



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV CHEMIE MATERIÁLŮ

INSTITUTE OF MATERIALS SCIENCE

**PRÍRODOU INŠPIROVANÉ MAKROCYKlickÉ SYSTÉMY
PRE BIOORGANICKÉ APLIKÁCIE**

NATURE-INSPIRED MACRO CYCLIC SYSTEMS FOR BIOORGANIC APPLICATIONS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Terézia Prekopová

VEDOUĆÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.

BRNO 2020

Zadání bakalářské práce

Číslo práce: FCH-BAK1479/2019 Akademický rok: 2019/20
Ústav: Ústav chemie materiálů
Studentka: **Terézia Prekopová**
Studijní program: Chemie a chemické technologie
Studijní obor: Chemie, technologie a vlastnosti materiálů
Vedoucí práce: **doc. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.**

Název bakalářské práce:

Prírodou inšpirované makrocyclické systémy pre bioorganické aplikácie

Zadání bakalářské práce:

Cieľom práce je rozpracovať problematiku prírodných makrocyclov a ich alternujúcich ko-polymérov s π -konjugovaným fragmentom pre aplikácie v bioorganickej elektronike

Termín odevzdání bakalářské práce: 31.7.2020:

Bakalářská práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí bakalářské práce.

Terézia Prekopová
student(ka)

doc. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.
vedoucí práce

doc. Ing. František Šoukal, Ph.D.
vedoucí ústavu

V Brně dne 31.1.2020

prof. Ing. Martin Weiter, Ph.D.
děkan

ABSTRAKT

Bakalárska práca sa zaoberá prírodou inšpirovanými makrocyclickými zlúčeninami a ich možným využitím v organickej bioelektronike.

Teoretická časť tejto bakalárskej práce uvodzuje polovodivé materiály v organickej bioelektronike a poskytuje všeobecný prehľad o vybraných triedach makrocyclických zlúčenín vyskytujúcich sa v súčasnej dobe. Zahŕňa ich históriu, vlastnosti, reaktivitu a využitie v rôznych priemyselných odvetviach. Významný bod tejto časti sú cyklodextríny, ktoré sú charakteristické svojou vysokou biokompatibilitou a afinitou k širokému spektru host'ov v závislosti od štruktúry cyklodextrínu. Sú schopné molekulárneho rozpoznávania za tvorby inklúzných komplexov s časticami host'ov. Práca sa ďalej zaoberá chemickými modifikáciami cyklodextrínov za účelom zlepšenia vybraných fyzikálno-chemických vlastností a praktickými aplikáciami cyklodextrínov.

Experimentálna časť pozostáva zo syntézy, purifikácie a charakterizácie kľúčových makrocyclických derivátov β -cyklodextrínu selektívne modifikovaných v pozícii 6 jednej glukopyranózovej jednotky za účelom syntézy a štúdia pokročilých supramolekulárnych štruktúr pre potencionálne aplikácie v organickej bioelektronike.

ABSTRACT

The bachelor thesis deals with nature-inspired macrocyclic compounds and their possible use in organic bioelectronics.

The theoretical part of this bachelor thesis introduces semiconductor materials in organic bioelectronics and provides a general overview of selected classes of macrocyclic compounds currently occurring. It includes their history, properties, reactivity and use in various industries. An important point of this part are cyclodextrins, which are characterized by their high biocompatibility and affinity for a wide range of guests depending on the structure of the cyclodextrin. They are capable of molecular recognition to form inclusion complexes with guest particles. The work also deals with chemical modifications of cyclodextrins in order to improve selected physicochemical properties and practical applications of cyclodextrins.

The experimental part consists of the synthesis, purification and characterization of key macrocyclic β -cyclodextrin derivatives selectively modified at position 6 of one glucopyranose unit for the synthesis and study of advanced supramolecular structures for potential applications in organic bioelectronics.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

organická elektronika, prírodné makrocykly, bioorganické aplikácie

KEYWORDS

organic electronics, natural macrocycles, bioorganic applications

PREKOPOVÁ, Terézia. Prírodou inšpirované makrocyclické systémy pre bioorganické aplikácie [online]. Brno, 2020 [cit. 2020-07-20]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/123806>. Bakalárska práca. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav chemie materiálů. Vedoucí práce Jozef Krajčovič.

Prehlásenie

Prehlasujem, že bakalársku prácu som vypracovala samostatne, a že všetky použité literárne zdroje som správne a úplne citovala. Bakalárska práca je z hľadiska obsahu majetkom Fakulty chemickej VUT v Brne a môže byť využitá ku komerčným účelom iba so súhlasom vedúceho bakalárskej práce a dekana FCH VUT.

.....

podpis študenta

Pod'akovanie

Rada by som poďakovala vedúcemu bakalárskej práce, pánu doc. Ing. Jozefovi Krajčovičovi Ph.D., za cenné rady, podporu, ústretový prístup, ochotu a čas pri konzultáciách a vypracovávaní tejto práce. Taktiež ďakujem môjmu konzultantovi, Mgr. Janovi Richtárovi, za všetok venovaný čas, pomoc, ochotu a priateľský prístup. V neposlednom rade by som chcela poďakovať Fakulte chemickej za vytvorenie pracovných podmienok, bez ktorých by nebolo možné realizovať experimentálnu časť.

OBSAH

| | |
|---|----|
| Cieľ práce..... | 7 |
| 1 Úvod..... | 8 |
| 2 Teoretická časť..... | 10 |
| 2.1 Organická bioelektronika..... | 10 |
| 2.1.1 Materiály vhodné pre organickú elektroniku..... | 11 |
| 2.1.2 Organické polovodiče..... | 12 |
| 2.1.2.1 Organické nízkomolekulárne látky..... | 12 |
| 2.1.2.2 Organické konjugované polyméry..... | 13 |
| 2.2 Makrocyclické zlúčeniny v organickej bioelektronike..... | 13 |
| 2.3 Makrocyclické zlúčeniny..... | 13 |
| 2.3.1 Crown étery..... | 14 |
| 2.3.1.1 Kryptandy..... | 15 |
| 2.3.2 Kalix[n]arény..... | 16 |
| 2.3.3 Rezorcin[n]arény..... | 17 |
| 2.3.4 Cucurbit[n]urily..... | 17 |
| 2.3.5 Pillar[n]arény..... | 19 |
| 2.4 Cyklodextríny..... | 20 |
| 2.4.1 História..... | 20 |
| 2.4.2 Všeobecné informácie..... | 20 |
| 2.4.3 Príprava..... | 22 |
| 2.4.4 Chemické modifikácie..... | 22 |
| 2.4.4.1 Modifikácie na primárnom okraji..... | 23 |
| 2.4.4.2 Modifikácie na sekundárnom okraji..... | 23 |
| 2.4.5 Komplexy typu hositeľ-host' – inklúzne komplexy cyklodextrínov..... | 23 |
| 2.4.6 Aplikácie v rôznych odvetviach..... | 25 |
| 2.4.6.1 Aplikácie v biomedicíne..... | 25 |
| 2.4.6.2 Aplikácie vo farmaceutickom priemysle..... | 25 |
| 2.4.6.3 Aplikácie v nanotechnológiách..... | 26 |
| 2.4.6.4 Aplikácie v poľnohospodárstve..... | 27 |
| 2.4.6.5 Aplikácie v chemickom priemysle..... | 27 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.4.6.6 | Aplikácie v potravinárskom priemysle | 27 |
| 3 | Experimentálna časť | 28 |
| 3.1 | Chemikálie | 28 |
| 3.2 | Prístroje | 28 |
| 3.3 | Príprava derivátu 6-TsO- β -CD | 29 |
| 3.4 | Príprava derivátu 6-I- β -CD | 30 |
| 4 | Výsledky a diskusia | 31 |
| 5 | Záver | 32 |
| 6 | Použitá literatúra | 33 |
| 7 | Zoznam použitých skratiek a symbolov | 39 |
| 8 | Prílohy | 40 |
| 8.1 | Zoznam zlúčenín | 40 |

CIEĽ PRÁCE

Bakalárska práca pozostáva z dvoch častí. Cieľom teoretickej časti je vypracovanie literárnej rešerše zameranej na prírodné makrocyclické zlúčeniny a ich využitie pre bioorganické aplikácie. Experimentálna časť pozostáva zo syntézy kľúčových makrocyclických prekursorov z triedy cyklodextrínov.

1 ÚVOD

V súčasnosti zažívame vzostup najrozmanitejších odborov skúmajúcich využitie organických materiálov spojených s rozličnými fyziologickými a chemickými procesmi. Tento zvýšený záujem je predovšetkým spôsobený znižujúcim sa množstvom obvykle využívaných zdrojov surovín, ako sú materiály organického pôvodu (kaučuk), alebo aj napríklad fosílna palivá. Sľubným alternatívnym riešením tohto problému je použitie prírodných zdrojov, ktoré boli používané buď iným spôsobom, alebo neboli používané vôbec. Organická elektronika sa stala jedným z najviac aktuálnych tém tohto storočia a to práve kvôli snahe znížiť dopady ľudskej činnosti na planétu.

Od objavu vysokej vodivosti polyacetylénu, ktorý sa tradične považuje za jeden z východiskových bodov organickej elektroniky, uplynulo viac ako päťdesiat rokov [1]. Organické elektronické zariadenia sú v súčasnosti všadeprítomné a predstavujú vedeckú a technologickú oblasť, ktorá sa neustále rozširuje. Z hľadiska potenciálnych budúcich aplikácií je obzvlášť sľubná oblasť organickej bioelektroniky, ktorá predstavuje most medzi biologickými systémami a ľudskými organickými elektronickými zariadeniami. Vďaka svojej jedinečnej schopnosti interagovať s biomolekulami a bunkami sa organické materiály aktívne skúmajú pre široké spektrum aplikácií, v ktorých sa dajú použiť na detekčné účely, ale aj aktívnejším spôsobom na kontrolu a vyladenie vlastností živých buniek a tkanív [2].

Od svojho vzniku pridala organická bioelektronika nový rozmer do konvenčnej supramolekulárnej chémie [3]. Supramolekulárne štruktúry (napríklad micely, DNA) hrajú dôležitú úlohu vo fungovaní živého organizmu. Ich znakom je, že sú výsledkom rôznych nekovalentných interakcií, vrátane van der Waalsovej interakcií, elektrostatických interakcií, vodíkových väzieb a hydrofóbných interakcií, z ktorých niektoré často spolupracujú v jednom supramolekulárnom komplexe. Syntetické analógy takýchto systémov sú veľmi zaujímavé. Napodobňujú vlastnosti prirodzene sa vyskytujúcich systémov [4]. Výhodou makrocyclických molekúl je ich jedinečná 3D štruktúra a povaha, vďaka čomu je možné ich aplikovať v organickej bioelektronike. Hlavnou témou je okrem základnej modifikácie funkčných skupín vytvorenie supramolekulárneho poriadku na požadovaný rozsah prevádzky v organických elektronických zariadeniach, a tým prispôbovať ich vlastnosti ku konkrétnym aplikáciám.

Makrocyclické zlúčeniny v súčasnosti opisujú stále viac sa rozvíjajúcu oblasť chémie. Vykazujú vynikajúcu kombináciu komplexačných a molekulárnych rozpoznávacích vlastností. Sú schopné vo svojej kavite viazať celú radu nabitých aj neutrálnych častíc, a tým vytvárať komplexy typu hosťiteľ – hosť. Tvorba týchto komplexov je charakteristická najmä pre cyklodextríny a má za výsledok zmenu niektorých či už fyzikálnych, alebo chemických vlastností hosťa enkapsulovaného cyklodextrínom. Zapuzdrenie má vplyv aj na tvorbu rôznych modifikácií hosťujúcich molekúl, ktoré nie je možné doceliť iným spôsobom. Práve kvôli viacerozmerným zmenám fyzikálnych a chemických vlastností po vytvorení komplexu hosťiteľ – hosť, nachádzajú cyklodextríny uplatnenie vo viacerých odvetviach, ako nosiče biologicky aktívnych látok, enzýmových modelov, separačných činidiel, katalyzátorov, promótorov prenosu hmoty, aditív v parfumoch, kozmetike a potravinách, prostriedky na ochranu životného prostredia alebo senzory organických molekúl [5]. Sú v podstate inertné voči fotochemickej excitácii, ale ich chemická modifikácia chromoforickými skupinami môže spájať zmenu spektroskopických vlastností so začlenením hosťovskej molekuly. Preto by sa mohli považovať za biologické markery alebo senzory na detekciu prchavých organických zlúčenín.

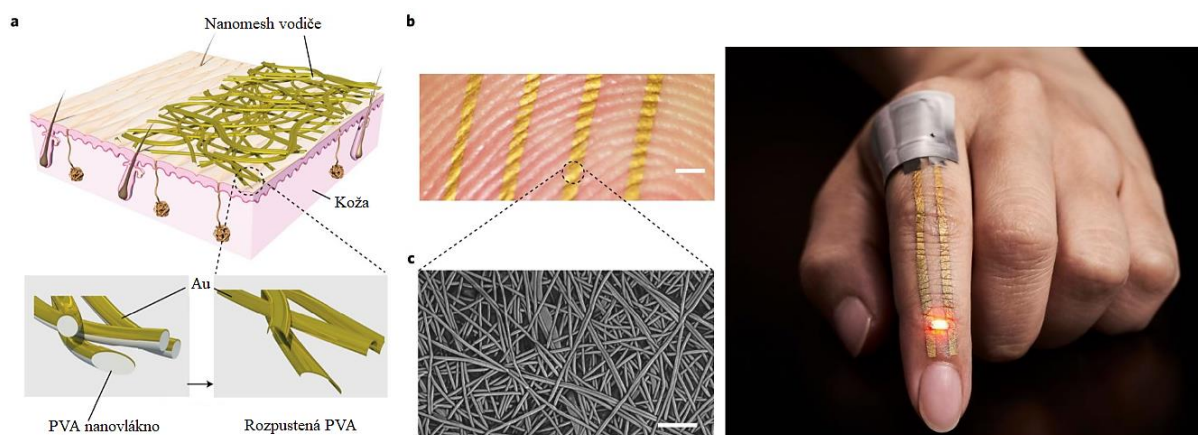
Zaujímavou myšlienkou je spojenie molekuly β -cyklodextrínu s molekulou DPP. DPP sú „vysoko výkonnými“ pigmentami a ich vlastnosti závisia od charakteru naviazaných substituentov v molekule [6] [7]. Materiály na báze DPP boli postupne využívané v optických a elektrických aplikáciách vďaka ich vynikajúcim fluorescenčným vlastnostiam a mobilite náboja [8]. Ich naviazanie na molekulu β -cyklodextrínu je zatiaľ nepreštudovanou a neprebádanou oblasťou, a preto sa experimentálna časť tejto práce venuje príprave prekursorov na syntézu pokročilých derivátov týchto molekúl. Spojením by sa

docielilo vytvorenie nových molekúl potenciálne využiteľných ako chemosenzory či biosenzory uplatniteľné v medicíne.

