

Ionos és szubsztituátlan ciklodextrinek komplexbizéése aminosavakkal és szervesetlen savak aromás származékaival

Doktori tázisek

Sebestyén Zita

Semmelweis Egyetem
Gyógyszerésztudományok Doktori Iskola



Témavezető: Barczáné Dr. Buvári Ágnes egyetemi docens, C. Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Kőszeginé dr. Szalai Hilda főigazgató helyettes, PhD
Prof. Dr. Szőkő Éva egyetemi tanár, pharm. habil., D. Sc.

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Lemberkovics Éva egyetemi tanár, C. Sc.

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Török Ilona C. Sc.

Prof. Takácsné Dr. Novák Krisztina
egyetemi tanár, D. Sc.

Budapest
2011

Bevezetés

A zárványkomplexek két vagy több molekulából felépülő szupramolekuláris képződmények, melyekben a gazdamolekula részben vagy teljes egészében, kovalens kötés nélkül foglalja magában a vendégmolekulát. A komplexek kialakulása szempontjából a vendégmolekulák mérete és alakja meghatározó, hogy elhelyezkedése megfelelő legyen a gazdamolekula(-ák) üregében. A stabilizáláshoz hozzájárulnak a van der Waals erők, a hidrofób kölcsönhatás és a hidrogénkötések is. Ennek egy speciális esete a ciklodextrinnek történő komplexképzés.

A zárványkomplexek felhasználása igen széleskörű, mivel a vendégmolekulák fizikai és kémiai tulajdonságai alapvetően megváltozhatnak a komplexképződés hatására. Például a gyógyszeriparban is jelentős a ciklodextrinek szerepe, hiszen a hatóanyagok kémiai minőségének megváltoztatása nélkül növelhető a vegyületek oldhatósága, stabilitása, és a biológiai membránok átjárhatósága is. Ez szabadalmi szempontból is új lehetőségeket hozott, a szupergenerikus gyógyszerek megjelenésével.

A ma forgalomban levő hatóanyagok nagy része rossz vízoldhatósággal rendelkezik, de savas vagy bázikus csoportjain keresztül ionizálható, illetve protonáltsági állapota alkalmazás közben is változik a közeg kémhatásának függvényében. Ezért komplexképződésük szempontjából a töltések jelenlétének szerepe fontos tényező.

Az enantiomer-tiszta vegyületek előállítása nemcsak a gyógyszeriparban követelmény, az optikai tisztaság ellenőrzése a műszeres analitika egyik nagy kihívása. Mivel a ciklodextrinek többpontos kölcsönhatásokon keresztül képesek különbséget tenni egyes királis vendégmolekulák optikai izomerei között, újabb származékaik szintézise az analitikai felhasználásuk lehetőségét is kibővíti.

Az ipari kutatásokban az újabb ciklodextrin-származékok előállítása és vizsgálata folyamatos, részben elválasztástechnikai, részben gyógyászati felhasználásuk érdekében. Az utóbbi időkben a szubsztituensek köre az

ionizálható és permanens töltéseket hordozó csoportokkal is kibővült, így az elektrosztatikus kölcsönhatások szerepe is előtérbe került a zárványképződésben.

A komplexképződés szempontjából a vendégmolekulák ionizáltsági állapota is fontos, a különböző formák komplexeinek stabilitása alapvetően különbözhet. A komplexálódás mértéke vizes közegben a kémhatás függvényében változik.

Ezek alapján a vendégmolekulák különböző protonáltságú állapotaival képzett komplexek összehasonlítása illetve az ionos töltést hordozó ciklodextrinek komplexképző képességeinek vizsgálata indokolt, hogy a töltések szerepét tisztázhassuk a komplexképződésben.

