

CYKLODEXTRÍNY A ICH KOMPLEXY – ŠTRUKTÚRA A INTERAKCIE

PETER MIKUŠ^a, RADOVAN ŠEBESTA^b,
DUŠAN KANIANSKY^a a MARTA SALÍŠOVÁ^b

^aKatedra analytickej chémie a ^bKatedra organickej chémie,
Prírodovedecká fakulta, Univerzita Komenského, Mlynská
dolina CH-2, 842 15 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: pmikus@fns.uniba.sk

Došlo dňa 21.IX.2000

Kľúčové slová: cyklodextríny, interakcie, komplexy hos-
titeľ–host'

Obsah

1. Úvod
2. Interakcie uplatňujúce sa v inklúznej komplexácii cyklodextrínov
3. Usporiadanie a stabilita inklúzných komplexov cyklodextrínov
 - 3.1. Úloha funkčných skupín hostujúcich molekúl
 - 3.2. Enantioselektívna inklúzna komplexácia
 - 3.3. Vplyv prostredia
4. Niektoré termodynamické aspekty inklúznej komplexácie

1. Úvod

V súčasnosti nachádzajú cyklodextríny (ďalej CD) významné uplatnenie v praxi. V tejto súvislosti stojí za zmienku, že viac než 14 000 publikovaných prác a patentov pojednáva o CD a ich využití¹. Dá sa odhadnúť, že z tohoto počtu nie menej než 5000 prác má priamu alebo nepriamu väzbu na analytickú chémiu a napríklad CD sú najpoužívanejšie chirálne selektory v separáciách enantiomérov nízkomolekulových látok^{1,2}. CD nachádzajú využitie v simulácii niektorých bioprocsov³ a používajú sa ako katalyzátory v organickej syntéze⁴. Využívajú sa aj ako súčasť liečiv, potravinárskych a kozmetických výrobkov a pesticídnych prípravkov^{5–7}. Vo všetkých uvedených prípadoch je dôležitá najmä schopnosť CD tvoriť inklúzne komplexy.

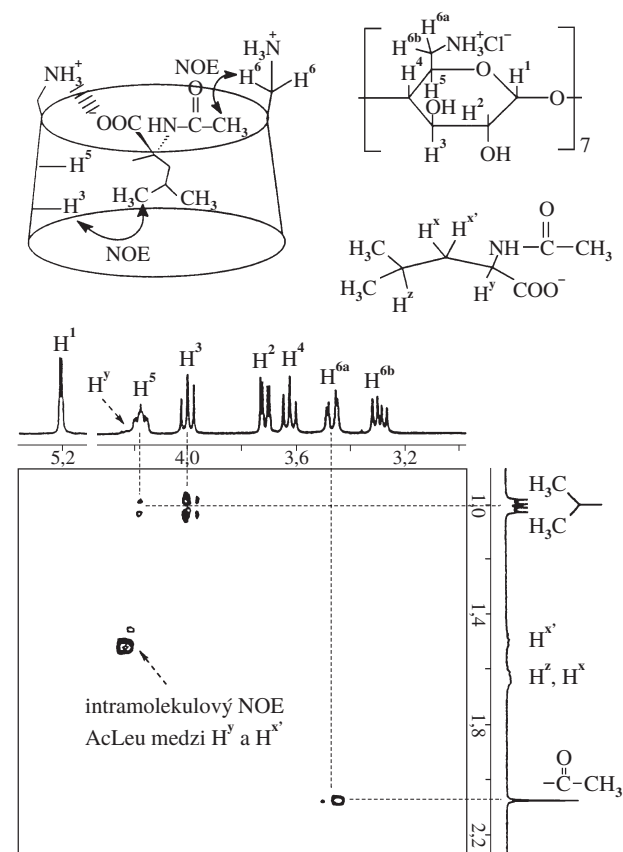
Tvorbu inklúzných komplexov s hosťujúcimi látkami umožňuje kavita CD, ktorú u najčastejšie používaných CD tvorí šesť (α -CD), sedem (β -CD) alebo osem (γ -CD) jednotiek D-glukózy navzájom spojených α -1,4-glykozidickými väzbami⁸. Práce pojednávajúce o tvorbe, štruktúre a stabilite CD komplexov vychádzajú najmä z výsledkov RTG analýz⁹, spektrálnych metód (predovšetkým NMR) (cit.¹⁰), termodynamických a kinetických metód¹¹ a metód molekulového modelovania¹². Informácie o čistote a štruktúre preparátov CD možno získať aj použitím vysokoúčinných separačných metód¹³.

