

Definiert monofunktionalisierte β -Cyclodextrinderivate

—

**Synthese, Immobilisierung und Anwendung in der
enantioselektiven HPLC**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Helmuth Dittmann
aus Huelva (Spanien)

Hamburg 2000

1. Gutachter: Prof. Dr. W.A. König

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Voss

Mündliche Prüfungen:

14.02.00	Organische Chemie	Prof. Dr. W.A. König
21.02.00	Analytische Chemie	Prof. Dr. W. Dannecker
28.02.00	Organische Chemie	Prof. Dr. Dr. H. Steinhart

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 1996 bis Februar 1999 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W.A. König am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. W.A. König für die interessante Themenstellung, seine Unterstützung, das fortwährende Interesse am Verlauf dieser Arbeit sowie die vielfachen Möglichkeiten zu wissenschaftlichem Austausch.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 Einführung	1
1.1. CHIRALITÄT: ENTDECKUNG, URSACHE UND BEDEUTUNG	1
1.2. GRUNDLAGEN DER ENANTIOMERENANALYTIK	9
1.3. CYCLODEXTRINE	12
Kapitel 2 Problemstellung	15
Kapitel 3 Allgemeiner Teil	17
3.1. SYNTHESE MODIFIZIERTER CYCLODEXTRINDERIVATE	17
3.1.1. <i>Regioselektiv persubstituierte Cyclodextrine</i>	21
3.1.2. <i>Monofunktionalisierte Cyclodextrinderivate</i>	27
3.1.2.1. <i>Monoderivatisierung über Position 6</i>	28
3.1.2.2. <i>Monoderivatisierung über Position 2</i>	32
3.1.2.3. <i>Monoderivatisierung über Position 3</i>	34
3.1.3. <i>Di- und oligomere Cyclodextrinderivate</i>	36
3.2. CHARAKTERISIERUNG VON CYCLODEXTRINDERIVATEN	39
3.2.1. <i>NMR-Spektroskopie</i>	39
3.2.2. <i>Massenspektrometrische Untersuchungsmethoden</i>	40
3.2.3. <i>GC/MS nach Abbau</i>	42
3.3. ENANTIOSELEKTIVE FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE	43
3.3.1. <i>Klassifizierung chiraler Selektoren</i>	45
3.3.2. <i>Cyclodextrine und ihre Derivate</i>	48
3.3.2.1. <i>Techniken zur Immobilisierung</i>	50
3.3.2.2. <i>Bedeutung</i>	53
Kapitel 4 Spezieller Teil	54
4.1. SYNTHESE MONOFUNKTIONALISierter CYCLODEXTRINDERIVATE ZUR IMMOBILISIERUNG AN KIESELGEL	54
4.1.1. <i>Synthesen zur Immobilisierung von 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD</i>	55
4.1.1.1. <i>Monofunktionalisierung über Position 6</i>	55
4.1.1.2. <i>Monofunktionalisierung über Position 2</i>	61
4.1.1.3. <i>Monofunktionalisierung über Position 3</i>	70

4.1.2. Synthesen zur Immobilisierung von Perme- β -CD	74
4.1.2.1. Monofunktionalisierung über Position 6	74
4.1.2.2. Monofunktionalisierung über Position 2	78
4.1.2.3. Monofunktionalisierung über Position 3	80
4.1.3. Synthesen zur Immobilisierung von 2,3-Me- β -CD über Position 6	82
4.1.4. Synthese zur Immobilisierung von 2,6-Me-3-Pe- β -CD über Position 6 ..	84
4.1.5. Synthesen zur Immobilisierung von 6-Me-2,3-Pe- β -CD über Position 6	87
4.2. CYCLODEXTRIN-DIMER AUS 2'-AMINOHEXYL-6-TBDMS-2*,3-ME- β -CD UND 2'-CARBOXYPENTYL-PERME- β -CD DURCH AMIDVERKNÜPFUNG ...	90
4.3. IMMOBILISIERUNG DER MONOFUNKTIONALISIERTEN CYCLODEXTRINDERIVATE AN KIESELGEL	95
4.3.1. Batch-Verfahren	96
4.3.2. "On-column"-Verfahren	103
4.4. ANWENDUNG DER AN KIESELGEL IMMOBILISIERTEN CYCLODEXTRIN- DERIVATE IN DER ENANTIOSELEKTIVEN FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE	107
4.4.1. Micro-HPLC-Anwendung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD	108
4.4.2. Micro-HPLC-Anwendung von 6-TBDMS- β -CD	118
4.4.3. HPLC-Anwendung von Perme- β -CD	119
4.4.4. Micro-HPLC-Anwendung von 2,3-Me- β -CD	128
4.4.5. Micro-HPLC-Anwendung von 2,6-Me-3-Pe- β -CD	133
4.4.6. Micro-HPLC-Anwendung von 6-Me-2,3-Pe- β -CD	142
4.4.7. Vergleich der Enantioselektivitäten der hergestellten Phasen	142
4.5. BESTIMMUNG DER ROTATIONSBARRIERE VON 2,2'-DIODBENZIDIN MITTELS ENANTIOSELEKTIVER DYNAMISCHER MICRO-HPLC	144
Zusammenfassung	152
Summary	156
Kapitel 5 Experimenteller Teil	160
5.1. REAGENZIEN, MEßGERÄTE UND METHODEN	160
5.2. DARSTELLUNG DER CYCLODEXTRINDERIVATE	164
5.2.1. 6-TBDMS- β -CD (1) und 2',6-TBDMS- β -CD (2)	164
5.2.2. 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (3)	166
5.2.3. 2,3-Me- β -CD (4)	167
5.2.4. 6'-Octenyl-2,3-Me- β -CD (5)	168
5.2.5. 6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (6)	169

5.2.6. 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (7)	170
5.2.7. 6'-Oxoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (8)	171
5.2.8. 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (9)	172
5.2.9. 6'-Cyanopentyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (10)	173
5.2.10. 6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (11)	174
5.2.11. 2'-Octenyl-6-TBDMS- β -CD (12)	175
5.2.12. 2'-Octenyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (13)	176
5.2.13. 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (14)	177
5.2.14. 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS- β -CD (15)	178
5.2.15. 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS- β -CD (16)	179
5.2.16. 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (17)	180
5.2.17. 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (18)	182
5.2.18. 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (19)	183
5.2.19. 2'-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (21) und 2'-OH-2*,3-Me- β -CD (20)	184
5.2.20. 2'-OH-2*,3-Me- β -CD (20)	185
5.2.21. 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (22)	186
5.2.22. 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (23)	187
5.2.23. 3'-OH-2,3*-Me- β -CD (24)	188
5.2.24. 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (25)	189
5.2.25. 3'-All-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (26)	190
5.2.26. 3'-Octenyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (27)	191
5.2.27. 3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (28)	192
5.2.28. 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29)	193
5.2.29. 3'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (30)	194
5.2.30. 3'-Aminohexyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (31)	195
5.2.31. 6'-TBDMS-perac- β -CD (32)	196
5.2.32. 6'-TBDMS- β -CD (33)	197
5.2.33. 6'-TBDMS-perme- β -CD (34)	198
5.2.34. 6'-OH-perme- β -CD (35)	199
5.2.35. 6'-Octenyl-perme- β -CD (36)	200
5.2.36. 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (37)	201
5.2.37. 6'-Cyanopentyl-perme- β -CD (38)	202
5.2.38. 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (39)	203
5.2.39. 2'-Cyanopentyl-2*,3-Me- β -CD (40)	204
5.2.40. 2'-Cyanopentyl-perme- β -CD (41)	205
5.2.41. 2'-Aminohexyl-perme- β -CD (42)	206

5.2.42. 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (43)	207
5.2.43. 3'-Cyanopentyl-2,3*-Me- β -CD (44)	208
5.2.44. 3'-Cyanopentyl-perme- β -CD (45)	209
5.2.45. 3'-Aminohexyl-perme- β -CD (46)	210
5.2.46. 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (47)	211
5.2.47. 6'-Aminohexyl-2,3-Me- β -CD (48)	212
5.2.48. 6-TBDMS-2-Me- β -CD (49)	212
5.2.49. 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD (50)	213
5.2.50. 2-Me-3-Pe- β -CD (51)	214
5.2.51. 6'-Octenyl-2-Me-3-Pe- β -CD (52)	215
5.2.52. 6'-Octenyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (53)	216
5.2.53. 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (54)	217
5.2.54. 6-TBDMS-2,3-Pe- β -CD (55)	218
5.2.55. 2,3-Pe- β -CD (56)	219
5.2.56. 6'-Octenyl-2,3-Pe- β -CD (57)	220
5.2.57. 6'-Octenyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (58)	221
5.2.58. 6'-Oxoheptyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD-Dimethylacetal (59)	222
5.2.59. 6'-Oxoheptyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (60)	223
5.2.60. 6'-Cyanopentyl-2,3-Pe- β -CD (61)	223
5.2.61. 6'-Cyanopentyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (62)	224
5.2.62. 6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (63)	225
5.2.63. Cyclodextrin-Dimer (64) aus 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (18) und 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (43) durch Amidverknüpfung	226
5.3. IMMOBILISIERUNGEN AN KIESELGEL	227
Kapitel 6 Anhang	229
6.1. ¹ H-NMR-SPEKTREN DER ZIELVERBINDUNGEN	229
6.2. DEFINITIONEN CHROMATOGRAPHISCHER GRÖßEN	239
6.3. GEFAHRSTOFFANHANG	240
Kapitel 7 Literaturverzeichnis	242

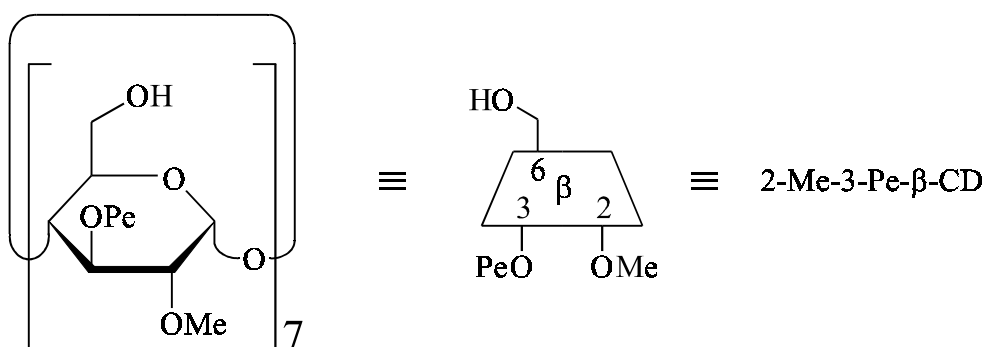
Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AcN	Acetonitril
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
All	Allyl
aq	wässrig
Bn	Benzyl
CD	Cyclodextrin oder Circular dichroismus
CE	Kapillarelektrophorese
CI	chemische Ionisierung
COSY	Correlated Spectroscopy
CPA	chiral mobile phase additive
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
CSP	chiral stationary phase
d	Dublett, Tag(e)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dd	doppeltes Dublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
DHPLC	Dynamic High Pressure Liquid Chromatography
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTBMPy	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridin
DTBPy	2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin
EC	Elektrochromatographie
E.C.R	Effective Carbon Response
ee	Enantiomerenüberschuß
EI	Elektronenstoßionisierung
ESI-MS	Elektrospray-Massenspektrometrie
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FAB-MS	Fast Atom Bombardement-Massenspektrometrie
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)

Verwendete Abkürzungen

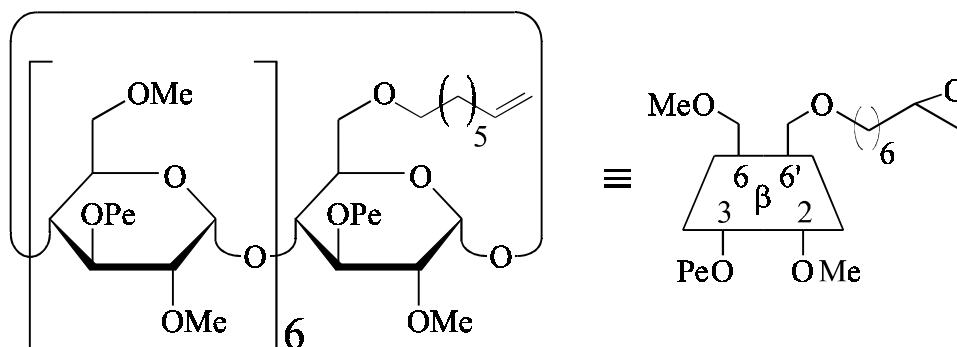
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
I	Ionenstärke
ID	Innerer Durchmesser einer Kapillare
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
LC	Flüssigchromatographie
m	Multiplett oder Meter
M	molar oder Massenzahl
m/z	Massenzahl pro Ladung
MALDI-TOF-MS	Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Time-Of-Flight-MS
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MeOTf	Trifluormethansulfonsäuremethylester (Methyltriflat)
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie oder Massenspektrum
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
ORD	optische Rotationsdispersion
p	optische Ausbeute oder Druck
Pe	Pentyl
Ph	Phenyl
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
PVI	Polyvinylimidazol
R	Auflösung (in einem chromatographischen Prozeß)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
SMA	Standardmethylierungsanalyse
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoracetat, -essigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tos bzw. Ts	Toluolsulfonyl (Tosyl)
TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
UV	Ultraviolett
v/v	Volumenverhältnis pro Volumen
w/w	Gewichtsverhältnis pro Gewicht

Abkürzende Schreibweise und Darstellung für symmetrisch substituierte Cyclodextrinderivate:



entspricht Heptakis(2-O-methyl-3-O-pentyl)-β-cyclodextrin

Abkürzende Schreibweise und Darstellung für monofunktionalisierte Cyclodextrinderivate:



≡ 6'-Epoxyoctyl-2,6-Me-3-Pe-β-CD

entspricht Mono[6-O-(7-epoxyoctyl)-2-O-methyl-3-O-pentyl]hexakis-(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)-β-cyclodextrin

Kapitel 1 Einführung

»L ' universe est dissymétrique«

L. Pasteur (1822 - 1895)

1.1. Chiralität: Entdeckung, Ursache und Bedeutung

Obwohl der größte Teil der Entwicklung jenes chemischen Teilgebietes, welches man als *Stereochemie* bezeichnet, in die zweite Hälfte des vergangenen Jahrhunderts fällt, waren auch bedeutende Entdeckungen schon in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts gemacht worden:

So entdeckte *Arago* 1811 am Quarz die Drehung der Schwingungsebene linear polarisierten Lichtes. Diese als *optische Aktivität* bezeichnete Eigenschaft beobachtete *Biot* im Jahre 1815 auch an Lösungen bestimmter natürlich vorkommender Verbindungen^[1]. Damit erkannte er zugleich die optische Aktivität als molekulare Eigenschaft. Für eine theoretische Erklärung des Phänomens der optischen Aktivität war die Zeit jedoch noch nicht reif. *Berzelius* führte 1831 den Begriff *Isomerie* ein, als er optisch aktive Weinsäure und optisch inaktive Traubensäure untersuchte. Dabei stellte er fest, daß beide aus Traubensaft isolierbare Verbindungen in ihrer Summenformel übereinstimmen. Er formulierte diese Übereinstimmung der Dicarbonsäuren als isomere Beziehung. Um einige Erfahrungen in Kristallographie zu sammeln, wiederholte *Pasteur* im Jahre 1848 ältere Untersuchungen über die Salze der Weinsäure und der vermeintlich optisch inaktiven Traubensäure. Dabei stellte er fest, daß das optisch inaktive Natriumammoniumsalz der Traubensäure als ein Gemisch zweier verschiedener enantiomorpher Kristallsorten vorlag. Diese wiesen zwar gleiche Flächen und Winkel auf, ließen sich aber dennoch nicht zur Deckung bringen. Mit Hilfe von Lupe und Pinzette gelang ihm die rein mechanische Trennung des Kristallgemisches in zwei winzige Häufchen rechtshändiger und linkshändiger Kristalle. Obwohl das ursprünglich untersuchte Gemisch optisch inaktiv war, erwiesen sich die Lösungen der einzelnen Kristallhäufchen in Wasser als optisch aktiv. Außerdem waren die spezifischen Drehungen der beiden Lösungen vom Betrag her identisch, besaßen jedoch entgegengesetzte Vorzeichen. Die eine Lösung drehte linear polarisiertes Licht im Uhrzeigersinn nach rechts, die andere um den gleichen Betrag gegen den Uhrzeigersinn nach links. Aus diesem Experiment schloß *Pasteur*, daß die optische Aktivität ein

spezifisches Merkmal der Moleküle und nicht der Kristalle sei. *Pasteur* folgerte, daß sich die Moleküle, aus denen die Kristalle aufgebaut sind, ebenfalls - analog den beiden Kristallsorten - wie Bild und Spiegelbild gleichen, und daß Isomere existieren, deren Strukturen sich nur dadurch unterscheiden, daß sie jeweils Spiegelbilder voneinander darstellen. Weiterhin ging er davon aus, daß die physikalischen und chemischen Eigenschaften der spiegelbildlichen Moleküle nur hinsichtlich der Drehung von linear polarisiertem Licht voneinander abwichen^[2].

Zehn Jahre später entdeckte *Kekulé* die Vierbindigkeit des Kohlenstoffs. Der eigentliche Durchbruch gelang aber erst 1874 *Le Bel* in Frankreich und *van't Hoff* in Holland unabhängig voneinander im Zusammenhang mit ihrer *Hypothese über das asymmetrische Kohlenstoffatom*^[3]. Sie nahmen an, daß die vier Atome oder Atomgruppen tetraedisch um das zentrale Kohlenstoffatom angeordnet sind. Nur im Falle von vier voneinander verschiedenen Atomen oder Atomgruppen sind zwei verschiedene räumliche Anordnungen möglich, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten. Der Begriff der *Chiralität*, der die Eigenschaft eines Objektes oder Moleküls bezeichnet, sich von seinem Spiegelbild zu unterscheiden, wurde aber erst 1904 insbesondere durch *Lord Kelvin* geprägt^[4].

Im Jahre 1906 wurde Glycerinaldehyd von dem amerikanischen Chemiker *Rosanoff* als Standardverbindung, auf die die Konfigurationen der Kohlenhydrate bezogen werden sollten, vorgeschlagen. 1927 zeigten experimentelle Untersuchungen, daß sich vom rechtsdrehenden (+)-Glycerinaldehyd die (+)-Glucose ableiten läßt. Daher wies man dem (+)-Glycerinaldehyd ebenfalls die D-Konfiguration zu. Man ordnete ihm somit eine Konfiguration zu, die mit der Konfiguration übereinstimmte, die *E. Fischer* 1891 willkürlich für die (+)-Glucose gewählt hatte. Bis 1951 bediente man sich dieser willkürlich verliehenen Konfigurationen nur auf einer rein empirischen Basis; sie waren eine bequeme Methode, die Konfigurationsbeziehungen zwischen den verschiedenen Kohlenhydraten sowie zwischen ihnen und anderen organischen Verbindungen aufzuzeigen. Die Konfigurationen dieser Verbindungen hätten aber nach dem damaligen Wissensstand in Wirklichkeit auch die Spiegelbilder dieser willkürlich zugeordneten Anordnungen sein können. 1951 bestimmten jedoch *Bijvoet et al.* durch anomale Röntgenbeugung die räumliche Anordnung der Atome des Natriumrubidiums Salzes der (+)-Weinsäure, womit ihnen erstmals die Bestimmung der absoluten Konfiguration einer optisch aktiven Substanz

gelang^[5]. Dabei stellten sie fest, daß sie tatsächlich die Konfiguration besitzt, die man bis dahin lediglich angenommen hatte. Damit erwies sich aber auch die willkürliche Wahl, die *E. Fischer* getroffen hatte, als richtig.

Wie bereits erwähnt wurde, sind die optische Aktivität und die sie verursachende Chiralität molekulare Eigenschaften. Je nach Molekülstruktur wird nach *Cahn, Ingold und Prelog* zwischen *zentraler*, *axialer*, *planarer* und *helicaler Chiralität* unterschieden, wobei die Zuordnung der absoluten Konfiguration nach einer von ihnen entwickelten Systematik erfolgt^[6].

Mit Hilfe der Gruppentheorie^[7], die eine Einteilung der Verbindungen nach Symmetriekriterien erlaubt, läßt sich zeigen, daß alle Moleküle chiral sind, die weder Spiegelebene noch Drehspiegelachse enthalten. Von allen Symmetriepunktgruppen tritt daher nur bei den Gruppen C_1 , C_n und D_n Chiralität auf. Moleküle, die zur C_1 -Gruppe gehören, heißen *asymmetrisch*. In diese Gruppe fallen alle zentral-chiralen Verbindungen, bei denen vier unterschiedliche Liganden tetraedrisch um ein zentrales Kohlenstoffatom angeordnet sind. Allgemein kann jedes Atom ein zentral-chirales Zentrum bilden, das in der Lage ist, vier unterschiedliche Nachbarn tetraedrisch zu binden, wobei ein freies Elektronenpaar einen Bindungspartner ersetzen kann (**Abb.1**).

