2016) došel k závěrům, že léčivo se vnoří do kavity cyklodextrinu, pokud ve své molekule obsahuje relativně lipofilní skupinu. Pokud obsahuje dvě lipofilní skupiny, které jsou vůči sobě ve vhodné konformaci, může se vnořit do dvou cyklodextrinů zároveň (viz obrázek 4.5). Pokud jsou tyto cyklodextriny navázány na AuNP, vytvoří komplexní síť a celý agregát sedimentuje.



Obrázek 4.5: Znázornění vzniku inkluzního komplexu nebo příčiny jeho nevytvoření. Převzato z (Kalát, 2016)

Aby mohla být tato teorie ověřena, bylo pro experimenty vybráno právě těchto sedmnáct léčiv. Vybíráno bylo podle toho, zda mají potenciál potvrdit nebo vyvrátit teorii. Obsahují různé lipofilní i polární substituenty v různých polohách vůči sobě. Navíc byly testovány odezvy hned se třemi cyklodextriny namísto jednoho, neboť různé velikosti kavit CD mohou tvořit komplexy s různě velkými substituenty léčiv.

Mezi dvěma sériemi testování nebyl pozorován žádný rozdíl v sedimentaci. Lze tedy předpokládat, že odbarvení bylo způsobeno tvorbou inkluzních komplexů, zesíťováním a následnou sedimentací, nikoliv vysokou koncentrací léčiv.

Výsledky však předpokládanou teorii neověřily. Kombinace dvojic léčivo-CD, které sedimentovaly, neposkytují jasné indicie, podle kterých by bylo možné jednoznačně určit, který strukturní motiv způsobuje komplexaci. Rozpor s teorií nastává například hned u léčiva acidum salicylicum (kyselina salicylová) s pořadovým číslem 2. Ze struktury je zřejmé, že molekula obsahuje pouze jednu lipofilní část, a proto by podle teorie měla vytvořit komplex pouze s jedním cyklodextrinem a nesedimentovat. Sedimentace však byla pozorována u všech třech homologů CD. Další rozpor je pozorován například u léčiva cinchocaini hydrochloricum, pořadové číslo 17. Žádný z předpokladů teorie nevysvětluje, proč s α - a γ -CD léčivo vytvořilo komplex, ale s β -CD nikoliv. Výskyt takto výrazných odchylek od teorie ve výsledcích experimentu je příliš velký na to, aby teorii podpořil. Na základě získaných informací lze soudit, že komplexace cyklodextrinů s jinými látkami bude proces složitější. O vytvoření či nevytvoření inkluzního komplexu není možné rozhodnout pouze na základě lipofility substituentu a konformaci molekuly. Výsledky předešlých experimentů (Kálát, 2016) jsou tak nejspíš dílem šťastné náhody.

4.4 Hodnocení a další výzkum

Pro lepší pochopení teorie inkluzních komplexů je třeba dalších experimentů. Z těchto výsledků vyplývá, že další testování odezvy by mělo proběhnout opět s minimálně třemi typy cyklodextrinů. Dále bude vhodné vybrat značně větší počet léčiv a jejich roztoky připravit v různých koncentracích (v testovacích roztocích bylo 10^6 krát více molekul léčiva než AuNP, proto je možné koncentraci roztoků léčiv výrazně snížit), ale i v různých rozpouštědlech. Testování provádět i při jiných než laboratorních teplotách, ve více různých objemech a sedimentaci pozorovat v průběhu, ne pouze jednou na konci testování.

Při analýze roztoků a vyhodnocování výsledků by bylo vhodné využít jaderného Overhauserova efektu (NOE) v NMR spektroskopii (NOESY). Při ozařování protonu

lze prostřednictvím dipolárních reakcí magnetizaci přenést i na okolní protony. Ve 2D spektru jsou pak identifikovatelné i ty vodíky, které nejsou vázány přímo, ale jsou si blízko v prostoru. NOESY hraje důležitou roli při analýze struktury, konfigurace a konformace organických sloučenin (Popa, 2015). V těchto experimentech by pak podala důležitou informaci o inkluzních komplexech, tedy zda vůbec vznikly, které části léčiv jsou zanořeny v cyklodextrinech, v jakém poměru složek (léčivo : cyklodextrin) jsou komplexy tvořeny, nebo dokonce, jak jsou stabilní. Pomocí NMR titrace je totiž možné zjistit i asociační konstanty CD a léčiv.

