

Tvorba supramolekulárních komplexů mezi surfaktanty a cyklodextriny

Berenika Kočí

Bakalářská práce
2017



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky
akademický rok: 2016/2017

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Berenika Kočí**
Osobní číslo: **T140100**
Studijní program: **B2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Technologie výroby tuků, kosmetiky a detergentů**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Tvorba supramolekulárních komplexů mezi surfaktanty a cyklodextriny**

Zásady pro vypracování:

Na základě odborné recentní literatury vypracovat literární rešerši na téma:

1. Stručná charakteristika surfaktantů.
2. Cyklodextriny – charakteristika, fyzikálně-chemické vlastnosti a role v při tvorbě supramolekulárních komplexů.
3. Komplexy typu surfaktant/cyklodextrin, možnosti jejich charakterizace a aplikační potenciál v kosmetickém průmyslu.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

[1] DODZIUK, H. Cyclodextrins and Their Complexes. 2006, WILEY-VCH Verlag GmH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN: 3-527-31280-3.

[2] SCHALLEY, C. Analytical Methods in Supramolecular Chemistry. 2007, WILEY-VCH Verlag GmH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN: 978-3-527-31505-5.

[3] Dle provedení literární rešerše s využitím databází Scopus a SciFinder.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Michal Rouchal, Ph.D.

Ústav chemie

Datum zadání bakalářské práce:

3. února 2017

Termín odevzdání bakalářské práce:

19. května 2017

Ve Zlíně dne 3. února 2017



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.
děkan



doc. Ing. Marián Lehocký, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: BERENIKA KOCÍ

Obor: TVTKD

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/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 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/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);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 18.5.2017

Berenika Kocí

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevdělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) *Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.*

(3) *Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.*

²⁾ *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, § 35 odst. 3:*

(3) *Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě díla vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).*

³⁾ *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, § 60 Školní dílo:*

(1) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpirá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.*

(2) *Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.*

(3) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídně k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.*

ABSTRAKT

Cílem bakalářské práce bylo, pomocí literární rešerše, zpracovat téma tvorby supramolekulárních komplexů mezi surfaktanty a cyklodextriny. První část práce je věnována surfaktantům, jejich charakteristice, fyzikálně-chemickým vlastnostem, klasifikaci dle různých kritérií a jejich využití v běžné praxi. O cyklodextrinech je pojednáváno v druhé kapitole bakalářské práce. Historie objevu těchto molekul je následována jejich charakteristikou a fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Další podkapitola se zabývá modifikovanými cyklodextriny, které jsou často základní jednotkou pro tvorbu supramolekulárních komplexů. V závěru druhé kapitoly je zmíněno využití cyklodextrinů s důrazem na praktické aplikace v kosmetice. Významnou část představuje třetí kapitola, která je věnována popisu známých inkluzních komplexů mezi cyklodextriny a surfaktanty.

Klíčová slova: surfaktanty, cyklodextriny, komplex hostitel-host, supramolekulární chemie

ABSTRACT

The aim of the bachelor thesis was to describe the topic of formation of supramolecular complexes between surfactants and cyclodextrins. The first part is devoted to surfactants, their characteristics, physico-chemical properties, classification according to various criteria and their use in common practice. Cyclodextrins are discussed in the second chapter of the bachelor thesis. The history of these molecules is followed by their characteristics and physico-chemical properties. Another subchapter deals with modified cyclodextrins, which often represent the basic unit for the formation of supramolecular complexes. At the end of the second chapter the use of cyclodextrins with an emphasis on their practical application in cosmetics is mentioned. An important is the third chapter focused for the description of known inclusion complexes between cyclodextrins and surfactants.

Keywords: surfactants, cyclodextrins, host-guest chemistry, supramolecular chemistry

Na tomto místě bych ráda poděkovala Ing. Michalu Rouchalovi, Ph.D. za vedení mé bakalářské práce, odborné rady i za čas, který mi věnoval při jejím zpracování.

Zároveň bych ráda poděkovala svým rodičům za jejich podporu během celého studia.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	10
1 SURFAKTANTY	12
1.1 HISTORIE.....	12
1.2 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA POVRCHOVĚ AKTIVNÍCH LÁTEK.....	13
1.2.1 Povrchové napětí.....	13
1.2.2 Hydrofilně-lipofilní rovnováha.....	14
1.3 FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI.....	15
1.3.1 Tvorba micel.....	15
1.3.2 Solubilizace.....	16
1.4 KLASIFIKACE SURFAKTANTŮ.....	17
1.4.1 Hydrofobní složka.....	17
1.4.2 Hydrofilní složka.....	17
1.5 POUŽITÍ SURFAKTANŮ.....	22
1.5.1 Tradiční použití.....	22
1.5.2 Netradiční použití.....	23
2 CYKLODEXTRINY	24
2.1 OBJEV CYKLODEXTRINŮ A JEJICH UVEDENÍ DO PRAXE.....	24
2.2 FYZIKÁLNĚ-CHEMICKÉ VLASTNOSTI CYKLODEXTRINŮ.....	25
2.3 MODIFIKOVANÉ CYKLODEXTRINY.....	28
2.4 TVORBA KOMPLEXŮ MEZI CYKLODEXTRINY A JINÝMI MOLEKULAMI.....	29
2.5 APLIKACE CYKLODEXTRINŮ V PRAXI.....	31
2.5.1 Farmacie a potravinářský průmysl.....	32
2.5.2 Kosmetika.....	33
3 KOMPLEXY MEZI CYKLODEXTRINY A SURFAKTANTY	35
3.1 TVORBA KOMPLEXŮ TYPU CYKLODEXTRIN-SURFAKTANT.....	35
3.2 MOŽNOSTI STANOVENÍ STABILITY KOMPLEXŮ CYKLODEXTRIN-SURFAKTANT.....	36
3.3 KOMPLEX MEZI GEMINI SURFAKTANTY A CYKLODEXTRINY.....	36
3.4 KOMPLEXY MEZI KONZERVANTY A CYKLODEXTRINY.....	38
3.5 AMFIFILNÍ CYKLODEXTRINY.....	39
3.6 SUPRAMOLEKULÁRNÍ AMFIFILNÍ MOLEKULY.....	40
3.6.1 Syntéza supramolekulárních amfifil pomocí komplexu typu hostitel- host.....	40
3.6.2 Použití supramolekulární amfifilních molekul.....	40
3.6.3 Supramolekulární komplex mezi α -cyklodextrinem a azobenzenem.....	41
3.6.4 Supramolekulární komplex mezi β -cyklodextrinem a dodecylsulfátem sodným.....	42
ZÁVĚR	44
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	46

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	50
SEZNAM OBRÁZKŮ	51
SEZNAM TABULEK.....	52

ÚVOD

Surfaktanty jsou látky organického původu, jejichž molekula je označována jako amfifilní a je tvořena hydrofobní i hydrofilní částí. Velkou výhodou povrchově aktivních látek je, že jsou schopny se navázat na rozhraní dvou nemísitelných látek a snižovat mezipovrchové napětí. Za jedny z prvních surfaktantů lze považovat mýdla, která si svoji nezastupitelnost a významnou roli v osobní hygieně drží dodnes, avšak v dnešní době je škála těchto látek daleko větší. Amfifilní molekuly se v roztoku mohou chovat dvojitým způsobem v závislosti na jejich koncentraci. Při překročení kritické micelární koncentrace dochází ke tvorbě větších celků, které jsou označovány jako micely. Existuje spousta kritérií, podle kterých lze surfaktanty klasifikovat, nejčastěji jsou děleny podle charakteru hydrofilní části. Molekuly, které nedisociují za vzniku náboje, jsou označovány jako neionické. Ionické surfaktanty s kladným nábojem se nazývají kationické, se záporným nábojem anionické. Třetí skupina ionických surfaktantů může měnit svůj náboj v závislosti na charakteru prostředí a molekuly jsou nazývány jako amfoterní. Díky svým specifickým vlastnostem surfaktanty nachází uplatnění v různých odvětvích. Jsou nedílnou součástí kosmetických prostředků a výrobků spotřební chemie, taktéž jsou důležitou komponentou některých farmaceutických výrobků.

Cyklodextriny (CD) jsou cyklické molekuly oligosacharidů získávané enzymatickou degradací škrobu bakteriemi rodu *Bacillus macerans*. Tyto bakterie produkují cyklodextriny ve směsích, kdy jednotlivé molekuly cyklodextrinů se mohou skládat z šesti až více než sta glukopyranosových jednotek. Při optimálních podmínkách bakterie produkují nativní cyklodextriny, mezi které patří α -CD s šesti, β -CD se sedmi a γ -CD s osmi glukopyranosovými jednotkami. Cyklodextriny svým prostorovým uspořádáním připomínají komolý kužel, který uvnitř obsahuje kavitu, do které je možné inkludovat jiné molekuly. Toto spojení dává za vznik inkluzním komplexům, které nachází široké uplatnění ve farmacii, kosmetice či supramolekulární chemii. Některé vlastnosti nativních cyklodextrinů nejsou příliš vhodné pro dané aplikace, v tomto případě se naskytuje možnost cyklodextriny modifikovat. Modifikace je často vícestupňová, přičemž hlavní reakcí je elektrofilní substituce na atom kyslíku hydroxylové skupiny.

Komplexy typu hostitel-host jsou základem výzkumu v oblasti supramolekulární chemie. Vybrané vlastnosti surfaktantů mohou být měněny tím, že budou komplexovány do hostitelských molekul. Populárními zástupci těchto komplexů jsou amfifilní

cyklodextriny a supramolekulární amfifily, jejichž významnou vlastností je schopnost reagovat na vnější stimuly.

1 SURFAKTANTY

Povrchově aktivní látky (PAL) organického původu, které se vyznačují schopností snižovat povrchové napětí na fázovém rozhraní mezi dvěma rozdílnými látkami, se nazývají surfaktanty. Snížení povrchového napětí, změna reakčních podmínek a ovlivnění energie celé soustavy je důsledkem amfipatické povahy těchto molekul. Surfaktanty jsou velmi důležitou součástí dnešních průmyslových výrob, jelikož jsou schopny stabilizovat a vhodně upravovat vlastnosti finálních výrobků. [1]

1.1 Historie

Důraz na správnou osobní hygienu byl kladen již od doby Starého Egypta a mezi první přípravky osobní hygieny byly doporučovány alkálie (například hydrogenuhličitan sodný či uhličitan draselný). Postupem času se začala vyrábět přírodní mýdla zásaditého charakteru, v nichž hlavní složku představovaly přírodní oleje. S přibývajícím zkušenostmi a s doplněním mýdel o další složky, jako jsou fosfáty či silikáty, se tyto přípravky začaly používat nejen v osobní hygieně, ale staly se také důležitou součástí při praní prádla. [2]

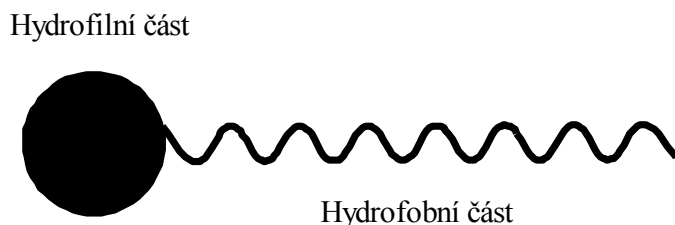
Za první řádně popsané surfaktanty lze považovat sulfatované oleje. Jednalo se o sulfataci ricinového oleje, který byl znám pod názvem „turecký červený olej“ (z angl. turkey red oil). V průběhu první světové války se začal v Německu průmyslově vyrábět surfaktant z živočišných tuků a rostlinných olejů, který byl připravován sulfonací propan-1-olu nebo butan-1-olu s naftalenem. V období dvacátých až třicátých let dvacátého století byla do řetězce přidána aromatická skupina a začaly vznikat alkylaryl sulfonáty, kde aromatickou skupinu představoval především benzen. Ve čtyřicátých letech sulfonace tetrameru propenu a benzenu dala za vznik látky nazývané dodecylbenzensulfonan, který byl v té době uplatňován především jako přísada do pracích prostředků. Konkurenci alkylaryl sulfonátům přinesly Spojené státy americké a Německo v podobě derivátů taurinu. Tyto produkty však nepřekonaly úspěšnost alkylbenzen sulfonátů (ABS), které v šedesátých letech tvořily jednu polovinu všech vyráběných surfaktantů. Časem se začaly projevovat negativní dopady užívání těchto látek především ve vztahu k životnímu prostředí. Zvyšující se tvorba velmi stabilní pěny bránila přirozenému čištění odpadních vod. Řešením bylo využití lineárních alkylbenzen sulfonátů (LABS), které jsou ekologicky daleko přijatelnější a mají také o 10 % vyšší čisticí účinnost než jejich předchůdci. [2]

V dnešní době jsou tenzidy nedílnou součástí nejen přípravků spojených s osobní hygienou či součástí pracích prášků. Povrchově aktivní látky našly své uplatnění také v oblasti farmacie a medicíny, jsou základem pro tvorbu čisticích prostředků a jsou stále v centru zkoumání, jelikož je kladen stále větší důraz na spojení surfaktantů a životního prostředí. [1,2]

1.2 Obecná charakteristika povrchově aktivních látek

Povrchově aktivní látky jsou sloučeniny organického původu mající molekulu netypického tvaru. Molekula se skládá z části hydrofilní a hydrofobní (**Obrázek 1**). Hydrofilní „hlavička“ molekuly je ta část, která přitahuje vodu. Hydrofilní část může být reprezentována karboxylovou, sulfátovou či sulfonovou skupinou. Uhlíkatý řetězec je hydrofobní a vodu naopak odpuzuje. Tyto dvě části jsou si protichůdné a molekuly je obsahující jsou označovány jako amfifilní. [3,4]

PAL jsou využívány díky své schopnosti snižovat povrchové napětí na fázovém rozhraní. Velkou výhodou těchto látek je, že povrchové napětí snižují již v relativně nízkých koncentracích. Jsou taktéž schopny stabilizace, zmírnění tření na stykových plochách nebo ovlivnění fyzikálních vlastností dané látky. [2]



Obrázek 1: Obecná struktura molekuly surfaktantu.