Jednoduchý mechanizmus, ktorým by bolo možné popísať

tvorbu komplexov hosťiteľ–host' s CD ako hosťiteľom, v súčasnosti neexistuje a cieľom tohoto článku je podať prehľad interakcií a efektov, ktoré sa pri tvorbe komplexov natívnych a derivatizovaných CD uplatňujú. V tomto kontexte je pozornosť zameraná aj na štruktúru a stabilitu CD a ich komplexov.

2. Interakcie uplatňujúce sa v inklúznej komplexácii cyklodextrínov

Nekovalentné interakcie, ktoré prispievajú k tvorbe inklúzných komplexov CD a ktoré podmieňujú ich stechiometriu a stabilitu^{14,15}, je účelné rozdeliť do nasledujúcich skupín^{11,12}:
1) Príťažlivé van der Waalsove a disperzné sily. Popri týchto sa v tvorbe komplexov uplatňujú aj odpudivé sily a sterické efekty¹⁶. Van der Waalsove sily majú pôvod v interakciách dipól–dipól, dipól–indukovaný dipól, prípadne bodovej coulombovskej interakcii (obr. 1). Medzi nepolárnymi časťami interagujúcich molekúl pôsobia disperzné sily (Londonove



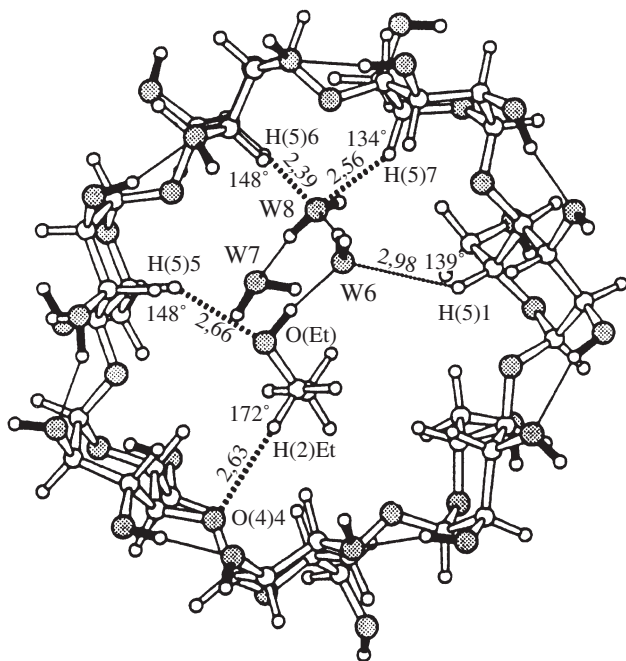
Obr. 1. Interakcie v inklúznej asociácii nabitých molekúl. Štruktúra komplexu per-amino- β -CD s N-acetylovaným derivátom (*S*)-leucínu [(*S*)-AcLeu] (hora), navrhnutá na základe ¹H NMR spektroskopie (dole). ROESY spektrum systému per-amino- β -CD-(*S*)-AcLeu bolo namerané v D₂O pri pD 6,0 a 25 °C (prevzaté so súhlasom z práce¹⁴)

sily). Elektrostatické interakcie pochádzajúce od elektricky nabitých funkčných skupín, t.j. sily ďalekého dosahu, sú lokalizované hlavne na vonkajšej strane kavity. V dôsledku nerovnomerného rozloženia náboja v molekule CD (príspevky primárnych a sekundárnych hydroxylových skupín a glykozidického kyslíka) je táto polarizovaná pozdĺž osi kavity¹⁷. V komplexe je dipól hosta antiparalelný k dipólu hostiteľa¹⁸, a ako dôsledok tohoto môže molekula CD meniť tvar¹⁹.

