

CYCLOLAB



The Cyclodextrin Company



Ciklodextrin származékok, avagy

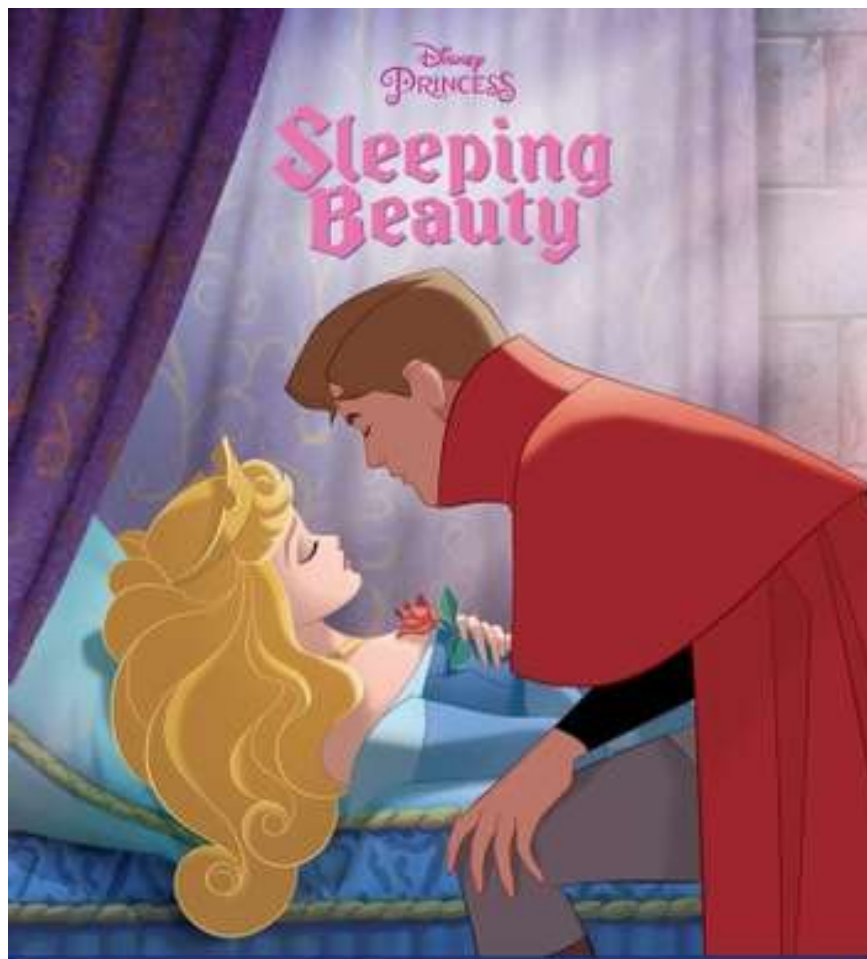
**Gyakorlatok három gyűrűre: szemelvények a módosított
ciklodextrinek világából**

Puskás István

CycloLab Ciklodextrin Kutató-Fejlesztő Kft., Budapest

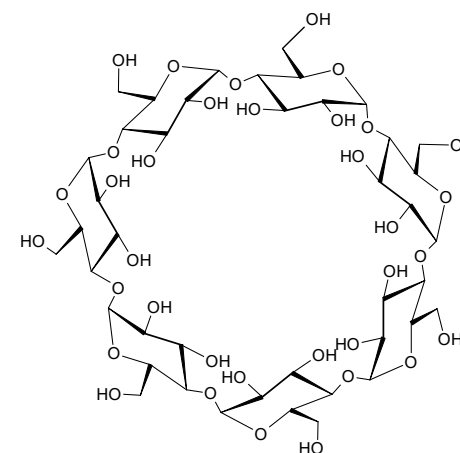
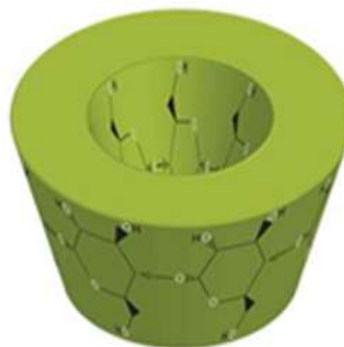
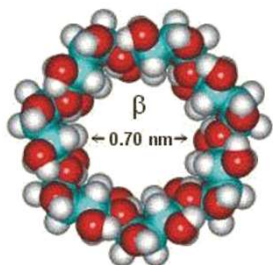
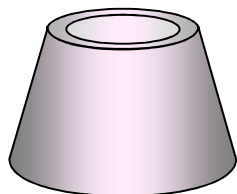
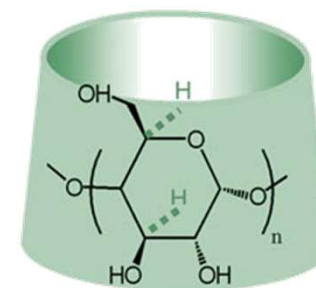
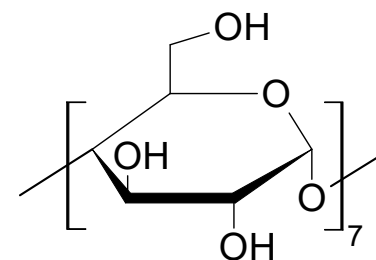
Miért módosítjuk a ciklodextrineket?

A természetes CDk szerkezetileg izgalmasak, de kémiai reaktivitás hiányában meglehetősen „unalmasak”

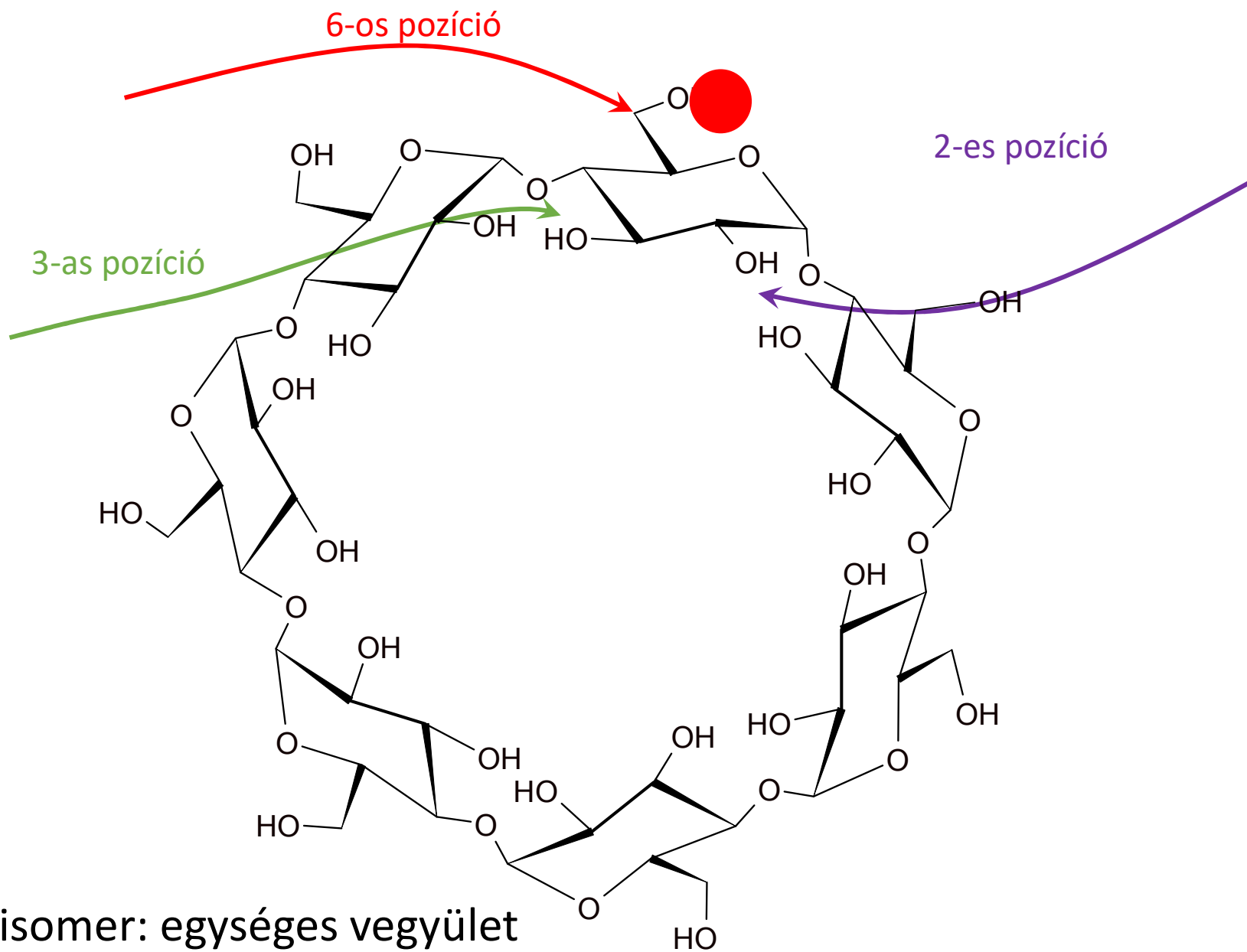


Miért módosítjuk a ciklodextrineket?