Célkitűzések

Doktori munkám során a töltések zárványkomplex-képződésben betöltött szerepét kívántam vizsgálni szubsztituátlan és ionos ciklodextrinekkel, tekintetbe véve újabb hidrogénkötések kialakulásának lehetőségét és a szubsztituensek jelenléte miatt megváltozott szterikus viszonyokat is. Kiemelten a Cyclolab Kft. által rendelkezésemre bocsátott (2-hidroxi-3-N,N,N-trimetilammónium)propil- β -ciklodextrin-kloridot vizsgáltam.

Vizsgálendő vendégmolekulákként két vegyületcsaládot választottam: szervetlen savak aromás származékait, illetve aminosavak L- és D-enantiomerjeit, melyek biológiai jelentőségük mellett jó lehetőséget biztosítanak a különböző vendégmolekula-típusok modellezésére és a komplexképzés enantioszelektív jellegének vizsgálatára.

Az első csoportba tartozó vendégmolekuláknál a benzolgyűrű ciklodextrinbe záródása mellett a szervetlen savi csoportok szerepe is tanulmányozható a komplexképződésben eltérő protonáltsági állapotokban. Az arzanilsav esetében a para-szubsztituens is protonálható, így mind a szubsztitúció, mind a protonálódás szerepe tanulmányozható ebben az esetben.

A második csoportot néhány aromás, illetve különböző méretű alifás oldalláncot tartalmazó aminosav képezi. Az oldalláncok különbözősége miatt eltérő zárványkomplex-képzési hajlam jósolható, részben az aminosav-molekulák méretéből, részben az eltérő funkciós csoportokból adódóan. A vegyületek amfoter jellege lehetővé teszi az eltérő protonáltságú állapotok vizsgálatát, ráadásul egyes esetekben az oldalláncon is található ionizálható csoport. Az aminosavak enantiomerjei kézenfekvő lehetőséget biztosítanak az optikai izomerek összehasonlítására is.

A komplexstabilitások pH függvényében történő meghatározása és összehasonlítása mellett néhány nagyobb stabilitású komplex szerkezetének részletesebb megismerését is célul tűztem ki.

Módszerek

1. Potenciometriás titrálások

A potenciometriás titrálásokat Radiometer VIT90 típusú videó titrátor, Radiometer ABU93 típusú automata buretta és Radiometer pH2701-7 típusú kombinált üvegelektrod segítségével hajtottam végre, $25 \pm 0,5$ °C-ra termosztált edényben. A megfelelő keveredést és a szén-dioxid hatásának kiküszöbölését nitrogén-átáramoltatással biztosítottam.

A szervesetlen savak aromás származékainál a vendégmolekulák törzsoldatának pontosan mért részletét ($c = 5 \cdot 10^{-3} - 2 \cdot 10^{-2}$ M) titráltam 0,2 M koncentrációjú karbonátmentes NaOH-oldattal, β -ciklodextrin jelenlétében ($c = 5 \cdot 10^{-3} - 1,4 \cdot 10^{-2}$ M) vagy anélkül. Minden esetben legalább két különböző gazda–vendég koncentrációarányánál történtek mérések. A pozitív töltésű ionok összkoncentrációjának állandóságát (0,2 M) számított mennyiségű NaCl bemérésével biztosítottam a vendégmolekulák törzsoldatának készítésekor. A kalibrálást $20,00 \text{ cm}^3$ 0,02 M (NaCl-dal beállított ionerősségű) sósavoldat NaOH-mérőoldattal való titrálásával végeztem.

Egyes aminosavak rossz oldhatósága miatt munkám második felében a titrálásokat a lúgos tartományból indulva 0,25 M HCl mérőoldattal végeztem. Minden aminosav-törzsoldat ($c = 1,8 \cdot 10^{-2}$ és $1 \cdot 10^{-1}$ M) frissen készült számított mennyiségű NaOH-oldat és NaCl hozzáadásával. A ciklodextrint is tartalmazó oldatokban a β -ciklodextrin koncentrációja 0,01 M, a kvaterner ammónium- β -ciklodextrin koncentrációja 0,01 vagy 0,025 M volt. Minden aminosav esetében legalább két különböző gazda–vendég koncentrációránynál végeztem titrálást. Az aszparaginsav és glutaminsav esetében a savas tartományra külön titrálásokat végeztem. A pozitív töltésű ionok összkoncentrációját 0,25 M-re egészítettem ki számított mennyiségű NaCl hozzáadásával. A mérőrendszer kalibrálását három különböző pH-értékű pufferoldattal végeztem ($\text{pH}_1=2,05$; $\text{pH}_2=7,07$; $\text{pH}_3=9,13$). A kísérleti adatok egy Barcza Lajos tanár úr által írt iteratív számítógépes programmal kerültek kiértékelésre.