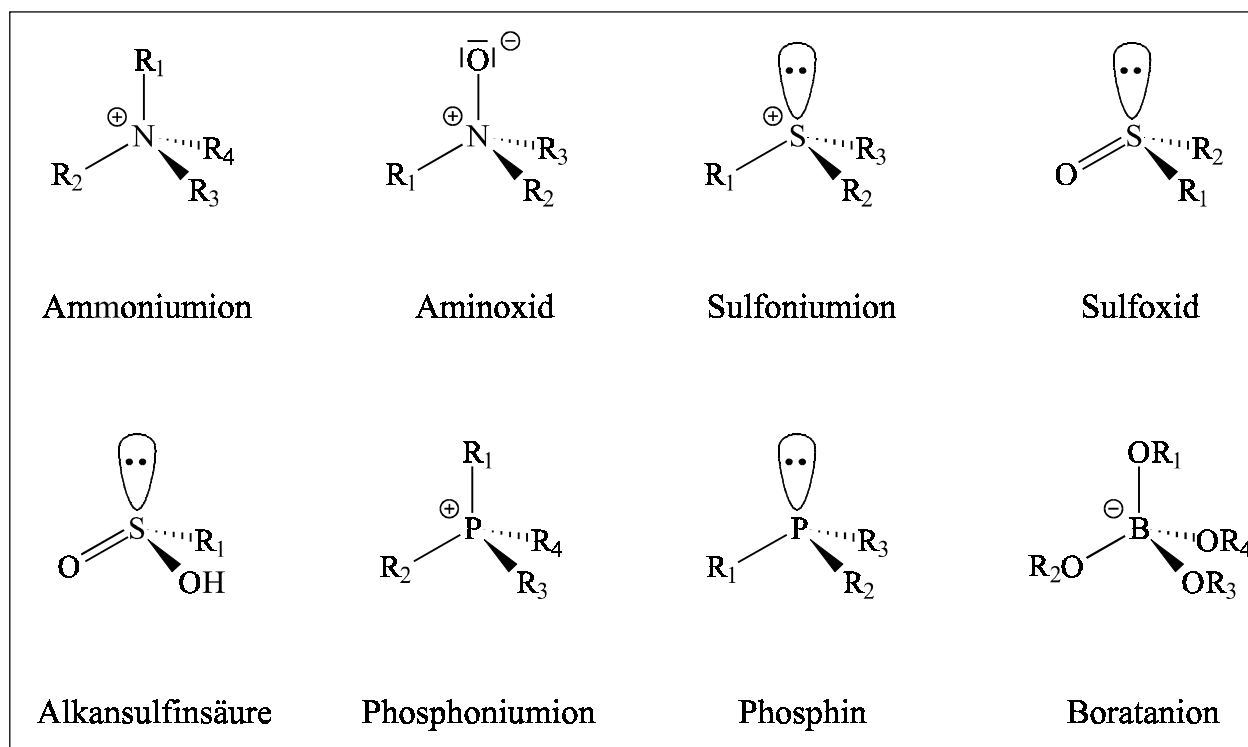


Abb. 1: Stabile chirale Moleküle mit Heteroatomen als Asymmetriezentren

Moleküle, die den C_n - und D_n -Punktgruppen angehören, heißen *chiral dissymmetrisch*. Man kann sich formal vorstellen, daß eine Chiralitätsachse durch Dehnung eines tetraedrisch substituierten Zentrums zustande kommt. Durch diese Dehnung kann eine eventuell vorhandene Symmetrie verlorengehen, wodurch aus einem achiralen Zentrum eine chirale Verteilung der Substituenten um die Achse entstehen kann. Zu der Gruppe der axial-chiralen Verbindungen gehören u.a. geeignet substituierte Allene, Alkyldencycloalkane, Spirane und Biphenyle (**Abb. 2**). 2,2'-*ortho*-Disubstituierte Biphenylderivate nehmen infolge sterischer Wechselwirkungen zwischen den *orthoständigen* Gruppen bevorzugt nicht-planare Konformationen ein, die lediglich durch Rotation um die zentrale Einfachbindung ineinander überführbar sind. Liegt bei Raumtemperatur Konformationsstabilität vor, werden 2,2'-*ortho*-disubstituierte Biphenyle zu den *atropisomeren* Verbindungen gezählt. Unter dem von *Kuhn* eingeführten Begriff *Atropisomerie* werden nun alle Fälle von Stereoisomerie zusammengefaßt, die durch Behinderung der freien Drehbarkeit um Einfachbindungen zustande kommen und bei denen die Stereoisomere bei Raumtemperatur isolierbar sind^[8].

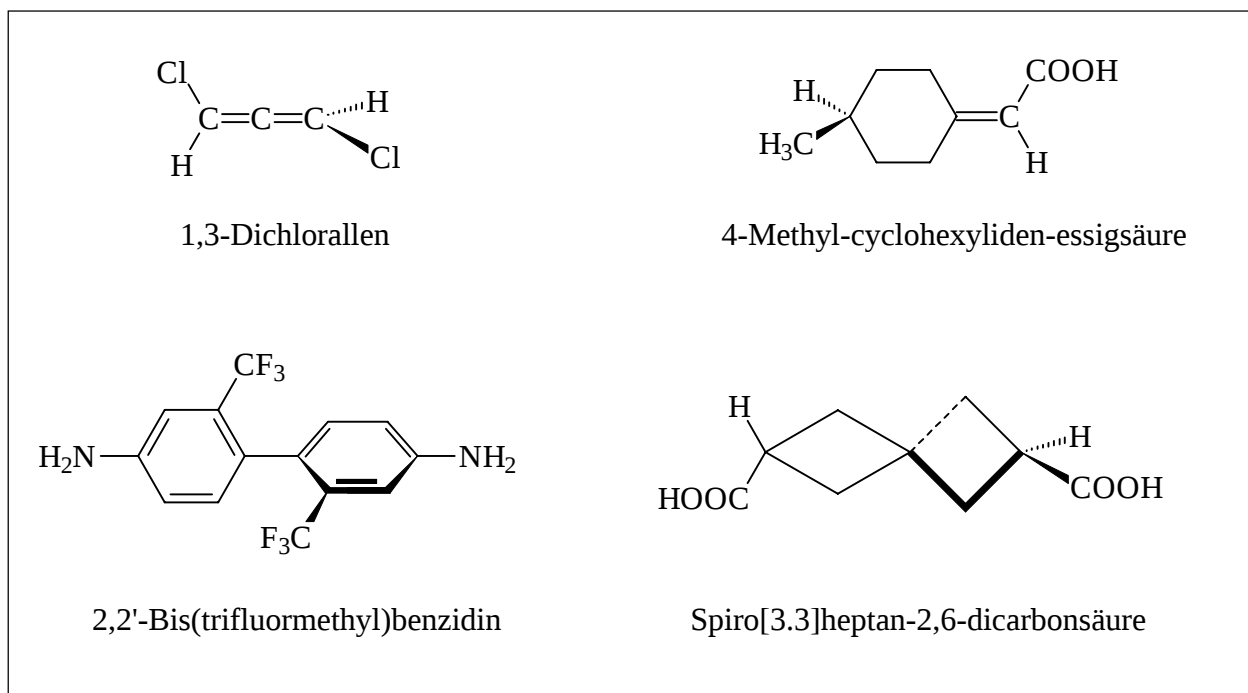


Abb. 2: Beispiele für axial-chirale Verbindungen

Atropisomere Ansa-Verbindungen und Paracyclophane sowie einige cyclische Verbindungen mit einer *trans*-Doppelbindung weisen planare Chiralität auf. Hexahelicen dagegen ist ein Beispiel für ein Molekül mit helicaler Chiralität (**Abb. 3**).

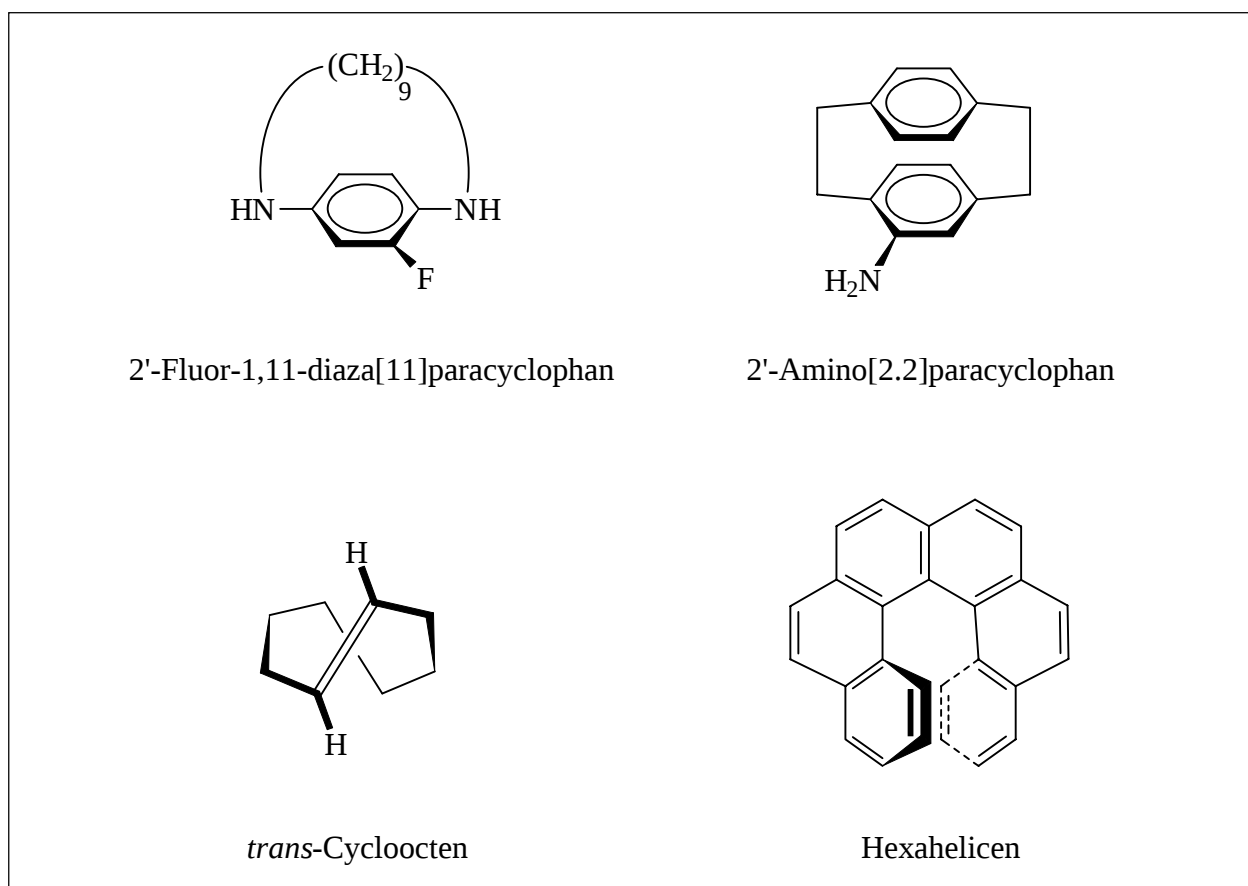


Abb. 3: Planare und helicale Chiralität

Die moderne Wissenschaft mit ihren unterschiedlichen Disziplinen hat nun das bestätigt, was schon *Pasteur* vor der Französischen Akademie der Wissenschaft als These formuliert und wahrscheinlich in diesem Ausmaße noch nicht vorausgeahnt hatte: »L ' universe est dissymétrique.« - Das Universum ist auf allen Ebenen asymmetrisch^[9]:

Subatomare Teilchen sind aufgrund ihres Eigendrehimpulses chiral, das Neutrino existiert beispielsweise aber nur in der linkshändigen Form. Der radioaktive β -Zerfall verläuft asymmetrisch, wobei etwa 30 % mehr links- als rechtshändige Elektronen entstehen. Auch in der Tier- und Pflanzenwelt setzt sich die Bevorzugung einer spiegelbildlichen Form fort: Gewendelte Schneckenhäuser sind vorwiegend rechtshändig. Bei Weinbergschnecken liegt ein Verhältnis rechts- zu linksgewendelter Gehäuse von 20 000 : 1 vor, was einem "Enantiomerenüberschuß" von 99.99 % entspricht. Die Mehrzahl der Schlingpflanzen wie z.B. die Ackerwinde wächst in rechtsdrehenden Spiralen, während sich Geißblatt, Hopfen und Knöterich in linkshändigen Spiralen winden. Beim Alpenveilchen wiederum sind die Blütenblätter rechtshändig aufgerollt. Der größte Teil der bekannten Spiralgalaxien weist eine linkshändige Struktur auf und auch der Mensch ist durch die

asymmetrische Verteilung seiner Organe chiral. Chiralität tritt ebenfalls bei allen Molekülen auf, die entscheidend für Entstehung, Entwicklung und Erhalt des Lebens sind. Proteine, die die Struktur und Funktion von Zellen steuern, werden fast ausschließlich aus 20 Aminosäuren aufgebaut, die mit Ausnahme des achiralen Glycin die L-Konfiguration besitzen. Nur in sehr seltenen Fällen erfüllen kurze Aminosäureketten, die auch D-Aminosäuren enthalten, spezielle biologische Aufgaben. Aminosäureketten sind in der Lage, sich spontan durch Ausbildung von α -Helix- und β -Faltblattstrukturen räumlich zu orientieren. Für die biologische Aktivität der Proteine ist gerade ihr dreidimensionaler Aufbau von entscheidender Bedeutung. DNA als Träger der Erbinformation und RNA wiederum, deren Zuckerbausteine stets die D-Konfiguration besitzen, bilden Doppelhelices aus. Sowohl die α -Helix der Proteine als auch die Doppelhelices der Nukleinsäuren sind rechtsgewunden. α -Helix und β -Faltblattstruktur der Proteine, die Doppelhelix von DNA und RNA sowie die Konformationen der wichtigen Kohlenhydratpolymere Stärke und Cellulose, die ebenfalls nur aus D-Zuckern bestehen, wären ohne diese Enantiomerenreinheit nicht möglich. Man bezeichnet die Bevorzugung von L-Aminosäuren und D-Zuckern häufig auch als *Homochiralität der Natur*. Dieser Symmetriebruch auf molekularer Ebene kann mit Hilfe der *Theorie der schwachen und elektromagnetischen Wechselwirkung* von Glashow, Salam und Weinberg als Folge der paritätsverletzenden elektroschwachen Kraft, die zwischen Neutronen, Elektronen und Protonen wirkt, gedeutet werden^[10].

Da die Zelle eines Organismus mit ihren Rezeptoren eine chirale Matrix bildet, können Enantiomere aufgrund der Ausbildung unterschiedlicher diastereoselektiver Wechselwirkungen von ihr diskriminiert werden (*biologische Diskriminierung, Biodiskriminierung*), wobei Unterschiede in der sensorischen Wahrnehmung (Geschmack, Geruch, Verständigung durch Pheromone) und der physiologischen Wirkung einzelner Enantiomere eines Racemates beobachtet werden können. So ist z.B. die natürlich vorkommende α -Aminosäure (S)-(-)-Asparagin bitter, während das (R)-(+)-Enantiomer süß schmeckt. Das Monoterpenketon Carvon ist in Form seines (S)-(+)-Enantiomeren für den Geruch von Kümmelöl verantwortlich, während sein (R)-(-)-Enantiomer die geruchsbestimmende Komponente von Krauseminze (*Mentha spicata*) darstellt. (R)-(+)-Limonen riecht angenehm citrusartig, während (S)-(-)-Limonen nach Terpentinöl riecht (**Abb. 4**).

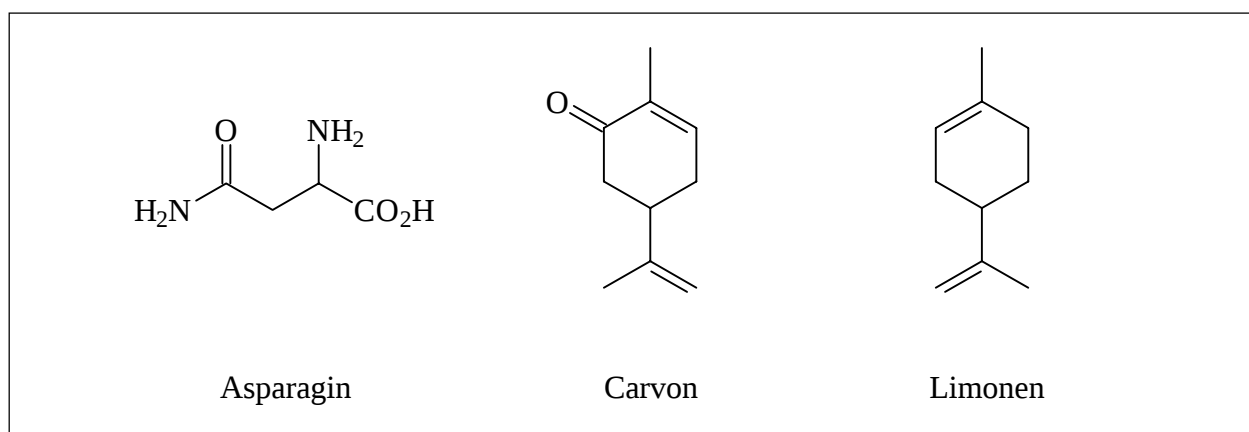


Abb. 4: Chirale Verbindungen mit Enantiomeren unterschiedlichen sensorischen Einflusses

In Hinsicht auf die pharmakologische und physiologische Aktivität von Enantiomeren (**Abb. 5**) lassen sich vier Fälle unterscheiden: (a) Nur ein Enantiomer besitzt Aktivität, während das andere gänzlich unwirksam ist; (b) beide Enantiomere haben eine (nahezu) identische Aktivität in Bezug auf Qualität und Quantität; (c) die Aktivität beider Enantiomere unterscheidet sich lediglich im Ausmaße ihrer Wirkung bei gleicher Dosis; (d) beide Enantiomere weisen absolut unterschiedliche Aktivitäten auf. Nur (S)-(-)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)alanin (L-DOPA) zeigt pharmakologische Wirkung gegen Parkinsonismus. (S)-Propranolol besitzt als β -Blocker eine um den Faktor 100 höhere Aktivität als (R)-Propranolol, welches dafür aber eine größere Halbwertszeit im Plasma aufweist^[11]. Enantiomere chiraler Barbiturate wie z.B. 1-Methyl-5-phenyl-5-propyl-barbitursäure üben antagonistische Wirkungen auf das Zentralnervensystem aus: Während ein Enantiomer sedative (je nach Dosis hypnotische oder narkotische) Wirkung besitzt, weist das andere (unerwünschte) konvulsive Eigenschaften auf^[12]. An dieser Stelle soll auch nicht unerwähnt bleiben, welche traurige Berühmtheit Thalidomid erlangte, das in der Bundesrepublik Deutschland seit 1954 in mehr als 20 Präparaten (z.B. Contergan®) als Hypnotikum und Sedativum in racemischer Form verabreicht worden war. Der Vertrieb dieser Präparate wurde jedoch 1961 eingestellt, nachdem sich herausgestellt hatte, daß deren Einnahme während der Frühschwangerschaft Mißbildungen an Gliedmaßen und Wirbelsäule der Embryos verursachte. In den Folgejahren berichteten *Blaschke et al.*, daß möglicherweise die teratogene Wirkung nur vom (S)-(-)-Enantiomeren herrührt und das (R)-(+)-Enantiomer auch in hoher Dosierung keinerlei teratogene Wirkung besitzt^[13]. Obwohl diese Schlußfolgerung umstritten bleibt, weil die Enantiomere bei physiologischem pH-Wert und nach der Injektion in Kaninchen racemisieren^[14], ist diese Arbeit eine

der Schlüsselstudien, aufgrund derer man die Notwendigkeit erkannte, die pharmakologische Wirkung beider Enantiomere eines Arzneimittels zu untersuchen. Die Erkenntnis, daß sich die biologischen Aktivitäten von Enantiomeren chiraler Wirkstoffe oft deutlich unterscheiden, zusammen mit der seit 1980 verstärkt einsetzenden Entwicklung von Methoden zur Herstellung und zum Nachweis reiner Enantiomere, veranlaßte Genehmigungsbehörden, Richtlinien für die Entwicklung chiraler Arzneiwirkstoffe zu erstellen. Diese verlangen die Vorlage von Daten zur Pharmakokinetik und zu physiologischen, toxikologischen und metabolischen Eigenschaften der Wirkstoffenantiomere. Infolge dieser Entwicklung wächst der Markt für die Einzelenantiomere (*single enantiomers*) von chiralen Arzneistoffen und mit ihm auch die Bedeutung chiraler Verfahren und Technologien^[15].

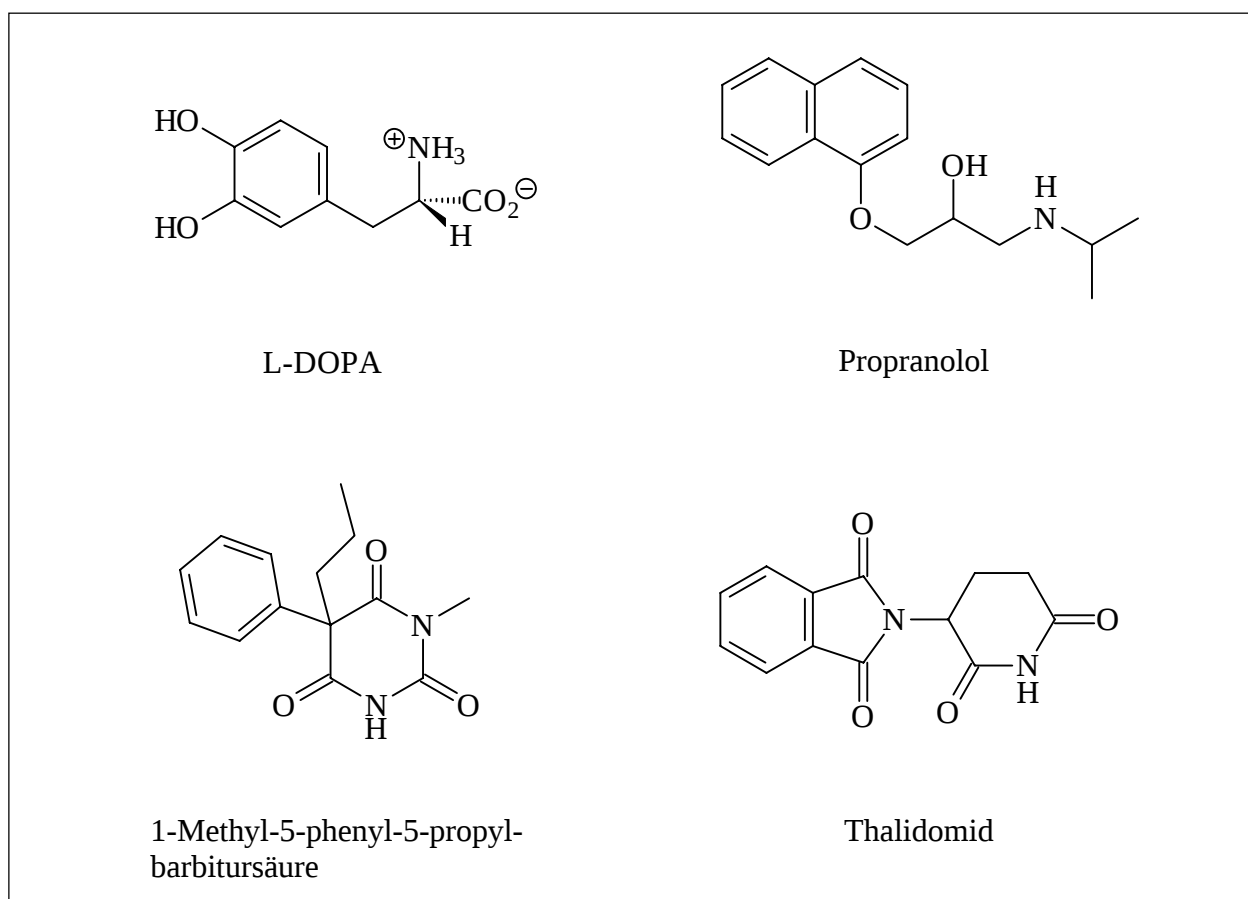


Abb. 5: Pharmakologisch wirksame chirale Verbindungen

1.2. Grundlagen der Enantiomerenanalytik

Die enge Bindung zwischen biologischer Wirkung und absoluter Konfiguration eines Moleküls begründet den heutigen Trend zur Darstellung reiner Enantiomere. So werden enantiomerenreine Naturstoffe und pharmakologisch wirksame Substanzen immer häufiger biotechnologisch^[16] oder aus den optisch bereits in reiner Form vorliegenden Bausteinen der Natur (*chiral pool*) hergestellt. Ziel der zuletzt genannten Methode ist es, Chiralitätszentren von Anfang an mit der richtigen Konfiguration in die Reaktion einzubringen, wobei insbesondere Kohlenhydrate, α -Hydroxycarbonsäuren, Terpene und Aminosäuren als Hilfsreagenzien oder Edukte Verwendung finden^[17]. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt in den letzten Jahren lag auf der Suche nach neuen enantioselektiven Synthesemethoden^[18], dem u.a. mit der Verleihung des Nobelpreises in Chemie an *E.J. Corey* 1990 Rechnung getragen wurde. In all den Fällen jedoch, in denen ein Enantiomer aufgrund der Kompliziertheit seiner Struktur nicht oder nur sehr schwer durch asymmetrische Synthese darstellbar ist, gelangt man durch die Kombination aus racemischer Synthese und anschließender Racematspaltung ans Ziel. Dies ist häufig dann der Fall, wenn mehrere Chiralitätszentren im Zielmolekül vorliegen.

