

Optimalizácia syntézy štruktúrneho motívu na báze adamantanu a cyklodextrínu pre tvorbu supramolekulárnych polymérnych sietí

Patrícia Dulanská

Bakalárska práca
2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Patrícia Dulanská**
Osobní číslo: **T21117**
Studijní program: **B0711A130009 Materiály a technologie**
Specializace: **Biomateriály a kosmetika**
Forma studia: **Prezenční**
Téma práce: **Optimalizace syntézy strukturního motivu na bázi adamantanu a cyklodextrinu pro tvorbu supramolekulárních polymerních sítí**

Zásady pro vypracování

I. Teoretická část:

- Cyklodextriny a jejich využití jako biomateriálů.
- Supramolekulární chemie a její uplatnění v supramolekulárních polymerních systémech.

II. Praktická část:

- Pokuste se o syntézu strukturního motivu na bázi adamantanu a cyklodextrinu; všechny připravené látky charakterizujte pomocí vhodných spektrálních metod; v případě úspěšné syntézy uvažované sloučeniny experimentálně ověřte její schopnost vytvářet supramolekulární polymerní síť.

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- [1] BILENSOY, Erem. *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine: current and future industrial applications*. Hoboken, N.J.: Wiley, ©2011., 1 online zdroj. ISBN 9780470926819.
- [2] HARADA, Akira, Yoshinori TAKASHIMA a Hiroyasu YAMAGUCHI, 2009. Cyclodextrin-based supramolecular polymers. *Chemical Society Reviews*. **38**(4). ISSN 0306-0012.
- [3] JURTIK, Marek, Barbora GRĚŠKOVÁ, Zdeňka PRUCKOVÁ, Michal ROUCHAL, Lenka DASTYCHOVÁ, Lenka VÍTKOVÁ, Kristýna VALÁŠKOVÁ, Eva ACHBERGEROVÁ a Robert VÍCHA. Assembling a supramolecular 3D network with tuneable mechanical properties using adamantylated cross-linking agents and β -cyclodextrin-modified hyaluronan. *Carbohydrate Polymers* [online]. 2023, vol. 313 [cit. 2023-05-09]. ISSN 0144-8617.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Zdeňka Prucková, Ph.D.**
Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce: **5. února 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **17. května 2024**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Lucie Urbánková, Ph.D.
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ AUTORKY BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považuji se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Prohlašuji,

- že jsem na bakalářské práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautorka.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studentky: **Patrícia Dulanská**

.....
podpis studentky

ABSTRAKT

Cieľom bakalárskej práce bolo vynájdenie a optimalizácia reakčného postupu syntézy *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu, ktorý bol následne naviazaný k β -cyklodextrínu cez triazolový kruh. Tento hositeľský komplex by sa následne využil pri tvorbe zasieťovaných polymérnych sietí vo tvorbe gélov alebo ako nosič liečiv. Keďže určité produkty reakcii, konkrétne výsledný *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín, neboli viackrát popísané, boli jednotlivé produkty charakterizované rôznymi inštrumentálnymi metódami, ako je GC-MS a NMR.

Kľúčové slová: adamantan, β -cyklodextrín, triazol, syntéza, hositeľský komplex, nosiče liečiv

ABSTRACT

The aim of the bachelor's thesis was to find and optimize the reaction procedure for the synthesis of *N*-(adamantan-1-ylmethyl)prop-2-yn-1-amine, which was subsequently linked to β -cyclodextrin via the triazole ring. This host complex would subsequently be used in the formation of cross-linked polymer networks in the formation of gels or as a drug carrier. Since certain reaction products, namely the resulting *N*-(adamantan-1-ylmethyl)prop-2-yn-1-amine, were not described more than once, the individual products were characterized by various instrumental methods such as GC-MS and NMR.

Keywords: adamantane, β -cyclodextrin, triazole, synthesis, host complex, drug carriers

POĎAKOVANIE

Rada by som sa poďakovala mojej školiteľke Ing. Zdeňke Pruckovej, PhD. za jej pomoc, ochotu a pozitívny a ľudský prístup pri vedení tejto bakalárskej práce. Taktiež by som chcela poďakovať Hane Geržovej, Ing. Anet Hromádkovej, Ing. Barbore Gřeškovej, Ing. Petru Janovskému a doc. Mgr. Róbertu Víchovy, PhD. za ich neoceniteľnú pomoc a rady počas práce v laboratóriu a pri spracovaní NMR spektier.

Za neoceniteľnú morálnu podporu a oporu po celú dobu môjho štúdia ďakujem mojej rodine.

Prehlasujem, že odovzdaná verzia bakalárskej práce a verzia elektronická nahraná do IS/STAG sú totožné.

OBSAH

ÚVOD	9
I TEORETICKÁ ČASŤ	10
1 SUPRAMOLEKULÁRNA CHÉMIA	11
1.1 SUPRAMOLEKULÁRNE USPORIADANIE	11
1.1.1 Supramolekulárne usporiadanie DNA na mikrorozhraní	13
1.1.2 Supramolekulárne usporiadanie DNA na nanorozhraní	14
1.2 HOSTITELSKÉ KOMPLEXY	17
1.2.1 Chemické vlastnosti a využitie	17
1.2.2 Typy hositeľských komplexov	18
2 CYKLODEXTRÍNY A ICH VYUŽITIE AKO BIOMATERIÁLY	19
2.1 ORÁLNE PODÁVANIE LIEČIV S CYKLODEXTRÍNOM	20
2.1.1 Cyklodextríny ako pomocné látky v liečivách	20
2.1.2 Cyklodextríny pri permeabilite liečiv cez biologické membrány	22
2.2 HYDROGÉLY NA BÁZE CYKLODEXTRÍNOV	23
2.2.1 Farmaceutické a biomedicínske aplikácie	24
2.2.2 Výhody začlenenia cyklodextrínov	25
II PRAKTICKÁ ČASŤ	27
3 PRÍSTROJE A METÓDY	28
4 SYNTÉZA LÁTOK	29
4.1 SYNTÉZA 1-ADAMATYLMETANOLU Z ADAMANTANKARBOXYLOVEJ Kyseliny	29
4.2 SYNTÉZA ADAMANTAN-1-KARBALDEHYDU – SWERNOVÁ OXIDÁCIA	30
4.3 SYNTÉZA <i>N</i> -(ADAMANTAN-1-YLMETYLÉN)PROP-2-YN-1-AMÍNU	31
4.4 SYNTÉZA <i>N</i> -(ADAMANTAN-1-YLMETYL)PROP-2-YN-1-AMÍNU	32
4.5 SYNTÉZA HYDROCHLORIDU <i>N</i> -(ADAMANTAN-1-YLMETYL)PROP-2-YN-1- AMÍNU	33
5 CLICK REAKCIA	34
5.1 VZNIK β -CYKLODEXTRÍNU MODIFIKOVANÉHO <i>N</i> -((1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4- YL)METYL)-1-ADAMANTAN-1-YL)METANAMÍNOM	34
III VÝSLEDKY A DISKUSIA	36
6 ÚVOD DO DISKUSNEJ ČASTI	37
7 SYNTÉZA HYDROCHLORIDU <i>N</i>-(ADAMANTAN-1- YLMETYL)PROP-2-YN-1-AMÍNU	38
7.1 SYNTÉZA 1-ADAMATYLMETANOLU	38
7.2 SYNTÉZA ADAMANTAN-1-KARBALDEHYDU – SWERNOVÁ OXIDÁCIA	39
7.3 SYNTÉZA <i>N</i> -(ADAMANTAN-1-YLMETYLÉN)PROP-2-YN-1-AMÍNU	40

7.4	SYNTÉZA <i>N</i> -(ADAMANTAN-1-YLMETYL)PROP-2-YN-1-AMÍNU	41
7.5	SYNTÉZA HYDROCHLORIDU <i>N</i> -(ADAMANTAN-1-YLMETYL)PROP-2-YN-1-AMÍNU	43
8	CLICK REAKCIA	45
8.1	VZNIK β -CYKLODEXTRÍNU MODIFIKOVANÉHO <i>N</i> -((1 <i>H</i> -1,2,3-TRIAZOL-4-YL)METYL)-1-ADAMANTAN-1-YL)METANAMÍNOM.....	45
8.2	IZOLÁCIA MODIFIKOVANÉHO CYKLODEXTRÍNU Z REAKČNEJ ZMESI, ZÍSKANÉHO POSTUPOM A.	47
8.2.1	Izolácia v Et ₂ O.....	48
8.2.2	Izolácia v CHCl ₃	49
8.2.3	Izolácia v H ₂ O a CHCl ₃	49
8.2.4	Izolácia v CH ₂ Cl ₂	50
8.2.5	Izolácia v acetonitrile.....	51
8.2.6	Izolácia v 5% vodnom roztoku NaOH a CHCl ₃	52
8.3	IZOLÁCIA MODIFIKOVANÉHO CYKLODEXTRÍNU Z REAKČNEJ ZMESI, ZÍSKANÉHO POSTUPOM B.....	54
8.3.1	Izolácia v 10% vodnom roztoku NaOH a acetonitrile	54
8.3.2	Izolácia v 10% vodnom roztoku NaOH a CH ₂ Cl ₂	55
	ZÁVER	57
	ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY	58
	ZOZNAM POUŽITÝCH SYMBOLOV A SKRATIEK	62
	ZOZNAM OBRÁZKOV	63
	ZOZNAM SCHÉM	65
	ZOZNAM TABULIEK	66

ÚVOD

Supramolekulárna chémia patrí medzi moderné odvetvia chémie, charakteristické svojou popularnosťou a stabilnou rýchlosťou vývoja. Vďaka svojim zásahom do interakcií na molekulárnej úrovni, patrí táto odvetva chémie taktiež do oblastí biochémie, biológie, fyziky a materiálového inžinierstva. Jej hlavným cieľom je výskum nekovalentných väzieb ako sú elektrostatické a hydrofóbne interakcie, vodíkové mostíky, van der Waalove sily alebo hositeľské komplexy. Konečným výsledkom týchto interakcií sú tzv. supramolekulárne agregáty, vznikajúce procesom supramolekulárneho usporiadania. Toto usporiadanie určuje výsledné vlastnosti syntetizovaného agregátu.¹

Ich variabilné využitie zasahuje do oblastí agrochémie, kozmetického priemyslu, potravinárstva a pod. Taktiež našli svoje zastúpenie vo farmaceutickom priemysle a medicíne, kde sa využívajú ako nosiče liečiv a bioaktívnych látok, detekciu a liečbu nádorov alebo ako modifikátory látok, zabezpečujúce zlepšenie mechanizmu uvoľňovania alebo sprístupnenie predtým nevyužitých látok.¹

Dôležitou súčasťou supramolekulárnej chémie je výskum hositeľských komplexov, ktoré boli využité aj v tejto bakalárskej práci. Úlohu hositeľa zabezpečuje makrocyclická molekula, ako sú napr. cyklodextríny, cucurbit[n]urily, calix[n]arény, zabezpečujúce naviazanie molekuly host'a s vysokou afinitou k hositeľským makromolekulám, ako je napr. adamantán, diamantán, ferocén a pod. Hositeľská molekula by naviazala molekulu host'a vo svojej vnútornej dutine prostredníctvom nekovalentných interakcií, ktoré boli menované vyššie. Vytvorená väzba následne zabezpečuje vysokú dynamickosť a lepšiu manipuláciu vzniknutého agregátu pri reakciách na vonkajšie fyzikálne alebo chemické podnety, ako sú zmeny pH, teploty, vystavenie žiareniu, roztoku solí, elektrické impulzy a pod. V bakalárskej práci zabezpečoval β -cyklodextrín hositeľskú molekulu a syntetizovaný *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín úlohu host'a.³

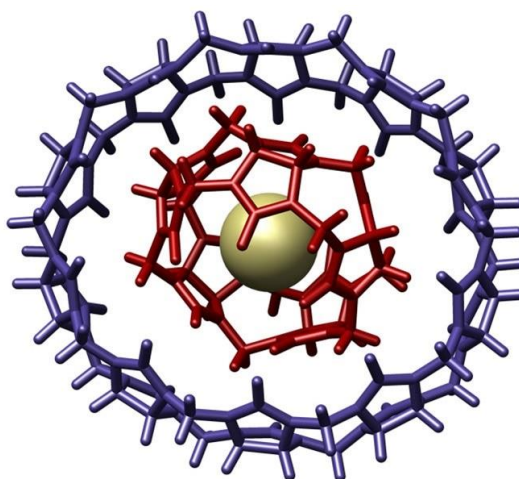
Cieľom tejto bakalárskej práce bolo navrhnutie metódy a jej nasledovná optimalizácia necharakterizovaného *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu. Po úspešnej syntéze bol vzniknutý finálny produkt naviazaný na β -cyklodextrín prostredníctvom triazolového kruhu. Finálny hositeľský komplex bol charakterizovaný vhodnými inštrumentálnymi metódami a následne by sa vedel využiť v medicíne a vo farmaceutickom priemysle pri dodávaní liečiv do organizmu a pri tvorbe supramolekulárnych polymérnych sietí.

I. TEORETICKÁ ČASŤ

1 SUPRAMOLEKULÁRNA CHÉMIA

Supramolekulárna chémia je jedna z novodobých oblastí chémie, ktorá zasahuje do oblastí chémie, biochémie, materiálového inžinierstva a fyziky. Je tiež definovaná ako „chémia mimo molekúl“, teda sa zaoberá štúdiom vzájomných intermolekulárnych interakcií medzi atómami, molekulami a iónmi daných látok s odlišnými vlastnosťami.¹

Hlavným cieľom tejto výskumnej oblasti je navrhovať a vyvíjať funkčné systémy chemických zložiek, ktoré sú navzájom prepojené. Konečným výsledkom supramolekulárnej chémie sú tzv. supramolekulárne agregáty, ktorých schéma je zobrazené na *Obrázku 1*, vznikajúce procesom známym ako supramolekulárne usporiadanie. Týmto spôsobom vzniknú interakcie medzi molekulami reagujúcich látok a vytvorí sa komplexná molekula. Táto molekula obsahuje štruktúry všetkých pôvodných látok, medzi ktorými sa vytvorili nekovalentné interakcie ako sú vodíkové väzby, interakcie π - π , disperzné sily alebo hostiteľské komplexy.¹



Obrázok 1. Supramolekulárne agregáty²

1.1 Supramolekulárne usporiadanie

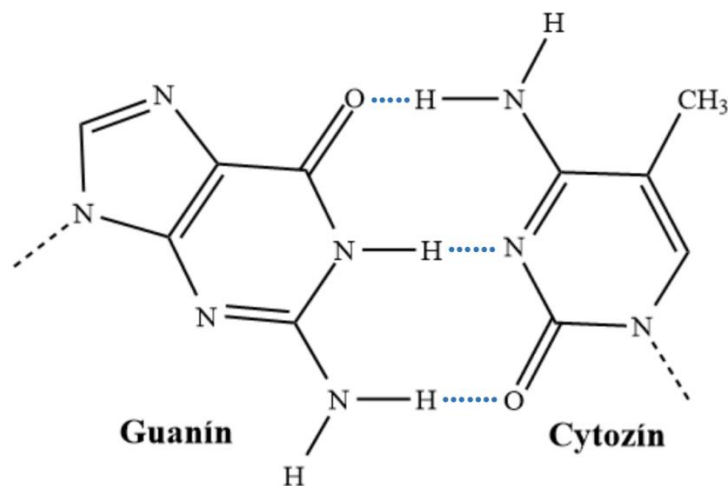
Je založené na spontánnom spojení molekúl za rovnovážnych podmienok, pri čom vzniká stabilný, presne definovaný systém, ktorý je spojený nekovalentnými väzbami (supramolekulárne agregáty). Jedná sa o jeden zo základných biologických procesov pre tvorbu zložitých štruktúr a tiež sa používa pri syntéze nebiologických systémov s rozsahom 1 až 10^2 nm.³ Vďaka vývoju technológií a tiež dopytu po precíznych analýzach v rámci medicíny, patrí taktiež k jedným z procesov bioanalýzy s presným molekulárnym dizajnom,

pri ktorom je potrebné monitorovať a prispôsobovať štruktúru a biologickú aktivitu daných komplexov. Takáto bioanalýza sa uskutočňuje prostredníctvom tzv. supramolekulárneho usporiadania DNA na mikro a nanorozhraniach.⁴

Supramolekulárne usporiadanie DNA na mikro/nanorozhraniach

V rámci polymérnych systémov sa dá ako makromolekula považovať aj deoxyribonukleová kyselina (DNA). Vďaka jej genetickému pôvodu a precíznymi miernymi procesmi pri génovej expresii, dokáže regulovať životné aktivity organizmu a programovať sekvencie látok, tvoriacich jej samotný genetický kód.⁴

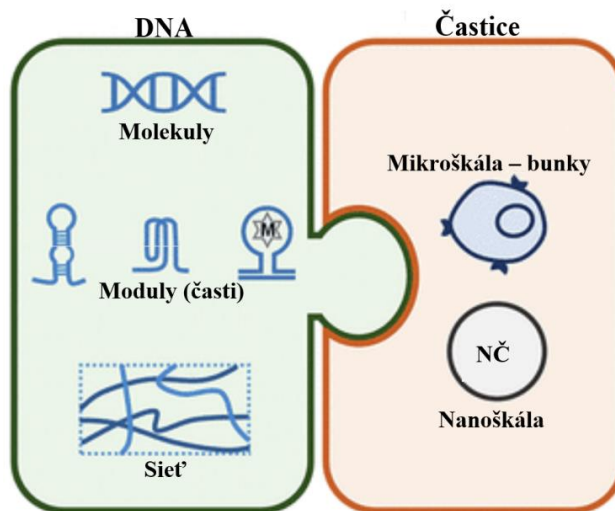
Každé vlákno DNA obsahuje striedavý kopolymér cukor-fosfát, na ktorom je pripojená glykozidickou väzbou jedna z báz, ako sú adenín (A), guanín (G), cytozín (C), tymín (T) a uracil (U). DNA je tvorená dvojšrúbovicou vlákien, ktorých komplementárne báze sú spojené vodíkovými mostíkmi, znázornených na *Obrázku 2*.⁵



Obrázok 2. Vodíkové mostíky medzi guanínom a cytozínom⁶

V dnešnej dobe sa v dôsledku vývoja technológií a poznatkov o fungovaní DNA sa dá považovať DNA nielen ako vhodný biomateriál na analýzu, ale aj v oblastiach bioseparácie, biosnímania a podobne. Samotná DNA ale nie vhodná na precízne výsledky vyššie uvedených metód. Preto sa na zlepšenie presnosti, napr. v rámci bioanalýzy používa supramolekulárne usporiadanie DNA na mikro, resp. nano, rozhraniach.⁴

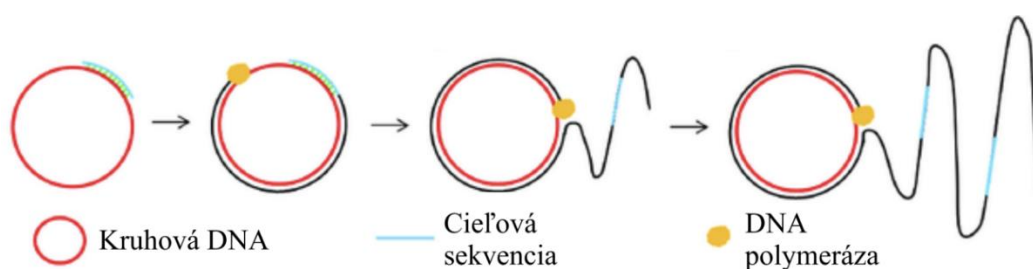
Touto metódou sa sústredia funkčné časti DNA, čím sa posilnia funkcie jej samotných molekúl. Niektoré molekuly ale môžu mať buď obmedzené alebo inak nefunkčné schopnosti expresie. Tento problém sa avšak dá minimalizovať, v niektorých prípadoch dokonca odstrániť. Po zavedení na mikro/nanorozhranie, dokáže DNA na týchto rozhraniach integrovať so zavedenými komponentmi, napr. na živých bunkách v mikromeradle, alebo na nanočasticiach (Obrázok 3).⁴