2 TEORETICKÁ ČASŤ

2.1 Organická bioelektronika

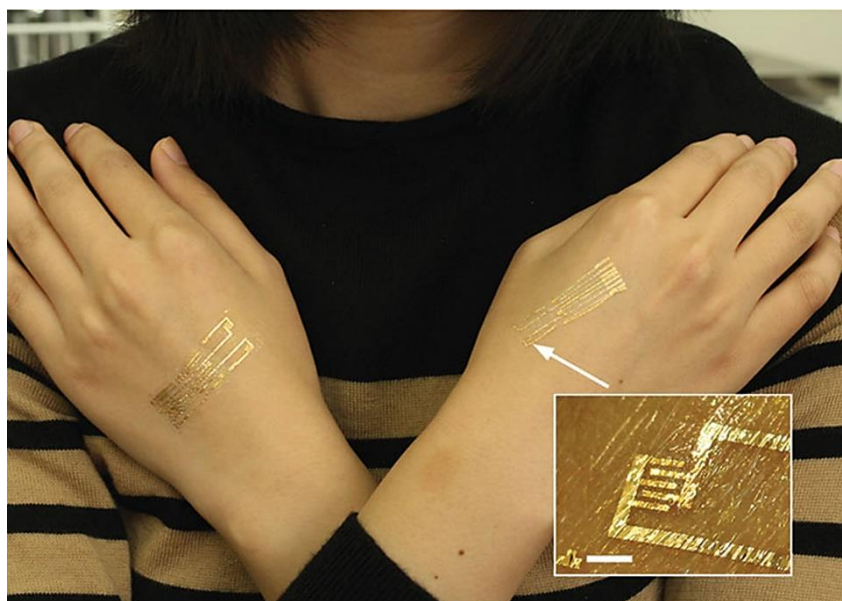
Už od polovice päťdesiatych rokov 20. storočia, keď Galvani [9] dokumentoval elektrickú stimuláciu žabích stehien, bolo známe, že vodivé materiály, ktoré vyrobil človek, možno využiť na stimuláciu bioelektrických signálov a taktiež na vyvolanie fyziologických odpovedí. Tieto snahy a vyhovujúce záznamy sú významné na úrovni makroskopických mier pre elektroaktívne tkanivá, ako je napríklad srdce, mozog, svaly, miecha a periférne nervy, a na úrovni mikroskopických mier pre izolované bunky, ktoré majú pôvod v týchto tkanivách [10]. Oblasť organickej bioelektroniky pomerne rýchlo napreduje vo vývoji materiálov a zariadení, ktoré slúžia na presné monitorovanie a kontrolu biologických signálov, pričom vykazujú zmiešanú a elektronickú vodivosť. Predstavuje jedinečný komunikačný most medzi živými systémami a digitálnou elektronikou, kde sa aj navzdory intenzívnemu výskumu stále nachádza nepreštudovaná komunikačná bariéra. Tieto zariadenia majú schopnosť veľmi vysokej citlivosti a stabilných operácií pri nízkom napätí, pričom ich vlastnosti môžu byť upravené chemickým dizajnom, a práve to ich robí zvlášť vhodnými pre operácie v roztokoch elektrolytov. Všetky tieto vlastnosti z nich robia veľmi atraktívne nástroje na skúmanie biologických scenárov či na riešenie rôznych zdravotných problémov, od diagnostiky až po mikroimplantáty pre neurónové nahrávanie a stimuláciu [11] [12].



Obrázok 1: Nanovláknna vyrobené elektrostatickým zvlákňovaním roztoku polyvinylalkoholu (PVA) – dotykové, teplotné a tlakové senzory implementované priamo na pokožku a schopné vydržať stovky cyklov naťahovania a napínania: a – Nanomesh vodiče aplikované na pokožku a proces nanášania prostredníctvom odstránenia PVA, b – vysoko prispôsobivý vodič, c – SEM obraz stĺpca vodiča nanomesh (mierka 5 μm) [13]



Obrázok 2: Prototypová koncepcia pre inteligentné kontaktné šošovky – nositeľná technológia slúžiaca na meranie glukózy v slzách pomocou malého bezdrôtového čipu a miniaturizovaného senzora vloženého medzi vrstvy mäkkého materiálu kontaktných šošoviek



Obrázok 3: Fotografia e-kože s hrúbkou 300 nm s dotykovým senzorom umiestneným na koži [14]

2.1.1 Materiály vhodné pre organickú elektroniku

Použitelnosť určitej organickej molekuly v organickej elektronike je podmienená jej schopnosťou viesť elektrický prúd (mobilita elektrického náboja), ktorá vychádza z chemickej štruktúry molekuly, v ktorej

musí byť prítomný aromatický alebo heteroaromatický konjugovaný systém. Táto podmienka vychádza z princípu vedenia elektrického prúdu organickými molekulami [15].

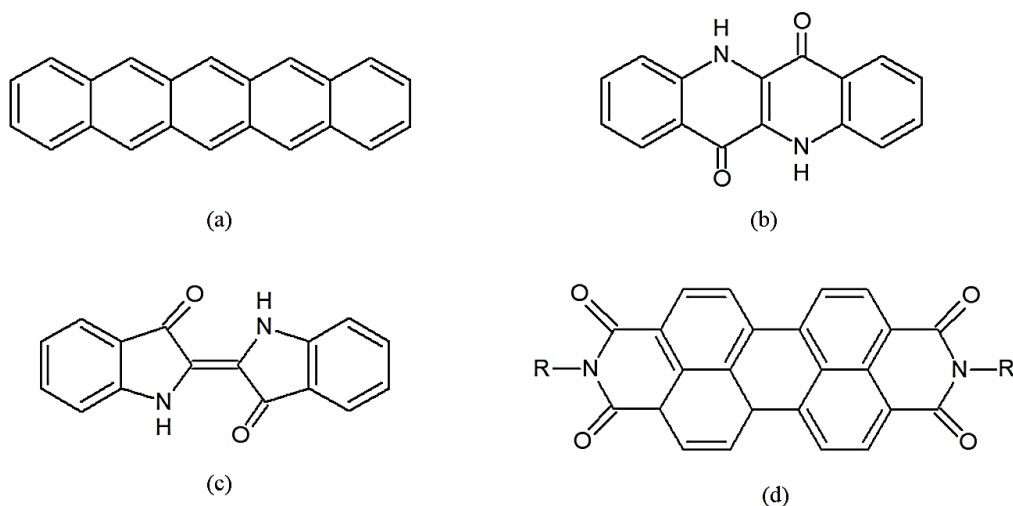
Polovodivé materiály aplikované v mikroelektronike môžeme rozdeliť na anorganické a organické. V prípade anorganických polovodičov prekonávajú elektróny po privedení napätia zakázané pásmo a potom sa ďalej pohybujú v závislosti od polarizácie ako voľné. U organických polovodičov je pohyb elektrónov umožnený ich nepretržitou excitáciou a relaxáciou pri súčasnom pohybe pozdĺž molekúl [16]. Práve kvôli tejto skutočnosti sa ako organické polovodiče používajú také molekuly, ktoré sú ľahko excitovateľné, čiže molekuly, ktorých konjugovaný systém je obsiahly [15]. Príkladom vodivého polyméru, u ktorého je vodivosť sprostredkovaná π -konjugovaným systémom delokalizovaných p-orbitálov je polyanilín, polytiofén, polyfenylén či polyacetylén. [17].

2.1.2 Organické polovodiče

V živých organizmoch bioelektrické signály pozostávajú prevažne z iónovej vodivosti a rozdielov v koncentráciách iónov (potenciály). Iónové potenciály v tkanivách a na bunkovej úrovni sú špecificky udržiavané iónovo selektívnymi proteínovými kanálmi nachádzajúcimi sa v bunkovej membráne, zatiaľ čo na fotosyntéze a bunkovom metabolizme participujú redox-aktívne proteíny a redoxné mediátory. Tradičné (anorganické) elektronické materiály sú veľmi vzdialené od živej hmoty v kritických vlastnostiach, ako je mechanická tuhosť, nízka biokompatibilita a trojrozmernosť. Tento nesúlad medzi charakterom nosičov náboja ako aj s nepriaznivými objemovými a povrchovými vlastnosťami a nárokmi na biokompatibilitu si vyžaduje alternatívny materiálový prístup v bioelektronických rozhraniach, aby sa naplno využil ich potenciál v diagnostike, terapii a biologicky-elektronických interakciách [9]. Sľubnou alternatívou ku kovom a anorganickým polovodičom sú organické nízkomolekulárne látky a konjugované polyméry.

2.1.2.1 Organické nízkomolekulárne látky

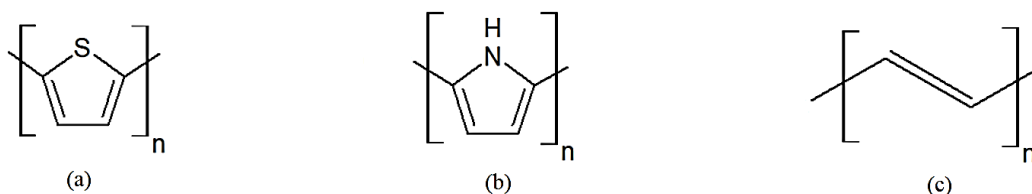
Organické nízkomolekulárne látky predstavujú organické zlúčeniny s molekulovou hmotnosťou v desiatkach až stovkách g/mol. Ich štruktúra je tvorená delokalizovaným π -konjugovaným systémom. Príkladmi sú látky derivátov etylénu, butadiénu, hexatriénu a iných oligoénov, acetylénov a aromatických ako aj heteroaromatických molekúl. Niektorí predstavitelia so silnou optickou absorpciou vo viditeľnom svetle a vysokou stabilitou sa využívajú ako pigmentové farbivá [18]. Príklady niektorých týchto látok sú uvedené na obrázku 4.



Obrázok 4: Štruktúra (a) pentacénu, (b) epindolidionu, (c) indiga, (d) perylen diimidu

2.1.2.2 Organické konjugované polyméry

Organické konjugované polyméry a kopolyméry sú triedou materiálov s nezvyčajnou kombináciou vlastností, ktoré sa dajú synteticky modifikovať a ladiť, čo ich robí zaujímavými pre aplikácie v organickej elektronike a bioelektronike [18]. Sú zložené z opakujúcich sa rovinných, rigidných aromatických jednotiek, ktoré typicky vytvárajú predĺženú pásovú makromolekulárnu konformáciu. Tenká filmová štruktúra umožňuje elektronickú väzbu medzi reťazcami. Tá je nevyhnutná pre transport náboja a je výsledkom kombinácie relatívne slabých van der Waalsových intermolekulárnych asociácií z oboch bočných reťazcov a π -stackingu aromatických jadier, dvojpolárnych interakcií a elektrostatických síl (ak je prítomný doping). Toto ich robí „mäkkými“ materiálmi, na rozdiel od „tvrdého“ kremika, ktorý vytvára trojrozmerné siete silných, rigidných kovalentných väzieb. Mäkká povaha organických látok prispieva k ich tendencii napučiavať vo vodnom prostredí a k mechanickej kompatibilite s biologickými systémami. To umožňuje spracovanie pri nízkych teplotách, čo je výhodné pre upravenie materiálu s biologickými entitami, ako sú napríklad enzýmy [19]. V porovnaní s tradičnými elektronickými materiálmi, ako sú kovy a anorganické polovodiče, majú konjugované polyméry niekoľko kľúčových výhod pre biologické interakcie: laditeľné fyzikálno-chemické vlastnosti, nastaviteľné tvarové faktory a zmiešaná vodivosť (iónová a elektronická). Vďaka týmto vlastnostiam nachádzajú využitie v piatich biologicky orientovaných výskumných témach - elektrofyziológia, tkanivové inžinierstvo, uvoľňovanie liečiv, biosenzorika a molekulárna bioelektronika [9] [20]. Príklady niektorých konjugovaných polymérov sú zobrazené na obrázku 5.



Obrázok 5: Najbežnejšie konjugované polyméry – (a) polytiofén, (b) polypyrol, (c) polyacetylén

2.2 Makrocyclické zlúčeniny v organickej bioelektronike

Makrocyclické molekuly priťahujú veľký záujem už viac ako pol storočia z dôvodu ich jedinečných štruktúr. Vzhľadom na ich povahu, je možné tieto zlúčeniny aplikovať v organickej bioelektronike. Prednosťou týchto zlúčenín je ich 3D štruktúra, ktorá poskytuje trojrozmerný prenos náboja a taktiež aj znižuje agregáciu molekúl. Makrocykly môžu byť synteticky modifikované ako na monomére, tak postsynteticky na už existujúcom makrocycle [21]. Týmto spôsobom je možné vhodne štruktúrne modifikovať dané molekuly a prispôbovať ich vlastnosti konkrétnym aplikáciám.

2.3 Makrocyclické zlúčeniny

Makrocyclické zlúčeniny sú charakterizované ako molekuly alebo ióny, ktoré obsahujú cyklickú štruktúru najmenej dvanástich atómov, pričom veľkosť prirodzene sa vyskytujúcich makrocyclických zlúčenín môže dosahovať 50 a viac atómov v najväčšom kruhu [22] [23]. K ich formovaniu dochádza pri chemickej reakcii, nazývanej makrocyclizácia, ktorej výsledkom je uzatvorenie kruhu [24].

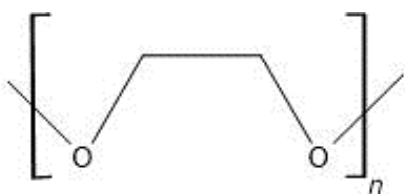
História makrocyclických zlúčenín začala približne pred pol storočím, kedy Pedersen a kol. náhodne objavil crown étery, ako prvú podskupinu syntetických makrocyclických zlúčenín [25]. V priebehu niekoľkých rokov bolo syntetizovaných a izolovaných viacero skupín makrocyclických zlúčenín aj z prírodných zdrojov, ako sú kalixarény a cyklodextríny. Ďalším prelomovým rokom

v supramolekulárnej chémii bol rok 2000, kedy Kim a kol. publikoval prácu, ktorá prispela k rozvoju cucurbit[n]urilov. Objav CB viedol v roku 2008 k príprave ďalšej triedy makrocyklov - pillar[n]arénov [22] [23].

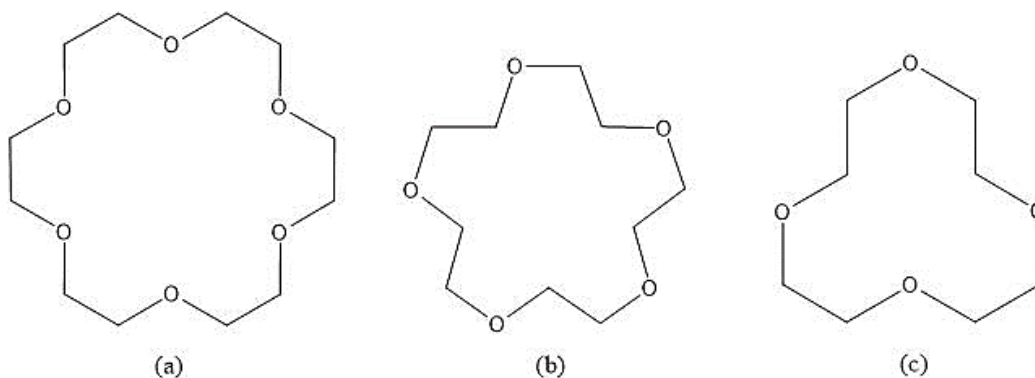
Tieto zlúčeniny vykazujú kombináciu molekulárnych rozpoznávacích a komplexačných schopností s významnými dôsledkami pre supramolekulárnu chémiu. Makrocyclické receptory sú schopné vo svojej kavite viazať častice host'a – či už neutrálne molekuly alebo ióny, a tým napríklad uľahčiť fázový prenos [26].

