

Synthese von Rezeptormolekülen auf Basis von β -Cyclodextrin

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
von der Universität des Saarlandes angenommene

Dissertation

von

Diplom-Chemiker

Christian Straßnig

Saarbrücken

2007

Dekan	Prof. Dr. K. Hegetschweiler
1. Gutachter	Prof. Dr. G. Wenz
2. Gutachter	Prof. Dr. J. Jauch

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Mai 2007

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als die angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Saarbrücken, Januar 2007

Christian Straßnig

Die präparative Arbeit zu dieser Dissertation wurde in der Zeit vom 1. Februar 2003 bis 31. Juli 2006 am Institut für Organische Makromolekulare Chemie der Universität des Saarlandes unter Leitung von Prof. Dr. G. Wenz durchgeführt.

*Für Irina
und
meine Eltern*

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die gezielte Synthese von wasserlöslichen Cyclodextrin-derivaten, die an der Position C-6 mit kationischen oder anionischen Gruppen substituiert sind sowie die systematische Untersuchung der Stabilität ihrer Einschlussverbindungen mit anionischen, kationischen und neutralen *tert.*-Butylbenzolderivaten mittels isothermer Titrationskalorimetrie.

Es wurden mittels dreier Methoden sowohl mono- als auch heptasubstituierte β -Cyclodextrinderivate synthetisiert. Bei Methode A wurde OH-6 durch eine mehrstufige Synthese in eine Aminogruppe überführt, von der aus weitere Modifikationen erfolgten. In Methode B wurden Substituenten über eine Thioetherbrücke an C-6 angeknüpft. Die Cyclodextrinderivate waren ohne Schutzgruppen und unter Erhalt der freien Hydroxylgruppen am Cyclodextrin mit hoher Regioselektivität zugänglich. In einer dritten Methode C wurden aminosäuremodifizierte Cyclodextrine regioselektiv in hoher Ausbeute erhalten. Dazu wurden reaktive Azido-Cyclodextrinderivate mit propargylierten Aminosäuren in einer kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition umgesetzt.

Um den Einfluss des pH-Wertes und der Salzkonzentration auf die Stabilität der Einschlussverbindungen zu untersuchen, wurden die Titrations bei pH 3 und pH 7 in 25 mM und 500 mM Phosphatpuffer durchgeführt. Alle Einschlussverbindungen zeigten eine 1:1 Stöchiometrie. Die Bindungskonstanten der Monoderivate bewegten sich im Bereich von 2000 M^{-1} und 54000 M^{-1} , abhängig von der Kombination der funktionellen Gruppen von Wirt und Gast und der Pufferkonzentration.

Die Erkennung zwischen den funktionellen Gruppen kann hauptsächlich Coulomb-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen zugeschrieben werden. Es zeigte sich, dass schon im nativen β -Cyclodextrin eine natürliche Ladungserkennung vorhanden war, die unter anderem vom Dipolmoment des β -Cyclodextrins und von der Hydrophilie der Gäste abhing. Im Allgemeinen wurden anionische Gäste stärker gebunden als kationische Gäste. Es wurde beobachtet, dass die Ladungsdiskriminierung bei Mono-(6-deoxy-6-guanidyl)- β -cyclodextrin am stärksten ausgeprägt war und bei Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz fast vollständig verschwand. Die Orientierung des Gastes innerhalb der Kavität des Cyclodextrins wurde stark von den Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen von Wirt und Gast beeinflusst, jedoch spielten auch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen eine nicht unerhebliche Rolle.

ROESY-Experimente haben gezeigt, dass sich der Gast in der Kavität immer so orientiert, dass eine antiparallele Ausrichtung der Dipolmomente von Wirt und Gast die Folge ist.

Bei den heptafunktionalisierten Cyclodextrinen wurden im Vergleich zu den Monoderivaten wesentlich höhere Stabilitätskonstanten beobachtet. In einem Fall lagen diese erstaunlicherweise mit einem Wert von $5.9 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ in einer Größenordnung, die für monomere Cyclodextrine bislang nicht beobachtet wurde.

Verbindungen, die in der Lage sind Komplexe in dieser Stärke zu bilden, sind für viele pharmazeutische Anwendungen vorstellbar. Damit konnte die Löslichkeit des Zytostatikums Camptothecin durch Zusatz von Per-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin auf mehr als das Zehnfache gesteigert werden.

Somit gibt diese Arbeit neue Impulse zum Verständnis der molekularen Erkennung von Cyclodextrinen.

Summary

The present thesis discusses the selective synthesis of water-soluble derivatives of cyclodextrins, substituted with cationic or anionic groups at the C-6 position as well as the systematic investigation of the inclusion of anionic, cationic and neutral derivatives of *tert*-Butylbenzene by these water-soluble cyclodextrin derivatives by isothermal titration calorimetry (ITC).

Mono- as well as hepta-derivatives of cyclodextrine were synthesized. The preparation of these derivatives included three methods. Method A was the conversion of the OH-6 to an amino-group. This amino-group was the starting point for further modifications. Method B described the attachment of the substituent by a thioether bridge at C-6. All derivatives were accessible with high regioselectivity and without protecting groups as well as conservation of the free hydroxyl groups. Furthermore strategy C was developed to obtain amino acid modified cyclodextrins in high selectivity and yield. In this strategy reactive azide derivatives of cyclodextrin undergo conversion with propargylated amino acids in a copper catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition.

The influence of the pH value and the salt concentration on the inclusion compound stability was investigated by measurement of the binding constant at pH 3 and pH7 in 25 mM and 500 mM buffer concentration. All inclusion compounds showed 1:1 stoichiometry while the binding constants of the mono derivatives ranged from 2000 M^{-1} to 54000 M^{-1} depending on the combination of the functional groups at host and guest as well as the buffer concentration. Recognition between functional groups was mainly attributed to Coulomb interactions and hydrogen bonds. Already native β -cyclodextrine shows some intrinsic recognition potential towards charged guests, which is due to the total dipole moment of β -cyclodextrine and differences in the hydrophilicities of anionic and cationic compounds. In general, anionic guests were stronger bound than cationic guests. We found that charge discrimination is largest in the case of Mono-(6-deoxy-6-guanidyl)- β -cyclodextrine and on the other hand in the case of Mono-(6-deoxy-6-S-thioglycolate)- β -cyclodextrine sodium salt the charge recognition no longer exists. Besides the coulombic interaction that mainly attributed to this behavior, however the dipole-dipole interactions play also an important role.

Orientations of the guests within the cavity of the cyclodextrins were determined by ROESY NMR. In these experiments we found that orientations of the guest ever lead to antiparallel direction of the dipole moments of host and guest.

The hepta-derivatives show significant higher binding constants compared to the mono-derivatives. In one case, we found a stability constant with a value of $5.9 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ which is in

the order of magnitude of cyclodextrine-chelate complexes. Compounds with these high binding constants are interest for many pharmaceutical applications. For example, the solubility of the anticancer agent Camptothecin was ten times higher by adding a solution of Heptakis-(6-cysteaminyI-6-deoxy)- β -cyclodextrine.

The complete work furnishes new impulses to the understanding of the molecular recognition of cyclodextrins.

Inhaltsverzeichnis

1	Supramolekulare Chemie.....	1
2	Cyclodextrin-Einschlussverbindungen	3
2.1	Cyclodextrine: Struktur und Eigenschaften	3
2.2	Cyclodextrin-Einschlussverbindungen.....	5
3	Cyclodextrinderivate.....	8
3.1	Reaktionsmöglichkeiten der Cyclodextrine.....	8
3.2	Stellungsisomerie	9
3.3	Strategien zur regioselektiven Modifikation	9
3.4	Monosubstituierte Cyclodextrine.....	10
3.5	Di- und trisubstituierte Cyclodextrine	13
3.6	Persubstituierte Cyclodextrine	14
3.7	Statistisch funktionalisierte Cyclodextrine.....	17
3.8	Anwendungen von Cyclodextrinen	17
4	Zielsetzung.....	19
5	Regioselektive Synthese von Cyclodextrinderivaten	20
5.1	Monofunktionalisierte Cyclodextrine	20
5.2	Perfunktionalisierte Cyclodextrine	25
5.3	Aminosäurefunktionalisierte Cyclodextrine.....	36
5.4	Zusammenfassung	43
6	Einschlussverbindungen von amphiphilen Gastmolekülen in Cyclodextrinderivate	45
6.1	Methoden zur Bestimmung der Topographie und der thermodynamischen Stabilität der Addukte	45
6.2	Isotherme Titrationskalorimetrie	47
6.3	Erkennung von Gastmolekülen durch Cyclodextrine.....	52
6.4	Orientierung der Gäste innerhalb des Cyclodextrins.....	76
7	Solubilisierung von hydrophoben Gastmolekülen	86
7.1	Bestimmung der Stabilitätskonstante	86
7.2	Solubilisierung mit heptasubstituierten Cyclodextrinderivaten.....	87
7.3	Zusammenfassung	92
8	Zusammenfassung.....	93
9	Experimenteller Teil	95

9.1	Reagenzien, Methoden und Geräte.....	95
9.2	Synthesen der Cyclodextrinderivate	99
9.3	Synthesen der Gäste	139
10	Literaturverzeichnis	142
11	Verzeichnis der Abkürzungen.....	153
12	Danksagung	159

1 Supramolekulare Chemie

Die supramolekulare Chemie ist die Chemie der intermolekularen Wechselwirkung und beschäftigt sich mit Strukturen und Funktionen von Einheiten, die durch Assoziation von zwei oder mehreren chemischen Spezies gebildet werden^[1]. Die grundlegende Idee der supramolekularen Chemie geht auf Emil Fischer zurück, der mit der Einführung des Schlüssel-Schloss-Prinzips zum Ende des 18. Jahrhunderts den Grundstein legte und erste Erkenntnisse zur Wirkungsweise von Enzymen fand: "To use a picture, I would like to say that enzyme and glucoside have to fit together like a lock and key in order to exert a chemical effect on each other"^[2]. Die supramolekulare Chemie entwickelte sich erst in den letzten 20-30 Jahren zu einer eigenständigen Wissenschaft, da erst in jüngster Vergangenheit geeignete Nachweismethoden entwickelt wurden, um die relativ schwachen Wechselwirkungen in Wirt-Gast-Systemen zu untersuchen. Wegbereiter dieser jungen Wissenschaft waren Donald J. Cram^[3], Jean-Marie Lehn^[1] und Charles J. Pedersen^[4]. Ihnen gelang die Übertragung der biochemischen Prinzipien der molekularen Erkennung auf das Gebiet der organischen Chemie. Durch ihre zukunftsweisenden Arbeiten über die Entwicklung von Anwendungen von Molekülen mit hochselektiven, strukturspezifischen Wechselwirkungen erschlossen sie das neue Gebiet der supramolekularen Chemie.

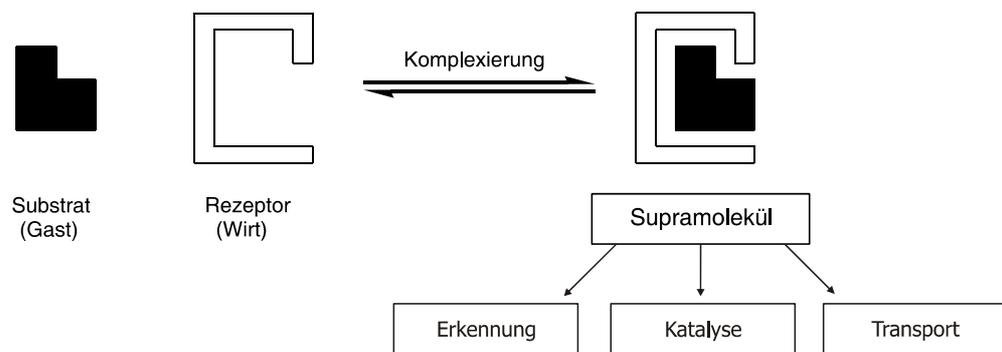


Abb. 1: Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes

Das wesentliche Merkmal von supramolekularen Einschlussverbindungen ist, dass eine Wirtkomponente in ihrem Hohlraum eine Gastkomponente aufnimmt, ohne kovalente Bindungen zu knüpfen. Die Bildung solcher Super- oder Übermoleküle^[5, 6] durch molekulare Selbstorganisation ermöglicht eine Vielzahl von Transport-, Erkennungs- und Katalysemechanismen in biologischen Systemen^[7].

Die Bildung von Wirt-Gast-Systemen in Wasser wird unter Einbeziehung einer breiten Vielfalt von nichtkovalenten Wechselwirkungen erreicht, wobei der Wirt eine maßgeschneiderte Umgebung für das Gastmolekül darstellen soll.

Die Komplementarität des Schlüssel-Schloss-Prinzips ist dabei eine notwendige Bedingung, damit es überhaupt zur Komplexbildung kommt. Man unterscheidet zwischen sterischer und wechselwirkender Komplementarität^[8]. Im ersten Fall spielt die Geometrie der beteiligten Bausteine die maßgebliche Rolle. Hierbei genügt es, dass der Wirt einen Hohlraum mit passender Größe besitzt, um den Gast einzuschließen. Bei der Komplementarität der Wechselwirkungen gibt es bei der Ausbildung der supramolekularen Strukturen ein Zusammenspiel verschiedener molekularer Kräfte^[9]. Je mehr Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast bei der Komplexbildung auftreten, desto höher ist folglich die Bindungsenergie und damit die Stabilität des Komplexes^[10]. Die Polarität der Kavität und der Außenseite des Wirtes sollten sich signifikant unterscheiden. Die Wechselwirkung der Außenseite des Wirtes mit dem Lösungsmittel sollte gegeben sein, um lösliche Systeme zu erzeugen.

2 Cyclodextrin-Einschlussverbindungen

2.1 Cyclodextrine: Struktur und Eigenschaften

Zu den wichtigsten exohydrophilen Wirten zählen die in Abb. 2 dargestellten Cyclodextrine (CDs). Sie gehören zu einer Familie von cyclischen Oligosacchariden mit sechs (α -CD), sieben (β -CD) oder acht (γ -CD) α -1,4-glykosidisch verknüpften D-Glucopyranose-Einheiten^[11, 12].

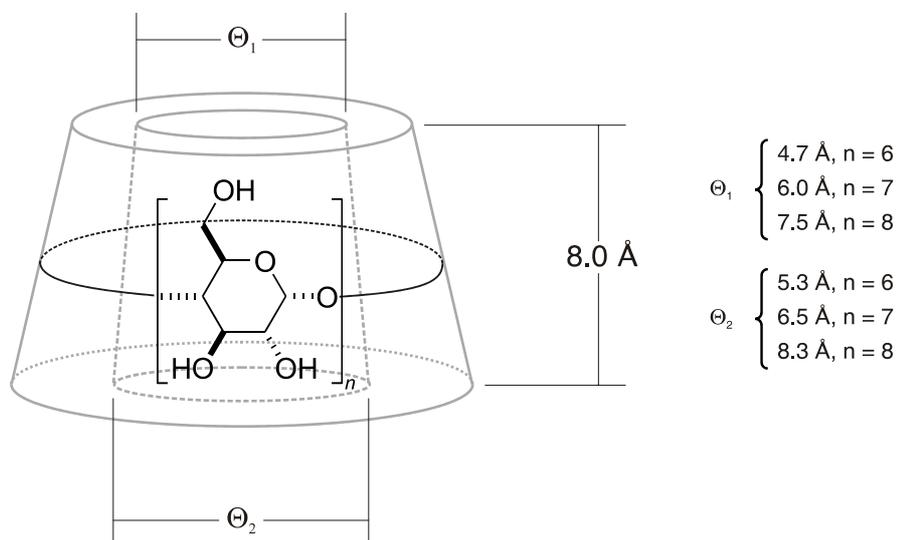


Abb. 2: Schematische Darstellung von Cyclodextrinen^[13]

Cyclodextrine wurden 1891 zuerst von Villiers^[14] isoliert und erst 1903 von Scharinger^[15] als cyclische Oligosaccharide charakterisiert. Heute sind α -, β - und γ -Cyclodextrine über den enzymatischen Abbau von Amylose zugänglich. Als Enzyme werden Cyclodextrin-glykosyltransferasen (CGTasen) bakteriellen Ursprungs, z. B. *Klebsiella pneumonia*^[16] oder *Bacillus macerans*^[17], verwendet. Dabei wird eine Windung der Stärkehelix durch Spalten der glykosidischen Bindung abgespalten und die beiden Enden des Fragments wieder zu cyclischen Molekülen zusammengefügt^[18]. Diese enzymatische Umsetzung ist bezüglich der Ringgröße unspezifisch, so dass durch Zugabe von selektiven Fällungsmitteln die Cyclodextrin-Homologen in großer Reinheit ausgefällt werden^[19, 20]. Bedingt durch den Naturstoff Amylose entstehen nur rechtsdrehende Enantiomere. Höhere Oligomerisierungsgrade ($n > 8$) treten in der Natur zwar auf, können jedoch nur durch

chromatographische Reinigung in kleinen Mengen erhalten werden^[21, 22]. Die Darstellung eines kleineren Cyclodextrins mit fünf Anhydroglyucoseeinheiten konnte bisher nur auf synthetischem Wege durch stereoselektive Glykosylierung erreicht werden^[23].

Wie mittels Röntgen- und Neutronenbeugungsuntersuchungen aufgeklärt wurde, sind die Cyclodextrine strukturell mit einem hohlen Kegelstumpf (Torus) mit näherungsweise C_n -Symmetrie vergleichbar^[24]. Der Innendurchmesser variiert mit der Zahl der Glucosebausteine von 4.7 Å bis 8.3 Å, während die Höhe mit 8.0 Å konstant bleibt (Abb. 2)^[13]. Die Hydroxylgruppen der Zuckerbausteine liegen an den Ringkanten (Abb. 3). An der engen Kante sind die primären Hydroxylgruppen lokalisiert (OH-6), weswegen man sie auch als primäre Seite bezeichnet. Demnach heißt die gegenüberliegende Seite sekundäre Kante (OH-2 und OH-3).

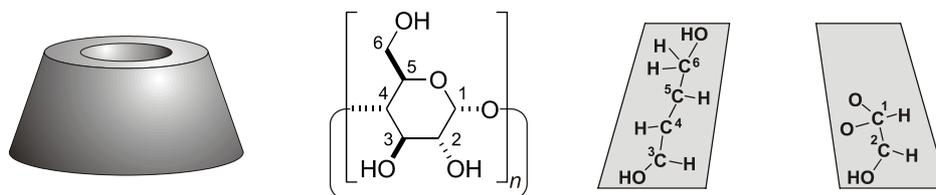


Abb. 3: Schematische Darstellung der Gestalt eines Cyclodextrinmoleküls. Im Schnittbild (rechts) sind jeweils eine Hälfte zweier gegenüberliegender Glucoseeinheiten dargestellt.

Damit sitzen auf der sekundären Seite doppelt so viele Hydroxylgruppen wie auf der gegenüberliegenden, wodurch ein starkes Dipolmoment (berechnet 10 – 15 D^[24]) in Richtung der C_n -Achse resultiert. Alle Glycopyranosebausteine sind relativ starr und liegen in der 4C_1 -Sesselkonformation vor, wobei eine der beiden sekundären äquatorialen Hydroxylgruppen (OH-2) nach innen und die andere (OH-3) nach außen steht. Die innere Seite der Kavität trägt die Protonen H-3 und H-5 sowie die glykosidischen Sauerstoffatome, wodurch ein hydrophober Hohlraum entsteht^[25-27]. Durch die Hydrophilie des Ringmantels sind Cyclodextrine gut wasserlöslich.

Tab. 1. Physikalische Daten der Cyclodextrine^[12, 28, 29]

Cyclodextrin	α	β	γ
Anzahl der Glucoseeinheiten	6	7	8
Bezeichnung in dieser Arbeit	a	b	c
Molekulargewicht [g mol ⁻¹]	973	1135	1297
Spez. Drehwert [α] _D ²⁵	150 ± 0.5	162.5 ± 0.5	177.4 ± 0.5
pK _s (25°C)	12.33	12.20	12.08
Wasserlöslichkeit [g/100 mL, 25°C]	14.5	1.9	23.2
Lösungsenthalpie [kcal·mol ⁻¹]	7.67	8.31	7.73
Lösungsentropie [cal·mol ⁻¹ ·K ⁻¹]	13.8	11.7	14.7

Wie man in Tab. 1 aus den physikalischen Daten erkennt, gibt es für den spezifischen Drehwert und den pK_s-Wert einen regulären Trend zwischen den homologen Cyclodextrinen. Die Ausnahme bildet die ungewöhnlich geringe Löslichkeit von β -Cyclodextrin in Wasser im Vergleich zu seinen Homologen. Dies wird dadurch begründet, dass der Torus von Cyclodextrinen durch die Ausbildung eines Ringes von Wasserstoffbrücken zwischen OH-2 und OH-3 Gruppen benachbarter Glucoseeinheiten stabilisiert wird. Nur β -Cyclodextrin kann ein vollständiges „Band“ aus intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden^[30], wodurch der Torus besonders rigide wird^[31].

2.2 Cyclodextrin-Einschlussverbindungen

Die treibende Kraft der Komplexierung ist eine Kombination aus vielen unterschiedlichen Kräften, welche die Größe der Komplexbildungskonstante erheblich beeinflussen, wie hydrophobe, van-der-Waals, Dipol-Dipol und elektrostatische Wechselwirkungen, Wasserstoff-Brückenbindung und Änderungen der Solvathülle des Wirtes und des Gastes^[31]. Aufgrund des Zusammenspiels dieser Kräfte sind die Bindungsmechanismen schwer verständlich und kaum vorhersagbar. Die Beteiligung von Wasserstoffbrücken an der Komplexbindung konnte von Saenger und Mitarbeitern am Beispiel des α -Cyclodextrin Hexahydrates kristallographisch gezeigt werden^[32]. Darüber hinaus sind hydrophobe Wechselwirkungen beteiligt. Dabei muss das Gastmolekül bei Einschluss in den Cyclodextrin-Hohlraum die dort befindlichen Wassermoleküle ausstoßen und seine eigene

Hydrathülle abstreifen^[26]. Die freigewordenen Wassermoleküle werden vom umgebenden Wasser aufgenommen, gewinnen Freiheitsgrade und tragen durch Entropiezunahme zur Stabilität der Komplexe bei. Diese solvophoben Effekte sind in Wasser am stärksten ausgeprägt, schon die geringe Zugabe eines organischen Lösungsmittels führt zu einer drastischen Erniedrigung der Komplexstabilität, wie Connors durch Komplexierung von Methylorange mit α -Cyclodextrin in verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen zeigen konnte^[33].

Cyclodextrine bilden mit zahlreichen monomeren Gastmolekülen stabile Addukte, die sich allerdings durch die Gestalt des Gastes in ihrer Topographie unterscheiden können^[12]. Hierbei kann ein Gast vollständig (Abb. 4a) oder partiell (Abb. 4b) umschlossen werden. Wenn der Gast außerhalb der Kavität gebunden wird, spricht man von einer Anlagerungsverbindung (Abb. 4c). Zusätzlich können sich die Addukte hinsichtlich ihrer Stöchiometrie (N) unterscheiden. So bildet α -Cyclodextrin mit Ferrocen einen sandwichartigen Komplex (Abb. 4d), der formal gesehen einer 2:1 Stöchiometrie entspricht^[34]. Ein Beispiel für eine 1:2 Stöchiometrie (Abb. 4e) ist ein von Saenger und Mitarbeitern vorgeschlagener und kristallographisch untersuchter Komplex aus β -Cyclodextrin und Glycerin^[35]. Hingegen bildet Menthol mit β -Cyclodextrin einen Komplex mit einer 2:2 Stöchiometrie (Abb. 4f)^[36].

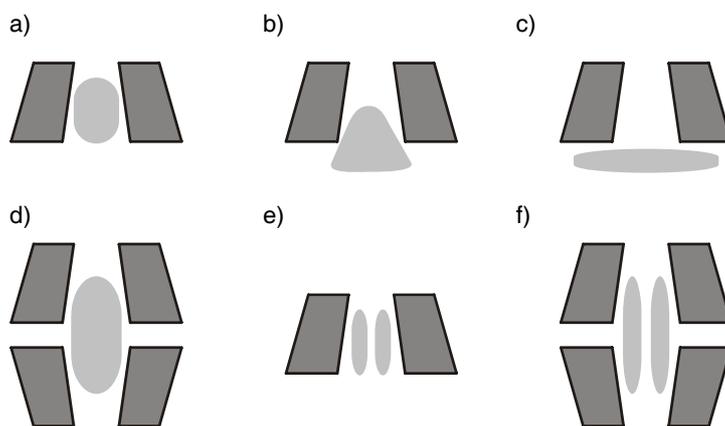


Abb. 4: Topographie von Cyclodextrinaddukten. a) vollständiger und b) partieller Einschchluss, c) deckartige Anlagerungsverbindung, d) sandwichartiger Einschluss, e) 1:2-, f) 2:2-Einschlussverbindungen

Gäste, deren Struktur nahezu komplementär zum Innenraum des Cyclodextrins ist, weisen eine höhere Stabilitätskonstante (K_S) auf, als Gäste mit geringerer Raumerfüllung. Beispielsweise erreichen α -Cyclodextrineinschlussverbindungen mit aliphatischen Gästen wie α,ω -Alkandiolen^[37], Alkoholen^[38], α,ω -Alkandiaminen^[39], Carbonsäuren^[40] oder α,ω -Di-

carbonsäuren^[41] Stabilitätskonstanten bis zu 10^4 M^{-1} . Thiele konnte zeigen, dass die Stabilitätskonstante mit zunehmender Kettenlänge von α,ω -Dicarbonsäuren stark ansteigt, wodurch eine Längenerkennung ermöglicht wird^[42]. Neben der Längenerkennung ist auch Dickenerkennung von Gastmolekülen möglich. Müller beobachtete, dass eine Engstelle innerhalb der Kavität von α -Cyclodextrin existiert, die das Komplexierungsverhalten maßgeblich beeinflusst. Dabei nimmt die Bindungskonstante des α -Cyclodextrins mit abnehmendem Durchmesser des Gastmoleküls stark zu^[43].

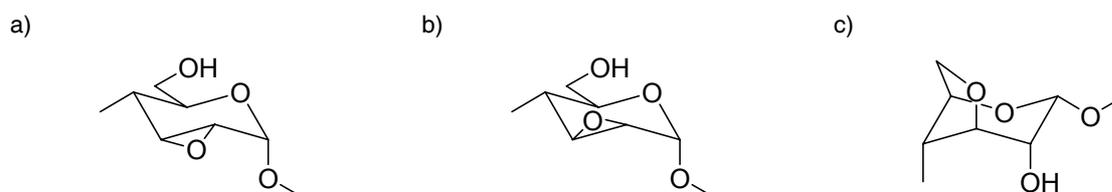
Durch β -Cyclodextrin können Verbindungen wie Benzolderivate^[44], Ferrocen^[45] oder Adamantyllderivate^[46] komplexiert werden. Auch hier zeigt sich, dass die Zunahme der Stabilitätskonstante mit der Raumerfüllung des Gastes einhergeht. So wurde beispielsweise der K_S -Wert für Benzoat als Gast zu 16 M^{-1} ^[47] bestimmt, während mit dem größeren Adamantylcarboxylat ein K_S -Wert von 32400 M^{-1} ^[48] erreicht wurde. Höfler konnte zeigen, dass sich die Stabilitätskonstante K_S durch Anbringen von hydrophoben Substituenten in *para*-Position von Benzoesäurederivaten steigern lässt^[47]. In der Reihe mit steigender Raumerfüllung der Substituenten (Benzoat, 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Isopropyl-, 4-n-Butyl-, 4-*tert.*-Butylbenzoesäure) stieg auch die Stabilitätskonstante von 16 M^{-1} bis auf 18400 M^{-1} an. Noch größere Gäste als die bisher erwähnten, wie beispielsweise Pyrene^[49] ($K_S = 1100 \text{ M}^{-1}$) oder Steroide wie Östriadiol ($K_S = 882 \text{ M}^{-1}$), können durch γ -Cyclodextrin komplexiert werden.

Bisher wurden nur wasserlösliche Wirt-Gast-Systeme beschrieben, in der Literatur gibt es jedoch zahlreiche Beispiele dafür, dass modifizierte Cyclodextrine auch in der Lage sind polare Gastmoleküle in organischen Lösungsmitteln zu binden. Dabei nimmt die Stabilitätskonstante K_S mit abnehmender Lösungsmittelpolarität zu, wie von Menger und Dulany bei der Komplexierung von 4-Nitrophenol durch Heptakis-(3-O-butyl-2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin erkannt wurde^[50].

3 Cyclodextrinderivate

3.1 Reaktionsmöglichkeiten der Cyclodextrine

Durch Derivatisierung von Cyclodextrinen kann das Löslichkeitsprofil oder das Komplexierungsvermögen geändert werden. Wegen der Polyfunktionalität der Cyclodextrine gibt es eine Reihe von Reaktionsmöglichkeiten^[51]. Im Allgemeinen kann die Modifikation durch Spaltung einer O–H-, C–O-, C–H- oder C–C-Bindung erreicht werden. Reaktionen, bei denen das Cyclodextringerüst intakt bleibt, sind am besten untersucht und werden daher häufig zur Modifikation eingesetzt. Zur Verfügung stehen hierbei elektrophile Reaktionen an den Hydroxylgruppen (u. a. mit Alkylhalogeniden^[52], Sulfonsäurechloriden^[53], Silylchloriden^[54]), oder Spaltung der C–O-Bindung mit Hilfe eines Nucleophils (z. B. Halogenid-Ionen^[55], Amine^[56]) unter Aktivierung des Sauerstoffs durch einen elektronenziehenden Rest. Eine weitere Reaktionsmöglichkeit ist die intramolekulare nucleophile Substitution durch OH-2 (allo-Konfiguration, Schema 1a) bzw. OH-3 (manno-Konfiguration, Schema 1b) im basischen Medium zu 2,3-Anhydrocyclodextrinen. Analog führt der Angriff von OH-3 auf C-6 zu relativ stabilen 3,6-Anhydroderivaten (Schema 1c)^[57].



Schema 1: a) 2.3-allylo-, b) 2.3-manno-, c) 3.6-Anhydrocyclodextrine

Cyclodextrine sind im alkalischen Medium sowie gegenüber Säuren in wässrigen Lösungen recht stabil. Ein elektrophiler Angriff kann jedoch unter Spaltung der C–O–C-Bindungen zum Abbau des Moleküls führen.

3.2 Stellungsisomerie

Ein großes Problem der Cyclodextrinchemie ist die Synthese einheitlicher Derivate. Die Zahl der möglichen Stellungen ergibt sich durch die Anzahl der verschiedenen Glucose-Bausteine (A, B, C, ...) in einer Cyclodextrineinheit multipliziert mit je drei möglichen Angriffspositionen (C-2, C-3 und C-6) pro Glucose-Baustein (Abb. 5). Hinzu kommt, dass neben dem Produkt mit dem gewünschten Substitutionsgrad noch weitere homologe Derivate mit kleinerem oder größerem Substitutionsgrad anfallen können, was zu schwer trennbaren

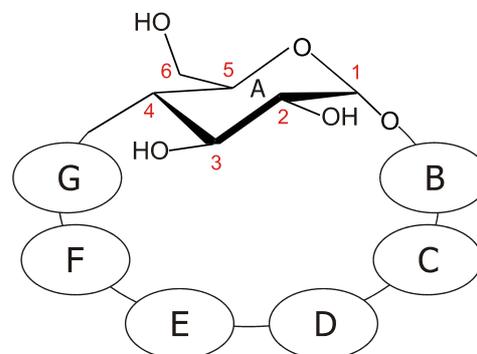


Abb. 5: Nomenklatur der Positionen am Cyclodextrinmolekül

Substanzgemischen führt. In der Literatur finden sich zwei gebräuchliche Nomenklaturen für Cyclodextrinderivate, bei denen alle Glucoseeinheiten identische Substitutionsmuster aufweisen. Sie werden entweder durch das griechische Präfix für die Anzahl der Glucosemoleküle bezeichnet (z. B. Hexakis-, Heptakis-) oder mit der Vorsilbe „Per“ und anschließendes Aufzählen der Substituenten an einer Glucoseeinheit^[58].

3.3 Strategien zur regioselektiven Modifikation

Die in Kapitel 3.2 erwähnten Probleme machen die Synthese von einheitlichen Cyclodextrinderivaten zu einer schwierigen Aufgabe. Dennoch ist eine selektive Modifizierung des Cyclodextrins durch den Einsatz verschiedener Techniken wie z. B. durch die Wahl von regioselektiven Reagenzien und optimale Reaktionsführung möglich. Die Verwendung von sterisch anspruchsvollen Reagenzien begünstigt den Angriff an der Position C-6, da diese am leichtesten zugänglich ist^[12]. Da die Hydroxylgruppe an C-2 mit einem pK_S -Wert von 12.2 die höchste Säurestärke im Makrozyklus besitzt, lässt sie sich unter wasserfreien Bedingungen selektiv mit Lithium- oder Natriumhydrid deprotonieren^[59, 60] und mit elektrophilen Reagenzien zur Reaktion bringen^[61]. Die Hydroxylgruppe an C-3 ist am wenigsten reaktiv und lässt sich erst nach Blockierung von OH-2 und OH-6 selektiv umsetzen^[62]. Zu den Problemen bei der Synthese von einheitlichen Cyclodextrinderivaten kommen noch Schwierigkeiten bei der Analyse und Strukturaufklärung hinzu. Durch das Anbringen von einem, zwei oder drei Substituenten an ein Cyclodextrin und die damit

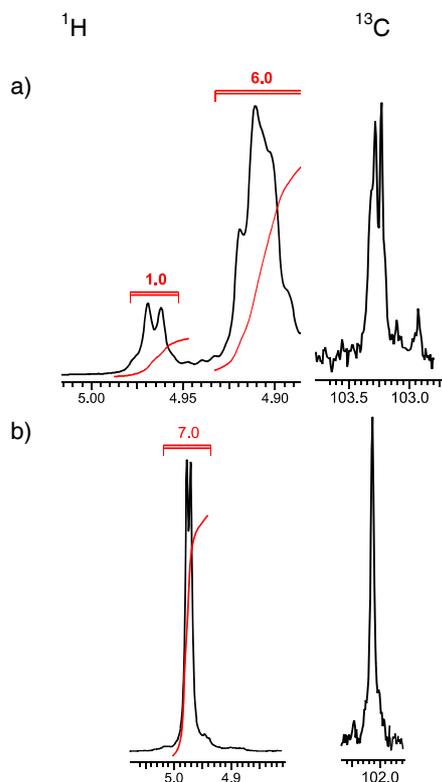


Abb. 6: Hochaufgelöste NMR-Spektren der Signale von H-1 bzw. C-1 des a) Mono- und b) Per-funktionalisierten β -Cyclodextrins. Chemische Verschiebung in ppm.

verbundene Symmetrierniedrigung erhält man sehr komplexe NMR-Spektren (Abb. 6). Die Zuordnung der Signale lässt sich daher nur durch mehrdimensionale Methoden ermöglichen^[63]. Zusätzlich liefert die Massenspektrometrie wichtige Informationen zur Einheitlichkeit von Cyclodextrinderivaten^[64-66].

Im Allgemeinen werden zwei unterschiedliche Methoden zur selektiven Modifizierung der primären Funktion beschrieben, eine direkte und eine indirekte. Bei der indirekten Strategie werden zunächst eine oder mehrere primäre Hydroxylfunktionen mit der Schutzgruppe A selektiv blockiert. Die verbliebenen freien Hydroxylfunktionen werden nun mit Schutzgruppe B versehen, gefolgt von der Abspaltung der Schutzgruppe A. Nun können die freien Hydroxylgruppen in einer weiteren Reaktion, ohne Gefahr der unerwünschten Mehrfachsubstitution umgesetzt werden. Bei der direkten Strategie wird die leichter zugängliche primäre Funktion direkt mit einem sterisch anspruchsvollen, aktivierenden Reagenz umgesetzt^[67].

Im Folgenden werden verschiedene Strategien zur zielgerichteten Synthese von mono-, di-, tri- und per- bzw. statistischen substituierten Cyclodextrinen diskutiert.

3.4 Monosubstituierte Cyclodextrine

Die wichtigsten Ausgangsverbindungen zur Darstellung von Monoderivaten, die nach einer direkten Strategie hergestellt werden, sind die 6-O-Tosylate **2a**^[68] und **2b**^[69, 70]. (Die Ringgrößen 6, 7 und 8 Glucoseeinheiten sind mit **a**, **b**, **c** gekennzeichnet, Schema 2). Man erhält sie durch Umsetzung von **1** mit Tosylchlorid (TosCl) in Pyridin in einer Ausbeute von 10 – 30 %. Die Reaktion unter gleichen Bedingungen zum Erhalt von **2c** führt zu Polysubstitution^[71] und bedarf einer chromatographischen Reinigung über Umkehrphase. Dieses Problem kann durch die Reaktion von **1c** mit 2-Naphthalinsulfonylchlorid weitgehend vermieden werden^[72]. Koga *et al.* berichteten jedoch vom Auftreten des an C-2 ebenfalls

substituierten γ -Cyclodextrins und den damit verbunden Problemen bei der Aufreinigung^[73]. In neueren Entwicklungen wird das 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid eingesetzt, durch das das entsprechende an C-6 modifizierte γ -Cyclodextrin in einer Ausbeute von 58 % erhalten werden kann^[71]. Das Auftreten von Mehrfachsubstitution konnte nicht beobachtet werden.

Defaye und Mitarbeitern^[74] gelang über einen anderen Weg die Synthese von **2b** in 46 % Ausbeute. Die Durchführung der Reaktion von Cyclodextrin mit TosCl erfolgte bei Anwesenheit

von CuSO_4 mit NaOH als Base bei pH 12 in Wasser. Unter diesen Bedingungen entsteht zunächst ein sandwichartiger Mehrkernkomplex aus zwei deprotonierten β -Cyclodextrinen

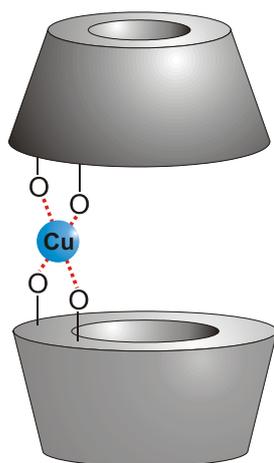
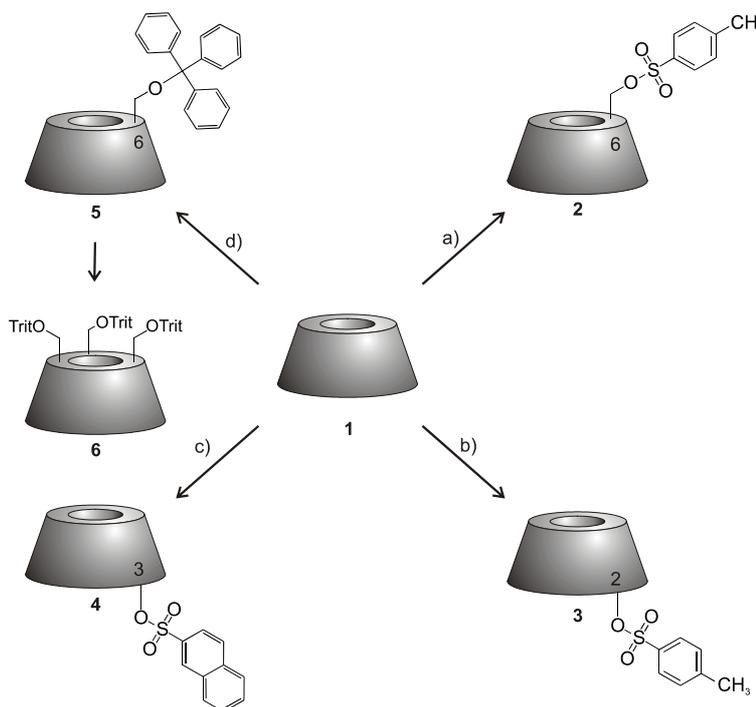


Abb. 7: Sandwichartiger Mehrkernkomplex aus zwei Cyclodextrinen und Cu^{2+} -Ionen.

und Kupfer(II)-Ionen (Abb. 7), wie durch Kristallstrukturaufnahmen bewiesen werden konnte^[75]. Die sekundären Hydroxylgruppen des Cyclodextrins komplexieren hierbei insgesamt vier Kupfer(II)-Ionen mit einer verzerrt quadratischen Geometrie. Durch diese Blockierung der sekundären Kante kann die Tosylierung mit höherer Regioselektivität an der Position C-6 erfolgen.

Eine selektive Veresterung von **1a** und **1b** an der Position C-2 liefert die Reaktion mit 3-Nitrophenyltosylat in *N,N*-Dimethylformamid/Wasser bei pH 10 (**3a**, **3b**, Schema 2)^[76, 77]. Möglicherweise verlaufen diese Reaktionen unter topochemischer Kontrolle: das Reagenz wird durch das Cyclodextrin komplexiert, wodurch eine Veresterung in der



Schema 2: Gezielte Einführung von Substituenten an Cyclodextrine. a) TosCl/Py od. $\text{TosCl}/\text{MeCN}/\text{CuSO}_4/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ (pH 12). b) 3-Nitrophenyltoluolsulfonat/ $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (pH 10). c) 2-Naphthalinsulfonylchlorid/ Py . d) Tritylchlorid/ Py . Ringgrößen mit $n = 6, 7$ od. 8 sind mit a, b, c gekennzeichnet, Trit = Trityl.

Einschlussverbindung stattfindet. Die Orientierung des Reagenz im Cyclodextrin entscheidet über die Position des Angriffs. Alternativ ist eine selektive Deprotonierung von OH-2 in **1b** mit Natriumhydrid und anschließende Umsetzung zum entsprechenden 2-O-Tosylat **3b** möglich^[61]. Ein weiteres Konzept wurde von Combret und Mitarbeitern vorgeschlagen. Ihnen gelang die Einführung einer Benzylgruppe an C-2 durch Reaktion von **1b** mit Benzylbromid in Dimethylsulfoxid (DMSO) mit Natriumhydroxid als Base^[78]. Einen ähnlichen Weg gingen Yajima und Mitarbeiter. Sie synthetisierten zunächst das vollständig benzylierte Derivat von **1b**, um dann eine selektive Abspaltung der Benzylgruppe an C-2 mit Hydrazin Monohydrat in Pyridin vorzunehmen^[79]. Die Verbindungen **4a**^[80], **4b**^[81, 82] und **4c**^[83] lassen sich durch Reaktion der entsprechenden nativen Cyclodextrine in Position C-3 mit 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid in Acetonitril/Wasser bei pH 12 darstellen. Nach einer indirekten Syntheseroute gelingt D'Souza die selektive Modifikation an C-3 von **1b**^[84]. Zunächst werden alle primären Hydroxylgruppen durch Umsetzung mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl) geschützt. Im Anschluss wird das geschützte Cyclodextrin mit 4-Methylamino-3-nitro-benzylchlorid in Anwesenheit von 2,6-Lutidin umgesetzt. Nach Abspaltung der Schutzgruppen der primären Kante erhält man das an C-3 funktionalisierte Cyclodextrin.

Über eine indirekte Synthesemethode wird zunächst die Position C-6 mit Tritylchlorid verethert, was ausgehend von **1a** und **1b** zu den einfach blockierten 6-O-Tritylcyclodextrinen **5a**^[69] und **5b**^[85] führt. Nach Umsetzung der verbliebenen Hydroxylgruppen mit einer zur säurelabilen Tritylfunktion orthogonalen Schutzgruppe, beispielsweise der Acetylenschutzgruppe, kann eine selektive Deblockierung an Position C-6 mit HCl in Tetrahydrofuran (THF) erfolgen^[86]. Analog zu dieser Synthesestrategie ist eine Umsetzung von OH-6 in **1b** mit *tert.*-Butyldimethylsilylchlorid in wasserfreiem Pyridin bei -20°C zum entsprechenden monosilyliertem Cyclodextrinderivat möglich^[87]. Als Nebenprodukt fällt hier jedoch die disubstituierte Verbindung an, daher erscheint es oft sinnvoller, alle vorhandenen Hydroxylgruppen vollständig umzusetzen und selektiv eine einzige abzuspalten. Ausgehend von den vollständig benzylierten α -, β - und γ -Cyclodextrinen, die durch Reaktion der entsprechenden Cyclodextrine mit Benzylchlorid und NaH in DMSO erhalten werden, können diese mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) selektiv an der primären Funktion mit Ausbeuten von 47 – 67 % deblockiert werden^[88].

Die wichtigsten Schlüsselverbindungen zur Darstellung von monofunktionalisierten Cyclodextrinen sind jedoch die auf direktem Wege zugänglichen 6-O-Tosylate **2a**, **2b** und **2c**. Durch die Aktivierung der 6-Position eröffnen sie ein breites Spektrum an Substitutions-

möglichkeiten. Sie können leicht mit Azid-Ionen^[89], Halogenid-Ionen^[55], Thiolen^[90] und Aminen^[91] in die entsprechenden 6-Deoxyderivate überführt werden.

3.5 Di- und trisubstituierte Cyclodextrine

Die Darstellung von zwei- bzw. dreifach substituierten Cyclodextrinen über eine direkte Syntheseroute ist ausgesprochen schwierig. So erhält man bei Reaktionen von Cyclodextrinen mit monofunktionellen Säurechloriden ausschließlich Substanzgemische von

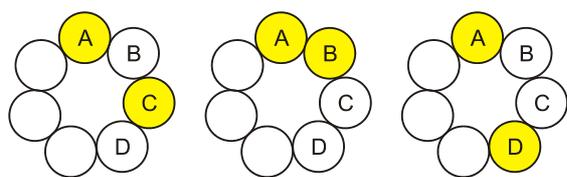
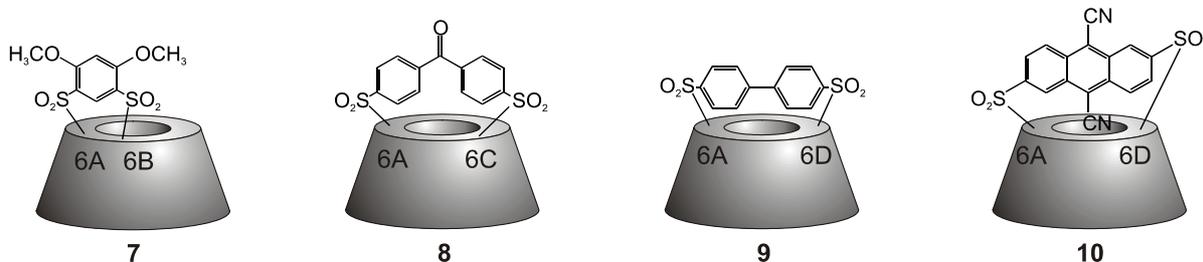


Abb. 8: Nomenklatur von zweifach substituierten Cyclodextrinen.

ein bis mehrfach substituierten Verbindungen, die nur durch präparative Umkehrphasenchromatographie gereinigt werden können. Mit Hilfe von difunktionellen Reagenzien können diese Schwierigkeiten weitgehend vermieden werden^[92]. Durch den Einsatz von Aren-

disulfonsäurechloriden gelang die Darstellung von A,B- (**7**), A,C- (**8**) oder A,D-disubstituierten (**9**) Cyclodextrinsulfonaten (Abb. 8, Schema 3), deren Substitutionsmuster sich durch den Abstand der Sulfonylchloridgruppen unterscheidet^[93, 94]. Alternativ können zur rigiden Überbrückung verschiedene Anthracenderivate (**10**, Schema 3) verwendet werden wie Abelt und Mitarbeiter zeigen konnten^[95].



Schema 3: Disubstituierte, überdachte (capped) Cyclodextrine

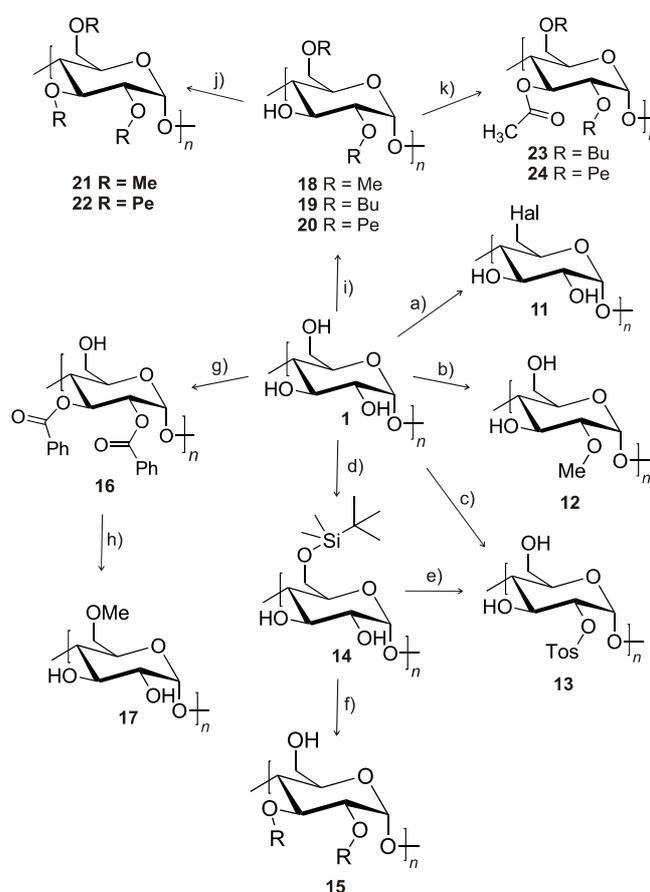
Ein Beispiel für die indirekte Route haben Sinaÿ und Mitarbeiter vorgeschlagen^[96]. Hier werden ausgehend von kommerziell erhältlichem vollständig methyliertem α -Cyclodextrin (α -CD(OMe)₁₈) mit Hilfe von DIBAL in Toluol bei 50°C zwei benachbarte Methylgruppen auf der sekundären Seite selektiv abgespalten. Das Produktgemisch aus 55 % α -CD(OMe)₁₆ und 20 % α -CD(OMe)₁₇ kann durch chromatographische Methoden gereinigt werden. Erfolgreicher verlief die Reaktion von DIBAL mit perbenzylierten **1a**, **1b** und **1c**. Hier konnte eine selektive Deblockierung der Positionen 6A und 6B in einer Ausbeute von 60 – 82 % erreicht

werden^[88, 97]. Inzwischen wurden weitere Konzepte zur Darstellung von verbrückten Cyclodextrinen vorgestellt, sie beinhalten z. B. Metall- oder Trehaloseverbrückung^[67, 98-103]. Trifunktionalisierte Cyclodextrine spielen aufgrund der komplizierten Isolierbarkeit, die sich durch die große Zahl der Stellungsisomere ergibt, nur eine untergeordnete Rolle. Dies zeigt die Tosylierung von **1b**, bei der die Ausbeute des dreifach tosylierten Produktes nur 3 % beträgt^[57]. Auf synthetischem Wege konnte bisher nur **6a** (Schema 2) in einer akzeptablen Ausbeute von 23 % isoliert werden^[104]. Immerhin konnte die Ausbeute durch enzymatische Cyclotrimerisierung von 6-O-Methylmaltose auf 43 % gesteigert werden^[105]. Fujita und Mitarbeiter nutzten das Konzept der verbrückten Cyclodextrine, um eine Trifunktionalisierung zu erreichen. Ausgangsverbindung war das Mono-6-O-Tosylat **2b**, das mit Dibenzofuran-2,8-disulfonylchlorid zum Trisulfonyl- β -cyclodextrin in 4.5 % Ausbeute umgesetzt wurde^[106].

3.6 Persubstituierte Cyclodextrine

Die Position C-6 ist für eine vollständige Funktionalisierung durch die geringste sterische Abschirmung im Makrozyklus am besten geeignet. Probleme treten auf, wenn infolge der zunehmenden Substituentenhäufung bereits die ersten sekundären Hydroxylgruppen angegriffen werden, bevor die letzte primäre Hydroxylgruppe umgesetzt wurde. Diesen Effekt beobachteten Stoddart und Mitarbeiter beim Versuch der vollständigen Tosylierung an C-6^[107]. Durch Verwendung von Reaktionen, die eine Zwischenstufe mit sterisch anspruchsvollen Substituenten durchlaufen, die anschließend mit kleineren Substituenten reagieren, konnte das Problem gelöst werden. In der von Appel beschriebenen, gleichnamigen Reaktion werden Alkohole in einer Drei-Komponentenreaktion mit Triphenylphosphan und Tetrachlorkohlenstoff oder Tetrabromkohlenstoff zu den entsprechenden Halogenverbindungen umgesetzt^[108]. Mit Hilfe dieser Reaktion wurde das Per-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin in einer Eintopf-Reaktion synthetisiert^[109, 110]. Bei der Redoxkondensation nach Mukaiyama^[111], ähnlich der Appel-Reaktion, wird **1a** bzw. **1b** (Schema 4) mit Iod oder Brom in Anwesenheit von Triphenylphosphan in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) zu den entsprechenden Per-(6-deoxy-6-halo)-cyclodextrinen **11a**^[112] und **11b**^[113] dargestellt. Die Schwierigkeit bei dieser Reaktion liegt darin, das unumgesetzte Iod vollständig vom Produkt zu trennen. Im Falle von **11b** geschieht dies durch einfaches Waschen mit Methanol, was bei **11a** scheitert. Der Grund hierfür ist die Inklusion des Iods in die Kavität des α -Cyclodextrins. Ein Ausweg ist eine vollständige Acetylierung der sekundären Seite und der damit einhergehende Verlust der Bindungsfähigkeit des Cyclodextrins, gefolgt von

chromatographischer Reinigung des Produktes. Die Chlorierung an C-6 von **1a**, **1b** und **1c** wurden von Lehn *et al.* beschrieben^[114]. Die Reaktion der entsprechenden Cyclodextrine erfolgte hierbei mit Mesitylchlorid in DMF in Ausbeuten von 90, 92 und 97 %. Chlor als Substituent ist in Folgereaktionen jedoch eine wesentlich schlechtere Abgangsgruppe als Brom oder Iod, weswegen dieser nur selten eingesetzt wird. Das Chloroderivat kann aber mit Hilfe von NaI in Butanon in das entsprechende Iodo-Derivat umgesetzt werden^[114]. 6-Bromo- und 6-Iodo-Derivate von γ -Cyclodextrin sind durch Defaye ebenfalls möglich. Die Reaktion erfolgt mechanistisch ähnlich der Redoxkondensation nach Mukaiyama mit dem Unterschied, dass die Halogenkomponente als entsprechendes *N*-Halogensuccinimid im zweifachen Überschuss eingesetzt wird. Das Resultat ist das Per-(6-bromo-6-deoxy)- γ -cyclodextrin in 81 % und das Iodo-Derivat in 92 % Ausbeute^[115]. Um die Position C-2 aller im Makrozyklus befindlichen Glucosebausteine zu modifizieren, wird eine Base eingesetzt, die OH-2 selektiv deprotoniert. So erhält man beispielsweise das an C-2 geschützte^[116] (**12b**) oder das C-2 aktivierte^[61] (**13b**) Cyclodextrin. Der erste Schritt für einen Syntheseweg über die indirekte Route ist zunächst das Anbringen einer Schutzgruppe an OH-6. Die Wahl der Schutzgruppe beschränkt sich auf Reagenzien, die einen genügend großen Platzbedarf aufweisen, um selektiv mit der Position C-6 zu reagieren, aber dennoch klein genug sind, um alle im Makrozyklus befindlichen



Schema 4: Derivatisierung aller Glucosebausteine eines Cyclodextrins. a) $\text{PPh}_3/\text{Hal}_2/\text{DMF}$ mit Hal = Br, I. b) $\text{NaH}/\text{DMSO}/\text{MeI}$. c) $\text{NaH}/\text{DMSO}/\text{TosCl}$. d) $\text{TBDMS-Cl}/\text{Py}$. e) $\text{TosCl}/\text{DMAP}/\text{Py}$; $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{CHCl}_3$. f) $\text{NaH}/\text{RI}/\text{DMF}$, Bu_4NF mit R = Me, Pe. g) PhCOCl/Py , $\text{iPrOK}/\text{iPrOH}$. h) $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{CHCl}_3$; KOH/EtOH . i) $\text{BaO}/\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}/\text{R}_2\text{SO}_4/\text{DMSO}/\text{DMF}$ für R = Me, Et, Bz, sonst $\text{NaOH}/\text{RBr}/\text{DMSO}$ für R = Pr, Bu, Pe. j) RBr od. $\text{RI}/\text{NaH}/\text{DMF}$ oder THF (R = Me, Pe). k) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{DMAP}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ oder $\text{R}'\text{COCl}/\text{Py}$ mit $\text{R}' = \text{Ph}$, tBu . TBDMS-Cl = *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, Tos = 4-Toluolsulfonyl, Bz = Benzyl, Pr = Propyl, Bu = Butyl, Pe = Pentyl, Dodec = Dodecyl, Ph = Phenyl, Py = Pyridin, DMAP = 4-(Dimethylamino)-pyridin.