Pokud by komplexace cyklodextrinů s organickými látkami byla řádně prozkoumána, našla by rozsáhlé využití – například při, v této práci nastíněné, analýze vodných roztoků. Takové testování nabízí mnoho výhod. Od jednoduchosti – stačí zkoumaný vzorek přidat k připravenému roztoku funkcionalizovaných AuNP *in situ* –, přes časovou nenáročnost – sedimentace se objevovala nejdéle v rádech hodin –, až po cenu analýzy – příprava jednoho vzorku pro sensorovou odezvu nevyjde na více než 5 Kč, což je oproti například LC-MS skoro o tři řády nižší částka.

5 Závěr

V této práci bylo pojednáno o sensorových systémech na bázi modifikovaných zlatých nanočástic. V teoretické části jsou charakterizovány nanomateriály a je popsána jejich historie. Konkrétně jsou ukázány významné vlastnosti zlatých nanočástic a popsány různé způsoby jejich výroby. Jsou představeny také cyklodextriny, vysvětlen jejich vznik, shrnuty vlastnosti a ukázán alespoň zlomek z jejich možného využití. Tato dvě témata jsou pak spojena v jedno, jímž jsou právě sensorové aplikace. Zlaté nanočástice modifikované persubstituovanými cyklodextriny lze využít na detekci látek ve vodném prostředí.

Náplní experimentální části byla syntéza persubstituovaných cyklodextrinů. Byly připraveny deriváty tří cyklodextrinů (α -, β - a γ -CD), od každého homologu per-6-deoxy-per-6-sulfanyl-CD. Zlaté nanočástice byly připraveny redukcí citrátem. Tyto pak byly funkcionalizovány nasyntetizovanými cyklodextriny. Se všemi třemi typy modifikovaných zlatých nanočástic bylo provedeno testování sensorové odezvy na sedmnácti vybraných léčivech – byly vytvořeny jejich roztoky a byla pozorována případná sedimentace a odbarvení roztoku.

Cílem práce bylo ověřit teorii tvorby inkluzních komplexů různých látek s cyklodextriny popsanou v práci Ing. Kaláta (2016). Výsledky však této teorii neodpovídaly. Neposkytly klíč k vysvětlení komplexace, naopak, nyní je očekáván mnohem složitější mechanismus, než se původně předpokládalo. Byl proto navržen další postup v těchto experimentech, který, jak doufám, vnese světlo do této problematiky.

Použitá literatura

- ASTRAY, G., C. GONZALEZ-BARREIRO, J. C. MEJUTO, R. RIAL-OTERO a J. SIMAL-GÁNDARA, 2009. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocolloids*, 23(7), 1631–1640. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2009.01.001
- BARTHOLOMEW, C. H., P. K. AGRAWAL a J. R. KATZER, 1982. Sulfur Poisoning of Metals. *Advances in Catalysis*, Elsevier, 135–242. ISBN: 978-0-12-007831-8. DOI: 10.1016/S0360-0564(08)60454-X
- BECKET, Gordon, Leo J. SCHEP a Mun Yee TAN, 1999. Improvement of the in vitro dissolution of praziquantel by complexation with α -, β - and γ -cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 179(1), 65–71. DOI: 10.1016/S0378-5173(98)00382-2
- BECUE, Andy, Christophe CHAMPOD a Pierre MARGOT, 2007. Use of gold nanoparticles as molecular intermediates for the detection of fingerprints. *Forensic Science International*, 168(2–3), 169–176. ISSN: 03790738. DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.07.014
- BENKHALED, Amal, Hervé CHERADAME, Odile FICHET, Dominique TEYSSIÉ, William BUCHMANN a Philippe GUÉGAN, 2008. Synthesis and characterization of amphiphilic per-(6-thio-2,3-trimethylsilyl)cyclodextrin: Application to Langmuir film formation. *Carbohydrate Polymers*, 73(3), 482–489. DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.12.031
- BESNER, S., A. V. KABASHIN, F. M. WINNIK a M. MEUNIER, 2008. Ultrafast laser based “green” synthesis of non-toxic nanoparticles in aqueous solutions. *Applied Physics A*, 93(4), 955–959. ISSN: 0947-8396, 1432-0630. DOI: 10.1007/s00339-008-4773-y
- BRUST, Mathias, Meryll WALKER, Donald BETHELL, David J. SCHIFFRIN a Robin WHYMAN, 1994. Synthesis of thiol-derivatised gold nanoparticles in a two-phase Liquid–Liquid system. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 0(7), 801–802. DOI: 10.1039/C39940000801
- COLLINS, Andrew M., 2012. *Nanotechnology cookbook: practical, reliable and jargon-free experimental procedures*. 1. vyd., Boston, Oxford: Elsevier. ISBN: 978-0-08-097172-8

