

CYKLODEXTRINY VE SVĚTĚ POLYMERŮ

JIŘÍ HORSKÝ^a a JINDŘICH JINDŘICH^b

Věnováno památce Otto Wichterla a jeho neobyčejné schopnosti šířit radost tvořivého poznání.

^a Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6, ^b Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Hlavova 8, 128 40 Praha 2

horsky@imc.cas.cz, jindrich@natur.cuni.cz

Došlo 28.6.13, přijato 23.7.13.

Klíčová slova: cyklodextriny, polymery, inkluzní komplexy, pseudopolymery a polymery, supramolekulární polymery a gely, fyzikální a topologické gely

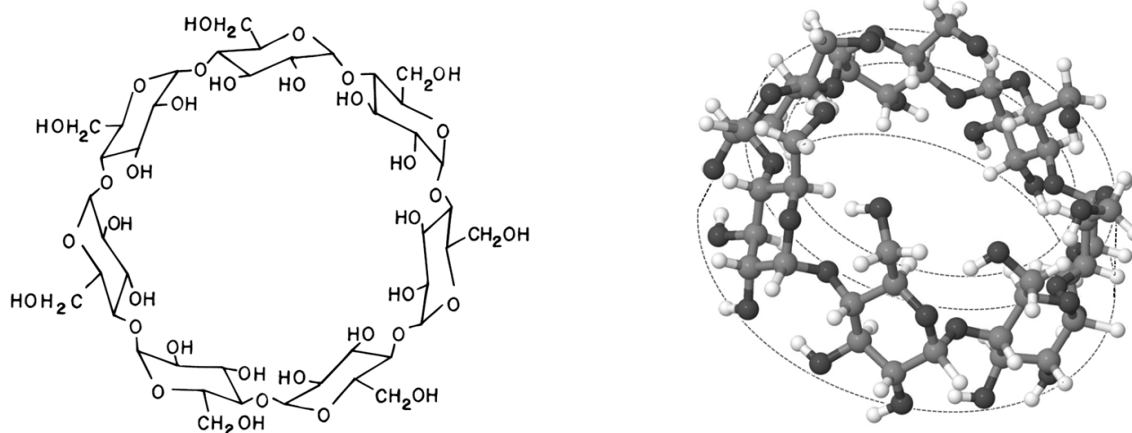
Obsah

1. Cyklodextriny
2. Polymery obsahující cyklodextriny ve své molekule
3. Chemicky a fyzikálně síťované gely cyklodextrinových polymerů
4. Supramolekulární soustavy cyklodextrin/polymer a jejich aplikace
5. Supramolekulární polymery a gely založené na cyklodextrinech
6. Závěr

1. Cyklodextriny

Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy tvořené glukosovými jednotkami spojenými α -(1→4) glykosidickými vazbami. První zmínka o nich byla publikována v roce 1891, kdy A. Villiers popsal izolaci krystalické látky ze škrobu natráveného bakteriemi *Bacillus amylobacter*. Následně Schardinger ukázal, že použitím teplotně odolných bakterií *Bacillus macerans* lze získat dvě složky, lišící se mimo jiné výslednou barvou jodového testu. Jejich cyklická molekulární struktura byla prokázána a jejich molekulové hmotnosti stanoveny koncem třicátých let dvacátého století. Dominantní složka (α -cyklodextrin), barví se jodem do modra resp. zelena, je sloučenina s 6 glukosovými jednotkami v molekule. Druhá sloučenina (β -cyklodextrin) poskytuje s jodem nahnědlý produkt a má v molekule 7 glukosových jednotek. O něco později rodinu běžných cyklodextrinů doplnil γ -cyklodextrin s kruhem osmičlenným. Cyklodextriny s menším počtem glukosových jednotek než 6 enzymaticky nevznikají kvůli značnému pnutí v kruhu, nicméně synteticky byl připraven „pre- α -cyklodextrin“ či cyklopentakis-[(1→4)- α -D-glukopyranosyl] s pěti glukosovými jednotkami¹. Cyklodextriny s větším počtem glukosových jednotek než 8 rovněž existují, ale jejich příprava a čištění jsou obtížné².

Molekuly běžných cyklodextrinů mají tvar dutého komolého kuželu, přičemž volné hydroxylové skupiny se nacházejí na jeho okrajích – primární (na uhlících 6) na užším a sekundární (na uhlících 2 a 3) na širším³, tak jak je znázorněno pro β -cyklodextrin na obr. 1. Rozměry molekuly jsou společně s některými dalšími molekulárními a látkovými parametry a vlastnostmi uvedeny pro běžné



Obr. 1. Chemický vzorec a 3-dimenzionální struktura β -cyklodextrinu s naznačenou aproximací dutým komolým kuželem

Tabulka I
Vybrané vlastnosti běžných cyklodextrinů^a

Vlastnosti	Cyklodextrin		
	α	β	γ
Počet glukosových jednotek	6	7	8
Molekulová hmotnost	973	1135	1297
Výška molekuly, nm	0,78	0,78	0,78
Vnější průměr, strana sekundárních hydroxylů, nm	1,37	1,53	1,69
Vnitřní průměr, strana sekundárních hydroxylů, nm	0,57	0,68	0,95
Vnější průměr, strana primárních hydroxylů, nm	1,32	1,49	1,61
Vnitřní průměr, strana primárních hydroxylů, nm	0,45	0,61	0,77
Objem kavity, nm ³	0,174	0,262	0,427
Specifický objem kavit, ml g ⁻¹	0,10	0,14	0,20
Rozpustnost ve vodě 25 °C, g (100 ml) ⁻¹	14,5	1,85	8,19

^a Sestaveno na základě prací^{2,3,43}

cyklodextriny v tab. I. Soustředěním hydroxylových skupin na okraj se dutina cyklodextrinů stává relativně hydrofobní. Spektroskopické studie naznačují, že polarita v dutině cyklodextrinů klesá s jejím rozměrem, tj. od γ - po α -cyklodextrin, přičemž u β -cyklodextrinu odpovídá ethanolu⁴. Nižší polarita uvnitř dutiny přispívá k nejvýraznější vlastnosti cyklodextrinů – schopnosti tvořit inkluzní komplexy s řadou látek, které díky svým rozměrům mohou – přinejmenším částečně – do dutiny vstoupit⁵.