2. UV-látható spektrofotometria

A spektrofotometriás méréseket Camspec M 330 és Spectromom 195D típusú spektrofotométereken hajtottam végre, 10 mm-es küvettát használva. Az oldatokat minden esetben $25 \pm 0,5$ °C-ra termosztáltam. A lúgos közegben végzett méréseknél fenolftalein indikátort használtam ($c = 3 \cdot 10^{-5}$ M). A szükséges kémhatást ($\text{pH}=10,5$) $0,02$ M Na_2CO_3 biztosította, az állandó ionerősséget ($0,2$ illetve $0,25$ M) pedig NaCl-dal állítottam be. A ciklodextrinek koncentrációja 0 és $2,4 \cdot 10^{-4}$ M között változott, egy-egy méréssorozaton belül legalább öt–tíz pontban. Minden vendégmolekula-törzsoldat frissen készült a savakból számított mennyiségű NaOH-oldat és NaCl hozzáadásával, ennek különböző, de egy-egy sorozaton belül állandó részleteit használtam a mérendő oldatok elkészítéséhez. Legalább három különböző vendégmolekula-koncentrációval végeztem méréssorozatot, a végső koncentrációk 0 és $6 \cdot 10^{-2}$ M között változtak. A mérési hullámhossz $\lambda = 550$ nm volt.

A savas közegben végzett méréseknél a metilnarancs ($c = 2 \cdot 10^{-5}$ M) volt a választott indikátor, a szükséges kémhatást (pH=1,0) 0,10 M HCl biztosította. A β -ciklodextrin koncentrációja 0 és $9 \cdot 10^{-3}$ M között változott 12 pontban, a vendégmolekuláké pedig 0 és $2 \cdot 10^{-2}$ M között. Legalább három különböző vendégmolekula-koncentrációval végeztem mérésorozatot. A mérési hullámhossz $\lambda_1 = 506$ nm és $\lambda_2 = 319$ nm volt.

3. ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópia

A szárított ciklodextrin illetve az L-fenilalanin és L-tirozin pontosan mért tömegeit deutérium-oxidban oldottam, a következő koncentráció-tartományoknak megfelelően: β -ciklodextrin: 0,01 M, kvaterner ammónium- β -ciklodextrin: 0,05 M, L-fenilalanin és L-tirozin: 0,01–0,04 M és 0,025–0,100 M. Így az alkalmazott vendég–gazda arányok a β -ciklodextrin esetében 0:1; 1:1; 2:1; 4:1 és 1:0 voltak, a kvaterner ammónium- β -ciklodextrin esetében 0:1; 0,5:1; 1:1; 2:1 és 1:0. A spektrumokat Bruker DRX 500 típusú spektrométeren vettük fel $300 \pm 0,1$ K hőmérsékleten, semleges és 0,02 M Na_2CO_3 -tal lúgosított oldatokból.

Eredmények

1. Szervetlen savak aromás származékainak vizsgálata

A fenilbórsav, a fenilarzonsav és az arzanilsav különböző protonáltsági állapotaiban a β -ciklodextrinnel kialakuló komplexek stabilitási állandóit az **1. táblázat**ban foglaltam össze.