Glucosebausteine zu modifizieren und sich nicht gegenseitig zu blockieren, wie es beispielsweise bei der Trityl-Gruppe der Fall ist. Außerdem sollten sie sich orthogonal zu gängigen Schutzgruppen an der 2- bzw. 3-Position abspalten lassen. Die Einführung einer solchen Schutzgruppe gelingt mit TBDMS-Cl zur Verbindung **14b** in Pyridin bei 0°C^[117]. Darüber hinaus kann das zweifach geschützte Per-(2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin durch Reaktion im DMF/Py-Gemisch bei 95°C erhalten werden^[118]. Vor der Abspaltung der TBDMS-Gruppe durch Reaktion mit Bortrifluorid-Etherat^[117] oder mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF)^[119] können die verbliebenen freien Hydroxylgruppen selektiv (**13b**) oder vollständig umgesetzt werden (**15b**). Bisher ist die Umsetzung mit TBDMS-Cl die einzig bekannte Möglichkeit, um an 6-Position geschützte Cyclodextrine auf direktem Wege zu erzeugen. Versuche, die Pivaloylschutzgruppe auf direktem Wege einzuführen, ergaben komplexe Substanzgemische^[120].

Zur Synthese von **16** wird zunächst **1** vollständig zum Per-(2,3,6-tri-*O*-benzoyl)-cyclodextrin umgesetzt, um anschließend die reaktiveren Estergruppen an C-6 mit *t*PrOK abzuspalten^[109]. Durch Methylierung der Hydroxylgruppen OH-6 mit Diazomethan und anschließende Abspaltung der Benzoylreste erhält man **17**^[109].

Die OH-3-Gruppe zeigt die geringste Reaktivität im Makrozyklus, daher ist es möglich OH-2 und OH-6 gleichzeitig zu modifizieren. So erhält man 2,6-difunktionalisierte Cyclodextrine **18a** und **18b** mit Dimethylsulfat, Ba(OH)₂·8H₂O und BaO in DMF/DMSO-Gemisch^[109, 121]. Die Synthese von β -Cyclodextrinen mit längererkettigen Alkylresten (Butyl- **19b** bzw. Pentyl- **20b**) konnte durch Wenz etabliert werden^[122]. Die Verbindung **21** und **22** werden in einem weiteren Schritt unter völligem Wasserausschluss erhalten^[50]. Die Acylierung der Per-(2,6-di-*O*-alkyl)-cyclodextrine **19** und **20** führt zu den Produkten **23** und **24**^[123].

Eine weitere Möglichkeit ist der vollsynthetische Aufbau des Cyclodextringerüsts. Diese Methode ist jedoch mit großem Aufwand verbunden, da jeder Baustein zunächst ausgehend von den einfachen Zuckern modifiziert wird. Aus diesen Bausteinen wird anschließend eine Kette aufgebaut, um dann im letzten Schritt cyclisiert zu werden. So gelang nicht nur der synthetische Aufbau von α - und γ -Cyclodextrinen, sondern auch die Darstellung von Mannose-Isomeren von Cyclodextrinen oder cyclischen Lactooligosacchariden^[124].

3.7 Statistisch funktionalisierte Cyclodextrine

Der Vorteil von statistisch substituierten Cyclodextrinen besteht in ihrer guten Löslichkeit, da sie im Vergleich zu ihren einheitlichen Derivaten eine schlechtere Kristallisationsfähigkeit aufweisen. Der durchschnittliche Substitutionsgrad von statistisch substituierten Cyclodextrinen wird bei der Synthese durch das Verhältnis der Reaktionspartner gesteuert. Das auch in dieser Arbeit verwendete Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) ist das wichtigste Derivat. Es wird durch die Umsetzung von β -Cyclodextrin mit Propylenoxid in Gegenwart von wässriger Natronlauge bei 50 bis 60°C erhalten^[64, 125, 126]. Das Substitutionsmuster kann hier zusätzlich über den pH-Wert gesteuert werden, so dass Substituenten bevorzugt in bestimmte Positionen gelenkt werden^[127]. Statistisch methyliertes β -Cyclodextrin (RDM- β -CD) wird durch die Reaktion mit Dimethylsulfat in wässriger Lösung erhalten. Beide Derivate finden u. a. in der Pharma-, Kosmetik- und Lebensmittelindustrie Anwendung. Das aufgrund seiner guten Bioverträglichkeit hauptsächlich in der Pharmaindustrie verwendete Sulfobutyl-ether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD) wird durch Umsetzung von β -Cyclodextrin mit 1,4-Butansulton in wässriger Natronlauge bei 70°C hergestellt^[128].

3.8 Anwendungen von Cyclodextrinen

Auf der in Kapitel 2.1 beschriebenen strukturellen Besonderheit beruht die Fähigkeit der Cyclodextrine, in wässrigen Lösungen nicht-kovalente Inklusionskomplexe mit einer großen Anzahl von organischen wie auch anorganischen Gastmolekülen auszubilden. Diese supramolekulare Eigenschaft erlangt großes Interesse, da sie für Solubilisierung^[129], Einkapselung oder gerichteten Transport von bioaktiven Verbindungen bzw. Arzneimitteln verwendet werden kann^[130].

Studien haben gezeigt, dass eine orale Verabreichung von nativen Cyclodextrinen vollkommen ungefährlich ist. Intravenöse Applikation von nativem β -Cyclodextrin sollte jedoch aufgrund seiner hämolytischen (Zerstörung der Erythrozyten) und nephrotoxischen (Schädigung von Nierenzellen) Nebenwirkungen nicht zum Einsatz kommen^[131]. Die Ursache der Nebenwirkungen ist unklar, aber es wird vermutet, dass Cyclodextrine Komponenten wie Cholesterin und Phospholipide aus der Lipidmembran extrahieren und damit die Integrität der Membran zerstören^[132]. Daher wurde die Entwicklung neuer Cyclodextrinderivate mit gutem Komplexierungsvermögen und geringerer Toxizität forciert. Hierbei zeigte sich, dass

das amphiphile, dimethylierte β -Cyclodextrin ebenfalls ungeeignet zur intravenösen Verabreichung ist: es bewirkt schon bei niedrigeren Dosen als natives β -Cyclodextrin toxische Erscheinungen wie Hämolyse^[131].

Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) und Sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD) sind heute die bedeutendsten modifizierten Cyclodextrine^[133]. Sie haben im Vergleich zum unmodifizierten β -Cyclodextrin eine wesentlich höhere Löslichkeit und eine fast 15-fach geringere Toxizität^[134]. So kann beispielsweise das HP- β -CD verwendet werden, um das wasserunlösliche Melarsoprol (gegen Schlafkrankheit) zu solubilisieren^[135]. Eine weitere interessante Entwicklung gelang Defaye und Mitarbeitern. Sie waren in der Lage, das extrem hydrophobe, hochwirksame Antikrebsmittel Taxotère[®] mit einem Thioharnstoffderivat des β -Cyclodextrins zu solubilisieren^[136]. Sie erreichten damit eine Steigerung der Löslichkeit von 0.004 auf 4.7 g·L⁻¹^[137]. Weiterhin ist man bestrebt, negative systemische Wirkungen eines Medikaments möglichst gering zu halten. Hierzu ist es notwendig, den Wirkstoff nur am Zielort freizusetzen. Natürliche Cyclodextrine weisen zum gerichteten Transport eine zu geringe Substratspezifität auf. Jedoch kann eine gezielte Pharmakotherapie durch einfache Modifikation des natürlichen Cyclodextrins erreicht werden^[138, 139]. So gelang es Perly, natives β -Cyclodextrin mit Enkephalin, einem endogenen Opioid, zu modifizieren^[140]. Moroder *et al.* konnten zeigen, dass ein β -Cyclodextrin/Epoxy succinyl-Peptid-Konjugat selektiv an bestimmte Krebszellen andocken kann^[141]. Die Größe der Komplexbildungskonstante ist maßgebend für den Einsatz der Cyclodextrine in Arzneimitteln^[131, 142]. Neben den wichtigen pharmazeutischen Anwendungen gibt es noch eine Reihe weiterer industrieller Verwendungsmöglichkeiten. Man findet Cyclodextrine beispielsweise in Kosmetika und Waschmitteln oder auch als Nahrungsmittelzusatz. Dabei kommt ihre Fähigkeit, Substanzen zu inkludieren und langsam wieder abzugeben oder komplexierte Verbindungen zu stabilisieren, zum Tragen^[143].

4 Zielsetzung

Nichtkovalente Wechselwirkungen bilden die Grundlage für den Zusammenhalt in synthetischen supramolekularen Strukturen. Trotz der stets zunehmenden Anzahl von synthetischen Wirt-Gast-Komplexen ist man noch immer von einem systematischen und allgemein anwendbaren Verständnis der zugrundeliegenden zwischenmolekularen Kräfte weit entfernt.

Im Rahmen dieser Arbeit soll das Komplexierungsverhalten von Cyclodextrinen untersucht werden. Hierzu sollen geeignete Wirt-Gast-Systeme auf Basis von β -Cyclodextrin mit komplementären Wirt-Gast-Wechselwirkungszentren gefunden und synthetisiert werden, die im wässrigen System löslich sind. Die Gastmoleküle sollen sich ausschließlich in ihrer funktionellen Gruppe unterscheiden, um den Einfluss der Substituenten auf die Komplexbildung zu untersuchen. Darüber hinaus sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit die Stabilität der Einschlussverbindungen durch den pH-Wert und die Salzkonzentration beeinflusst wird.

In der Praxis hat sich die isotherme Titrationskalorimetrie als geeignete Methode zur Untersuchung von Inklusionsreaktionen bewährt und soll daher auch in dieser Arbeit zum Einsatz kommen. Für wasserunlösliche Gäste soll das Komplexierungsverhalten über Löslichkeitsisotherme untersucht werden. Die Untersuchung der Struktur der Einschlussverbindungen in Lösung soll die NOE- bzw. ROE-Spektroskopie ermöglichen.

Die Kenntnis der thermodynamischen Eigenschaften und der Struktur der Komplexe sollte zu einem besseren Verständnis der Bindungseffekte der Cyclodextrine führen und damit zu einer Verbesserung der Rezeptoreigenschaften.

Damit soll diese Arbeit einen Beitrag leisten, um zukünftige Synthesen von maßgeschneiderten Wirt-Gast-Systemen, wie sie für eine gezielte Pharmakotherapie notwendig sind, zu ermöglichen.

5 Regioselektive Synthese von Cyclodextrinderivaten

Für mikrokolorimetrische Untersuchungen werden wasserlösliche Wirte benötigt. Da natives β -Cyclodextrin aufgrund seiner intramolekularen Wasserstoffbrücken nur eine mäßige Wasserlöslichkeit aufweist, müssen funktionelle Gruppen eingeführt werden, die die Löslichkeit verbessern. Außerdem sollte die mikrokolorimetrisch zu untersuchende Verbindung ausschließlich an C-6 funktionalisiert sein, da die Modifizierung auf der sekundären Seite eine Störung der Ausbildung des intramolekularen Wasserstoffbrückenbandes bedingt und dadurch eine Abnahme der Bindungsfähigkeit zur Folge hat. Dies konnte Höfler durch Messung der Stabilitätskonstante K_S von methylierten Cyclodextrinen mit unterschiedlichem Substitutionsmuster zeigen^[47]. Dabei wies der Komplex aus *tert.*-Butylbenzoesäure mit β -Cyclodextrin, das auf der sekundären Seite vollständig methyliert vorlag, die geringste Bindungskonstante auf. Das nur auf der primären Seite vollständig methylierte Cyclodextrin wies eine Erhöhung der Bindungskonstante von 18400 M^{-1} im nativen Cyclodextrin zu 42000 M^{-1} im modifizierten Cyclodextrin auf.

5.1 Monofunktionalisierte Cyclodextrine

Bei der Synthese der monosubstituierten Derivate wurde Wert darauf gelegt, ohne Schutzgruppenchemie und ohne weitere Blockierung der verbleibenden OH-Gruppen auszukommen, denn solche Zwischenschritte beinhalten in der Regel größeren präparativen Aufwand.

Als Ausgangsverbindung für alle Monofunktionalisierungen wurde das Mono-[6-deoxy-6-(*p*-toluolsulfonyl)]- β -cyclodextrin (MTos-CD) **2b** verwendet. Man erhält es durch Umsetzung von β -Cyclodextrin mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und CuSO_4 in Wasser bei pH 12 nach einer Vorschrift von Defaye und Mitarbeitern^[74]. Trotz sorgfältiger Einhaltung der Reaktionsbedingungen kann eine Mehrfachsubstitution nicht vollständig vermieden werden, wie das Chromatogramm (Abb. 9) zeigt. Jedoch sind die Nebenprodukte nur in geringen Mengen vorhanden, so dass auf deren Abtrennung verzichtet werden kann. Versuche, die Ausbeute durch Verdopplung der Konzentration der Reaktionspartner zu verbessern, schlugen fehl. Ein Upscaling der Reaktion ohne Änderung der Verhältnisse der Reaktionspartner ist jedoch problemlos möglich, so wurde bis zu einer Ansatzgröße von 30 L gearbeitet.

Die selektive Einführung einer Carbonsäurefunktion an C-6 ist ausgesprochen schwierig. Die direkte Oxidation führt hierbei zu schwer trennbaren Produktgemischen. Die Darstellung des carbonsäuremodifizierten Cyclodextrins wurde über eine indirekte Syntheseroute in 5 Stufen von Bols und Mitarbeitern beschrieben^[144]. Aufgrund des hohen Substanzbedarfs für mikrokolorimetrische Messreihen und der niedrigen Gesamtausbeute erschien dieser Weg nicht sinnvoll. Daher wurde zunächst der Mono-Aldehyd **28** (Schema 5) hergestellt, welcher analog zu der Vorschrift von Bols bzw. Dalcanale anschließend selektiv oxidiert werden sollte. Die Synthese des Mono-(6-aldehydo)- β -cyclodextrins

(MAld-CD) **28** wurde nach einer Vorschrift von Yoon *et al.* nach einer Kornblum-Oxidation durch Umsetzung mit DMSO/Collidin bei 135°C durchgeführt^[145], dabei wurde das Produkt in einer Ausbeute von 52 % erhalten. Die in der Literatur beschriebene Ausbeute von 64 % konnte aufgrund von unvollständigem Ausfällen in Ethanol nicht erreicht werden. Die Verwendung von anderen Fällungsmitteln wie *iso*-Propanol verschlechterte die Ausbeute noch mehr. Die Optimierung der Reaktion durch Verlängerung der Reaktionsdauer und Variation der Reaktionstemperatur blieb erfolglos. Auf den Versuch, den Aldehyd **28** mit Brom bei pH 6 über eine Dauer von 5 Tagen zur Carbonsäure zu oxidieren, wurde aufgrund der schlechten Literaturlausbeute verzichtet^[145]. Stattdessen wurden die verbliebenen Hydroxylgruppen von Verbindung **28** mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert. Anschließend sollte die Aldehydgruppe des lipophilen Cyclodextrins nach einer Vorschrift von Dalcanale mit NaClO₂ und NaH₂PO₄ in MeCN/35% H₂O_{2aq.} selektiv zur Carbonsäure oxidiert werden^[146], leider konnte hierbei keine Produktbildung beobachtet werden. Weitere Versuche wurden aufgrund der problematischen Darstellung von **28** nicht unternommen.

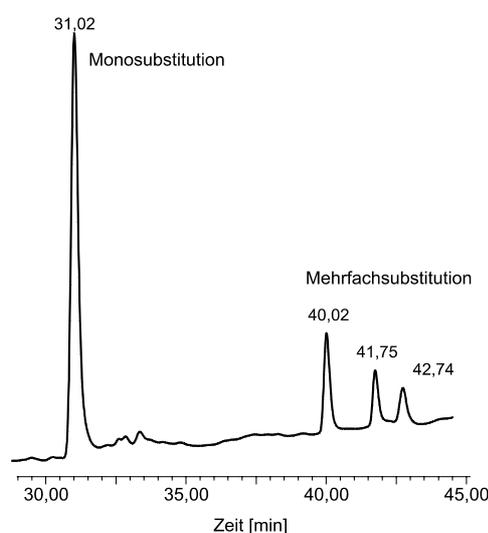
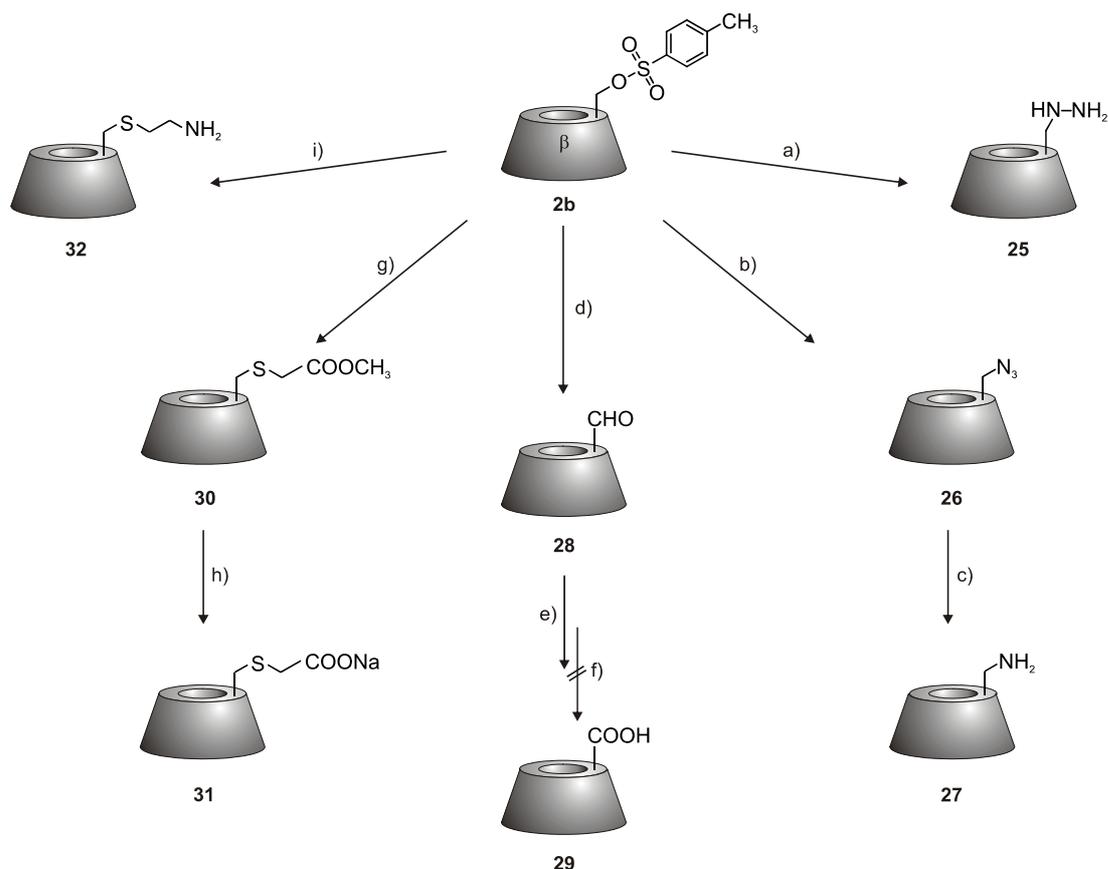


Abb. 9: Chromatogramm von 6-O-Tosylat **2b**. Säule: LiChrospher 100, RP-18 (5 μ m), 125 x 4 mm, Gradient MeCN (5%)/H₂O (95%) \rightarrow MeCN (95%)/H₂O (5%), Fluss: 0.25 mL/min, Detektion: 254 nm (UV).



Schema 5: Darstellung von monofunktionalisierten β -Cyclodextrinen. a) $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, 60°C . b) $\text{NaN}_3/\text{H}_2\text{O}$, 100°C . c) PPh_3/DMF , $\text{NH}_{3\text{aq}}$. d) Collidin/DMSO, 135°C . e) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$. f) $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{MeCN}/35\% \text{H}_2\text{O}_{2\text{aq}}$. g) $\text{HSCH}_2\text{COOCH}_3/\text{NEt}_3/\text{DMF}$, 60°C . h) $1 \text{ M NaOH}_{\text{aq}}$. j) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}/\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C . Ac = Acetyl, Et = Ethyl, Me = Methyl, Ph = Phenyl.

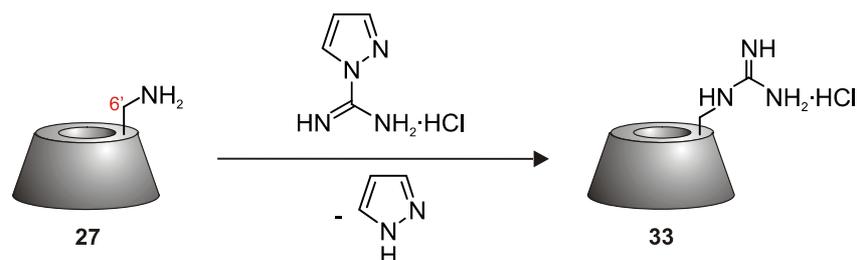
5.1.1 C(6)-N-Cyclodextrinderivate

Um das Mono-(6-deoxy-6-hydrazino)- β -cyclodextrin (MHy-CD) **25** zu erhalten, wurde das Tosylat **2b** mit Hydrazin Monohydrat umgesetzt, was zum Produkt **25** in einer Ausbeute von 93 % führte. Die eindeutige Identifizierung erfolgte durch Massenspektroskopie, dabei wurden keine weiteren Nebenprodukte gefunden. Mit Hilfe der Kernresonanz-Spektroskopie wurden neben der Zielverbindung jedoch noch erhebliche Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure gefunden. Versuche, die *p*-Toluolsulfonsäure durch Größenausschluss-Chromatographie über Sephadex oder Nanofiltration abzutrennen, schlugen fehl. Dieser Sachverhalt spricht für die Entstehung eines salzartigen Komplexes, der durch elektrostatische Wechselwirkungen

zusammengehalten wird. Aufgrund dieser Verunreinigung konnte Verbindung **25** nicht für mikrokalorimetrische Messungen herangezogen werden.

Das Mono-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin (MAzido-CD) **26** wurde durch Reaktion von MTos-CD **2b** mit Natriumazid in Wasser in einer Ausbeute von 86 % erhalten. Im IR-Spektrum bewies das Vorhandensein einer charakteristischen Azid-Bande bei 2100 cm^{-1} sowie die Verschiebung des Signals von C-6* von 32.9 ppm auf 51.1 ppm im ^{13}C -Spektrum die erfolgreiche Umsetzung zum MAzido-CD **26**. Die nachfolgende Reduktion des Azids zum Mono-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin (MAmin-CD) **27** in 77 % Ausbeute erfolgte über eine Staudinger-Reaktion^[147] mit Triphenylphosphan und anschließender Behandlung mit konzentrierter Ammoniak-Lösung. Dabei deuteten das Verschwinden der N_3 -Valenzschwingung im IR-Spektrum bei 2100 cm^{-1} und das Erscheinen der NH_2 -Deformationsschwingung bei etwa 1650 cm^{-1} auf vollständige Umsetzung hin. Die massenspektroskopische Untersuchung bewies die Entstehung des Produktes **27** durch einen Molekülpeak bei $m/z\ 1134.5\ [\text{M}+\text{H}]^+$. Ein vollkommen reines Produkt **27** erhält man durch Lösen in konzentriertem Ammoniak_{aq.} und Fällen aus Aceton. Das so erhaltene MAmin-CD **27** ist noch in Wasser löslich.

Die Guanidyl-Gruppe spielt in der Natur und synthetischen pharmazeutischen Wirkstoffen eine wichtige Rolle. Durch ihre hohe Basizität ist sie im wässrigen Medium über einen weiten pH-Bereich protoniert^[148]. Außerdem ist sie in der Lage, eine Reihe von anionischen Gruppen wie beispielsweise Sulfonate, Phosphate oder Carboxylate zu binden^[149].



Schema 6: Guanidierung von Verbindung **27** mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid in DMF^[150]

Die guanidylfunktionalisierte Verbindung **33** (MGua-CD) wurde in Anlehnung einer Vorschrift von Bernatowicz^[150], der allerdings nur aliphatische und aromatische Amine funktionalisierte, durchgeführt. Durch Umsetzung des entsprechenden Eduktes **27** mit 1*H*-Pyrazol-

* Zusätzlich zur eingeführten Nummerierung des Cyclodextringerüsts werden die Nummern des modifizierten Glucosebausteins bei monofunktionalisierten Cyclodextrinen mit einem „ ’ “ gekennzeichnet.

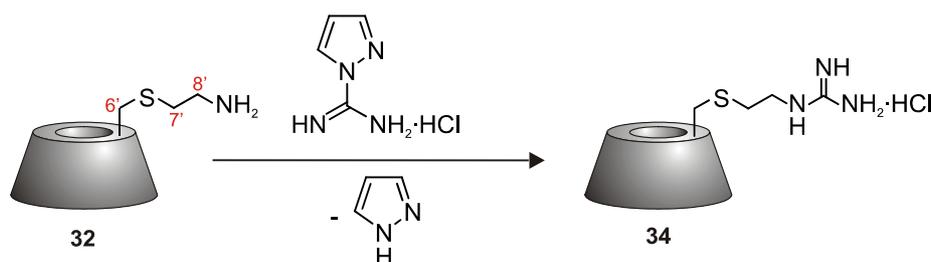
1-carboxamidin Hydrochlorid in DMF (Schema 6) konnte MGua-CD **33** durch Ausfällen aus Aceton in einer Ausbeute von 89 % erhalten werden. Die Identifizierung erfolgte mittels Massenspektroskopie, die für **33** einen Molekülpeak von m/z 1176.5 $[M+H]^+$ zeigte. Zusätzlich kann im ^{13}C -NMR ein Tieffeld-Shift von C-6' in **33** um etwa 2 ppm beobachtet werden.

5.1.2 C(6)-S-Cyclodextrinderivate

Die Darstellung von Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolsäuremethylester)- β -cyclodextrin (MThioester-CD) **30** gelang durch Reaktion von **2b** mit Thioglykolsäuremethylester und Triethylamin in DMF in einer Ausbeute von 62 %. Im ^{13}C -DEPT-Spektrum ließen sich die Signale für C-6 bei 59.7 ppm, C-6' bei 33.3 ppm sowie das Signal für die neu hinzugekommene Methylengruppe bei 33.63 ppm eindeutig als negative Signale zuweisen. Die Methylgruppe des Esters lieferte im ^{13}C -NMR ein Signal bei 51.9 ppm. Die Verseifung des Methylesters **30** wurde in 1 M wässriger Natriumhydroxidlösung durchgeführt. Die Reinigung des Produktes **31** erfolgte durch Nanofiltration der Reaktionslösung, man erhielt das gewünschte Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz **31** in einer Ausbeute von 64 %. Die Valenzschwingung des Carboxylats bei 1577 cm^{-1} , die Verschiebung des Signals der Carboxylgruppe im ^{13}C -Spektrum von 170.8 ppm im Edukt auf 178.6 ppm im Produkt und das Fehlen des Singulets der Methylgruppe bei 3.2 ppm im ^1H -Spektrum bestätigten den Erhalt des Produktes **31** (MThioGlykolat-CD).

Ausgehend von **2b** (Schema 5) konnte das Mono-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin (MCys-CD) **32** analog einer Synthese von Ekberg dargestellt werden^[151]. Die Umsetzung von **2b** mit 2-Aminoethanthiol Hydrochlorid und NH_4HCO_3 als Base erfolgte im DMF/ Wasser-Gemisch. Zur Verbesserung der Ausbeute wurde die Reaktionszeit von einem auf drei Tage verlängert und anschließend das Reaktionsgemisch aus Aceton ausgefällt. Das Produkt wurde durch Nanofiltration in Wasser gegen eine Membran mit der Ausschlussgrenze von 500 Dalton (Da) bei 10 bar gereinigt. Durch diese veränderten Bedingungen konnte die Ausbeute im Vergleich zur Literatursausbeute um 32 % auf 75 % gesteigert werden. Das Produkt konnte durch den Molekülpeak bei m/z 1194.4 $[M+H]^+$ im ESI^+ -Massenspektrum nachgewiesen werden. Im ^{13}C -NMR wurden keine Aromatensignale mehr gefunden, zusätzlich beobachtete man eine chemische Verschiebung des C-6' von 59.3 ppm im Edukt auf 32.9 ppm im Produkt sowie das Auftauchen von zwei neuen Signalen für die beiden neu hinzugekommenen CH_2 -Gruppen bei 34.0 und 38.5 ppm.

Ähnlich wie MGua-CD **33** wurde MCysGua-CD **34** durch Reaktion von Verbindung **32** mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid in DMF (Schema 7) in einer Ausbeute von 84 % dargestellt, als Fällungsmittel wurde jedoch Ethanol statt Aceton verwendet. Auch hier konnte MCysGua-CD **34** mittels Massenspektroskopie, die einen Molekülpeak bei m/z von 1236.45 $[M+H]^+$ lieferte, und zusätzlich mittels ^{13}C -NMR durch einen Tieffeld-Shift von C-8' um 2 ppm eindeutig nachgewiesen werden.

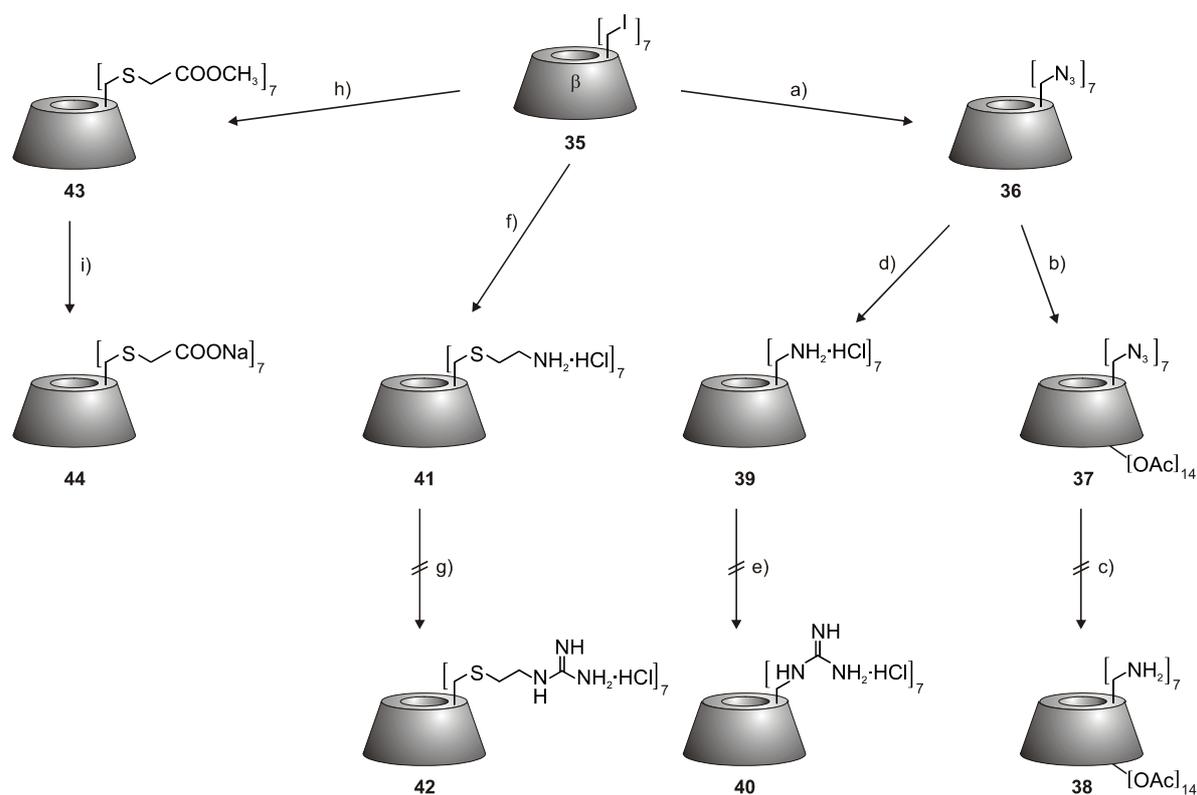


Schema 7: Guanidierung von Verbindung **32** mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid in DMF^[150]

Um ein Sulfonsäurederivat des Cyclodextrins zu erhalten, wurde versucht, das MTos-CD **2b** mit Natriumhydrogensulfit bzw. Natriumsulfit bei 80°C zur Reaktion zu bringen, was sowohl in DMF wie auch in Wasser fehlschlug.

5.2 Perfunktionalisierte Cyclodextrine

Die Schlüsselverbindung für perfunktionalisierte Cyclodextrine (Schema 8) ist das direkt aus nativem β -Cyclodextrin herstellbare Per-(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrin **35** (Plodo-CD). Die hoch selektive Reaktion erfolgte analog einer Vorschrift von Defaye mit Triphenylphosphan und Iod in DMF^[113]. Die in der Literatur beschriebenen Ausbeuten von 88 %^[113] und 92 %^[152] konnten jedoch nicht erreicht werden. Der Grund hierfür liegt in der fehlenden Aufreinigung des erhaltenen Produktes in den Literaturvorschriften. Obwohl sich der größte Teil des Iods durch Fällern aus Methanol abtrennen ließ, war das Produkt dennoch mit erheblichen Mengen an Iod verunreinigt, was die bräunliche Farbe erklärte. Das restliche Iod konnte jedoch mittels Soxhlet-Extraktion und Methanol als Lösungsmittel entfernt werden, was zum Erhalt eines farblosen Pulvers in einer Ausbeute von 86 % führte. Der Nachweis für die Entstehung des einheitlichen Produktes konnte durch das scharfe Dublett bei 4.9 ppm von H-1 in der Protonenresonanz sowie durch das Signal von C-6 bei 9.4 ppm in der Kohlenstoffresonanz erbracht werden.



Schema 8: Darstellung von perfunctionalisierten β -Cyclodextrinen. a) NaN_3/DMF , 60°C . b) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$. c) siehe Tab. 2. d) PPh_3/DMF , $\text{NH}_{3\text{aq}}$ oder $\text{Raney-Ni}/\text{H}_2/\text{H}_2\text{O}$. e) $1H$ -Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid/DIPEA/DMF. f) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2/\text{DIPEA}/\text{DMF}$, 60°C . g) $1H$ -Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid/DIPEA/DMF. h) $\text{HSCH}_2\text{COOCH}_3/\text{NEt}_3/\text{DMF}$, 60°C . i) $1\text{ M NaOH}_{\text{aq}}$. Ac = Acetyl, Et = Ethyl, Me = Methyl, Ph = Phenyl, DIPEA = *N,N'*-Diisopropylethylamin.

5.2.1 C(6)-N-Cyclodextrinderivate

Das Per-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin (PAzido-CD) **36** (Schema 8) konnte durch nucleophile Substitution des Iodids in Verbindung **35** durch Natriumazid in DMF in einer Ausbeute von 85 % dargestellt werden. Durch diesen Austausch kann ein Tieffeld-Shift des Kohlenstoffs in Position 6 von 9.4 ppm auf 51.3 ppm beobachtet werden. Die Acetylierung von **36** durch Essigsäureanhydrid in Pyridin lieferte das lipophile Cyclodextrinderivat **37** (PAzidoAcetyl-CD) in 80 % Ausbeute, das die Ausgangsverbindung für diverse im organischen Medium lösliche Cyclodextrinderivate darstellt.

Ausgehend von PAzido-CD **36** gibt es einige Möglichkeiten, das Per-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin (PAmin-CD) **39** darzustellen. Die in der Literatur beschriebenen Reduktionsmethoden, die auf der Verwendung für Palladium/Kohlenstoff-^[69] (Pd/C) und Platin(IV)oxid-Katalysatoren^[114, 153] (PtO_2) basieren, haben sich aufgrund der geringen Ausbeute, der schlechten Abtrennbarkeit der Katalysatoren und der damit verbundenen

Verunreinigung des Produktes nicht bewährt. Die Staudinger-Reduktion mit Triphenylphosphan in DMF lieferte zwar das PAmin-CD **39** als Hydrochlorid mit 88 % in hervorragender Ausbeute, jedoch waren in den NMR-Spektren noch immer Verunreinigungen durch Triphenylphosphan erkennbar. Daher wurde in einem weiteren Versuch statt des Triphenylphosphans das leichter abtrennbare Triethylphosphan eingesetzt, was jedoch nicht zur gewünschten Verbindung führte. Die Lösung dieser Probleme war die Verwendung von frisch hergestelltem Raney-Nickel (Urushibara-Nickel)^[154] als Hydrierkatalysator. Durch diesen Katalysator konnte die Ausbeute im Vergleich zur Literatur um annähernd 40 % auf 79 % verbessert werden. Die vollständige Umsetzung wurde durch das Verschwinden der charakteristischen Azid-Bande im IR-Spektrum bei 2100 cm^{-1} und das Erscheinen der neuen NH_2 -Deformationsschwingung bei 1647 cm^{-1} bewiesen. Der Molekülpeak im ESI⁺-Massenspektrum wurde bei m/z 1128.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ gefunden. Die Kernresonanz lieferte dabei keine Hinweise auf etwaige Verunreinigungen. Da das PAmin-CD **39** nur noch im Wässrigen in Lösung gebracht werden konnte, war es für weitere Reaktionen im organischen Medium ungeeignet. Aus diesem Grund lag der Versuch nahe, das auf der sekundären Seite mit Acetylgruppen versehene, lipophile PAzidoAcetyl-CD **37** zu reduzieren, um das organolösliche Aminoderivat **38** zu erhalten. Zunächst wurde die Reduktion mittels Staudinger-Reaktion versucht. Im IR-Spektrum konnte dabei die Abnahme der Azid-Bande beobachtet werden, was auf eine Umsetzung hindeutete, jedoch erwiesen sich die Acetylgruppen unter den Reaktionsbedingungen als nicht stabil, wodurch nur das ungeschützte PAmin-CD **39** nachgewiesen werden konnte. Bei Verwendung einer basenstabilen Schutzgruppe ließ sich die Reduktion jedoch ohne Probleme durchführen. So konnte das an der sekundären Seite geschützte Per-(6-amino-6-deoxy-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (PAminMethyl-CD) nach Methylierung der sekundären OH-Gruppen des PAzido-CDs durch Reaktion mit Natriumhydrid und Methyljodid in THF zum PAzidoMethyl-CD und anschließender Reduktion nach Staudinger-Bedingungen erhalten werden^[152]. Da jedoch die Methylgruppen vom Produkt unter milden Bedingungen nicht mehr abgespalten werden können, erwies sich diese Route als nutzlos. Daher wurden alternative Reaktionsmethoden versucht, bei denen die Acetylgruppen im PAzidoAcetyl-CD **37** nicht beeinträchtigt werden sollten, sie sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Leider konnte durch keine der angegebenen Reaktionen das gewünschte Produkt erhalten werden. Hydrierungen mit Platin(IV)oxid wurden bereits von Lehn *et al.* durchgeführt, mit dem Unterschied, dass im Edukt eine Benzylschutzgruppe für die sekundäre Seite

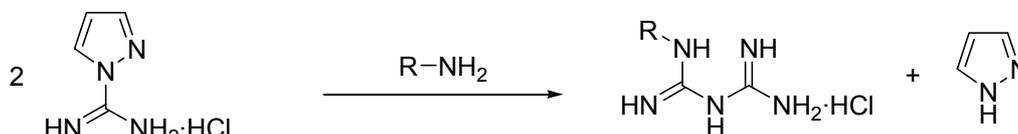
verwendet wurde. Durch diese Strategie konnte ebenfalls kein aminofunktionalisiertes Cyclodextrinderivat erhalten werden^[114].

Tab. 2: Versuche zur Reduktion des PAzidoAcetyl-CD **37** zum PAminAcetyl-CD **38**

Nr.	Solvens	Red.Mittel	Temp. [°C]	Rk.Dauer [h]
1	H ₂ O	Pd/C/H ₂ (8 bar)	25	12
2	MeOH	Pd/C/H ₂ (8 bar)	25	12
3	MeOH	Pd/C/H ₂ (8 bar)	25	48
4	THF	Pd/C/H ₂ (8 bar)	25	12
5	THF	Pd/C/H ₂ (8 bar)	25	48
6	EtOH/THF	Pd/C/H ₂ (8 bar)	25	12
7	EtOH/THF	Pd/C/H ₂ (8 bar)	25	48
8	Eisessig	Pd/C/H ₂ (8 bar)	25	12
9	H ₂ O	Raney-Ni/H ₂ (8 bar)	25	12
10	MeOH	Raney-Ni/H ₂ (8 bar)	25	12
11	THF	Raney-Ni/H ₂ (8 bar)	25	12
12	THF	Raney-Ni/Pd/C	80	12
13	THF	Sm/CoCl ₂ ·6H ₂ O ^[155]	25	12
14	THF	Sm/CoCl ₂ ·6H ₂ O ^[155]	40	12
15	THF/H ₂ O	Sm/TMS-Cl ^[156]	25	12
16	DMF	Zn(BH ₄) ₂ ^[157]	25	12
17	DMF/MeOH	NaBH ₄ ^[158]	25	12
18	DMSO	NaBH ₄	60	12
19	THF/EtOH	NiCl ₂ /B(OH) ₃ /NaBH ₄ ^[159]	25	12
20	DMSO	NaBH ₄	60	12

Bei der Reaktion der Verbindung **39** mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid in Wasser bei 25°C, die zu der Verbindung **40** führen sollte, wurde ausschließlich ein nicht trennbares Produktgemisch erhalten. Durch Veränderung der Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt ebenfalls nicht erhalten werden. So führte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur bei einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 der jeweiligen Reaktionspartner zu einer verstärkten Reaktion an C-2, durch eine Erniedrigung der

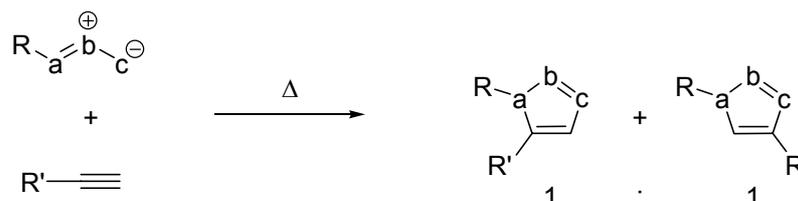
Temperatur wurde die Position C-6 nicht vollständig umgesetzt. Bei Verwendung von mehr als einem Äquivalent des 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorids trat verstärkt Selbstkondensation auf (Schema 9), die durch Massenspektroskopie verfolgt werden konnte.



Schema 9: Bildung eines N-Alkyldiguanidins

Ein Grund für das Scheitern der Reaktion könnte die Abstoßung der protonierten und der damit verbundenen positiven Ladung der Guanidylfunktionalität und des ebenfalls positiv geladenen 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorids sein^[160]. Bisher gelang die vollständige Guanidierung der primären Seite nur Kraus und Mitarbeitern. Nach Umsetzung von PAminMethyl-CD und *N,N'*-Di-boc-*N'*-triflylguanidin in THF und anschließender Abspaltung der Boc-Schutzgruppe durch Trifluoressigsäure (TFA) erhielten sie allerdings ein perfunktionalisiertes 6-Deoxy-6-guanidyl-cyclodextrin, dessen sekundäre Seite vollständig methyliert ist^[161]. Zur Darstellung des Per-(6-deoxy-6-hydrazino)- β -cyclodextrins (PHy-CD) wurde das Plodo-CD **35** mit Hydrazin bei 80°C in analoger Weise wie das entsprechende Monohydrazino-Derivat **25** (Schema 5) umgesetzt, jedoch konnten im Massenspektrogramm nur Verbindungen mit einem *m/z*-Verhältnis von 1028.0 bis 1057.8 detektiert werden. Da die Masse selbst für das native β -Cyclodextrin zu gering ist, deuteten diese Werte auf das Entstehen von 3,6-Anhydroderivaten hin.

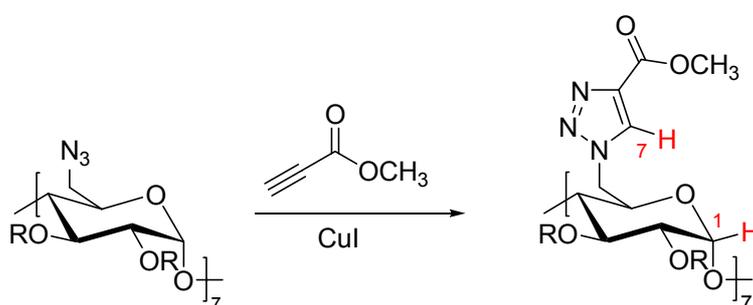
Die Azido-Cyclodextrine sind sehr flexibel einsetzbare, funktionalisierte Moleküle, daher sollte neben der Möglichkeit zur Reduktion auch ihre Fähigkeit zur Cycloaddition (Huisgen-Reaktion) genutzt werden. In der Vergangenheit wurden bisher nur die beiden lipophilen Cyclodextrine PAzidoMethyl-CD^[162] und PAzidoAcetyl-CD^[163] zur thermischen 1,3-dipolaren Cycloaddition als Dipol in siedendem Toluol eingesetzt, wobei der symmetrische Butendisäuredimethylester als Dipolarophil diente. Das Problem bei dieser Reaktion ist einerseits die notwendige thermische Stabilität der Edukte und andererseits der Erhalt von Isomergemischen bei Verwendung von unsymmetrischen Dipolarophilen (Schema 10).



Schema 10: 1,3-dipolare Cycloaddition eines Dipols mit einem unsymmetrischen Dipolarophil

Durch die Verwendung des Kupfer(I)iodids als Katalysator nach Sharpless konnten die Probleme weitgehend vermieden werden^[164]. Da die Reaktion bei Raumtemperatur abläuft, können auch hitzeempfindliche Acetylderivate umgesetzt werden. Der Reaktionsmechanismus ist bisher noch ungeklärt, wahrscheinlich entsteht im katalytischen Prozess durch Baseneinwirkung zunächst ein Kupferacetylid, das im weiteren Verlauf für die Entstehung eines einzigen Produktes verantwortlich ist.

Zunächst wurden Testreaktionen von Per-6-azido-cyclodextrinen mit käuflichem Propiolsäuremethylester bei verschiedenen Reaktionsbedingungen (Tab. 3) unter Cu(I)-Katalyse durchgeführt (Schema 11).



Schema 11: Umsetzung von Per-6-azido-cyclodextrinen mit R = H, Ac und Me und Propiolsäuremethylester bei verschiedenen Reaktionsbedingungen (Tab. 3).

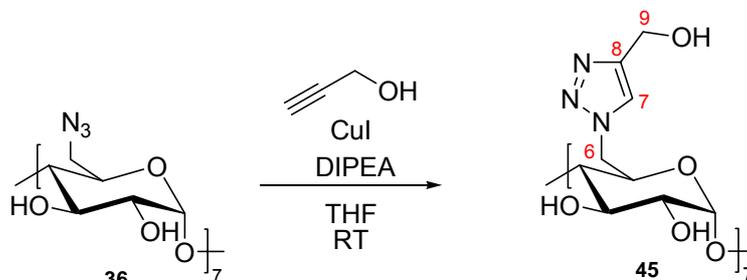
In Tab. 3 sind die verwendeten Versuchsbedingungen zusammengefasst. Durch das Integrationsverhältnis der beiden isolierten Signale von H-1 bei etwa 5.0 ppm und H-7 bei etwa 7.7 ppm im ¹H-NMR-Spektrum konnten Rückschlüsse auf die Vollständigkeit der

Tab. 3: Ergebnisse der Umsetzung von Per-6-azido-cyclodextrinen mit Propiolsäuremethylester unter Cu(I)-Katalyse

Verbindungsname	Lösungsmittel	eq. DIPEA	eq. CuI	eq. Alkynyl	Integrationsverhältnis
PAzido-CD	THF	1	0.2	2	1
PAzidoAcetyl-CD	THF/H ₂ O	1	0.2	2	1
PAzidoAcetyl-CD	DMF/H ₂ O	1	0.2	2	1
PAzidoMethyl-CD	THF/H ₂ O	1	0.2	2	1
PAzidoMethyl-CD	DMF/H ₂ O	1	0.2	2	1

Umsetzung gezogen werden. Dabei entsprach ein Verhältnis von eins einer vollständigen Reaktion aller Azido-Gruppen. Erfreulicherweise konnte bei allen Reaktionen eine vollständige Umsetzung festgestellt werden.

Mit Hilfe dieser Reaktion konnte das wasserlösliche Per-[6-deoxy-6-(4-hydroxymethyl-1,2,3-triazol-1-yl)]- β -cyclodextrin (PTriazolyl-CD) **45** durch Umsetzung von PAzido-CD **36** mit Propargylalkohol in THF bei Anwesenheit von Hünig-Base und Kupfer(I)iodid mit einer Ausbeute von 92 % dargestellt werden (Schema 12).



Schema 12: Kupfer(I)katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition

Das Entstehen des Produktes **45** konnte mittels NMR-Spektroskopie durch das Auftreten der charakteristischen Signale des Heterocyclus bestätigt werden (Abb. 10). Im ¹H-NMR trat bei einer chemischen Verschiebung von 7.7 ppm das scharfe Singulett des heterocyclischen Protons H-7 auf, zudem bestätigte das scharfe Dublett bei 5.0 ppm für H-1 die Isomerenreinheit des Produktes. Die vollständige Substitution konnte durch das Integrationsverhältnis von 1:1 dieser beiden charakteristischen Signale bewiesen werden. Im ¹³C-NMR-Spektrum konnte das Produkt durch das Auftreten der Signale der heterocyclischen Kohlenstoffe bei 125.5 ppm für C-7 und 147.8 ppm für C-8 identifiziert werden. Unter gleichen Reaktionsbedingungen sollte das PAzido-CD mit Propargylamin umgesetzt werden. Der Erhalt des Produktes konnte jedoch nur mittels Massenspektroskopie durch das Signal bei *m/z* 880.5 für [M+2MeOH+2H]²⁺ bestätigt werden. Die grün-blaue Farbe des Produktes deutete darauf hin, dass Kupfer durch das Produkt komplexiert wurde. Hierdurch erklärt sich, dass die Aufnahme von NMR-Spektren durch das Vorhandensein von paramagnetischem Kupfer(II), das durch die Disproportionierung von Kupfer(I) entsteht, verhindert wurde. Versuche, das Kupfer durch Größenausschlusschromatographie oder Fällung als Sulfid zu entfernen, schlugen fehl.

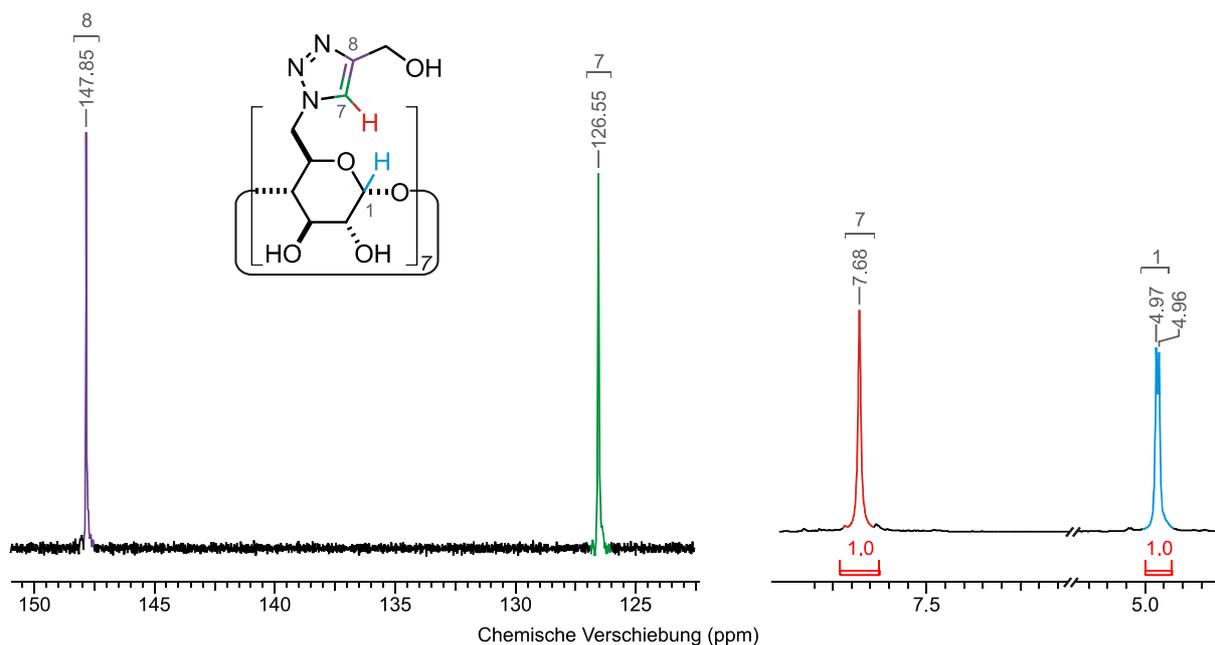
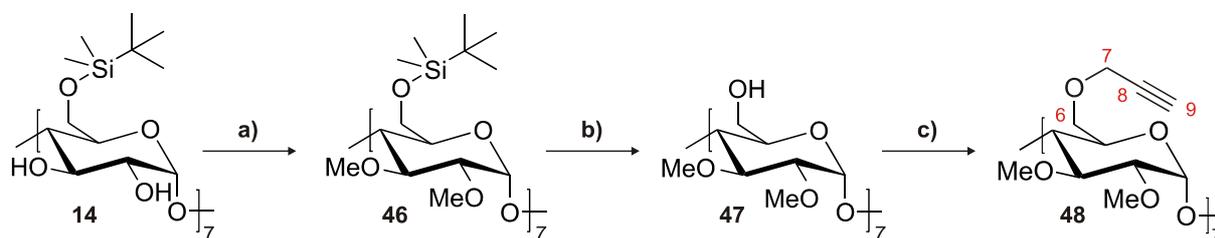


Abb. 10: Charakteristische Signale des PTriazolyl-CD 45 im ^{13}C - (links) und ^1H - (rechts) NMR Spektrum in D_2O

Zur Verbesserung der Stabilität und Löslichkeit des Kupfer(I)salzes im organischen Medium wurde der lipophile Komplex $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ nach Ziegler synthetisiert^[165], welcher in weiteren Reaktionen ausschließlich verwendet wurde.

In der Literatur findet man Wirt-Gast-Systeme mit Stabilitätskonstanten von $3.95\cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ bis $3.50\cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$, bei denen der Gast von zwei Cyclodextrinen, die durch einen Linker verbrückt sind, in einem Chelatkomplex gebunden wird^[166]. Mit diesen Systemen als Vorbild sollte eine Art „Cyclodextrin-Röhre“ mit Hilfe der vorgestellten kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition synthetisiert werden. Dabei stellt das PAzidoAcetyl-CD **37** den Dipol dar. Ein entsprechendes Dipolarophil wurde gemäß Schema 13 hergestellt.



Schema 13: Darstellung von Per-(6-deoxy-6-propargyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (PPropMe-CD) **48**. a) NaH/THF , MeI. b) TBAF/THF . c) $50\% \text{ NaOH}_{\text{aq}}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Br}(\text{Bu})_4\text{N}$, Propargylbromid. Me = Methyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Zunächst wurde ausgehend von nativem β -Cyclodextrin durch Reaktion mit TBDMS-Cl das Per-(6-*tert.*-butyldimethylsilyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin (PTBDMS-CD) **14** analog einer Vorschrift von Ashton *et al.* in einer Ausbeute von 94 % hergestellt^[167]. Im $^1\text{H-NMR}$ bewies das Integrationsverhältnis zwischen der *tert.*-Butylgruppe und H-1 von 9:1 die vollständige Funktionalisierung der Position C-6. Anschließend wurden die sekundären Hydroxyl-Funktionen mit Methylgruppen versehen (Produkt **46**, Schema 13), was in einer Ausbeute von 64 % gelang, auch hier zeigte das Integrationsverhältnis der beiden neu hinzugekommenen Signale für die Methylgruppen, dass eine vollständige Umsetzung erfolgte. Die vollständige Abspaltung der TBDMS-Gruppe in Position C-6 mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) in THF führte zum Produkt **47** in 98 % Ausbeute und konnte durch das Verschwinden der Signale für die TBDMS-Gruppe im $^{13}\text{C-NMR}$ bei -5.2 ppm und 18.3 ppm bestätigt werden. Die Umsetzung von **47** zum Dipolarophil **48** erfolgte in einer 40 %igen Ausbeute in einem

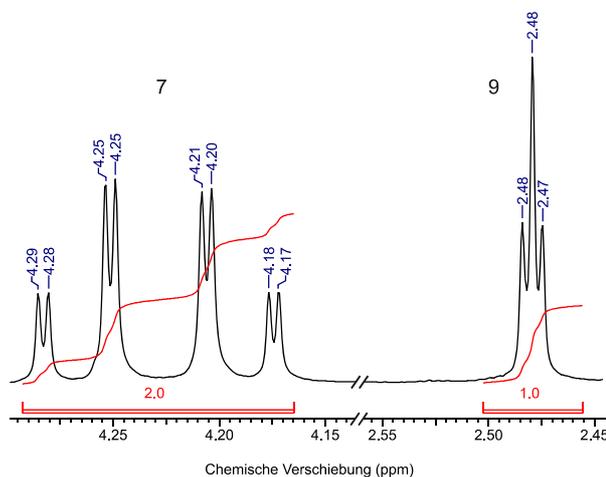
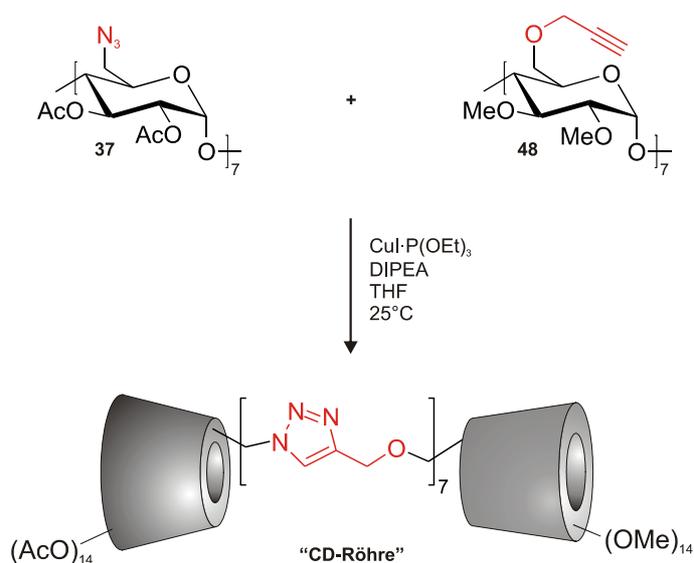


Abb. 11: Ausschnitt des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von propargyliertem Cyclodextrin **48**.