Komplexotvornost cyklodextrinů tvoří základ většiny aplikací cyklodextrinů, ať se jedná o aplikace veskrze praktické ve farmacii, potravinářství či kosmetice⁶ nebo zatím spíše hypotetické v oblasti supramolekulární chemie a nanotechnologií⁷. Aplikace v první skupině staví na skutečnosti, že molekuly skryté v dutině cyklodextrinu jsou vyčleněny z interakcí v roztoku. Tím může být např. zvýšena zdánlivá rozpustnost léčiva, nebo naopak potlačena trpká chuť či zápach různých příměsí⁸. Supramolekulární aplikace využívají inkluzní komplexace jako hnací síly samoskladby definovaných supramolekulárních struktur^{9,10}.

2. Polymery obsahující cyklodextriny ve své molekule

Volné hydroxylové skupiny lokalizované na okraji molekuly se nabízejí k chemické modifikaci. Jejím důvodem může být snaha o změnu vlastností cyklodextrinů. Např. náhodná modifikace, která je na překážku krystalizaci, zvyšuje rozpustnost ve vodě, což je významné obzvláště pro β -cyklodextrin, který má rozpustnost téměř o řád nižší než zbylé dva cyklodextriny. Vzhledem k tomu, že cyklodextriny obsahují značný počet hydroxylových skupin, dvojfunkční činidlo působí jako síťovadlo a jeho použití vede ke vzniku větvených vysokomolekulárních sloučenin, při dostatečné konverzi pak vzniká nerozpustný

gel. Nejběžnějším síťovadlem je epichlorhydrin aplikovaný v alkalickém prostředí. Dalšími používanými síťovadly jsou např. diepoxidy či diisokyanáty ať nízkomolekulární nebo oligomerní resp. polymerní, kdy jsou příslušné reaktivní skupiny koncovými skupinami polymerního řetězce¹¹. Zesíťované cyklodextriny si částečně zachovávají schopnost tvořit inkluzní komplexy, jejich zabudování do gelu a s tím spojená nerozpustnost přitom přináší výhody, ať již chceme určitou látku z prostředí odstranit nebo ji naopak do něj postupně uvolňovat. Obě tyto funkce jsou využívány v chromatografických materiálech na bázi cyklodextrinových gelů¹².

Mnohonásobné zakotvení do polymerní sítě však snižuje pohyblivost případně otáčivost cyklodextrinové molekuly a omezuje přístup do její dutiny. Pokud jsou cyklodextrinové jednotky součástí lineárního hlavního řetězce případně visících řetězců bočních, nejsou tyto efekty tak výrazné. Jak je uvedeno v předchozím odstavci, při polymerizačních reakcích využívajících hydroxylové skupiny dochází na cyklodextrinech k větvení, a proto tímto způsobem nemohou být uvedené varianty připraveny.

Příprava lineárního polymeru, ať homopolymeru nebo kopolymeru, s cyklodextriny v hlavním řetězci vyžaduje přípravu disubstituovaného derivátu cyklodextrinu a následnou polymerizaci využívající nově zavedené substituenty¹³. Obdobně příprava polymerů s visícími cyklodextriny v bočním řetězci zahrnuje přípravu monosubstituovaných cyklodextrinů¹⁴, ať již zavádíme cyklodextrin na polymer nebo na monomer, který následně polymerizujeme. Je zřejmé, že příprava mono či disubstituovaných cyklodextrinů není jednoduchá, obzvláště má-li být substituce regiospecifická, tj. výhradně na určitý typ hydroxylových skupin, a pro praktické využití přichází v úvahu jen u aplikací, pro něž je přijatelná vysoká cena.

Nejčastěji používané metody pro přípravu monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů využívají jako výchozí látky 6¹-O-4-toluensulfonyl-cyklodextriny (α -, β - nebo

γ -). Tyto prekurzory lze připravit relativně snadno¹⁵, díky odlišné reaktivitě primární hydroxylové skupiny v poloze 6 ve srovnání se skupinami sekundárními v polohách 2 a 3. Reakcí těchto tosylátů s nukleofily jako jsou aminy nebo thioly bylo připraveno velké množství monosubstituovaných derivátů, z nichž řada byla použita pro přípravu polymerních struktur³. Nicméně reakci s alkoholáty nelze pro přípravu 6-*O*-alkyl derivátů použít z důvodu konkurenčního uzavírání 3,6-anhydro kruhu na glukosové jednotce, kde byla tosyl skupina. Obecná metoda pro přípravu monosubstituovaných derivátů cyklodextrinů se skupinou vázanou etherickou vazbou (a to i v polohách 2 a 3), vyvinutá pro α -, β - i γ -cyklodextrin^{16–18}, využívá prekurzory, které lze připravit regioselektivní monosubstitucí cyklodextrinu allylovou nebo cinnamylou skupinou. Takto získané prekurzory lze pak díky reaktivitě dvojné vazby allylové skupiny transformovat na další typy derivátů metathesí, ozonolýzou či jiným oxidačním štěpením a následnou redukční aminací nebo přípravou amidů.

