

Kapitel 1

Einleitung

Cyclodextrine entstehen beim enzymatischen Abbau von Stärke durch verschiedene Bakterien (z. B. Schardinger 1904 und Szejtli 1998) und wurden dabei zuerst entdeckt. Seitdem gibt es eine stürmische Entwicklung auf dem Gebiet der Cyclodextrine und ihrer Derivate, die viele Gebiete überspannt. Neben der Chemie sind dies die Biologie, Pharmazie und neuerdings auch die Umweltwissenschaften (Abbau polychlorierter Biphenyle (PCB), Fava et al. 1998). Ferner sind sie von Interesse für die industrielle Herstellung von Pharmazeutika, Nahrungsmitteln, Kosmetika, die biologische Katalyse und die mögliche Ablösung teurer Verfahren (wie etwa Kapillar-Elektrophorese anstelle von Gaschromatographie bzw. Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (Xie et al. 1997)). Bis zum Jahr 1995 lag die Zahl der Veröffentlichungen im Zusammenhang mit Cyclodextrinen – Konferenzen und Patente eingeschlossen – schon bei 12000 (Szejtli & Osa 1996). Eine Fortsetzung dieses Überblicks auf die Jahre 1997 und 1998 und eine Aufteilung der 1996er Veröffentlichungen auf die betroffenen Teilgebiete ist bei Szejtli 1998 ausgeführt. Eine Auflistung neuester industrieller Anwendungen von Cyclodextrinen in der Nahrungsmittelindustrie, Pharmazie, Kosmetik und weiteren Gebieten ist bei Hedges 1998 zu finden.

Alle Toxizitätstests haben ergeben, daß oral verabreichtes Cyclodextrin ungefährlich ist. Auch in Berichten der Food and Agriculture Organization (FAO) gelten Cyclodextrine als toxikologisch unbedenklich. Wesentlich ist, daß Cyclodextrine mit einer Vielfalt von Molekülen, den sogenannten Gastmolekülen, Einschlußverbindungen eingehen können. Für diese Gastmoleküle reicht es aus, wenn sie ganz oder wenigstens teilweise in den Hohlraum, der von den Cyclodextrinringen gebildet wird, passen. Es sind keine weiteren Bedingungen wie Hydrophobizität oder Hydrophilität an bestimmten Bindungspunkten oder ähnlichem notwendig (z. B. Szejtli 1998). Es können sich auch zwei Cyclodextrine aneinanderlagern, um das Gastmolekül vollständig zu umschließen, indem die breiteren Basen der kegelstumpfförmigen β -Cyclodextrine aufeinander liegen. Dies wird im zweiten Kapitel genauer beschrieben. Die β -Cyclodextrine können z. B. Einschlußverbindungen mit dem Drugmolekül Ibuprofen (Menard et al. 1990), Adenosin (Xiang & Anderson 1990) oder Phenytoin (Menard et al. 1988) eingehen. Die Löslichkeit von Acetylsalicylsäure (Lach & Pauli 1963), Cortisonacetat und Testosteron (Lach & Pauli 1966) in Wasser wird durch den Einschluß in β -Cyclodextrin beträchtlich erhöht.

Die Tilgung von PCB-Altlasten ist ein brennendes Problem. Daher ist die Möglichkeit der Beseitigung durch Einschluß in Cyclodextrine, wie es in Fava et al. 1998 angeregt wird, ein sehr wichtiger Aspekt für meine Untersuchungen an β -Cyclodextrinen. Auch die von Xie et al. 1997 vorgeschlagene mögliche Ablösung teurer Verfahren der Chromatographie durch Kapillar-Elektrophorese auf der Grundlage der Nutzung von Eigenschaften der β -Cyclodextrine ist eine interessante Anwendungsmöglichkeit. Neben Pharmazeutika können auch Antibiotika wie etwa Doxorubicin in Cyclodextrine eingeschlossen werden. Dieser Einschluß stabilisiert das Drugmolekül, verhindert einen vorzeitigen Abbau und erleichtert den Transport durch Membranen (Loftsson & Brewster 1996). Dies ist ein wichtiges Anwendungsbeispiel aus dem pharmazeutischen Bereich. Cyclodextrine können ähnlich wie Enzyme katalytische Eigenschaften

besitzen (Saenger 1980). Eine umfangreiche Zusammenstellung von Cyclodextrinen als Enzymmodelle wurde in der Monographie von Bender & Komiyama 1978 zusammengefaßt.

Wie läßt sich ein Beitrag zu der physikalischen Beschreibung und Aufklärung der erwähnten Phänomene und Anwendungsbeispiele erreichen? Zur Modellierung der Dynamik großer molekularer Systeme gibt es eine bewährte Methode, die Computersimulation molekularer Dynamik (MD). Die Atome, aus denen die Moleküle aufgebaut sind, werden dabei als klassische Teilchen beschrieben, die Kräfte aufeinander ausüben. Bei der Computersimulation der Dynamik dieser Moleküle werden die Newtonschen Bewegungsgleichungen integriert. Eine Zusammenstellung verschiedener Varianten der Computersimulation molekularer Dynamik, die bisher an Cyclodextrinen durchgeführt wurde, ist bei Lipkowitz 1998 zu finden.