- CONNORS, Kenneth A., 1997. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution. *Chemical Reviews*, 97(5), 1325–1358. DOI: 10.1021/cr960371r
- DEL VALLE, E. M. Martin, 2004. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry*, 39(9), 1033–1046. DOI: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9
- DOBADO, José A., Najat BENKADOUR, Santiago MELCHOR a Dolores PORTAL, 2004. Structure and theoretical NMR chemical shifts of modified cyclodextrins. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 672(1–3), 127–132. ISSN: 01661280. DOI: 10.1016/j.theochem.2003.11.012
- DODZIUK, Helena, 2006. *Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods, applications*. Weinheim: WILEY-VCH. ISBN: 978-3-527-31280-1
- DOHNALOVÁ, Lucie a Vlastimil DOHNAL, 2015. Nanočástice a jejich toxicita. *Chemické listy*, 109(6), 444-450
- ESTRADA, Roy a Gyula VIGH, 2012. Comparison of charge state distribution in commercially available sulfated cyclodextrins used as chiral resolving agents in capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, 1226, 24–30. DOI: 10.1016/j.chroma.2011.08.040
- FARADAY, Michael, 1857. The Bakerian Lecture: Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 147(0), 145–181. DOI: 10.1098/rstl.1857.0011S
- FREESTONE, Ian, Nigel MEEKS, Margaret SAX a Catherine HIGGITT, 2007. The Lycurgus Cup – a Roman Nanotechnology. *Gold Bulletin*, 40/4, 270-277
- FRENS, G., 1973. Controlled Nucleation for the Regulation of the Particle Size in Monodisperse Gold Suspensions. *Nature Physical Science*, 241(105), 20–22. DOI: 10.1038/physci241020a0
- GADELLE, Andrée a Jacques DEFAYE, 1991. Selective Halogenation at Primary Positions of Cyclomaltooligosaccharides and a Synthesis of Per-3,6-anhydro Cyclomaltooligosaccharides. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(1), 78–80. ISSN: 0570-0833, 1521-3773. DOI: 10.1002/anie.199100781
- GEE, Nick, 2013. Gold nanoparticles: strange properties and applications. (Přednáška), [online], [vid. 11. 4. 2018]. Dostupné z: <https://www.youtube.com/watch?v=mu6xlf9M8tY>
- GORIN, Boris I., Richard J. RIOPELLE a Gregory R. J. THATCHER, 1996. Efficient perfacial derivatization of cyclodextrins at the primary face. *Tetrahedron Letters*, 37(27), 4647–4650. ISSN: 00404039. DOI: 10.1016/0040-4039(96)00916-1
- GUO, Shaojun a Erkang WANG, 2007. Synthesis and electrochemical applications of gold nanoparticles. *Analytica Chimica Acta*, 598(2), 181–192. ISSN: 00032670. DOI: 10.1016/j.aca.2007.07.054

HORSKÝ, Jindřich, Jindřich JINDŘICH, 2013. Cyklodextriny ve světě polymerů. *Chemické listy*, 107(10), 769-776

HOŠEK, Jan, 2010. *Úvod do nanotechnologie*. V Praze: České vysoké učení technické, Fakulta strojní. ISBN: 978-80-01-04555-8

CHMURSKI, Kazimierz a Jacques DEFAYE, 2000. An Improved Synthesis of Per(6-Deoxyhalo) Cyclodextrins Using N-Halosuccinimides —Triphenylphosphine in Dimethylformamide. *Supramolecular Chemistry*, 12(2), 221–224. DOI: 10.1080/10610270008027455