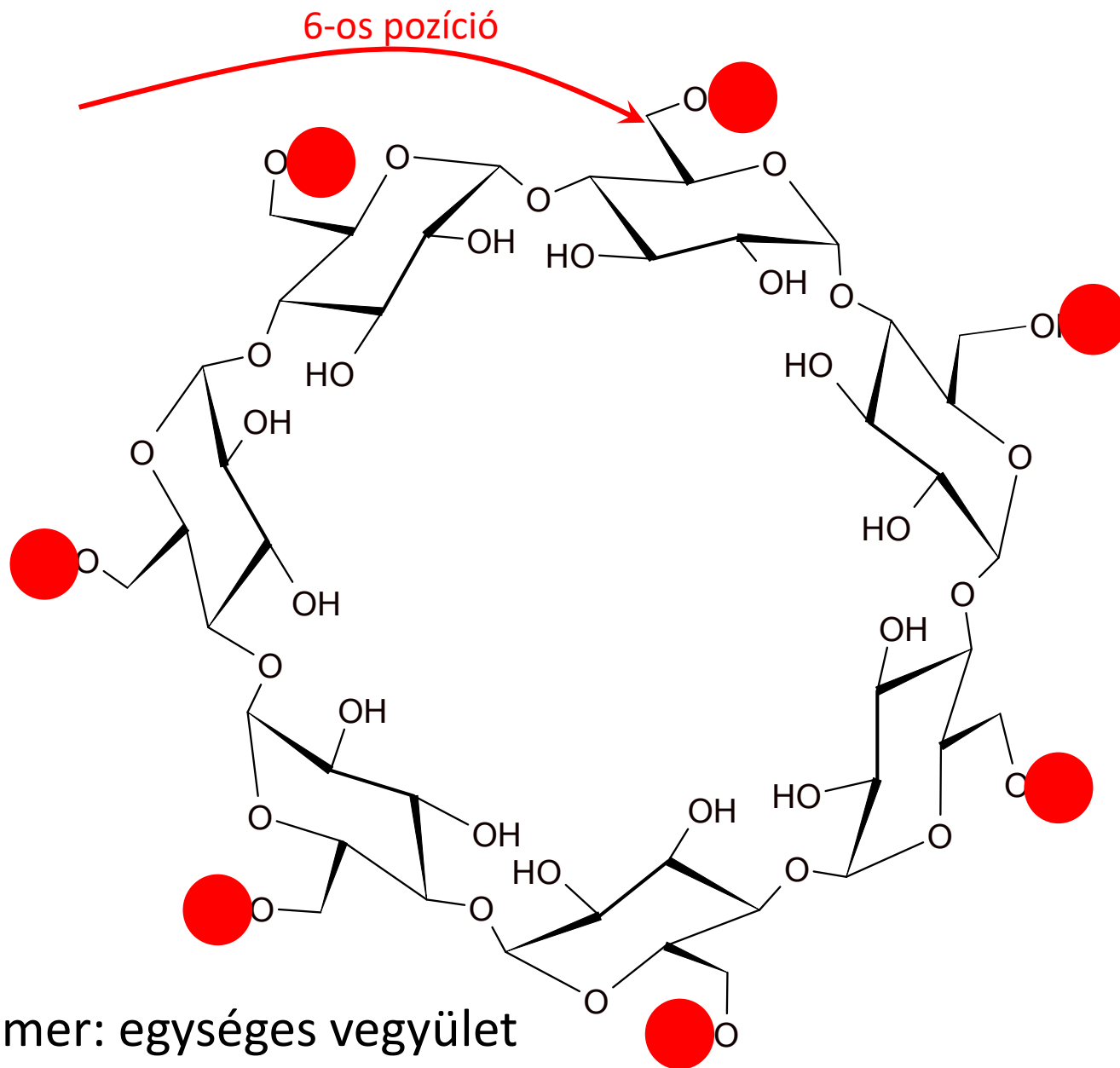
- A CDk (és komplexeik) oldékonyságfokozása miatt – általában víz közegben;
- A CD és a vendégmolekula jobb illeszkedése érhető el;
- Nem csak nevében funkciós csoportok építhetők be (kromofor, célzott irányítás (targeting), savas/bázikus, donor/akceptor, ionos jelleg kölcsönözhető a CD-knek);
- Kapcsolási reakciók (felületre kötés pl.)



Ciklodextrin származékok (mono, DS=1)