Přípravy regiospecificky disubstituovaných derivátů cyklodextrinů jsou samozřejmě ještě komplikovanější a používají obvykle různé kombinace chránících skupin. Jeden z nyní nejpoužívanějších způsobů přípravy těchto derivátů byl nalezen teprve nedávno¹⁹ a spočívá v regiospecifické didebenzylaci perbenzylovaných cyklodextrinů působením isobutylhydridohlinitanů. Takto lze získat prekurzory se dvěma volnými hydroxylovými skupinami, na které lze vázat požadované substituenty.

3. Chemicky a fyzikálně síťované gely cyklodextrinových polymerů

Pokud je cílem cyklodextrin imobilizovat, ale přitom pokud možno zachovat otáčivost jeho kruhů, můžeme lineární řetězce, které nesou cyklodextrinové zbytky, pospojovat větvíciemi resp. síťovacími jednotkami a vytvořit gel. Když necháme cyklodextrinové polymery komplexovat s látkami, jejichž molekuly nesou více než jednu funkční skupinu schopnou komplexace, stávají se cyklodextrinové zbytky větvíciemi body a můžeme tak připravit fyzikálně síťovaný gel (viz obr. 2A)²⁰, který na rozdíl od chemicky síťovaného je schopen toku působením velkých sil, tzn. je tixotropní. Přestanou-li vnější síly působit, viskozita znovu roste a roztok gelovatí, neboť se obnovují fyzikální síťovací vazby. Systém má tedy do určité míry samohojící schopnost²¹. Pokud jsou cyklodextrinové zbytky v nadbytku, může být v takovémto gelu solubilizováno léčivo a vytvořen systém pro jeho prodloužené uvolňování²².

Struktura a tudíž i chování systému skládajícího se z polymeru nesoucího cyklodextrinové zbytky a z polymeru nesoucího skupiny schopné komplexace s cyklodextriny jsou složité. Komplexující skupiny jsou většinou hydrofobní a budou mít proto tendenci ve vodě agregovat, vyvářet pseudomicely (viz obr. 2B). Ty se stávají větvíciemi body a takovéto hydrofobizované polymery vytvářejí ve vodě gel i samy o sobě. Příklad přidávek cyklodextrinů

nového polymeru strukturu takového gelu mění, ale gel zachovává. To ale neplatí, jestliže přidáme cyklodextrin jako takový, který pseudomicely rozbije, ale dodatečné síťování nepřináší – gel taje, viskozita systému klesá²³. Obdobný vliv bude mít cyklodextrin na chování komplexu silného polyelektrolytu a opačně nabitého surfaktantu, který představuje fyzikálně hydrofobizovaný polymer²⁴.

Tohoto efektu lze využít. Hydrofobizované polymery se uplatňují jako regulátory viskozity, zahušťovadla např. ve vodou ředitelných nátěrových hmotách²⁵. Vysoká viskozita způsobená zahušťovadlem však může být při určitých operacích na obtíž, např. při přečerpávání nebo přelévání. Cyklodextrin viskozitu potlačí, jak popsáno výše. Pro vlastní aplikaci je však třeba vysokou viskozitu obnovit. To lze přidávkou nízkomolekulární látky, např. vhodného surfaktantu, která bude tvořit rovněž komplex s cyklodextrinem, sníží jeho efektivní koncentraci a uvolní komplexující skupiny²⁶. Tento princip se již uplatnil při renaturaci proteinů²⁷.