Stérické parametre a flexibilita α -, β - a γ -CD úzko súvisia s pásom vodíkových väzieb pozdĺž okraja sekundárnych hydroxylových skupín. Derivatizáciou týchto skupín je možné účinne ovplyvňovať stérické parametre CD (cit.^{9,10,20,21}). Väčšie stérické zábrany sú charakteristické pre derivatizáciu sekundárnych ako primárnych hydroxylových skupín. Tesné stérické usporiadanie inklúzneho komplexu má zvyčajne najvyššiu stabilitu, pretože týmto sa efektívne uplatňujú aj disperzné sily, pôsobiace na krátku vzdialenosť, alebo van der Waalove sily s kratším dosahom, ktoré sú lokalizované vo vnútri CD kavity. V inklúznom procese nemajú disperzné sily charakter orientujúcich interakcií¹¹.

Vysoký stupeň konformačnej voľnosti CD, ktoré sú tvorené viac ako ôsmimi jednotkami D-glukózy limituje ich využitie vo funkcii hostiteľských komplexotvorných činidiel^{7,20}.

2) Význam príspevku vodíkových väzieb k tvorbe komplexov CD súvisí s veľkým počtom kyslíkových atómov uplatňujúcich sa vo funkcii Lewisových báz a veľkým počtom vodíkových atómov hydroxylových skupín, ktoré sa správajú ako Lewisove kyseliny (obr. 2). Vodíkové väzby spravidla stabilizujú komplexy hostiteľ–host¹². Vodíkové väzby hydroxylových skupín CD s molekulami rozpúšťadla sú konkurenčné



Obr. 2. Interakcie vodíkových väzieb typu O–D...O (tenké čiary) a C–H...O (bodkované čiary) v deuterovanom β -CD, komplexotvorne viazanom s etanolom (EtOH) a 8 D₂O. Kavita akomoduje jednu molekulu etanolu a tri molekuly vody W6, W7 a W8 (prevzaté so súhlasom z práce²²)

voči vodíkovým väzbam v komplexoch a obvykle determinujú rozpustnosť CD a ich komplexov⁶. Na rozdiel od hydrofóbných interakcií²³ stabilita vodíkových väzieb v inklúznych komplexoch s rastúcou teplotou klesá.

3) Hydrofóbné interakcie sú sprostredkované hydrofóbnou časťou molekuly CD, ktorou je jej vnútorný povrch (C–H skupiny)^{7,9,21}. Predstavujú hnaciu silu na oddelenie nepolárnej časti molekuly hosta od molekúl vody a sú považované za kľúčové v mechanizme inklúzneho procesu¹⁰.

4) Uvoľnenie energie konformačného prnutia hostiteľa po komplexácii²⁴. Toto sa pripisuje energeticke menej výhodnej konformácii nekomplexovaného hostiteľa, pravdepodobne kvôli vodíkovým väzbám glukózových jednotiek s molekulami vody alebo „kolapsu“ makrocyclu, v porovnaní s konformáciou, ktorá sa uplatňuje v komplexe.

3. Usporiadanie a stabilita inklúznych komplexov cyklodextrínov

Najbežnejšie stochiometrické pomery hostiteľ–host v CD komplexoch sú 1:1. Stochiometrické pomery 2:1, 1:2, 2:2, ako aj komplikovanejšie asociáty, bežne sprevádzajú prevládajúcu formu komplexu^{4,7} (obr. 3a). Vyššie stochiometrické pomery favorizuje aj dimenzácia CD intermolekulovými vodíkovými väzbami²⁷.

