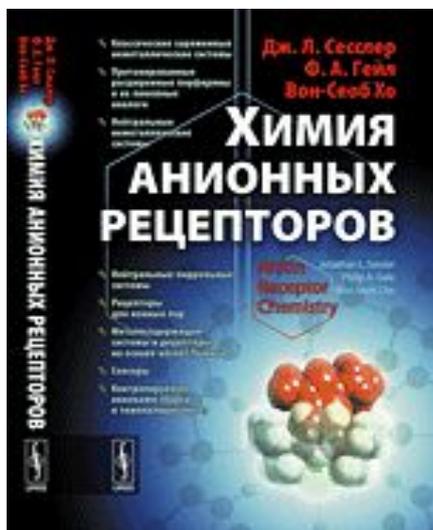
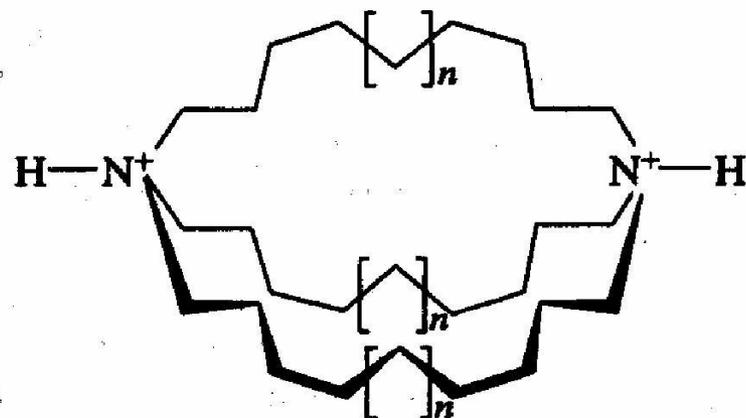


Рецепторы анионов Revisited

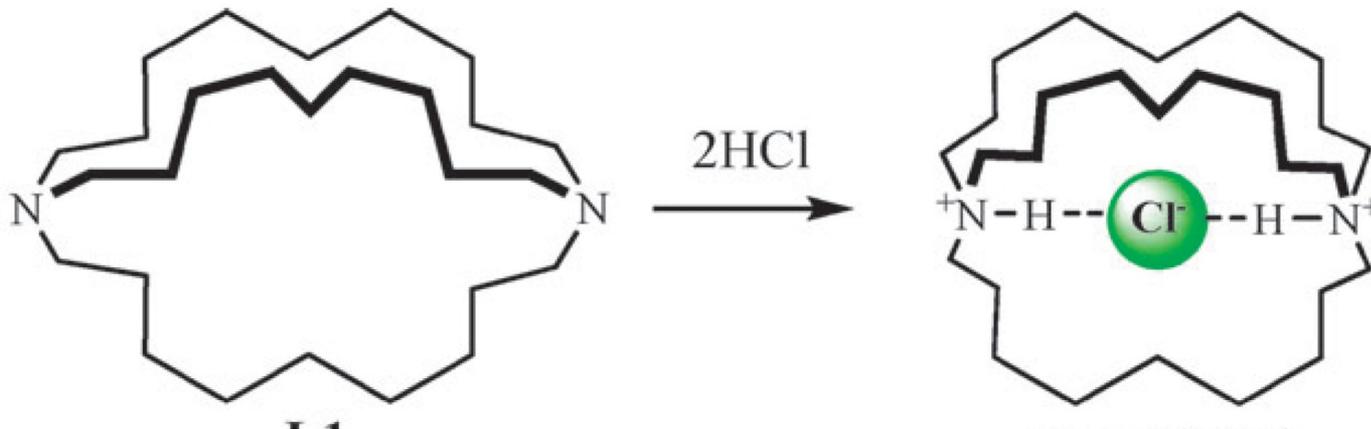




Строение **катапинанда** - 1,11-
диазабицикло[9.9.9]нонакозана

Отправной точкой в области нековалентной координационной химии анионов можно считать сообщение К. Парка (C. Park) и Х. Симмондса (H. Simmonds) из компании «Du Pont de Nemours Company», 1968 г., посвященное комплексообразованию галогенидов с рядом макробициклических хозяев, называемых катапинандами.

Катапинанды (от греч. «katapino», означающего «заглатывать», или «поглощать») при протонировании атомов азота, находящихся в голове мостика, способны связывать галогенид-ионы внутри своей макробициклической полости



Бициклические катапинанды могут быть классифицированы как хозяева анионов. Они связывают свои анионные гости с помощью двух сходящихся водородных связей $N^+ - H \cdots X^-$ (центров связывания) и проявляют размерную селективность в соответствии с величиной хозяина (определяемой длиной цепи n).

Мостиковый [8.8.8]катапинанд достаточно слабо связывает анионы; аналогичный [9.9.9]-хозяин имеет константу связывания $\sim 10^2$ моль⁻¹ для Cl⁻ в растворителе вода/трифторуксусная кислота с умеренной селективностью к хлоридам по сравнению с бромидами (примерно в 8 раз), тогда как мостиковый [10.10.10]катапинанд связывает Cl⁻, Br⁻ и I⁻ с низкой селективностью.

Хотя поведение анионных хозяев подчиняется тем же общим закономерностям, которые характерны для катионных хозяев (прежде всего, предорганизация, комплементарность и сольватация) и выражаются константами связывания и селективностью хозяев к катионным гостям, использование этих представлений может быть затруднено из-за некоторых свойств анионов:

- 1) **анионы довольно велики, для них требуются рецепторы значительно большего размера, чем для катионов.** Например, ионный радиус одного из самых маленьких анионов, F⁻, сравним с ионным радиусом K⁺ (1.33 и 1.38 Å);
- 2) **даже у простых неорганических анионов существует большое разнообразие формы и геометрии**, например, сферическая (галогениды), линейная (SCN⁻, N₃⁻), плоская (NO₃⁻), тетраэдрическая (PO₄, SO₄) октаэдрическая (PF₆, Fe(CN)₆), а в случае биологически важных олигофосфатных анионов формы еще более сложны;
- 3) **у анионов свободные энергии сольватации больше, чем у катионов того же размера;** значит, хозяева анионов должны более эффективно конкурировать с окружающей средой, например, $\Delta G_{\text{гидр}}(\text{F}^-) = -465 \text{ кДж/моль}$; $\Delta G_{\text{гидр}}(\text{K}^+) = -295 \text{ кДж/моль}$;
- 4) **многие анионы существуют в узких пределах pH.** Это может создавать трудности, особенно в случае рецепторов на основе полиаммониевых солей, где хозяин может быть не полностью протонирован как раз в той области pH, в которой анион присутствует в нужном виде;
- 5) **обычно анионы координационно насыщены** и поэтому связываются только посредством слабых взаимодействий, таких, как водородная связь, дисперсионные силы и ван-дер-ваальсовы взаимодействия

ОСОБЕННОСТИ КОНСТРУИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ АНИОНОВ

1. Требования к хозяину

«Хозяина» можно рассматривать как соединение со *сходящимися* центрами связывания, а понятия «гость» — как соединения с *расходящимися* центрами связывания. Очень важно, чтобы хозяин мог отличать одного гостя от другого. Эти определения полезны и в случае координационной химии анионов, но существуют осложнения при оценке связывания анионов. Во-первых, большой размер и высокая поляризуемость анионов предполагают при их связывании значительную роль ненаправленных взаимодействий, например дисперсионных. Во-вторых, из-за своего отрицательного заряда анион неизбежно испытывает электростатическое притяжение к большинству молекулярных образований, даже не заряженных положительно, а просто благодаря разности заряда между отрицательно заряженным анионом и электронейтральной молекулой. Это означает, что дисперсионные и электростатические силы, являясь полностью ненаправленными, вносят значительный вклад в связывание анионов. Поэтому хозяин в определенном смысле представляет собой сплошной центр связывания, хотя некоторые его участки будут взаимодействовать с анионом сильнее, чем другие.

ОСОБЕННОСТИ КОНСТРУИРОВАНИЯ РЕЦЕПТОРОВ АНИОНОВ

2. Требования к аниону

Вторая проблема касается определения центров связывания на самом анионе. Координационно насыщенная природа анионов и недостаток (за исключением таких анионов, как H_2PO_4^-) функциональных групп, способных к образованию водородных связей, означают, что, например, галогениды ведут себя как сферические заряды и обладают очень гибкой координационной геометрией, не имеющей специфических центров связывания. Конструирование комплементарных центров анионного связывания должно учитывать некоторые фундаментальные характеристики анионов.

Отрицательный заряд. Отрицательный заряд предполагает, что связывать анионы будут как нейтральные, так и, в особенности, положительно заряженные хозяева. К сожалению, электростатические взаимодействия не являются направленными, а поэтому все анионы будут электростатически притягиваться к хозяину, образуя в растворе сольватированную ионную пару. С ростом заряда анионов следует ожидать увеличения сродства. Для данного положительно заряженного хозяина следует учитывать конкуренцию со стороны противоионов, т.е. на самом деле любая из наблюдаемых констант связывания будет представлять собой фактор относительной селективности связывания одного аниона по сравнению с другим.

Основность по Льюису. Подавляющее большинство анионов является основаниями Льюиса, но есть и некоторые исключения: анионы, у которых нет неподеленных электронных пар (например, AlH_4^- , $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4^-$), или анионы, являющиеся очень слабыми основаниями (например, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$). Это свидетельствует о том, что хозяева, содержащие кислотные атомы Льюиса, такие, как органические соединения бора, ртути, олова или катионы металлов, могут быть основой для создания подходящего хозяина за счет образования координационных связей. Это привело к появлению хозяев-антикраунов, напоминающих краун-эфир, у которых кислород основания Льюиса заменен кислотными центрами связывания Льюиса. Хороший фундамент для конструирования селективных хозяев создает сильная направленность льюисовских координационных взаимодействий кислота — основание.

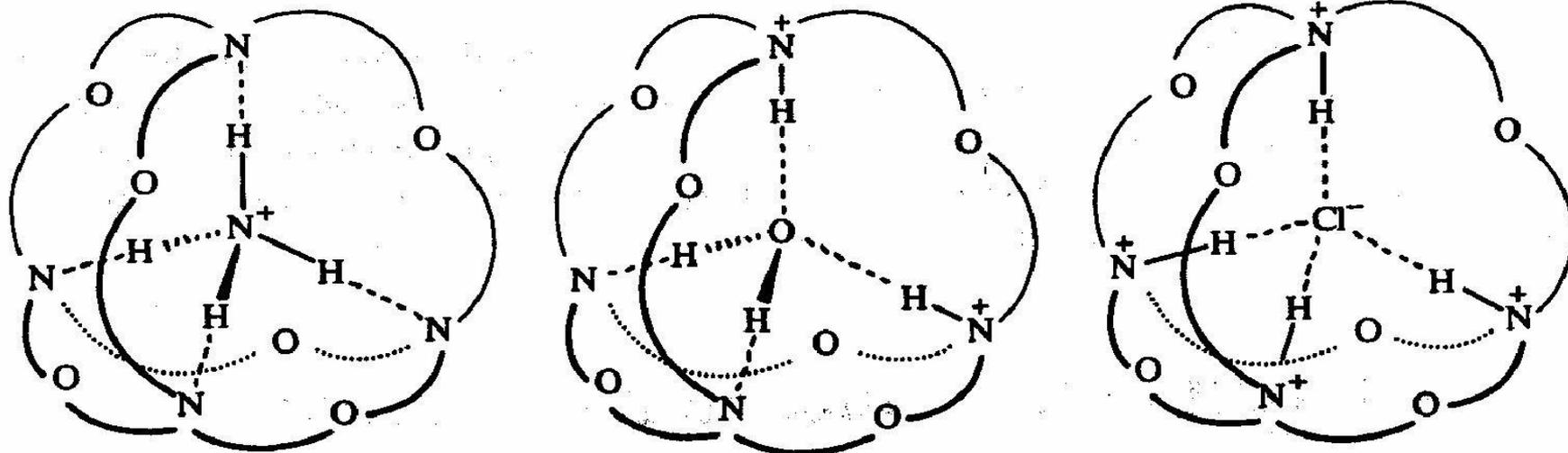
Высокая поляризуемость. За счет высокой поляризуемости анионов возникают значительные ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Будучи ненаправленными, они относятся ко всей площади поверхности контакта хозяина и аниона; таким образом, трехмерное капсулирование данного аниона должно усилить связывание всех анионов, соответствующих хозяину.

Сольватация. Анионы в основном имеют большие энергии сольватации, а поэтому влияние среды, в которой выполняют эксперименты по комплексообразованию анионов, на измеряемые константы связывания будет еще большим, чем при связывании катионов. Константы связывания для одновалентных неорганических анионов в воде имеют значения $10^2 - 10^3$. Это свидетельствует о прочном связывании, тогда как из-за отсутствия у анионов склонности к сольватации прочная связь гораздо легче образуется в неполярных растворителях, например в хлороформе. Полагают, что константы связывания анионов возрастают в следующем ряду растворителей: $H_2O < DMCO < CH_3CN < CHCl_3 < CCl_4$, хотя интересные компенсационные энтальпийно-энтропийные эффекты могут наблюдаться при комплексообразовании гостей всех видов.

Координационное число и геометрия связанного аниона — также потенциально важные параметры. При поисках комплементарного хозяина для катионов металлов надо учитывать, что связывание металлов гораздо сильнее в тех случаях, когда координационное число и геометрия металла соответствуют этим же параметрам лиганда (октаэдрическая, тетраэдрическая, плоскоквдратная и т.д.). Эта важная особенность не так существенна в случае катионов щелочных металлов, которые не имеют четких координационных предпочтений. В кристаллическом $NaCl$ хлорид-анион находится в регулярном шестикоординационном октаэдрическом окружении. Напротив, хлорид-анион, капсулированный катапинандами, можно считать двухкоординационным, поскольку он занят в образовании двух водородных связей $N-H \cdots Cl^-$.

Таким образом, хозяин должен быть достаточно большим, чтобы иметь возможность включать в полость анион, а также не должно существовать больших электростатических отталкиваний.

«футбольный мяч»:



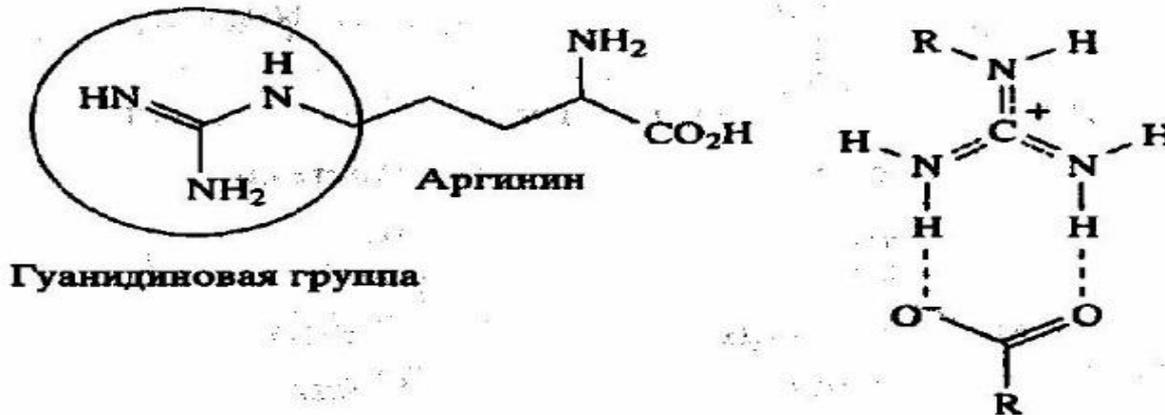
В отличие от катапинандов этот протонированный криптанд имеет крайне сильное сродство к хлорид-ионам ($\lg K > 4$, растворитель - метанол-вода), а его селективность к хлорид-иону в 50 раз выше, чем к бромид-иону.