1.2.1 Povrchové napětí

Povrchové napětí je síla, která působí ve směru tečny k povrchu kapaliny kolmo na délkovou jednotku povrchu. Značí se řeckým písmenem γ a jednotkou je newton na metr [$\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$]. Povrchové napětí lze vypočítat dle vztahu:

$$\gamma = \frac{dF}{dl} \quad (1)$$

kde F je síla působící kolmo na průřez kapaliny a l je délka, na kterou síla působí. [4]

1.2.2 Hydrofilně-lipofilní rovnováha

Vlastnosti surfaktantů jsou z části ovlivněny poměrem velikosti hydrofilní a lipofilní části amfifilní molekuly. Pojem hydrofilně-lipofilní rovnováha (HLB, z angl. Hydrophile Lipophile Balance) použil jako první Griffin, který touto hodnotou označil míru vyváženosti mezi oběma částmi. Zároveň uvedl první vztah, kterým lze tuto, spíše semiempirickou, hodnotu spočítat:

$$HLB = \sum(\text{HLB hydrofilních skupin}) - \sum(\text{HLB lipofilních skupin}) + 7 \quad (2)$$

kdy HLB hodnoty hydrofilní a lipofilní skupiny jsou dány prostým algebraickým součtem HLB hodnot jednotlivých komponent tvořící tyto skupiny. [4]

Dalším vztahem, který lze použít pro výpočet HLB hodnoty je Kawakamiho vztah:

$$HLB = 7 + 11,7 \log \left[\frac{M_H}{M_L} \right] \quad (3)$$

kde M_H značí molární hmotnost hydrofilních a M_L lipofilních skupin. [4]

Mezi méně používané patří vztah Rázce a Orbána, kdy je výpočet HLB hodnoty založen na znalosti hydratačního tepla jednotlivých surfaktantů. Žádný z uvedených vztahů však neumožňuje spočítat hydrofilně-lipofilní rovnováhu v přípravku, v němž jsou povrchové látky nejednotného složení. Pro tento případ je vhodné použití experimentálních metod. Jedná-li se o směs dvou nebo více povrchově aktivních látek s odlišnými HLB hodnotami, je vhodné využít vztah založený na znalosti hmotnostních procent jednotlivých složek v přípravku:

$$HLB_{směsi} = \frac{w_1 (HLB)_1 + w_2 (HLB)_2}{w_1 + w_2} \quad (4)$$

kde w_1 a w_2 jsou procentuální hmotnostní zastoupení složek ve směsi. [4]

HLB hodnota je veličina určující další využití tenzidu a jeho zařazení do vhodné kategorie. Jednotlivé kategorie použitelnosti a jejich příslušné HLB hodnoty jsou uvedeny v **Tabulce 1**. [5,6]

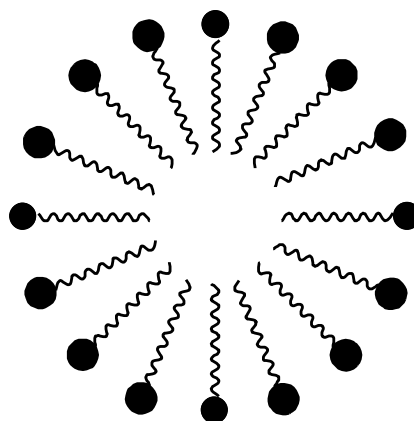
Tabulka 1: Použitelnost tenzidů v závislosti na hodnotě HLB. [5,6]

Vzhled disperze	HLB	Použití
Netvoří disperzi ve vodě	0	Emulze V/O
	2	
	4	
	6	
Mlékovitá nestabilní disperze	8	Smáčedla
Mlékovitá stabilní disperze	10	
Čiré disperze	12	Detergenty
	14	
	16	Solubilizátory
	18	

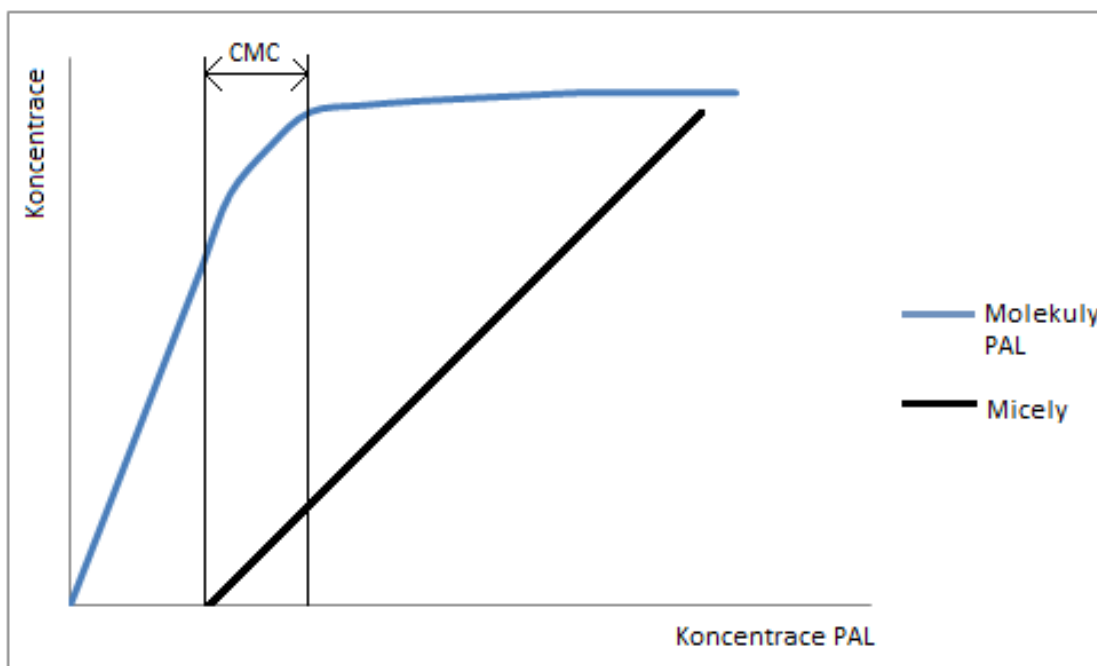
1.3 Fyzikálně-chemické vlastnosti

1.3.1 Tvorba micel

Amfifilní molekuly se v roztoku mohou chovat dvojím způsobem v závislosti na koncentraci povrchově aktivní látky. Je-li koncentrace molekul nižší než tzv. kritická micelární koncentrace (CMC, z angl. critical micelle concentration), jsou molekuly PAL v roztoku rozptýleny volně. Po překročení hranice CMC dochází k agregaci molekul do vyšších celků, tzv. micel (**Obrázek 2**). Hodnota CMC je závislá na použitém surfaktantu a stanovuje se nejčastěji experimentálně, měřením závislosti fyzikálně-chemických vlastností na měnící se koncentraci PAL v roztoku. [1,2,4]

**Obrázek 2:** Micela ve vodném prostředí.

Z níže uvedeného grafu (Obrázek 3) vyplývá, že micely jsou detekovány až po dosažení kritické micelární koncentrace a se vzrůstající koncentrací PAL se jejich množství lineárně zvyšuje. Obsah molekul PAL zpočátku narůstá lineárně, po dosažení CMC a v další fázi však zůstává konstantní.



Obrázek 3: Graf závislosti koncentrace micel a molekul PAL na koncentraci povrchově aktivní látky v roztoku.

Na hodnotu kritické micelární koncentrace mají dopad různé vlivy, například struktura molekuly PAL. CMC se snižuje se vzrůstajícím počtem atomů uhlíku v řetězci. Přítomnost dvojných vazby v hydrofobním řetězci způsobí, že CMC má hodnotu nižší než stejný řetězec v nasyceném stavu. Teplota roztoku je jedním z mála vnějších faktorů ovlivňujícím hodnotu CMC. [1,4]

1.3.2 Solubilizace

Děj, při kterém přechází nerozpustná nebo omezeně rozpustná látka do roztoku, se nazývá solubilizace, která představuje jednu z významných vlastností PAL. Surfactant je v tomto případě nazýván solubilizátorem, neboli látkou se schopností tento přechod uskutečnit. Celý proces solubilizace je vysvětlován na základě micelární teorie, kdy po dosažení kritické micelární koncentrace dochází k prudkému nárůstu množství rozpuštěné látky. [4]

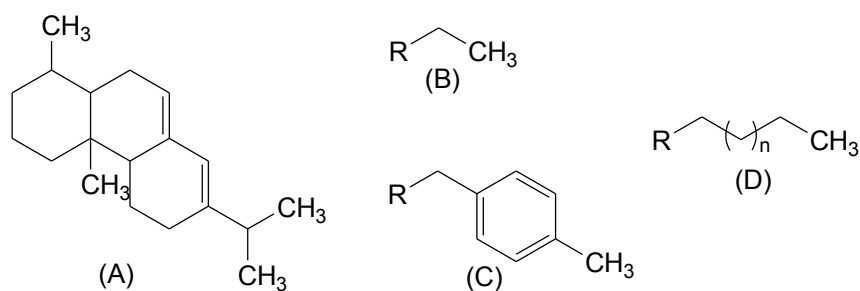
1.4 Klasifikace surfaktantů

Do skupiny surfaktantů se řadí široké spektrum látek, které jsou vzájemně často velmi odlišné. Pro usnadnění je vhodné surfaktanty zařazovat do jednotlivých kategorií podle kritérií, kterými jsou například typ hydrofilní a hydrofobní složky, HLB hodnota dané látky, biologická degradabilita či použití. [1]

1.4.1 Hydrofobní složka

Dělení surfaktantů na základě jejich hydrofobní složky se v praxi používá výjimečně. Hydrofobní složkou je v molekule PAL označen uhlíkový řetězec obsahující nejčastěji 8 až 22 atomů uhlíku. Dle struktury řetězce je možné surfaktanty dělit na: [1]

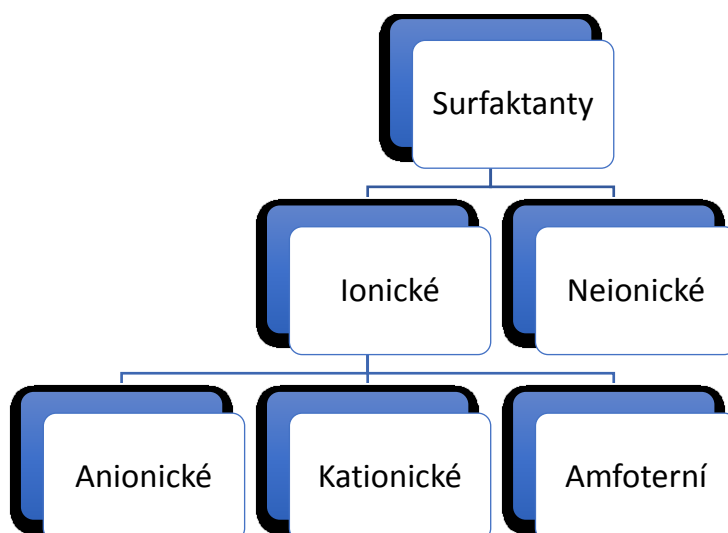
- ▶ PAL s alicyklickým řetězcem (A)
- ▶ PAL s alifatickým uhlíkatým řetězcem (B)
- ▶ PAL s aromatickým či hydroxylovým řetězcem (C)
- ▶ PAL s lineárním polymerním řetězcem (D)



Obrázek 4: Strukturální vzorce vybraných PAL s rozdílnou hydrofobní složkou.

1.4.2 Hydrofilní složka

Hydrofilní složka má při klasifikaci surfaktantů velký význam. Je-li možno hydrofilní skupinu ve vodném roztoku disociovat na ion, jsou surfaktanty rozděleny na ionické a neionické. Ion je ve vodném prostředí nositelem kladného nebo záporného náboje. Surfaktanty nesoucí kladný náboj jsou označovány jako kationické, surfaktanty se záporným nábojem jako anionické. Povrchově aktivní látky, u nichž je hydrofilní skupina schopna měnit svůj náboj v závislosti na okolních podmínkách, jsou označovány jako amfoterní (**Obrázek 5**). [1]



Obrázek 5: Schematické rozdělení surfaktantů dle hydrofilní složky.

