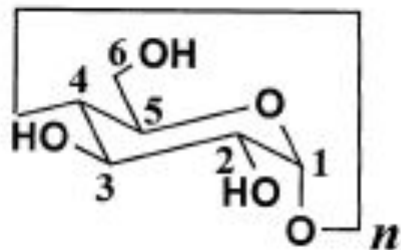


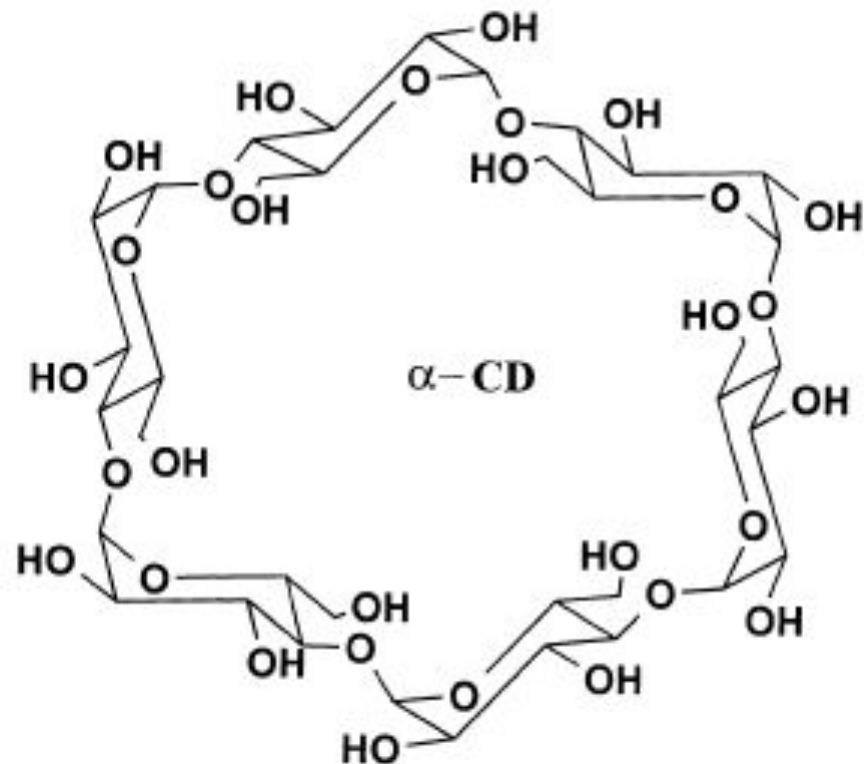
Циклодекстрины

D-Глюкопираноза

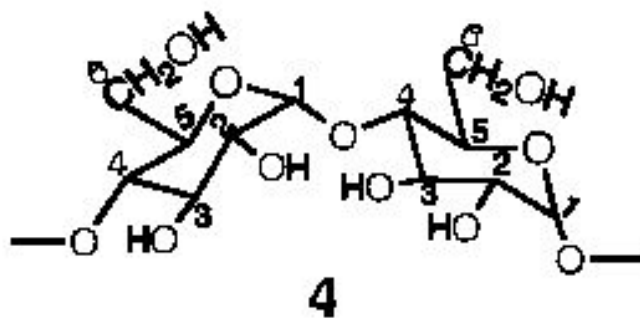


$n = 6$ α -CD 5

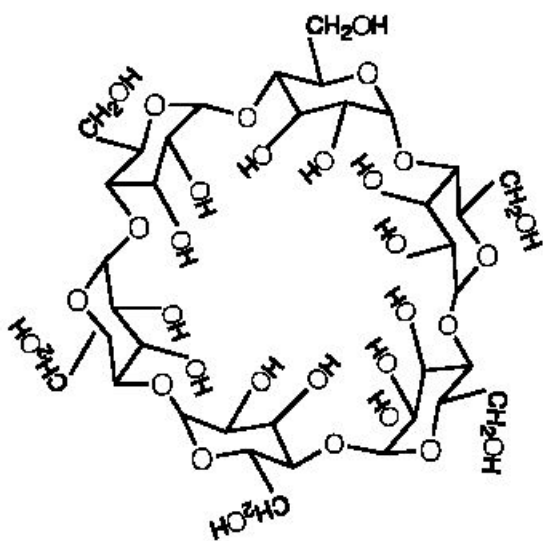
$n = 7$ β -CD 6



α -1,4-гликозидная связь

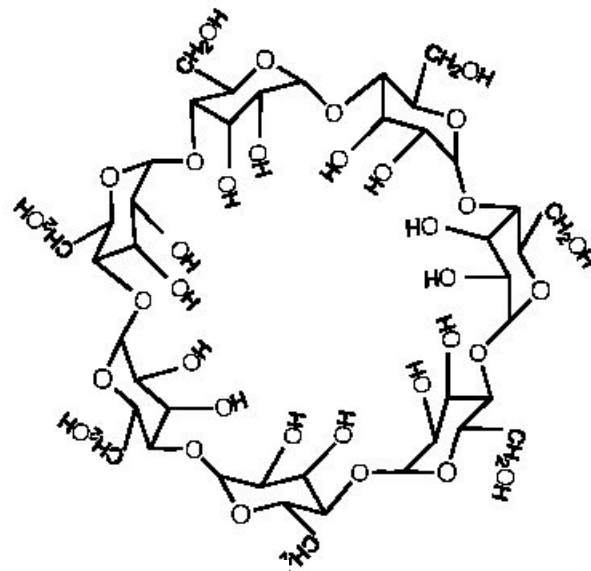


Циклодекстрины, номенклатура



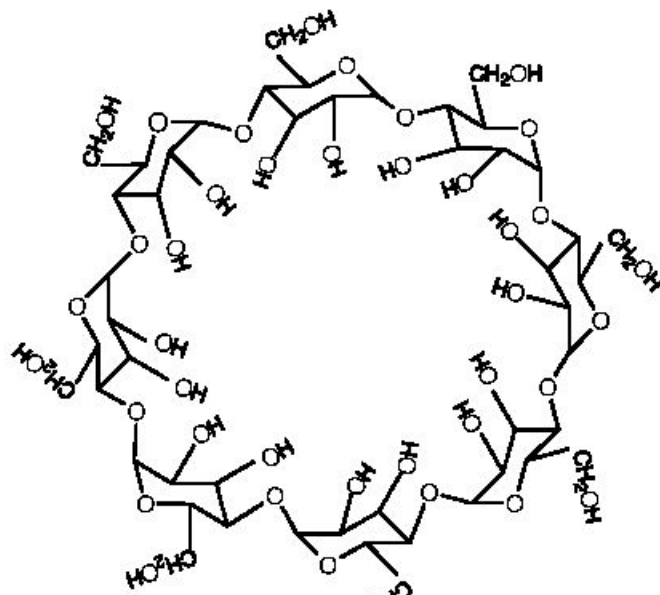
1

α -CD



2

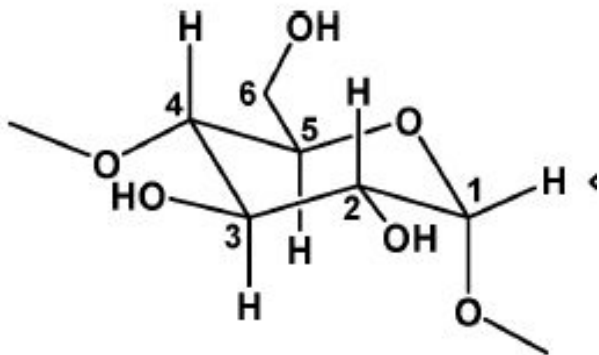
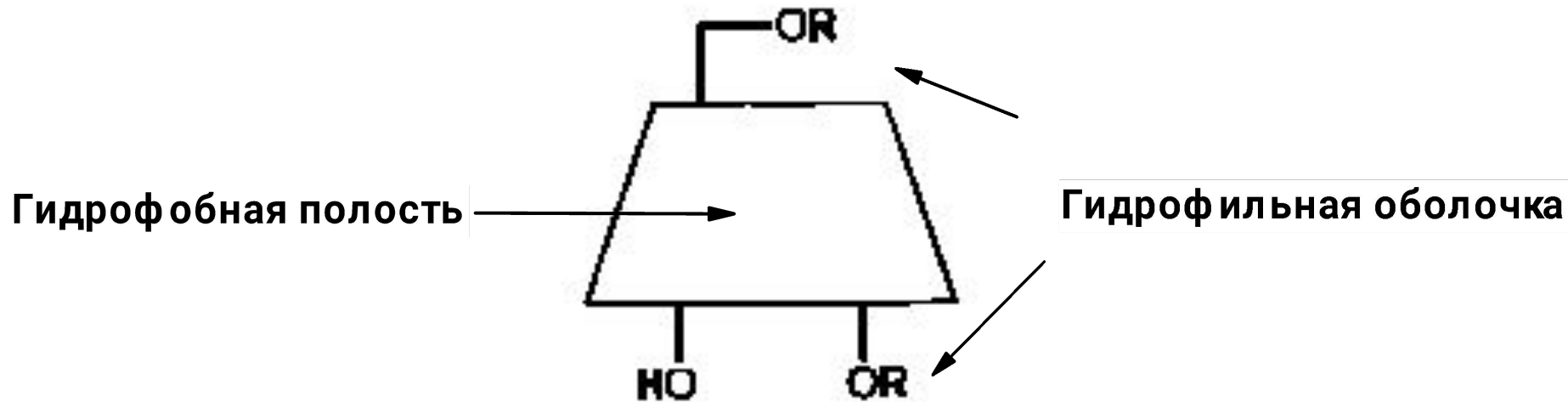
β -CD



3

γ -C
D

Строение циклодекстринов



Физико-химические свойства

- Хорошо растворимы в воде, малорастворимы в неполярных органических растворителях.
- Устойчивы в щелочных растворах, гидролизуются в кислых растворах.

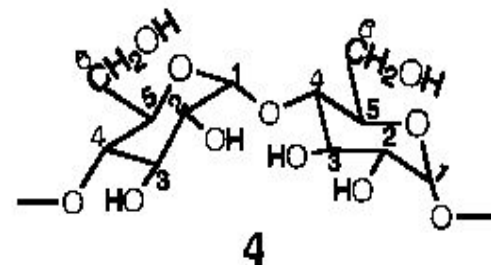


Table 1. Some Physicochemical Properties of the Cyclodextrins

property	cyclodextrin			ref
	α	β	γ	
no. glucose units	6	7	8	
empirical formula (anhydrous)	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$	
mol wt (anhydrous)	972.85	1134.99	1297.14	
cavity length, Å	8	8	8	26
cavity diameter, Å (approx)	~5.2	~6.6	~8.4	26
α_D , deg	+150.5	+162.0	+177.4	8
heat capacity (anhyd solid), $J mol^{-1} K^{-1}$	1153	1342	1568	27
heat capacity (infinite diln), $J mol^{-1} K^{-1}$	1431	1783	2070	27
pK_a (25°)	12.33	12.20	12.08	28, 29
ΔH° (ionization), $kcal mol^{-1}$	8.36	9.98	11.22	28, 29
ΔS° (ionization), $cal mol^{-1} K^{-1}$	-28.3	-22.4	-17.6	28, 29
solubility (water, 25°), $mol L^{-1}$	0.1211	0.0163	0.168	30
ΔH° (solution), $kcal mol^{-1}$	7.67	8.31	7.73	30
ΔS° (solution), $cal mol^{-1} K^{-1}$	13.8 ^a	11.7 ^a	14.7 ^a	30

^a Mole fraction standard state.

ЯМР-спектры циклодекстринов

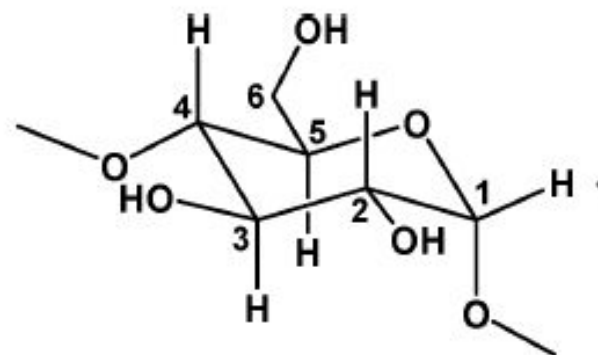
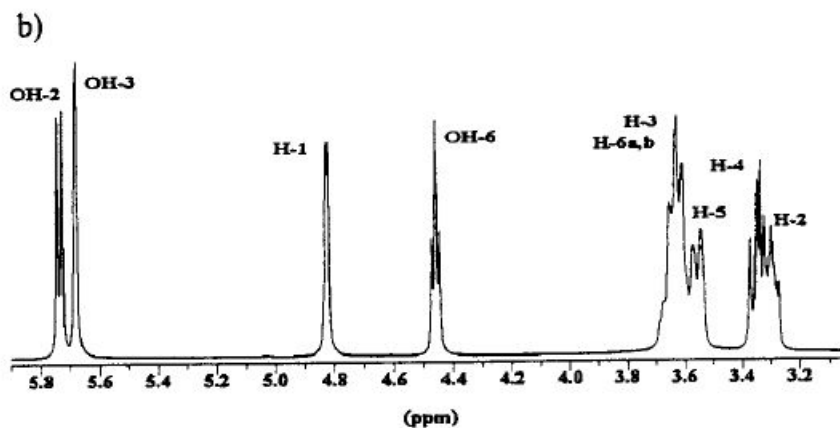
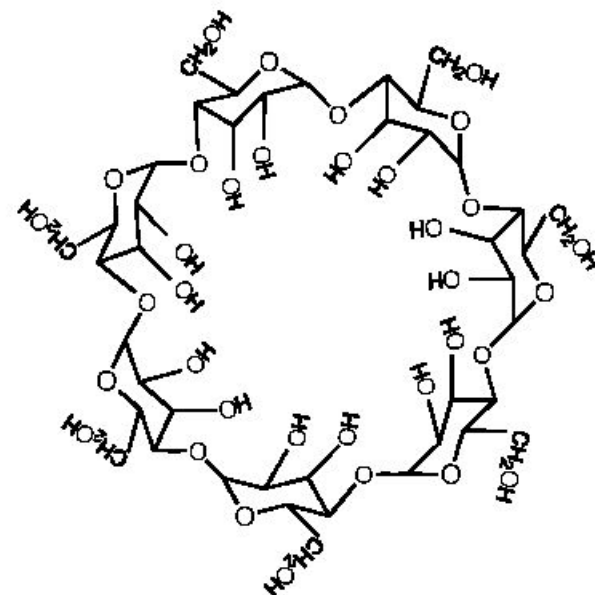
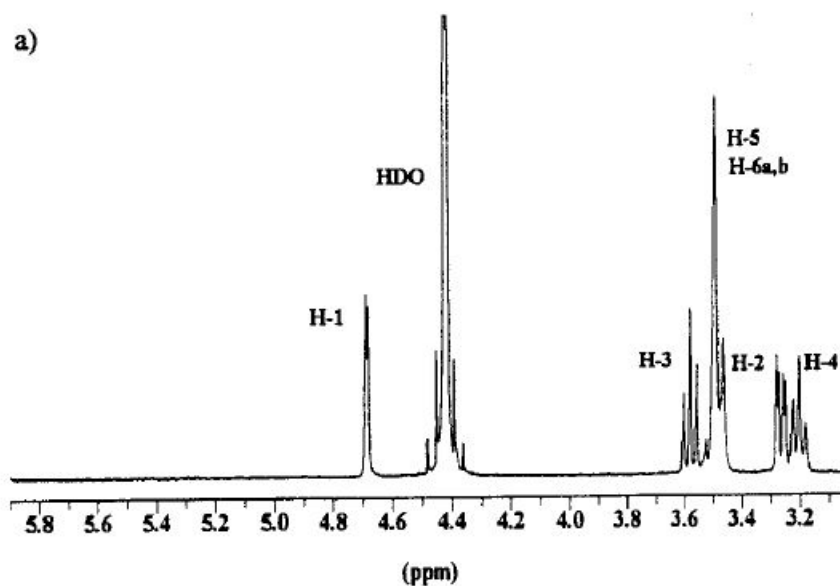
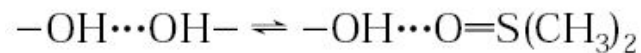


Figure 1. ^1H NMR spectra (400 MHz) of β -CyD at 298 K: (a) in D_2O and (b) in $\text{DMSO}-d_6$.