IRAVANI, Siavash, 2011. Green synthesis of metal nanoparticles using plants. *Green Chemistry*, 13(10), 2638. ISSN: 1463-9262, 1463-9270. DOI: 10.1039/c1gc15386b

JINDŘICH, Jindřich a Iva TIŠLEROVÁ, 2005. Simple Preparation of 3I-O-Substituted β -Cyclodextrin Derivatives Using Cinnamyl Bromide. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(22), 9054–9055. ISSN: 0022-3263, 1520-6904. DOI: 10.1021/jo051339c

JING, Bo, Xiao CHEN, Xudong WANG, Yurong ZHAO a Huayu QIU, 2008. Sol-Gel-Sol Transition of Gold Nanoparticle-Based Supramolecular Hydrogels Induced by Cyclodextrin Inclusion. *ChemPhysChem*, 9(2), 249–252. ISSN: 14394235, 14397641. DOI: 10.1002/cphc.200700625

KALÁT, Michael, 2017. *Nanočásticové senzorové systémy*. Diplomová práce. Technická univerzita v Liberci, Fakulta mechatroniky, informatiky a mezioborových studií. Vedoucí práce: RNDr. Michal Řezanka, Ph.D.

KHAN, Abdul Rauf, Peter FORGO, Keith J. STINE a Valerian T. D'SOUZA, 1998. Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 98(5), 1977–1996. ISSN: 0009-2665, 1520-6890. DOI: 10.1021/cr970012b

KITTELSON, David B., 1998. Engines and nanoparticles. *Journal of Aerosol Science*, 29(5–6), 575–588. DOI: 10.1016/S0021-8502(97)10037-4

KUBÍNEK, Roman, 2011. *Vzdělávání v nanotechnologiích*. [online], [cit. 11. 4. 2018]. Dostupné z: <http://fyzika.upol.cz/cs/system/files/download/vujtek/granty/VzdelavaniNano.pdf>

KUBÍNEK, Roman, Vendula STRÁNSKÁ, 2007. *Úvod do problematiky nanotechnologií*. [online], [cit. 11. 4. 2010]. Dostupné z: <http://exfyz.upol.cz/didaktika/oprlz/nanotechnologie.pdf>

LI, Xiuxiu, Hengyu LI, Tingting LIU, Yashuang HEI, Mehboob HASSAN, Siyi ZHANG, Jianxun LIN, Tianshu WANG, Xiangjie BO, Hsing-Lin WANG, Handong LI a Ming ZHOU, 2018. The biomass of ground cherry husks derived

carbon nanoplates for electrochemical sensing. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 255, 3248–3256. DOI: 10.1016/j.snb.2017.09.151

LIU, Jian, Julio ALVAREZ, Winston ONG a Angel E. KAIFER, 2001. Network Aggregates Formed by C₆₀ and Gold Nanoparticles Capped with γ -Cyclodextrin Hosts. *Nano Letters*, 1(2), 57–60. ISSN: 1530-6984, 1530-6992. DOI: 10.1021/nl0001813

LIU, Lei a Qing-Xiang Guo, 2002. The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrin. *Journal of inclusion phenomena*, 42, 1-14. DOI: 10.1023/A:1014520830813

LIU, Juewen a Yi LU, 2006. Preparation of aptamer-linked gold nanoparticle purple aggregates for colorimetric sensing of analytes. *Nature Protocols*, 1(1), 246–252. ISSN: 1754-2189, 1750-2799. DOI: 10.1038/nprot.2006.38

LIU, Xiaofeng, Sen CHENG, Xiaolei WANG a Weihua XUE, 2013. A Convenient Procedure for the Formation of Per(6-deoxy-6-halo)cyclodextrins Using the Combination of Tetraethylammonium Halide with [Et₂NSF₂]BF₄. *Synthesis*, 45(22), 3103–3105. ISSN: 0039-7881, 1437-210X. DOI: 10.1055/s-0033-1339762

LIU, Zhen a Ming JIANG, 2007. Reversible aggregation of gold nanoparticles driven by inclusion complexation. *Journal of Materials Chemistry*, 17(40), 4249. ISSN: 0959-9428, 1364-5501. DOI: 10.1039/b707910a