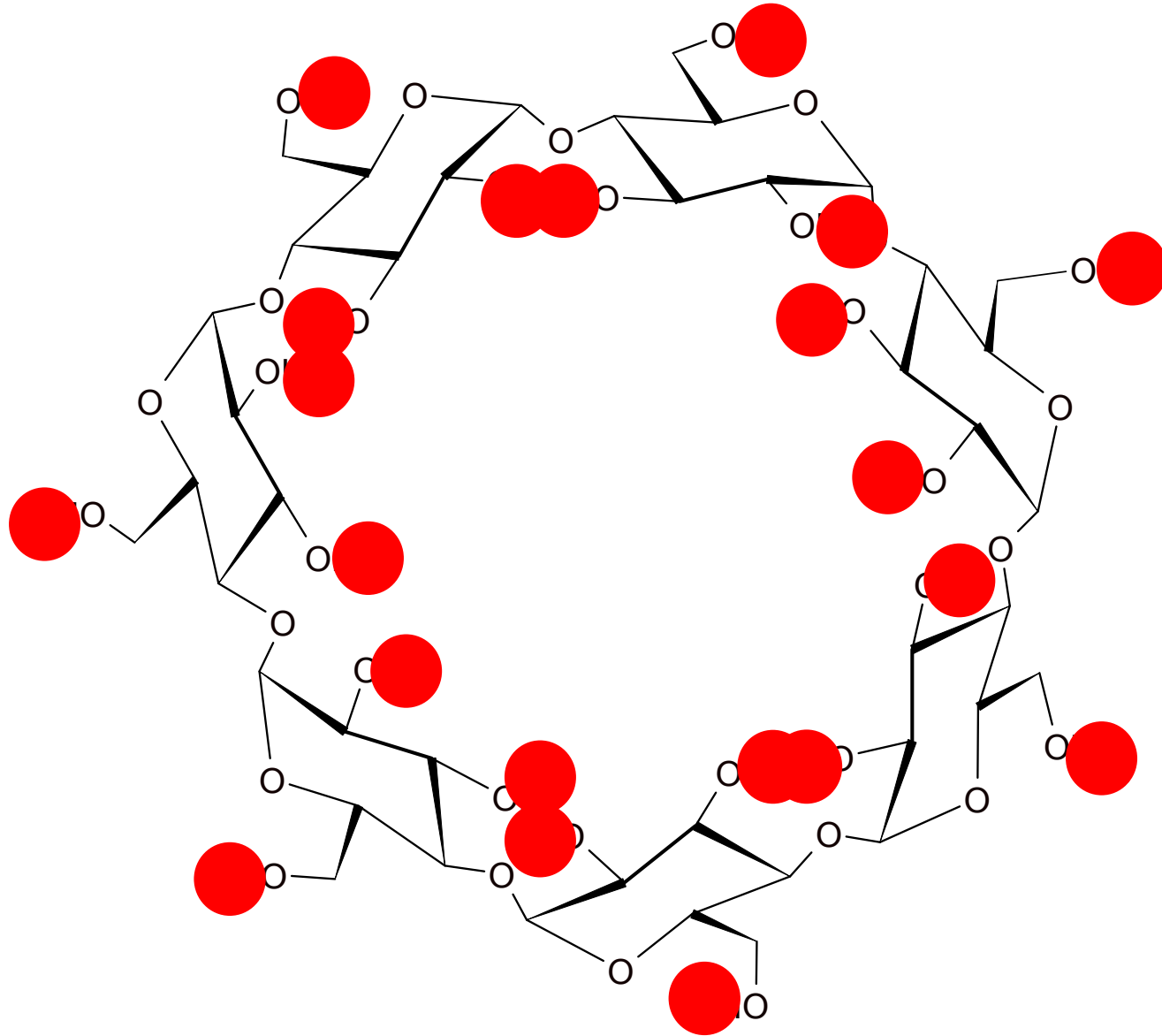


Ciklodextrin származékok: per(6), DS=7(β)

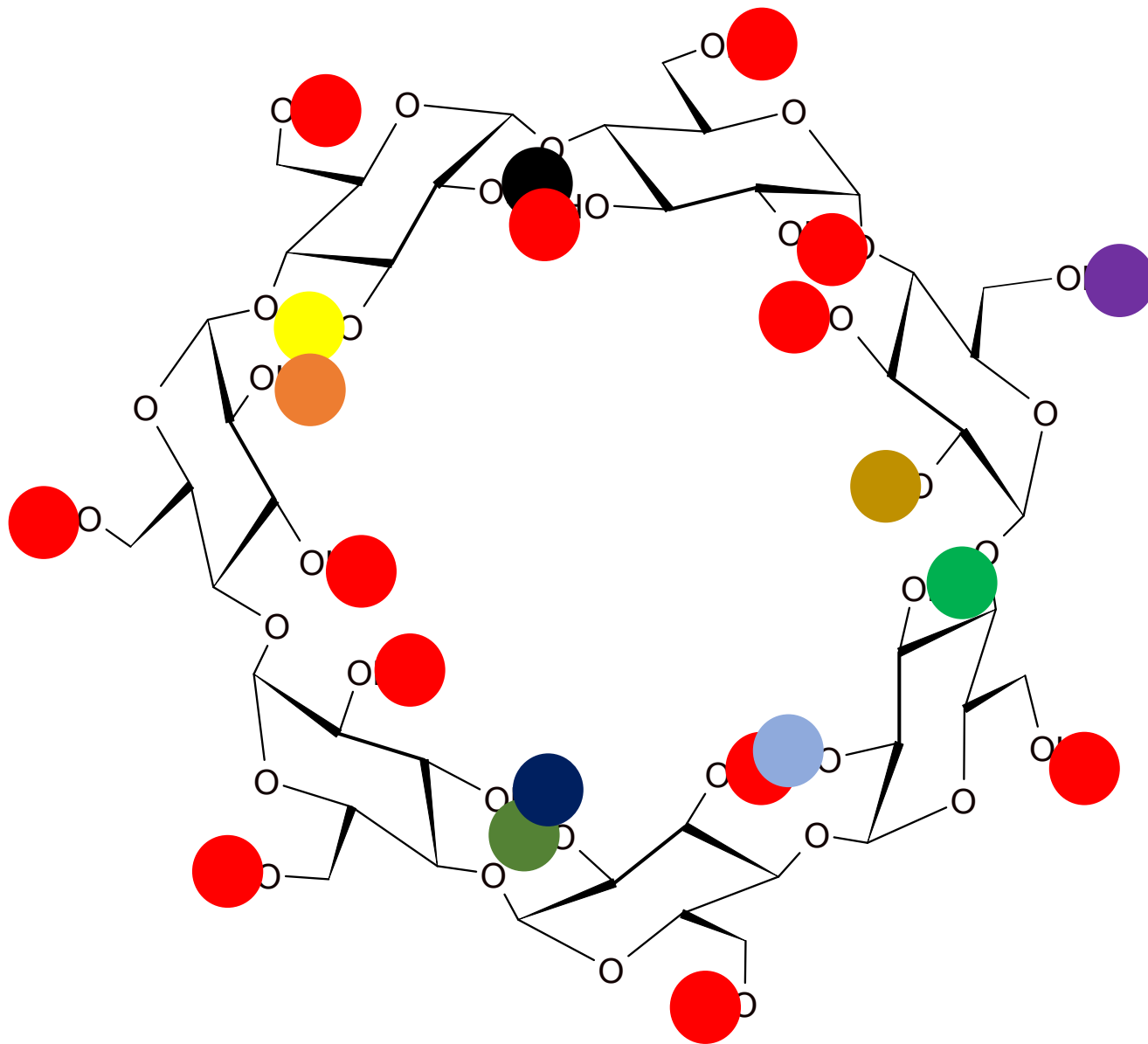


Single isomer: egységes vegyület

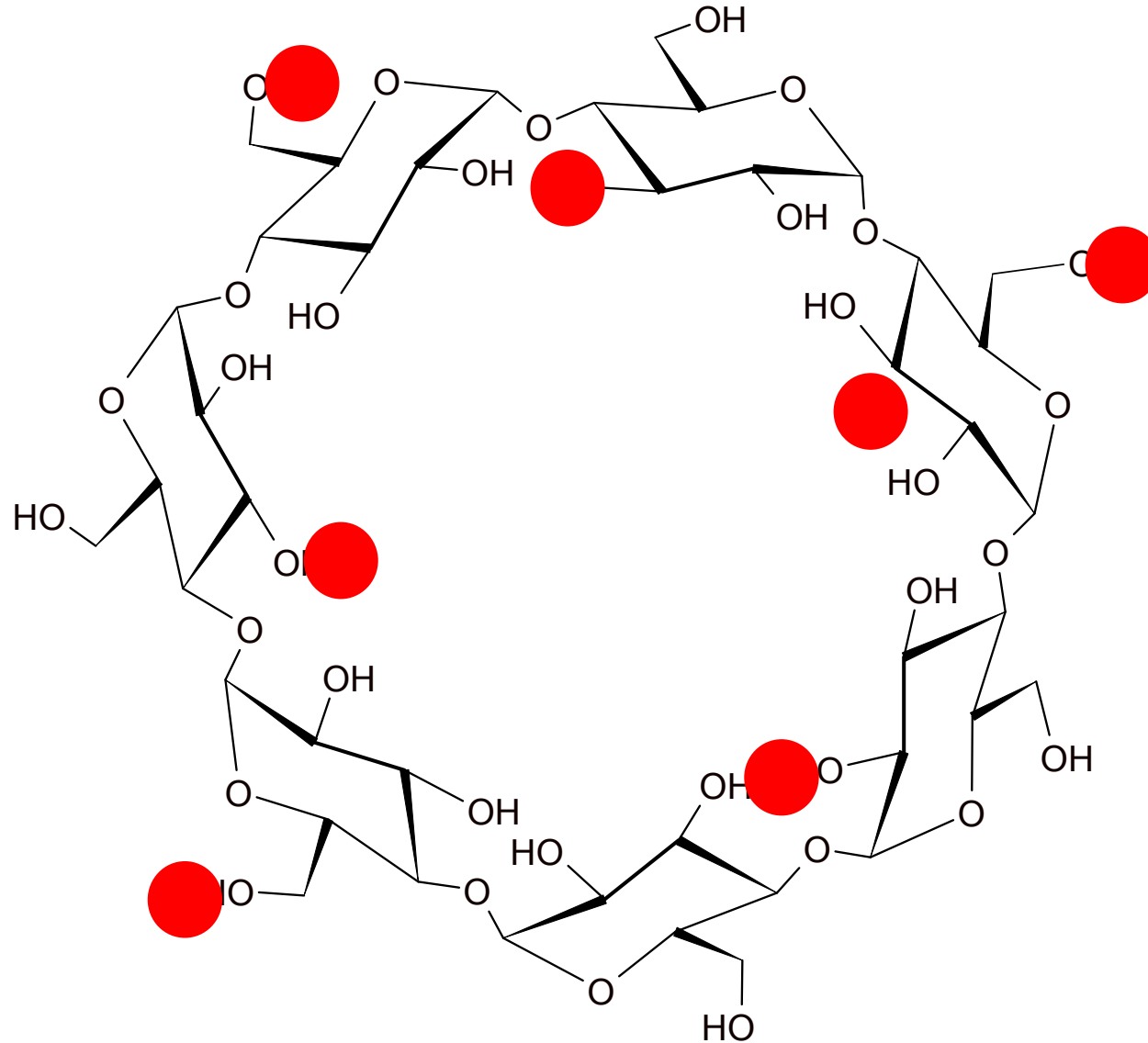
Persubsztituált ciklodextrin származékok, DS=21(β)