Zweiphasen-Gemisch aus wässriger Natronlauge und Dichlormethan mit Propargylbromid sowie Tetra-*n*-butylammoniumbromid als Phasentransferkatalysator. Das Produkt **48** wurde im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch das Auftreten des Pseudotripletts (Überlagerung eines Doppeldubletts) von H-9 bei 2.48 ppm und zweier Doppeldubletts der diastereotopen Protonen an C-7 bei 4.2 ppm identifiziert (Abb. 11).



Schema 14: Darstellung einer „Cyclodextrin-Röhre“ aus PAzido-Acetyl-CD **37** und PPropMe-CD **48**.

Die Reaktion von PAzidoAcetyl-CD **37** mit Per-(6-deoxy-6-propargyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin **48** unter Katalyse des organolöslichen Kupfer(I)-Komplexes $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ wurde in THF bei der Konzentration der Reaktanden von 1 mM (zur Vermeidung von Oligomerenbildung) durchgeführt (Schema 14). Der bei der Reaktion entstandene Feststoff war in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln vollkommen unlöslich, was eine Charakterisierung unmöglich machte. Lediglich im IR-Spektrum konnte keine Azid-Bande mehr beobachtet werden. Im Filtrat des Reaktionsgemisches konnten keine Edukte durch Dünnschichtchromatographie oder Massenspektroskopie mehr nachgewiesen werden, was auf eine 3-dimensionale Vernetzung der Edukte hindeutete.

5.2.2 C(6)-S-Cyclodextrinderivate

Das Per-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin (PCys-CD) **41** (Schema 8) wurde in einer zeitgleichen Arbeit von Karginov und Mitarbeitern, die **41** in einer vierstufigen Synthese mit einer sehr mäßigen Overall-Ausbeute von 12 % erhalten haben, synthetisiert^[168]. In der vorliegenden Arbeit konnte das PCys-CD **41** in einer zweistufigen Synthese durch direkte Umsetzung von Plodo-CD **35** mit 2-Aminoethanthiol und Hünig-Base in DMF mit einer Overall-Ausbeute von 53 % erhalten werden. Das Produkt konnte mittels ^{13}C -NMR-Spektroskopie durch chemische Verschiebung des Kohlenstoffs der Position 6 von 9.4 ppm auf 30.8 ppm und das Erscheinen der beiden Signale der CH_2 -Gruppen aus dem angebondenen 2-Aminoethanthiol bei 39.4 ppm und 33.1 ppm eindeutig identifiziert werden. Die Guanidierung des PCys-CDs **41** unter den gleichen Bedingungen, die bereits zur Darstellung von Per-6-guanidyl-cyclodextrin **40** versucht wurden, schlug ebenfalls fehl. Obwohl die einzelnen protonierten Amino-Funktionen in **41** weiter voneinander entfernt sind und somit die repulsive Wirkung stark abgeschwächt sein sollte, wurde das gleiche Reaktionsverhalten beobachtet wie im Falle von Per-6-guanidyl-cyclodextrin **40**.

Das Per-(6-deoxy-6-S-thioglykolsäuremethylester)- β -cyclodextrin (PThioester-CD) **43** wurde erstmals von Lehn *et al.* beschrieben^[114]. Der Versuch, Verbindung **43** nach der publizierten Vorschrift durch Reaktion von Plodo-CD **35** mit Thioglykolsäuremethylester und Cäsiumcarbonat in DMPU zu erhalten, schlug fehl. Dies entsprach den Erwartungen, da die Fällung des Produktes in Wasser erfolgen sollte. Dabei wurde das gesamte Reaktionsgemisch in Wasser getropft, wodurch sich aus dem unumgesetzten Cäsiumcarbonat genügend Base bildete, um den Methylester augenblicklich zur freien, wasserlöslichen Säure zu verseifen.

Dennoch konnte das PThioester-CD **43** aus Plodo-CD **35** mit Thioglykolsäuremethylester bei Anwesenheit von Triethylamin in DMF in einer Ausbeute von 67 % synthetisiert werden. Das ^{13}C -Spektrum ergab charakteristische Signale für die Methylgruppe des Esters bei 51.7 ppm und den Carboxylkohlenstoff bei 170.7 ppm (Abb. 12). Durch das Integrationsverhältnis der Methylgruppe des Esters zum Wasserstoff an C-1 von 3:1 konnte die vollständige Substitution bestätigt werden.

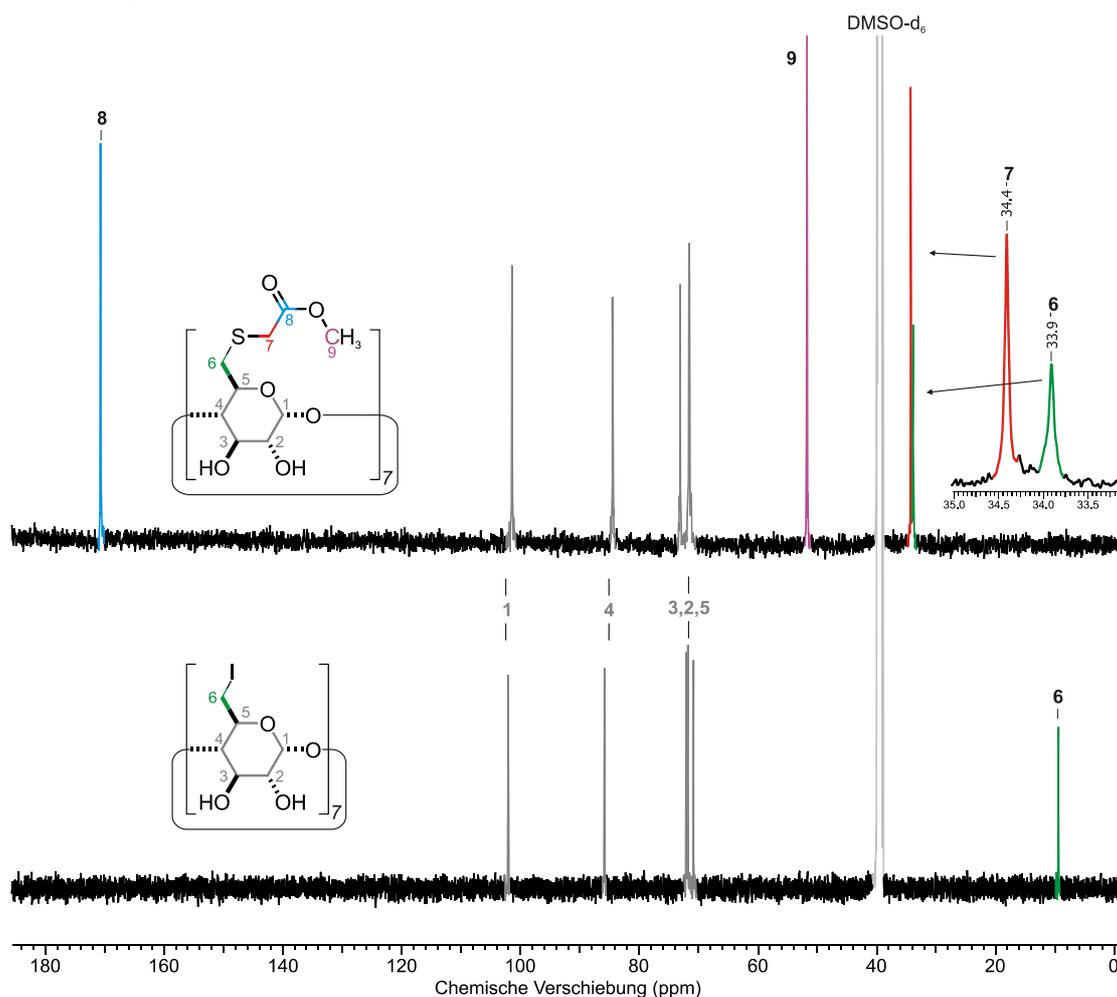


Abb. 12: ^{13}C -NMR-Spektren von Plodo-CD **35** (unten) und PThioester-CD **43** (oben) in DMSO-d_6

Die Verseifung von **43** in 1 M wässriger Natronlauge führte zum Per-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz (PThioGlykolat-CD) **44** in einer Ausbeute von 97 %. Das Fehlen der Methylgruppe im ^1H -NMR-Spektrum bei 3.6 ppm sowie der Molekülpeak im ESI^+ -Massenspektrum bei m/z 1675.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ bewiesen die erfolgreiche Umsetzung.

5.3 Aminosäurefunktionalisierte Cyclodextrine

Aminosäuremodifizierte Cyclodextrine bieten die Möglichkeit eines gerichteten Transports von Gastmolekülen zu einem bestimmten Ort im Organismus. Moroder *et al.* modifizierten β -Cyclodextrin mit einem *endo*-Epoxy succinyl-Peptid-Inhibitor, der einen zielgerichteten Transport zu Krebszellen ermöglichen soll^[141]. Zudem könnten so modifizierte Cyclodextrine zur Diskriminierung von chiralen Gästen eingesetzt werden, die aufgrund der zusätzlichen Chiralität der Aminosäure eine bessere Erkennung von chiralen Gästen gewährleisten würden als die bisher eingesetzten MAmin-CDs^[169-172]. Um solche Anwendungen zu ermöglichen, sollte ein Weg gefunden werden, der die Aminosäurefunktionalisierung von β -Cyclodextrinen auf einfache Weise mit guten Ausbeuten zugänglich macht.

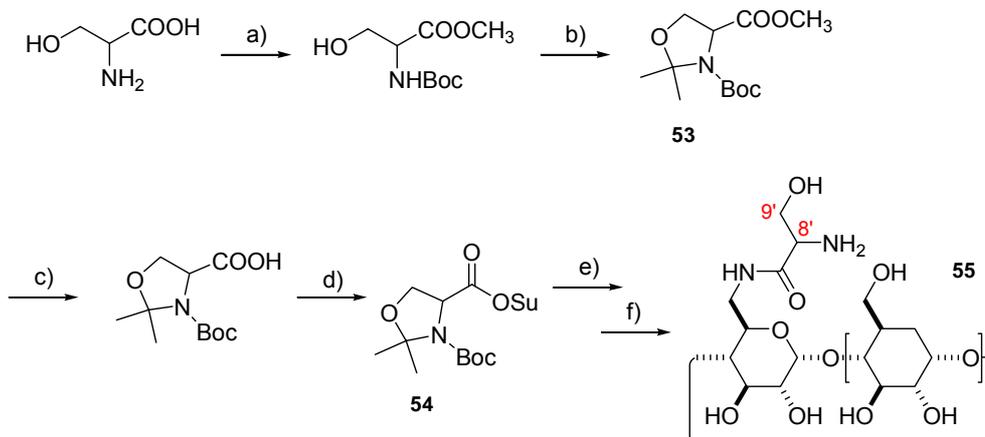
5.3.1 Anknüpfung der Aminosäure über den C-Terminus

Die klassische Methode, um β -Cyclodextrine über eine Amidbindung zu modifizieren, gelingt durch den Einsatz von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in DMF, die bereits in der Literatur bei der Synthese von Mono- und Per-(6-deoxy-6-phenylalanyl)- β -cyclodextrin beschrieben wurde^[167, 173]. Nach dieser Methode gelang die Umsetzung von MAmin-CD **27** mit Boc-Glycin zum Mono-[6-(*N'*-boc-glycyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrin (MBocGly-CD) **49** in einer Ausbeute von 50 %. Das Produkt konnte durch Massenspektrometrie bei einem *m/z* von 1313.6 [M+Na]⁺ nachgewiesen werden. Zusätzlich bewiesen das Signal des Carbonylkohlenstoffs bei 169.4 ppm und das der benachbarten Methylengruppe bei 42.8 ppm im ¹³C-NMR die erfolgreiche Umsetzung. Die anschließende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe erfolgte in methanolischer TFA, wobei das reine Mono-(6-deoxy-6-glycyl-amido)- β -cyclodextrin (MGly-CD) **50** in einer Ausbeute von 67 % erhalten wurde. Das ¹H-NMR bewies durch das Fehlen der Signale der Boc-Gruppe bei 1.4 ppm die vollständige Abspaltung der Schutzgruppe.

Das Per-[6-(*N'*-boc-glycyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrin (PBocGly-CD) **51** wurde zunächst in einer schlechten Ausbeute von 32 % hergestellt. Daher wurde PBocGly-CD **51** nicht isoliert, sondern direkt zum Per-[6-deoxy-6-(glycyl-amido)]- β -cyclodextrin (PGly-CD) **52** mit TFA in quantitativer Ausbeute umgesetzt. Außerdem ist zu erwähnen, dass andere Versuche, Mono- und Per-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin mit Boc-L-Leucin unter gleichen Bedingungen zu modifizieren, wie auch der Einsatz von TBTU, HBTU oder HATU als Kupplungsreagenzien in DMF, scheiterten. Grund hierfür waren die auf einmal auftretenden

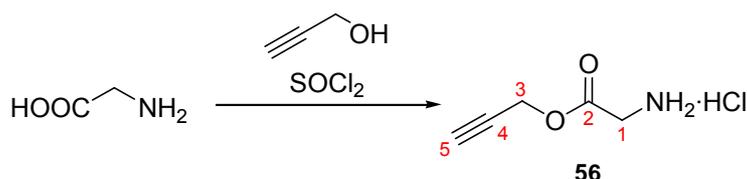
schlechten Löslichkeiten der Amino-Cyclodextrine in DMF. Der Unterschied der Löslichkeiten zwischen Amino-cyclodextrinen wurde durch Verunreinigungen mit dem aus der Reduktion stammenden Triphenylphosphan verursacht. So bewirkten geringe Verunreinigungen mit Triphenylphosphan, die wahrscheinlich auf eine Komplexbildung zurückzuführen waren, eine gute Löslichkeit des Amino-cyclodextrins in DMF, wohingegen das reine, durch katalytisch hergestellte Amino-cyclodextrin in DMF wie auch in allen organischen Standardlösungsmitteln, schlecht oder gar unlöslich war. Um dennoch dieses sehr reine Amino-cyclodextrin umsetzen zu können, wurde zunächst der Boc-glycin-*N*-hydroxysuccinimidester durch Reaktion von Boc-Glycin mit *N*-Hydroxysuccinimid unter Aktivierung durch DCC in einer Ausbeute von 71 % synthetisiert. Im nächsten Schritt wurde dieser Aktivester in einem DMF/Wasser-Gemisch mit MAmin- bzw. PAmin-CD zu den beschriebenen Produkten MBocGly-CD **49** in einer Ausbeute von 67 % und PBocGly-CD **51** in einer Ausbeute von 74 % umgesetzt. Die nachfolgende Abspaltung der Boc-Gruppe erfolgte wie oben.

Die Aminosäure Serin wurde ebenfalls dazu verwendet, MAmin-CD zu funktionalisieren. Um mögliche Nebenreaktionen der Hydroxylgruppe des Serins zu unterbinden, wurde das Serin zunächst in einer Reaktionssequenz nach Garner und Park zu einem Oxazolidin-Derivat **53** umgewandelt (Schema 15)^[174]. Im Anschluss erfolgte die Verseifung des Methylesters in wässriger Lithiumhydroxid-Lösung^[175], gefolgt von der Aktivierung der Carboxylfunktion als Hydroxysuccinimidester **54**. Verbindung **54** wurde anschließend mit MAmin-CD **27** im DMF/Wasser-Gemisch zur Reaktion gebracht. Das in einer Ausbeute von 78 % entstandene Produkt (MBocSer-CD) wurde durch den Molekülpeak im ESI⁺-Massenspektrum bei m/z 1383.5 [M+Na]⁺ nachgewiesen. Die Verbindung wurde ohne weitere Aufreinigung in methanolischer TFA gelöst, um die vorhandenen Schutzgruppen abzuspalten, was zum Produkt Mono-[6-deoxy-6-(serinyl-amido)]- β -cyclodextrin (MSer-CD) **55** in einer Ausbeute von 96 % führte. Die Identität des Produktes **55** konnte durch Massenspektroskopie mit einem Molekülpeak bei m/z 1221.4 [M+H]⁺ und durch die neu hinzugekommenen Signale im ¹³C-NMR-Spektrum für C-8' bei 45.9 ppm und für C-9' bei 61.6 ppm bestätigt werden.



Schema 15: Darstellung des geschützten Serin-hydroxysuccinimidesters **54**. a) Boc_2O , Dioxan; $\text{MeI}/\text{K}_2\text{CO}_3$, DMF. b) *p*-TosOH, 2,2-Dimethoxypropan, Toluol. c) LiOH, H_2O . d) DCC/HOSu, 1,2-Dimethoxyethan. e) MAmin-CD 27, DMF. f) TFA/MeOH.

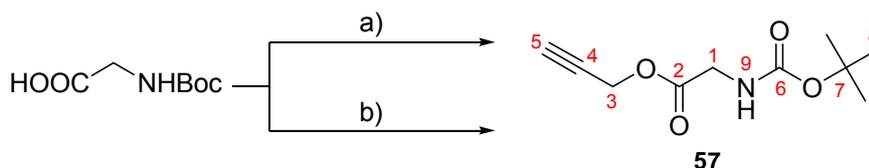
Als weitere Kupplungsmöglichkeit bietet sich die kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition an. Hierzu müssen zunächst propargylierte Aminosäuren synthetisiert werden, die dann in THF mit einem Azido-Derivat des Cyclodextrins umgesetzt werden. In Anlehnung an eine Vorschrift von Bolton und Mitarbeitern sollte das Glycin in Toluol mit Propargylalkohol und *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss zur Reaktion gebracht werden, was aufgrund der schlechten Löslichkeit von Glycin in Toluol misslang^[176]. Eine erfolgreiche Darstellung des Propargylesters **56** (Schema 16) gelang analog einer Vorschrift von Morel in einer Ausbeute von 63 %, wobei Glycin zunächst in Propargylalkohol suspendiert wurde und anschließend durch Zugabe von Thionylchlorid zum entsprechenden Ester **56** umgesetzt wurde^[177].



Schema 16: Darstellung von Glycinpropargylester Hydrochlorid **56**

Die Identität von **56** konnte durch Resonanzspektroskopie bewiesen werden. Im $^1\text{H-NMR}$ erkannte man ein Triplett für H-5 bei 3.0 ppm, ein Dublett für H-3 bei 4.9 ppm sowie ein Singulett für H-1 bei 3.1 ppm. Weitere Umsetzungen von **56** mit PAzido-CD **36** und CuI in DMF oder DMF/Wasser-Gemisch bzw. THF/Wasser-Gemisch schlugen jedoch fehl, was wahrscheinlich auf Löslichkeitsprobleme zurückzuführen war. Um dieses Problem zu umgehen, sollten die Umsetzungen im rein organischen Medium durchgeführt werden. Dazu musste jedoch zunächst ein organolösliches Propargylderivat von Glycin synthetisiert

werden. Dies gelang auf zwei verschiedenen Wegen. Nach Methode A wurde Boc-Glycin mit Cs_2CO_3 in DMF deprotoniert und anschließend mit Propargylbromid zum Produkt **57** (Schema 17) in einer Ausbeute von 77 % umgesetzt. Nach Methode B wurde Boc-Glycin in einem Gemisch aus wässriger NaHCO_3 -Lösung und Dichlormethan gelöst. Anschließend erfolgte die Reaktion mit Propargylbromid mit Hilfe des Phasentransferkatalysators (PTK) Tricaprylmethylammoniumchlorid zum Produkt **57** in 68 %iger Ausbeute.

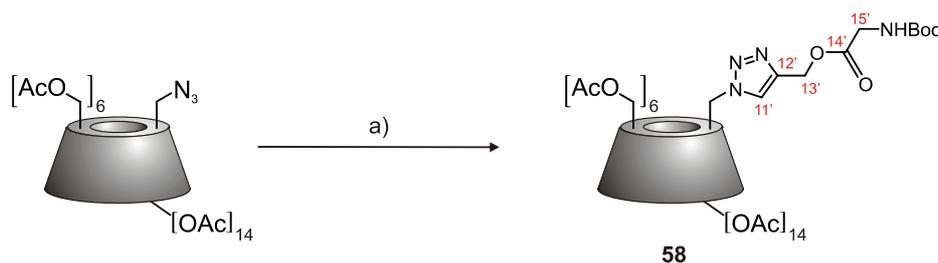


Schema 17: Darstellung von *N*-Boc-glycinpropargylester **57**. a) Cs_2CO_3 /Propargylbromid, DMF. b) Propargylbromid/Tricaprylmethylammoniumchlorid/Dichlormethan/ $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$.

Das Produkt konnte im Massenspektrum bei einem m/z von 235.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ und im ^{13}C -NMR-Spektrum durch die Signale für C-5 bei 77.8 ppm, C-4 bei 78.3 ppm und C-1 bei 41.7 ppm nachgewiesen werden.

Um eine vollständige Löslichkeit des MAzido-CDs **26** im organischen Medium für eine kupferkatalysierte Reaktion mit **57** zu gewährleisten, wurden zunächst die verbliebenen freien OH-Gruppen des Cyclodextrins mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert (MAzidoAcetyl-CD), was in einer Ausbeute von 80 % gelang. Die Vollständigkeit der Acetylierung kann im ^1H -NMR durch die Integrationsverhältnisse der Methylgruppen zum Proton an Position 1 bestätigt werden.

Anschließend wurde das Aminosäurederivat **58** (Schema 18) des Cyclodextrins durch Umsetzung von MAzidoAcetyl-CD mit **57** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

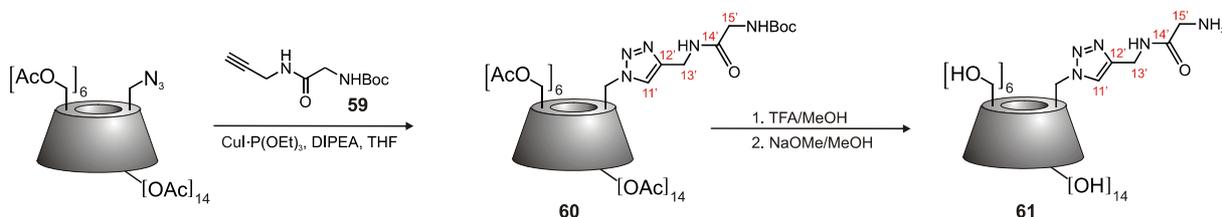


Schema 18: Darstellung des aminosäuremodifizierten Cyclodextrinderivates **58**. a) *N*-Boc-glycinpropargylester **58**/CuI·P(OEt)₃/DIPEA/THF, 25°C.

Die Entstehung der Verbindung **58** konnte durch das Aufkommen der charakteristischen Signale im ^{13}C -Spektrum für C-11' bei 126.5 ppm, C-12' bei 141.5 ppm, C-13' bei 57.4 ppm und C-15' bei 41.8 ppm bestätigt werden. Die Massenspektroskopie lieferte einen Molekülpeak bei einem m/z von 2313.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Unglücklicherweise erwies sich jedoch der Ester an C-14' unter den Abspaltbedingungen für die Acetylgruppen als instabil, wodurch kein aminosäurefunktionalisiertes, wasserlösliches Cyclodextrin erhalten werden konnte.

Aus diesem Grund sollte statt des Propargylesters **57** ein unter den Abspaltbedingungen der Acetylgruppen stabiles Propargylamid **59** (Schema 19), das durch Reaktion von Boc-Gly-OH mit DCC/DMAP und Propargylamin in einer Ausbeute von 62 % synthetisiert wurde, zum Einsatz kommen. Dabei wurde Verbindung **59** mit MAzidoAcetyl-CD unter gleichen Bedingungen wie zur Synthese von **58** umgesetzt, was zur Verbindung **60** führte (Schema 19). Auch hier bewiesen die Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum für C-11' bei 124.8 ppm, C-12' bei 144.7 ppm und C-15' bei 43.2 ppm die Entstehung des gewünschten Produktes **60** in einer mäßigen Ausbeute von 51 %. Durch die Verlängerung der Reaktionszeit bzw. Erhöhung der Temperatur konnte keine Verbesserung der Ausbeute erreicht werden. Die Entschützung der Verbindung **60** mit TFA und anschließend mit Natriummethanolat in Methanol verlief ohne Probleme, wobei das aminosäuremodifizierte, wasserlösliche Cyclodextrin **61** in einer Ausbeute von 82 % erhalten wurde (Schema 19). Die Abwesenheit der Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum für Boc-Schutzgruppe bei 28.2 ppm und der Acetylgruppen bei 20.6 ppm und 170.0 ppm bewiesen die vollständige Deblockierung. Zusätzlich konnte die Identität von **61** im Massenspektrum durch den Molekülpeak bei m/z von 1272.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ bestätigt werden.

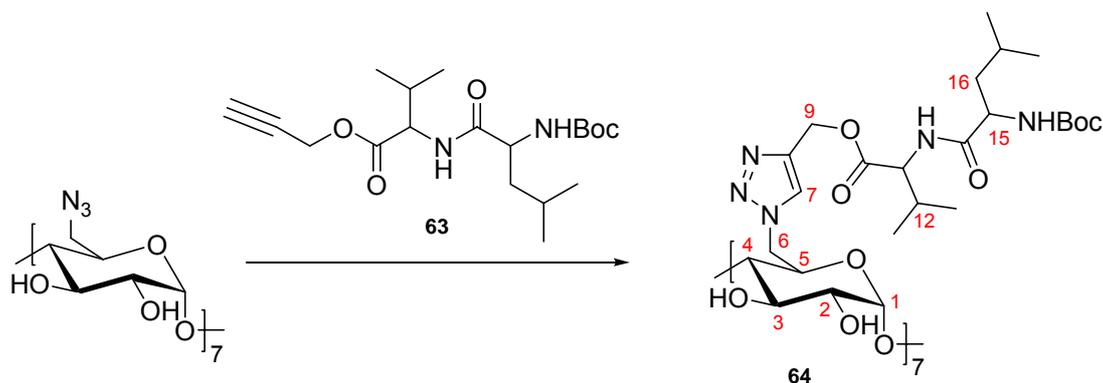


Schema 19: Darstellung des wasserlöslichen, aminosäuremodifizierten Cyclodextrins **61**.

Leider wies das Propargylamid **59** gegenüber dem Propargylester **57** eine geringere Reaktivität auf, so dass die Darstellung von **60** nur in einer Ausbeute von 51 % gelang. Dadurch konnte die Synthese eines C-6 per-aminosäurefunktionalisierten Cyclodextrins auf diesem Wege ausgeschlossen werden.

Die Darstellung eines an C-6 vollständig aminosäurefunktionalisierten Cyclodextrinderivates gelang nur mit Hilfe eines Propargylesters. Hierzu wurde zunächst ein Dipeptid bestehend aus Boc-Leucin und Valinpropargylester synthetisiert. Die Darstellung des L-Valinpropargylesters **62** erfolgte analog einer Vorschrift von Bolton durch *p*-Toluolsulfonsäure-katalysierte Veresterung mit Propargylalkohol in einer Ausbeute von 51 %^[176]. Die anschließende

Kupplung zum Dipeptid **63** wurde nach der literaturbekannten Methode mit DCC/HOBt durchgeführt, wodurch die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 73 % erhalten wurde. Die weitere Umsetzung zum aminosäuremodifizierten Cyclodextrin **64** (Schema 20) wurde analog zu der von Verbindung **60** über eine Cu(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition durchgeführt und in einer Ausbeute von 41 % erhalten. Die Besonderheit bei der Reaktion war, dass das Edukt PAzido-CD **36** in THF löslich war und somit keine Schutzgruppen notwendig waren. Die Darstellung des in THF löslichen PAzido-CDs konnte für spätere Reaktionen nicht wiederholt werden, sie waren nur noch in DMF löslich.



Schema 20: Darstellung von Verbindung **64** unter Cu(I)-Katalyse und Hünig-Basis in THF bei RT.

Die erfolgreiche Synthese von **64** konnte durch die neu hinzugekommenen Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beispielsweise bei 7.9 ppm für H-7, 1.4 ppm für H-16 oder bei 1.9 ppm für H-12 bestätigt werden. Verbindung **64** war jedoch nur noch in Methanol, THF, DMF und DMSO gut löslich. Durch die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe konnte leider kein wasserlösliches Cyclodextrinderivat erhalten werden, weswegen auf eine weitere Reinigung verzichtet wurde.

5.3.2 Anknüpfung der Aminosäure über den N-Terminus

Nach erfolgreicher Anknüpfung der am C-Terminus propargylierten Aminosäure an Cyclodextrin sollte nun eine Anknüpfung über den N-Terminus der Aminosäure erfolgen. Zuvor musste jedoch die Aminosäure am N-Terminus mit der Propargylgruppe funktionalisiert werden.

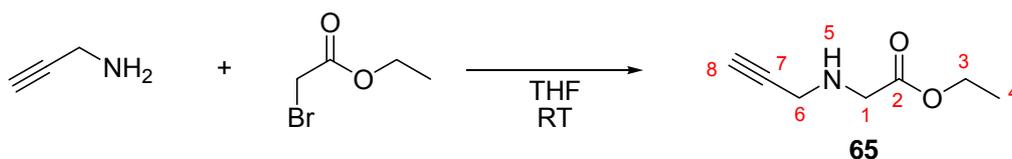
Zunächst wurde versucht, Propargylalkohol mit Carbonyldiimidazol (CDI), analog einer Vorschrift von Grasmück^[178], zu aktivieren und anschließend mit Glycinethylester Hydrochlorid umzusetzen. Leider konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Der Grund hierfür war darin zu suchen, dass die Reaktivität von Propargylalkohol mit CDI zu gering war

und somit keine Aktivierung stattfand. Während der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle konnten vor Zugabe der Aminosäure daher nur geringste Mengen des Aktivierungsprodukts gefunden werden, wobei eine Verlängerung der Aktivierungszeit keine Verbesserung der Ausbeute erbrachte. Eine wesentlich höhere Reaktivität als Propargylalkohol sollte Propiolsäure aufweisen. Auch hier wurde zunächst versucht, die Carboxylfunktion zu aktivieren und anschließend mit Glycinethylester Hydrochlorid bzw. Glycin-*tert.*-butylester Hydrochlorid umzusetzen. Als Aktivierungsreagenzien kamen analog einer Vorschrift von Billing^[179] 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ) sowie weitere klassische Aktivierungsreagenzien wie DCC/DMAP oder DCC/HOBt zum Einsatz^[180], jedoch konnte auch hier keine Produktbildung beobachtet werden. Selbst der Versuch, das Produkt über Aktivierung mit Chlorameisensäureisobutylester^[180] durch ein gemischtes Anhydrid zu erhalten, schlug fehl.

Durch die Verwendung von Propargylchloroformat könnte die Aminosäure direkt zum Carbamat umgesetzt werden. Dies wurde durch die erfolgreiche Reaktion von *tert.*-Butylanilin mit Propargylchloroformat in DMF bestätigt, wobei man das Produkt in einer Ausbeute von 77 % erhielt. Hierbei wurden zwei Äquivalente *tert.*-Butylanilin eingesetzt, da es gleichzeitig das freiwerdende Hydrochlorid abfangen sollte. Durch die beiden Signale der Dreifachbindung im ¹³C-NMR bei 77.4 und 79.0 ppm konnte ein eindeutiger Nachweis für die Entstehung des gewünschten Produktes erbracht werden. Analog zu dieser Methode wurde der Glycinethylester Hydrochlorid zunächst vom Hydrochlorid befreit und ebenfalls in zwei Äquivalenten in DMF eingesetzt. Doch erstaunlicherweise konnte hier keine Produktbildung beobachtet werden. Alternativ wurde versucht, das entstehende Hydrochlorid mit Triethylamin bzw. DIPEA abzufangen^[181], doch auch dies blieb erfolglos. Eine *N*-Alkylierung von Glycinethylester Hydrochlorid mit Propargylbromid und Kaliumcarbonat bzw. Cäsiumcarbonat als Base schlug ebenfalls fehl.

Die vorgestellten Reaktionen wurden ebenfalls mit Glycin-*tert.*-butylester Hydrochlorid in verschiedenen Lösungsmitteln und Temperaturen durchgeführt, doch auch dabei konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

Letztendlich gelang die Darstellung des propargylierten Aminosäureesters **65** durch Umsetzung von Bromessigsäureethylester mit Propargylamin in THF in einer Ausbeute von 87 % (Schema 21), ähnlich der Vorschrift von Reichwein, der diese Reaktion jedoch mit Allylamin durchführte^[182].

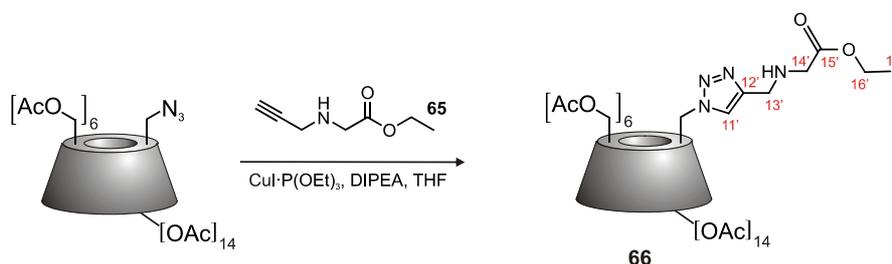


Schema 21: Synthese des am N-Terminus propargylierten Aminosäureesters **65**.

Das Produkt konnte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie durch das Triplett des acetylenischen Protons (H-8) bei 3.0 ppm und den Signalen der Methylen- (3) und Methylgruppe (4) des Ethylesters (Schema 21) bei 1.2 bzw. 4.1 ppm identifiziert werden.

Im Anschluss wurde das Propargylamid **65** mit MAzidoAcetyl-CD unter gleichen Bedingungen wie bei der Darstellung von Verbindung **58** zum Produkt **66** (Schema 22) in einer Ausbeute von 52 % umgesetzt. Die eindeutige Identifizierung des Produktes erfolgte mittels $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie durch die Signale des Ethylesters (16', 17') bei 14.0 und 60.2 ppm bzw. durch die Signale für die Triazolyl-Gruppe (11', 12') bei 125.2 und 143.1 ppm.

Der geringe Umsatz konnte nicht durch Überschuss der Aminosäure oder Änderung der Reaktionsführung gesteigert werden, wodurch eine Perfunktionalisierung als wenig aussichtsreich angesehen wurde.



Schema 22: Darstellung von Verbindung **66** aus MAzidoAcetyl-CD und dem *N*-propargylierten Glycinethylester **65**

5.4 Zusammenfassung

Die beiden Verbindungen Mono-[6-deoxy-6-(*p*-toluolsulfonyl)]- β -cyclodextrin **2b** und Per-(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrin **35** waren der Ausgangspunkt für die Synthese verschiedener wasserlöslicher, mono- bzw. perfunktionalisierter Cyclodextrine.

Ausgehend von diesen beiden Cyclodextrinderivaten wurden schutzgruppenfreie Synthesen mit Hilfe der außerordentlich vielseitigen nucleophilen Substitution mit Thiolen und Triethylamin oder Diisopropylethylamin als Basen beschrieben.

Beispielsweise wurden die Verbindungen Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz **31** und Per-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz **44** in jeweils drei Stufen dargestellt. Die Verwendung von 2-Aminoethanthiol ermöglichte die Synthese von Mono-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin **32** in 75 %iger bzw. Per-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin Hydrochlorid **41** in 65 %iger Ausbeute.

Als weitere wichtige Reaktion wurde die nucleophile Substitution mit Natriumazid in dieser Arbeit beschrieben. Die in guter Ausbeute erhaltenen Azido-cyclodextrine Mono-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrins **26** und das entsprechende Perderivat **36** waren Ausgangspunkt für weitere unterschiedliche Syntheserouten. In der Route A wurde das Mono-azido-cyclodextrin mit Hilfe der Staudinger-Reaktion in einer Ausbeute von 77 % zum Amin **27** reduziert, das anschließend durch klassische Methoden der Aminosäuresynthese mit Boc-Gly-OH/DCC/HOBt in 50 %iger Ausbeute sowie mit dem Hydroxysuccinimidester des geschützten Serins **54** in einer Ausbeute von 78 % umgesetzt wurde. Das Per-Amino-cyclodextrin **39** konnte mit Hilfe der Staudinger-Reduktion in 88 % Ausbeute hergestellt werden. Eine bis dahin noch nicht verwendete alternative katalytische Reduktion mit Raney-Nickel und Wasserstoff lieferte das Produkt in einer Ausbeute von 79 %, jedoch in viel besserer Reinheit als die Staudinger-Reduktion. Damit gelang auch die Synthese eines per-glycin-funktionalisierten Cyclodextrins **51** in 74 %iger Ausbeute.

In Route B wurde das Mono-azido-cyclodextrin zunächst acetyliert und danach in einer Cu(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition mit *N*-Boc-glycinpropargylester **57** quantitativ umgesetzt. Als Problem stellte sich jedoch die anschließende Abspaltung der Acetylgruppen heraus, wobei ebenfalls die Aminosäure abgespalten wurde. Daher wurde *N*-Boc-glycinpropargylamid **59** hergestellt, das ebenfalls in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition gekuppelt wurde. Allerdings zeigte die Ausbeute von 58 %, dass die Reaktivität im Vergleich zum Propargylester **57** wesentlich geringer war.

Weiterhin gelang die Darstellung von Guanidylderivaten ausgehend von Mono-cysteaminyl-cyclodextrin **32** und Mono-amino-cyclodextrin **27** in erfreulich hohen Ausbeuten von 84 % und 89 %.

6 Einschlussverbindungen von amphiphilen Gastmolekülen in Cyclodextrinderivate

6.1 Methoden zur Bestimmung der Topographie und der thermodynamischen Stabilität der Addukte

Das Verständnis der Mechanismen der Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast ist wichtig für die Herstellung und den Einsatz von Wirt-Gast-Systemen. Strukturelle Informationen wie Stöchiometrie (N) und Geometrie des Komplexes, thermodynamische Eigenschaften wie Stabilitätskonstante (K_S) als Maß für die Stabilität des Komplexes, sowie Änderungen der Enthalpie (ΔH) bzw. Entropie (ΔS) und damit der Freien Energie (ΔG) liefern wichtige Beiträge zum Verständnis der Mechanismen. Zur Untersuchung der thermodynamischen Größen und damit der Komplexbildungskonstante können verschiedene Methoden und Messungen herangezogen werden^[183]: elektronische Absorption (UV-Vis), Circular dichroismus, Fluoreszenz, Kern-Resonanz-Spektroskopie (NMR), Elektronen-Spin Resonanz (ESR), Kapillarelektrophorese (CE), pH-Potentiometrie, Dampfdruck, Leitfähigkeit, Oberflächenspannung und Löslichkeitsuntersuchungen^[184]. Diese Methoden setzen allerdings voraus, dass eine signifikante, auswertbare Veränderung des Signals als Folge der Komplexbildung erfolgt. Außerdem richtet sich die Wahl der Methode nach dem zu erwartenden Wert von K_S . Bei steigendem K_S nimmt die Konzentration des Komplexes zu während die der freien Spezies immer kleiner wird. Aus diesem Grund muss die Methode umso empfindlicher sein, je größer K_S wird, um überhaupt noch eine Signalveränderung beobachten zu können.

Auch spektroskopische Methoden können zur Bestimmung von K_S herangezogen werden. Bei Anwesenheit von Chromophoren kann entweder die optische Absorption^[185] oder die Fluoreszenzspektroskopie^[186] eingesetzt werden. Beide Verfahren beruhen auf der Änderung von charakteristischen Banden der entsprechenden Spektren, die auf das Vorhandensein eines Komplexes hindeuten. Mit Hilfe der NMR-Titration kann ebenfalls die Bindungskonstante von Komplexen bestimmt werden. Dabei wird die Änderung der chemischen Verschiebung als Funktion der Konzentration gemessen. Im Vergleich zu anderen Methoden hat sie den Vorteil, dass zur Bestimmung der Bindungskonstanten mehrere voneinander unabhängige Signale herangezogen werden können^[187]. Mit Hilfe der

Löslichkeitsisothermen können ebenfalls Stabilitätskonstanten bestimmt werden. Bei diesem Verfahren wird eine definierte Wirt-Konzentration vorgelegt und bis zur Sättigung mit einem schwerlöslichen Gast versetzt. Aus der Auftragung der Konzentration des Gastes als Funktion der Konzentration des Wirtes kann anschließend die Bindungskonstante ermittelt werden^[188].

Zur direkten Bestimmung der räumlichen Struktur von kristallinen Cyclodextrinkomplexen wird häufig die Röntgenstrukturanalyse eingesetzt^[189]. Durch sie kann nicht nur die Lage des Gastmoleküls in der Kavität, sondern auch dessen Beweglichkeit gemessen werden. Leider kann die Position der Protonen bei dieser Methode nicht direkt bestimmt werden. Dieses Problem kann durch Anwendung der Neutronenbeugung gelöst werden. Durch dieses Verfahren können sowohl die Position als auch die Beweglichkeit der Protonen bestimmt werden. Beide Methoden liefern zusammen nicht nur ein genaues Bild der Einschlussverbindung, sondern auch Informationen zur Lage von Wasserstoffbrücken des Komplexes. So zeigte Saenger, dass O...O Abstände, die geringer als 3.0 Å sind, O-H...O Wasserstoffbrücken repräsentieren, während bei Abständen über 3.6 Å keine Wasserstoffbrücken vorhanden sind^[32, 190]. Ein Nachteil dieses Konzeptes ist, dass die im Kristall gefundenen Strukturen und Orientierungen nicht unbedingt in Lösung existieren, denn der im Kristall eingefrorene Zustand ist nur einer unter vielen möglichen Konformationen. Außerdem kann die zwischen Wirt und Gast auftretende Wechselwirkung durch Lösungsmittelmoleküle beeinflusst oder sogar ersetzt werden.

Mittels NMR-Spektroskopie kann die Topographie des Komplexes auch in Lösung bestimmt werden. Charakteristische Verschiebungen im ¹H- oder ¹³C-NMR-Spektrum können Hinweise auf die Packung geben^[191]. Methoden wie NOESY (**N**uclear **O**verhauser **E**nhancement **S**pectroscopy) oder ROESY (**R**otating **F**rame **O**verhauser **E**nhancement **S**pectroscopy) zur Bestimmung des Kern-Overhauser-Effektes, wie sie auch in dieser Arbeit verwendet wurden, zeigen ein viel genaueres Bild der Topographie^[192], denn die Größe des Effektes ist ein Maß für die Abstände der Protonen von Wirt und Gast.

Von den optischen Methoden liefert der Circular dichroismus die genauesten Aussagen über die Topographie eines Komplexes. Durch die chirale Umgebung des Cyclodextrins kann in einem achiralen Gast ein Circular dichroismus induziert werden^[193]. Ein positiver Wert zeigt an, dass das Übergangsdipolmoment axial innerhalb der Kavität liegt während ein negativer Wert auf einen Übergangsdipolmoment in der Kavität senkrecht zu C_n-Achse oder außerhalb parallel dazu zurückzuführen ist.

Die Bestimmung der Kinetik des Einschusses kann mit Hilfe der dynamischen NMR-Spektroskopie durchgeführt werden^[194, 195].

In dieser Arbeit findet die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) Anwendung. Die kalorimetrische Titration bietet zum einen den Vorteil, dass sie recht universell und präzise ist und dass sie zum anderen die einzige direkte Methode zur Untersuchung der Reaktionsenthalpie ist, da die Werte für K_S , N , ΔH , ΔS und ΔG direkt aus den Titrationsdaten berechnet werden können^[196].

6.2 Isotherme Titrationskalorimetrie

Für die Untersuchung der Stabilität der Einschlussverbindungen wurde in dieser Arbeit die Mikrokalorimetrie angewandt. Sie hat den Vorteil, dass sie besonders empfindlich, genau und universell einsetzbar ist. Weder Wirt- noch Gastmolekül benötigen Chromophore oder andere für den Einschluss sensitive Gruppen. Zudem können aus einem Experiment alle thermodynamischen Zustandsgrößen (Stabilitätskonstante, Enthalpie- und Entropieänderung) bestimmt werden. Das Maß für die Stabilität eines Komplexes ist die Assoziations-, Bindungs-, Gleichgewichts-, oder Stabilitätskonstante K_S . Da der Wirt-Gast-Komplex (WG) mit seinen freien Komponenten im dynamischen Gleichgewicht steht (6.1), lässt sich K_S aus dem Massenwirkungsgesetz ermitteln. Für verdünnte Lösungen können die Aktivitätskoeffizienten des Wirtes (W), des Gastes (G) und die des Komplexes (WG) näherungsweise gleich eins gesetzt werden (6.2).



$$K_S = \frac{[WG]}{[W][G]} \quad (6.2)$$

Über den Wert von K_S kann die Freie Standardbildungsenthalpie ΔG° unter Gleichgewichtsbedingungen ($\Delta G = 0$) bestimmt werden (6.3), wodurch man die van't Hoff'sche Reaktionsisotherme (6.4) mit der Gaskonstante ($R = 8.314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) und der absoluten Temperatur T erhält.

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln K_S = 0 \quad (6.3)$$

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_S \quad (6.4)$$

Aus den Werten für die Freie Standardbildungsenthalpie ΔG° und der Standardbildungsenthalpie ΔH° , die aus dem mikrokalorimetrischen Experiment ermittelt werden, kann die Standardbildungsentropie ΔS° nach der Gibbs-Helmholtz-Gleichung (6.5) berechnet werden.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \cdot \Delta S^\circ \quad (6.5)$$

6.2.1 Funktionsweise eines Mikrokalorimeters

Die Bestimmung von K_S erfolgt, indem die Lösung einer Komponente zu einer anderen gelösten Komponente zutitriert und dabei die Wärmetönung gemessen wird. Ihr Einsatz beschränkt sich allerdings nur auf lösliche Wirt-Gast-Systeme.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein VP-ITC Mikrokalorimeter der Firma MicroCal verwendet (Abb. 13). Herzstück des Gerätes sind zwei identische Messzellen mit jeweils 1.4144 mL Volumen. Diese befinden sich in einem annähernd adiabatischen Gehäuse, d. h. ΔT_2 sollte möglichst gering sein. Der Gast wird über eine lange Kanüle, deren Spitze zu einer Rührschaufel ausgebildet ist, in der Probenzelle in einem Phosphatpuffer vorgelegt. Zu dieser Lösung wird eine Cyclodextrin-Lösung zutitriert. Während des Experiments wird der Referenzzelle über die Heizung ein kleiner Wärmefluss zugeführt. Damit die Temperaturdifferenz $\Delta T_1 = 0$ ist, muss der Probenzelle

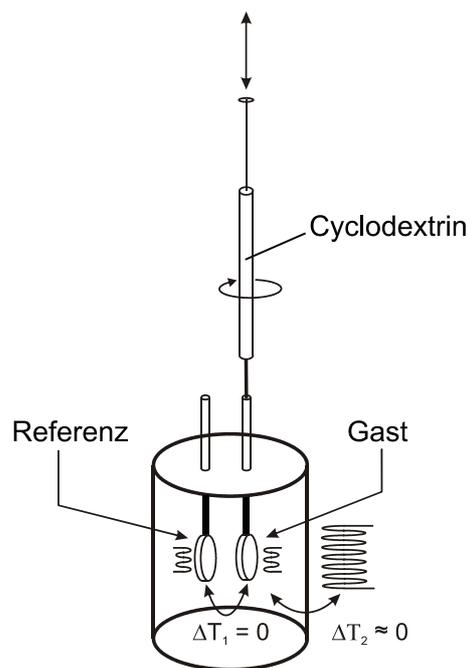


Abb. 13: Schematische Darstellung eines Mikrokalorimeters^[197]

gleichzeitig mit der zweiten Heizung ein konstanter Wärmefluss dq/dt zugeführt werden. Dieser Wärmefluss stellt das eigentliche Messsignal dar^[196].

Läuft eine exotherme Reaktion innerhalb der Probenzelle ab, so verringert sich der Kompensationswärmefluss dq/dt , eine endotherme Reaktion führt hingegen zur Erhöhung

des Wärmeflusses. Die Reaktionswärme q entspricht genau dem Integral des Reaktionswärmeflusses über die Zeit (6.6).

$$q = \int \left(\frac{dq}{dt} \right) dt \quad (6.6)$$

Dieser Wärmefluss beinhaltet jedoch freiwerdende Verdünnungswärme q_0 , die durch die Injektion der hochkonzentrierten Lösung aus der Spritze in die Probenzelle verursacht wird. Dieser zusätzliche Beitrag wurde in gesonderten Experimenten unter gleichen Bedingungen bestimmt und von den Messwerten subtrahiert:

$$\Delta q = q - q_0 \quad (6.7)$$

Wird nun die um die Verdünnungswärme q_0 korrigierte Wärmetönung Δq gegen das Verhältnis der Gesamtkonzentration von Wirt zu Gast aufgetragen, so erhält man eine charakteristische sigmoidale Titrationskurve. Als Beispiel ist die mikrokolorimetrische Titration von Mono-amino-cyclodextrin **27** und 4-*tert.*-Butylbenzolsulfonat Natriumsalz **V** in Abb. 14 dargestellt. Der obere Teil von Abb. 14 beschreibt den gemessenen Wärmefluss als Funktion der Zeit. Die erste Injektion wird auch als Vorinjektion bezeichnet. Durch sie wird eine geringe Menge des Komplexes gebildet, wodurch sich die Einstellung des Gleichgewichts der folgenden Injektionen beschleunigt. Außerdem werden Diffusionseffekte, die durch Restmengen in der Kanüle verursacht werden, unterbunden. Im unteren Teil von Abb. 14 ist die Reaktionswärme Δq gegen das Verhältnis von Wirt zu Gast aufgetragen. Die Punkte stellen die experimentellen Daten und die rote Linie die angepasste Kurve mit $K_S = 12400 \text{ M}^{-1}$ und $\Delta H_S = -17.91 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ der 1:1 Einschlussverbindung dar. Eine 1:1 Stöchiometrie der Einschlussverbindung kann angenommen werden, da der Wendepunkt der Titrationskurve nahe bei einem Wirt-Gast-Verhältnis von 1 liegt.

Um jedoch ein mikrokolorimetrisches Experiment auswerten zu können, müssen noch weitere Kenngrößen eingeführt werden. Der Komplexierungsgrad y (6.8) beschreibt den Anteil des Wirt-Gast-Komplexes von der Gesamtkonzentration.

$$y = \frac{[\text{WG}]}{[\text{G}] + [\text{WG}]} = \frac{[\text{WG}]}{[\text{G}]_0} \quad (6.8)$$

mit

$$[G]_0 = [WG] + [G] \quad (6.9)$$

Die Gesamtkonzentration des Gastes $[G]_0$ kann aus seiner Gesamtbilanz bestimmt werden (6.10). Hierfür wird zusätzlich der Stöchiometriefaktor N eingeführt. Dieser gibt eigentlich die Zahl der voneinander unabhängigen Bindungsstellen pro Wirtsmolekül an. In der Praxis ist er jedoch ein Korrekturfaktor, mit dem Wägefehler, unbekannte Reinheit der Komponenten oder sonstige Abweichungen von der Stöchiometrie kompensiert werden.

$$[G]_0 = [G] + yN[W]_0 \quad (6.10)$$

mit

$$[W]_0 = [W] + [WG] \quad (6.11)$$

Durch Einsetzen der Gleichungen (6.8) und (6.10) in das Massenwirkungsgesetz aus Gleichung (6.2) erhält man eine quadratische Gleichung der Form

$$y^2 - y \left(1 + \frac{[G]_0}{n[W]_0} + \frac{1}{NK_S[W]_0} \right) + \frac{[G]_0}{N[W]_0} = 0. \quad (6.12)$$

Die Reaktionswärme q wird dann nach Gleichung (6.13) berechnet, wobei V_0 dem Volumen der Messzelle entspricht.

$$q = yN[W]_0 \Delta H_S V_0 \quad (6.13)$$

Nach Auflösen der Gleichung (6.12) nach y und Einsetzen von Gleichung (6.13) ergibt sich folgender Ausdruck für die Reaktionswärme q :

$$q = \frac{N[W]_0 \Delta H_S V_0}{2} \left[1 + \frac{[G]_0}{N[W]_0} + \frac{1}{NK_S W]_0} - \sqrt{\left(1 + \frac{[G]_0}{N[W]_0} + \frac{1}{NK_S W]_0} \right)^2 - \frac{4[G]_0}{N[W]_0}} \right] \quad (6.14)$$

Mit Hilfe des Marquardt-Verfahrens^[198], einer nicht-linearen Regression, können die Parameter für N , K_S und ΔH° an die gemessene Reaktionswärme angepasst werden. Nun

lassen sich die Größen ΔG° und ΔS° durch Einsetzen der erhaltenen Werte für K_S und ΔH° in die Gleichungen (6.4) und (6.5) erhalten.

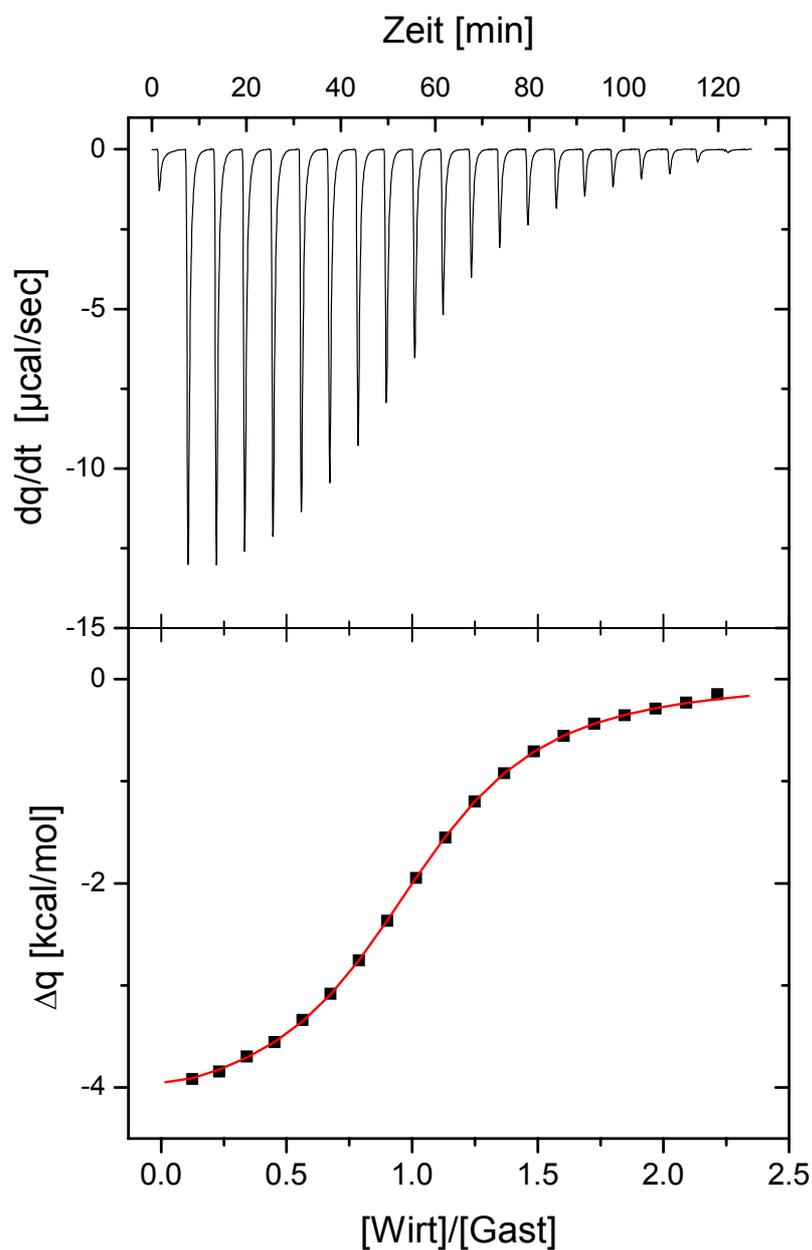


Abb. 14: Ergebnis eines mikrokalorimetrischen Titrationsexperiments mit MAmin-CD 27 als Wirt und 4-*tert*-Butylbenzolsulfonat Natriumsalz (TBS) V als Gast in 500 mM Na-Phosphatpuffer (pH 3) bei 25°C.