Die Notwendigkeit einer leistungsfähigen Analytik liegt somit auf der Hand. Sie muß imstande sein, Enantiomerenüberschüsse bzw. -reinheiten bei asymmetrischen Synthesen, Qualitätskontrollen und Untersuchungen des enantioselektiven Metabolismus von Wirkstoffen hinreichend genau zu bestimmen. Weitere Applikationen stellen die stereochemische Analyse von Naturstoffen, die Untersuchung des Metabolismus und der toxikologischen Eigenschaften chiraler Xenobiotica sowie die Aufklärung des stereochemischen Verlaufs von Reaktionen mit chiralen Reaktanden dar.

Enantiomerenanalytik wird aber erst dadurch ermöglicht, daß zwischen einem chiralen Selektor und den beiden Enantiomeren eines Racemates zur Unterscheidung führende diastereoselektive Wechselwirkungen wirksam werden. Bei den chiroptischen Methoden (Polarimetrie, Circular dichroismus, optische Rotationsdispersion) dient circular polarisiertes Licht als chirales Auxiliar, während in der NMR-Spektroskopie chirale Shift-Reagenzien oder Lösungsmittel und in der Chromatographie chirale stationäre und mobile Phasen als Selektoren fungieren.

Die Enantiomerenzusammensetzung einer Probe kann durch das Enantiomerenverhältnis $[R]/[S]$ oder den Enantiomerenüberschuß (% ee, *enantiomeric excess*; Gleichung 1) beschrieben werden:

$$\% \text{ ee} = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \cdot 100; \quad [R] > [S] \quad (1)$$

Die polarimetrische Bestimmung der optischen Ausbeute % p einer Probe (Gleichung 2) stellt die traditionelle Methode zur Ermittlung von Enantiomerenüberschüssen dar. Optische Ausbeute und Enantiomerenüberschuß stimmen jedoch nur dann überein, wenn der Drehwinkel α linear von der Konzentration abhängt. Dieser Fall liegt aber im allgemeinen vor. Ein großer Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, daß die spezifische Drehung $[\alpha]_{\text{max}}$ des reinen Enantiomeren bekannt sein muß.

$$\% \text{ p} = \frac{\alpha_{\text{obs}}}{[\alpha]_{\text{max}}} \cdot 100 \quad (2)$$

α_{obs} : optische Drehung der Probe
 $[\alpha]_{\text{max}}$: spezifische Drehung des reinen Enantiomeren

Die spezifische Drehung wird durch die verwendete Wellenlänge, die Natur des zur Messung herangezogenen Lösungsmittels, die Temperatur, die Anwesenheit von Verunreinigungen und, in geringerem Maße, durch die Konzentration beeinflusst. Aus diesem Grunde ist es zur polarimetrischen Ermittlung von Enantiomerenüberschüssen unerlässlich, α_{obs} und $[\alpha]_{\text{max}}$ unter exakt gleichen Bedingungen zu bestimmen. Dennoch ist eine gewisse Vorsicht angebracht, wenn man dem Enantiomerenüberschuß polarimetrisch einen exakten Wert zuweisen möchte. Tatsächlich kann die spezifische Drehung $[\alpha]$ aufgrund stark assoziierender Probenbestandteile eine große Abhängigkeit von der Konzentration aufweisen, so daß eine Übereinstimmung von optischer Ausbeute und Enantiomerenüberschuß nicht mehr gewährleistet ist (*Horeau-Effekt*)^[19].

Enantiomerenüberschüsse lassen sich auch NMR-spektroskopisch ermitteln. Hierzu stehen zwei unterschiedliche Verfahren zur Auswahl. Einerseits können angereicherte Enantiomerenmischungen mit einem enantiomerenreinen Auxiliar chemisch umgesetzt

werden. Es entstehen diastereomere Produkte mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses ist dann über die Integration von Linienintensitäten im NMR-Spektrum möglich. Andererseits besteht die Möglichkeit, durch Verwendung chiraler Lösungsmittel und chiraler Lanthanoid-Shift-Reagenzien (**Abb. 6**) verschiedene chemische Verschiebungen für Enantiomere zu induzieren. Bei Verwendung optisch aktiver Lösungsmittel beruht dieser Effekt auf der Bildung diastereomerer Solvate, bei chiralen Lanthanoid-Shift-Reagenzien dagegen auf der durch die variable Koordinationszahl der Lanthanid-Ionen begünstigten Bildung lockerer diastereomerer Anlagerungskomplexe^[20]. Auch Cyclodextrine können als NMR-Verschiebungsreagenzien dienen^[21].

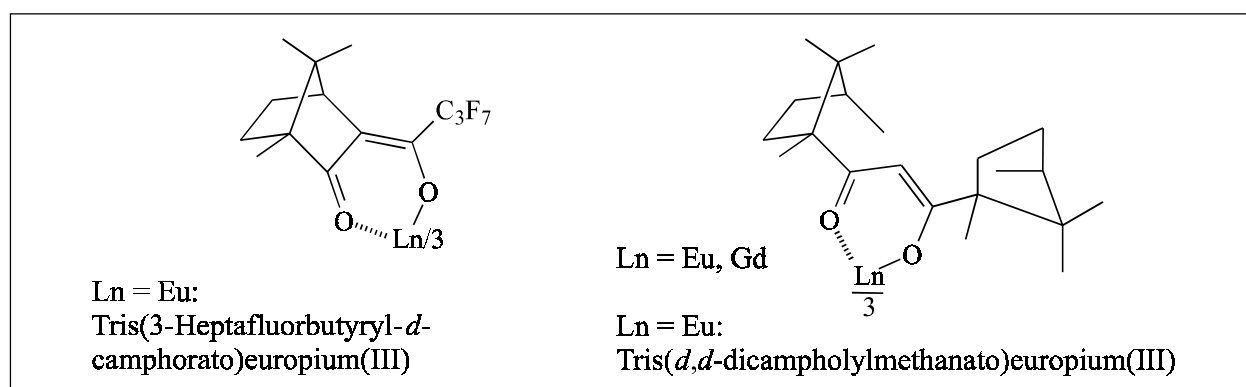


Abb. 6: Chirale Lanthanoid-Shift-Reagenzien

NMR-Spektroskopie und Polarimetrie sind jedoch zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen unter 5 % eines Enantiomeren ungeeignet. Dies gelingt jedoch durch Verwendung chiraler Phasen oder chiraler Additive bei chromatographischen Trennmethode und chiraler Pufferzusätze bei der Kapillarelektrophorese. So sind für alle leistungsfähigen Chromatographiemethoden, wie z.B. Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC), Gaschromatographie (GC), Chromatographie mit überkritischen Gasen (SFC) und Elektrophorese (EC), enantioselektive Trennungen bekannt. Die über die Integration der Peakflächen erfolgende Bestimmung des ee-Wertes ist aber nur dann exakt, wenn die Enantiomere bis zur Basislinie aufgetrennt werden. Native Cyclodextrine oder chemisch modifizierte Cyclodextrinderivate besitzen bei allen enantioselektiven chromatographischen Trennverfahren eine überragende Position.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration einer enantiomerenreinen Verbindung eignet sich die anomale Röntgenbeugung an Einkristallen, wie sie erstmals von *Bijvoet et al.* 1951 beschrieben wurde^[5]. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration von

Enantiomeren mit UV-aktivem Chromophor kann alternativ durch Auswertung des *Cotton-Effektes* im ORD- (optische Rotationsdispersion) bzw. CD- (Circulardichroismus) Spektrum erfolgen^[22].

1.3. Cyclodextrine

Cyclodextrine wurden erstmals von Villiers 1891 isoliert^[23] und von Schardinger 1904 als cyclische Oligosaccharide beschrieben (*Schardinger-Dextrine*)^[24]. Freudenberg erkannte 1938, daß die Glucoseeinheiten in den Cyclodextrinen α -1,4-glykosidisch miteinander verbunden sind^[25]. Die korrekte Beschreibung der gesamten Struktur der Cyclodextrine gelang aber erst Freudenberg und Cramer im Jahre 1948^[26].

Die drei bestcharakterisierten dieser kristallinen, homogenen Verbindungen sind α -, β - und γ -Cyclodextrin, die aus 6, 7 bzw. 8 D-(+)-Glucoseeinheiten aufgebaut und kommerziell erhältlich sind. Doch konnten bereits Cyclodextrine mit bis zu 17 Glucoseeinheiten isoliert und charakterisiert werden^[27]. Die Gewinnung der Cyclodextrine erfolgt durch enzymatischen Abbau, der ein Gemisch cyclischer und linearer Maltooligosaccharide liefert. Als Enzyme dienen aus Bakterien (*Bacillus macerans*, *Bacillus megaterium*, *alcaliphilic bacilli*) isolierbare Cyclodextringlucosyltransferasen (CGTasen)^[28], die im allgemeinen bezüglich der Ringgröße unspezifisch sind^[29]. Doch gelingt die Isolierung eines bestimmten Cyclodextrins durch Verwendung selektiver Fällungsmittel^[28]. Da die CGTasen imstande sind, einzelne Cyclodextrine ineinander zu überführen, wird auf diese Weise letztlich nur das Cyclodextrinhomologe gebildet, welches dem Reaktionsmedium durch die selektive Fällung ständig entzogen wird. Aus diesem Grunde gelingt es, Cyclodextrine in beachtlichen Ausbeuten und hoher Homologenreinheit herzustellen (**Tab. 1**)^[29,30]. Totalsynthesen sind zwar beschrieben, erweisen sich aber durch die große Anzahl an Stufen und Gesamtausbeuten bis zu 0.3 % als unpraktisch und unwirtschaftlich^[31].

Die durch Röntgen- und Neutronenbeugungsuntersuchungen aufgeklärten Strukturen von α -, β - und γ -Cyclodextrin gleichen einem hohlen Kegelstumpf (Torus) mit C_n -Symmetrie. An der engeren Seite des Torus befinden sich die primären Hydroxylgruppen der Position

Cyclodextrin	Fällungsmittel	Ausbeute [%]	Literatur
α	1-Decanol	40.00	[29 b]
β	Toluol	50-60	[29 a]
γ	Cyclohexadec-8-en-1-on	40-50	[28]

Tab. 1: Gewinnung von Cyclodextrinen durch enzymatischen Abbau von Stärke

6, während an der weiteren Seite die sekundären Hydroxylgruppen der Positionen 2 und 3 sitzen (**Abb. 7**). Hierdurch weisen die Cyclodextrine eine polare Oberfläche auf. Das Innere dieser Hohlkörper besitzt dagegen durch die hier befindlichen Methingruppen und die glykosidischen Etherbrücken einen eher unpolaren Charakter. Die Cyclodextrine sind demnach in der Lage, lipophile Moleküle durch Ausbildung von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen oder *Londonschen* Dispersionskräften zu inkludieren. Bei großen Verbindungen, die nicht vollständig in den Hohlraum passen, kann eine partielle Inklusion erfolgen.

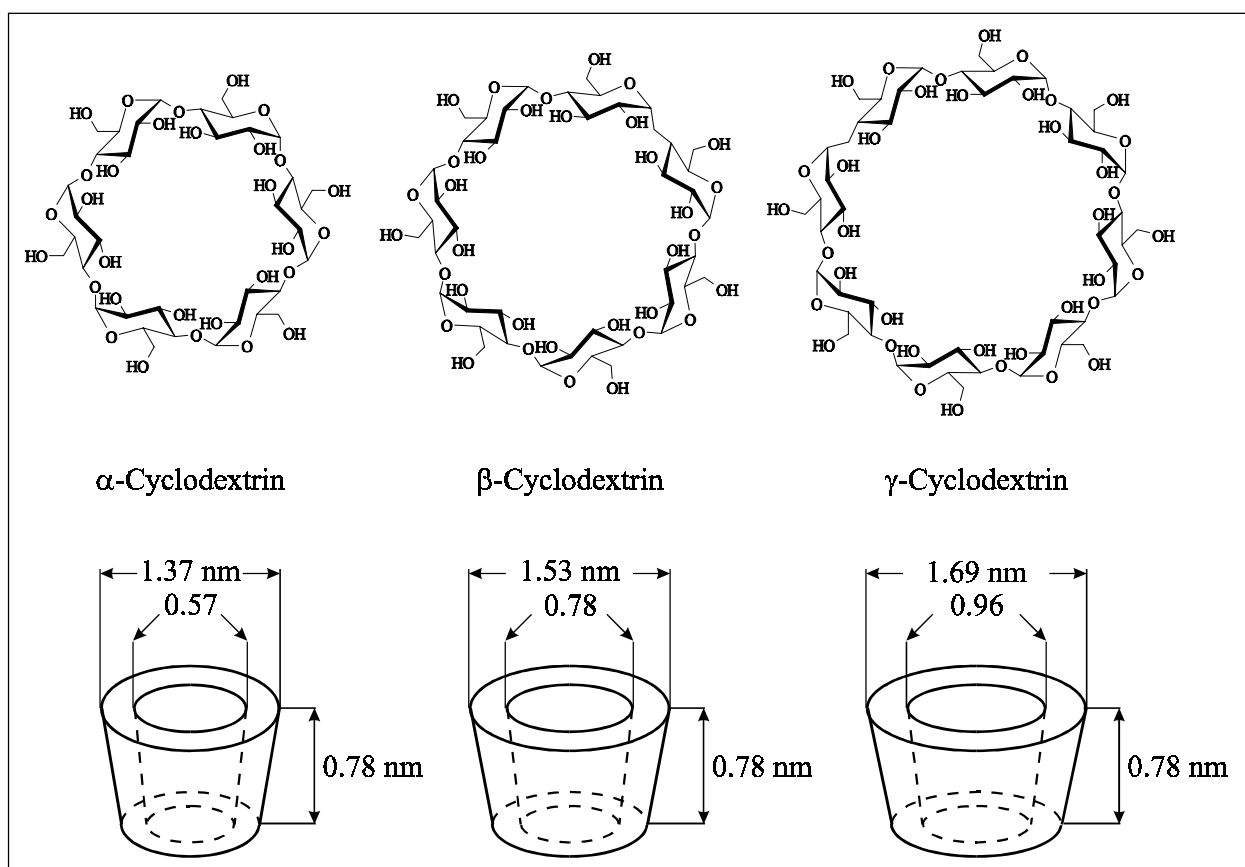


Abb. 7: Struktur und Dimensionen der Cyclodextrine

Die Fähigkeit zur Ausbildung von Einschlußverbindungen eröffnet den Cyclodextrinen ein breites Anwendungsspektrum:

In der Arzneimittelindustrie werden Cyclodextrine und deren Derivate weltweit zur Formulierung von Pharmaka verwendet^[32]. So kann durch Einschluß hydrophober Wirkstoffe in Cyclodextrine die Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe gesteigert und dadurch eine vereinfachte Formulierung und eine verbesserte Aufnahme erreicht werden^[33]. Die Verkapselung von Wirkstoffen durch Cyclodextrine führt aber auch zu deren verlangsamten Freigabe, die wiederum eine Verlängerung der Wirkungsdauer bewirkt^[34]. Besonderes Interesse hat die Solubilisierung von Insulin^[35] und Steroid-Hormonen^[36] sowie von antiviralen Wirkstoffen^[37] für nasale Applikationen gefunden. In der Kosmetik-, Pflege- und Duftstoffindustrie bewirken Cyclodextrine durch Einschluß die Erniedrigung des Dampfdruckes von Gastmolekülen. Dieser Effekt wird einerseits dazu genutzt, angenehme Aromen (z.B. Kamillen-, Rosen- oder Limonenöl) über einen längeren Zeitraum in wohl-dosierter Form freizugeben^[38]. Zu diesem Zweck wurden Cyclodextrine sogar an Textilien immobilisiert, wodurch ein Auswaschen verhindert wird^[39]. Andererseits werden störende Geruchsstoffe wie z.B. Mercaptane in Haarpflegemitteln durch Cyclodextrine maskiert^[40].

Schlecht lösliche Cyclodextrin-Einschlußverbindungen sowie durch Polymerisation hergestellte cyclodextrinhaltige Filter dienen der Abtrennung unerwünschter Stoffe und der Dekontaminierung. So kann z.B. Cholesterin aus Flüssig-Ei^[41], Arene aus Abwässern^[42] oder Nicotin und Kondensat aus Zigarettenrauch^[43] entfernt werden.

Einschlußverbindungen bieten aber auch Schutz vor Abbau durch Autoxidation, Photolyse oder Hydrolyse. So können z.B. Vitamine durch den Einschluß in Cyclodextrine über einen längeren Zeitraum stabilisiert werden^[44].

Nach kovalenter Anbringung von Biomarkern als Antennenmoleküle (Peptide, Saccharide) dienen Cyclodextrine dem Transport von inkludierten Wirkstoffen zu spezifischen Rezeptoren in der Zelle, an denen erst ihre Freisetzung erfolgt (*Drug Targetting*)^[45].

Wasserlösliche β -Cyclodextrin-Calix[4]aren-Dimere mit fluoreszierendem Chromophor haben sich als empfindliche molekulare Sensoren für die Detektion neutraler Analyten erwiesen^[46].

Da Cyclodextrine biologischen Ursprungs sind und nur die rechtsdrehenden Enantiomere zur Verfügung stehen, kann eine mit der Inklusion von Enantiomeren einhergehende Diskriminierung zu deren Trennung genutzt werden. Cyclodextrine und deren Derivate finden deshalb als chirale Selektoren in vielen enantioselektiven Trennmethoden breite Anwendung^[47].

Kapitel 2 Problemstellung

Im Jahre 1988 gelang *König et al.* der Durchbruch bei der Anwendung von Cyclodextrinen als neue chirale Selektoren für die enantioselektive Kapillargaschromatographie. Durch Einfügen längerer Alkylreste konnten erstmalig hochviskose Cyclodextrinderivate erhalten und direkt als chirale stationäre Phasen eingesetzt werden^[48]. Seitdem konnte durch Anwendung regioselektiver Synthesemethoden, die sich die unterschiedliche Reaktivität der Hydroxylgruppen an C-2, C-3 und C-6 zunutze machen, eine Vielzahl definiert alkylierter und acylierter Cyclodextrine dargestellt werden, von denen sich einige durch ein breites Anwendungsspektrum und große Enantioselektivitäten auszeichnen:

2,3,6-Me- β -CD ^[49]	2,6-Me-3-Pe- β -CD ^[53]
2,3,6-Me- γ -CD	2,6-Me-3-Pe- γ -CD ^[54]
3-Bc-2,6-Pe- γ -CD ^[50]	6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ^[55]
6-Me-2,3-Pe- β -CD ^[51]	6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD ^[56]
6-Me-2,3-Pe- γ -CD ^[52]	

Heute existiert kaum noch eine Substanzklasse, aus der flüchtige chirale Vertreter nicht mittels derivatisierter Cyclodextrine enantioselektiv getrennt werden können. So konnten bereits chirale Duftstoffe^[57], Pheromone^[58], Hormone^[59], Hydroxysäuren^[60], Agrochemikalien^[61], Pharmaka^[62], Biphenyle^[63], Allene^[64], Paracyclophane^[65], Metallkomplexe^[66] und sogar Diterpene^[67] an Cyclodextrinderivaten gaschromatographisch getrennt werden. Eine gaschromatographische Trennung setzt jedoch die Flüchtigkeit und thermische Stabilität der zu untersuchenden Verbindung voraus. Im Falle polarer, geladener oder thermisch labiler Analyten haben sich andere enantioselektive Trennmethoden bewährt, wie beispielsweise die Flüssigchromatographie (HPLC)^[47b,c], die Chromatographie mit überkritischen Gasen (SFC)^[68], die Elektrochromatographie (EC)^[69] und die Kapillarelektrophorese (CE)^[70]. Eine Anwendung von Cyclodextrinen in der HPLC, SFC und EC ist aber nur nach deren Immobilisierung an polymere Trägermaterialien möglich, um ein Auswaschen durch die mobile Phase zu vermeiden^[71]. Wasserlösliche Cyclodextrine werden in der HPLC zwar als chirale Additive zur mobilen Phase (CPAs) verwendet, doch scheidet diese Möglichkeit bei den in der Gaschromatographie hauptsächlich verwendeten lipophilen

philen Cyclodextrinen aus, da sie in wäßrigen Medien unlöslich sind. Enantioselektive Trennungen mit lipophilen Cyclodextrinen als CPAs wären demnach unter "reversed phase"-Bedingungen nicht möglich. Mit Ausnahme von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, das Dönnecke *et al.* nach Immobilisierung an Aminopropyl-Kieselgel in der enantioselektiven micro-HPLC einsetzten^[68c], wurden bisher nur substituierte Derivate in statistisch ablaufenden Reaktionen für die enantioselektive HPLC immobilisiert^[72], nicht jedoch die in der enantioselektiven GC etablierten lipophilen Derivate mit komplizierterem Substitutionsmuster. Statistische Reaktionen zur Immobilisierung haben zudem den großen Nachteil, daß die Reproduzierbarkeit chromatographischer Trennungen von Charge zu Charge nicht mehr gewährleistet ist. Dieses Problem kann aber durch die Synthese und Immobilisierung definiert monofunktionalisierter Cyclodextrinderivate umgangen werden.