Природные рецепторы анионов

Анионами являются 70 -75% ферментативных субстратов и кофакторов; очень часто это фосфатные остатки (как в АТФ и АДФ) или неорганические фосфаты. Такие анионы, как сульфаты и карбоксилаты, тоже характерны для биохимических систем. Хлорид-анион — главный внеклеточный анион; предполагают, что функционирование именно хлоридных транспортных каналов обуславливает циститный фиброз. Следует обратить внимание на способ, которым природа осуществляет комплексообразование и транспорт анионов. При биохимическом связывании анионов ферментные или белковые хозяева всегда являются частью функционирующей биологической системы (например, биокатализ и транспорт). При этом природные системы связывания анионов должны не только иметь большое сродство к аниону-мишени, но и малое сродство ко всем другим компонентам, присутствующим в клетке или во внеклеточной жидкости (**термодинамическая селективность**). Кроме того, они должны быстро и в нужный момент связывать и высвобождать свои субстраты (**кинетическая селективность**) В результате белки, связывающие анионы, не стремятся к образованию жестко предорганизованных макроциклических или макробициклических систем, а формируют гораздо более гибкие, нитевидные, образования, способные в результате взаимодействий принимать анионсвязывающие конформации. Большое число взаимодействий белок — анион (стабилизирующий энтальпийный фактор) компенсирует недостаточную предорганизацию.

В работе Ф. Куиоко (F. Quioco) из Университета в Райсе (Техас, США) проведены кристаллографические исследования двух бактериальных периплазматических анионтранспортных белков, названных фосфатсвязывающими (**PBP**) и сульфатсвязывающими (**SBP**) белками (Quioco, 1990). Их функция состоит в устойчивом связывании аниона сразу после того, как он в результате пассивной диффузии пересечет мембрану клетки. Структуры этих двух белков очень близки. В каждом случае анионы связываются внутри щели глубиной $\sim 8 \text{ \AA}$, образующейся при пересечении двух глобулярных областей белка. Основная разница между двумя структурами, приводящая к практически полной селективности по отношению к соответствующим субстратам (фактор селективности составляет $\sim 10^4$), заключается в оптимальной организации остатков, участвующих в образовании водородных связей у связывающего центра белка. В случае PBP белок реагирует на то, что как HPO_4^{2-} , так и H_2PO_4^- могут служить и донорами, и акцепторами при образовании водородной связи. Сульфат-анион в структуре SBP удерживается семью водородными связями от NH- групп каркаса белка, OH-групп серина и NH-групп триптофана; они являются донорами водородной связи.

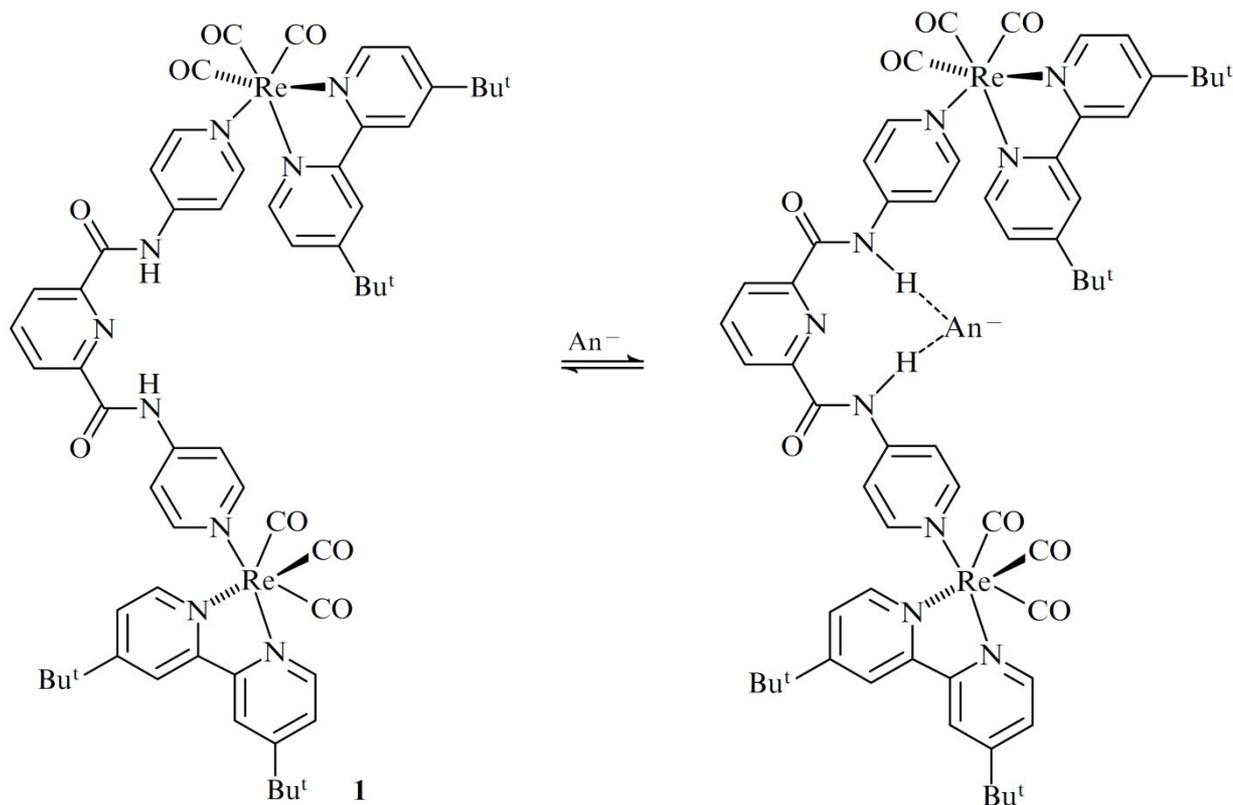
Аргинин как центр связывания анионов. Аргининовый остаток, содержащий гуанидиновую группу, особенно важен среди белков и ферментов, связывающих анионы. Гуанидиний, протонированная форма гуанидина, является прекрасным центром связывания анионов, поскольку он остается протонированным в очень широком диапазоне pH (pKa 13.5 для исходного CN₃H₆) и может участвовать в создании двух водородных связей с карбоксилатами, фосфатами, сульфатами и др.:



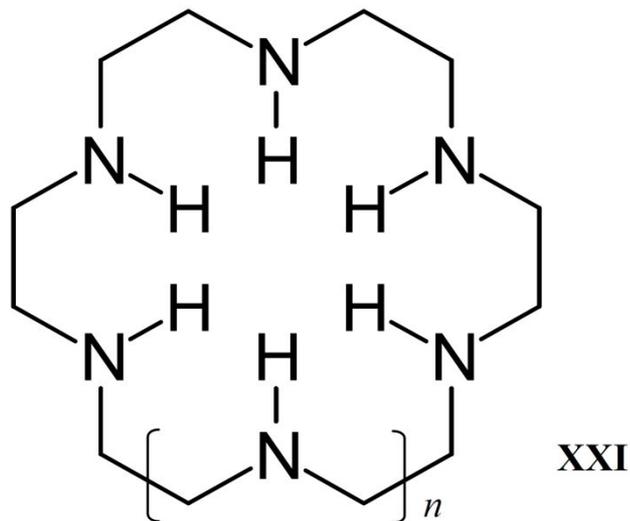
Важные аргининсодержащие биологические системы включают супероксиддисмутазу (Cu-Zn-фермент, катализирующий превращение супероксида O₂⁻ в пероксид водорода и молекулярный кислород) и цитратсинтазу. **Карбоксипептидаза А** (CPA) — еще один фермент, использующий аргининовый остаток для связывания анионного субстрата. Роль этого цинксодержащего фермента состоит в гидролитическом расщеплении концевой пептидной или эфирной связи на карбоксилатном конце полипептидных или эфирных субстратов, имеющих боковые р-ароматические цепи на последнем остатке

Примеры анионных рецепторов

Одним из примеров анионных рецепторов является ренийвый комплекс пиридилсодержащего лиганда **1** с амидными NH-группами.⁵⁶ Это соединение характеризуется высоким сродством к галогенид-анионам: константы связывания[†] с ионами F⁻, Cl⁻, Br⁻ и I⁻ равны $3.82 \cdot 10^5$, $4 \cdot 10^4$, $4 \cdot 10^4$ и $1.49 \cdot 10^5$ соответственно.

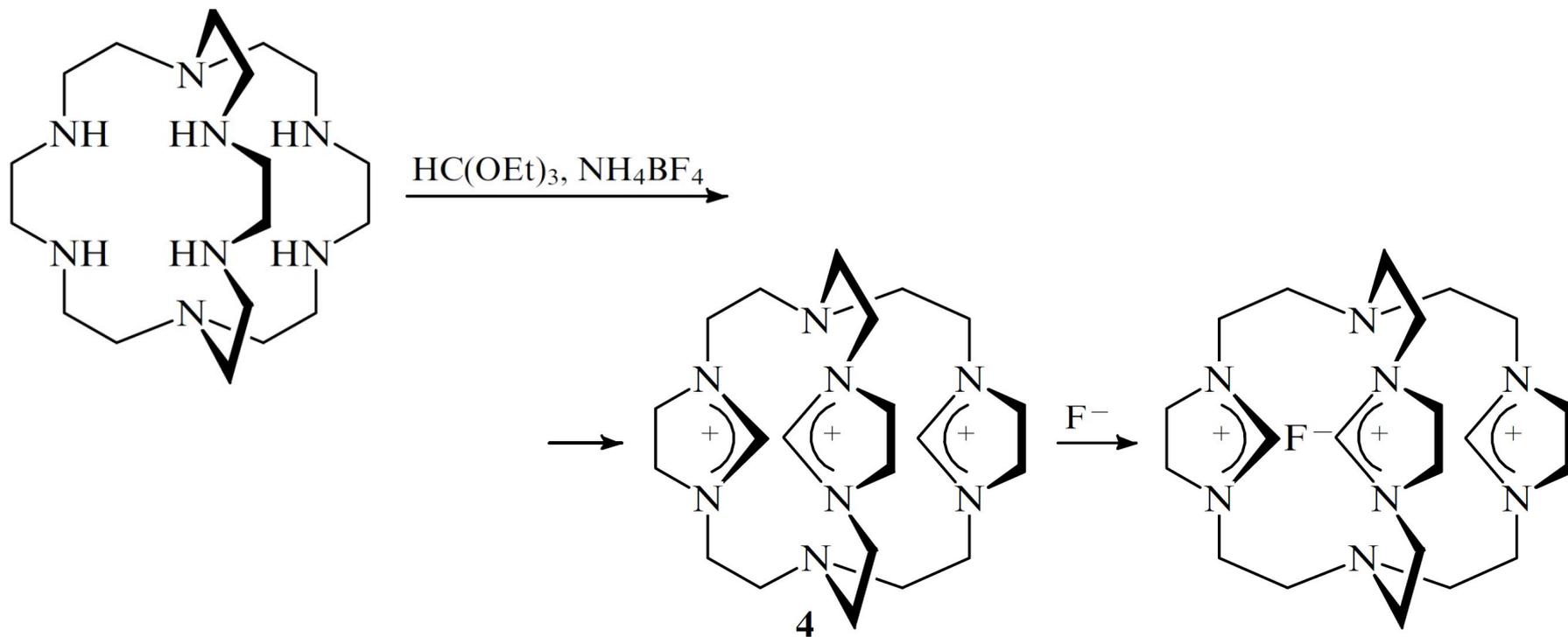


Простые по структуре двумерные хозяева (циклические полиэтиленимины), содержат несколько протонируемых центров и способны образовывать комплексы («суперкомплексы») представленной структуры с различными анионами, включая анионы больших размеров.

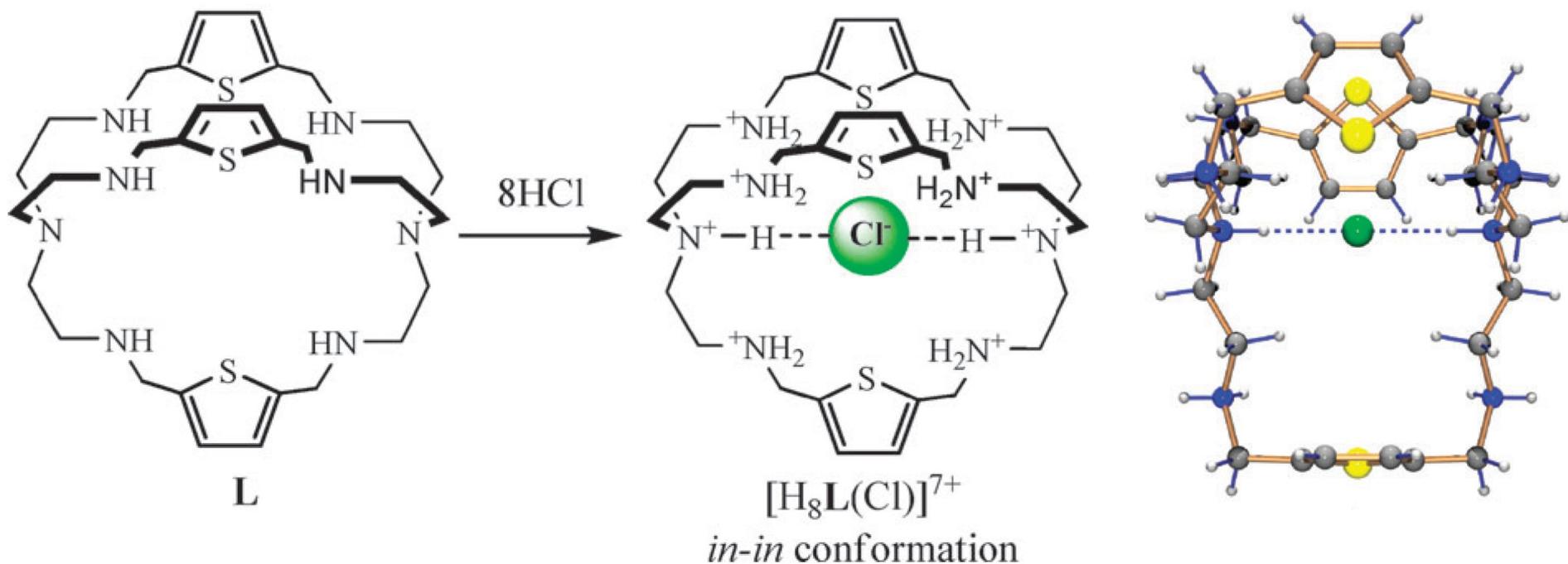


Соединение **XXI** (при $n=1$ – [18]ан-N₆) образует кристаллы **XXI-4H⁺·2Cl⁻·2NO₃⁻**, в которых нитрат-ион взаимодействуют с хозяином не прямо, а через включенные молекулы воды, а в кристалле **XXI-6H⁺·2Cl⁻·4NO₃⁻**, имеются прямые связи между этими центрами и нитрат-ионами, но каждый нитрат ион приходится только одна такая связь. Макроциклы с большими n образуют комплексы с такими ионами, как [PdCl₄]²⁻, [Fe(CN)₆]⁴⁻, причем константы зависят от степени протонирования макроцикла