2.3.1 Crown étery

História crown éterov siaha na začiatok 60. rokov minulého storočia, kedy Pedersen skúmal účinky jedno a viacsýtnych fenolových ligandov na katalytické vlastnosti skupiny vanady. Cieľom bolo pripraviť ligand reakciou surového katecholu s ochránenou hydroxylovou skupinou, pričom bol kontaminovaný asi desiatimi percentami nemodifikovaného katecholu, s bis(2-chlóretyl)éterom v prítomnosti hydroxidu sodného. Čistenie surového produktu chemickej reakcie poskytlo neznámy minoritný produkt vo forme bielych kryštálov. Skúška rozpustnosti neutrálneho vedľajšieho produktu preukázala rozpustnosť v metanole obsahujúcom akúkoľvek rozpustnú soľ v dôsledku svojej schopnosti viazať Na^+ ióny. Nasledujúce experimenty odhalili jeho schopnosť viazať iné ióny alkalických kovov a taktiež amónny ión. Po spektroskopickej charakterizácii tejto neznámej zlúčeniny ju Pedersen pomenoval dibenzo[18]crown-6 (DB18C6) kvôli podobnosti molekulárneho modelu tejto zlúčeniny s komplexovaným kovovým iónom pripomínajúci model korunky na hlavne panovníka. Po tomto objave novej syntetickej makrocyclickej zlúčeniny publikoval Pedersen a kol. v roku 1967 syntézu až 33 rôznych crown éterov, ktoré boli odvodené od aromatických diolov, pričom sa intenzívne zaoberal štúdiom ich väzby na rôzne kovové katióny a amóniové soli [22]. Nová trieda makrocyclických polyéterov schopných komplexovať kovové katióny alkalických kovov bola pomenovaná ako crown étery a patria k najstarším syntetickým makrocyclickým zlúčeninám. Sú definované ako makrocyclické oligoméry etylénoxidu, vo forme $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-)_n$, kde $n \geq 4$. Dôležitými členmi tejto série sú tetramér ($n = 4$), pentamér ($n = 5$) a hexamér ($n = 6$). Crown étery taktiež dostávajú aj svoje štruktúrne názvy, ktoré sa odvodzujú od tvaru [X]-crown-Y, kde X značí celkový počet atómov v kruhu a Y sa vzťahuje na počet atómov kyslíka prítomných v makrocycluse [27] [25].

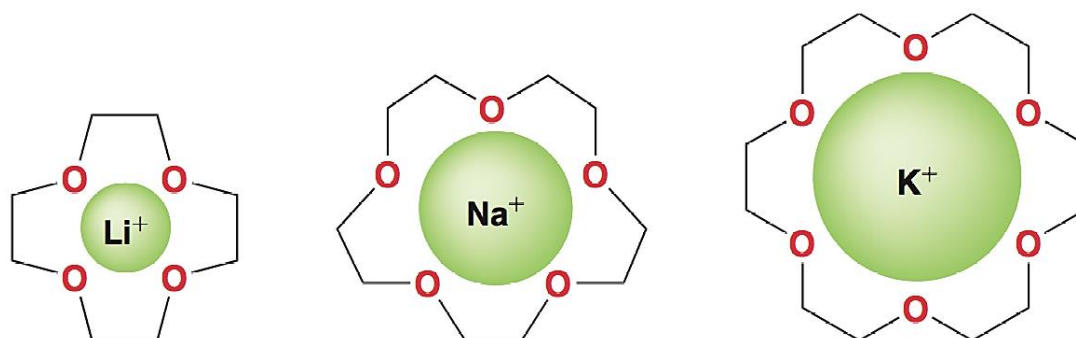


Obrázok 6: Charakteristická štruktúra a tvar crown éterov



Obrázok 7: Štruktúrny vzorec (a) [18]-crown-6, (b) [15]-crown-5, (c) [12]-crown-4

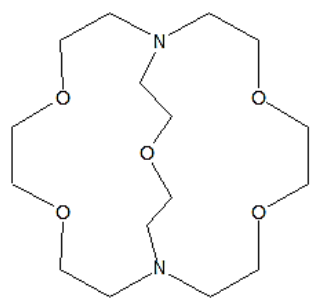
Štruktúra crown éterov je tvorená hydrofilnou centrálnou kavitou s atómami kyslíka a hydrofóbnym vonkajším obalom tvoreným metylénovými skupinami (viz obr.7). Vonkajšia hydrofóbná časť spôsobuje rozpustnosť v organických rozpúšťadlách. Naopak hydrofilná kavita je dostatočne veľká na to, aby mohla byť obsadená kationom, napríklad alkalického kovu. Komplexovaný kation je vo vnútri kavity stabilizovaný interakciami s voľnými elektrónovými párami atómov kyslíka. Kationy sú viazané s rôznou väzbovou afinitou, ktorá závisí od veľkosti vnútra kruhu. Napríklad [18]crown-6 má vysokú afinitu pre K^+ , [15]crown-5 pre Na^+ a [12]crown-4 pre Li^+ (viz obr.8), z čoho vyplýva možnosť viazať rôzne kationy s vysokou selektivitou. [28].



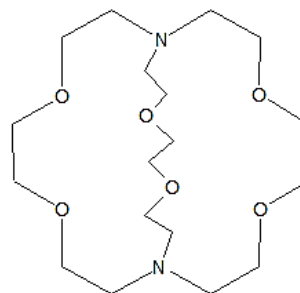
Obrázok 8: Znázornenie jednotlivých crown éterov s vysokými afinitami k vybraným kationom

2.3.1.1 Kryptandy

Po objave crown éterov, Lehn a kol. syntetizovali novú triedu 3D analógov molekúl crown éterov, ktorú pomenovali kryptandy. Názov kryptand je odvodený z latinského slova *crypta*, čo v preklade znamená skryté. Toto pomenovanie dostali kvôli tomu, že zapuzdrený kovový kation je v komplexe úplne tieneny od molekúl rozpúšťadla. Ich vyšší stupeň preorganizácie je príčinou vyššej selektivity komplexácie rôznych iónov kovov alkalických zemín, alkalických kovov, ale aj lantanoidov a amónnych iónov. Na rozdiel od crown éterov sa kryptandy viažu na hosťujúce ióny nielen pomocou donorov kyslíka, ale aj dusíka. Pravdepodobným dôvodom vyššej afinity kryptandov k hostom je ich vyššia rigidita v zrovnaní s crown étermi. [22] [25]. Prvým a jedným z najviac využívaných kryptandov je [2.2.2]kryptand, kde čísla v hranatých zátvorkách vyznačujú počet atómov kyslíka, čiže väzbových miest, v každom z troch mostíkov medzi amínovými dusíkovými príklopami. Tento kryptand vykazuje veľkú selektivitu ku K^+ iónom v porovnaní s ostatnými iónmi alkalických kovov. Ďalším významným kryptandom je napríklad [2.2.1]kryptand vykazujúci vysokú afinitu a selektivitu pre Na^+ ióny [29].



[2.2.1]



[2.2.2]

Obrázok 9: Schematická štruktúra [2.2.1]kryptandu a [2.2.2]kryptandu

Ide o zlúčeniny, ktoré sú drahšie, ťažšie sa pripravujú ako napríklad crown étery, sú schopné tvoriť rozpustné komplexy nerozpustných solí v organických rozpúšťadlách. Môžu byť použité ako katalyzátory fázového prenosu a taktiež umožňujú syntetizovať alkalidy a elektridy [30].

2.3.2 Kalix[n]arény

História kalixarénov začína prácou von Baeyera, ktorý v roku 1872 študoval fenol-formaldehýdovú reakciu za silne kyslých podmienok, pričom vznikol ťažko charakterizovateľný, tvrdý, živcový materiál. Na jeho prácu naviazal Baekeland, ktorý vyvinul postup syntézy bakelitu z fenolu a formaldehydu. Počas 40. a 50. rokov 20. storočia Zinke a Ziegler, modifikovali reakčné podmienky a zaoberali sa kondenzáciou para-alkyl fenolov a formaldehydu v prítomnosti hydroxidu sodného s cieľom pripraviť namiesto polymérnych živíc cyklické tetraméry. Modifikáciou reakčných podmienok (typ zásady, teplota, zdroj formaldehydu a rozpúšťadlo) sa Gutscheovi a kol. podarilo na konci 70. rokov syntézu optimalizovať a pripraviť zmes cyklických homológov, najmä tetraméru, hexaméru, oktaméru, zatiaľ čo nepárne členy ako pentamér a heptamér boli prítomné len vo veľmi malých množstvách [22] [25].

V rodine makrocyclických hostiteľských molekúl CA predstavujú tretiu generáciu supramolekulárnych hostiteľov. Možno ich vyrábať kondenzáciou komerčne dostupných fenolov s formaldehydom, pričom fenolové jednotky sú prepojené metylénovými mostíkmi v meta-polohách. Ich nomenklatúra je kalix[n]arén, kde „n“ predstavuje počet opakujúcich sa fenolických jednotiek, ktoré sú prítomné v kruhu. Majú rigidný pohárikovitý tvar tvorený dvoma portálmi. Horný, širší portál kvôli prítomnosti metylénových mostíkov je hydrofóbny a dolný, užší portál je v dôsledku fenolových atómov kyslíka hydrofílny. Rozmery kavite u CA sú rôzne, pričom ich rozmer závisí od počtu fenolových jednotiek v makrocycle. V hydrofóbnej kavite sú schopné sa viazať menšie neutrálne molekuly a ióny vrátane napríklad cukrov či proteínov prostredníctvom hydrofóbnych interakcií, ako aj π - π interakcií, kationových π interakcií, ión-dipólových interakcií a vodíkových väzieb. CA majú schopnosť nadobudnúť rôzne konformácie práve kvôli nízkej rotačnej bariére okolo metylénových mostíkov [22] [31].

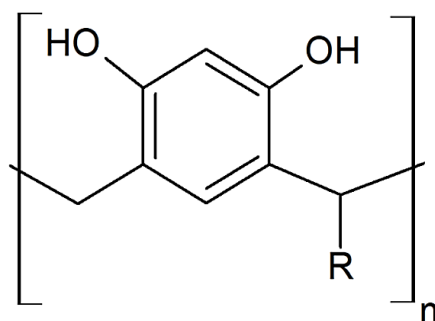


Obrázok 10: Všeobecný štruktúrny vzorec kalix[n]arénov a ich tvar

CA sa využívajú v zariadeniach na snímanie iónov a elektród, ako optické senzory, chirálne rozpoznávacie činidlá, extrakčné fázy v tuhej fáze, stacionárne chromatografické fázy, pri konjugácii s rôznymi fluorogénnymi skupinami ako fluorescenčné sondy, ktoré sa používajú ako molekulárne senzory, organické svetlo emitujúce diódy a taktiež majú využitie pri dodávaní liečiv a ako molekulárne senzory pre katióny, anióny a biomolekuly [32] [33].

2.3.3 Rezorcín[n]arény

Rezorcinarény sú ďalšou triedou makrocyklických zlúčenín, ktoré boli v roku 1940 po prvýkrát pripravené von Baeyerom chemickou reakciou benzaldehydu s rezorcínolom za vzniku červeno sfarbeného produktu, pričom štruktúra bola identifikovaná až v roku 1940 [22]. Ide o makrocyklické zlúčeniny, ktoré sú vlastne typom CA, z čoho vyplýva aj ich nomenklatúra, kde v názve rezorcín[n]arén značí „n“ počet opakujúcich sa jednotiek v kruhu. Ich syntéza je založená na kondenzácii rezorcínolu, alebo jeho derivátov, a aldehydu v kyslom prostredí. Vyznačujú sa širokým horným portálom obsahujúcim osem hydroxylových skupín so schopnosťou zúčastniť sa na vodíkových väzbách a úzkym dolným portálom, ktorý v závislosti od štruktúry východzieho aldehydu obsahuje štyri alkylové skupiny na metylénových mostíkoch znižujúcich rozpustnosť. Spolu s ich derivátmi nachádzajú využitie v širokom portfóliu aplikácii, ako sú napríklad chromatografické stacionárne fázy na oddelenie malých molekúl, NMR chirálne posuvné činidlá, ligandy pre komplexy prechodných kovov, fluorescenčné senzory a aj ako látky slúžiace na transport liečiva [34] [35].

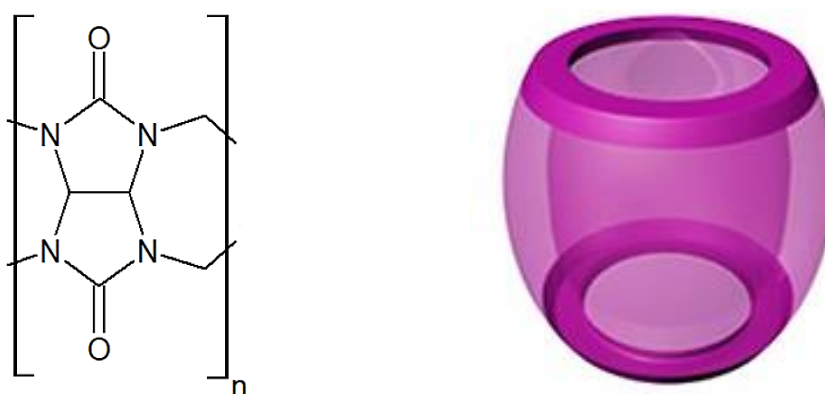


Obrázok 11: Všeobecná štruktúra rezorcín[n]arénov

2.3.4 Cucurbit[n]urily

Cucurbit[n]urily boli po prvýkrát pripravené v roku 1905 Behrendom a kol. kondenzáciou glykourilu a formaldehydu za kyslých podmienok získaním nerozpustnej zlúčeniny. V roku 1981 Mock a kol.

identifikovali makrocyclickú štruktúru zlúčeniny zloženú zo šiestich jednotiek glykourilu, ktoré boli prepojené dvanástimi metylénovými mostíkmi. Názov tejto makrocyclickej zlúčeniny je odvodený z podobnosti jej štruktúry tvaru tekvice z čeľade *Cucurbitaceae* [25]. Všeobecne sú označované ako cucurbit[n]uril, alebo skráteno CB[n], kde „n“ predstavuje počet opakujúcich sa jednotiek glykourilov tvoriacich makrocycly. Vysoko symetrická molekula je tvorená dvoma hydrofilnými karbonylovými portálmi a vďaka neprítomnosti akýchkoľvek funkčných skupín alebo osamotených párov vysoko hydrofóbnou kavitou. CB sú schopné vo svojej kavite viazať neutrálne molekuly hydrofóbnymi interakciami, zatiaľ čo karbonylové portály uľahčujú zapuzdrenie pozitívne nabitých alebo kationových druhov pomocou ión – dipólových interakcií. Sľubné využitie nachádzajú v aplikáciách, ktoré zahŕňajú konštrukty polymérov a nanočastíc z dôvodu ich schopnosti oddeľovať špecifické molekuly vo svojich vnútorných dutinách. Taktiež vďaka svojej vysokej tepelnej a chemickej stabilite našli využitie v oblasti zapuzdrenia a skladovania plynu, čo by mohlo viesť k ich začleneniu do nanočasticových štruktúr pre pokročilé snímanie a fotochemické aplikácie. V neposlednom rade ich chemici využívajú na transport liečiva, rôzne asymetrické syntézy, molekulárne prepínanie či na ladenie farbív. Do dnešného dňa boli izolované cucurbiturily tvorené z 5, 6, 7, 8, 10 a 14 opakujúcich sa jednotiek glykourilu [22] [36] [37].