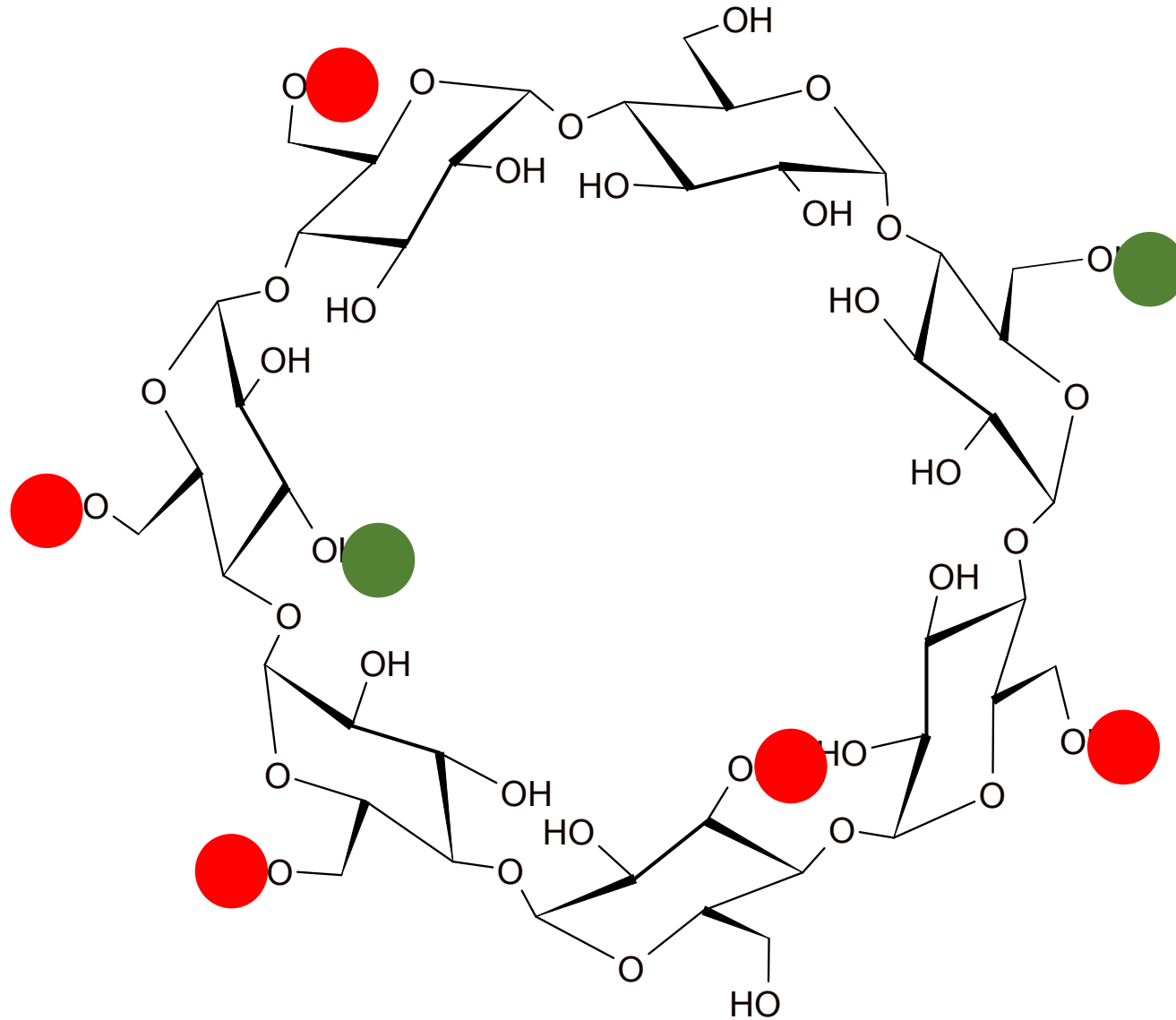
Csak a képzelet, a sztérikus tényezők és a célszerűség szab határt



Ciklodextrin származékok: random / statisztikus



Ciklohextrin származékok: random / statisztikus



A (fél)szintetikus ciklodextrinek története

- Acetilezés (ecetsavanhidrid)
- Nitrálás (nitrálóelegy)
- Metilezés (metil-jodid)

French. D.: The Schardinger Dextrins (Advances in Carbohydrate Chemistry, eds. M.L. Wolfrom, R. S. Tipson Academic Press Inc., 1957, New York

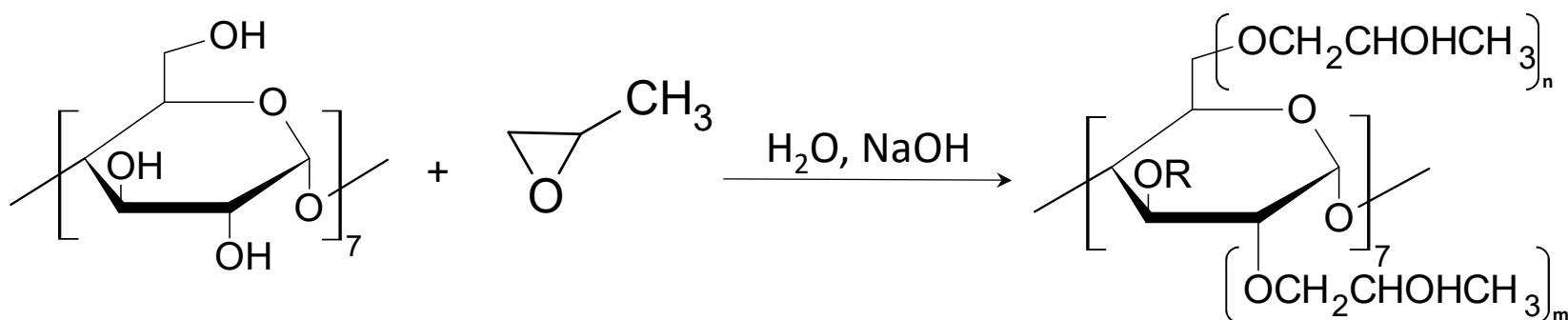
- Szulfoalkilezés (Na-klóretánszulfonát, propánszulton, butánszulton)
- Karboxialkilezés (Na-klóracetát, β -propiolakton)

→ kolloidok flokkuláltatása, papíripar

Parmeter, US szabadalom No. 3426011 (1967/1969)

A Hidroxipropil Betadex (random)