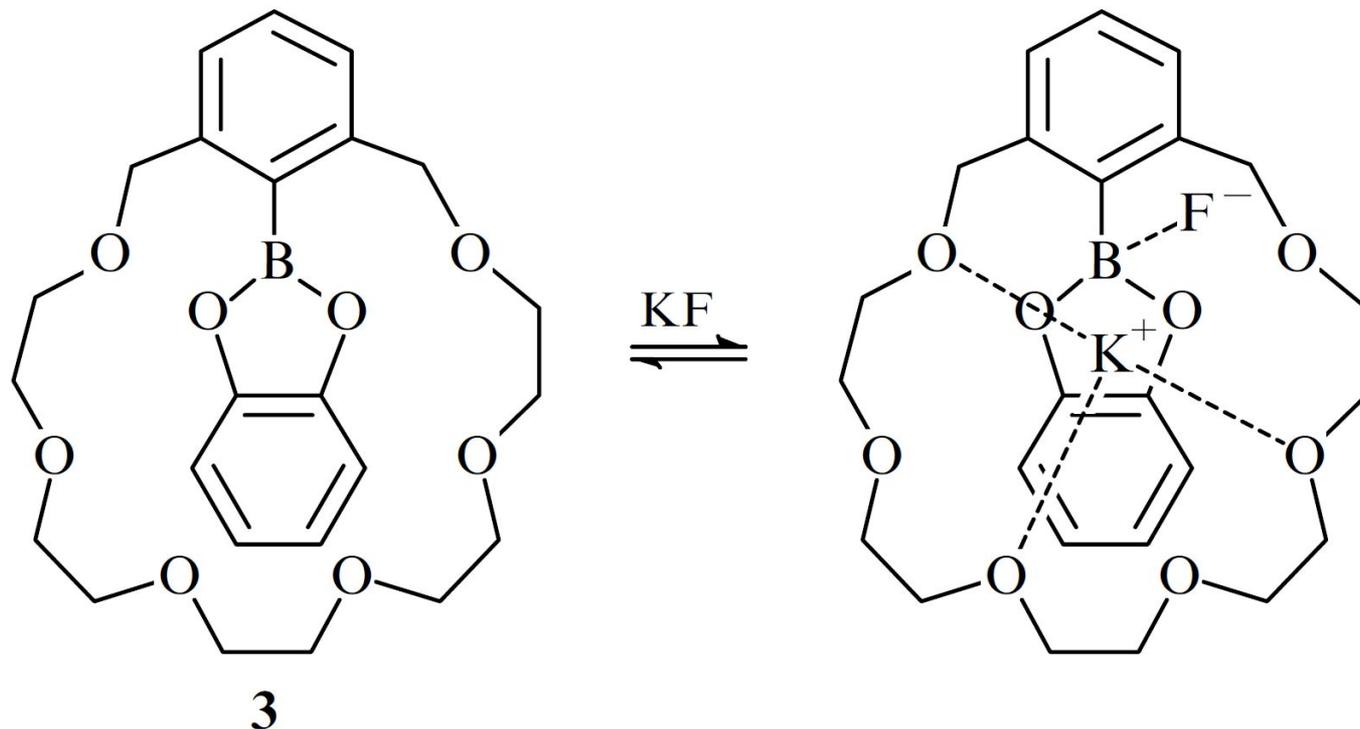
Рецептор **4** на основе трикатиона имидазолидиния проявляет уникальное сродство и высокую селективность при связывании фторид-аниона ($K = 10^{13}$).⁶⁰ Небольшие размеры полости этой молекулы приводят к тому, что внутрь нее может входить только анион с малым ионным радиусом (1.33 Å).



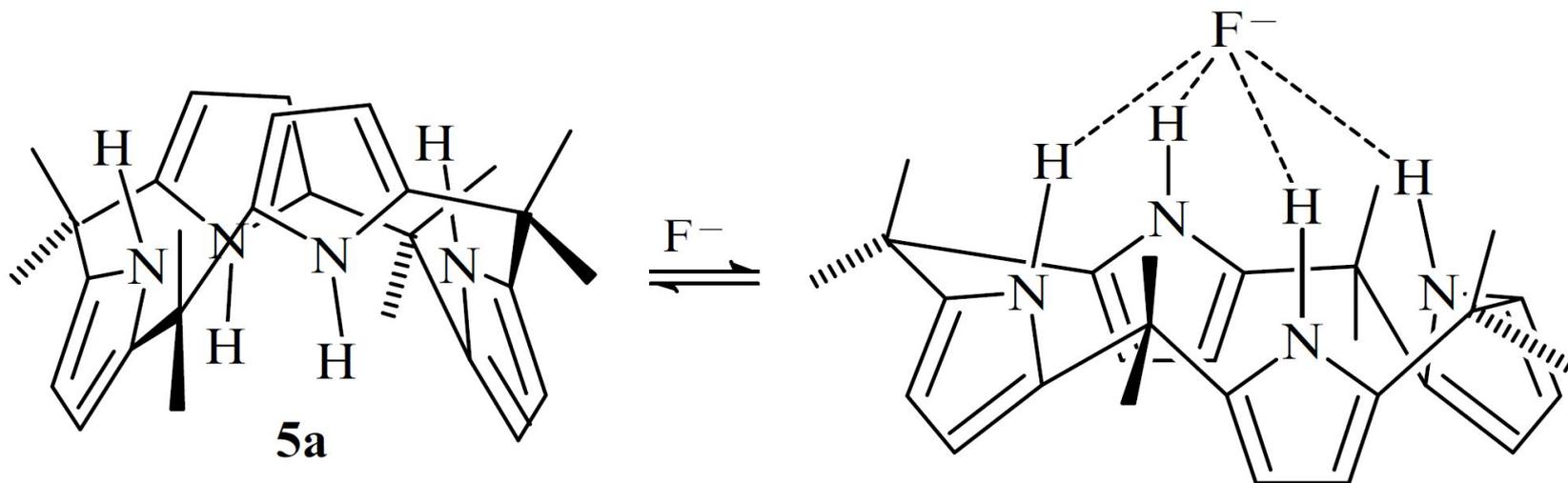
An encapsulated chloride in a thiophene-based cryptand is bridged by two *in-in* protons of tertiary amines with an $\text{N} \cdots \text{Cl}^-$ distance of $3.048(3) \text{ \AA}$, similar to that observed in Park and Simmons' *katapinand* chloride complex.



При взаимодействии KF с производным бора **3** происходит самопроизвольная координация катиона калия атомами кислорода краун-эфирного кольца и связывание фторид-аниона атомом бора.⁵⁸ Следует отметить, что данное соединение не может служить дитопным рецептором⁵⁹ для KCl и KBr, поскольку в этих случаях связывает только катион калия.

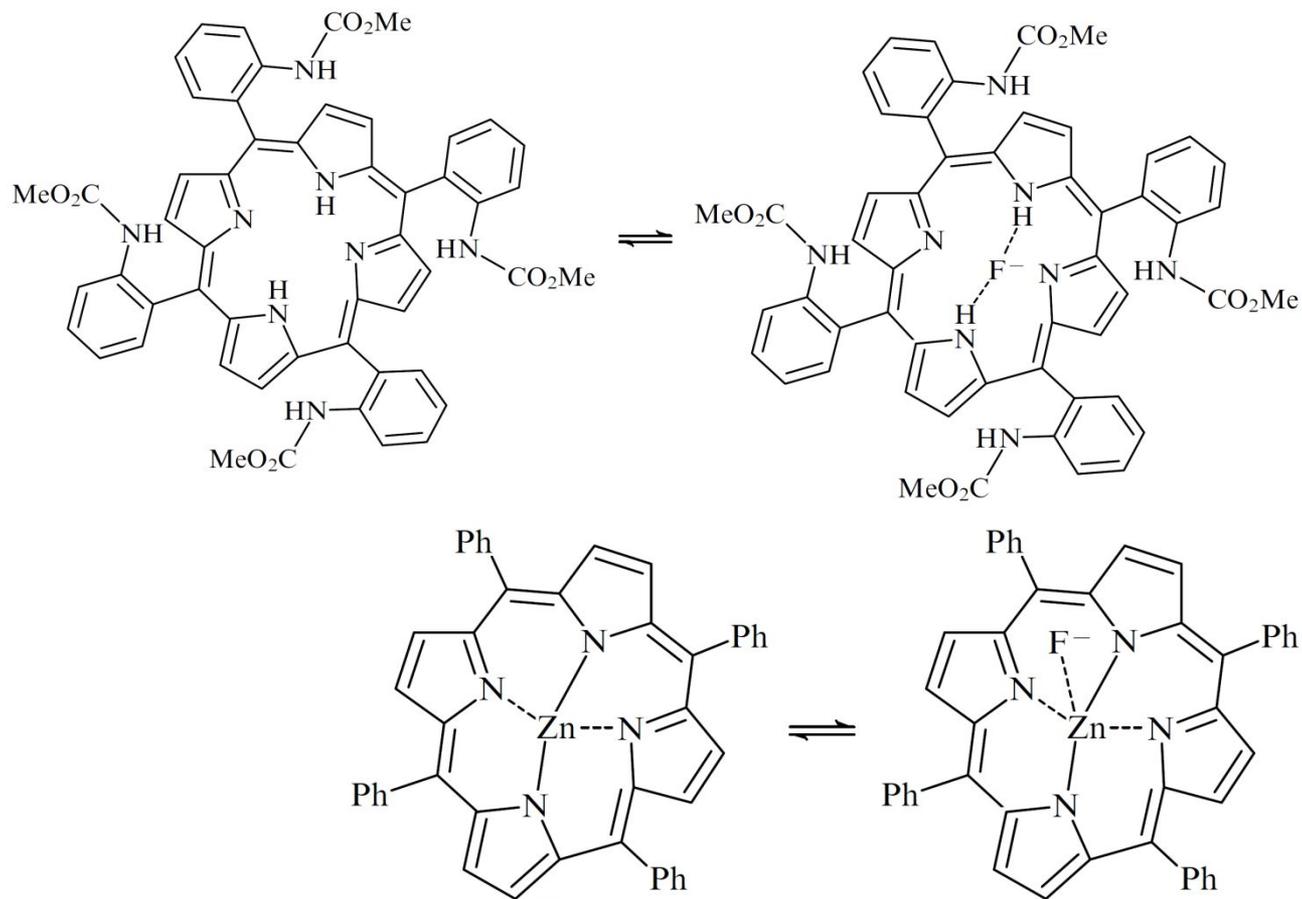


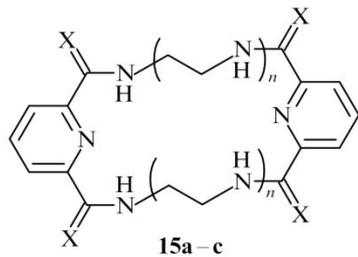
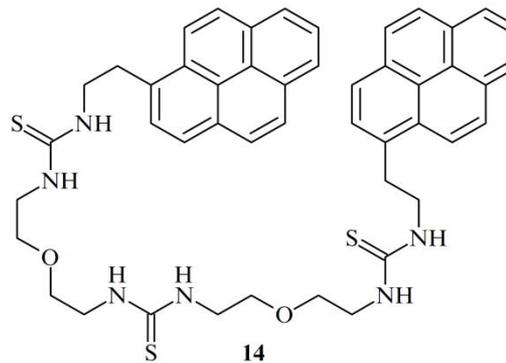
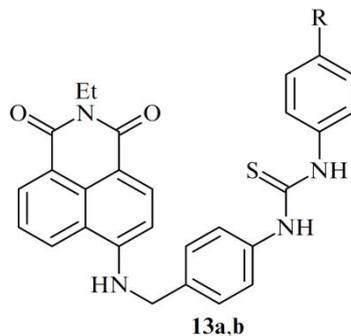
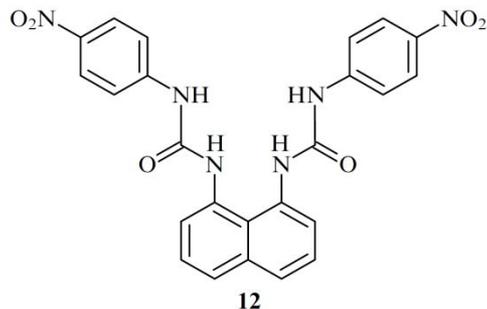
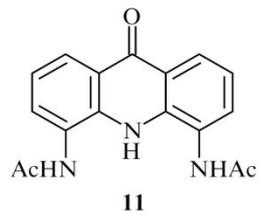
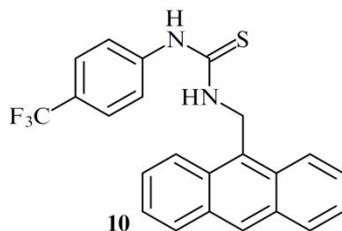
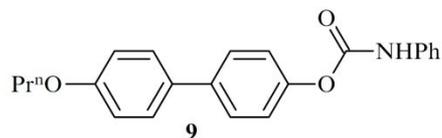
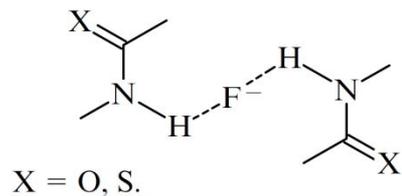
Каликс[4]пирролы — представители другой группы лигандов, способных взаимодействовать с анионом F^- (см.⁴⁸). Показано,^{61, 62} что такое связывание сопровождается образованием сильной водородной связи $NH \cdots F^-$ и изменением пространственной геометрии молекулы каликспиррола **5a** — конформация *1,3-альтернат* превращается в конформацию *конус*.



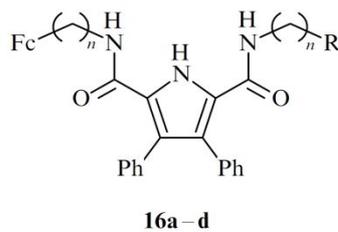
Высокая константа связывания рецептора **5a** с фторид-анионом (10^5) по сравнению с аналогичным параметром для других галогенидов ($10 - 10^2$) позволяет считать это соединение селективным рецептором на анион F^- . Однако при увеличении числа пиррольных колец и, следовательно, размеров молекулярной полости каликспиррольного макроцикла комплексообразующая способность рецептора по отношению к галогенид-ионам усиливается в ряду $F^- \ll Cl^- < Br^- < I^-$ (см.¹).