4. Supramolekulární soustavy cyklodextrin/polymer a jejich aplikace

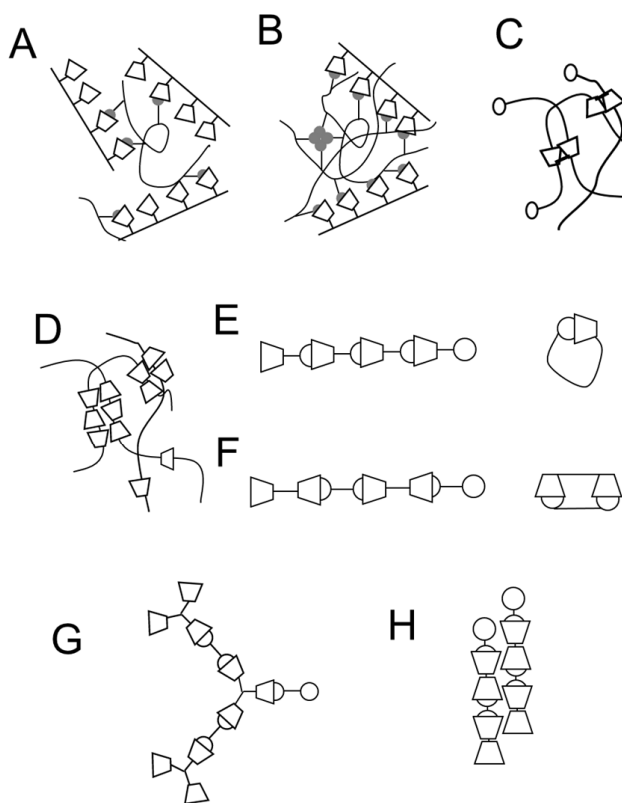
V 80. letech minulého století již bylo známo, že cyklodextriny tvoří inkluzní komplexy se značným množstvím látek jak nepolárních jako uhlovodíky či vzácné plyny, tak polárních jako karboxylové kyseliny či aminy²⁸. Přesto bylo překvapivé, když počátkem 90. let minulého století přišel Harada²⁹ s tvrzením, že sraženina, která v hojném množství vzniká po smíchání roztoků polyethylenglykolu a α -cyklodextrinu, je axiální inkluzní komplex, ve kterém je hlavní řetězec prolečen kavitou cyklodextrinu. Překvapivá nebyla samotná představa axiálního komplexu s polymerním řetězcem jako osou, ale pozorovaný vysoký výtěžek a stechiometrie komplexu (ca 2 monomerní jednotky na 1 molekulu cyklodextrinu), odpovídající vysokému pokrytí polymerního řetězce cyklodextrinem, neboť se dalo očekávat, že navlečení cyklodextrinu na polymerní řetězec bude spíše výjimečným jevem. Vysoké molekulové hmotnosti α -cyklodextrinu a polymeru totiž limitují molární koncentrace připravených roztoků, přitom nízkomolekulární analoga polyethylenglykolu tuhé komplexy s cyklodextriny netvoří a jejich vazebné konstanty jsou relativně nízké. Cyklodextriny musí nalézt konce polymerního řetězce, ty se však nacházejí uvnitř polymerního klubka. Avšak chování cyklodextrinů a polyolů ve svém souhrnu svědčilo pro inkluzní komplexaci, neboť komplex vznikal pouze při souladu mezi rozměry kavity a průřezem polymerního řetězce, tedy z možných kombinací jen při smíchání α -cyklodextrinu s polyethylenglykolem nebo β -cyklodextrinu s polypropylenglykolem³⁰. Harada a spol. navíc pro své tvrzení přinesli nezvratitelný důkaz³¹. Jestliže sraženinu polyethylenglykolu a α -cyklodextrinu rozpustíme, získáme výchozí složky. Jestliže ve sraženině navážeme na konce polymerních řetězců objemné skupiny, zůstane po rozpuštění kom-

plex nerozdělený. Koncové skupiny fungují jako zarážky, cyklodextriny nemohou sklouznout z řetězce a pseudopolyrotaxan se změnil na polyrotaxan.

Na druhé straně očekávaná slabá vazba mezi polyethylenglykolem a molekulou α -cyklodextrinu byla potvrzena experimentálně, když kompetitivní spektrofotometrie poskytla vazebnou konstantu na $2,6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ pro vazbu molekuly cyklodextrinu na vazebné místo neobsazeného řetězce³². Uvést tato zdánlivě protichůdná zjištění do souladu je možné, jestliže tvorbě pseudopolyrotaxanu přisoudíme silně kooperativní charakter. Jako zdroj kooperativity se nabízejí vodíkové vazby mezi hydroxylovými skupinami sousedících cyklodextrinů. Protože na širší hraně je dvojnásobně těchto skupin než na užší, bude největší počet vodíkových vazeb realizován při pravidelném uspořádání hlava-hlava, pata-pata a s ním jsou také cyklodextrinové

(pseudo)polyrotaxany téměř výhradně znázorňovány, přestože počítačové simulace navlékání cyklodextrinů na řetězec ukázaly, že pravidelné uspořádání není možné dosáhnout³³, a nepravidelnost byla potvrzena mikroskopickými technikami (STM)³⁴.

Vzhledem k tomu, že po smíchání roztoků cyklodextrinu a polymeru vzniká komplex ve formě sraženiny, je evidentní, že vedle interakcí mezi cyklodextriny sousedícími spolu na řetězci se uplatňují i interakce mezi cyklodextriny navlečenými na různých řetězcích. Alternativním vysvětlením vysokých výtěžků pseudopolyrotaxanů a vysokého pokrytí řetězce v nich tak může být jejich nízká rozpustnost³⁵. Obě hnací síly se nejspíš uplatňují souběžně. Pro některé navržené aplikace inkluzních komplexů v nanotechnologiích je však důležité, která z nich je dominantní. Polyrotaxan připravený z β -cyklodextrinu a troj-



Obr. 2. **Cyklodextrinové nekovalentní gely a supramolekulární polymery.** A) Fyzikální gel síťovaný inkluzními komplexací s nadbytkem cyklodextrinového polymeru. B) Fyzikální gel síťovaný inkluzními komplexací s nadbytkem polymeru nesoucího hydrofobní skupiny. Nadbytečné hydrofobní skupiny se shlukují do pseudomicel. C) Topologický gel vzniklý síťováním cyklodextrinů na řídce obsazených polyrotaxanech. D) Fyzikální gel vznikající z řídce obsazených pseudopolyrotaxanů. E) Lineární supramolekulární polymer a nejmenší (intramolekulární) cyklus tvořené sloučeninou GH. F) Lineární supramolekulární polymer a nejmenší cyklus (dimer) tvořené ve směsi sloučenin H_2 a G_2 . G) Větvený supramolekulární polymer tvořený ve směsi sloučenin H_3 a G_2 . H) Interakce mezi cyklodextriny sousedních lineárních supramolekulárních polymerů ze sloučenin H_2 a G_2 . V jejich důsledku může docházet ke gelaci nebo k vysrážení

blokového kopolymeru poly(ethylenglykol-*b*-propylen-glykol-*b*-ethylenglykol) byl navržen jako molekulární vypínač resp. píšť (viz obr. 3A), protože se předpokládá, že změnou teploty bude přecházet z formy s cyklodextriny soustředěnými na středním bloku do formy s cyklodextriny rovnoměrně rozptýlenými³⁶. Takovéto chování je však postulováno na základě turbidimetrických měření a jestliže hnací silou je nízká rozpustnost, nelze je očekávat pro individuální polyrotaxan.