1. táblázat: A szervetlen savak aromás származékainak β -ciklodextrinnel képzett komplexeit jellemző komplexstabilitási állandók (M^{-1})

	$A^{2-} \cdot D$	$HA^{-} \cdot D$ $(H_2AOH \cdot D)^*$	$H_2A \cdot D$	$H_3A^{+} \cdot D$
Fenilbórsav		23,5 \pm 2,5	320 \pm 3,6	
Fenilarzonsav	33 \pm 2,4	6,3 \pm 1,5	97 \pm 4	
Arzanilsav	9 \pm 2	17 \pm 4	107 \pm 10	30 \pm 5

2. Az α -aminosavak komplexképzésének vizsgálata

A vizsgált nyolc aminosavat a β -ciklodextrinnel képzett komplexeik stabilitási állandót a **2. táblázat**ban foglaltam össze. Ezek alapján három csoportba lehet őket sorolni. A legnagyobb értékeket a várakozásnak megfelelően az aromás aminosavaknál (fenilalanin, triptofán, tirozin) kaptam, ami az aromás csoportok zárványképződésben betöltött elsődleges szerepét támasztja alá. Számottevő stabilitású komplexeket ezen kívül a leucinnál lehetett kimutatni. A legkisebb stabilitást az aszparaginsav, a glutaminsav, a hisztidin és a treonin komplexeinél találtam.

2. táblázat: Az aminosavak különböző protonáltságú formáinak β -ciklodextrinnel képzett komplexeihez tartozó stabilitási állandók (M^{-1}) a pH-potenciometriás titrálások alapján

	$A^{2-} \cdot D$	$A^{-} \cdot D$ ($HA^{-} \cdot D$)*	$HA^{\pm} \cdot D$ ($H_2A^{\pm} \cdot D$)*	$H_2A^{+} \cdot D$ ($H_3A^{+} \cdot D$)*	$H_3A^{2+} \cdot D$
L-Phe		116±12	10±3	6±4	
D-Phe		103±14	10±3	11±5	
L-Tyr	102±10	84±19	4,5±2,5		
D-Tyr	108±12	120±18	30±9		
L-Trp		86±11	7±3	2,5±2,0	
D-Trp		94±13	19±9	8±7	
L-Leu		21±2	5±4	3±1,5	
D-Leu		28±3,5	~0	0,9±0,4	
L-Asp	3,4±0,2	14±1,5	11±6	~0	
D-Asp	11,3±2,0	4,6±0,3	1,5±0,6	~0	
L-Glu	5,7±0,3	19±2	13±7	~0	
D-Glu	2,7±0,1	2±1	1,1±0,2	~0	
L-His		3,3±0,2	1,2±0,5	0,6±0,3	~0
D-His		5±1	5±1	0,4±0,1	~0
L-Thr		2±1	2±1,5	2,5±1,1	
D-Thr		2,8±0,6	0,9±0,5	2,0±1,2	

*tirozin, aszparaginsav, glutaminsav

Az aromás aminosavak esetében meglepő tapasztalat volt, hogy a teljesen deprotonált formák β -ciklodextrin-komplexeinek stabilitása a legnagyobb, míg a látszólag semleges formáké sokkal kisebb, ellentétben a szervetlen savak aromás származékainál tapasztalt trendekkel. A látszólag semleges (ikerionos) formák komplexeinek képződési állandói az aszparaginsav és a glutaminsav megfelelő értékeivel hasonló tartományba esnek.

A teljesen protonált formák minden esetben csak kis stabilitású komplexeket képeznek a β -ciklodextrinnel.

Az aminosavak kölcsönhatását a kvaterner ammónium- β -ciklodextrinnel vizsgálva a β -ciklodextrinéhez nagyon hasonló stabilitási állandókat kaptam, még az anionos formák esetében is. Az erre vonatkozó stabilitási állandókat a **3. táblázat**ban foglaltam össze. A várakozással ellentétben az ellentétes töltések együttes jelenléte nem növelte a komplexstabilitást. Jelentős különbség a szubsztituálatlan és az ionos ciklodextrinnel való komplexképzés között csak néhány aminosav esetében tapasztalható: az L- és D- tirozin, az L-aszparaginsav és az L-glutaminsav anionos formáinál, ahol a ciklodextringyűrű mindkét peremével lehetővé válik a kölcsönhatás. A szubsztituálatlan ciklodextrinhez hasonlóan a kvaterner ammónium- β -ciklodextrin is csak kis stabilitású komplexeket képez az aminosavak ikerionos és kationos formáival.