Найдено, что для связывания фторид-аниона могут быть использованы порфирины и металлопорфирины, причем механизм их взаимодействия зависит от природы и строения порфириновой системы.⁶⁵ Так, порфирин **6** координирует F^- посредством образования водородных связей ($K = 2.6 \cdot 10^4 - 2.5 \cdot 10^5$), в то время как в случае комплекса **7** фторид-анион взаимодействует с катионом цинка по донорно-акцепторному механизму ($K = 7.7 \cdot 10^2$).⁶⁶

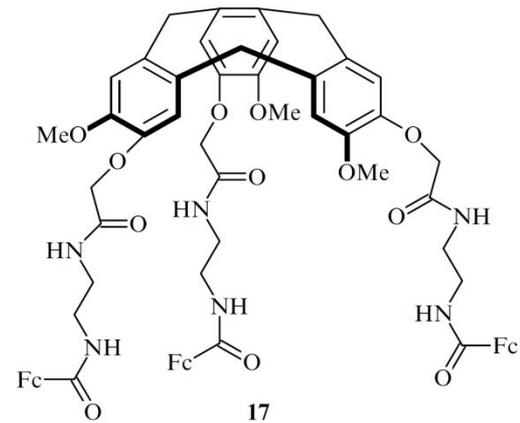




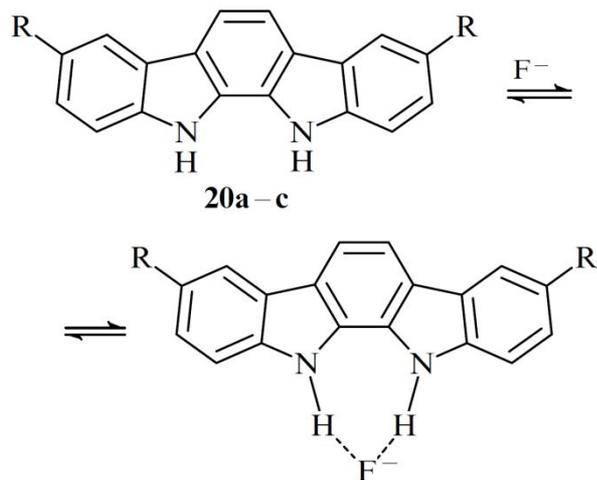
$n = 1$: X = S (a), O (b); $n = 3$, X = O (c).



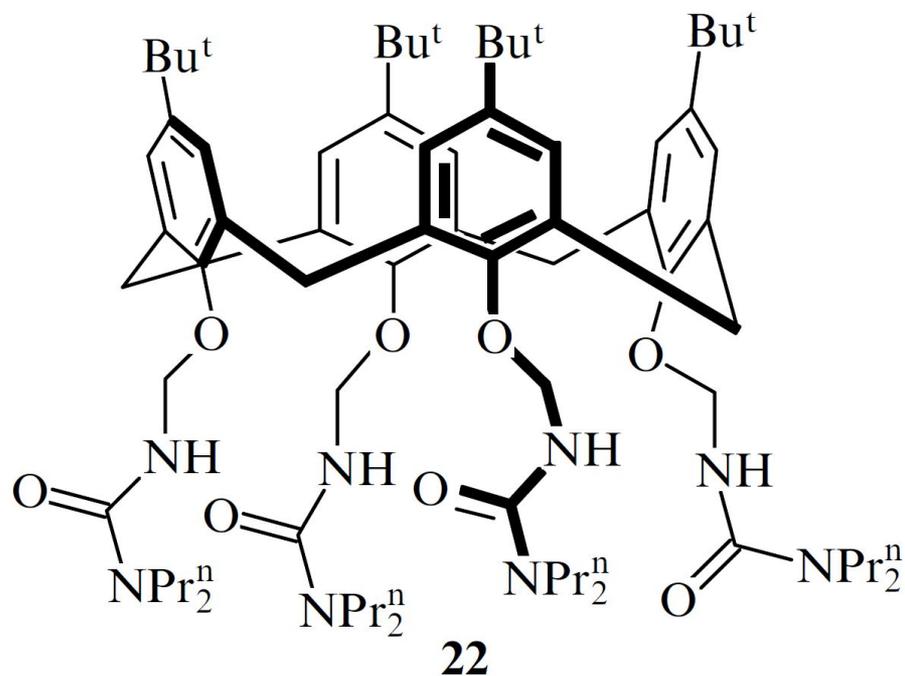
$n = 0$: R = Fc (a), Ph (b);
 $n = 1$: R = Fc (c), Ph (d);
 Fc — ферроценил.



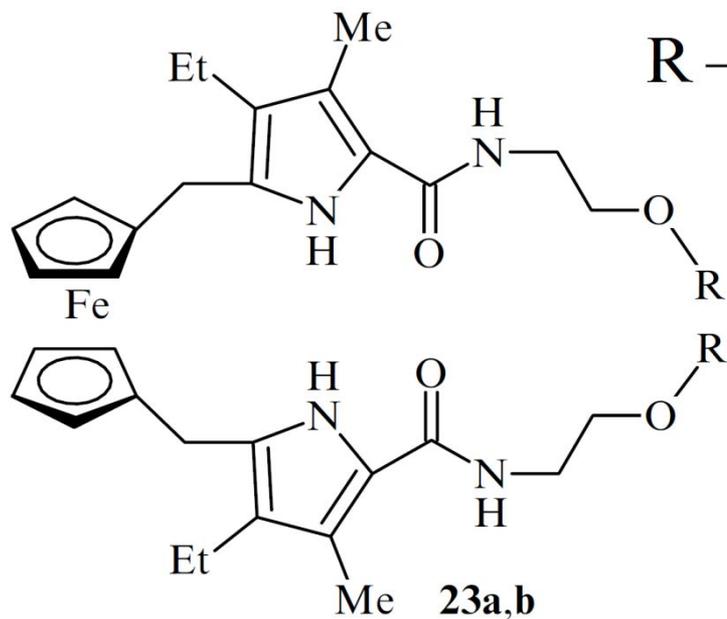
Соединение	<i>K</i>
9	9582
10	$2.5 \cdot 10^3$
11	—
12	—
13a	$6 \cdot 10^3$
13b	$2.5 \cdot 10^4$
14	5111
15a	10^4
15b	$8 \cdot 10^2$
15c	10^3
16a-d	$2.0 \cdot 10^1 - 2.3 \cdot 10^2$
17	10^2



В основе направленного дизайна рецепторов других галогенид-ионов лежат следующие требования: размер молекулярной полости лиганда должен быть сопоставим с радиусом аниона, в молекуле должны присутствовать группировки, способные к образованию сильных водородных связей. Небольшое различие ионных радиусов (0.181 и 0.196 нм для анионов Cl^- и Br^- соответственно), а также величин свободной энергии делает задачу селективного распознавания хлорид- и бромид-анионов трудноразрешимой.⁸² Так, константы ассоциации этих анионов с рецептором **22** — величины одного порядка (230 и 221 для анионов Cl^- и Br^- соответственно).



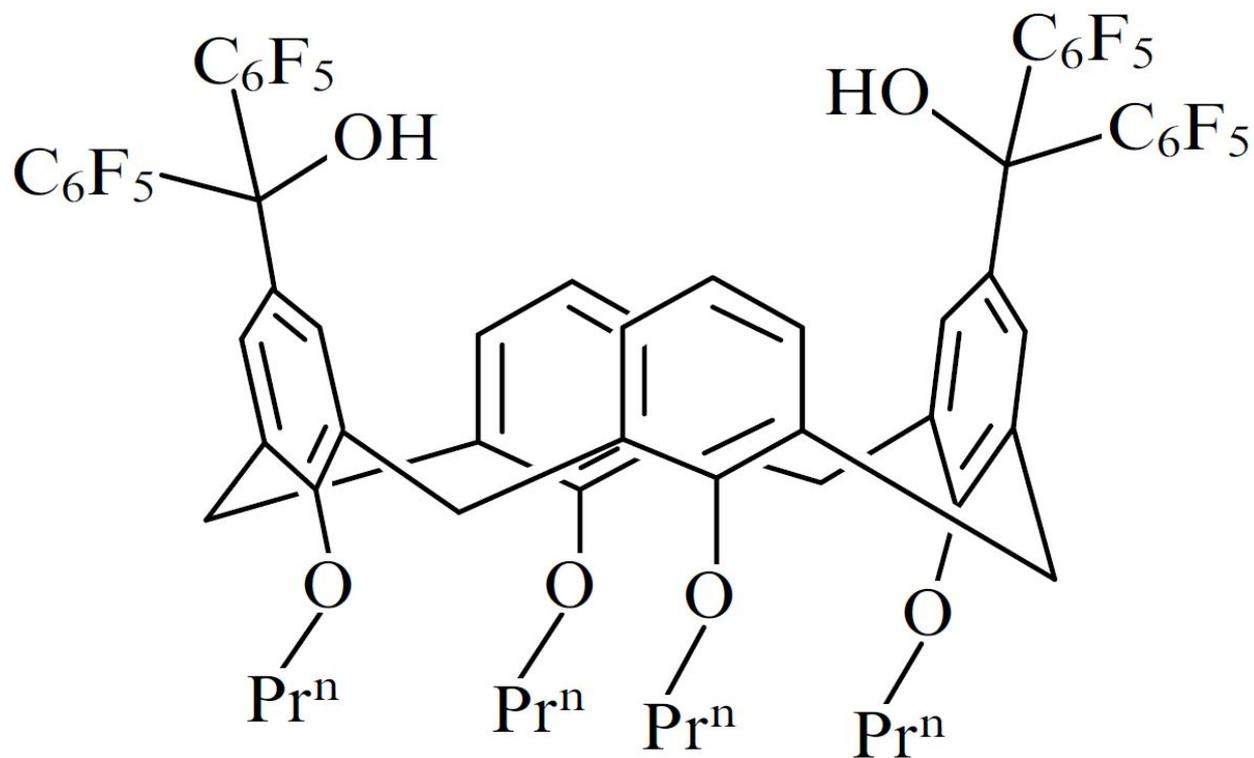
В литературе описан⁸³ пример связывания карбоксамид-замещенными ферроценами **23a,b** хлорид-аниона в присутствии бромидов.



$R - R = (CH_2)_2$ (**a**), $R = Me$ (**b**).

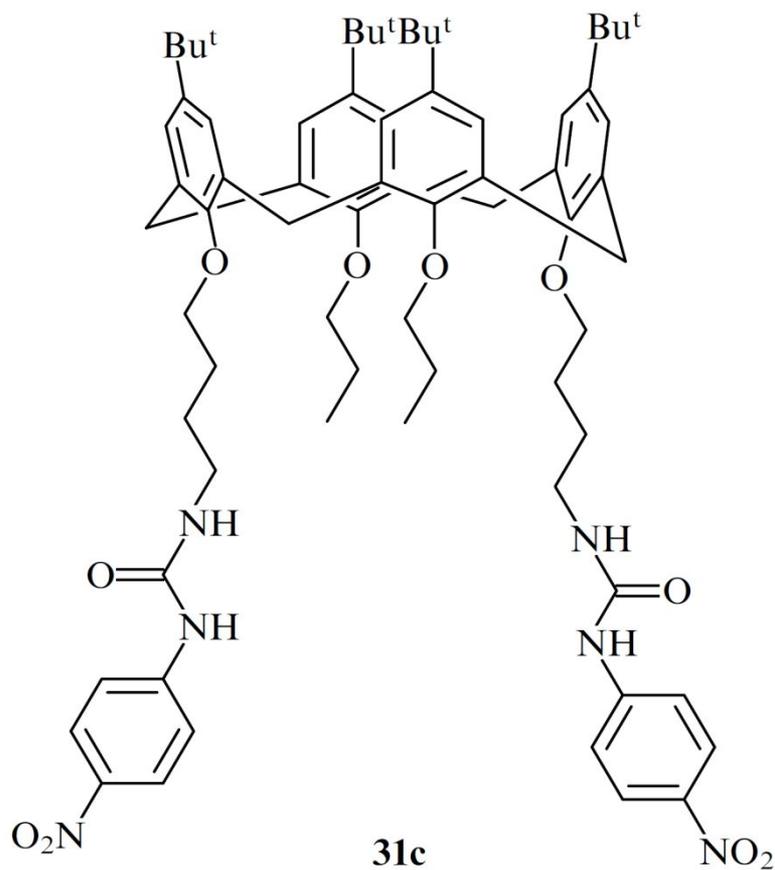
Соединение	K_{ass}	
	Cl^-	Br^-
23a	9031	857
23b	1260	66

Селективный рецептор бромид-аниона был получен при модифицировании верхнего обода каликсареновой матрицы перфторарильными заместителями.⁹² Константа ассоциации рецептором **29** аниона Br^- составляет 480, в то время как ацетат-аниона — всего 90.



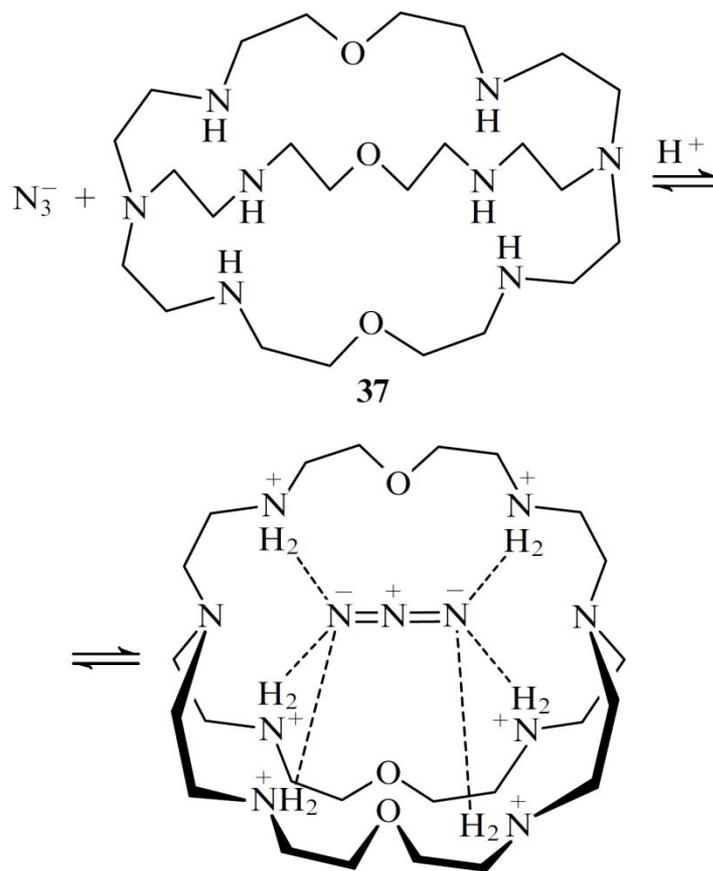
29

Из-за большого ионного радиуса (0.220 нм) и низкой электроотрицательности атома иода для аниона I^- известно небольшое число рецепторов. Одним из немногих лигандов, проявляющих селективную связывающую способность по отношению к иодид-аниону ($K = 2.5 \cdot 10^4$), является каликс[6]фирин.¹⁰⁰ Каликс[4]арен **31c**, содержащий в нижнем ободе уреидные фрагменты, легко образует водородные связи с иодид-анионом и может быть успешно использован в качестве дитопного рецептора для одновременного распознавания ионов Li^+ и I^- (см.¹⁰¹).