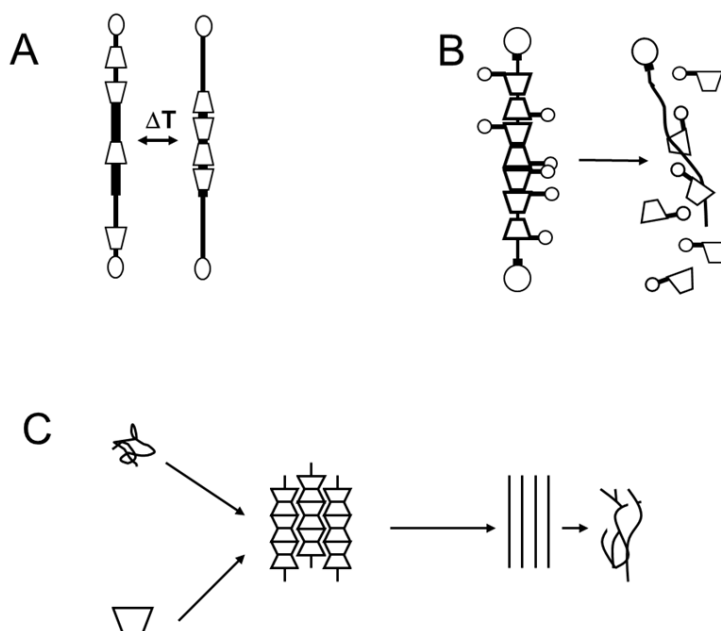
Statické „nanosoučástky“ založené na cyklodextrinových pseudopolyrotaxanech a polyrotaxanech lze většinou připravit nezávisle na přesném mechanismu komplexace, neboť příprava vychází z vysráženého pseudopolyrotaxanu. Připojením vhodných koncových skupin jej přeměníme na polyrotaxan, který představuje molekulární náhrdelník³¹. Cyklodextriny v takovémto molekulárním náhrdelníku mohou být sesíťovány epichlorhydrinem. Po odstranění koncových skupin a vyvlečení polymerního řetězce dostáváme molekulární rouru^{37,38}. Pseudopolyrotaxan tvořený cyklodextrinem a vodivým polymerem, např. β -cyklodextrinem a polyanilinem³⁹, představuje izolovaný molekulární drát. Ačkoliv polyanilin nevytváří pseudopolyrotaxan s α -cyklodextrinem, vznikl inkluzní komplex, tj. izolovaný molekulární drát s α -cyklodextrinovými rourami⁴⁰.

Jestliže provedeme s řídce obsazeným polyrotaxanem síťování cyklodextrinů částečně ionizovaných v alkalickém prostředí, molekulární roura nevznikne. Síťování jsou cyklodextriny sídlící na různých polymerních řetězcích a dostáváme topologický gel, který není síťován

ani kovalentně ani fyzikálními interakcemi (viz obr. 2C). Pod vlivem vnějších sil se síťovací místa posouvají, kloužají po polymerním řetězci. Gel je tedy velmi měkký, dovoluje značné protažení a při menších deformacích se chová spíše jako polymerní tavenina se zapletenými polymerními řetězci⁴¹.

Hydroxylové skupiny molekul cyklodextrinu, které jsou součástí polyrotaxanu, mohou být využity i k jiným než síťovacím reakcím. Například jejich acylací 2-bromisobutyryl bromidem je polyrotaxan přeměněn v makroiniciátor pro následnou radikálovou polymerizaci s přenosem atomu (ATRP) methyl-methakrylátu, kterou získáme válcovitý polymerní kartáč⁴². Tento typ supramolekulárních soustav je obecně obdařen zajímavými vlastnostmi, například vysokou tuhostí řetězce, která vede k jejich orientaci v toku. Polymerní kartáče připravené z cyklodextrinových polyrotaxanů však vykazují vysokou citlivost k mechanickým stresům. Tato na první pohled nevýhodná vlastnost ale vytváří základ pro potenciální aplikace např. pro cílené uvolňování léčiv (viz obr. 3B). Při vhodné volbě způsobu připojení objemných skupin ke koncům řetězce může být uvolnění cyklodextrinových hvězdic případně nemodifikovaného cyklodextrínu vyvoláno jiným podnětem než mechanickým stresem například změnou pH (cit.⁴³).

Prvotní obraz tvorby cyklodextrinových pseudopolyrotaxanů předložený Haradou a spol. byl jasný a přehledný. Cyklodextriny se navlékají na polymerní řetězce s vhodným průřezem. Proces je kooperativní v důsledku



Obr. 3. Potenciální aplikace využívající cyklodextrinové polyrotaxany a pseudopolyrotaxany. A) Molekulární vypínač/píšť citlivý na teplotu. Zda funguje pro izolovaný polyrotaxan nebo pouze v souhře s dalším předmětem diskuse. B) Molekulární zásobník cyklodextrinů případně na ně navázaných aktivních skupin, které se do prostředí uvolňují po cíleném odštěpení koncové skupiny. C) Odmytím/degradací cyklodextrinů vzniká z tuhého pseudopolyrotaxanu materiál se zvýšenou orientací polymerních řetězců

tvorby vodíkových vazeb mezi cyklodextriny sousedícími na řetězci. Kooperativita vede k vysokému výtěžku pseudopolyrotaxanu, k vysokému pokrytí polymerního řetězce cyklodextrinem a k pravidelnému hlava-hlava/pata-pata uspořádání cyklodextrinů na řetězci. Již jsme viděli, že tento obrázek se začal komplikovat s rostoucím množstvím poznatků. Nyní uvedeme některé další skutečnosti.