13. táblázat: Az aminosavak különböző protonáltságú formáinak kvaterner ammónium β -ciklodextrinnel képzett komplexeihez tartozó stabilitási állandók (M^{-1}) a pH-potenciometriás titrálások alapján

	$A^{2-} \cdot D$	$A^{-} \cdot D$ ($HA^{-} \cdot D$)*	$HA^{\pm} \cdot D$ ($H_2A^{\pm} \cdot D$)*	$H_2A^{+} \cdot D$ ($H_3A^{+} \cdot D$)*	$H_3A^{2+} \cdot D$
L-Phe		100 \pm 7	0,9 \pm 0,5	3 \pm 2	
D-Phe		107 \pm 9	1,5 \pm 1,5	1 \pm 1	
L-Tyr	188 \pm 22	126 \pm 9	8 \pm 3		
D-Tyr	190 \pm 16	140 \pm 6	9 \pm 3		
L-Trp		107 \pm 16	6,5 \pm 1,5	2,5 \pm 2	
D-Trp		105 \pm 14	11 \pm 7	2 \pm 2	
L-Leu		21 \pm 4	\sim 0	\sim 0	
D-Leu		27,5 \pm 3,5	\sim 0	0,6 \pm 0,4	
L-Asp	37,5 \pm 3,0	31 \pm 9	3 \pm 2	\sim 0	
D-Asp	10,2 \pm 0,8	8,8 \pm 0,7	11,4 \pm 1,0	1,2 \pm 0,5	
L-Glu	30 \pm 5	23 \pm 5	18 \pm 5	\sim 0	
D-Glu	3,8 \pm 0,1	0,7 \pm 0,2	\sim 0	\sim 0	
L-His		3,1 \pm 0,3	4 \pm 2	3,5 \pm 2	\sim 0
D-His		5,0 \pm 0,3	0,9 \pm 0,1	0,7 \pm 0,5	0,7 \pm 0,2
L-Thr		8,0 \pm 1,5	4,8 \pm 0,7	0,6 \pm 0,6	
D-Thr		5,8 \pm 1,4	4,1 \pm 0,7	0,7 \pm 0,1	

*tirozin, aszparaginsav, glutaminsav

3. Az NMR-spektrumokból nyert információk

A semleges közegben felvett ^1H -NMR spektrumokon jól megfigyelhető a β -ciklodextrin 3-as hidrogénjének negatív kémiai eltolódás-változása, illetve az 5-ös hidrogén is egyre jobban kiválik a jelcsoportból a kisebb ppm értékek irányába, növekvő L-fenilalanin-koncentráció hatására, ami megerősíti azt a feltételezést, hogy az aromás gyűrű a ciklodextrin üregébe záródik.

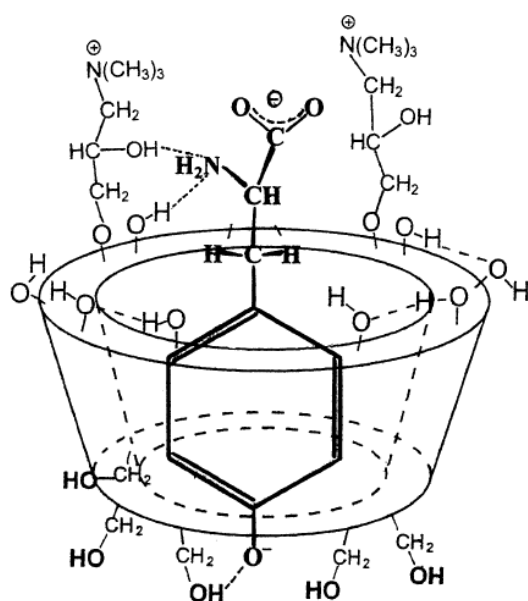
Hasonló tendencia figyelhető meg a lúgos közegben felvett spektrumokon is, de a megfelelő jelek eltolódás-változásai jóval nagyobbak, ami bizonyítja a vendégmolekula anionos formájával képzett komplex nagyobb stabilitását, összhangban a pH-potenciometriás eredményekkel.