Hidroxipropilezés (Gramera, US szabadalom No. 3459731, 1966/69): **HPBCD**

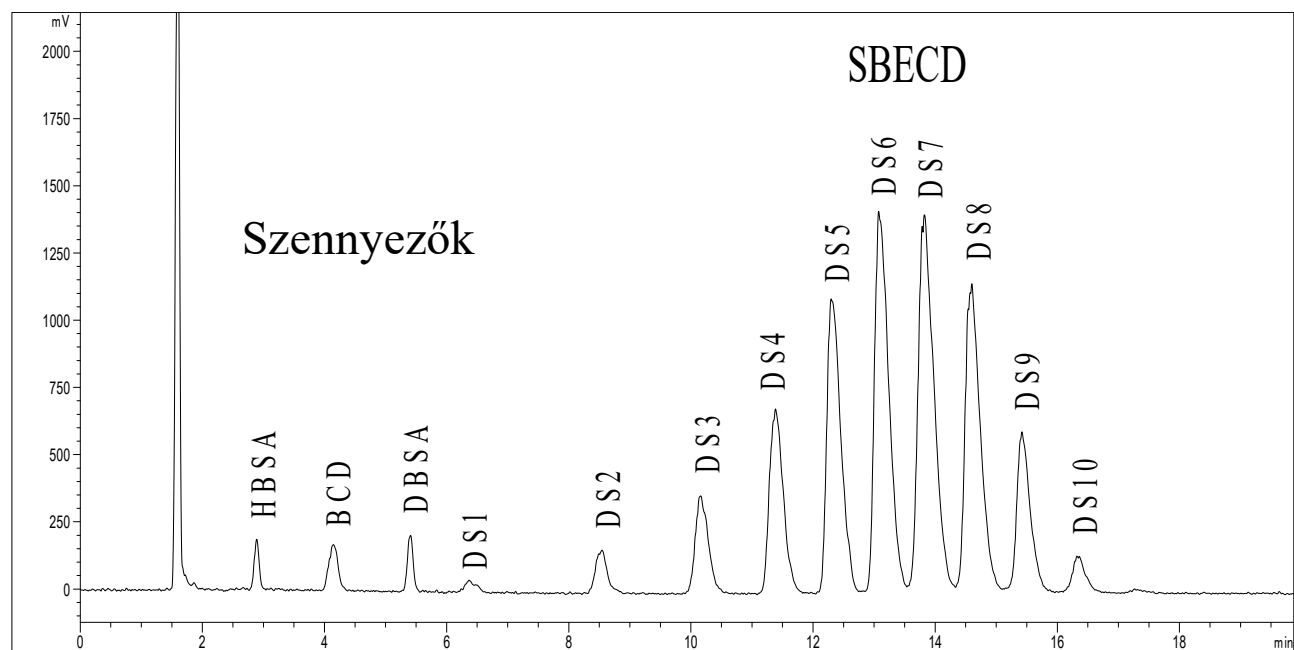
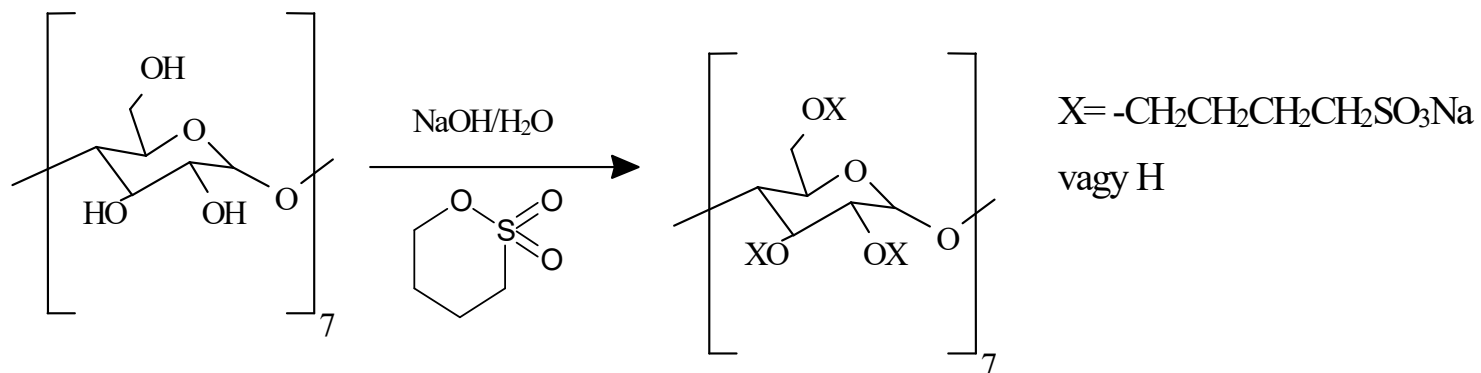


INGREDIENTS:

Water, **Cyclodextrin**, Alcohol, Modified Polydimethicone, PEG-60 Hydrogenated Castor Oil, Sodium Hydroxide, Citric Acid, Maleic Acid, Benzisothiazolinone, Fragrance, Diethylene Glycol, Polyamine Polymer, Didecyl Dimethyl Ammonium Chloride

A Szulfobutiléter Betadex Na (random)

Szulfobutil szubsztitúció: Parmerter, US szabadalom No. 3426011



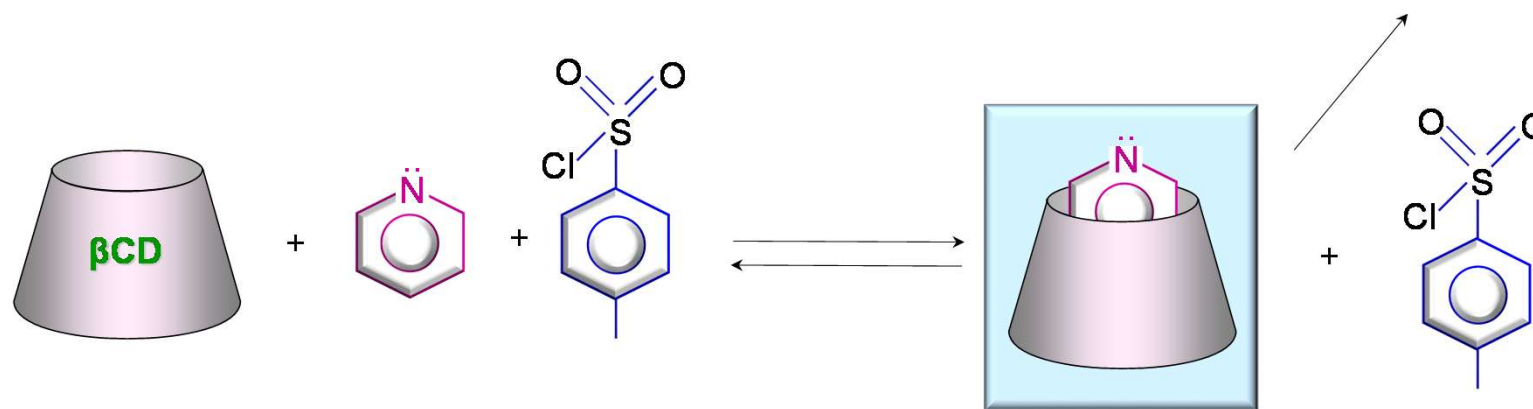
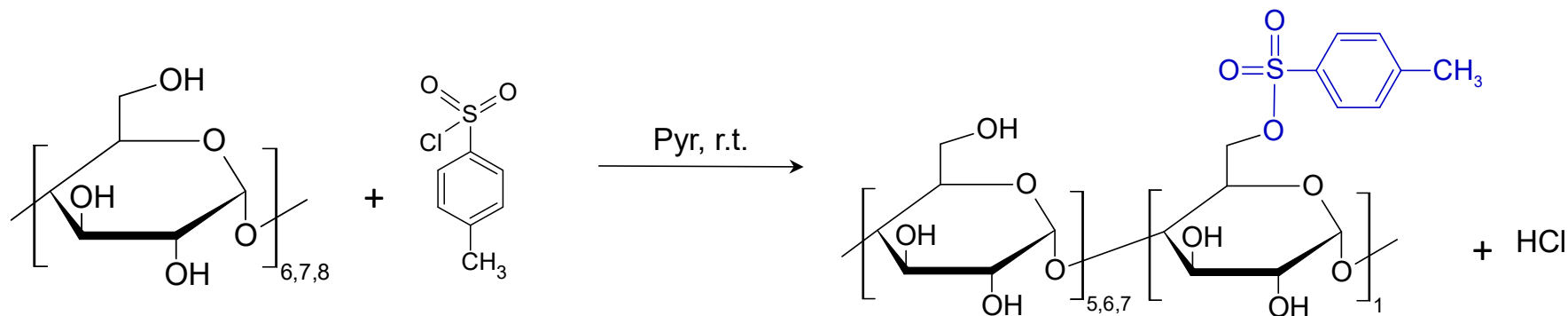
Egyéb fontos random származékok