ЯМР-спектры циклодекстринов

Table 1. ^1H NMR Chemical Shifts, δ (ppm), of C–H Protons in Unsubstituted CyD's in D_2O and in $\text{DMSO}-d_6^a$

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a,b
			D_2O			
α -CyD ^b	4.60	3.19	3.57	3.08	3.39	3.44
β -CyD ^b	4.68	3.26	3.58	3.19	3.47	3.49
γ -CyD	4.53	3.08	3.35	3.00	3.26	3.30
			$\text{DMSO}-d_6$			
α -CyD	4.79	3.29	3.78	3.40	3.59	3.65
β -CyD	4.82	3.29	3.64	3.34	3.59	3.64
γ -CyD	4.89	3.32	3.65	3.36	3.56	3.65

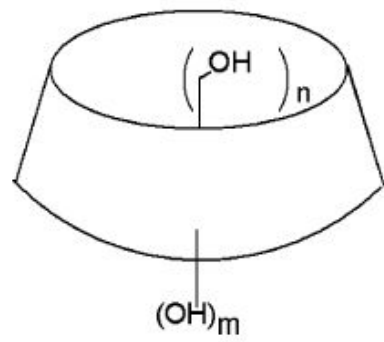
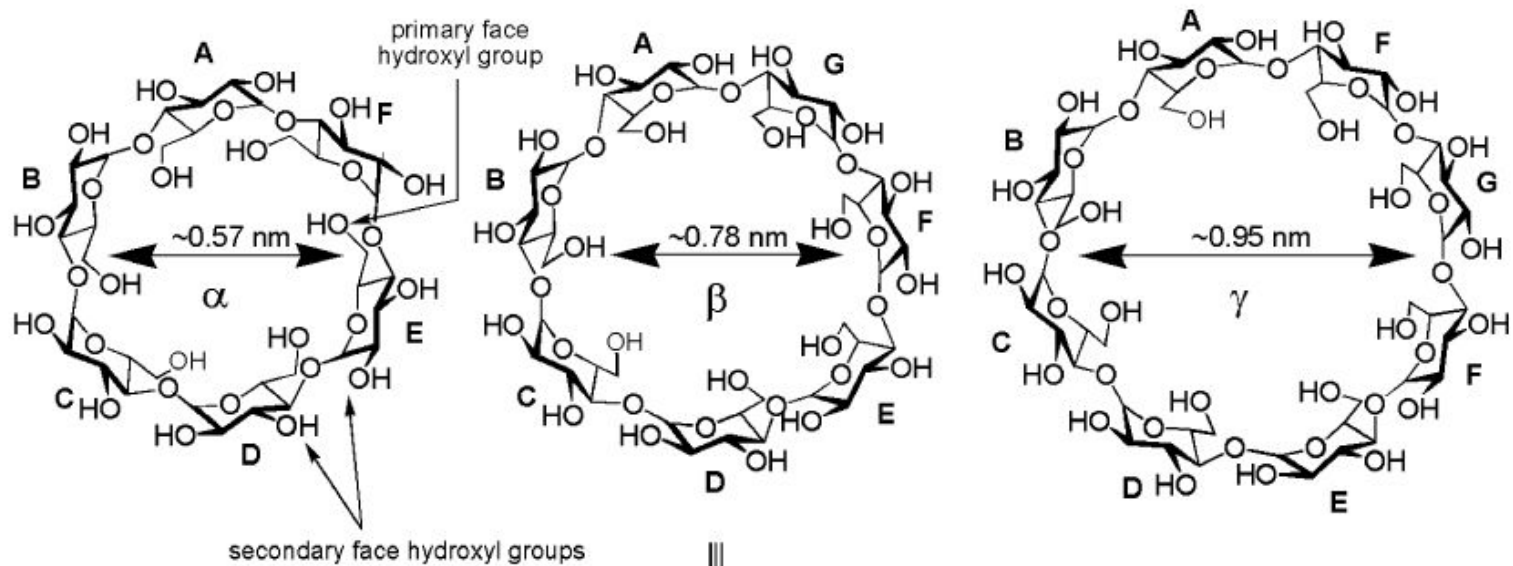
^a From ref 27 unless noted otherwise. ^b From ref 32.

Синтез циклодекстринов

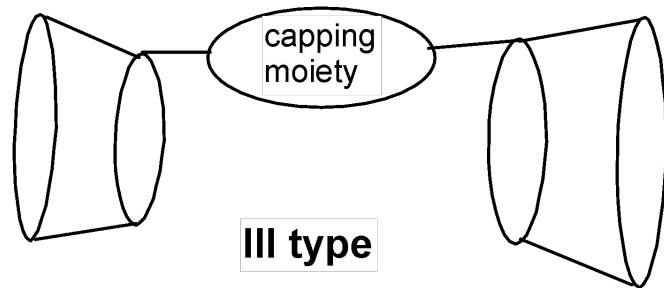
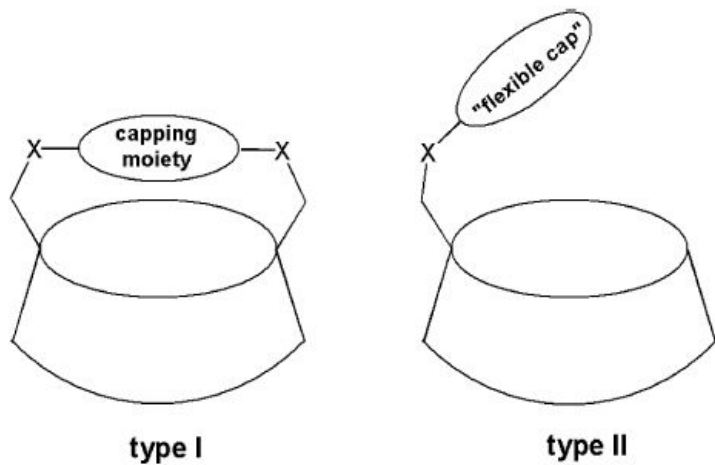
**Крахмал → (расщепление под действием
амилазы) → Циклодекстрины**

**Крахмал → (криолиз водных растворов)
→ Циклодекстрины**

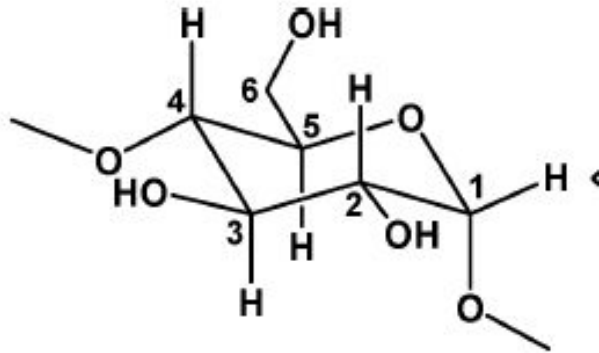
Химическая модификация циклодекстринов



α , $n = 6$, $m = 12$
 β , $n = 7$, $m = 14$
 γ , $n = 8$, $m = 16$



Модификация циклодекстринов



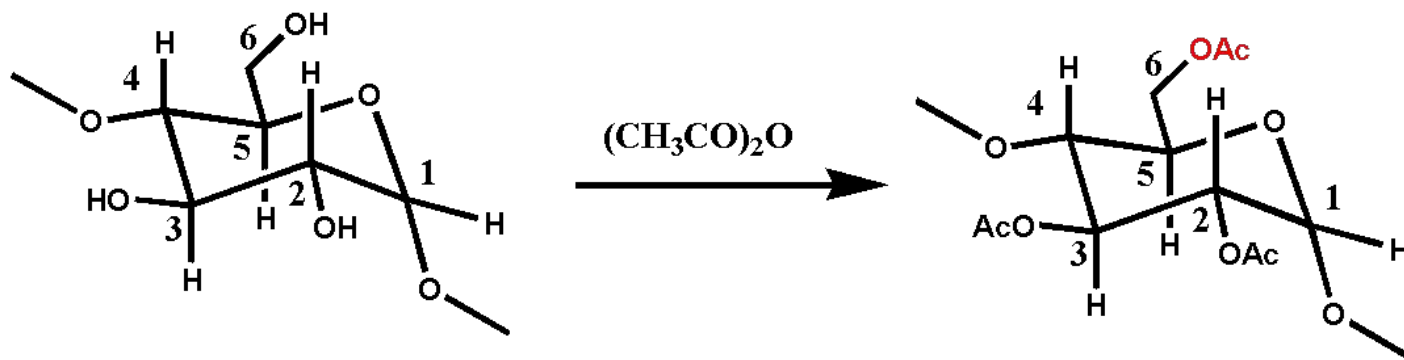
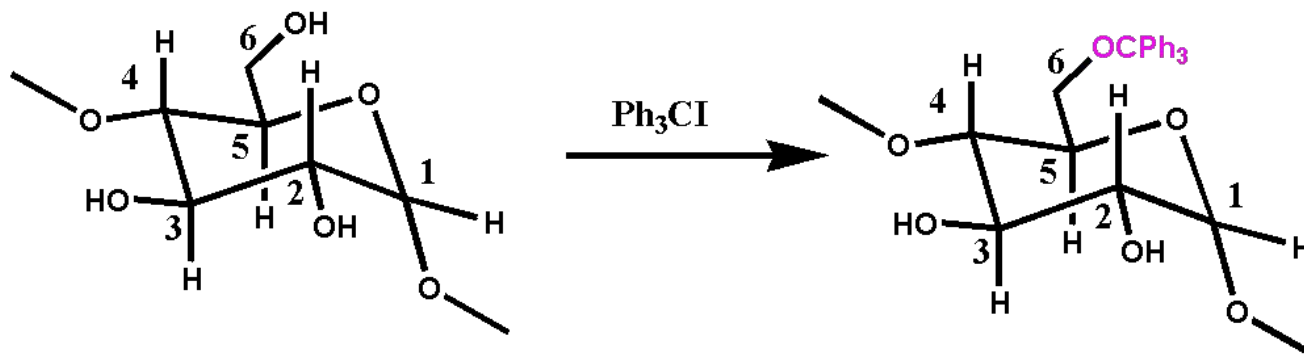
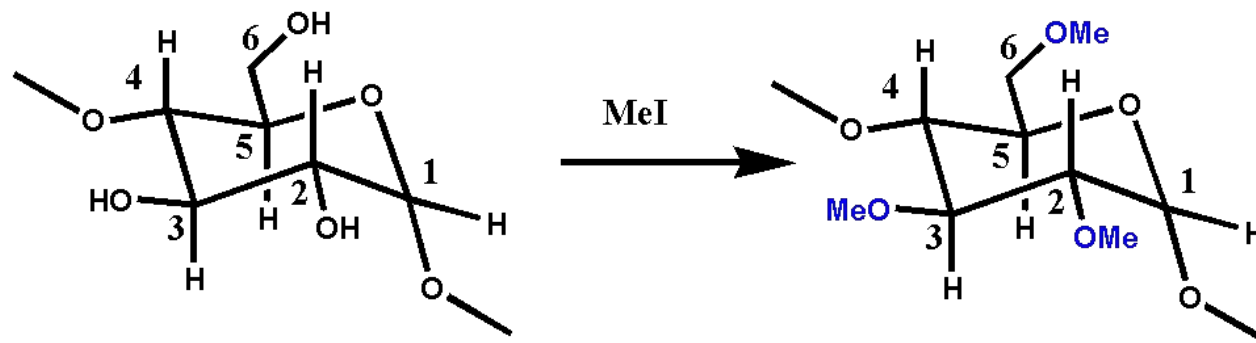
Первичные ОН группы более реакционноспособны.

Проведено: алкилирование, ацилирование, галогенирование, введение фосфорных остатков, тозилрование.

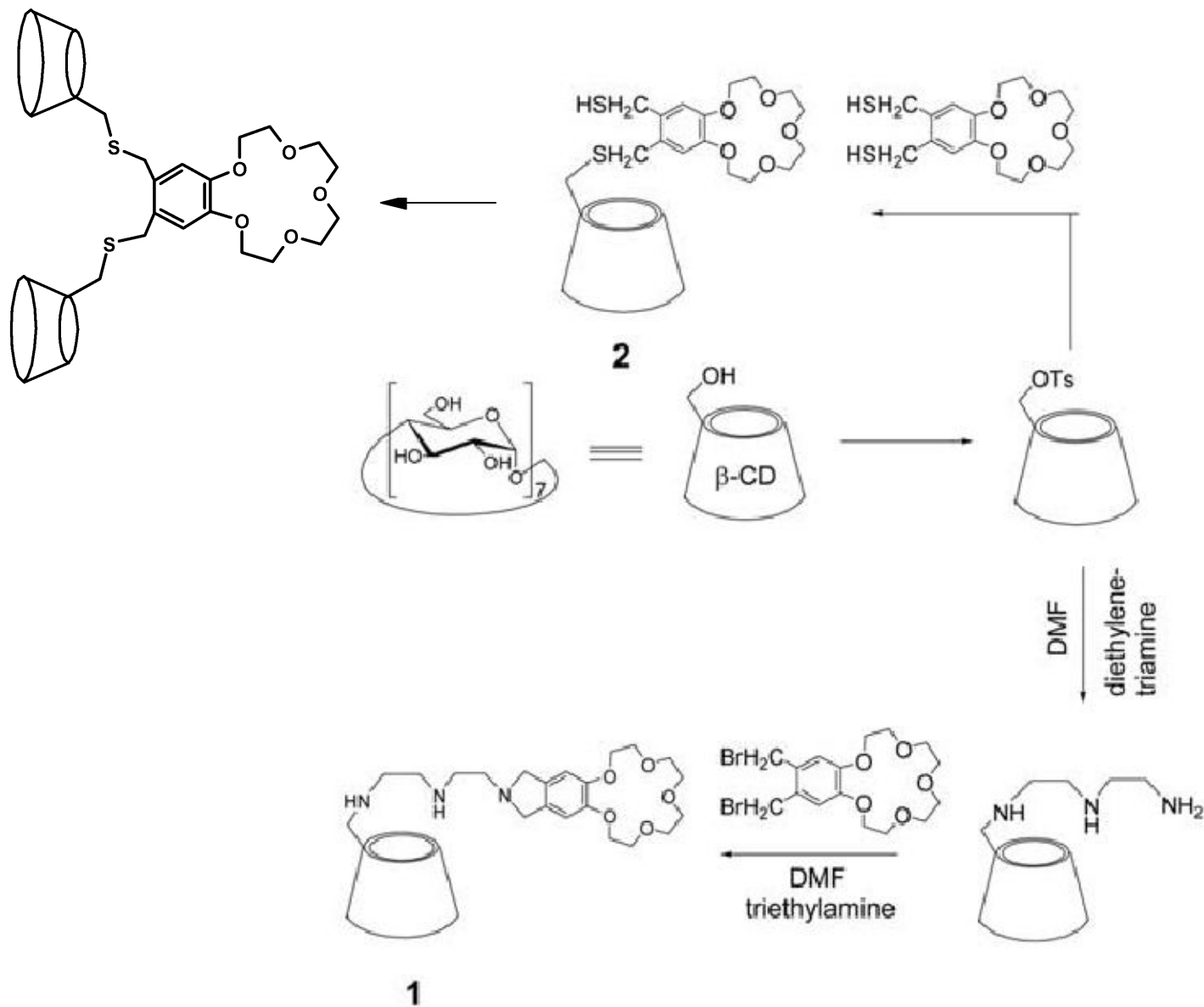
Возможно моно- и полизамещение.

Разделение продуктов реакции с использованием жидкостной хроматографии.