A kvaterner ammónium β -ciklodextrin esetében a szubsztitúció miatt új jelekkel bővül a ^1H -NMR spektrum, a H3-H4 régió igen bonyolulttá válik, és átfed a szubsztituens CH_2 -jeleivel. Az mindenesetre megállapítható, hogy a kvaterner ammónium- β -ciklodextrin 3-as hidrogén-jeleinek eltolódás-változása hasonlít a β -ciklodextrinéhez, az 5-ös hidrogéneké viszont nem olyan jelentős. A ^{13}C -spektrum is új jelekkel gazdagodik, és jelszélesedés is megfigyelhető.

A ciklodextrin hidrogén- és szén-jeleit tekintve a tirozinnal készült oldatok spektrumain is hasonló tendenciákat találunk, mint a fenilalanin jelenlétében, de a kémiai eltolódás-változások mértéke valamivel nagyobb a C(1)H, C(2)H és C(4)H jelek esetében. Jelentős különbséget találtam a primer hidroxil-csoportozathoz kapcsolódó C(6)H₂ jelekben.

A tirozin hidrophil aminosav-részének ^1H - és ^{13}C -jeleihez tartozó eltolódások változása is nagyon hasonló a fenilalaninnál megfigyelt tendenciákhoz, de a változások itt is nagyobbak, főleg a kvaterner ammónium- β -ciklodextrin hatására. Jelentős különbség, hogy szemben a fenilalaninnal tapasztaltakkal, a tirozin aromás szén- és hidrogénjeleiben szignifikáns negatív kémiai eltolódás-változás figyelhető meg, kivéve a C(1)-szénatomot, mely a CH_2 -vel kapcsolódik. Ez a változás kiemelkedő mértékű a para-helyzetű szénatom jeleinél.

Az eredmények mind arra mutatnak, hogy a tirozin lúgos közegben mélyebb penetrációra képes a β -ciklodextrin, és még inkább a kvaterner ammónium- β -ciklodextrin üregében, és nemcsak az aminosav-rész funkciós csoportjai léphetnek kölcsönhatásba a szélesebb perem hidroxil-csoportjával, hanem a fenolát-funkció és a primer hidroxilok között is létrejöhet hidrogénkötés. Az L-tirozin – kvaterner ammónium- β -ciklodextrin komplex egy lehetséges szerkezetét a **1. ábrán** vázoltam fel.



1. ábra: Egy lehetséges szerkezet a (teljesen deprotonált) L-tirozin – kvaterner ammónium- β -CD komplex leírására (az átláthatóság kedvéért az ábrán csak két szubsztituens szerepel, illetve néhány peremi hidroxil-csoport a teljesség igénye nélkül)

Következtetések

1. Szervetlen savak aromás származékainak komplexképzése β -ciklodextrinnel

Meghatároztam a fenilbórsav, a fenilarzonsav és az arzanilsav különböző protonáltsági állapotaiban a β -ciklodextrinnel kialakuló komplexek stabilitási állandóit. Eredményeim alapján az alábbi megállapításokat teszem:

1.1. A vizsgált szervetlen savak aromás származékai 1:1 arányú komplexeket képeznek β -ciklodextrinnel.

1.2. A vendégmolekula aromás része és a β -ciklodextrin ürege közötti illeszkedés dominanciájára utal, hogy a vizsgált savak megfelelő protonáltságú formái hasonló nagyságrendű komplexstabilitást mutatnak.