Obrázok 12: Charakteristická štruktúra a tvar cucurbit[n]urilov

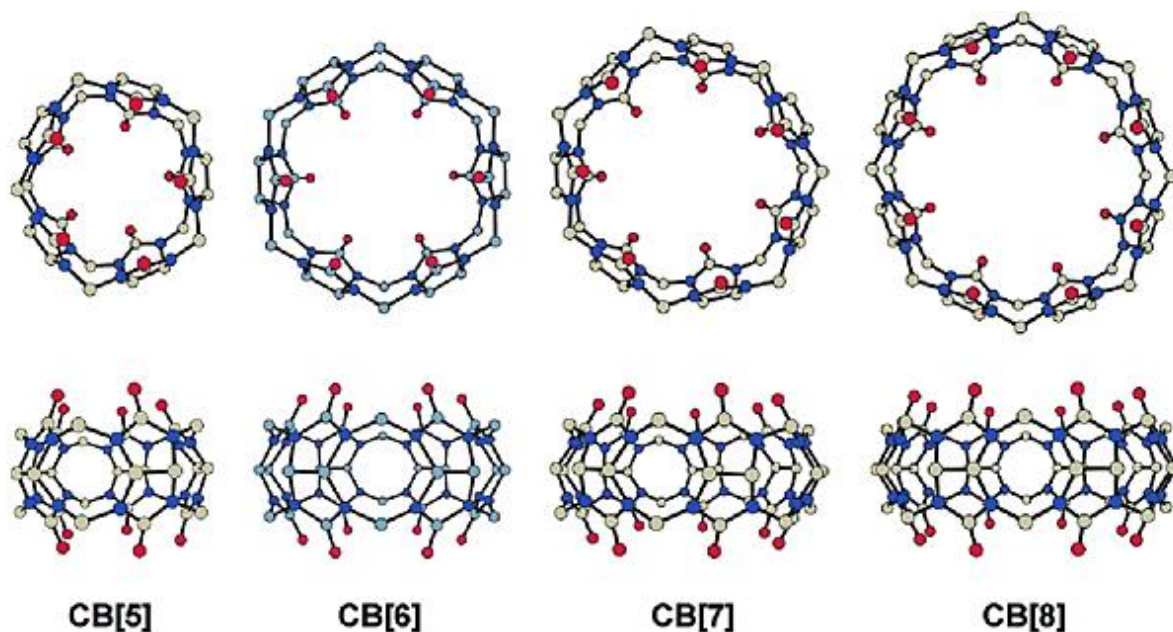
Kim a kol. v roku 2000 ako prvý izoloval CB[5]. Ide o najmenší známy cucurbituril, ktorého portál má priemer 2,4 Å a jeho kavita má objem 83 Å³, pričom táto zlúčenina aj napriek svojej malej veľkosti našla uplatnenie pri enkapsulácii plyných molekúl [38].

CB[6] je najviac rozšíreným homológom z triedy cucurbiturilov. Vďaka tomu, že jeho portál dosahuje priemer 3,9 Å, je schopný tvoriť stabilné komplexy s alifatickými amínmi. CB[6] sa vyznačuje taktiež rozdielnou afinitou k aromatickým zlúčeninám. Je schopný viazať päťčlenné aromatické kruhy, ako sú napríklad tiofén či furán, zatiaľ čo šesťčlenné aromatické kruhy nie sú komplexované, vďaka čomu nachádza využitie v separačných technikách [38].

Tretím členom tejto triedy je CB[7]. Priemer jeho portálu dosahuje veľkosť 5,4 Å a je dostatočne veľký na komplexáciu jednoduchých trojrozmerných štruktúr, ako sú napríklad deriváty ferocénu a adamantylamínu. Využitie nachádza nielen pri enkapsulácii liečiva, ale taktiež na presné biosenzorické aplikácie práve kvôli väzbe na peptidy, proteíny alebo aj neurotransmitterové bunky a farbivá [38].

Veľmi dôležitý je CB[8], ktorý je svojim rozmerom podobný γ -cyklodextrínu a v porovnaní s CB[7] je asi o 1,7-krát väčší. Jeho väzbové vlastnosti sú v mnohých ohľadoch veľmi podobné vyššie spomenutým CB. Vykazuje silné väzbové afinity k pozitívne nabitým hosťom a je schopný viazať aj väčších hostí, ako je napríklad fullerén, a tým tvoriť komplexy s dvoma hosťami. Táto jedinečná

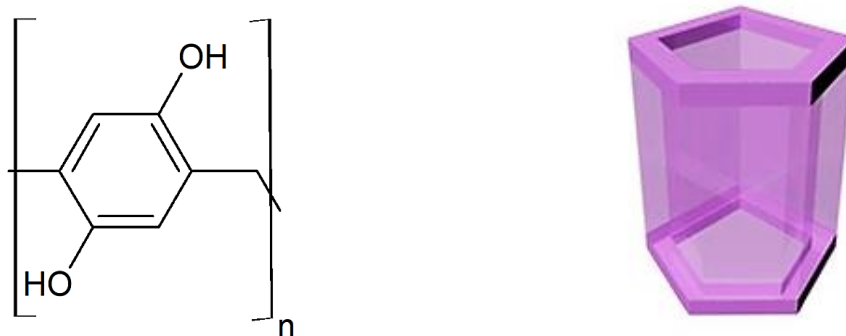
väzbová schopnosť sa využíva najmä na katalýzu, tvorbu nových supramolekulárnych polymérnych materiálov či v odbore snímania [38].



Obrázok 13: Röntgenové kryštalické štruktúry CB[n] ($n = 5 - 8$)

2.3.5 Pillar[n]arény

Pillararény predstavujú relatívne novú triedu makrocyclických hostiteľov skladajúcich sa z hydrochinónových alebo dialkoxybenzénových jednotiek, ktoré sú vzájomne prepojené v polohe para metylénovými mostíkmi. Chemická štruktúra týchto PA je veľmi podobná so štruktúrou CA, pričom rozdielom je poloha metylénových mostíkov, kde u CA sú fenolové jednotky prepojené v meta-polohe [22]. Vďaka tomu vykazujú PA symetrické stĺpovité štruktúry. Vnútorňá kavita PA je elektrónovo bohatá, avšak neutrálna, a vďaka tomu je schopná asociácii s neutrálnymi a kladne nabitými hosťami. Vďaka ľahkej a flexibilnej syntetickej transformácii je možné portál pillararénov modifikovať rôznymi funkčnými skupinami, čím dochádza k vzniku interakčných miest pre rôznych hostí. Syntetickou modifikáciou je možné dosiahnuť schopnosť rozpoznávania aniónových hostí [39]. Svoje využitie nachádzajú PA vo viacerých smeroch, ako je napríklad návrh a syntéza fluorescenčných chemosenzorov, detekcia biomolekúl, detekcia aniónov/katiónov, výroba supramolekulárnych dimérov alebo polymérov, syntéza nanočastíc, zložky v komplexných riadených systémoch dodávania liečiva, iónové kvapaliny či ako organické materiály emitujúce svetlo [40] [41].



Obrázok 14: Všeobecná štruktúra a tvar pillar[n]arénov

2.4 Cyklodextríny

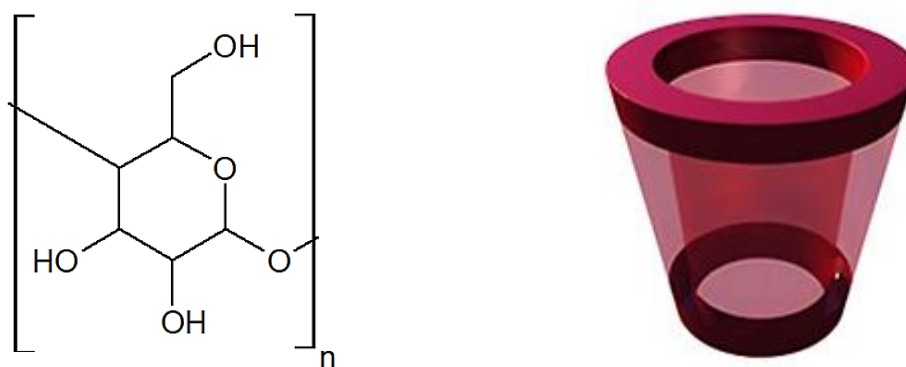
2.4.1 História

História cyklodextrínov začala v roku 1891, kedy Villiers izoloval tráviaci škrob pomocou *Bacillus amylobacter* v podobe kryštalickej látky, ktorej zloženie bolo určené ako $(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O$. Tento produkt nazval „celulózou“, pretože bol veľmi podobný celulóze svojou odolnosťou voči kyslej hydrolýze a neredukujúcimi vlastnosťami. Schrandinger neskôr u niektorých kmeňov baktérii zistil, že štiepenie škrobu týmito mikroorganizmami vedie k tvorbe malého množstva dvoch rôznych kryštalických produktov, pričom sa tieto látky zdali byť identické s „celulózami“, ktoré získal Villiers. Schrandinger pokračoval v štúdiu týchto kryštalických produktov s očakávaním, že objaví biosyntézu a degradáciu škrobu. Vo všetkých jeho experimentoch bol hlavným kryštalickým produktom takzvaný α -cyklodextrín a vedľajším β -cyklodextrín. Chémia CD bola stanovená Schrandingerom, pričom od roku 1911 pokračoval vo výskume Pringsheim, ktorý objavil schopnosť kryštalických CD a ich acetátov vytvárať komplexy s rôznymi organickými zlúčeninami. V 50. rokoch 20. storočia bola objasnená štruktúra γ -CD a dve vedecké skupiny študovali enzymatickú produkciu CD, ich frakcionáciu na čisté zložky a charakterizáciu ich chemických a fyzikálnych vlastností [22] [42].

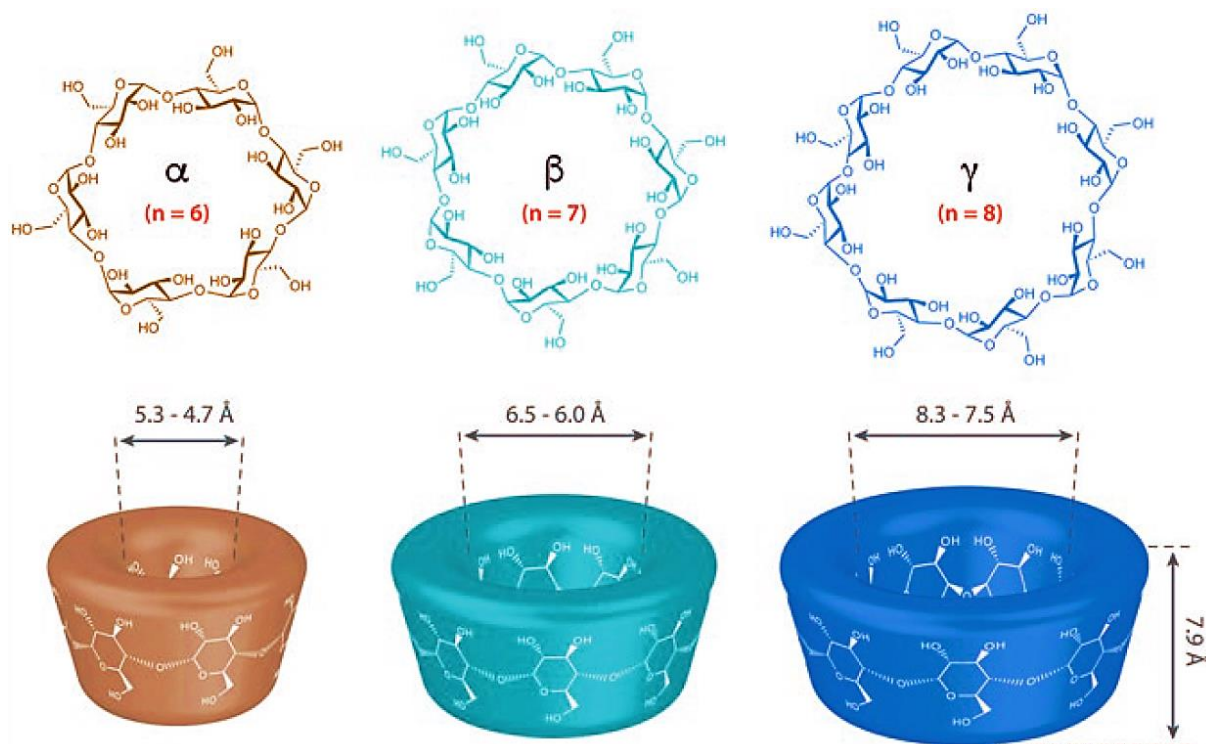
Prvý prehľad bol publikovaný Frenchom koncom 60. rokov 20. storočia. V tej dobe boli objasnené aj metódy príprav CD, ich štruktúra, fyzikálne a chemické vlastnosti, a taktiež aj formovanie inklúzných komplexov.

2.4.2 Všeobecné informácie

CD sú skupinou troch veľmi dobre známych priemyselne vyrábaných cyklických oligosacharidov a niekoľkých zriedkavých, menších cyklických oligosacharidov. Tri hlavné CD sú kryštalické, homogénne, nehygroskopické látky, pričom ide o torusovité makrocykly zložené z glukopyranózových jednotiek. Predstavujú ich α -cyklodextrín (α -CD, C6A) obsahujúci šesť glukopyranózových jednotiek, β -cyklodextrín (β -CD, C7A) obsahujúci sedem jednotiek a γ -cyklodextrín (γ -CD, C8A) tvorený ôsmimi glukopyranózovými jednotkami (viz. obr. 16) [43].

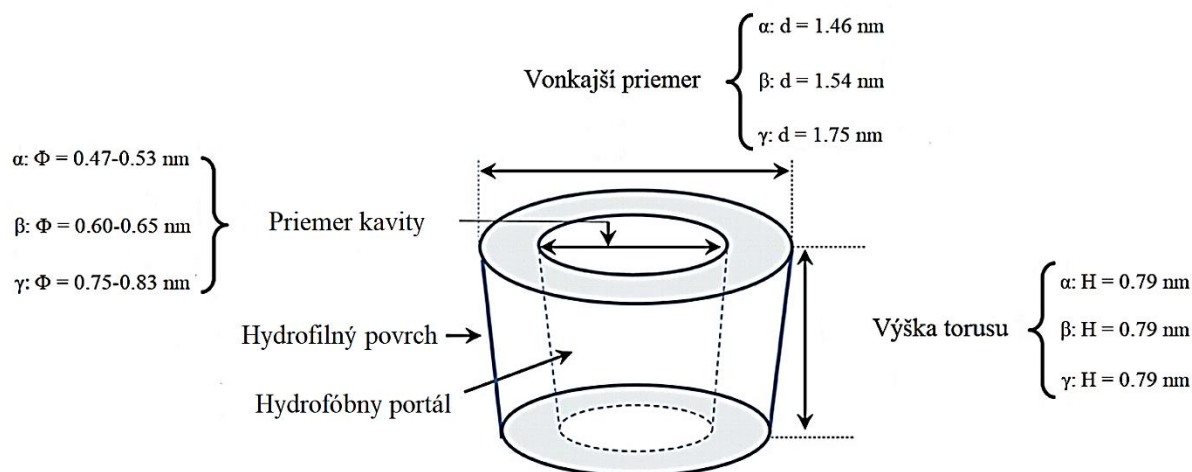


Obrázok 15: Všeobecná štruktúra a tvar CD



Obrázok 16: Štruktúrne vzorce CD

V dôsledku konformácie 4C_1 glukopyranózových jednotiek sú všetky sekundárne hydroxylové skupiny umiestnené na jednom z dvoch portálov kruhu, zatiaľ čo všetky primárne skupiny sú umiestnené na druhom portály (viz obr.18). Prstenec je kužeľový valec popisovaný tvarom zrezaného kužeľa. Kavita je lemovaná atómami vodíka a glykozidovými kyslíkovými mostíkmi. Neväzbové elektrónové páry glykozidových kyslíkových mostíkov smerujú dovnútra kavity, pričom tam vytvárajú vysokú hustotu elektrónov a požičávajú mu niektoré vlastnosti Lewisovej zásady. Skupina C2-OH jednej glukopyranózovej jednotky môže tvoriť vodíkovú väzbu so skupinou C3-OH susednej glukopyranózovej jednotky. V molekule CD sa pomocou týchto vodíkových väzieb vytvorí kompletný sekundárny pás, a preto je β -CD pomerne rigidná štruktúra. Tvorba intramolekulárnych vodíkových väzieb je pravdepodobne vysvetlením najnižšej rozpustnosti β -CD vo vode zo všetkých CD. Vodíkový väzbový pás je v molekule α -CD neúplný, pretože jedna glukopyranózová jednotka je v skreslenej polohe. V dôsledku toho namiesto šiestich možných vodíkových väzieb môžu byť úplne zavedené iba štyri. γ -CD má nekoplanárnu, flexibilnejšiu štruktúru, preto je menej rozpustný z týchto troch CD. Na strane, kde sú umiestnené sekundárne hydroxylové skupiny, je priemer kavity väčší ako na strane s primárnymi hydroxylovými skupinami, pretože ich voľná rotácia znižuje účinný priemer dutiny [42] [44].