- metil (ipari lépték: metil-kloriddal NaOH oldatban magas nyomáson és hőmérsékleten, laborlépték: dimetil-szulfát vagy metil-jodid)
- karboximetil
- acetil
- szukcinil
- foszfát
- szulfát

Az egységes vegyület CD-származékok kulcs-
intermedierjei:

Mono-6-tozil - CDk

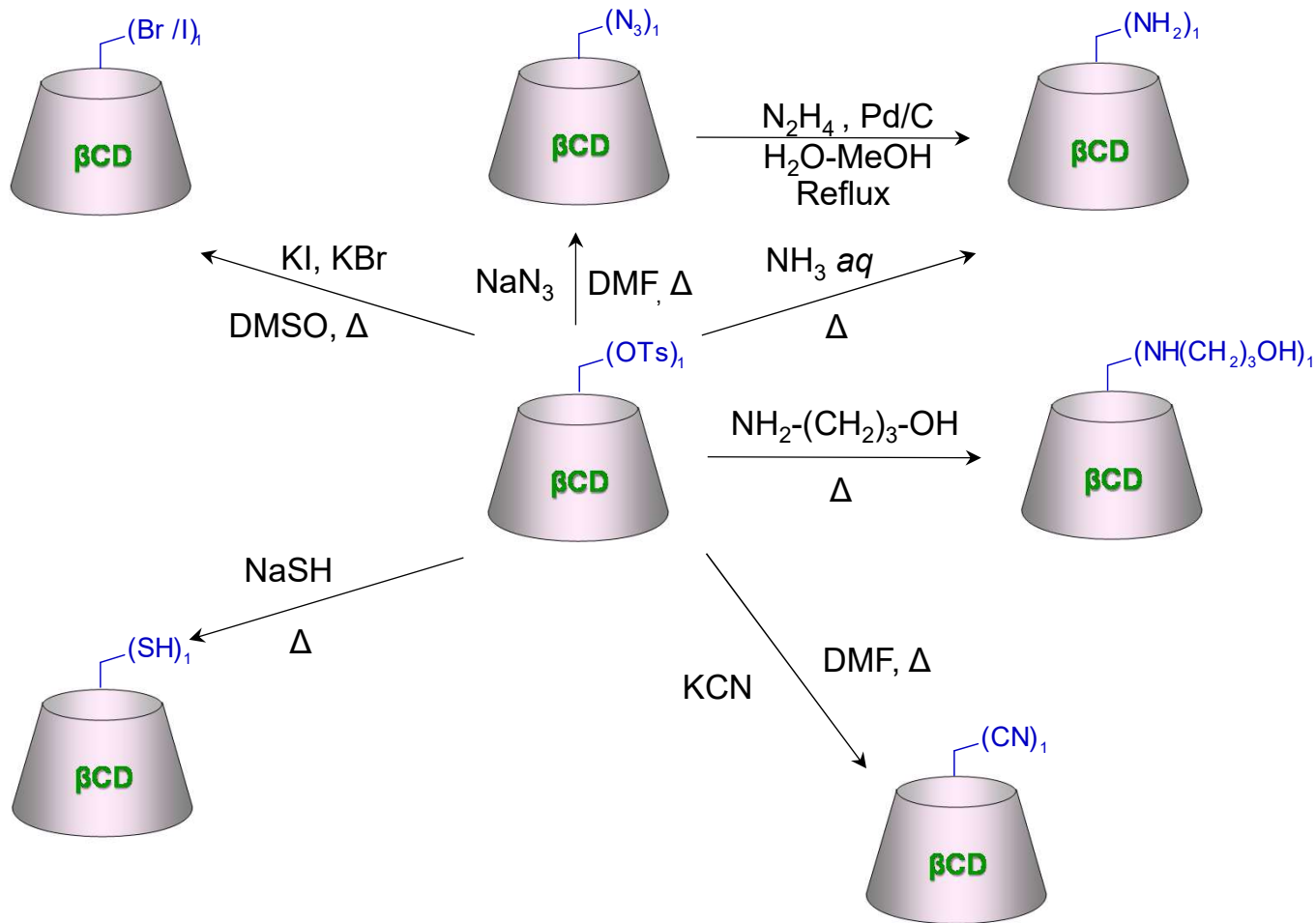
Mono-6-tozil-CDk (piridinben)



A leginkább nukleofil hidroxil reagál TsCl-dal!

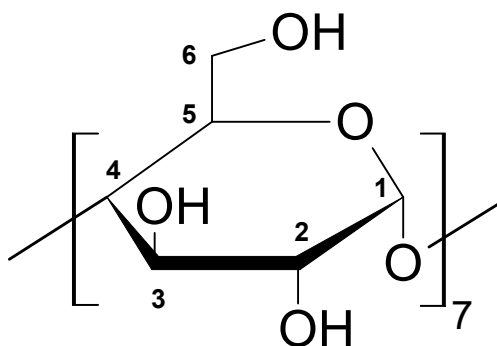
Tang W. et al., Nature protocols, 3, 4, 691-697, 2008

Minden út Rómából indul...



A hidroxilcsoportok három árnyalata....

Legkevésbé savas, leginkább nukleofil



Savasabb, kevésbé nukleofil

Legsavasabb, de nukleofilebb

C1= anomer szénatom

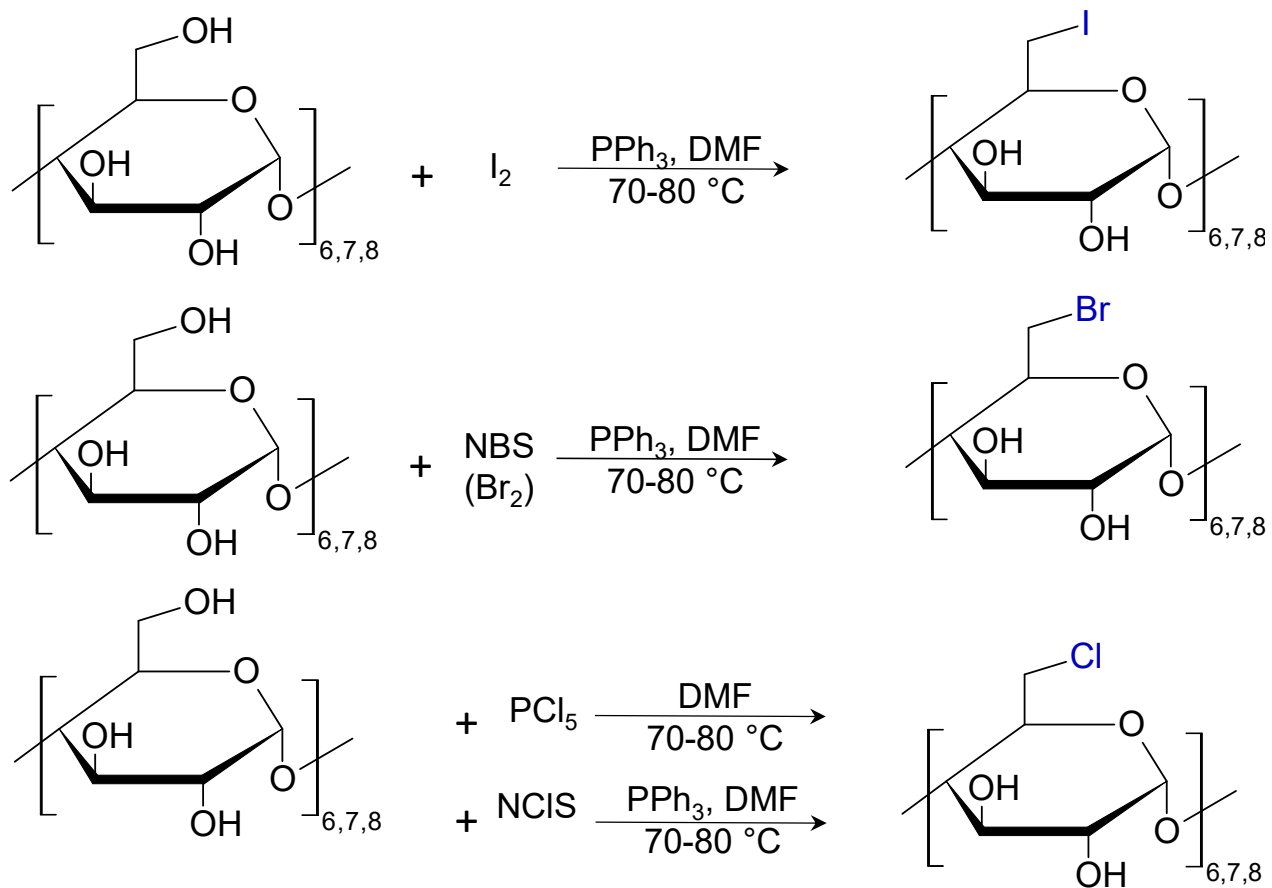
C6= metilén egység (-CH₂-)