1.3. A töltések jelenléte a vendégmolekulán csökkenti a kialakuló komplex stabilitását a megnövekedett hidratáció miatt, ugyanakkor a szervetlen rész savasságának csökkenésével a komplexstabilitás megnő, mivel a vendégmolekula kevésbé hidratált az erősebb savakhoz képest.

2. Az α -aminosavak komplexképzésének vizsgálata β -ciklodextrinnel és kvaterner ammónium- β -ciklodextrinnel

Nyolc aminosav L- és D-enantiomerjének különböző protonáltsági állapotokra vonatkozó komplexstabilitási állandóit határoztam meg β -ciklodextrinnel és kvaterner ammónium- β -ciklodextrinnel, illetve egyes aminosavak esetében a komplexek szerkezetét is vizsgáltam. A komplexstabilitási és a spektrális eredményekből az alábbi következtetések vonhatóak le:

2.1. Az aromás aminosavak esetében a hidrofób gyűrű bezáródása a meghatározó a komplexképződés szempontjából, mindamellett az aminosav rész protonáltsági állapota is jelentős szerepet játszik. Az aromás gyűrűt nem tartalmazó aminosavak esetében a hidrofil funkciós csoportok válhatnak dominánssá a kölcsönhatásokban.

2.2. Az aminosavak ikerionos formái csak kis stabilitású komplexet képeznek a ciklodextrinnekkel, feltehetően a megnövekedett hidratáltság és az intramolekuláris hidrogénkötés kialakulásának lehetősége miatt.

2.3. A teljesen deprotonált aminosav-anionok komplexeinek a stabilitása meglepően nagy. Ez arra utal, hogy az intramolekuláris gyűrű kialakulására nincs lehetőség, a ciklodextrin peremi hidroxici-csoportjaival való kölcsönhatás viszont előnyösebb.

2.4. A teljesen protonált formák csak kis stabilitású komplexeket képeznek a β -ciklodextrinnel, és ez még kifejezettebben igaz a kvaterner ammónium- β -ciklodextrinre: az azonos töltések között létrejövő taszítás megakadályozza a stabilisabb komplexek kialakulását.

2.5. A kvaterner ammónium- β -ciklodextrin pozitív töltései nem jelentenek előnyt az anionokkal való komplexképzésben, csak akkor, ha a vendégmolekula a ciklodextrin mindkét peremén hidrogénhidakat tud kialakítani a hidroxici-csoportokkal, és ez a többpontos kölcsönhatás legyőzheti a szubsztituensek sztérikus gátlását.

2.6. Mivel az enantiomerek megfelelő komplexstabilitási állandói között nem találtam jelentős különbséget egyik ciklodextrin esetében sem, megállapítható, hogy a töltések jelenléte ezen a gazdamolekulán nem növeli nagy mértékben az enantioszelektivitást.

ÖSSZEFOGLALÁS

Doktori munkám során a töltések zárványkomplex-képződésben betöltött szerepét vizsgáltam szubsztituátlan és ionos ciklodextrinokkal, kitérve újabb hidrogénkötések kialakulásának lehetőségére és a szubsztituensek jelenléte miatt megváltozott sztérikus viszonyokra is.

Két vegyületcsaládot vizsgáltam: szervesen savak aromás származékainak komplexképzését β -ciklodextrinnel, és az aminosavak L- és D-enantiomerjeinek kölcsönhatásait β -ciklodextrinnel és egy kvaterner-ammónium származékával, az összes protonáltsági formát tekintetbe véve. A vizsgálati módszer kompetitív spektrofotometria (savas- és lúgos közegben) és pH-potenciometria volt, ezenkívül ^1H - és ^{13}C -NMR méréseket is végeztem.

A szervesen savak aromás származékainál a legnagyobb komplexstabilitást β -ciklodextrinnel a semleges formák esetében tapasztaltam. A komplexképződésben az aromás rész bezáródása a meghatározó, a hidrofíll részek kémiai minősége nem befolyásolja a kölcsönhatást jelentősen. A töltések jelenléte csökkenti a komplexképződést: a nagy hidratáltság gátolja az apoláris üregbe való bezáródását.