Asociované molekuly hostiteľa a hosta sú vzájomne orientované tak, aby interakcie medzi ich funkčnými skupinami boli komplementárne¹². Komplexy so stochiometriou 1:1 môžu byť preto usporiadané v konfigurácii „head-to-head“ alebo „head-to-tail“ (obr. 3a).

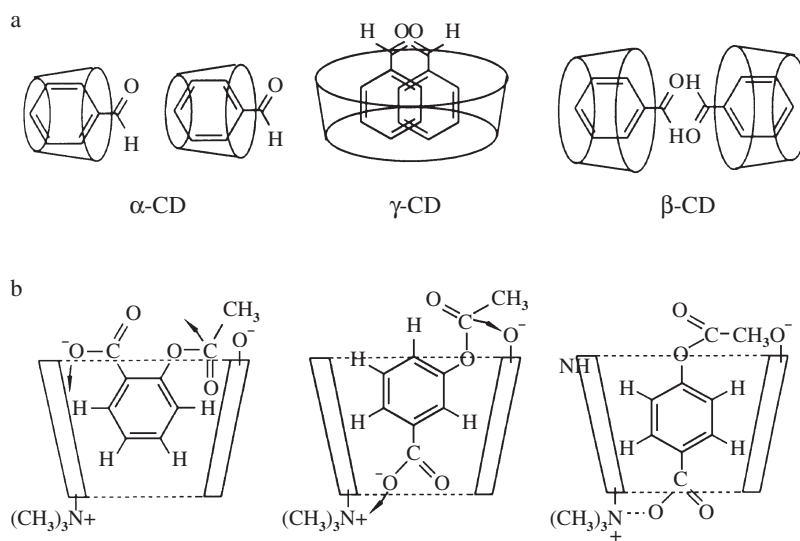
3.1. Úloha funkčných skupín hosťujúcich molekúl

Nabité a hydrofilné skupiny hosta (hydroxylová, amino a karboxylová skupina) (cit.^{11,28}) zostávajú mimo CD kavity aj po penetrácii jeho hydrofóbnou časťou do kavity a interagujú s externe orientovanými skupinami CD (obr. 1 a 3) alebo s molekulami vody (polárneho rozpúšťadla). Osobitne fenolické a v menšej miere aj hydroxylové skupiny nižších alifatických alkoholov môžu tvoriť vodíkové väzby aj vo vnútri CD kavity⁹ (obr. 2). Nitroskupina na aromatickom jadre sa môže podieľať na indukovaných elektrostatických interakciách s CD (cit.¹¹). Hydrofóbnou väzbou sa pripisuje asociácia alkylových reťazcov aminokyselín s vnútorným povrchom CD (obr. 1) (cit.^{5,6,11,14}).

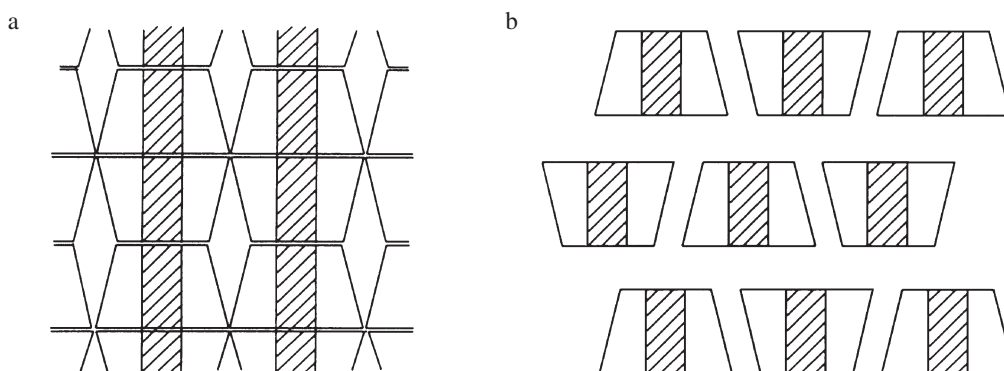
Orientácia *n*-alkylderivátov benzénu v CD závisí od dĺžky *n*-alkylového reťazca²⁹. Vplyv polohy substituenta na aromatickom jadre na penetráciu hosťujúcej molekuly do CD kavity ilustruje obrázok 3b. Afinita hosťujúcich molekúl k CD závisí aj od ich konformácie¹⁰. Cyklické nasýtené uhľovodíky (aj vyššie deriváty cykloalkánov ako C7) preferujú β -CD, kým acyklické preferujú α -CD. Imidazol je jediný aromatický systém, ktorý má vyššiu afinitu k α -CD ako k β -CD (cit.¹¹).