Obrázok 17: Základné parametre α -CD, β -CD, γ -CD

Počas posledného desaťročia bola izolovaná a študovaná séria väčších CD, ako napríklad deväťčlenný δ -CD, ktorý bol izolovaný z komerčne dostupnej zmesi na konverziu CD pomocou chromatografie. Ide o najmenej stabilný CD, ktorý preukázal väčšiu rozpustnosť vo vode ako β -CD, ale menšiu ako rozpustnosť α - a γ -CD. Väčšie CD nie sú pravidelné valcové štruktúry, naopak sú stlačené a ich skutočná dutina je menšia ako u γ -CD [42].

CD sú dobre rozpustné v polárnych rozpúšťadlách, ako je dimetylsulfoxid, dimetylformamid a pyridín, avšak nerozpustné v alkoholoch, ketónoch, éteroch, chlórovaných, alifatických a aromatických uhlíkovodíkoch. Všeobecne ide o sacharidy, ktoré sú neredukujúce a chirálne, pričom oxidáciou jodistanom dochádza k odštiepeniu glukózových kruhov a jediným produktom ich kyslej hydrolyzy je glukóza [45]. Rýchlosť hydrolyzy CD sa všeobecne zvyšuje v poradí α -CD < β -CD < γ -CD < δ -CD [42].

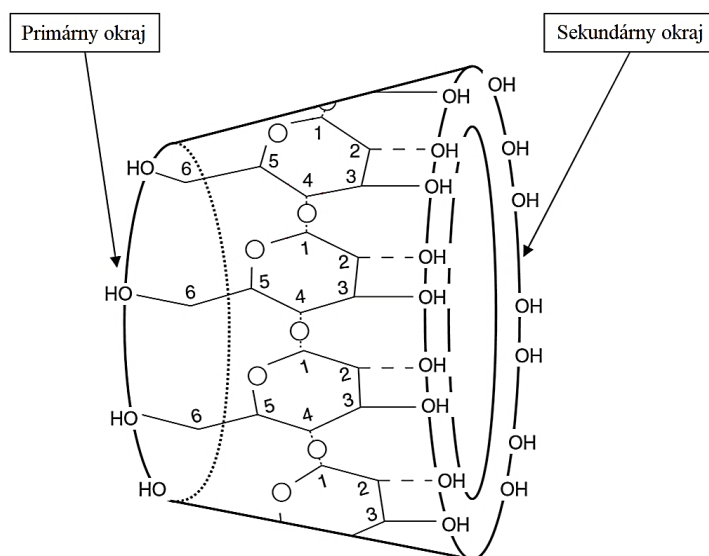
2.4.3 Príprava

Hlavné kroky produkcie CD zahŕňajú kultiváciu mikroorganizmu produkujúceho enzým CGTázu, nasleduje separácia a čistenie enzýmu, predhydrolyza škrobu amylázami, enzymatická premena škrobu na enzým, inaktivácia enzýmu tepelným spracovaním, oddelenie CD od konverznej zmesi a ako konečný krok sa prevádza čistenie a kryštalizácia z vody. Vodný roztok škrobu sa pri teplote 30 - 90 °C prevádza na CD. Enzým CGTáza všeobecne produkuje všetky tri hlavné typy CD v závislosti od mikrobiologického zdroja enzýmu a podmienok premeny. Na zlepšenie výťažku a zmenu pomeru rôznych získaných CD je možné využiť komplexotvorné látky. Väčšina komplexotvorných činidiel tvorí nerozpustné komplexy s určitým CD. Tvorba komplexu posúva reakčnú rovnovahu smerom k požadovanému CD a komplex sa môže ľahko oddeliť od zmesi. Na izoláciu CD sa komplex disociuje destiláciou parou alebo extrakciou komplexačného činidla organickým rozpúšťadlom. Výťažok požadovaného CD sa môže ďalej zlepšiť použitím špecifických enzýmov. Napríklad α -CGTáza produkovaná *Klebsiella Oxytoca* produkuje prevažne α -CD v počiatočnej fáze. Na výrobu γ -CD vo veľkom meradle bola vyvinutá špecifická γ -CGTáza [42] [46].

2.4.4 Chemické modifikácie

Využitie čisto prírodných CD je vzhľadom k ich nízkej rozpustnosti, selektivite a afinite k niektorým skupinám a hosťom veľmi malé. Z tohto dôvodu sa CD chemicky modifikujú, čím sa dosiahne zlepšenie niektorých vlastností, napríklad tvar štruktúry, veľkosť dutiny, zvýšenie rozpustnosti vo vode alebo

v niektorých organických rozpúšťadlách [47]. Modifikácie sa uskutočňujú na hydroxylových skupinách, ktoré sú na primárnom okraji (C6-OH) a sekundárnom okraji (C2-OH, C3-OH) [48].



Obrázok 18: Schematické znázornenie hydroxylových skupín CD na primárnom a sekundárnom okraji

2.4.4.1 Modifikácie na primárnom okraji

Najčastejšie sa chemické modifikácie CD uskutočňujú na primárnom okraji, pretože práve tieto OH skupiny sú najviac nukleofilné, a tým pádom môžu byť ľahko substituované silnými elektrofilmi [47]. Nukleofilná substitúcia zvyčajne prebieha v prítomnosti zásady, kde dochádza k odstráneniu C6-OH protónu a k vzniku alkoholátového aniónu. Takto vzniknutý nukleofil potom ľahko reaguje s elektrofilmi.

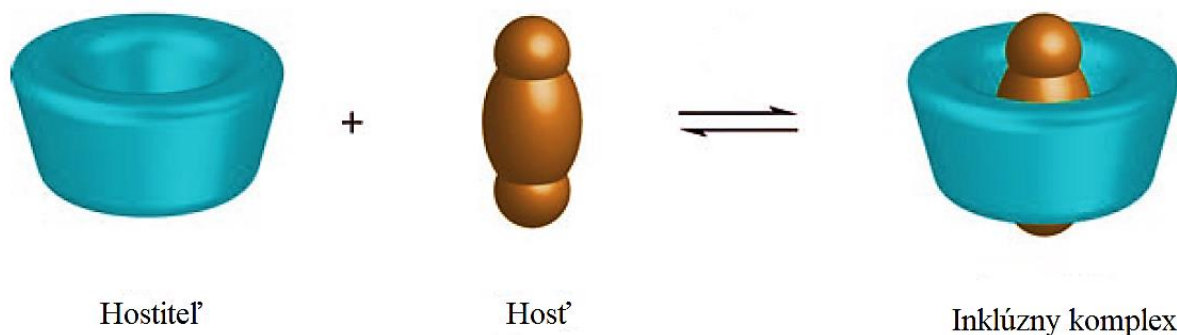
2.4.4.2 Modifikácie na sekundárnom okraji

Hydroxylové skupiny na sekundárnom okraji v porovnaní s hydroxylovými skupinami na primárnom okraji sú menej reaktívne. Vodíkové väzby, ktoré sú medzi OH skupinami ich robia menej rigidnými a sú kyslejšie ako primárna OH skupina C6-OH [48]. Selektívne modifikácie uskutočňujúce sa na tomto sekundárnom okraji CD sú pomerne náročné práve kvôli väčšiemu počtu OH skupín v porovnaní s primárnym okrajom, a preto modifikácie zvyčajne prebiehajú nepriamo prostredníctvom mono-2-tosylovaných CD. [49]

2.4.5 Komplexy typu hosťiteľ-hosť – inklúzne komplexy cyklodextrínov

Jedným z najvýznamnejších rysov CD je ich tendencia tvoriť inklúzne komplexy so širokou škálou tuhých, kvapalných a plyných zlúčenín procesom supramolekulárnej komplexácie. Vytvorené komplexy sa nazývajú komplexy typu hosťiteľ - hosť. Takýto typ komplexov zahŕňa hosťovskú molekulu (napríklad liečivo), ktorá je enkapsulovaná do lipofilnej kavity hosťiteľa (molekula CD). Tvorba inklúzneho komplexu je sprostredkovaná slabými neväzbovými interakciami. Keď sa CD pridá do vodného roztoku, polárne molekuly vody sa zmestia do hydrofóbnej kavity CD. V prítomnosti vhodného hosťa dochádza k náhrade polárnych molekúl vody za iný hosťovský ión alebo molekulu, ktorá je menej polárna ako molekuly vody. Hlavnou hnacou silou komplexácie je nahradenie molekúl vody v komplexe CD-voda, ktoré majú vysokú entalpiu hosťujúcou časťou, a tým dochádza k zníženiu

entalpie. Taktiež sú to van der Waalsove interakcie, v menšom rozsahu vodíkové väzby, ďalej hydrofóbne interakcie, zmena solvatačnej energie pre obidve zložky a interakcie prenosu náboja.



Obrázok 19: Schematické znázornenie tvorby inklúzneho komplexu medzi molekulou CD (hostiteľ) a hosťom

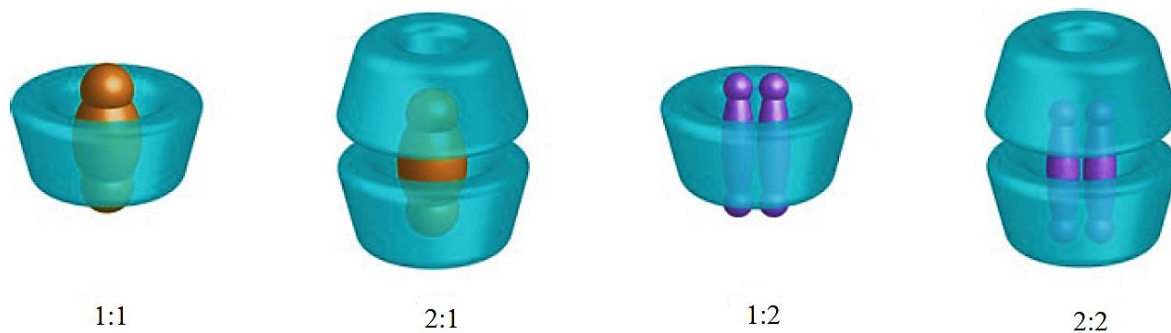
Pomer, v ktorom sa hostiteľ a hosť viažu je všeobecne 1:1, ale môžu sa vyskytnúť aj prípady kedy sa viažu v pomere 1:2, 2:2, 2:1 (viz. obr.20) [42]. Väzbová energia vytvoreného komplexu závisí od schopnosti hosťovskej molekuly dobre sa viazať s hostiteľom, aby sa vytvoril stabilný komplex. Závisí aj od hydrofóbného charakteru hosťa, napríklad veľmi polárne alebo iónové molekuly tvoria iba slabé komplexy [50].

Tvorba inklúzných komplexov závisí od nasledujúcich faktorov:

- a) veľkosť CD a veľkosť hosťovskej molekuly alebo niektorých funkčných skupín v hosťovskej molekule musí byť kompatibilná s priemerom dutiny, ktorá závisí od počtu glukózových jednotiek v kruhu
- b) termodynamické interakcie medzi rôznymi zložkami systému (CD, hosť, rozpúšťadlo)
- c) štruktúra pridaného substituenta do derivátu CD
- d) poloha substituenta v molekule CD
- e) počet substituentov na molekulu CD

K tvorbe komplexov sa využívajú rôzne techniky, z ktorých sú najviac využívané napríklad fyzikálne miešanie, miesenie, sušenie rozprašovaním, lyofilizácia, co-zrážanie, metóda odparovania rozpúšťadla, metóda neutralizačného zrážania, metóda mletia a superkritická antirozpúšťadlová technika [51].

Tvorbou týchto komplexov dochádza k enkapsulácii hosťa CD, čo môže viesť k výhodnej zmene fyzikálnych a chemických vlastností hosťa, pretože sú dočasne blokováné v hostiteľskej dutine. Napríklad nastáva zlepšenie rozpustnosti vysoko nerozpustných hostí, stabilizácia labilných hostí proti degradačným účinkom prostredia (oxidácia, svetlo, teplo), kontrola prchavosti a sublimácie, fyzikálna izolácia nekompatibilných zlúčenín chromatografiou, odstránenie zápachu a aj kontrola uvoľňovania liečiva a príchuť. Toto zapuzdrenie má taktiež vplyv na tvorbu rôznych modifikácií hosťujúcich molekúl, ktoré nie je možné dosiahnuť iným spôsobom [51] [52].



Obrázok 20: Schematické znázornenie usporiadania komplexu hostiteľ – hosť so stechiometriou 1:1, 2:1, 1:2 a 2:2

2.4.6 Aplikácie v rôznych odvetviach

V dôsledku možnosti viacrozmerných zmien fyzikálnych a chemických vlastností po tvorbe inklúzneho komplexu s CD, sú tieto zlúčeniny veľmi komerčne zaujímavé a taktiež majú širokú škálu uplatnenia v rôznych priemyselných výrobkoch, technológiách či v analytických a chemických procesoch. Niektoré aplikácie CD sú popísané v kapitolách uvedených nižšie.

| | | |
|--|---|---|
| <p>Farmaceutický priemysel</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpustnosť • stabilita • bezpečnosť • dodanie liečiva cez biomembránu | <p>Kozmetika</p> <ul style="list-style-type: none"> • parfumy • detergenty • prípravky na vlasovú starostlivosť | <p>Separáčne procesy</p> <ul style="list-style-type: none"> • HPLC, GC, TLC • mikrodialýza |
| <p>Textilný a baliaci priemysel</p> <ul style="list-style-type: none"> • vrecká na balenie potravín • retardačné činidlá • činidlá na odstránenie vznikajúcich rozdielov | <p>Potravinársky priemysel</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilizátory príchute • prevencia mikrobiálnej kontaminácie • prevencia nepríjemného zápachu a chuti | <p>Ďalšie využitie</p> <ul style="list-style-type: none"> • nanotechnológie • katalyzátory • biokonverzné procesy • technológie rastlinných buniek |

Obrázok 21: Schéma možného využitia CD

2.4.6.1 Aplikácie v biomedicíne

V súčasnosti sa oblasť medicíny úzko zaoberá inklúznymi komplexmi CD. CD sú vnímané ako vynikajúce molekuly pre aplikácie v biomedicíne a nanomedicíne, ako sú nanočastice na dodávanie liečiv, inovatívne biosenzory na molekulárnu diagnostiku a lekárske zobrazovanie, génová terapia alebo tkanivové inžinierstvo. Zdravotnícke pomôcky (protézy, vaskulárne štepy, kostné implantáty) môžu tiež profitovať z povrchového štepenia alebo termofixácie CD [53].