So wie die preiswerte Herstellung der Cyclodextrine, die im industriellen Großeinsatz benötigt werden, die weitere Forschung angekurbelt hat, fördert die stürmische Weiterentwicklung auf dem Computersektor – die preiswerte Herstellung immer schnellerer Prozessoren und immer größerer Speicher – die Möglichkeiten von Simulationen am Computer. Daher konnte ich die MD-Computersimulationen von Kristallen mit 24 β -Cyclodextrinmolekülen und periodischen Randbedingungen bei einer Gesamtzahl von ca. 5000 Atomen für eine Simulationszeit von 4 ns ohne Einschränkungen durchführen.

Welche physikalisch-chemisch relevanten Fragestellungen können im Zusammenhang mit meinen Untersuchungen beantwortet werden? In β -Cyclodextrinkristallen sind häufig ungeordnete Wasserstoffatome mit dynamisch wechselnden Wasserstoffbrückenbindungen in der Form $D - H \cdots A \rightleftharpoons A \cdots H - D$ zu beobachten (D: elektronegatives Atom des Donators $D - H$, A: elektronegatives Nachbaratom, der Akzeptor), in denen die Positionen der Wasserstoffatome um etwa 1.0 \AA voneinander entfernt sind. Der Abstand ist also wesentlich geringer als die 2.4 \AA , die durch die Summe der van der Waals Radien zweier Wasserstoffatome zu erwarten wäre (Jeffrey & Saenger 1994). Diese Form von Unordnung wird auch in Cyclodextrinhydraten angetroffen. Zwei Mechanismen sind im Fall der Wasserstoff-Bindungs-Unordnung in Betracht zu ziehen; zum einen der Mechanismus, bei dem andere Konformationen angenommen werden, und zwar eine Umorientierung, die durch eine Rotation der $D - H$ Gruppe erfolgt. Diese Unordnung hat kein Aufbrechen der kovalenten $D - H$ Bindung zur Folge, sondern nur eine andere Orientierung der Wasserstoffbrückenbindung. Wenn diese Unordnung in Wasserstoffbindungen bei langen Ketten kooperierender Wasserstoffbrücken (z.B. bei β -Cyclodextrinen, näheres siehe Kapitel 2.2) oder zyklischen Wasserstoffbrückenmustern auftritt, so wird sie als Flip-Flop-Mechanismus beschrieben (Saenger et al. 1982), bei dem eine Umorientierung der beteiligten Wasserstoffbrückenbindungen von Bindung zu Bindung fortschreitet wie bei einem Dominoeffekt. Dabei gibt es nur zwei wohl definierte stabile Wasserstoffbrückenmuster (daher der Name Flip-Flop). Im zweiten Mechanismus wird eine andere Konfiguration des Gleichgewichts $O - H \cdots O \rightleftharpoons O \cdots H - O$ angenommen. Dies wird in der Quantenmechanik als Tunnelprozeß beschrieben (Jeffrey & Saenger 1994). In biologischen Strukturen tritt die Flip-Flop-Unordnung unter anderem bei Cyclodextrinen und Wasser auf und generell in allen Systemen, in denen Hydroxylgruppen eine Rolle spielen.

Welche physikalischen „Vorgänge“ habe ich zu beachten? Es handelt sich bei den Cyclodextrinen um Kristalle, die im Prinzip „tote“ Bausteine sind. Jedoch bei Temperaturen über 300 K sind die Cyclodextrine nicht mehr „starr“. Ihre Atome bewegen sich. Deshalb befindet sich ein Cyclodextrinkristall in einem teilweise ungeordneten Zustand. Es treten einerseits molekulare und kristalline Unordnung auf, andererseits wird unterschieden zwischen statischer, dynamischer und gemischt statisch dynamischer Unordnung. Aus Röntgenstrukturanalysen werden atomare Verschiebungsparameter (sog. ADPs) bestimmt (z.B. Seiler 1987) und dann interpretiert (Glusker et al. 1994, Schomaker & Trueblood 1968, Dunitz et al. 1988). Näher erläutert werden diese Begriffe in Kapitel 2.3. Ein Vergleich der in der Röntgenstrukturanalyse bestimmten Verschiebungsparameter mit Fluktuationen in den Kristallstrukturen, die bei einer Computersimulation auftreten, findet in Kapitel 5.1 statt.

Eine weitere Fragestellung, die in meiner Arbeit beantwortet wird, ist der Transport von Wasser-

molekülen durch das Kristallgitter der β -Cyclodextrine mittels Diffusionsprozessen. Wie erhalte ich durch eine effiziente Auswertung die Diffusionspfade? Es wird also ein möglichst schneller Algorithmus benötigt, mit dem sich entscheiden läßt, welches die Hauptrichtung der Diffusion ist. Dazu habe ich in Abschnitt 2.5.2 und detailliert im Anhang D ein Verfahren beschrieben, bei dem eine Kugeloberfläche in möglichst flächengleiche, gleichseitige und gleichwinklige sphärische Dreiecke zerlegt wird. Gleichzeitig ermöglicht ein schneller Entscheidungsalgorithmus die Bestimmung, welche Dreiecke der Kugeloberfläche ein Strahl vom Kugelmittelpunkt aus durchstößt. Damit kann ich für jeden beliebigen Punkt in meinem System die Diffusionsrichtung der Wassermoleküle bestimmen. Die Diffusionspfade der Wassermoleküle durch das Kristallgitter, das von den β -Cyclodextrinen gebildet wird, diskutiere ich in Kapitel 5.7.