6.3 Erkennung von Gastmolekülen durch Cyclodextrine

Die Stabilität von Einschlussverbindungen zwischen Cyclodextrinen und hydrophoben Gastmolekülen wird hauptsächlich von hydrophoben und van-der-Waals-Wechselwirkungen beeinflusst, zudem werden Wasserstoffbrücken und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen diskutiert. Außerdem spielt die räumliche Komplementarität zwischen Wirt und Gast eine maßgebliche Rolle.

Für α -Cyclodextrin als Wirtsmolekül und aliphatische Gastmoleküle wurde gezeigt, dass die Größe der Stabilitätskonstanten von der Länge der Alkylkette abhängt^[37, 39, 42]. Zudem wurde von Müller beschrieben, dass α -Cyclodextrin Gäste nach deren Durchmesser unterscheiden kann, wie am Beispiel einiger Stilbenderivate demonstriert wurde^[199].

Neben der Längen- und Dickenerkennung wurde ebenfalls eine Größenerkennung von Gastmolekülen beschrieben. So konnte Höfler zeigen, dass die Stabilitätskonstante von β -Cyclodextrin mit aliphatisch substituierten Benzoessäurederivaten von der Raumerfüllung des Gastes und somit von seiner Größe abhängt^[47].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie verschiedene funktionelle Gruppen am Gast bzw. am Wirt die Stabilität der Einschlussverbindung beeinflussen. Zusätzlich sollen durch die Verwendung von Phosphatpuffer-Lösungen mit pH 3 und pH 7 mit jeweils den Konzentrationen von 25 und 500 mM die Beeinflussungen des pH-Wertes und der Salzkonzentration auf die Stabilitätskonstante untersucht werden. Durch die unterschiedlichen Salzkonzentrationen können die elektrostatische Abschirmung der funktionellen Gruppen von Wirt und Gast sowie die Polarität des Solvens variiert werden.

Für diese systematischen Untersuchungen muss der Gast bestimmte Anforderungen erfüllen. Das Gastmolekül muss im wässrigen Medium löslich sein, es muss an einer signifikanten Stelle leicht chemisch zu modifizieren sein und von β -Cyclodextrin hinreichend stark komplexiert werden.

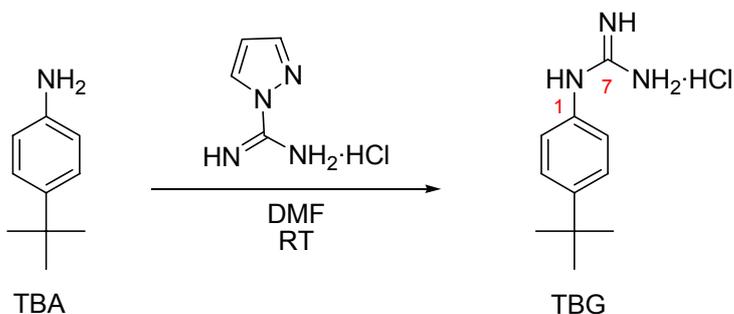
Für die Auswahl der Gäste wurden Arbeiten von Wenz und Mitarbeitern herangezogen^[47]. Dort wurde der Einfluss von unterschiedlich substituierten Benzoessäurederivaten auf die Komplexbildung mit β -Cyclodextrin untersucht. Demnach ließ sich die Komplexbildungskonstante von 16 M^{-1} mit Benzoessäure über 2820 M^{-1} mit 4-*iso*-Propylbenzoessäure auf 18400 M^{-1} mit 4-*tert.*-Butylbenzoessäure steigern. Die 4-*tert.*-Butylphenylderivate erfüllten damit die thermodynamischen und aufgrund der guten Modifizierbarkeit auch die chemischen Anforderungen an den Gast. Für die weiteren systematischen Untersuchungen

Tab. 4: Verwendete 4-*tert*-Butylphenylderivate zur mikrokalorimetrischen Untersuchung

Verbindung						
Nr.	I	II	III	IV	V	VI
Bezeichnung	TBG	TBA	TBDA	TBAN	TBS	TBB
pH	3 7	3 7	3 7	3 7	3 7	3 7
Ladung	+ +	+ n.l.	+ n.l.	+ o	- -	n.l. -

der Bindungseffekte diente 4-*tert*-Butylbenzol als Grundkörper, der in *para*-Position zur *tert*-Butylgruppe mit unterschiedlichen Funktionalitäten versehen wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die in Tab. 4 dargestellten 4-*tert*-Butylphenylderivate zur mikrokalorimetrischen Messung eingesetzt. 4-*tert*-Butylanilin (TBA) sowie 4-*tert*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin (TBDA) wurden von der Firma Sigma-Aldrich bezogen. Sie sind ausschließlich in protonierter Form löslich und unterscheiden sich durch unterschiedliche Raumerfüllung aufgrund der zusätzlichen Methylgruppen im TBDA. Die ebenfalls bei Sigma-Aldrich erworbene 4-*tert*-Butylbenzoesäure (TBB) ist nur bei pH 7 in anionischer Form löslich. Um zusätzlich ein anionisches Derivat bei pH 3 zu erhalten, wurde die 4-*tert*-Butylbenzolsulfonsäure als Natriumsalz (TBS) durch Reaktion von *tert*-Butylbenzol mit Oleum in einer Ausbeute von 14 % hergestellt^[200]. Weiterhin ist ein Derivat, dass bei pH 7 in kationischer Form vorliegt, ebenfalls wünschenswert. Hierfür bot sich die Guanidin-Gruppe ($pK_{S1} \sim 13$)^[201]



Schema 23: Darstellung von 1-(4-*tert*-Butylphenyl)-guanidin I aus 4-*tert*-Butylanilin

an, die aufgrund ihrer hohen Basizität über einen weiten pH-Bereich in protonierter Form vorliegt. Dazu wurde das TBA mit 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid in DMF zum 1-(4-*tert*-Butylphenyl)-guanidin (TBG) umgesetzt (Schema 23).

Um ein ladungsneutrales und dennoch wasserlösliches 4-*tert*-Butylphenylderivat zu synthetisieren, wurde das TBDA mit Wasserstoffperoxid in Methanol zum entsprechenden *N*-Oxid (TBAN) umgesetzt. Zur Untersuchung des Protonierungszustandes und damit auch der Ladung des *N*-Oxids wurde eine Säure-/Base-Titration im relevanten pH-Bereich durchgeführt (Abb. 15). Es zeigte sich, dass das *N*-Oxid bei pH 7 fast vollständig unprotoniert und damit ladungsneutral vorlag, wohingegen bei pH 3 die protonierte, kationische Spezies zu 95 % vorhanden war. Der pK_S -Wert wurde zu 4.3 ermittelt.

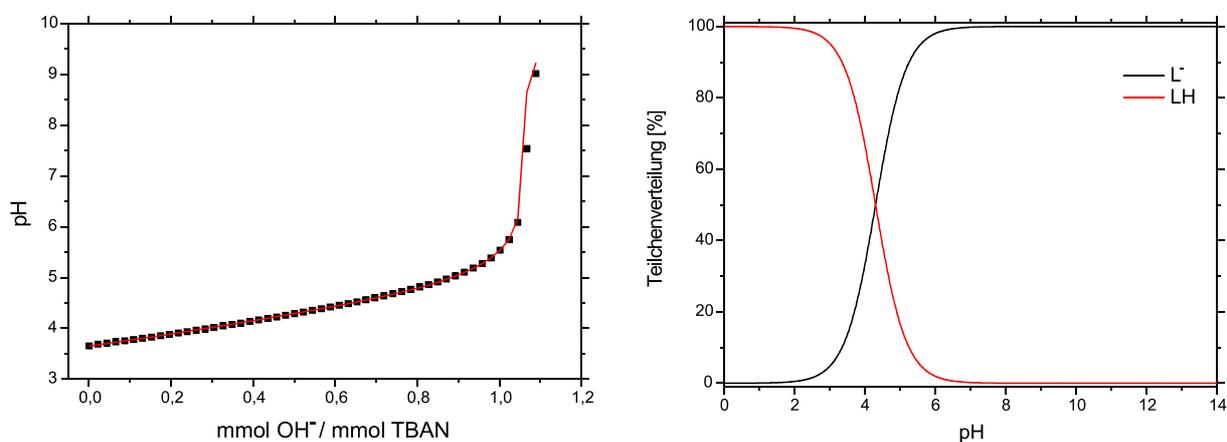


Abb. 15: Links: Säure-/Base-Titration des 4-*tert*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin-*N*-oxids (TBAN). Rechts: Teilchenverteilung der protonierten Spezies (LH) und des unprotonierten *N*-Oxids (L)

6.3.1 Einschluss in monosubstituierte β -Cyclodextrinderivate

Nachdem bereits von Höfler gezeigt wurde, dass die Stabilität von Einschlussverbindungen von der Gestalt der Gastmoleküle abhängt^[202], sollte in den folgenden Experimenten geklärt werden, wie zusätzliche Substituenten am Cyclodextrin die Stabilität der Einschlussverbindung beeinflussen.

In der Literatur finden sich einige Beispiele für Substituenten am β -Cyclodextrin, die die Stabilität der Einschlussverbindung erniedrigen bzw. Substituenten, die die Stabilität erhöhen. So wurde gefunden, dass Komplexe von Mono-amino- β -cyclodextrin mit Phenyl-essigsäure stabiler sind als mit nativem β -Cyclodextrin^[203]. Hingegen bildet Naphthalin-2-sulfonsäure mit Mono-(6-deoxy-6-triethylentriamino)- β -cyclodextrin weniger stabile Einschlussverbindungen als mit β -Cyclodextrin^[204]. Im Folgenden soll darüber berichtet werden,

welche Effekte und Wechselwirkungen die Stabilität von β -Cyclodextrineinschlussverbindungen beeinflussen. Die mikrokalorimetrische Untersuchungen erfolgten mit β -Cyclodextrin als Referenz sowie mit ausgewählten, in Kapitel 5 beschriebenen β -Cyclodextrinderivaten als Wirte und den 4-*tert.*-Butylphenylderivaten aus Tab. 4 als Gäste bei 25°C in 25 mM bzw. 500 mM Phosphatpuffer bei pH 3 und pH 7. Hierbei wurde zunächst der Gast im Puffer gelöst und in der Messzelle vorgelegt, anschließend wurde das in der Spritze gelöste Cyclodextrin zutitriert. Die aus den Titrationsexperimenten in 25 mM Phosphatpuffer gewonnenen Daten sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Um den Einfluss der Ionenstärke auf die Stabilitätskonstante zu untersuchen, wurden die Titrationsexperimente zusätzlich bei einer Phosphatpufferkonzentration von 500 mM durchgeführt. Die im Vergleich zur niedrigen Pufferkonzentration gefundene Erhöhung der Bindungskonstanten wird als so genannter „Aussalz-Effekt“ bezeichnet. Dieser kommt dadurch zustande, dass ein Anstieg der hydrophoben Wechselwirkung zwischen Gast und der Kavität des Cyclodextrins mit steigender Polarität des Solvens einhergeht und dadurch die Werte für K_S ansteigen. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Die Titrationen erfolgten bei pH 3 und 7, um einerseits den Einfluss des pH-Wertes auf die Stabilität des Komplexes zu untersuchen und andererseits eine ausreichende Löslichkeit der Verbindungen zu gewährleisten. So war beispielsweise 4-*tert.*-Butylanilin (**II**) nur in protonierter Form bei pH 3 löslich und *tert.*-Butylbenzoesäure (**VI**) nur als Benzoat bei pH 7. Die Bestimmung der Stabilitätskonstante für die Einschlussverbindungen mit *tert.*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin-*N*-oxid (**IV**) und *tert.*-Butylbenzolsulfonat (**V**) wurden jedoch immer bei beiden pH-Werten durchgeführt. Alle Wirt-Gast-Komplexe bildeten eine 1:1-Stöchiometrie. Insgesamt hatte der pH-Wert meist nur einen geringen Einfluss auf die Stabilität der Einschlussverbindung, da beispielsweise für **V@1b(a)** und **V@1b(b)** (Tab. 5) bei pH 3 und 7 der gleiche Wert für K_S (11700 M^{-1}) gefunden wurde. Vergleicht man weitere Werte wie beispielsweise **V@27(a)** und **V@27(b)**, so beobachtete man, dass sich die K_S -Werte vernachlässigbar gering unterschieden. Anders sah es bei *tert.*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin-*N*-oxid (**IV**) als Gast aus. In diesem Fall wurde die Stabilitätskonstante vom Protonierungszustand des Gastes erheblich beeinflusst. Hier war der Wert für K_S im Durchschnitt für die kationische Form bei pH 3 nur halb so groß wie für die neutrale Form. Somit hat der pH-Wert nur signifikanten Einfluss auf das Bindungsverhalten, wenn sich durch Protonierung bzw. Deprotonierung der Ladungszustand der betreffenden Verbindung ändert. Die ermittelten ΔG° -Werte (Tab. 5) für die Wirte β -CD **1b**, MAmin-CD **27**, MThioGlykolat-CD **31**, MCys-CD **32**, MGua-CD **33** und MCysGua-CD **34** mit den Gästen **I**, **II**, **IV**, **V**, und **VI** (Tab. 4) bei einer

Pufferkonzentration von 25 mM wurden in Abb. 16 bzw. bei einer Pufferkonzentration von 500 mM in Abb. 17 aufgetragen. Dabei wurden die ΔG° -Werte für pH 7 verwendet, falls dies aufgrund der Löslichkeit möglich war, andernfalls wurden die Werte für pH 3 verwendet. Wie aus Tab. 5 ersichtlich, wies der Gast *tert.*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin (**III**) das gleiche Bindungsverhalten auf wie *tert.*-Butylanilin (**II**). Daher wurde in Abb. 16 auf die Darstellung der ΔG° -Werte von Verbindung **II** verzichtet.

Tab. 5: Ergebnisse der mikrokalorimetrischen Untersuchung von 6-Deoxy-6-X-cyclodextrin-Derivaten und den amphiphilen *tert.*-Butylphenyl-Y-Gästen in wässriger 25 mM Phosphat-Pufferlösung bei 25°C. Mit $a = 25$ mM, pH 7 und $b = 25$ mM, pH 3 und „ \wedge “ = CH₂.

Bez.	LM	X	Y	pH	N [G]/[W] ₀	K _S [L·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	$T\Delta S$ [kJ·mol ⁻¹]
I@1b	a	OH	Gua ⁺	7	1.05	6590±15	-21.79±0.06	-14.97±0.07	6.85±0.09
II@1b	b	OH	NH ₃ ⁺	3	0.91	7580±20	-22.13±0.07	-16.04±0.06	6.13±0.09
III@1b	b	OH	NHMe ₂ ⁺	3	0.88	7420±12	-22.08±0.04	-17.75±0.04	4.35±0.06
IV@1b	a	OH	NMe ₂ O	7	1.06	9790±52	-22.77±0.13	-13.26±0.11	9.52±0.17
IV@1b	b	OH	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.99	5210±40	-21.20±0.02	-15.52±0.02	5.71±0.03
V@1b	a	OH	SO ₃ ⁻	7	1.07	11700±1	-23.21±0.03	-17.84±0.03	5.38±0.04
V@1b	b	OH	SO ₃ ⁻	3	1.03	11700±1	-23.21±0.03	-17.63±0.03	5.61±0.05
VI@1b	a	OH	COO ⁻	7	1.05	15800±3	-23.95±0.05	-18.52±0.04	5.47±0.07
I@27	a	NH ₃ ⁺	Gua ⁺	7	1.31	1910±28	-18.72±0.04	-9.77±0.03	8.97±0.04
II@27	b	NH ₃ ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.77	3290±83	-20.06±0.06	-18.42±0.09	1.67±0.11
III@27	b	NH ₃ ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.94	2420±52	-19.30±0.53	-12.89±0.50	6.44±0.73
IV@27	a	NH ₃ ⁺	NMe ₂ O	7	0.92	4300±66	-20.73±0.04	-14.77±0.04	5.99±0.06
IV@27	b	NH ₃ ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.87	2320±15	-19.20±0.17	-16.81±0.25	2.42±0.30
V@27	a	NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	7	1.06	10700±9	-22.99±0.02	-15.99±0.02	7.01±0.03
V@27	b	NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	3	1.20	11400±5	-23.14±0.12	-13.65±0.11	9.52±0.17
VI@27	a	NH ₃ ⁺	COO ⁻	7	0.88	14400±2	-23.72±0.03	-16.97±0.03	6.78±0.05
I@33	a	Gua ⁺	Gua ⁺	7	1.08	3150±72	-19.19±0.06	-11.79±0.04	8.19±0.07
II@33	b	Gua ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.76	4160±19	-20.65±0.11	-17.28±0.16	3.39±0.19
III@33	b	Gua ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.88	3450±32	-20.18±0.02	-15.38±0.02	4.83±0.03
IV@33	a	Gua ⁺	NMe ₂ O	7	0.82	6010±12	-21.56±0.05	-15.90±0.06	5.69±0.08
IV@33	b	Gua ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.79	3030±14	-19.86±0.12	-17.70±0.16	2.18±0.20

V@33	a	Gua ⁺	SO ₃ ⁻	7	0.83	19100±7	-24.42±0.10	-18.03±0.09	6.44±0.13
V@33	b	Gua ⁺	SO ₃ ⁻	3	0.89	23700±3	-24.96±0.04	-19.79±0.04	5.22±0.05
VI@33	a	Gua ⁺	COO ⁻	7	0.80	28100±4	-25.38±0.04	-19.70±0.04	5.73±0.06
I@32	a	S [^] NH ₃ ⁺	Gua ⁺	7	1.30	5330±78	-21.26±0.04	-11.83±0.03	9.46±0.05
II@32	b	S [^] NH ₃ ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.93	6210±17	-21.64±0.07	-15.36±0.07	6.30±0.10
III@32	b	S [^] NH ₃ ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.93	6870±17	-21.89±0.06	-17.06±0.07	4.85±0.10
IV@32	a	S [^] NH ₃ ⁺	NMe ₂ O	7	0.91	9130±12	-22.59±0.03	-15.84±0.03	6.78±0.05
IV@32	b	S [^] NH ₃ ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.95	4380±87	-20.77±0.05	-17.03±0.17	3.77±0.18
V@32	a	S [^] NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	7	0.97	16700±3	-24.09±0.06	-18.81±0.06	5.30±0.08
V@32	b	S [^] NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	3	0.94	17400±2	-24.19±0.04	-23.77±0.06	0.43±0.07
VI@32	a	S [^] NH ₃ ⁺	COO ⁻	7	0.85	23200±6	-24.90±0.07	-21.37±0.07	3.57±0.10
I@34	a	S [^] Gua ⁺	Gua ⁺	7	1.19	6830±12	-21.87±0.04	-13.00±0.04	8.91±0.06
II@34	b	S [^] Gua ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.76	7920±45	-22.24±0.14	-20.42±0.18	1.86±0.23
III@34	b	S [^] Gua ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.88	8650±14	-22.46±0.04	-17.46±0.04	5.04±0.06
IV@34	a	S [^] Gua ⁺	NMe ₂ O	7	0.65	14400±3	-23.72±0.06	-23.57±0.08	0.19±0.10
IV@34	b	S [^] Gua ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.93	5260±12	-21.23±0.06	-15.94±0.06	5.33±0.08
V@34	a	S [^] Gua ⁺	SO ₃ ⁻	7	0.90	21200±2	-24.68±0.03	-20.14±0.04	4.59±0.05
V@34	b	S [^] Gua ⁺	SO ₃ ⁻	3	1.13	16500±2	-24.06±0.03	-16.07±0.03	8.04±0.04
VI@34	a	S [^] Gua ⁺	COO ⁻	7	0.81	29400±5	-25.49±0.04	-23.48±0.05	2.05±0.07
I@31	a	S [^] COO ⁻	Gua ⁺	7	1.06	11400±3	-23.14±0.07	-15.73±0.07	7.44±0.10
I@31	b	S [^] COO ⁻	Gua ⁺	3	1.34	4740±60	-20.97±0.03	-11.64±0.02	9.36±0.04
II@31	b	S [^] COO ⁻	NH ₃ ⁺	3	1.06	10300±6	-22.89±0.16	-17.17±0.16	5.74±0.22
III@31	b	S [^] COO ⁻	NHMe ₂ ⁺	3	1.05	9960±15	-22.81±0.04	-15.65±0.04	7.19±0.05
IV@31	a	S [^] COO ⁻	NMe ₂ O	7	0.70	13000±2	-23.47±0.05	-22.86±0.06	0.80±0.07
IV@31	b	S [^] COO ⁻	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.87	8480±10	-22.41±0.03	-17.25±0.03	5.18±0.04
V@31	a	S [^] COO ⁻	SO ₃ ⁻	7	1.09	6960±14	-21.92±0.01	-16.99±0.06	4.95±0.06
V@31	b	S [^] COO ⁻	SO ₃ ⁻	3	1.04	9930±10	-22.80±0.03	-18.65±0.03	4.18±0.04
VI@31	a	S [^] COO ⁻	COO ⁻	7	0.95	10100±7	-22.84±0.02	-19.83±0.02	3.04±0.03

Tab. 6: Ergebnisse der mikrokalorimetrischen Untersuchung von 6-Deoxy-6-X-cyclodextrin-Derivaten und den amphiphilen tert.-Butylphenyl-Y-Gästen in wässriger 500 mM Phosphat-Pufferlösung bei 25°C. Mit $c = 500$ mM, pH 7 und $d = 500$ mM, pH 3 und „^“ = CH₂.

Bez.	LM	X	Y	pH	N [G] ₀ /[W] ₀	K _s [L·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	TΔS [kJ·mol ⁻¹]
I@1b	c	OH	Gua ⁺	7	0.96	19700±78	-24.50±0.10	-16.79±0.10	7.74±0.14
II@1b	d	OH	NH ₃ ⁺	3	1.01	9540±294	-22.70±0.08	-16.02±0.07	6.70±0.10
III@1b	d	OH	NHMe ₂ ⁺	3	0.84	11000±79	-23.06±0.02	-19.46±0.02	3.62±0.03
IV@1b	c	OH	NMe ₂ O	7	0.99	18600±16	-24.36±0.02	-15.37±0.02	9.01±0.03
IV@1b	d	OH	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.98	6860±60	-21.89±0.02	-15.83±0.02	6.08±0.03
V@1b	c	OH	SO ₃ ⁻	7	1.00	32400±34	-25.73±0.03	-18.60±0.02	7.15±0.03
V@1b	d	OH	SO ₃ ⁻	3	1.04	16900±12	-24.12±0.02	-18.37±0.02	5.78±0.02
VI@1b	c	OH	COO ⁻	7	0.99	37100±58	-26.07±0.04	-18.18±0.03	7.92±0.05
I@27	c	NH ₃ ⁺	Gua ⁺	7	1.13	5420±115	-21.30±0.05	-11.11±0.04	10.22±0.07
II@27	d	NH ₃ ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.82	5010±77	-21.11±0.04	-18.88±0.05	2.25±0.06
III@27	c	NH ₃ ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.98	5500±619	-21.34±0.28	-15.67±0.47	5.63±0.54
IV@27	c	NH ₃ ⁺	NMe ₂ O	7	1.09	8240±93	-22.34±0.03	-13.22±0.02	9.15±0.04
IV@27	d	NH ₃ ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	1.03	3120±95	-19.93±0.08	-14.68±0.08	5.28±0.11
V@27	c	NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	7	1.00	16300±14	-24.03±0.02	-16.91±0.02	7.14±0.03
V@27	d	NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	3	1.00	12400±21	-23.35±0.04	-17.91±0.04	5.47±0.06
VI@27	c	NH ₃ ⁺	COO ⁻	7	0.93	21600±20	-24.73±0.02	-17.30±0.02	7.45±0.03
I@33	c	Gua ⁺	Gua ⁺	7	0.99	8810±223	-22.51±0.06	-12.99±0.05	9.55±0.08
I@33	d	Gua ⁺	Gua ⁺	3	1.14	3930±69	-20.51±0.04	-11.33±0.04	9.20±0.06
II@33	d	Gua ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.75	5170±149	-21.18±0.07	-17.15±0.09	4.07±0.11
III@33	d	Gua ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.80	5430±86	-21.31±0.04	-16.80±0.04	4.54±0.06
IV@33	c	Gua ⁺	NMe ₂ O	7	0.74	12300±36	-23.33±0.07	-15.64±0.06	7.72±0.10
IV@33	d	Gua ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.77	4510±175	-20.85±0.10	-16.92±0.11	3.96±0.15
V@33	c	Gua ⁺	SO ₃ ⁻	7	0.90	27100±51	-25.29±0.05	-16.36±0.04	8.96±0.06
V@33	d	Gua ⁺	SO ₃ ⁻	3	0.82	20700±29	-24.62±0.04	-18.95±0.03	5.70±0.05
VI@33	c	Gua ⁺	COO ⁻	7	0.71	37200±98	-26.07±0.07	-20.00±0.06	6.11±0.09
I@32	c	S [^] NH ₃ ⁺	Gua ⁺	7	1.24	15000±39	-23.82±0.06	-12.57±0.04	11.28±0.08
II@32	d	S [^] NH ₃ ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.92	10200±19	-22.87±0.05	-17.97±0.05	4.93±0.07

III@32	d	S [^] NH ₃ ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.93	7680±293	-22.17±0.09	-17.22±0.10	4.97±0.14
IV@32	c	S [^] NH ₃ ⁺	NMe ₂ O	7	1.08	17400±54	-24.19±0.08	-14.03±0.06	10.19±0.10
IV@32	d	S [^] NH ₃ ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	1.47	4480±60	-20.83±0.03	-9.31±0.02	11.54±0.04
V@32	c	S [^] NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	7	0.97	33700±10	-25.83±0.08	-19.19±0.07	6.68±0.11
V@32	d	S [^] NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	3	0.94	18400±22	-24.33±0.03	-17.77±0.03	6.60±0.04
VI@32	c	S [^] NH ₃ ⁺	COO ⁻	7	0.91	42900±15	-26.43±0.09	-20.83±0.08	5.63±0.12
I@34	c	S [^] Gua ⁺	Gua ⁺	7	1.41	13600±30	-23.58±0.06	-11.38±0.03	12.24±0.06
I@34	d	S [^] Gua ⁺	Gua ⁺	3	1.22	9010±150	-22.56±0.04	-12.87±0.03	9.72±0.05
II@34	d	S [^] Gua ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.80	11500±20	-23.17±0.05	-19.51±0.05	3.69±0.06
III@34	d	S [^] Gua ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.82	12200±19	-23.31±0.04	-19.77±0.04	3.57±0.06
IV@34	c	S [^] Gua ⁺	NMe ₂ O	7	0.84	23000±36	-24.88±0.04	-17.59±0.03	7.32±0.05
IV@34	d	S [^] Gua ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.78	9570±210	-22.71±0.05	-19.36±0.06	3.38±0.08
V@34	c	S [^] Gua ⁺	SO ₃ ⁻	7	1.00	37200±31	-26.07±0.02	-18.36±0.02	7.75±0.03
V@34	d	S [^] Gua ⁺	SO ₃ ⁻	3	0.63	35700±59	-25.97±0.04	-29.66±0.05	3.64±0.07
VI@34	c	S [^] Gua ⁺	COO ⁻	7	0.82	53800±10	-26.99±0.05	-22.98±0.04	4.06±0.06
I@31	c	S [^] COO ⁻	Gua ⁺	7	0.92	27900±10	-25.36±0.09	-18.13±0.10	7.26±0.13
II@31	d	S [^] COO ⁻	NH ₃ ⁺	3	1.06	11800±94	-23.23±0.02	-16.49±0.02	6.76±0.03
III@31	d	S [^] COO ⁻	NHMe ₂ ⁺	3	1.19	10800±98	-23.01±0.02	-15.04±0.02	7.99±0.03
IV@31	c	S [^] COO ⁻	NMe ₂ O	7	1.05	23000±34	-24.88±0.04	-15.99±0.03	8.92±0.05
IV@31	d	S [^] COO ⁻	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.91	9440±639	-22.68±0.17	-18.14±0.18	4.57±0.25
V@31	c	S [^] COO ⁻	SO ₃ ⁻	7	1.01	26000±19	-25.19±0.02	-19.54±0.02	5.68±0.03
V@31	d	S [^] COO ⁻	SO ₃ ⁻	3	1.09	14400±10	-23.72±0.02	-18.54±0.02	5.22±0.03
VI@31	c	S [^] COO ⁻	COO ⁻	7	0.95	34300±48	-25.87±0.03	-20.78±0.03	5.13±0.05

Bei Betrachtung von Abb. 16 war zunächst auffallend, dass für die Einschlussverbindungen mit den Wirten **1b**, **27,32**, **33** und **34** und den Gästen aus Tab. 4 eine Stabilitätsfolge für jeden Wirt in Bezug auf den Gast in der Reihe $\text{Gua}^+ < \text{NH}_3^+ < \text{NMe}_2\text{O} < \text{SO}_3^- < \text{COO}^-$ existierte. Die Stabilitätskonstanten unterschieden sich erheblich, obwohl die Gestalt des hydrophoben Teils des Gastes und damit die Raumerfüllung des Gastes konstant blieb. So wurde in Einschlussverbindungen mit nativem β -Cyclodextrin das protonierte 1-(4-*tert.*-Butylphenyl)guanidin (**I**) mit einem K_S -Wert von 6590 M^{-1} am schwächsten gebunden, gefolgt von 4-*tert.*-Butylanilin (**II**) mit 7580 M^{-1} . Das 4-*tert.*-Butylbenzoat (**VI**) wurde hingegen mit einem Wert von 15800 M^{-1} am stärksten komplexiert. Das ladungsneutrale 4-*tert.*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin-*N*-oxid (**IV**) befand sich mit einer Konstanten von 9790 M^{-1} im mittleren Bereich. Das *tert.*-Butylbenzolsulfonat (**V**) lag mit einem K_S von 11700 M^{-1} zwischen dem neutralen *N*-Oxid **IV** und dem anionischen Benzoat **VI**. Das Auftreten dieser Reihenfolge konnte wie folgt erklärt werden: durch Mavridis und Mitarbeiter wurde für den Komplex aus nativem β -Cyclodextrin und Benzoat **VI** mittels Röntgenstrukturanalyse beschrieben, dass sich die *t*Bu-Gruppe auf der sekundären Seite des Cyclodextrins befindet und somit die Carboxylat-Gruppe des Gastes in Richtung der primären Kante des Cyclodextrins steht^[205]. Damit konnte die höchste Stabilitätskonstante durch einen zusätzlichen Beitrag aus einer Wasserstoffbrücke des Carboxylats mit OH-6 des Cyclodextrins erklärt werden. Das Sulfonat **V** hingegen war nur in geringerem Maß zur Wasserstoffbrückenbindung befähigt, was im Vergleich zum Benzoat **VI** mit einer geringeren Stabilitätskonstante bestätigt wurde. Dieser Effekt wurde noch stärker bei dem *N*-Oxid **IV** deutlich, da die Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbindung hier noch stärker abnahm als bei Sulfonat **V** und somit auch die Stabilitätskonstante kleiner war als bei Sulfonat **V**. Durch Protonierung am Sauerstoff verlor das *N*-Oxid vollständig seine Fähigkeit zur Wasserstoffbrückenbindung, was u. a. den Unterschied zwischen den Stabilitätskonstanten bei pH 3 mit 5210 M^{-1} und pH 7 mit 9790 M^{-1} erklärte. Die kationischen Gäste waren im Allgemeinen nicht zur Wasserstoffbrückenbindung befähigt, weswegen sie in jedem Falle schwächer gebunden wurden als das neutrale *N*-Oxid. Der Unterschied des K_S -Wertes zwischen dem Guanidin **I** und dem Anilin **II** könnte möglicherweise auf die unterschiedliche Größe der kationischen Gruppe und deren Solvatation zurückgeführt werden.

Die Stabilitätsfolge blieb bei hoher Ionenstärke weitgehend erhalten. Allerdings war auffallend, dass die Stabilitätskonstanten des Guanidins **I** mit allen Wirten bei hoher Pufferkonzentration stark anstieg (Abb. 17). Vermutlich war dies darauf zurückzuführen, dass die kationische Guanidin-Gruppe von entsprechenden Gegenionen eine stärkere Abschirmung

erfuhr^[206]. Dadurch wurde die hydrophobe Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast stärker, woraus eine höhere Stabilitätskonstante resultierte.

Generell wurden anionische Gäste scheinbar stärker gebunden als die kationischen Gäste, was durch die Literatur bestätigt wurde. So hat beispielsweise die Einschlussverbindung von nativem β -Cyclodextrin und 1-Adamantylcarboxylat bei pH 8.5 einen K_S -Wert von 32400 M^{-1} ^[48], hingegen mit 1-Adamantylammoniumchlorid bei pH 2.5 einen Wert von 8912 M^{-1} ^[46]. Daraus wurde deutlich, dass die Ladungserkennung eine natürliche Fähigkeit der Cyclodextrine ist, die im Vergleich der Wirte **1b**, **27**, **32**, **33** und **34** unterschiedlich stark ausgeprägt und bei dem einzigen anionischen Cyclodextrin **31** letztendlich nicht mehr vorhanden ist.

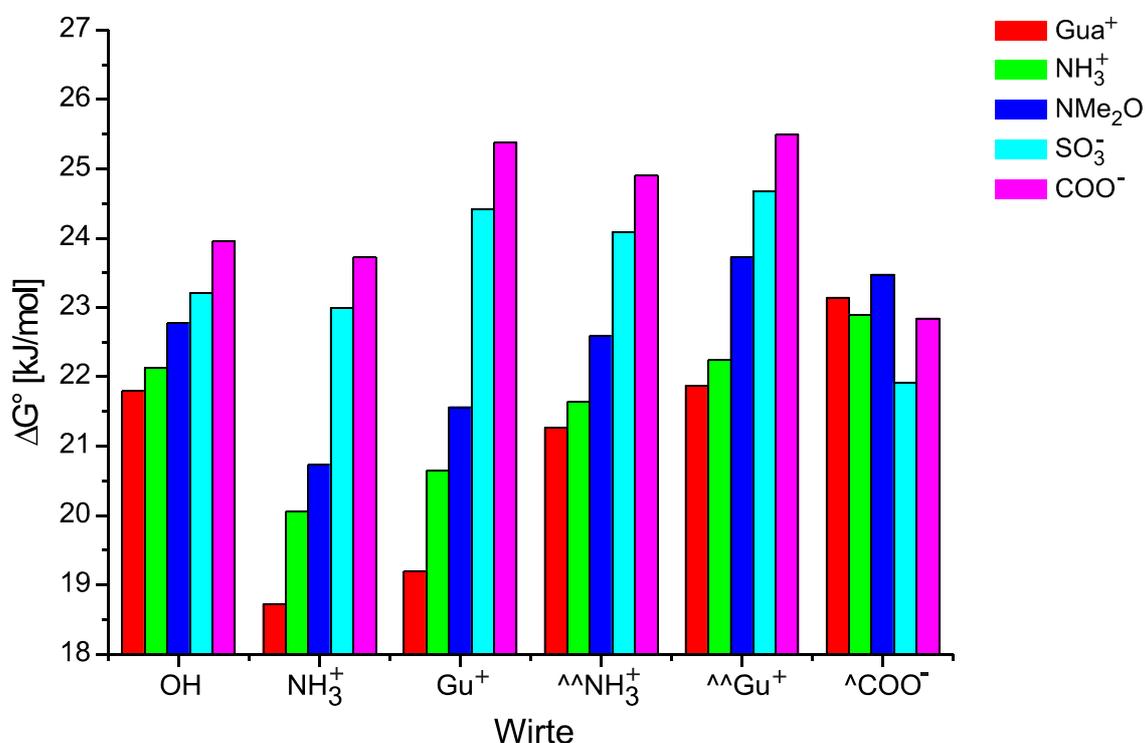


Abb. 16: ΔG° -Werte der Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin und seinen Monoderivaten mit *para*-substituierten *tert*-Butylphenylderivaten aus Tab. 5 bei 25°C in 25 mM Phosphatpuffer. Mit „^“ = CH₂.

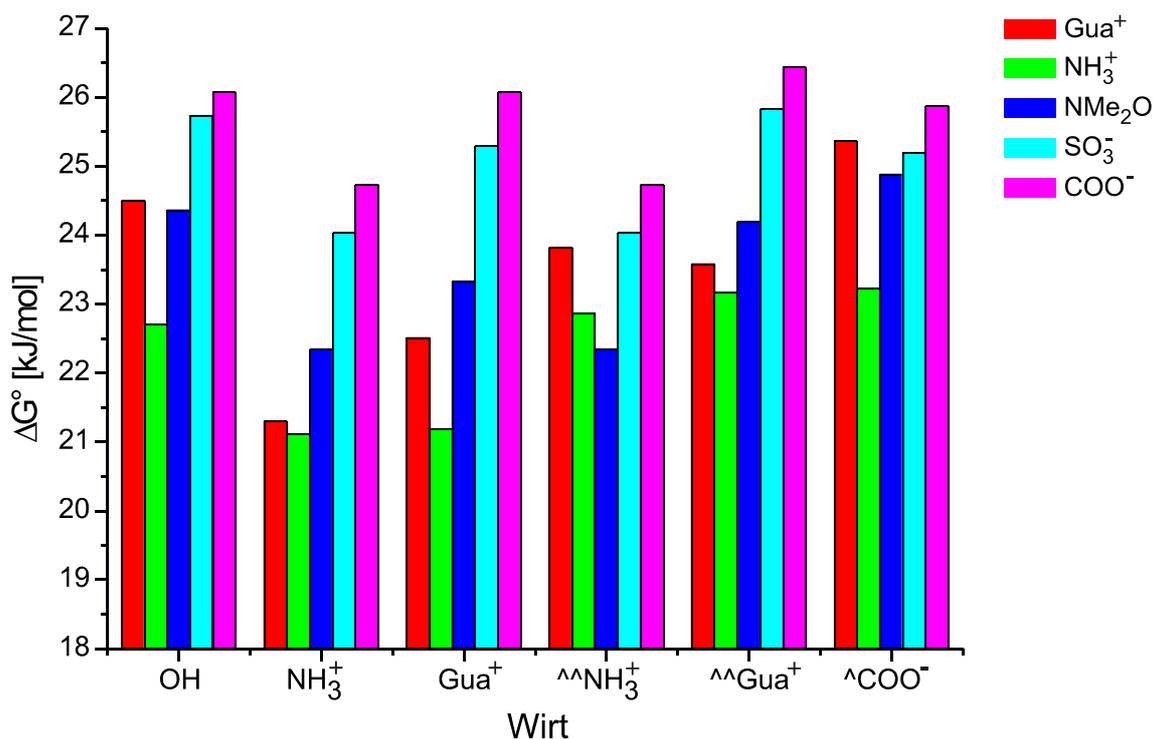


Abb. 17: ΔG° -Werte der Einschussverbindungen von β -Cyclodextrin und seinen Monoderivaten mit *para*-substituierten *tert*-Butylphenylderivaten aus Tab. 6 bei 25°C in 500 mM Phosphatpuffer. Mit „^“ = CH₂.

Ein möglicher Grund für die gefundene Ladungsdiskriminierung könnte das Dipolmoment (μ) des Cyclodextrins darstellen. Der Beitrag des Dipolmoments zur Komplexbildung wird jedoch kontrovers diskutiert^[207, 208]. Zudem kann das Dipolmoment der nativen Cyclodextrine nicht direkt bestimmt werden, da diese in apolaren Medien nicht löslich sind. Daher wurden andere Methoden zur Bestimmung des Dipolmoments herangezogen. Beispielsweise wurde das Dipolmoment von β -Cyclodextrin von Hoshi und Mitarbeitern durch Berechnung aus Kristallstrukturdaten zwischen 13.9 und 20.6 D bestimmt, abhängig von der Anzahl der Wassermoleküle in der Kavität^[209]. Außerdem änderte sich das Dipolmoment der Cyclodextrine bei Komplexbildung, wie Sakurai durch Einschluss verschiedener aromatischer Gäste und anschließender Berechnung der Dipolmomente von Wirt und Gast zeigen konnte^[210]. Damit erschien die Bestimmung von μ mittels Kristallstrukturanalyse recht problematisch, da es einerseits nicht möglich war, Cyclodextrine ohne Wassereinschlüsse zu erhalten und andererseits durch die Komplexbildung keine ideale C₇-Symmetrie mehr erhalten werden kann. Aus diesem Grunde wurden von Yannakopoulou und Mitarbeitern semiempirische Berechnungen mit einer Strukturoptimierung des β -Cyclodextrins durchgeführt. Sie bestimmten das Dipolmoment μ zu 2.9 D^[211]. Liu *et al.* fanden durch quantenmechanische Studien ebenfalls Werte zwischen 2.95 und 3.73 D^[212]. Wenz bestimmte das

Dipolmoment von vollständig butyliertem β -Cyclodextrin durch Dielektrizitätsmessung in Cyclohexan zwischen 4.3 und 6.1 D^[213]. Das resultierende Dipolmoment der Cyclodextrine verläuft von der sekundären Seite entlang der C₇-Achse in Richtung der primären Kante (Abb. 18), wie bereits für die Einschlussverbindungen von α -Cyclodextrin mit Benzoesäure, *p*-Hydroxybenzoesäure und *p*-Nitrophenol gezeigt wurde^[214]. Daher kann die Kavität der Cyclodextrine als hochpolarisiertes Medium angesehen werden, in der die Dipol-Dipol-Wechselwirkung in Richtung der Stabilisierung des Komplexes wirkt. Das Dipolmoment von β -Cyclodextrin führt zu einer Ausrichtung der dipolaren Gastmoleküle innerhalb der Kavität, wie Huang und Mitarbeiter bei Einschlüssen von Benzoesäure und Phenol in β -Cyclodextrin durch semiempirische Berechnungen demonstrieren konnten^[215]. Dabei richtet sich das Gastmolekül in der Kavität so aus, dass sein eigenes Dipolmoment antiparallel zum dem des Cyclodextrins verläuft. Damit stehen anionische Gruppen bevorzugt auf der primären Seite des nativen Cyclodextrins und kationische Gruppen bevorzugt auf der sekundären Seite. Zusätzlich liefert die Hydrophobie der Gäste einen wichtigen Beitrag zur Stabilität der Komplexe. In der Literatur findet man zahlreiche Skalen zur Quantifizierung der Hydrophobie^[216-219]. Im Allgemeinen basieren diese Hydrophobie-Skalen auf der Transferenergie der Aminosäure-Seitenkette von Wasser in eine apolare Umgebung. Dabei liefert die Hauptkette der Aminosäure keinen Beitrag zur freien Transferenergie. Somit entspricht der hydrophobe Teil der Gäste der Hauptkette der Aminosäure, wobei die funktionelle Gruppe jeweils der Seitenkette der Aminosäure entspricht. Damit kann eine solche Skala zum qualitativen Vergleich der Hydrophobie der Gäste untereinander herangezogen werden. Für diesen Vergleich eignet sich die Skala von Eisenberg am besten, da er die literaturbekannten Skalen kombinierte^[220]. Damit entspricht die Hydrophobie von 4-*tert*-Butylbenzoat in etwa der Asparaginsäure, *tert*-Butylanilin entspricht Lysin und 1-(4-*tert*-Butylphenyl)guanidin ist vergleichbar mit Arginin^[221]. Auf der Eisenberg-Skala ist die Asparaginsäure am wenigsten hydrophil, wohingegen das Arginin die höchste Hydrophilie aufweist. Damit ließen sich die funktionellen Gruppen der Gäste nach abfallender Hydrophobie in der Reihe COO⁻ > SO₃⁻ > NMe₂O > NHMe₂⁺ > NH₃⁺ > Gua⁺ > NMe₂⁺-OH ordnen, was ebenfalls mit der Größe der Stabilitätskonstanten einherging. Somit war der Beitrag der hydrophoben Wechselwirkung mit 4-*tert*-Butylbenzoat am größten und entsprechend mit 1-(4-*tert*-Butylphenyl)-guanidin am geringsten.

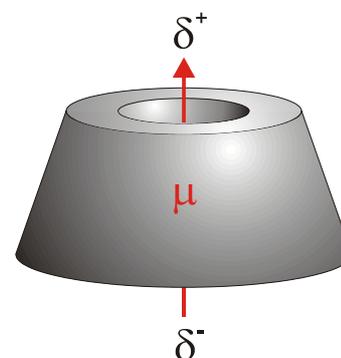


Abb. 18: Dipolmoment von β -Cyclodextrin

Zusätzlich wurde der Einfluss von geladenen Substituenten an der primären Position von β -Cyclodextrin auf die Ladungserkennung der 4-*tert.*-Butylphenylderivate untersucht. Zunächst wurde aus Abb. 16 ersichtlich, dass sich die Differenz

$$\Delta\Delta G^\circ = \frac{1}{2} (\Delta G^\circ_2 - \Delta G^\circ_1) \quad (6.15)$$

mit $\Delta G^\circ_1 = \Delta G^\circ$ des anionischen Gastes

$\Delta G^\circ_2 = \Delta G^\circ$ des kationischen Gastes

der Wertepaare zwischen *t*Bu-Phenylguanidin/Benzoat und *t*Bu-Anilin/Sulfonat von β -Cyclodextrin über MAmin-CD nach MGua-CD erwartungsgemäß vergrößerte, während die Sequenz der Erkennung der Gäste analog der von β -Cyclodextrin war. Die berechneten Werte für die Freie Enthalpie der Ladungserkennung $\Delta\Delta G^\circ$ für die verschiedenen Funktionalitäten X der Cyclodextrinderivate und funktionellen Gruppen Y der Gäste wurden in Tab. 7 für niedrige und hohe Pufferkonzentrationen aufgeführt.

Tab. 7: Berechnete $\Delta\Delta G^\circ$ -Werte in kJ/mol nach Gleichung 6.15 für 6-Deoxy-6-XCyclodextrin-Derivate und den amphiphilen *tert.*-Butylphenyl-Y-Gästen bei Pufferkonzentrationen von 25 und 500 mM.

Y \ X	OH		NH ₃ ⁺		Gua ⁺		S [^] NH ₃ ⁺		S [^] Gua ⁺		S [^] COO ⁻	
	25	500	25	500	25	500	25	500	25	500	25	500
Gua ⁺ - COO ⁻	1.1	0.8	2.5	1.7	3.1	1.8	1.8	1.3	1.8	1.7	-0.2	0.3
NH ₃ ⁺ - SO ₃ ⁻	0.5	1.5	1.5	1.5	1.9	2.1	1.2	1.5	1.2	1.5	-0.5	1.0

Betrachtet man zunächst die Werte bei 25 mM zeigte sich ausgehend von β -Cyclodextrin (1.1 kJ·mol⁻¹) über MAmin-CD **27** (2.5 kJ·mol⁻¹) bis zum MGua-CD **33** mit dem höchsten Wert von 3.1 kJ·mol⁻¹ eine Verbesserung der Ladungserkennung. Diese fiel jedoch über MCys-CD **32** und MCysGua-CD **34** bis zum niedrigsten Wert von -0.5 kJ·mol⁻¹ für MThioGlykolat-CD **31** drastisch ab. Eine Erklärung für diesen Verlauf war, dass durch Anbringen von Amino- bzw. Guanidin-Substituenten auf der primären Seite des Cyclodextrins zusätzliche Coulomb-Wechselwirkungen ermöglicht wurden, welche eine Anziehung mit anionischen und eine Repulsion mit kationischen Gästen bewirkten. Wenn der Abstand zwischen der Kavität und den geladenen Substituenten durch einen Spacer vergrößert wurde, so verringerte sich auch

die elektrostatische Wechselwirkung, was eine Verringerung der Werte für $\Delta\Delta G^\circ$ von MCys-CD **32** und MCysGua-CD **34** (beide $1.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) nach sich zog.

Bei MThioGlykolat-CD **31** fand man für alle Gäste ähnliche Stabilitätskonstanten. Zudem war die Fähigkeit zur Ladungserkennung bei MThioGlykolat-CD **31** ($\Delta\Delta G^\circ = -0.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) geringer als bei nativem β -Cyclodextrin ($\Delta\Delta G^\circ = 1.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Dieser Verlust der Ladungserkennung könnte möglicherweise durch die negativ geladene Carboxylat-Gruppe erklärt werden. Diese verursacht für kationische Gäste eine zusätzliche Anziehung und für entsprechende anionischen Gäste eine Abstoßung. Zudem verringert sich wahrscheinlich durch die negative Ladung auf der primären Seite das Dipolmoment. Insgesamt wird damit die natürliche Ladungserkennung teilweise aufgehoben.

Bei höheren Ionenstärken fand man aufgrund des „Aussalz-Effektes“ im Allgemeinen höhere Stabilitätskonstanten. Allerdings verringerte sich die Ladungserkennung der funktionalisierten Cyclodextrine auf einen mittleren Wert von $1.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, was in etwa in der Größenordnung von nativem β -Cyclodextrin lag. Die beiden Derivate MAmin- **27** und MGua-CD **33**, bei denen die kationische Gruppe direkt an der Position C-6 des Cyclodextrins gebunden ist, zeigten auch bei hoher Ionenstärke noch eine Ladungsdiskriminierung von 2.0 und $2.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Bemerkenswert war zudem eine Zunahme von $\Delta\Delta G^\circ$ bei MThioGlykolat-CD **31** um $1.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ im Vergleich zur geringeren Pufferkonzentration. Diese Ergebnisse könnten auf die elektrostatische Abschirmung der geladenen Gruppen in den Einschlussverbindungen zurückgeführt werden. Diese Abschirmung wird durch die im Lösungsmittel enthaltenen Ionen hervorgerufen. Speziell bei MThioGlykolat-CD **31** bewirkt diese Abschirmung eine Verminderung der elektrostatischen Repulsion, wodurch die natürliche Ladungserkennung teilweise wieder hergestellt wird.

Die Einschlussverbindungen mit neutralem *N*-Oxid (**IV**) nahmen eine Sonderstellung ein. Betrachtet man Abb. 16 so erkennt man, dass die Werte für die Freie Enthalpie ΔG° stets in der Mitte zwischen den Werten für die kationischen und anionischen Gäste liegen. In Abb. 19 sind die Werte für die Freie Enthalpie ΔG° des 4-*tert.*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin-*N*-oxids mit den verschiedenen Wirten bei pH 3 und pH 7 aufgetragen. Bei der Einschlussverbindung von MThioGlykolat-CD **31** bei pH 3 fand man für das protonierte *tert.*-Butylanilin aufgrund der Coulomb-Attraktion den stabilsten Komplex. Die höhere Bindungskonstante der Guanidyl-Cyclodextrine (MGua- **33** und MCysGua-CD **34**) gegenüber den Amino-Cyclodextrinen (MAmin- **27** und MCys-CD **32**) konnte auf die bessere Solvatisierung und der damit verbundenen Abschirmung der positiven Ladung zurückgeführt werden. Die bei β -Cyclodextrin gefundene Diskriminierung des protonierten *N*-Oxids gegenüber seiner neutralen

Form lieferte einen weiteren Beweis für die natürliche Ladungserkennung des β -Cyclodextrins.

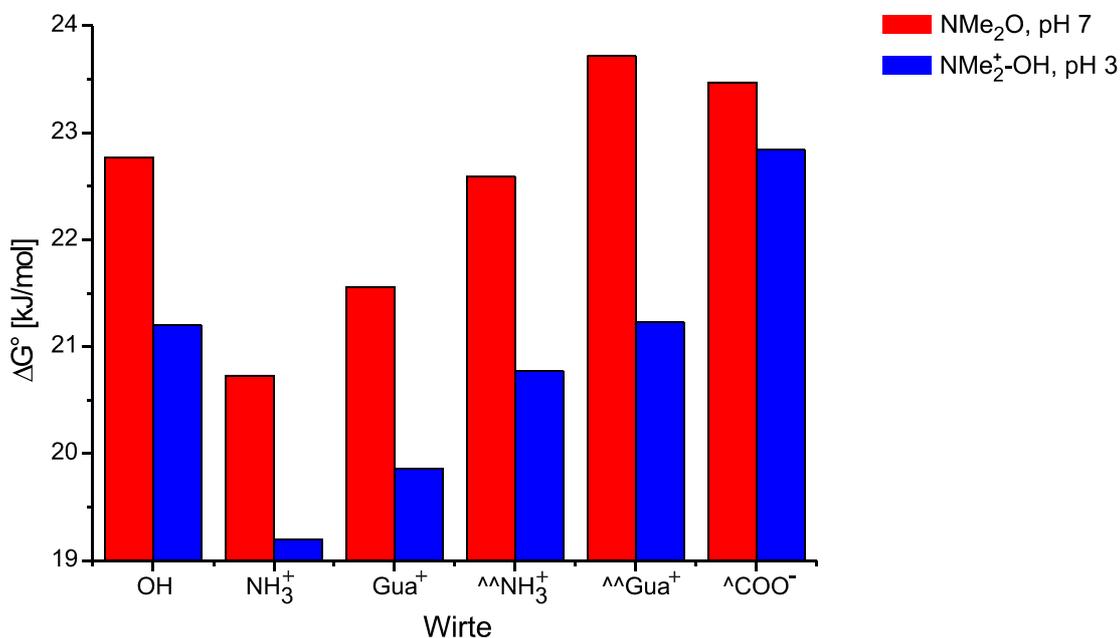


Abb. 19: Vergleich der ΔG° -Werte von TBAN (IV) mit verschiedenen Wirten in 25 mM Phosphatpuffer als neutrales *N*-Oxid bei pH 7 und in protonierter Form bei pH 3, mit „^“ = CH₂.

Auch bei dem neutralen Gast ist ΔG° direkt vom Substituenten X am Cyclodextrin abhängig, denn man kann bei den direkt am Cyclodextrin gebundenen Substituenten ($X = \text{NH}_3^+$, Gua^+) einen Abfall von ΔG° und damit der Stabilitätskonstanten beobachten. Dies kann durch eine Verringerung der Hydrophobie der Kavität des Cyclodextrins erklärt werden, verursacht durch die hydrophilen Substituenten $X = \text{NH}_3^+$ und Gua^+ , vergleichbar mit der Verringerung der Hydrophobie, wie sie auch bei den entsprechenden Gästen beobachtet werden. Sind die hydrophilen Substituenten am Cyclodextrin durch einen hydrophoben Spacer angebracht, so verringert sich der Einfluss der hydrophilen Gruppen auf die Kavität und die ΔG° -Werte steigen an. Zudem wurde der Spacer über eine Thioetherbrücke mit dem Cyclodextrin verknüpft, die im Vergleich zum Sauerstoff des nativen β -Cyclodextrins hydrophober ist und damit eine Steigerung der Hydrophobie der Kavität des Cyclodextrins mit sich bringt.

6.3.2 Einschluss in Cyclodextrinderivat **61**

Neben den oben beschriebenen systematischen Untersuchungen wurde auch das in dieser Arbeit synthetisierte, glycinfunktionalisierte β -Cyclodextrin **61** für mikrokalorimetrische Untersuchungen herangezogen.

Der in dieser Arbeit vorgestellte Syntheseweg zur Funktionalisierung von Cyclodextrinen mit Aminosäuren lieferte eine einfache Möglichkeit zum Anbringen weiterer Chiralitätszentren. Jedoch wurde hier keine Chiralitätsdiskriminierung untersucht, sondern das grundsätzliche Bindungsverhalten mit den bereits vorgestellten Gästen. Dabei wurden ausschließlich 1:1 Komplexe gefunden. Die thermodynamischen Daten bei niedriger und hoher Ionenstärke wurden in Tab. 9 zusammengefasst. In Abb. 20 und Abb. 21 wurden die Werte der Freien Bindungsenthalpie ΔG° von β -Cyclodextrin und Cyclodextrinderivat **61** für 25 bzw. 500 mM gegenübergestellt. In Tab. 8 wurden die berechneten Werte für $\Delta\Delta G^\circ$ für niedrige und hohe Ionenstärke zusammengefasst.

Tab. 8: Berechnete $\Delta\Delta G^\circ$ -Werte in kJ/mol nach Gl. 6.1 für Cyclodextrin-Derivat **61** und den amphiphilen tert.-Butylphenyl-Y-Gästen bei Phosphatpufferkonzentrationen von 25 und 500 mM.