2.4.6.2 Aplikácie vo farmaceutickom priemysle

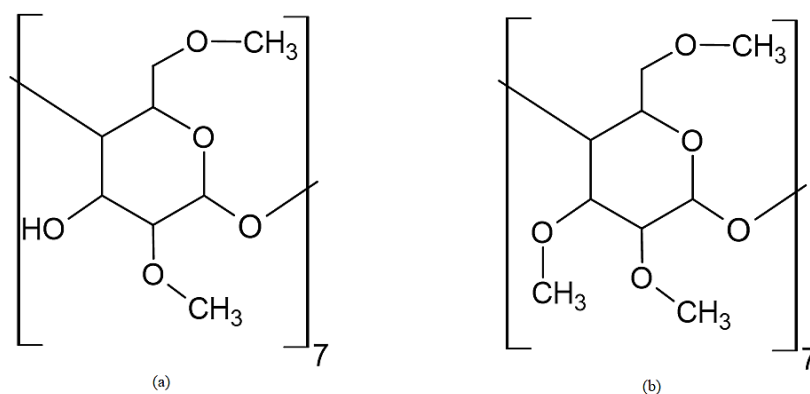
Jednou z jedinečných vlastností CD je ich schopnosť zlepšovať distribúciu liečiva biologickými membránami. Ako je už známe, molekuly CD sú relatívne veľké a ich vonkajší povrch je hydratovaný, čiže za normálnych podmienok molekuly CD obťažne prenikajú biologickými membránami. Majú tak schopnosť pôsobiť ako zosilňovače penetrácie zvýšením dostupnosti liečiva na povrchu biologickej

bariéry. Napríklad sa úspešne používajú vo vodných dermálnych formuláciách, vo vodnom roztoku ústnej vody, v nosných systémoch na dodávanie liečiva a v niekoľkých roztokoch na očné kvapky.

Väčšina farmaceutický účinných látok nemá dostatočnú rozpustnosť vo vode a tradičné systémy formulácií pre nerozpustné liečivá zahŕňajú kombináciu organických rozpúšťadiel, povrchovo aktívnych látok a podmienok extrémneho pH, ktoré často spôsobujú podráždenie alebo iné nepriaznivé reakcie. CD nie sú dráždivé a ponúkajú zreteľné výhody, ako je stabilizácia účinných látok, zníženie prchavosti molekúl liečiva a maskovanie zápachov a horkých chutí, a preto vo farmaceutickej oblasti existuje mnoho aplikácií týchto zlúčenín.

Inklúzne komplexy môžu tiež uľahčiť manipuláciu s prchavými produktmi. To môže viesť k inému spôsobu podania liečiva, napríklad vo forme tabliet. CD sa taktiež používajú na zlepšenie stability látok na zvýšenie ich odolnosti voči hydrolýze, oxidácii, teplu, svetlu a kovovým soľam. Inkorporácia dráždivých produktov do CD môže tiež chrániť žalúdočnú sliznicu pri orálnom podaní a môže znížiť poškodenie kože pri dermálnom podaní. Ďalej sa môžu použiť na zníženie účinkov liekov s horkou alebo dráždivou chuťou a zápachom [54].

Dôležité sú taktiež aj deriváty CD, ktoré boli vyvinuté na zlepšenie fyzikálno-chemických vlastností a inklúznej kapacity pôvodných CD. Sú známe hydrofilné, hydrofóbne a iónové deriváty. Hydrofilné, ako je metyl- β -CD, 2,6-di-O-metyl- β -CD a 2,3,6-per-O-metyl- β -CD, menia rýchlosť uvoľňovania vo vode ťažko rozpustných liekov, ktoré sa môžu použiť na zvýšenie absorpcie liečiva cez biologické bariéry. Hydrofóbne sa používajú ako nosiče s predĺženým uvoľňovaním pre liečivá rozpustné vo vode, ako sú proteínové a peptidové liečivá. Amorfné hydrofilné, ako je hydroxyalkylovaný- β -CD alebo hydroxypropyl- β -CD, sú užitočné na inhibíciu polymorfných prechodov a rýchlosti kryštalizácie zle rozpustných liekov počas skladovania, čo môže následne udržať vyššiu rozpustnosť a orálnu biologickú dostupnosť liekov [52].



Obrázok 22: Štruktúra hydrofilných derivátov CD: (a) 2,6-di-O-metyl- β -CD, (b) 2,3,6-per-O-metyl- β -CD

2.4.6.3 Aplikácie v nanotechnológiách

CD a ich deriváty sa úspešne použili na vytvorenie nových nanomateriálov. Tieto materiály obsahujúce CD so všestrannými supramolekulárnymi architektúrami (nanočastice, nanospony, nanomicely, atď) našli uplatnenie najmä vo farmaceutických formuláciách a na dodávanie liečiv. Napríklad nanospony majú vyššiu dávku liečiva v porovnaní s inými nanočasticovými nosičmi, a preto sú vhodné na riešenie problémov súvisiacich s rozpustnosťou, stabilitou a oneskoreným uvoľňovaním aktívnych látok [53] [55].

2.4.6.4 Aplikácie v poľnohospodárstve

CD sú schopné vytvárať inkluzívny komplex s niekoľkými poľnohospodárskymi chemikáliami vrátane herbicídov, insekticídov, fungicídov, repelentov, feromónov a regulátorov rastu. Využívajú sa napríklad na oneskorenie klíčenia semien, enkapsuláciu fenolových zlúčenín alebo pri enkapsulácii lipázy na výrobu bionafty [52] [54].

2.4.6.5 Aplikácie v chemickom priemysle

V chemickom priemysle sa CD bežne používajú na separáciu izomérov, enantiomérov a diastereoizomérov v chromatografických procesoch s reverznou fázou. Sú využívané pri HPLC alebo GC, napríklad pridaním CD do mobilnej fázy čím bolo dosiahnuté zlepšenie separácie, a to práve kvôli rozpustnosti CD vo vode a kvôli ich schopnosti poskytnúť reverzibilnú a selektívnu komplexáciu. Ďalšie analytické aplikácie možno nájsť v spektroskopicknej analýze, kde sa spektrálne vlastnosti CD a hosťujúcich molekúl môžu meniť v dôsledku zmien distribúcie elektrónov v dutine CD. Využívajú sa ako činidlo pri rôznych analýzach, ako je napríklad UV-VIS spektrofotometria, fosforescencia, fluorescencia a NMR.

CD možno využiť pri katalytických reakciách vďaka ich schopnosti napodobňovať enzýmy. Tieto sú tvorené modifikáciou CD substitúciou OH skupín funkčnými skupinami na primárnej alebo sekundárnej strane molekuly alebo naviazaním reaktívnych skupín. Takto modifikované CD v porovnaní s voľným roztokom zvyšujú reakčnú rýchlosť takmer 1000-násobne kvôli chelatačnému účinku CD katalyzátorov [54] [56].

Významnú úlohu majú CD aj v environmentálnej vede, pokiaľ ide o rozpustnosť organických kontaminantov, obohatenie a odstránenie organických znečisťujúcich látok a ťažkých kovov z pôdy, vody a atmosféry. Využívajú sa pri úprave vody na zvýšenie stabilizačného účinku, enkapsulácie a adsorpcie kontaminantov, pričom ich použitím sa môžu vysoko toxické látky z priemyselného efektu odstrániť tvorbou inklúzných komplexov. Napríklad odpadové vody obsahujúce environmentálne neprijateľné aromatické zlúčeniny, ako je fenol, *p*-chlórphenol a benzén, majú po spracovaní s β -CD značne znížené hladiny týchto aromatických uhlíkovodíkov z pôvodných hladín [53].

2.4.6.6 Aplikácie v potravinárskom priemysle

Najbežnejším použitím CD potravinárskom priemysle je odstránenie cholesterolu zo živočíšnych výrobkov, ako sú vajcia alebo mliečne výrobky. Materiál ošetrený CD vykazuje 80% odstránenie cholesterolu. Voľné mastné kyseliny môžu byť tiež odstránené z tukov pomocou CD, čím sa zlepšuje vlastnosť tuku pri vyprášaní, napríklad znížená tvorba dymu, menšie zhnednutie a ukladanie zvyškov oleja na povrchoch. Ovocie a zeleninové šťavy sa tiež ošetrujú CD, aby sa odstránili fenolové zlúčeniny, ktoré spôsobujú enzymatické zhnednutie [57] [54].

3 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

Experimentálna časť sa zaoberá prípravou kľúčových makrocyclických prekursorov. Syntéza pozostáva z dvoch krokov. Prvým syntetickým krokom je regioselektívna monotosylácia β -CD v polohe 6. Ide o prípravu vhodného východiskového materiálu zavedením toluénsulfonylovej skupiny, ktorá je ľahko odštiepiteľná na jednu z hydroxylových skupín na primárnej strane dutiny. Druhým krokom je nukleofilná substitúcia, kde dochádza k nahradeniu toluénsulfonylovej skupiny za jód.

3.1 Chemikálie

Penta:

hydroxid sodný (p.a.), jodid draselný, kyselina chlorovodíková (35 %), metanol (p.a.), acetón (p.a.), amoniak (25 % vodný roztok), 1,4-dioxán (p.a.), etanol (p.a.), kyselina sírová (96 %)

Sigma – Aldrich:

tetrachlóretylén bezvodý (99 %), β -cyklodextrín (97 %), *p*-toluénsulfonylchlorid (98 %), *N,N*-dimetylformamid (99,8 %)

3.2 Prístroje

TLC analýza - Al doštičky so silikagélom 60 s fluorescenčným indikátorom pre 254 nm, Supelco, detektor UV lampa 254/366 nm.

NMR analýza - chemický posun δ v [ppm], vzťahuje sa na signál Me₄Si (TMS) = 0,00 ppm

NMR spektrá boli merané v deuterovaných rozpúšťadlách pri teplote 30 °C, štandard TSM na prístroji Bruker Avance 500 s pracovnými frekvenciami 500,13 MHz (¹H) a 125,77 MHz (¹³C). Merania boli prevádzané v kvetách z pyrexového skla pri 30 °C. ¹H a ¹³C chemické posuny boli štandardizované signálom odpovedajúcim deuterovaným rozpúšťadlám (DMSO-*d*₆). Pre popis štiepenia v ¹H spektrách boli použité nasledujúceho skratky: *s* – singlet, *d* – dublet, *m* – multiplet .

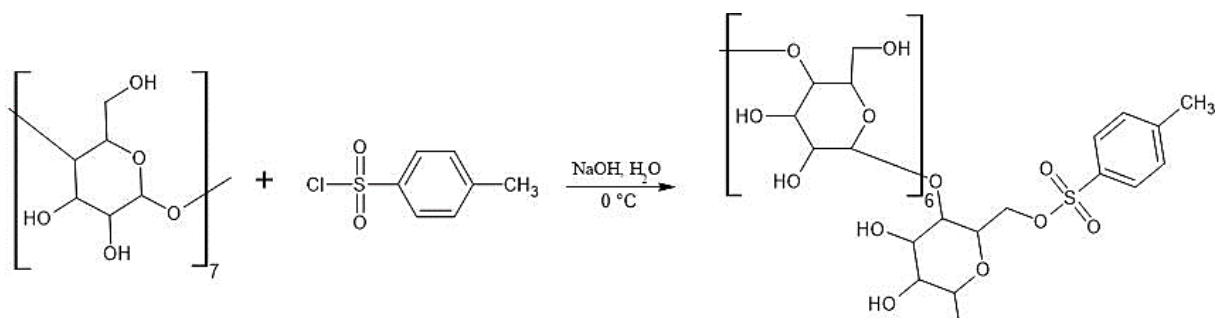
Koflerov blok nekalibrovaný – použite na meranie bodu topenia jednotlivých látok.

Thermo Scientific™ FLASH 2000 CHNS/O - analyzátor prvkového zloženia.

LC-MS – analýza bola prevádzaná na kvapalinovom chromatografe HP 1200 Agilent Technologies a hmotnostným detektorom Triple Quad 6210 Agilent Technologies .

Pri LC analýze bola použitá reverzná C18 stacionárna fáza s gradientovou elúciou s použitím zmesi voda:acetonitril (1:1) ako rozpúšťadla pri teplote 25 °C v kolóne. Vzorok boli rozpustené v zmesi a bolo vstreknutých 10 μ l. Použitými eluentami boli A - 2 mM kyselina mravčia a B - acetonitril. Gradient bol stanovený nasledovne: 0-3 min , 20 % B; 15 min, 100 % B; 18 min, 100 % B; 20 min, 20 % B.

3.3 Príprava derivátu 6-TsO-β-CD



Obrázok 23: Reakčná schéma prípravy derivátu 6-TsO-β-CD

Derivát 6-TsO-β-CD bol pripravený podľa modifikovaného syntetického postupu [58]. β-CD 12,0 g (10,57 mmol, 1 ekv) bol dispergovaný vo vodnom roztoku 0,4 M NaOH (5 g NaOH, 50 ml H₂O). Po častiach bolo pridaných 5,0 g (26,23 mmol, 2,5 ekv) *p*-TsCl a reakčná zmes bola miešaná 2 hodiny pri teplote 0 °C. Následne bol nezreagovaný *p*-TsCl odfiltrovaný a k filtrátu bola po kvapkách pridaná 0,8 M HCl, až kým bolo pH upravené na 8. Reakčná zmes bola uložená počas noci v chladničke pri teplote 4 °C, čím vznikla bezfarebná zrazenina surového derivátu, ktorá bola prefiltrovaná cez lievik. Získaný surový produkt bol následne prečistený kryštalizáciou v zmesi MeOH/H₂O (1:1) dvakrát. Vzniknutý produkt bol sušený vo vákuu 8 hodín pri teplote 80 °C a uložený pod atmosférou argónu.

Výťažok: 8,9 g (54 %) bielej, slabo nažltutej látky vo forme prášku.

TLC analýza: $R_f = 0,38 - 0,43$, eluent: dioxán:vodný roztok NH₃ 10:7, pozorovaná hnedá škvrna pod UV 254 nm a zahriatím na 100 - 110°C v 15 % H₂SO₄ v absolútnom etanole .

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,41(d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 5,60–5,89 (m, 14H); 4,75–4,81 (m, 7H); 4,15–4,62 (m, 6H); 3,45–3,72 (m, 28H); 3,15–3,47 (m, prekryv s D₂O, 14H); 2,41 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ 145,3; 133,1; 130,4; 128,0; 102,4; 82,0; 81,2; 73,5; 73,2; 72,9; 72,5; 70,2; 69,4; 60,4; 21,7.

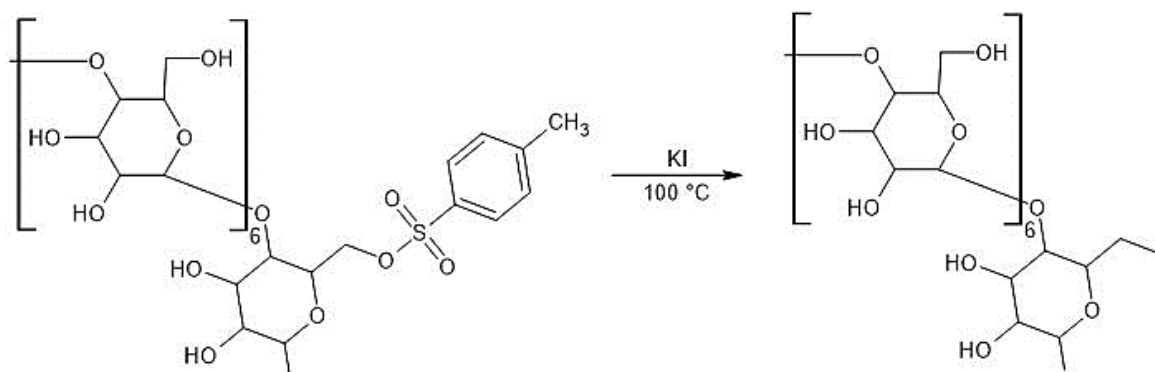
MS ESI + (m/z): 1311,4 pre [M+Na]⁺.