Модификация циклодекстринов



Модификация циклодекстринов



Модификация циклодекстринов

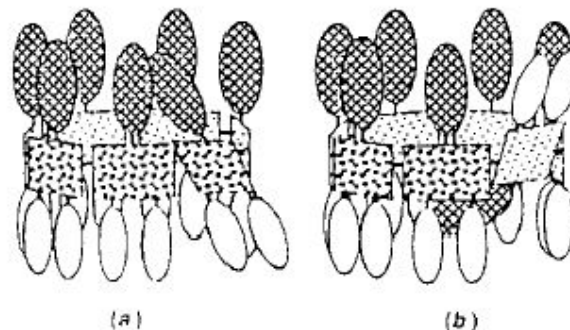
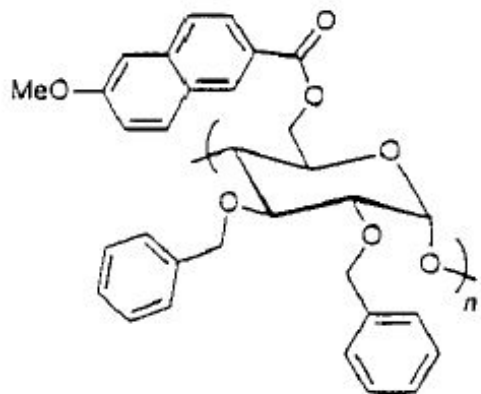
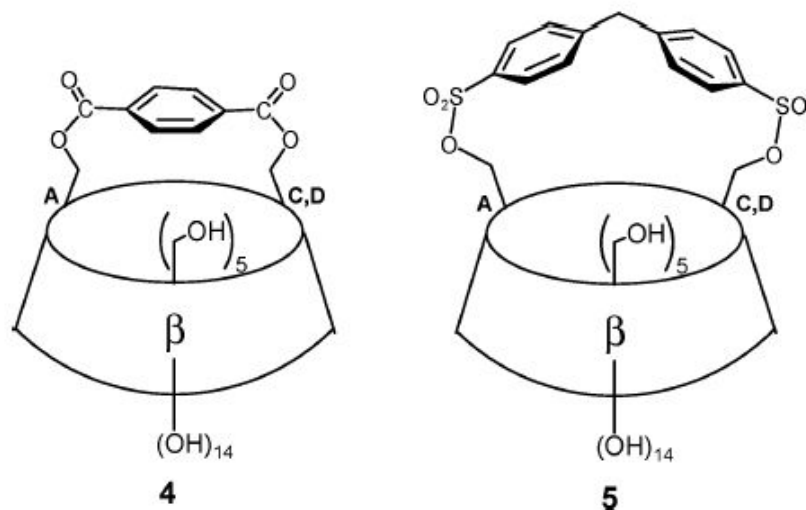
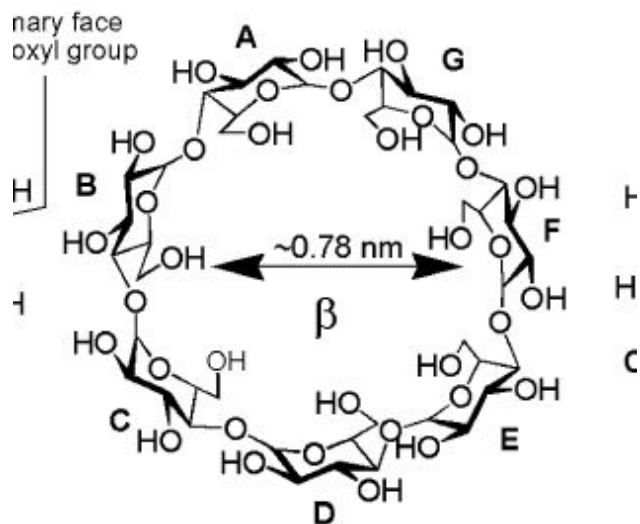
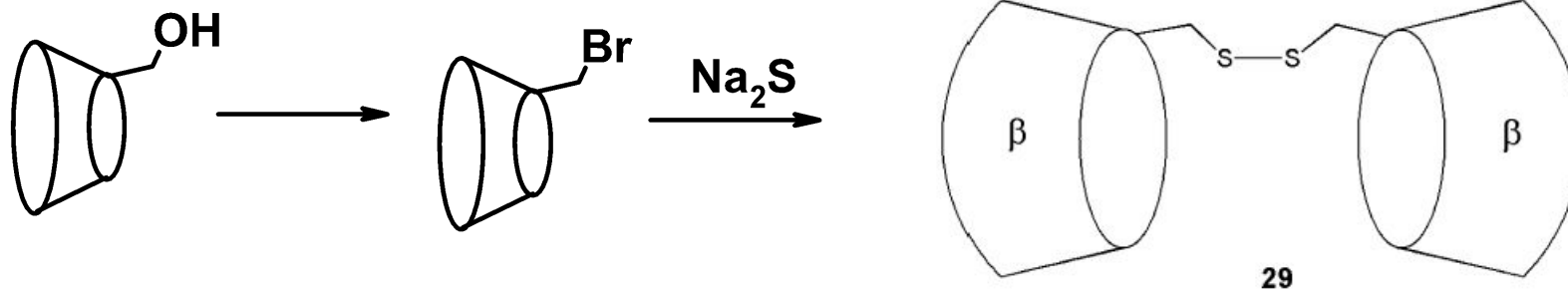
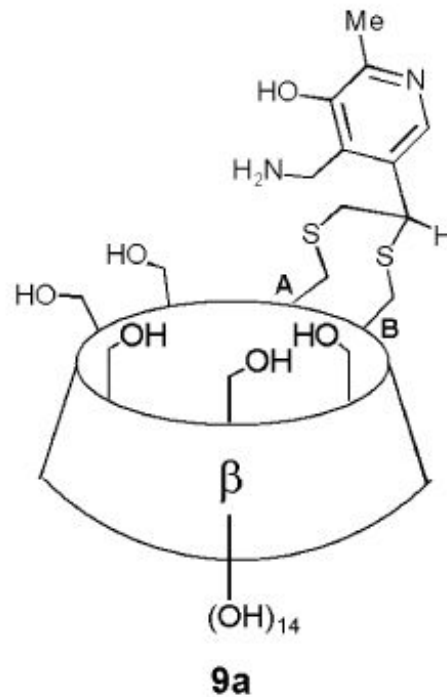
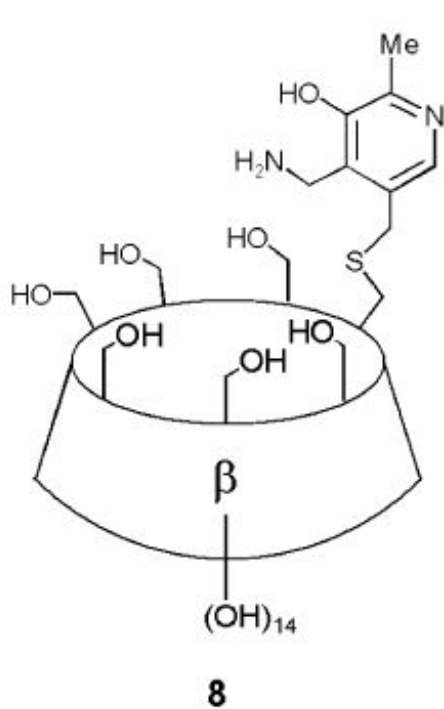


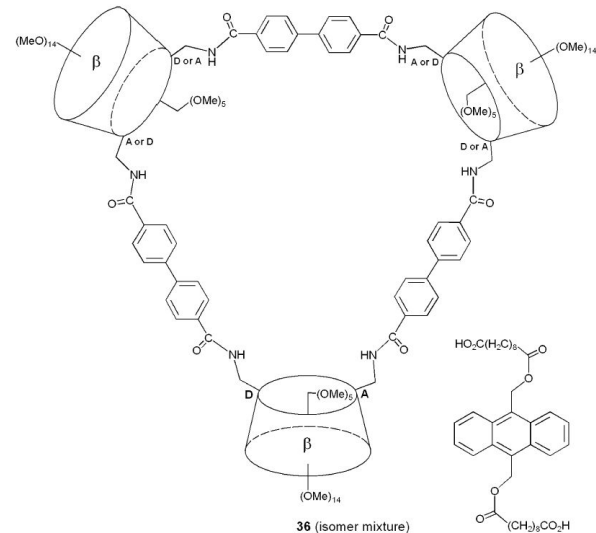
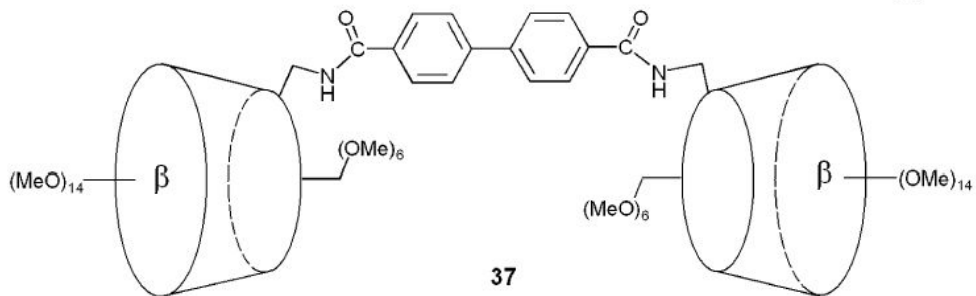
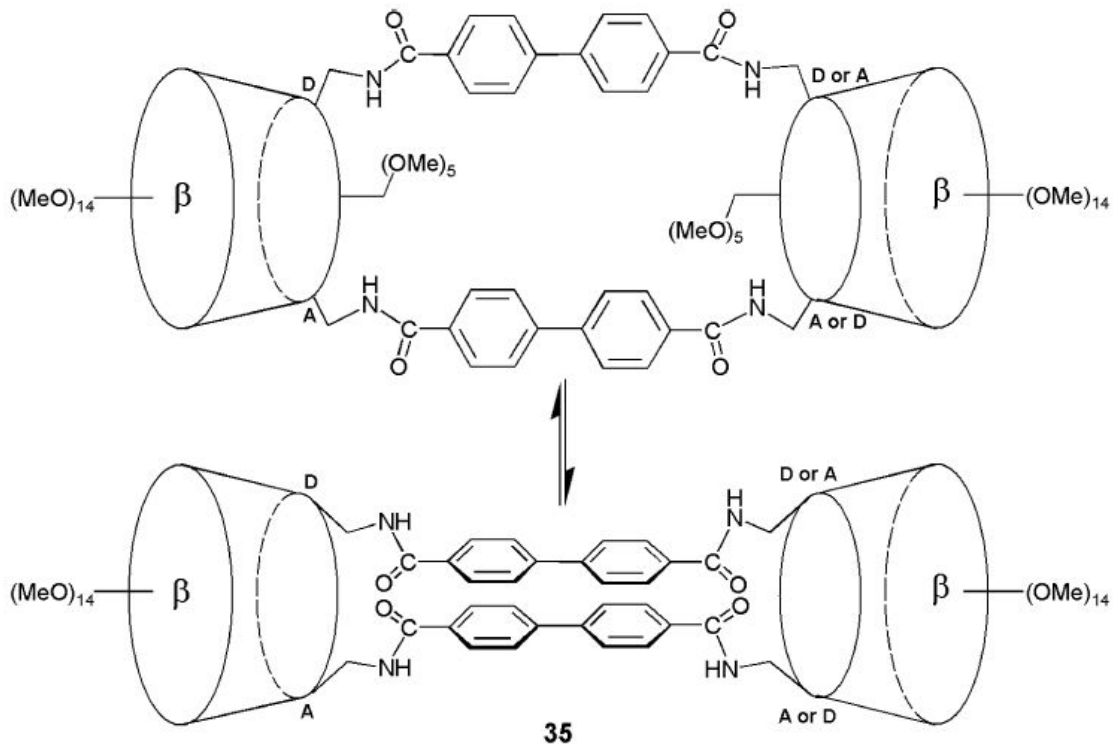
Figure 12. Structure of a naphthoyl- and dibenzyl-substituted β -CyD **4** with time averaged symmetric conformation (a) and an unsymmetrical conformation (b).



Модификация циклодекстринов



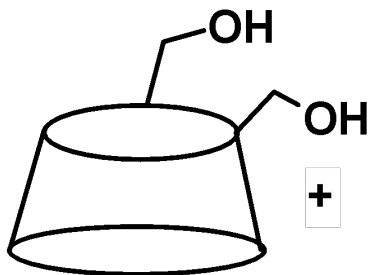
Модификация циклодекстринов



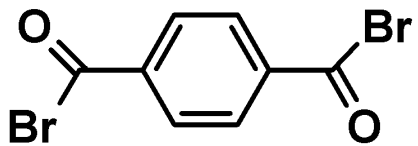
35

37

36 (isomer mixture)



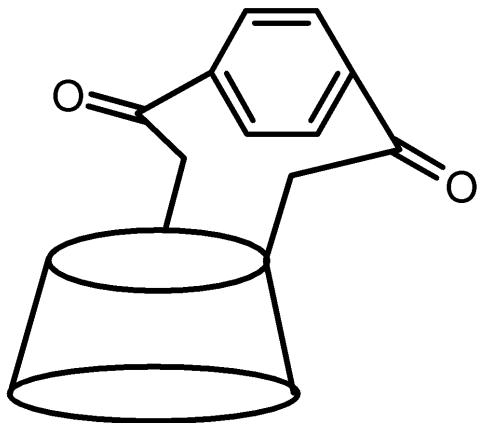
+



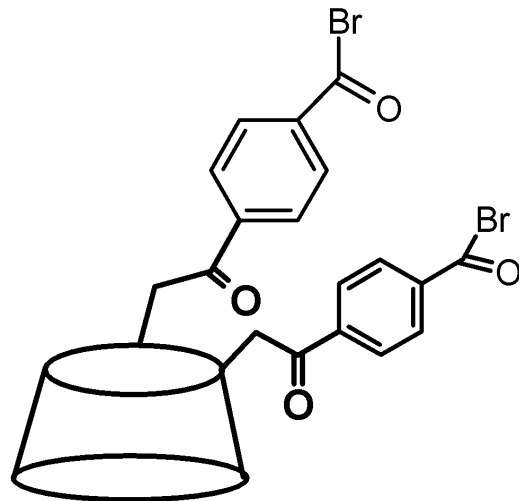
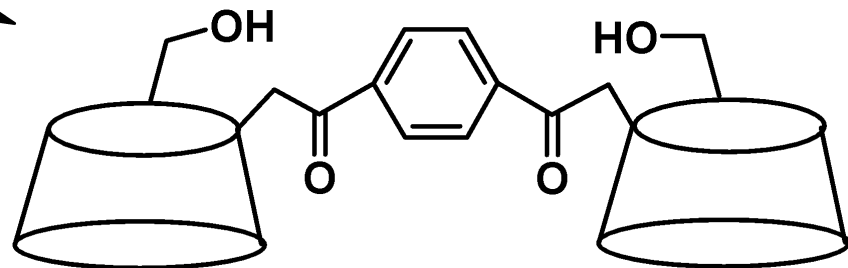
избыток 1

высокое разбавление

$C_1=C_2$

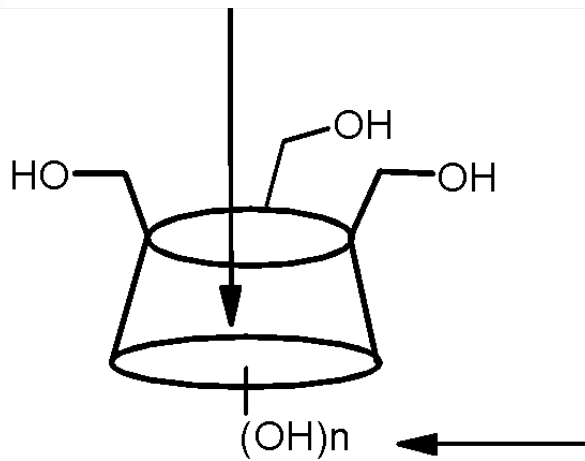


избыток 2



Комплексообразование циклодекстринов

комплексообразование
с органическими молекулами



комплексообразование
с органическими и
неорганическими катионами

Комплексообразование циклодекстринов с органическими молекулами

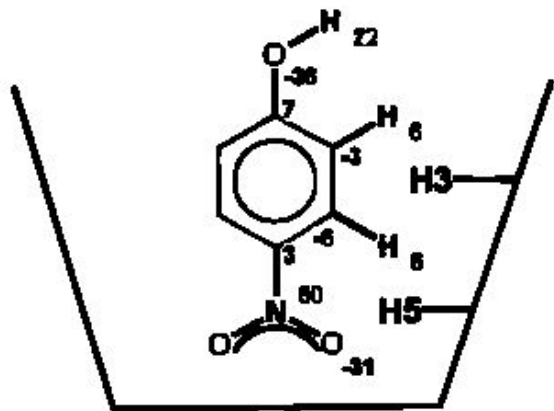
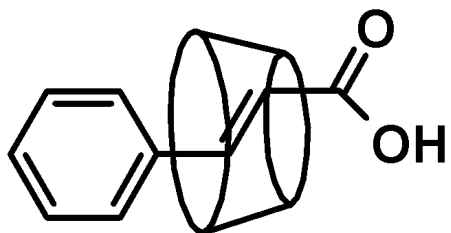


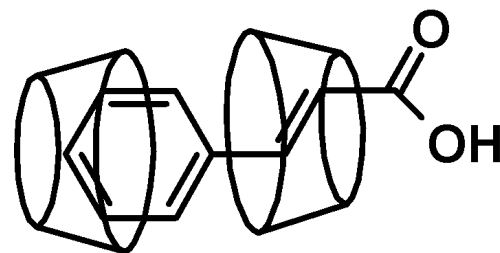
Table 4. Binding Constants of Nitrophenols and Nitrophenolates with α -Cyclodextrin²³⁰

Substrate	K_{11}/M^{-1}	Substrate	K_{11}/M^{-1}
	190		0
	2130		26
	60		0
	1180		0