Anionické surfaktanty

Surfaktanty disociující ve vodném prostředí za vzniku aniontu jsou v dnešní době nejhodněji vyráběnými ionickými surfaktanty. V roce 2000 zaujímaly až 65 % z celosvětové produkce PAL. Anionické surfaktanty jsou známé pod názvem mýdla, jelikož majoritní skupinu tvoří soli vyšších karboxylových kyselin. Obecně je lze rozdělit podle ionizované funkční skupiny do čtyř skupin. [2]

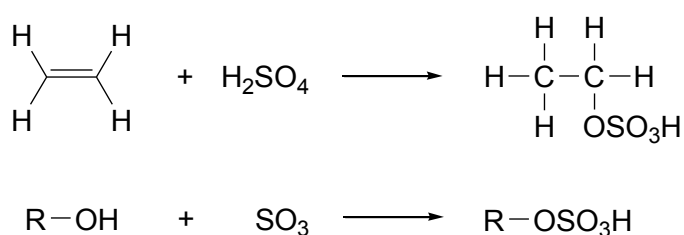
Soli karboxylových kyselin

Mýdla jsou nejstaršími a neznámějšími zástupci této skupiny. Jedná se především o sodná a draselná mýdla, která se vyrábí zmýdlením tuků a olejů pomocí zásaditých hydroxidů nebo uhličitánů. Jejich přípravu lze popsat jako reakci s exotermním charakterem, jejíž rychlost lze ovlivnit okolním tlakem. Draselná mýdla nacházejí uplatnění v průmyslu, mají vyšší rozpustnost a jejich povrchová aktivita je vyšší při nižších teplotách. Mýdla jsou velmi dobrými detergentními, smáčecími a pěnotvornými činidly. Jejich povrchová aktivita však může být negativně ovlivněna okolními vlivy, jako je změna pH prostředí nebo přítomnost vícemocných iontů (Ca^{2+} , Mg^{2+}) v tvrdé vodě, které s mýdly reagují za vzniku nerozpustných solí. [3,5]

Sulfáty

Látky odvozené od kyseliny sírové jsou označovány jako sulfáty, dříve sírany. Sulfáty obsahují ve své molekule skupinu $-\text{HSO}_4$ nebo $-\text{Na}^+\text{SO}_3^-$, kdy jsou tyto skupiny zaváděny do molekuly esterifikací nebo adicí různých druhů olejů, či jejich mastných kyselin nebo mastných alkoholů (**Obrázek 6**). Surfaktanty se sulfátovou skupinou lze

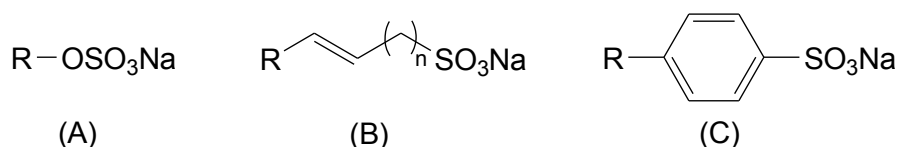
rozdělit do dvou velkých kategorií, a to na sulfatované oleje a sulfatované alkoholy. Oleje reagují jak dvojnou vazbou, tak i hydroxylovou skupinou. Pokud se však v molekule nachází obě z funkčních skupin, je upřednostňována skupina hydroxylová. Produkty mívají hydrofilní skupinu umístěnu nejčastěji uprostřed uhlovodíkového řetězce, což, v porovnání s jinými skupinami, dělá oleje slabšími detergenty, ale naopak dobrými smáčedly, penetrátory či mazadly. Sulfatované alkoholy jsou vyráběny působením oxidu siřičitého na vybraný „mastný“ alkohol a produkty této reakce jsou známy pod názvem gardinoly. Sulfáty lze uplatnit především jako přísady do práškových pracích prostředků a jiných přípravků s čistícím účinkem. [4,7]



Obrázek 6: Schematické znázornění přípravy sulfatovaných olejů a alkoholů.

Sulfonany

Surfaktanty se sulfoskupinou lze dělit do tří skupin, a to na alkylsulfonany, alkenylsulfonany a alkylarylsulfonany (**Obrázek 7**), kdy všechny tři zástupci mají v molekule typickou přímou vazbu uhlík–polární skupina.



Obrázek 7: Obecný vzorec alkylsulfonanu (A), alkenylsulfonanu (B) a alkylarylsulfonanu (C).

Alkylsulfonany jsou obvyklou součástí pracích přípravků a průmyslově je lze vyrábět pomocí Reedovy syntézy neboli alkalickou hydrolyzou alkylsulfochloridů. Do této skupiny jsou řazeny i sulfonany parafínu a petroleje. Alkenylsulfonany jsou připravovány adicí SO_3 za současného přesmyku dvojně vazby. Na rozdíl od alkylsulfonanů je lze výborně rozpouštět v tvrdé vodě a jsou stabilní v širokém rozmezí pH. Hlavním znakem alkylarylsulfonanů je přímá vazba hydrofilní skupiny na aromatické jádro. Nejčastějšími reprezentanty aromatické části jsou benzen a naftalen, které lze případně nahradit xylenem či fenolem. Tuto skupinu sulfonanů lze označit jako mimořádně důležitou součást mezi

komerčně vyráběnými anionickými surfaktanty. Benzenovou řadu dlouho reprezentoval alkybenzen sulfonan, který byl následně vyměněn za svého nástupce s lineárním řetězcem, lineární alkybenzen sulfonan. Druhou řadou alkybenzen sulfonanů je naftalenová řada, která je podobně jako benzenová připravována Friedelovou-Craftsovou syntézou. [2,4]

Fosfáty

Obecnou strukturu esterů a diesterů kyseliny fosforečné lze definovat jako $RO-PO_3-H^+$, kde R obvykle značí alkohol nebo fenol s dlouhým uhlovodíkovým řetězcem. Dříve byly upřednostňovány před použitím odpovídajících sulfátů či sulfonanů, nicméně náklady na výrobu fosfátů byly daleko vyšší. Mají nízkou pěnivost a vykazují velmi dobré vlastnosti v tvrdé vodě a koncentrovaných elektrolytech. [2,3,8]

Kationické surfaktanty

PAL disociující za vzniku kationtu jsou schopny adsorpce na všechny materiály, které jsou negativně nabitě (sklo, celulóza). V celosvětovém měřítku jsou vyráběny v menším rozsahu, a to z důvodu nákladné výroby (méně než 10 % celosvětové produkce). Mají menší detergenční schopnosti a jsou využívány jako antistatická činidla, vlasové kondicionéry či inhibiční prostředky koroze. Kationické surfaktanty byly nejprve využívány v medicíně pro jejich bakteriostatické účinky, nyní je lze najít jako součást antiseptických a desinfekčních prostředků. [2,4]

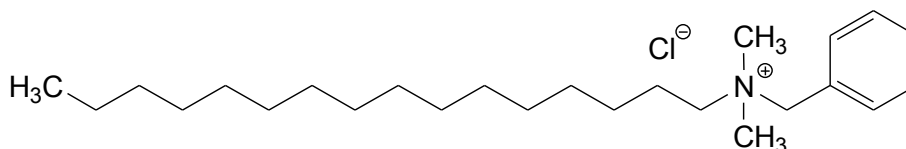
Soli kvarterních amoniových zásad

Syntéza kvarterních aminů z terciárních je označována jako kvarternizace. Tato reakce probíhá nejlépe u aminů, které mají disociační konstantu rovnu hodnotě devět či nižší. Kvarterní soli vznikají za přítomnosti činidel, např. alkyhalogenidů či alkylsulfátů, a obsahují ve své molekule atom dusíku, který je buď součástí řetězce, nebo heterocyklu. [4,9]

Benzalkonium-chlorid (**Obrázek 8**) je typický zástupce skupiny obsahující kvarterní atom dusíku, na kterém je navázána jedna alkylová skupina s dlouhým uhlíkovým řetězcem (většinou se jedná o dodecyl, tetradecyl, hexadecyl nebo oktadecyl) a zbývající dvě skupiny obsazuje nejčastěji methyl. [9]

Benzalkonium-chlorid se využívá v kosmetice i v některých léčivech jako efektivní biocid (účinný proti plísním, bakteriím i některým řasám). Princip spočívá v adsorpci alkylamoniového kationtu na bakteriální buňky, průnik přes buněčnou stěnu a následné

porušení cytoplasmatické membrány, což vede ke smrti bakteriální buňky. V dnešní době se však objevují údaje o možné resistenci bakterií k této konzervační látce, proto jsou často syntetizovány analogy benzalkonium-chloridu, které obsahují ve své molekule místo benzenového jádra například molekulu pyridinu. [10]



Obrázek 8: Strukturní vzorec benzalkonium-chloridu.

Amfoterní surfaktanty

Amfoterní PAL vykazují různé chování v závislosti na délce uhlovodíkového řetězce a pH prostředí, kdy disociují buď za vzniku kladného, nebo záporného iontu. Interagují s anionickými tenzidy, jsou tedy často označovány jako sekundární tenzidy, a mají vysokou biologickou odbouratelnost. Dle závislosti na pH prostředí jsou děleny na zwitterionické a vlastní amfoterní PAL. [5,7,11]

Zwitterionické surfaktanty

Molekuly těchto látek nesou nejméně jeden kladný a jeden záporný náboj, například kombinací kvarterního atomu dusíku a sulfátové skupiny, a mohou být při vhodných podmínkách vzájemně neutralizovány. Kladný náboj je však přítomen v celé šíři pH. Mezi tyto surfaktanty lze zařadit sulfobetainy a karboxybetainy, které své uplatnění nachází v textilním průmyslu jako zjemňovače tkanin, antistatická a smáčecí činidla. [4,12]

Vlastní amfoterní surfaktanty

Strukturu amfoterních surfaktantů lze připodobnit k aminokyselinám, kdy charakteristická skupina přítomná v tenzidu je ionizována v závislosti na okolním pH. [4]

Neionické tenzidy

Povrchová aktivita není jev závislý pouze na schopnosti disociace molekul na ionty ve vodném prostředí. V některých případech je velmi výhodné mít molekuly elektricky neutrální. Jejich rozpustnost s rostoucí teplotou vody klesá a CMC je nižší než u ionických PAL. Vlastnosti této skupiny jsou taktéž definovány pomocí bodu zákalu, neboli momentu, při kterém dochází k vysrážení PAL s polyoxyethylenovým řetězcem. Polární skupiny neionických tenzidů tvoří vázaný atom kyslíku či hydroxylová, esterová nebo amino skupina. Obecně lze mezi neionické surfaktanty řadit deriváty ethylenoxidu a polyolů,

zejména glukózy, glycerolu a sacharózy. Oxyethylenáty nachází velké uplatnění jako součást pracích prostředků a to z důvodu nízké pěnivosti, kterou obecně vykazují všechny z neionických tenzidů. [2,3,5]

1.5 Použití surfaktanů

I když lze slovo surfaktant zařadit spíše mezi méně známé pojmy, s přípravky obsahujícími tyto látky je možné se setkat denně. PAL spadají do oblasti nejen profesní, ale i ekonomické a sociální. Rozkvět výroby s možností použití surfaktantů pokračuje od dvacátého století dodnes a surfaktanty tak lze považovat za součást nejen chemického, textilního a kosmetického, ale také farmaceutického či potravinářského průmyslu. [2]

1.5.1 Tradiční použití

Hlavním účelem povrchově aktivních látek je již od nepaměti schopnost čištění. Detergenty lze označit za majoritní skupinu, ze které se největší pozornosti dostávalo mýdlům. Lidé si mýdla oblíbili z důvodu šetrných vlastností nejen ke kůži, ale i k materiálům, díky jejich relativně nízké ceně a snadné dostupnosti. Moderní detergenty mohou nabídnout ještě lepší čisticí vlastnosti a v určitých případech také snadnější biologický rozklad. [2]

Aplikace PAL v kosmetice je datována již od počátku použití kosmetických přípravků. I když ve velmi malém množství, jsou surfaktanty přítomny téměř ve všech kosmetických přípravcích. Za velmi častou, ne-li nutnou, lze označit přítomnost PAL v krémech a emulzích, kde dochází ke smísení dvou nemísitelných kapalin. Bez přidání vhodného surfaktantu či jiné PAL by docházelo k rozrušení struktury těchto přípravků a následné nemožnosti přípravek použít. Vyjma oblasti péče o pleť a tělo se lze se surfaktanty setkat i v dekorativní kosmetice. Za negativum lze považovat nejen samotnou přítomnost surfaktantů v kosmetice, ale především možnost častých alergických reakcí na tyto látky. [1]

Dalším odvětvím, kde lze použití surfaktantů považovat za hojné, je textilní průmysl. V tomto odvětví není využit pouze samotný čisticí a prací efekt, který však představuje velmi důležitou roli při praní, ale také proces solubilizace. Proces solubilizace je využíván pro svoji schopnost převádět nerozpustné látky do roztoku. V textilním průmyslu jsou těmito látkami především barviva, která jsou v roztoku rozptýlena a následně zachycována

mezi jednotlivá vlákna tkanin. V této oblasti jsou surfaktanty využívány jako přísady do pracích prostředků, které pomáhají čistit textilie, omezit statický náboj na tkaninách či tvorbu pěny. [1,2,4]

1.5.2 Netradiční použití

V posledních letech nachází surfaktanty své uplatnění v odvětvích jako je farmaceutický a potravinářský průmysl či zemědělství. [2]

Amfifilní molekuly surfaktantů jsou schopny dopravit aktivní látky do roztoků, emulzí, gelů a jiných přípravků, čehož se využívá především ve farmacii. V některých léčivech jsou aktivními látkami samy surfaktanty. Spojením aktivní látky se surfaktantem lze umožnit lepší prostupnost aktivních látek přes biologické membrány, které jsou nejčastěji ve formě lipidové dvojvrstvy. Tyto procesy jsou však velmi přísně kontrolovány a to především z důvodu naprosté nezávadnosti surfaktantů vzhledem k lidskému organismu. [2]

V potravinářském průmyslu jsou surfaktanty aplikovány ve formě emulgátorů. Emulgátory jsou látky rostlinného nebo živočišného původu, které je možné připravovat i synteticky. Lze je označit za speciální molekuly, které umožňují vznik emulzí a stabilizují je. Tento princip je využíván ze dvou důvodů a to, že přidání emulgátoru může zlepšit strukturní i sensorické vlastnosti výrobku a zároveň zjednodušit technologické postupy při výrobě. [2]

2 CYKLODEXTRINY

Cyklodextriny (CD) jsou molekuly oligosacharidů získávané enzymatickou degradací škrobu. Byly objeveny na konci 19. století a již od této doby byly v centru zkoumání chemiků především z důvodu neobvyklého prostorového uspořádání molekuly. Duté kavity cyklodextrinů jsou schopny inkludovat jiné molekuly, což nabízí cyklodextrinům široké uplatnění v oblastech jako je supramolekulární chemie, farmacie, kosmetika a potravinářství. [13,14,15]