Y \ Verb.	β -CD		61	
	25	500	25	500
Gua ⁺ – COO ⁻	1.1	0.8	1.2	1.0
NH ₃ ⁺ – SO ₃ ⁻	0.5	1.5	0.4	0.9

Tab. 9: Ergebnisse der mikrokalorimetrischen Untersuchung von β -Cyclodextrinderivat **61** und den amphiphilen tert.-Butyl-phenyl-Y-Gästen in wässriger 25 mM Phosphatpufferlösung bei 25°C. Mit a = 25 mM, pH 7; b = 25 mM, pH 3; c = 500 mM, pH 7 und d = 500 mM, pH 3.

Bez.	LM	Y	pH	N [G] ₀ /[W] ₀	K _S [L·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	T ΔS [kJ·mol ⁻¹]
I@61	a	Gua ⁺	7	0.87	5610±88	-21.39±0.04	-12.93±0.03	8.48±0.05
I@61	c	Gua ⁺	7	0.81	15700±262	-23.94±0.04	-14.54±0.03	9.42±0.05
I@61	d	Gua ⁺	3	0.94	7160±214	-21.99±0.07	-12.50±0.06	9.52±0.10
II@61	b	NH ₃ ⁺	3	0.71	7870±154	-22.23±0.05	-19.81±0.06	2.45±0.08
II@61	d	NH ₃ ⁺	3	0.83	10200±234	-22.87±0.06	-18.46±0.06	4.45±0.08
III@61	b	NHMe ₂ ⁺	3	0.85	6560±83	-21.77±0.03	-17.62±0.04	4.19±0.05
III@61	d	NHMe ₂ ⁺	3	0.84	9190±117	-22.61±0.03	-18.75±0.03	3.89±0.05
IV@61	a	NMe ₂ O	7	0.45	13500±524	-23.56±0.10	-22.46±0.13	1.13±0.16
IV@61	c	NMe ₂ O	7	0.61	22000±387	-24.77±0.04	-18.17±0.04	6.64±0.06
IV@61	b	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.55	6680±86	-21.82±0.03	-19.72±0.05	2.13±0.06
IV@61	d	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.80	7950±118	-22.25±0.04	-18.84±0.04	3.44±0.06
V@61	a	SO ₃ ⁻	7	0.69	10800±132	-23.01±0.03	-18.08±0.03	4.97±0.04
V@61	c	SO ₃ ⁻	7	0.76	20700±305	-24.62±0.04	-16.40±0.03	8.26±0.05
V@61	b	SO ₃ ⁻	3	0.65	13900±529	-23.64±0.09	-19.12±0.10	4.54±0.14
VI@61	a	COO ⁻	7	0.65	14700±365	-23.77±0.06	-20.83±0.07	2.98±0.09
VI@61	c	COO ⁻	7	0.59	36200±430	-26.01±0.03	-21.97±0.03	4.08±0.04

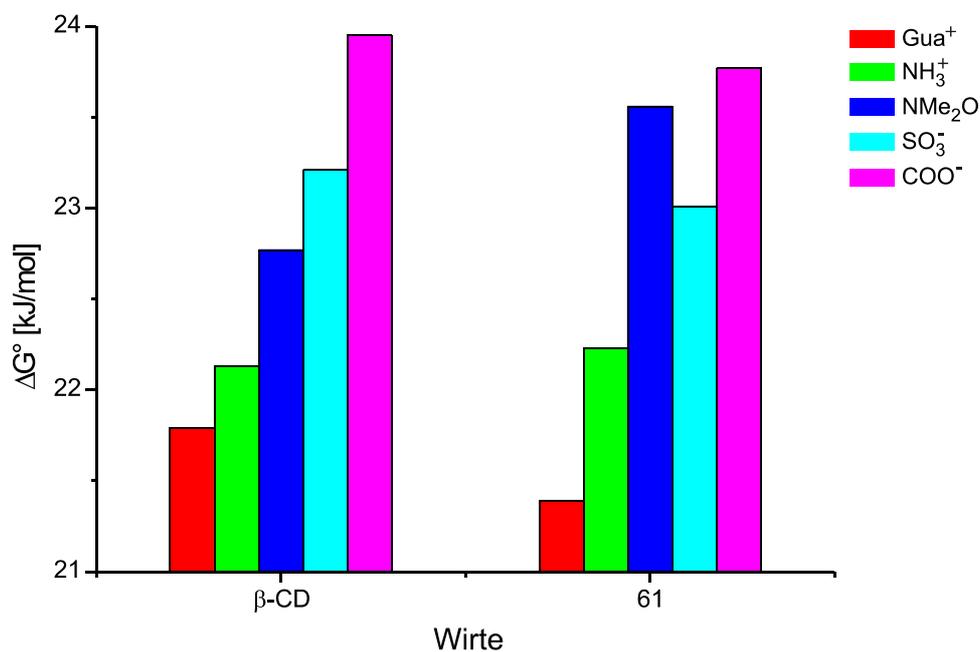


Abb. 20: ΔG° -Werte aus den Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin und dem aminosäuremodifizierten β -Cyclodextrinderivat 61 mit substituierten *p-tert*-Butylphenylderivaten aus Tab. 4 bei 25°C in 25 mM Phosphatpuffer. Mit „^“ = CH₂.

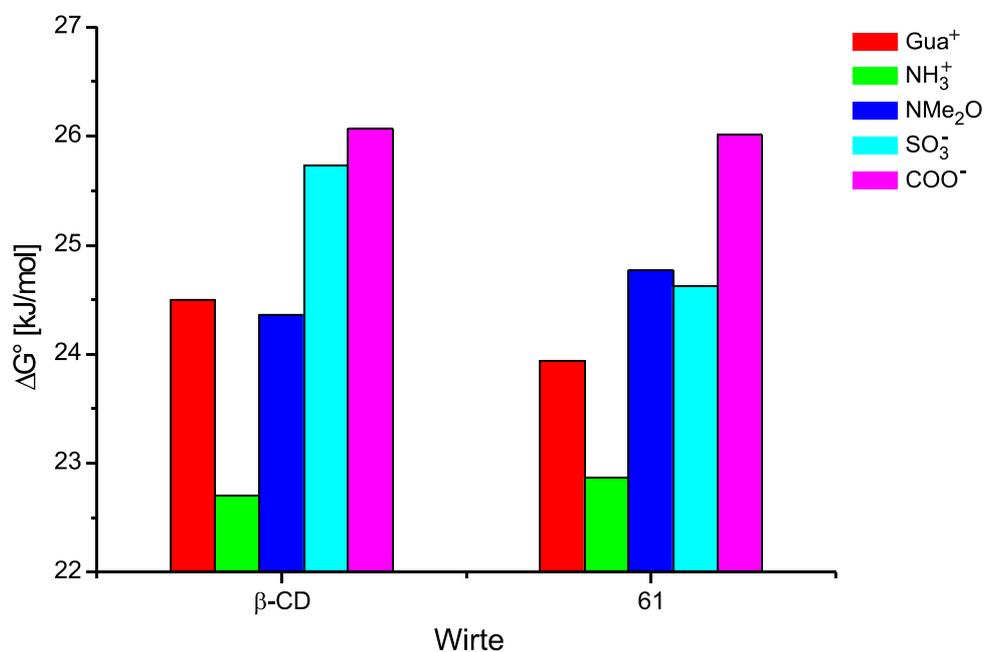


Abb. 21: ΔG° -Werte aus den Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin und dem aminosäuremodifizierten β -Cyclodextrinderivat 61 mit substituierten *p-tert*-Butylphenylderivaten aus Tab. 4 bei 25°C in 500 mM Phosphatpuffer. Mit „^“ = CH₂.

Nach Auftragung der ΔG° -Werte (Abb. 20, 21) der Einschlussverbindungen von Derivat **61** mit den substituierten 4-*tert.*-Butylphenylderivaten wurde deutlich, dass das Bindungsverhalten ähnlich dem von nativem β -Cyclodextrin war. Es ergaben sich für die Ladungserkennung $\Delta\Delta G^\circ$ (Tab. 8) nahezu identische Werte, was durch den großen Abstand der Amino-Gruppe zur Kavität des Cyclodextrins erklärt werden konnte, wodurch der Einfluss von Coulomb-Wechselwirkungen äußerst gering war. Allerdings konnten auch geringfügige Unterschiede im Komplexierungsverhalten festgestellt werden. Auffallend war dabei, dass das neutrale *N*-Oxid eine höhere Stabilitätskonstante aufwies als das entsprechende Sulfonat (**V**). Wie oben bereits beschrieben wurde, konnten die Bindungseffekte mit neutralem *N*-Oxid als Gast hauptsächlich auf hydrophobe Wechselwirkungen zurückgeführt werden. Bei der Einschlussverbindung von **61** mit dem *N*-Oxid verursachte das an Position C-6 gebundene Triazol im Vergleich zu nativem β -Cyclodextrin eine Erhöhung der Hydrophobie der Kavität des Cyclodextrins, sogar in stärkerem Maß als dies der Schwefel als Thioether vermochte, wodurch eine Steigerung der hydrophoben Wechselwirkung und damit der Stabilitätskonstante einherging.

6.3.3 Einschluss in heptasubstituierte Cyclodextrine

In Analogie wie für die monosubstituierten Cyclodextrine wurde ebenfalls eine Reihe von mikrokalorimetrischen Titrationsexperimenten für heptasubstituierte Cyclodextrine durchgeführt. Jedoch waren diese Experimente mit verschiedenen Problemen verbunden. Da die Verbindungen PGua-CD **40** und PCysGua-CD **42** nicht synthetisiert werden konnten, standen diese nicht zur mikrokalorimetrischen Untersuchung zur Verfügung. Mit PAmin-CD **39** gab es erhebliche Löslichkeitsprobleme. Die zwei erfolgreichen Titrationen wurden mit PAmin-CD **39** durchgeführt, das durch katalytische Hydrierung hergestellt wurde (Abschnitt 5.2.1). Die Titrationen von PCys-CD **41** und *tert.*-Butylphenylguanidin konnten ebenfalls aufgrund der Löslichkeit des Wirt-Gast-Systems nur bei pH 3 durchgeführt werden. Unter diesen Bedingungen war jedoch eine Mehrfachprotonierung des Guanidins **I** ($pK_{S1} \sim 13$)^[201] nicht auszuschließen, weswegen diese Resultate nicht mit denen der Monoderivate verglichen werden konnten.

Durch die geringe Anzahl der Messdaten beschränkte sich die Diskussion hauptsächlich auf PCys-CD **41** und PThioGlykolat-CD **44**. In Tab. 10 und Tab. 11 sind die Titrationsergebnisse in 25 und 500 mM Phosphatpuffer zusammengefasst. Abb. 22 zeigt eine Gegenüberstellung

der ermittelten ΔG° -Werte von PCys-CD **41** und Abb. 23 ΔG° -Werte von PThioGlykolat-CD **44** jeweils in 25 mM und 500 mM Puffer.

Stellt man die Stabilitätskonstanten von MAmin-CD (**V@27(b/d)**) und PAmin-CD (**V@39(b/d)**) mit *tert.*-Butylsulfonat gegenüber, so stellt man erstaunlicherweise fest, dass K_S von MAmin-CD **27** mit einem Wert von 11400 M^{-1} bei 25 mM mehr als doppelt so hoch war, als der seines Heptaderivates **39**. Bei höherer Pufferkonzentration bewegten sich die Stabilitätskonstanten mit 12400 M^{-1} (**V@27(d)**) und 14200 M^{-1} (**V@39(d)**) auf ähnlichem Niveau. Diese Ergebnisse könnten darauf zurückgeführt werden, dass die Hydrophobie der Kavität im Heptaderivat durch die größere Anzahl von Ammonium-Gruppen wesentlich stärker abnahm als bei der entsprechenden Mono-Verbindung. Die Abnahme der Hydrophobie machte sich damit stärker bemerkbar, als die Zunahme der Coulomb-Attraktion. Hingegen wurden bei höherer Ionenstärke die Ammonium-Gruppen im Mono- und Heptaderivat gleichermaßen abgeschirmt, woraus eine ähnliche Bindungskonstante resultierte.

Erwartungsgemäß wurde bei den Verbindungen PCys-CD **41** und PThioGlykolat-CD **44** eine erheblich größere Bindungskonstante beobachtet als bei den entsprechenden Mono-Verbindungen. Vermutlich bewirkte die siebenfache Funktionalisierung mit den hydrophoben Thiospacern nicht nur eine beträchtliche Steigerung der Hydrophobie der Kavität, sondern auch eine geringfügige Erweiterung dieser. Zudem sollten sich im Vergleich zu den Monoderivaten Coulomb-Wechselwirkungen aufgrund der höheren Anzahl von geladenen Gruppen im Wirt stärker bemerkbar machen. Bei gleichsinnig geladenen Wirten und Gästen wurde die Repulsion bei höherer Ionenstärke vermindert, was zusammen mit der stärkeren hydrophoben Wechselwirkung einen stabileren Komplex bewirkte. So stieg beispielsweise die Stabilitätskonstante der Einschlussverbindung von PCys-CD **41** und *t*Bu-Anilin von 11800 M^{-1} (**II@41(b)**) auf 52700 M^{-1} (**II@41(d)**). Bei ungleich geladenen Wirt-Gast-Systemen schien bei Erhöhung der Pufferkonzentration der Gewinn an hydrophober Wechselwirkung gerade die Verminderung der Coulomb-Wechselwirkung zu kompensieren, was zu ähnlichen Freien Bindungsenergien in 25 und 500 mM Phosphatpuffer führte.

Dies bestätigte der Vergleich von ΔG° des Komplexes PCys-CD/Sulfonat mit -30.88 kJ/mol bei 25 mM (**V@41(a)**) und -30.29 kJ/mol bei 500 mM (**V@41(b)**). Eine identische Feststellung ergab sich bei einem Vergleich weiterer Freier Bindungsenergien der Einschlussverbindungen von PCys-CD/Benzoat (**VI@41**), PThioGlykolat-CD/*t*Bu-Phenylguanidin (**I@44**) oder PThioGlykolat-CD/*t*Bu-Anilin (**II@44**) bei den jeweiligen Konzentrationen. Einen unerwartet hohen ΔG° -Wert erhielt man für die Einschlussverbindung des vollständig protonierten PCys-CDs **41** und Sulfonat bei pH 3 (**V@41(b)**). Er

lag mit -38.64 kJ/mol schon im Bereich von dimeren Cyclodextrin-Chelatkomplexen wie sie von Breslow beschrieben wurden^[166].

Tab. 10: Ergebnisse der mikrokalorimetrischen Untersuchung von Heptakis-(6-deoxy-6-X)-cyclodextrin-Derivaten und den amphiphilen tert.-Butylphenyl-Y-Gästen in wässriger 25 mM Pufferlösung bei 25°C. Mit $a = 25$ mM, pH 7 und $b = 25$ mM, pH 3.

Bez.	LM	X	Y	pH	N [G] ₀ /[W] ₀	K _s [L·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	TΔS [kJ·mol ⁻¹]
V@39	b	NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	3	1.04	5580±264	-21.37±0.12	-15.37±0.13	6.03±0.17
I@41	b	S [^] NH ₃ ⁺	Gua ⁺	3	0.99	3950±20.52	-20.52±0.02	-18.12±0.06	2.43±0.07
II@41	b	S [^] NH ₃ ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.62	11800±441	-23.23±0.09	-13.11±0.08	10.14±0.12
III@41	b	S [^] NH ₃ ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	1.19	4700±119	-20.95±0.06	-11.87±0.05	9.11±0.08
IV@41	a	S [^] NH ₃ ⁺	NMe ₂ O	7	0.76	16400±829	-24.04±0.13	-18.51±0.17	5.56±0.21
IV@41	b	S [^] NH ₃ ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.81	8710±289	-22.48±0.08	-18.61±0.10	3.89±0.13
V@41	a	S [^] NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	7	0.81	259000±1480	-30.88±0.14	-31.69±0.14	-0.77±0.20
V@41	b	S [^] NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	3	0.93	5.94·10 ⁶ ±8.19·	-38.64±0.34	-26.23±0.12	12.45±0.36
VI@41	a	S [^] NH ₃ ⁺	COO ⁻	7	0.66	222000±8380	-30.50±0.09	-38.14±0.11	-7.61±0.14
I@44	a	S [^] COO ⁻	Gua ⁺	7	1.21	666000±1000	-33.22±0.37	-22.35±0.12	10.91±0.39
II@44	b	S [^] COO ⁻	NH ₃ ⁺	3	0.76	24700±930	-25.06±0.09	-19.67±0.08	5.43±0.12
IV@44	a	S [^] COO ⁻	NMe ₂ O	7	0.58	41100±1050	-26.32±0.06	-36.81±0.10	-10.43±0.11
V@44	a	S [^] COO ⁻	SO ₃ ⁻	7	0.87	4940±144	-21.07±0.07	-16.74±0.08	4.35±0.11
VI@44	a	S [^] COO ⁻	COO ⁻	7	0.73	9310±144	-22.64±0.04	-21.48±0.05	1.19±0.06

Tab. 11: Ergebnisse der mikrokalorimetrischen Untersuchung von Heptakis-(6-deoxy-6-X)-cyclodextrin-Derivaten und den amphiphilen tert.-Butylphenyl-Y-Gästen in wässriger 500 mM Pufferlösung bei 25°C. Mit $c = 500$ mM, pH 7 und $d = 500$ mM, pH 3.

Bez.	LM	X	Y	pH	N [G] ₀ /[W] ₀	K _s [L·mol ⁻¹]	ΔG [kJ·mol ⁻¹]	ΔH [kJ·mol ⁻¹]	TΔS [kJ·mol ⁻¹]
V@39	d	NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	3	0.99	14200±449	-23.69±0.08	-17.65±0.09	6.06±0.12
I@41	d	S [^] NH ₃ ⁺	Gua ⁺	3	1.10	12600±128	-23.39±0.03	-20.69±0.04	2.73±0.04
II@41	d	S [^] NH ₃ ⁺	NH ₃ ⁺	3	0.78	52700±772	-26.94±0.04	-27.54±0.04	-0.57±0.06
III@41	d	S [^] NH ₃ ⁺	NHMe ₂ ⁺	3	0.96	16700±274	-24.09±0.04	-22.37±0.05	1.75±0.06
IV@41	c	S [^] NH ₃ ⁺	NMe ₂ O	7	0.86	32500±1550	-25.74±0.12	-22.03±0.13	3.73±0.18

IV@41	d	S ⁺ NH ₃ ⁺	NMe ₂ ⁺ OH	3	0.71	18500±414	-24.34±0.06	-31.20±0.09	-6.81±0.10
V@41	c	S ⁺ NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	7	0.94	204000±13000	-30.29±0.16	-31.87±0.17	-1.55±0.23
V@41	d	S ⁺ NH ₃ ⁺	SO ₃ ⁻	3	0.72	1.71·10 ⁶ ±6.97·10 ⁴	-35.56±0.10	-36.46±0.08	-0.87±0.13
VI@41	c	S ⁺ NH ₃ ⁺	COO ⁻	7	0.76	214000±10900	-30.41±0.13	-29.97±0.11	0.48±0.17
I@44	c	S ⁺ COO ⁻	Gua ⁺	7	1.31	499000±13600	-32.51±0.07	-22.44±0.04	10.09±0.08
II@44	d	S ⁺ COO ⁻	NH ₃ ⁺	3	0.89	22200±2590	-24.80±0.29	-16.09±0.20	8.73±0.35
IV@44	c	S ⁺ COO ⁻	NMe ₂ O	7	0.87	79000±15300	-27.94±0.48	-26.97±0.45	1.01±0.66
V@44	c	S ⁺ COO ⁻	SO ₃ ⁻	7	0.83	37800±866	-26.11±0.06	-21.86±0.05	4.28±0.08
VI@44	c	S ⁺ COO ⁻	COO ⁻	7	0.79	51100±1350	-26.86±0.07	-24.10±0.06	2.78±0.09

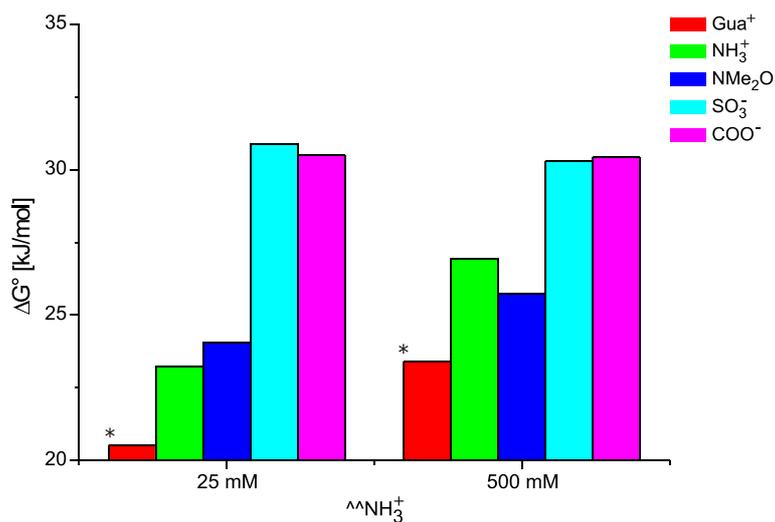


Abb. 22: ΔG° -Werte von PCys-CD 41 mit *para*-substituierten *tert*-Butylphenylderivaten aus Tab. 4 in 25 und 500 mM Phosphatpuffer bei 25°C. Mit „^“ = CH₂. * Titrations wurden bei pH 3 durchgeführt.

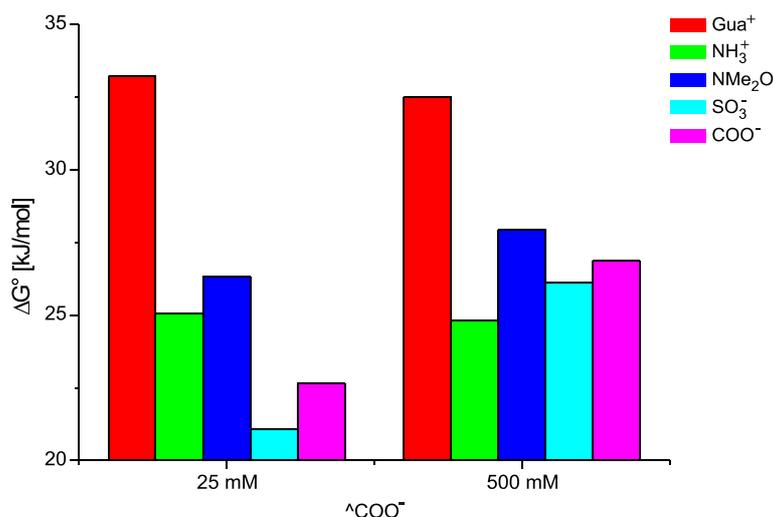


Abb. 23: ΔG° -Werte von PThioGlykolat-CD 44 mit *para*-substituierten *tert*-Butylphenylderivaten aus Tab. 4 in 25 und 500 mM Phosphatpuffer bei 25°C. Mit „[^]“ = CH₂.

Die hohe Bindungskonstante von PCys-CD 41 bei pH 3 konnte der vollständigen Protonierung des Cyclodextrins und der damit verbundenen elektrostatischen Anziehung zugeschrieben werden. Bei höherer Ionenstärke verringerte sich ΔG° um 3.08 kJ/mol auf -35.56 kJ/mol, obwohl ΔG° aufgrund der stärkeren hydrophoben Wechselwirkung steigen sollte. Dieser Sachverhalt konnte nur durch die Abschirmung der Ladungen und der damit resultierenden Verminderung der Coulomb-Wechselwirkung erklärt werden.

Die Ladungserkennung war bei den Perderivaten stärker ausgeprägt als bei den Mono-derivaten. Beispielsweise hatte PCys-CD 41 mit einem Wert für $\Delta\Delta G^\circ$ von 9 kJ·mol⁻¹ bei 25 mM die beste Ladungserkennung. Der Wert für $\Delta\Delta G^\circ$ war damit etwa dreimal höher als bei MGua-CD 33. Bei höherer Pufferkonzentration verschlechterte sich die Ladungserkennung des PCys-CD 41 um 3 kJ·mol⁻¹, was ebenfalls auf die Abschirmung der Ladungen zurückzuführen war. Im Fall von PThioGlykolat-CD 44 war es schwierig von Ladungserkennung zu sprechen, da bei niedriger Pufferkonzentration *t*Bu-Anilin durch die Coulomb-Attraktion stärker gebunden wurde als das Sulfonat oder Benzoat. Hingegen überwog bei hoher Pufferkonzentration die hydrophobe Wechselwirkung, wodurch die hydrophoberen Anionen stärker gebunden wurden als das *t*Bu-Anilin.

Bei den heptasubstituierten Cyclodextrinen war auffallend, dass teilweise eine Entropieerniedrigung beobachtet wurde. Eine mögliche Erklärung hierfür war, dass der Gast der betreffenden Einschlussverbindung eine solch ungünstige Stellung im Cyclodextrin-Hohlraum einnahm, dass der Verlust an Freiheitsgraden des Wirtes nicht aus dem Entropiegewinn durch Freisetzen von Wassermolekülen während der Komplexbildung kompensiert werden konnte. Darüber hinaus ist vorstellbar, dass die Beweglichkeit der

Thiospacer auf der primären Seite der betreffenden Cyclodextrine durch die Komplexbildung zusätzlich stark eingeschränkt wurde, da sie ebenfalls an der Bindung des Gastes in hohem Maß beteiligt war.

6.3.4 Zusammenfassung

Bei der mikrokalorimetrischen Untersuchung von Einschlussverbindungen der monosubstituierten Cyclodextrine und den Gästen aus Tab. 4 zeigte sich, dass die Stabilitätskonstanten erheblich voneinander abweichen, obwohl die Gestalt des hydrophoben Teils des Gastes konstant blieb. Somit war die Stabilitätskonstante von der funktionelle Gruppe des Gastes abhängig. Dabei hatte der pH-Wert nur dann einen signifikanten Einfluss, wenn aus einer Änderung des pH-Wertes eine Änderung des Ladungszustandes der an der Komplexbildung beteiligten Spezies resultierte.

Die funktionellen Gruppen an der Position C-6 in den verschiedenen Cyclodextrinderivaten beeinflussten die Höhe der Stabilitätskonstante. Dennoch ergab sich für jeden Wirt die gleiche Stabilitätsfolge mit den Gästen mit $Y = \text{Gua}^+ < \text{NH}_3^+ < \text{NMe}_2\text{O} < \text{SO}_3^- < \text{COO}^-$. Im Allgemeinen wurden anionische Gäste stärker komplexiert als kationische Gäste. Neben der elektrostatischen Wechselwirkung wurde die gefundene Stabilitätsfolge wahrscheinlich durch zusätzliche Dipol-Dipol-Wechselwirkungen begünstigt, bei der eine antiparallele Ausrichtung der Dipolmomente von Wirt und Gast besonders stabilisierend wirkte. Eine weitere Erklärung war die unterschiedliche Hydrophobie der Gäste, die mit Hilfe der Hydrophobieskala nach Eisenberg in der Reihe $Y = \text{COO}^- > \text{SO}_3^- > \text{NMe}_2\text{O} > \text{NHMe}_2^+ > \text{NH}_3^+ > \text{Gua}^+ > \text{NMe}_2^+-\text{OH}$ eingestuft wurde. Demnach entstanden mit hydrophoben Gästen stabilere Komplexe als mit hydrophileren Gästen. Zusammengenommen konnte von einer Ladungserkennung gesprochen werden, die bereits im nativen β -Cyclodextrin vorhanden war und für alle in dieser Arbeit verwendeten monosubstituierten Cyclodextrine durch $\Delta\Delta G^\circ$ quantifiziert wurde. Daraus ergab sich die Reihe nach steigender Fähigkeit der Ladungserkennung der Wirte mit $X = \text{S}^-\text{COO}^- < \text{OH} < \text{S}^-\text{NH}_3^+; \text{S}^-\text{Gua}^+ < \text{NH}_3^+ < \text{Gua}^+$.

Die Untersuchung des aminosäuremodifizierten Cyclodextrins **61** zeigte nahezu identische Bindungseigenschaften wie natives β -Cyclodextrin.

Im Allgemeinen bildeten die Heptaderivate der Cyclodextrine wesentlich stabilere Komplexe als die entsprechenden Monoverbindungen. Eine Ausnahme war Per-amino-cyclodextrin **39**, das in etwa die gleiche Stabilitätskonstante aufwies, wie Mono-amino-cyclodextrin **27**. Der Grund für diesen Befund ist die Verminderung der Hydrophobie der Kavität durch die

hydrophilen Ammonium-Gruppen. Hingegen bewirkte die Funktionalisierung mit Thiospacern eine Steigerung der Hydrophobie der Kavität. Bei hoher Pufferkonzentration konnte beobachtet werden, dass bei gleichsinnig geladenen Wirten und Gästen die Stabilitätskonstante im Vergleich zur niedrigen Pufferkonzentration anstieg, während sie bei ungleich geladenen Wirten und Gästen weitgehend konstant blieb. Dieses Verhalten zeigte bei den Heptaderivaten einen deutlich stärkeren Einfluss der elektrostatischen Wechselwirkungen als bei den Monoderivaten.

Die Stabilitätskonstante der Einschlussverbindung Per-cysteaminyl-cyclodextrin/Sulfonat (V@41) wurde drastisch vom pH-Wert beeinflusst. So wurde bei vollständiger Protonierung des Cyclodextrins bei pH 3 der K_S zu $5.9 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ und bei teilweiser Protonierung bei pH 7 zu $2.2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$ ermittelt. Bei 500 mM Pufferkonzentration verminderten sich beide Konstanten trotz größerer hydrophober Wechselwirkung auf $1.7 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ bzw. $2.1 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$. Dies konnte nur damit erklärt werden, dass hier die elektrostatische Anziehung die entscheidende Rolle spielte und diese bei hoher Ionenstärke durch die Abschirmung vermindert wurde.

6.4 Orientierung der Gäste innerhalb des Cyclodextrins

In Kapitel 6.3 wurde die Ladungserkennung beim nativen β -Cyclodextrin auf das inhärente Dipolmoment des β -Cyclodextrins zurückgeführt und unterschiedliche Orientierungen für anionische und kationische Gäste angenommen. Um diese Hypothese zu bestätigen, soll im Folgenden die Orientierung der Gäste innerhalb der Kavität des Cyclodextrins bestimmt werden.

Eine gute Methode zur Beobachtung der räumlichen Umgebung von Protonen ist die 2D-ROESY-NMR-Spektroskopie. Sie beruht auf dem Kern-Overhauser-Effekt (Nuclear Overhauser Effect, NOE)^[222]. Als NOE bezeichnet man formal die Änderung der Signalintensität eines gegebenen Kerns, wenn die Resonanz eines anderen Kerns, welcher zu seiner Relaxation durch einen Dipol-Dipol-Mechanismus beiträgt, gesättigt ist. Der NOE, der zwischen zwei Kernen beobachtet wird, ist von deren Abstand zueinander abhängig. Der NOE wird nur beobachtet, wenn Dipol-Dipol-Wechselwirkungen durch den Raum vorhanden sind. Da die Wechselwirkung durch dipolare Kopplung mit r^{-6} abnimmt, muss der Abstand der gekoppelten Kerne kleiner als 0.3 nm sein^[223]. Im NOE-Experiment stört man durch Einstrahlung auf einen Kern dessen Populationsdifferenz, die durch die Boltzmann-Verteilung gegeben ist (Schema 24). Der Kern kehrt unter Energieabgabe in seinen Gleichgewichtszustand zurück. Einen Teil dieser abgegebenen Energie wird von benachbarten

Kernen aufgenommen und verändert deren Populationsdifferenz. Diese Änderung kann sichtbar gemacht werden.



Schema 24: Ablauf eines NOE-Experiments

In der Praxis wird häufig die NOE-Differenz-Spektroskopie verwendet. Dabei misst man zunächst das normale Spektrum, dann das Spektrum mit NOE und subtrahiert beide voneinander. Diese Methode erweist sich oft als nachteilig, da sie auf der selektiven Sättigung einzelner Kerne beruht und dies häufig, aufgrund der zu nahe beieinander liegenden Kerne, nicht sauber möglich ist^[224]. Einen Ausweg bietet das zweidimensionale

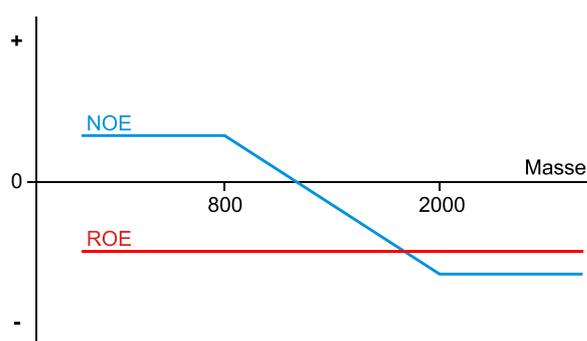


Abb. 24: Vorzeichen des NOE- bzw. ROE-Effekts in Abhängigkeit von der Masse.

NOESY-Experiment (**N**uclear **O**verhauser **E**nhancement **S**pectroscopy), weil eine Vorsättigung der Kerne durch die Anwendung einer bestimmten Puls-technik entfällt. Diese Methode hat noch immer den Nachteil, dass der NOE-Effekt für kleine Moleküle positiv und für große Moleküle negativ ist, bei mittelgroßen Molekülen kann der Effekt sogar Null sein

(Abb. 25)^[225]. Abhilfe schafft das ROESY-Experiment (**R**otating **F**rame **O**verhauser **E**nhancement **S**pectroscopy). Die Aufnahme des ROE-Spektrums erfolgt dabei unter ähnlichen Messbedingungen wie bei NOESY-Experimenten. Jedoch wird zusätzlich ein Spin-Lock-Feld angelegt was dazu führt, dass der ROE-Effekt über den gesamten Massenbereich stets negativ ist^[226]. Mit Hilfe von NOE- oder ROE-Spektren ist es auch möglich, Abstände zwischen Kernen zu bestimmen. Die Kreuzsignalintensität ist der Kreuzrelaxationsrate σ_{ij} direkt proportional:

$$\text{konst.} \cdot \sigma_{ij} = r_{ij}^{-6} \quad (6.16)$$

Zur Bestimmung der Kreuzrelaxationsrate σ_{ij} müssen jedoch verschiedene Parameter, wie beispielsweise die spektrale Dichte, bekannt sein, die jedoch in der Regel nicht zur

Verfügung stehen. Aus diesem Grunde werden in der Praxis die Abstände durch Kalibrieren mit einem bekannten Abstand ermittelt:

$$\frac{\text{konst.} \cdot \sigma_{\text{ref}}}{\text{konst.} \cdot \sigma_{ij}} = \frac{r_{ij}^6}{r_{\text{ref}}^6} \quad (6.17)$$

In dieser Arbeit wurden sowohl NOESY- als auch ROESY-Experimente durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die ROE-Effekte stets ausgeprägter waren. Aus diesem Grunde werden die nachfolgenden Ergebnisse ausschließlich anhand von ROESY-Experimenten diskutiert. Für die Messungen wurden deuterierte Phosphatpuffer bei pD = 2.9 (50 mM) und pD = 7.2 (25 mM) als Lösungsmittel verwendet. Zur Durchführung der Experimente wurden die in Tab. 14 (S. 96) dargestellten Parameter verwendet. Die Zuordnung der aromatischen Protonen des Gastes erfolgte durch die Anwendung von long-range HH-COSY-Experimenten. Dabei wurden Kreuzsignale zwischen der *tert.*-Butylgruppe und den benachbarten aromatischen Protonen erhalten, wodurch diese eindeutig identifiziert werden konnten.

Im zweidimensionalen ROE-Spektrum sind die ¹H-NMR-Spektren der Mischung auf den Achsen F1 und F2 aufgetragen. Im Spektrum selbst befinden sich die Signale für die Protonen, die in räumlicher Beziehung zueinander stehen. Durch Vergleich der Lage dieser Kreuzsignale mit der Lage im ¹H-NMR-Spektrum kann eine Zuordnung der entsprechenden Signale erfolgen.

Als Beispiel zeigt Abb. 26 ein 2D-ROE-Spektrum der Einschlussverbindung von PAmin-CD **39** und *tert.*-Butylbenzolsulfonat **V**. Zunächst einmal bestätigte das Auftreten von Kreuzsignalen der inneren Protonen des Cyclodextrins (H-3 und H-5) und den Protonen des Gastes die Komplexbildung. Da der ROE ein abstandsabhängiger Effekt ist, konnte durch Auswertung der Integrationen der Kreuzsignale die relative Lage des Gastes innerhalb der Kavität des Cyclodextrins bestimmt werden. Zunächst wurde das gesamte Volumen des breitesten Kreuzsignals der aromatischen Protonen des Gastes durch Integration bestimmt. Dazu wurden die Grenzen visuell so festgelegt, dass das zu integrierende Signal komplett eingeschlossen wurde, ohne Anteile von anderen Signalen zu erfassen. Das so erhaltene Rechteck wurde für alle weiteren Integrationen der Kreuzsignale der aromatischen Protonen verwendet. Falls dies aufgrund von Signalüberlappungen nicht möglich war, wurden die Integrationsgrenzen des betroffenen Signals verändert, um Überschneidungen zu vermeiden und dennoch das vollständige Signal zu erfassen. Für die Integrationen der *t*Bu-Gruppe wurde analog verfahren.

Die im schematischen Aufbau des erwarteten Komplexes (Abb. 26, oben links) angegebenen Zahlenwerte beschreiben die Integrationen relativ zur größten Integration, welcher der Wert 100 zugeordnet wurde. Dieser Zahlenwert beschreibt allerdings nur den relativen Abstand zwischen den Protonen des Gastes und den inneren Protonen des β -Cyclodextrins.

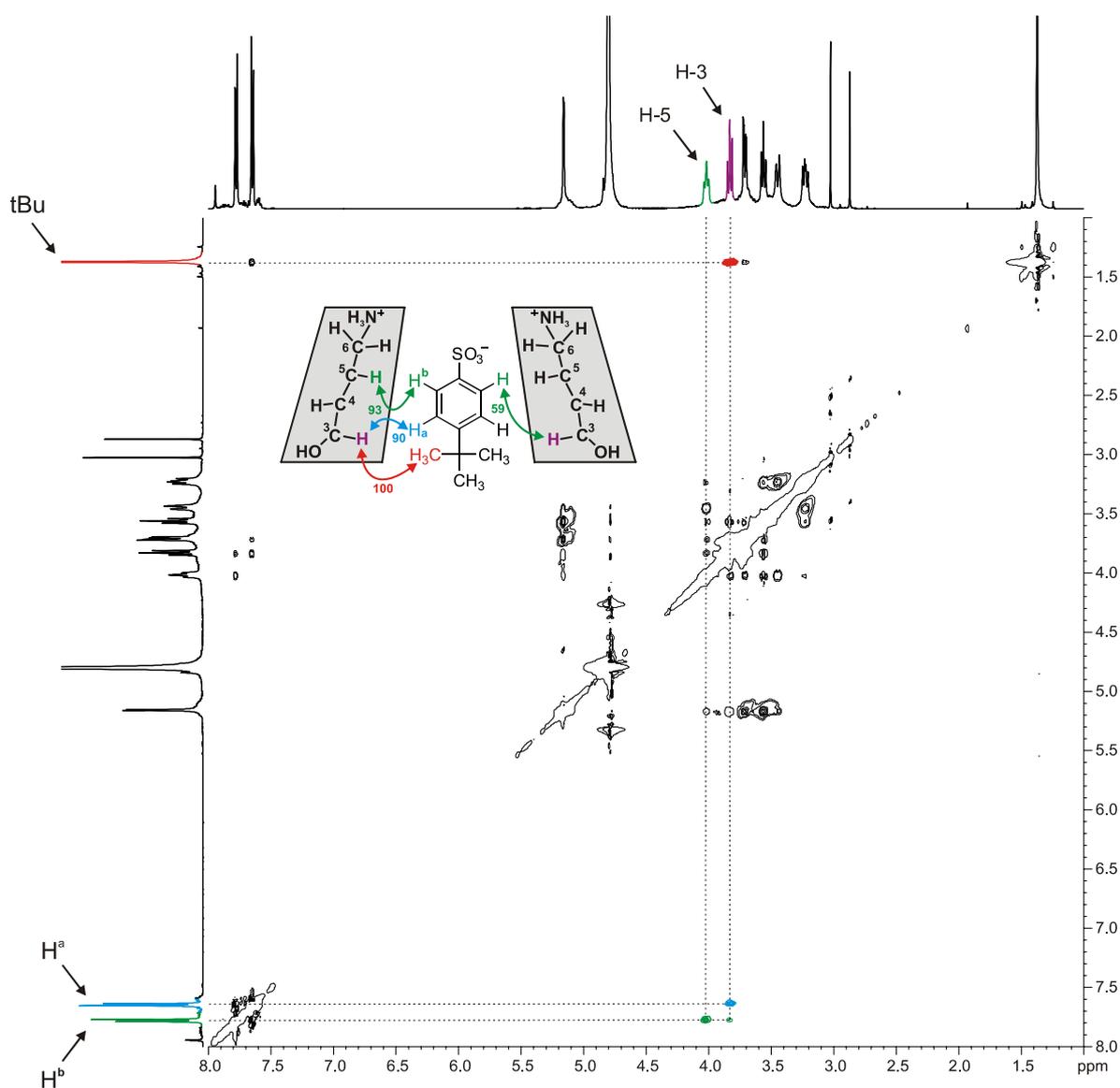


Abb. 26: 2D-ROE-NMR-Spektrum der Einschlussverbindung V@39 von Pamin-CD 39 und *tert*-Butylbenzolsulfonat V in 50 mM deuteriertem Phosphatpuffer pD = 2.9 bei 25°C; $K_S = 5580 \text{ M}^{-1}$. Die Zahlenwerte der Integrationen sind relativ zur größten Integration angegeben.

In Abb. 26 ist erkennbar, dass das ROE-Signal zwischen der *t*Bu-Gruppe und H-3 am intensivsten ist und ihm damit der Wert 100 zugeordnet wurde. Aufgrund des Fehlens des Kreuzsignals von H-5 und der *t*Bu-Gruppe konnte daraus geschlossen werden, dass sich die *t*Bu-Gruppe auf der sekundären Seite des Cyclodextrins befindet und damit das anionische Sulfonat auf der primären Seite. Ein weiteres Indiz hierfür war das Kreuzsignal von H-5 und dem aromatischen Proton H^b in *ortho*-Position zur Sulfonat-Gruppe, sowie die Abwesenheit des Signals H^a/H-5. Die relativen Integrale der Kreuzsignale von H^b und H-5 mit einem Wert von 93 bzw. H-3 mit 59 und die Abwesenheit des Signals von H^b und H-6 legen nahe, dass sich somit H^b zwar zwischen H-3 und H-5 befinden müsste, jedoch näher an H-5 als an H-3. Dieses Ergebnis ist nicht weiter verwunderlich, wenn man die Coulomb-Attraktion betrachtet, die zwischen der anionischen Sulfonat-Gruppe und den Ammonium-Gruppen herrschen muss. In diesem Wirt-Gast-System entsprach die Orientierung des Sulfonats der anti-parallel en Ausrichtung der Dipolmomente von Wirt und Gast.

Alle weiteren Ergebnisse aus den ROE-Spektren wurden im jeweiligen Schnittbild der Wirt-Gast-Verbindung zusammengefasst. Dazu wurden alle gefundenen Kreuzsignale integriert, anschließend normiert und in die Schnittbilder der Einschlussverbindungen eingetragen. Die weiteren Untersuchungen von kationischen Cyclodextrinderivaten erfolgten bei pD = 2.9 in 50 mM Phosphatpuffer bei 25°C.

Die Einschlussverbindung **V@27** aus MAmin-CD **27** und *tert.*-Butylbenzolsulfonat **V** (Abb. 27) wies eine ähnliche Struktur auf wie der Komplex aus PAmin-CD und dem Sulfonat **V@39**

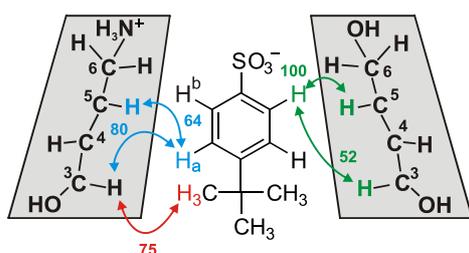


Abb. 27: Schnittbild der Einschlussverbindung **V@27** von MAmin-CD **27** und *tert.*-Butylbenzolsulfonat in 50 mM deuteriertem Phosphatpuffer pD = 2.9 bei 25°C. $K_s = 11400 \text{ M}^{-1}$.

(Abb. 26). Auch hier ließen die fehlenden Kreuzsignale der *t*Bu-Gruppe und H-5 vermuten, dass sich die *t*Bu-Gruppe auf der sekundären Seite befinden muss. Dafür sprachen auch die beiden stärksten Wechselwirkungen von H^b und H-5 (100) bzw. H^a und H-3 (80). Betrachtete man alle normierten Integrationen zusammen, so zeigte sich, dass die Eindringtiefe des Gastes erstaunlicherweise zu der des oben beschriebenen

Komplexes **V@39** fast identisch war, obwohl die elektrostatische Anziehung bei PAmin-CD **39**, aufgrund der sieben Ladungsschwerpunkte, erheblich größer sein sollte. Scheinbar bewirkte eine Zunahme der hydrophilen Ammonium-Gruppen auf der primären Seite des Cyclodextrins eine Abnahme der Hydrophobie der Kavität. Diese Annahme wurde auch

durch die wesentlich höhere Stabilitätskonstante von MAmin-CD **27** mit 10700 M^{-1} im Vergleich zu der von PAmin-CD **39** mit 5580 M^{-1} bestätigt.

Abb. 28 zeigt das ROE-Spektrum der Einschlussverbindung **V@32** aus MCys-CD **32** und *tert.*-Butylbenzolsulfonat **V**. Durch den Spacer sollte die Ammonium-Gruppe weit genug von der Kavität entfernt sein, um deren Hydrophobie nicht zu beeinflussen. Der Thioether hingegen sollte die Hydrophobie der Kavität noch weiter verstärken,

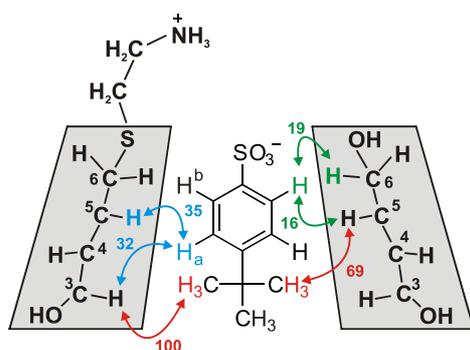


Abb. 28: Schnittbild der Einschlussverbindung **V@32** von MCys-CD **32** und *tert.*-Butylsulfonat. Mit $K_S = 17400 \text{ M}^{-1}$.

was durch den Anstieg von K_S um 6700 M^{-1} im Vergleich zu **V@27** untermauert wurde. Bei Betrachtung des ROE-Spektrums schien die Orientierung des Gastes, aufgrund der Kreuzsignale der *t*Bu-Gruppe mit H-3 (100) und H-5 (69), zunächst nicht eindeutig zu sein. Doch das Signal $H^b/H-6$ sowie die Abwesenheit des Signals $H^a/H-6$ lieferten den eindeutigen Beweis für die Ausrichtung der Sulfon-

gruppe des Gastes zur primären Seite des Cyclodextrins. Zudem zeigte dies, dass das Sulfonat im Vergleich zu MAmin- bzw. PAmin-CD sehr viel tiefer in die Kavität eindrang. Dies bewies das starke ROE-Signal zwischen H-5 und der *t*Bu-Gruppe (69), was bei dem Komplex **V@27** nicht auftrat. Damit schien die hydrophobe Wechselwirkung einen wesentlich größeren Einfluss auf die Komplexbildung zu haben als die Coulomb-Wechselwirkung, weswegen die bisher gefundenen Ausrichtungen nicht alleine auf die elektrostatische Anziehung zurückgeführt werden konnten. Zudem standen die bisher gefundenen Orientierungen im Einklang mit den erwarteten Orientierungen aufgrund der antiparallelen Ausrichtung der Dipolmomente von Wirt und Gast. Demnach sollte eine kationische Gruppe am Gast zu einer Orientierung führen, in der die kationische Gruppe auf der sekundären Seite des Cyclodextrins lokalisiert ist. Diese Aussage wurde durch ROESY-Experimente der Einschlussverbindungen von PAmin-CD und *tert.*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin (**III@39**) bzw. *tert.*-Butylanilin (**II@39**) bestätigt (Abb. 29). In beiden Fällen war die *t*Bu-Gruppe zwischen H-3 und H-5 lokalisiert. Zusätzlich fand man schwache Wechselwirkungen zwischen H^a und H-3. Das Fehlen jeglicher ROE-Signale von H^b mit den inneren Protonen des Cyclodextrins ließ nur den Schluss zu, dass sich dieser Teil des Moleküls außerhalb der Kavität und damit auf der sekundären Seite des Cyclodextrins befand.

Zum Beweis, dass die gefundenen Orientierungen nicht nur auf die elektrostatischen Wechselwirkungen zurückzuführen sind, wurden weitere ROE-Experimente der

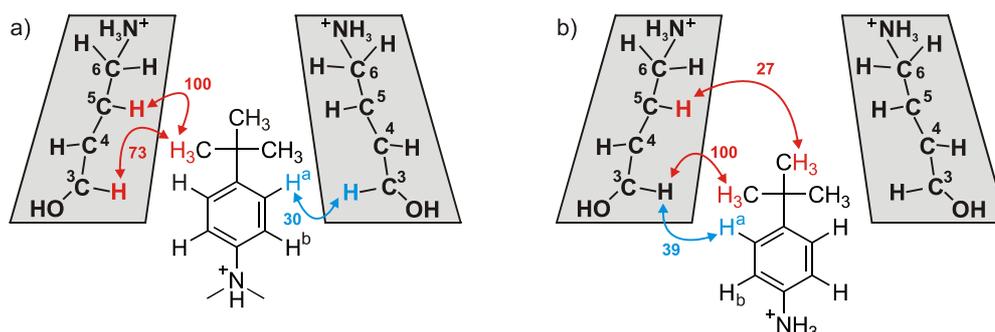


Abb. 29: Schnittbild der Einschlussverbindungen von P Amin-CD 39 und *tert.*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin III@39 (a) bzw. *tert.*-Butylanilin II@39 (b).

Einschlussverbindungen von neutralem *N*-Oxid IV und MAmin-CD 27 bzw. P Amin-CD 39 und PCys-CD 41 durchgeführt. Jedoch konnten aufgrund von Signalüberschneidungen keine Aussagen bezüglich der Orientierung getroffen werden. Stattdessen wurden die Experimente mit neutralem β -Cyclodextrin als Wirt durchgeführt, wodurch ebenfalls elektrostatische Wechselwirkungen und sogar die Verminderung der Hydrophobie der Kavität ausgeschlossen werden konnten.

Zunächst wurde die Ausrichtung der anionischen Gäste innerhalb der Kavität von β -Cyclodextrin untersucht. Die Schnittbilder der Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin und Benzoat (VI@1b) bzw. Sulfonat (V@1b) sind in Abb. 30 dargestellt. In beiden Komplexen waren die stärksten Wechselwirkungen zwischen der *t*Bu-Gruppe und H-3 (100) zu finden. Die zusätzlichen Signale *t*Bu/H-5 deuteten darauf hin, dass die *t*Bu-Gruppe zwischen H-3 und H-5 lokalisiert war und sich damit auf der sekundären Seite des β -Cyclodextrins befinden müsste. Den endgültigen Beweis für die vermutete Ausrichtung lieferten die Kreuzsignale von H^b und H-6, die nur auftreten konnten, wenn sich die anionische Funktionalität des Gastes auf der primären Seite befand. Die gefundene Orientierung für das Benzoat in β -Cyclodextrin wurde von Mavridis und Mitarbeitern durch Röntgenstrukturaufnahmen bestätigt^[205].

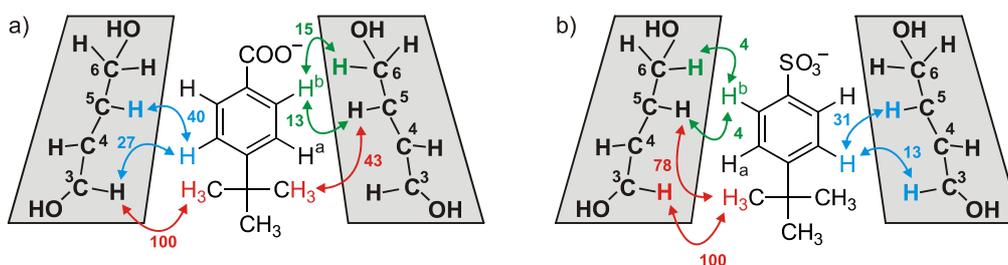


Abb. 30: Schnittbild der Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin 1b und *tert.*-Butylbenzoat VI@1b (a, $K_S = 15800 \text{ M}^{-1}$) bzw. *tert.*-Butylbenzolsulfonat V@1b (b, $K_S = 11700 \text{ M}^{-1}$).

Nach der Hypothese der antiparallelen Ausrichtung der Dipolmomente von Wirt und Gast sollte die kationische Funktionalität des Gastes auf der sekundären Seite des β -Cyclodextrins zu finden sein. Zur Bestätigung dieser Hypothese wurden ROE-Spektren von β -Cyclodextrin und *tert.*-Butylphenylguanidin **I** aufgenommen. Leider konnten durch die Signalüberschneidungen zwischen H-3 und H-6/6' keine Aussagen zur Ausrichtung des Gastes getroffen werden. Die erhaltenen Kreuzsignale der *t*Bu-Gruppe waren entweder auf Wechselwirkung mit H-3 oder H-6/6' zurückzuführen, woraus jeweils gegensätzliche Ausrichtungen resultieren würden. Messungen bei verschiedenen Temperaturen blieben ebenfalls erfolglos. Ähnliche Probleme ergaben sich mit *tert.*-Butylanilin als Gast (**II@1b**), jedoch war in diesem Wirt-Gast-System nur eine Überschneidung der Signale zwischen H-3 und H-6' zu beobachten (Abb. 31). Genau diese

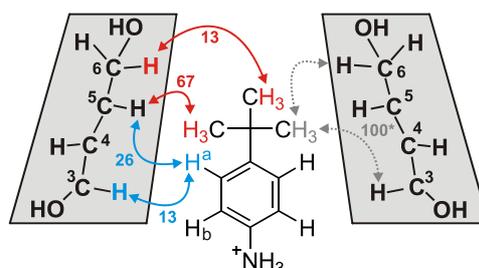


Abb. 31: Schnittbild der Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin **1b** und *tert.*-Butylanilin (**II@1b**) in 50 mM Phosphatpuffer (pD = 3) bei 25°C. * Kreuzsignal kann aufgrund der Signalüberschneidung von H-3 und H-6' nicht eindeutig zugeordnet werden. Mit $K_S = 7580 \text{ M}^{-1}$.

Überschneidung führte jedoch zur größten Wechselwirkung (100), die dadurch nicht zugeordnet werden konnte. Betrachtete man die verbliebenen Signale, so fand man die zweitstärkste Wechselwirkung zwischen der *t*Bu-Gruppe und H-5. Die fehlenden Kreuzsignale von H^b mit den inneren Protonen des β -Cyclodextrins sowie die schwache Wechselwirkung der *t*Bu-Gruppe mit H-6 belegten den in Abb. 31 dargestellten Aufbau des Komplexes. Die beschriebenen Signalüberschneidungen von H-3 und H-6 wurden bisher nur bei kationischen Gästen beobachtet, was darauf schließen ließ, dass eine positive Ladung am Gast für den Signal-Shift verantwortlich war. Um diesen induzierten Shift zu minimieren, wurde *tert.*-Butylbenzylamin, bei dem die vorhandene Methylengruppe zu einem vergrößerten Abstand zwischen der positiven Ammoniumgruppe und der Kavität führt, für weitere ROE-Experimente verwendet. Diese Ergebnisse sind in Abb. 32 dargestellt. Wie erhofft wurde in diesem Spektrum kein Zusammenfallen der Signale für H-3 und H-6 festge-

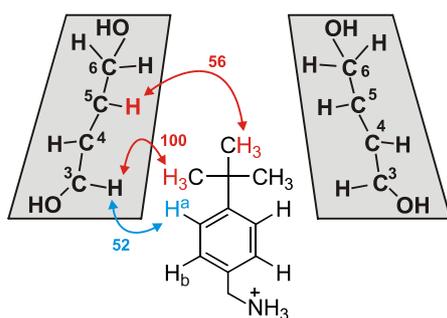


Abb. 32: Schnittbild der Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin **1b** und *tert.*-Butylbenzylamin (**II@1b**) in 50 mM Phosphatpuffer (pD = 3) bei 25°C. Mit $N = 0.95$; $K_S = 12500 \pm 128 \text{ M}^{-1}$; $\Delta G = -23.97 \pm 0.03 \text{ kJ/mol}$; $\Delta H = -18.92 \pm 0.03 \text{ kJ/mol}$; $\Delta S = 4.48 \pm 0.05 \text{ kJ/mol}$.

stellt. Die Hauptwechselwirkung befand sich zwischen H-3 und der *t*Bu-Gruppe, die auch ein zusätzliches Kreuzsignal mit H-5 aufwies. Ausgehend von den aromatischen Protonen des Gastes konnte jedoch zusätzlich ein ROE-Signal von H^a und H-3 beobachtet werden. Diese Wechselwirkungen zusammen genommen ergaben, dass sich die *t*Bu-Gruppe in Richtung der primären Seite zwischen H-3 und H-5 des β -Cyclodextrins befinden muß. Die Abwesenheit von Kreuzsignalen von H^b und den Protonen der Kavität bestätigten die vermutete Ausrichtung. Zudem bedeutete dies, dass analog zum gefundenen Aufbau des Komplexes mit *tert*-Butylanilin (**II@39**) die positive Ammoniumgruppe scheinbar ein vollständiges Eindringen des Gastes in die Kavität verhinderte. Diese gefundene Ausrichtung stimmte ebenfalls mit der erwarteten Ausrichtung gemäß der antiparallelen Ausrichtung der Dipolmomente von Wirt und Gast überein.