Obrázok 3. Supramolekulárne usporiadanie DNA na mikro/nanorozhranie pre bioanalýzu⁴

1.1.1 Supramolekulárne usporiadanie DNA na mikrorozhraní

Pri bioanalýze, kde sa za rozhranie považujú živé bunky, je pri prvom zahajujúcom kroku potrebné namnožiť jednotlivé vlákna DNA a zároveň zvýšiť ich aktivitu. Na tento úkon sa využíva napríklad proces amplifikácie rotujúceho kruhu (RCA), ktorý je založený na mechanizme replikácie rotujúcej kruhovej DNA, prebiehajúcej v bunkách baktérií a vírusov. Ide o jednosmernú amplifikáciu kruhovej DNA, ktorá dokáže generovať ultradlhé jednovláknové molekuly DNA podľa pôvodnej DNA (Obrázok 4).^{4, 7}



Obrázok 4. Schéma amplifikácie rotujúceho kruhu⁷

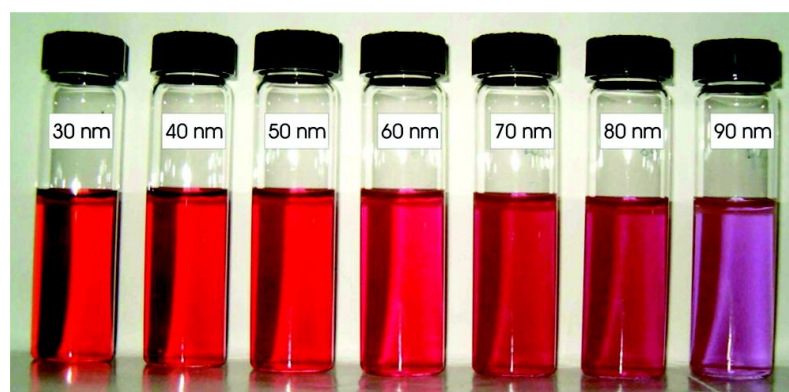
Táto pôvodná DNA je navrhnutá tak, aby jej sekvencie boli komplementárne so sekvenciami na bunkovom rozhraní, čím sa zabezpečí ich špecifické naviazanie a následne ich separáciu.^{4,7}

1.1.2 Supramolekulárne usporiadanie DNA na nanorozhraní

Pri ďalšom spôsobe supramolekulárneho usporiadania sa ako rozhranie považuje súbor nanočastíc. Cielené sekvencie DNA sú navrhnuté tak, aby dokázali splňať určité zobrazovacie alebo lekárske úkony, ako sú napríklad cieľené zavádzanie liečiv, kontrolovaná génová expresia, alebo zaujať funkciu markerov. Daná DNA je potom nanesená na rozhranie nanočastíc, čím sa zabezpečí úspešná aktivácia upravených sekvencií. Týmto sa umožní manipulácia a regulácia konkrétnych buniek, v iných prípadoch sa táto metóda používa na cieľené zobrazovanie nádorov.⁴

Zlaté nanočastice

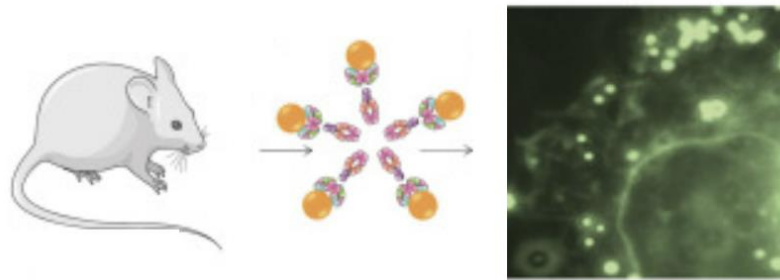
Ako rozhranie sa používajú rôzne druhy nanočastíc. Jedným z nich sú napríklad zlaté nanočastice (AuNP). Sú to malé zlaté častice s priemerom 1 až 100 nm, ktoré sa následne rozptýlia vo vode. Tento roztok sa tiež nazýva aj ako koloidné zlato, pričom priemer daných častíc v suspenzii ovplyvňuje farbu roztoku a tým ich optické vlastnosti (*Obrázok 5*).⁸



Obrázok 5. Suspenzie zlatých nanočastíc s rôznymi priermi⁹

Vyznačujú sa vynikajúcou katalytickou aktivitou, optickou charakteristikou a biokompatibilitou, čo im umožňuje zobrazovanie a liečbu tkanív alebo buniek, diagnostiku rôznych chorôb. Zároveň, pomocou ich schopnosti znižovať toxicitu, chránia organizmus

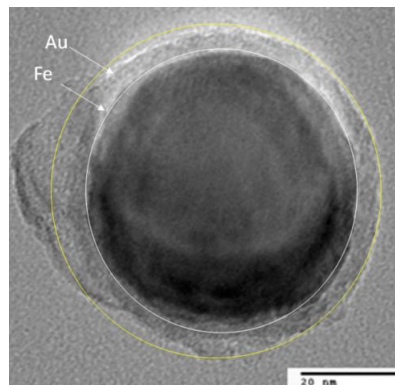
pred možnými vedľajšími účinkami liečiv a zobrazovacích činidiel. V kombinácii s inými diagnostickými a terapeutickými metódami – ultrazvuk, fototerálna terapia – sa zvyšuje ich potenciál na bunkovú detekciu a biozobrazovanie (*Obrázok 6*). Tiež sa zlepšujú ich liečebné a regeneračné vlastnosti, čo sa využíva pri terapii ťažko liečiteľných chorôb, ako je napríklad rakovina.⁸



Obrázok 6. Zlaté nanočastice pri zobrazovacom systéme¹⁰

Magnetické nanočastice

Ďalším typom rozhrania sa používajú magnetické častice (MNP). Sú to častice prírodných alebo syntetických materiálov s priemerom 5 až 100 nm, ktoré sa vyznačujú magnetickými vlastnosťami a ich manipulácia je sprostredkovaná prostredníctvom magnetických polí. Častice ako celok (*Obrázok 7*) pozostávajú všeobecne z dvoch častí. Jednou z nich sú kovové zložky, najčastejšie železo, nikel a kobalt, ktoré vykazujú magnetické vlastnosti. Druhá je chemická zložka, tzv. magnetozómy, ktoré zabezpečujú funkčnosť danej nanočastice. Typickými príkladmi sú napr. lipidy a bielkoviny, zabezpečujúce distribúciu liečiv, kontrolu tvaru a ďalšie funkcie, súvisiace s komunikáciou s organizmom.¹¹



Obrázok 7. HR-TEM zostava jadra a plášťa magnetickej nanočastice železa a zlata (Fe/Au)¹²

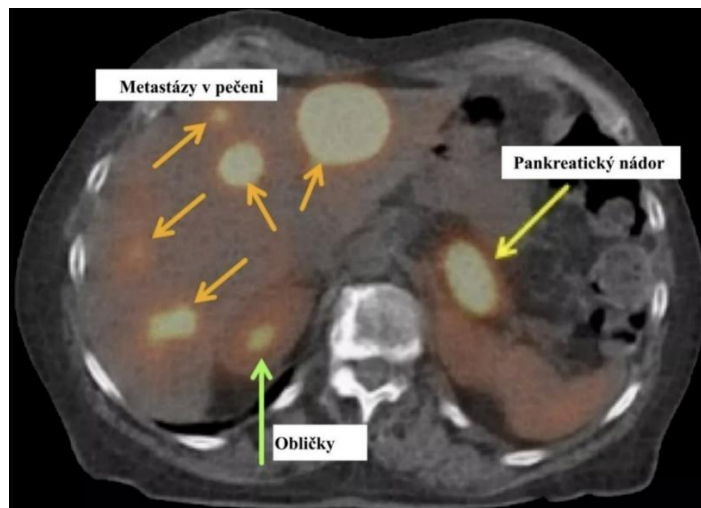
Magnetické nanočastice boli výsledkom dopytu po zosilňovačov signálu pri ultrasenzitívnom biosnímaní. Vďaka ich vlastnostiam, ako je biokompatibilita, elektrická vodivosť alebo uľahčenie pri procesoch syntézy, patria medzi výborne nanomateriály pri elektrochemickom biosnímaní.¹¹

Tiež sa využívajú v oblasti analytických aplikácií, kde slúžia ako magnetické nosiče pri separácii, alebo ako kontrastné látky pri zobrazovaní prostredníctvom magnetickej rezonancie. Ich biokompatibilita bola využitá tiež v terapeutických oblastiach. V tomto obore slúžia ako dodávatelia rôznych liečivých a bioaktívnych látok do organizmu, dokonca aj v liečbe rakoviny.¹³

Upkonvertujúce nanočastice

Tieto multifunkčné nanočastice, ktoré sa tiež skrátene označujú ako UCNP, majú ako základnú štruktúru lantanoidy. Vďaka tejto báze dokážu premieňať nízkoenergetické fotóny na vysokoenergetické. Medzi ich charakteristické vlastnosti patrí stabilita vyžarovania svetla, nízka autofluorescencia, vysoká citlivosť na detekciu a schopnosť vysokej hĺbky prieniku vo vzorkách.¹⁴

Podobne ako prechádzajúce príklady nanomateriálov, sú tieto nanomateriály vhodnými kandidátmi na biosnímanie a zobrazovanie v analytických oblastiach. Ich využitie sa avšak našlo aj v oblasti teranostiky, čo označuje spojenie pojmov terapeutika a diagnostika. Jedná sa o opis lekárskeho úkonu, kde sa používajú dva druhy rádioaktívneho lieku (UCNP) na liečbu skupín nádorov. Ako prvý sa dodáva liek na identifikáciu (diagnostiku) miesta výskytu nádorov (*Obrázok 8*) a následne sa dodá druhý liek, ktorý dodáva terapiu na liečbu hlavného nádoru a ostatných metastatických nádorov.^{14, 15}



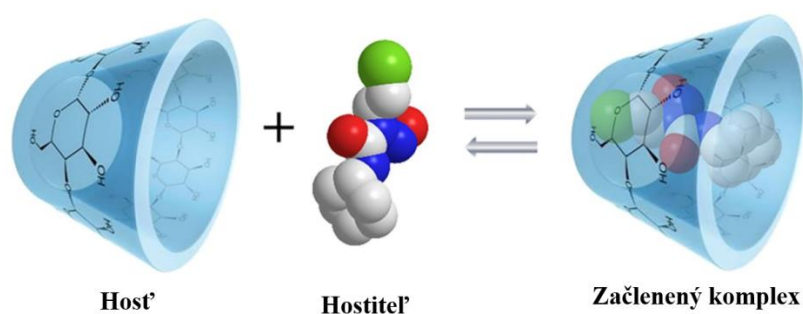
Obrázok 8. Teranostické zobrazenie hlavného nádoru a metastatických nádorov v tráviacom systéme¹⁵

1.2 Hostiteľské komplexy

Táto oblasť supramolekulárnej chémie, zaoberajúca sa makrocyclickými hostiteľskými komplexmi, patrí medzi novodobu rýchlo rozvíjajúcej sa oblasti výskumu. Prvý umelo vytvorený hostiteľský komplex bol vytvorený Pedersonom v roku 1967, kde sa ako host' využili kationy alkalických kovov a hostiteľská zložka bola definovaná ako umelo vytvorený Crown éter.³

1.2.1 Chemické vlastnosti a využitie

Hostiteľské komplexy sú výsledkom konkrétneho supramolekulárneho usporiadania, kde spolu reagujú dva druhy molekúl. Prvým aktérom tejto reakcie je makromolekula, označovaná ako hostiteľ. Vďaka jej cyklickej molekulárnej štruktúre dokáže naviazať molekulu ďalšej látky, tzv. host'a, vytvorením nekovalentných interakcií (elektrostatické a hydrofóbne interakcie, vodíkové mostíky, van der Waalsove sily) medzi danými látkami (Obrázok 9). Tieto väzby im zabezpečujú vysokú dynamickosť a ich ľahšiu manipuláciu pri vytváraní funkčných materiálov prostredníctvom reakcií na rôzne vonkajšie podnety. Ako tieto podnety sa definujú zmeny pH, žiarenie, ultrazvuk, roztoky solí, elektrické impulzy, enzýmy alebo zmena teploty.³



Obrázok 9. Vznik komplexu medzi hostiteľom (cyklodextrín) a hostiteľskou molekulou¹⁶

Cieľové hostiteľské komplexy sa využívajú v rôznych oblastiach. Z medicínskeho hľadiska sú špecializované ako molekuly, zabezpečujúce transport liečiv v organizme. Taktiež slúžia v analytickej oblasti chémie a nanomateriálového inžinierstva ako molekulárne senzory. Z chemického hľadiska sa tiež využívajú ako katalyzátory reakcií a aktéri biomimetickej chémie, čo je metóda, zaoberajúca sa napodobňovaním (mimikovania) prírodných zákonov a reakcií za účelom vytvorenia nových syntetických zlúčenín.³

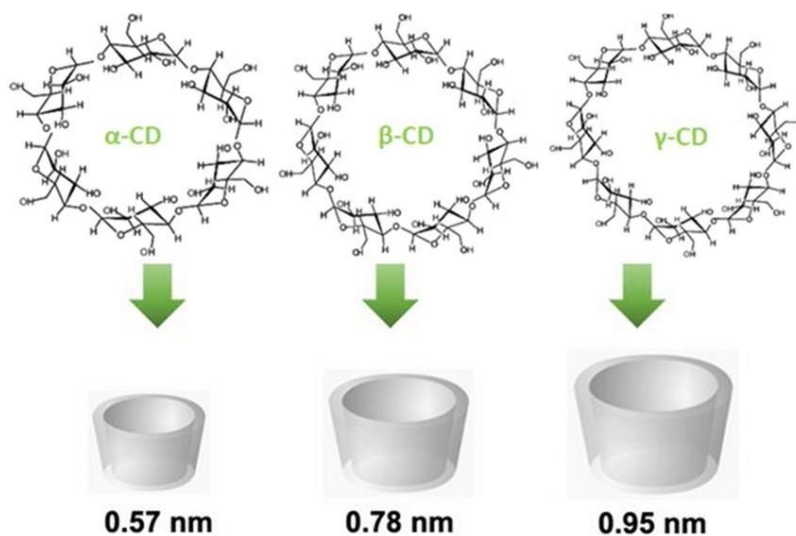
1.2.2 Typy hostiteľských komplexov

V supramolekulárnych hostiteľských komplexoch sa môžu hosťujúce molekuly úplne alebo čiastočne zapuzdriť do hostiteľských molekúl. Typ uloženia závisí od kompatibility veľkosti a tvaru hostiteľskej dutiny. Makrocyclické hostiteľské molekuly s menšou veľkosťou dutín zvyčajne podporujú tvorbu jednoduchých stechiometrických komplexov, zatiaľ čo molekuly s väčšími veľkosťami dutín môžu často viesť k tvorbe vyšších stechiometrických komplexov.³

Existuje aj možnosť vzniku hostiteľského komplexu s amfifilným charakterom, čo môže viesť k vytvoreniu funkčných zložitých nanozostáv, a to vo forme pseudorotaxanov, rotaxanov, supramolekulárnych polymérov, micel, vezikul pod. Rôzne triedy hostiteľov zahŕňajú cyklodextríny, cucurbit[n]-urily, calix[n]arény, pilarény, korunové étery a mnoho ďalších. Tieto makrocyclické hostiteľské molekuly majú primerane tuhé hydrofóbne dutiny s rôznymi rozmermi a molekulárne rozpoznávacíe charakteristiky.³

2 CYKLODEXTRÍNY A ICH VYUŽITIE AKO BIOMATERIÁLY

Cyklodextríny (CD) patria medzi prírodné molekuly, presnejšie oligosacharidy, ktoré boli prvýkrát objavené v roku 1891 Antonínom Villiersom. Ich chemické základy položil Franz Schardinger v rokoch od 1903 do 1911, kedy boli identifikované α -cyklodextríny (α -CD) a β -cyklodextríny (β -CD). O niekoľko rokov neskôr, konkrétne v tridsiatich rokoch dvadsiateho storočia, boli objavené Karlom Freudenbergom γ -cyklodextríny (γ -CD) a taktiež padol návrh, že by mohli existovať aj väčšie cyklodextríny.¹⁷



Obrázok 10. Chemická štruktúra α -CD, β -CD a γ -CD s priemerom vnútornej dutiny¹⁸

Vďaka ich kruhovej štruktúre (Obrázok 10) dokážu do seba naviazať molekuly ďalších látok, čím vytvoria hosťovské komplexy. Táto vlastnosť im umožnila uplatnenie v mnohých priemyselných oblastiach, ako je napr. agropotravinárstvo, farmácia, medicína a kozmetika, kde sa využívajú ich schopnosti modifikácie fyzikálno-chemických vlastností (stabilita, rozpustnosť, biologická dostupnosť, fyzikálny stav a pod.), príprava konjugátov a polymérov.¹⁹

Z materiálového hľadiska sú cyklodextríny zahrnuté do biomateriálov, kde, z farmaceutického hľadiska, zlepšujú ich vlastnosť dodávania liečiv. Najbežnejší variant týchto nosičov sú predovšetkým hydrogély na báze cyklodextrínov, ktoré boli vyvinuté na prekonanie značných všeobecných obmedzení hydrogélů, ako je napr. zmenšenie záťaž, kontrolovanie uvoľňovania liečiv (najmä hydrofóbnych molekúl) a zlepšenie napučiavacej kapacity daného hydrogélů. Ich hydrogélůvé siete taktiež dokážu chrániť inklúzy komplex,

prostredníctvom zabránenia rýchleho rozpustenia komplexu pri kontakte s fyziologickým prostredím.²⁰

Molekulárna štruktúra CD, podobajúc sa kužeľu, umožňuje vznik rozdielov polarity na jednotlivých častiach CD, pričom hydrofilná časť sa nachádza na vonkajšom povrchu a hydrofóbna časť zase vo vnútornej dutine. Táto skutočnosť im umožňuje interakciu s molekulami liečiv vo forme nekovalentného inkluzívneho komplexu.²¹

Ako bolo spomínané, cyklodextríny našli značné využitie v oblasti medicínskej chémie a farmácie ako solubilizačné činidlá, fotostabilizátory liekov, citlivých na svetlo a taktiež umožňujú postupné uvoľňovanie liečiv. Taktiež deriváty cyklodextrínov majú účinky na rozpustnosť a rýchlosť rozpúšťania, chemickú stabilitu a adsorpciu liečiv. Vďaka týmto vlastnostiam sa stali súčasťou nielen orálne podávaných liekov, ale taktiež pri lokálnych podávaníach liečiv vo forme hydrogélou.¹⁹

2.1 Orálne podávanie liečiv s cyklodextrínom

Orálne podávanie liečiv patrí medzi najpopulárnejšie dodávanie liečiv pre formulárov a farmaceutické firmy. To avšak neznamená, že tento spôsob dopravy je bez určitých obmedzení, ako je napr. absorpcia a biologická dostupnosť v gastrointestinálnom trakte. Technologický progres tieto obmedzenia značne zvýšil prostredníctvom vývoju proteínových a peptidových liečiv, vyznačujúce sa rozsiahlosťou molekulárnej štruktúry.¹⁹

