

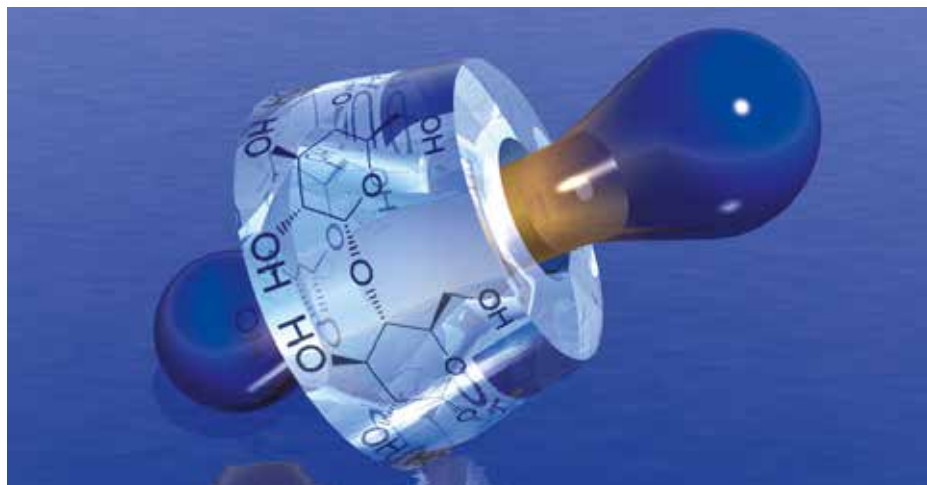
Cyclodextrin-kemi

Fra metanfangst til kunstige enzymer: Facetter af cyclodextrinernes mange muligheder.

Af Cecilie Høgføldt Jessen, Martin Jæger Pedersen, Christian Marcus Pedersen og Mikael Bols, Kemisk Institut, Københavns Universitet

Cyclodextriner er cykliske kulhydrater med en kavititet, der kan kompleksbinde hydrofobe stoffer. Vi undersøger deres kemi og anvendelser til blandt andet gasfangst og som kunstige enzymer.

Cyclodextriner er ringsluttede kæder af kulhydrater bestående af α -1,4-bundne glukose-molekyler (figur 1). Således ligner de stivelse meget i struktur, og de mest almindelige cyclodextriner opstår da også ved enzymatisk nedbrydning af stivelse. En interessant egenskab ved cyclodextrinerne, som allerede blev opdaget af den østrigske kemiker Frans Scharinger i 1908, er, at skønt de selv er vandopløselige og polære molekyler, kan de danne komplekser med små hydrofobe molekyler. Komplekseringen skyldes cyclodextrinernes bagel-lignende struktur, hvor ydersiden er polær, mens kaviteten, dvs. hullet i bagelen er hydrofob og virker som et bindingsite (figur 1). Især cyclodextrinerne bestående af 6 og 7 glukose-enheder, kaldet α - og β -cyclodextrin, er billige og har en lang række anvendelser, hvor man udnyt-