Unter den analytischen Trennmethoden gewinnen miniaturisierte Trennsysteme immer mehr an Bedeutung^[73]. Zu ihren Vorteilen zählen die Erhöhung der Massensensitivität konzentrationsabhängiger Detektoren wie z.B. des UV-Detektors in der Analyse von Proben biologischen Ursprungs^[74], die durch langsame Durchflußraten gegebene Möglichkeit zur elektrochemischen^[75], voltammetrischen^[76] und massenspektrometrischen Detektion^[77] und der Verbrauch geringster Mengen der chiralen Phase und teurer oder toxischer Lösungsmittel. Die Kopplung von Micro-HPLC-Systemen mit Elektrospray-Massenspektrometern (micro-HPLC-ESI-MS) wird bereits routinemäßig eingesetzt, und eine Online-Kopplung von EC, CE und micro-HPLC mit der NMR-Spektroskopie wurde erst kürzlich beschrieben^[78].

Damit ergaben sich für eine Dissertation folgende Aufgaben:

- ♦ Synthese von monofunktionalisierten β -Cyclodextrinderivaten unterschiedlichen Substitutionsmusters (Perme- β -CD, 2,6-Me-3-Pe- β -CD, 6-Me-2,3-Pe- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD) mit reaktionsfähigem Spacer an definierter Position
- ♦ Immobilisierung der monofunktionalisierten β -Cyclodextrinderivate an kommerziell erhältliche modifizierte Kieselgele über die eingeführten Spacer
- ♦ Aufbau eines micro-HPLC-Systems zur Untersuchung der Eignung der immobilisierten β -Cyclodextrinderivate als chirale stationäre Phasen
- ♦ Vergleich der Enantioselektivitäten der immobilisierten Derivate

Kapitel 3 Allgemeiner Teil

3.1. Synthese modifizierter Cyclodextrinderivate

In den nativen Cyclodextrinen sind alle Glucopyranosebausteine relativ starr und nehmen die 4C_1 -Sesselkonformation ein. Die sekundären Hydroxygruppen in den Positionen 2 und 3 liegen auf der weiteren Seite des Torus in äquatorialer Lage, wobei die Hydroxygruppen an Position 2 nach innen und die Hydroxygruppen der Position 3 nach außen gerichtet sind. Durch Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxygruppen der Positionen 2 und 3 benachbarter Glucoseeinheiten ist die freie Drehbarkeit der sekundären Hydroxygruppen stark eingeschränkt. Im Gegensatz dazu weisen die primären Hydroxygruppen auf der engeren Seite des Kegelstumpfes freie Drehbarkeit auf.

Cyclodextrine werden aus unterschiedlichen Gründen derivatisiert. Durch chemische Modifizierung werden zum Beispiel Löslichkeitsverhalten und Komplexierungseigenschaften verändert. Der Einfluß unterschiedlicher Substitutionsmuster von Cyclodextrin-derivaten auf die Enantioselektivität bei chromatographischen und elektrophoretischen Trennmethoden wurde seit 1988 von mehreren Arbeitsgruppen systematisch untersucht und ist bis heute ein noch nicht abgeschlossenes Forschungsgebiet^[79].

Durch die Vielzahl der OH-Gruppen in den Positionen 2, 3 und 6 werden regioselektive Modifizierungen erschwert und verlaufen häufig mit niedrigen Ausbeuten. Dennoch lassen sich Cyclodextrine unter Ausnutzung der unterschiedlichen Reaktivität der Hydroxygruppen einerseits und ihrer Fähigkeit zur Ausbildung von definiert orientierten Einlagerungskomplexen mit einigen Reagenzien^[80] andererseits regioselektiv derivatisieren. Während die Darstellung regioselektiv persubstituierter Derivate einen hohen Reagenzüberschuß und längere Reaktionszeiten erfordert, werden für Monofunktionalisierungen ein Reagenz im Unterschuß sowie eine in kurzen Abständen erfolgende Reaktionskontrolle benötigt. In beiden Fällen gelingt die Synthese einheitlicher Cyclodextrinderivate nur durch eine Kombination aus optimaler regioselektiver Reaktionsführung und der Möglichkeit zur Trennung von Cyclodextrinderivaten unterschiedlichen Substitu-

tionsgrades. Da beinahe alle chemische Modifizierungen an den von Natur aus nukleophilen Hydroxygruppen stattfinden, ist der elektrophile Angriff auf die OH-Gruppen die die Regioselektivität und das Ausmaß der Modifizierung (Substitutionsgrad) bestimmende Reaktion. Von allen Hydroxygruppen in den Cyclodextrinen besitzen die primären OH-Gruppen an Position 6 die größte Basizität und häufig auch die größte Nukleophilie. Da diese zudem auch am leichtesten zugänglich sind, reagieren sterisch anspruchsvolle Reagenzien bevorzugt mit den 6-Hydroxygruppen. Die sekundären Hydroxygruppen der Position 2 weisen dagegen die höchste Acidität ($pK_s = 12.2$) auf^[81]. Gründe hierfür sind die auf die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den OH-Gruppen der Positionen 2 und 3 zurückzuführende Stabilisierung des Oxoniumions und der negative induktive Effekt des benachbarten Ringsauerstoffs. Demzufolge können die Hydroxygruppen in Position 2 selektiv deprotoniert und mit elektrophilen Reagenzien umgesetzt werden^[82]. Die sekundären 3-Hydroxygruppen weisen dagegen die geringste Reaktivität auf und können in der Regel erst nach chemischer Blockierung der Positionen 2 und 6 selektiv erreicht werden^[83]. Unter schwach basischen Bedingungen greift also ein elektrophiles Reagenz stets die 6-Position an. Reaktivere Elektrophile reagieren unter Selektivitätsverlust auch mit den sekundären Hydroxygruppen. Während zum Beispiel das weniger reaktive *tert*-Butyldimethylchlorsilan die 6-Hydroxygruppen selektiv silyliert^[84], reagiert Trimethylchlorsilan völlig unselektiv mit allen Hydroxygruppen^[85]. Durch gezielte Deprotonierung der acideren 2-OH-Gruppen entstehen Alkoholatanionen, die im Vergleich zu den nicht deprotonierten 6-Hydroxygruppen eine größere Nukleophilie aufweisen. Auf diesem Wege gelingt deshalb die selektive Derivatisierung der Position 2, obwohl ein Protonentransfer zwischen den Positionen 2 und 6 auch zu einem Produktgemisch mit Modifizierungen an beiden Positionen führen kann. *Rong* und *D'Souza* gelang auf diese Weise die selektive Methylierung aller 2-Positionen von nativem β -Cyclodextrin zum 2-Me- β -CD mittels Natriumhydrid und Iodmethan in DMSO in 83 %iger Ausbeute^[82].

Eine Strategie, die oft zur Vermeidung von Komplikationen verwendet wird, die bei der direkten regioselektiven Derivatisierung von nativen Cyclodextrinen entstehen, besteht darin, gezielt Hydroxygruppen zu schützen und das Reagenz auf die noch freien Hydroxygruppen zu lenken. Beispiele hierfür sind die Peralkylierung der primären Hydroxygruppen mit Alkylhalogeniden nach Veresterung der sekundären Seite^[84] sowie die Pertosylierung und -alkylierung der Positionen 2 und 3 nach Einführung der TBDMS-Schutzgruppe

in Position 6^[84,86]. Nach Blockierung aller 6-Positionen durch Silylierung gelingt auf diese Weise auch die alleinige Peralkylierung der Position 2^[84,87].

Aufgrund der Empfindlichkeit der glykosidischen Bindung gegenüber Säuren werden alle Reaktionen zur Modifizierung von Cyclodextrinen, die unter Erhalt ihrer toroidalen Struktur ablaufen, im alkalischen bis leicht sauren Milieu durchgeführt.

Umsetzungen an Cyclodextrinen und ihren Derivaten können allgemein unter Spaltung einer O-H-, C-O-, C-H- oder C-C-Bindung durchgeführt werden (**Abb. 8**). Die durch elektrophilen Angriff auf die OH-Gruppen verlaufende Reaktion mit Alkylhalogeniden^[88], Epoxiden^[89], Acylderivaten^[88a,90], Isocyanaten^[90b] und anorganischen Säurederivaten (Sulfonsäurechloride^[91], Phosphorsäurechloride^[92], Phosphonsäurechloride^[93], Silylchloride^[87], Salpetersäure^[94]) liefert unter O-H-Bindungsspaltung die entsprechenden Cyclodextrinether oder -ester. Zur nukleophilen Spaltung einer C-O-Bindung ist dagegen die Aktivierung des Sauerstoffs durch einen elektronenziehenden Rest erforderlich. Dies geschieht beispielsweise durch Substitution von Cyclodextrin-6-sulfonaten mit nukleophilen Reagenzien wie Azid-Ionen^[95], Halogenid-Ionen^[84], Thiolen^[96], Thioharnstoff^[96b] oder Aminen^[97], wobei die entsprechenden 6-Desoxyderivate entstehen.

Durch elektrophilen Angriff lässt sich aber auch die glykosidische Bindung spalten. Bei der *Standardmethylierungsanalyse* (SMA)^[98] von Cyclodextrinderivaten wird die glykosidische Bindung hydrolytisch mit Trifluoressigsäure gespalten. Eine weitere Möglichkeit zur elektrophilen Spaltung der glykosidischen Bindung unter Erhalt der Glucosebausteine und ihrer Substituenten besteht in der Reduktion mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ /Triethylsilan oder Trimethylsilyltriflat/Triethylsilan (*reduktiver Abbau*)^[98c,99]. Sowohl Standardmethylierungsanalyse als auch reduktiver Abbau werden zur analytischen Bestimmung des Substituentenmusters der einzelnen Glucoseeinheiten eines Cyclodextrinderivates verwendet. Eine detailliertere Beschreibung beider Verfahren erfolgt in Abschnitt 3.2.3. 9-Borabicyclononyltrifluormethansulfonat/Ethyldiboran spaltet dagegen die Bindungen zwischen C-1 und O-5^[100].

Während an Raney-Nickel bevorzugt die H-Atome der Position 2 gegen Deuterium ausgetauscht werden^[101], gelingt mit N_2O_4 oder Pt/O_2 die Oxidation der 6- CH_2 -Gruppe zur

Säure^[102]. Beide Reaktionen stellen Beispiele für Umsetzungen dar, die unter C-H-Bindungsspaltung ablaufen.

Ein Beispiel für eine C-C-Bindungsspaltung liefert der durch Periodat verursachte Bindungsbruch zwischen allen Kohlenstoffatomen C-2 und C-3 unter Erhalt eines Derivates von [35]-Krone-7^[103].

Von einem praktischen Blickwinkel betrachtet stellen alkylierte und acylierte sowie gemischt alkyliert-acylierte Cyclodextrine die wichtigsten Derivate dar. Bis heute ist eine bereits unübersichtliche Vielzahl allein an regioselektiv alkylierten und acylierten Verbindungen synthetisiert worden. Ein von *Croft* und *Bartsch* veröffentlichter Artikel verschafft eine ausführliche Übersicht über die bis 1983 synthetisierten Cyclodextrinderivate^[104]. Eine neuere, jedoch allgemeiner gehaltene Übersicht wurde von *Wenz* 1994 veröffentlicht^[105], und erst kürzlich erschienen von *Khan et al.* ein Übersichtsartikel über Methoden zur selektiven Modifizierung von Cyclodextrinen^[106] und von *Bansal et al.* eine Veröffentlichung über regioselektive Alkylierungen von β -Cyclodextrin^[107].

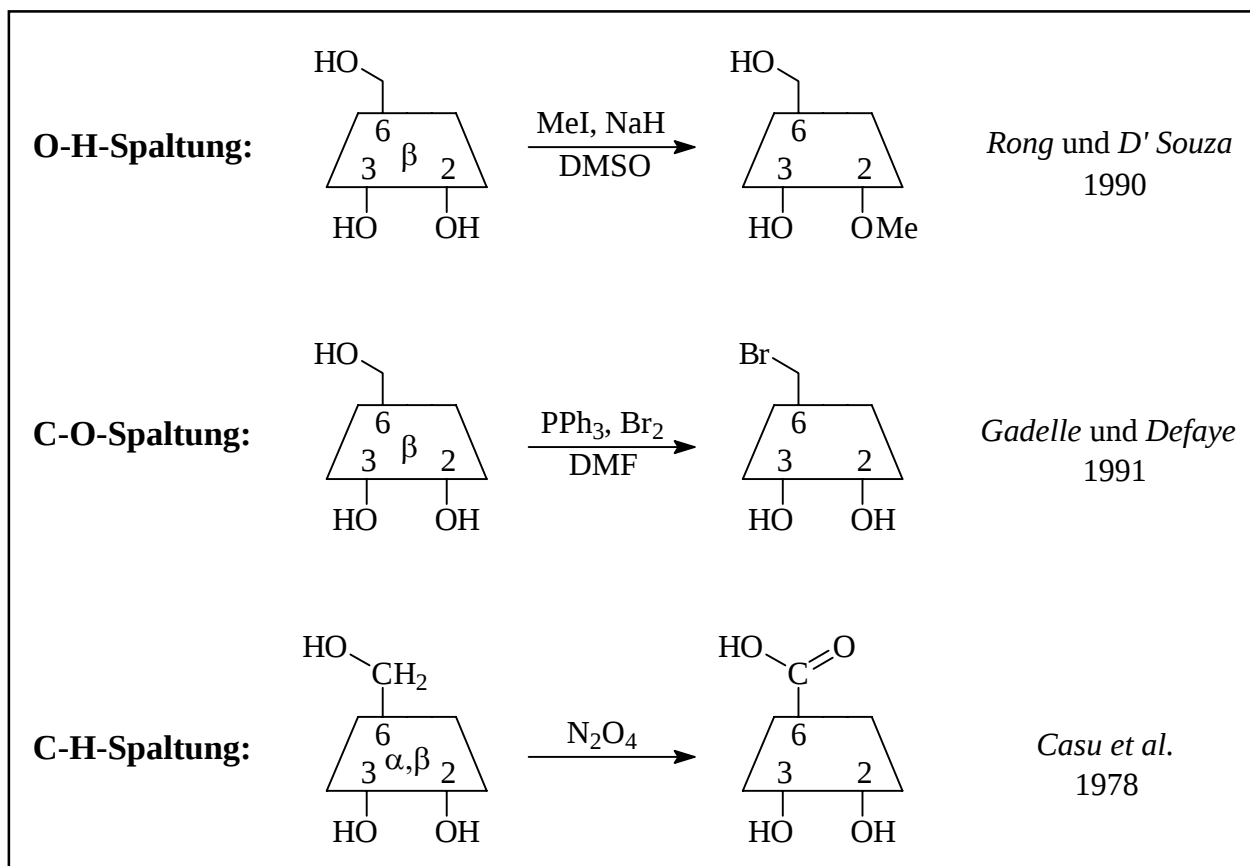


Abb. 8: Beispiele für Reaktionen an Cyclodextrinen unter O-H-, C-O- und C-H-Bindungsspaltung

3.1.1. Regioselektiv persubstituierte Cyclodextrine

Die Blockierung aller Hydroxygruppen in Position 6 gelingt durch sterisch anspruchsvolle elektrophile Reagenzien, zu denen die Silylierungsmittel *tert*-Butyldimethylchlorsilan (TBDMS-Cl)^[84,87] und Dimethylthexylchlorsilan (Thexyl-Cl)^[108] sowie die mit aromatischen Resten substituierten Elektrophile Trityl-^[109] und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (Tosyl-Cl)^[85,110] zählen. Es entstehen die entsprechenden 6-Cyclodextrinether bzw. -ester (**Abb. 9**). Silylether finden als Schutzgruppen in der Cyclodextrinchemie breite Anwendung, da sich Silylgruppen durch leicht zu handhabende Silylierungsmittel sehr gut und selektiv einführen und problemlos unter sehr milden Bedingungen wieder abspalten lassen. So gelingt nach der Methode von *Fügedi*^[87b] die Einführung der TBDMS-Gruppe in Pyridin, das gleichzeitig als Lösungsmittel und Base verwendet wird, während *Takeo et al.*^[84,87a] Imidazol als Base und DMF als Lösungsmittel verwenden. Die Silylgruppen werden mit katalytischen Mengen an Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in DMF oder DMF/THF 1:1 bei Raumtemperatur oder in THF unter Rückfluß abgespalten^[51,107].

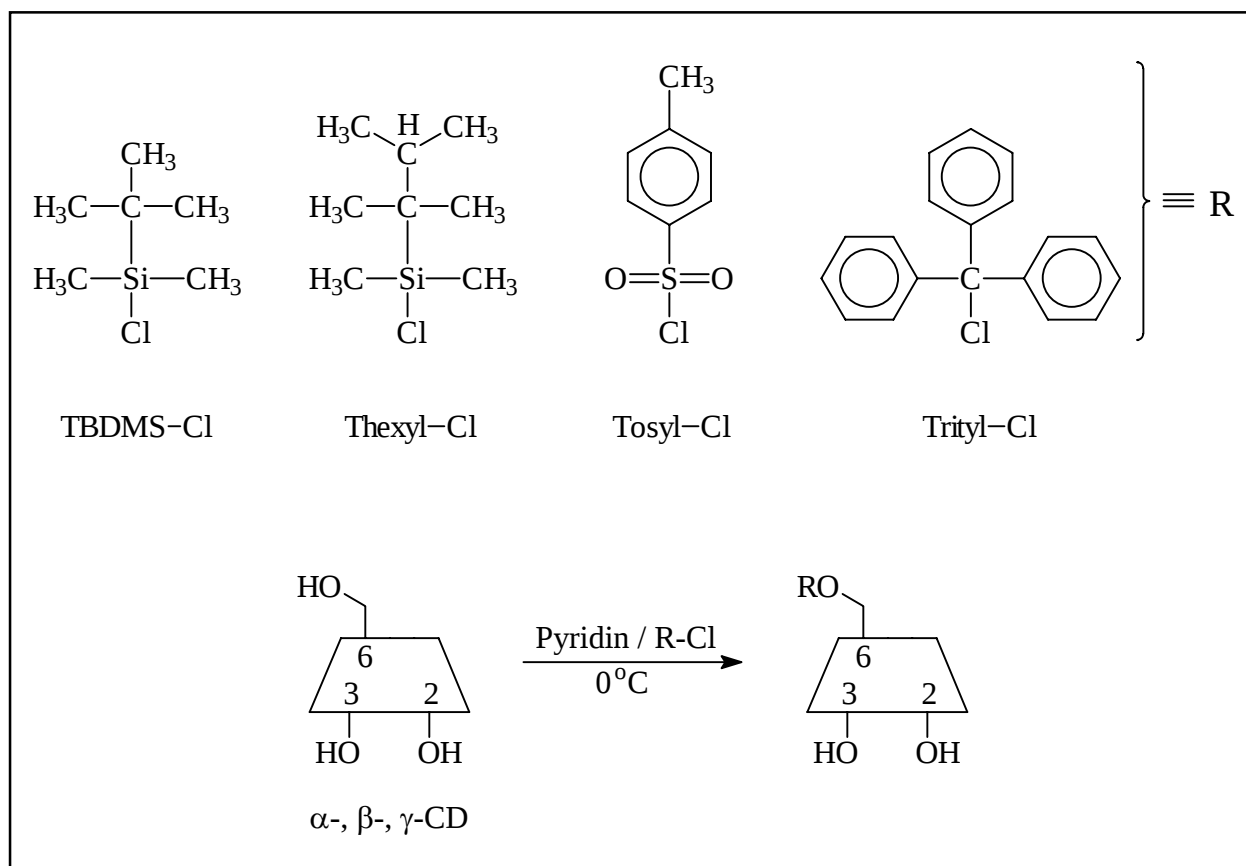


Abb. 9: Schutzgruppen zur direkten und selektiven Blockierung der 6-Hydroxygruppen nativer Cyclodextrine

In die Cyclodextrine bereits eingebaute Acylgruppen werden aufgrund des basischen Charakters von TBAF gespalten. Eine Spaltung der Silylgruppen unter Erhalt der Acylgruppen gelingt jedoch mit Bortrifluorid-Diethyletherat^[87a]. TBDMS- und Dimethylthexylschutzgruppe unterscheiden sich nur geringfügig in ihrem Reaktionsverhalten voneinander: So sind Dimethylthexylether bei niedrigeren pH-Werten stabiler gegen Hydrolyse im Vergleich zu den entsprechenden TBDMS-Ethern und auch gegenüber einer Spaltung mit Fluoridionen resistenter^[111].