2.1 Objev cyklodextrinů a jejich uvedení do praxe

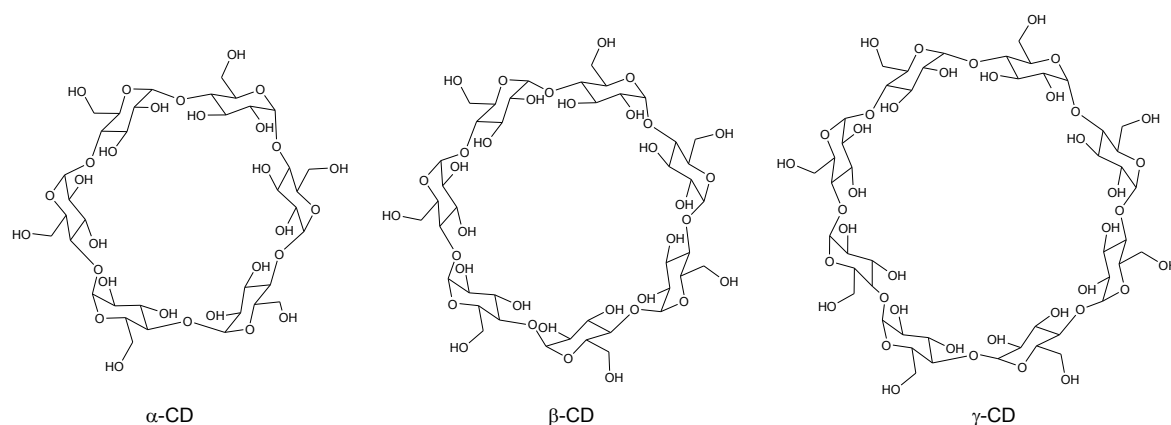
Na konci 19. století, v roce 1891, francouzský farmaceut a chemik A. Villiers zkoumal účinek enzymů bakterií rodu *Bacillus amylobacter* na štěpení bramborového škrobu. Během procesu kvašení náhodně objevil krystaly dextrinů ze škrobu, popsal jejich vlastnosti, určil jejich sumární vzorec $[(C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 10 H_2O]$ a tyto neznámé molekuly pojmenoval, z důvodu jejich podobnosti s celulózou, jako „cellulosin”. Dalším, kdo se podílel na popsání molekul cyklodextrinu, byl na začátku 20. století F. Schardinger. Během své práce prokázal, že kultura bakterií, kterou použil Villiers k degradaci škrobu, nebyla čistá, ale kontaminovaná jiným rodem bakterií. Tyto bakterie izoloval a pojmenoval je *Bacillus macerans*. Právě ony stály za tím, že byl škrob během Villiersova pokusu degradován za vzniku neznámých dextrinů, cyklodextrinů. Pomocí jodového testu Schardinger dokázal, že *Bacillus macerans* je schopen degradovat škrob za vzniku cyklodextrinu ve více modifikacích, kdy α struktura se barvila šedozeleně a β struktura červenofialově. Po tomto zjištění byl cellulosin přejmenován na α -CD a β -CD. Schardinger je nezdědka kdy označován za otce cyklodextrinů. V období mezi lety 1911 až 1935 nastalo období pochybností, které bylo vyvráceno v následujících letech objevem γ -cyklodextrinu. Teprve po 45 letech od prvního objevení těchto molekul byla objasněna cyklická stavba cyklodextrinu a v následujících letech byly tyto informace doplněny o popis chemické struktury molekul cyklodextrinu. V dnešní době stále probíhá základní výzkum, ale značný důraz je rovněž kladen na zavedení cyklodextrinů do výzkumu aplikovaného. [13,15,16]

2.2 Fyzikálně-chemické vlastnosti cyklodextrinů

Cyklodextriny jsou podskupinou cyklických oligosacharidů, které jsou produkovány při enzymatické degradaci škrobu bakteriemi rodu *Bacillus macerans*. Tyto bakterie používají k degradaci amylozy enzym zvaný cyklomaltodextrin glukanotransferasa. [15] Glukanotransferasa je klíčový enzym, bez něhož by při degradaci vznikaly pouze klasické necyklické molekuly dextrinů. [17] Při štěpení škrobu vznikají molekuly obsahující glukopyranosové jednotky spojené α -1,4-glykosidickými vazbami. [18]

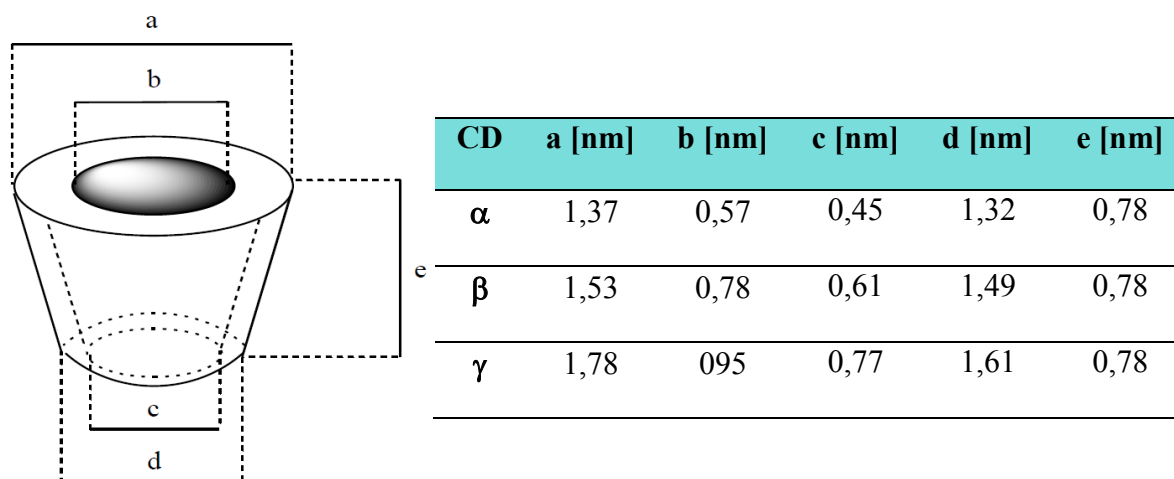
Cyklodextriny jsou bakteriemi produkovány ve směsích. Směs se skládá z cyklů, které mohou obsahovat šest až více než sto glukopyranosových jednotek. [13] Kruhy s menším počtem jednotek nevznikají kvůli pnutí, ke kterému dochází ve struktuře molekuly z důvodu cyklického tvaru. Synteticky však byl připraven cyklodextrin s pěti jednotkami glukopyranosy zvaný „pre- α -cyklodextrin”. Taktéž molekuly s vyšším počtem jednotek nejsou pro další práci vhodné z důvodu náročnější syntézy a čištění. [16]

Optimalizací podmínek při degradaci amylozy lze získat tzv. nativní (neboli mateřské) cyklodextriny obsahující ve své molekule pouze šest, sedm nebo osm jednotek (**Tabulka 2**). Tyto tři zástupce lze následně ze směsi selektivně precipitovat organickými látkami jako jsou hexan či fluorbenzen. [13] Ze šesti glukosových jednotek je poskládán dominantní α -cyklodextrin, který lze jodovým testem odlišit svým zbarvením do modra respektive do zelena. β -cyklodextrin obsahuje ve své molekule sedm glukosových jednotek a pomocí jódu se barví do červeno fialova. γ -Cyklodextrin se skládá z osmi glukosových jednotek (**Obrázek 9**). Tyto tři cyklodextriny se neliší pouze počtem glukosových jednotek, ale také rozměry jednotlivých kavit (**Obrázek 10**). [16,18] Nativní cyklodextriny jsou netoxické, biodegradabilní a je možné je získávat z obnovitelných zdrojů. [13]



Obrázek 9: Strukturní vzorce α -, β - a γ -cyklodextrinu.

Struktura cyklodextrinů je neuvěřitelně flexibilní, což je jedna z nejdůležitějších vlastností těchto molekul. Cyklodextriny mají tvar komolého kužele, který umožňuje poutat do své kavity jiné molekuly. [14]



Obrázek 10: Základní rozměry kavít nativních CD. [18,19,20]

Volné hydroxylové skupiny se nacházejí na užším okraji (primární hydroxylové skupiny) a na vnějším širším okraji (sekundární hydroxylové skupiny), což zajišťuje, že kavita je relativně hydrofobní. [13] Sekundární hydroxylové skupiny nemají svojí rigidní strukturou tak velký význam jako primární, které mohou rotovat a z toho důvodu částečně blokovat kavitu. [19] Pomocí neutronové difrakce byla objasněna stabilita makrocyclů, která je způsobena existencí pásu vodíkových vazeb mezi $O2_{(n)}$ a $O3_{(n-1)}$ hydroxylových skupin mezi sousedícími glukosovými jednotkami. Síla vodíkových vazeb roste s klesající vzdáleností mezi jednotlivými molekulami glukosy, tudíž má nejpevnější vazby γ -CD, který má nejvyšší počet glukosových jednotek. [13]

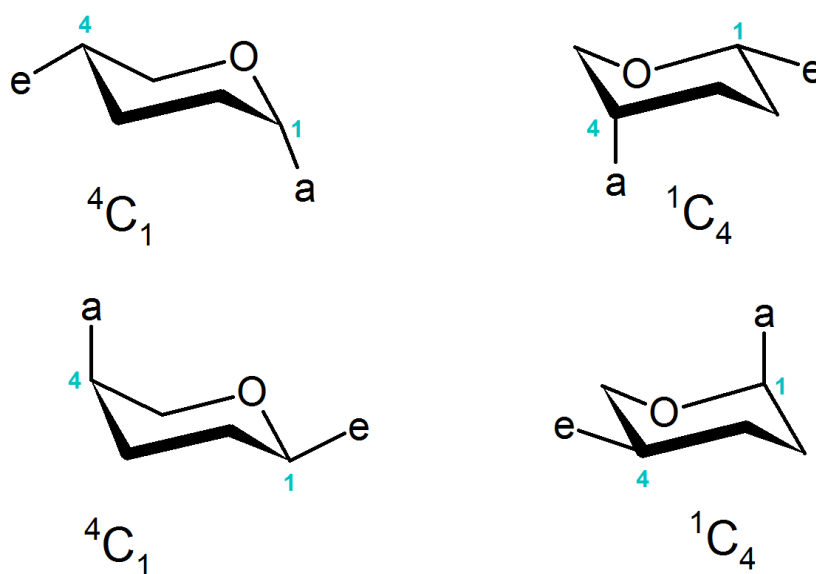
Důležitým parametrem je také polarita kavity a schopnost alespoň částečně inkludovat jiné látky. Nejvíce polární je γ -CD a jelikož polarita s velikostí kavity klesá, β -CD má polaritu podobnou ethanolu a nejmenší polaritu má α -CD. [18]

Tabulka 2: Přehled vybraných vlastností nativních cyklodextrinů. [18]

	α -CD	β -CD	γ -CD
Počet glukosových jednotek	6	7	8
Molekulová hmotnost	973	1135	1297
Výška molekuly [nm]	0,78	0,78	0,78
Objem kavity [nm ³]	0,174	0,262	0,427
Rozpustnost ve vodě při 25 °C [g/dm ³]	14,5	1,9	8,19

Některé z fyzikálně-chemických vlastností cyklodextrinů jsou velmi podobné lineárním dextrinům. Avšak co se týče neenzymatické hydrolyzy, cyklodextriny jsou třikrát až pětkrát stabilnější právě díky jejich cyklické struktuře. V pevném stavu jsou cyklodextriny krystalické a podobně stabilní jako škrob nebo sacharóza, lze je tedy uchovávat při pokojové teplotě po několik let bez zjevné degradace. V roztoku jsou molekuly prakticky stabilní v zásaditém a neutrálním prostředí. [15]

Struktura cyklodextrinů byla studována jak v pevném stavu, tak v roztoku. V nativních cyklodextrinech mají glukosové jednotky konformaci 4C_1 , v menším zastoupení se u některých derivátů objevila i inverzní 1C_4 konformace (**Obrázek 11**). [13,14]

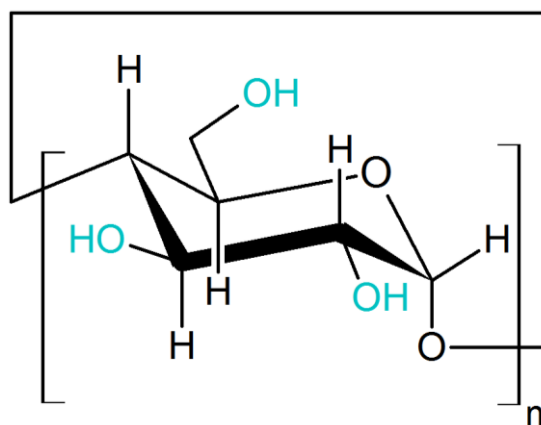
**Obrázek 11:** Konformace 4C_1 a 1C_4 glukopyranosových jednotek.

2.3 Modifikované cyklodextriny

Cyklodextriny jsou často využívány v průmyslu, kde je kladen značný důraz na to, aby molekuly měly co nejvhodnější fyzikálně-chemické vlastnosti pro dané použití. Z tohoto důvodu je využíváno chemických modifikací, které jsou uplatňovány především u nativních cyklodextrinů s cílem kladně ovlivnit vybrané vlastnosti, např. jejich rozpustnost ve vodě nebo organických rozpouštědlech. To se týká zejména molekuly β -cyklodextrinu, která má téměř o řád nižší rozpustnost ve srovnání s ostatními dvěma nativními cyklodextriny (**Tabulka 2**). [13,18]

Modifikace je zpravidla vícestupňová, kdy prvotní reakcí bývá elektrofilní substituce na atomu kyslíku hydroxylové skupiny. Reakce může probíhat trojím způsobem, podle toho, který atom kyslíku bude substituován (**Obrázek 12**). [13]

Primární hydroxylové skupiny lze selektivně substituovat stericky objemným činidlem za přítomnosti slabé báze, jelikož primární hydroxylové skupiny jsou nejméně stericky bráněné a nejvíce bazické. Nejvíce kyselé jsou sekundární hydroxylové skupiny v poloze C2. Selektivní alkyací či acylací je možné dosáhnout monosubstituce, ale ne substituce všech hydroxylů v této poloze. Nejméně reaktivní jsou sekundární hydroxylové skupiny v poloze C3 a selektivní substituce lze u nich dosáhnout jen v případě chránění hydroxylových skupin na C2 a C6. [13]



Obrázek 12: Označení hydroxylových skupin schopných podléhat elektrofilní substituci při modifikaci cyklodextrinů.