3.2. Enantioselektívna inklúzna komplexácia

Enantioselektívne rozlíšenie má pôvod v rozdielnom umiestnení enantiomérov v CD kavite, pričom sa pri stabilizácii



Obr. 3. Závislosť konformácie hostiteľ–hosť od: a – veľkosti CDavity, b – polohy substituenta na aromatickom jadre [geometrie komplexov *o*-, *m*- a *p*-izomérov kyseliny acetoxybenzoovej s mono-(6-trimetylamónium-6-deoxy)- β -CD] (prevzaté so súhlasom z prác^{25,26})



Obr. 4. Príklady priestorového usporiadania CD komplexov v tuhom stave. a – tvorba kanálikov („channel type“), b – tvorba „klietok“ („cage type“) (prevzaté so súhlasom z práce³²)

diastereomérnych komplexov môžu uplatniť rozdielne interakcie⁹. Pre enantiozmlšenie je nevyhnutné, aby hostiteľská molekula bola v kontakte prinajmenšom s tromi väzbovými miestami molekuly hosťa. Derivatizáciou hosťujúcich a hostiteľských molekúl sa do komplexotvorného mechanizmu vnášajú nové interakcie, čím sa často dosahujú pozitívne zmeny v enantioselektivitě. Enantioméne rozlíšenie bolo získané napríklad v prípade niektorých aminokyselín a peptidov, derivatizovaných 2,4-dinitrofluórbenzénom. Tu sa enantioselektivita pripisuje tesnému stérickému usporiadaniu dinitrofenylového substituenta v kavite CD (cit.^{30,31}).

Vzájomné elektrostatické interakcie medzi pozitívne nabitým mono-(6-trimetylamónium-6-deoxy)- β -CD alebo heptakis(6-amino-6-deoxy)- β -CD a negatívne nabitými molekulami hosťa ovplyvňujú nielen stabilitu inklúzneho komplexu, ale aj orientáciu hosťa v molekule hostiteľa^{14,26}.

Zlepšenie enantioselektívnych vlastností derivatizovaných CD v porovnaní s natívnymi môže byť interpretované ako

dôsledok väčších možností konformačných zmien hostiteľských molekúl indukovaných inklúziou^{9,12,19}. Tieto zmeny závisia od flexibility hostiteľských molekúl a v prípade flexibilnejších CD vedú k priaznivejšiemu usporiadaniu molekuly hosťa a k priaznivejším energetickým pomerom vznikajúcich komplexov. Napríklad flexibilný permetylovaný β -CD je pre chirálne binaftyly enantioselektívnejší ako rigidný nesubstituovaný β -CD (cit.¹⁰).

V pevnom stave boli pozorované dve usporiadania chirálnych hosťujúcich molekúl v inklúzných komplexoch (obr. 4) (cit.³²): *i*) s hosťujúcimi molekulami distribuovanými vo vnútri kanálikov (len interný kontakt hosťa s CD), *ii*) s hosťujúcimi molekulami čiastočne inkludovanými v CD kavite a čiastočne vyčnievajúcimi do medzipriestoru dvoch alebo viacerých susedných molekúl CD (interný aj externý kontakt hosťa s CD). Väčšia enantioselektivita sa dosahuje v druhom usporiadaní. Tento fakt poukazuje na úlohu vonkajšieho povrchu CD v rozlíšení enantiomérov^{4,33}.