Комплексообразование циклодекстринов с органическими молекулами



K_{11}



K_{12}

Table 5. Binding Constants for α -Cyclodextrin Complexes with Substrates Containing the *trans*-Cinnamoyl Group¹³⁰

substrate	K_{11}, M^{-1}	K_{12}, M^{-1}
cinnamic acid	2260	60
cinnamate ion	110	15
3,5-dimethoxycinnamic acid	1965	0
benzalacetone	105	15
methyl cinnamate	1200	50

Комплексообразование циклодекстринов

NMR Studies of Cyclodextrins

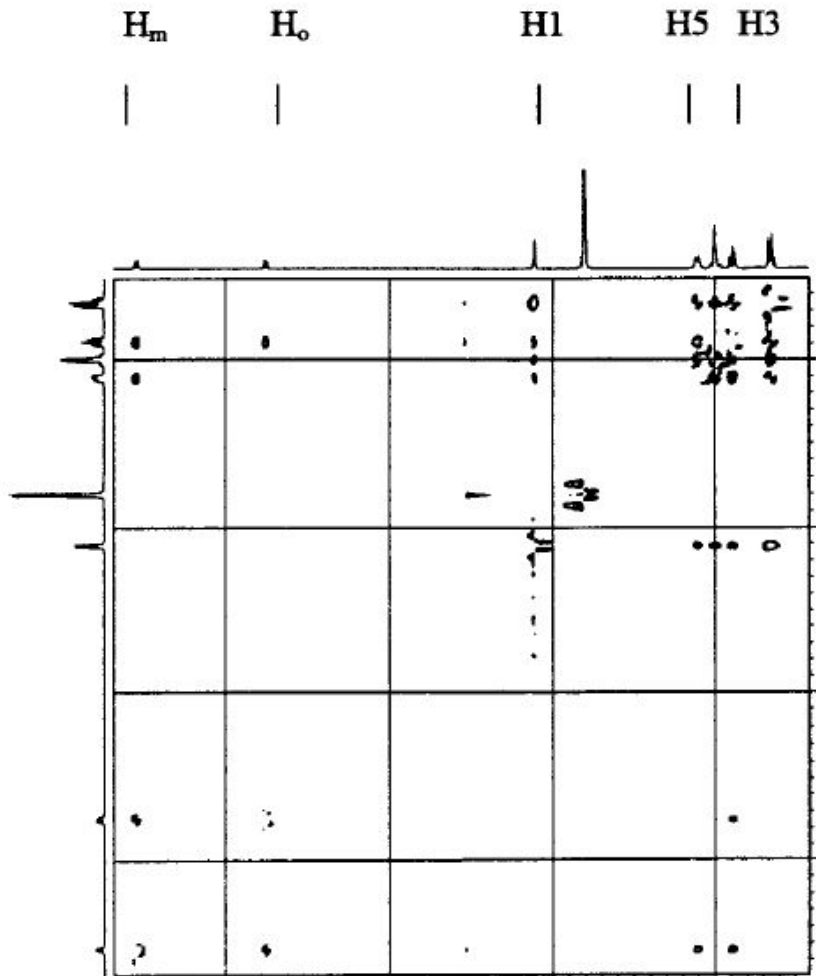
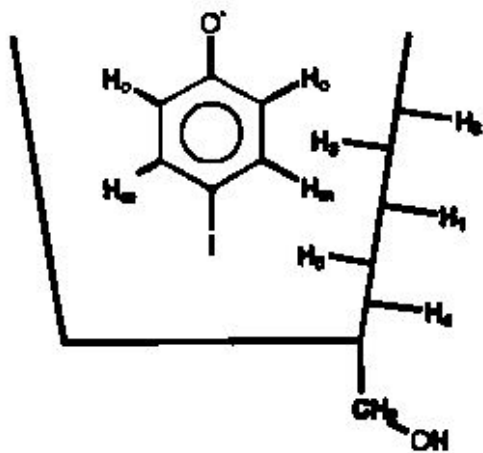
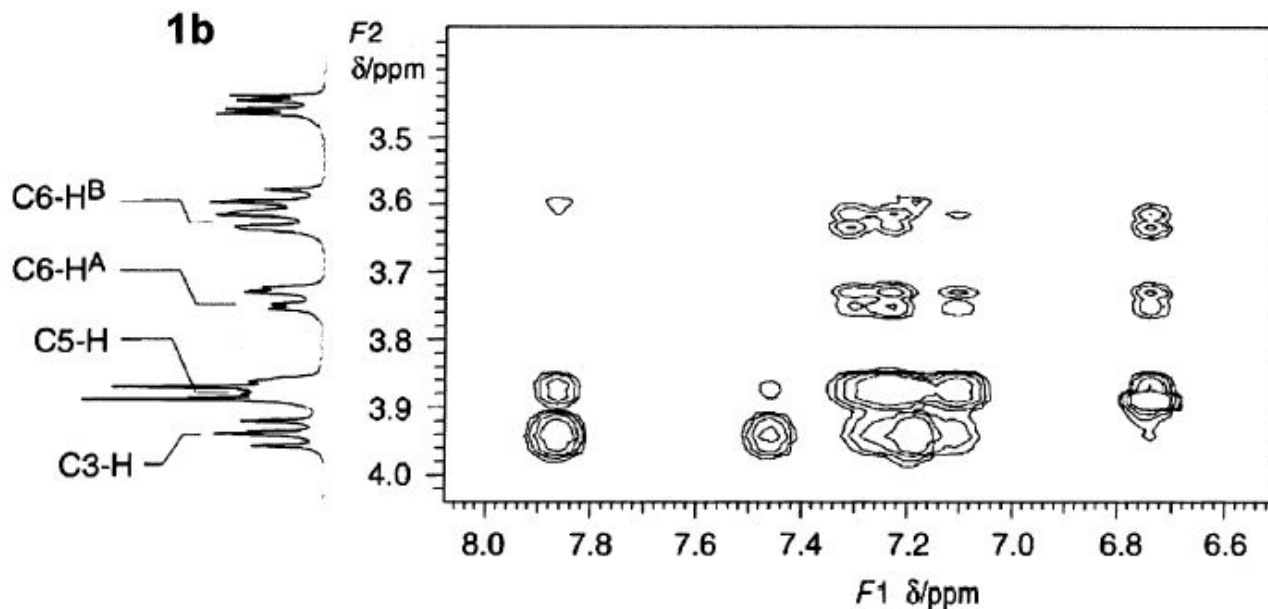
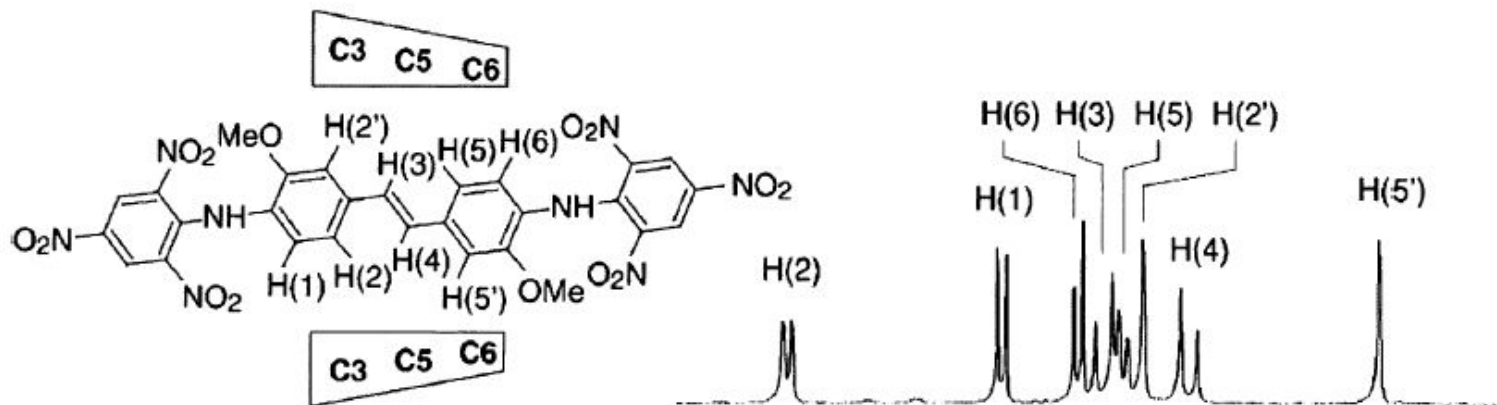


Figure 22. 2D ROESY spectrum of the complex between α -CyD and *p*-iodophenolate (in D₂O, pD = 10,4; relaxation delay 2 s, spinlock time 300 ms, spinlock field 4 kHz).

Комплексообразование циклодекстринов



Комплексообразование циклодекстринов

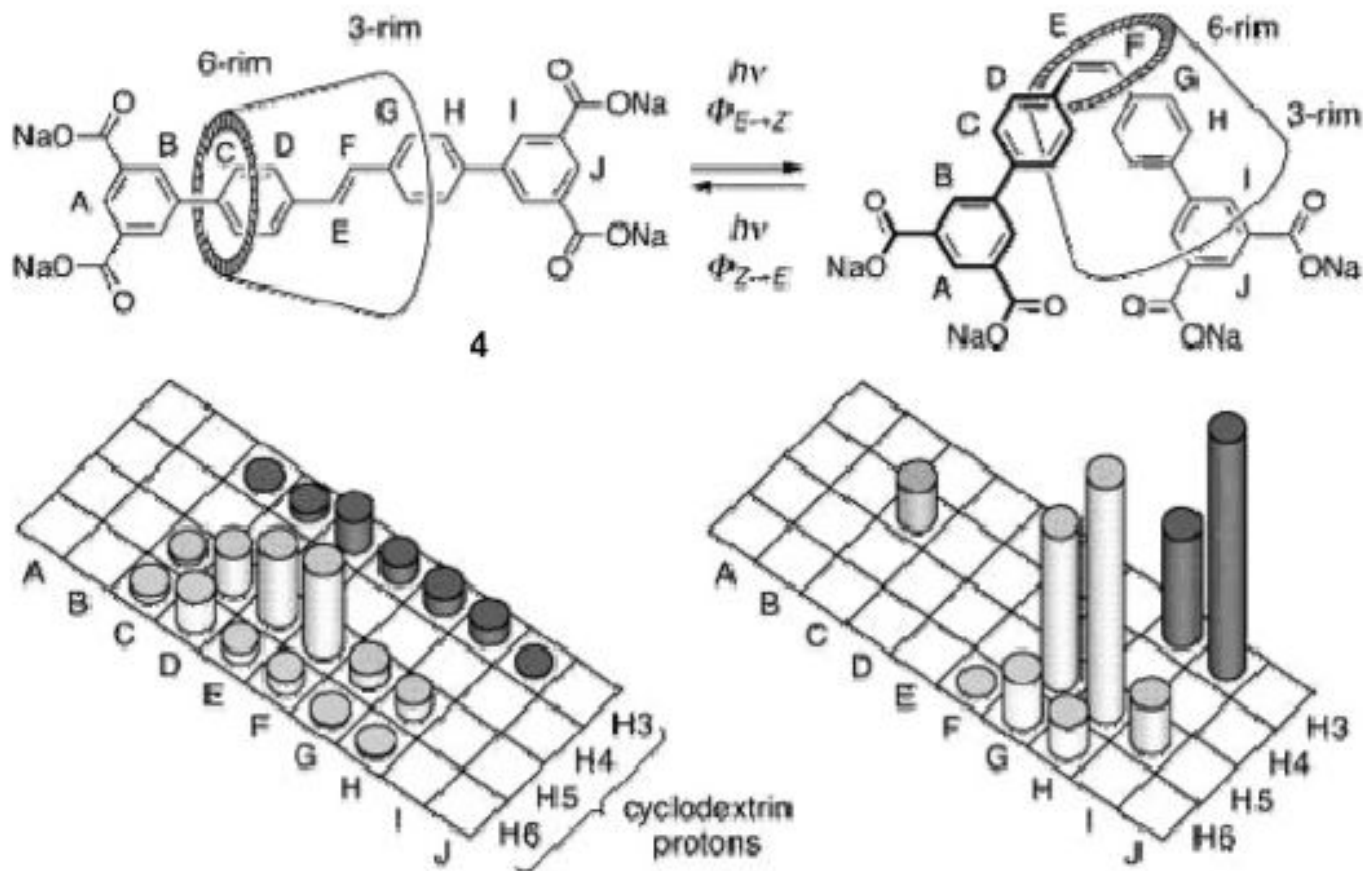
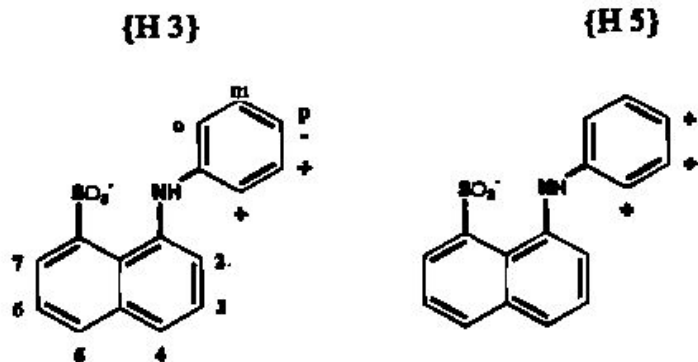


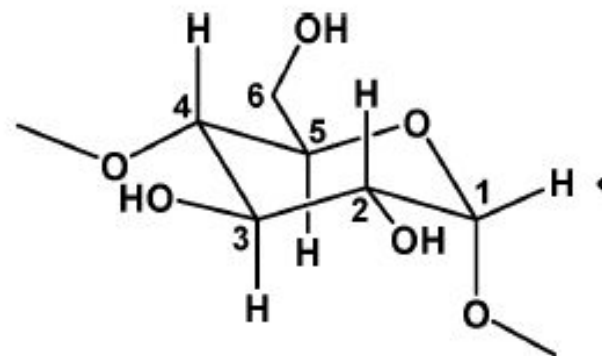
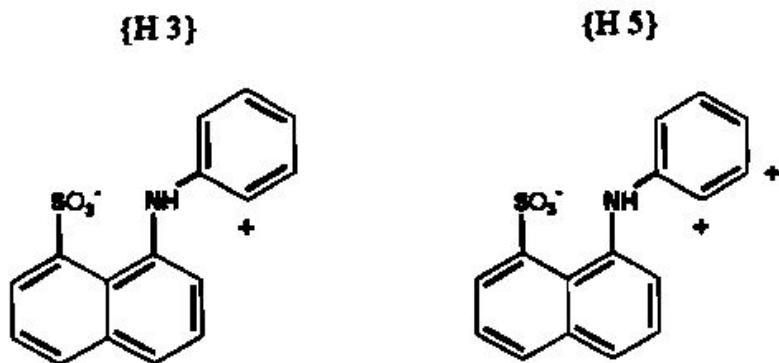
Figure 11. Photoswitchable stilbene rotaxane **4** and localization of the ring by NOE measurements. Strengths of the NOEs are given by the heights of the columns. (Reprinted with permission from ref 121. Copyright 2002 Wiley-VCH.)