C2= könnyen hozzáférhető

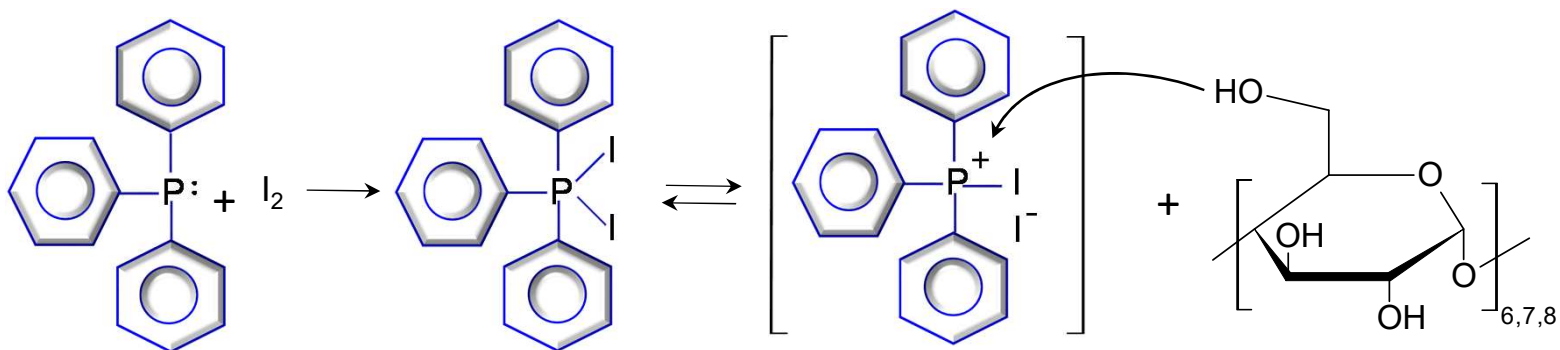
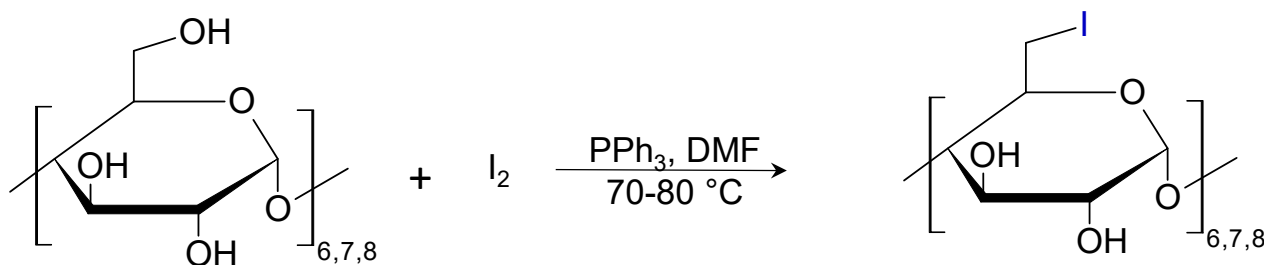
C3= szférikusán nehezen hozzáférhető, inert

C4, C5= nem reagál

Per-6-Halogén-CDs



Per-6-Halogén-CDk: Régiószelektív szintézis



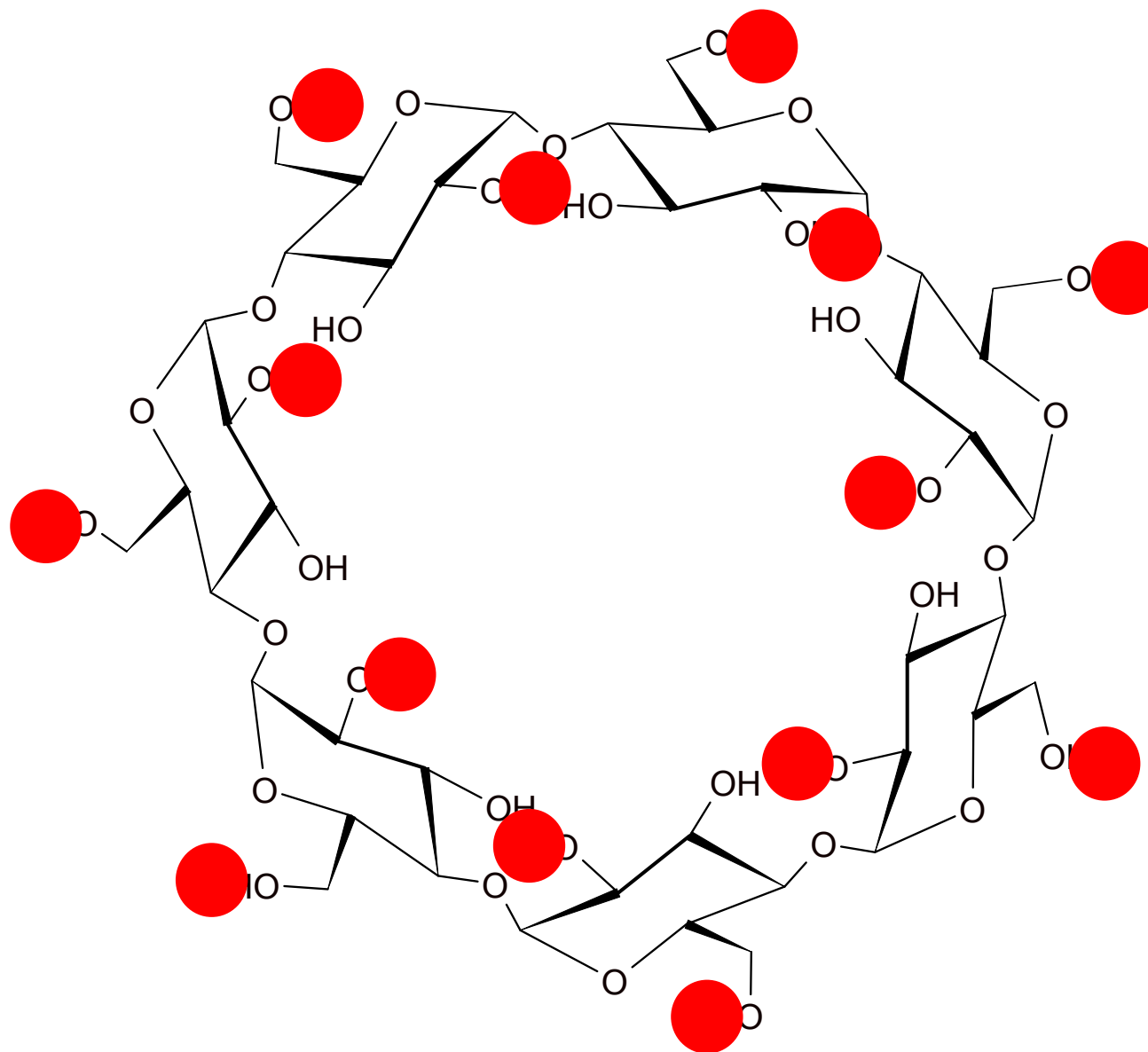
A sztérikusan leginkább hozzáférhető hidroxil fog reagálni!