LUO, Xiliang, Aoife MORRIN, Anthony J. KILLARD a Malcolm R. SMYTH, 2006. Application of Nanoparticles in Electrochemical Sensors and Biosensors. *Electroanalysis*, 18(4), 319–326. ISSN: 1040-0397, 1521-4109. DOI: 10.1002/elan.200503415

LOFTSSONA, T, 1999. Cyclodextrins in ophthalmic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 59–79. DOI: 10.1016/S0169-409X(98)00055-6

MATELOVÁ, Alena, 2011. *Termodynamika inkluzních komplexů 1-adamantylbenzylaminů s cyklodextriny*. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická. Vedoucí práce: Mgr. Robert Vícha, Ph.D.

OGOSHI, Tomoki a Akira HARADA, 2008. Chemical Sensors Based on Cyclodextrin Derivatives. *Sensors*, 8(8), 4961–4982. ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s8084961

PENSA, Evangelina, Emiliano CORTÉS, Gastón CORTHEY, Pilar CARRO, Carolina VERICAT, Mariano H. FONTICELLI, Guillermo BENÍTEZ, Aldo A. RUBERT a Roberto C. SALVAREZZA, 2012. The Chemistry of the Sulfur–Gold Interface: In Search of a Unified Model. *Accounts of Chemical Research*, 45(8), 1183–1192. ISSN: 0001-4842, 1520-4898. DOI: 10.1021/ar200260p

- POPA, Alexandr, 2015. *NMR studium derivátů roskovitinu s protinádorovou aktivitou*. Diplomová práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce: RNDr. Tomáš Gucký, Ph.D.
- PRŮDEK, Dominik, 2016. *Nanočástice ve výuce chemie*. Bakalářská práce. Brno, Masarykova univerzita, Pedagogická fakulta. Vedoucí práce: doc. RNDr. Luděk Jančář, CSc.
- REIBOLD, M., P. PAUFLER, A. A. LEVIN, W. KOCHMANN, N. PÄTZKE a D. C. MEYER, 2006. Carbon nanotubes in an ancient Damascus sabre: Materials. *Nature*, 444(7117), 286–286. DOI: 10.1038/444286a
- RODRIGUEZ, José A., Joseph DVORAK, Tomas JIRSAK, Gang LIU, Jan HRBEK, Yosslen ARAY a Carlos GONZÁLEZ, 2003. Coverage Effects and the Nature of the Metal-Sulfur Bond in S/Au(111): High-Resolution Photoemission and Density-Functional Studies. *Journal of the American Chemical Society*, 125(1), 276–285. ISSN: 0002-7863, 1520-5126. DOI: 10.1021/ja021007e
- ROJAS, Maria T., Rainer KOENIGER, J. Fraser STODDART a Angel E. KAIFER, 1995. Supported Monolayers Containing Preformed Binding Sites. Synthesis and Interfacial Binding Properties of a Thiolated β -Cyclodextrin Derivative. *Journal of the American Chemical Society*, 117(1), 336–343. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja00106a036
- ŘEZANKA, Michal, 2016. Monosubstituted cyclodextrins as precursors for further use. *Eur. J. Org. Chem.*, 5322–5334. DOI: 10.1002/ejoc.201600693
- ŘEZANKA, Michal, 2018. Synthesis of Cyclodextrin Derivatives. In: Sophie FOURMENTIN, Grégorio CRINI a Eric LICHTFOUSE, ed. *Cyclodextrin Fundamentals, Reactivity and Analysis*, Cham: Springer International Publishing, 57–103. ISBN: 978-3-319-76158-9. DOI: 10.1007/978-3-319-76159-6_2
- ŘEZNÍČKOVÁ, Alena, Zdeňka NOVOTNÁ, Zdeňka KOLSKÁ, Pavel ULRICH a Václav ŠVORČÍK, 2014. Příprava, funkcionalizace a roubování nanočástic ušlechtilých kovů na kativovaný polymer. *Chemické listy*, 108(9), 865–874
- SALLAS, Florence a Raphael DARCY, 2008. Amphiphilic Cyclodextrins – Advances in Synthesis and Supramolecular Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry*, 2008(6), 957–969. ISSN: 1434193X, 10990690. DOI: 10.1002/ejoc.200700933
- SCHULENBURG, Mathias, 2007. *Nanotechnologie: Inovace pro zítřejší svět*. Lucemburk: Evropská komise, 56. ISBN: 92-79-00879-X
- SIEGEL, Jakub, Marek STASZEK, Václav ŠVORČÍK, 2010. Nanočástice ušlechtilých kovů připravené v kapalinách. *Chemické listy*, 108(12), 1102–1112