Vysoké pokrytí řetězce je dosaženo pouze u polymerů s nižší molekulovou hmotností, u kterých se pseudopolyrotaxan vylučuje z roztoku jako sraženina. Polymery s vyšší molekulovou hmotností, u polyethylenglykolu nad 6000, netvoří sraženinu, ale gel, ve kterém jsou polymerní řetězce pokryty jen částečně⁴⁴. Cyklodextriny se podél řetězce shlukují, vytvářejí nerozpuštěné domény, které slouží jako síťovací uzly (obr. 2D). V určitém smyslu jsou takovéto gely analogické výše zmíněným topologickým gelům. Jsou měkké a působením střížných sil ztekucují, proto byly navrženy jako základ injekčně vstřikovatelných gelů pro protražované uvolňování léčiv⁴⁵.

Princip rozměrové shody cyklodextrinu a polymeru jako podmínka vzniku inkluzního komplexu se zdá být naprosto přirozeným. Že nevzniká komplex s příliš tlustým řetězcem, vysvětlení zdánlivě nepotřebuje. Takováto představa byla však nabourána experimenty, které ukázaly, že tuhý komplex vzniká v roztoku α -cyklodextrinu a reverzního pluroniku, tj. trojblokového kopolymeru poly(propylenglykol-*blok*-ethylenglykol-*blok*-propylenglykol)⁴⁶. Vzhledem k tomu, že množství α -cyklodextrinu v sraženině odpovídá obsahu polyethylenglykolu, jsou molekuly cyklodextrinu lokalizovány na středovém bloku, avšak aby se tam dostaly, musí překonat jeden z krajních polypropylenglykolových bloků. Evidentně průřez řetězce nevyklučuje provlečení polypropylenglykolu středovou kavitou α -cyklodextrinu, přesto tvorba pseudopolyrotaxanu z α -cyklodextrinu a polypropylenglykolu nebyla pozorována⁴⁷. Obdobně se ukázalo, že neobstojí ani druhé pravidlo rozměrové shody. Při vyšší teplotě lze komplex β -cyklodextrinu a polyethylenglykolu připravit⁴⁸.

Příprava cyklodextrinových pseudopolyrotaxanů srážením z vodného roztoku vyžaduje, aby polymer byl vodorozpustný, což zužuje množinu možných polymerů. Časem byly navrženy a ověřeny postupy vedoucí k tvorbě pseudopolyrotaxanu i z hydrofobních polymerů. V takovém případě se k vodnému roztoku příslušného cyklodextrinu přidá za zvýšené teploty roztok polymeru v organickém, s vodou mísitelném rozpouštědle, roztok/suspenze se intenzivně míchá a vznikající pseudopolyrotaxan vypadává z roztoku. Při variantním uspořádání je rozpuštěna pouze jedna složka, druhá se přidává v čistém stavu^{49,50}. Tyto postupy uspěly například s tak hydrofobními polymery jako polyethylen, polypropylen, polyisobutylen či polyisopren. V tuhém pseudopolyrotaxanu jsou cyklodextriny uspořádány v tubulární formě a vnořené řetězce jsou tudíž natažené. Jestliže z tuhého pseudopolyrotaxanu odstraníme cyklodextrin ať již rozpuštěním v selektivním rozpouštědle nebo degradací působením amylasy, dojde ke koalescenci polymerních řetězců, které si však částečně zachovají svou nataženost a orientaci (obr. 3C). Vzniklý

materiál má vyšší teplotu tání, případně skelného přechodu a rozkladu, než jeho běžná forma⁵⁰. Inkluzní komplexy mezi cyklodextriny a polymery jsou tudíž zajímavé nejen z pohledu supramolekulární chemie a nanotechnologie, ale i materiálového inženýrství.

5. Supramolekulární polymery a gely založené na cyklodextrinech

Již jsme ukázali výše, že inkluzní komplexace mezi cyklodextriny a vhodnými skupinami na různých polymerních řetězcích vede k síťování a vzniku nadmolekulárních útvarů – fyzikálních gelů. Cyklodextrinové skupiny přitom vystupují v roli hostitele (H), komplementární skupiny v roli hosta (G). K takovýmto interakcím dochází i u vhodných nízkomolekulárních sloučenin cyklodextrinů, případně v jejich směsi s dalšími sloučeninami. Vznikají supramolekulární polymery lineární nebo větvené, případně supramolekulární gely⁵¹. Pro úplnost uvádíme, že někteří autoři označují i výše zmíněné různé typy fyzikálních gelů jako supramolekulární⁵². Výzkum supramolekulárních polymerů založených na nízkomolekulárních látkách, které se navzájem vážou jen pomocí nekovalentních interakcí, nabývá v posledních letech na důležitosti, jak o tom svědčí přehledné články v renomovaných časopisech o obecné podstatě těchto polymerů^{53–55} a o metodách charakterizace jejich vlastností⁵⁶, i několik knih věnovaných tomuto tématu^{57,58}. Mezi hlavní výhody těchto polymerů patří sebezohojící schopnost, nízká viskozita v kapalném stavu a nízká teplota tání.