Комплексообразование циклодекстринов с органическими молекулами

a): with α -CyD:



b): with β CyD:



c): with γ -CyD:

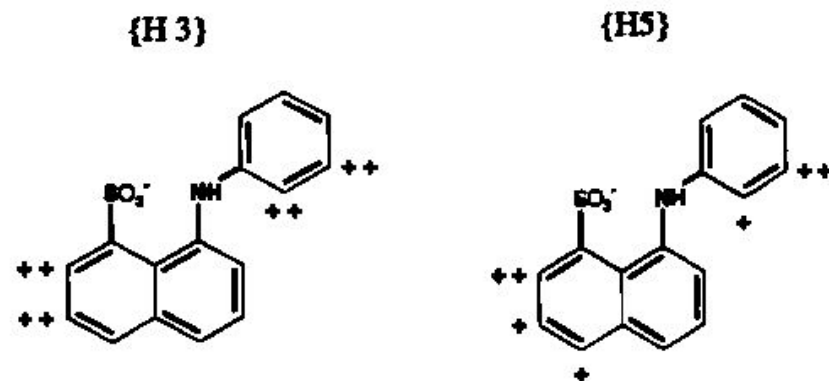
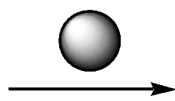
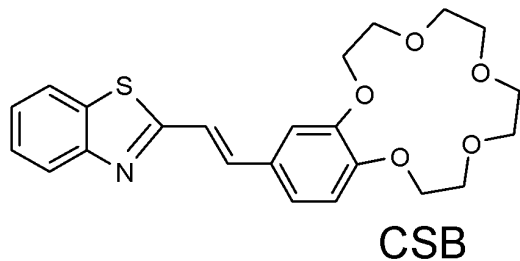
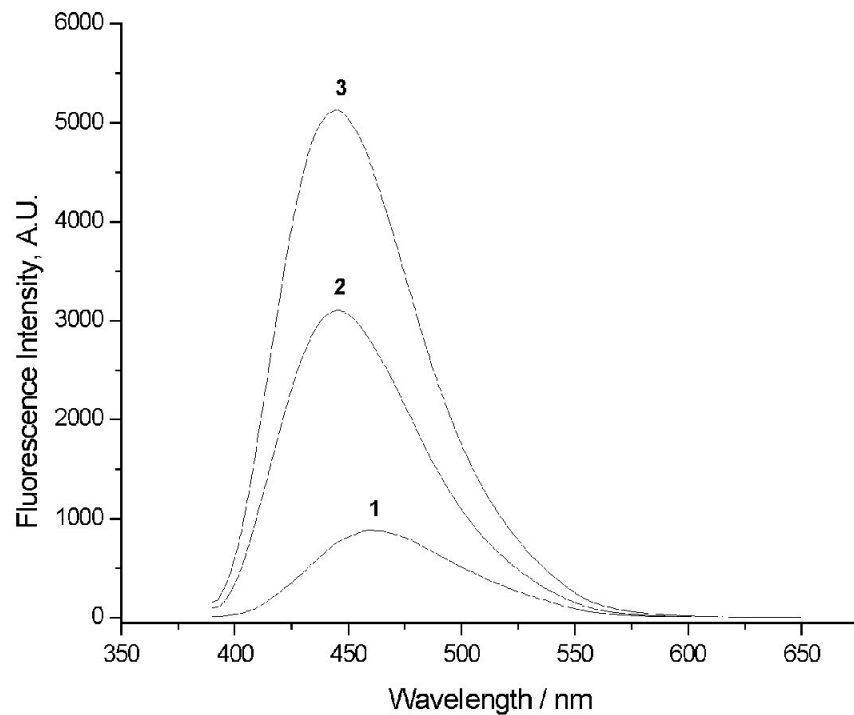
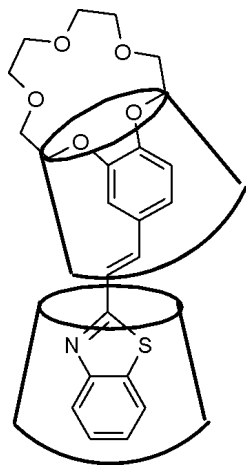
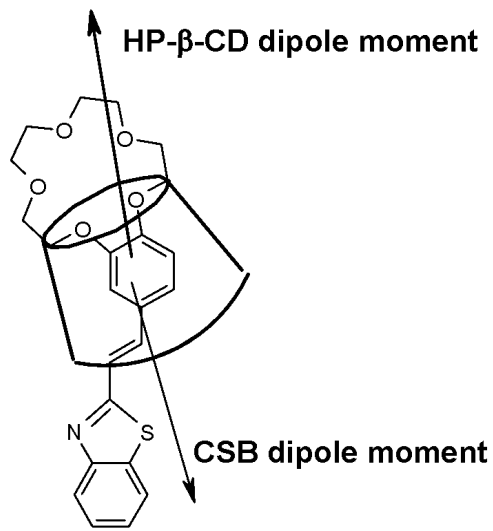


Figure 23. Intermolecular ROESY cross-peaks of complexes between cyclodextrins and ANS (++ , strong; + , moderate; others, absent).¹⁴¹

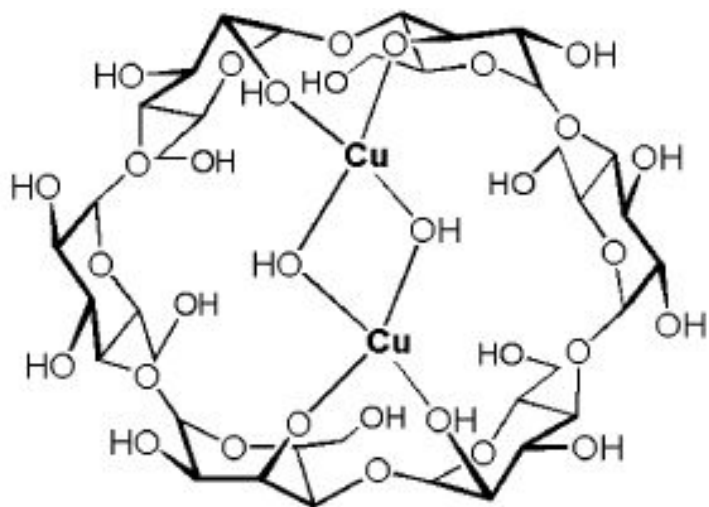


**слабый оптический отклик
нерастворимо в воде**

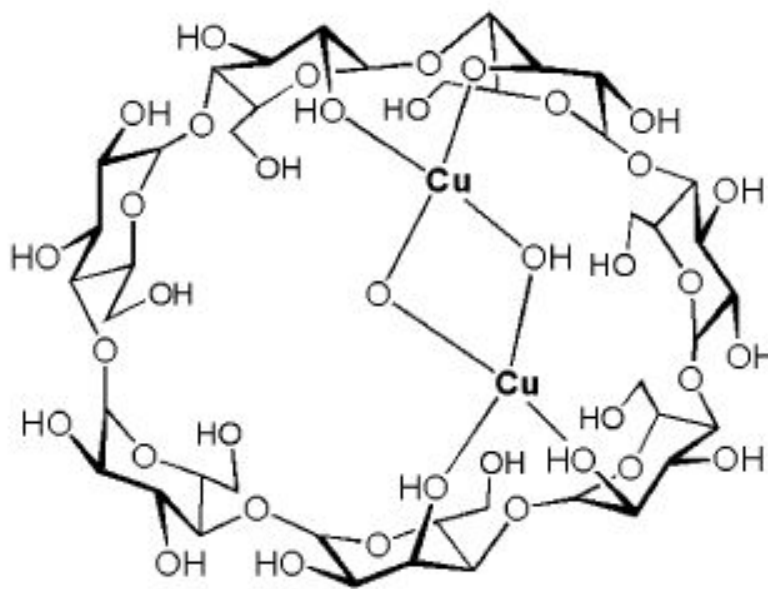


T / °C	Log K_1	Log K_2
10	3.637±0.01	4.8±0.15
20	3.578±0.01	4.7±0.15
30	3.546±0.01	4.7±0.15
40	3.467±0.01	4.8±0.15

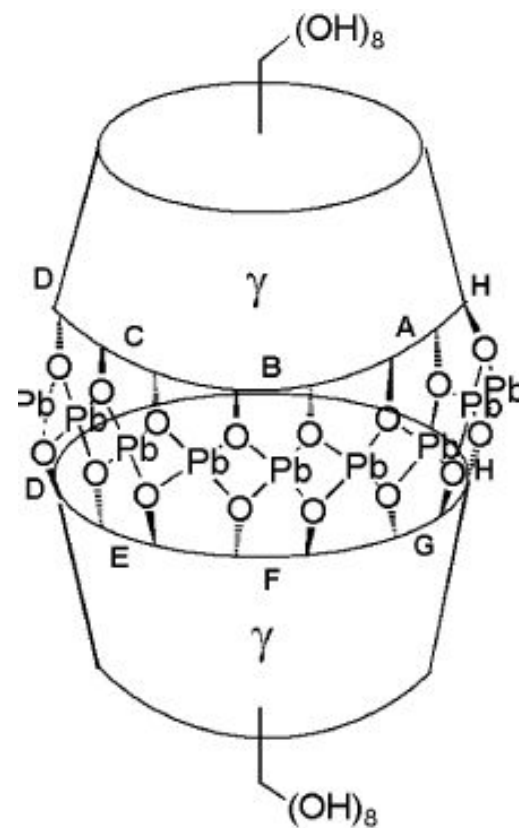
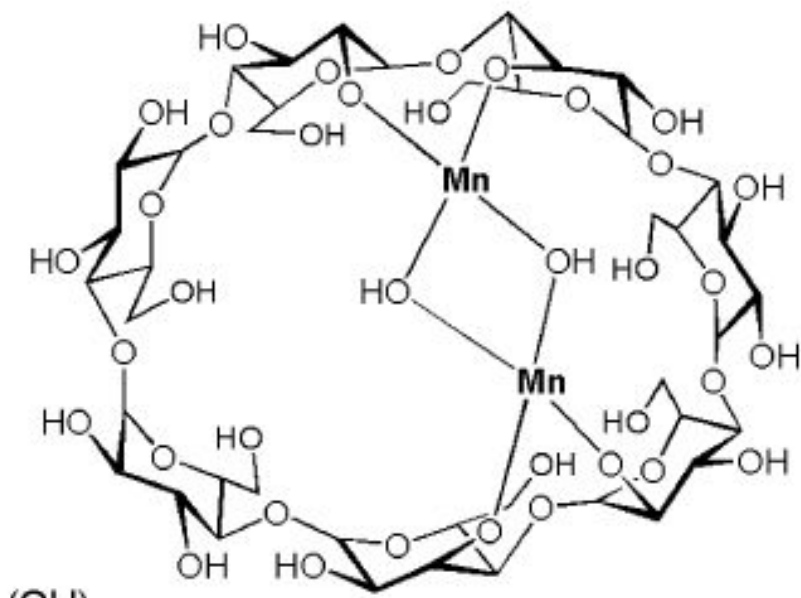
Комплексообразование циклодекстринов с катионами металлов



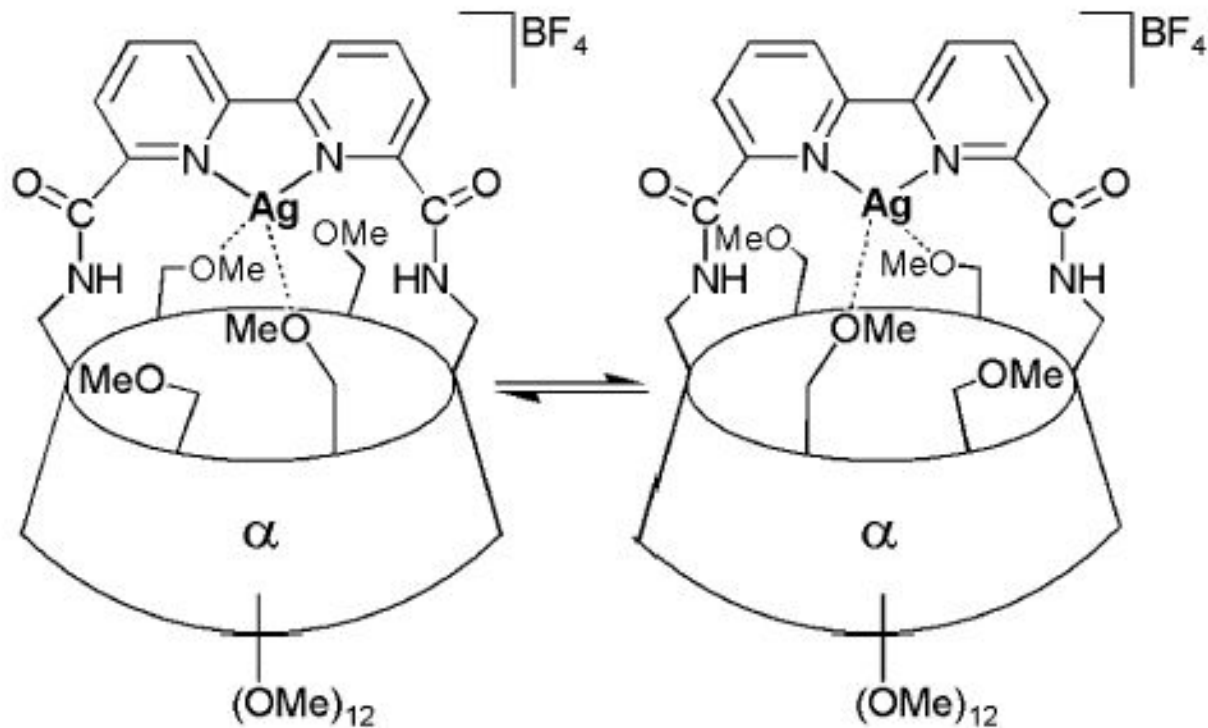
111



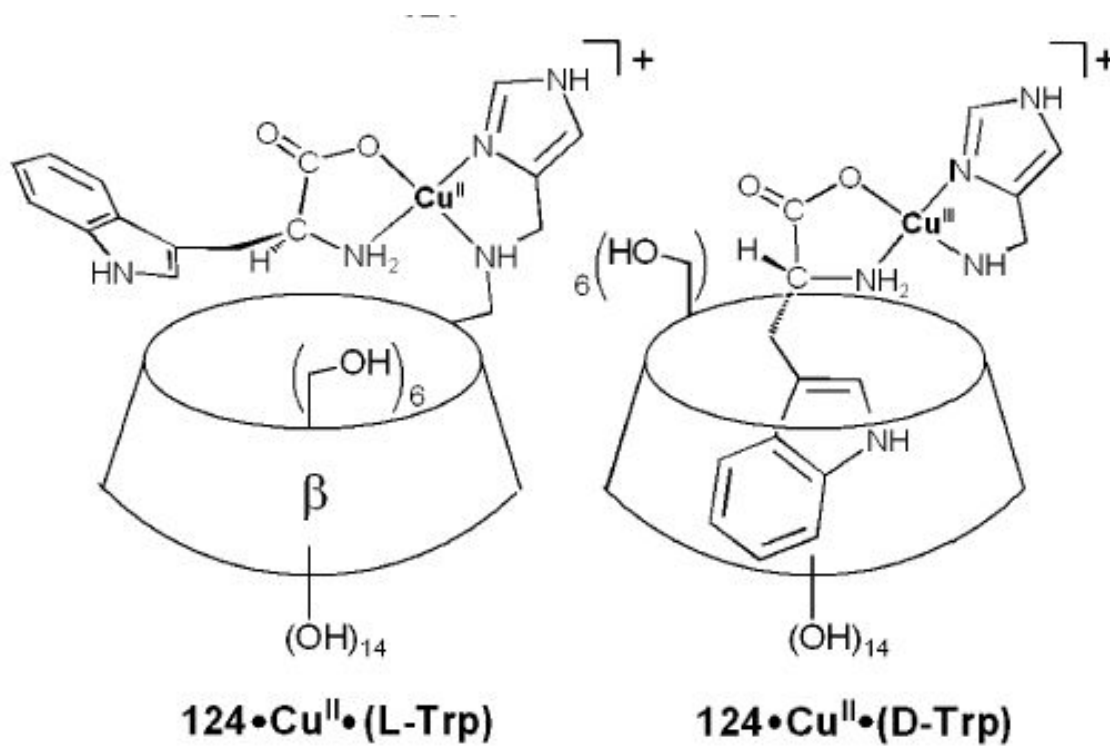
Комплексообразование циклодекстринов с катионами металлов



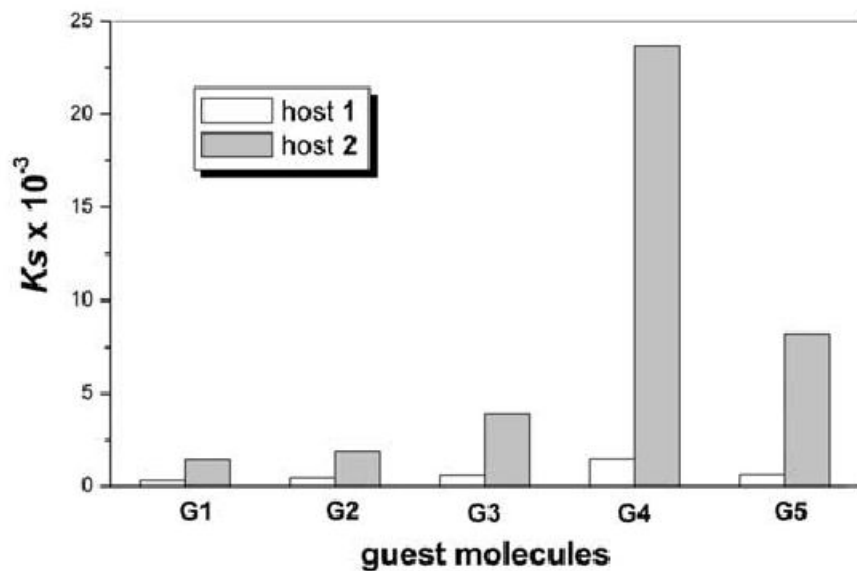
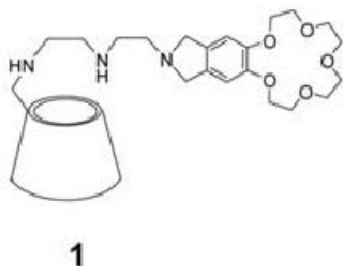
Комплексообразование циклодекстринов с катионами металлов



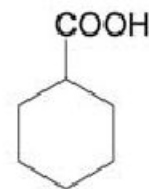
Смешанное комплексообразование



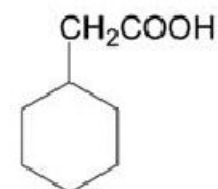
Смешанное комплексообразование



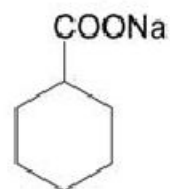
cyclohexanol
(G1)



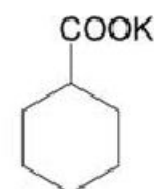
cyclohexane
carboxylic acid
(G2)



cyclohexane
acetic acid
(G3)



sodium cyclohexane
carboxylate (G4)



potassium cyclohexane
carboxylate (G5)

Figure 4. Complex stability constants K_S upon inclusion complexation of hosts 1–2 with various guest molecules at 25 °C in aqueous solution. G1, cyclohexanol; G2, cyclohexane carboxylic acid; G3, cyclohexane acetic acid; G4, sodium cyclohexane carboxylate; G5, potassium cyclohexane carboxylate.