3.3. Vplyv prostredia

Zvýšenie iónovej sily spravidla zoslabuje interakcie ión–ión a ión–dipól a zosilňuje hydrofóbne interakcie v komplexoch hosťiteľ–host²⁶. Opačný účinok na hydrofóbne interakcie majú organické rozpúšťadlá. V tejto súvislosti je však potrebné poznamenať, že interakcie molekúl aromatického charakteru s CD môže organické rozpúšťadlo podporiť³⁴. Molekuly organických rozpúšťadiel môžu prispieť k interakcii hosťa s CD (cit.¹⁰) ako spoluhostujúce molekuly, a to prostredníctvom vodíkových väzieb C–H...O (cit.²²) (obr. 2). Tieto väzby navyše podmieňujú orientáciu hosťa v kavite⁹.

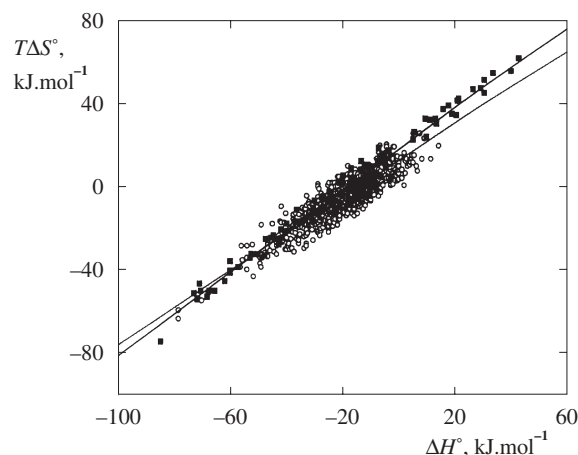
Iónogenné deriváty CD a elektricky nabité hosťujúce molekuly (napríklad, karboxylové anióny aminokyselín³⁵) môžu tvoriť ternárne komplexy s kovovými iónmi (Ca²⁺, Cu²⁺) (cit.⁹). Pri tvorbe takýchto komplexov kovové ióny nahrádzajú molekuly vody viazané vodíkovými väzbami k hydroxylovým skupinám CD. Zvýšenie stability inklúzných komplexov liečiv s derivatizovanými CD bolo pozorované v ternárnych systémoch s vodorozpustnými polymermi⁵ a látkami amfifilného charakteru¹⁰.

Močovina, vyznačujúca sa mimoriadnou afinitou k molekulám vody, vplyva na CD a ich komplexy prostredníctvom solvatačných efektov. Močovina zvyšuje rozpustnosť β - a γ -CD vo vode a rozpustnosť α -CD znižuje. Močovina a jej deriváty môžu meniť enantioselektivitu CD (cit.³⁶).