Elementárna analýza pre C₄₉H₇₆O₃₇S: teoretická = C 45,67; H 5,91; S 2,50; stanovená = C 42,71; H 5,79; S 2,29.

Bod topenia: 175 – 177,5 °C (lit. [59] 179 °C).

Rozpustnosť: DMF.

3.4 Príprava derivátu 6-I- β -CD



Obrázok 24: Reakčná schéma prípravy derivátu 6-I- β -CD

K 100 ml bezvodého DMF bolo pridaných 3,0 g 6-TsO- β -CD (2,33 mmol, 0,5 ekv) a 5 g KI (0,03 mol, 1,0 ekv). Reakčná zmes bola miešaná 6 hodín pri teplote 100 °C za vzniku žltu sfarbeného roztoku. K roztoku bolo priliatych 400 ml acetónu. Vznikla biela zrazenina, ktorá bola odfiltrovaná a vysušená vo vákuu pri 60 °C. Surový produkt vo forme bielej tuhej látky bol rozpustený vo vode a následne bol k vodnému roztoku pridaný nadbytok tetrachlóretylénu. Vzniknutá zrazenina prečisteného produktu 6-I- β -CD bola prefiltrovaná, premytá acetónom a usušená pri 60 °C. Usušený produkt bol uložený pod inertnou argónovou atmosférou.

Výťažok: 3,5 g (78 %) bielej látky vo forme prášku.

TLC analýza: $R_f = 0,32 - 0,35$, eluent: dioxán:vodný roztok NH₃ 10:7.

NMR analýza – ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,20 – 4,20 (m, 48H, β -CD); 4,78 – 4,90 (m, 7H, C₁H protóny β -CD); 5,59 – 5,80 (m, 14H, OH protóny β -CD).

MS ESI + (*m/z*): 1267,26 pre [M+Na]⁺.

Bod topenia: 206 – 208 °C.

Rozpustnosť: voda, DMSO, DMF.

4 VÝSLEDKY A DISKUSIA

Experimentálna časť tejto bakalárskej práce bola zameraná na prípravu makrocyclických derivátov β -CD, ktoré budú slúžiť ako kľúčové intermediáty pre syntézu pokročilých funkčných organických materiálov využiteľných v organickej bioelektronike.

Syntetická cesta pozostávala z dvoch reakčných krokov, ktorých cieľom bolo pripraviť selektívne monojodovaný CD (6-I- β -CD). V prvom stupni bola prevedená regioselektívna monotosylácia východzieho β -CD pomocou *p*-toluénsulfonylchloridu v bazickom prostredí NaOH, čím došlo k selektívnemu zavedeniu toluénsulfonylovej skupiny do polohy 6 jednej glukopyranózovej podjednotky. Pripravený 6-monotosyl-6-deoxy- β -cyklodextrín (6-TsO- β -CD) je dôležitým prekursorom pre selektívnu funkcionalizáciu primárnej hydroxylovej skupiny v pozícii C6. Toluénsulfonylová skupina predstavuje dobre odstupujúcu skupinu, čiže sa môže ľahko nahradiť nukleofilom v nukleofilnej substitúcii. Produkt (6-TsO- β -CD) bol pripravený vo výťažku 54%. Vysokú čistotu potvrdzuje nameraná teplota topenia, ktorá činila 175 – 177,5 °C. Štruktúra bola analyzovaná a potvrdená pomocou ^1H a ^{13}C NMR a taktiež LC-MS.

Ďalším stupňom syntézy bola nukleofilná substitúcia monotosylovaného CD jodidom draselným za vzniku monojodovaného derivátu 6-I- β -CD. Reakcia prebiehala v prostredí DMF ako polárneho aprotického rozpúšťadla a poskytla cieľový CD (6-I- β -CD) vo výťažku 78 %. Štruktúra produktu bola analyzovaná a potvrdená pomocou ^1H NMR a LC-MS. Meraním bodu topenia, ktorý činil 206 – 208 °C, bola potvrdená vysoká čistota produktu.

5 ZÁVER

V posledných dvoch desaťročiach sa organická bioelektronika objavila v rozsiahlej zbierke elektronických zariadení, ktoré sľubujú lacné, flexibilné a ľahko vyrobené systémy. Rovnaké koncepty tiež ponúkajú vlastnosti, vďaka ktorým sú jedinečné v aplikáciách, kde sa elektronické signály prenášajú na biosignály a naopak.

Kľúčom k týmto novým technológiám je základné porozumenie rozhrania medzi elektronickými materiálmi a živým tkanivom. Mäkká povaha organických materiálov ponúka lepšiu mechanickú kompatibilitu s tkanivami ako tradičné elektronické materiály. Ich prirodzená kompatibilita s mechanicky pružnými substrátmi je vyhovujúca vzhľadom k nerovinným formovým faktorom, ktoré sú potrebné pre biomedicínske implantáty. Dôležitejšie je, že ich schopnosť viesť ióny, okrem elektrónov a dier, otvára nový komunikačný kanál s biológiou.

V posledných rokoch sa vzbudil rastúci záujem o biologicky odbúrateľnú a organickú bioelektroniku. O týchto dvoch odvetviach sa v súčasnosti diskutuje aj kontroverzne, pretože v organickej bioelektronike stále viac rastie záujem o biodegradabilné materiály. Ich nahradenie je priaznivé hlavne z hľadiska použitia, v ktorých majú bioorganické materiály výhody v porovnaní s konvenčnými. Napríklad vďaka svojej chemickej štruktúre, vlastnostiam či chemickej modifikovateľnosti vykazujú vyššiu biokompatibilitu elektronického materiálu s tkanivami.

Intenzívne skúmaným konceptom je využitie makrocyclických zlúčenín v organickej bioelektronike. Využitie čisto prírodných cyklodextrínov v organickej bioelektronike je veľmi obmedzené kvôli nízkej rozpustnosti vo väčšine organických rozpúšťadiel a selektivitě. Preto je potrebné ich chemicky modifikovať, čím sa dosiahne zmena niektorých vlastností. Tieto zmeny sa dajú dosiahnuť aj tvorbou takzvaných inklúzyčných komplexov, kedy je hosťovská molekula enkapsulovaná do kavity cyklodextrínu. Vzniknutá zlúčenina už nachádza široké portfólio uplatnení v rôznych priemyselných odvetviach. Využitie cyklodextrínov v organickej bioelektronike je prebádané veľmi málo, ale vďaka svojim sľubným predpokladom, ako je schopnosť komplexácie biologicky dôležitých hostov, modulovateľná veľkosť kavity a chemická modifikovateľnosť ďalšími funkčnými štruktúrnymi motívmi môže prispieť k pokrokom v oblasti organickej bioelektroniky.

Experimentálna časť pozostávala z dvoch syntetických krokov. Prvý stupeň zahŕňal prípravu derivátu 6-TsO- β -CD ako dôležitého prekursoru pre selektívnu funkcionalizáciu primárnej hydroxylovej skupiny v pozícii C6 jednej glukopyranózovej jednotky. Príprava monosubstituovaného derivátu sa docielila použitím jedného ekvivalentu *p*-toluénsulfonylchloridu spolu s nadbytkom zásady. V ďalšom kroku bola prevedená nukleofilná substitúcia derivátu 6-TsO- β -CD jodidom draselným. Touto reakciou bol získaný derivát 6-I- β -CD, ktorý bude ďalej použitý ako vstupný materiál na syntézu a štúdium pokročilých supramolekulárnych štruktúr. Príprava monojodovaného derivátu môže umožniť napríklad inkorporáciu chromofórov, akými sú napríklad deriváty DPP. Takto funkcionalizované materiály by mohli selektívne viazať spektrum biologicky významných hostov, a zároveň poskytovať napríklad kvantitatívnu informáciu o ich zastúpení v systéme prostredníctvom zmeny optických vlastností. Vďaka vhodným vlastnostiam by tieto materiály mohli nájsť potenciálne uplatnenie ako biosenzory.

6 POUŽITÁ LITERATÚRA

- [1] SIMON, Daniel T., Erik O. GABRIELSSON, Klas TYBRANDT a Magnus BERGGREN. Organic Bioelectronics: Bridging *the Signaling* Gap between Biology and Technology. *Chemical Reviews* [online]. 2016, 116(21), 13009-13041 [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00146. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.6b00146>
- [2] FERON, Krishna, Rebecca LIM, Connor SHERWOOD, Angela KEYNES, Alan BRICHTA a Paul DASTOOR. Organic *Bioelectronics: Materials* and Biocompatibility. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2018, 19(8) [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.3390/ijms19082382. ISSN 1422-0067. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/8/2382>
- [3] JAIN, Ankit a Subi J. GEORGE. New directions in supramolecular electronics. *Materials Today* [online]. 2015, 18(4), 206-214 [cit. 2020-06-08]. DOI: 10.1016/j.mattod.2015.01.015. ISSN 13697021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369702115000164>
- [4] VEZIROVA, Leyla. Synthesis and formation of biologically active structures of functionally substituted diazocrown ethers containing nanoparticles. *International Journal of Biosensors & Bioelectronics* [online]. 2019, 5(2) [cit. 2020-06-19]. DOI: 10.15406/ijbsbe.2019.05.00150. ISSN 25732838. Dostupné z: <https://medcraveonline.com/IJBSBE/synthesis-and-formation-of-biologically-active-structures-of-functionally-substituted-diazocrown-ethers-containing-nanoparticles.html>
- [5] BECUWE, Matthieu, David LANDY, François DELATTRE, Francine CAZIER a Sophie FOURMENTIN. Fluorescent Indolizine-b-Cyclodextrin Derivatives for *the Detection* of Volatile Organic Compounds. *Sensors* [online]. 2008, 8(6), 3689-3705 [cit. 2020-06-19]. DOI: 10.3390/s8063689. ISSN 1424-8220. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1424-8220/8/6/3689>
- [6] KOVALENKO, Alexander, Cigdem YUMUSAK, Patricie HEINRICHOVA et al. Adamantane substitutions: a path to high-performing, *soluble, versatile* and sustainable organic semiconducting materials. *Journal of Materials Chemistry C* [online]. 2017, 5(19), 4716-4723 [cit. 2020-06-19]. DOI: 10.1039/C6TC05076J. ISSN 2050-7526. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6TC05076J>
- [7] CIGÁNEK, Martin, Patricie HEINRICHOVÁ, Alexander KOVALENKO, Jiří KUČERÍK, Martin VALA, Martin WEITER a Jozef KRAJČOVIČ. Improved crystallinity of the asymmetrical diketopyrrolopyrrole derivatives by **the** adamantane substitution. *Dyes and Pigments* [online]. 2020, 175 [cit. 2020-06-19]. DOI: 10.1016/j.dyepig.2019.108141. ISSN 01437208. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143720819323265>
- [8] QU, Sanyin a He TIAN. Diketopyrrolopyrrole (DPP)-based materials for organic photovoltaics. *Chemical Communications* [online]. 2012, 48(25) [cit. 2020-06-19]. DOI: 10.1039/c2cc17886a. ISSN 1359-7345. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c2cc17886a>
- [9] ZEGLIO, Erica, Alexandra L. RUTZ, Thomas E. WINKLER, George G. MALLIARAS a Anna HERLAND. *Conjugated Polymers* for Assessing and Controlling Biological Functions. *Advanced Materials* [online]. 2019, 31(22) [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1002/adma.201806712. ISSN 0935-9648. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adma.201806712>
- [10] RIVNAY, Jonathan, Róisín M. OWENS a George G. MALLIARAS. The Rise of Organic Bioelectronics. *Chemistry of Materials* [online]. 2013, 26(1), 679-685 [cit. 2020-02-26]. DOI: 10.1021/cm4022003. ISSN 0897-4756. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cm4022003>

- [11] MÜHL, Susan a Beatrice BEYER. Bio-Organic Electronics—Overview and Prospects for the Future. *Electronics* [online]. 2014, 3(3), 444-461 [cit. 2020-02-26]. DOI: 10.3390/electronics3030444. ISSN 2079-9292. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2079-9292/3/3/444>
- [12] LANZANI, Guglielmo. Organic electronics meets biology. *Nature Materials* [online]. 2014, 13(8), 775-776 [cit. 2020-02-26]. DOI: 10.1038/nmat4021. ISSN 1476-1122. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nmat4021>
- [13] MIYAMOTO, Akihito, Sungwon LEE, Nawalage Florence COORAY et al. Inflammation-free, gas-permeable, lightweight, stretchable on-skin *electronics with* nanomeshes. *Nature Nanotechnology* [online]. 2017, 12(9), 907-913 [cit. 2020-06-08]. DOI: 10.1038/nnano.2017.125. ISSN 1748-3387. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nnano.2017.125>
- [14] NAWROCKI, Robert A., Naoji MATSUHISA, Tomoyuki YOKOTA a Takao SOMEYA. 300-nm Imperceptible, Ultraflexible, and *Biocompatible e-Skin* Fit with Tactile Sensors and Organic Transistors. *Advanced Electronic Materials* [online]. 2016, 2(4) [cit. 2020-06-08]. DOI: 10.1002/aelm.201500452. ISSN 2199160X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/aelm.201500452>
- [15] CATALDO, Sebastiano a Bruno PIGNATARO. Polymeric Thin Films for Organic Electronics: Properties and Adaptive Structures. *Materials* [online]. 2013, 6(3), 1159-1190 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.3390/ma6031159. ISSN 1996-1944. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1996-1944/6/3/1159>
- [16] MEREDITH, P, C J BETTINGER, M IRIMIA-VLADU, A B MOSTERT a P E SCHWENN. Electronic and optoelectronic materials and devices inspired by nature. *Reports on Progress in Physics* [online]. 2013, 76(3) [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1088/0034-4885/76/3/034501. ISSN 0034-4885. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0034-4885/76/i=3/a=034501?key=crossref.18ae13cedd555453dffb13fc7824f4e5>
- [17] INOKUCHI, Hiroo a Hideo AKAMATU. Electrical Conductivity of Organic Semiconductors [online]. Elsevier, 1961, s. 93-148 [cit. 2020-04-04]. *Solid State Physics*. DOI: 10.1016/S0081-1947(08)60653-0. ISBN 9780126077124. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0081194708606530>
- [18] FARCHIONI, Riccardo a Giuseppe GROSSO, ed. Organic Electronic Materials [online]. Berlin, Heidelberg: Springer *Berlin Heidelberg*, 2001 [cit. 2020-04-04]. Springer Series in Materials Science. DOI: 10.1007/978-3-642-56425-3. ISBN 978-3-642-63085-9.
- [19] INAL, Sahika, Jonathan RIVNAY, Andreea-Otilia SUIU, George G. MALLIARAS a Iain MCCULLOCH. Conjugated Polymers in *Bioelectronics*. *Accounts of Chemical Research* [online]. 2018, 51(6), 1368-1376 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00624. ISSN 0001-4842. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.7b00624>
- [20] BAEK, Paul, Lenny VOORHAAR, David BARKER a Jadranka TRAVAS-SEJDIC. Molecular Approach to Conjugated Polymers with *Biomimetic Properties*. *Accounts of Chemical Research* [online]. 2018, 51(7), 1581-1589 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00596. ISSN 0001-4842. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.7b00596>
- [21] SCHMID, Sylvia, Elena MENA-OSTERITZ, Alexey KOPYSHEV a Peter BÄUERLE. Self-Assembling Carbohydrate-Functionalized Oligothiophenes. *Organic Letters* [online]. 2009, 11(22), 5098-5101 [cit. 2020-04-07]. DOI: 10.1021/ol9022694. ISSN 1523-7060. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ol9022694>