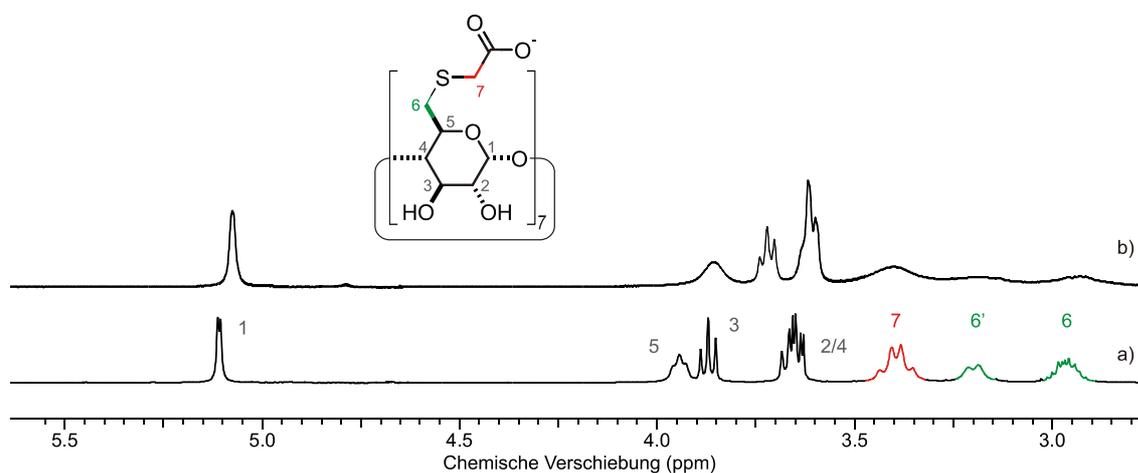


Abb. 33: Vergleich der ¹H-NMR-Spektren von PThioGlykolat-CD 44. a) ohne Gast bei 25°C. b) mit *tert*-Butylbenzolsulfonat bei 25°C. Jeweils aufgenommen in 25 mM Phosphatpuffer bei pH 7 mit DSS als Standard.

In der Einschlussverbindung von PThioGlykolat-CD 44 und *tert*-Butylbenzolsulfonat wird das Dipolmoment des Cyclodextrins möglicherweise durch die negativen Carboxylat-Gruppen an der primären Seite verringert, was zu einer Aufhebung der natürlichen Ausrichtung führen könnte. Die Auswertung der ROE-Experimente war leider aufgrund von ungewöhnlichen Signalverbreiterungen nicht durchführbar (Abb. 33). Diese sind möglicherweise darauf zurückzuführen, dass durch das Vorhandensein beider Orientierungen des Gastes in der Kavität unterschiedliche Shifts induziert werden, die sich überlagern.

6.4.1 Zusammenfassung

Die Ausrichtung der Gastmoleküle in der Kavität wird durch das intrinsische Dipolmoment von β -Cyclodextrin determiniert.

Die ROESY-Experimente zeigten, dass anionische Gruppen auf der primären Seite des Cyclodextrins, und kationische Gruppen auf der sekundären Seite des β -Cyclodextrins standen. Die ROE-Spektren der Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin mit *tert.*-Butylbenzoat **VI**, *tert.*-Butylsulfonat **V**, *tert.*-Butylanilin **II** und *tert.*-Butylbenzylamin bewiesen, dass eine natürliche Vorzugsorientierung dipolarer Gäste in der Kavität des β -Cyclodextrins existiert. Sie richteten sich so aus, dass ihr eigenes Dipolmoment antiparallel zum intrinsischen Dipolmoment des β -Cyclodextrins verlief. Scheinbar geht ein tieferer Einschluss bei anionischen Gästen mit einer höheren Stabilitätskonstante einher, was ein Vergleich der Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin mit Benzoat **VI@1b** ($K_S = 15800 \text{ M}^{-1}$) und Sulfonat **V@1b** ($K_S = 11700 \text{ M}^{-1}$) zeigt.

Kationische Gäste wurden hingegen nur partiell in β -Cyclodextrin eingeschossen. Durch das Anbringen von kationischen Gruppen an der Position C-6 des Cyclodextrins konnte der Orientierungseffekt noch verstärkt werden, wie beispielsweise im Vergleich der Einschlussverbindungen von β -Cyclodextrin **II@1b** und Per-amino-cyclodextrin **II@39**, jeweils mit *tert.*-Butylanilin **II** als Gast, deutlich wurde. Dies insbesondere wenn die kationische Gruppe am β -Cyclodextrin über einen Thiospacer angebracht war. Dieses wurde durch den Vergleich zwischen den Komplexen von *tert.*-Butylsulfonat mit Mono-cysteaminyloxy-cyclodextrin **V@32** ($K_S = 17400 \text{ M}^{-1}$) bzw. mit Mono-amino-cyclodextrin **V@27** ($K_S = 11400 \text{ M}^{-1}$) bewiesen.

Anionische Gruppen am Cyclodextrin, wie sie beispielsweise bei Per-thioglykolat-cyclodextrin **44** vorhanden sind, schwächen den Orientierungseffekt wahrscheinlich ab, was die erhaltenen NMR-Spektren von Per-thioglykolat-cyclodextrin **44** mit Sulfonat **V** erklären würde.

7 Solubilisierung von hydrophoben Gastmolekülen

Eine der wichtigsten Eigenschaften der Cyclodextrine ist ihre Fähigkeit, schlecht wasserlösliche Substanzen durch die Ausbildung eines Wirt-Gast-Komplexes zu solubilisieren.

Beispielsweise konnten Yang und Mitarbeiter die Löslichkeit von Permethrin durch Komplexierung mit β -Cyclodextrin erheblich steigern^[227]. In den vergangenen Jahren ist es durch Cyclodextrin-Komplexierung gelungen, die Löslichkeit, chemische Stabilität und die Bioverträglichkeit von schlecht wasserlöslichen Arzneimitteln zu verbessern. Zu nennen sind hier beispielsweise der Wirkstoff Piroxicam, der als Komplex mit β -Cyclodextrin unter dem Handelsnamen Brexin[®] erhältlich ist^[228] oder Prostaglandin, der als α -Cyclodextrinkomplex unter dem Namen Prostavasin[®] verkauft wird oder verschiedene Arylpropionsäure Derivate (meist entzündungshemmende Mittel)^[229], die ebenfalls mit β -Cyclodextrin solubilisiert werden.

7.1 Bestimmung der Stabilitätskonstante

Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit von bestimmten Wirkstoffen kann die Stabilitätskonstante K_S nicht mit Hilfe der Mikrokolorimetrie bestimmt werden. Daher kommt die Methode der Löslichkeitsisotherme zum Einsatz^[188]. Dabei werden Cyclodextrinlösungen definierter Konzentrationen vorgelegt und diese mit dem Wirkstoff gesättigt. Anschließend wird vom Unlöslichen filtriert und der Gehalt des Wirkstoffs im Filtrat bestimmt.

Bei einem 1:1 Komplex kann die Stabilitätskonstante K_S aus dem linearen Verlauf der Auftragung der gemessenen Gastkonzentration $[G]$ als Funktion der Wirtkonzentration $[W]_0$ bestimmt werden. Dabei wird die Sättigungskonzentration des Gastes $[G]_{\text{sätt}}$ im Lösungsmittel durch den Ordinatenabschnitt der Geraden erhalten. Die Steigung dieser Geraden kann wie folgt ermittelt werden:

$$\begin{aligned}
 y_s &= \frac{\Delta[G]}{\Delta[W]_0} \\
 &= \frac{[G] - [G]_{\text{sätt}}}{[W]_0 - 0} \\
 &= \frac{[WG]}{[W]_0} \tag{7.1}
 \end{aligned}$$

Durch Einsetzen von Gleichung (6.9) und (7.1) in Gleichung (6.2) (mit $[G] = [G]_{\text{sätt}}$) berechnet sich die Stabilitätskonstante K_S aus dem Ordinatenabschnitt $[G]_{\text{sätt}}$ und der Steigung y_s zu

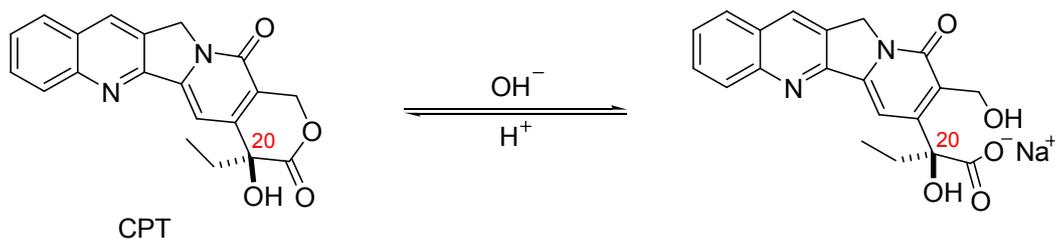
$$K_S = \frac{y_s}{1 - y_s} \cdot \frac{1}{[G]_{\text{sätt}}} \tag{7.2}$$

Problematisch ist hierbei die Bestimmung der Sättigungskonzentration aus dem Ordinatenabschnitt, denn bei schwerlöslichen Verbindungen wie dem Camptothecin liegt die Sättigungskonzentration nahe bei null. Daher wurde die Sättigungskonzentration in gesonderten Experimenten bestimmt.

7.2 Solubilisierung mit heptasubstituierten Cyclodextrinderivaten

Nach den unerwartet hohen Komplexbildungskonstanten von PCys-CD **41** und PThioGlykolat-CD **44** stellte sich die Frage, ob diese Makrocyclen zur Solubilisierung von pharmazeutisch interessanten Wirkstoffen dienen könnten.

Als der zu solubilisierende Wirkstoff wurde hier das zur Familie der Indolalkaloide gehörende 20(S)-Camptothecin (CPT, Schema 25) ausgewählt, das erstmals 1966 von Wall und Mitarbeitern aus dem Strauch *Camptotheca acuminata* isoliert wurde^[230]. Es ist ein hochpotenter Wirkstoff gegen verschiedene Arten von Krebs wie Lungen-, Prostata-, Brust-, Dickdarm- und Magenkrebs^[231], zudem zeigte er eine potente anti-retrovirale Aktivität, wodurch er möglicherweise in der AIDS-Therapie eingesetzt werden könnte^[181].



Schema 25: Struktur von 20(S)-Camptothecin (CPT) in seiner Lacton-Form (links) und der Carboxylat-Form (rechts)

Camptothecin ist in seiner Lacton-Form praktisch unlöslich in Wasser sowie in den meisten organischen Lösungsmitteln, außer DMSO. Studien haben gezeigt, dass der Lacton-Ring des Camptothecins essentiell für die Interaktion mit der Krebszelle ist^[232]. Unter physiologischen Bedingungen existiert jedoch ein Gleichgewicht zwischen Lacton- und seiner besser wasserlöslichen Carboxylat-Form^[233], die allerdings bevorzugt an das im menschlichen Blut vorkommende Albumin bindet^[234] und somit keine Antitumor-Aktivität mehr aufweist. Die Halbwertszeit ($\tau_{1/2}$) von Camptothecin bei pH 7.4 im Phosphatpuffer wurde von Kang *et al.* zu 58.7 Minuten bestimmt, diese ließ sich allerdings durch die Anwesenheit von RDM- β -CD auf 587.3 Minuten steigern^[235]. Das Hauptproblem besteht also darin, das Camptothecin in der Lacton-Form an den Wirkungsort zu transportieren. Um eine orale Applikation zu ermöglichen, wurde das Camptothecin chemisch modifiziert, um die Lacton-Form zu stabilisieren und die Wasserlöslichkeit zu erhöhen, was jedoch mit hohen Einbußen der pharmakologischen Aktivität einherging^[234]. Derzeit liegt daher der Schwerpunkt auf der Entwicklung neuer Pro-Pharmaka (polymergebundenes Camptothecin) sowie neuer Transportsysteme wie Liposome, Microsphären, Mizellen und injizierbare Pasten^[236]. Eine einfachere und kostengünstigere Möglichkeit könnte daher die Solubilisierung mit Cyclodextrinen sein. Kang *et al.* beschrieben bereits die Solubilisierung des Camptothecins mit α -Cyclodextrin ($K_S = 188 \text{ M}^{-1}$), β -Cyclodextrin ($K_S = 266 \text{ M}^{-1}$), γ -Cyclodextrin ($K_S = 73 \text{ M}^{-1}$), Hydroxypropyl- β -cyclodextrin ($K_S = 160 \text{ M}^{-1}$) und statistisch substituiertem Dimethyl- β -cyclodextrin ($K_S = 910 \text{ M}^{-1}$)^[235]. Dennoch wären für pharmazeutische Anwendungen Komplexe mit höheren Bindungskonstanten sinnvoll. Daher erscheint es interessant, die in dieser Arbeit synthetisierten Cyclodextrine im Hinblick auf ihre Bindungsfähigkeit mit Camptothecin zu untersuchen. Außerdem könnten sie vielleicht in der Lage sein, die Halbwertszeit noch weiter zu verlängern und damit einen Transport von Camptothecin in seiner aktiven Form zu ermöglichen. Doch zunächst wurden in dieser Arbeit nur die Stabilitätskonstanten von PThioGlykolat-CD **44**, PCys-CD **41** und HP- β -CD bestimmt.

7.2.1 Konzentrationsbestimmung des Camptothecins

Eine Methode, womit man geringste Stoffmengen quantitativ bestimmen kann, stellt die UV-Spektroskopie dar. Zunächst wird der Extinktionskoeffizient ε bestimmt, mit dessen Hilfe die unbekannte Konzentration der absorbierenden Verbindung berechnet werden kann.

Der Extinktionskoeffizient ε des Camptothecins ergab sich aus der Steigung der Geraden durch die Messpunkte der Extinktion E als Funktion der bekannten Konzentrationen (Abb. 34 links, blau). Als Lösungsmittel wurde DMSO verwendet. Vergleichsmessungen in einem 1:1 DMSO/Wasser-Gemisch haben gezeigt, dass sich die Extinktion im Vergleich zu reinem DMSO nur geringfügig änderte (Abb. 34 links, rot), so dass reines DMSO zur Bestimmung von ε verwendet werden konnte.

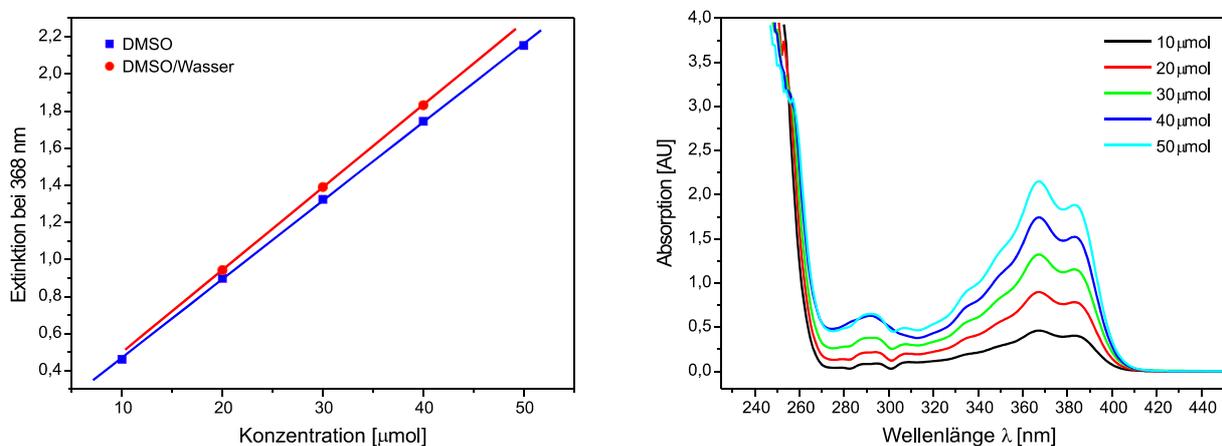


Abb. 34: Links: Extinktion als Funktion der Konzentration. Die blaue Linie zeigt die lineare Regression durch die Messpunkte mit der Geradengleichung $y = 0.047 + 42282.3 \cdot x$. Rechts: UV-Vis-Spektren von Camptothecin in reinem DMSO bei versch. Konzentrationen. λ_{max} jeweils 368 nm.

Damit ergab sich für den Extinktionskoeffizienten ε von Camptothecin in DMSO mit $\lambda_{\text{max}} = 368 \text{ nm}$ ein Wert von

$$42282 \pm 302 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}.$$

Die Bestimmung von $[G]_{\text{sätt}}$ erfolgte in Anlehnung zu einem Verfahren von Lach und Higuchi^[237]. Dabei wurde das fein gemörserte Camptothecin in jeweils 5 mL Wasser bzw. 20 mM wässriger HCl-Lösung suspendiert und 12 Stunden bei 25°C gerührt und anschließend filtriert. Die Gehaltsbestimmung erfolgte anschließend photometrisch mit einer 1 cm Küvette. Die Ergebnisse sind in Tab. 12 zusammengefasst.

Tab. 12: Sättigungskonzentration von Camptothecin in Wasser bei pH 7 und in 20 mM HCl-Lösung nach 12h bei 25°C.

Camptothecin	[G] _{sätt} [μM]
20 mM HCl	2.1±0.2*
pH 7	5.18

* 6 Messungen

Nach Tab. 12 zeigte das Camptothecin in Wasser bei pH 7 eine nahezu zweifache Löslichkeit als in 20 mM HCl-Lösung. Die höhere Löslichkeit des Camptothecins bei pH 7 konnte dadurch erklärt werden, dass das Camptothecin bei pH 7 zumindest teilweise in seiner Carboxylat-Form vorlag, welche durch ihre anionische Carboxylat-Gruppe höhere Wasserlöslichkeit aufwies (Schema 25).

7.2.2 Löslichkeitsisotherme

Um sicher zu stellen, dass Camptothecin in seiner wirksamen Lacton-Form vorliegt, wurden alle Messungen zunächst in 20 mM wässriger HCl-Lösung durchgeführt. Zusätzlich wurde auch die Stabilitätskonstante von PThioGlykolat-CD 44 mit Camptothecin in reinem Wasser bei pH 7 untersucht.

In Abb. 35 wurden die Verläufe der Löslichkeitsisotherme für PThioGlykolat-CD 44, PCys-CD 41 und HP-β-CD bei Raumtemperatur dargestellt.

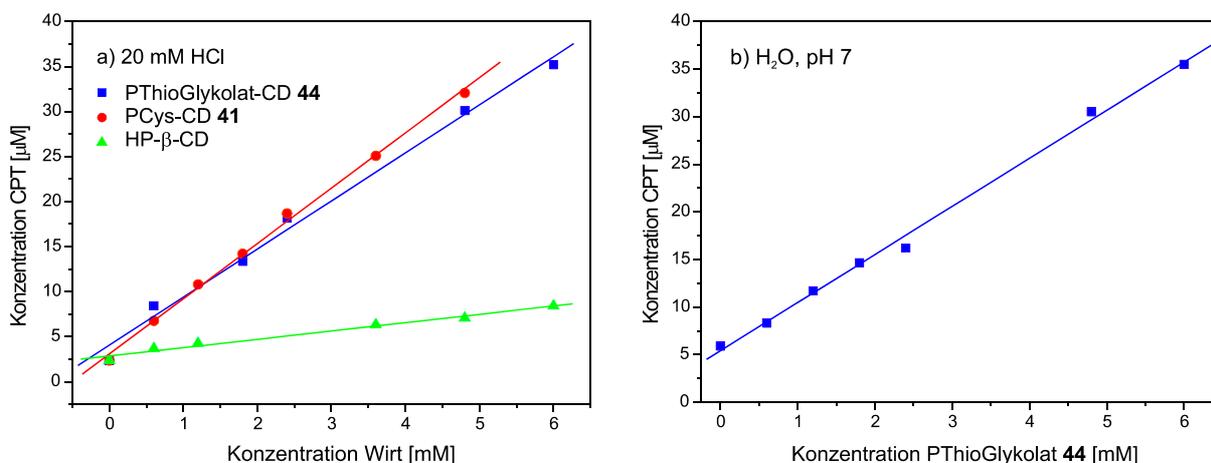


Abb. 35: Löslichkeitsisotherme für Camptothecin bei Raumtemperatur mit verschiedenen β-CD-Wirten in 20 mM HCl-Lösung (a, links): PThioGlykolat-CD 44 (blau), PCys-CD 41 (rot), HP-β-CD (grün) und für PThioGlykolat-CD 44 in Wasser bei pH 7 (b, rechts). Die Geraden zeigen die linearen Regressionen durch die Messpunkte.

Alle Graphen zeigten über den gesamten Konzentrationsbereich einen linearen Verlauf, was auf eine 1:1 Wirt-Gast-Stöchiometrie hinwies. Mit Hilfe von Gleichung (7.2) und den gesondert bestimmten Sättigungskonzentrationen aus Tab. 12 konnten die Stabilitätskonstanten und damit die zugehörigen ΔG° -Werte mit Gleichung (6.4) bestimmt werden. Die Ergebnisse der Berechnungen wurden in Tab. 13 aufgeführt.

Tab. 13: Stabilitätskonstanten K_S und die zugehörigen Freien Komplexbildungsenthalpien ΔG° von HP- β -CD, PThioGlykolat-CD **44** und PCys-CD **41**.

Wirt	Lösungsmittel	K_S [M^{-1}]	ΔG° [$kJ \cdot mol^{-1}$]
HP- β -CD	20 mM HCl	439 \pm 58	-15.08 \pm 0.33
PThioGlykolat-CD 44	20 mM HCl	2544 \pm 313	-19.43 \pm 0.31
PCys-CD 41	20 mM HCl	2813 \pm 339	-19.68 \pm 0.30
PThioGlykolat-CD 44	H ₂ O, pH 7	936 [†]	-16.95 [†]

Zunächst wurden die Komplexbildungskonstanten von RDM- β -CD, HP- β -CD, PThioGlykolat-CD **44** und PCys-CD **41** in 20 mM HCl-Lösung untersucht, denn unter diesen Bedingungen war zunächst sicher gestellt, dass Camptothecin in seiner wirksamen Lacton-Form vorlag.

Die Bestimmung von K_S ergab für HP- β -CD einen Wert von 391 M^{-1} . Dieser Wert stand im Widerspruch zu dem von Kang publizierten Wert von 160 M^{-1} ^[235]. Aufgrund dieser Abweichung wurde die Messung nochmals überprüft, wobei die in dieser Arbeit gefundene Stabilitätskonstante bestätigt wurde. Möglicherweise kann die abweichende Bindungskonstante auf einen unterschiedlichen Substitutionsgrad oder unterschiedliche Substituentenverteilung des verwendeten Hydroxypropyl- β -cyclodextrins zurückgeführt werden.

Die in dieser Arbeit synthetisierten Wirte wiesen mit den Werten 2813 M^{-1} für PCys-CD **41** und 2544 M^{-1} für PThioGlykolat-CD **44** eine mehr als fünffach höhere Stabilitätskonstante auf als das statistisch funktionalisierte Cyclodextrin. Dies konnte damit erklärt werden, dass die Stabilisierung des Cyclodextrins durch das Wasserstoffbrückenband auf der sekundären Seite nicht durch die Funktionalisierung an C-6 gestört wurde, aber dennoch eine hohe Wasserlöslichkeit durch die Amino- bzw. Carboxylat-Gruppen gewährleistet war. Zudem

[†] Für K_S bzw. ΔG° konnte keine Fehlerbetrachtung durchgeführt werden, da die Bestimmung der Sättigungskonzentration unter diesen Bedingungen nur einmal erfolgte.

erhöhten die Schwefelatome an C-6 die Hydrophobie der Kavität maßgeblich. Im Rahmen der Messungenauigkeit wird Camptothecin von PCys-CD **41** und PThioGlykolat-CD **44** in etwa gleich gut komplexiert. Weiterhin wurden die Stabilitätskonstanten von PCys-CD **41** und PThioGlykolat-CD **44** in Wasser bei pH 7 untersucht. Die Stabilitätskonstante des PThioGlykolat-CDs **44** wurde unter diesen Bedingungen zu 936 M^{-1} bestimmt. Diese Verringerung der Bindungskonstanten konnte dadurch erklärt werden, dass eine Abstoßung zwischen den negativ geladenen Carboxylat-Gruppen des Wirtes und der bei pH 7 teilweise vorhandenen Carboxylat-Form des Camptothecins vorlag.

7.3 Zusammenfassung

Zunächst konnte durch den linearen Kurvenverlauf der Löslichkeitsisotherme gezeigt werden, dass sich ein 1:1 Komplex zwischen den Cyclodextrinderivaten und Camptothecin ausbildete. Mit einer 4.8 mM Lösung des Per-cysteaminy- β -cyclodextrins **41** konnte die Löslichkeit von Camptothecin von 0.7 mg/l auf 10 mg/l signifikant erhöht werden. Nach der Bestimmung der Stabilitätskonstanten K_S und den zugehörigen Werten für ΔG° zeigte sich, dass die beiden in dieser Arbeit vorgestellten Cyclodextrinderivate Per-cysteaminy-cyclodextrin **41** ($K_S = 2813 \text{ M}^{-1}$) und Per-thioglykolat-cyclodextrin **44** ($K_S = 2544 \text{ M}^{-1}$) zur Solubilisierung von Camptothecin im Vergleich zu dem in der Pharmaindustrie häufig eingesetzten Hydroxypropyl- β -cyclodextrin ($K_S = 439 \text{ M}^{-1}$) überlegen waren (vgl. Tab. 13). In Wasser bei pH 7 war jedoch der Einsatz von Per-cysteaminy-cyclodextrin **41** aufgrund der schlechten Löslichkeit unter diesen Bedingungen nicht empfehlenswert. Wohingegen das Per-thioglykolat-cyclodextrin **44** sowohl im Sauren als auch im Neutralen eine gute Löslichkeit aufwies. Hierbei musste jedoch berücksichtigt werden, dass das Camptothecin aufgrund seiner geringen Halbwertszeit bei neutralem pH zumindest teilweise in seiner gegen Krebs unwirksamen Carboxylat-Form vorlag, was die geringere Stabilitätskonstante mit Per-thioglykolat-cyclodextrin **44** ($K_S = 936 \text{ M}^{-1}$) unter diesen Bedingungen erklären würde. Zukünftig sollte noch die Halbwertszeit von Camptothecin im Komplex mit Per-thioglykolat-cyclodextrin **44** unter neutralen Bedingungen bestimmt werden. Sie würde darüber Aufschluss geben, ob sich die Stabilität der wirksamen Lactonform des Camptothecins im Komplex mit **44** noch weiter steigern ließe.

8 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die gezielte Synthese von wasserlöslichen Cyclodextrin-derivaten, die an der Position C-6 mit kationischen oder anionischen Gruppen substituiert sind sowie die systematische Untersuchung der Stabilität ihrer Einschlussverbindungen mit anionischen, kationischen und neutralen *tert.*-Butylbenzolderivaten mittels isothermer Titrationskalorimetrie.

Es wurden mittels dreier Methoden sowohl mono- als auch heptasubstituierte β -Cyclodextrinderivate synthetisiert. Bei Methode A wurde OH-6 durch eine mehrstufige Synthese in eine Aminogruppe überführt, von der aus weitere Modifikationen erfolgten. In Methode B wurden Substituenten über eine Thioetherbrücke an C-6 angeknüpft. Die Cyclodextrinderivate waren ohne Schutzgruppen und unter Erhalt der freien Hydroxylgruppen am Cyclodextrin mit hoher Regioselektivität zugänglich. In einer dritten Methode C wurden aminosäuremodifizierte Cyclodextrine regioselektiv in hoher Ausbeute erhalten. Dazu wurden reaktive Azido-Cyclodextrinderivate mit propargylierten Aminosäuren in einer kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition umgesetzt.

Um den Einfluss des pH-Wertes und der Salzkonzentration auf die Stabilität der Einschlussverbindungen zu untersuchen, wurden die Titrations bei pH 3 und pH 7 in 25 mM und 500 mM Phosphatpuffer durchgeführt. Alle Einschlussverbindungen zeigten eine 1:1 Stöchiometrie. Die Bindungskonstanten der Monoderivate bewegten sich im Bereich von 2000 M^{-1} und 54000 M^{-1} , abhängig von der Kombination der funktionellen Gruppen von Wirt und Gast und der Pufferkonzentration.

Die Erkennung zwischen den funktionellen Gruppen kann hauptsächlich Coulomb-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen zugeschrieben werden. Es zeigte sich, dass schon im nativen β -Cyclodextrin eine natürliche Ladungserkennung vorhanden war, die unter anderem vom Dipolmoment des β -Cyclodextrins und von der Hydrophilie der Gäste abhing. Im Allgemeinen wurden anionische Gäste stärker gebunden als kationische Gäste. Es wurde beobachtet, dass die Ladungsdiskriminierung bei Mono-(6-deoxy-6-guanidyl)- β -cyclodextrin **33** am stärksten ausgeprägt war und bei Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz **31** fast vollständig verschwand. Die Orientierung des Gastes innerhalb der Kavität des Cyclodextrins wurde stark von den Wechselwirkungen zwischen den funktionellen Gruppen von Wirt und Gast beeinflusst, jedoch spielten auch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen eine nicht unerhebliche Rolle.

ROESY-Experimente haben gezeigt, dass sich der Gast in der Kavität immer so orientiert, dass eine antiparallele Ausrichtung der Dipolmomente von Wirt und Gast die Folge ist.

Bei den heptafunktionalisierten Cyclodextrinen wurden im Vergleich zu den Monoderivaten wesentlich höhere Stabilitätskonstanten beobachtet. In einem Fall lagen diese erstaunlicherweise mit einem Wert von $5.9 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$ in einer Größenordnung, die für monomere Cyclodextrine bislang nicht beobachtet wurde.

Verbindungen, die in der Lage sind Komplexe in dieser Stärke zu bilden, sind für viele pharmazeutische Anwendungen vorstellbar. Damit konnte die Löslichkeit des Zytostatikums Camptothecin durch Zusatz von Per-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin **41** auf mehr als das Zehnfache gesteigert werden.

9 Experimenteller Teil

9.1 Reagenzien, Methoden und Geräte

β -Cyclodextrin wurde von der Firma Wacker-Chemie in Pharmaqualität bezogen und für die Synthese bei 100°C im Vakuum getrocknet. Die Reinheit der Feststoffe betrug 99 %. Feinchemikalien wurden mindestens in *purum* Qualität von den Firmen Aldrich, Fluka oder Merck erworben und, soweit nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Absolute Lösungsmittel wurden mit der Qualität *puriss.* von der Firma Fluka bezogen. Alle weiteren Lösungsmittel wurden mindestens in „zur Synthese“ Qualität erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die chemischen Umsetzungen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Zur Durchmischung der Reaktionen wurde ein Magnetrührer mit Heizplatte und Temperaturfühler der Firma Heidolph verwendet. Die Reaktionsansätze wurden mit Hilfe eines Ölbad erhitzt. Alle erhaltenen Produkte wurden in einem Hochvakuum von mindestens 10^{-2} mbar getrocknet.

NMR-Spektren wurden mit einem Spektrometer des Typs Avance 500 (^1H : 500.00 MHz, ^{13}C : 125.71 MHz) der Firma Bruker BioSpin bei Raumtemperatur aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in parts per million (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) angegeben. Die Kernresonanzspektren wurden mit der Software ACDLabs 7.0 der Firma Advanced Chemistry Development Inc. ausgewertet. Als interner Standard dienten jeweils die Resonanzen der nicht vollständig deuterierten Lösungsmittel. Im Lösungsmittel D_2O wurde als interner Standard das Natriumsalz der 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure-2,2,3,3- d_4 (DSS) als Referenzsignal für $\delta = 0$ ppm verwendet. Die Protonen bzw. Kohlenstoffatome der Glycopyranoseeinheiten des Cyclodextrins sind mit 1, 2, 3, ... gekennzeichnet, beginnend mit dem anomeren Zentrum. Signale von Atomen, die unter dem Einfluss eines Substituenten stehen, werden mit 1', 2', 3', ... gekennzeichnet. Die Multiplizitäten werden durch die Kürzel **s** für Singulett, **d** für Dublett, **dd** für Dublett von Dublett, **ddd** für Dublett von Dublett von Dublett, **t** für Triplett, **q** für Quartett, **sept** für Septett und **m** für Multipllett beschrieben. Der Index „br“ bedeutet breite Signalverteilung. Das Kürzel **pt** beschreibt ein Pseudotriplett. Dies ist ein Dublett von Dublett, das jedoch zum Triplett zusammenfällt.

Für die ROE-Experimente wurde das gleiche NMR-Spektrometer wie oben verwendet. Die entsprechenden Messparameter sind in Tab. 13 dargestellt. Als Lösungsmittel wurden

Phosphatpuffer mit $pD = 2.9$ (50 mM) und $pD = 7$ (25 mM) verwendet. Die verschiedenen Cyclodextrinderivate wurden in den Mengen zwischen 10 und 13 mg eingewogen, die entsprechen Gäste in äquimolaren Mengen. Wirt und Gast wurden dann in 650 μl des Phosphatpuffers gelöst und bei 25°C gemessen. Die Spektren wurden mit Hilfe der Software XWIN-NMR der Firma Bruker BioSpin ausgewertet.

Tab. 14: Verwendete Parameter zur Aufnahme von ROE-Spektren der Wirt-Gast-Verbindungen in deuteriertem Phosphatpuffer $pD = 2.9$ und 7.2 bei 25°C.

Parameter	F2 (x)	F1 (y)
Pulsprog		roesyph
NS		32
DS		4
RG		60
SW [ppm]		8.0107
O1 [ppm]		4.48
D1 [sec]		2
P1 [μsec]		9.3
P15 [μsec]		300 000
PL1 [dB]		-2
PL11 [dB]		19.46
TD	2048	S12

Infrarotspektren wurden mit einem FT-IR-Spektrometer Tensor 27 der Firma Bruker Optik GmbH als Reflexionsspektren mit der GoldenGate-Micro-ATR-Technik aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm OPUS 4 der Bruker Optik GmbH. Die Intensitäten werden durch die Abkürzungen **s** für stark, **m** für mittel und **w** für schwach beschrieben.

Die ESI- und APCI-Massenspektrogramme wurden mit einem Waters Micromass ZQ-400 Massenspektrometer aus methanolischer Lösung mit einer Cone-Spannung von 20 – 60 V aufgenommen (Kapillarspannung: 3.80 kV, Extractor-Spannung: 5 V, RF-Lens: 0.1 V).

Die Elementaranalysen (EA) wurden im Institut für Anorganische Chemie der Universität des Saarlandes durchgeführt. Die Genauigkeit betrug $\pm 0.5 \%$.

Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgte auf Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel & Co. (ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄ Schichtdicke 0.25 mm). Die Verbindungen wurden unter UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) oder mit einer Lösung aus 10% ethanolischer Schwefelsäurelösung (v/v) und anschließender Behandlung mit Heißluft visualisiert.

Flashchromatographie (Säulenchromatographie) wurde an Kieselgel 35/40 – 63/70 μm unter einem Fluß von 10 mL min^{-1} durchgeführt. Die Beladung betrug 1 g Rohprodukt auf 100 g Kieselgel.

Zur Ultrafiltration wurde eine Berghof Ultrafiltrationszelle GH-100 (200 mL) mit kontinuierlichem Wasserfluss ($1.0 - 1.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) unter 9.5 bar eingesetzt. Als Membrane wurden Polymermembrane der Firma Berghof mit den Typenbezeichnungen BM-5 (Ausschlussgrenze 500 Dalton) und BM-10 (Ausschlussgrenze 1000 Dalton) und eine Keramikmembran der Firma TAMI mit der Bezeichnung InsideDisRAM FUF 76-001 (Ausschlussgrenze 1000 Dalton) eingesetzt.

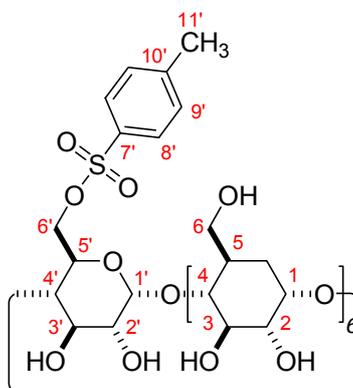
Für die potentiometrische Titration wurden pH-Meter 713 und pH-Einstabmessketten der Firma Metrohm AG mit Ag/AgCl-Referenzelektrode verwendet. Aus einer Stammlösung von 250 mL und einer Einwaage des 4-*tert.*-Butyl-*N,N*-dimethylanilin-*N*-oxids von 0.04835 g wurden jeweils 50 mL mit 0.1 M KOH (Titrisol von Merck) unter Benutzung einer vollautomatischen Kolbenbürette Metrohm Dosimat 665 titriert. Die Steuerung der Titrationsanlage erfolgte mit dem Programm TIT23. Die Ionenstärke der Lösung wurde durch Zugabe von KCl auf 0.1 eingestellt. Vor und nach jeder Messung erfolgte eine Kalibrierung der Elektrode gegen 2 mM HCl. Aus den Kalibrierungen wurde mit Hilfe des Computerprogramms TITKURVE der E° -Wert der Elektrode und der pK_W bestimmt. Alle Messungen wurden in thermostatisierten Gefäßen bei 25°C unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Der Stickstoff wurde zuvor durch eine 0.1 M KCl-Lösung geleitet. Zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts wurden eine Misch- und eine Wartezeit von 60 Sekunden eingehalten. Für die pK_S -Bestimmung wurden 4 Messungen durchgeführt.

Die mikrokalorimetrischen Titrationsen wurden mit einem VP-ITC Mikrokalorimeter der Firma MicroCal ($V_{\text{Reaktionszelle}} = 1.4144 \text{ mL}$) durchgeführt. Die Referenzzelle wurde stets mit reinem Wasser befüllt. Als Lösungsmittel wurden jeweils 25 mM und 500 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$ -Puffer mit einem pH-Wert von 3 und $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer mit einem pH-Wert von 7 eingesetzt. Der Gast wurde als Lösung mit einer Konzentration von 0.8 bis $1.2 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ in der Reaktionszelle vorgelegt und der Wirt in einer Konzentration zwischen 12.0 und $13.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ zutitriert. Durch die Einstellung der pH-Werte auf $\Delta\text{pH} < 0.1$ konnten Beiträge, die durch Neutralisationswärme verursacht wurden, fast vollständig eliminiert werden. Daher

wurden alle Titrationsexperimente im Phosphatpuffer durchgeführt. Das Entgasen und Temperieren ($T = 25^{\circ}\text{C}$) der Lösungen wird automatisch von der Messeinheit durchgeführt. Die Rührerdrehzahl betrug 400 min^{-1} . Die Zudosierung der Lösung des Wirtes aus der Spritze erfolgte in 10 Schritten von je $12.5 \mu\text{l}$ im Abstand von 360 Sekunden, wobei jede einzelne Injektion über einen Zeitraum von 25 Sekunden erfolgte. Das Experiment war beendet, wenn das Konzentrationsverhältnis $[\text{W/G}]$ mindestens den doppelten Wert des Äquivalenzpunktes erreicht hatte. Die Empfindlichkeit dieser Methode betrug $0.1 \mu\text{cal}$. Damit lag die durchschnittliche Wärmeänderung bei jeder Injektion bei $3 - 5 \mu\text{cal}$. Der gemessene Kompensationswärmefluss wurde mit Hilfe des Computerprogramms Origin Version 7.0 (*Microcal*, USA) integriert und durch nichtlineare Regression ausgewertet. Die Verdünnungswärme der zutitrierten Komponenten wurde in gesonderten Experimenten unter gleichen Bedingungen bestimmt und von den Messwerten subtrahiert. Das Mikrokalorimeter wurde mit der eingebauten Heizung kalibriert. Dazu wurden mit dem Heizprogramm 4 verschieden lange definierte Heizimpulse erzeugt. Das daraus resultierende Messsignal wurde integriert und die so ermittelte Wärme mit der Energie der Heizpulse verglichen. Der Messfehler betrug weniger als 0.1 %.

9.2 Synthesen der Cyclodextrinderivate

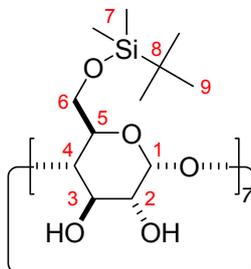
Mono-[6-deoxy-6-(*p*-toluolsulfonyl)]- β -cyclodextrin 2b



11.35 g (10.0 mmol) getrocknetes β -Cyclodextrin werden in 500 mL Wasser suspendiert. Hierzu gibt man nacheinander 7.50 g (30.0 mmol) Kupfersulfat Pentahydrat in 500 mL Wasser gelöst und 10.0 g (250.0 mmol) Natriumhydroxid ebenfalls in 500 mL Wasser gelöst. Die intensiv blau gefärbte Lösung wird 10 min bei RT gerührt, wobei sich ein pH von 13 einstellt. Nun wird eine Lösung aus 15.0 g (79.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 mL Acetonitril zugetropft. Beim Eintropfen bildet sich auf der Wasseroberfläche ein weißer Niederschlag, der nach längerem Rühren wieder in Lösung geht. Nach 20 h Rühren bei RT wird mit 1 M HCl neutralisiert. Der hierbei entstehende blaue Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat über 48 h bei 4°C zur Kristallisation gebracht. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und anschließend aus 10 mM EDTA-Lösung (mit KOH neutralisiert) umkristallisiert. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff (3.42 g, 27 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42 H-11' (s, 9H), 3.19 – 3.43 H-2'/2'/4/4' (m, 14H), 3.42 – 3.67 H-3'/3'/5/5'/6a/6b/6a'/6b' (m, 28H), 7.42 H-9' (d, $^3J = 8.51$ Hz, 2H), 7.74 H-8' (d, $^3J = 8.20$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO- d_6) δ 21.17 (11'), 59.29 (6'), 59.82 (6), 72.00 (5/5'), 72.44 (2/2'), 73.08 (3/3'), 81.51 (4/4'), 101.94 (1/1'), 127.53 (9'), 129.84 (8'), 132.68 (10'), 144.76 (7'); IR 1031, 1155 (s, C—O), 1365 (m, CSO₂—C—C), 1643 (w, C_{Aromat}=C_{Aromat}), 2928 (m, C—H), 3323 (s, O—H) cm⁻¹; MS (ESI) m/z 1289.25 (MNa⁺ [C₄₉H₇₆O₃₇S] = 1289.4); Anal. Ber. für C₄₉H₇₆O₃₇S (M = 1289.17 g·mol⁻¹): C, 45.65; H, 5.94; N, 0; gefunden: C, 44.08; H, 6.30; N, 0.

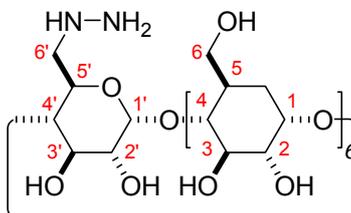
Heptakis-(6-*tert*-butyldimethylsilyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin 14



9.04 g (7.96 mmol) trockenes β -Cyclodextrin werden unter starkem Rühren (KPG-Rührer) in 100 mL absolutem Pyridin gelöst. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad gekühlt, wobei ein hochviskoses Gel entsteht. Dann wird eine Lösung aus 14.5 g (96.2 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in 150 mL absolutem Pyridin über einen Zeitraum von 3 h bei dieser Temperatur zugetropft. Anschließend lässt man auf RT kommen und rührt weitere 16 h. Nun zieht man das Lösungsmittel ab und nimmt den Rückstand in 300 mL Dichlormethan auf. Man wäscht die organische Phase mit jeweils 200 mL einer 1 M HCl-Lösung und 200 mL einer gesättigten Kochsalzlösung. Anschließend trocknet man über MgSO_4 und engt die organische Phase zur Trockne ein. Man erhält das farblose Rohprodukt.

Der R_f 0.33 (EE:EtOH:H₂O – 45:5:3) zeigt das Produkt. Die Reinheit kann jedoch durch eine chromatographische Reinigung mit Chloroform/Methanol (8:1) als Eluent noch verbessert werden. Man erhält 14.36 g (93.7 %) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

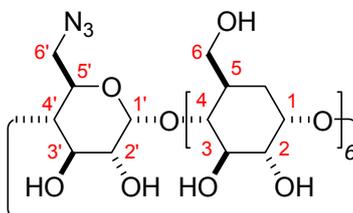
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.02 H-7 (s, 6H), 0.86 H-9 (s, 9H), 3.55 H-4 (pt, ³J = 9.46 Hz, 1H), 3.61 – 3.65 H-2/5 (m, 2H), 3.69 – 3.71 H-6a (m, 1H), 3.89 H-6b (dd, ³J = 3.16 Hz, 11.35 Hz, 1H), 4.02 H-3 (pt, ³J = 9.14 Hz, 1H), 4.88 H-1 (d, ³J = 3.35 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125.71 MHz, CDCl₃) δ -5.19 (7), 18.27 (8), 25.90 (9), 61.64 (6), 72.56 (5), 73.41 (2), 73.62 (3), 81.79 (4), 102.03 (1); IR 1034, 1152 (s, C—O), 1361 (w), 2928 (m, C—H), 3307 (s, O—H) cm⁻¹; MS (ESI) m/z 1955.9 (MNa⁺ [C₈₄H₁₆₈O₃₅Si₇] = 1956.0); Anal. Ber. für C₆₄H₁₆₈O₃₅Si₇ (M = 1934.81 g·mol⁻¹): C, 52.10; H, 8.75; N, 0; gefunden: C, 51.60; H, 8.95; N, 0.

Mono-(6-deoxy-6-hydrazino)- β -cyclodextrin **25**

Zunächst werden 1.01 g (0.78 mmol) Mono-[6-deoxy-6-(*p*-toluolsulfonyl)]- β -cyclodextrin **2b** in 15 mL Hydrazin Monohydrat gelöst. Man erhitzt auf 80°C und rührt 12 h bei dieser Temperatur. Anschließend engt man zur Trockne ein, gibt 50 mL Ethanol hinzu und erhitzt 30 min unter Rückfluss. Man saugt ab, nimmt den Rückstand in 150 mL Wasser auf und wäscht mit Chloroform (5 x 200 mL). Die wässrige Phase wird durch kontinuierliche Nanofiltration gegen eine BM-5 Membran gereinigt. Nach Gefriertrocknen des Retentats erhält man 0.89 g (93 %) eines weißen, watteartigen Feststoffs.

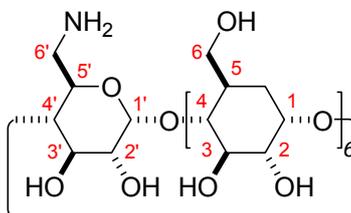
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 2.97 – 3.01 H-6a' (m, 1H), 3.16 H-6b' (dd, $^3\text{J} = 2.21$ Hz, 12.93 Hz, 1H), 3.43 – 3.47 H-4' (m, 1H), 3.49 – 3.53 H-4 (m, 6H), 3.55 – 3.57 H-2/2' (m, 7H), 3.69 – 3.72 H-5/5' (m, 7H), 3.74 – 3.80 H-6a (m, 6H), 3.80 – 3.86 H-6b/3/3' (m, 13H), 4.98 H-1 (d, $^3\text{J} = 3.47$ Hz, 6H), 5.00 H-1' (d, $^3\text{J} = 3.47$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 32.82 (6'), 61.92 (6), 73.89 (5/5'), 73.97 (2/2'), 75.08 (3/3'), 83.10 (4/4'), 103.99 (1), 104.93 (1'); IR 1020, 1147 (s, C—O), 1350 (w), 1622 (w), 2908 (m, C—H), 3305 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z : 1149.5 (MH^+ [$\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{34}$] = 1149.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{34} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ($M = 1239.09 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C, 41.31; H, 6.60; N, 2.29; gefunden: C, 41.78; H, 6.87; N, 2.28.

Mono-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **26**



3.30 g (2.57 mmol) Mono-[6-deoxy-6-(*p*-toluolsulfonyl)]- β -cyclodextrin **2b** und 2.90 g (44.64 mmol) Natriumazid werden in 50 mL Wasser gegeben. Man erhitzt 4 h zum Rückfluss. Anschließend lässt man auf RT kommen, versetzt mit 50 mL Aceton und lässt das Produkt bei 4°C auskristallisieren. Der weiße Niederschlag wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff (2.55 g, 86 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.18 – 3.44 H-2/2'/4/4' (m, 14H), 3.45 – 3.80 (m, 28H), 4.37 – 4.57 H-3/3'/5/5'/6a/6b/6a'/6b'/OH-6 (m, 6H), 4.82 H-1 (d, $^3J = 3.0$ Hz, 6H), 4.86 H-1' (d, 1H, $^3J = 3.0$ Hz, 1H), 5.58 – 5.82 H-2/2'/OH-3/OH-3' (m, 14H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 51.06 (6'), 59.76 (6), 72.25 (5/5'), 72.67 (2/2'), 72.91 (3/3'), 81.37 (4/4'), 101.43 (1'), 101.79 (1); IR 1024, 1152 (s, C—O), 1366 (w), 2101 (w, N=N=N), 2925 (m, C—H), 3297 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1160.0 (MH^+ [$\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{34}$] = 1159.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{34} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ($M = 1376.18 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C, 36.66; H, 6.81; N, 3.05; gefunden: C, 35.01; H, 6.34; N, 3.59.

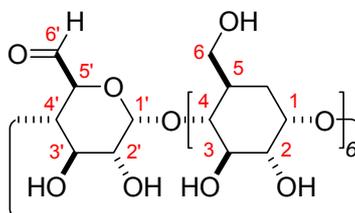
Mono-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin **27**

5.0 g (4.3 mmol) Mono-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **26** und 4.53 g (17.3 mmol) Triphenylphosphin werden in 250 mL trockenem DMF gelöst und bei RT gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Anschließend gibt man 40 mL konzentrierte Ammoniak-Lösung hinzu und rührt 18 h bei RT.

Nun engt man zur Trockne ein und nimmt mit 25 mL Ammoniak-Lösung (25%) auf und rührt 30 min. Es wird vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat langsam zu 500 mL Aceton zugetropft. Die Suspension wird noch 2 h gerührt und anschließend abgesaugt. Der Rückstand wird in 250 mL Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Man erhält einen farblosen Feststoff (3.78 g, 77 %).

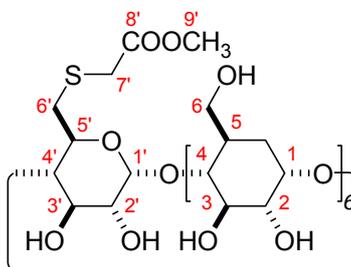
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 2.75 – 2.79 H-6a' (m, 1H), 3.05 H-6b' (dd, $^3\text{J} = 2.45$ Hz, 14.18 Hz, 1H), 3.36 H-4' (pt, $^3\text{J} = 9.29$ Hz 1H), 3.43 – 3.48 H-4 (m, 6H), 3.50 – 3.53 H-2/2' (m, 7H), 3.65 – 3.68 H-5/5' (m, 7H), 3.71 – 3.74 H-6a (m, 6H), 3.77 – 3.81 H-3/3'/6b (m, 13H), 4.93 – 4.95 H-1/1' (m, 7H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 42.43 (6'), 61.47 (6), 73.27 (5/5'), 73.38 (2/2'), 74.65 (3/3'), 82.68 (4), 84.36 (4'), 103.55 (1/1'); IR 1024, 1152 (s, C—O), 1366 (w), 1654 (w, N—H), 2925 (m, C—H), 3390 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1134.5 (MH^+ [$\text{C}_{42}\text{H}_{71}\text{NO}_{34}$] = 1134.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{71}\text{NO}_{34} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ($M = 1260.11$ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C, 40.03; H, 6.80; N, 1.11; gefunden: C, 40.26; H, 7.38; N, 1.04.

Mono-(6-aldehydo)- β -cyclodextrin **28**



Zu einer Lösung aus 1.0 g (0.78 mmol) Mono-[6-deoxy-6-(*p*-toluolsulfonyl)]- β -cyclodextrin **2b** in 14 mL (15.4 g, 0.20 mol) absolutem DMSO wird 1 mL (0.92 g, 7.59 mmol) Collidin zugetropft. Die leicht gelbliche Lösung wird 2 h bei 135°C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt ist, wird dieses in 100 mL Aceton getropft und der dabei entstehende Niederschlag abgesaugt. Der Feststoff wird in 15 mL Wasser unter Erwärmen auf 60°C gelöst und aus 100 mL Ethanol gefällt (zur vollständigen Fällung wird die Suspension über Nacht bei 4°C aufbewahrt). Anschließend wird das Gemisch zentrifugiert, die Lösung abdekantiert, der Niederschlag in Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Man erhält das Produkt als weißen Feststoff (0.46 g, 52 %).

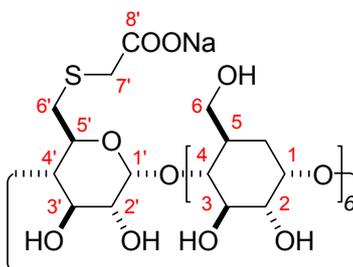
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 3.29 – 3.38 H-2/2'/4/4' (m, 14H), 3.51 – 3.71 H-3/3'/5/5'/6a/6b/(6') (m, 26H), 4.17 OH-6' (d, $^3J = 10.7$ Hz, 0.4H), 4.32 – 4.51 OH-6 (m, 6H), 4.72 – 4.92 H-1/1' (m, 7H), 5.08 H-6' (t, $^3J = 8.20$ Hz, 0.2H), 5.48 OH-6' (m, 0.2H), 5.52 – 5.81 OH-2/2'/3/3' (m, 13H), 9.68 CHO-6' (s, 0.4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 59.90 (6), 72.02 (5/5'), 72.40 (2/2'), 73.03 (3/3'), 81.52 (4/4'), 101.92 (1/1'), 198.31 (6'); IR 1023, 1078 (s, C—O), 1152 (s), 1636 (w), 2927 (m, C—H), 3282 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1133.4 (MH^+ [$\text{C}_{42}\text{H}_{68}\text{O}_{35}$] = 1133.5).

Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolsäuremethylester)- β -cyclodextrin **30**

Zunächst werden 1.53 g (1.19 mmol) Mono-[6-deoxy-6-(*p*-toluolsulfonyl)]- β -cyclodextrin **2b** und 1.65 mL (11.9 mmol) Triethylamin in 15 mL trockenem DMF gelöst. Hierzu tropft man Thioglykolsäuremethylester und erhitzt für 72 h auf 60°C. Das Reaktionsgemisch wird auf 4 mL eingeeengt und in 100 mL Ethanol getropft. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Ethanol gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 0.90 g (62 %) eines weißen Pulvers ($R_f = 0.46$, *n*-BuOH/EtOH/H₂O 5:4:3).

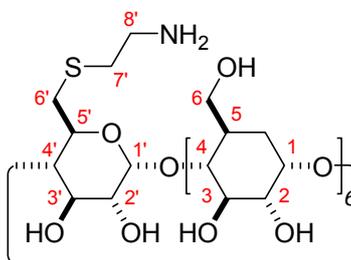
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.79 – 2.83 H-6a' (m, 1H), 3.07 – 3.09 H-6b' (m, 1H), 3.29 – 3.30 H-2/2' (m, 7H), 3.34 – 3.36 H-4/4' (m, 7H), 3.39 – 3.41 H-7' (m, 2H), 3.54 – 3.56 H-5/5' (m, 7H), 3.60 H-9 (s, 3H), 3.64 – 3.65 H-3/3' (m, 7H), 4.81 H-1 (d_{br}, 6H), 4.85 H-1' (d, ³J = 3.65 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125.71 MHz, DMSO-*d*₆) δ 33.59 (6'), 33.89 (7'), 51.88 (9'), 59.89 (6), 72.02 (5/5'), 72.37 (2/2'), 73.02 (5/5'), 81.60 (4), 84.46 (4'), 101.96 (1/1'), 170.78 (8); IR 1024, 1151 (s, C—O), 1729 (w, C=O), 2925 (m, C—H), 3343 (s, O—H) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* 1229.5 (MLi⁺ [C₄₅H₇₄O₃₆S] = 1229.4); Anal. Ber. für C₄₅H₇₄O₃₆S·4H₂O (M = 1295.17 g·mol⁻¹): C, 41.73; H, 6.38; N, 0; gefunden: C, 41.78; H, 6.48; N, 0.

Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz 31



0.79 g (0.64 mmol) Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolsäuremethylester)- β -cyclodextrin **30** werden in 2 mL 1 M wässriger Natriumhydroxidlösung für 12 h gerührt. Anschließend verdünnt man mit Wasser auf 100 mL und neutralisiert mit 1 M wässriger Salzsäurelösung. Das Rohprodukt wird durch kontinuierliche Nanofiltration gegen eine BM-5 Membran gereinigt. Nach Gefriertrocknen des Retentats erhält man 0.51 g (64 %) des Reinprodukts.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 2.73 – 2.74 H-6a' (m, 1H), 3.01 – 3.04 H-6b' (m, 1H), 3.16 H-7' (s, 2H), 3.42 – 3.46 H-4/4' (m, 7H), 3.49 – 3.51 H-2/2' (m, 7H), 3.68 – 3.72 H-5/5'/6a (m, 8H), 3.76 – 3.88 H-3/3'/6b (m, 8H), 4.90 – 4.92 H-1 (m, 6H), 4.98 H-1' (d, $^3J = 3.47$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 34.39 (6'), 39.02 (7'), 61.21 (6), 73.04 (5/5'), 73.16 (2/2'), 74.25 (3/3'), 82.32 (4), 85.30 (4'), 101.86 (1'), 103.11 (1), 178.59 (8'); IR 1025, 1152 (s, C—O), 1368, 1582 (s, COO^-), 2918 (m, C—H), 3250 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1207.3 (M-H^+ [$\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{O}_{36}\text{S}$] = 1207.3); Anal. Ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{85}\text{NaO}_{43}\text{S}\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ($M = 1357.17$ g·mol $^{-1}$): C, 38.94; H, 6.31; N, 0; gefunden: C, 38.78; H, 6.54; N, 0.

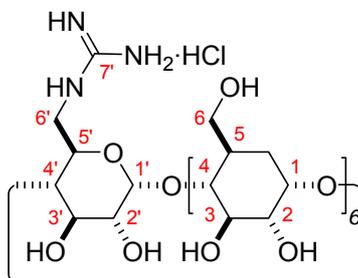
Mono-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin **32**

Zunächst werden 0.70 g (0.543 mmol) Mono-[6-deoxy-6-(*p*-toluolsulfonyl)]- β -cyclodextrin **2b**, 0.56 g (4.92 mmol) 2-Aminoethanthiol Hydrochlorid sowie 1.4 g (17.71 mmol) Ammoniumhydrogencarbonat in einem 10 mL DMF/Wasser-Gemisch (1:3) gelöst und bei 60°C 3 Tage gerührt. Man engt zur Trockne ein und nimmt mit wenig Wasser auf. Nun wird das Reaktionsgemisch zu 200 mL Aceton zugetropft, wobei sich ein öliges Niederschlag bildet, von diesem wird die klare Lösung dekantiert.

Der Rückstand wird getrocknet, mit wenig Wasser gelöst und mittels wässriger Nanofiltration gereinigt. Nach Lyophilisieren erhält man 0.86 g eines leicht bräunlichen öligen Rückstandes. Dieser wird wieder in wenig Wasser aufgenommen, in 200 mL Ethanol ausgefällt und zentrifugiert. Dieser Vorgang wird 2 Mal wiederholt. Nach Trocknen im Vakuum erhält man 0.5 g (75 %) eines leicht gelblichen Pulvers.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) δ 2.69 – 2.72 H-6a' (m, 1H), 2.80 H-7' (t, $^3\text{J} = 6.09$ Hz, 2H), 3.01 – 3.04 H-6b' (m, 1H), 3.09 H-8' (t, $^3\text{J} = 6.09$ Hz, 2H), 3.30 H-4' (m, 1H), 3.41 - 3.45 H-4 (m, 6H), 3.48 – 3.50 H-2/2' (m, 7H), 3.64 H-5/5' (m, 7H), 3.68 – 3.75 H-6a/6b (m, 12H), 3.77 – 3.83 H-3/3' (m, 7H), 4.91 H-1 (d_{br} , 6H), 4.97 H-1' (d_{br} , 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) δ 29.72 (7'), 31.66 (6'), 38.42 (8'), 60.23 (6), 71.85 (5/5'), 72.03 (2/2'), 73.10 (3), 81.14 (4), 81.33 (4'), 101.88 (1/1'); IR 1024, 1151 (s, C—O), 1660 (w, N—H), 2926 (m, C—H), 3299 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1194.4 (MH^+ [$\text{C}_{44}\text{H}_{75}\text{NO}_{34}\text{S}$] = 1194.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{44}\text{H}_{75}\text{NO}_{34}\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($M = 1230.15$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 42.96; H, 6.47; N, 1.14; gefunden: C, 42.36; H, 6.38; N, 1.50.

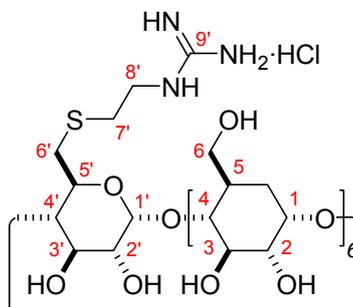
Mono-(6-deoxy-6-guanidyl)- β -cyclodextrin Hydrochlorid 33



1.13 g (1.0 mmol) Mono-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin **27** werden in 15 mL wasserfreiem DMF gelöst. Danach gibt man 0.17 mL (1.0 mmol) Hünig-Base und 0.13 g (1.0 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid hinzu und rührt 24 h bei RT. Anschließend engt man bis auf wenige mL ein und fällt aus Aceton aus. Man erhält 1.05 g (89 %) eines farblosen Pulvers.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 3.40 – 3.59 H-2/2'/4/4'/6a' (m, 15H), 3.59 – 3.74 H-5/5'/6b' (m, 8H), 3.74 – 3.90 H-3/3'/6a/6b (m, 19H), 4.95 – 5.00 H-1/1' (m, 7H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 44.07 (6'), 61.86 (6), 73.93 (2/2'/5/5'), 75.09 (3), 83.04 (4), 84.83 (4'), 104.08 (1/1'), 159.58 (7'); IR 1020, 1149 (s, C—O), 1359 (w), 1649 (w, N—H), 2916 (m, C—H), 3272 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1176.5 (MH^+ [$\text{C}_{43}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{O}_{34}$] = 1175.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{43}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{O}_{34}\cdot 8\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ ($M = 1356.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 38.07; H, 6.69; N, 2.61; gefunden: C, 36.50; H, 6.48; N, 4.47.

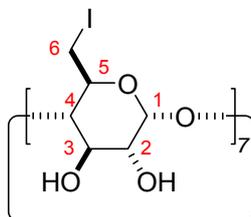
Mono-(6-deoxy-6-mercaptoethylguanidyl)- β -cyclodextrin Hydrochlorid **34**



1.48 g (1.24 mmol) Mono-(6-cysteaminy-6-deoxy)- β -cyclodextrin **32** werden in 15 mL wasserfreiem DMF gelöst. Hierzu gibt man 0.21 mL (1.24 mL) Hünig-Base und 0.18 g (1.24 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid und rührt 24 h bei RT. Anschließend engt man bis auf wenige mL ein und fällt aus Ethanol aus. Man erhält 1.29 g (84 %) eines farblosen Pulvers.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 2.85 H-7' (m, 2H), 3.29 H-8' (m, 2H), 3.40 – 3.51 H-2/2'/4/4'/5/5' (m, 21H), 3.63 – 3.83 H-3/3'/6a/6b/6a'/6b' (m, 21H), 4.88 – 4.90 H-1/1' (m, 7H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 37.98 (7'), 38.50 (6'), 41.69 (8'), 61.24 (6), 73.19 (2/2'/5/5'), 74.28 (3), 82.38 (4), 85.51 (4'), 103.21 (1/1'), 157.91 (9'); IR 1020, 1149 (s, C—O), 1353 (w), 1650 (w, N—H), 2916 (m, C—H), 3269 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1236.4 (MH^+ [$\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{34}\text{S}$] = 1235.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{45}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{34}\text{S}\cdot\text{HCl}$ ($M = 1272.62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 42.47; H, 6.18; N, 3.30; gefunden: C, 40.28; H, 6.69; N, 2.70.

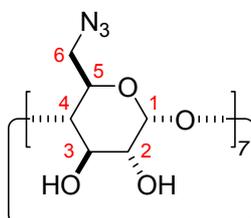
Heptakis-(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrin 35



40.1 g (153 mmol) Triphenylphosphan werden in 160 mL wasserfreiem DMF gelöst und bei 0°C gerührt. Zu dieser Lösung werden 40.5 g (160 mmol) Iod innerhalb von 10 min zugegeben. Man lässt auf RT kommen und gibt langsam 11.6 g (10.2 mmol) trockenes β -Cyclodextrin zu der braunen Lösung hinzu und erhöht die Temperatur auf 70°C. Bei dieser Temperatur wird unter Stickstoffatmosphäre 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bis auf etwa 80 mL eingeeengt und anschließend auf 0°C abgekühlt.

Natriummethanolat in Methanol (3 M, 60 mL) wird durch Zugabe von 4.2 g Natrium in 60 mL Methanol unter Eiskühlung hergestellt. Die Methanolat-Lösung wird vorsichtig zum abgekühlten Reaktionsgemisch zugegeben und anschließend 30 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 1.2 L kaltes Methanol aufgenommen, wobei ein gelber Niederschlag entsteht, welcher durch Zentrifugieren abgetrennt wird. Der Rückstand wird in eine Hülse überführt und die Verunreinigungen mittels Soxhlet und Methanol als Lösungsmittel extrahiert (16 g, 77 %).

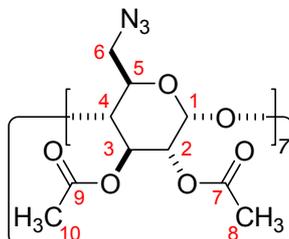
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.28 H-4 (dd, $^3\text{J} = 9.14 \text{ Hz}, 8.83 \text{ Hz}$, 1H), 3.38 – 3.40 H-2 (m, 1H), 3.45 – 3.48 H-6a (m, 1H), 3.57 – 3.61 H-5 (m, 1H), 3.65 – 3.69 H-3 (m, 1H), 3.77 – 3.97 H-6b (m, 1H), 4.97 H-1 (d, $^3\text{J} = 5 \text{ Hz}$, 1H), 5.90 OH-3 (d, $^3\text{J} = 2.21 \text{ Hz}$, 1H), 6.00 OH-2 (d, $^3\text{J} = 6.62 \text{ Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (6), 70.86 (5), 71.85 (3), 72.11 (2), 85.89 (4), 102.07 (1); IR 1032, 1148 (s, C—O), 1364 (w), 2905 (m, C—H), 3294 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1927.1 ($\text{MNa}^+ [\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{I}_7\text{O}_{28}] = 1926.7$); Anal. Ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{I}_7\text{O}_{28}\text{S}_7$ ($M = 1904.3 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 26.49; H, 3.33; N, 0; gefunden: C, 24.35; H, 3.03; N, 0.

Heptakis-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin 36

1.50 g (0.78 mmol) Heptakis-(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrin **35** werden in 25 mL wasserfreiem DMF gelöst. Man gibt zur Lösung 0.5 g (7.7 mmol) Natriumazid und rührt die Suspension bei 60°C 20 Stunden lang. Die Suspension wird im Vakuum auf 5 mL eingengt und anschließend mit 10 mL Wasser versetzt. Dabei löst sich das überschüssige Natriumazid, ein hellgelber Niederschlag fällt aus und man saugt den Niederschlag ab. Dieser wird jeweils 3 Mal mit je 30 mL Wasser gewaschen und die Suspension lyophilisiert. Man erhält (868 mg, 85 %) eines farblosen Feststoffs.

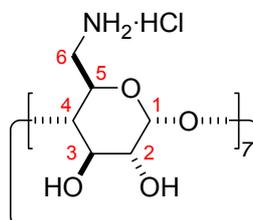
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 3.31 – 3.33 H-4 (m, 1H), 3.35 – 3.38 H-2 (m, 1H), 3.56 – 3.58 H-6a (m, 1H), 3.58 – 3.61 H-3 (m, 1H), 3.70 – 3.72 H-5 (m, 1H), 3.74 – 3.78 H-6b (m, 1H), 4.90 H-1 (d, $^3J = 3.47$ Hz, 1H), 5.74 OH-2 (d, $^3J = 1.58$ Hz, 1H), 5.88 OH-3 (d, $^3J = 6.62$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 51.30 (6), 70.30 (5), 71.98 (2), 72.56 (3), 83.16 (4), 102.02 (1); IR 1038, 1149 (s, C—O), 1279 (w), 2096 (s, N=N=N), 2916 (m, C—H), 3308 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1332.5 (MNa^+ [$\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{N}_{21}\text{O}_{28}$] = 1332.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{63}\text{N}_{21}\text{O}_{28}$ ($M = 1310.01$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 38.51; H, 5.85; N, 22.45; gefunden: C, 37.33; H, 4.92; N, 21.75.

Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **37**



Trockenes Heptakis-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **36** (1.9 g, 1.45 mmol) wird in 30 mL absolutem Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 30 mL Essigsäureanhydrid und lässt 24 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird die Reaktion mit einigen mL Methanol unter Eiskühlung gequentscht. Man engt zur Trockne ein und nimmt den Rückstand mit 100 mL Dichlormethan auf. Es wird mit jeweils 50 mL 1 M HCl-Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Sole gewaschen. Man trocknet über MgSO_4 und befreit vom Lösungsmittel. Nach Trocknen im Vakuum ist keine weitere Reinigung erforderlich und man erhält 2.2 g (80 %) farbloses Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.04 H-8 (s, 3H), 2.06 H-10 (s, 3H), 3.51 H-6a (dd, $^3J = 5.05$ Hz, 13.55 Hz, 1H), 3.68 – 3.75 H-6b/4 (m, 3H), 4.00 – 4.05 H-5 (m, 1H), 4.79 H-2 (dd, $^3J = 3.78$ Hz, 10.09 Hz, 1H), 5.07 H-1 (d, $^3J = 3.78$ Hz, 1H), 5.27 H-3 (pt, $^3J = 8.20$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, CDCl_3) δ 20.66 (8/10), 51.44 (6), 70.30 (2), 70.56 (3), 70.86 (5), 76.97 (4), 96.57 (2), 169.39 (7), 170.47 (9); IR 1022, 1209 (s, C—O), 1367 (w), 1367 (s), 1740 (s, C=O), 2100 (m, C— N_3), 2924 (m, C—H), 3283 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1920.5 (MNa^+ [$\text{C}_{70}\text{H}_{91}\text{N}_{21}\text{O}_{42}$] = 1920.5); Anal. Ber. für $\text{C}_{70}\text{H}_{91}\text{N}_{21}\text{O}_{42}$ ($M = 1898.6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 44.28; H, 4.83; N, 15.49; gefunden: C, 45.07; H, 4.96; N, 14.92.

Heptakis-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin Hydrochlorid 39Synthese über katalytische Hydrierung

In einer Hydrierapparatur werden 200 mg frisch hergestelltes Raney-Nickel in Wasser (125 mL) suspendiert. Anschließend werden 500 mg (0.38 mmol) Heptakis-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **36** zugegeben und drei Mal abwechselnd durch Stickstoff und Wasserstoff entgast. Man füllt den Reaktionsbehälter mit gasförmigem Wasserstoff bis der Innendruck auf 8 bar ansteigt. Die Suspension wird bei RT 24 h lang gerührt. Man saugt den Katalysator über Celite ab und wäscht das Produkt mit viel Wasser aus dem Katalysator. Das Filtrat wird gefriergetrocknet. Man erhält 0.34 g (79 %) eines farblosen, watteartigen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$) δ 3.15 H-6a (dd, $^3\text{J} = 7.88$ Hz, 13.56 Hz, 1H), 3.32 H-6b (dd, $^3\text{J} = 2.14$ Hz, 13.24 Hz, 1H), 3.50 H-4 (pt, $^3\text{J} = 9.46$ Hz, 1H), 3.58 H-2 (dd, $^3\text{J} = 3.47$ Hz, 10.09 Hz, 1H), 3.81 H-3 (pt, $^3\text{J} = 9.46$ Hz, 1H), 3.98 – 4.02 H-5 (m, 1H), 5.08 H-1 (d, $^3\text{J} = 3.47$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$) δ 41.65 (6), 69.23 (5), 72.89 (2), 73.57 (3), 83.80 (4), 102.93 (1); IR 1026, 1148 (s, C—O), 1370 (w), 1651 (w, N—H), 2908 (m, C—H), 3251 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1128.4 (MH^+ [$\text{C}_{42}\text{H}_{77}\text{N}_7\text{O}_{28}$] = 1128.5); Anal. Ber. für $\text{C}_{42}\text{H}_{77}\text{N}_7\text{O}_{28} \cdot 7\text{HCl}$ ($M = 1383.3$ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C, 36.47; H, 6.12; N, 7.90; gefunden: C, 37.04; H, 6.85; N, 6.50.

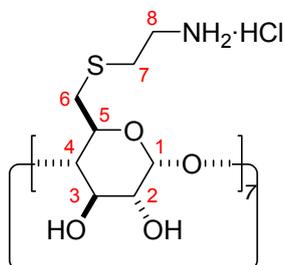
Darstellung von alkalischem, hochaktivem Raney-Nickel (Urushibara-Nickel)

In einem möglichst großen Gefäß (500 mL oder größer) werden 5 g der 30 bis 50%igen Nickel-enthaltenden, gepulverten Aluminium-Nickel-Legierung in 50 mL Wasser aufgeschwemmt. Dann wird festes Natriumhydroxid ohne Kühlen so schnell zugegeben, dass es gerade nicht überschäumt. *Vorsicht!* Es tritt bei der sehr stürmisch verlaufenden Reaktion eine Induktionsperiode von $1/2$ bis 1 Minute auf. Die Mischung kommt zum heftigen Sieden. Wenn bei weiterer Natriumhydroxidzugabe keine nennenswerte Reaktion mehr stattfindet,

wozu etwa 8 g gebraucht werden, lässt man 10 Minuten stehen und hält $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad bei 70 °C. Das Nickel setzt sich schwammig zu Boden, die überstehende wässrige Schicht wird dekantiert, der Katalysator zwei- bis dreimal mit Wasser unter Durchschütteln und Dekantieren gewaschen.

Synthese über Staudinger Reduktion

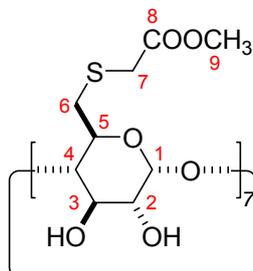
1.24 g (0.94 mmol) Heptakis-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **36** werden zusammen mit 3.89 g (14.84 mmol) Triphenylphosphin in 60 mL wasserfreiem DMF gelöst. Nach beendeter Gasentwicklung werden 7 mL wässrige Ammoniaklösung (25 %) zugetropft und für 18 h bei RT gerührt. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch zur Trockne ein und suspendiert in 200 mL Wasser. Man bringt mit 1 M HCl auf pH 4 und rührt weitere 18 h. Der Rückstand wird abgesaugt und das Filtrat gefriergetrocknet. Man erhält 1.05 g (81 %) farblosen Feststoffs.

Heptakis-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin Hydrochlorid 41

Zu einer Lösung von 2-Aminoethanthiol (0.68 g, 8.8 mmol) in absolutem DMF (10 mL) werden 1.2 mL (8.8 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wird eine Lösung aus Heptakis-(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrin **35** (1.2 g, 0.63 mmol) in 5 mL absolutem DMF langsam zugetropft. Man belässt 48 h bei RT und saugt danach den entstandenen Niederschlag ab. Diesen löst man in 20 mL Wasser und stellt die resultierende Lösung mit verdünnter Salzsäure auf pH 4 ein und lyophilisiert anschließend. Der Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und in Aceton gefällt. Nach Absaugen erhält man 0.62 g (64 %) des farblosen Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 2.78 – 2.84 H-6a/7 (m, 3H), 3.06 – 3.09 H-6b/8 (m, 3H), 3.41 – 3.50 H-4/2 (m, 2H), 3.75 H-3 (pt, $^3\text{J} = 9.14$ Hz, 1H), 3.88 H-5 (pt, $^3\text{J} = 8.20$ Hz, 1H), 4.96 H-2 (d, $^3\text{J} = 3.47$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 31.30 (7), 33.80 (6), 39.71 (8), 72.86 (5), 73.14 (2), 73.89 (3), 85.07 (4), 102.80 (1); IR 1036, 1150 (s, C—O), 2910 (m, C—H), 3243 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1548.27 (MH^+ [$\text{C}_{56}\text{H}_{105}\text{N}_7\text{O}_{28}\text{S}_7$] = 1548.5); Anal. Ber. für $\text{C}_{56}\text{H}_{105}\text{N}_7\text{O}_{28}\text{S}_7 \cdot 7\text{HCl}$ ($M = 1804.14$ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C, 37.28; H, 6.26; N, 5.43; gefunden: C, 37.17; H, 6.33; N, 5.18.

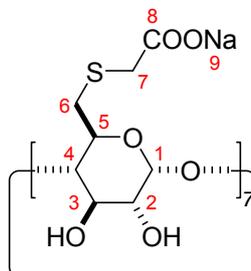
Heptakis-(6-deoxy-6-S-thioglykolsäuremethylester)- β -cyclodextrin 43



2.00 g (1.05 mmol) Heptakis-(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrin **35** werden unter leichtem Erwärmen in 10 mL absolutem DMF gelöst. Anschließend werden 1.67 mL (18.38 mmol, 2.5 eq.) Thioglykolsäuremethylester und 2.56 mL (18.38 mmol, 2.5 eq.) Triethylamin zugegeben. Man erhitzt 72 h auf 60°C. Nun wird das Reaktionsgemisch auf 2 mL eingeeengt und in 200 mL eisgekühltem Ethanol ausgefällt. Nach Absaugen des Niederschlags erhält man 1.23 g (67 %) eines weißen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2.88 – 2.93 H-6a (m, 1H), 3.09 – 3.12 H-6b (m, 1H), 3.32 – 3.46 H-3/4/7 (m, 5H), 3.61 H-9 (s, 3H), 3.64 – 3.66 H-3 (m, 1H), 3.87 – 3.91 H-5 (t_{br} , 1H), 4.82 H-1 (d, $^3J = 3.05$ Hz, 1H), 5.53 OH-2 (d, $^3J = 1.83$ Hz, 1H), 5.69 OH-3 (d, $^3J = 6.70$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 30.85 (12), 33.15 (14), 39.43 (15), 72.79 (3), 73.17 (4), 73.57 (6), 84.92 (5), 102.80 (1), 170.71 (8); IR 1039, 1141 (s, C—O), 1731 (s, C=O), 2924 (m, C—H), 3317 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1751.4 (MH^+ [$\text{C}_{63}\text{H}_{98}\text{O}_{42}\text{S}_7$] = 1751.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{63}\text{H}_{98}\text{O}_{42}\text{S}_7$ ($M = 1751.88$ g·mol $^{-1}$): C, 43.19; H, 5.64; N, 0; gefunden: C, 42.93; H, 6.1; N, 0.

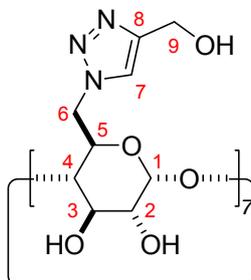
Heptakis-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz 44



1.68 g (0.96 mmol) des Heptakis-(6-deoxy-6-S-thioglykolsäuremethylester)- β -cyclodextrins **43** werden mit 20 mL einer 1 M wässrigen Natriumhydroxidlösung versetzt und 12 h bei RT gerührt. Anschließend neutralisiert man mit 1 M HCl-Lösung. Die Lösung wird danach über eine BM-5 Membran nanofiltriert. Nach Lyophilisieren des Retentats erhält man 1.68 g (97 %) eines farblosen watteartigen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 2.81 – 2.85 H-6a (m, 1H), 3.05 – 3.08 H-6b (m, 1H), 3.22 – 3.30 H-7 (m, 2H), 3.49 – 3.55 H-2/4 (m, 2H), 3.72 – 3.75 H-3 (m, 1H), 3.79 – 3.82 H-5 (m, 1), 4.97 H-1 (d, $^3J = 3.47$ Hz, 1H), 4.97 (d_{br} , 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 34.37 (6), 39.08 (7), 72.97 (5/2), 72.36, 73.90 (3), 84.84 (4), 102.68 (1), 178.19 (8); IR 1034, 1150 (s, C—O), 1376, 1572 (s, COO $^-$), 2917 (m, C—H), 3233 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1675.3 ($\text{MNa}^+ [\text{C}_{56}\text{H}_{84}\text{O}_{42}\text{S}_7] = 1675.2$); Anal. Ber. für $\text{C}_{56}\text{H}_{77}\text{Na}_7\text{O}_{42}\text{S}_7 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ($M = 2023.75 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C, 31.42; H, 5.03; N, 0; gefunden: C, 31.42; H, 5.0; N, 0.

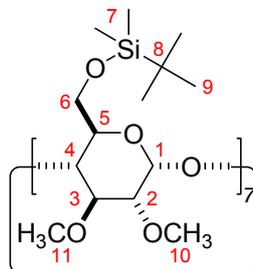
Heptakis-[6-deoxy-6-(4-hydroxymethyl-1,2,3-triazol-1-yl)]- β -cyclodextrin **45**



0.45 g (0.34 mmol) Heptakis-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **36** werden in 10 mL absolutem THF gelöst. Anschließend werden katalytische Mengen (0.04 g, 0.21 mmol) CuI, sowie 10 mL DIPEA zugegeben. Nun wird langsam Propargylalkohol (0.27 mL, 4.81 mmol) zugetropft und man belässt 18 h unter RT. Zur Aufarbeitung zieht man das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf, filtriert über Celite und lyophilisiert. Man erhält einen farblosen watteartigen Feststoff (0.54 g, 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) δ 3.26 H-4 (pt, $^3\text{J} = 9.45$ Hz, 1H), 3.42 H-2 (dd, $^3\text{J} = 3.48$ Hz, 10.09 Hz, 1H), 3.75 H-3 (pt, $^3\text{J} = 9.46$ Hz, 1H), 3.91 – 3.94 H-5 (m, 1H), 4.00 – 4.05 H-6a (m, 1H), 4.14 – 4.17 H-6b (m, 1H), 4.22 – 4.31 H-9a/9b (m, 2H), 4.96 H-1 (d, $^3\text{J} = 3.47$ Hz, 1H), 7.68 H-7 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DSS) δ 51.22 (6), 55.35 (9), 71.51 (5), 72.77 (2), 73.65 (3), 83.61 (4), 102.93 (4), 126.55 (7), 147.85 (8); IR 1043, 1153 (s, C—O), 1364 (w), 1689 (w, C=C—N), 2955 (m, C—H), 3311 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 882.46 ($\text{M}+2\text{MeOH}+2\text{H}^+$ [$\text{C}_{67}\text{H}_{100}\text{N}_{21}\text{O}_{37}$] = 1767.6); Anal. Ber. für $\text{C}_{63}\text{H}_{91}\text{N}_{21}\text{O}_{35}\cdot 13\text{H}_2\text{O}$ ($M = 1918.70$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 39.07; H, 6.10; N, 15.19; gefunden: C, 39.63; H, 6.60; N, 14.39.

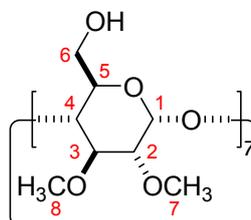
Heptakis-(6-*tert*.-butyldimethylsilyl-6-deoxy-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin **46**



0.45 g (11.3 mmol) NaH (60 % in Mineralöl) werden in den Reaktionskolben eingewogen und mit 5 mL Hexan gewaschen. Diesen Vorgang wiederholt man so lange, bis das NaH frei von Mineralöl ist. Nun werden 5 mL absolutes THF zugegeben und die Suspension im Eisbad auf 0°C gebracht. Anschließend wird bei dieser Temperatur eine Lösung aus 0.66 g (0.34 mmol) Heptakis-(6-*tert*.-butyldimethylsilyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin **14** in 5 mL absolutem THF zugegeben. Nach beendeter Gasentwicklung werden langsam 0.78 mL (12.6 mmol) Methyljodid zugegeben und für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt. Man lässt auf RT kommen und rührt 18 h. Nun kühlt man wieder das Reaktionsgemisch im Eisbad und gibt langsam Methanol hinzu, um den Überschuss an MeI und NaH zu zerstören. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht mit Wasser gefolgt von gesättigter NaCl-Lösung. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (2:1, $R_f = 0.4$) erhält man 0.46 g (64 %) eines farblosen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.01 H-7 (s, 6H), 0.85 H-9 (s, 9H), 3.03 H-3 (dd, $^3J = 3.47$ Hz, 9.77 Hz, 1H), 3.48 H-10 (s, 3H), 3.51 – 3.62 H-3/5/6a (m, 3H), 3.64 H-11 (s, 3H), 3.68 – 3.72 H-4 (m, 1H), 4.08 – 4.10 H-6b (m, 1H), 5.16 H-1 (d, $^3J = 3.47$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, CDCl_3) δ -5.23 (7), 18.26 (8), 25.89 (9), 58.58 (10), 61.44 (11), 62.29 (6), 72.16 (5), 78.63 (4) 82.01 (2), 82.21 (3), 98.09 (1); IR 1023, 1086 (s, C—O), 1361 (w), 2927 (m, C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 2152.3 (MNa^+ [$\text{C}_{98}\text{H}_{196}\text{O}_{35}\text{Si}_7$] = 2152.2); Anal. Ber. für $\text{C}_{98}\text{H}_{196}\text{O}_{35}\text{Si}_7$ ($M = 2131.18 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 55.20; H, 9.27; N, 0; gefunden: C, 56.01; H, 8.72; N, 0.

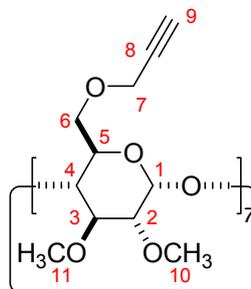
Heptakis-(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin 47



5.50 g (2.58 mmol) Heptakis-(6-*tert.*-butyldimethylsilyl-6-deoxy-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin **46** und 11.40 g (36.12 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid werden in 100 mL absolutem THF gelöst. Man erhitzt zum Rückfluss und rührt bei dieser Temperatur 12 h lang. Das Solvens wird abgezogen. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird nochmals mit festem Kochsalz gesättigt und anschließend mit Acetonitril extrahiert. Die beiden organischen Extrakte werden vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Solvens erhält man ein bräunliches Öl, welches im Hochvakuum getrocknet wird. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel mit Chloroform/Methanol (3:1, $R_f = 0.57$) erhält man 3.37 g (98 %) eines farblosen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 3.19 H-2 (dd, $^3J = 3.46, 9.78$ Hz, 1H), 3.24 H-7 (s, 3H), 3.31 – 3.36 H-4 (m, 1H), 3.49 H-8 (s, 3H), 3.55 H-6a/6b (m, 2H), 3.67 – 3.71 H-3/5 (m, 2H), 4.95 H-1 (d, $^3J = 3.78$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, D_2O) δ 58.01 (7), 59.56 (8), 69.81 (5), 70.72 (6), 72.72 (3), 81.73 (2), 82.76 (4), 100.07 (1); IR 1010, 1078 (s, C—O), 1361 (w), 2918 (m, C—H), 3363 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1353.6 (MNa^+ [$\text{C}_{56}\text{H}_{98}\text{O}_{35}$] = 1353.6).

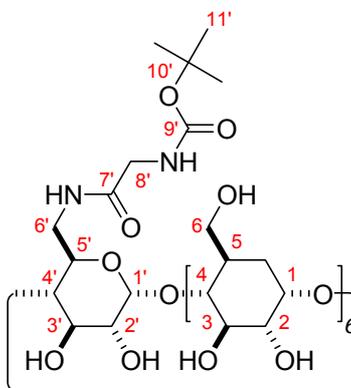
Heptakis-(6-deoxy-6-propargyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin **48**



1.12 g (0.84 mmol) Heptakis-(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin **47** und katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumbromid werden in einer Mischung aus 25 mL 50%iger wässriger NaOH-Lösung und 40 mL Dichlormethan gelöst. Anschließend werden 3 eq. (17.64 mmol) Propargylbromid zugegeben und man lässt 36 h bei RT rühren. Nun verteilt man zwischen Wasser und Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter Kochsalz-Lösung. Man trocknet über MgSO_4 und erhält nach Abziehen des Solvens 1.0 g (74 %) eines bräunlichen Feststoffs. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel mit 2-Propanol/Ethylacetat (1:9, $R_f = 0.71$) erhält man 0.53 g (40 %) eines farblosen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.48 H-9 (pt, $^5J = 2.52$, 1H), 3.17 H-2 (dd, $^3J = 3.47$ Hz, 9.78 Hz, 1H), 3.46 – 3.49 H-3 (m, 1H), 3.49 H-10 (s, 3H), 3.56 H-4 (pt, $^3J = 9.14$ Hz, 1H), 3.62 H-11 (s, 3H), 3.83 – 3.87 H-6a/6b/5 (m, 3H), 4.19 H-7a (dd, $^4J = 2.21$ Hz, $^2J = 15.76$ Hz, 1H), 4.26 H-7b (dd, $^4J = 2.21$ Hz, $^2J = 15.76$ Hz, 1H), 5.10 H-1 (d, $^3J = 3.78$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, CDCl_3) δ 58.47 (7), 58.51 (10), 61.45 (11), 68.88 (6), 70.76 (5), 74.83 (8), 79.82 (9), 80.67 (4), 81.75 (3), 82.06 (4), 99.11 (1); IR 1014, 1087 (s, C—O), 1357 (w), 1440 (w), 2918 (m, C—H) cm^{-1} ; MS (ESI⁺): m/z : 1619.8 (MNa^+ [$\text{C}_{77}\text{H}_{112}\text{O}_{35}$] = 1619.7); Anal. Ber. für $\text{C}_{77}\text{H}_{112}\text{O}_{35}$ ($M = 1620.68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 57.88; H, 7.07; N, 0; gefunden: C, 57.05; H, 6.84; N, 0.

Mono-[6-(*N*'-boc-glycyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrin **49**

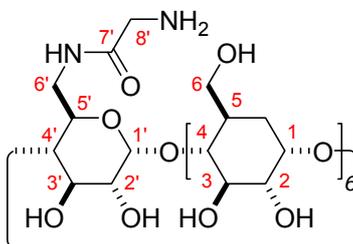


1.03 g (0.91 mmol) Mono-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin **27**, 0.16 g (1.06 mmol) HOBt·H₂O und *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycin (Boc-Gly-OH) werden in 10 mL wasserfreiem DMF bei RT gelöst. Zu dieser Lösung werden portionsweise 0.21 g (1.02 mmol) *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid gegeben und 12 h bei RT gerührt. Der entstandene Harnstoff wird abgesaugt und das Filtrat auf wenige mL eingengt und anschließend langsam in 200 mL Ethanol getropft. Nach Absaugen des Niederschlags und Trocknen im Vakuum erhält man 0.59 g (50 %) des farblosen Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O/DSS) δ 1.36 H-11' (s, 9H), 3.29 – 3.36 H-2'/2'/4'/4' (m, 14H), 3.55 – 3.63 H-3'/3'/5'/5'/6a'/6ab'/6a'/6b'/8' (m, 30H), 4.44 – 4.51 OH-6 (m, 6H), 4.81 H-1 (d, ³J = 3.15 Hz, 6H), 4.86 H-1' (d_{br}, 1H); ¹³C-NMR (125.71 MHz, D₂O/DSS) δ 28.19 (11'), 39.22 (6'), 43.09 (8'), 59.75 (6), 72.03 (5/5'), 72.42 (2/2'), 72.97 (3/3'), 78.06 (10'), 81.29 (4), 84.53 (4'), 101.94 (1), 101.96 (1'), 155.81 (7'), 169.41 (9'); IR 1026, 1152 (s, C—O), 1367 (w), 1656 (s, C=O), 2928 (m, C—H), 3298 (s, O—H) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* 1313.6 (MNa⁺ [C₄₉H₈₂N₂O₃₇] = 1313.5); Anal. Ber. für C₄₉H₈₂N₂O₃₇ (M = 1291.17 g·mol⁻¹): C, 45.58; H, 6.40; N, 2.17; gefunden: C, 45.72; H, 7.35; N, 2.80.

Alternative Synthese:

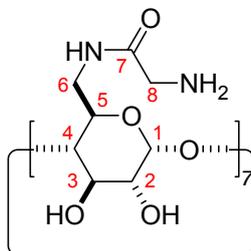
0.70 g (0.61 mmol) Mono-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin **27** und 0.25 g (0.92 mmol) Boc-Gly-OSu in 10 mL eines 1:1 Gemisches von DMF/Wasser gelöst. Nach 12 h bei RT wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingengt und mit wenig DMF aufgenommen. Diese Lösung wird langsam in Ethanol getropft, wobei das Produkt ausfällt. Nach Absaugen des Niederschlags erhält man 0.52 g (67 %) der gewünschten Verbindung.

Mono-[6-deoxy-6-(glycyl-amido)]- β -cyclodextrin 50

0.59 g (0.45 mmol) Mono-[6-(*N*²-*boc*-glycyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrin **49** werden in 10 mL methanolischer Trifluoressigsäure (10 %) gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch zur Trockne ein und nimmt mit 100 mL Wasser auf. Die Lösung wird mit dem Ionentauscher Amberlite MB-6113 neutralisiert und gegen die Membran BM-5 nanofiltriert. Das Retentat wird gefriergetrocknet und man erhält 0.31 g (67 %) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O/DSS) δ 3.62 – 3.40 H-2'/2'/4'/4' (m, 14H), 3.75 - 3.90 H-3'/3'/5'/5'/6a/6b/6a'/6b'/8' (m, 30H), 5.03 H-1' (m, 7H); ¹³C-NMR (125.71 MHz, D₂O/DSS) δ 27.24 (6'), 49.09 (8'), 62.40 (6), 74.48 (2'/2'/5'/5'), 75.59 (3'/3'), 84.64 (4'/4'), 104.55 (1'/1'); IR 1024, 1152 (s, C—O), 1333 (w), 1673 (m, C=O), 2926 (m, C—H), 3293 (s, O—H) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* 1191.4 (MH⁺ [C₄₄H₇₄N₂O₃₅] = 1191.4); Anal. Ber. für C₄₄H₇₄N₂O₃₅·8H₂O (M = 1335.17 g·mol⁻¹): C, 39.58; H, 6.79; N, 2.10; gefunden: C, 39.02; H, 6.79; N, 1.98.

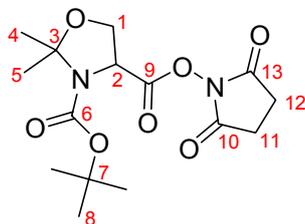
Heptakis-[6-deoxy-6-(glycyl-amido)]- β -cyclodextrin **52**



0.86 g (0.76 mmol) Heptakis-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin Hydrochlorid **39** werden in 10 mL einer 50 mM wässrigen NaHCO_3 -Lösung gelöst und zu der Lösung aus 2.90 g (10.67 mmol) Boc-Gly-OSu in 10 mL DMF gegeben. Nach 12 h bei RT engt man zur Trockne ein und nimmt mit wenig DMF auf. Diese Lösung wird in 200 mL Ethanol getropft, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Nach Absaugen und Trocknen des Niederschlags erhält man 1.25 g (74 %) des leicht verunreinigten Produktes **51**, das ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

0.10 g (0.04 mmol) des verunreinigten Heptakis-[6-(*N*'-boc-glycyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrins **51** werden in 0.5 mL absolutem Methanol gelöst. Zu dieser klaren Lösung gibt man langsam 2 mL Trifluoressigsäure und rührt eine Stunde bei RT. Man engt zur Trockne ein und löst anschließend in 2 mL absolutem Methanol, man bringt mit Natriummethylat auf pH 9 und rührt 2 h bei RT. Nun bringt man den ausgefallenen Feststoff durch Zugabe von einigen mL Wasser wieder in Lösung und neutralisiert mit Amberlite 15. Der Ionentauscher wird abfiltriert und die Lösung eingeeengt. Nun wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mittels Sephadex mit Wasser als Eluent demineralisiert. Die Lösung wird anschließend mit 1 M HCl auf pH 4 gebracht und lyophilisiert. Man erhält 0.07 g (quant.) eines farblosen Feststoffs.

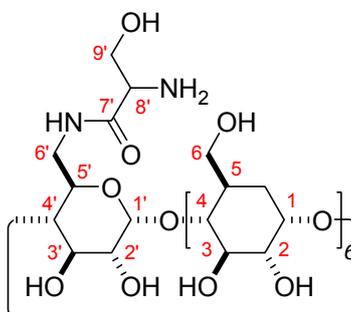
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) δ 3.41 H-4 (pt, $^3J = 8.20$ Hz, 1H), 3.58 – 3.64 H-2/6a (m_{br} , 2H), 3.64 – 3.69 H-6b (m, 1H), 3.74 – 3.81 H-3/5/8 (m, 4H), 4.97 H-1 (d_{br} , 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) δ 41.52 (6), 42.86 (8), 72.10 (5), 73.95 (2), 74.63 (3), 84.88 (4), 104.14 (1), 172.40 (7); IR 1035, 1147 (s, C—O), 1352 (w), 1614 (s, C=O), 2777 (m, C—H), 3234 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1549.9 ($\text{MNa}^+ [\text{C}_{56}\text{H}_{98}\text{N}_{14}\text{O}_{35}] = 1549.6$).

3-*tert.*-Butyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-*N'*-succinimidylloxycarbonyl-oxazolidin 54

Eine Lösung aus 1.63 g (6.64 mmol) 3-*tert.*-Butyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-oxazolidin-carbonsäure und 0.76 g (6.64 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid werden in 50 mL absolutem 1,2-Dimethoxyethan gelöst und in einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 1.36 g (6.64 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid langsam unter Rühren zugegeben. Man rührt eine Stunde bei dieser Temperatur und weitere 12 h bei RT. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält 1.18 g (52 %) eines farblosen Pulvers.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 H-7 (s, 9H), 1.54 H-4 (s, 3H), 1.66 H-5 (s, 3H), 2.80 – 2.83 H-11/12 (m, 4H), 4.24 – 4.30 H-1 (m, 2H), 4.66 – 4.68 H-2 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, CDCl_3) δ 24.15 (4), 25.12 (5), 25.55 (11/12), 28.01 (8), 57.33 (2), 66.07 (1), 81.58 (7), 95.50 (3), 150.80 (6), 167.01 (9), 168.51 (10/13); IR 1741 (s, C=O), 2988 (m, C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 343.31 (MH^+ [$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$] = 343.14).

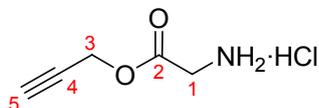
Mono-[6-deoxy-6-(serinyl-amido)]- β -cyclodextrin **55**



1.10 g (0.97 mmol) Mono-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin **27** und 0.35 g (1.02 mmol) von 3-*tert*-Butyloxycarbonyl-2,2-dimethyl-4-*N'*-succinimidylloxycarbonyl-oxazolidin **54** werden in 15 mL eines 1:1 Wasser/DMF-Gemisches gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Man engt zur Trockne ein und nimmt mit wenig DMF auf. Die Lösung wird in 200 mL Ethanol getropft. Man saugt den entstandenen Niederschlag ab und erhält 1.03 g (78 %) des gewünschten Produktes, das direkt weiter umgesetzt wird.

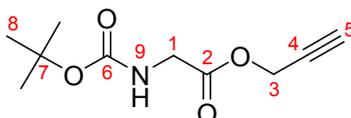
0.98 g (0.72 mmol) Mono-[6-(*N'*-*boc*-serinyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrin werden in 10 mL methanolischer Trifluoressigsäure (10 %) gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch zur Trockne ein und nimmt mit 100 mL Wasser auf. Die Lösung wird mit dem Ionentauscher Amberlite MB-6113 neutralisiert und gegen die Membran BM-5 nanofiltriert. Das Retentat wird gefriergetrocknet und man erhält 0.84 g (96 %) eines farblosen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 3.25 – 3.29 H-8' (m, 1H), 3.41 – 3.49 H-2'/2''/4'/4'' (m, 14H), 3.63 – 3.76 H-3'/3''/5'/5''/6a/6b/6a'/6b'/9' (m, 30H), 4.85 H-1/1' (d_{br} , 7H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 41.70 (6'), 45.92 (8'), 61.40 (6/9'), 73.36 (2'/2''/5'/5''), 74.47 (3'/3''), 82.57 (4), 84.60 (4''), 103.38 (1/1''), 164.25 (7'); IR 1026, 1152 (s, C—O), 1674 (N—H), 2980 (m, C—H), 3298 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1221.4 (MH^+ [$\text{C}_{45}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{36}$] = 1221.5); Anal. Ber. für $\text{C}_{45}\text{H}_{94}\text{N}_2\text{O}_{45}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ($M = 1383.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 39.07; H, 6.85; N, 2.03; gefunden: C, 37.89; H, 6.59; N, 1.42.

Glycinpropargylester Hydrochlorid 56

Zu einer Suspension von 7.00 g (93.2 mmol) Glycin in 100 mL frisch destilliertem Propargylalkohol werden langsam 8.12 mL (111.9 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei RT erhitzt man für 12 h auf 50°C. Anschließend lässt man auf RT kommen und gibt 150 mL trockenen Diethylether zum Reaktionsgemisch. Nach 30 min wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und dreimal mit jeweils 40 mL wasserfreiem Diethylether gewaschen. Man erhält 8.78 g (63 %) des farblosen Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Methanol- d_4) δ 3.04 H-5 (t, $^4J = 2.52$ Hz, 1H), 3.90 H-1 (s, 2H), 4.87 H-3 (d, $^4J = 2.25$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, Methanol- d_4) δ 41.00 (1), 54.42 (3), 77.38 (5), 77.70 (4), 167.91 (2); IR 1759 (s, C=O), 2128 (w, C≡C), 2871 (m, C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 114.0 (MH^+ [$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$] = 114.0); Anal. Ber. für $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ ($M = 149.52$ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C, 40.15; H, 5.39; N, 9.36; gefunden: C, 38.09; H, 5.13; N, 11.44.

N-Boc-glycinpropargylester 57

1.75 g (10.0 mmol) Boc-Gly-OH werden in 15 mL 5 %iger wässriger NaHCO_3 -Lösung gelöst. Zu diesem Gemisch gibt man eine Lösung aus 5.39 mL (50.0 mmol) Propargylbromid (80%) und 4.04 g (10.0 mmol) Tricaprylmethylammoniumchlorid in 15 mL Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 36 h bei RT gerührt. Anschließend gibt man weitere 15 mL Dichlormethan hinzu und trennt von der wässrigen Phase. Die organische Phase wird mit Wasser, danach mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Solvens erhält man das Rohprodukt als braunes Öl. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel erfolgt mit Diethylether/Ethylacetat (2:1, $R_f = 0.78$) als

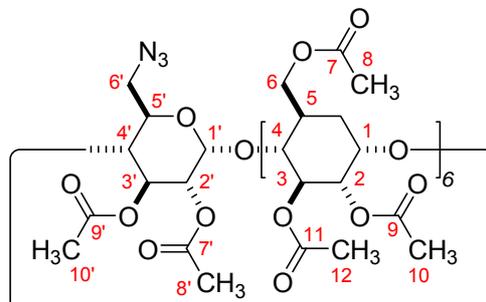
Eluent. Man erhält einen farblosen Feststoff (1.83 g, 86 %), der anschließend aus Hexan umkristallisiert wird, wobei das Produkt in farblosen Nadeln kristallisiert (1.25 g, 68 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 H-8 (s, 9H), 3.55 H-5 (t, $^4\text{J} = 2.52$ Hz, 1H), 3.70 H-1 (d, $^3\text{J} = 5.99$ Hz, 2H), 4.71 H-3 (d, $^4\text{J} = 2.53$ Hz, 1H), 7.23 H-9 (t, $^3\text{J} = 5.99$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 28.08 (8), 41.70 (1), 51.95 (3), 77.78 (5), 78.26 (4), 155.74 (6), 169.68 (2); IR 1743 (s, C=O), 2131 (w, C \equiv C), 2969 (m, C—H), 3354 (s, C \equiv C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 235.55 ($\text{MNa}^+ [\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4] = 236.09$); Anal. Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ($M = 213.2$ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 56.33; H, 7.09; N, 6.57; gefunden: C, 57.87; H, 7.71; N, 5.96; Smt. 80-82°C.

In einer alternativen Synthese werden 0.76 g (4.32 mmol) Boc-Gly-OH in 10 mL absolutem DMF vorgelegt. Zu dieser Lösung gibt man 1.41 g (4.32 mmol) Cs_2CO_3 und katalytische Mengen an CsI und rührt 15 min bei RT. Zu diesem Reaktionsgemisch tropft man langsam 1.42 mL (8.65 mmol) Propargylbromid und erhitzt anschließend für 12 h auf 60°C. Nun wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit 100 mL Ethylacetat aufgenommen. Man filtriert vom Unlöslichen ab und wäscht das Filtrat mit jeweils 100 mL einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung, Wasser und Sole. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abziehen des Solvens erhält man 0.9 g (77 %) des gewünschten Produktes.

Mono-(2,3-di-O-acetyl-6-azido-6-deoxy)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acetyl)- β -cyclodextrin

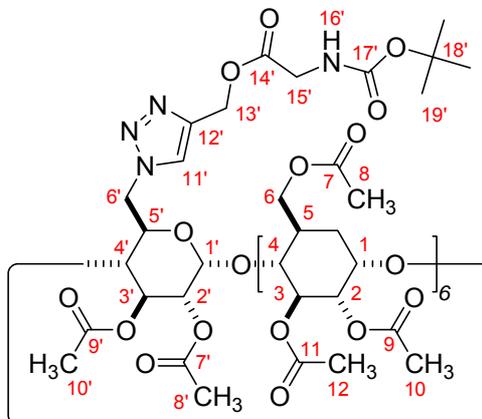
MAzidoAcetyl-CD



0.84 g (0.72 mmol) Mono-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **26** werden in 15 mL wasserfreiem Pyridin gelöst und anschließend mit 18 mL Acetanhydrid versetzt. Man rührt 18 h bei RT, kühlt anschließend auf 0°C und quenchst mit wenig Methanol. Die Lösung wird zur Trockne eingengt und mit Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht die organische Phase mit 1 M HCl-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Sole. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO₄, befreit man vom Lösungsmittel und erhält einen leicht gelblichen Feststoff (1.26 g, 87%), der ohne weitere Reinigung (R_f (EE) = 0.86) verwendet werden kann.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.99 – 2.07 H-8/8'/10/10'/12 (m, 69H), 3.61 – 3.74 H-6a'/6b' (dd, ³J = 12.29 Hz, 40.04 Hz, 2H), 3.82 – 3.85 H-4/4' (m, 7H), 4.07 H-5/5' (m, 7H), 4.18 – 4.44 H-6a/6b (m, 12H), 4.70 – 4.75 H-2/2' (m, 2H), 5.01 – 5.11 H1/1' (m, 7H), 5.17 – 5.20 H-3/3' (m, 7H); ¹³C-NMR (125.71 MHz, DMSO-d₆) δ 20.51 (8/8'/10/10'/12), 50.31 (6), 62.36 (6'), 69.38 (5/5'), 70.00 (2/2'), 70.68 (3/3'), 76.55 (4/4'), 96.68 (1/1'), 169.31 – 170.02 (7/7'/9/9'/11); IR 1024, 1213 (s, C—O), 1367 (w), 1368 (s), 1737 (s, C=O), 2105 (m, C—N₃), 2924 (m, C—H) cm⁻¹; MS (ESI) m/z 2000.44 (MH⁺ [C₈₂H₁₀₉N₃O₅₄] = 2000.60); Anal. Ber. für C₈₂H₁₀₉N₃O₅₄ (M = 2000.73 g·mol⁻¹): C, 49,23; H, 5.49; N, 2.10; gefunden: C, 50.40; H, 5.54; N, 2.13.

Mono-[2,3-di-*O*-acetyl-6-(4-*N'*-*boc*-glycinmethylesteryl-1,2,3-triazol-1-yl)-6-deoxy]-hexakis-(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin **58**

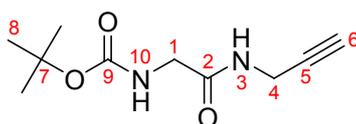


Eine Lösung aus 0.37 g (0.18 mmol) Mono-(2,3-di-*O*-acetyl-6-azido-6-deoxy)-hexakis-(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin MAzidoAcetyl-CD, 0.05 g (0.22 mmol) *N*-Boc-glycinpropargylester **57**, 1.0 mL (5.8 mmol) Hünig-Base und 0.06 g (0.18 mmol) Katalysator $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ in 10 mL THF wird 12 h bei RT gerührt. Man engt zur Trockne ein und nimmt mit 5 mL trockenem Pyridin auf, gibt 5 mL Acetanhydrid hinzu und rührt 2 h bei RT. Nun wird die gelbbraune Lösung auf 0°C gebracht und mit wenig Methanol gequenscht. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeeengt und mit 100 mL Dichlormethan aufgenommen. Man wäscht nacheinander mit je 50 mL 1 M HCl-Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung, 10 mM EDTA-Lösung und mit gesättigter Kochsalz-Lösung. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Solvens erhält man 0.40 g (quant.) des gelblichen Rohproduktes. Die Reinigung erfolgt über Sephadex LH 20 mit Methanol als Eluent. Man erhält 0.25 g (63 %) Produkt ($R_f = 0.78$, EE/EtOH/ H_2O ; 45:5:3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36 H-19' (s, 3H), 2.01 H-8/8'/10/10'/12 (m, 63H), 3.67 H-15' (d, $^3J = 3.67$ Hz, 2H), 3.76 – 3.92 H-4/4' (m, 7H), 4.07 H-5/5'/6a (m, 9H), 4.52 – 4.60 H-6b (m, 2H), 4.70 – 4.80 H-2/2'/6a' (m, 8H), 4.91 – 4.93 H-6b' (m, 1H), 5.01 – 5.10 H-1 (m, 6H), 5.17 – 5.20 H-3/3'/13' (m, 9H), 5.36 H-1' (d, $^3J = 2.83$ Hz, 1H), 7.17 H-12' (t, $^3J = 5.99$ Hz, 1H), 8.01 H-7' (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 20.53 (8/8'/10/10'/12), 28.09 (19'), 41.77 (15'), 49.08 (6'), 57.43 (13'), 62.32 (6), 69.38 – 70.01 (5/5'/2/2'/3/3'), 76.55 (4), 77.43 (4'), 78.22 (18'), 96.49 (1/1'), 126.52 (11'), 141.52 (12'), 155.78 (17'), 169.31 – 170.02 (7/7'/9/9'/11/14'); IR 1022, 1207 (s, C—O), 1365 (m), 1735 (s, C=O), 2962 (m, C—H)

cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 2313.9 (MH^+ [$\text{C}_{92}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{58}$] = 2313.7); Anal. Ber. für $\text{C}_{92}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{58}$ ($M = 2214.0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 49.91; H, 5.65; N, 2.53; gefunden: C, 48.90; H, 5.71; N, 2.79.

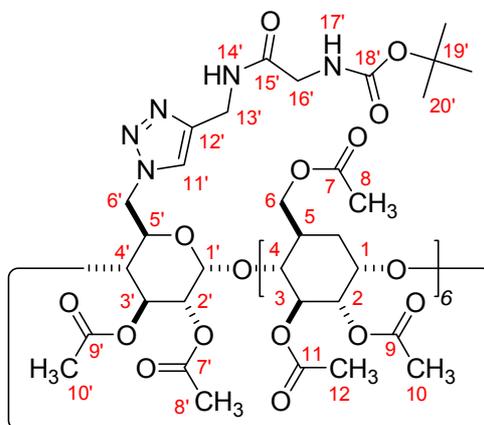
N-Boc-glycinpropargylamid 59



3.50 g (0.20 mmol) Boc-Gly-OH, kat. Mengen DMAP und 1.51 mL (22.0 mmol) Propargylamin werden in 20 mL Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 4.54 g (22 mmol) DCC und rührt 12 h. Anschließend wird der ausgefallene Harnstoff abgesaugt und das Filtrat nacheinander mit jeweils 10 mL 1 M HCl-Lösung, gesättigter NaHCO_3 - und NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet über MgSO_4 . Das Solvens wird abgezogen und der Rückstand aus Hexan/Ethylacetat (1:1) umkristallisiert. Man erhält 2.62 (62 %) eines kristallinen Feststoffs ($R_f = 0.43$ EE/Hex 3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 H-8 (s, 9H), 2.22 H-6 (t_{br} , 1H), 3.80 H-1 (d, $^3J = 5.05$ Hz, 2H), 4.06 H-4 (d, $^4J = 2.52$ Hz, 2H), 5.13 H-10 (s_{br} , 1H), 6.40 H-3 (s_{br} , 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 28.16 (8), 43.00 (1), 72.89 (6), 77.98 (7), 81.10 (5), 155.72 (9), 169.10 (2); IR 1539 (w, N—H), 1701 (s, C=O), 2980 (m, C—H), 3295 (s, $\text{C}\equiv\text{C—H}$) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 213.1 (MH^+ [$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$] = 213.1); Anal. Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M = 212.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 56.59; H, 7.60; N, 13.20; gefunden: C, 58.82; H, 8.71; N, 12.85.