Der Pertosylierung in Position 6 sind dadurch Grenzen gesetzt, daß mit fortschreitendem Reaktionsverlauf die als gute Abgangsgruppen fungierenden Sulfonatanionen durch die 3-Hydroxygruppen derselben Glucoseeinheit unter Ausbildung von 3,6-Anhydroverbindungen substituiert werden. Dies vollzieht sich sogar in Abwesenheit einer Base bereits bei Raumtemperatur. Außerdem wird bei Anwesenheit einer Base oder eines basischen Lösungsmittels auch die sekundäre Seite bis zu einem gewissen Grad tosyliert, wobei teilweise auch 2,3-Epoxyderivate entstehen können. Zur weiteren Modifizierung empfiehlt es sich deshalb, stets frisch hergestelltes 6-Pertosylcyclodextrin einzusetzen, um homogene Produkte und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Per-6-desoxy-6-substituierte Cyclodextrine werden durch Angriff nukleophiler Reagenzien wie Halogeniden, Aziden oder Thiolaten auf die in 6-Position pertosylierten Cyclodextrine erhalten. Dazu werden beispielsweise 6-pertosylierte Cyclodextrine mit Natriumhalogeniden in DMF zur Reaktion gebracht^[87a]. Per-6-desoxy-6-halocyclodextrine können aber auch durch direkte Reaktion der nativen Cyclodextrine mit Triphenylphosphin und Brom oder Iod in DMF erhalten werden^[112]. Isolierung und Reinigung des *Vilsmeier-Haack*-Reagenzes $[(\text{CH}_3)_2\text{NCHBr}]^+\text{Br}^-$ vor Reaktion mit dem Cyclodextrin erspart dabei ernsthafte Probleme bei der Entfernung von Triphenylphosphinoxid aus dem Reaktionsprodukt^[113]. Durch Reduktion von Per-6-desoxy-6-halocyclodextrinen mit NaBH_4 in DMSO entstehen die entsprechenden Per-6-desoxycyclodextrine in sehr hohen Ausbeuten^[114].

Per-6-desoxy-6-azidocyclodextrine werden aus per-6-mesitylierten Cyclodextrinen durch Reaktion mit Natriumazid in DMF in 92 %iger Ausbeute gewonnen^[115]. In älteren Vorschriften werden sie durch Umsetzung der Per-6-sulfonate mit Aziden in DMF erhalten^[88a,116]. Ihre Synthese gelingt aber auch durch Substitution von Per-6-desoxy-6-chloro-^[117] und Per-6-desoxy-6-bromoderivaten^[95c] mit Natriumazid in DMF bei

höheren Temperaturen in hohen Ausbeuten. Die sekundären Hydroxygruppen der 6-Perazidocyclodextrine lassen sich selektiv alkylieren, benzylieren und acylieren^[95c,117]. Reduktion der Azidogruppen mit Triphenylphosphin in wässriger ammoniakalischer Lösung und anschließende Behandlung mit verdünnter Salzsäure liefert das entsprechende Ammoniumsalz^[117].

Nach Blockierung aller Hydroxygruppen in Position 6 durch Einführung der TBDMS-Schutzgruppe können die verbleibenden Hydroxygruppen sowohl selektiv an Position 2 benzyliert^[84,87a,118], tosyliert^[86a] oder alkyliert^[61,87a,107] als auch vollständig alkyliert werden^[51,84] (**Abb. 10**). Durch Desilylierung werden die 2-Pertosylate und die Per-2,3-alkylether freigesetzt. Die Gesamtausbeute an 2-Pertosylaten ist gering, da im basischen Medium 2,3-Epoxycyclodextrine entstehen. 2-Pertosylate werden deshalb als Ausgangsverbindungen zur Darstellung von *manno*-Per-2,3-epoxycyclodextrinen verwendet^[119].

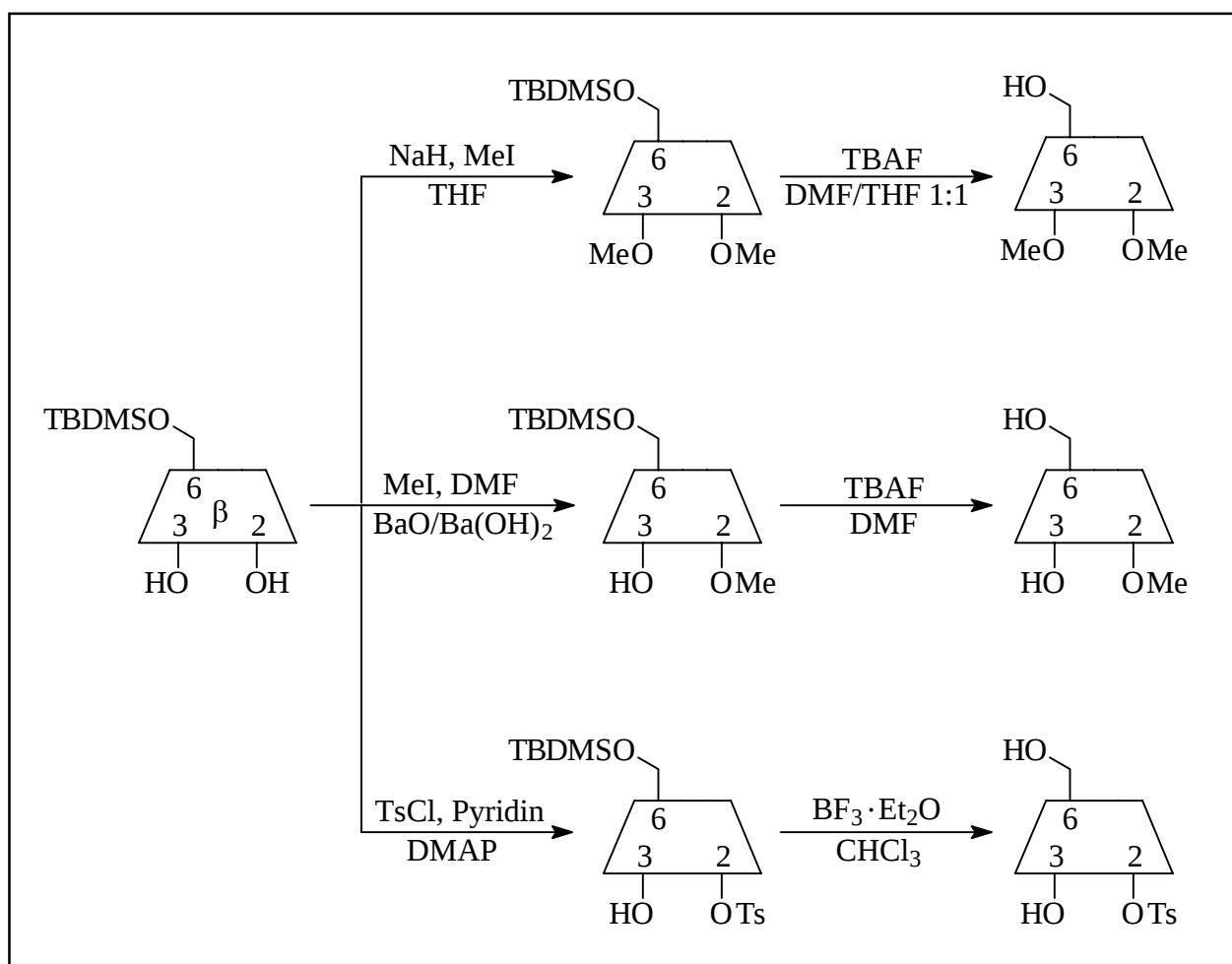


Abb. 10: Regioselektive Modifizierung der sekundären Hydroxygruppen nach Blockierung der primären Seite (DMPA = 4-N,N-Dimethylaminopyridin)

Ein weiterer interessanter Zugang zu den Hydroxygruppen in Position 2 bedient sich der Wanderungstendenz der Silylgruppen. Per(2,6-di-O-*tert*-butyldimethylsilyl)cyclodextrine reagieren mit Alkyl- und Benzylhalogeniden unter stark basischen Bedingungen zu den per-2-alkyl-3,6-silylierten Verbindungen^[120]. Bei dieser Reaktion handelt es sich um einen zweistufigen Prozeß: Zunächst wandern alle Silylgruppen von der 2- in die 3-Position unter Regenerierung der 2-Alkoholationen des Cyclodextrins. Im zweiten Schritt erfolgt die Alkylierung der 2-Positionen. Nach Desilylierung können die 2-Alkylcyclodextrine erhalten werden (**Abb. 11**). Die Verwendung von Trifluormethansulfonsäuremethylester (Methyltriflat, MeOTf) und schwächer basischem 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in Dichlormethan unterdrückt dagegen die Silylwanderung und liefert die nicht umgelagerten 3-Me-2,6-TBDMS-cyclodextrine^[121].

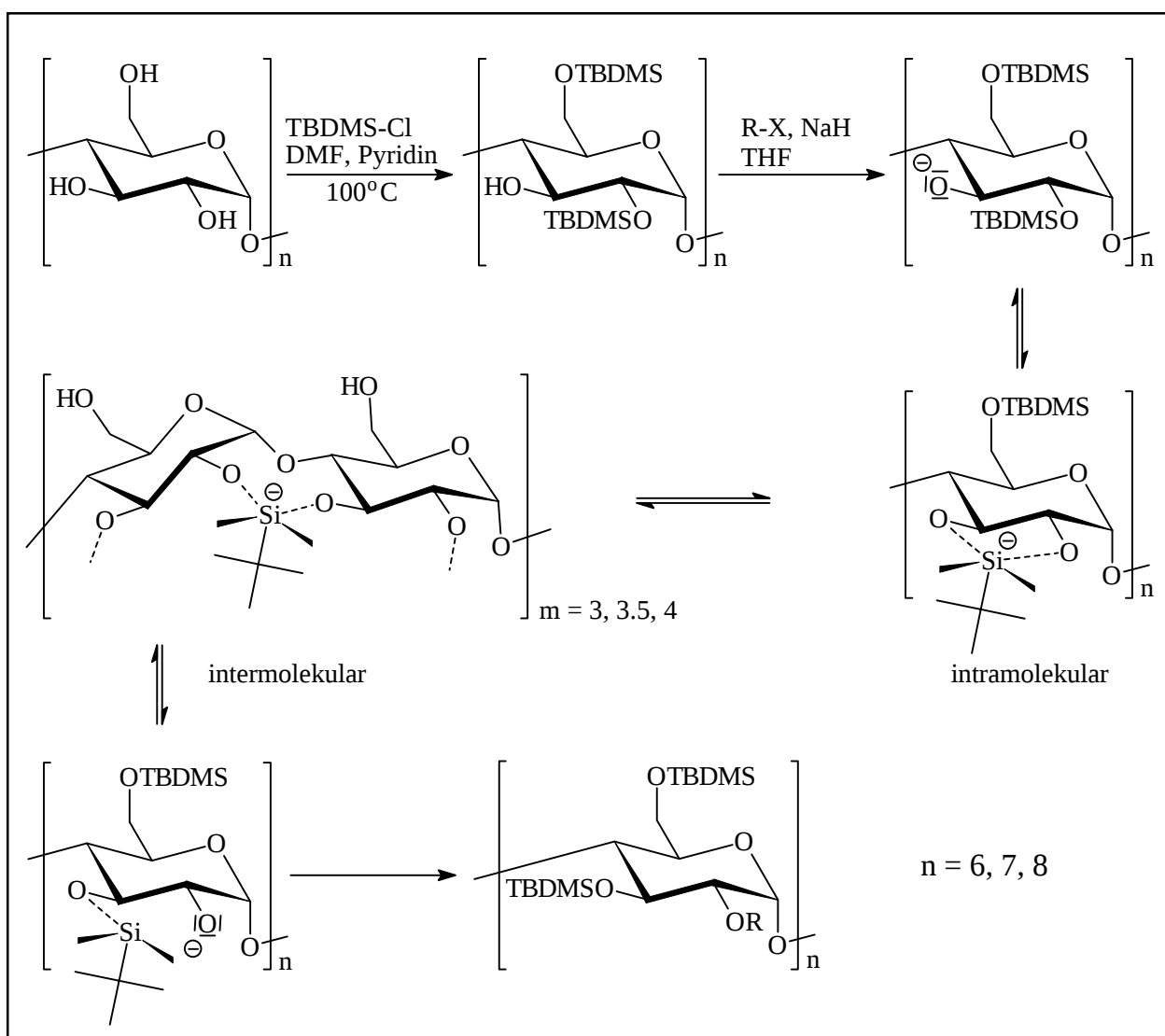


Abb. 11: Durch Silylwanderung bedingte selektive Peralkylierung der 2-Hydroxygruppen (R-X = Alkylhalogenid, Benzylbromid, Allyliodid)

Zur Herstellung von in Position 6 peralkylierten Cyclodextrinderivaten stehen mehrere Vorgehensweisen zur Verfügung (**Abb. 12**): *Lehn et al.* spalteten von Per(2,3,6-tri-O-benzoyl)- α -cyclodextrin mit Kaliumisopropanolat selektiv die reaktiveren 6-Benzoylgruppen ab^[88a]. Methylierung der 6-Hydroxygruppen mit Diazomethan und anschließende Abspaltung der sekundären Benzoylgruppen ergab Per(6-O-methyl)- α -cyclodextrin. *Bansal et. al* stellten aus 6-TBDMS- β -CD durch Reaktion mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF 6-TBDMS-2,3-Bn- β -CD her, das desilyliert und mit Alkylbromiden und Natriumhydrid in DMF zu den 6-Alkyl-2,3-Bn- β -cyclodextrinen umgesetzt wurde. Hydrogenolytische Spaltung der Benzylgruppen lieferte die 6-Alkyl- β -cyclodextrine^[107]. Anstelle von Benzylgruppen wählten *Takeo et al.* Acetylgruppen zum Schutze der sekundären Seite^[87a]. Unter Verwendung von Bortrifluorid-Diethyletherat ließ sich 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD dann zu 2,3-Ac- β -CD desilylieren. Permethylierung der primären Seite mit Methyltriflat und abschließende Deacetylierung lieferten 6-Me- β -CD. Ein alternativer Syntheseweg zur Darstellung von 6-Me- β -CD wurde von *Weselo* beschrieben^[97b]: Durch Desilylierung von 6-TBDMS-2-Bn- β -CD hergestelltes 2-Bn- β -CD wurde in Position 6 mit Iodmethan und BaO/Ba(OH)₂ in DMF permethyliert. Die hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppen zum 6-Me- β -CD mißlang jedoch. Stattdessen wurde die Hydrierung der Benzylgruppen beobachtet. Eine Debenzylierung glückte erst nach Peracetylierung der 3-OH-Gruppen. 6-Me- β -CD konnte schließlich durch Debenzylierung und -acetylierung aus 3-Ac-2-Bn-6-Me- β -CD hergestellt werden.

Zur gleichzeitigen Peralkylierung der Positionen 2 und 6 wurden die nativen Cyclodextrine mit Alkylhalogeniden oder Alkylsulfaten und einem Hydroxid eingesetzt. Dimethylsulfat und BaO/Ba(OH)₂ in DMF/DMSO liefert die Per(2,6-di-O-methyl)cyclodextrine^[88a,b,122]. Mit Diethyl- anstelle von Dimethylsulfat sind entsprechend die Diethylderivate zugänglich^[123]. Zur Einführung längerer Alkylreste hat sich insbesondere die Umsetzung mit primären Alkylbromiden und NaOH in DMSO ausgezeichnet^[124]. Während es sich bei den durch Methylierung und Ethylierung erhaltenen Produkten um Gemische Isomerer und homologer Substitutionsprodukte mit einer nahezu symmetrischen Verteilung des Substitutionsgrades handelt, sind 2,6-Dialkylcyclodextrine mit länger-kettigen Resten (vor allem Butyl- und Pentyl-derivate) in reiner Form leicht erhältlich. Die Isolierung der reinen 2,6-Me- und 2,6-Et-cyclodextrine gelingt dagegen nur in schlechten Ausbeuten unter hohem chromatographischem Aufwand. Aus der Synthese der 2,6-Me-cyclodextrine

stammende Verunreinigungen konnten jedoch nach Benzylierung oder Benzoylierung der verbleibenden 3-Positionen vollständig abgetrennt werden^[125]. Debenzylierung bzw. -benzoylierung lieferten anschließend 2,6-Me- β -CD in reiner Form.

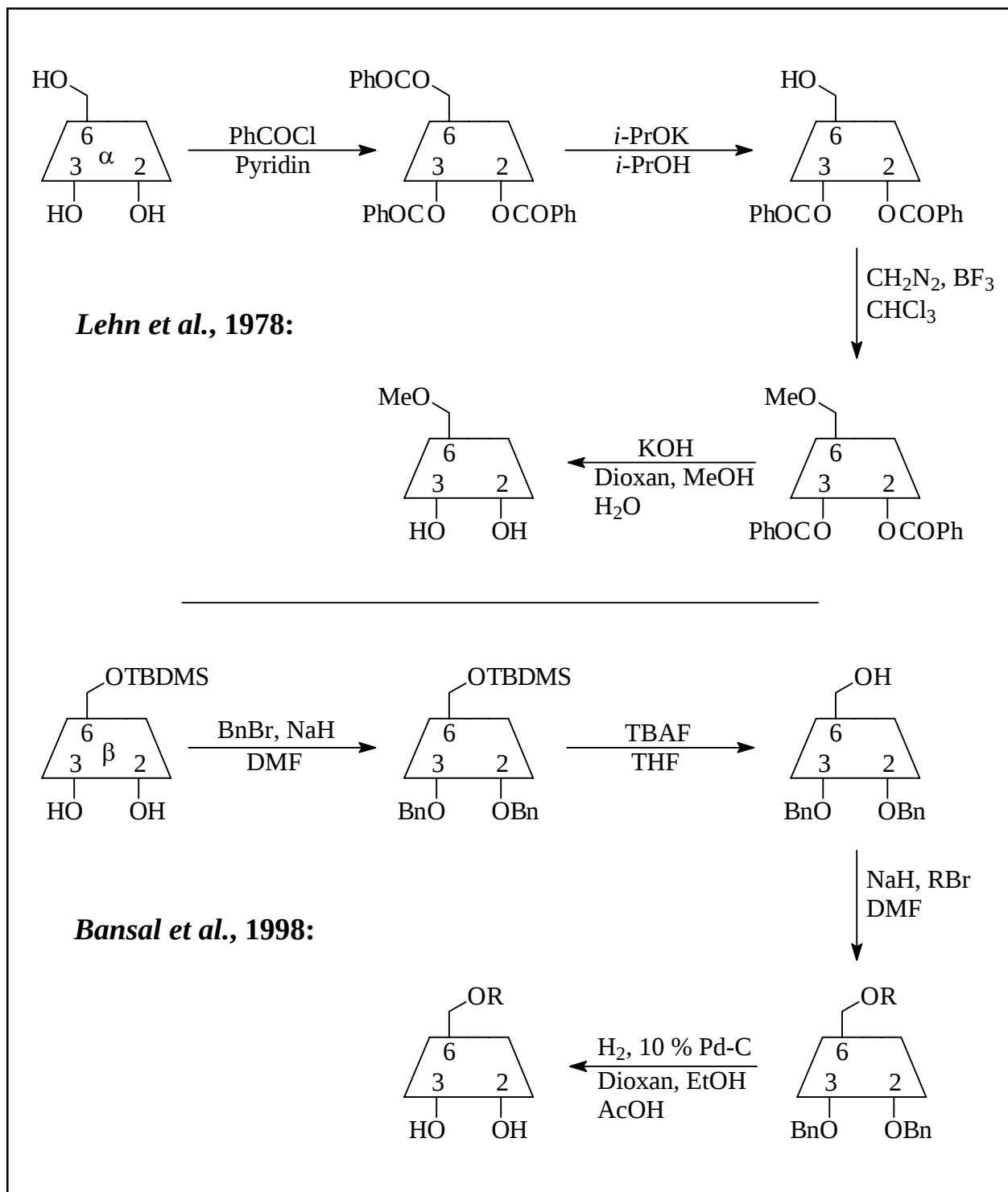


Abb. 12: Darstellung 6-peralkylierter Cyclodextrine nach den Methoden von *Lehn et al.* und *Bansal et al.* (BnBr = Benzylbromid, RBr = Alkylbromid)

Per(3-O-methyl)cyclodextrine sind nach Einführung von Benzylschutzgruppen in die Positionen 2 und 6 durch Permethylierung der freien 3-Hydroxygruppen mit Iodmethan und Natriumhydrid und abschließende hydrogenolytische Debenzylierung zugänglich^[83]. Ein von *Weselo* beschriebener Syntheseweg^[79b] verläuft dagegen über die selektive Benzylierung der Position 2 von 6-TBDMS- β -CD mit Benzylbomid und BaO/Ba(OH)₂ in DMF. Das auf diese Weise erhaltene 2-Bn-6-TBDMS- β -CD wurde in Position 3 mit Natriumhydrid und Iodmethan in DMF zum 2-Bn-6-TBDMS-3-Me- β -CD methyliert und unter Erhalt von 2-Bn-3-Me- β -CD desilyliert. Zur Herstellung von 3-Me- β -CD wurden schließlich die Benzylreste durch katalytische Hydrierung mit Palladium/Aktivkohle in Ethanol abgespalten. Durch Methylierung der Position 6 von 2-Bn-3-Me- β -CD mit Iodmethan und NaH in DMF konnte *Weselo* 2-Bn-3,6-Me- β -CD darstellen, das anschließend durch katalytische Hydrierung in das 3,6-Me- β -CD überführt wurde^[79b].

3.1.2. Monofunktionalisierte Cyclodextrinderivate

Definiert monofunktionalisierte Cyclodextrinderivate werden durch gezielten Einbau eines einzigen Substituenten in die 2-, 3- oder 6-Position einer Glucoseeinheit des Cyclodextrins erhalten. Zur Vermeidung übersubstituierter Derivate wird mindestens eines der an der Reaktion partizipierenden Reagenzien im Unterschuß eingesetzt. Eine langsame Zugabe des Reagenzes zur Reaktionslösung sowie starkes Rühren zur Vermeidung lokaler Überkonzentrationen haben sich auch im Rahmen dieser Dissertation als vorteilhaft erwiesen. Eine sorgfältige und sich in kurzen Zeitabständen wiederholende Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie^[124a], Hochleistungsflüssigchromatographie oder MALDI-TOF- bzw. ESI-Massenspektrometrie ist zur Ermittlung der optimalen Reaktionszeit unerlässlich. Dennoch sind Reaktionen zur Monofunktionalisierung von Cyclodextrinderivaten oft nicht reproduzierbar. Eine mögliche Ursache stellt ein undefinierter Wassergehalt der Reaktionslösung dar^[124a], der durch verwendete Reagenzien und das Lösungsmittel eingeschleppt wird. Monoderivatisierte Cyclodextrine lassen sich nur dann in reiner Form darstellen, wenn sie sich in ihrer Polarität vom Edukt und den übersubstituierten Derivaten unterscheiden, so daß eine säulenchromatographische Aufreinigung gewährleistet ist. Im folgenden werden monofunktionalisierte Cyclodextrine je nach der Position ihres einzigen Substituenten unterschieden.