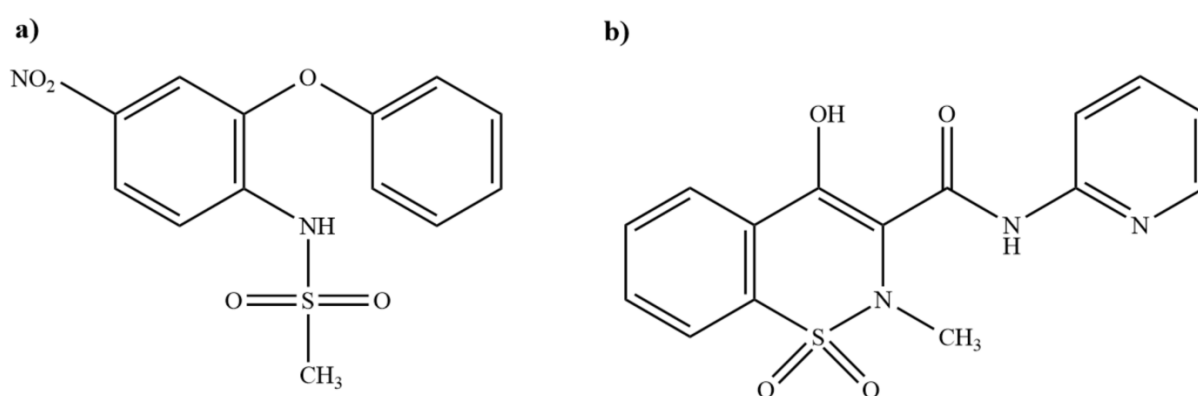
Princípom orálneho podávania je, že podávané liečivo vo formulácii sa uvoľní za vzniku roztoku, ktorý následne prechádza cez okolitú bunecnú membránu gastrointestinálneho traktu. Pokiaľ ale štruktúra a charakter daného liečiva zamedzuje alebo zabraňuje vzniku roztoku, resp. obmedzuje jeho priepustnosť cez membránu, nedokáže sa liečiaci látka adsorbovať do systémového obehu. Na vyriešenie tohto problému sa začali používať cyklodextríny, ktoré vďaka svojej chemickej štruktúre dokážu alternovať molekulárne rozloženie liečiv a tým zlepšovať ich fyzikálno-chemické vlastnosti.¹⁹

2.1.1 Cyklodextríny ako pomocné látky v liečivách

Schopnosti cyklodextrínou umožňujú zvyšovanie biologickej dostupnosti vo vode nerozpustných alebo inak obmedzených liečiv, prostredníctvom zlepšovania rozpustnosti

a permeability daného liečiva pri jeho dodávaní. Vďaka ich hydrofilnej časti pôsobia ako nosiče liečiv s nevyhovujúcimi molekulárnymi charakteristikami pre tvorbu komplexov alebo ako zosilňovače rozpúšťania vo forme tabliet pri formuláciách, obsahujúcich vysokú dávku liečiva a sú nevhodné na vytváranie inkluzívnych komplexov.¹⁹

Ich komerčné využitie vo farmaceutických formuláciách sa začalo v posledných rokoch s liekmi piroxikam, využívajúci sa pri liečbe zápalov a bolestí svalov (Obrázok 11) a nimesulid, používaný pri terapii reumatologických chorôb a liečbe bežných akútnych bolestí (Obrázok 11).¹⁹



Obrázok 11. Štruktúrny vzorec a) nimesulidu a b) piroxikamu^{22, 23}

Následne sa začali uskutočňovať rôzne štúdie na zlepšenie rozpustnosti a rýchlosti rozpúšťania norfloxacinu (antibiotikum pri liečbe infekcii vylučovacieho systému) s prítomnosťou solubilizačných činidiel. Ako činidlá sa využíva kyselina askorbová a citrónová, ktoré boli naviazané na komplex α -CD, β -CD a γ -CD. Konkrétne β -CD sa používa najčastejšie, pretože zo všetkých prírodných cyklodextrínov má vhodnú veľkosť dutiny a najmenšiu toxicitu. Týmto spôsobom nielenže dochádza k zmene rozpustnosti daného liečiva, ale aj ku zmene napr. stability biologickej dostupnosti, stability proti hydrolýze, oxidácii a ultrafialovému žiareniu, degradácii. Takto upravené liečivá sa následne môžu taktiež využívať v chemoterapiách, čím sa vytvára značná variabilita liečby v tejto oblasti.^{19, 24, 25, 26}

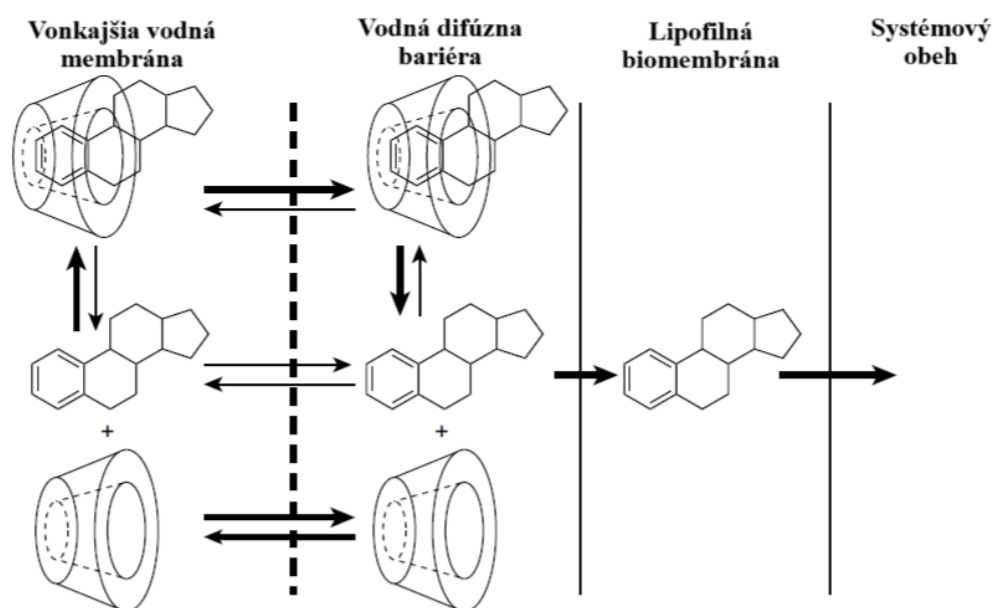
Keďže ale cyklodextrín neprichádza do kontaktu s čistými liečivami, vznikajú taktiež interakcie medzi CD a inými formulačnými prísadami, obsiahnuté v liečive. Tieto možné interakcie musia byť vopred definované, pretože vo výsledku môžu negatívne ovplyvňovať výkon nielen CD, ale aj liečivej zložky, čo by mohlo mať fatálny výsledok.¹⁹

2.1.2 Cyklodextríny pri permeabilite liečiv cez biologické membrány

V priebehu napr. orálneho dodávania liečiv nepatrí medzi dôležité vlastnosti formulácie nielen ich rozpustnosť a stabilita, ale aj rýchlosť uvoľnenia do okolitého prostredia. Hydrofilné cyklodextríny majú schopnosť zvýšiť rýchlosť uvoľňovania liečiva, čo sa môže použiť na zvýšenie absorpcie liečiva cez biologické membrány. Počas tohto procesu cyklodextrín slúži taktiež ako silný nosič liečiva vo formuláciách s okamžitým uvoľňovaním. To ich avšak neobmedzuje pri navrhovaní liekových formulácií s riadeným uvoľňovaním, kde sa využívajú najmä hydrofóbne a ionizovateľné cyklodextríny.¹⁹

Princíp fungovania pôsobenia cyklodextrínov ako zosilňovačov permeability ešte nebol presne definovaný. Prebehla avšak štúdia, zaoberajúca sa návrhnutiu niekoľkých možných mechanizmov, ktoré by mohli priblížiť fungovanie tejto metódy. Doposiaľ bolo preukázané potenciálne použitie cyklodextrínov a ich metylových derivátov ako zosilňovačov penetrácie cez sliznicu novej triedy pri terapeutických liečivách.¹⁹

Samotné cyklodextríny avšak neprenikajú biologickými membránami ľahko. Celkovým dôvodom je ich chemická štruktúra, obsahujúca značné množstvo donorov a akceptorov vodíka, a taktiež ich molárna hmotnosť, ktorá je vyššia ako $970 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Avšak malé množstvá hydrofilných cyklodextrínov a ich komplexy s liečivami, ktorých voľná forma je v rovnováhe s cyklodextrínmi, preukázali schopnosť preniknúť cez lipofilné membrány. Taktiež vo vodných roztokoch cyklodextrínov nasýtených liečivom sa zvýšil tok liečiva cez biomembránu, ktorý bol zároveň priamo úmerný pričom so zvyšujúcou sa koncentráciou cyklodextrínov. Avšak z pozorovaní sa zistila prítomnosť vodnej difúznej bariéry, vďaka ktorej sa pri konštantnej koncentrácii liečiva pod úrovňou nasýtenia tok znižoval so zvyšujúcou sa koncentráciou cyklodextrínov (*Obrázok 12*).¹⁹



Obrázok 12. Permeácia liečiva cez biomembránu z vodného prostredia, obsahujúceho komplex cyklodextrínu s liečivom¹⁹

Túto štruktúrnú bariéru tvorí vodná vrstva na povrchu lipofilnej membrány vo vodnom prostredí. V tomto prípade pôsobia hydrofilné cyklodextríny ako nosiče liečiv, ktoré udržiavajú hydrofóbne molekuly liečiva v roztoku (difúzna vrstva) a následne ich dodávajú na povrch lipofilnej membrány. Tam molekuly liečiva opúšťajú dutinu cyklodextrínov vo vopred definovanej rýchlosti ich permeácie.¹⁹

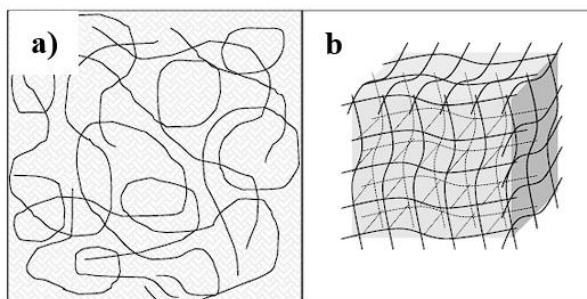
Vo všeobecnosti avšak cyklodextríny nezvyšujú permeabilitu hydrofilných vo vode rozpustných liečiv cez lipofilné biomebrány. Mnohé štúdie dokázali, že priveľký nadbytok cyklodextrínov môže mať opačný účinok, a to znižovať priepustnosť liečiv cez biomembrány. Taktiež treba brať do úvahy aj fyzikálno-chemické vlastnosti používaných liečiv (rozpustnosť vo vode), zloženie danej liekovej formulácie a samotné fyziologické zloženie biomembrány (prítomnosť vodnej difúznej vrstvy).¹⁹

2.2 Hydrogély na báze cyklodextrínov

Termín „gél“ bol prvýkrát zavedený koncom devätnásteho storočia pri snahe klasifikovať polotuhé látky podľa fyzikálnych vlastností. Štruktúra gélu sa rozdeľuje na dve hlavné časti, a to na malú frakciu pevných látok (najčastejšie zapletených polymérov), dispergovaných

vo veľkom objeme kvapaliny (disperzné prostredie). V tomto prostredí polyméry tvoria trojrozmernú štruktúru, pričom kvapalina zabraňuje zrúteniu siete do kompaktnej hmoty a sieť zase odtekaniu kvapaliny.¹⁹

Fyzikálno-chemické vlastnosti gélov sa odvíjajú od vzniknutých väzieb medzi polymérmí a reťazcami, napr. sily interakcii, stupňa zosieťovania, dĺžkou polymérnych reťazcov a pod. Podľa typu zosieťovania sa dajú rozlíšiť na fyzikálne, kde dochádza k jednoduchým, ľahko roztierateľným, spleteniam, a chemické zosieťovanie, kedy sa vytvoria silné väzby (kovalentné, elektrostatické) a vznikne vysokoelastická makroskopická platforma. Zosieťované gély napučievajú vo vode bez roztoku a taktiež si zachovávajú jednotlivé body zosieťovania (Obrázok 13).¹⁹



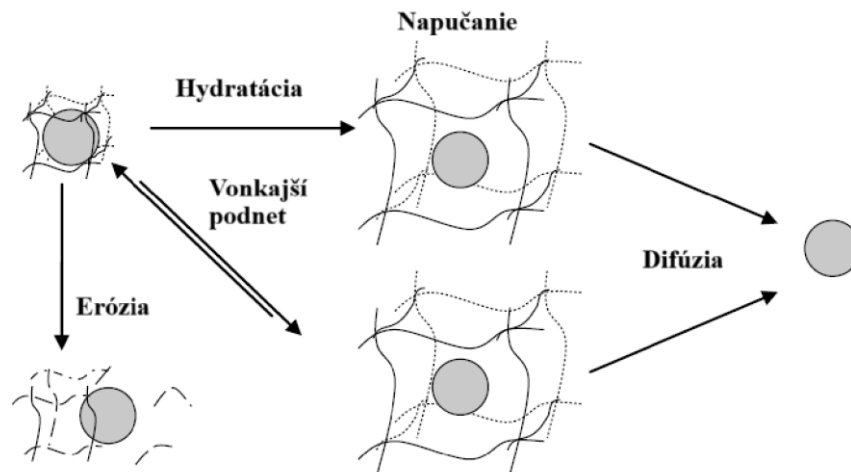
Obrázok 13. Štruktúra a) fyzikálneho a b) chemického zosieťovania¹⁹

Pokiaľ sa v gélu nachádza aj vodná fáza, označuje sa ako hydrogél. Hydrogély sa považujú ako zaujímavé potravinové zložky, vodné superabsorbenty, chemické paste, scaffoldy, činidlá schopné imobilizovať enzýmy a pod. Vo farmaceutickom priemysle sa najmä využívajú ako kontaktné šošovky a nosiče liečiv. Vďaka vysokému obsahu vody a ich konzistencii (mäkké, vysokoelastické) najviac z biomateriálov pripomínajú živé tkanivá. Dokážu byť vyrobené tak, aby odolávali fyziologickému stresu, ktoré môže byť spôsobené ohýbaním kože a žmurkaním, aby prijali tvar oblasti aplikácie bez poškodenia a poskytovali oporu okolitým tkanivám.¹⁹

2.2.1 Farmaceutické a biomedicínske aplikácie

Oproti bežným dávkovaným formám, hydrogély ponúkajú v tejto oblasti značné výhody. Vďaka ich všestrannosti sa dokážu nosiče liečiv na báze hydrogélů prispôbiť prakticky všetkým spôsobom podávania. Taktiež umožňujú presné uvoľňovanie liečiv, ľahšiu

nastaviteľnosť kinetiky, mechanizmu uvoľňovania liečiva a permeabilitu polymérnej siete. Dokážu pôsobiť ako zásobníky liečiv, ktoré sa uvoľňujú difúziou, alebo ako spúšťače zariadenia na uvoľňovanie liečiva. Fyzikálne zosieťované hydrogély riadia uvoľnenie liečiv prostredníctvom účinku viskozity na difúziu liečiva, zatiaľ čo chemicky zosieťované môžu kontrolovať dodávanie prostredníctvom zmien veľkosti ôk (napučovanie, erózia) alebo sily väzby medzi liečivom (Obrázok 14).¹⁹



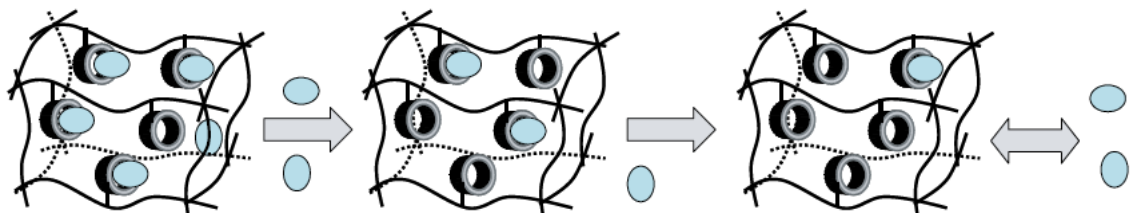
Obrázok 14. Mechanizmy potenciálne zapojené do procesu uvoľňovania liečiva z formulácie na báze hydrogélu¹⁹

V posledných rokoch prebieha štúdia cyklodextrínov, schopných vytvárať komplexy s hydrofóbnymi molekulami, v súvislosti prekonania obmedzenia naviazania a následného uvoľnenia prostredníctvom bežných hydrogélv. Tieto cyklodextríny umožňujú chemické prepojenie k sieti a zároveň si zachovať svoj hosťiteľský charakter pre molekuly liečiv. Taktiež dokážu interagovať so zložkami fyzikálne zosieťovaných hydrogélv a tým napomáhať pri kontrole procesu gélovania, viskoelastických vlastností a výkonnosť pre farmaceutická a biomedicínske aplikácie.¹⁹

2.2.2 Výhody začlenenia cyklodextrínov

Pokiaľ sú komplexy cyklodextrínu s liečivom zriedené vo vodnom roztoku, dochádza prakticky k okamžitej dekomplexácii (až na pár výnimiek zo špeciálne navrhovaných derivátov cyklodextrínov), vďaka čomu vo všeobecnosti roztoky tohto komplexu nevedú k trvalému uvoľňovaniu liečiva.¹⁹

Po kovalentnom naviazaní cyklodextrínu k chemicky zosieťovaným hydrogélom dokážu cyklodextríny prejavíť svoju schopnosť tvorenia komplexov a zároveň zabrániť fenoménu riadenia, nastávajúci pri podávaní roztokov a fyzikálnych gélov. Hydrogél po kontaktne s fyziologickými tekutinami napučí, objem absorbovanej vody je avšak obmedzený polymérnou sieťou, čo zapríčiňuje, že sa polymérne reťazce nerozpúšťajú ani nevzdľajú. Týmto procesom sa vytvorí mikroprostredie bohaté na dutiny, medzi ktorými vznikne interakcia s hosťujúcimi molekulami liečiva a ich následná afinita umožňuje cyklodextrínom riadiť dodávanie pomocou ich schopnosti dekomplexácie. Tieto dekomplexované molekuly liečiva z jednej dutiny sprístupňujú vytvorenie komplexu so susednou prázdnu dutinou, čím sa zabezpečí ich „únik“ z dutín cyklodextrínu, kým sa liečivo nedostane na povrch (Obrázok 15). Rýchlosť uvoľňovania závisí na afinita molekuly liečiva k dutine cyklodextrínu, pričom pri jej zvyšovaní sa zároveň bude znižovať rýchlosť uvoľnenia z dutiny.¹⁹



Obrázok 15. Uvoľňovanie liečiva z chemicky zosieťovanej siete s cyklodextrínom¹⁹

Hydrogély s naviazaným cyklodextrínom je možné získať napr. jeho priamym zosieťovaním do hydrogélu, kopolymeráciou cyklodextrínu s vinylovými alebo akrylovými komonomérmi alebo prípravou siete a následne ukotvenie cyklodextrínu do štruktúry.¹⁹

II. PRAKTICKÁ ČASŤ

3 PRÍSTROJE A METÓDY

Chemikálie a rozpúšťadlá, použité pre syntézy, boli získané z komerčných zdrojov. Na prácu boli použité bez ďalších úprav, ak nie je uvedené inak.

Teploty topenia boli namerané na Koflerovom bloku a nie sú korigované.