Комплексообразование с биополимерами

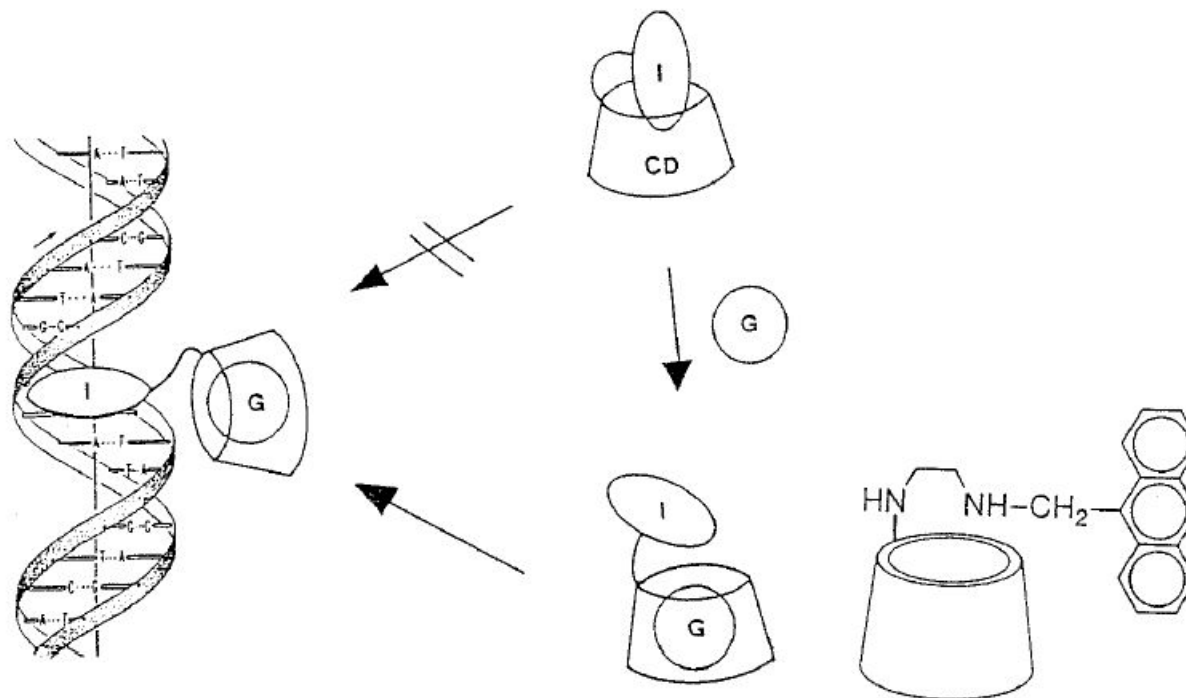


Figure 30. Allosteric interaction between double-stranded DNA, an anthryl unit I attached to β -CyD, and adamantanol as guest G. (Reprinted with permission from ref 289. Copyright 1995 American Chemical Society.)

Полимер, содержащий CD

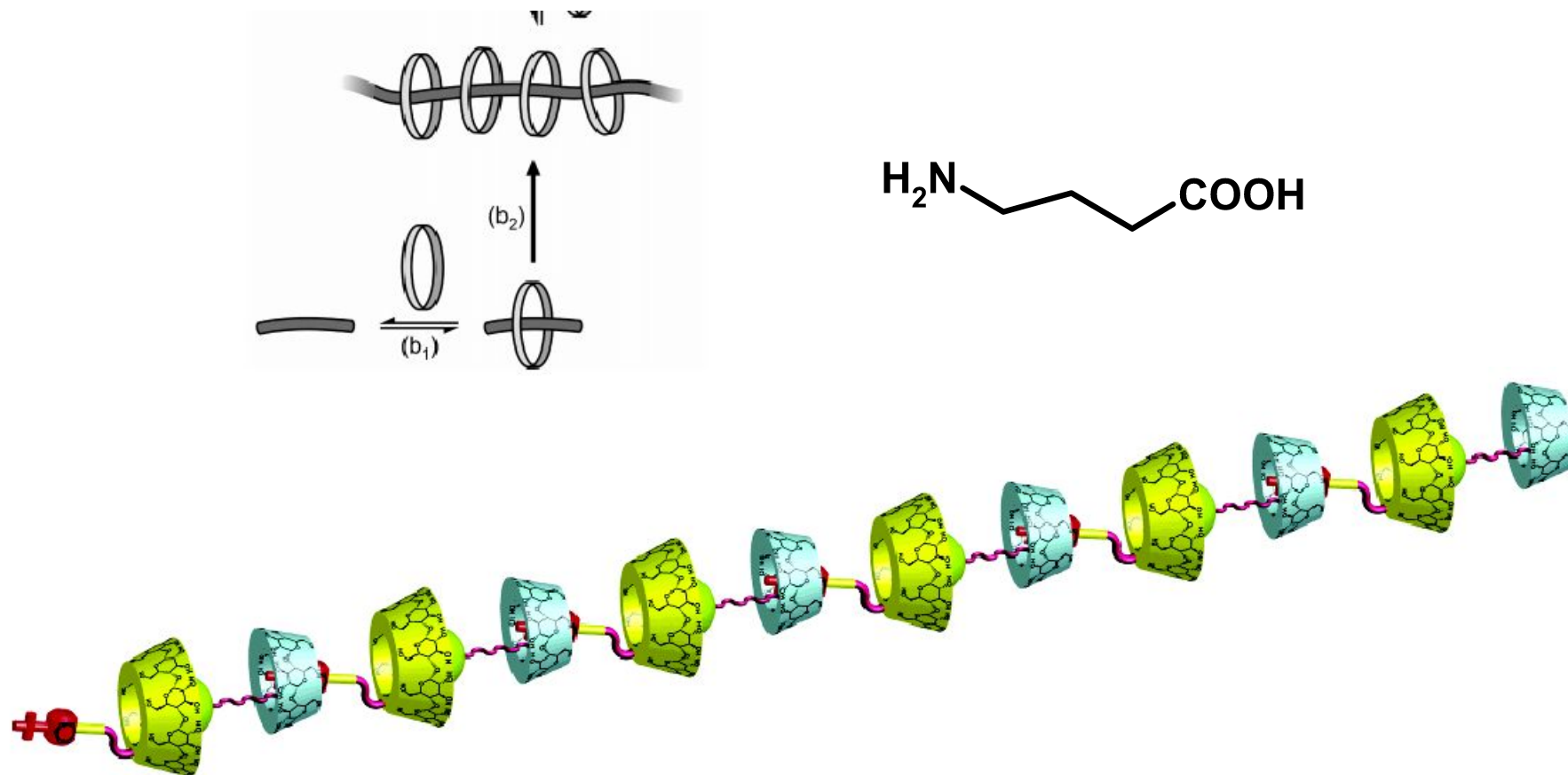


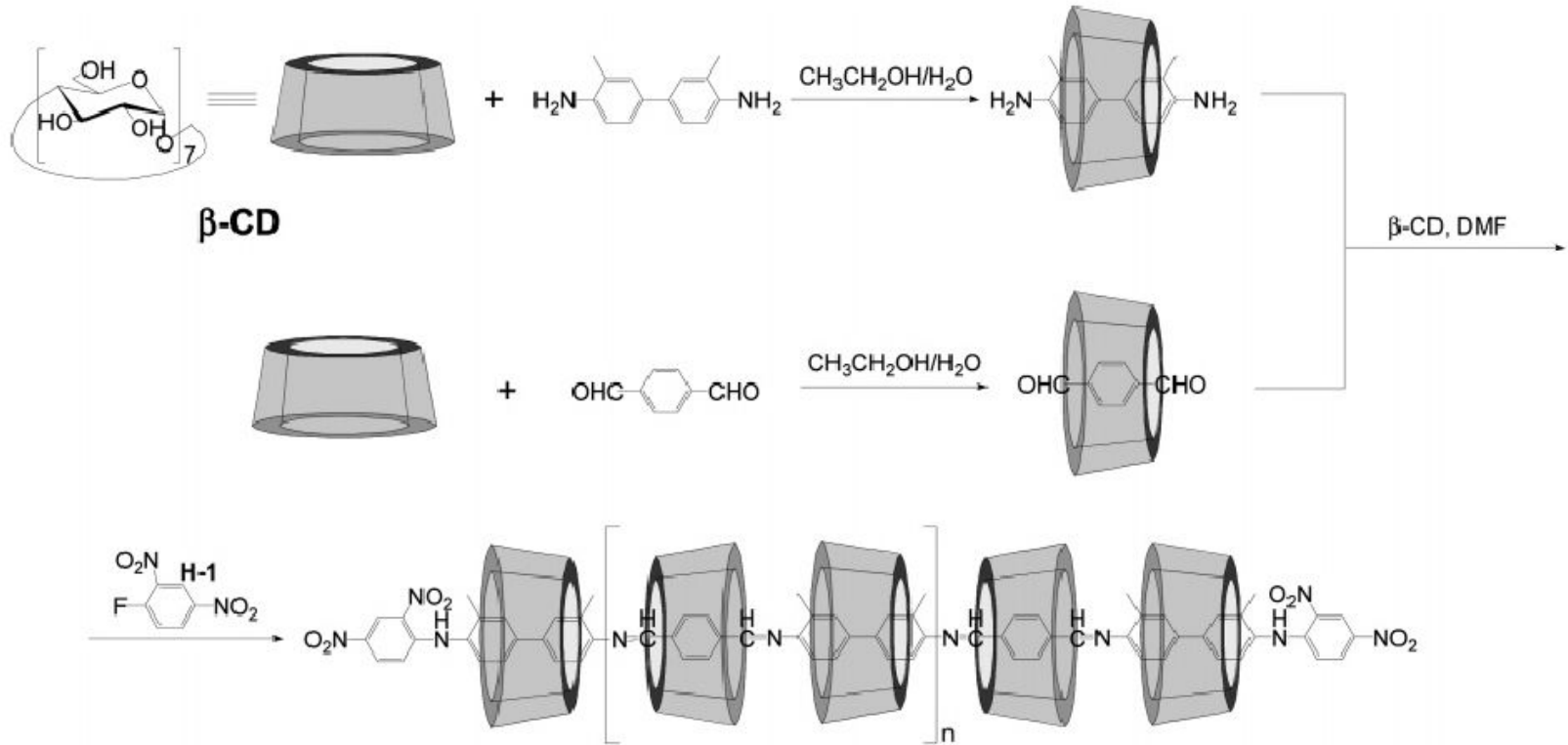
Figure 16. Alternating α - and β -CD supramolecular polymer. (Reprinted with permission from ref 137. Copyright 2004 American Chemical Society.)

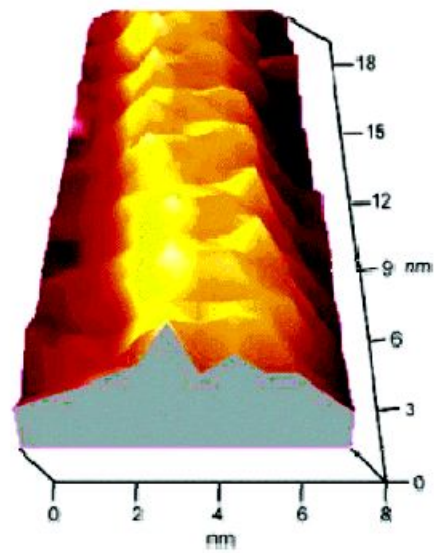
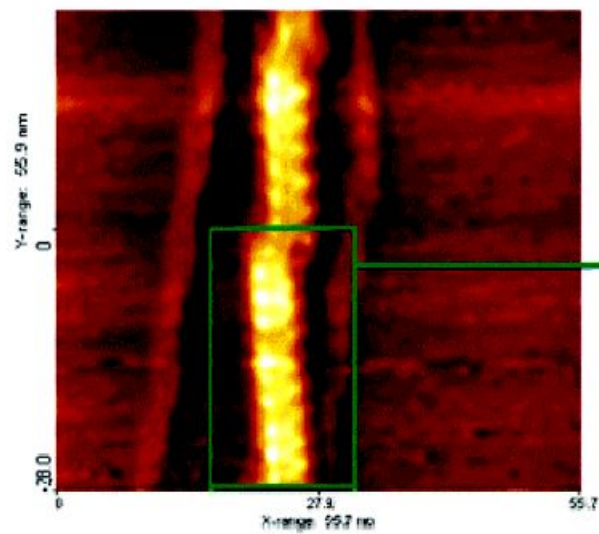
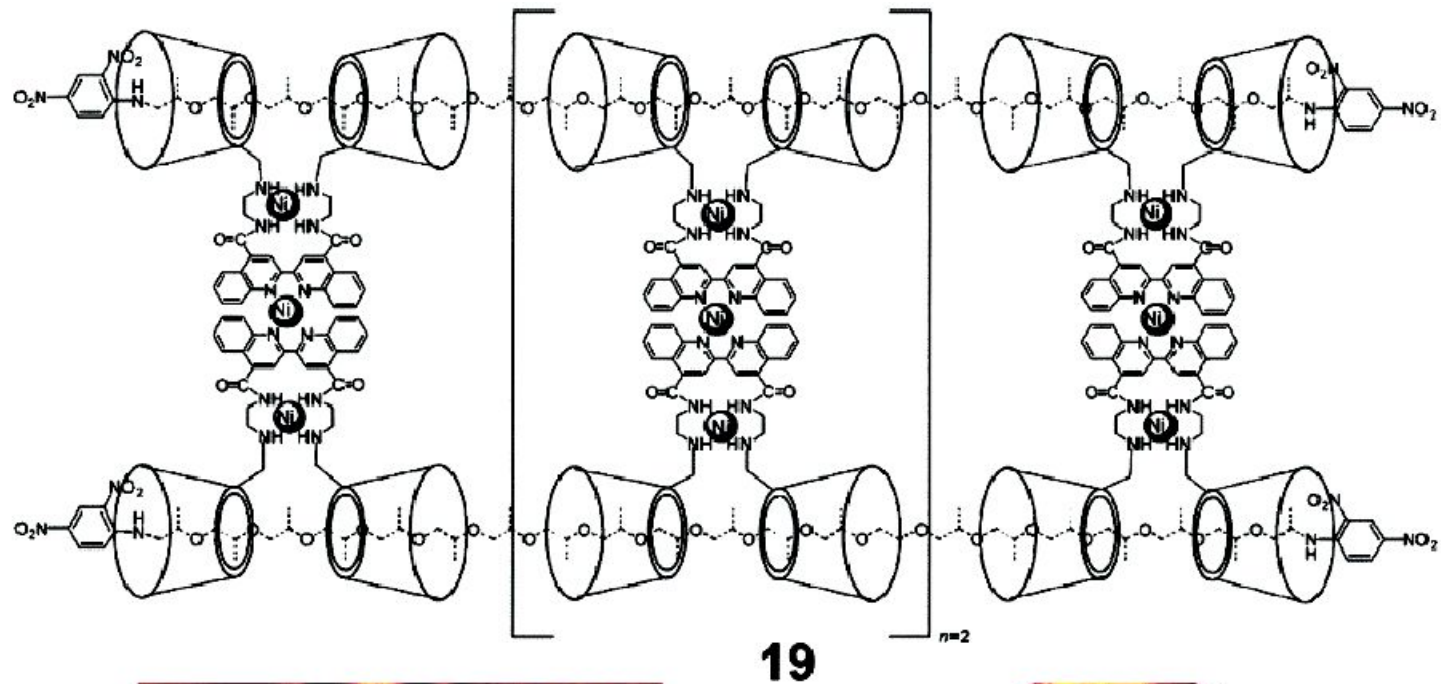
Table 3. Characterization of CD Channel Inclusion Compounds of Linear Polymers^a