Vznikající deriváty je možné rozdělit podle počtu substituovaných glukosových jednotek.

Monosubstituované cyklodextriny mají substituovanou pouze jednu molekulu glukosy a lze je připravit reakcí jednoho ekvivalentu činidla na jednu molekulu cyklodextrinu. Poté je třeba produkty oddělit ze směsi nezreagovaných a více substituovaných molekul cyklodextrinu. Pokud tvoří činidlo s makrocylem pevný inkluzní komplex, tvorba více substituovaných komplexů je minimalizována. Předpokládá se, že tímto mechanismem probíhá reakce β -cyklodextrinu s anhydridem kyseliny *p*-toluensulfonové v pyridinu, kdy výtěžek odpovídá 61 % žádaného monosubstitovaného produktu. [13]

Jedním z velmi významných zástupců monosubstituovaných CD je 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin, jehož nejžádanější vlastností je relativně vysoká rozpustnost ve vodě (přibližně 600 mg·ml⁻¹), která je daleko vyšší než rozpustnost nativního β -cyklodextrinu (přibližně 18,5 mg·ml⁻¹). Z tohoto důvodu jsou deriváty β -cyklodextrinu využívány ve farmacii (s cílem zvýšit rozpustnost obtížně rozpustných léčiv ve vodě), v některých kosmetických prostředcích (eliminace pachu) a v textilním průmyslu. [21,22,23,24]

Několikanásobně definované substituované deriváty jsou nejobtížnější na přípravu a slouží jako modely enzymů nebo ligandy d-prvků. Při této substituci vzniká velké množství isomerů, což je případ α -cyklodextrinu nesoucího dva stejné substituenty v různých polohách na různých glukosových jednotkách. Pro tento derivát je možné odvodit dvacet sedm pozičních isomerů. Pokud jsou vhodně zvoleny reakční podmínky, lze zvýšit selektivitu reakce a snížit množství teoretických isomerů ve výsledném produktu. Nukleofilní substituce sulfonových skupin je jednou z možností, jak získat požadované disubstituované produkty. [13]

Persubstituované molekuly mohou mít buď substituované hydroxylové skupiny v jedné poloze na každé glukosové jednotce nebo všechny hydroxylové skupiny na všech glukosových jednotkách v molekule cyklodextrinu. Příprava persubstituovaných molekul vyžaduje vysokou selektivitu dané reakce, avšak čím více bude v molekule substituentů, tím více se bude zvyšovat sterické bránění a množství produktů bude nižší. [13]

Poslední skupina derivátů je označována jako **směs staticky substituovaných produktů**. [13]

2.4 Tvorba komplexů mezi cyklodextriny a jinými molekulami

Tvorba inkluzních komplexů typu „hostitel-host“ (z anglického „host-guest“) je nejvíce prostudována na nativních cyklodextrinech, a to především z důvodu jejich jednodušší

syntézy. Bylo prozkoumáno velké množství látek, které lze do kavity nativních cyklodextrinů (hostitelů) inkludovat. Roli hosta mohou zastávat jak anorganické (např. vzácné plyny), tak organické látky (např. uhlovodíky, deriváty cyklohexanu, benzenu a naftalenu, alifatické alkoholy, steroidy či aminokyseliny). Důležité při výběru hosta je zohlednit velikost kavity, do které bude host poután. Stabilizace těchto komplexů je poté zprostředkována pomocí disperzních či van der Waalsových sil nebo vodíkových vazeb. [13,25]

Příprava komplexů mezi cyklodextriny a jinými molekulami probíhá nejčastěji ve vodě nebo vodném roztoku organických rozpouštědel, tento proces lze uskutečnit také na rozhraní plynné a pevné fáze. [13] Jedná se o reversibilní proces, molekulu hosta je tedy možné z kavity opět uvolnit. [15] Pomocí nukleární magnetické resonance (NMR, z angl. Nuclear Magnetic Resonance), isotermální titrační kalorimetrie (ITC, z angl. Isothermal Titration Calorimetry) a jiných fyzikálně-chemických metod bylo zjištěno, že vznik většiny komplexů indukuje enthalpický zisk, který vzniká například při uvolnění molekul vody s vyšší energií z nepolární kavity do vodného prostředí a jejich následné integraci. [13,15]

Hodnota vazebné konstanty K (někdy také označované jako asociační konstanta K_a nebo konstanta stability K_s) určuje termodynamickou stabilitu supramolekulárních komplexů za dané teploty v daném rozpouštědle. Vazebná konstanta má v supramolekulární chemii velký význam, protože díky ní lze určit afinitu komplexu k roztoku. Tvorba supramolekulárních komplexů je reversibilní proces:

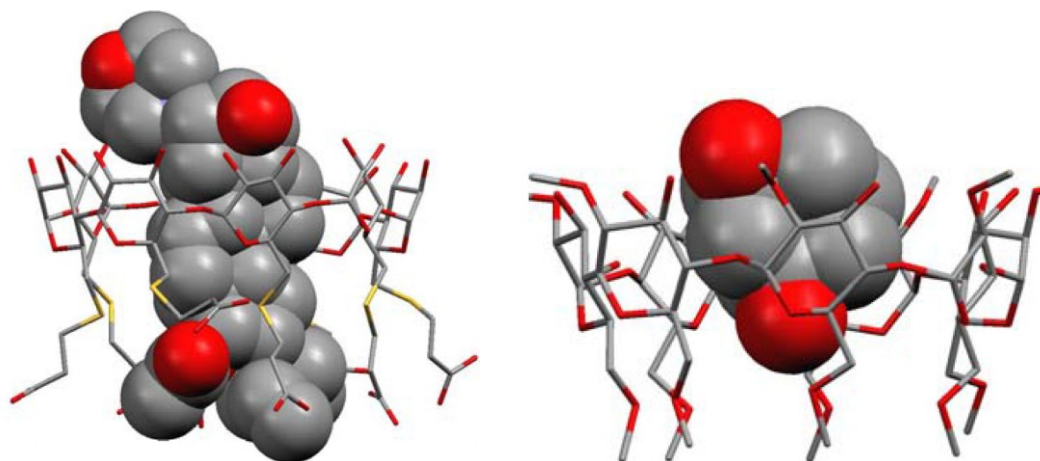


a pro tuto reakci je vazebná konstanta K rovna rovnovážné konstantě (hranaté závorky značí molární koncentraci jednotlivých reaktantů): [15,25]

$$K_{m:n} = \frac{[D_m CD_n]}{[D]^m \cdot [CD]^n} \quad (6)$$

Pro jednotlivé supramolekulární komplexy jsou hodnoty vazebných konstant velmi odlišné, záleží na povaze hosta i hostitele. Velkou roli při tvorbě komplexů však hraje povaha rozpouštědla, ve kterém ke komplexaci dochází, a jeho pH. Například pro kationty etherů a alkalických kovů v makrocyclech se hodnoty vazebných konstant pohybují v rozmezí 10^1 – $10^2 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$, při použití methanolu jako rozpouštědla dochází k nárůstu hodnoty až na $10^6 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$. [13,25]

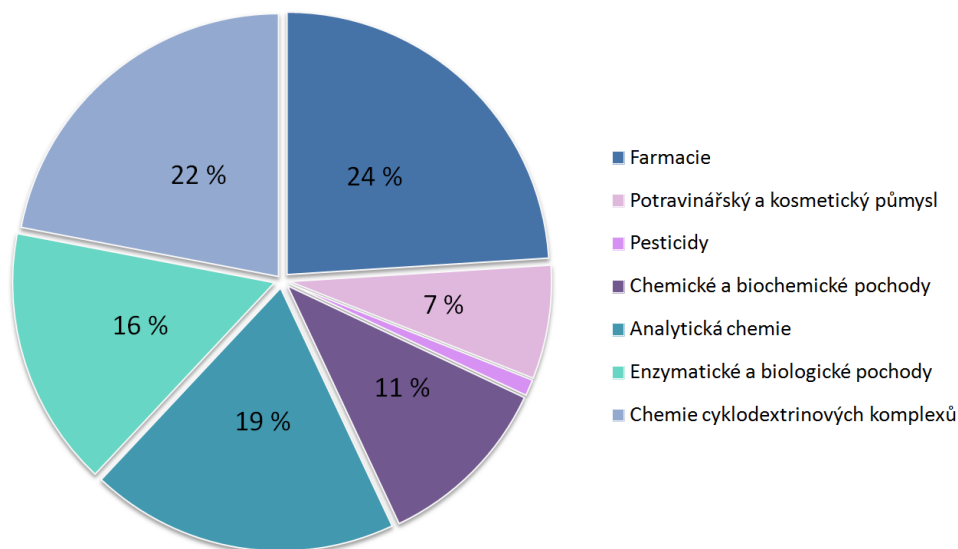
Spojení derivátů steroidů a β - nebo γ -CD je příkladem vzniku vysoce stabilního komplexu ($K \leq \pm 10^6 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$). Nejstabilnější komplex ($K \pm 10^7 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$) tvoří per(6-deoxy-per-6-karboxyethylsulfanyl)- γ -cyklodextrin s rocuronium-bromidem (**Obrázek 13**). β -Cyklodextrin je častým hostitelem derivátů adamantanu (**Obrázek 13**). [13]



Obrázek 13: Inkluzní komplex per(6-deoxy-per-6-karboxyethylsulfanuly) s rocuronium-bromidem a per(2,6-di-*O*-methyl)- β -cyklodextrinu s adamantan-1,3-diolem. [13]

2.5 Aplikace cyklodextrinů v praxi

Komplexotvornost cyklodextrinů dává možnost jejich širokému a různorodému uplatnění (**Obrázek 14**). V kosmetice, farmacii a potravinářství se využívá především principu, že molekuly poutané v kavitě cyklodextrinu prakticky neinteragují v roztoku. Z tohoto důvodu může být například ovlivněna rozpustnost aktivních látek v léčivech nebo maskována nepříjemná chuť či zápach různých směsí ať už ve farmacii, tak především v potravinářském průmyslu. S aplikací cyklodextrinů se lze setkat také v nanotechnologiích nebo v oblasti supramolekulární chemie, kde jsou cyklodextriny častými stavebními bloky pro určité supramolekulární struktury. [18]



Obrázek 14: Procentuální zastoupení využití cyklodextrinů ve vybraných oborech. [25]

2.5.1 Farmacie a potravinářský průmysl

Ve farmaceutickém průmyslu jsou cyklodextriny nejčastěji hostiteli různých aktivních látek. Aminokupiny u aktivních látek mohou v mnoha případech negativně ovlivnit chuť léčiva. Problém nastává především tehdy, jedná-li se o orálně dispergovatelnou tabletu (ODT). ODT má nespočet výhod a pozitivních vlastností, aplikace však spočívá v tom, že tableta je položena na jazyk a volně rozpuštěna, přičemž dochází k přímému kontaktu s chuťovými buňkami jazyka. Hořkost aminokupin způsobuje nekomfort pro uživatele léčiva a východiskem je tedy blokace těchto skupin. Jako blokátory se používají iontoměniče nebo cyklodextriny, které naváží hořkou aminokupinu do své kavity. Nejčastěji jsou pro tuto aplikaci využívány β -cyklodextriny, které mají vhodnou velikost kavity pro navázání většiny aktivních látek a jsou pro člověka netoxické. V praxi se často uplatňuje 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin, který se využívá například pro snížení nepříjemné chuti ibuprofenu, s nímž tvoří inkluzní komplexy v poměru složek 1:11 až 1:15. [26,27]

Cyklodextriny jsou stabilní za vysokých teplot, což je velmi ceněná vlastnost při zpracování potravin během technologických procesů. Molekuly cyklodextrinu jsou schopny redukovat množství cholesterolu v živočišných produktech tím, že cholesterol poutají do svých kavit. Netoxický β -cyklodextrin byl schválen jako jedna z povolených přídatných látek potravin z hlediska stabilizace některých důležitých fyzikálních vlastností

a lze jej na obalech výrobků najít pod označením E 459. Cyklodextriny jsou aplikovány během kořenění a přibarvování potravin, s cílem dosáhnout stejné barvy a chuti s použitím menšího množství aditiv, jako bez přítomnosti cyklodextrinů. [25,28]

2.5.2 Kosmetika

Cyklodextriny udávají molekulám ingrediencí řadu výhod a tyto výhody jsou pak aplikovány na celý kosmetický prostředek. V této kapitole je souhrn některých z nich. [29]

Rozpustnost hostů

Rostlinné oleje, vyšší mastné kyseliny, některé vitamíny či konzervanty jsou ve vodě téměř nerozpustné. Pokud se však z těchto molekul udělá host, který je následně inkludován do kavity cyklodextrinu, je možné jejich rozpustnost zvýšit, čehož je v kosmetice hojně využíváno. Kyselina salicylová je známa pro své keratolytické a antimikrobiální účinky, ale její rozpustnost ve vodě je nízká. Komplex cyklodextrinu s kyselinou salicylovou je jednak daleko rozpustnější, ale také je schopen podpořit účinky, kvůli kterým je kyselina využívána. Cyklodextriny také pomáhají v prostředcích na čištění pleti, kdy jsou schopny lépe rozpustit kožní maz a pomoci ho odstranit z povrchu kůže. [29]

Eliminace nežádoucích pachů

Některé kosmetické ingredience jsou charakteristické svým nepříjemným zápachem, avšak jsou do kosmetických prostředků přidávány z důvodu svých pozitivních vlastností. Dihydroxyaceton je častou ingrediencí v prostředcích napodobujících opálení pokožky, jeho zápach je však velmi těžké maskovat běžně dostupnými vonnými látkami. Nepříjemný odér zmizí, pokud jsou molekuly dihydroxyacetonu poutány do kavity cyklodextrinu. Taktéž je možné nativní cyklodextriny a jejich syntetické deriváty použít do deodorantů, kdy jsou velmi šetrné k pokožce a efektivně maskují pach potu. [21,29]

V roce 1998 přišel na trh nový výrobek Febreze od společnosti Procter & Gamble (**Obrázek 15**), který měl eliminovat pach z povrchů. O několik let později byly vyvinuty jeho další formule (Febreze FABRIC, ONE a AIR), jejichž unikátnost spočívá v tom, že molekuly pachu jsou vázány a uzamčeny do kavit cyklodextrinů, které pach nemaskují, ale eliminují. Aktivní látkou v těchto prostředcích je hydroxypropyl- β -cyklodextrin. [30,31]



Obrázek 15: Zástupci z řady Febreze obsahující hydroxypropyl- β -CD.