Na sledovanie priebehu reakcií a čistoty produktov bol používaný plynový chromatograf s kvadrupólovým hmotnostným detektorom (GC-MS) Shimadzu QP2010, kolóna EQUITY 1 (30 m × 0,32 mm × 0,1 mm). Teplotný program: 100 °C/7 min; 25 °C/min; 250 °C/17 min; 250 °C/70 min. Ako nosný plyn bolo použité He pri konštantnej lineárnej rýchlosti 52,4 cm/s; iónový zdroj 200 °C, 70 eV.

Chromatografia na tenkej vrstve (TLC) boli vykonávané na vrstvách Alugram ®Sil G/UV254 od firmy Merckerey–Nagel.

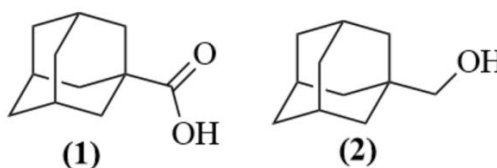
NMR spektra boli merané na prístroji JEOL ECZ400R/S3 pri frekvencii 399,8 MHz pre ^1H a 100,6 MHz pre ^{13}C . Ako referencie boli použité signály reziduálnych rozpúšťadiel pre ^1H : $\delta (\text{CHCl}_3) = 7,27 \text{ ppm}$; $\delta (\text{D}_2\text{O}) = 4,75 \text{ ppm}$; $\delta (d_6\text{-DMSO}) = 2,50 \text{ ppm}$ a rozpúšťadiel pre ^{13}C : $\delta (\text{CHCl}_3) = 77,2 \text{ ppm}$; $\delta (d_6\text{-DMSO}) = 39,5 \text{ ppm}$. Multiplicita signálu je označená „s“ pre singlet, „d“ pre dublet a „m“ pre multiplet.

4 SYNTÉZA LÁTOK

Sušenie dietyléteru

Ako prvé bolo potrebné pripraviť suchý dietyléter (Et_2O) pomocou metódy destilácie. Pred destiláciou bol do banky, obsahujúcej Et_2O a sodík (viazanie vlhkosti), pridaný nový vysušený sodík (3 guľičky). Banka bola vložená pod spätný chladič so zbernou nádobou a za inertnej atmosféry, zabezpečenej argónom (Ar), bol Et_2O refluxovaný. Po 30-tich minútach bol uzavretý ventil na zbernej nádobe a zozbieral sa suchý Et_2O , ktorý bol následne prenesený do vopred pripravenej banky s molekulovým sitom.

4.1 Syntéza 1-adamantylmetanolu z adamantankarboxylovej kyseliny



Obrázok 16. Štruktúrny vzorec adamantankarboxylovej kyseliny (1) a 1-adamantylmetanolu (2)

Suchý Et_2O (50 cm^3) bol prevedený do trojhrdlej varnej banky, vlozenej do ľadového kúpeľa (zmes ľadu/vody/ NaCl). Následne bolo vložené mechanické miešadlo a zaviedla sa inertná atmosféra (Ar) pod chladičom. Po vychladení bol pridávaný LiAlH_4 (3,00g, 79,00 mmol) po dobu 2 hodín a po premiešaní bola pridaná adamantankarboxylová kyselina (5,00 g, 27,74 mmol). Zmes bola oteplená na laboratórnu teplotu po dobu 30-tich minút a následne refluxovaná po dobu 2 hodín za inertnej atmosféry (Ar) v olejovom kúpeli pri miernom vare. Po refluxovaní bola reakčná zmes odstáta po dobu 16 hodín.

Po tejto dobe bola odobratá vzorka na GC-MS pre kontrolu úplného zreagovania východzej látky. Následne bola do reakčnej zmesi za neustáleho miešania a chladenia v kúpeli (zmes voda/ľad) pridaná spočiatku po kvapkách voda ($3,75 \text{ cm}^3$), 15% roztok NaOH ($3,75 \text{ cm}^3$) a znova voda ($11,50 \text{ cm}^3$), pričom sa postupne zvyšovala rýchlosť pridávaného množstva uvedených kvapalín. Vzniknutá bezfarebná tuhá zrazenina bola filtrovaná na frite za

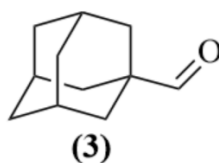
odsávania a premytá Et₂O (50 cm³). Následne bol filtrát premytý s 1,16 mol·dm³ vodným roztokom K₂CO₃ (4 × 20 cm³), čím bola oddelená spodná (vodná) fáza. Organická (Et₂O) fáza bola cez noc sušená nad Na₂SO₄ a ďalší deň odparená na vákuovej rotačnej odparke. Hmotnosť získanej čistej **zlúčeniny (2)** bola 3,96 g, čo predstavuje 86% výťažok. Bod topenia sa pohyboval v rozmedzí 115 – 118 °C.

GC-EI-MS (t_R = 6,840 min): 41(12), 55(6), 67(10), 79(28), 93(23), 107(13), 135(100), 136(11), 166(M⁺,3) m/z(%).

Príprava dichlórmétánu

Pred ďalším postupom bolo potrebné pripraviť suchý dichlórmétán (CH₂Cl₂). Toto rozpúšťadlo bolo destilované spolu s P₂O₅ a použil sa rovnaký postup ako v bode 4.1 *Príprava dietyléteru*.

4.2 Syntéza adamantan-1-karbaldehydu – Swernová oxidácia



Obrázok 17. Štruktúrny vzorec adamantan-1-karbaldehydu (3)

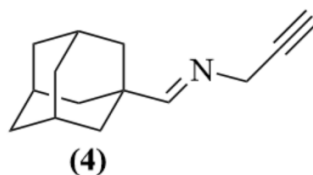
Ako prvé prebehla evakuácia reakčnej banky. Banka bola žianá teplovzdušnou pištoľou na 300 °C pod vákuom po dobu 45 minút. Po vychladnutí na laboratórnu teplotu sa na banku zaviedlo septum a banka sa vložila do Dewarovej nádoby s acetónom. Varná banka sa napustila argónom a následne bol prostredníctvom injekčnej striekačky cez septum pridaný CH₂Cl₂ (5,00 cm³) a DMSO (0,70 cm³), pričom banka bola po celú dobu reakcie chladená kvapalným N₂ na -78 °C. Po vychladení bol po kvapkách striekačkou pridávaný oxalyl chlorid (0,90 cm³) a miešaný po dobu 15 minút za inertnej atmosféry (Ar). Počas miešania bol pripravený 10% roztok **1-adamantylmetanolu** (0,50 g, 3,00 mmol),

rozpušteného v predestilovanom CH_2Cl_2 ($5,00 \text{ cm}^3$) a bol striekačkou po kvapkách pridávaný do reakčnej zmesi a následne miešaný 1 hodinu.

Po uplynutí doby bola striekačkou po kvapkách pridávaná báza *N*-etyldiisopropylamín ($3,80 \text{ cm}^3$, $21,82 \text{ mmol}$) a miešaná 30 minút. Zmes bola oteplená na laboratórnu teplotu a monitorovaná na GC-MS. Následne bola extrahovaná v deličke s $2 \times \text{NaHCO}_3$ a $4 \times \text{H}_2\text{O}$, vypustila sa spodná (vodná) fáza a organická časť bola sušená nad Na_2SO_4 . Na ďalší deň bola zmes odparená na vákuovej rotačnej odparke, čím bola získaná **zlúčenina (3)** v podobe oranžového oleja.

GC-EI-MS ($t_R = 11,102 \text{ min}$): 41(24), 53(10), 55(10), 67(15), 77(17), 79(41), 81(10), 91(13), 93(32), 107(15), 135(100), 136(11), 164(M^+ , 5) m/z (%).

4.3 Syntéza *N*-(adamatan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amínu

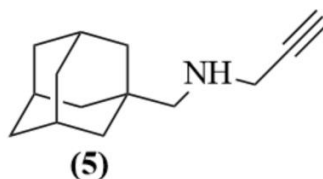


Obrázok 18. Štruktúrny vzorec *N*-(adamatan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amínu (4)

Varná banka so **zlúčeninou (3)** bola vložená na magnetické miešadlo a zaviedla sa inertná atmosféra (Ar). Následne bol postupne pridávaný MgSO_4 ($1,18 \text{ g}$, $2,96 \text{ mmol}$), CH_2Cl_2 ($19,80 \text{ cm}^3$, $2,96 \text{ mmol}$) a *N*-etyldiisopropylamín v nadbytku ($0,50 \text{ cm}^3$, $7,41 \text{ mmol}$). Po odpojení Ar bola zmes miešaná 45 hodín, pričom bola monitorovaná na NMR. Po 45 hodinách bolo prostredníctvom NMR potvrdené doreagovania východzej látky, čím sa preukázala prítomnosť **zlúčeniny (4)**. Následne bola zmes odparená na vákuovej rotačnej odparke, čím bola izolovaná **zlúčenina (4)** v podobe oranžovo-hnedého oleja.

^1H NMR ($399,8 \text{ MHz}$, CDCl_3): $\delta = 1,700$ (m, 2H), $2,021$ (s, 2H), $2,218$ (s, 2H), $2,407$ (m, 1H), $3,718$ (m, 2H), $7,638$ (s, 1H) ppm.

4.4 Syntéza *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu



Obrázok 19. Štruktúrny vzorec *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (5)

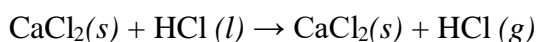
Do banky so **zlúčeninou (4)** bol za inertnej atmosféry (Ar) pridaný metanol (20 cm³) a následne bola banka vložená do kúpeľa so zmesou ľad/voda/NaCl. Po úplnom rozpustení **zlúčeniny (4)** bol za stáleho miešania do banky postupne pridávaný NaBH₄ (0,22 g, 5,82 mmol) a zmes sa miešala 1 hodinu. Po skončení miešania bola odobraná vzorka na NMR, kde sa potvrdila prítomnosť **zlúčeniny (5)**. Následne bol zo zmesi z časti odparený metanol na vákuovej rotačnej odparke, kedy sa zmes zahustila na cca 5 cm³. Do zahustenej zmesi bol pridaný Et₂O (10 cm³), po premiešaní bola zmes preliata do deličky. Ako prvé bola zmes premytá Et₂O (30 cm³) a NaOH s koncentráciou 2 mol·dm³ (20 cm³). Po odpustení spodnej (vodnej) fáze bola organická časť znova premytá Et₂O (30 cm³) a nasýteným roztokom NaCl (20 cm³). Po oddelení vodnej fáze bola organická časť sušená nad Na₂SO₄ po dobu 18 hodín. Po vysušení bola zmes odparená na vákuovej rotačnej odparke a vzala sa vzorka na NMR, ktoré dokázalo prítomnosť **zlúčeniny (5)** so značnými nečistotami.

¹H NMR (399,8 MHz, CDCl₃): δ = 1,214 (m, 1H), 1,697 (m, 2H), 1,960 (s, 2H), 2,193 (m, 1H), 2,320 (d, 2H), 3,476 (m, 2H) ppm.

Príprava dietyléteru nasýteného chlorovodíkom

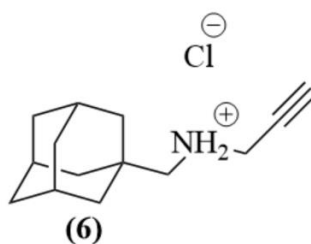
Pred ďalším postupom bolo potrebné pripraviť suchý Et₂O, kedy bol použitý rovnaký postup ako v bode 4.1 *Príprava dietyléteru*.

Po získaní suchého Et₂O bola časť preliata do banky v kúpeli (ľad/voda) a zaviedlo sa septum. Hadičkou bol cez septum následne dodaný plynný chlorovodík (HCl), ktorý bol generovaný reakciou chloridu vápenatého s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou:



Vygenerovaný plynný HCl bol následne prebublaný v koncentrovanej H₂SO₄.

4.5 Syntéza hydrochloridu *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu



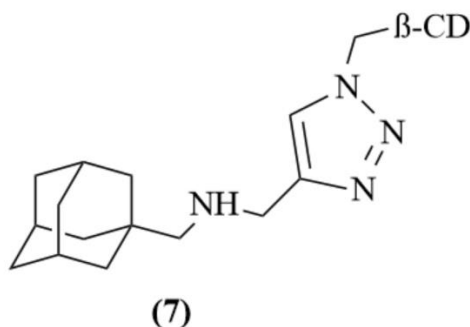
Obrázok 20. Štruktúrny vzorec hydrochloridu *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6)

Do oranžového oleja **zlúčeniny (5)** bol pridaný suchý Et₂O (10 cm³), zmes bola preliata do Erlenmayerovej banky a za neustáleho miešania sa po kvapkách postupne pridával Et₂O nasýtený plynným HCl (2 cm³). Vzniknutá zrazenina bola následne odfiltrovaná na frite a premytá 10 × Et₂O (po 2 cm³). Konečný produkt bol vysušený na vákuovej odparke, po odparení bola odobraná vzorka na NMR, kde sa potvrdila prítomnosť čistej **zlúčeniny (6)** s hmotnosťou 0,2945 g, čo predstavuje 59 % výťažok.

¹H NMR (399,8 MHz, *d*₆-DMSO): δ = 1,629 (m, 2H), 1,932 (s, 2H), 2,299 (s, 1H), 2,655 (m, 2H), 3,661–3,816 (d, 2H), 9,023 (s, 2H) ppm.

5 CLICK REAKCIA

5.1 Vznik β -cyklodextrínu modifikovaného *N*-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1-adamantan-1-yl)metanamínom



Obrázok 21. Štruktúrny vzorec zlúčeniny (7)

V banke navážený $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0,17 g, 1,04 mmol) bol rozpustený v H_2O (30 cm^3) na magnetickom miešadle. Po rozpustení bola do banky pridaná **zlúčenina (6)** (0,15 g, 0,61 mmol) a askorbát sodný (0,13 g, 0,67 mmol). Následne bol navážený mono-6-azido-6-deoxy- β -cyklodextrín (0,09 g, 0,08 mmol), získaný zo zásob Ústavu chémie FT, rozpustený v H_2O (17 cm^3) a po 30-tich minútach miešania pridaný do reakčnej zmesi. Celkovo bol tento postup zopakovaný 2-krát, pričom boli zmenené iba doby priebehu reakcie v jednotlivých postupoch. Zmes bola miešaná určitú dobu (**a. 10 minút; b. 8 týždňov**), vyliata na Petriho misku, predmrazená v mrazničke na $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ a následne lyofilizovaná. Po lyofilizovaní bola zmes zmonitorovaná na NMR a následne bola lyofilizovaná zmes čistená od výchozích látok rôznymi postupmi.

a. 10 minút

Štvrtina lyofilizovanej reakčnej zmesi so **zlúčeninou (7)** bola z časti rozpustená v CH_2Cl_2 (10 cm^3) a prevedená do centrifugačnej skúmavky. Zmes bola $2 \times$ centrifugovaná pri 50 otáčkach za minútu, pri prvej centrifugácii po dobu 3 minút a pri druhej po dobu 6 minút. Po usadení rozptýlených častíc bola zmes odfiltrovaná pomocou injekčnej striekačky

s mikrofiltrom (syringe) a kvapalná fáza (CH_2Cl_2) bola prevedená do vialky. Po odparení CH_2Cl_2 na vákuovej rotačnej odparke vznikol priehľadný povlak na vnútorných stenách vialky, ktorý po zmonitorovaní na NMR preukázal prítomnosť nezmenenej **zlúčeniny (7)**.

b. 8 týždňov

Malá časť (jednotky mg) lyofilizovaného triazolu (**7**) bola prevedená do vialky a následne úplne rozpustená v CH_2Cl_2 (1 cm^3). Následne bol do zmesi pridaný 10% NaOH (1 cm^3) a po riadnom pretrepaní boli oddelené 2 fáze. Spodná fáza (CH_2Cl_2) bola pomocou injekčnej striekačky s mikrofiltrom (syringe) prevedená do ďalšej vialky následne vyfúkaná argónom. Vzniknutý povlak na vnútornej strane bol zmeraný na NMR, kde sa potvrdila prítomnosť nezmenenej **zlúčeniny (7)**.

III. VÝSLEDKY A DISKUSIA

6 ÚVOD DO DISKUSNEJ ČASTI

Cieľom tejto bakalárskej práce bolo optimalizovať syntézu *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu a následne naviazanie získaného produktu k β -cyklodextrínu cez triazolový kruh (Schéma 1). V nasledujúcich kapitolách sú popísané jednotlivé kroky, vedúce k požadovanému produktu.

Na syntézu adamantan-1-karbaldehydu (3) boli použité už vypracované postupy, avšak následne ďalšie kroky boli optimalizované z existujúcich postupov. Produkty, syntetizované pre prípravu *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6) boli viac-krát popísané, avšak samotný *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín (6) bol popísaný len raz. Jednotlivé produkty boli charakterizované rôznymi instrumentálnymi metódami, ako je GC-MS, NMR a TLC.

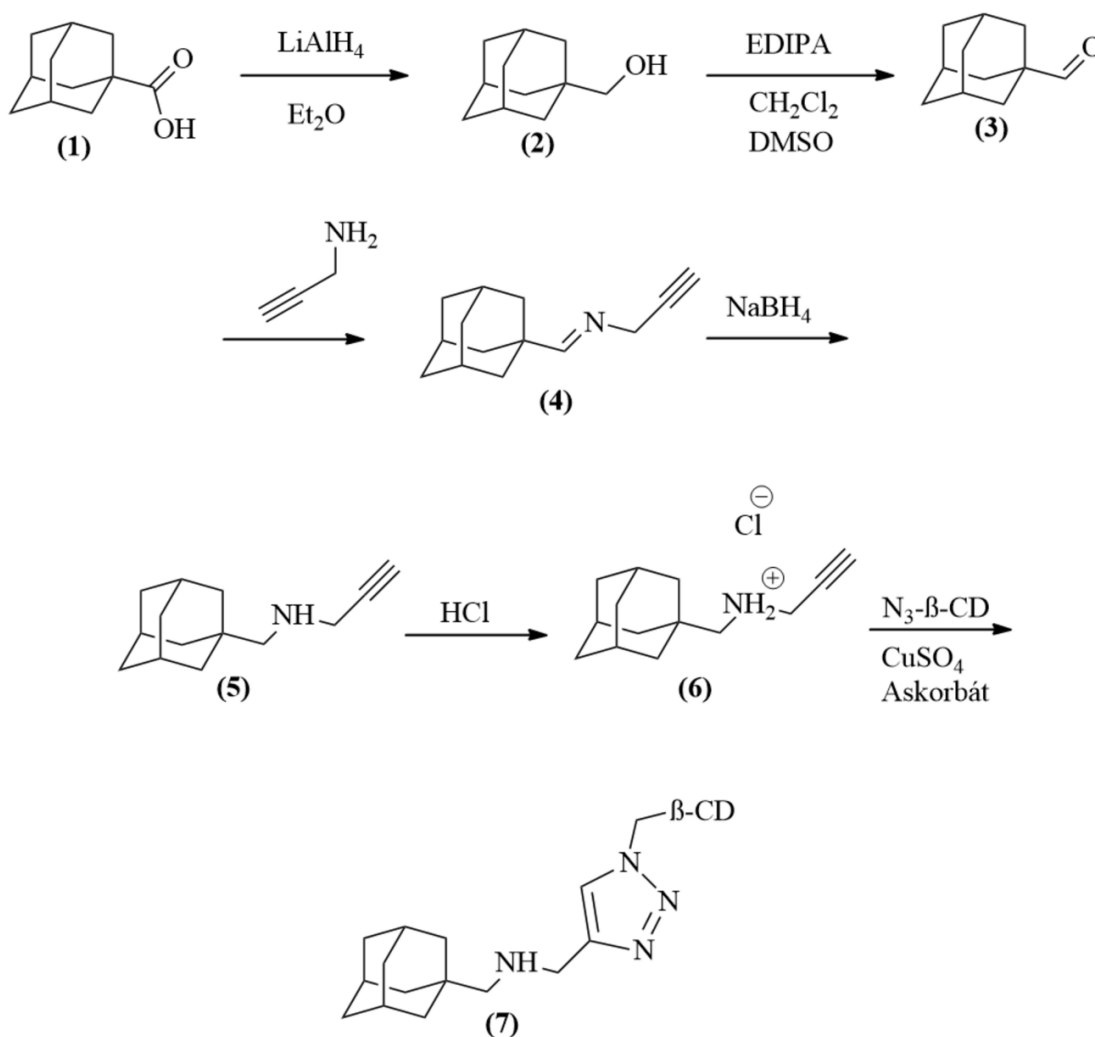


Schéma 1. Jednotlivé reakčné kroky pri syntéze *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (5) a jeho začlenenie k β -cyklodextrínu cez triazolový kruh (7)

7 SYNTÉZA HYDROCHLORIDU *N*-(ADAMANTAN-1-YLMETYL)PROP-2-YN-1-AMÍNU

7.1 Syntéza 1-adamantylmetanolu

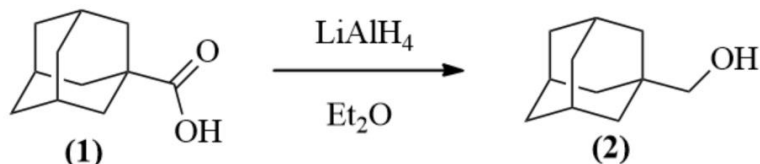


Schéma 2. Reakcia adamantankarboxylovej kyseliny (1) na 1-adamantylmetanolu (2)

Prvým krokom bola syntéza 1-adamantylmetanolu (2) z adamantankarboxylovej kyseliny (1), ktorá bola zakúpená z komerčných zdrojov bez ďalšej purifikácie.