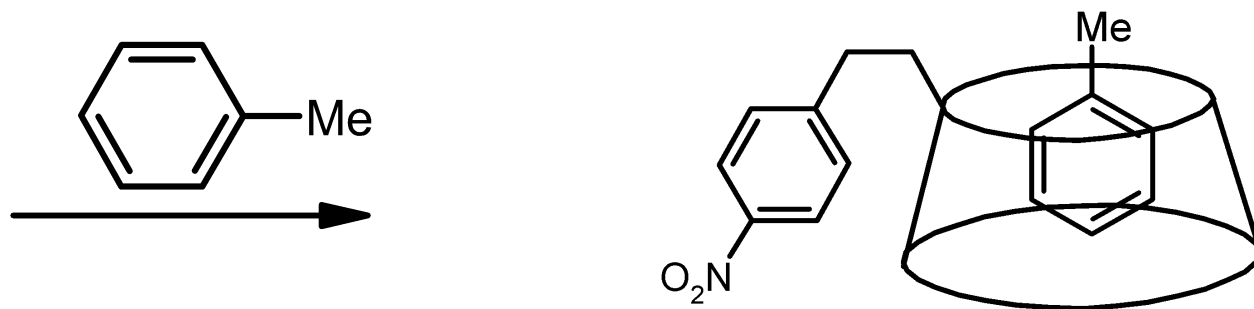
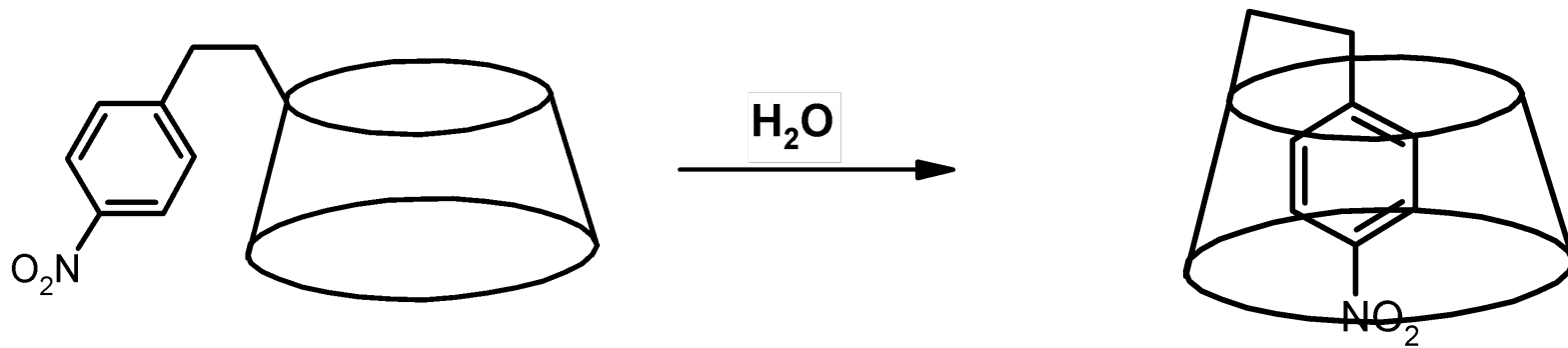
polymer	$A_{\text{pol}} (\text{\AA}^2)^{146}$	CD	Φ	q_{exp}	q_{theor}	N_{CD}	ref
oligoethylene	18.3	α	1.2	3	3.1	8	149
poly(oxyethylene)	21.5	β	1.4	2	2.1	113	150–152
poly(oxyethylene)	2×21.5	γ	1.0	1	1.0	40	148
poly(oxytrimethylene)		α		1.6	1.6	22	153
poly(oxytetramethylene)	17.6	α		1.5	1.2	19	154
nylon-6	17.9	α	1.2		0.9		155, 156
nylon-11	17.3	α	1.2	0.5	0.5	32	142, 143
poly(2-oxypropylene)	24.5	β	0.9	2	2.1	35	157, 158
oligotetrafluoroethylene	27.1	β	1.0		3.1		159
$(\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{O}-\text{CF}_2)_n$		β		1.3	1.6	15	160
poly(perfluoro-2-oxypropylene)		γ		2	2.1	13	160
polyisobutene	41.2	γ	1.0	3	3.1	15	161, 162
polymethylvinyl ether	41.3	γ	1.0	3	3.1	115	163

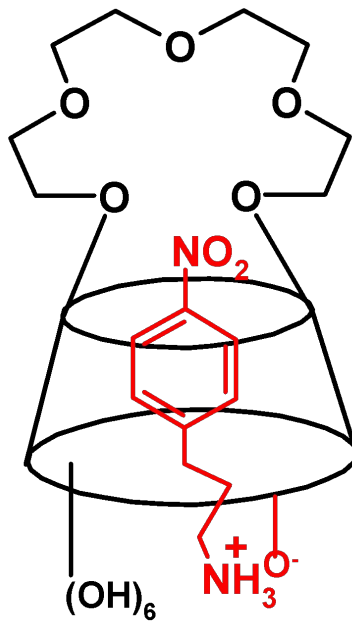
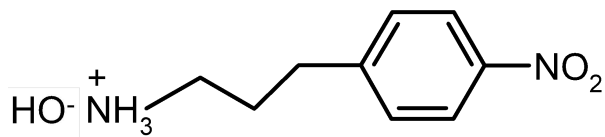
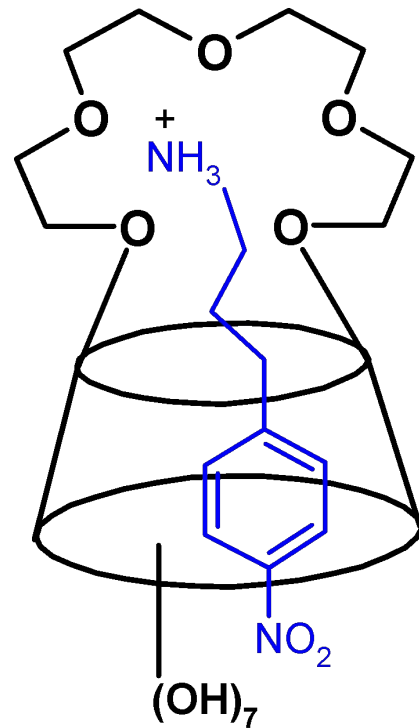
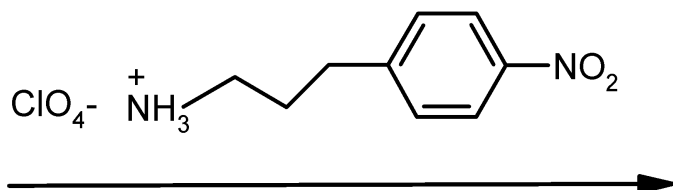
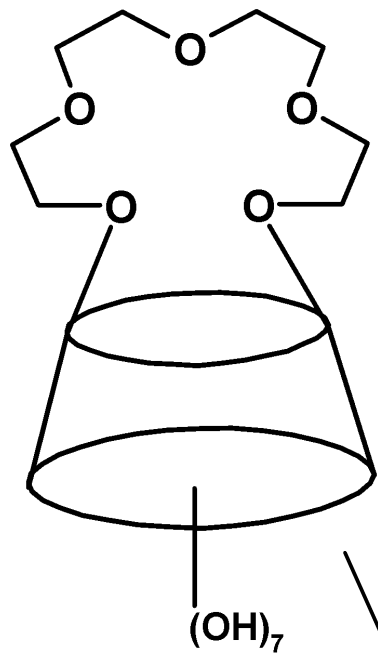
^a A_{pol} = cross-sectional area of polymer; Φ = space-filling quotient; q_{exp} = stoichiometry quotient, polymer/CD; N_{CD} = maximum number of threaded CD rings observed.

Полимер, содержащий CD

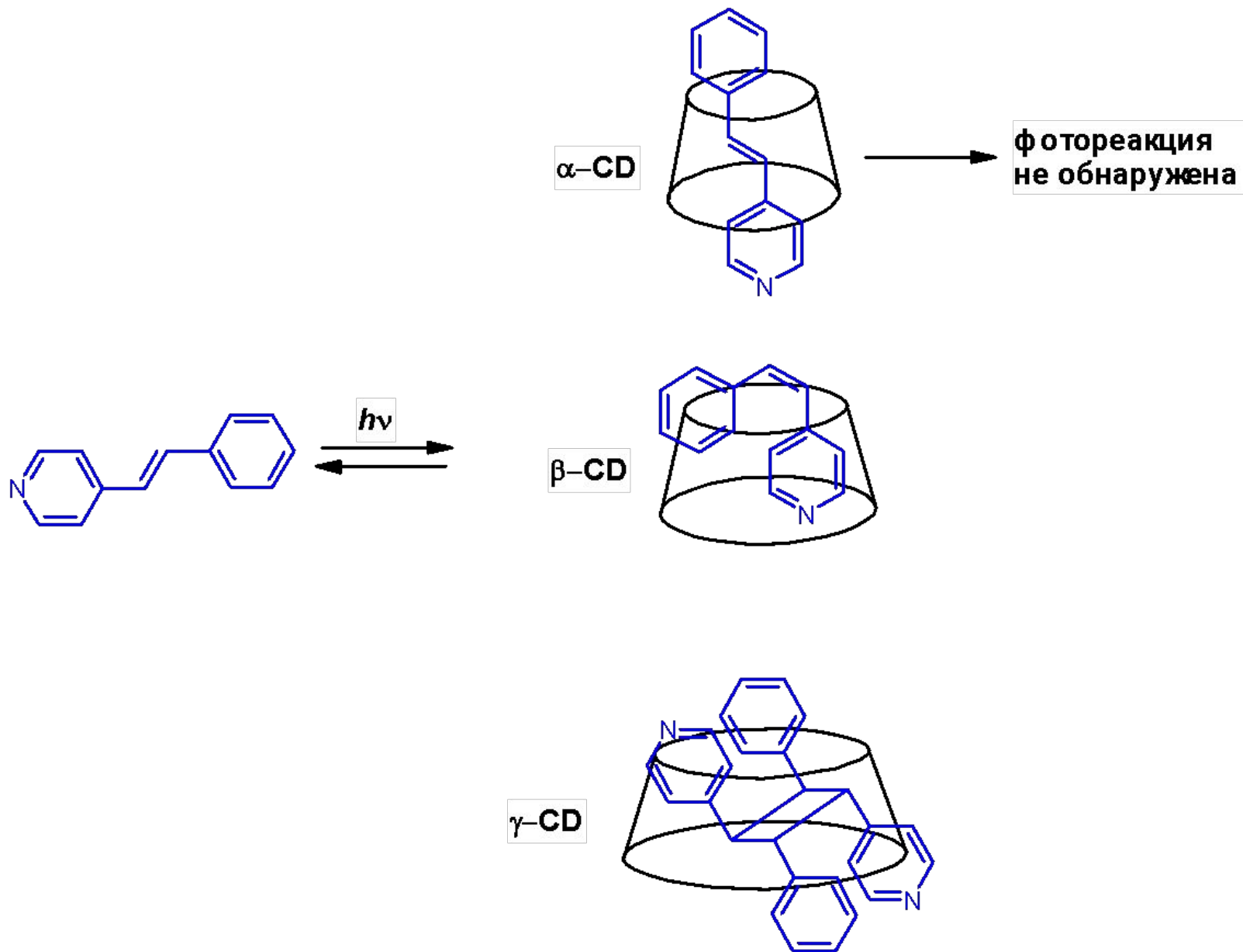








Реакции, протекающие в полости ЦД



Реакции, протекающие в полости ЦД

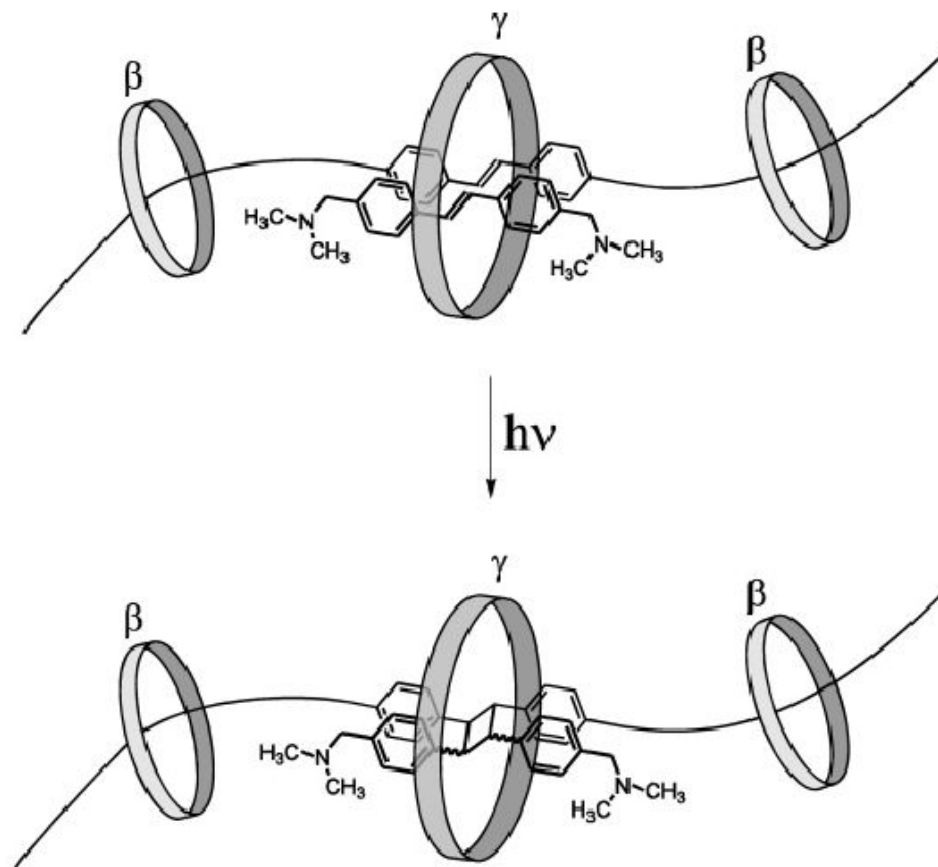


Figure 44. Stopping of a pseudopolyrotaxane by photochemical [2+2] cycloaddition between the polymer and a co-included monomer.²⁶⁶

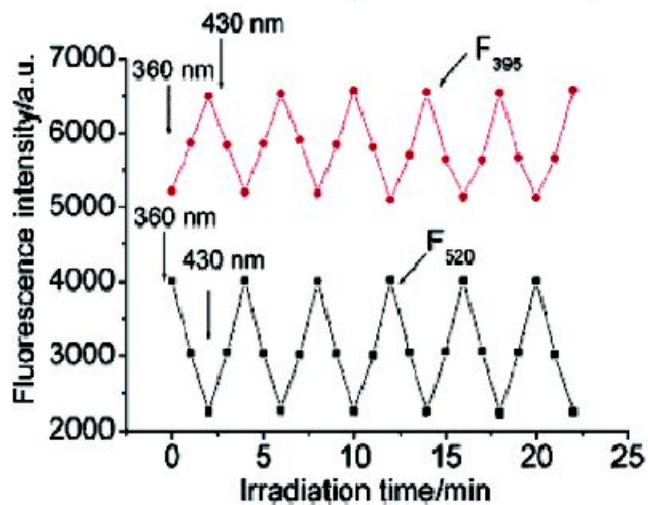
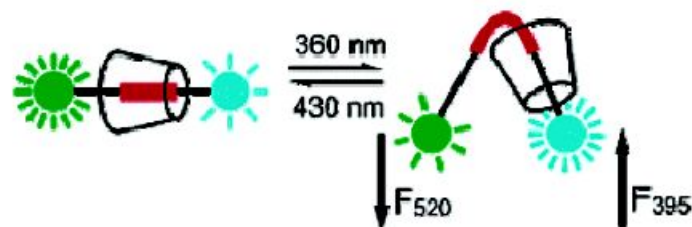
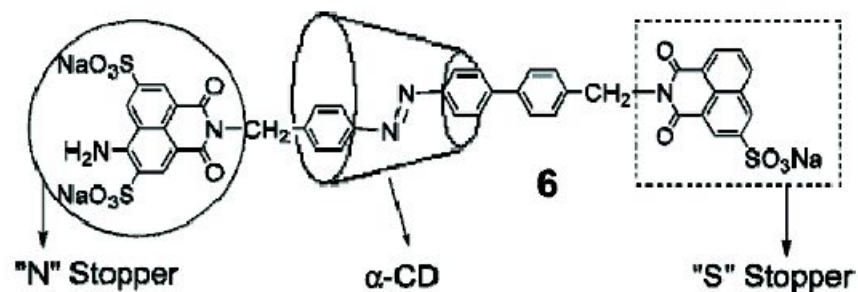


Figure 12. Changes in the fluorescence of an azobenzene rotaxane (F_{395} = emission at 395 nm; F_{520} = emission at 520 nm) along with irradiation time. Light sources of 360 and 430 nm were alternated every 2 min. (Reprinted with permission from ref 124. Copyright 2004 American Chemical Society.)