Ochrana molekuly hosta

Jedná se zejména o ochranu proti oxidaci a ochranu proti rozkladu na světlo, což postihuje například tea-tree olej, který se do kosmetických prostředků přidává především díky svým antimikrobiálním vlastnostem. Pokud se tento olej dostane do styku s kyslíkem a světlem, může dát za vznik pro kůži iritujícímu *p*-cymenu. Tomuto lze předejít vytvořením komplexů mezi cyklodextriny a čajovníkovým olejem. Komplexotvornost je také vhodná, pokud kosmetický prostředek obsahuje hydrochinon, u kterého se využívá schopnosti odstraňování zbarvení kůže. [29]

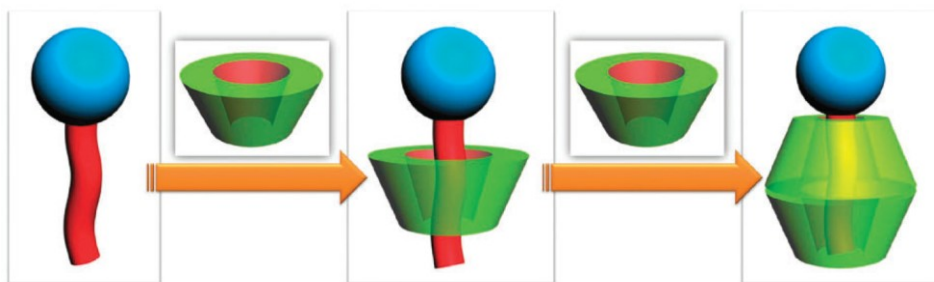
V pudrech, roztocích a některých pevných formulích bývají pomocí cyklodextrinů stabilizovány některé těkavější složky, jako jsou parfémové složky či jejich sloučeniny. [29]

3 KOMPLEXY MEZI CYKLODEXTRINŮ A SURFAKTANTŮ

Některé fyzikální a chemické vlastnosti surfaktantů mohou být měněny v důsledku inkudace do kavity příslušné molekuly. Vzniklé komplexy mohou přispět k vyšší stabilitě surfaktantu proti oxidaci, změně kritické micelární koncentrace či k lepší rozpustnosti surfaktantů. Díky komplexaci mohou surfaktanty nabýt taktéž nových vlastností jako je schopnost reagovat na vnější (např. fotochemické) podněty. [29,32,33] Prvními, kdo informovali o možném spojení cyklodextrinů a surfaktantů, byli v šedesátých letech minulého století Schlenk a Sand. Tito pánové charakterizovali komplex, v němž v roli hostitele vystupoval β -cyklodextrin a v roli hostů různé druhy „mastných“ kyselin. Následovala příprava komplexů různých druhů cyklodextrinů (α -CD, γ -CD) a surfaktantů (gemini surfaktant, jednořetězcový surfaktant, bolaform surfaktant). [34]

3.1 Tvorba komplexů typu cyklodextrin-surfaktant

K tvorbě komplexů (**Obrázek 16**) mezi amfifilní molekulou a cyklodextrinem dochází nejčastěji ve vodném roztoku. Proces komplexace je poháněn vznikem nekovalentních vazeb mezi molekulou hosta a hostitele, kdy mezi nejčastěji se vyskytující patří van der Waalsovy síly, hydrofobní a elektrostatické interakce, vodíkové vazby, kovové koordinace či sterické efekty. Při inkudaci dehydratované molekuly hosta dochází k uvolnění vody z nepolární dutiny cyklodextrinu, přičemž je celý postup závislý na interakcích mezi vodou a cyklodextrinem. Svoji roli při tvorbě komplexů však hraje i hydrofilní část molekuly cyklodextrinu, která může ovlivňovat například interakce vznikající mezi β -cyklodextrin a dimerními tenzidy, které mají schopnost snižovat povrchové napětí vody. Důležitou roli při tvorbě inkluzních komplexů typu CD@surfaktant hraje také velikost a geometrie inkudované amfifilní molekuly. [32,35]



Obrázek 16: Ilustrace tvorby binárního (uprostřed) a ternárního (napravo) komplexu mezi cyklodextrinem a amfifilní molekulou. [34]

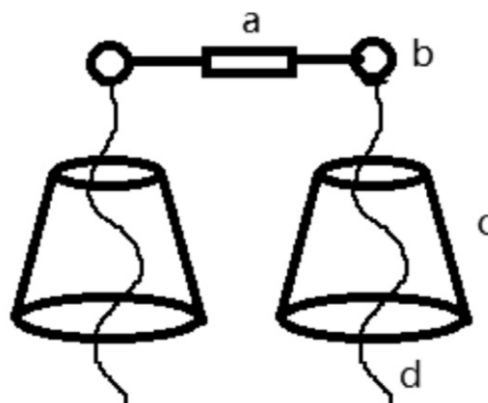
3.2 Možnosti stanovení stability komplexů cyklodextrin-surfaktant

Metody sloužící ke stanovení asociační (vazebné) konstanty lze rozdělit do dvou skupin. První skupina je založena na měření fyzikálně pozorovatelných vlastností, které jsou úměrné rozsahu vazby a patří do ní metody měření elektrické vodivosti a isotermální titrační kalorimetrie. Spektroskopie nukleární magnetické rezonance (NMR) spadá do druhé skupiny, přičemž princip spočívá ve stanovení volného a vázaného množství ligandu v roztoku o známé koncentraci cyklodextrinů a surfaktantů. Některé zdroje udávají, že pouze ITC a NMR představují techniky, pomocí nichž je možné provést přesné stanovení hodnot asociačních konstant, přičemž je třeba dodržovat vždy stejné počáteční podmínky před začátkem měření. [32,36]

Mezi nejčastěji používané techniky stanovení asociační konstanty patří výše zmíněné, existuje však spousta dalších metod, kterými lze stanovit statické a dynamické parametry interakcí při tvorbě komplexů typu surfaktant@cyklodextrin. Jako příklad lze uvést komplexy typu decyltrimethylammonium-bromid@ β -cyklodextrin, SDS@ β -cyklodextrin nebo dodecyltrimethylammonium-bromid-@ β -cyklodextrin, které byly detailně prostudovány metodou měření rychlosti průchodu zvukových vln v daném roztoku. Tato metoda byla následně doplněna o densimetrii, přičemž byly získány informace o některých termodynamických parametrech a jiných vlastnostech studovaného komplexu. [32,36]

3.3 Komplex mezi gemini surfaktanty a cyklodextriny

Objev gemini surfaktantů je datován do poloviny třicátých let minulého století. Gemini surfaktanty, označovány také jako dimerní, jsou složeny z dvou amfifilních molekul, které jsou spojeny „spacerem” (**Obrázek 17**), který může být buď hydrofobní (alifatické nebo aromatické řetězce) nebo hydrofilní (například polyether). Struktura „spaceru”, který se nachází na úrovni nebo v těsné blízkosti „hlavy” amfifilní molekuly, může být rigidní nebo flexibilní. [35] Obvykle mají tyto látky lepší povrchovou aktivitu než odpovídající jednotlivé amfifilní molekuly. [37]



Obrázek 17: Ilustrace komplexu mezi cyklodextrinem a gemini surfaktantem (a = spacer, b = hydrofilní část, c = cyklodextrin, d = hydrofobní řetězec). [37]

Pro stanovení asociační konstanty, stechiometrie, enthalpie a entropie komplexů typu β -CD@gemini surfaktant byl použit modelový komplex, v němž kavitand inkludoval gemini surfaktant o sumárním vzorci $(C_nN)_2Cl_2$, kde $n = 12$ nebo 14 , v poměru 2:1 za vzniku ternárního komplexu β -CD₂@gemini surfaktant. Měření probíhalo ve vodném roztoku pomocí ITC a ¹H NMR při teplotě $293,15 \pm 0,01$ K. [37]

Reakci, při níž vzniká komplex β -CD- $(C_nN)_2Cl_2$, popisuje níže uvedená rovnice:



kde M je $(C_nN)_2Cl_2$, L označuje β -CD. [37]

Záporné hodnoty Gibbsovy energie těchto komplexů ($\Delta G^\circ = -36,40 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pro $n = 12$ a $\Delta G^\circ = -35,80 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pro $n = 14$) značí, že proces komplexace probíhal spontánně. Pomocí ITC byly stanoveny hodnoty asociačních konstant pro jednotlivé komplexy, které značí, že komplexy v poměru 2:1 jsou ve vodném prostředí stabilní. Stabilita komplexu s gemini tenzidem, kde $n = 12$, dosahovala hodnot $3,10 \cdot 10^6 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$. Asociační konstanta druhého komplexu dosahovala hodnot $2,40 \cdot 10^6 \text{ dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$. Obecně platí, že s rostoucím počtem atomů uhlíku v řetězci surfaktantu klesá hodnota entropie i entalpie, což potvrdily i naměřené hodnoty těchto veličin. Dále pak zvětšující se délkou řetězce klesaly hodnoty entropie a entalpie od $-6,70 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pro surfaktant s $n=12$ po hodnotu $-50,30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ pro surfaktant s $n = 14$. [37]

3.4 Komplexy mezi konzervanty a cyklodextriny

Mezi běžné konzervační přísady kosmetických prostředků patří benzalkonium-chlorid, chlorbutanol, methylparaben a propylparaben (estery kyseliny 4-hydroxybenzoové), mezi méně známé taktéž chlorhexidin glukonát. Všechny zmíněné sloučeniny byly komplexovány s 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrinem (HP- β -CD), přičemž byla pozorována změna jejich antimikrobiální aktivity a rozpustnosti ve vodném roztoku. [38]

Změna rozpustnosti i antimikrobiální aktivita je vždy odvislá od stupně komplexace mezi cyklodextrinem a konzervantem. Měření probíhalo ve vodném roztoku, který obsahoval rozpuštěný HP- β -CD v koncentraci 0 až 40 % hmotnostních při pokojové teplotě. Pro testování byly použity vzorky mikroorganismů a to *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* a *Aspergillus niger*. [38]

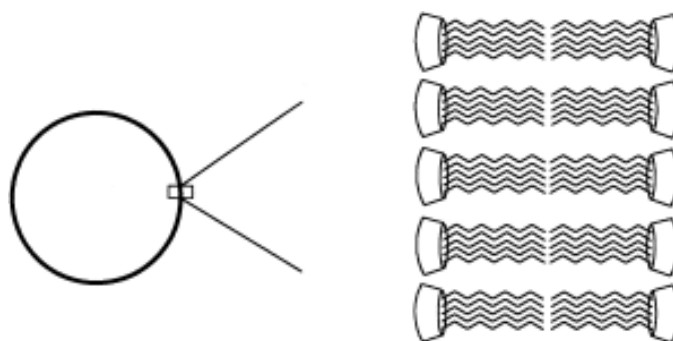
Propylparaben vykazoval oproti methylparabenu a chlorbutanolu velmi malou rozpustnost ve vodě (pouze 0,2 mg·ml⁻¹). Po komplexaci s HP- β -CD se rozpustnost všech tří uvedených látek zvýšila. Nejmenší přírůstek rozpustnosti byl zaznamenán u chlorbutanolu, jehož původní hodnota rozpustnosti činila 7,5 mg·ml⁻¹ a byla navýšena desetkrát. Rozpustnost propylparabenu se zvýšila dokonce 200krát, výsledná hodnota rozpustnosti byla 36,9 mg·ml⁻¹. Benzalkonium-chlorid a chlorhexidin glukonát vykazují obecně dobrou rozpustnost ve vodě. [38]

HP- β -CD taktéž napomáhá rozpouštět některá léčiva. V případě, že je do roztoku HP- β -CD a léčiva (například hydrokortisonu, prednisolonu) přidán některý z lipofilních konzervantů, klesá schopnost HP- β -CD zvyšovat rozpustnost tohoto komplexu. Pouze ve vodě dobře rozpustné konzervanty mají minimální vliv na rozpustnost komplexu typu cyklodextrin@léčivo. [38]

HP- β -CD neprokazuje až do 20 % hm. žádnou antimikrobiální aktivitu. Tvorba komplexů mezi HP- β -CD a konzervanty se obecně snižuje, v horším případě úplně destruuje jejich antimikrobiální aktivitu. Zejména u komplexů s lipofilními konzervanty dochází k výraznému snížení jejich antimikrobiálního účinku v porovnání s konzervanty hydrofilními. Benzalkonium-chlorid byl účinný ve velmi malých koncentracích vůči všem mikroorganismům, vyjma *Pseudomonas aeruginosa*, chlorhexidin glukonát inaktivoval všechny testované druhy mikroorganismů. [38]