Táto kyselina bola redukovaná za prítomnosti tetrahydridohlinitanu lítneho v prostredí dietyléteru a inertnej atmosféry (Ar). Keďže sa počas redukcie vyvíjal vodík, bolo nutné chladiť reakčnú zmes v ľadovom kúpeli voda/ľad/NaCl. Po 2 hodinovom refluxovaní a 16 hodinovom odstáťí bola odobratá vzorka na GC-MS, čím sa potvrdila prítomnosť požadovaného 1-adamantylmetanolu (Schéma 2). Po nasledovnom zriedení dietyléterom, vodou a prídavkom 15% roztoku hydroxidu sodného vznikla bezfarebná zrazenina, ktorá bola filtrovaná na frite za neustáleho odsávania a premývania Et₂O. Pre zlepšenie výťažku bol vzniknutý filtrát premytý 1,16 mol·dm⁻³ vodným roztokom K₂CO₃. Po oddelení fáz boli oba dietyléterové roztoky sušené nad Na₂SO₄ a odparené na vákuovej odparke. Konečný výťažok čistého 1-adamantylmetanolu (2) predstavoval 86 % s bodom topenia 115 – 118 °C.

7.2 Syntéza adamantan-1-karbaldehydu – Swernová oxidácia

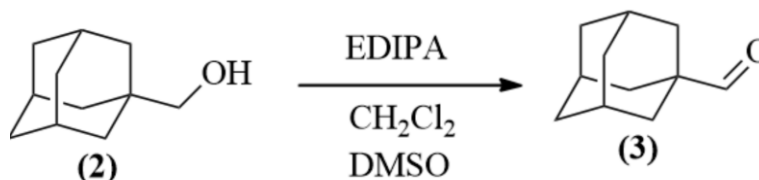


Schéma 3. Swernová oxidácia adamantylmetanolu (2) na adamantan-1-karbaldehyd (3)

Ďalším postupom bola syntéza adamantan-1-karbaldehydu (3) z 1-adamatantylmetanolu (2) pomocou Swernovej oxidácie, používanej v organickej chémii pri oxidácií primárnych alebo sekundárnych alkoholov na aldehydy a ketóny. Keďže počas oxidácie vzniká toxický CO, CO₂ a (CH₃)₂S, vyznačujúci sa nepríjemným zápachom aj pri nižších koncentráciách, je potrebné pracovať v digestory a za inertnej atmosféry.

Pred začiatkom oxidácie bola predpripravená reakčná banka, ktorá bola žíhaná pri 300 °C pod vákuom. Po vychladnutí bola zavedená inertná atmosféra (Ar) a cez septum bol postupne pridávaný CH₂Cl₂, DMSO a oxalyl chlorid. Pre zamedzenie vzniku vedľajších reakcií bolo potrebné celú dobu trvania oxidácie reakčnú zmes chladiť na -78 °C pomocou tekutého N₂ a acetónu. Následne bol po kvapkách pridávaný 10% vodný roztok 1-adamantylmetanolu (2) a po hodinovom premiešaní sa pridal *N*-etyldiisopropylamín (EDIPA), ktorý slúžil ako organická báza.

Zmes sa ďalej miešala 30 minút a následne bola odobratá vzorka na GC-MS, kde sa potvrdila prítomnosť adamantan-1-karbaldehydu (3). Reakčná zmes bola prevedená do deličky a pretrepaná s NaHCO₃ a H₂O. Po oddelení fáz bola organická fáza sušená nad Na₂SO₄ a odparená na vákuovej odparke. Týmto spôsobom bol získaný adamantan-1-karbaldehyd (3) v podobe oranžového oleja. Výt'ažok nebol stanovený, pretože ďalšie reakcie boli prevedené v celom objeme vzniknutého adamantan-1-karbaldehydu (3).

7.3 Syntéza *N*-(adamantan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amínu

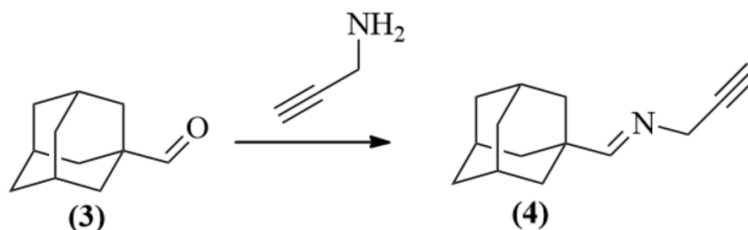


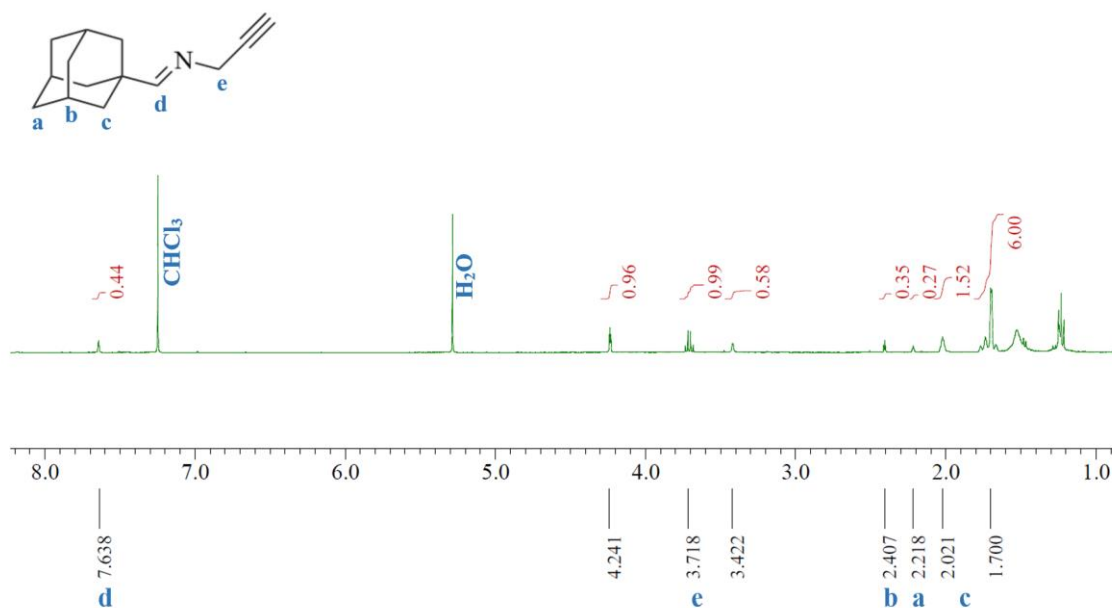
Schéma 3. Reakcia adamantan-1-karbaldehydu (3) na *N*-(adamantan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amín (4)

Ďalším krokom bola syntéza *N*-(adamantan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amínu (4) z adamantan-1-karbaldehydu (3), kde bol použitý celý objem pripraveného adamantan-1-karbaldehydu (3) a teda nebol ani v tomto kroku stanovený konečný výťažok.

Do banky s adamantan-1-karbaldehydom (3) bol postupne pridávaný za inertnej atmosféry (Ar) a miešania síran horečnatý, dichlórmetán a *N*-etyldiisopropylamín v molárnom dvojnásobnom nadbytku. Po 24 hodinách miešania bola reakčná zmes monitorovaná na NMR, kde sa ukázalo, že zmes nebola kompletne zreagovaná. Postupne boli odobrané ďalšie vzorky na analýzu NMR, avšak ani po 16 hodinovom miešaní nepribúdala podľa NMR analýzy produkt. Zmes sa teda nachádzala v rovnováhe a teda za týchto podmienok nebolo možné úplné doreagovanie východzej zlúčeniny (3) na výsledný produkt.

Po úvahe bol rozhodnutý krok, pozostávajúci z ďalšieho prídavku *N*-etyldiisopropylamínu, čím sa zvýšil aj celkový molárny nadbytok. Po 2 hodinách bola reakčná zmes monitorovaná na NMR, kde sa potvrdil vznik ďalšieho množstva *N*-(adamantan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amínu (4). Produkt bol izolovaný na vákuovej odparke v podobe oranžovo-hnedého oleja. ^1H NMR spektrum zlúčeniny (4) je uvedené na Obrázku 22.

Celkovo reakcia prebiehala 45 hodín, avšak dá sa uvážiť redukcii celkového času prostredníctvom práce s už navýšeným molárnym nadbytkom *N*-etyldiisopropylamínu. Pri budúcom reprodukování reakcie sa pokúsime o úpravu tohto bodu pre celkovú optimalizáciu. Taktiež sa spozorovalo, že bez toho, aby bola prítomná inertná atmosféra alebo var, bola banka počas celej doby reakcie značne orosená možnými vodnými kvapkami.



Obrázok 22. ^1H NMR (399,8 MHz, CDCl_3) spektrum *N*-(adamantan-1-ylmetylen)prop-2-yn-1-amínu (4)

7.4 Syntéza *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu

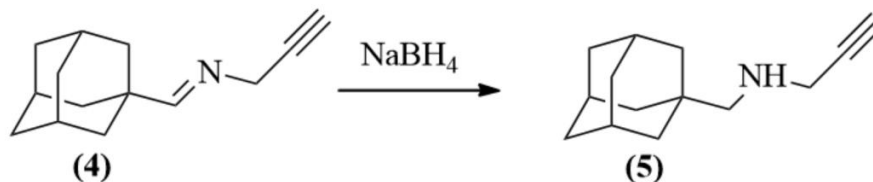


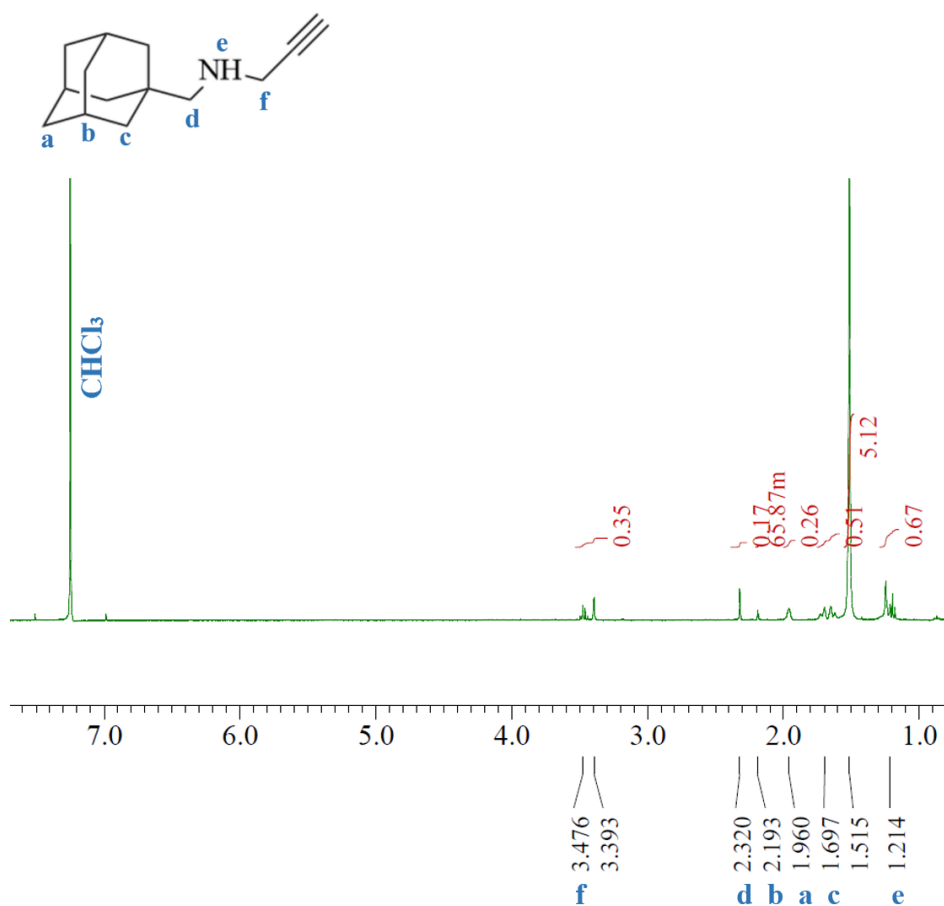
Schéma 4. Reakcia *N*-(adamantan-1-ylmetylen)prop-2-yn-1-amínu (4) na *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín (5)

Ako ďalšia prebehla syntéza *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (5) z *N*-(adamantan-1-ylmetylen)prop-2-yn-1-amínu (4). Konečný výťažok tejto syntézy, podobne ako v predchádzajúcich krokoch, nebol stanovený.

Vzniknutý *N*-(adamantan-1-ylmetylen)prop-2-yn-1-amín (4) bol v banke zriedený metanolom a za neustáleho chladenia a miešania bol po jeho rozpustení pridaný NaBH_4 . Po hodinovom miešaní bola odobraná vzorka na NMR, kde sa potvrdila prítomnosť *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (5). Reakčná zmes bola zahustená na odparke,

zriedená Et₂O a prevedená do deličky. Po premytí Et₂O, 2 M roztokom NaOH a odpustení vodnej fáze bola organická fáza premytá ďalším Et₂O. Následne bola organická fáza sušená nad Na₂SO₄ a po odparení na vákuovej odparke vznikol oranžovo-hnedý olej.

Po monitorovaní na NMR bola znova potvrdená prítomnosť *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (**5**), avšak spektrum ukázalo značné nečistoty. Taktiež bola počas tohto kroku spozorovaná neoptimálna rozpustnosť výsledného produktu vo vode, čo by mohlo skomplikovať postup pri budúcich krokoch bakalárskej práce. Na vyriešenie tohto problému bolo nájdené riešenie prevedenie produktu (**5**) na hydrochlorid, ktorého postup je opísaný v ďalšom kroku s tým rozdielom, že pri prvom teste bola použitá malá časť *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (**5**). Po pozitívom NMR spektre (Obrázok 23), kde sa ukázala značná redukcia nečistôt, a po opätovnom teste rozpustnosti vo vode, bol daný postup použitý s celým objemom vzniknutého výsledného produktu.



Obrázok 23. ¹H NMR (399,8 MHz, CDCl₃) spektrum *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (**5**)

7.5 Syntéza hydrochloridu *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu

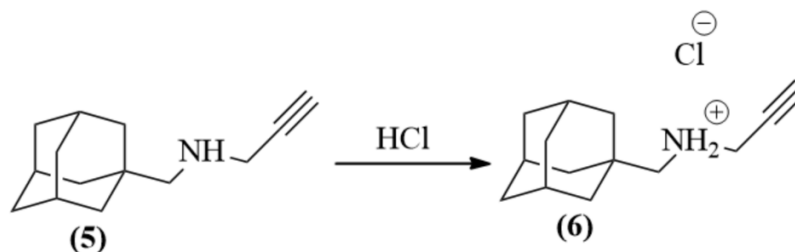


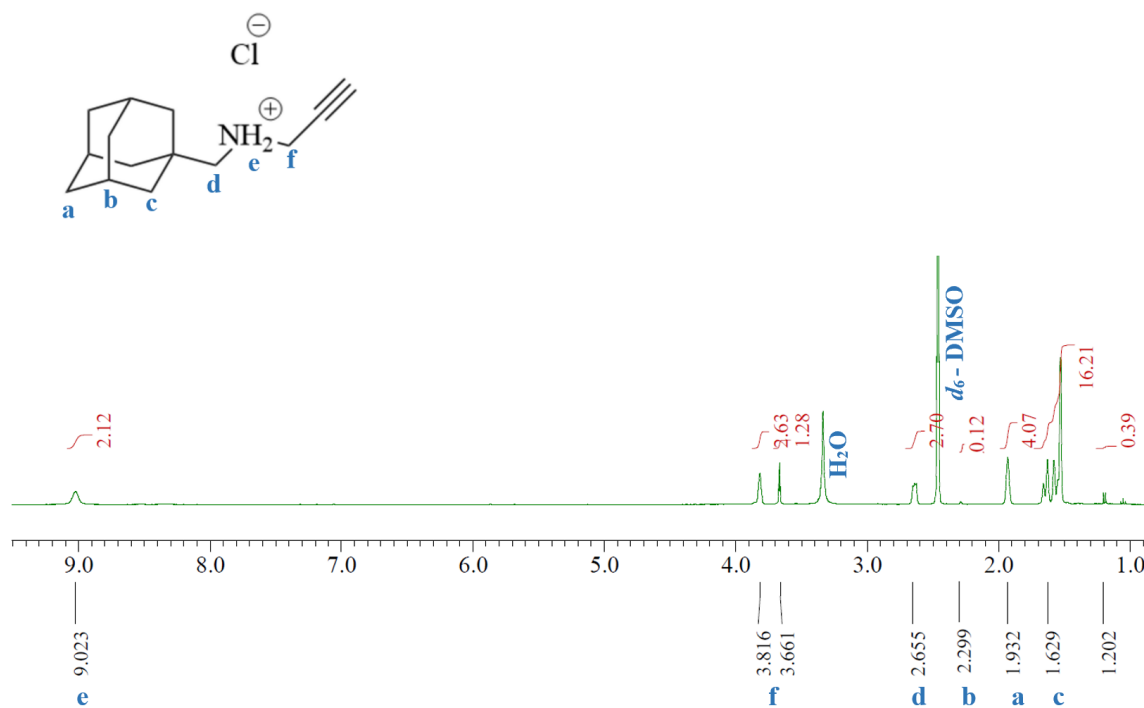
Schéma 5. Syntéza *N*-(adamantan-1-ylmetyl)etylaminu (5) na hydrochlorid *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6)

Konečným krokom prvej praktickej časti bola syntéza hydrochloridu *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6). Tento krok bol pridaný do pôvodného postupu pre zvýšenie čistoty *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (5) a na zlepšenie rozpustnosti tejto zlúčeniny vo vode pri budúcich experimentoch.