Реакции, протекающие в ЦД

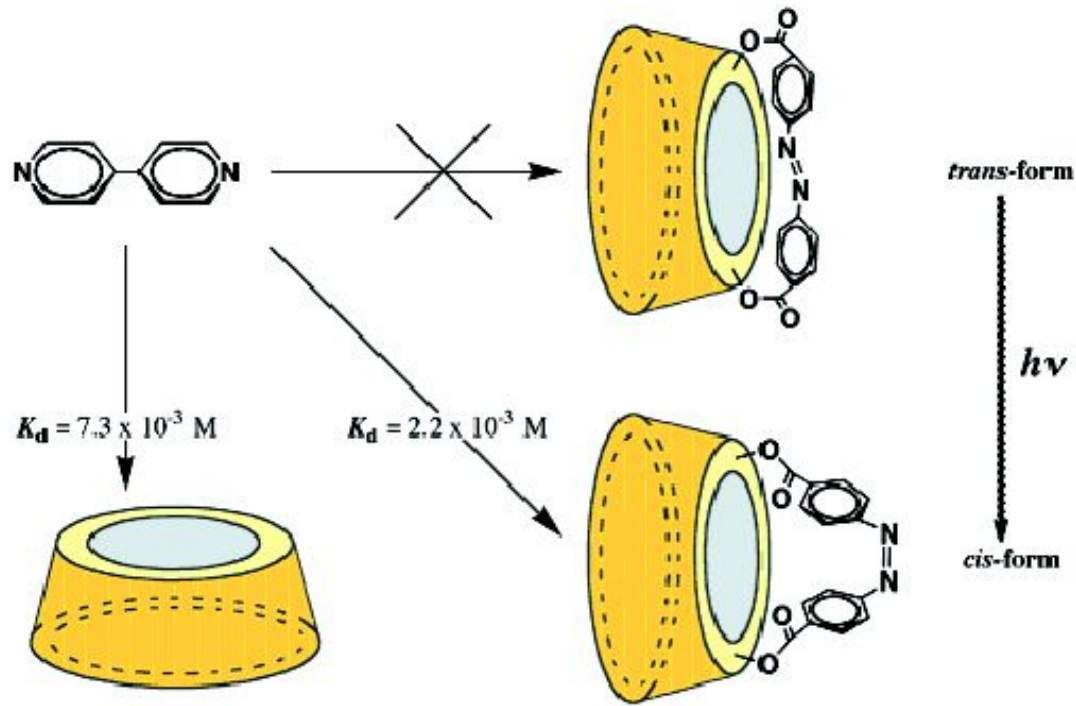
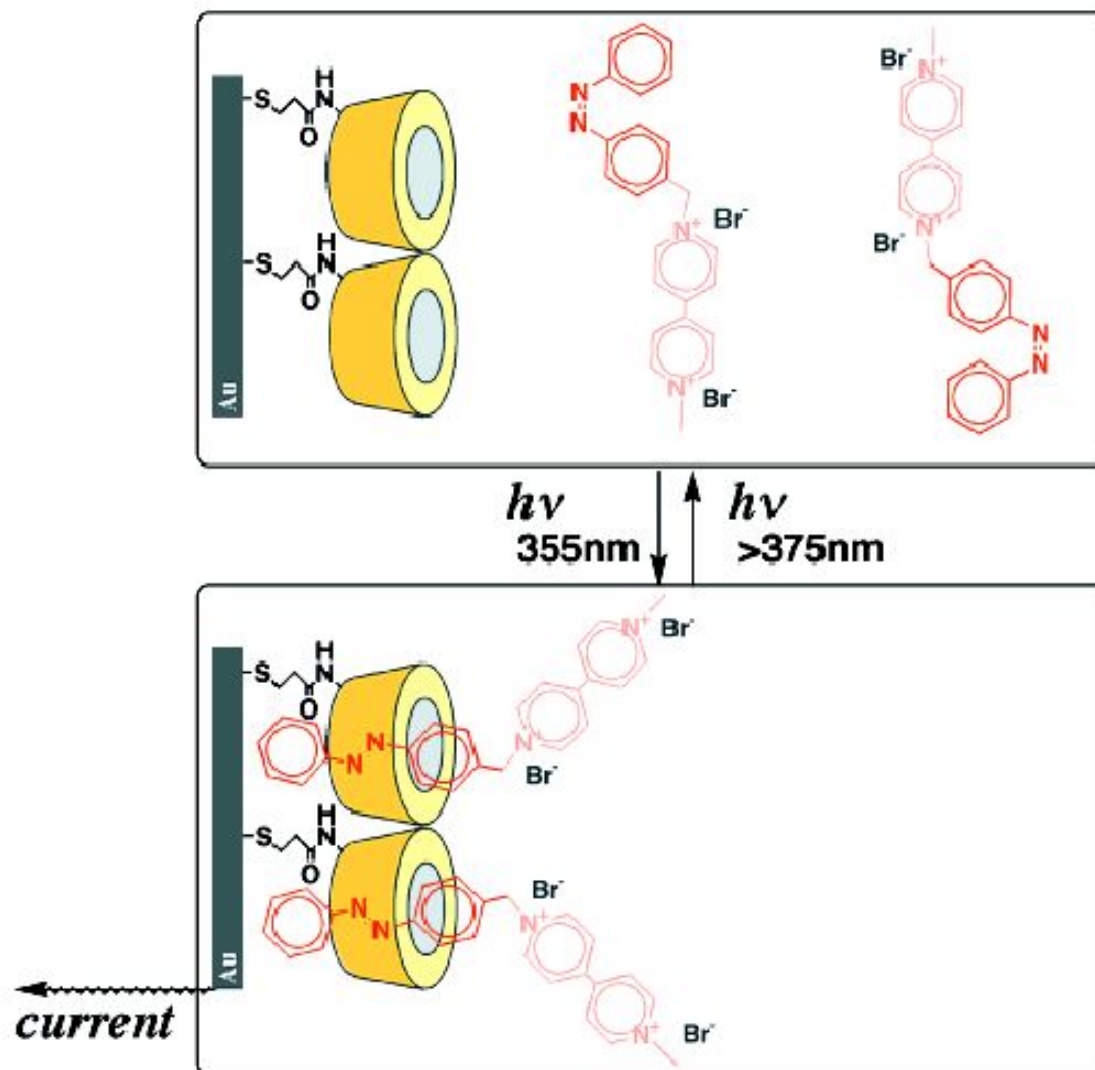


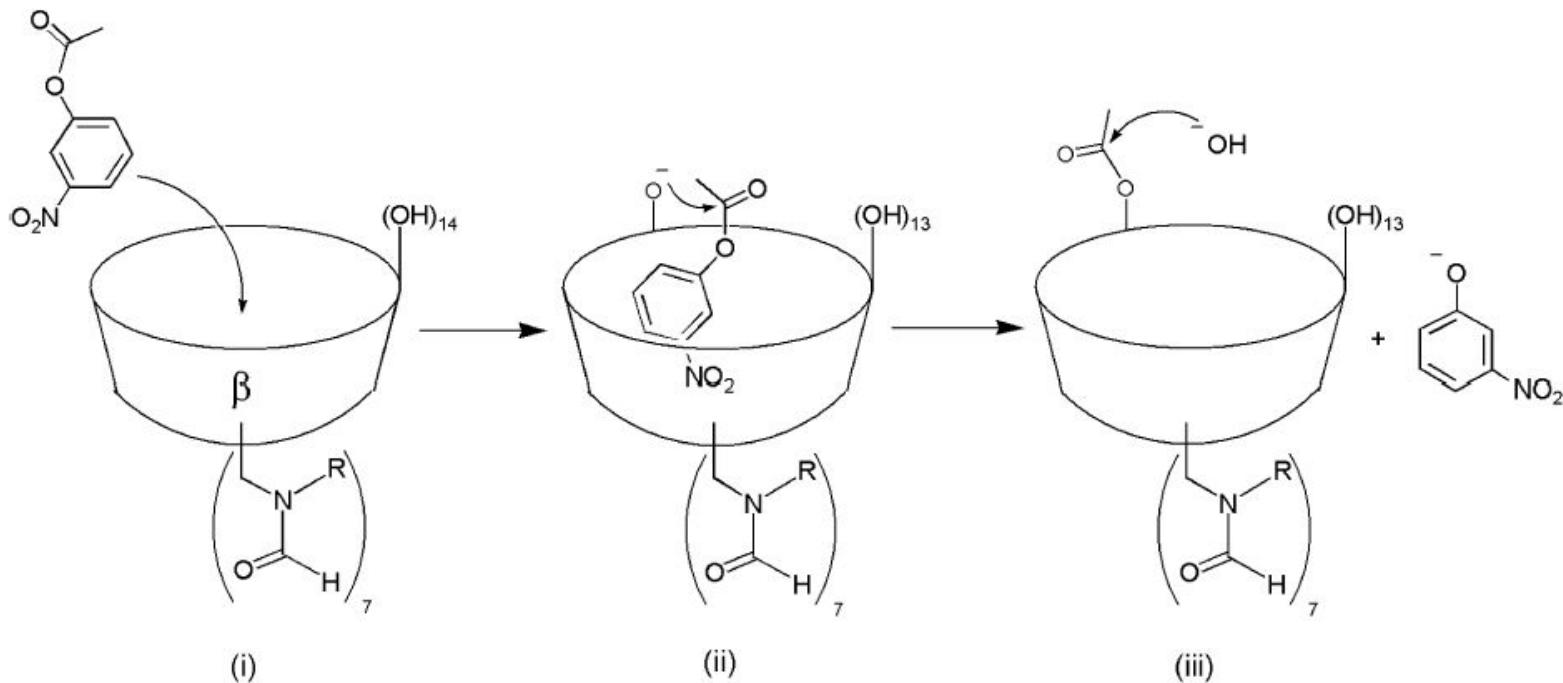
FIGURE 4. Azobenzene-capped β -cyclodextrin: regulation of inclusion complex formation by photoisomerization of the azobenzene group.¹⁶

Реакции, протекающие в ЦД



Реакции, протекающие в полости ЦД

Scheme 1. Step-by-Step Representation of the CD-Catalyzed *m*-Nitrophenylacetate Hydrolysis (carried out in buffered aqueous solution, pH 9–12 usually)^a



^a (i) Trapping of the substrate through the secondary face entrance, (ii) nucleophilic attack of a CD-alkoxide followed by the expulsion of the nitrophenolate fragment, (iii) regeneration of the CD-alkoxide after nucleophilic hydroxide attack on the CD-acetyl group.

Реакции, протекающие в полости ЦД

Реакции	Субстрат	Ускорение
Гидролиз эфиров	Фениловые эфиры	300
Гидролиз амидов	Пенициллины	89
Расщепление фосфатов	Диарилметилфосфаты	66
Декарбоксилирование	Цианоацетаты	44
Реакции Дильса-Альдера	Циклопентадиен+бутен	14

Реакционная способность не коррелирует с прочностью комплекса. Необходима наиболее выгодная пространственная ориентация субстрата для эффективного протекания реакции.

Реакции, протекающие в полости ЦД

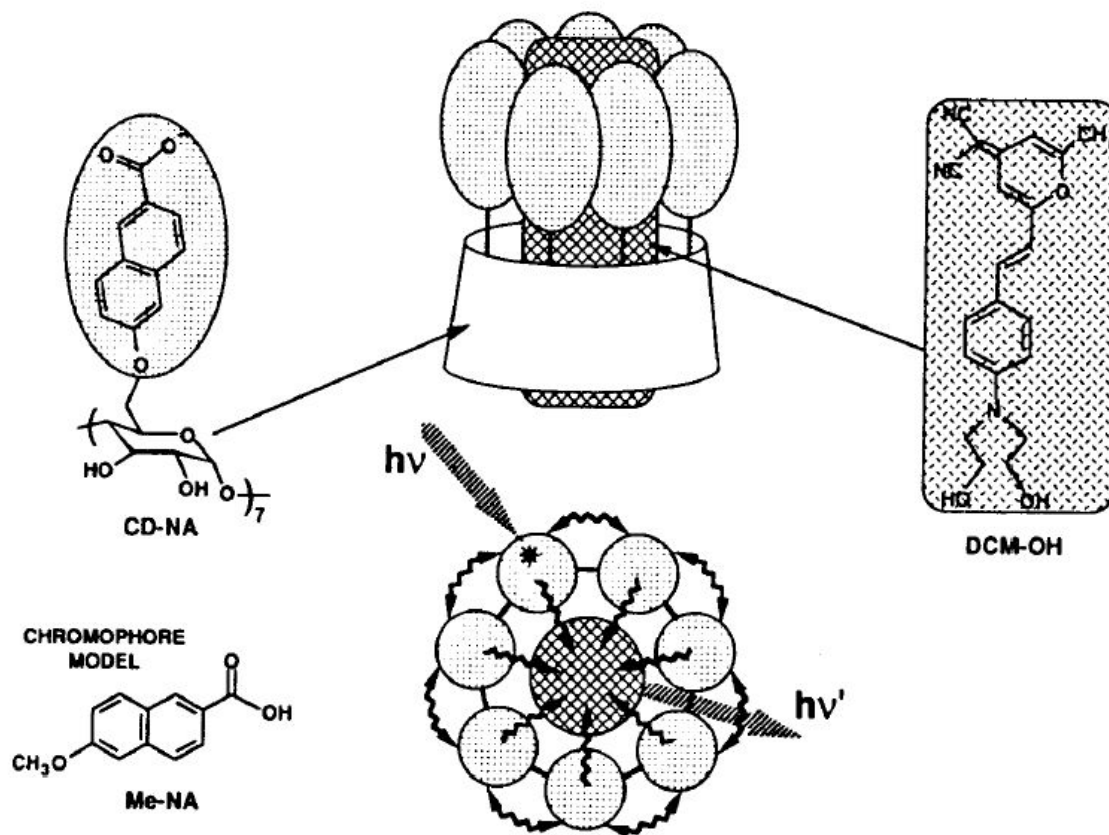


Figure 25. Complex between β -cyclodextrin-heptanaphthoate CDNA and the merocyanine laser dye DCM-OH.¹⁶⁶ (Reprinted with permission from ref 166. Copyright 1996 American Chemical Society.)

Некоторые примеры применения ЦД

- Использование в хроматографии для разделения органических молекул (аминокислоты).
Применение для создания новых носителей в афинной хроматографии.**

Некоторые примеры применения ЦД

- **Комплексообразование с ЦД позволяет**
- **увеличить растворимость органических соединений в воде, (алифатические кислоты - 1-20 раз);**
- **изменить диссоциацию молекул (константы кислотности фенолов, органических кислот);**
- **изменить редокс-потенциал;**
- **изменить ряд физико-химических характеристик (фотофизические, спектральные);**
- **изменить КД спектры оптически активных веществ; уменьшить летучесть соединения (уменьшение потерь при хранении летучих масел).**

Некоторые примеры применения ЦД

- **Комплексообразование с ЦД позволяет модифицировать**
- **реакционную способность органических соединений**
(нитроглицерин не детонирует;
торможение разложения перекисей;
ускорение скорости декарбоксилирования ацетоуксусных кислот);
- **экранирование положений в ароматическом ядре для замещения,**
- **совместное комплексообразование реагентов ускоряет**
реакцию между ними,
- **комплексообразование уменьшает чувствительность к свету, теплу**
и присутствию кислорода.

Некоторые примеры применения ЦД

- Капсулирование биологически активных соединений**
- ускорения процессов переноса в организме, пролонгированного действия лекарственных препаратов,**
- для защиты от внешних факторов (устойчивость к окислению витамина D, простагландинов);**
- создание более удобных лекарственных форм .**