Mono-[2,3-di-*O*-acetyl-6-(4-*N'*-*boc*-glycylmethylamidyl-1,2,3-triazol-1-yl)-6-deoxy]-hexakis-(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin **60**

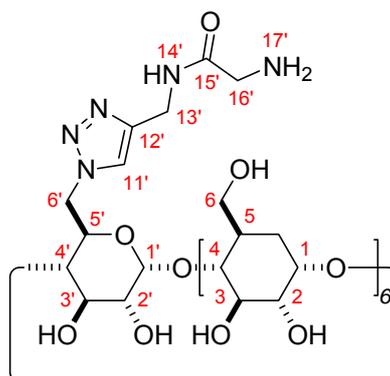


1.32 g (0.66 mmol) Mono-(2,3-di-*O*-acetyl-6-azido-6-deoxy)-hexakis-(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin MAzidoAcetyl-CD werden zusammen mit 0.24 g (1.12 mmol) *N*-Boc-glycinpropargylamid **59** und 0.07 (0.19 mmol) $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ in 80 mL THF gelöst. Hierzu gibt man 2.26 mL (13.19 mmol) Hünig-Base und rührt 12 h bei 50°C. Anschließend engt man zur Trockne ein, nimmt mit 10 mL Pyridin auf und versetzt mit 10 mL Acetanhydrid. Die Mischung wird weitere 10 h bei RT gerührt. Nun kühlt man im Eisbad und versetzt mit wenig Methanol. Nach Abklingen der Reaktion engt man wieder zur Trockne ein und nimmt mit Dichlormethan auf. Die Lösung wird jeweils mit 1 M HCl-Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und abschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abziehen des Solvens, erhält man einen leicht gelblichen Feststoff. Dieser wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Ethylacetat/Ethanol 45:3 ($R_f = 0.36$) gereinigt. Man erhält 0.97 g (51 %) farbloses Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 H-20' (s, 9H), 1.95 – 2.03 H-8'/8'/10'/10'/12 (m, 60H), 3.52 H-16' (d, $^3J = 6.09$ Hz, 2H), 3.60 H-4' (pt, $^3J = 9.14$, 1H), 3.79 – 3.86 H-4 (m, 6H), 4.00 H-13' (d, $^3J = 5.7$ Hz, 2H), 4.09 – 4.11 H-5'/5' (m, 7H), 4.22 – 4.31 H-6a/6b(m, 12H), 4.69 – 4.77 H-2'/2'/6a' (m, 8H), 4.92 – 4.95 H-6b' (m, 1H), 5.05 H-1 (d_{br} , $^3J = 3.35$ Hz, 6H), 5.10 H-1' (d, $^3J = 3.65$ Hz, 1H), 5.17 – 5.25 H-3 (m, 6H), 5.40 H-3' (d, $^3J = 3.35$ Hz, 1H), 6.90 H-17' (t, $^3J = 6.09$ Hz, 1H), 7.74 H-11' (s, 1H), 8.19 H-14' (t, $^3J = 5.78$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 20.56 (8'/8'/10'/10'/12), 28.15 (20), 43.16 (16'), 48.78 (6'), 59.73 (13'), 62.30 (6), 69.36 – 70.04 (2'/2'/3'/3'/5'/5'), 76.50 (4/4'), 77.99 (19'), 96.64 (1/1'), 124.78 (11'),

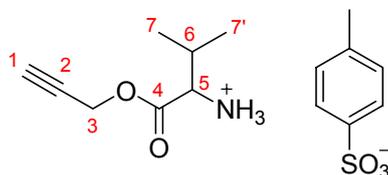
144.67 (12'), 155.74 (18'), 169.23 – 170.10 (7/7'/9/9'/11); IR 1025, 1212 (s, C—O), 1736 (s, C=O), 2942 (m, C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 2234.51 (MNa^+ [$\text{C}_{92}\text{H}_{125}\text{N}_5\text{O}_{57}$] = 2234.7); Anal. Ber. für $\text{C}_{92}\text{H}_{125}\text{N}_5\text{O}_{57}$ ($M = 2212.98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 49.93; H, 5.69; N, 3.16; gefunden: C, 49.10; H, 5.77; N 2.25.

Mono-[6-deoxy-6-(4-glycylmethylamidyl-1,2,3-triazol-1-yl)]- β -cyclodextrin 61



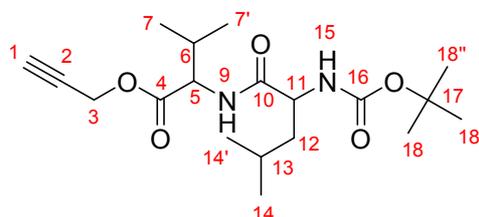
In 10 mL eines Methanol/Trifluoressigsäure-Gemisches (1:9) werden 1.92 g (0.96 mmol) von **60** gelöst und 1 h bei RT gerührt. Anschließend engt man zu Trockne ein und nimmt mit 10 mL Methanol auf, bringt mit festem Natriummethanolat auf pH 9 und rührt 12 h bei RT. Der ausgefallene Feststoff wird durch Zugabe von 10 mL Wasser wieder in Lösung gebracht. Man neutralisiert mit Amberlite MB-6113 und filtriert gegen die Membran BM-5 mit Wasser. Das Retentat wird gefriergetrocknet und man erhält 1.06 g (88 %) eines farblosen Feststoffs. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) δ 3.17 H-13' (m, 2H), 3.42 – 3.66 H-2/2'/4/4' (m, 14H), 3.70 – 4.03 H-3/3'/5/5'/6a/6b (m, 26H), 4.45 – 4.58 H-6a'/6b'/13' (m, 4H), 5.01 H-1 (m, 6H), 5.13 H-1' (d, $^3J = 3.65 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 H-11' (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DSS}$) δ 36.47 (16'), 53.18 (6'), 61.22 (13'), 62.33 (6), 73.19 – 75.39 (2/2'/3/3'/5/5'), 83.41 (4), 85.28 (4'), 103.95 (1'), 104.31 (1), 126.62 (11'), 148.85 (12'), 165.26 (15'); IR 1022, 1128 (s, C—O), 1674 (s, N—H), 2932 (m, C—H), 3300 (s, O—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 1272.5 (MH^+ [$\text{C}_{47}\text{H}_{77}\text{N}_5\text{O}_{35}$] = 1272.4); Anal. Ber. für $\text{C}_{47}\text{H}_{77}\text{N}_5\text{O}_{35}\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ($M = 1416.25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 39.86; H, 6.62; N, 4.94; gefunden: C, 39.44; H, 6.33; N 4.31.

Valinpropargylester *p*-Toluolsulfonsäuresalz 62



10.0 g (0,085 mol) Val-OH, 25.2 mL (0.43 mol, 5 eq.) Propargylalkohol und 19.9 g (0.10 mol, 1.2 eq.) *p*-Toluolsulfonsäure werden in 300 mL Toluol unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Nach 24 h und wieder nach 48 h werden jeweils 2 eq. Propargylalkohol zugegeben. Nach weiteren 24 h filtriert man die heiße Lösung und belässt über Nacht bei 4°C. Der Rückstand wird abgesaugt und in Ethylacetat/Petrolether digeriert. Nach Absaugen erhält man 14.2 g (51 %) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82 – 0.84 H-7 (d, $^3\text{J} = 6.62$ Hz, 3H), 0.84 – 0.88 H-7' (d, $^3\text{J} = 6.62$ Hz, 3H), 1.81 – 1.87 H-6 (m, 1H), 3.13 H-5 (d, $^3\text{J} = 5.67$ Hz, 1H), 4.68 H-1 (pt, $^4\text{J} = 2.52$ Hz, 1H), 4.73 H-3a (dd, $^4\text{J} = 2.52$ Hz, $^2\text{J} = 15.76$ Hz, 1H), 4.73 H-3b (dd, $^4\text{J} = 2.52$ Hz, $^2\text{J} = 15.76$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO- d_6) δ 17.32 (7), 18.98 (7'), 31.96 (6), 51.45 (3), 59.30 (5), 77.37 (1), 78.35 (2), 174.55 (4); IR 1512 (w, N—H), 1741 (s, C=O), 2956 (m, C—H), 3278 (s, C≡C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 156.05 (MH^+ [$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$] = 155.1); Anal. Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ ($M = 327.40$ $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$): C, 55.03; H, 6.47; N, 4.28; gefunden: C, 55.21; H, 7.08; N, 4.17.

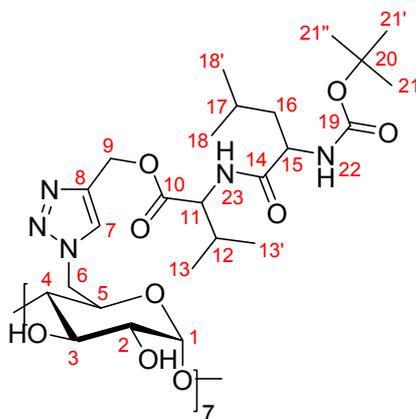
N-Boc-Leu-Val-propargylester 63

5.77 g (17.6 mmol) Valinpropargylester *p*-Toluolsulfonsäuresalz **62**, 4.0 g (17.3 mmol) Boc-Leu-OH, 2.34 g (17.3 mmol) HOBt und 2.48 mL Hünig-Base werden in 30 mL wasserfreiem DMF gelöst. Man bringt auf 0°C und gibt langsam 3.57 g (17.3 mmol) DCC hinzu. Bei dieser Temperatur rührt man weitere 2 h, anschließend lässt man auf RT kommen und rührt über Nacht. Das ausgefallene Harnstoffderivat wird abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 100 mL Ethylacetat aufgenommen und mit jeweils 50 mL Wasser, 10 %iger Zitronensäure, 0.5 M NaHCO₃-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Solvens erhält man 5.65 g (89 %) eines braunen Feststoffs. Dieser wird mit Ethylacetat/Hexan (1:1) chromatographisch über Kieselgel gereinigt. Man erhält 4.68 g (73 %) des farblosen Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.84 – 0.90 H-7/7'/14/14' (m, 12H), 1.36 H-18/18'/18'' (s, 9H), 1.38 – 1.41 H-12 (m, 2H), 1.55 – 1.63 H-13 (m, 1H), 2.02 – 2.09 H-6 (m, 1H), 3.53 H-1 (pt, ⁴J = 2.52 Hz, 1H), 4.01 – 4.06 H-11 (m, 1H), 4.10 H-5 (dd, ³J = 1.57 Hz, 6.62 Hz, 1H), 4.72 H-3a (dd, ⁴J = 2.52 Hz, ²J = 15.77 Hz, 1H), 4.74 H-3b (dd, ⁴J = 2.52 Hz, ²J = 18.28 Hz, 1H) 6.87 H-15 (d, ³J = 8.51 Hz, 1H), 7.95 H-9 (d, ³J = 8.20 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125.71 MHz, DMSO-d₆) δ 18.03 (7), 18.73 (7'), 21.16 (14), 22.90 (12'), 24.14 (13), 28.13 (18/18'/18''), 30.07 (6), 40.58 (12), 51.96 (3), 52.55 (5), 56.92 (11), 77.72 (1), 77.92 (2), 78.03 (17), 155.20 (16), 170.65 (4), 172.89 (10); MS (ESI) *m/z* 369.42 (MH⁺ [C₁₉H₃₂N₂O₅] = 368.2).

Heptakis-[6-(4-*N'*-*boc*-*leu*-*val*-methylesteryl-1,2,3-triazol-1-yl)-6-deoxy]- β -cyclodextrin

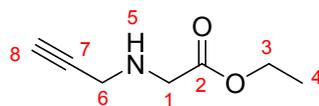
64



0.61 g (0.46 mmol) Heptakis-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin **36** werden in 10 mL absolutem THF gelöst. Anschließend werden katalytische Mengen (0.04 g, 0.21 mmol) CuI sowie 2.5 mL Hünig-Basis und 2.40 g (6.52 mmol, 1.2 eq.) *N*-Boc-Leu-Val-propargylester **63** zugegeben und 18 h unter RT gerührt.

Zur Aufarbeitung zieht man das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol als Laufmittel (2:1, $R_f = 0.87$) gereinigt. Anschließend nimmt man in Methanol auf und filtriert über Celite. Das Filtrat wird nun noch über Sephadex säulenchromatographisch mit Methanol als Eluent gereinigt. Man erhält einen gelblichen Feststoff (0.73 g, 41%).

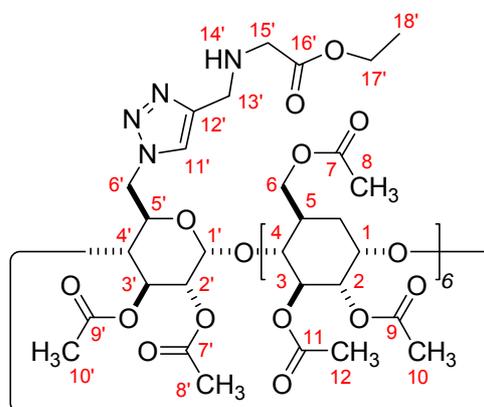
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.79 – 0.88 H-13/13'/18/18' (m, 12H), 1.38 H-21/21'/21'' (s, 9H), 1.43 H-16 (dd, $^3J = 7.01$ Hz, 7.00 Hz, 2H), 1.62 H-17 (sept, $^3J = 6.70$ Hz, 1H), 1.97 H-12 (sept, $^3J = 6.39$ Hz, 1H), 3.22 H-4 (dd, $^3J = 3.19$ Hz, 3.25 Hz, 1H), 3.31 H-3 (m, 1H), 3.73 H-2 (dd, $^3J = 8.44$ Hz, 9.44 Hz, 1H), 4.00 – 4.05 H-5/15 (m, 2H), 4.12 H-11 (dd, $^3J = 6.40$ Hz, 7.16 Hz, 1H), 4.42 H-6a (dd, $^3J = 4.87$, 4.88, 1H), 4.56 – 4.58 H-6b (m, 1H), 5.03 – 5.12 H-1/9 (m, 3H), 6.50 H-22 (d_{br}, 1H), 7.51 H-23 (d, 8.23 Hz, 1H), 7.98 H-7 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, 500 MHz, DMSO-d_6) δ 17.35 (13), 18.18 (13'), 21.22 (18), 22.29 (18'), 23.85 (17), 27.73 (21/21'/21''), 29.65 (12), 40.31 (16), 49.49 (6), 52.74 (11), 56.55 (15), 57.05 (9), 69.62 (5), 71.50 (3), 71.90 (2), 77.81 (20), 82.16 (4), 101.39 (1), 125.88 (7), 141.21 (8), 154.73 (19), 140.40 (10), 172.19 (14); MS (ESI) m/z 1988.07 ($\text{M}+2\text{Na}^+$ [$\text{C}_{175}\text{H}_{287}\text{N}_{35}\text{O}_{63}$] = 3887.0); Anal. Ber. für $\text{C}_{175}\text{H}_{287}\text{N}_{35}\text{O}_{63}$ ($M = 3889.35$ g·mol $^{-1}$): C, 54.04; H, 7.44; N, 12.60; gefunden: C, 52.93; H, 7.44; N, 12.00.

N-Propargylglycinethylester 65

Zunächst werden 2.76 g (50.10 mmol) Propargylamin in 70 mL absolutem THF gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Hierzu tropft man langsam eine Lösung aus 4.18 g (25.03 mmol) Bromessigsäureethylester in 40 mL absolutem THF. Nach beendiger Zugabe lässt man auf RT kommen und rührt weitere 12 h. Man engt zur Trockne ein und suspendiert in Diethylether. Der Rückstand wird abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit. Man reinigt säulenchromatographisch mit Diethylether ($R_f = 0.38$) als Eluent. Man erhält 3.08 g (87 %) eines braunen Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19 H-4 (t, $^3J = 6.93$ Hz, 3H), 2.31 H-5 (s_{br} , 1H), 3.05 H-8 (t, $^3J = 2.52$ Hz, 1H), 3.34 H-1/6 (s_{br} , 4H), 4.08 H-3 (q, $^3J = 6.94$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 14.06 (4), 36.70 (6), 48.50 (1), 59.91 (3), 73.96 (8), 82.13 (7), 171.59 (2); IR 1747 (s, C=O), 2134 (w, C \equiv C), 2962 (m, C—H), 3352 (s, C \equiv C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 142.10 [$\text{M}+\text{H}^+$]; Anal. Ber. für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (M = 141.1 g/mol): C 59.56, H 7.85, N 9.92; gefunden: C, 56.90; H, 7.86; N, 8.55.

Mono-[2,3-di-O-acetyl-6-deoxy-6-(4-*N'*-methylglycinethylester-1,2,3-triazol-1-yl)]-hexakis-(2,3,6-tri-O-acetyl)- β -cyclodextrin 67



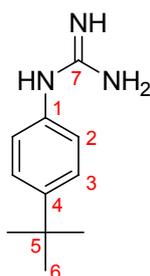
1.0 g (0.50 mmol) Mono-(2,3-di-O-acetyl-6-azido-6-deoxy)-hexakis-(2,3,6-tri-O-acetyl)- β -cyclodextrin MAzidoAcetyl-CD werden zusammen mit 0.12 g (0.84 mmol) *N*-Propargylglycinethylester **65** und 0.07 (0.19 mmol) $\text{CuI}\cdot\text{P}(\text{OEt})_3$ in 80 mL THF gelöst. Hierzu gibt man 0.42 mL (13.19 mmol) Hünig-Base und rührt 12 h bei 50°C. Anschließend engt man zur Trockne ein, nimmt mit 10 mL absolutem Pyridin auf und versetzt mit 10 mL Acetanhydrid. Die Mischung wird weitere 10 h bei RT gerührt. Nun kühlt man im Eisbad ab und versetzt mit wenig Methanol. Nach Abklingen der Reaktion engt man wieder zur Trockne ein und nimmt mit Dichlormethan auf. Die Lösung wird jeweils mit 1 M HCl-Lösung, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und abschließend mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 und Abziehen des Solvens erhält man 0.56 g (52 %) eines leicht gelblichen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.15 – 1.18 H-18' (m, 3H), 1.99 – 2.03 H-8'/10'/12' (m, 60H), 3.46 H-15' (d_{br} , 2H), 3.53 H-13' (d_{br} , 2H), 3.82 – 3.86 H-4/4' (m, 7H), 4.02 – 4.04 H-17' (m, 2H), 4.06 – 4.09 H-5/5' (m, 7H), 4.22 – 4.26 H-6a (m, 6H), 4.38 – 4.40 H-6b (m, 6H), 4.71 – 4.77 H-2/2'/6a' (m, 8H), 4.91 – 4.94 H-6b' (m, 1H), 5.00 – 5.10 H-1/1' (m, 7H), 5.17 – 5.22 H-3 (m, 6H), 5.37 H-3' (m, 1H), 6.77 H-11' (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, DMSO-d_6) δ 14.04 (18'), 20.55 (8/8'/10'/12'), 42.02 (13'), 48.75 (6'), 53.57 (15'), 60.24 (17'), 62.65 (6), 69.36 – 70.01 (2/2'/3/3'/5/5'), 76.53 (4/4'), 96.58 (1/1'), 125.19 (11'), 143.04 (12'), 169.35 – 170.05 (7/7'/9/9'/11/16'); IR 1024, 1214 (s, C—O), 1737 (s, C=O), 2361 (m, N—H), 2962 (m, C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 2234.51 (MH^+COO^- [$\text{C}_{89}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{56}$] =

2183.7); Anal. Ber. für $C_{89}H_{120}N_4O_{56}$ ($M = 2141.9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$): C, 49.91; H, 5.65; N, 2.62; gefunden: C, 51.08; H, 5.81; N 2.67.

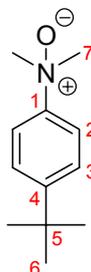
9.3 Synthesen der Gäste

1-(4-*tert.*-Butylphenyl)-guanidin TBG



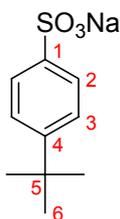
Das 4-*tert.*-Butylanilin (2.0 g, 13.40 mmol) wird in 5 mL wasserfreiem DMF gelöst. Anschließend werden 2.17 g (14.74 mmol) 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin Hydrochlorid zugegeben und 48 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeeengt und mit heißem Diethylether gewaschen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und zweimal mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in 100 mL Wasser aufgenommen und die Verunreinigungen zweimal mit Diethylether extrahiert. Anschließend lyophilisiert man die wässrige Phase und erhält 2.14 g (70 %) des farblosen Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 1.32 H-6 (s, 9H), 7.28 H-2 (d, $^3J = 8.83 \text{ Hz}$, 2H), 7.85 H-3 (d, $^3J = 8.51 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125.71 MHz, $\text{D}_2\text{O/DSS}$) δ 32.84 (6), 36.57 (5), 128.35 (2), 129.52 (3), 133.30 (1), 149.22 (4), 154.40 (7); IR 939 (s), 971 (m), 1594 (s, $\text{C}_{\text{arom.}}=\text{C}_{\text{arom.}}$), 1627 (m), 2953 (m, C—H) cm^{-1} ; MS (ESI) m/z 192.2 (MH^+ [$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3$] = 192.1).

***p*-tert.-Butyl-*N,N*-dimethylanilin-*N*-oxid TBAN**

Das 4-*tert.*-Butyl-*N,N'*-dimethylanilin (0.5 g, 2.82 mmol) wird in 5 mL Methanol gelöst. Anschließend werden 1.15 mL H₂O₂ (30%) langsam zugetropft und 7 Tage bei RT gerührt. Nun werden katalytische Mengen Pd/C (10 %) zugegeben, um das überschüssige H₂O₂ zu zerstören. Man saugt über Celite ab, engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und lyophilisiert. Man erhält 0.23 g (60 %) des farblosen Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O/DSS) δ 1.31 H-6 (s, 9H), 3.60 H-7 (s, 6H), 7.62 H-3 (d, ³J = 8.51 Hz, 2H), 7.80 H-2 (d, ³J = 8.51, 2H); ¹³C-NMR (125.71 MHz, D₂O/DSS) δ 32.98 (6), 36.62 (5), 64.21 (7), 121.65 (2), 129.10 (3), 152.36 (1), 155.71 (4); MS (ESI) *m/z* 194.2 (MH⁺ [C₁₂H₁₉NO] = 194.2); IR 837 (s), 971 (m), 1503 (m), 2952 (m, C—H) cm⁻¹; Anal. Ber. für C₁₂H₁₉NO·H₂O (M = 211.3 g·mol⁻¹): C, 68.21; H, 10.02; N, 6.63; gefunden: C, 68.72; H 9.91; N, 6.25.

***p*-tert.-Butylbenzolsulfonsäure Natriumsalz TBS**

Zunächst werden 5.37 g (40.0 mmol) *tert.*-Butylbenzol vorgelegt und im Eisbad auf 0°C gebracht. Nun werden unter heftigem Rühren 1.62 mL (40.0 mmol) Oleum (enthält ca. 30% SO₃) langsam zugetropft. Man lässt auf RT kommen und rührt weitere 3 h. Nun wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 20 mL Wasser verdünnt und mit stark basischem

Ionentauscher (Amberlite IRA-402 Cl⁻-Form mit 2 M NaOH-Lösung konditioniert) neutralisiert. Der Ionentauscher wird abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Man erhält 1.21 g (14 %) eines weißen Feststoffs.

¹H-NMR (500 MHz, D₂O/DSS) δ 1.32 H-6 (s, 9H), 7.62 H-2 (d, ³J = 8.83, 2H), 7.74 H-3 (d, ³J = 8.51 Hz, 2H); ¹³C-NMR (125.71 MHz, D₂O/DSS) δ 32.97 (6), 36.91 (5), 121.65 (2), 129.10 (3), 152.36 (1), 155.71 (4); IR 1172 (s), 1269 (s), 1603 (m), 2955 (m) cm⁻¹; MS (ESI) *m/z* 213.0 (MH⁺ [C₁₀H₁₃O₃S] = 213.0); Anal. Ber. für C₁₀H₁₃NaO₃S·H₂O (M = 254.3 g·mol⁻¹): C, 47.23; H, 5.95; N, 0; gefunden: C, 46.63; H, 6.25; N, 0.

10 Literaturverzeichnis

- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 89.
- [2] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985.
- [3] D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1041.
- [4] C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1053.
- [5] J.-M. Lehn, *Naturw. Rdsch.* **1997**, 50, 421.
- [6] H. Frahm, H. Harms, K. L. Wolf, *Z. Phys. Chem. B* **1937**, 36B, 17.
- [7] F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, 2 ed., Teubner, Bonn, **1992**.
- [8] J. M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Vch Isb 3-527-29311-6, **1995**.
- [9] H. J. Schneider, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1419.
- [10] H. J. Schneider, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, 227.
- [11] S. V. Ley, H. W. M. Priepe, S. L. Warriner, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2410.
- [12] G. Wenz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 851.
- [13] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743.
- [14] A. Villiers, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **1891**, 112, 536.
- [15] F. Schardinger, *Z. Untersuch. Nahr. u. Genussm.* **1903**, 6, 865.
- [16] D. French, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1957**, 12, 189.
- [17] R. A. Wessling, *J. Polym. Sci. , Polym. Symp.* **1985**, 72, 55.
- [18] H. Bender, *Carbohydr. Res.* **1990**, 206, 257.
- [19] F. Cramer, F. M. Henglein, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 308.
- [20] G. Schmid, *New trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Paris, **1991**.
- [21] T. Fujiwara, N. Tanaka, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, 5, 739.
- [22] T. Endo, H. Ueda, S. Kobayashi, T. Nagai, *Carbohydr. Res.* **1995**, 269, 369.
- [23] T. Nakagawa, K. Ueno, M. Kashiw, J. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1921.
- [24] M. Sakurai, M. Kitagawa, Y. Inoue, R. Chujo, *Carbohydr. Res.* **1990**, 198, 181.

- [25] W. Saenger, *Structural Aspects of Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Acad. Press ISBN 0-12-067101-8, **1984**.
- [26] K. Lindner, W. Saenger, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 738.
- [27] K. Lindner, W. Saenger, *Carbohydr. Res.* **1982**, *99*, 103.
- [28] M. J. Jozwiakowski, K. A. Connors, *Carbohydr. Res.* **1985**, *143*, 51.
- [29] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, J. J. Bradshaw, D. A. Laufer, *Bioorg. Chem.* **1980**, *9*, 299.
- [30] D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, E. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 353.
- [31] K. A. Connors, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1325.
- [32] W. Saenger, T. Steiner, *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 1.
- [33] K. A. Connors, M. J. Mulski, A. Paulson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1794.
- [34] A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 645.
- [35] T. Geßler, T. Steiner, G. Koellner, W. Saenger, *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 327.
- [36] J. Vicens, T. Fujiwara, K. Tomita, *J. Incl. Phenom.* **1988**, *6*, 577.
- [37] M. Bastos, L. E. Briggner, I. Shehatta, I. Wadsö, *J. Chem. Thermodyn.* **1990**, *22*, 1181.
- [38] K. Sasaki, S. D. Christian, E. E. Tucker, *Fluid Phase Equilib.* **1989**, *49*, 281.
- [39] B. Keller, Universität Karlsruhe, Diss., **1994**.
- [40] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, R. F. Johnson, D. A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1869.
- [41] A. Aversa, W. Etter, R. I. Gelb, L. M. Schwartz, *J. Incl. Phenom.* **1990**, *9*, 277.
- [42] C. Thiele, Universität des Saarlandes, Diplomarbeit, **2006**.
- [43] A. Müller, Diss., Universität des Saarlandes, **2006**.
- [44] Y. Matsui, T. Nishioka, T. Fujita, in *Topics in Current Chemistry*, Springer, **1985**, pp. 61.
- [45] S. McCormack, N. R. Russell, J. F. Cassidy, *Electrochim. Acta* **1992**, *37*, 1939.
- [46] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, *J. Incl. Phenom.* **1989**, *7*, 537.

- [47] T. Höfler, G. Wenz, *J. Incl. Phenom.* **1996**, 25, 81.
- [48] L. E. Briggner, X. R. Ni, F. Tempesti, I. Wadsö, *Thermochim. Acta* **1986**, 109, 139.
- [49] L. A. Blyshak, I. M. Warner, G. Patonay, *Anal. Chim. Acta* **1990**, 232, 239.
- [50] F. M. Menger, M. A. Dulany, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 267.
- [51] A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1417.
- [52] J. Szejtli, *et al.*, *Starch/Stärke* **1980**, 32, 162.
- [53] K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3331.
- [54] K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura, *Carbohydr. Res.* **1989**, 187, 203.
- [55] K. Takeo, K. Uemura, H. Mitoh, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, 7, 293.
- [56] R. C. Petter, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3860.
- [57] K. Fujita, T. Ishizu, K. Oshiro, K. Obe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 2960.
- [58] A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1417.
- [59] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, D. A. Laufer, *Bioorg. Chem.* **1982**, 11, 274.
- [60] S. Hanessian, A. Benalil, C. Laferriere, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4786.
- [61] D. Rong, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4275.
- [62] J. Canceill, L. Jullien, L. Lacombe, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 791.
- [63] B. Perly, F. Djedaini, P. Berthault, *Novel-one and two-dimensional nuclear magnetic resonance techniques for ultra-high resolution analysis of cyclodextrin derivatives*, Editions de Santé, **1991**.
- [64] J. Pitha, L. Szabo, H. M. Fales, *Carbohydr. Res.* **1987**, 168, 191.
- [65] H. Budzikiewicz, *Massenspektrometrie*, 3 ed., VCH, Weinheim, **1992**.
- [66] B. Chankvetadze, *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1996**, 287, 139.
- [67] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1977.
- [68] K. Fujita, K. Ohta, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5519.
- [69] L. D. Melton, K. N. Slessor, *Carbohydr. Res.* **1971**, 18, 29.

- [70] S. F. Lincoln, *et al.*, in *Chem. Abstr.*, Australian Commercial Research and Development Ltd., Au.
- [71] R. Palin, S. J. A. Grove, A. B. Prosser, M.-Q. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8897.
- [72] A. Ruebner, G. L. Statton, M. R. James, *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 1185.
- [73] K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, *Chem. Lett.* **1988**, 1329.
- [74] J. Defaye, S. Crouzy, N. Evrard, H. Law, in *PCT Int. Appl.*, (Centre National De La Recherche Scientifique, Fr.). Wo, **1999**, p. 25 pp.
- [75] R. Fuchs, N. Habermann, P. Klüfers, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 895.
- [76] H. Ikeda, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5045.
- [77] A. Ueno, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3451.
- [78] H. Cousin, *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 81.
- [79] N. Sakairi, H. Kuzuhara, T. Okamoto, M. Yajima, *Bioorg. Chem.* **1996**, *4*, 2187.
- [80] K. Fujita, S. Nagamura, T. Tahara, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3233.
- [81] K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2030.
- [82] K. Fujita, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6899.
- [83] T. Tahara, K. Fujita, T. Koga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1409.
- [84] S. Tian, H. Zhu, P. Forgo, V. T. D'Souza, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2624.
- [85] M. Tanaka, Y. Kawaguchi, T. Niinae, T. Shono, *J. Chromatogr. Sci.* **1984**, *314*, 193.
- [86] T. Kondo, D. G. Gray, *Carbohydr. Res.* **1991**, *220*, 173.
- [87] P. Fügedi, P. Nanasi, *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 173.
- [88] J. A. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3610.
- [89] H. Parrot-Lopez, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5479.
- [90] J. Defaye, *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 251.
- [91] R. C. Petter, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3860.
- [92] R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997.

- [93] I. Tabushi, K. Shimokawa, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1527.
- [94] R. Breslow, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5212.
- [95] M. F. Acquavella, *et al.*, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2894.
- [96] B. Roizel, J.-P. Baltaze, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2371.
- [97] O. Bistri, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4137.
- [98] D. Armspach, D. Matt, *Chem. Commun.* **1999**, 1073.
- [99] V. Cucinotta, G. Grasso, G. Vecchio, *J. Incl. Phenom.* **1998**, 31, 43.
- [100] E. Engeldinger, *et al.*, *Compt. Rend.* **2002**, 5, 359.
- [101] E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4147.
- [102] T. Lecourt, J.-M. Mallet, P. Sinaÿ, *Compt. Rend.* **2003**, 6, 87.
- [103] D. Armspach, *et al.*, *Org. & Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2588.
- [104] J. Boger, D. G. Brenner, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7630.
- [105] S. Cottaz, H. Driguez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 16, 1088.
- [106] M. Atsumi, M. Izumida, D.-Q. Yuan, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8117.
- [107] P. R. Ashton, P. Ellwood, I. Staton, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 96.
- [108] R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863.
- [109] J. Boger, R. J. Corcoran, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 2190.
- [110] J. L. J. Blanco, J. M. G. Fernández, A. Gadelle, J. Defaye, *Carbohydr. Res.* **1997**, 303, 367.
- [111] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 2 ed., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003**.
- [112] H. H. Baer, *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1992**, 228, 307.
- [113] A. Gadelle, J. Defaye, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 94.
- [114] F. Guillo, *et al.*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 857.
- [115] K. Chmurski, J. Defaye, *Supramol. Chem.* **2000**, 12, 221.

- [116] R. Breslow, A. Ueno, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3451.
- [117] A. W. Coleman, *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1992**, 224, 307.
- [118] C. S. I. Lai, *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 319.
- [119] W. A. König, *et al.*, *J. High Resol. Chromatogr.* **1990**, 13, 702.
- [120] F. Santoyo-Gonzalez, *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1994**, 262, 271.
- [121] B. Casu, M. Reggiani, G. R. Sanderson, *Carbohydr. Res.* **1979**, 76, 59.
- [122] G. Wenz, *Carbohydr. Res.* **1991**, 214, 257.
- [123] G. Wenz, E. v. d. Bey, L. Schmidt, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 758.
- [124] G. Gattuso, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1919.
- [125] L. Szente, C. E. Strattan, *Hydroxylpropyl b-Cyclodextrins, preparation and physiochemicla properties*, Editions de Santé, **1991**.
- [126] J. Pitha, C. Rao, B. Lindberg, P. Seffers, *Carbohydr. Res.* **1990**, 200, 429.
- [127] C. T. Rao, B. Lindberg, J. Lindberg, J. Pitha, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1327.
- [128] V. J. Stella, R. Rajewski, in *PCT Int. Appl.*, (University of Kansas, USA). Wo, **1994**, p. 72 pp.
- [129] P. Li, L. Zhao, H. Yalkowsky, *J. Pharm. Sci.* **1999**, 88, 1107.
- [130] F. Hirayama, K. Uekama, *Adv. Drug Del. Rev.* **1999**, 36, 125.
- [131] V. J. Stella, R. A. Rajewski, *Pharm. Res.* **1997**, 14, 556.
- [132] A. Usayapant, A. H. Karara, M. M. Narurkar, *Pharm. Res.* **1991**, 8, 1495.
- [133] P. Mura, *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2002**, 54.
- [134] M. Krenn, *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1992**, 81, 685.
- [135] S. Gibaud, *et al.*, *Int. J. of Pharm.* **2005**, 306, 107.
- [136] C. O. Mellet, J. M. G. Fernandez, S. Maciejewski, J. Defaye, *Proc. Int. Sym. Cyclodex., Budapest* **1996**, 141.
- [137] J. Defaye, C. Ortiz-Mellet, J. M. G. Fernandez, S. Maciejewski, in *Molecular Recognition and Inclusion* (Ed.: A. W. Coleman), Kluwer Acad., **1998**, pp. 313.

- [138] J. J. Garcia-Lopez, F. Santoyo-Gonzalez, A. Vargas-Berenguel, J. J. Gimenez-Martinez, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1775.
- [139] C. Ortiz-Mellet, *et al.*, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2523.
- [140] F. Djedaini-Pilard, J. Desalos, B. Perly, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2457.
- [141] N. Schaschke, *et al.*, *Bioorg. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 677.
- [142] H. W. Frijlink, *et al.*, *Pharm. Res.* **1991**, *8*, 380.
- [143] M. Del Valle, *Proc. Biochem.* **2004**, *39*, 1033.
- [144] C. Rousseau, *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5094.
- [145] J. Yoon, S. Hong, K. A. Martin, A. W. Czarnik, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2792.
- [146] E. Dalcanale, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567.
- [147] H. Staudinger, J. Meyer, **1919**, *2*, 635.
- [148] B. P. Orner, A. D. Hamilton, *J. Incl. Phenom.* **2001**, *41*, 141.
- [149] K. A. Schug, W. Lindner, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 67.
- [150] M. S. Bernatowicz, Y. Wu, G. R. Matsueda, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2497.
- [151] B. Ekberg, L. I. Andersson, K. Mosbach, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 111.
- [152] D. A. Fulton, A. R. Pease, J. F. Stoddart, *Isr. J. Chem.* **2000**, *40*, 325.
- [153] G. Nelles, Diss., Universität Mainz, **1995**.
- [154] *Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1976**.
- [155] H. Wu, R. Chen, Y. Zhang, *J. Chem. Res.* **2000**, 248.
- [156] L. Benati, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7313.
- [157] B. C. Ranu, A. Sarkar, R. Charkraborty, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4114.
- [158] Y. Ali, A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.* **1967**, *5*, 441.
- [159] J.-C. Jacquinet, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.* **1987**, *159*, 229.
- [160] B. Dietrich, D. L. Fyles, T. M. Fyles, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2763.
- [161] T. Kraus, M. Budesinsky, J. Zavada, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 679.

- [162] T. Kraus, M. Budesinsky, J. Zavada, *Coll. Cze. Chem. Comm.* **1998**, 63, 534.
- [163] C. Roehri-Stoeckel, O. Dangles, R. Brouillard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1551.
- [164] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
- [165] F. E. Ziegler, K. W. Fowler, W. B. Rodgers, R. T. Wester, *Org. Synth.* **1993**, 8, 586.
- [166] B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9353.
- [167] P. R. Ashton, R. Königer, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 903.
- [168] V. A. Karginov, *et al.*, *Bioorg. Chem.* **2006**, 14, 33.
- [169] H. Yamamura, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14224.
- [170] M. Rekharsky, H. Yamamura, M. Kawai, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5360.
- [171] S. E. Brown, *et al.*, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1993**, 89, 1035.
- [172] T. Kitae, T. Nakayama, K. Kano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 207.
- [173] H. Parrot-Lopez, *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 367.
- [174] P. Garner, J. M. Park, *Org. Synth.* **1992**, 70, 18.
- [175] D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 45.
- [176] E. C. Bolton, G. H. W. Milburn, G. A. Thomson, *Chemtronics* **1988**, 3, 215.
- [177] F. Morel, J. M. Lerestif, J. P. Bazureau, J. Hamelin, *Het. Chem.* **1996**, 7, 187.
- [178] I. Grasmück, Universität des Saarlandes, Diplomarbeit, **2006**.
- [179] J. F. Billing, U. J. Nilsson, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4847.
- [180] M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin, **1994**.
- [181] T. P. Curran, R. S. H. Yoon, B. R. Volk, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4837.
- [182] J. F. Reichwein, R. M. J. Liskamp, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 12, 2335.
- [183] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875.
- [184] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1875.

- [185] R. L. VanEtten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3242.
- [186] T. Tamaki, *Chem. Lett.* **1984**, 53.
- [187] H.-J. Schneider, F. Hacket, V. Ruediger, H. Ikeda, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755.
- [188] T. Higuchi, K. A. Connors, *Adv. Anal. Chem. Instrum.* **1965**, *4*, 117.
- [189] K. Harata, H. Uedaira, *Nature* **1975**, *253*, 190.
- [190] W. Saenger, T. Steiner, *Carbohydrate Research* **1995**, *266*, 1.
- [191] D. Wouessidjewe, *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 313.
- [192] F. Djedaini, B. Perly, *Nuclear magnetic resonance of cyclodextrins, derivatives and inclusion compounds*, Editions de Santé, **1991**.
- [193] M. Kajtar, C. Horvath-Toro, E. Kuthi, J. Szejtli, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1982**, *110*, 327.
- [194] N. Yoshida, A. Seiyama, M. Fujimoto, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4254.
- [195] H. Dodziuk, S. Nowinski Krzysztof, W. Kozminski, G. Dolgonos, *Org. & Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 581.
- [196] T. Wiseman, S. Williston, J. F. Brandts, L. N. Lin, *Anal. Biochem.* **1989**, *179*, 131.
- [197] M. Weickenmeier, Universität Karlsruhe, Diss., **1998**.
- [198] K. Jeffrey Johnson, *Numerical Methods in Chemistry* **1980**, 278 ff.
- [199] A. Müller, G. Wenz, *Chem. Eur. J.* **2006**.
- [200] K. Cesarz, W. Pritzkow, C. Uhlig, V. Voerckel, *J. prakt. Chem.* **1989**, *331*, 1011.
- [201] I. M. Kolthoff, S. Bruckenstein, *Acid-bases in analytical chemistry*, Interscience Publishers, New York, **1964**.
- [202] T. Höfler, Universität Karlsruhe, Diss., **1996**.
- [203] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 813.
- [204] Y. Inoue, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10637.

- [205] A. Rontoyianni, I. M. Mavridis, E. Hadjoudis, A. J. M. Duisenberg, *Carbohydr. Res.* **1994**, 252, 19.
- [206] L. A. Godínez, s. Patel, C. M. Criss, A. E. Kaifer, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 17449.
- [207] S. Hamai, N. Satoh, *Carbohydr. Res.* **1997**, 304, 229.
- [208] S. Hamai, A. Takahashi, K. Hori, *J. Incl. Phenom.* **2000**, 37, 197.
- [209] M. Sakurai, *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1990**, 198, 181.
- [210] M. Kitagawa, *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 4225.
- [211] A. Botsi, K. Yannakopoulou, E. Hadjoudis, J. Waite, *Carbohydr. Res.* **1994**, 283, 1.
- [212] X.-S. Li, L. Liu, T.-W. Mu, Q.-X. Guo, *Monatsh. Chem.* **2000**, 131, 849.
- [213] G. Wenz, *unpublished*.
- [214] M. Kitagawa, *et al.*, *Carbohydr. Res.* **1987**, 163, c1.
- [215] M.-J. Huang, J. D. Watts, N. Bodor, *Int. J. Quant. Chem.* **1997**, 65, 1135.
- [216] D. Eisenberg, R. M. Weiss, T. C. Terwilliger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, 81, 140.
- [217] T. P. Hopp, K. R. Woods, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, 78, 3824.
- [218] J. Kyte, R. F. Doolittle, *J. Mol. Biol.* **1982**, 157, 105.
- [219] J. Janin, *Nature* **1979**, 277, 491.
- [220] D. Eisenberg, R. M. Weiss, T. T. C., W. Wilcox, *Faraday Symp. Chem. Soc.* **1982**, 17, 109.
- [221] D. Eisenberg, E. Schwarz, M. Komaromy, R. Wall, *J. Mol. Biol.* **1984**, 179, 125.
- [222] F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5250.
- [223] H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, 2 ed., Thieme, Stuttgart, **1983**.
- [224] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, Wiley-VCH, **1988**.
- [225] K. Wuethrich, *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 36.
- [226] D. Neuhaus, M. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, John Wiley & Sons, New York, **1989**.

- [227] G.-F. Yang, *et al.*, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 7044.
- [228] G. Fronza, A. Mele, E. Redenti, P. Ventura, *J. Pharm. Sci.* **1992**, 81, 1162.
- [229] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045.
- [230] M. E. Wall, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.
- [231] C. H. Takimoto, J. Wright, S. G. Arbuck, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, 1400, 107.
- [232] Y. H. Hsiang, R. Hertzberg, S. Hecht, L. F. Liu, *J. Biol. Chem.* **1985**, 260, 14873.
- [233] I. Chourpa, *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, 1379, 353.
- [234] N. J. Rahier, *et al.*, *Org. Lett.* **2004**, 6, 321.
- [235] J. Kang, *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, 15, 163.
- [236] A. Hatefi, B. Amsden, *Pharm. Res.* **2002**, 19, 1389.
- [237] T. Higuchi, J. L. Lach, *J. Amer. pharm. Ass.* **1954**, 43, 527.

11 Verzeichnis der Abkürzungen

@	Notation für einen Wirt-Gast-Komplex G@W mit Gast G und Wirt W
°C	Grad Celsius
A	Dekadisches Absorptionsvermögen (UV/Vis-Spektroskopie)
Å	Ångström (10^{-10} m)
Ac	Acetyl
APCI	Atmospheric pressure chemical ionization (Massenspektroskopie)
aq.	aqua (wässrige Lösung)
AU	Absorption Units
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
br	Index: breites Signal (NMR-/IR-Spektroskopie)
Bu	Butyl
Bz	Benzyl
c	Konzentration (in $\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ oder $\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$), Zenti (10^{-2})
cal	Kalorie
CD	Cyclodextrin
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CE	Kapillarelektrophorese
C_n	<i>n</i> -zählige Rotationsachse
CPT	Camptothecin
d	Dublett (NMR-Spektroskopie)
D	Debye
δ	chemische Verschiebung (in ppm) (NMR-Spektroskopie)
Da	Masseneinheit Dalton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett von Dublett (NMR-Spektroskopie)
ddd	Dublett von Dublett von Dublett (NMR-Spektroskopie)
$\Delta\Delta G^\circ$	Freie Enthalpie der Ladungserkennung
DEPT	distortionsless enhancement by polarization transfer
ΔG°	Freie Enthalpie
ΔH°	Enthalpie

DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyl-ethylamin, Hünig-Base
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidon
DMSO	Dimethylsulfoxid
Dodec	Dodecyl
Δq	korrigierte Wärmetönung (in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) (Mikrokalorimetrie)
ΔS°	Entropie
DS	Dummy Scans (NMR-Spektroskopie)
DSS	3-(Trimethylsilyl)-propan-1-sulfonat Natriumsalz
E	Extinktion
ε	Extinktionskoeffizient
EA	Elementaranalyse
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EE	Ethylacetat
EEDQ	2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinolin
eq.	Äquivalent(e)
ESI	Electrospray-Ionization (Massenspektroskopie)
ESR	Elektronen-Spin Resonanz
Et	Ethyl
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
G	Gast-Molekül (allgemein)
G@W	Wirt-Gast-Komplex (allgemein)
h	Stunde
Hal	Halogen
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HOBT	1-Hydroxy-1 <i>H</i> -benzotriazol
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
HP	2-Hydroxypropyl
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie (high performance LC)

Hz	Hertz
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot-Spektroskopie
ITC	Isothermal Titration Calorimetry
J	Joule
k	Präfix „Kilo“ (10^3)
K	Kelvin
Kat.	Katalysator
K_D	Dissoziationskonstante
K_S	Stabilitätskonstante (in $L \cdot mol^{-1}$)
L	Liter (dm^3)
λ	Wellenlänge
L^-	deprotoniertes TBAN (Säure-Base-Titration)
LH	protoniertes TBAN (Säure-Base-Titration)
LM	Lösungsmittel
λ_{max}	Wellenlänge des Absorptionsmaximums (in nm)
m	Masse, Multiplett (NMR-Spektroskopie), mittelintensives Signal (IR-Spektroskopie), Präfix „Milli“ (10^{-3}), Meter
M	Molar ($mol \cdot L^{-1}$), Präfix „Mega“ (10^6), Molekulargewicht (in $g \cdot mol^{-1}$)
μ	Präfix „Mikro“ (10^{-6}), Dipolmoment
MAld-CD	Mono-(6-aldehydo)- β -cyclodextrin
MAmin-CD	Mono-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin
MAzido-CD	Mono-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin
MBocGly-CD	Mono-[6-(<i>N</i> ² -boc-glycyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrin
MBocSer-CD	Mono-[6-(<i>N</i> ² -boc-serinyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrin
MCys-CD	Mono-(6-aminoethylthio-6-deoxy)- β -cyclodextrin
MCysGua-CD	Mono-(6-deoxy-6-mercaptoethylguanidyl)- β -cyclodextrin Hydrochlorid
Me	Methyl
MGly-CD	Mono-[6-deoxy-6-(glycyl-amido)]- β -cyclodextrin
MGua-CD	Mono-(6-deoxy-6-guanidyl)- β -cyclodextrin Hydrochlorid
MHy-CD	Mono-(6-deoxy-6-hydrazinyl)- β -cyclodextrin
min	Minuten
mol	Mol
MS	Massenspektroskopie

MSer-CD	Mono-[6-deoxy-6-(serinyl-amido)]- β -cyclodextrin
MThioester-CD	Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolsäuremethylester)- β -cyclodextrin
MThioGlykolat-CD	Mono-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz
MTos-CD	Mono-[6-deoxy-6-(<i>p</i> -toluolsulfony)]- β -cyclodextrin
N	Stöchiometriefaktor
n	Stoffmenge, Präfix „Nano“ (10^{-9}), Oligomerisierungsgrad
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	Nuclear Overhauser effect (NMR-Spektroskopie)
NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy (NMR-Spektroskopie)
NS	Number of Scans (NMR-Spektroskopie)
PAminAcetyl-CD	Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin
PAmin-CD	Heptakis-(6-amino-6-deoxy)- β -cyclodextrin Hydrochlorid
PAminMethyl-CD	Heptakis-(6-amino-6-deoxy-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
PAzidoAcetyl-CD	Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin
PAzido-CD	Heptakis-(6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin
PAzidoMethyl-CD	Heptakis-(2,3-di-O-acetyl-6-azido-6-deoxy)- β -cyclodextrin
PBocGly-CD	Heptakis-[6-(<i>N'</i> -boc-glycyl-amido)-6-deoxy]- β -cyclodextrin
PCys-CD	Heptakis-(6-cysteaminyl-6-deoxy)- β -cyclodextrin Hydrochlorid
PCysGua-CD	Heptakis-(6-deoxy-6-mercaptoethylguanidyl)- β -cyclodextrin
Pe	Pentyl
PGly-CD	Heptakis-(6-deoxy-6-(glycyl-amido))- β -cyclodextrin
PGua-CD	Heptakis-(6-deoxy-6-guanidyl)- β -cyclodextrin
Ph	Phenyl
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
PHy-CD	Heptakis-(6-deoxy-6-hydrazinyl)- β -cyclodextrin
PIodo-CD	Heptakis-(6-deoxy-6-iodo)- β -cyclodextrin
pK _S	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
pK _W	Ionenprodukt des Wassers
ppm	parts per million (NMR-Spektroskopie)
PPropMe-CD	Heptakis-(6-deoxy-6-propargyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
Pr	Propyl
pt	Pseudotriplett
PTBDMS-CD	Heptakis-(6-deoxy-6- <i>tert.</i> -butyl-dimethylsilyl)- β -cyclodextrin
PThioester-CD	Heptakis-(6-deoxy-6-S-thioglykolsäuremethylester)- β -cyclodextrin

PThioGlykolat-CD	Heptakis-(6-deoxy-6-S-thioglykolat)- β -cyclodextrin Natriumsalz
PTriazolyl-CD	Heptakis-[6-deoxy-6-(4-hydroxymethyl-1,2,3-triazol-1-yl)]- β -cyclodextrin
Py	Pyridin
q	Reaktionswärme (in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) (Mikrokalorimetrie), Quartett (NMR-Spektroskopie)
q ₀	Verdünnungswärme (in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) (Mikrokalorimetrie)
R	beliebiger, organischer Rest, Gaskonstante ($8.314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$)
r	Radius
RDM	Randomly methylated
R _f	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
RG	Receiver Gain (NMR-Spektroskopie)
ROE	Rotating frame Overhauser enhancement (NMR-Spektroskopie)
ROESY	Rotating frame Overhauser enhancement spectroscopy
RP	Reversed Phase
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR-Spektroskopie), starkes Signal (IR-Spektroskopie)
SBE	Sulfobutylether
sec	Sekunde
sept	Septett (NMR-Spektroskopie)
Smt.	Schmelzpunkt
σ_{ij}	Kreuzrelaxationsrate
t	Triplett (NMR-Spektroskopie), Zeit
T	Temperatur
$\tau_{1/2}$	Halbwertszeit
TBA	4- <i>tert.</i> -Butylanilin
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAN	4- <i>tert.</i> -Butyl- <i>N,N</i> -dimethylanilin- <i>N</i> -oxid
TBB	4- <i>tert.</i> -Butylbenzoesäure
TBDA	4- <i>tert.</i> -Butyl- <i>N,N</i> -dimethylanilin
TBDMS-Cl	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilylchlorid
TBG	1-(4- <i>tert.</i> -Butylphenyl)-guanidin
TBS	4- <i>tert.</i> -Butylbenzolsulfonsäure Natriumsalz
TBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumtetrafluoroborat
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl

TD	Time Domain (NMR-Spektroskopie)
<i>tert.</i>	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilyl
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
UV-Vis	Ultraviolett- und Visible-Spektroskopie
V	Volumen (in L), Volt
Vit	Vitamin
w	schwaches Signal (IR-Spektroskopie)
W	Wirt-Molekül (allgemein)
WG	Wirt-Gast-Komplex
^x J	Kopplungskonstante über x Bindungen (in Hz)
z	Ladungszahl (Massenspektroskopie)

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich beim Erstellen dieser Arbeit unterstützt haben:

Prof. Dr. G. Wenz danke ich für die interessante Themenstellung, für viele Anregungen, seine unermüdliche Diskussionsbereitschaft und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Meinem Zweitgutachter Herrn Prof. Dr. J. Jauch möchte ich für sein Interesse an meiner Arbeit danken und dafür, dass er sich bereit erklärt hat, die Aufgabe des Zweitgutachtens zu übernehmen.

Anne Engelke danke ich für die unermüdliche Durchführung von vielen vielen mikrokalorimetrischen Titrationsen und für die Aufnahme der Löslichkeitsisotherme. Mein besonderer Dank gilt ebenso Dr. Joseph Zapp für seine stetige Diskussionsbereitschaft und für die tolle Zusammenarbeit beim Messen der zahlreichen ROESY-Experimente. Bei Jutta Ganz möchte ich mich für die GPC-Messungen und für die Tipps und Tricks rund um die Chromatographie bedanken. Dr. Mathias Großer danke ich für die MS-, LC/MS- und HPLC-Messungen sowie Helga Feuerhake für die Durchführung der Elementanalysen. Mark Bartholomä möchte ich für die Titration des *N*-Oxids danken.

Gerti Radünz danke ich für die Abwicklung von Verwaltungsangelegenheiten, Joachim Kriesamer und Thomas Scherer für ihre ständige Hilfsbereitschaft, die technische Unterstützung und die Reparatur diverser Geräte.

Für das hervorragende Arbeitsklima und die sowohl fachlichen wie auch unterhaltsamen Diskussionen möchte ich allen Mitgliedern und Ehemaligen einen besonderen Dank aussprechen: Anja Kasten, Axel Müller, Carolin Thiele, Christoph Michel, Hans-Werner Adolph, Irina Grasmück, Katrin Ohliger, Manuel Keil, Nadine Koch, Nico Bordeanu, Patrick Jost, Philipp Wimmer, Ronny Heisel, Sabine Caspar-Klär, Sandra Jost, Stefan Große, Sylvia Riedel, Thomas Albuzat, Thomas Jung, Thomas Stöhr, Tobias Bernard und Tobias Schulz.

Für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit möchte ich Caroline Thiele, Irina Grasmück und meiner Cousine Angelika Straßnig besonderen Dank aussprechen.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern Heidemarie und Peter Straßnig danken, die mich stets in allen Lebenslagen unterstützt und gefördert haben. Der Schlusssatz ist dem wichtigsten Menschen in meinem Leben gewidmet: Ich danke Irina Grasmück für ihre Geduld, ihren Rückhalt und einfach für das, was sie ist.

Lebenslauf

Name: Christian Peter Straßnig
Geburtsdatum: 7. Januar 1978
Geburtsort: Saarbrücken, Saarland
Staatsangehörigkeit: deutsch/österreich

Schulbildung

1984 – 1988 Grundschule Hohe Wacht, Saarbrücken
1988 – 1997 Gymnasium am Schloss, Saarbrücken
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

10/1997 – 01/2003 Studium der Chemie an der Universität des Saarlandes
10/1999 Diplomvorprüfung
06/2001 – 09/2001 Schwerpunktarbeit an der University of Surrey,
Guildford, England
07/2002 Diplomhauptprüfung
07/2002 – 01/2003 Diplomarbeit zum Thema „Synthese von fluoreszenz-
markiertem L-DOPA“ bei Prof. Dr. G. Wenz am Institut
für Organische Makromolekulare Chemie der Universität
des Saarlandes
02/2003 – 07/2006 Promotion bei Prof. Dr. G. Wenz am Institut für
Organische Makromolekulare Chemie der Universität
des Saarlandes