- [22] LIU, Zhichang, Siva Krishna Mohan NALLURI a J. Fraser STODDART. Surveying macrocyclic chemistry: from flexible *crown ethers* to rigid cyclophanes. *Chemical Society Reviews* [online]. 2017, 46(9), 2459-2478 [cit. 2020-02-14]. DOI: 10.1039/c7cs00185a. ISSN 0306-0012.
- [23] YUDIN, Andrei K a Andrei K YUDIN. Macrocycles: lessons from the distant past, recent developments, *and future* directions. *Chemical science* [online]. 2015, 6(1), 30-49 [cit. 2020-02-14]. DOI: 10.1039/c4sc03089c. ISSN 2041-6520. Dostupné z: <http://search.proquest.com/docview/1903439159/>
- [24] MARTI-CENTELLES, V, Md PANDEY, Mi BURGUETE a Sv LUIS. Macrocyclization Reactions: The Importance of Conformational, *Configurational*, and Template-Induced Preorganization. *Chemical Reviews* [online]. AMER CHEMICAL SOC, 2015, 115(16), 8736-8834 [cit. 2020-02-14]. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00056. ISSN 0009-2665.
- [25] OGOSHI, Tomoki a Tada-aki YAMAGISHI. Chapter 1. Historical Background of Macrocyclic Compounds. OGOSHI, Tomoki, *ed. Pillararenes* [online]. Cambridge: Royal Society of **Chemistry**, 2015, s. 1-22 [cit. 2020-04-04]. Monographs in Supramolecular Chemistry. DOI: 10.1039/9781782622321-00001. ISBN 978-1-84973-970-2. Dostupné z: <http://ebook.rsc.org/?DOI=10.1039/9781782622321-00001>
- [26] MARSAULT, Eric, Mark L PETERSON a Eric MARSAULT. Macrocycles are great cycles: applications, opportunities, *and challenges of* synthetic macrocycles in drug discovery. *Journal of medicinal chemistry* [online]. 2011, 54(7), 1961-2004 [cit. 2020-02-14]. DOI: 10.1021/jm1012374. ISSN 00222623. Dostupné z: <http://search.proquest.com/docview/861204268/>
- [27] GOKEL, George W., W. Matthew LEEVY a Michelle E. WEBER. Crown Ethers: *Sensors for Ions* and Molecular Scaffolds for Materials and Biological **Models**. *Chemical Reviews* [online]. 2004, 104(5), 2723-2750 [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.1021/cr020080k. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr020080k>
- [28] STEED, Jonathan W. First- and second-sphere coordination chemistry of alkali metal crown ether complexes. *Coordination Chemistry Reviews* [online]. 2001, 215(1), 171-221 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1016/S0010-8545(01)00317-4. ISSN 00108545. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010854501003174>
- [29] SHYSHOV, Oleksandr, René-Chris BRACHVOGEL, Tobias BACHMANN, Rubitha SRIKANTHARAJAH, Doris SEGETS, Frank HAMPEL, Ralph PUCHTA a Max VON DELIUS. Adaptive Behavior of Dynamic Orthoester Cryptands. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2017, 56(3), 776-781 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1002/anie.201609855. ISSN 14337851. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201609855>
- [30] LANDINI, Dario, Angelamaria MAIA, Fernando MONTANARI a Pietro TUNDO. Lipophilic [2.2.2] cryptands *as phase-transfer catalysts*. Activation and nucleophilicity of anions in **aqueous-organic** two-phase systems and in organic solvents of low polarity. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1979, 101(10), 2526-2530 [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.1021/ja00504a004. ISSN 0002-7863. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00504a004>
- [31] TALOTTA, C., C. GAETA, M. DE ROSA, A. SORIENTE a P. NERI. *Calixarenes*. *Comprehensive Supramolecular Chemistry II* [online]. Elsevier, 2017, s. 49-74 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1016/B978-0-12-409547-2.12509-0. ISBN 9780128031995. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124095472125090>

- [32] MCHAHON, Gillian, Shane O'MALLEY a Kieran NOLAN. Important Calixarene Derivatives: Their Synthesis and Applications. *ChemInform [online]*. 2004, 35(23) [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.1002/chin.200423280. ISSN 0931-7597. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/chin.200423280>
- [33] KUMAR, Rajesh, Amit SHARMA, Hardev SINGH et al. Revisiting Fluorescent Calixarenes: From Molecular Sensors to *Smart Materials*. *Chemical Reviews [online]*. 2019, 119(16), 9657-9721 [cit. 2020-02-29]. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00605. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.8b00605>
- [34] NATARAJAN, Nallusamy, Eric BRENNER, David SÉMERIL, Dominique MATT a Jack HARROWFIELD. The Use of Resorcinarene *Cavitands* in Metal-Based Catalysis. *European Journal of Organic Chemistry [online]*. 2017, 2017(41), 6100-6113 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1002/ejoc.201700725. ISSN 1434193X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejoc.201700725>
- [35] LI, Na, Roger G. HARRISON a John D. LAMB. Application of resorcinarene derivatives in chemical *separations*. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry [online]*. 2014, 78(1-4), 39-60 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1007/s10847-013-0336-8. ISSN 1388-3127. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10847-013-0336-8>
- [36] ASSAF, Khaleel I. a Werner M. NAU. Cucurbiturils: from synthesis to high-affinity binding and catalysis. *Chemical Society Reviews [online]*. 2015, 44(2), 394-418 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1039/C4CS00273C. ISSN 0306-0012. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CS00273C>
- [37] ISAACS, Lyle. The Mechanism of Cucurbituril Formation. *Israel Journal of Chemistry [online]*. 2011, 51(5-6), 578-591 [cit. 2020-04-04]. DOI: 10.1002/ijch.201100022. ISSN 00212148. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijch.201100022>
- [38] BARROW, Steven J., Setu KASERA, Matthew J. ROWLAND, Jesús DEL BARRIO a Oren A. SCHERMAN. *Cucurbituril-Based* Molecular Recognition. *Chemical Reviews [online]*. 2015, 115(22), 12320-12406 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00341. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.5b00341>
- [39] LI, Hui, Ying YANG, Fenfen XU, Tongxiang LIANG, Herui WEN a Wei TIAN. Pillararene-based *supramolecular polymers*. *Chemical Communications [online]*. 2019, 55(3), 271-285 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1039/C8CC08085B. ISSN 1359-7345. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C8CC08085B>
- [40] XUE, Min, Yong YANG, Xiaodong CHI, Zibin ZHANG a Feihe HUANG. Pillararenes, A New *Class of Macrocycles* for Supramolecular Chemistry. *Accounts of Chemical Research [online]*. 2012, 45(8), 1294-1308 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1021/ar2003418. ISSN 0001-4842. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar2003418>
- [41] CHEN, Jin-Fa, Qi LIN, You-Ming ZHANG, Hong YAO a Tai-Bao WEI. Pillararene-based fluorescent chemosensors: *recent advances and perspectives*. *Chemical Communications [online]*. 2017, 53(100), 13296-13311 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1039/C7CC08365C. ISSN 1359-7345. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C7CC08365C>
- [42] SZEJTLI, József. Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chemical Reviews [online]*. 1998, 98(5), 1743-1754 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1021/cr970022c. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr970022c>

- [43] OGOSHI, Tomoki a Akira HARADA. Chemical Sensors Based on Cyclodextrin Derivatives. *Sensors* [online]. 2008, 8(8), 4961-4982 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.3390/s8084961. ISSN 1424-8220. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1424-8220/8/8/4961>
- [44] MAKO, Teresa L., Joan M. RACICOT a Mindy LEVINE. Supramolecular Luminescent Sensors. *Chemical Reviews* [online]. 2019, 119(1), 322-477 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00260. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.8b00260>
- [45] HEDGES, Allan. Cyclodextrins. *Starch* [online]. Elsevier, 2009, s. 833-851 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1016/B978-0-12-746275-2.00022-7. ISBN 9780127462752. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780127462752000227>
- [46] Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry [online]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000 [cit. 2020-04-05]. ISBN 3527306730.
- [47] SZEJTLI, J. The properties and potential uses of cyclodextrin derivatives. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* [online]. 1992, 14(1), 25-36 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1007/BF01041363. ISSN 0923-0750. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF01041363>
- [48] KHAN, Abdul Rauf, Peter FORGO, Keith J. STINE a Valerian T. D'SOUZA. Methods for *Selective Modifications of Cyclodextrins*. *Chemical Reviews* [online]. 1998, 98(5), 1977-1996 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1021/cr970012b. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr970012b>
- [49] YUAN, De-Qi, Tsutomu TAHARA, Wen-Hua CHEN et al. Functionalization of Cyclodextrins via Reactions of 2,3-Anhydrocyclodextrins *†*. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 2003, 68(24), 9456-9466 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1021/jo035229m. ISSN 0022-3263. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo035229m>
- [50] CRINI, Grégorio. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews* [online]. 2014, 114(21), 10940-10975 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1021/cr500081p. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr500081p>
- [51] SHARMA, Neha a Ashish BALDI. Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview. *Drug Delivery* [online]. 2016, 23(3), 729-747 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.3109/10717544.2014.938839. ISSN 1071-7544. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10717544.2014.938839>
- [52] CHEIRSILP, Benjamas a Jaruporn RAKMAI. Inclusion complex formation of cyclodextrin with its guest and their applications. *Biology, Engineering and Medicine* [online]. 2017, 2(1) [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.15761/BEM.1000108. ISSN 23999632. Dostupné z: <http://oatext.com/Inclusion-complex-formation-of-cyclodextrin-with-its-guest-and-their-applications.php>
- [53] CRINI, Grégorio. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews* [online]. 2014, 114(21), 10940-10975 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1021/cr500081p. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr500081p>
- [54] DEL VALLE, E.M.Martin. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochemistry* [online]. 2004, 39(9), 1033-1046 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9. ISSN 13595113. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032959203002589>
- [55] SREEJITH, Sivaramapanicker, Nishanth Venugopal MENON, Yue WANG et al. All-organic luminescent nanodots from corannulene and *cyclodextrin nano-assembly*: continuous-flow

synthesis, non-linear optical properties, and **bio-imaging** applications. *Materials Chemistry Frontiers* [online]. 2017, 1(5), 831-837 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1039/C7QM00063D. ISSN 2052-1537. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C7QM00063D>

[56] HEDGES, Allan R. Industrial Applications of Cyclodextrins. *Chemical Reviews* [online]. 1998, 98(5), 2035-2044 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1021/cr970014w. ISSN 0009-2665. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr970014w>

[57] ASTRAY, G., C. GONZALEZ-BARREIRO, J.C. MEJUTO, R. RIAL-OTERO a J. SIMAL-GÁNDARA. A review on the use of cyclodextrins in foods. *Food Hydrocolloids* [online]. 2009, 23(7), 1631-1640 [cit. 2020-04-05]. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2009.01.001. ISSN 0268005X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268005X09000022>

[58] ZHONG, Ning, Hoe-Sup BYUN a Robert BITTMAN. An improved synthesis of 6-O-monotosyl-6-deoxy- β -cyclodextrin. *Tetrahedron Letters* [online]. 1998, 39(19), 2919-2920 [cit. 2020-04-19]. DOI: 10.1016/S0040-4039(98)00417-1. ISSN 00404039. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040403998004171>

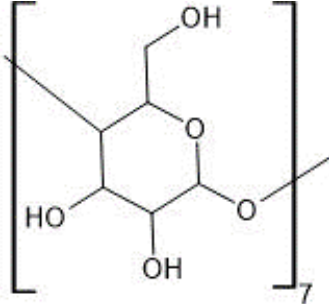
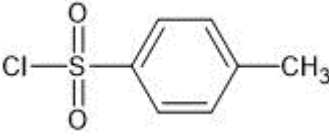
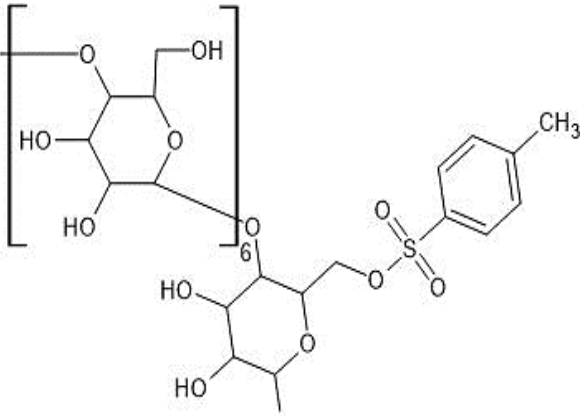
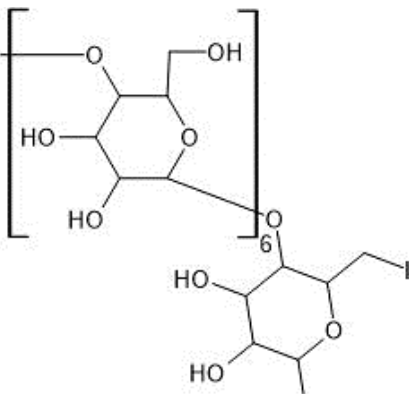
[59] TANG, Weihua, Siu-Choon NG a Dongping SUN, ed. *Modified Cyclodextrins for Chiral Separation* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013 [cit. 2020-04-23]. DOI: 10.1007/978-3-642-37648-1. ISBN 978-3-642-37647-4.

7 ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A SYMBOLOV

| <i>skratka/symbol</i> | <i>význam</i> |
|-----------------------|---|
| CA | kalixarén (<i>calixarene</i>) |
| CB | cucurbituril |
| CD | cyklodextrín |
| DPP | diketopyrrolopyrrol |
| DMF | N,N-dimetylformamid |
| DMSO | dimetylsulfoxid |
| ESI | elektrosprejová ionizácia (<i>electrospray ionization</i>) |
| GC | plynová chromatografia (<i>gas chromatography</i>) |
| HCl | kyselina chlorovodíková |
| HPLC | vysokoučinná kvapalinová chromatografia (<i>high-performance liquid chromatography</i>) |
| KI | jodid draselný |
| LC | kvapalinová chromatografia (<i>liquid chromatography</i>) |
| MeOH | metanol |
| MS | hmotnostná spektrometria (<i>mass spectrometry</i>) |
| NaOH | hydroxid sodný |
| NH ₃ | amoniak |
| NMR | nukleárna magnetická rezonancia (<i>nuclear magnetic resonance</i>) |
| PA | pillararén |
| <i>p</i> -TsCl | <i>para</i> -toluénsulfonylchlorid |
| TLC | chromatografia na tenkej vrstve (<i>thin layer chromatography</i>) |

8 PRÍLOHY

8.1 Zoznam zlúčenín

| popis | štruktúra |
|--|--|
| <p>Názov: β-cyklodextrín Molekulový vzorec: $C_{42}H_{70}O_{35}$ Molekulová hmotnosť: $1134,98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$</p> |  |
| <p>Názov: p-toluénsulfonylchlorid Molekulový vzorec: $C_7H_7SO_2Cl$ Molekulová hmotnosť: $190,65 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$</p> |  |
| <p>Názov: 6-monotosyl-6-deoxy-β-cyclodextrín Molekulový vzorec: $C_{49}H_{76}O_{37}S$ Molekulová hmotnosť: $1289,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$</p> |  |
| <p>Názov: 6-monojodo-6-deoxy-β-cyclodextrín Molekulový vzorec: $C_{42}H_{69}O_{34}I$ Molekulová hmotnosť: $1244,88 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$</p> |  |