3.1.2.1. Monoderivatisierung über Position 6

Die wohl verbreitetste Methode zur Monoderivatisierung von Cyclodextrinen über Position 6 besteht aus einem nukleophilen Angriff eines Reagenzes mit geeigneter funktioneller Gruppe auf Mono-6-sulfonylcyclodextrine. Die über kurze Zeit ablaufende Reaktion äquimolarer Mengen der nativen Cyclodextrine und Tosylchlorid in wässrig alkalischem Medium stellt dabei die Methode der Wahl zur Synthese von Monotosylaten dar^[126]. Die Monotosylierung der Cyclodextrine läuft jedoch selten in selektiver Form ab. In der Regel entsteht ein Gemisch der drei möglichen Isomeren neben di- oder tritosylierten Nebenprodukten. Die große Tendenz der 6-Monotosylate zur Eliminierung unter Bildung des 3,6-Anhydroderivaten oder eines Alkens sowie der durch Chloridionen verursachte Austausch wirken sich ebenfalls ausbeutemindernd aus. Durch wiederholte Umkristallisation aus Wasser oder Säulenchromatographie an Kohle kann das in Position 6 monotosylierte Cyclodextrin von seinen Nebenprodukten und dem nativen Cyclodextrin abgetrennt werden^[126]. Trotz der geschilderten Probleme wurden monotosylierte Cyclodextrine in der Vergangenheit intensiv erforscht^[97,127], wobei Verbesserungen zu ihrer Synthese vorgeschlagen wurden^[128]. Durch nukleophilen Angriff auf die 6-Tosyl-cyclodextrine läßt sich eine Vielzahl monomodifizierter Cyclodextrine herstellen. So läßt sich die Tosylgruppe durch geeignete Nukleophile wie Iodide^[129], Azide^[116a,127b], Thioharnstoff^[130], Hydroxylamin^[131] und Alkyl- oder Poly(alkylamine)^[97,132] ersetzen. Monoazido-cyclodextrine, die durch Erhitzen der Monotosylate mit Natrium- oder Lithiumazid in DMF gebildet werden, lassen sich auch direkt in einer *Vilsmeier-Haack*-Reaktion darstellen, wobei die nativen Cyclodextrine mit Natriumazid und Triphenylphosphin in DMF zur Reaktion gebracht werden^[133].

Durch Reduktion der Monoazidoverbindungen entweder mit Triphenylphosphin in wässriger ammoniakalischer Lösung oder mittels katalytischer Hydrierung entstehen monoaminofunktionalisierte Cyclodextrine^[133]. Diese lassen sich mit Isocyanaten umsetzen, ohne daß die übrigen 6-Hydroxygruppen geschützt werden müssen^[134].

6-Monoformylierte Cyclodextrine haben sich als synthetisch bedeutende Edukte zur Darstellung weiterer modifizierter Derivate erwiesen. Durch Oxidation von 6-Tosyl- β -cyclodextrin mit DMSO und Oxalylchlorid entsteht 6-Monoformyl- β -cyclodextrin^[126,135].

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung der 6-Monoaldehyde besteht in der direkten Oxidation der nativen Cyclodextrine mit *Dess-Martin-Periodinan* (DMP)^[136], wobei die für Monofunktionalisierungsreaktionen hohen Ausbeuten von 85-100 % erzielt werden^[137]. Oxidation der Monoaldehyde liefert die entsprechenden Säuren^[135b]. Durch Reaktion der Monoaldehyde mit Hydroxylamin oder Hydrazin sind Monooxime und -hydrazone erhältlich^[135b]. **Abb.13** faßt Synthesemöglichkeiten für 6-monoderivatisierte Cyclodextrine zusammen, die über die Einführung *einer* Tosylgruppe verlaufen.

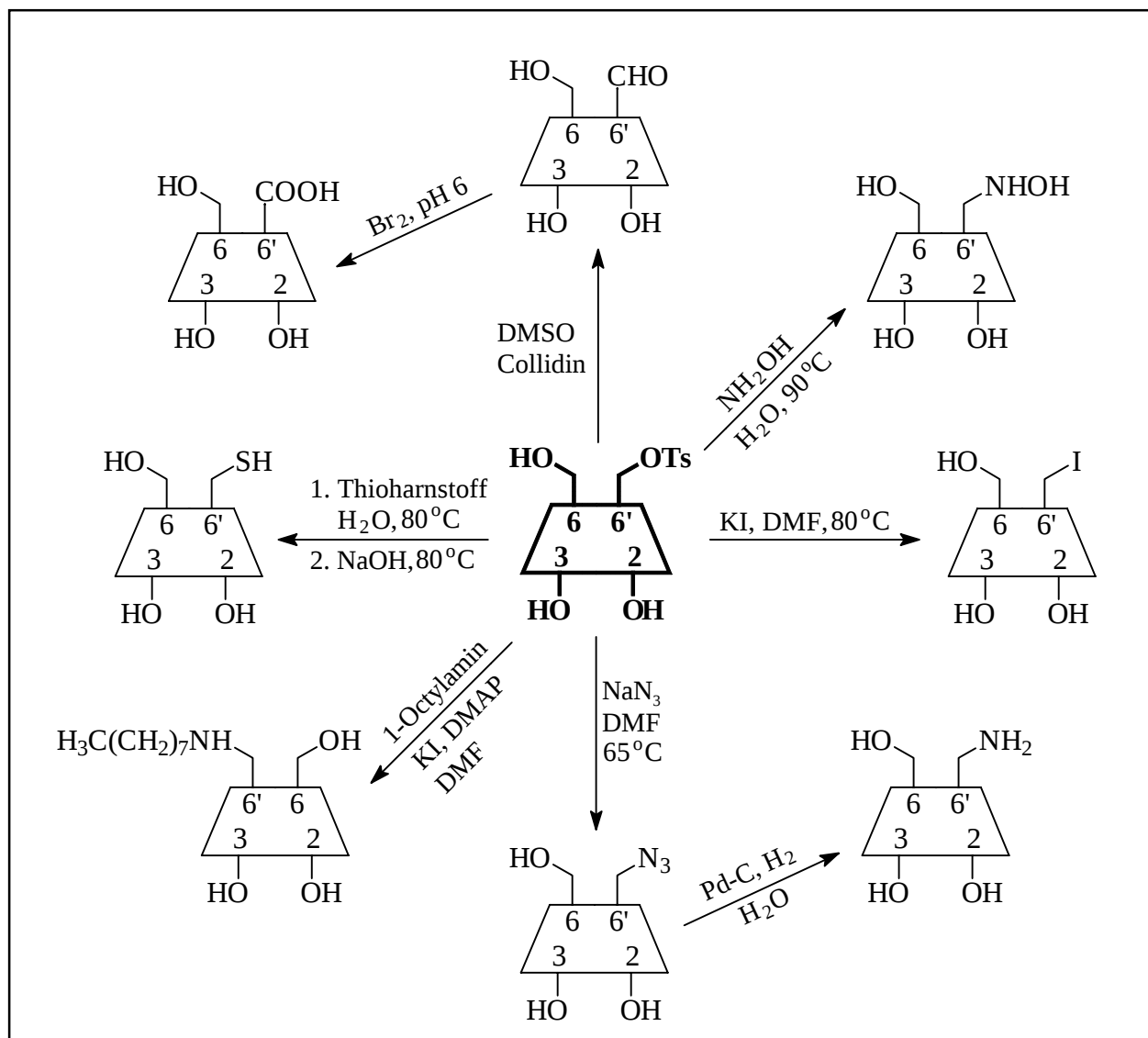


Abb. 13: Durch Einführung *einer* Tosylgruppe zugängliche 6-monofunktionalisierte Cyclodextrine

Neben der Tosylgruppe eignen sich auch die sterisch anspruchsvollen TBDMS-^[138] und Tritylgruppen^[127b,139] zur Monomodifizierung der Position 6. Eine Abtrennung der Mono-6-TBDMS- und Mono-6-tritylcyclodextrine von den Edukten sowie übersubstituierten Nebenprodukten gelingt nach Peracetylierung der restlichen Hydroxygruppen durch Säulenchromatographie an Kieselgel und abschließender Deacetylierung. *Weseloh* stellte durch Permethylierung von gereinigtem Mono-6-TBDMS- β -CD und anschließender Desilylierung Mono-6-hydroxypermethyl- β -CD (6'-OH-perme- β -CD) dar^[79b] (**Abb. 14**), das er nach Einführung eines ω -Halogenhexylrestes in die verbleibende 6-Position und weiterer Syntheseschritte zur Darstellung von 6'-(ω -Sulfonatohexyl)perme- β -CD verwendete. *Lange* isolierte nach Reaktion von 6'-OH-perme- β -CD mit 1, ω -Dihalogenalkanen 6'-(ω -Halogenalkyl)perme- β -cyclodextrine und die durch Eliminierung des entsprechenden Halogenwasserstoffes als Nebenprodukte auftretenden 6'-(ω -Alkenyl)perme- β -CDs^[79a]. *Chen et al.* ersparten sich dagegen den Acetylierungsschritt zur Aufreinigung von Mono-6-TBDMS- β -CD und führten die Monosilylierung und anschließende Permethylierung als Eintopf-Reaktion durch. Erst nach dem Desilylierungsschritt gelang ihnen die Aufreinigung des gewünschten Produktes^[140] (**Abb. 14**).

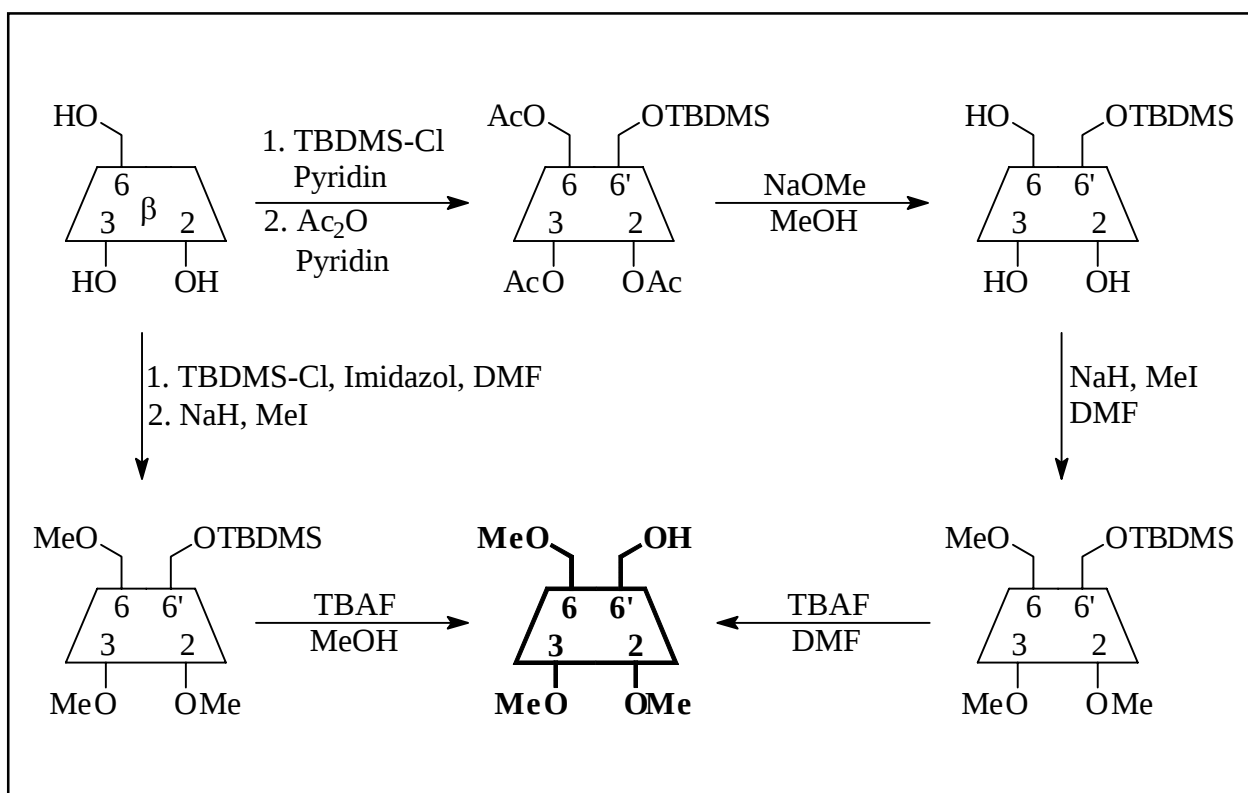


Abb. 14: Synthese von Perme- β -CD mit einer freien Hydroxygruppe in Position 6 nach den Methoden von *Weseloh* und *Chen et al.*

Ein weiterer Weg zur Darstellung von in Position 6 monofunktionalisiertem Perme- β -CD wurde von *Schurig* beschrieben, der ω -Brom-1-alkene direkt an nativem β -Cyclodextrin einführt und nach Methylierung der restlichen OH-Gruppen das gewünschte 6'-(ω -Alkenyl)-perme- β -CD in reiner Form isolierte^[68a,141]. Doch unternahm *Schurig* keine Versuche zum Nachweis der 6-Position des Alkenylrestes, so daß es sich hierbei auch um die in 2-Position substituierten Perme- β -cyclodextrine handeln kann. Eine unerwünschte Modifizierung der Position 2 wurde von *Bradshaw et al.* dadurch ausgeschlossen, daß 2,3-Me- β -CD mit einer Tosylgruppe in Position 6 versehen wurde^[121b]. Die übrigen 6-Hydroxygruppen wurden mit Methyltriflat methyliert und die Tosylgruppe gegen ω -Alkenolate ausgetauscht. *Dönnecke* wiederum gelang die Einführung eines Octenylrestes in 6-Position durch Reaktion von 2,3-Me- β -CD mit 8-Brom-1-octen und Natriumhydrid in DMF^[71]. Abschließende Methylierung der restlichen OH-Gruppen in Position 6 sollte zu 6-(ω -Octenyl)-perme- β -CD führen. **Abb. 15** faßt die Methoden zur Darstellung 6-mono- ω -alkenylierter Perme- β -cyclodextrine nach *Bradshaw et al.* und *Dönnecke* zusammen.

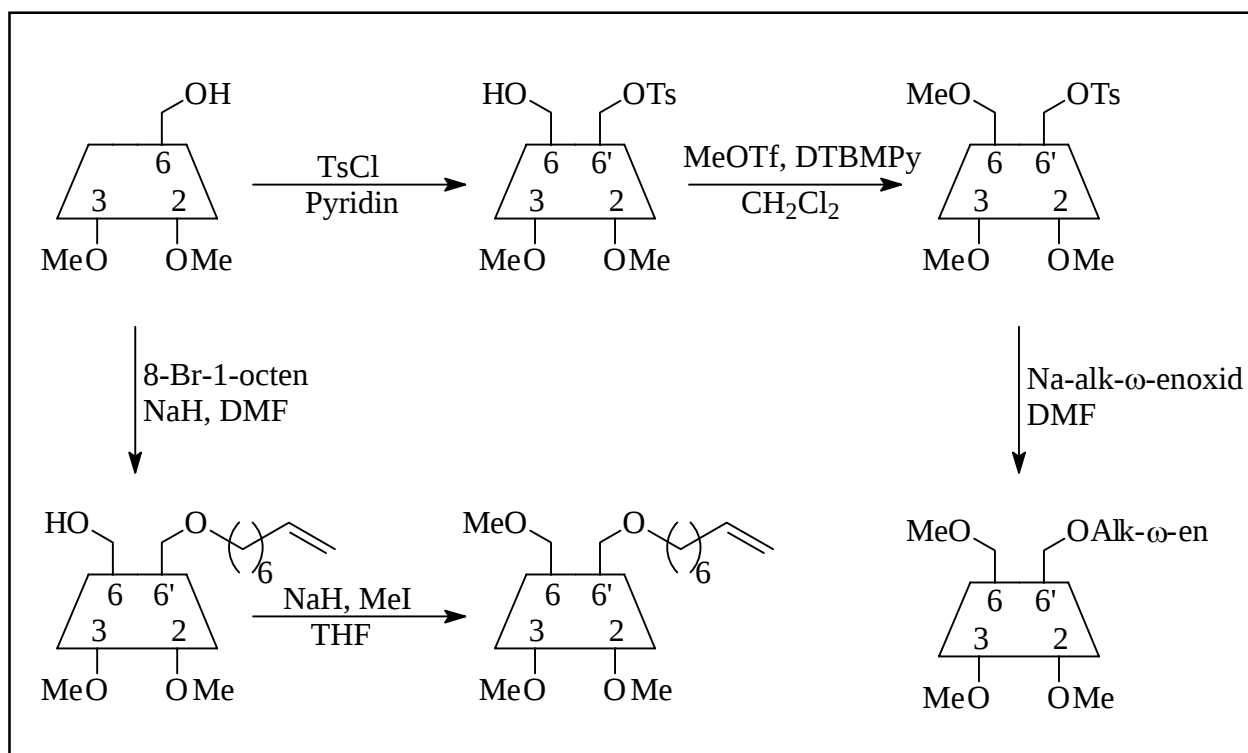


Abb. 15: Methoden zur Synthese von in Position 6 mono- ω -alkenylierten Perme- β -cyclodextrinen (TsCl = Tosylchlorid, MeOTf = Methyltriflat, DTBMPy = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin)

3.1.2.2. Monoderivatisierung über Position 2

Durch Reaktion von α - und β -Cyclodextrin mit *m*-Nitrophenyltosylat in DMF/Wasser bei pH 10 entstehen die Mono-2-tosylate in niedrigen Ausbeuten^[80,91a,142]. Offensichtlich entstehen mit *m*-Nitrophenyltosylat definiert orientierte Einlagerungskomplexe, in denen bevorzugt die Übertragung der Tosylgruppe des Reagenzes auf die Position 2 des Cyclodextrins stattfindet (*topochemische Reaktionskontrolle*). Die basisch katalysierte Substitution der 2-Tosyl- durch die 3-Hydroxygruppe derselben Glucoseeinheit liefert *manno*-Mono-2,3-epoxycyclodextrine^[80,143]. *Hanessian et al.* gelang die selektive ω -Azidoalkylierung der 2-Position durch Reaktion von β -Cyclodextrin mit 1-Azido- ω -iodiden und Lithiumhydrid in DMSO^[133]. Reduktion der Azidogruppe mit Triphenylphosphin in Dioxan/Methanol ergab die in Position 2 monofunktionalisierten ω -Aminoalkyl- β -cyclodextrine. Alternativ stellten sie durch selektive Alkylierung von β -Cyclodextrin mit 1-Chlor-5-iodpentan und Lithiumhydrid in DMSO Mono-2-(ω -chlorpentyl)- β -CD her und führten die ω -Azidogruppe durch nukleophile Substitution mit Natriumazid in DMSO ein. Schließlich erfolgte die Reduktion der Azido- zur Aminogruppe.

Zur Vermeidung von Nebenprodukten, die durch Reaktionsbeteiligung der Hydroxygruppen in Position 6 entstehen, wird vor Modifizierung der 2-Position die primäre Seite häufig durch Einführung der TBDMS-Schutzgruppe blockiert. Auf diese Weise gelang *Bradshaw et al.* die selektive Einführung eines *p*-Allyloxybenzoyl-Substituenten in Position 2 von 6-TBDMS- β -CD^[121b]. Permethylierung der restlichen 13 sekundären Hydroxygruppen mit Methyltriflat und Permethylierung der nach Desilylierung wieder freigesetzten 6-Hydroxygruppen lieferten mit einem einzigen *p*-Allyloxybenzoylrest in Position 2 versehenes Permethyl- β -CD. Durch Reaktion von 6-TBDMS- β -CD mit 8-Brom-1-octen und Natriumhydrid in DMF führte *Hohenfeld* einen Octenylrest in Position 2 ein^[144]. Nach Peracetylierung der sekundären Seite erfolgte die in einer katalysierten Hydrosilylierungsreaktion über den Octenylrest verlaufende Immobilisierung an ein hydridhaltiges Polysiloxan zur Anwendung in der Kapillarchromatographie. *Dönnecke* fand einen weiteren interessanten Zugang zur Monoderivatisierung der Position 2, als er bei der Einführung der TBDMS-Schutzgruppe in Position 6 nach der Methode von *Fügedi*^[87b] neben dem Hauptprodukt 6-TBDMS- β -CD auch in 2-Position einfach übersilyliertes Nebenprodukt (2',6-TBDMS- β -CD) in einer Ausbeute von 13 % isolierte^[71]. Zur

Unterdrückung der Wanderung der TBDMS-Gruppe von der 2- in die 3-Position (*siehe Abschnitt 3.1.1.*) wurde 2',6-TBDMS- β -CD mit Methyltriflat unter schwach basischen Bedingungen vollständig methyliert. Nach Abspaltung aller Silylgruppen und erneuter selektiver Einführung der TBDMS-Gruppe in Position 6 wurde 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mit einer einzigen noch freien Hydroxygruppe in Position 2 erhalten, die sich problemlos mit Allyliodid und Natriumhydrid in DMF verethern ließ. 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD wurde schließlich in einer katalytisch verlaufenden Hydrosilylierungsreaktion an hydridhaltigem Polysiloxan immobilisiert und der enantioselektiven GC und SFC zugänglich gemacht. **Abb. 16** zeigt Möglichkeiten zur Monoderivatisierung der Position 2 auf.