Poznatky klasické polymerní chemie poskytují orientační vodítko pro předpovězení supramolekulárních struktur vznikajících z nízkomolekulárních látek nesoucích více skupin G a H. Některé možnosti jsou naznačeny na obr. 2E až 2G. Lineární supramolekulární polymer lze očekávat v systému výhradně dvojfunkčních supramolekulárních monomerů, ať již jde o typ GH nebo směs G_2 a H_2 (cit.⁵⁹). Komplikujícím faktorem omezujícím molekulovou hmotnost vznikajícího polymeru je cyklizace, jejím krajním případem je dimerizace pro směs G_2 a H_2 a samokomplexace pro GH. Rozsah takovýchto cyklizačních reakcí závisí na tuhosti spojek mezi skupinami a jejich vzájemné orientaci⁶⁰.

Jestliže alespoň jedna ze složek systému je trojfunkční, např. H_3 (tj. cyklodextrinový trimer) vznikají větvené struktury⁶¹. Vzhledem k tomu, že větvicí body jsou na každé druhé monomerní jednotce, resp. na každé pro látky typu GH_2 nebo G_2H , mají struktury dendritický charakter a je vhodnější je označovat jako hypervětvené. I v případě trojfunkčních sloučenin může docházet k cyklizaci⁶² a pro regulaci vzniku malých cyklů platí totéž co pro lineární supramolekulární polymery. Možná cyklizace komplikuje predikci vzniku supramolekulárního gelu, navíc i zde bude inkluzní komplexace soutěžit s agregací hydrofobních skupin G. Oproti tomu u lineárních supramolekulárních polymerů budou interagovat seřazené cyklodextriny, což u polyrotaxanů vede k precipitaci, případně gelaci. Oba

tyto případy byly pozorovány i u lineárních supramolekulárních polymerů⁶³.

Možné aplikace silně větvených supramolekulárních cyklodextrinových polymerů případně gelů jsou obdobné jako u jiných typů fyzikálních cyklodextrinových gelů, tj. staví na jejich tixotropním chování či odezvě na jiné vnější vlivy, se zacílením do oblasti biomedicíny.

6. Závěr

Nastínili jsme průsečíky dvou oblastí, které jsou v posledních desetiletích předmětem intenzivního badatelského i aplikačního zájmu, totiž výzkumu cyklodextrinů a polymerů. Inovativní přístupy a aplikace, ať strukturní či funkční, které zde díky souhře vznikají, se v rozhodující míře opírají o zásadní vlastnost cyklodextrinů vytvářet inkluzní komplexy.

V těch nejzajímavějších případech jsou základem sofistikované deriváty cyklodextrinů, vyžadující náročnou syntézu a nesoucí tudíž s sebou značnou cenu. Zdají se tedy být zajímavé spíše z důvodu akademického a naději na aplikaci mají pouze v případech, pro které jsou vysoké náklady přijatelné. Je ale třeba si připomenout, že i cena nemodifikovaných cyklodextrinů, která ještě v 70. letech minulého století přesahovala 1000 US dolarů za kg, byla na překážku širšímu uplatnění cyklodextrinu, než byla během čtvrtstoletí sražena na několik dolarů².