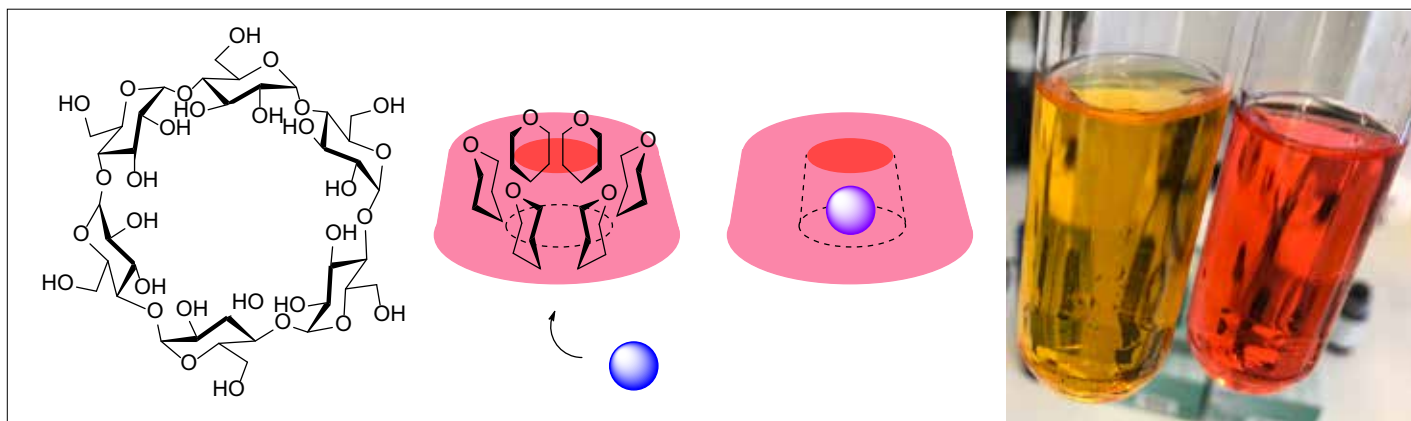


ter komplekseringen af stoffer såsom lægemidler eller parfumestoffer [1]. Eksempelvis kan cyclodextrinen ved at kompleksbinde et hydrofobt lægemiddel gøre det mere vandopløseligt og virke som en slags færg, der transporterer et ellers uopløseligt lægemiddel til det sted, det skal optages. Et andet eksempel er, at cyclodextrinen kan danne et kompleks med en flygtig hydrofob parfumeforbinding, som så kun afgives langsomt og giver en langvarig duft. En stor fordel ved at bruge cyclodextrinerne er, at de er billige, uskadelige og biologisk nedbrydelige stoffer.

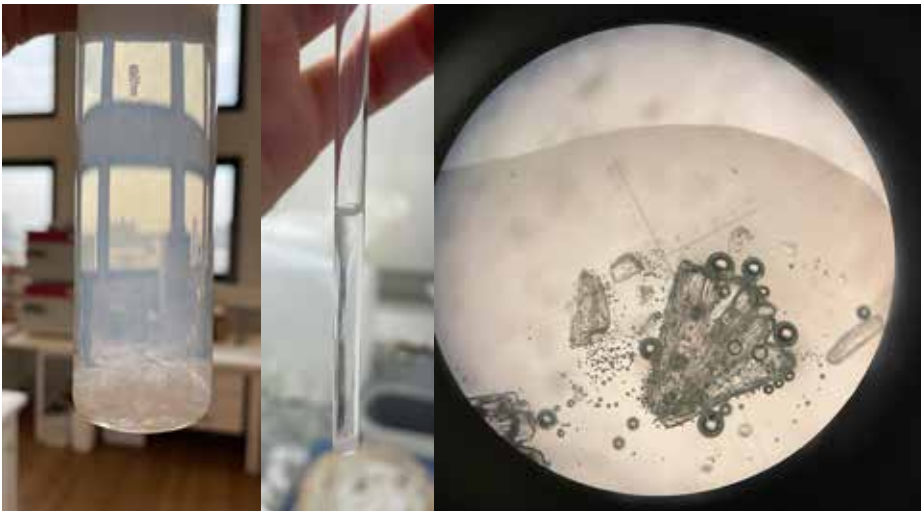
Gaskomplekser

Mens det er velkendt, at cyclodextriner binder små organiske molekyler, er det mindre kendt, at de kan kompleksbinde simple gasser. Hvis man bobler klorgas gennem en opløsning af α -cyclodextrin, får man et tykt gul-grønt bundfald af klor-cyclodextrin komplekset. Udfældningen skyldes, at klor bindes i kaviteten