N-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín (5) bol v banke zriedený Et₂O, prevedený do Erlenmayerovej banky, kde bol po kvapkách pridávaný Et₂O nasýtený plynným chlorovodíkom. Už po prvých kvapkách vznikla bledá zrazenina, ktorá bola odfiltrovaná a niekoľkokrát premytá Et₂O. Pre zlepšenie výťažnosti bol pre filtrát daný postup opakovaný ešte dvakrát, avšak zrazenina vzniknutá pri treťom pokuse nebola k predchádzajúcim výťažkom pridaná.

Počas tohto kroku bola zrejماً značná prítomnosť nečistôt v tretej zrazenine, ktoré síce boli prítomné aj v druhej zrazenine, no nie v tak výraznom množstve. Taktiež boli spozorované zmeny zafarbenia daných zrazenín, kedy prvá zrazenina bola výrazne bledšia a zvyšné dve mali béžový odtieň.

Následne bol výsledný produkt odparený na vákuovej odparke za vzniku béžového prášku. Po zmonitorovaní na NMR bola potvrdená prítomnosť čistého hydrochloridu *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6) s celkovou výťažnosťou 59 %. ¹H NMR spektrum zlúčeniny (6) je uvedené na Obrázku 24.



Obrázok 24. ¹H NMR (399,8 MHz, *d*₆-DMSO) spektrum hydrochloridu *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6)

8 CLICK REAKCIA

8.1 Vznik β -cyklodextrínu modifikovaného *N*-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1-adamantan-1-yl)metanamínom

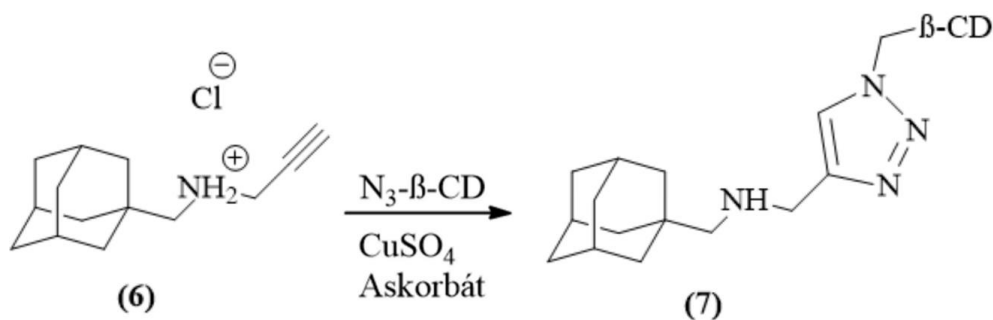


Schéma 6. Naviazanie β -cyklodextrínazidu (N_3 - β -CD) na hydrochlorid *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín (6) za vzniku zlúčeniny (7)

V druhej praktickej časti bakalárskej práce prebehla finálna syntéza, kde vzniknutý hydrochlorid *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín (6) bol naviazaný k β -cyklodextrínu cez triazolový kruh za vzniku **zlúčeniny (7)**. Táto syntéza prebehla pomocou jednoduchej click reakcie, ktorej mechanizmus zabezpečuje cykloadíciu alkínu s azidom za vzniku triazolu. Reakcia prebieha za prítomnosti katalyzátoru (CuSO_4) a taktiež redukčného činidla (askorbát sodný).

Do banky s vopred pripraveným vodným roztokom $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (modrý roztok) bol pridaný hydrochlorid *N*-(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín (6) a askorbát sodný, ktorý zakalil reakčnú zmes a zmenil jej farbu na oranžovú. Po 30 minútach miešania bol do zmesi pridaný vodný roztok mono-6-azido-6-deoxy- β -cyklodextrínu (N_3 - β -CD) a následne bola zmes miešaná po určitú dobu (**a. 10 minút; b. 8 týždňov**). Po skončení reakcie bola zmes vyliala na Petriho misku, predmrazená na $-80 \text{ }^\circ\text{C}$, lyofilizovaná a zmonitorovaná na NMR.

Tento postup bol celkovo použitý 2-krát. Pri prvom pokuse bola doba konečného miešania **10 minút**, pričom reakčná zmes nadobudla oranžovú farbu. NMR spektrum preukázalo naviazanie β -cyklodextrínu a vznik triazolového kruhu, ktorý bol potvrdený signálom atómu

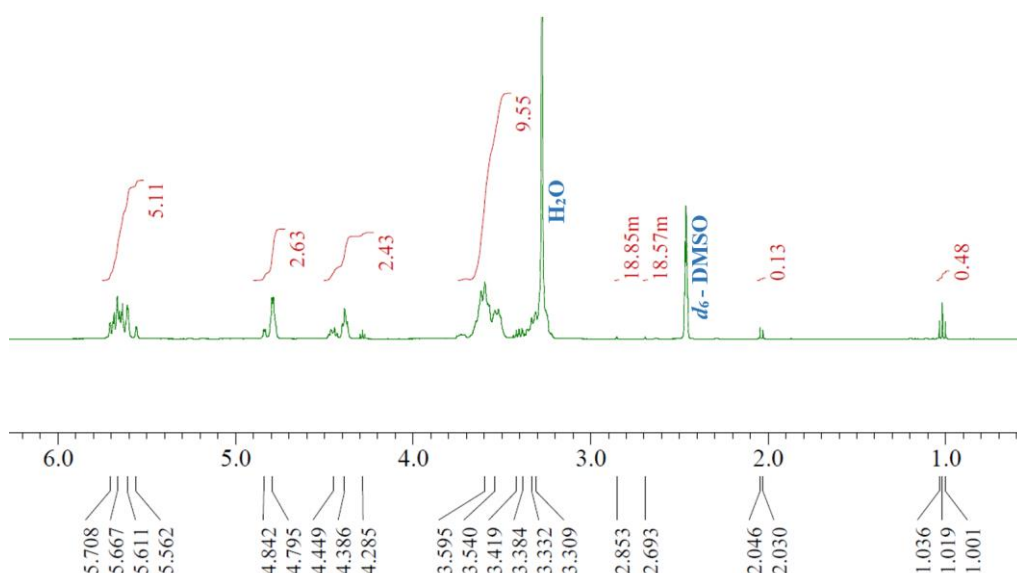
vodíka, nachádzajúcom sa na 5. uhlíku, avšak boli taktiež vidieť signály nezreagovaných zložiek (predovšetkým askorbátu sodného).

Pri druhom pokuse bola zmes miešaná po dobu **8 týždňov** a postupne nadobudla zelenú farbu. Počas miešania bola zmes monitorovaná na NMR, kde bolo zistené posúvanie, zánik a vznik určitých signálov zložiek reakčnej zmesi počas zvyšovania doby priebehu reakcie. V konečnom spektre boli taktiež prítomné signály pre β -cyklodextrín a zlúčeniny (**7**), avšak oproti prvému postupu boli signály, spôsobené nezreagovanými zložkami, značne zredukované.

Pre lepšiu optimalizáciu postupu by sa dala uvážiť redukcia celkového reakčného času, a pri budúcom reprodukovaní reakcie sa pokúsime o úpravu tohto postupu.

Izolácia lyofilizovanej zmesi – úvod

Ako ďalší postup bolo navrhnutie optimalizácie izolácie zlúčeniny (**7**) od nezreagovaných zložiek, keďže ešte nebol publikovaný riadny postup čistenia tejto zlúčeniny. Kvôli rôznym podmienkam reakcie pri oboch postupoch (**a. 10 minút; b. 8 týždňov**) boli jednotlivé pokusy izolácie zlúčeniny (**7**) rozdelené do dvoch častí. Ako potvrdenie správnosti nami zvoleného postupu bola prítomnosť signálov β -cyklodextrínu a atómu vodíku na 5. uhlíku zlúčeniny (**7**) vo výslednom NMR spektre (*Obrázok 25*).



Obrázok 25. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum mono-6-azido-6-deoxy- β -cyklodextrínu

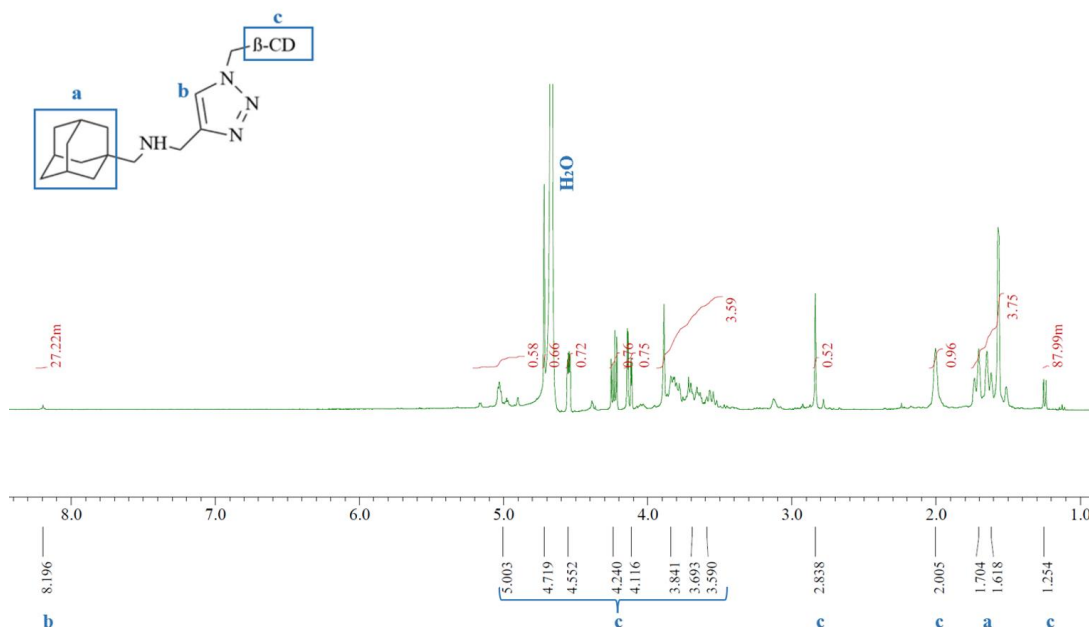
Pre zjednodušenie uvádzame tabuľku (*Tabuľka 1*) so súhrnom použitých postupov čistenia so zhodnotením správnosti vybranej metódy. Do predchádzajúcej praktickej časti boli následne uvedené najlepšie pokusy čistenia pre oba časy click reakcie.

Tabuľka 1. Súhrn a hodnotenie použitých postupov čistenia lyofilizovaného reakčnej zmesi z click reakcie

Podmienky reakcie	Typ čistenia	Hodnotenie
10 minút	Et ₂ O	-
	CHCl ₃	+
	H ₂ O + CHCl ₃	+
	CH ₂ Cl ₂	++
	Acetonitril	-
	5% NaOH + CHCl ₃	-
8 týždňov	10% NaOH + acetonitril	-
	10% NaOH + CH ₂ Cl ₂	+

Poznámka: symbol “-“ znamená nedostatočné; symbol “+“ znamená dostatočné; symbol “++“ znamená najlepšie

8.2 Izolácia modifikovaného cyklodextrínu z reakčnej zmesi, získaného postupom a.

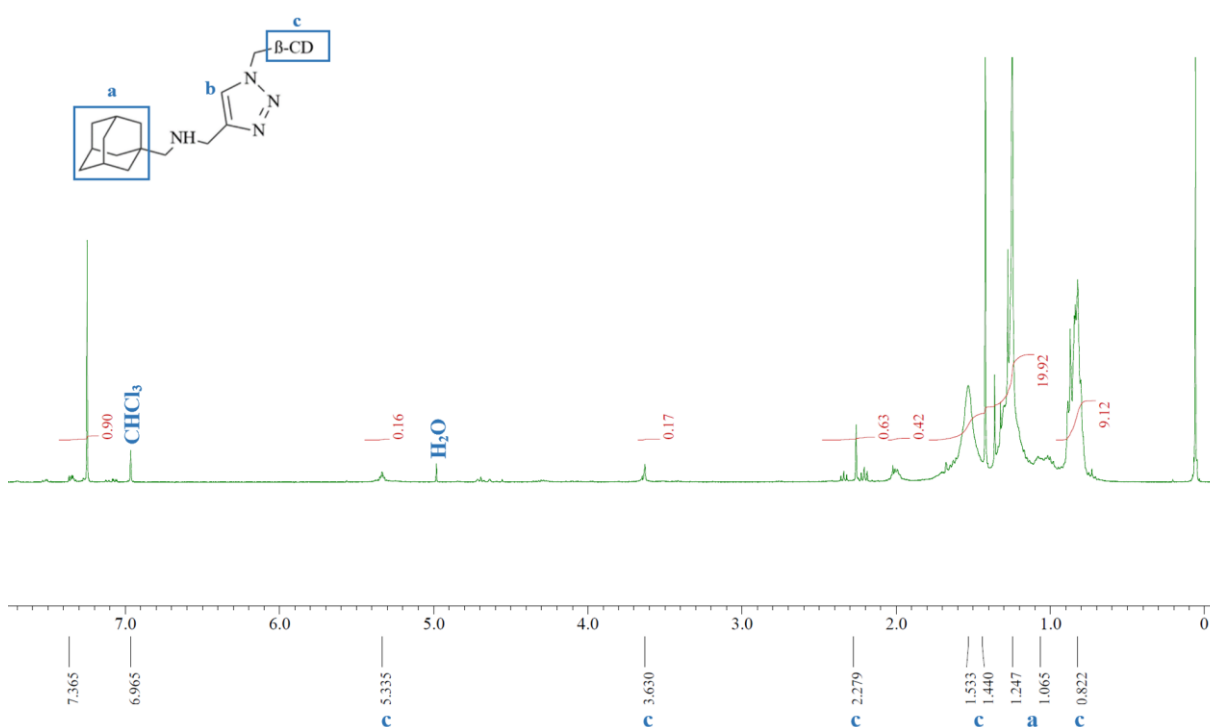


Obrázok 26. ¹H NMR (399,8 MHz, D₂O) spektrum lyofilizovanej zmesi z click reakcie, trvajúcej 10 minút

Na *Obrázku 26* je uvedené ^1H NMR spektrum lyofilizovanej zmesi po click reakcii, obsahujúcej **zlúčeninu (7)**. Vo spektre sú viditeľné signály z vodíkov adamantanu, β -cyklodextrínu a najmä atómu vodíku na 5. atóme vodíku triazolu v oblasti 8,196 ppm, ktorý potvrdzuje pripojenie **zlúčeniny (7)** na β -cyklodextrín.

8.2.1 Izolácia v Et_2O

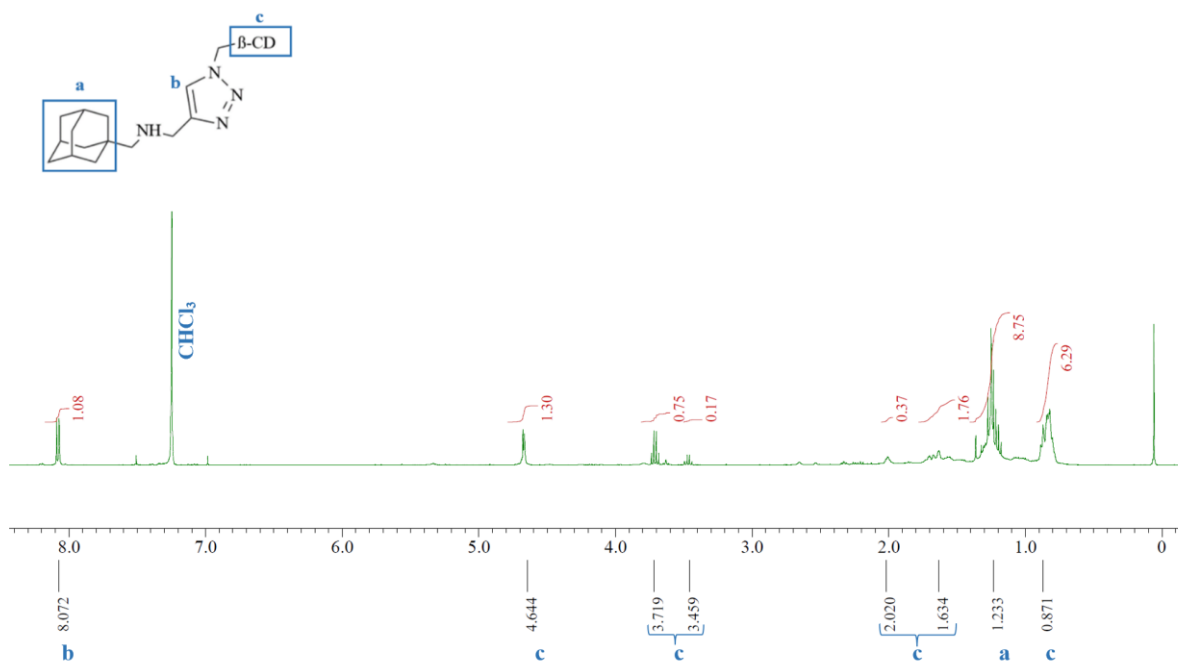
Časť lyofilizovaného triazolu (**7**) bola vložená do centrifugačnej skúmavky a rozpustná v Et_2O , nebolo avšak možné jeho úplné rozpustenie. Následne bola zmes $2 \times$ centrifugovaná pri 50 otáčkach za minútu a po centrifugácii boli v roztoku spozorované plávajúce vlákna. Zmes bola odfiltrovaná pomocou injekčnej striekačky s mikrofiltrom (syringe) do vialky a po odparení Et_2O na vákuovej rotačnej odparke vznikol bezfarebný povlak na stenách vialky. Po zmonitorovaní na NMR spektrum (*Obrázok 27*) preukázalo signály pre β -cyklodextrín a adamantan, avšak signál pre atóm vodíku z triazolu nebol prítomný. Preto sa táto metóda nepovažuje za správnu.



Obrázok 27. ^1H NMR (399,8 MHz, CHCl_3) spektrum po izolácii zlúčeniny (**7**) v Et_2O

8.2.2 Izolácia v CHCl₃

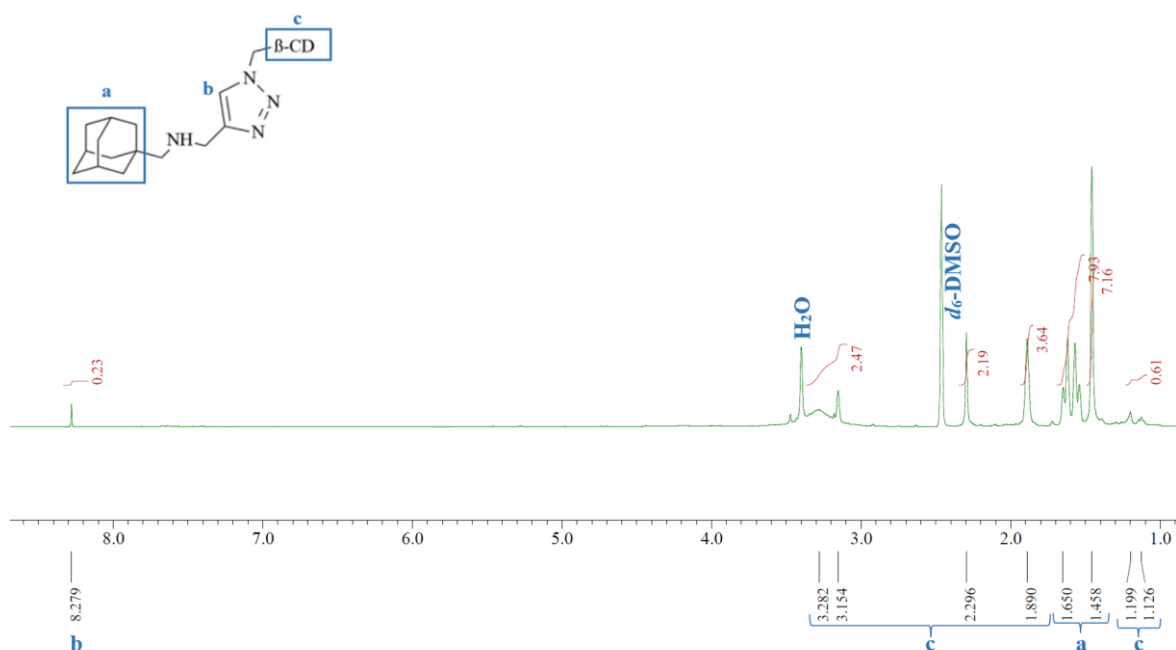
Postup bol totožný s postupom v predchádzajúcom bode 8.2.1 *Izolácia v Et₂O* s tým rozdielom, že namiesto Et₂O bol použitý CHCl₃. NMR spektrum (Obrázok 28) preukázalo signály pre β-cyklodextrín, atóm vodíku z triazolu a adamantanu, ale taktiež aj nezreagovaných zložiek. Preto sa dá považovať tento postup za správny, avšak nie ideálny.