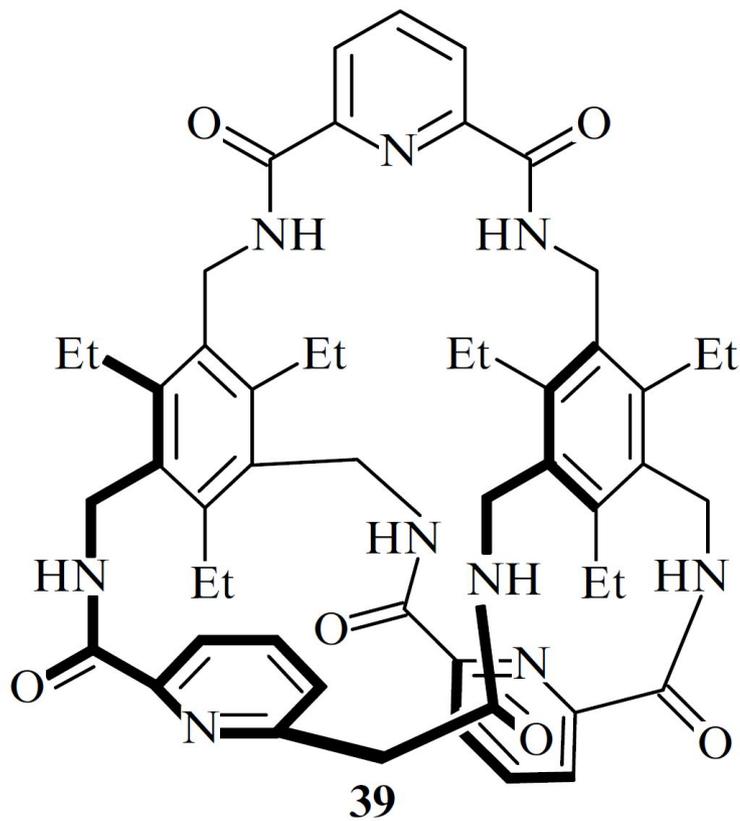
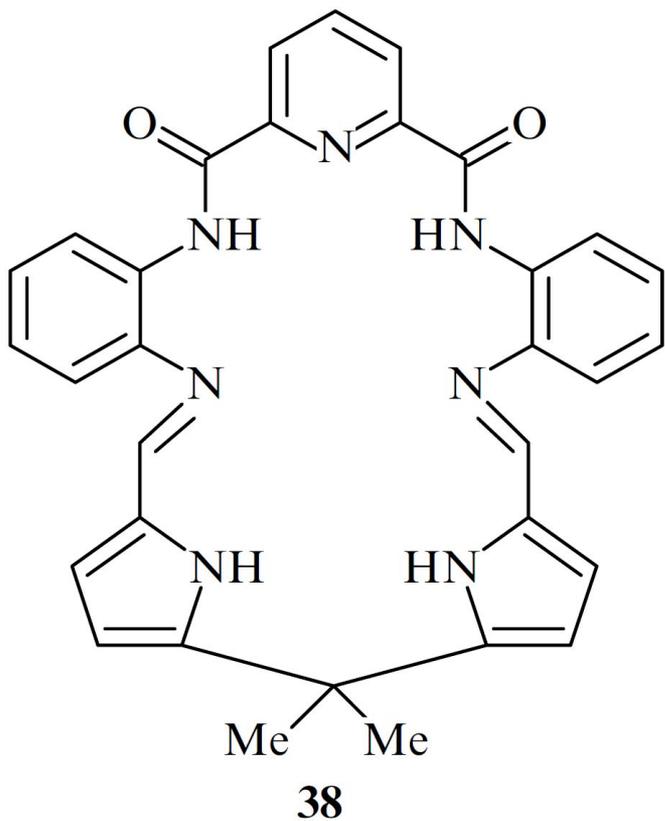


Связывание линейных анионов

Комплементарность линейных анионов (например, CN^- , N_3^-) и энергии их связывания зависят от свойств анионов и расположения связывающих сайтов в молекуле «хозяина». Например, криптанд **37** не является предорганизованным лигандом, однако он подвергается конформационным превращениям при связывании азид-аниона.¹⁰³

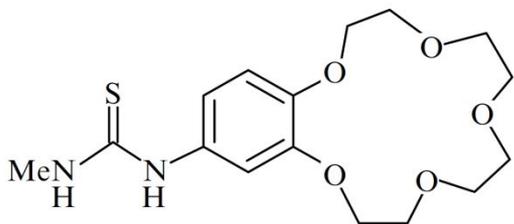


Описано несколько примеров образования комплексов с цианид-анионом как открытоцепными,⁵⁶ так и циклическими лигандами **38**,¹⁰⁴ **39**,¹⁰⁵ содержащими 2,6-пиридилдикарбоксамидный фрагмент. Например, константа связывания иона CN^- комплексом **1** равна $8.8 \cdot 10^5$ (см.⁵⁶), а соединениями **38** и **39** — $1.2 \cdot 10^4$ и $1.15 \cdot 10^2$ соответственно.

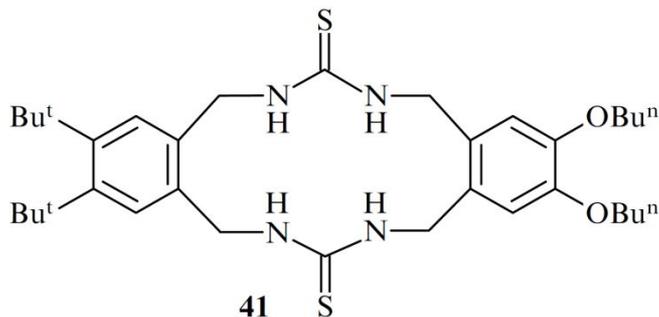


Распознавание плоских анионов

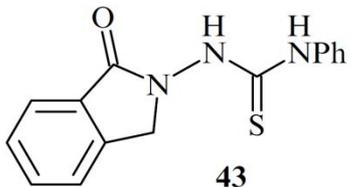
В биологических процессах значительную роль играют плоские анионы — карбоксилаты и нитраты, — поэтому дизайн рецепторов для таких анионов представляется очень важным. Ацетаты могут быть связаны открытоцепными и циклическими соединениями, содержащими одну или несколько (тио)амидных группы и фрагментов (тио)мочевины (например, соединения **40–44**), в том числе в сочетании с азотистыми гетероциклами (пирролами и пиридинами) (**1**, **13a,b**, **15a,b**, **38**, **39**, **45–47**).



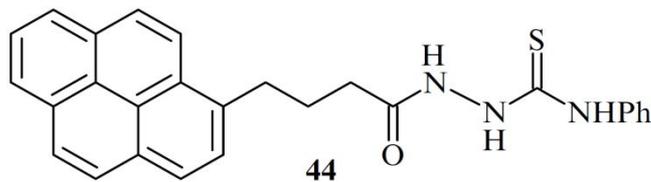
40



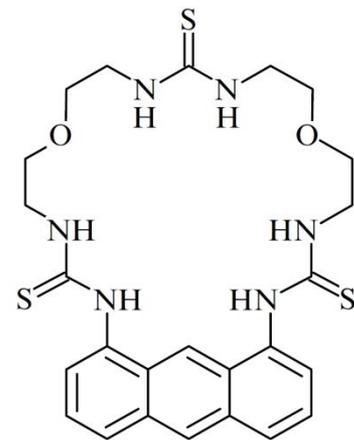
41



43

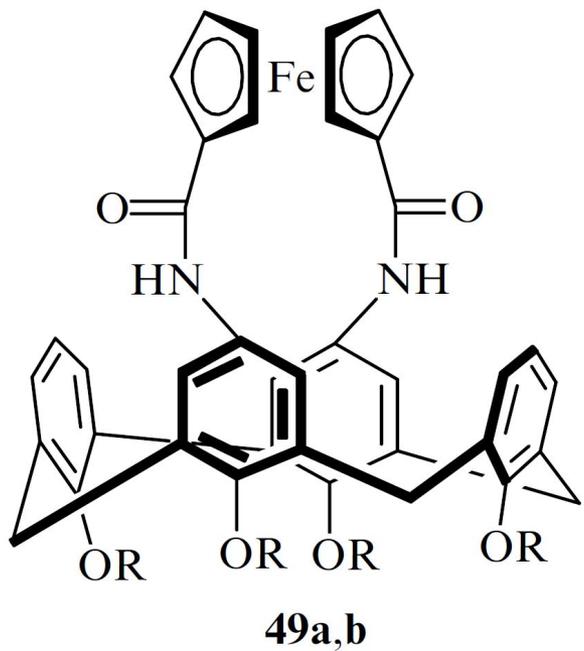
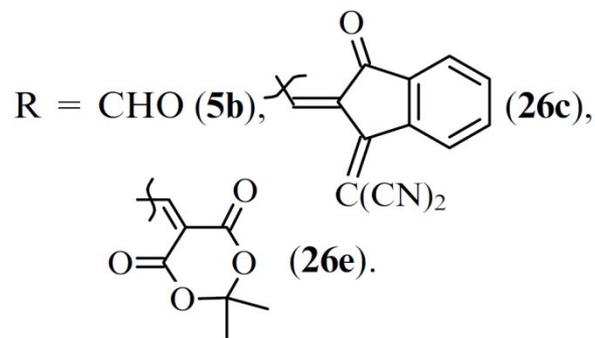
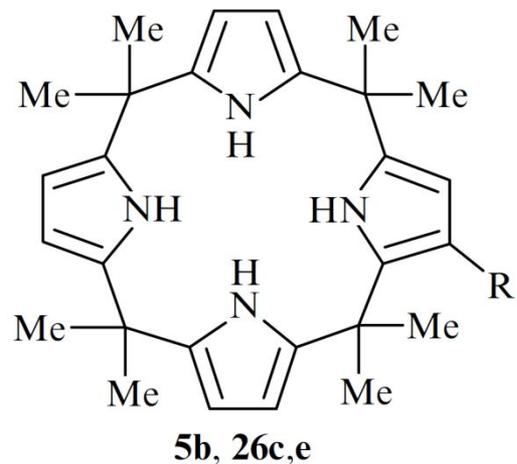


44



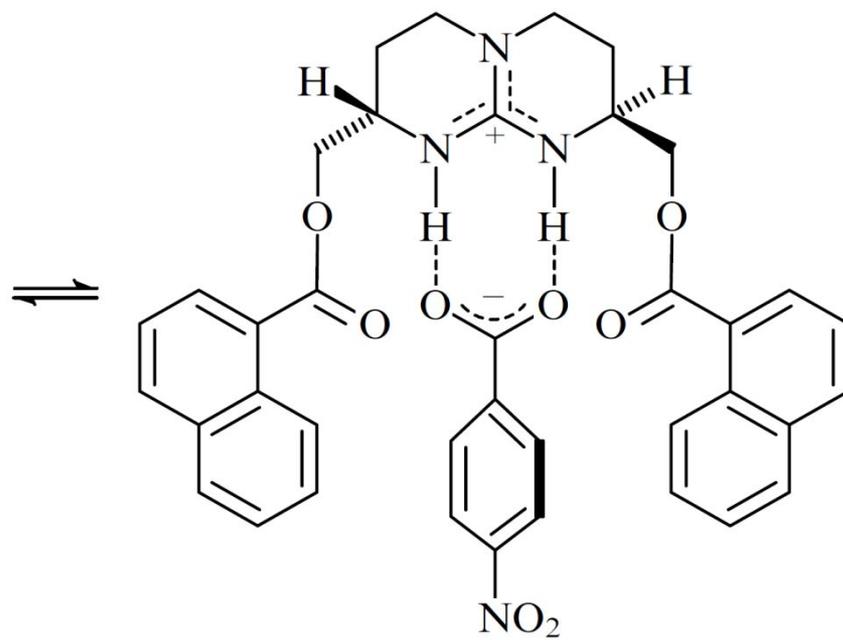
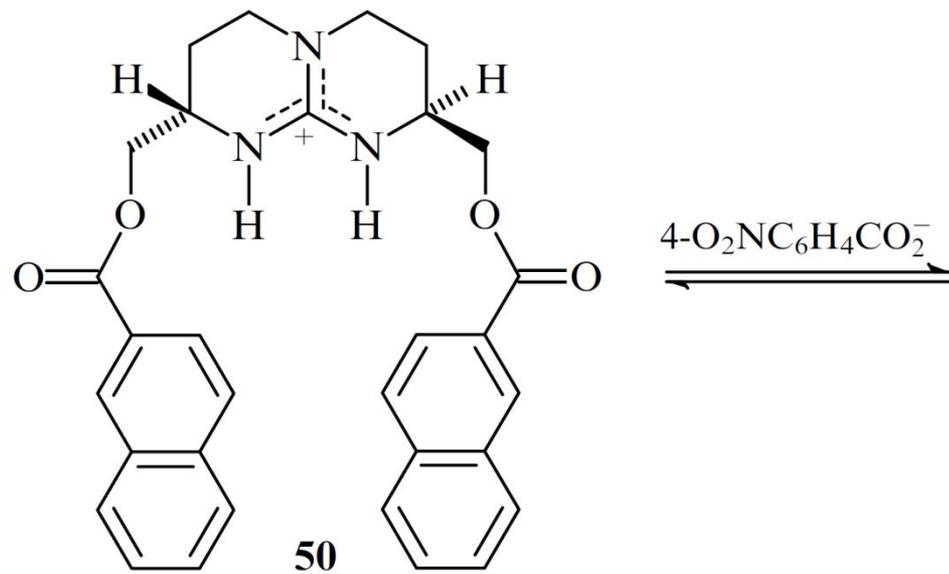
42

рецепторы для ацетат
ионов

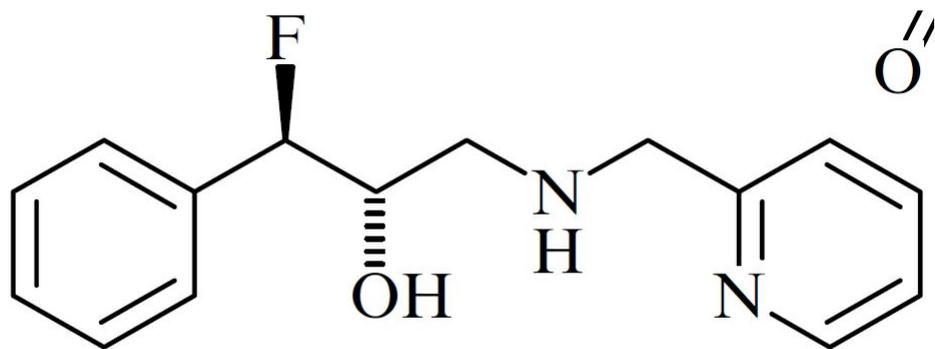


R = Me (a), CH₂COEt (b).