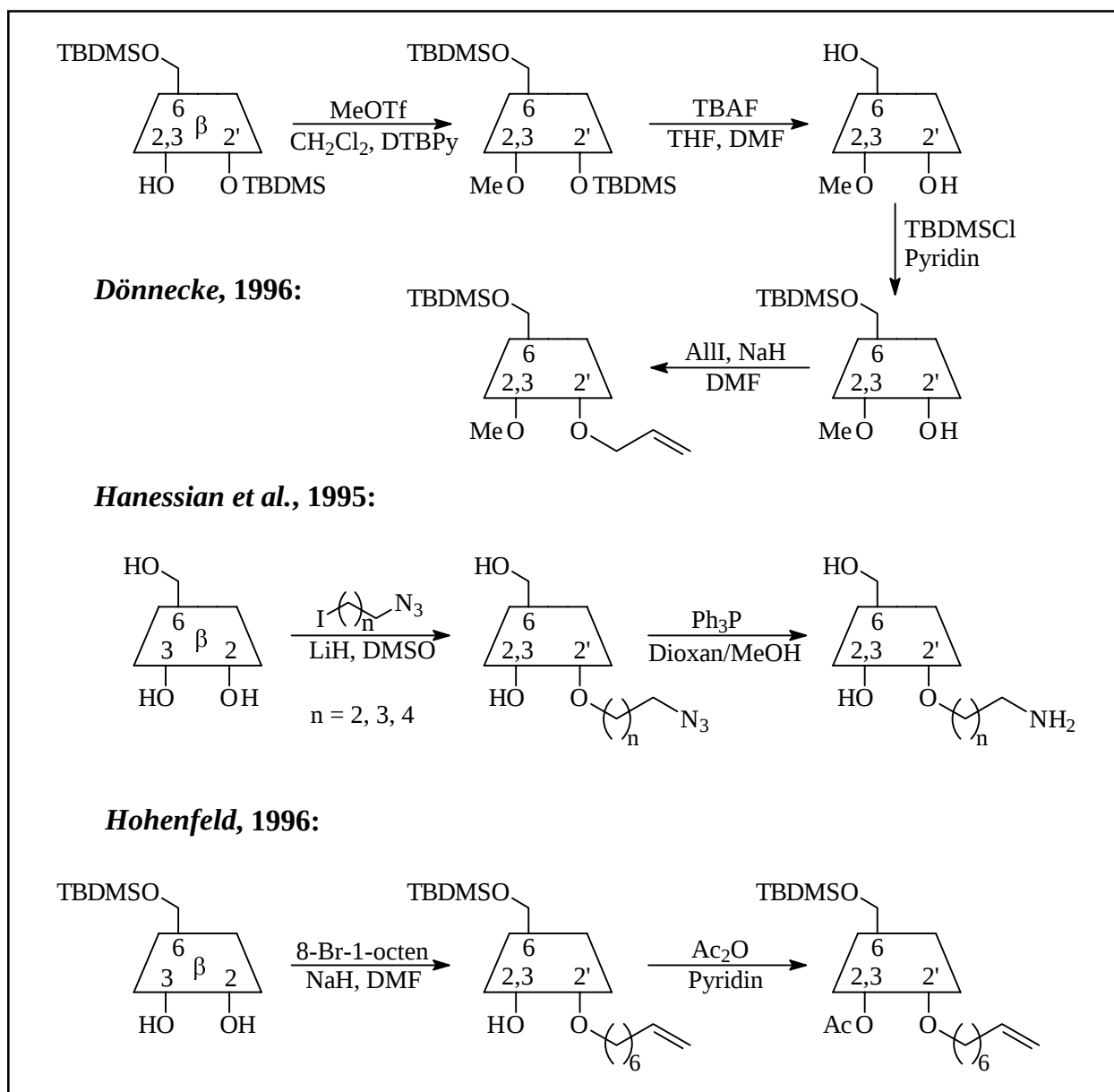


Abb. 16: Strategien zur Monoderivatisierung der Position 2 (MeOTf = Methyltriflat, DTBPy = 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, Ac₂O = Essigsäureanhydrid)

3.1.2.3. Monoderivatisierung über Position 3

Eine direkte Monofunktionalisierung der Position 3 nativer Cyclodextrine ist aufgrund der größeren Reaktivität der 2- und 6-Hydroxygruppen sehr schwer durchführbar und gelingt ausschließlich durch topochemische Reaktionskontrolle: So reagieren die Cyclodextrine mit 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid in Acetonitril/Wasser bei pH 12 unter Bildung der entsprechenden 3-O-(2-Naphthalinsulfonate)^[145]. Wie bei der Bildung der 2-O-Tosylate aus α - oder β -Cyclodextrin und *m*-Nitrophenyltosylat kommt es auch hier zur definiert orientierten Komplexierung des Reagenzes durch das Cyclodextrin, wobei die reaktive Seite des Reagenzes auf die 3-Position gerichtet ist. Mono-3-sulfonate werden unter basischen Bedingungen in die *allo*-Mono-2,3-epoxycyclodextrine überführt^[145]. 3-Monosubstituierte Cyclodextrine sind insbesondere durch nukleophilen Angriff auf *manno*-Mono-2,3-epoxycyclodextrine darstellbar. Dabei muß jedoch beachtet werden, daß die in diese Reaktion involvierte Zuckereinheit nach Öffnung des Epoxyringes in ein Derivat der Altrose mit einer 1C_4 -Sesselkonformation übergeht. Bei den durch nukleophilen Angriff auf *allo*-Mono-2,3-epoxide erhaltenen in 3-Position monosubstituierten Cyclodextrinen bildet sich dagegen die *gluco*-Konfiguration zurück. Durch nukleophile Epoxidöffnung von *manno*-Mono-2,3-epoxycyclodextrinen sind beispielsweise in 3-Position monosubstituierte Amino-^[142,146], Alkylamino-^[147] und Hydroxylaminoderivate^[148] zugänglich.

Eine Monoderivatisierung der Position 3 läßt sich selbstverständlich nach vollständiger Substitution der Positionen 2 und 6 erzielen. *Bradshaw et al.* gelang auf diese Weise die Monofunktionalisierung der Position 3 durch Einführung eines *p*-Allyloxybenzoyl-Restes an 2,6-Me- β -CD. Die restlichen 3-Hydroxygruppen wurden abschließend mit Methyltriflat in Dichlormethan methyliert^[121b].

Dönnecke permethylierte 6-TBDMS- β -CD mit einer zusätzlichen TBDMS-Gruppe in Position 2 (2',6-TBDMS- β -CD) mit Iodmethan und Natriumhydrid in THF unter Umlagerung der 2-Silylgruppe in die Position 3^[71]. Nach Abspaltung aller Silylgruppen und erneuter selektiver Einführung der TBDMS-Gruppe in Position 6 wurde 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mit einer einzigen noch freien Hydroxygruppe in Position 3 erhalten. Mit ω -Brom-1-alkenen und Natriumhydrid in DMF gelang ihm die Veretherung dieser letzten

freien OH-Gruppe in Ausbeuten von 70 bis 100 %. **Abb. 17** führt Strategien zur Monofunktionalisierung der Position 3 auf.

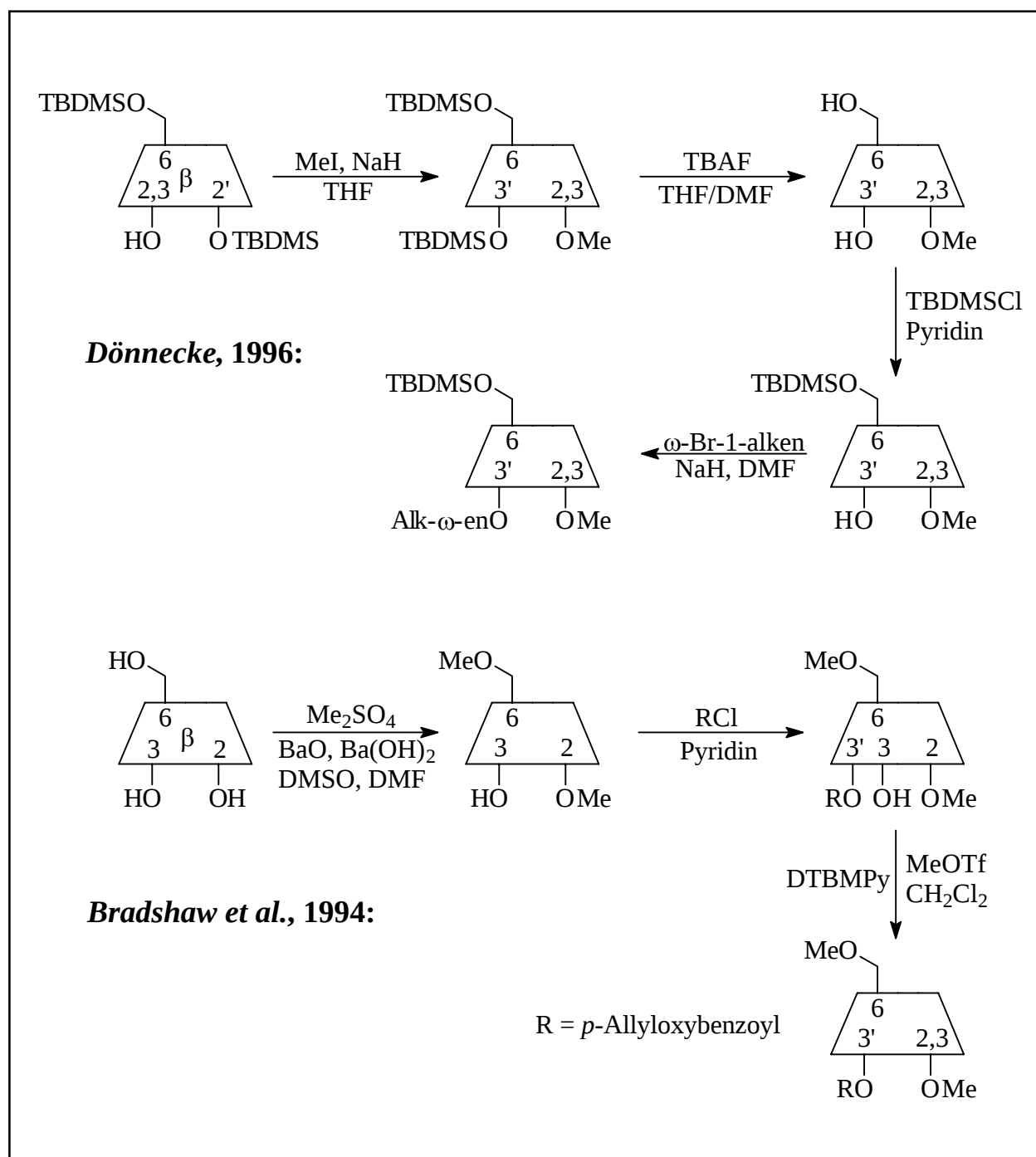


Abb. 17: Methoden zur Monoderivatisierung der Position 3 (DTBMPy = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin, MeOTf = Methyltriflat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid)

3.1.3. Di- und oligomere Cyclodextrinderivate

Die Fähigkeit der Cyclodextrine zur molekularen Erkennung und Katalyse beruht darauf, daß sie durch Ausbildung von Inklusionskomplexen hydrophobe Gastmoleküle in ihrem Hohlraum binden, um dann durch Substituenten auf sie katalytisch einzuwirken. Da Cyclodextrine darüber hinaus über eine gute Wasserlöslichkeit verfügen, werden sie als verhältnismäßig einfache Modelle zur Untersuchung der Wirkungsweise von Antikörpern und Enzymen eingesetzt^[149]. Im Vergleich zu den Inklusionsverbindungen der meisten Cyclodextrine weisen Substrat-Komplexe der Enzyme und Antikörper eine deutlich größere Stabilität auf, die sich auch in wesentlich höheren Bindungskonstanten widerspiegelt. Im Gegensatz zu Antikörpern und Enzymen, die Substrate in einer wohldefinierten räumlichen Position fest fixieren, zeigen die Einschlußverbindungen monomerer Cyclodextrine eine zu hohe Flexibilität, die ihre Tauglichkeit als Modellverbindungen zusätzlich einschränkt. Zur Verbesserung der Komplexbildungseigenschaften von Cyclodextrinen müssen weitere Bindungsstellen erzeugt werden. Dies gelingt einerseits durch geeignete Derivatisierung der Hydroxygruppen im Cyclodextrin, andererseits durch kovalente Verknüpfung einzelner Cyclodextrinmoleküle zu Di- und Oligomeren^[150]. Auf beiden Wegen synthetisierte Derivate müssen jedoch weiterhin wasserlöslich bleiben, um sich als Modellverbindungen für Enzyme und Antikörper zu eignen. Dadurch erfährt die Auswahl an möglichen Derivatisierungen eine starke Einschränkung. Im Gegensatz zu chemisch derivatisierten monomeren Cyclodextrinen sind Di- und Oligomere in der Lage, Substrate von mehreren Seiten gleichzeitig zu komplexieren, wobei bedeutend stabilere und durch in ihren Freiheitsgraden eingeschränkte Gastmoleküle exakter definierbare Komplexe erhalten werden. Aufgrund der geschilderten kooperativen Bindungseigenschaften kommen kovalent miteinander verknüpfte Cyclodextrine den spezifischen Eigenschaften von Enzymen und Antikörpern einen wesentlichen Schritt näher.

Die Dimerisierung zweier Cyclodextrinmoleküle kann sowohl über die primäre^[151] als auch über die sekundäre Seite^[152] erfolgen. Dimere, die durch Verbrückung der primären Seite des einen mit der sekundären Seite des anderen Moleküls entstehen, sind bis heute kaum beschrieben worden. Weiterhin kann eine Einteilung in *symmetrische* und *unsymmetrische* Dimere vorgenommen werden. Eine häufig angewendete Strategie zur Synthese Dimerer besteht darin, Monosulfonyl- oder Mono-2,3-epoxy-cyclodextrine über

bifunktionelle Nucleophile zu verbrücken^[151b,c,152b]. *Jiang et al.* gelang beispielsweise durch Reaktion von *manno*-Mono-2,3-epoxy- β -cyclodextrin und 3,5-Bis(mercaptomethyl)pyridin in 0.1 M NaHCO₃-Lösung eine Verknüpfung über die sekundäre Seite zu einem Pyridin-verbrückten Dimeren^[152b], welches bevorzugt Gäste mit eingebauten Metallionen (Metalloporphyrine, Metallocyclame, Metallosalene) komplexiert^[153]. Luft-oxidation von 6-Desoxy-6-mercaptocyclodextrinen bewirkt die Dimerisierung über die primäre Seite unter Bildung von Disulfiden^[151a]. Auf diese Weise gelang *Weseloh* auch die Verbrückung von 6'-(6-Mercaptohexyl)perme- β -CD^[79b]. Weiterhin unternahm *Weseloh* einen Versuch zur Dimerisierung durch Reaktion von 6'-(ω -Iodhexyl)perme- β -CD und 6'-(ω -Hydroxyhexyl)perme- β -CD unter alkalischen Bedingungen^[79b], während *Lange* die Verbrückung von 6'-OH-perme- β -CD mit 1, ω -Dihalogenalkanen im Basischem verfolgte^[79a]. In beiden Fällen entstanden jedoch überwiegend Hydrolyse- und Eliminierungsprodukte und nur sehr wenig und zudem schwierig abzutrennendes Cyclodextrindimer. Kürzlich gelang *Ishimaru et al.* die direkte Synthese über Position 2 verbrückter Dimerer durch Reaktion von β - bzw. γ -Cyclodextrin, NaOH und 1,3-Bis(brommethyl)benzol in DMSO. Dabei konnten die für Dimerisierungsreaktionen hohen Ausbeuten von 10 % für das β - und 37 % für das γ -Cyclodextrin erzielt werden^[152a]. Bisher wurden nur Beispiele für symmetrische Cyclodextrindimere angeführt. *Easton et al.* stellten durch Umsetzung von 3- und 6-Desoxy-6-aminocyclodextrinen mit Dicarbonsäureestern auch unsymmetrische Dimere her^[154].

Tri- und tetramere Cyclodextrine verfügen im Vergleich zu Dimeren über größere kooperative Bindungseigenschaften, die sowohl eine stärkere als auch spezifischere Komplexierung von Gastmolekülen ermöglichen sollten. Folglich dürften sie als Modelle für die hochspezifischen Enzyme und Antikörper eine breitere Anwendung finden. *Charbonnier et al.* gelang die erste Synthese eines trimeren β -Cyclodextrins durch Reaktion von peracetyliertem Mono-6-desoxy-6-azido- β -CD mit 1,3,7-Triazacyclononan in Anwesenheit von überschüssigem Triphenylphosphin und wasserfreiem CO₂^[155]. Im zweiten Schritt erfolgte die Abspaltung aller Acetylgruppen. 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan anstelle von 1,3,7-Triazacyclononan führte zu einem tetrameren Cyclodextrinderivat^[155]. Ein anderer Weg zur Darstellung trimerer Verbindungen wurde dagegen von *Luo et al.* beschritten: Sie setzten Mono-6-desoxy-6-hydroxyethylamino- β -CD mit 1,3,5-Tris(brommethyl)benzol oder 1,3,5-Tris(brommethyl)-2,4,6-trimethylbenzol in Gegenwart

von wasserfreiem Na_2CO_3 bei Raumtemperatur um^[156]. **Abb. 18** zeigt Beispiele für kovalent verbrückte β -Cyclodextrindi- und oligomere.

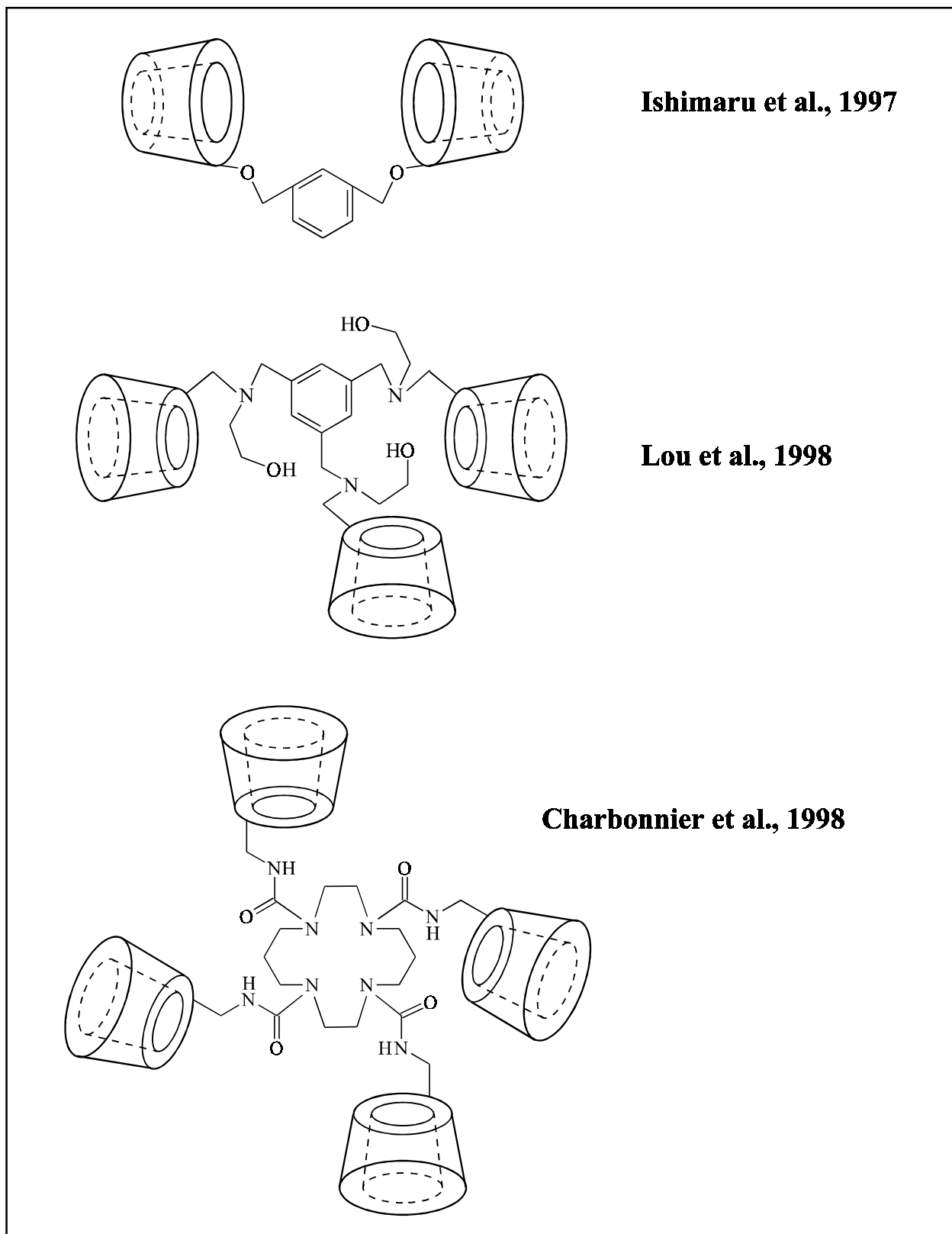


Abb. 18: Di- und oligomere β -Cyclodextrinderivate

3.2. Charakterisierung von Cyclodextrinderivaten

Zur Charakterisierung und Strukturanalyse von Cyclodextrinderivaten stehen entweder organisch-chemische oder physikalisch-chemische Verfahren zur Verfügung. Zu den ersteren zählen *Reduktive Spaltung*^[98c,99] und *Standardmethylierungsanalyse*^[98], die beide durch Abbau, geeignete Derivatisierung der primären Abbauprodukte und abschließende GC/MS-Untersuchung genaue Aussagen über das Substitutionsmuster der einzelnen Glucoseeinheiten des derivatisierten Cyclodextrins erlauben. Unter den physikalisch-chemischen Methoden haben sich insbesondere die Kernresonanzspektroskopie in allen ihren Variationen und massenspektrometrische Untersuchungstechniken bei der Charakterisierung von Cyclodextrinderivaten bewährt. Dagegen kommen Infrarotspektroskopie und Röntgenstrukturanalyse nur bei spezielleren Untersuchungen zum Einsatz.