Az aminosavak esetében β -ciklodextrinnel az ikerionos formák csak kis stabilitású komplexet képeznek: a töltéssel rendelkező csoportok hidratáltsága és esetleg intramolekuláris hidrogénkötések kialakulása miatt csökken a penetráció és a kölcsönhatás a ciklodextrin peremével. Ezzel szemben a teljesen deprotonált aminosav-molekulák esetében a protonakceptor csoportok által létrehozott intermolekuláris hidrogénhidak stabilizálják a komplexet.

A szubsztituátlan és a kvaterner ammónium- β -ciklodextrin komplexeit összehasonlítva megállapítható, hogy a legnagyobb stabilitásnövekedést azoknak az aminosavaknak az anionjainál találunk, amelyek szerkezetüknél fogva egyszerre tudnak kapcsolatba lépni a ciklodextrin primer és szekunder peremével. Ellenkező esetben az elektrosztatikus kölcsönhatást a szubsztituensek sztérikus gátlása kompenzálja.

Sem a β -ciklodextrinnél, sem a kvaterner ammónium- β -ciklodextrin esetében nem tudtam jelentős enantiomerszelekciót kimutatni. A kationos szubsztituens bevitele nem befolyásolja számottevően a ciklodextrin enantioszelektív tulajdonságait.

SUMMARY

In the present work, the role of charges in the inclusion complex formation of β -cyclodextrin and its ionic derivative (quaternary ammonium β -cyclodextrin) was investigated with respect to the electrostatic interactions, hydrogen bonding and steric effects between the host and the guest molecules.

For this purpose, the interactions of differently protonated forms of the following acids has been investigated with β -cyclodextrin: phenylarsonic acid, 4-aminophenyl-arsonic acid and phenylboronic acid. On the other hand the complex formation of β -cyclodextrin and quaternary ammonium β -cyclodextrin with L- and D-enantiomers of various amino acids in different ionization states was studied. Individual stability constants for the complexes have been determined by spectrophotometric and pH-potentiometric methods. The results are supported by ^1H and ^{13}C NMR measurements.

The stability constants of the phenyl derivatives of inorganic oxoacids with β -cyclodextrin are always the highest with the neutral, undissociated forms, and the values are of the similar order of magnitude for the three acids. This fact shows that the complex formation is mainly governed by the inclusion of the aromatic ring, while it is hindered by the strong hydration of polar groups.

The stability of the apparently neutral forms of amino acids is unexpectedly low both with β -cyclodextrin and with quaternary ammonium β -cyclodextrin. The explanation can be the strong hydration of the zwitterionic species and the possibility of intramolecular hydrogen bonding within the guest. More stable complexes are formed with the anions: the amino acid moiety plays an important part in the interactions via hydrogen bonding with the alcoholic groups of the cyclodextrin.

In the case of quaternary ammonium β -cyclodextrin the electrostatic attraction of opposite charges is compensated for by steric hindrance and decreased van der Waals interaction owing to less deep penetration in the cavity

and higher flexibility of the host, unless hydrogen bonding or electrostatic interactions are possible with both rims of the cyclodextrin at the same time.

No major difference can be found between the complex formation of L- and D-enantiomers with β -cyclodextrin or quaternary ammonium β -cyclodextrin.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények

1. Sebestyén Z, Máthé K, Buvári-Barcza Á, Vass E, Ruff F, Szemán J, Barcza L. (2011) Diverse associations in the ternary systems of β -cyclodextrin, simple carbohydrates and phenyl derivatives of inorganic oxoacids. Carbohydr. Res. 346(6) 833-838.
2. Sebestyén Z, Buvári-Barcza Á, Rohonczy J. (2011) pH-dependent complex formation of amino acids with β -cyclodextrin and quaternary ammonium β -cyclodextrin. J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.
DOI 10.1007/s10847-011-0043-2