Соединение	R	
	PhCO ₂ ⁻	AcO ⁻
49a	5.4 · 10 ²	8.26 · 10 ²
49b	10 ³	1.2 · 10 ³



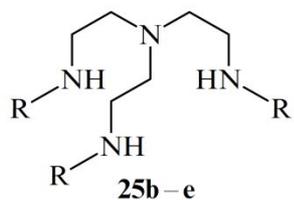
Лиганд **53**, несмотря на относительно простое строение, проявляет высокую рецепторную способность к энантиомерам миндальной кислоты (для *S*-энантиомера $K = 7100$, для *R*-формы — 12 700).¹²⁴



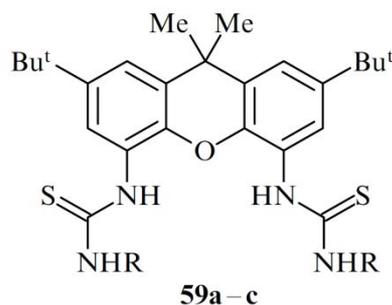
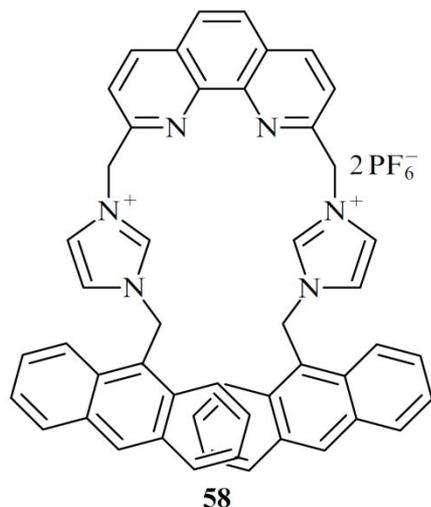
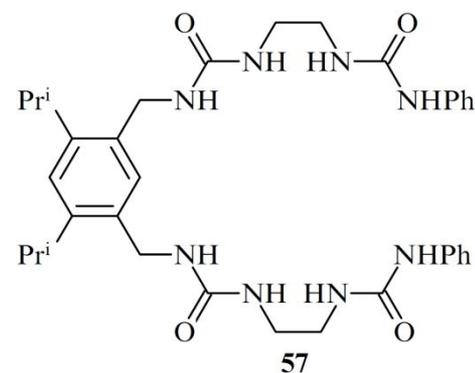
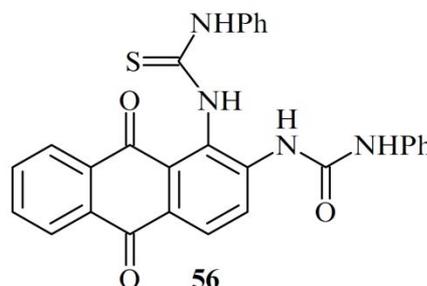
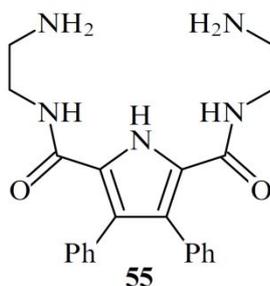
53

Рецепторы для тетраэдрических анионов

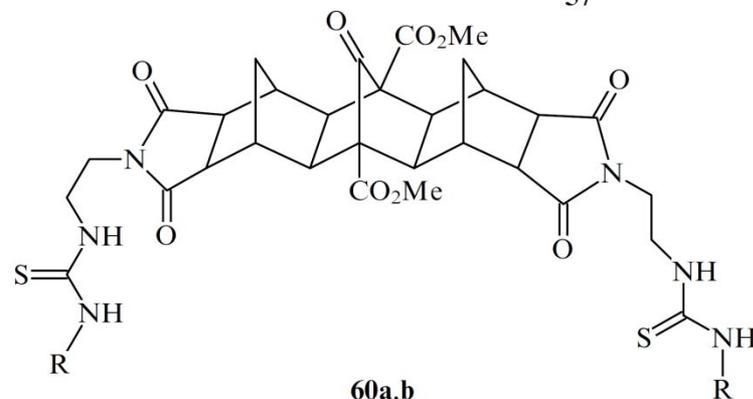
Фосфаты и дигидрофосфаты, как и карбоксилаты, координируются полифункциональными лигандами с подходящей по размеру молекулярной полостью, содержащими амидные группы либо фрагменты (тио)мочевины и др., которые способны к образованию сильной водородной связи.¹⁰³



R = C(O)CH₂Cl (**b**), C(O)C₇H_{15-n} (**c**),
C(O)C₆H₄NO₂₋₃ (**d**), SO₂C₄F_{9-n} (**e**).

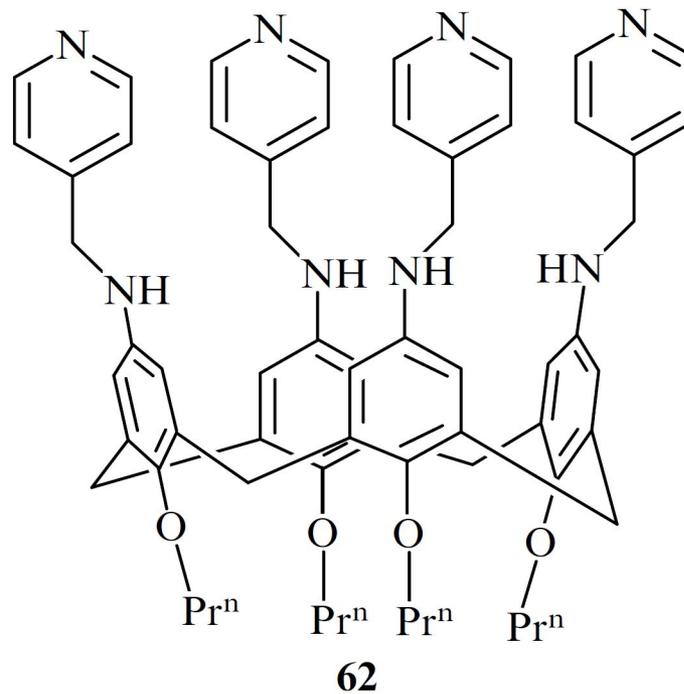
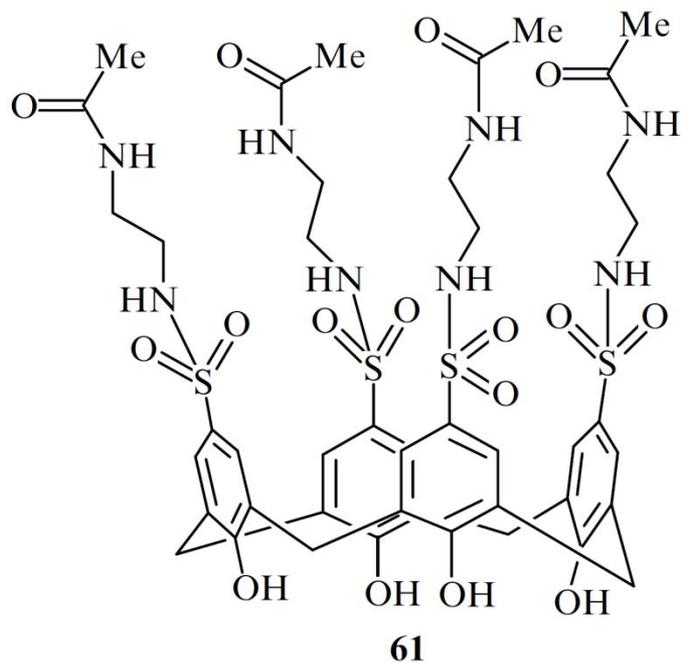


R = Prⁿ (**a**), Buⁿ (**b**), Ph (**c**).

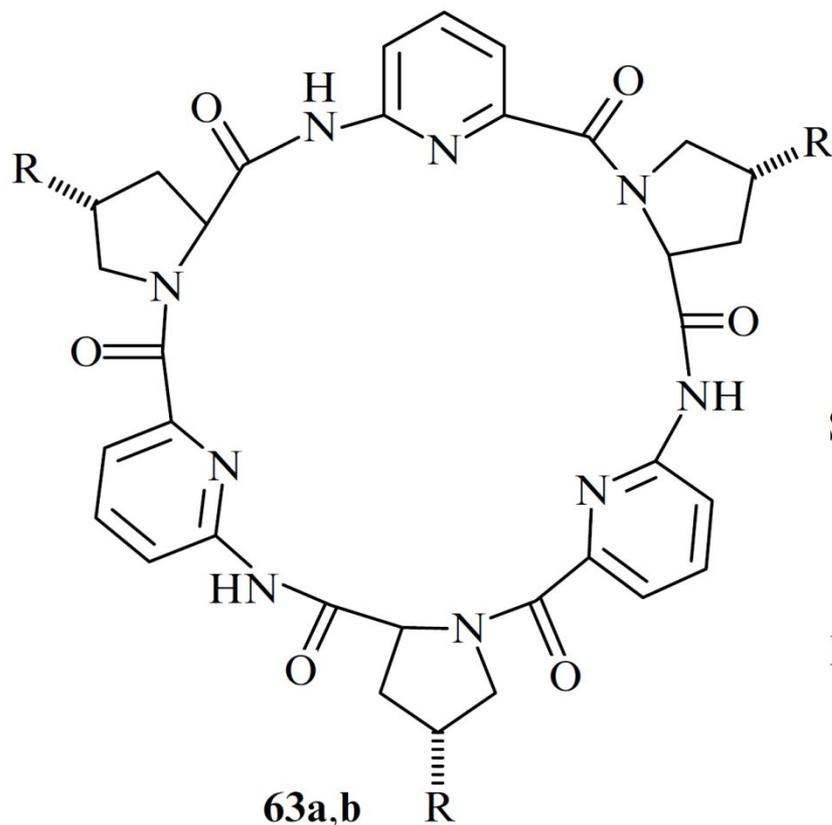


R = 4-F₃CC₆H₄ (**a**), 4-O₂NC₆H₄ (**b**).

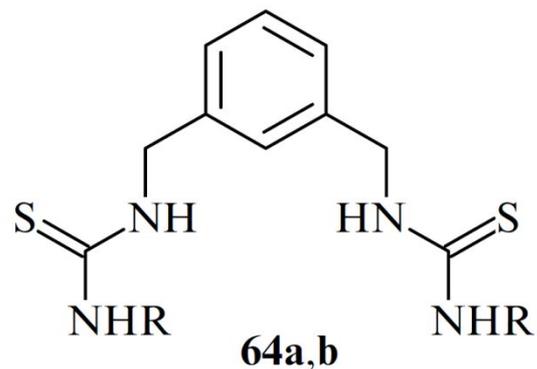
В последнее время увеличилось число известных высоко-селективных рецепторов дигидрофосфат-аниона. Например, сульфонамоилкаликс[4]арен **61** проявляет в 100 раз большую связывающую способность по отношению к аниону H_2PO_4^- по сравнению с ионами Cl^- и NO_3^- (см.⁸⁸). Для этой же цели может быть использован и каликсарен **62**, содержащий в верхнем ободке пиридилметиламинные фрагменты. Методом УФ-спектроскопии установлено,¹³⁸ что это соединение образует устойчивый комплекс с дигидрофосфат-анионом состава 1 : 1 ($K = 1770 \text{ M}$).



Число примеров связывания иона SO_4^{2-} весьма ограничено. Наиболее подходящими рецепторами для этого аниона являются циклопептиды **63a,b** и их димеры, имеющие $K > 10^5$ (см.^{139,140}). Однако соединения с более простой структурой, модифицированные тиоуреидными фрагментами (например, производные **64a,b**) также могут быть использованы в качестве эффективных лигандов для связывания аниона SO_4^{2-} ($K = 10^5 - 10^6$).¹⁴¹

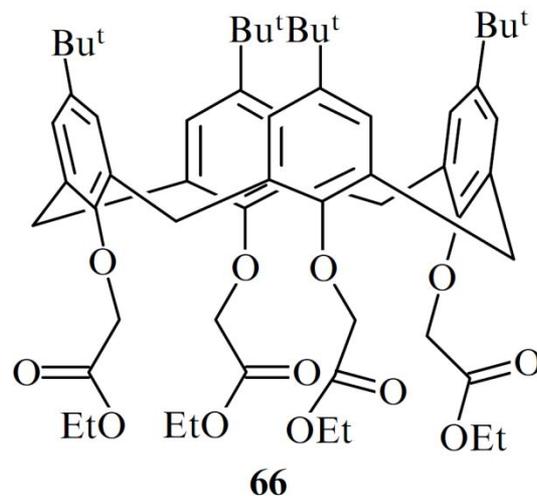
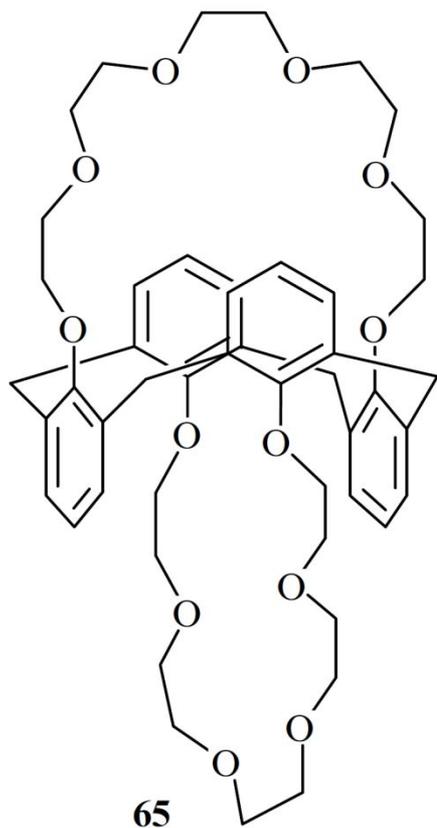


R = H (a), OH (b).