4. Niektoré termodynamické aspekty inklúznej komplexácie

Termodynamické parametre priamo korelujú s rozsahom penetrácie hosťa do CD kavity a odrážajú zmeny v interakciách, hydrofobicite a solvatácii zapríčinené kontaktom hosťa s kavitou hosťiteľa a jej blízkym okolím. Tieto parametre sú vyjadrované zmenou Gibbsovej energie $-\Delta G^\circ$, entropie ΔS° a entalpie ΔH° alebo asociačnou konštantou K . Kompenzačný entalpicko-entropický vzťah pre tvorbu CD komplexov je určený závislosťou $T\Delta S^\circ$ vs. ΔH° (obr. 5) (cit.³⁷). Príspevok vyjadrený entalpiou (ΔH°) odzrkadľuje schopnosť interagujúcich molekúl tvoriť vzájomné väzby, ale entropický člen ($T\Delta S^\circ$) určuje konečnú stabilitu komplexu (môže kompenzovať entalpický príspevok). Mieru kompenzácie vyjadruje smernica uvedenej závislosti. Vysoká hodnota smernice poukazuje na výrazný vplyv entropie na stabilizáciu CD. Zmeny entropie sú ukazovateľmi zmien konformácie a desolvatácie hosťa a hosťiteľa, ktoré sú výraznejšie v prípade CD derivátov s flexibilnými hydrofilnými substituentami v porovnaní s natívnymi CD (obr. 5). Analógia platí aj pre flexibilitu hosťujúcich molekúl. Napríklad CD komplexy nasýtených uhľovodíkov majú vyššie konštanty stability v porovnaní s nenasýtenými. Pre hydrofóbnu väzbu²⁸ súvisí zvýšenie entropie systému s uvoľnením solvatujúcich molekúl vody z hosťujúcej molekuly a z kavity hosťiteľa a v prípade CD s funkčnou skupinou elektricky opačne nabitou voči molekule hosťa uvoľnením molekúl vody z iónovo-väzbových miest po komplexácii. Vodíkové väzby nemusia prispievať k stabilite komplexov hosťiteľ–host, ak majú za následok nežiaduce zmeny entropie³⁸.

Veľkosť entalpického člena závisí od povahy hosťa. Napríklad ΔG° a ΔH° hodnoty komplexácie s β -CD sú pre hosťu-



Obr. 5. Diagram entalpicko-entropickej kompenzácie pre natívne (O) a derivatizované (■) CD. Regresná závislosť s menšou smernicou korešponduje s natívnymi CD a závislosť s väčšou smernicou s derivatizovanými CD (prevzaté so súhlasom z práce¹¹)

júce molekuly aromatického charakteru negatívnejšie v porovnaní s alifatickými molekulami rovnakého počtu uhlíkových atómov. Procesom kontrolovaným takmer úplne entalpiou je napríklad inklúzia metylénových skupín do α - a β -CD kavity. Vzhľadom na coulombovské interakcie poskytujú elektricky nabité hosťujúce molekuly spravidla väčšie hodnoty asociačných konštant s opačne nabitými CD ako so zodpovedajúcimi natívnymi CD. Príkladmi takýchto komplexov sú mono(6-anilino-6-deoxy)- β -CD (cit.³⁹) a heptakis(6-amino-6-deoxy)- β -CD (cit.¹⁴) s aminokyselinami. V rozlíšení enantiomérov (R,S) je rozhodujúcim rozdiel väzbových entalpií³³ medzi R a S hosťom.

Táto práca bola finančne podporená Slovenskou grantovou agentúrou pre vedu (projekt No. 1/7247/20).

LITERATÚRA

1. Sente L., Szejtli J.: *Analyst* 123, 735 (1998).
2. Fanali S.: *J. Chromatogr., A* 792, 227 (1997).
3. Breslow R., Dong S. D.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 1997 (1998).
4. Takahashi K.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 2013 (1998).
5. Uekama K., Hirayama F., Tetsumi I.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 2045 (1998).
6. Hedges A. R.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 2035 (1998).
7. Szejtli J.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 1743 (1998).
8. Krýsl S., Smolková E.: *Chem. Listy* 79, 919 (1985).
9. Harata K.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 1803 (1998).
10. Schneider H. J., Hacket F., Rüdiger V., Ikeda H.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 1755 (1998).
11. Rekharsky M. V., Inoue Y.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 1875 (1998).