Nobel A. et al., Patent: US 6,670,340 (2003)

A CycloLab zászlóshajó „single isomer” ciklodextrin
származéka:

**DIMEB, azaz heptakisz(2,6-di-O-metil)-béta-
ciklodextrin**

Lúgos közegben metil-jodiddal, vagy dimetil szulfáttal bárium-ionok jelenlétében

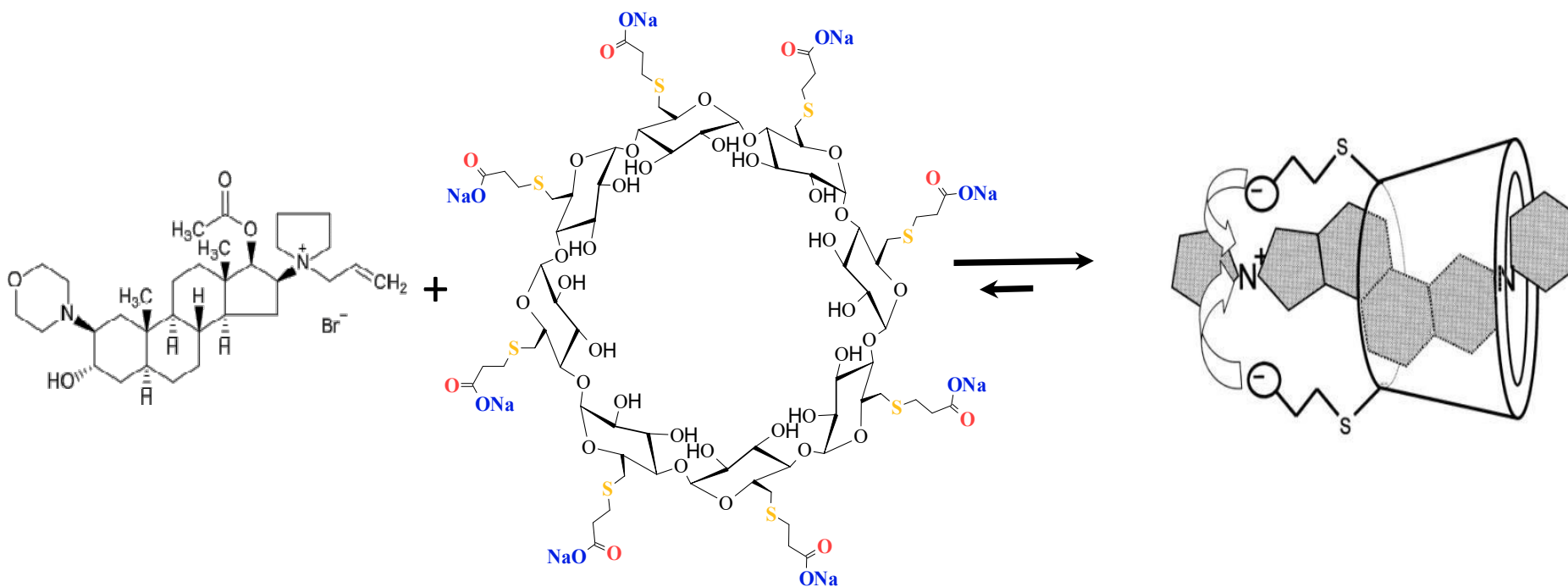




Az első engedélyezett ciklodextrin farmakon:

Sugammadex / Bridion®

Sugammadex hatásmechanizmusa: mesterséges alternatív rokurónium kötőhely

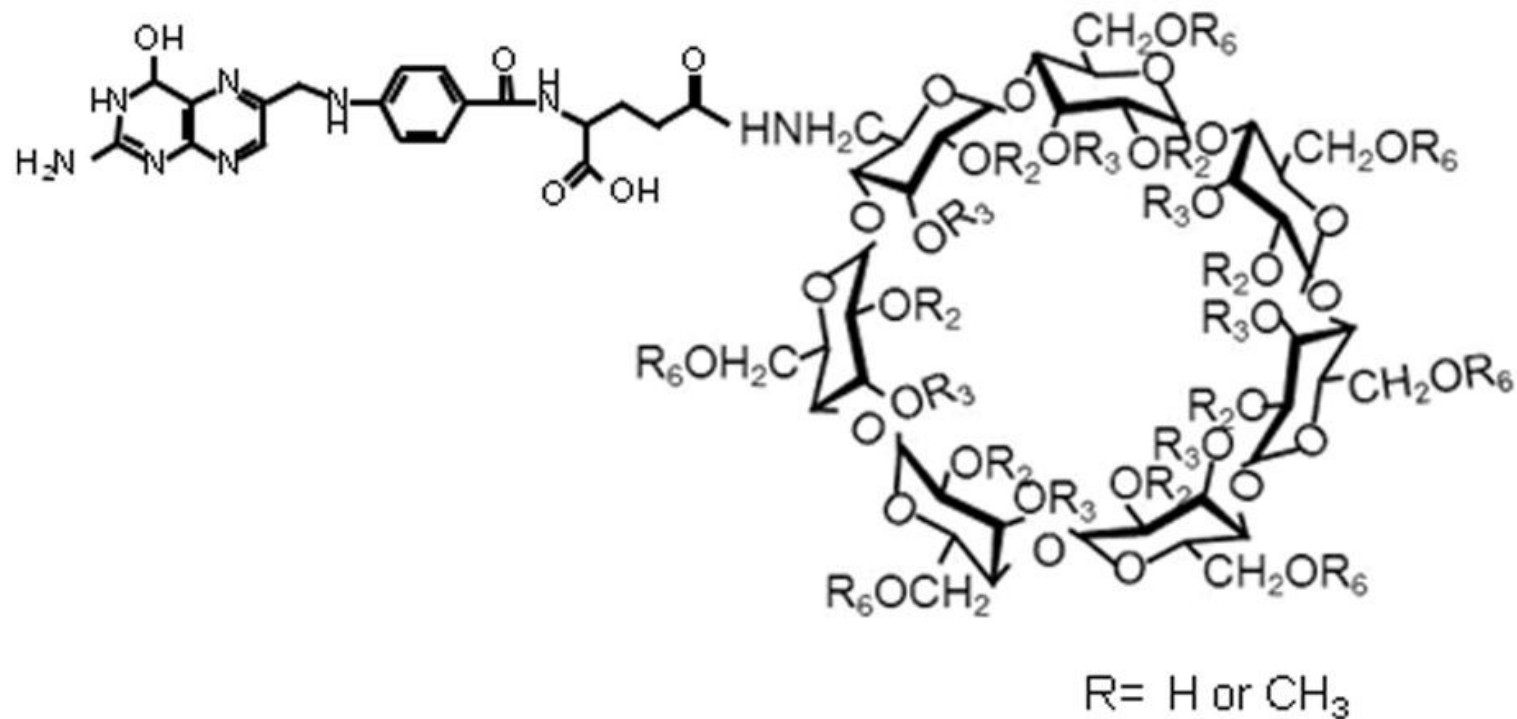


Rokurónium Br
(eltávolítandó)

Sugammadex, irreverzibilis
kötőhely

$K_a = 10.000.000 \text{ M}^{-1}$
komplex
(extrém magas!)

Tumorellenes folsav-ciklodextrin konjugátum



Onodera et al. Scientific Reports, 3, 1104 (2013)

„Metil-CD-ke – koleszterin-kivonó hatásuk miatt - gyakran használnak sejtmembránok lipid tutajainak destabilizálására. Tumoros sejtek esetében ilyen beavatkozás sejthalálhoz vezethet.”

Összefoglalás

A félszintetikus ciklodextrinek messze nem a legkifinomultabb körülmények között képződnek (enzimatis hidrolízis, majd erélyes reakciók), de bámulatos változatossággal szolgálhatják az emberiség mindennapi tevékenységét.