i cyclodextrinen og derved fortrænger vandmolekyler, hvilket resulterer i dannelsen af et kompleks, der er tungtopløseligt i vand. Bundfaldet kan frafilteres og genopløses i vand, hvorved det afgiver klorgassen. Dette er interessant, fordi det måske kan bruges til at fange drivhusgasser såsom metan og CO_2 og dermed bidrage til kampen mod den globale opvarmning forårsaget af netop disse to gasser. α -cyclodextrin kan i sig selv fange metan, men det er nødvendigt at sætte gassen under tryk for at få nok kompleks til, at det fælder ud. Cyclodextrin-metan komplekset er smukke krystaller, som kan studeres ved røntgenkrystallografi, der viser metanmolekylet bundet i kaviteten (figur 2). Opløses krystallerne i vand eller opvarmes de til 100°C , afgives metanen igen. Denne gas kan opsamles og cyclodextrinen kan genanvendes til fangst af mere metan. Processen kan følges med det blotte øje, men ses endnu bedre ved forstørrelse under et mikroskop (figur 2). For at gøre



Figur 1. α -cyclodextrins kemiske struktur (venstre). Stoffet har en bagel-lignende molekylær struktur (midt-venstre) og kan binde små hydrofobe molekyler i kaviteten (midt-højre). Et eksempel på dette er stoffet methylorange, som skifter farve fra rød til gul, når α -cyclodextrin tilsættes (højre).



Figur 2. Cyclodextrin-metan krystaller fælder ud, når α -cyclodextrin i opløsning opbevares under en metanatmosfære under tryk (venstre). Krystallerne holder på metan, indtil man tilsætter vand (midten). Her ses metan boble ud fra krystallerne under et mikroskop (højre).

metanfangsten mere effektiv, skal kaviteten i cyclodextrinen optimeres til binding af metan. Dette vil gøre bindingen stærkere og samtidigt gøre cyclodextrinen selektiv overfor metan. På den måde forestiller vi os, at cyclodextrinen kan bruges til sortering af gasser. Klor vil eksempelvis være for stor til at passe ind i kaviteten, der er optimeret til metan. For nyligt er cyclodextriner med færre glukosemolekyler end 6 blevet beskrevet, og det vil være spændende at studere deres metanbindende egenskaber.

Kunstige enzymer

Endnu mere nyttige er cyclodextrinerne, hvis de ikke blot binder kemiske forbindelser, men også omdanner dem til andre stoffer. Og med de delvist beskyttede cyclodextriner kan vi lave kunstige enzymer ved at kombinere cyclodextrinens bindingsite med katalytiske grupper såsom syrer, baser eller metalioner. Får man placeret atomerne rigtigt, resulterer det i katalysatorer, der udviser enzymatisk katalyse og Michaelis-Menten

kinetik. Vi har tidligere i Dansk Kemi beskrevet cyclodextrin derivater, der katalyserer hydrolyse og oxidation med høje hastighedsforøgelse [2]. Disse cyclodextriner har strategisk placerede ketoner eller syregrupper i sig. Senere har vi lavet cyclodextriner, der binder metalioner og virker som kunstige metalloenzymer, der i nærværelse af hydrogenperoxid forøger hastigheden af alkoholoxidation flere tusinde gange [3].

Stadig er vi et godt stykke fra at have kunstige enzymer, der er så effektive som rigtige enzymer, men med udvikling af nye cyclodextrin derivater vil vi kunne forbedre efterligningen af et enzyms aktive site. Det interessante ved kunstige enzymer skabt fra cyclodextriner er, at de ligesom rigtige enzymer katalyserer reaktioner i vand og derfor er miljøvenlige, men kan katalysere andre reaktioner. Man kan for eksempel tænke sig, at man kan udvikle et enzym, der kan binde et CO_2 eller metanmolekyle og derefter omdanne det til et ikke-gasformigt brændstof som metanol.