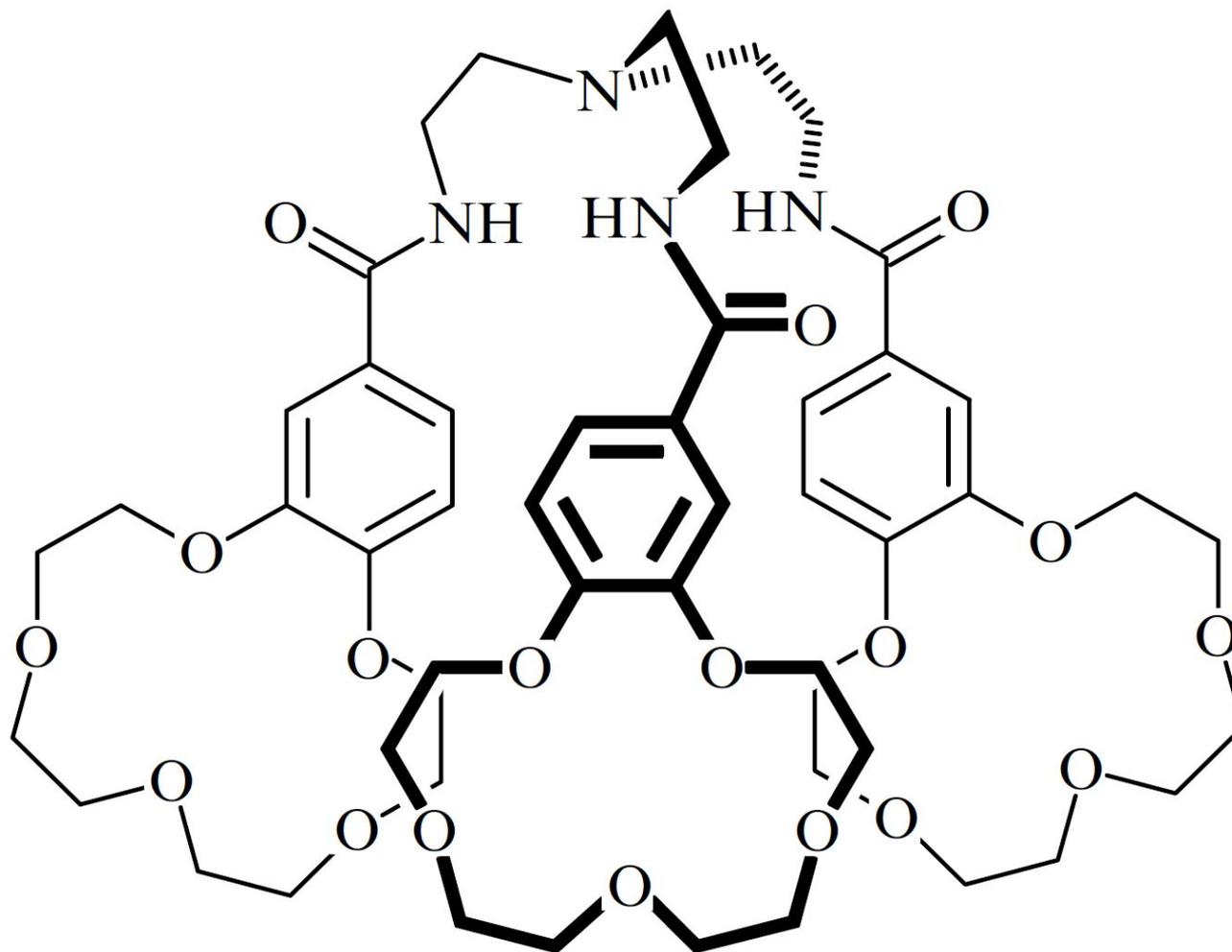


R = Buⁿ (a), Ph (b).

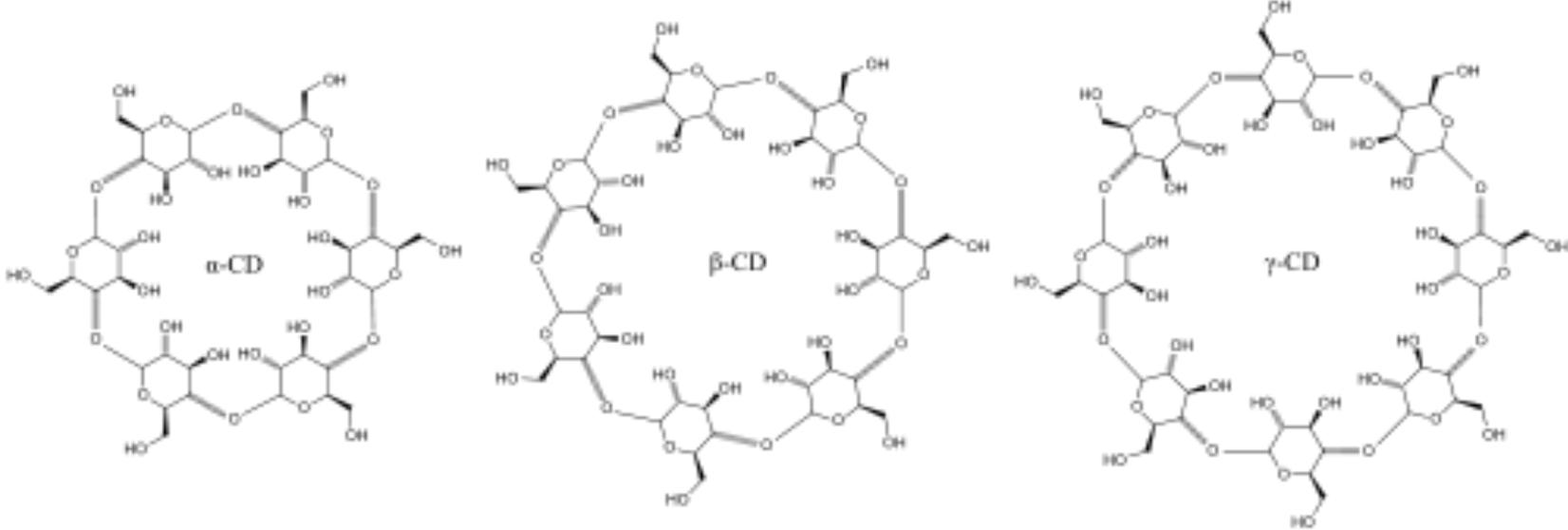
В последние годы увеличилось количество публикаций, посвященных связыванию пертехнетатов и перренатов. Это обусловлено актуальностью проблемы утилизации техногенных отходов. Для этой цели могут быть успешно использованы каликсарены различного строения. Показано,¹⁴⁴ что каликсарен **65** в конформации *1,3-альтернат* легко экстрагирует из растворов пертехнетат-анионы. А замещенный каликсарен **66**, существующий в конформации *конус* и содержащий сложноэфирные группы, эффективен для селективного распознавания ReO_4^- и TcO_4^- в присутствии целого ряда других анионов — Cl^- , Br^- , AcO^- , H_2PO_4^- и NO_3^-



Триподальный лиганд — трис(амидобензо-15-краун-5-эфир) **69** — может быть использован в качестве гетеродитопного рецептора для распознавания перренат-аниона совместно с катионом натрия.¹⁴⁷



СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ
Строение и свойства циклодекстринов



Циклодекстрины — углеводы, циклические олигомеры глюкозы, получаемые

ферментативным путем из крахмала. Они образованы остатками D-(+)-глюкопиранозы, объединенными в макроциклы α-D-1,4-гликозидными

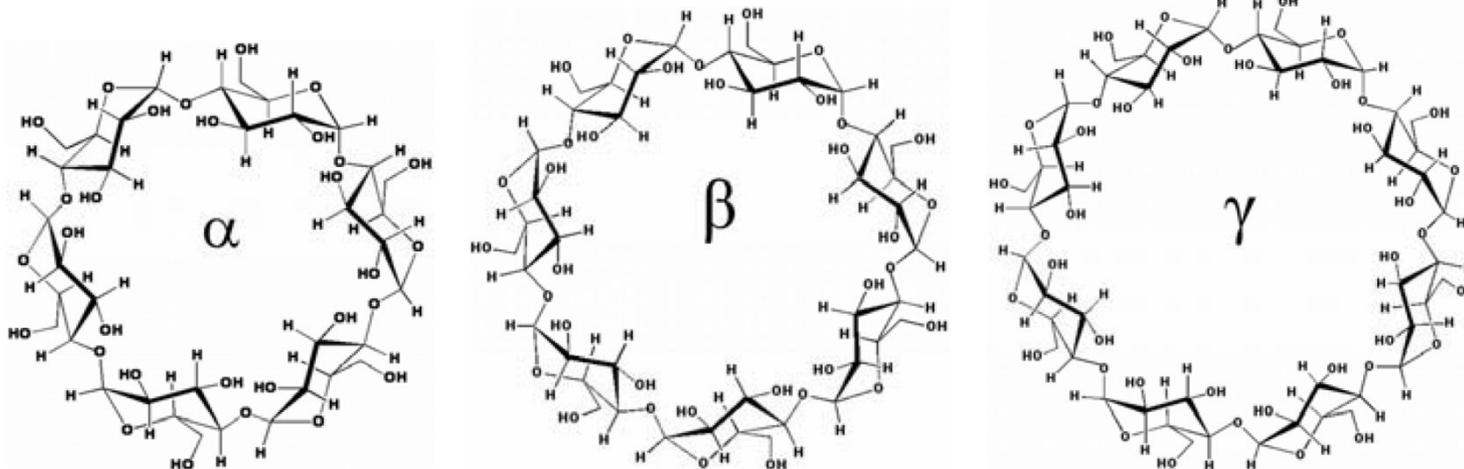
связями. Историческое название: **кристаллические декстрины**

Циклодекстрины относятся к классу чрезвычайно важных соединений-хозяев, **Шардингера**, которые широко используются в пищевой, косметической и фармацевтической отраслях промышленности, обычно в качестве агентов для медленного высвобождения и доставки веществ. Они также чрезвычайно важны как имитаторы ферментов. Одно из их преимуществ – абсолютная нетоксичность в широком диапазоне дозировки. Они настолько важны, что им посвящен целый том 11-томного издания “Comprehensive supramolecular chemistry” (J. Atwood et al/ Oxford, “Pergamon”, 1966) – том.3. Промышленное производство наиболее важного представителя семейства циклодекстринов, β-циклодекстрина, составляет

37

1500 т в год с ценой лишь несколько долларов за 1 кг

Циклодекстрины различают по количеству остатков глюкозы, содержащихся в одной их молекуле. Так простейший представитель — **α -циклодекстрин** (α -CD) - состоит из 6 глюкопиранозных звеньев; **β -циклодекстрин** (β -CD) содержит 7; а **γ -циклодекстрин** (γ -CD) - 8 звеньев.



По свойствам циклодекстрины резко отличаются от обычных (линейных) декстринов. Впервые циклодекстрины были обнаружены М. Вилльером (M.A. Villiers) в 1891 г., исследовавшим продукты метаболизма бактерий *Clostridium butyricum*, и давшим первое описание этих кристаллических углеводов под названием «целлюлозин» (cellulosine). Наибольший вклад в исследование циклодекстринов внёс позднее (1903—1911 гг.) Ф. Шардингер (F. Schardinger), в честь которого они длительное время назывались декстринами Шардингера. Все циклодекстрины представляют собой белые кристаллические порошки, нетоксичные, практически не имеющие вкуса. Внешне - это белые кристаллические и аморфные субстанции. Количество кристаллизационной воды варьирует от 1 до 18 % в зависимости от методов сушки и приготовления

Основные характеристики природных циклодекстринов
(J.Szeitli, 1989, V.Abelian, 2005)

Параметр	α -ЦД	β -ЦД	γ -ЦД
Число глюкозных остатков в цикле	6	7	8
Молекулярная масса	972	1135	1297
Растворимость в воде (г/100мл) при 20°C	10,1	1,55	23,2
при 30°C	16,0	2,25	38,5
при 40°C	25,6	3,52	63,5
при 25°C в смесях:			
этанол - вода 50/50 %	0,9	1,3	2,1
изопропанол - вода 50/50 %	4,7	2,6	0,6
ацетон - вода 50/50%	1,9	0,3	0,5
Оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$	150 ± 5	$162,5 \pm 0,5$	$177,4 \pm 0,5$
Диаметр полости, Å	$5,0 \pm 0,3$	$6.25 \pm 0,25$	$7,9 \pm 0,4$
Высота тора, Å	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,1$
Диаметр тора по периферии, Å	$14,6 \pm 0,4$	$15,4 \pm 0,4$	$17,5 \pm 0,4$
Объем внутренней полости, Å ³	174 ÷ 176	262 ÷ 346	472 ÷ 510
Физический объем полости в навеске ЦД (мл): в 1 моле	104	157	256
в 1 г	0.1	0.14	0.2
Частичный молярный объем в растворах, мл*моль ⁻¹	611.4	703,8	801,2
Вода в кристаллогидрате, % масс	10,2	13,2÷14,5	8,13 ÷ 17,7

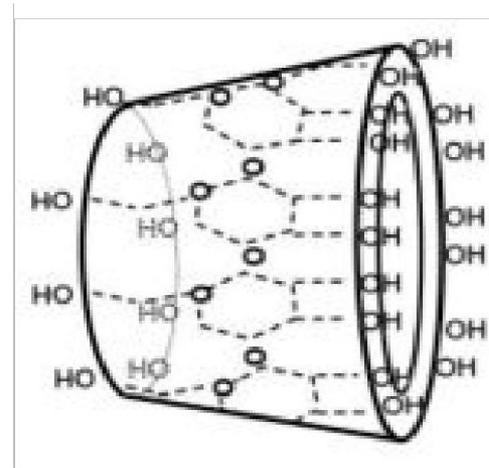
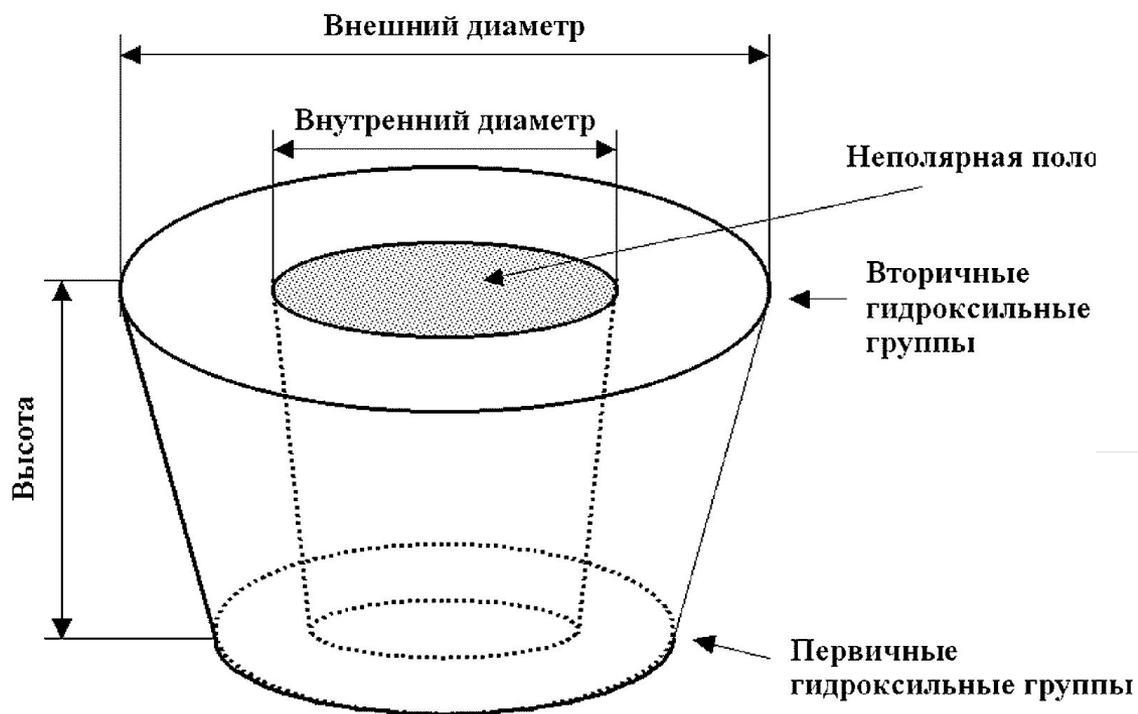
Циклодекстрин, молекулы которого состоят из 5 глюкопиранозных звеньев, ферментативными методами до сих пор не синтезирован. Более того длительное время (на основе расчетов методами молекулярной механики) считалось, что циклы, содержащие менее шести глюкозных фрагментов невозможны, но японским ученым удалось синтезировать 5-ти членный циклодекстрин. Полное название по правилам ИЮПАК этих соединений достаточно сложное. Например, альфа-*CD* –

5,10,15,20,25,30,35-гептакис(гидроксиметил)-2,4,7,9,12,14,17,19,22, 24,27,29,32,34-тетрадекаоксаоктацикло-[31.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{18,21}.2^{23,26}.2^{28,31}] нонатртраконтан-36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49-тетрадекаол.