Obrázok 28. ¹H NMR (399,8 MHz, CHCl₃) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v CHCl₃

8.2.3 Izolácia v H₂O a CHCl₃

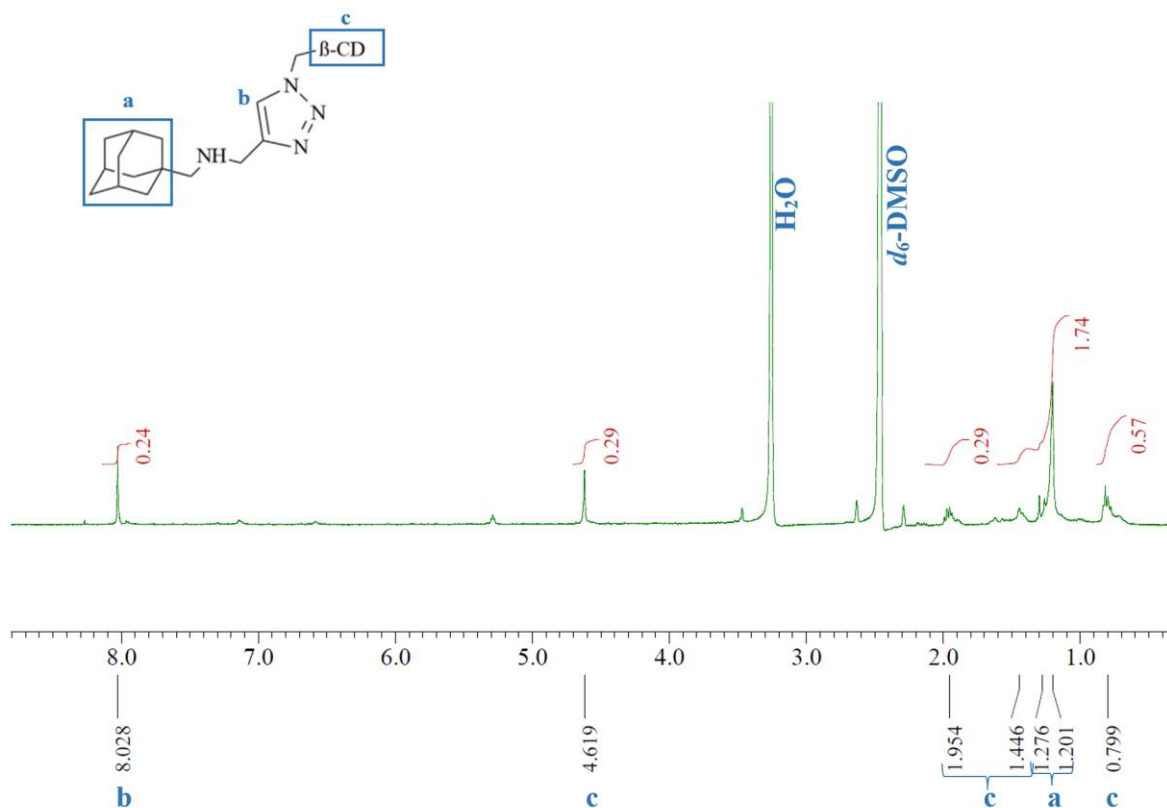
Časť lyofilizovaného triazolu (7) bola rozpustená v H₂O a prevedená do deličky. Následne bol pridaný CHCl₃ a zmes sa pretrepala. Po rozdelení fáz bola vrchná fáza (H₂O) oddelená a do organickej časti bol pridaný vysoko koncentrovaný chlorid sodný. Po ďalšom oddelení bola spodná časť (CHCl₃) sušená nad Na₂SO po dobu 16 hodín a následne dekantovaná od síranu sodného a odparená na vákuovej rotačnej odparke. Pri NMR spektre (Obrázok 29) sa preukázali signály pre β-cyklodextrín a atóm vodíku z triazolu, preto sa táto metóda dá považovať za dostatočnú.



Obrázok 29. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v H_2O a CHCl_3

8.2.4 Izolácia v CH_2Cl_2

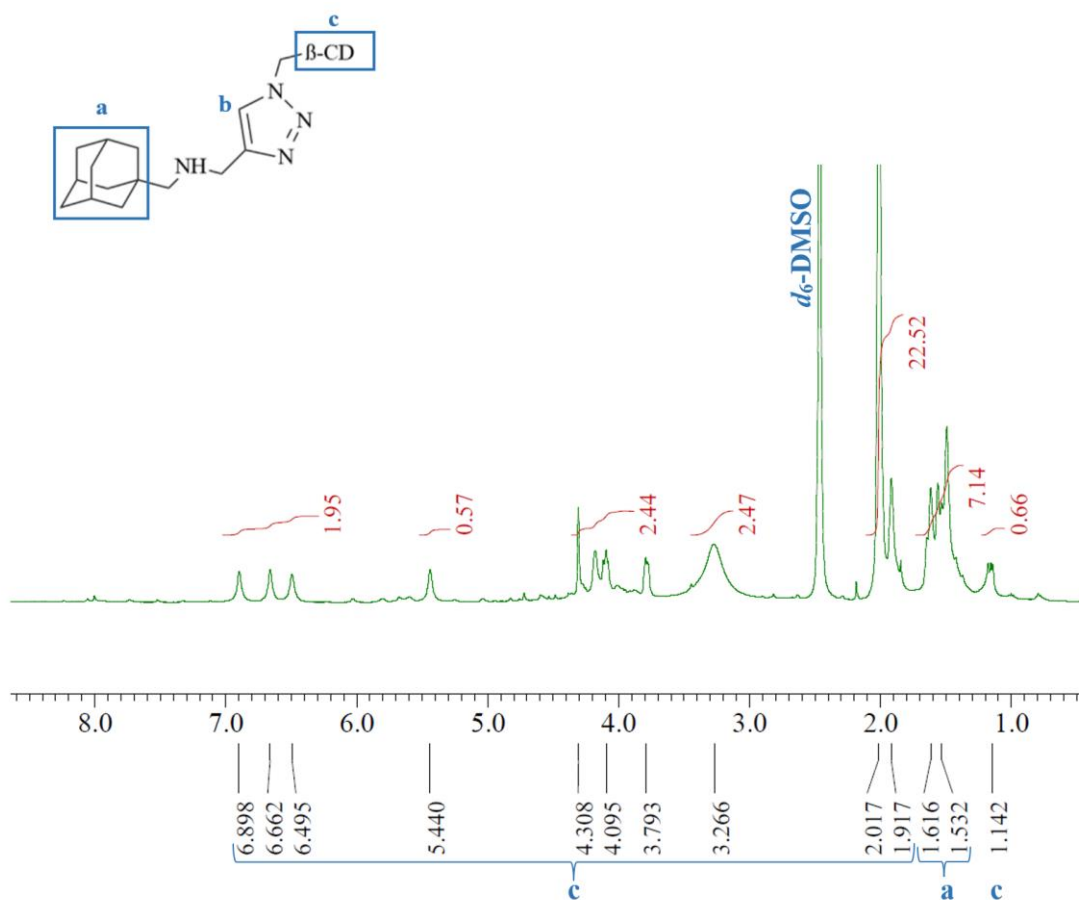
Postup bol taktiež rovnaký ako predchádzajúci postup v bode 8.2.1 *Izolácia v Et_2O* za použitia CH_2Cl_2 . Počas rozpustenia bola spozorovaná značne lepšia rozpustnosť lyofilizovanej zlúčeniny (7) v CH_2Cl_2 než v predchádzajúcich bodoch (Et_2O , CHCl_3). NMR spektrum (Obrázok 30) taktiež potvrdilo prítomnosť signálov β -cyklodextrínu a atómu vodíku triazolu, taktiež signály nezreagovaných zložiek boli redukovanejšie než v bode 8.2.2 *Izolácia v CHCl_3* . Tento postup bol určený ako najlepší a bol taktiež uvedený v praktickej časti tejto práce.



Obrázok 30. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v CH_2Cl_2

8.2.5 Izolácia v acetonitrile

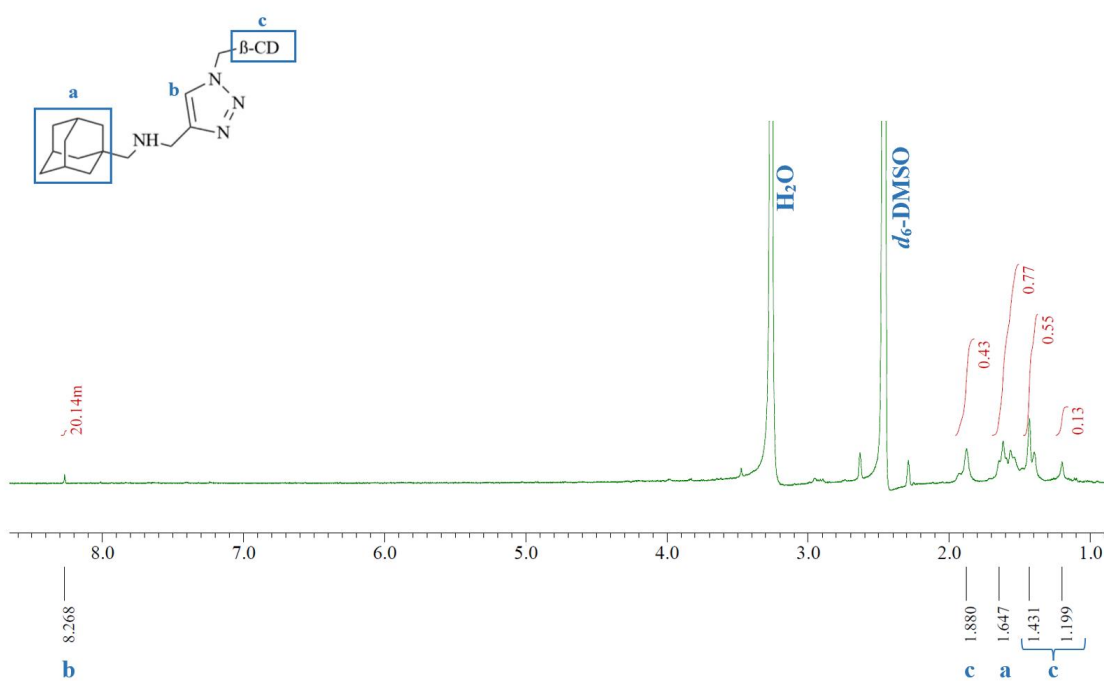
Bol použitý rovnaký postup ako v predchádzajúcom bode 8.2.1 *Izolácia v Et_2O* za použitia acetonitrilu. Výsledné NMR spektrum (Obrázok 31) potvrdilo prítomnosť signálov pre β -cyklodextrín, avšak nie triazolu, preto sa tento postup nepovažuje za správny.



Obrázok 31. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v acetonitrile

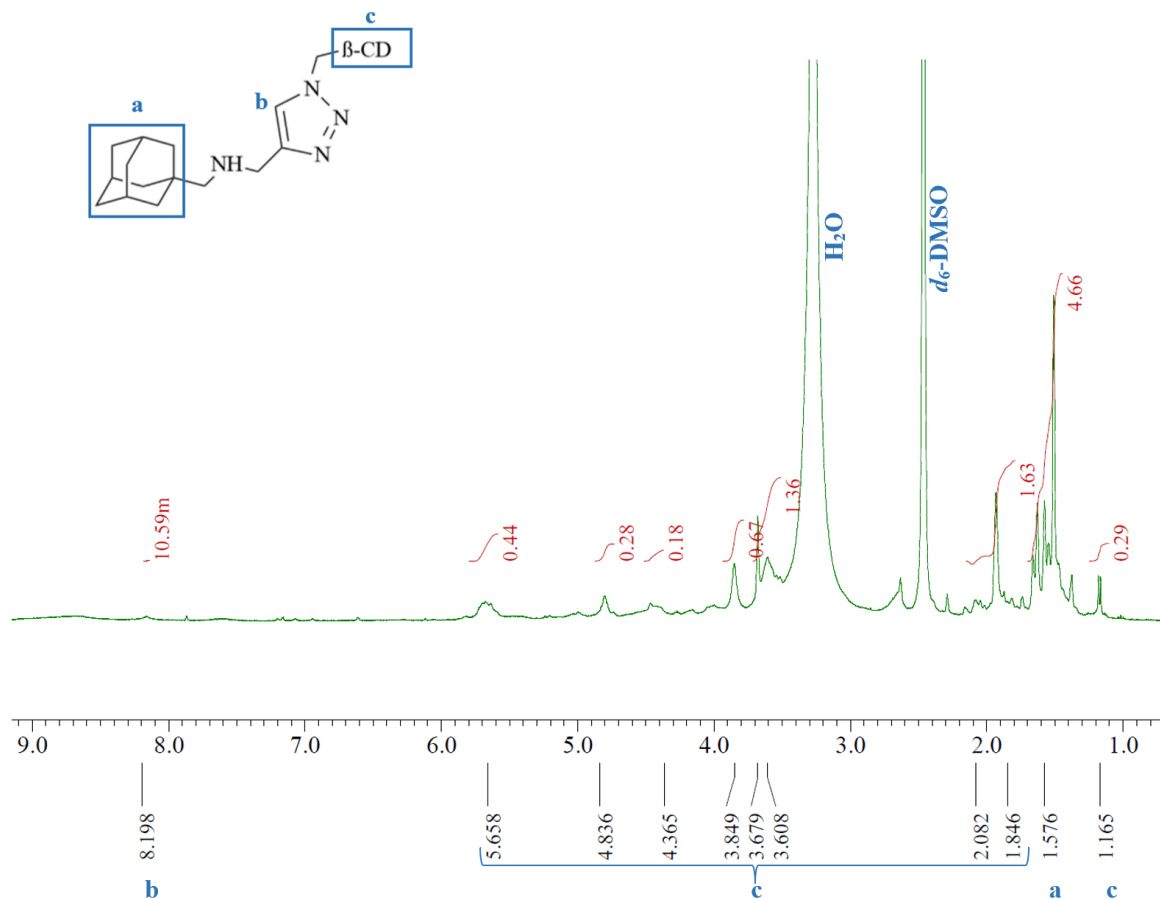
8.2.6 Izolácia v 5% vodnom roztoku NaOH a CHCl_3

Postup bol totožný s postupom v predchádzajúcom bode 8.2.3 *Izolácia v H_2O a CHCl_3* , avšak zmes bola rozpustená v 5% vodnom roztoku NaOH. NMR spektrum (Obrázok 32) preukázalo signály pre atóm vodíku z triazolu, avšak nie všetky signály pre β -cyklodextrín, preto sa táto metóda dá považovať za nedostatočnú.



Obrázok 32. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v 5% vodnom roztoku NaOH a CHCl_3

8.3 Izolácia modifikovaného cyklodextrínu z reakčnej zmesi, získaného postupom b.



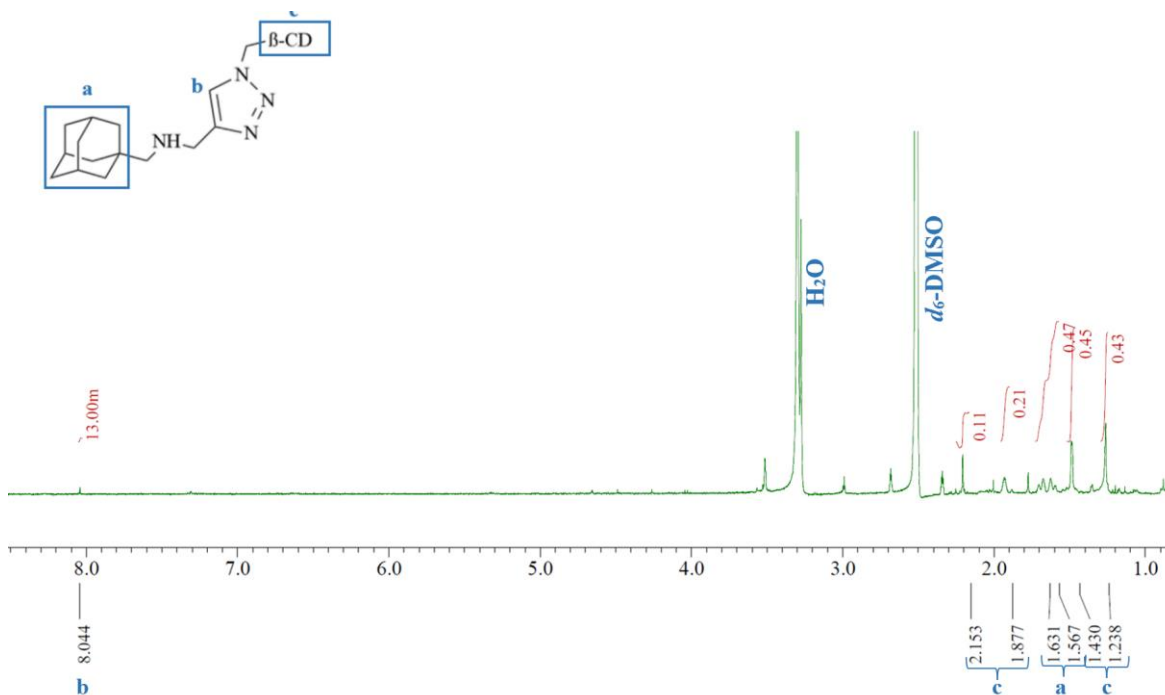
Obrázok 33. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum lyofilizovanej zmesi z click reakcie, trvajúcej 8 týždňov

Na *Obrázku 33* je uvedené ^1H NMR spektrum lyofilizovanej zmesi po click reakcii, obsahujúcej **zlúčeninu (7)**. Podobne ako v predchádzajúcej kapitole, vo spektre sú viditeľné signály z vodíkov adamantanu, β -cyklodextrínu a najmä atómu vodíku na 5. atóme vodíku triazolu v oblasti 8,198 ppm, ktorý potvrdzuje pripojenie **zlúčeniny (7)** na β -cyklodextrín.

8.3.1 Izolácia v 10% vodnom roztoku NaOH a acetonitrile

Malá časť lyofilizovanej zmesi so zlúčeninou **(7)** bola vo vialke rozpustená v acetonitrile. Keďže nebolo možné úplne rozpustenie zmesi so zlúčeninou **(7)**, bolo potrebné použitie ultrazvuku. Po rozpustení bola do vialky pridaná 1 kvapka 10% vodného roztoku NaOH.