12. Lipkowitz K. B.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 1829 (1998).
13. Mikuš P., Kaniansky D., Šebesta R., Sališová M.: *Enantiomer* 4, 279 (1999).
14. Kitae T., Nakayama T., Kano K.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1998, 207.
15. Matsui Y.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55, 1246 (1982).
16. Sauers R. R.: *J. Chem. Educ.* 73, 114 (1996).
17. Sakurai M., Kitagawa M., Hoshi H., Inoue Y., Chujō R.: *Chem. Lett.* 1988, 895.
18. Kitagawa M., Hoshi H., Sakurai M., Inoue Y., Chujō R.: *Carbohydr. Res.* 163, 1 (1987).
19. Kitagawa M., Hoshi H., Sakurai M., Inoue Y., Chujō R.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61, 4225 (1988).
20. Saenger W., Jacob J., Gessler K., Steiner T., Hoffmann D., Sanbe H., Koizumi K., Smith S. M., Takaha T.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 1787 (1998).
21. Khan A. R., Forgo P., Stine K. J., D'Souza V. T.: *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 98, 1977 (1998).
22. Steiner T., Mason S. A., Saenger W.: *J. Am. Chem. Soc.* 112, 8164 (1990).
23. Ross P. D., Rekharsky M. V.: *Biophys. J.* 71, 2144 (1996).
24. Saenger W.: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 19, 344 (1980).
25. Rao V. P., Turro N. J., Ramamurthy V.: *Tetrahedron Lett.* 30, 4641 (1989).
26. Matsui Y., Okimoto A.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51, 3030 (1978).
27. Kahn A. R., Tong W., D'Souza V. T.: *Supramol. Chem.* 4, 243 (1995).
28. Hallén D., Schön A., Shehatta I., Wadsö I.: *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* 88, 2859 (1992).
29. Cervelló E., Jaime C.: *J. Mol. Struct.* 428, 195 (1998).
30. Uccello-Barretta G., Balzano F., Menicagli R., Salvadori P.: *J. Org. Chem.* 61, 363 (1996).
31. Kano K., Tatsumi M., Hashimoto S.: *J. Org. Chem.* 56, 6579 (1991).
32. Bortolus P., Monti S.: *Adv. Photochem.* 21, 1 (1996).
33. Lipkowitz K. B., Green K. M., Yang J. A., Pearl G., Peterson M. A.: *Chirality* 5, 51 (1993).
34. Danil de Namor A. F., Trabolssi R., Lewis D. F. V.: *J. Am. Chem. Soc.* 112, 8442 (1990).
35. Bonomo R. P., Di Blasio B., Maccarrone G., Pavone V., Pedone C., Rizzalleri E., Saviano M., Vecchio G.: *Inorg. Chem.* 35, 4497 (1996).
36. Yoshinaga M., Tanaka M.: *J. Chromatogr., A* 710, 331 (1995).
37. Inoue Y., Hakushi T., Liu Y., Tong L. H., Shen B. J., Jin D. S.: *J. Am. Chem. Soc.* 115, 475 (1993).
38. Tewari Y. B., Goldberg R. N., Sato M.: *Carbohydr. Res.* 301, 11 (1997).
39. Liu Y., Zhang Y. M., Sun S. X., Li Y. M., Chen R. T.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1997, 1609.

P. Mikuš^a, R. Šebesta^b, D. Kaniansky^a, and M. Sališová^b (^a*Department of Analytical Chemistry, Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic*, ^b*Department of Organic Chemistry, Faculty of Natural Sciences, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic*): **Cyclodextrins and Their Complexes – Structure and Interactions**

Cyclodextrins (CD) are currently employed in analytical and preparative separations of enantiomers of chiral compounds as well as in some areas of organic and biological chemistry, biochemistry and medicine. In addition, these compounds found broad use in pharmaceutical and food industries. So far, general understanding of mechanisms of formation of inclusion complexes of CD with various guests has been rather limited. This lack of knowledge seems to be associated with structural flexibility of CD and guest molecules.

This paper reviews interactions involved in the formation of the host-guest complexes and summarizes roles of these interactions in the arrangement and stability of the complexes. It discusses roles of functional groups of the guest molecules in the complex formation and pays attention to enantioselectivity of the process. Some thermodynamic aspects of the complexation reactions of CD are included and briefly discussed.