Cyclodextrin modifikation

Hvis vi virkelig skal "rykke" i forhold til at forbedre cyclodextrinernes anvendelser til gasfangst eller kunstige enzymer, er det nødvendigt at kunne modificere dem kemisk. At gøre det direkte på det ubeskyttede kulhydrat giver dog lave udbytter og urene stoffer. Vores erfaring er, at det er bedre at beskytte hydroxygrupperne i cyclodextrinen med beskyttelsesgrupper først, hvorved vi får hydrofobe forbindelser, der let kan håndteres og oprenses. En meget effektiv metode er at beskytte cyclodextrinen med såkaldte benzylgrupper eller benzyl-ethere. Nogle af benzylgrupperne kan derefter fjernes med reduktionsmidlet diisobutyl aluminiumhydrid (DIBAL). Ved at justere mængden af DIBAL, temperatur og reaktionstid har vi fundet ud af, at vi selektivt kan fjerne en, to, tre eller fire benzylgrupper fra én eller begge sider af cyclodextrinen (figur 3) [4]. Dette resulterer i alkoholer, der kan omdannes til andre funktionelle grupper, broer eller hængsler. Endelig kan de resterende benzylgrupper fjernes med mild hydrogenolyse med hydrogen- og palladiumkatalysator.

Konklusion

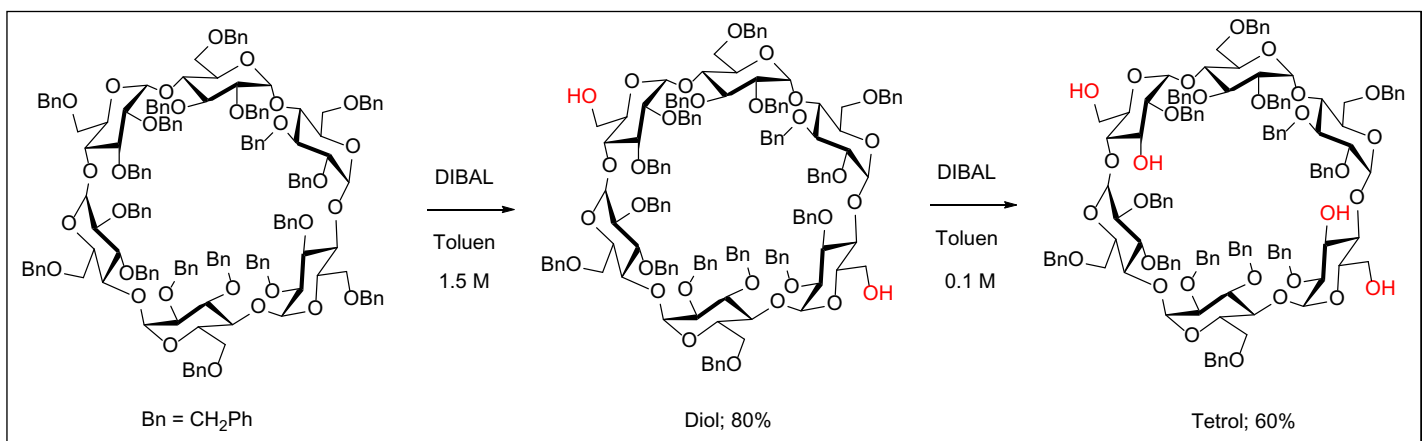
Naturlige cyclodextriner har et væld af anvendelsesmuligheder - nogle af hvilke vi har diskuteret her. Det bliver derfor meget spændende at se, hvor vores nye metoder til at fremstille modificerede cyclodextriner (figur 3) vil bringe os hen.

E-mail:

Mikael Bols: bols@chem.ku.dk

Referencer

1. J. Szejtli, Chem. Rev. (Washington, D.C.) **1998**, 98, 1743-1753.
2. J. Bjerre, L. Marinescu, M. Bols, Dansk Kemi **2007**, 15-18.
3. B. Wang, M. Bols, Chem. - A Eur. J. **2017**, 23, 13766-13775.
4. M. Bols, V. Friis, Chem. - A Eur. J. **2022**, 28, e202200564.



Figur 3. Syntese af modificerede α -cyclodextriner. Ved at sætte benzylgrupper på cyclodextrinen får vi et stof, hvorfra vi selektivt kan fjerne to eller fire af beskyttelsesgrupperne med reduktionsmidlet DIBAL.