LITERATURA

- Nakagawa T., Koji U., Kashiwa M., Watanabe J.: *Tetrahedron Lett.* 35, 1921 (1994).
- Szejtli J.: *Chem. Rev.* 98, 1743 (1998).
- van de Manacker F., Vermonden T., van Nostrum C. F., Hennink W. E.: *Biomacromolecules* 10, 3157 (2009).
- Abu-Zied O. K.: *J. Phys. Chem. B* 114, 1069 (2010).
- Connors K. A.: *Chem. Rev.* 97, 1325 (1997).
- Szejtli J.: *Pure Appl. Chem.* 76, 1825(2004).
- Chen G., Jiang M.: *Chem. Soc. Rev.* 40, 2254 (2011).
- Del Valle E.M.M.: *Process Biochem.* 39, 1033 (2004).
- Wenz G., Han B.-H., Muller A.: *Chem. Rev.* 106, 782 (2006).
- Harada A.: *Acc. Chem. Res.* 34, 456 (2001).
- Davis M. E., Brewster M. E.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 1023 (2004).
- Pumera M., Jelinek I., Jindrich J., Benada O.: *J. Liquid Chromatogr. Relat. Technol.* 25, 2473 (2002).
- Davis M. E., Gonzalez H., Hwang S. S. J.: *US Patent* 7,091,192 (2006).
- Choi H. S., Yui N.: *Prog. Polym. Sci.* 31, 121 (2006).
- Tang W., Ng S.-C.: *Nat. Protoc.* 3, 691 (2008).
- Řezanka M., Jindřich J.: *Carbohydr. Res.* 346, 2374 (2011).
- Jindřich J., Tislerova I.: *J. Org. Chem.* 70, 9054 (2005).
- Bláhová M., Bednářová E., Řezanka M., Jindřich J.: *J. Org. Chem.* 78, 697 (2013).
- Lecourt T., Hérault A., Pearce A. J., Sollogoub M., Sinaý, P.: *Chem. Eur. J.* 10, 2960 (2004).
- Charlot A., Auzely-Vélty R.: *Macromolecules* 40, 9555 (2007).
- Kakuta T., Takashima Y., Nakahata M., Otsubo M., Yamaguchi H., Harada A.: *Adv. Mater.* 25, 2849 (2013).
- Vyas A., Saraf S., Saraf S.: *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 62, 23 (2008).
- Horský J., Mikešová J., Quadrat O., Šňupárek J.: *J. Rheol.* 48, 23 (2004).
- Tsianou M., Alexandridis P.: *Langmuir* 15, 8105 (1999).
- Quadrat O., Horský J., Mrkvičková L., Mikešová J., Šňupárek J.: *Prog. Org. Coat.* 42, 110 (2001).
- Talwar S., Harding J., Oleson K. R., Khan S. A.: *Langmuir* 25, 794 (2009).
- Xie J., Li D., Zhang J., Zhao J.: *New J. Chem.* 27, 395 (2003).
- Rekharsky M. V., Inoue Y.: *Chem. Rev.* 98, 1875 (1998).
- Harada A., Kamachi M.: *Macromolecules* 23, 2821 (1990).
- Harada A.: *Coord. Chem. Rev.* 148, 115 (1996).
- Harada A., Li J., Kamachi M.: *Nature* 356, 325 (1992).
- Horský J.: *Eur. Polym. J.* 34, 591 (1998).
- Horský J.: *Macromol. Theory Simul.* 9, 759 (2000).
- Miyake K., Yasuda S., Harada A., Sumaoka J., Komiyama M., Shigekawa H.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 5080 (2003).
- Tait C. N., Davies D. M.: *Langmuir* 18, 2453 (2002).
- Fujita H., Ooya T., Kurisawa M., Mori H., Terano M., Yui N.: *Macromol. Rapid Commun.* 17, 509 (1996).
- Harada A., Li J., Kamachi M.: *Nature* 364, 516 (1993).
- Ceccato M., Nostoro P. L., Rossi C., Bonechi C., Donati A., Baglioni P.: *J. Phys. Chem. B* 101, 5094 (1997).
- Yoshida K., Shimomura T., Ito K., Hayakawa R.: *Langmuir* 15, 910 (1999).
- Shimomura T., Akai T., Abe T., Ito K.: *J. Chem. Phys.* 116, 1 (2002).
- Mayumi K., Ito K.: *Polymer* 51, 959 (2010).
- Teuchert C., Michel C., Hausen F., Park D.-Y., Beckham H. W., Wenz G.: *Macromolecules* 46, 2 (2013).
- Loethen S., Kim J.-M., Thompson D. H.: *Polymer Rev.* 47, 383 (2007).
- Guo C.-G., Wang L., Li Y.-K., Wang C.-Q.: *J. Appl. Polym. Sci.* 129, 901 (2013).
- Li J.: *NPG Asia Mater.* 2, 112 (2010).
- Li J., Ni X., Zhou Zh., Leong K. W.: *J. Am. Chem. Soc.* 125, 1788 (2003).
- Wenz G.: *Adv. Polym. Sci.* 222, 204 (2009).
- Udachin K. A., Wilson L. D., Ripmeester J. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 122, 12375 (2000).
- Michishita T., Takashima Y., Harada A.: *Macromol.*

- Rapid Commun. 25, 1159 (2004).
50. Tonelli A. E.: Beilstein J. Org. Chem. 8, 1318 (2012).
 51. Harada A., Hashizume A., Takashima Y.: Adv. Polym. Sci. 201, 1 (2006).
 52. Li J., Loh X. J.: Adv. Drug Delivery Rev. 60, 1000 (2008).
 53. Brunsveld L., Folmer B. J., Meijer E. W., Sijbesma R. P.: Chem. Rev. 101, 4071 (2001).
 54. De Greef T. F. A., Meijer E. W.: Nature 453, 171 (2008).
 55. De Greef T. F. A., Smulders M. M. J., Wolfs M., Schenning A. P. H. J., Sijbesma R. P., Meijer E. W.: Chem. Rev. 109, 5687 (2009).
 56. Liu Y., Wang Z., Zhang X.: Chem. Soc. Rev. 41, 5922 (2012).
 57. Ciferri A. (ed.): *Supramolecular Polymers*, CRC Press, Durham 2005.
 58. Harada A. (ed.): *Supramolecular Polymer Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim 2012.
 59. Ohga K., Takashima Y., Takahashi H., Kawaguchi Y., Yamaguchi H., Harada A.: Macromolecules 38, 5897 (2005).
 60. Takahashi H., Takashima Y., Yamaguchi H., Harada A.: J. Org. Chem. 71, 4878 (2006).
 61. Soto Tellini V. H., Jover A., García J. C., Galantini L., Mejjide F., Vázquez Tato J.: J. Am. Chem. Soc. 128, 5728 (2006).
 62. Galantini L., Jover A., Leggio C., Mejjide F., Pavel N. V., Soto Tellini V. H., Vázquez Tato J., Tortolini C.: J. Phys. Chem. B 112, 8536 (2008).
 63. Deng W., Yamaguchi H., Takashima Y., Harada A.: Angew. Chem. Int. Ed. 46, 5144 (2007).

J. Horský^a and J. Jindřich^b (^a *Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Science of the Czech Republic*, ^b *Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Charles University in Prague, Prague*) **Cyclodextrins in the World of Polymers**

An overview of overlapping cyclodextrin and polymer research is given. Three areas of interest are explored in particular: (i) polymers with cyclodextrins in their chains, (ii) pseudopolyrotaxanes of cyclodextrins and polymer chains and (iii) supramolecular polymers and gels formed by low-molecular-weight cyclodextrins. The essential role of the cyclodextrin capability of forming inclusion complexes was found. Innovative molecular and supramolecular structures such as topological gels, molecular tubes and isolated wires are introduced and applications such as molecular switches, injectable gels, chromatographic materials and ordered polymer materials are discussed. As the most innovative applications require regio-specifically mono- or disubstituted cyclodextrins, the methods of their preparation are also mentioned.