3.5 Amfifilní cyklodextriny

Molekuly cyklodextrinů, které jsou modifikovány hydrofobními a hydrofilními substituenty, jsou označovány jako amfifilní cyklodextriny. [39] Na rozhraní vody a vzduchu tvoří amfifilní cyklodextriny monovrstvy, ve vodě micely. Popsány byly také termotropní kapalně krystalové cyklodextriny. [40] Ve vodném roztoku mohou amfifilní cyklodextriny agregovat i do neionických dvojvrstevných vezikul (**Obrázek 18**). Tyto vezikuly jsou tvořeny dvojvrstvou výhradně modifikovaných cyklodextrinů, které mají v dutině uhlovodíkový „hydrofobní“ řetězec nasměrovaný k sobě dovnitř a hydrofilní skupiny jsou orientovány do vodného prostředí. Stabilita těchto vezikul je silně ovlivněna povahou a počtem navázaných hydrofilních a hydrofobních substituentů, teplotou, iontovou silou a koncentrací. Charakter dvojvrstev lze blíže studovat pomocí transmisní elektronové mikroskopie, kapilární elektroforézy či rozptylu světla. [39,40]



Obrázek 18: Struktura dvojvrstvy tvořené amfifilními cyklodextriny. [40]

V praxi je nejčastěji pro modifikaci využíván β -cyklodextrin, pro který je charakteristická nízká rozpustnost ve vodě. Nemodifikovaný β -cyklodextrin je omezeně rozpustný z důvodu existence intramolekulárních vodíkových vazeb mezi sekundárními hydroxylovými skupinami β -cyklodextrinu. Touto teorií je vysvětlována i nerozpustnost heptakis(6-alkylthio)- β -cyklodextrinu, který tvoří na rozhraní vody a vzduchu monovrstvu. Síť vodíkových vazeb byla rozrušována zavedením methylových a acetylových skupin namísto skupin hydroxylových, avšak ani pomocí této metody nebylo dosaženo dostatečné rozpustnosti. Pro získání ve vodě rozpustných amfifilů je nezbytné provést substituci sekundárních hydroxylových skupin hydroxyetylovými skupinami. Tento krok je zásadní pro přípravu rozpustných cyklodextrinů s amfifilním charakterem, které jsou využívány

především pro enkapsulaci jiných molekul a jejich následné využití je přeměřováno především do oblasti farmacie. [39,40]

3.6 Supramolekulární amfifilní molekuly

Supramolekulární amfifily (SA) jsou amfifilní molekuly, které jsou tvořeny nekovalentními vazbami. Může se jednat o malé organické molekuly či polymery, které jsou schopny reverzně ovlivnit svoji amfifilitu, tedy jsou schopny samoskladby a rozpadu. Při syntéze těchto molekul jsou využívány nekovalentní interakce, např. vodíkové vazby, π - π interakce, elektrostatické síly či interakce na základě přenosu náboje. [33,41] V malém zastoupení mohou být přítomny i některé dynamické a reversibilní kovalentní interakce, například disulfidové můstky a iminové vazby. [42] Nekovalentní povaha udává těmto molekulám řadu výhod, jako je jednodušší chemická syntéza, možnost připravit amfifily s nižší i vyšší molekulovou hmotností či dosáhnout snazšího zavedení funkčních skupin do molekuly. [42,43] Tyto molekuly nachází uplatnění při tvorbě supramolekulárních materiálů a v oblasti koloidní chemie. [33,41]

3.6.1 Syntéza supramolekulárních amfifil pomocí komplexu typu hostitel-host

Jednou z možností, jak nekovalentně syntetizovat supramolekulární amfifily, je použít jako hostitelskou molekulu cyklodextrin. Do kavity cyklodextrinu lze ve vodném prostředí navázat azobenzen nebo alifatický uhlovodík, například „mastnou“ kyselinu nebo alkohol. Tito hosté představují neionické supramolekulární amfifily a jejich povrchová aktivita odpovídá délce jejich uhlovodíkového řetězce, kdy optimální počet u molekul hosta je 10 až 12 atomů uhlíku v řetězci. Z neionických SA lze připravit ionické SA podobným způsobem. Například β -cyklodextrin obsahující neionickou SA na sebe může navázat adamantan-1-karboxylovou kyselinu, což vyvolá vznik ionické skupiny. Střídavým ozařováním pomocí viditelného a UV světla lze dosáhnout toho, že se molekula cyklodextrinu bude posunovat podél řetězce SA. Tímto způsobem je možné vytvořit supramolekulární amfifily rotaxanového typu. [33,39]

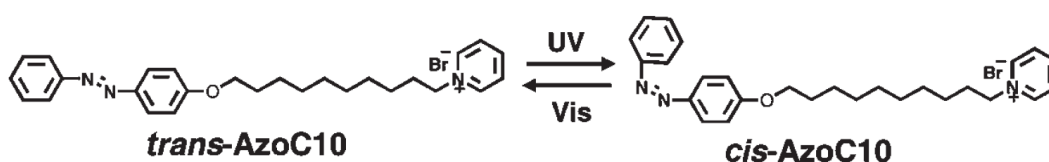
3.6.2 Použití supramolekulárních amfifilních molekul

Potenciál použití těchto molekul spočívá v jednoduché samoskladbě i rozkladu, což je způsobeno přítomností nekovalentních interakcí. U supramolekulárních amfifilů je možné upravovat jejich amfifilitu a také jsou snadně recyklovatelné. [33,37] Nekovalentní

syntézou lze do SA zavést vhodnou funkční skupinu, která molekule umožní reagovat na některé podněty jako je změna pH, oxidace či redukce a lze si představit, že SA najdou své uplatnění také při konstrukci citlivých supramolekulárních materiálů. [33] V budoucnu by mohly supramolekulární amfifily nalézt využití taktéž při extrakci oleje, v oblasti nosičů léčiv, ale i dalších farmaceutických aplikacích, jelikož SA jsou schopny na sebe vázat molekuly proteinů či nukleových kyselin. [37]

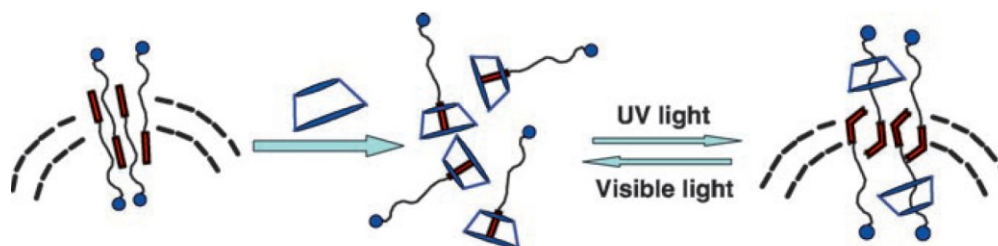
3.6.3 Supramolekulární komplex mezi α -cyklodextrinem a azobenzenem

Azobenzen patří do skupiny molekul, které jsou schopny vyvolat strukturní změny v supramolekulárním systému na základě reakce na určitý podnět. Přesněji je azobenzen schopen reversibilně měnit *Z/E* izomerizaci v závislosti na fotochemické indukci. Působením viditelného světla je možné změnit *cis*-azobenzen s deseti atomy uhlíku v řetězci (*cis*-AzoC10) na *trans*-azobenzen (*trans*-AzoC10) se stejnou délkou uhlovodíkového řetězce (**Obrázek 19**). Prostorové uspořádání molekuly azobenzenu v konfiguraci *cis* není pro tvorbu supramolekulárního komplexu s α -cyklodextrinem vhodná a molekula hosta tak vyklouzává z kavity ven. Použitím viditelného světla tak lze, pomocí změny konfigurace azobenzenu, cíleně ovlivnit vznik a rozpad komplexu azobenzen@ α -CD. [33,41]



Obrázek 19: Změna konfigurace *cis* a *trans* azobenzenu v závislosti na použití UV a viditelného záření. [44]

Zhang a jeho spolupracovníci se zabývali přípravou supramolekulárního amfifilu obsahujícího α -cyklodextrin a 1-[10-(4-fenyl-azofenoxy)decyl]pyridinium-bromid označovan jako AzoC10 (**Obrázek 20**). AzoC10 se při překročení kritické micelární koncentrace ($CMC = 3,5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) začal agregovat do větších celků a hydrofobní alkylové konce azobenzenu byly inkludovány do kavity α -cyklodextrinu za vzniku komplexu o stechiometrii 1:1. Asociační konstanta tohoto typu komplexu dosahovala hodnoty $2,82 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$. [41,44]



Obrázek 20: Fotochemicky indukovaná montáž a demontáž AzoC10. [41]

V roce 2012 Wang a jeho spolupracovníci ve své publikaci popsali další supramolekulární amfifil reagující na vnější podnět. Jednalo se o spojení azobenzenu, nesoucí thiolovou skupinu, a α -cyklodextrinu. Před ozáření UV světlem se cyklodextrin držel u povrchu SA, který byl hydrofilní, po ozáření UV světlem se molekula CD začala pohybovat dolů po uhlovodíkovém řetězci a celý amfifil se pomalu stával hydrofobnějším. Pokud byl tento komplex ozářen viditelným světlem, α -CD se začal pohybovat opět zpět a SA se stal znovu hydrofilním. Tento proces lze cyklovat a několikrát zopakovat, což značí o schopnosti cíleně měnit smáčivost SA. [43]

Stimulace světlem je významná a má četné výhody, jelikož se světlem lze pracovat vzdáleně, čistě a rychle. Možná aplikovatelnost těchto stimulovaných komplexů se zdá být reálná v oblasti supramolekulárních materiálů, proteinových sond nebo při regulovatelnému dodávání některých léčiv, jelikož lze dálkově řídit jejich dávkování. [41]

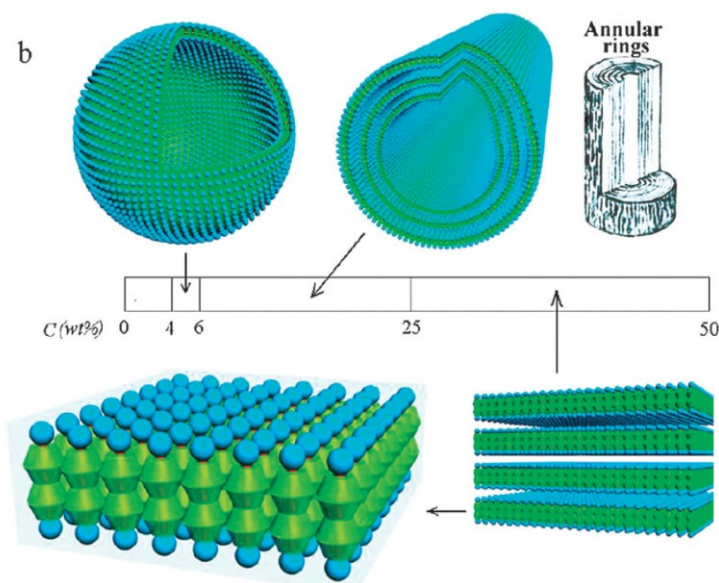
3.6.4 Supramolekulární komplex mezi β -cyklodextrinem a dodecylsulfátem sodným

Na základě úvahy, že systém obsahující cyklodextriny a surfaktanty může tvořit různé útvary v roztoku, jejichž vznik je poháněn tvorbou intramolekulárních vodíkových vazeb, se Yan a jeho spolupracovníci rozhodli uskutečnit nepřímý experiment, který by tuto teorii potvrdil nebo vyvrátil. Jako modelový systém sloužil koncentrovaný vodný roztok β -cyklodextrinu a dodecylsulfátu sodného (SDS) v molárním poměru 2:1. Inkluzní komplex byl v tomto případě vytvořen inkudací celého hydrofobního řetězce SDS do kavity α -CD, čímž se stal povrch komplexu hydrofilní. [34]

S rostoucí koncentrací (4–50 % hmotnostních) opravdu docházelo ke změně struktury agregátů (**Obrázek 21**). U nižších koncentrací tvořily komplexy vezikuly, se zvyšující se koncentrací pak mikrotubuly, jejichž průřez tvoří prstencovité kroužky. U nejvyšších

měřených koncentrací tvořily komplexy lamely. K objasnění vnitřní struktury agregátů bylo použito širokoúhlé rentgenové záření, díky němuž bylo zjištěno, že dvojvrstvé membrány mají krystalickou kanálovitou strukturu. [34,45]

Povrchové napětí roztoku komplexu β -CD@SDS dosahovalo hodnot $\pm 69 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$, což je velmi blízké hodnotě povrchového napětí vody. Tato skutečnost značí, že komplex je zcela hydrofilní, hydrofobní interakce zde nepůsobí a hnací silou tvorby komplexu jsou vodíkové vazby. Důležitým zjištěním celého experimentu bylo také to, že při tvorbě komplexu s jiným ionickým surfaktantem (SDBS, SDSO₃, CTAB a jiné) jsou taktéž za komplexaci zodpovědné vodíkové vazby, avšak struktura vzniklých agregátů se v některých případech od původního komplexu lišila. [34]



Obrázek 21: Změna struktury agregátů v závislosti na koncentraci roztoku směsi β -CD@SDS. [34]

ZÁVĚR

Předložená rešeršní bakalářská práce na téma „Tvorba supramolekulárních komplexů mezi cyklodextriny a surfaktanty“ je rozdělena do tří kapitol věnujících se jednotlivě tématu surfaktantů, cyklodextrinů a supramolekulárních komplexů tvořených mezi těmito molekulami.

Surfaktantům je věnována první kapitola, v níž je nejprve zmíněn jejich postupný vývoj. Za první surfaktanty byla označována mýdla, která velmi rychle nabyla na popularitě a oblíbena jsou dodnes. Mýdla následovaly sulfatované oleje, které jsou jako anionické surfaktanty běžnými ingrediencemi řady výrobků. Amfifilní molekuly surfaktantů jsou schopny měnit mezifázové vlastnosti na styku dvou různých vrstev a jejich vlastností je využíváno v různých odvětvích jako je farmacie, kosmetika či textilní průmysl. Dle schopnosti disociovat ve vodě jsou surfaktanty klasifikovány na neionické a ionické, ty dále na anionické, kationické a amfoterní.