SURMOVÁ, Heda, 2014. *Cyklodextriny a jejich aplikace v potravinářství*. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická. Vedoucí práce: Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

SZEJTLI, József, 1998. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chemical Reviews*, 98(5), 1743–1754. DOI: 10.1021/cr970022c

TAKEO, K., T. SUMIMOTO a T. KUGE, 1974. An Improved Synthesis of 6-Deoxy-Analogues of Cyclodextrins and Amylose. Further Interpretations of the Proton Magnetic Resonance Spectra of the Peracetates of Cyclodextrins and Amylose. *Starch – Stärke*, 26(4), 111–118. ISSN: 00389056, 1521379X. DOI: 10.1002/star.19740260403

The Trustees of the British Museum, 2017. *The Lycurgus Cup*. [online], [cit. 10. 5. 2018]. Dostupné z: http://www.britishmuseum.org/research/collection_online/collection_object_details/collection_image_gallery.aspx?assetId=36154001&objectId=61219&partId=1#more-views

TURKEVICH, John, Peter Cooper STEVENSON a James HILLIER, 1951. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discussions of the Faraday Society*, 11, 55. DOI: 10.1039/df9511100055

VÁCLAVEK, Tomáš, 2009. *Příprava a modifikace nanočástic*. Bakalářská práce. Brno, Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce: Mgr. Jan Příbyl, Ph.D.

VALENTE, Artur J. M. a Olle SÖDERMAN, 2014. The formation of host–guest complexes between surfactants and cyclodextrins. *Advances in Colloid and Interface Science*, 205, 156–176. DOI: 10.1016/j.cis.2013.08.001

WEN, Dan, Wei LIU, Anne-Kristin HERRMANN, Danny HAUBOLD, Matthias HOLZSCHUH, Frank SIMON a Alexander EYCHMÜLLER, 2016. Simple and Sensitive Colorimetric Detection of Dopamine Based on Assembly of Cyclodextrin-Modified Au Nanoparticles. *Small*, 12(18), 2439–2442. ISSN: 16136810. DOI: 10.1002/smll.201503874

WENZ, Gerhard, 1994. Cyclodextrins as Building Blocks for Supramolecular Structures and Functional Units. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33(8), 803–822. ISSN: 0570-0833, 1521-3773. DOI: 10.1002/anie.199408031

WIJESENA, Ruchira, 2018. *Nanomaterials, Classification of Nanomaterials*. [online], [cit. 19. 4. 2018]. Dostupné z: <https://ninithi.wordpress.com/nanomaterials/>

YEH, Chia-Hsien, Zi-Qi ZHAO, Pi-Lan SHEN a Yu-Cheng LIN, 2014. Optimization of an Optical Inspection System Based on the Taguchi Method for Quantitative Analysis of Point-of-Care Testing. *Sensors*, 14(9), 16148–16158. ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s140916148

Seznam obrázků

2.1	Lykurgův pohár	13
2.2	Schéma přípravy zlatých nanočástic	15
2.3	Ukázka sensorového systému na principu sedimentace	16
2.4	Princip těhotenského testu	16
2.5	Strukturní vzorec molekuly cyklodextrinu	17
2.6	Tvar cyklodextrinu a orientace hydroxylových skupin	18
2.7	Schéma tvorby inkluzních komplexů	19
2.8	Ukázka persubstituovaného a monosubstituovaného CD	21
2.9	Schéma vzniku vazby Au-S	22
4.1	Reakce vzniku persubstituovaného meziproduktu	27
4.2	Reakce vzniku persubstituovaného produktu	28
4.3	Fotografie AuNP ze SEM	29
4.4	Fotografie odbarvení roztoků	33
4.5	Znázornění vzniku inkluzního komplexu nebo příčiny jeho nevytvoření	33

Seznam tabulek

2.1	Vlastnosti cyklodextrinů	18
4.1	Přehled léčiv, sedimentace	29