В литературе имеется сообщение о проведение синтеза α -циклодекстрина в 21 стадию с суммарным выходом 0.3 % и γ -циклодекстрина с выходом 0.02 %.

При трансформации крахмала в циклодекстрины с помощью микробного фермента циклодекстринглюканотрансферазы (ЦГТазы) также образуются циклические сахара, имеющие девять, десять, одиннадцать и более (до 30—60) остатков глюкозы в цикле и обозначаемые соответствующими буквами греческого алфавита σ , ϵ , ζ , η , θ и т. д. Это так называемые **крупнокольцевые** (*large-ring*) **циклодекстрины**

Геометрически молекулы циклодекстринов имеют форму усеченного конуса (тора),
полого внутри, в котором по окружности нижнего основания расположены 6-8
первичных ОН-групп, а по окружности верхнего основания - 12-16 вторичных
гидроксильных групп



Ф. Крамер в 1954 г. впервые показал, что ЦД могут образовывать молекулярные комплексы включения («клатраты» в современной терминологии) с широким набором субстратов по типу «гость - хозяин», в которых молекулы ЦД с их внутренней гидрофобной полостью играют роль хозяев. Природа взаимодействий между ЦД и гостевыми молекулами однозначно не установлена и до сих пор является предметом дискуссии [8,9]. Наиболее вероятными представляются ван-дер-ваальсовы силы, гидрофобные взаимодействия и др., что позволяет отнести эти комплексы к объектам супрамолекулярной химии

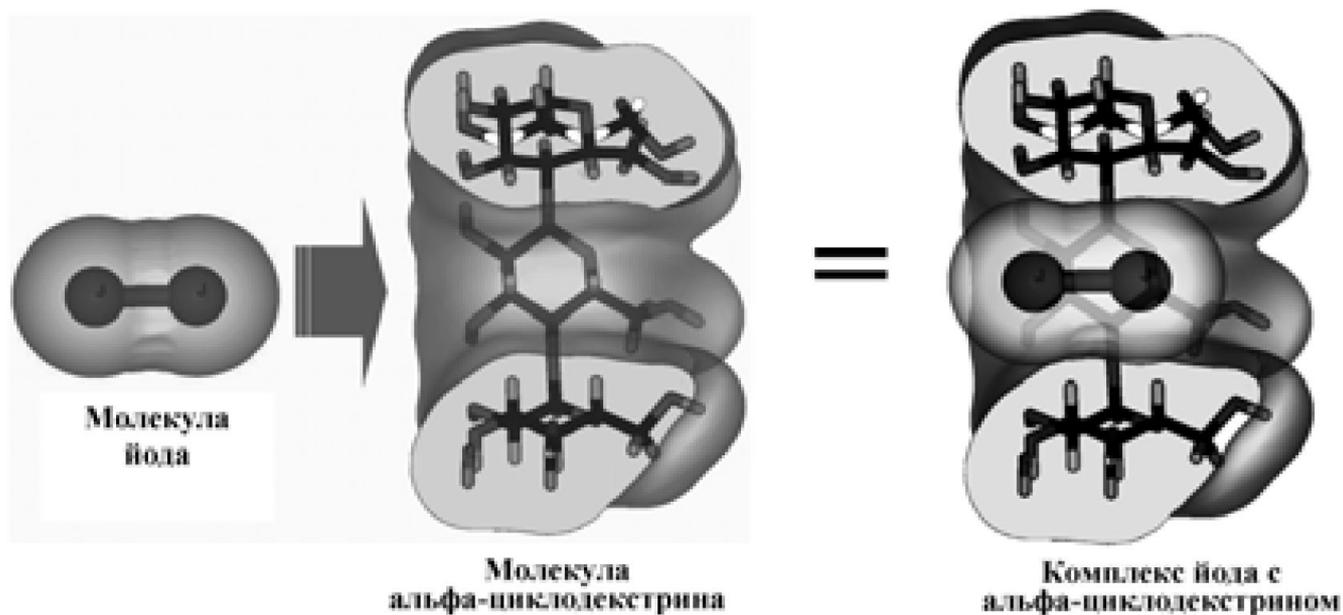


Рис. 2. Формирование клатратного комплекса альфа-циклодекстрина с йодом.

Циклодекстрины химически устойчивы, относятся к **невосстановливаемым углеводам**. Они могут быть модифицированы полностью или частично (региоселективно), приобретая новые важные свойства. Возможно отщепление ОН групп, разрыв С-О, С-Н и С-С-связей. Однако, приготовление циклодекстринов, содержащих заместители в строго определенных позициях чрезвычайно трудно и требует тщательных (хроматографических) методов очистки. Напротив, полное метилирование или ацилирование удается выполнить с хорошими выходами, поэтому такие продукты коммерчески доступны.

Перацетилированные циклодекстрины растворимы только в органических растворителях.

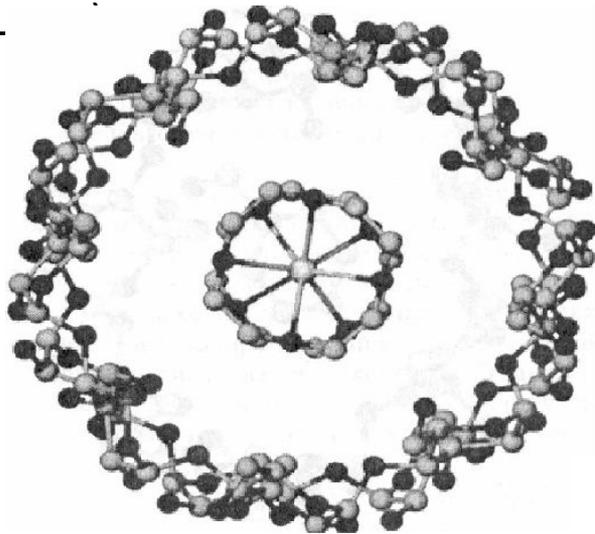
Эти свойства являются важными для использования при экстракции, в катализе и т.д. Например, **гептакис-2,3,6-С-пентил циклодекстрин** используется в качестве активной добавки в подвижную фазу в энантиоселективной хроматографии.

Внутренняя полость циклодекстринов является гидрофобной и способна образовывать в водных растворах комплексы включения с другими молекулами органической и неорганической природы. В комплексах включения кольцо циклодекстрина является «молекулой хозяином», включённое вещество называют «гостем».

Обычно взаимодействие циклодекстрина с неполярной молекулой-гостем приводит к образованию молекулярных соединений включения состава 1:1, в котором гость встроен в полость циклодекстрина.

Комплексы включения в воде диссоциируют на циклодекстрин и исходное вещество, проявляя основные свойства последнего. При нагревании выше 50—60°C комплексы обычно распадаются полностью и обычно восстанавливают свою структуру при охлаждении.

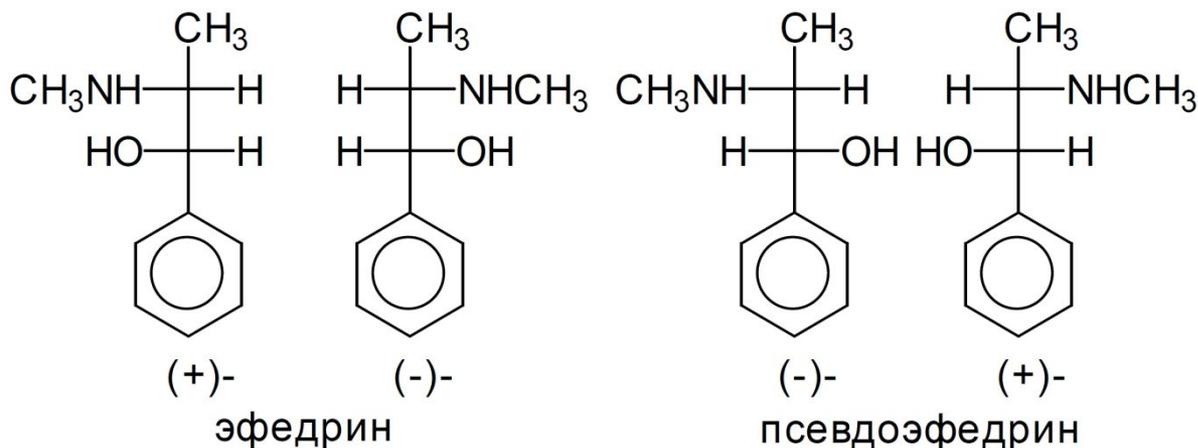
В процессе образования комплексов меняются многие исходные свойства включаемых соединений. Нерастворимые в воде вещества, приобретают большую растворимость, становятся стабильными в процессах окисления и гидролиза, меняют вкус, цвет и запах. Из жидкостей и даже некоторых благородных газов могут быть получены порошкообразные соединения, из маслообразных веществ - полностью растворимые в воде препараты (например, жирорастворимые витамины). Известен случай включения катиона Na^+ в две молекулы краун-эфиров, которые, в свою очередь, включены в пару γ -циклодекстриновых полостей («русская кукла» или «матрешка»).



Канальная структура комплекса γ -CD с $[\text{Na}(12\text{-краун-4})_2]$

Использование циклодекстринов для разделения энантиомеров в условиях **обращено-фазовой хроматографии** перспективно, поскольку нет необходимости в предварительной дериватизации сорбатов и можно использовать обычные (обращенные) стационарные фазы. Причиной разделения энантиомеров являются вторичные равновесия в подвижной фазе, связанные с образованием комплексов включения, чувствительных к расположению функциональных групп в энантиомерах.

наилучшие результаты получены при использовании подвижных фаз, содержащих циклодекстрин на пределе его растворимости (порядка 20 ммоль/л) с добавками триэтанолamina и уксусной кислоты, регулирующими процесс комплексообразования. Если разделение энантиомеров псевдоэфедрина удастся выполнить, то пара энантиомеров эфедрина в использованных составах подвижной



Около 80 — 90% полученных в промышленности циклодекстринов (в основном бета-CD) **расходуется в пищевой промышленности**, где использование циклодекстринов предпочтительно из-за их высокотемпературной стабильности в процессах переработки пищевых продуктов.

Комплексообразование циклодекстринами дорогих душистых масел и специй, приготовленных из яблок, цитрусовых, корицы, чеснока, имбиря, мяты и тимьяна, значительно уменьшает их количества, необходимые для достижения запаха определенной силы при добавлении к пище. Комплексообразование делает такие ароматизаторы более устойчивыми к окислению, фотохимической деструкции, термическому разложению и уменьшает их летучесть.

пример. Количество луковой приправы для пикантного овечьего сыра можно снизить от 550 г (на 100 порций) до 10 г, если эта специя связана в виде комплекса с β -циклодекстрином. Подобная стабилизация достигается в случае пищевых красителей и пигментов, которые могут разлагаться фотолитически или при изменении pH. Привлекательность циклодекстринов для производителей пищевых продуктов возрастает еще более, если учесть преимущества переработки и взвешивания (сухой порошок в противоположность летучему маслу), которые снижают цены при упаковке и хранении, а также вероятность микробного загрязнения.

циклодекстрины также применяют в фармацевтической промышленности в качестве систем доставки лекарств. циклодекстрины могут служить защитными агентами, которые предотвращают преждевременный метаболизм лекарств и допускают, таким образом, например, оральное, а не внутривенное введение. Они также могут изменять растворимость лекарства и особенности его биологического транспорта, увеличивая специфичность к мишени. Циклодекстрины могут также увеличивать растворимость слаборастворимых лекарств, что исключает необходимость химического модифицирования самого лекарства введением гидрофильных остатков, способных вмешиваться в мембранный транспорт этого лекарства. Известно, наконец, что комплексообразование циклодекстринами уменьшает местное раздражение или повреждения, вызванные лекарством, а также маскирует неприятные или горькие привкусы.

ЦД играют роль своеобразных нанокапсул, служащих не только для хранения и транспорта молекул фармакологически активных веществ, но и позволяющих менять в желательную сторону агрегатное состояние инкапсулируемых соединений, получая из жидкостей и газов кристаллические вещества, снижать или полностью устранять их гидрофобность, на порядки повышать растворимость в воде. Известные лекарственные препараты в комплексах включения с молекулами ЦД или их химическими производными приобретают новые полезные свойства, не свойственные исходным, что усиливает их лечебный эффект. Изменения могут быть настолько выраженными, что новые препаративные формы даже не могут быть отнесены к дженерикам

Коммерческие лекарственные препараты
на основе циклодекстрина и их производных

Субстанция, включенная в циклодекстрин	Торговое наименование	Лекарственная форма	Страна
α-циклодекстрин			
Алпростадил (PGE ₁) OP-1206 (Limaprost) Cefotiam-hexetil*HCl (цефалоспорин)	Prostavastin, Rigidur Opalmon Pansporin T	Раствор в/в Таблетки »»»	Япония, США Япония »»»
β-циклодекстрин			
Венехате HCl Цефалоспорин (ME 1207) Хлордиазепоксид Дексаметазон Дифенгидрамин HCl (димедрол) Йод Никотин Нимесулид Нитроглицерин Омепразол PGE ₂ Пироксикам Тиaproфеновая кислота	Ulgut, Lonmiel Meiact Transillium Glymesason Stada-Travel Mena-Gargle Nicorette, Nicogum Nimedex Nitropen Omebeta Prostamon E Brexin, Flogene Surgamyl	Капсулы Таблетки »»» Мазь Жевательные таблетки Раствор Таблетки подъязычно подъязычно »»» »»» »»» суппозитории »»»	Япония »»» Аргентина Япония Европа Япония Европа »»» Япония Европа Япония Европа »»»
2-Гидроксипропил-β-циклодекстрин			
Цизаприд Итраконазол Митомидин	Propulsid Sporanox Mitozytrex	Суппозитории Перор. и в/в растворы В/в раствор	Европа Европа, США »»», »»»

Метил-β-циклодекстрин			
Хлорамфеникол 17-β-Эстрадиол	Chlorocil Aerodiol	Глазные капли Назальный аэрозоль	Европа »»»
Сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина			
Вориконазол Зипрасидон	Vfend Geodon, Zeldox	В/в раствор В/м »»»	Европа, США »»», »»»
2-Гидроксипропил-γ-циклодекстрин			
Диклофенак натрия Тс-99 Теоборохиме	Voltaren Cardiotec	Глазные капли Раствор в/в	Европа США