Nativní cyklodextriny se řadí mezi netoxické oligosacharidy vznikající při enzymatické degradaci škrobu. Molekuly připomínají tvarem dutý komolý kužel, jehož vnitřní část je téměř celá hydrofobní a vnější plášť naopak hydrofilní. Objev cyklodextrinu je připisován ke konci devatenáctého století panu Villiersovi, velkým podílem také přispěl o několik let později Schardinger, který původní pojmenování „cellulosin“ změnil na α -CD a β -CD. Jednotlivé modifikace cyklodextrinů se mezi sebou liší především počtem glukopyranosových jednotek v molekule, nativní cyklodextriny obsahují šest, sedm nebo osm jednotek propojených α -1,4-glykosidickými vazbami. S velkou popularitou se taktéž setkávají modifikované cyklodextriny, u kterých lze optimalizovat některé vlastnosti.

Poslední kapitola se zabývá možností tvorby komplexů typu hostitel-host mezi cyklodextriny a surfaktanty. Do této kapitoly spadá téma amfifilních cyklodextrinů. Jedná se o molekuly CD, které jsou modifikovány hydrofilním a hydrofobním substituentem a jsou schopny tvořit monovrstvy a dvojvrstvy. Další podkapitola je věnována supramolekulárním amfifilům, které jsou založeny na existenci nekovalentních interakcí. Pokud je do SA zavedena vhodná funkční skupina, molekula se může stát citlivá na vnější podnět, tak jako v případě azobenzenu, který je schopen měnit svoji konfiguraci v závislosti na použití UV a viditelného záření. Cyklodextriny jsou schopny inkludovat také některé konzervanty, čímž dochází ke změně rozpustnosti a antimikrobiální aktivity

těchto látek. Možnost aplikace těchto komplexů se zdá být úspěšná v oblasti distribuce léčiv a tvorby supramolekulárních citlivých materiálů.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] BLAŽEJ, A. Tenzidy. 1.vyd. Bratislava: *Alfa*, **1977**. ISBN 661.185.
- [2] MYERS, D. Surfactant science and technology. 3rd ed. Hoboken: N.J.: *J. Wiley* **2006**. ISBN-13 978-0-471-68024-6.
- [3] ROSEN, M., J. KUNJAPPU. Surfactant and interfacial phenomena. 4th ed. Hoboken: N.J.: *J. Wiley* **2012**. ISBN 978-0-470-54194-4.
- [4] KREJČÍ, J. Chemie a technologie tenzidů a detergentů, distanční text. CEPAC Morava, Projekt OP RLZ. Opatření 3.2-0309. Dostupný z vlastních zdrojů.
- [5] LANGMAIER, R., M. MLÁDEK, M. RAIDL. Pomocné přípravky kožedělného průmyslu. Praha: *SNTL/ALFA*, **1985**. ISBN neuvedeno.
- [6] HARGREAVES, T. Chemical Formulation: An Overview of Surfactant-based Preparations Used in Everyday Life. Cambridge: *The Royal Society of Chemistry*, **2003**. ISBN 0-85404-635-6.
- [7] ŠMIDRKAL, J. Tenzidy a detergenty dnes. *Chemické Listy* 93, 421–427 (**1999**).
- [8] CHATTOPADHYAY, P. K. Modern technology of soaps, detergents and toiletries: with formulae and project profiles. 2nd edition. India: *National institute of industrial Research*. **2003**. ISBN 81-86623-45-0.
- [9] Reitstötter, Kinzebach & Partner. Method of synthesis of a quaternary ammonium salt. *European Patent Application 97102422.9*, 28. 7. **1997**. [online, cit. 28. 4. 2017] Dostupné z: <https://data.epo.org/publication-server/pdf-document?pn=0791575&ki=A1&cc=EP>
- [10] BRYCKI, B., I. MALECKA, A. KOZIRÓG, A. OTLEWSKA. Synthesis, Structure and Antimicrobial Properties of Novel Benzalkonium Chloride Analogues with Pyrimidine Rings. *Molecules* 22, 130 (**2017**).
- [11] CULLUM, D. C. Introduction to Surfactant Analysis. Dordrecht: *Springer science+Business Media*, **1994**. ISBN 978-94-010-4574-2.
- [12] FAINERMAN, V. B., D. MOBIUS, R. MILLER. Surfactants: Chemistry, Interfacial properties, Applications. 1st edition. Amsterdam: *Elsevier science B. V.*, **2001**. ISBN 0 444 50962 3.

- [13] KRAUS, T. 8. Cyklodextriny. *Postgraduální kurz Supramolekulární chemie I.* UOCHV AVČR, Praha (2004).
- [14] DODZIUK, H. Cyclodextrins and Their Complexes. Weinheim: *WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*, 2006. ISBN 3-527-31280-3.
- [15] KURKOV, S. V., T. LOFTSSON. Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics* 453, 167–180 (2012).
- [16] CRINI, G. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews* 114, 10940–10975 (2014).
- [17] SZEJTLI, J. Cyclodextrin Technology. *Springer Science+Business Media Dordrecht*, 1988. ISBN 978-90-481-8427-9.
- [18] HORSKÝ, J., J. JINDŘICH. Cyklodextriny ve světě polymerů. *Chemické Listy* 107, 769–776 (2013).
- [19] BENDER, M. L., M. KOMYIAMA. Cyclodextrin Chemistry. New York: *Springer-Verlag*, 1978. ISBN-13: 978-3-642-66844-9.
- [20] SURMOVÁ, H. Cyklodextriny a jejich aplikace v potravinářství. Bakalářská práce. *Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická*. 2014.
- [21] The Procter & Gamble Company. Deodorant compositions containing cyclodextrin odor controlling agents. *US patent 09/332,215*. 1999. [online, cit. 2017-4-26] Dostupné z: <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect2=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=/netahtml/PTO/search-bool.html&r=1&f=G&l=50&d=PALL&RefSrch=yes&Query=PN/6123932>
- [22] GOULD, S., R. C. SCOTT. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): A toxicology review. *Food and Chemical Toxicology*, 1451–1459 (2005).
- [23] SINGH, M., R. SHARMA, U. C. BANERJEE. Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Advances* 20, 341–359 (2002).
- [24] JAMBHEKAR, S. S., P. BREEN. Cyclodextrins in pharmaceuticals formulation I: structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex. *Drug Discovery Today* 21, 356–362 (2016).
- [25] STEED, J. W., J. L. ATWOOD. Supramolecular Chemistry. 2nd edition. Chichester, UK: *Wiley*, 2009. ISBN 978-0-470-51233-3.

- [26] KREJZOVÁ, E., Z. BĚLOHLAV. Maskování chuti účinných látek u orálně dispergovatelných tablet. *Chemické Listy* 108, 17–24 (2014).
- [27] KUMAR, K. P. S., D. BHOWMIK & spol. Taste Masked Suspension. *The Pharma Innovation* 1, 1–7 (2012). ISSN 2277-7695
- [28] BABIČKA, L. Přidatné látky v potravinách. *Potravinářská komora České republiky*. Praha, 2012 [online, cit. 2017-5-10]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/UserFiles/publikace/P%C5%99%C3%ADdatn%C3%A9%20l%C3%A1tky%20v%20potravin%C3%A1ch%20PK.pdf>
- [29] BUSCHMANN, H. J., SCHOLLMAYER, E. Application of cyclodextrins in cosmetic products: A review. *International Journal of Cosmetics Science* 53, 185–191 (2002).
- [30] Procter & Gamble. How & why Febreze cleans away stink [online]. ©2017 [cit. 2017-4-26]. Dostupné z: <http://febreze.com/en-us/learn/how-febreze-works>
- [31] HELMENSTINE, A. M. How Does Febreze Work? [online]. February 28, 2017 [cit. 2017-4-26]. Dostupné z: <https://www.thoughtco.com/how-does-febreze-work-606149>
- [32] VALENTE, A. J. M., O. SODERMAN. The formation of host–guest complexes between surfactants and cyclodextrins. *Advances in Colloid and Interface Science* 205, 156–176 (2014).
- [33] ZHANG, X., C. WANG. Supramolecular amphiphiles. *Chemical Society Reviews* 40, 94–101 (2011).
- [34] YAN, Y., L. JIANG, J. HUANG. Unveil the potential function of CD in surfactant systems. *Physical Chemistry Chemical Physics* 13, 9074–9082 (2011).
- [35] ZANA, R., J. XIA. Gemini surfactants: Synthesis, Interfacial and Solution-Phase Behavior, and Applications. New York: *Marcel Dekker*. 2004. ISBN 0-8247-4705-4.
- [36] BROCCOS, P. a spol. A Critical Approach to the Thermodynamic Characterization of Inclusion Complexes: Multiple-Temperature Isothermal Titration Calorimetric Studies of Native Cyclodextrins with Sodium Dodecyl Sulfate. *The Journal of Physical Chemistry B* 49, 14381–14396 (2011).

- [37] QIU, X. Thermodynamic Study of Inclusion Interactions between Gemini surfactants and β -Cyclodextrin. *South African Journal of Chemistry* 64, 211–213 (2014).
- [38] LOFTSSON, T., Ó. STEFÁNSDÓTTIR, H. FRIORIKSDÓTTIR, O. GUDMUNDSSON. Interactions Between Preservatives and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 18 (13), 1477–1484 (1992).
- [39] FALVEY, P., C. W. LIM, R. DARCY & spol. Bilayer Vesicles of Amphiphilic Cyclodextrins: Host Membrane That Recognize Guest Molecules. *Chemistry – A European Journal* 11, 1171–1180 (2005).
- [40] RAVOO, B. R., R. DARCY. Cyclodextrins Bilayer Vesicles. *Angewandte Chemie* 39, 4324–4326 (2000).
- [41] GUOCAN, Y. K. JIE, F. HUANG. Supramolecular Amphiphiles Based on Host-Guest Molecular Recognition Motifs. *Chemical Reviews* 115, 7240–7303 (2015).
- [42] KANG, Y., K. LIU, X. ZHANG. Supra-Amphiphiles: A New Bridge Between Colloidal Science and Supramolecular Chemistry. *Langmuir* 30, 5989–6001 (2014).
- [43] WANG, C., Z. WANG, X. ZHANG. Amphiphilic Building Blocks for Self-Assembly: From Amphiphiles to Supra-Amphiphiles. *Accounts of Chemical Research* 45, 608–618 (2012).
- [44] WANG, Y., N. MA, Z. WANG, X. ZHANG. Photocontrolled Reversible Supramolecular Assemblies of an Azobenzene-Containing Surfactant with α -Cyclodextrin. *Angewandte Chemie* 119, 2881–2884 (2007).
- [45] JIANG, L., Y. PENG, Y. YAN, J. HUANG. Aqueous self-assembly of SDS@ 2β -CD complexes: lamellae and vesicles. *Soft Matter* 7, 1726–1731 (2011).

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

PAL	povrchově aktivní látka
ABS	alkylbenzen sulfonát
LABS	lineární alkylbenzen sulfonát
HLB	hydrofilně-lipofilní rovnováha
CMC	kritická micelární koncentrace
CD	cyklodextrin
α -CD	α -cyklodextrin
β -CD	β -cyklodextrin
γ -CD	γ -cyklodextrin
NMR	nukleární magnetické resonance
ITC	isotermální titrační kalorimetrie
K	vazebná konstanta
K_a	asociační konstanta
K_s	konstanta stability
SA	supramolekulární amfifil
SDS	dodecylsulfát sodný
SDBS	dodecylbenzensulfonát sodný
CTAB	cetyl trimethylamonium-bromid
HP- β -CD	2-hydroxypropyl- β -cyklodextrin

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Obecná struktura molekuly surfaktantu.....	13
Obrázek 2: Micela ve vodném prostředí.....	15
Obrázek 3: Graf závislosti koncentrace micel a molekul PAL na koncentraci povrchově aktivní látky v roztoku.....	16
Obrázek 4: Strukturní vzorce vybraných PAL s rozdílnou hydrofobní složkou.....	17
Obrázek 5: Schematické rozdělení surfaktantů dle hydrofilní složky.....	18
Obrázek 6: Schematické znázornění přípravy sulfatovaných olejů a alkoholů.....	19
Obrázek 7: Obecný vzorec alkylsulfonanu (A), alkenylsulfonanu (B) a alkyarylsulfonanu (C).....	19
Obrázek 8: Strukturní vzorec benzalkonium-chloridu.....	21
Obrázek 9: Strukturní vzorce α -, β - a γ -cyklodextrinu.....	25
Obrázek 10: Základní rozměry kavit nativních CD.....	26
Obrázek 11: Konformace 4C_1 a 1C_4 glukopyranosových jednotek.....	27
Obrázek 12: Označení hydroxylových skupin schopných podléhat elektrofilní substituci při modifikaci cyklodextrinů.....	28
Obrázek 13: Inkluzní komplex per(6-deoxy-per-6-karboxyethylsulfanylu) s rocuronium-bromidem a per(2,6-di-O-methyl)- β -cyklodextrinu s adamantan-1,3-diolem.....	31
Obrázek 14: Procentuální zastoupení využití cyklodextrinů ve vybraných oborech.....	32
Obrázek 15: Zástupci z řady Febreze obsahující hydroxypropyl- β -CD.....	34
Obrázek 16: Ilustrace tvorby binárního (uprostřed) a ternárního (napravo) komplexu mezi cyklodextrinem a amfifilní molekulou.....	35
Obrázek 17: Ilustrace komplexu mezi cyklodextrinem a gemini surfaktantem (a = spacer, b = hydrofilní část, c = cyklodextrin, d = hydrofobní řetězec).....	37
Obrázek 18: Struktura dvojvrstvy tvořené amfifilními cyklodextriny.....	39
Obrázek 19: Změna konfigurace cis a trans azobenzenu v závislosti na použití UV a viditelného záření.....	41
Obrázek 20: Fotochemicky indukovaná montáž a demontáž AzoC10.....	42
Obrázek 21: Změna struktury agregátů v závislosti na koncentraci roztoku směsi β -CD@SDS.....	43

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Použitelnost tenzidů v závislosti na hodnotě HLB	15
Tabulka 2: Přehled vybraných vlastností nativních cyklodextrinů	27