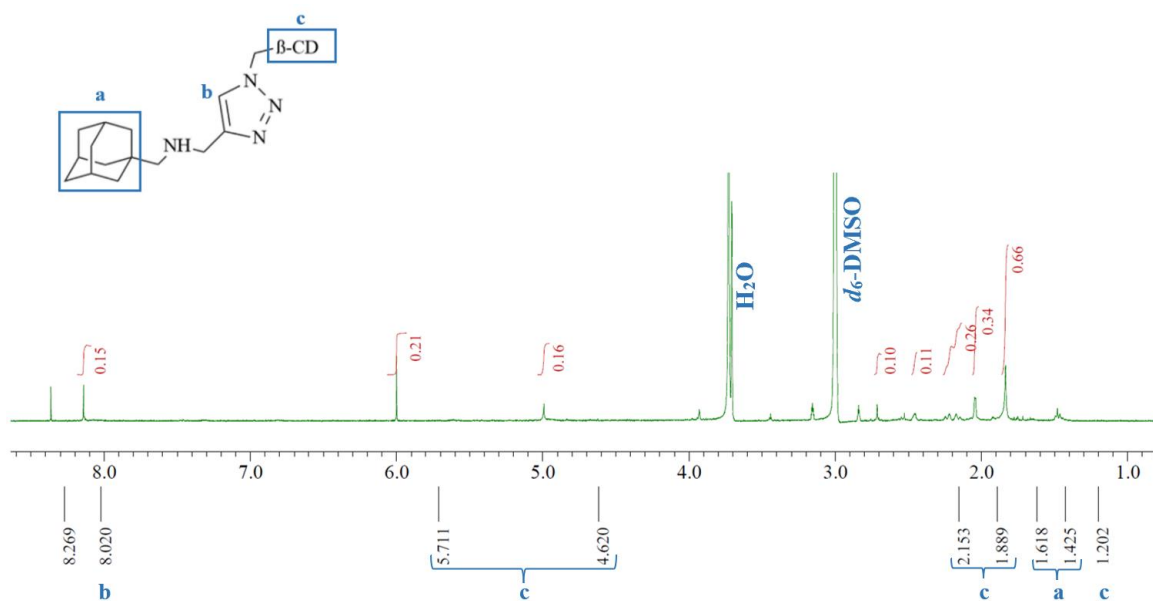
Následne bola zmes prefiltrovaná pomocou injekčnej striekačky s mikrofiltrom (syringe) do čistej vialky a vyfúkaná argónom. Po zmonitorovaní na NMR spektrum (Obrázok 34) nepreukázali všetky signály pre β -cyklodextrín, preto sa táto metóda nepovažuje za dostatočnú.



Obrázok 34. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v 10% vodnom roztoku NaOH a acetonitrile

8.3.2 Izolácia v 10% vodnom roztoku NaOH a CH_2Cl_2

Postup bol totožný s postupom v predchádzajúcom bode 8.3.1 *Izolácia v 10% vodnom roztoku NaOH a acetonitrile* s výmenou acetonitrilu za CH_2Cl_2 . NMR spektrum (Obrázok 35) vzniknutého povlaku vo vialke potvrdilo prítomnosť signálov pre β -cyklodextrín a vodíkový atóm triazolu, taktiež signály nezreagovaných zložiek boli výrazne zredukované.



Obrázok 35. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v 10% vodnom roztoku NaOH a CH₂Cl₂

Táto metóda sa považovala za najlepšiu metódu izolácie a použila by sa na izoláciu celej lyofilizovanej **zlúčeniny (7)**. Taktiež bola zaradená do celkového postupu optimalizácie syntézy *N*-(adamantan-1-ylmetyl)pro-2-yn-1-amínu, navázaného na β -cyklodextrín cez triazolový kruh.

ZÁVER

Hlavným cieľom tejto bakalárskej práce bola optimalizácia syntézy predtým raz popísaného *N*-(adamantan-1-ylmetyl)pro-2-yn-1-amínu. Po úspešnej syntéze prebehlo naviazanie vzniknutého adamantanu na β -cyklodextrín prostredníctvom triazolového kruhu. Výsledný β -cyklodextrín modifikovaný *N*-((1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-1-adamantan-1-yl)metanamínom reprezentuje hostiteľskú molekulu, kde by cyklodextrínová časť predstavovala hostiteľa a hosťujúca molekulu by predstavovala adamantanová časť, ktorá by bola komplexovaná do kavity hostiteľa. Tiež by uvedená zlúčenina mala možnosť komplexovať sa navzájom a umožnila by tak vznik supramolekulárnej siete, ktorá by sa ďalej využila pri tvorbe gélov alebo ako nosič liečiv.

Jednotlivé produkty syntéz boli popísané rôznymi inštrumentálnymi postupmi, predovšetkým NMR spektrami, ktoré sú zobrazené v časti *Výsledky a diskusia*. Vybrané spektrá sú doložené iba pri zlúčeninách, ktoré neboli ešte riadne popísané.

Celkovo prebehli dve syntézy modifikovaného β -cyklodextrínu, vyznačujúcimi sa rôznymi podmienkami (času) konečnej reakcie. Posledná časť práce bola venovaná optimalizácii izolácie modifikovaného β -cyklodextrínu. Keďže podmienky finálnej reakcie boli odlišné, stanovili sa dve metódy izolácie modifikovaného β -cyklodextrínu.

Pre prvú syntézu, prebiehajúcu 10 minút, bol vynájdený postup čistenia prostredníctvom dichlórmetánu. Taktiež pre druhú syntézu, prebiehajúcu 8 týždňov, bol tiež použitý dichlórmetán za pomoci 10% vodného roztoku NaOH. Dané závery boli doložené NMR spektrami.

Cieľ tejto bakalárskej práce bol teda úspešne splnený. V časti *Výsledky a diskusia* boli taktiež naznačené navrhnuté vylepšenia, ktorá by mohli slúžiť k lepšej optimalizácii tejto práce. Pri ďalšej práci by sa naďalej pracovalo s titulnou zlúčeninou, ako napr. jeho podrobná charakterizácia a jeho začlenenie do ďalších systémov.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

¹ QIN, Bo, Zihe YIN, Xiaoyan TANG, Shuai ZHANG, Yiheng WU, Jiang-Fei XU a Xi ZHANG, 2019. Supramolecular polymer chemistry: From structural control to functional assembly. *Progress in Polymer Science* [online]. **100**(0079-6700), 101167 [vid. 2023-08-01]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.101167>

² HINTON-SHELEY, Phoebe, 2018. Supramolecular Assembly and Supermolecules. *News-Medical.net* [online] [vid. 2023-11-15]. Dostupné z: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Supramolecular-Assembly-and-Supermolecules.aspx>

³ SAYED, Mhejabeen a Haridas PAL, 2021. An overview from simple host-guest systems to progressively complex supramolecular assemblies. *Physical Chemistry Chemical Physics* [online]. **23**(46), 26085–26107 [vid. 2023-08-01]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1039/d1cp03556h>

⁴ YAO, Chunde, Junhan OU, Jianpu TANG a Dayong YANG, 2022. DNA Supramolecular Assembly on Micro/Nano interfaces for Bioanalysis. *Accounts of Chemical Research* [online]. **55**(15), 2043–2054 [vid. 2023-09-24]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00170>

⁵ SCHALLER, Chris, 2019. 12.8: Supramolecular Assemblies. *Chemistry LibreTexts* [online] [vid. 2023-08-02]. Dostupné z: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Book%3A_Structure_and_Reactivity_in_Organic_Biological_and_Inorganic_Chemistry_\(Schaller\)/I%3A_Chemical_Structure_and_Properties/12%3A_Macromolecules_and_Supramolecular_Assemblies/12.08%3A_Supramolecular_Assemblies](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/General_Chemistry/Book%3A_Structure_and_Reactivity_in_Organic_Biological_and_Inorganic_Chemistry_(Schaller)/I%3A_Chemical_Structure_and_Properties/12%3A_Macromolecules_and_Supramolecular_Assemblies/12.08%3A_Supramolecular_Assemblies)

⁶ GIBNEY, E. R. a C. M. NOLAN, 2010. Epigenetics and gene expression. *Heredity* [online]. **105**(1), 4–13 [vid. 2023-08-02]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1038/hdy.2010.54>

⁷ SOARES, Ruben R. G., Narayanan MADABOOSI a Mats NILSSON, 2021. Rolling Circle Amplification in Integrated Microsystems: An Uncut Gem toward Massively Multiplexed Pathogen Diagnostics and Genotyping. *Accounts of Chemical Research* [online]. **54**(21), 3979–3990 [vid. 2023-08-02]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00438>

- ⁸ CHEN, X., Q.W. LI a X.M. WANG, 2014. Goldnanopstructuresforbioimaging, drugdelivery and therapeutics. *PreciousMetalsforBiomedicalApplications* [online]. **2014**(163-176), 163–176 [vid. 2023-08-10]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1533/9780857099051.2.163>
- ⁹ NJOKI, Peter N., I-Im S. LIM, Derrick MOTT, Hye-Young PARK, Bilal KHAN, Suprav MISHRA, Ravishanker SUJAKUMAR, Jin LUO a Chuan-Jian ZHONG, 2007. SizeCorrelation of Optical and SpectroscopicPropertiesforGoldNanoparticles. *TheJournal of PhysicalChemistry C* [online]. **111**(40), 14664–14669 [vid. 2023-08-10]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1021/jp074902z>
- ¹⁰ LAKSHMIPRIYA, Thangavel a Subash C.B. GOPINATH, 2021. Introduction to nanoparticles and analyticaldevices. *Nanoparticles in Analytical and MedicalDevices* [online]. **2021**(1-29), 1–29 [vid. 2023-08-15]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821163-2.00001-7>
- ¹¹ BEITOLLAHI, Hadi, Zahra DOURANDISH, Somayeh TAJIK a PeymanMohammadzadeh JAHANI, 2021. Application of magneticnanomaterials as electrochemicalbiosensors. *MagneticNanomaterials in AnalyticalChemistry* [online]. **2021**(303-326), 303–326 [vid. 2023-08-15]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822131-0.00011-x>
- ¹² SANAD, Mohamed F., Bianca P. MENESES-BRASSEA, Dawn S. BLAZER, Shirin POURMIRI, George C. HADJIPANAYIS a Ahmed A. EL-GENDY, 2021. Superparamagnetic Fe/Au Nanoparticles and TheirFeasibilityforMagneticHyperthermia. *AppliedSciences* [online]. **11**(14), 6637. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.3390/app11146637>
- ¹³ TARTAJ, Pedro, Maria P MORALES, T. GONZÁLEZ-CARREÑO, S. VEINTEMILLAS-VERDAGUER, O. BOMATÍ-MIGUEL, Alejandro G ROCA, R COSTO a Carlos J SERNA, 2016. BiomedicalApplications of MagneticNanoparticles. *ElseviereBooks* [online]. **2016** [vid. 2023-08-21]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803581-8.02251-7>

- ¹⁴ LIANG, Gaofeng, Haojie WANG, Hao SHI, Haitao WANG, Mengxi ZHU, Aihua JING, Jinghua LI a Guangda LI, 2020. Recent progress in the development of upconversion nanomaterials in bioimaging and disease treatment. *Journal of Nanobiotechnology* [online]. **18**(1). Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1186/s12951-020-00713-3>
- ¹⁵ O'DORISIO, M. Sue, 2018. What is theranostics? *University of Iowa Hospitals & Clinics* [online] [vid. 2023-08-29]. Dostupné z: <https://uihc.org/health-topics/what-theranostics>
- ¹⁶ SOHAJDA, Tamas, 2023. The Art of Cyclodextrin Complex Formation. *www.linkedin.com* [online] [vid. 2023-09-02]. Dostupné z: <https://www.linkedin.com/pulse/art-cyclodextrin-complex-formation-tamas-sohajda>
- ¹⁷ LOFTSSON, T a D DUCHENE, 2007. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. **329**(1-2), 1–11. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.044>
- ¹⁸ ALMAGRO, Lorena a María A PEDREÑO, 2020. Use of cyclodextrins to improve the production of plant bioactive compounds. *Phytochemistry Reviews* [online]. **19**(4), 1061–1080 [vid. 2023-11-15]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1007/s11101-020-09704-6>
- ¹⁹ EREM BILENSOY a Proquest FIRM, 2011. *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine : current and future industrial applications*. Hoboken, N.J.: Wiley. ISBN 9780470934616.
- ²⁰ PINHO, Eva, 2021. Cyclodextrins-based hydrogel. *Elsevier Books* [online]. **2021**(113-141), 113–141 [vid. 2023-11-15]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821649-1.00004-0>
- ²¹ JAMBHEKAR, Sunil S. a Philip BREEN, 2016. Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discovery Today* [online]. **21**(2), 356–362. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.11.017>

- ²² MERCK, 2021b. Piroxicam. *Merck* [online]. 1(1), 1 [vid. 2023-11-15]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/substance/piroxicam3313536322904>
- ²³ MERCK, 2021b. Nimesulide. *Merck* [online]. 1(1), 1 [vid. 2023-11-15]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/CZ/en/product/sial/n0845000>
- ²⁴ ŠÚKL, [b.r.]. Norfloxacin p.o. – zrušenie indikácie na liečbu komplikovanej pyelonefritídy | ŠÚKL. *www.sukl.sk* [online] [vid. 2023-11-15]. Dostupné z: https://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/bezpecnostne-opatrenia-a-upozornenia/norfloxacin-p-o-96-zrusenie-indikacie-na-liecbu-komplikovanej-pyelonefritidy?page_id=1872
- ²⁵ ŠÚKL, 2011. Nimesulid a zrušení indikace pro symptomatickou léčbu bolestivé osteoartrózy. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online] [vid. 2023-11-15]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/nimesulid-a-zruseni-indikace-pro-symptomatickou-lecbu>
- ²⁶ ŠÚKL, 2007. Otázky a odpovede týkajúce sa prehodnotenia PIROXIKAMU | ŠÚKL. *www.sukl.sk* [online] [vid. 2023-11-15]. Dostupné z: https://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/bezpecnostne-opatrenia-a-upozornenia/otazky-a-odpovede-tykajuce-sa-prehodnotenia-piroxikamu?page_id=1322

ZOZNAM POUŽITÝCH SYMBOLOV A SKRATIEK

DNA	Deoxyribonukleová kyselina
A	Adenín
G	Guanín
C	Cytozín
T	Tymín
U	Uracil
RCA	Amplifikácia rotujúceho kruhu
AuNP	Zlaté nanočastice
MNP	Magnetické nanočastice
HR-TEM	Transmisný elektrónový mikroskop s vysokým rozlíšením
UCNP	Upkonvertujúce nanočastice
CD	Cyklodextrín
GC-MS	Plynový chromatograf s hmotnostným detektorom - GC-MS
TLC	Chromatografia na tenkej vrstve
NMR	Nukleárna magnetická rezonancia
IČ	Infračervená spektroskopia
Et ₂ O	Dietyléter
CH ₂ Cl ₂	Dichlórmetán
DMSO	Dimetylsulfoxid
N ₃ -β-CD	Azid β-cyklodextrínu
CHCl ₃	Chloroform
EDIPA	<i>N</i> -etyldiisopropylamín

ZOZNAM OBRÁZKOV

Obrázok 1. Supramolekulárne agregáty	11
Obrázok 2. Vodíkové mostíky medzi guanínom a cytozínom.....	12
Obrázok 3. Supramolekulárne usporiadanie DNA na mikro/nanorozhranie pre bioanalýzu	13
Obrázok 4. Schéma amplifikácie rotujúceho kruhu	13
Obrázok 5. Suspenzie zlatých nanočastíc s rôznymi priermi.....	14
Obrázok 6. Zlaté nanočastice pri zobrazovacom systéme	15
Obrázok 7. HR-TEM zostava jadra a plášťa magnetickej nanočastice železa a zlata (Fe/Au)	15
Obrázok 8. Teranostické zobrazenie hlavného nádoru a metastatických nádorov v tráviacom systéme	17
Obrázok 9. Vznik komplexu medzi hositeľom (cyklodextrín) a hositeľskou molekulou.	18
Obrázok 10. Chemická štruktúra α -CD, β -CD a γ -CD s priemerom vnútornej dutiny.....	19
Obrázok 11. Štruktúrny vzorec a) nimesulidu a b) piroxikamu.....	21
Obrázok 12. Permeácia liečiva cez biomembránu z vodného prostredia, obsahujúceho komplex cyklodextrínu s liečivom	23
Obrázok 13. Štruktúra a) fyzikálneho a b) chemického zosieťovania	24
Obrázok 14. Mechanizmy potenciálne zapojené do procesu uvoľňovania liečiva z formulácie na báze hydrogélu	25
Obrázok 15. Uvoľňovanie liečiva z chemicky zosieťovanej siete s cyklodextrínom	26
Obrázok 16. Štruktúrny vzorec adamantankarboxylovej kyseliny (1) a 1-adamantylmetanolu (2)	29
Obrázok 17. Štruktúrny vzorec adamantan-1-karbaldehydu (3).....	30
Obrázok 18. Štruktúrny vzorec <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amínu (4)	31
Obrázok 19. Štruktúrny vzorec <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (5).....	32
Obrázok 20. Štruktúrny vzorec hydrochloridu <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6)	33
Obrázok 21. Štruktúrny vzorec zlúčeniny (7).....	34
Obrázok 22. ^1H NMR (399,8 MHz, CDCl_3) spektrum <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amínu (4)	41
Obrázok 23. ^1H NMR (399,8 MHz, CDCl_3) spektrum <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (5)	42
Obrázok 24. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum hydrochloridu <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6).....	44
Obrázok 25. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum mono-6-azido-6-deoxy- β -cyklodextrínu	46

Obrázok 26. ^1H NMR (399,8 MHz, D_2O) spektrum lyofilizovanej zmesi z click reakcie, trvajúcej 10 minút	47
Obrázok 27. ^1H NMR (399,8 MHz, CHCl_3) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v Et_2O	48
Obrázok 28. ^1H NMR (399,8 MHz, CHCl_3) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v CHCl_3 .	49
Obrázok 29. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v H_2O a CHCl_3	50
Obrázok 30. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v CH_2Cl_2	51
Obrázok 31. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v acetonitrile.....	52
Obrázok 32. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v 5% vodnom roztoku NaOH a CHCl_3	53
Obrázok 33. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum lyofilizovanej zmesi z click reakcie, trvajúcej 8 týždňov	54
Obrázok 34. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v 10% vodnom roztoku NaOH a acetonitrile	55
Obrázok 35. ^1H NMR (399,8 MHz, d_6 -DMSO) spektrum po izolácii zlúčeniny (7) v 10% vodnom roztoku NaOH a CH_2Cl_2	56

ZOZNAM SCHÉM

Schéma 1. Jednotlivé reakčné kroky pri syntéze	37
Schéma 2. Reakcia adamantankarboxylovej kyseliny (1) na 1-adamantylmetanolu (2)	38
Schéma 3. Swernová oxidácia adamantylmetanolu (2) na adamantan-1-karbaldehyd (3) .	39
Schéma 3. Reakcia adamantan-1-karbaldehydu (3) na <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amín (4)	40
Schéma 4. Reakcia <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetylén)prop-2-yn-1-amínu (4) na <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín (5).....	41
Schéma 5. Syntéza <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetyl)etylaminu (5) na hydrochlorid <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amínu (6).....	43
Schéma 6. Naviazanie modifikovaného β -cyklodextrínu (N_3 - β -CD) na hydrochlorid <i>N</i> -(adamantan-1-ylmetyl)prop-2-yn-1-amín (6) za vzniku zlúčeniny (7)	45

ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1. Súhrn a hodnotenie použitých postupov čistenia lyofilizovaného reakčnej zmesi z click reakcie	47
--	----