3.2.1. NMR-Spektroskopie

Obwohl die toroidale Struktur der nativen Cyclodextrine durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den sekundären Hydroxygruppen stabilisiert wird, besitzt sie dennoch ein gewisses Ausmaß an Flexibilität, so daß gewisse Abweichungen von der regulären Torusgestalt möglich sind^[157]. Im zeitlichen Mittel weisen die Cyclodextrine jedoch eine C_n -Symmetrie auf, so daß im ^1H - oder ^{13}C -NMR-Spektrum alle Glucosebausteine als magnetisch und chemisch äquivalent erscheinen, wodurch die Spektren problemlos ausgewertet werden können^[81a,158]. Bei Cyclodextrinderivaten mit einheitlich substituierten Glucosebausteinen bleibt die C_n -Symmetrie weiterhin erhalten. Dieses Bild ändert sich jedoch entscheidend mit der Synthese monofunktionalisierter Cyclodextrinderivate. Hier bedingt der Verlust der Symmetrie die Aufhebung der chemischen und magnetischen Äquivalenz der Glucosebausteine, so daß jedes Wasserstoff- und ^{13}C -Kohlenstoffatom ein eigenes Resonanzsignal besitzt. Aufgrund von Signalüberlagerungen resultieren komplexe NMR-Spektren, die nur durch Hinzunahme mehrdimensionaler Verfahren (z.B. ^1H - ^1H - oder ^1H - ^{13}C -COSY) und der DEPT-Aufnahmetechnik (*Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer*) zugeordnet werden können. Während sich die NMR-Spektroskopie hervorragend zur Detektion niedermolekularer Verunreinigungen in synthetisch hergestellten Cyclodextrinderivaten eignet, liefert sie

aufgrund ihrer Unempfindlichkeit nur einen vorläufigen Überblick über die Zusammensetzung (Substitutionsgrad) des Derivats. Bei symmetrisch substituierten Cyclodextrinderivaten können so bis zu ca. 10 % der einfach falsch-derivatisierten Homologen nicht mehr zuverlässig detektiert werden. Erst durch den Einsatz leistungsfähigerer analytischer Methoden, zu denen unter anderem die GC/MS-Untersuchung nach Abbau sowie spezielle massenspektrometrische Verfahren zählen, gelingt ein eindeutiger Nachweis für die Einheitlichkeit eines Cyclodextrinderivates. Mit diesen Methoden wurden einige Cyclodextrinderivate, die lange Zeit für rein gehalten wurden, doch noch als Produktgemische entlarvt^[123a,125a,159].

3.2.2. *Massenspektrometrische Untersuchungsmethoden*

Die höhermolekularen Cyclodextrine sind aufgrund ihrer Schwerflüchtigkeit der konventionellen Massenspektrometrie (EI/MS und CI/MS) nicht zugänglich. Dagegen gelingt ihre direkte Untersuchung durch Anwendung neuerer Ionisierungsmethoden der Massenspektrometrie, die als "*soft-ionization-methods*" zusammengefaßt werden:

Fast Atom Bombardement-Massenspektrometrie (FAB-MS)^[123a,160]

In einer flüssigen Matrix (Glycerin, Nitrobenzylalkohol) gelöste Cyclodextrine werden mit einem Strahl beschleunigter Edelgasatome oder Cs⁺-Ionen beschossen. Das zu analysierende Derivat wird durch diesen Beschuß ionisiert und mittels einer durch die auftreffenden Teilchen ausgelösten Stoßkaskade in die Gasphase überführt. Es entstehen Molekülonen [M+H]⁺, Adduktionen [M+Na]⁺ und auch Fragmentionen von Probe und Matrix.

Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Ionization-Time-Of-Flight (MALDI-TOF)

Im MALDI-Experiment wird das zu untersuchende Cyclodextrinderivat mit einem großen Überschuß an Matrixverbindung gemischt, auf einen speziellen Probenträger (*Target*) aufgebracht und getrocknet. In der Ionenquelle wird das in die Matrix eingebettete Cyclodextrinderivat mit einem gepulsten Stickstofflaser (337 nm, Pulsweite: 1-100 ns) in einem bestimmten Winkel beschossen. Nach erfolgter Desorption und Ionisierung liegen die Molekülonen von Matrix und Probe in der Gasphase vor und werden durch eine am Probenträger anliegende Hochspannung in Richtung des Flugrohrs beschleunigt, in dem die

Auftrennung der Ionen entsprechend ihrer Flugzeit erfolgt. Da alle beschleunigten Ionen dieselbe kinetische Energie besitzen, wird ihre Geschwindigkeit nur durch die Ionenmasse vorgegeben. Dementsprechend passieren Ionen mit geringem Molekulargewicht das Flugrohr schneller und werden eher detektiert als schwerere Moleküle. Die Matrix nimmt bei der MALDI-Technik eine zentrale Stellung ein. Sie bildet mit der zu untersuchenden Probe ein Kristallinat aus, in dem die großen Probenmoleküle durch die im Überschuss vorliegenden kleinen Matrixmoleküle vollständig voneinander isoliert sind. Zusätzlich sorgen die Matrixmoleküle durch Absorption und Übertragung der energiereichen Laserstrahlung auf die Probe für eine schonende Ionisierung und Desorption, wodurch die Probenmoleküle vor möglichen Fragmentierungen geschützt werden. Bei Cyclodextrinderivaten werden Molekülmassen als Adduktionen mit Natrium $[M+Na]^+$ und Kalium $[M+K]^+$ registriert. Wie im speziellen Teil noch gezeigt werden wird, weisen mono-(ω -aminoalkylierte) Derivate darüber hinaus ein in seiner Intensität stark variierendes Signal für $[M+H]^+$ auf. Als Matrix zur Untersuchung von Cyclodextrinen hat sich insbesondere 4-Hydroxy- α -cyanozimtsäure bewährt, mit der *Bartsch* sogar quantitative Bestimmungen von Cyclodextrinderivaten durchführte^[161].

Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS)^[141c,162]

Bei dieser massenspektrometrischen Untersuchungsmethode für Makromoleküle wird die Probenlösung mit einer Geschwindigkeit von 2 bis 10 $\mu\text{l}/\text{min}$ durch eine polyimidbeschichtete Mikrokapillare aus Quarzglas gepumpt, deren Ende durch eine Metallkapillarspitze geführt ist. Ein elektrisches Feld zwischen dem Kapillarende und einer zylindrischen Eintrittsblende erzeugt den Spray geladener Tröpfchen. Schnelle Zerstäubung dieser Tröpfchen und Desolvatisierung liefern Makromoleküle (Kationen und Anionen) mit unterschiedlichen Ladungszahlen. Die Desolvatisierung kann entweder pneumatisch mit einem Inertgas-Gegenstrom (meist Stickstoff) oder durch eine um die Kapillare gewickelte Mikroheizung bei 40 bis 45°C erfolgen. Die Verwendung eines zur Mikrokapillare coaxialen Flüssigkeitsstromes ("*Sheathflow*"-System) ermöglicht die Herstellung spezifischer Lösungsbedingungen (pH-Wert, Puffersysteme etc.). Zur Erklärung des Ionisierungsmechanismus sind mehrere Modellvorstellungen diskutiert worden.

Die im Rahmen dieser Dissertation mittels ESI-MS untersuchten Cyclodextrinderivate lieferten neben den Quasi-Molekülen $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ und $[M+K]^+$ zum Teil auch zweifach positiv geladene Adduktionen wie zum Beispiel $[M+2Na]^{2+}$.

3.2.3. GC/MS nach Abbau

Für eine GC/MS-Untersuchung müssen Cyclodextrinderivate durch Spaltung der glykosidischen Bindungen abgebaut und ihre primären Abbauprodukte in geeignete flüchtige Derivate überführt werden. Dazu stehen *Reduktiver Abbau*^[98c,99] und *Standardmethylierungsanalyse*^[98] als naßchemische Verfahren zur Verfügung. Bei beiden Methoden erfolgt die Zuordnung der Glucosederivate durch GC/MS und ihre Quantifizierung anhand der GC, wobei die Peakflächen durch Anwendung des *Effective Carbon Response-Prinzips*^[163] (E.C.R.) korrigiert werden. Demnach erlauben beide Verfahren Aussagen über das Substitutionsmuster der einzelnen Glucoseeinheiten des derivatisierten Cyclodextrins. Beim Reduktiven Abbau kann jedoch das Auftreten von mehreren Produkten eine quantitative Auswertung erschweren.

Standardmethylierungsanalyse (SMA)^[98]

Zunächst werden die freien Hydroxygruppen des zu untersuchenden Cyclodextrinderivats methyliert und infolgedessen chemisch blockiert. Es schließt sich die hydrolytische Spaltung der glykosidischen Bindungen mit Trifluoressigsäure an, wobei die in Form ihrer α - und β -Pyranosen vorliegenden Monomerbausteine erhalten werden. Im nächsten Schritt wird die Carbonylgruppe dieser Zuckermomere reduziert, um durch den Verlust des anomeren Zentrums die Zahl der Isomere zu verringern. Durch Peracetylierung der auf diesem Wege entstandenen Alditole werden partiell methylierte Alditolacetate (PMAA) erhalten, die die notwendige Flüchtigkeit besitzen, um mittels GC/MS getrennt und identifiziert zu werden. Während symmetrisch persubstituierte Cyclodextrinderivate nach SMA nur ein Monomer liefern, werden bei monofunktionalisierten β -Cyclodextrinen zwei in einem Verhältnis von 6:1 zueinander stehende Monomere erwartet.

Reduktiver Abbau^[98c,99]

Auch hier besteht der erste Schritt des 1982 von Rolf und Gray^[164] in die Polysaccharidanalytik eingeführten Verfahrens in der Methylierung freier Hydroxygruppen des Cyclodextrinderivats. Es folgt die durch eine Lewis-Säure katalysierte Spaltung der glykosidischen Bindung. Im wasserfreiem Medium übernimmt dann das hydridliefernde Organosilan die Rolle des Nucleophils, das mit dem intermediär gebildeten Carboxoniumion zum Anhydroalditol reagiert. Durch anschließende Acetylierung werden in Analogie zur

Standardmethylierungsanalyse partiell methylierte Anhydroalditolacetate erhalten, die einer GC/MS-Untersuchung unterzogen werden können.

3.3. Enantioselektive Flüssigchromatographie

Mit Hilfe der enantioselektiven Flüssigchromatographie lassen sich Enantiomerenüberschüsse bequem und schnell bestimmen. Im Gegensatz zu den anderen enantioselektiven Trenntechniken (GC, CE, CEC) können mit ihr auch präparative Trennungen unter geringem Zeitaufwand durchgeführt werden. Während mit der GC nur flüchtige und thermisch stabile Analyten und mit der CE ionisierbare Verbindungen untersucht werden können, gelten diese Einschränkungen für die HPLC nicht. Chirale Verbindungen, die durch die Abwesenheit eines Chromophors der UV-Detektion nicht zugänglich sind, lassen sich entweder polarimetrisch detektieren oder unter *on-line*-Aufnahme ihres ORD-Spektrums registrieren. Im allgemeinen werden in der HPLC analytische Trennsäulen mit einem inneren Durchmesser (ID) von 4 bis 6 mm verwendet und kommerziell erhältliche Pumpen, Detektoren und Fittings sind häufig auf diese Säulendimension ausgerichtet. Die in der HPLC verwendeten Säulen können je nach Packungszustand in (a) dicht gepackte Säulen (*densely packed columns*), (b) locker gepackte Säulen (*loosely packed columns*) und (c) offene Kapillaren (*open-tubular columns*) unterteilt werden (**Abb. 19**).

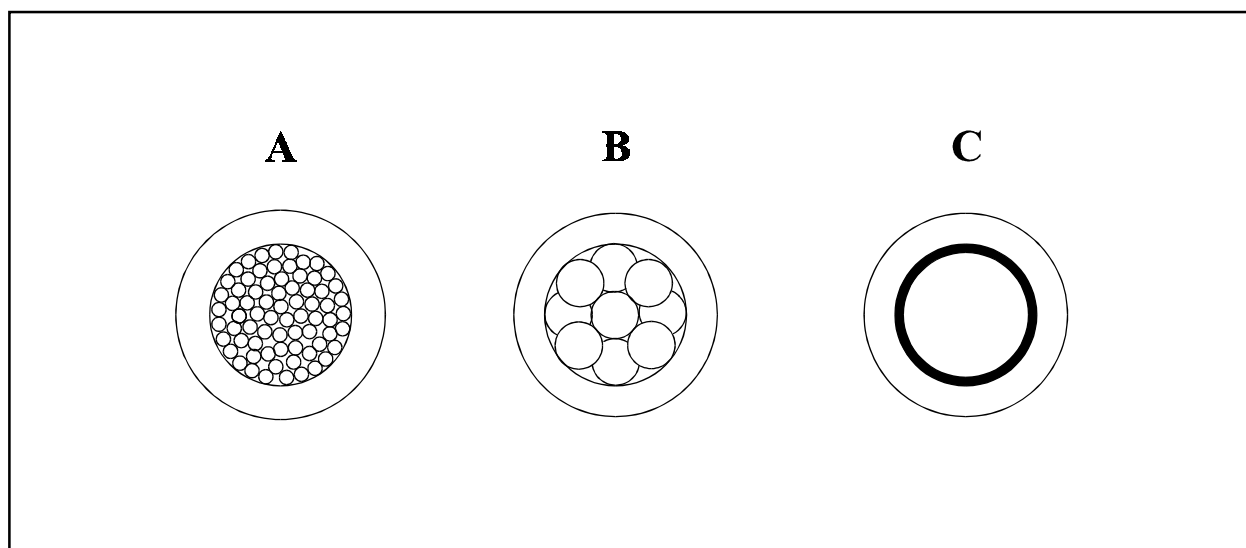


Abb. 19: Klassifizierung der Säulen nach ihrem Packungszustand. (A) Dicht gepackte Säule; (B) locker gepackte Säule; (C) offene Kapillarsäule

Zu der ersten Gruppe zählen die konventionelle HPLC, Semi-micro-HPLC, Micro-HPLC und Ultramicro-HPLC, die sich lediglich in den Säulendimensionen voneinander unterscheiden (**Tab. 2**). Locker gepackte Säulen, die nach *Tsuda* und *Novotny* auch als gepackte Mikrokapillaren (*packed microcapillary columns*) bezeichnet werden^[165], besitzen ein Verhältnis von Säulendurchmesser zu Partikeldurchmesser von ca. 2.5. Dieser Wert liegt um ein Vielfaches unter dem für dicht gepackte Säulen. Damit liegt die Permeabilität gepackter Mikrokapillaren zwischen denen von dicht gepackten Säulen und offenen Kapillaren. Offene Kapillaren unterscheiden sich in ihrem Packungszustand grundlegend von den Säulen des Typs (a) und (b): In diesen Kapillaren ist die stationäre Phase als dünner Film auf der inneren Kapillarwand aufgetragen oder immobilisiert. Offene Kapillaren mit inneren Durchmessern, wie sie in der GC verwendet werden, sind für eine Anwendung in der LC unbrauchbar, da für die Diffusion an die Kapillarwand zuviel Zeit benötigt und die Effizienz dadurch verringert wird. Dagegen gelang *Ishii et al.* die erfolgreiche Anwendung von offenen Kapillaren mit inneren Durchmessern unter 60 µm in der LC^[166]. **Tab. 2** verschafft einen Überblick über typische Säulendimensionen in der HPLC mit den dazugehörigen Flußraten.

Kategorie	ID [mm]	Flußrate [µl/min]
Dicht gepackte Säulen:		
Konventionelle HPLC	4-6	1000.00
Semi-micro-HPLC	1-2	100.00
Micro-HPLC	0.2-0.5	10.00
Ultra-micro-HPLC	0.1-0.2	1.00
Locker gepackte Säulen	0.05-0.2	
Offene Kapillarsäule	0.01-0.06	1.00

Tab. 2: Typische Dimensionen von HPLC-Säulen mit den zugehörigen Flußraten

Micro- und Ultra-micro-HPLC weisen gegenüber der konventionellen HPLC eine Reihe von Vorteilen auf. Zu ihnen zählen der Verbrauch geringster Mengen der stationären Phase und teurer oder toxischer Lösungsmittel, die Erhöhung der Massensensitivität konzentrationabhängiger Detektoren in der Analyse von Proben biologischen Ursprungs und die durch langsame Durchflußraten gegebene Möglichkeit der LC/MS-Kopplung. Durch Verwendung längerer Säulen kann auch eine Verbesserung der Auflösung erzielt werden. Heute geht der Trend zu miniaturisierten Trennsystemen, die es ohne apparativen Umbau erlauben, sowohl micro-HPLC als auch durch Anlegen einer Spannung

Elektrochromatographie zu betreiben^[167]. Flüssigchromatographische Trennungen von racemischen Verbindungen an chiralen stationären Phasen sind mit allen hier geschilderten Säulentypen realisiert worden. Beispiele werden in Abschnitt 3.3.2 für Cyclodextrine als chirale Selektoren gegeben.

3.3.1. Klassifizierung chiraler Selektoren

Bereits 1979 konnten *Pirkle* und *House* erstmalig einen chiralen Selektor kovalent an Kieselgel für die enantioselektive LC binden^[168]. Die erste kommerziell erhältliche enantioselektive Phase für die HPLC wurde 1981 angeboten^[169]. 1992 wurden bereits mehr als 50 kommerzielle chirale Phasen (*Armstrong*, 1992) gezählt und noch heute ist die Entwicklung und Kommerzialisierung neuer chiraler Phasen nicht abgeschlossen. Um den Anwender bei der Suche nach der geeigneten chiralen Phase für sein Trennproblem zu unterstützen, wurde schon 1987 eine Einteilung der chiralen Selektoren nach ihrem Wechselwirkungsmechanismus in fünf Klassen vorgenommen^[170] (**Tab. 3**).

Klassifizierung	Art der Wechselwirkung
Klasse I	Wasserstoffbrückenbindungen, van der Waals-, Dipol/Dipol- und π - π -Wechselwirkungen
Klasse II	Wechselwirkungen der Klasse I und Inklusionswechselwirkungen
Klasse III	Inklusionswechselwirkungen
Klasse IV	Ligandenaustauschmechanismus mit Metallkomplexen
Klasse V	Hydrophobe und polare Wechselwirkungen an immobilisierten Proteinen

Tab. 3: Klassifizierung der chiralen stationären Phasen für die Flüssigchromatographie

Chirale Selektoren der Klasse I sind am intensivsten untersucht worden und stellen den größten Anteil der auf dem Markt befindlichen Produkte dar. Sie sind überwiegend von *Pirkle et al.* entwickelt worden^[168,171] und basieren auf dem von *Dalgliesh* 1952 diskutierten Dreipunktsmechanismus^[172] als Modell für die chirale Erkennung, das die in **Tab. 3** aufgeführten Wechselwirkungen berücksichtigt. Die ersten Selektoren diesen Typs waren Dinitrobenzoylderivate von Aminosäuren (insbesondere Phenylglycin und Leucin), die ionisch an kationisch modifiziertem Kieselgel gebunden wurden. Diese ionischen Phasen zeichneten sich zwar durch außerordentlich gute Effizienzen aus, waren aber in ihrer

Anwendbarkeit auf die Benutzung unpolarer mobiler Phasen angewiesen. Die Einführung kovalent an Kieselgel gebundener Selektoren des Pirkle-Typs ermöglichte die zusätzliche Verwendung polarer Lösungsmittel unter Ausweitung der trennbaren Verbindungen^[171b]. Den Dinitrobenzoyl-Aminosäurederivaten mit π -Akzeptorcharakter folgte die Entwicklung von Phasen mit π -Donorcharakter auf der Basis von N-(2-Naphthyl)- α -aminosäuren (Alanin und Valin). Ein großer Nachteil dieser Phasen der zweiten Pirkle-Generation besteht darin, daß die Selektanden in Derivate mit π -Donorgruppen (Dinitrobenzoyl-, Dinitrophenylharnstoff- oder Dinitrophenylcarbamate-Derivate) überführt werden müssen. Eine Weiterentwicklung führte zu der optimierten Phase Whelk-O 1, bei der eine Derivatisierung der Analyten nicht mehr nötig ist und die eine den Cyclodextrinen vergleichbar große Anwendungsbreite aufweist^[173]. **Abb. 20** zeigt zwei Beispiele für chirale stationäre Phasen des Pirkle-Typs.

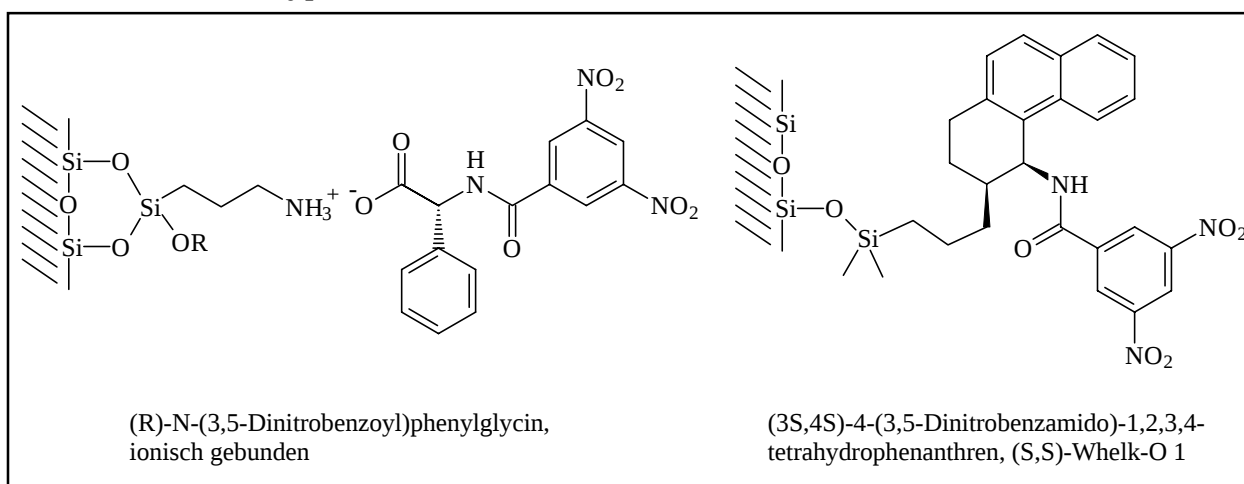


Abb. 20: Chirale stationäre Phasen der Klasse I

Die Phasen der Klasse II sind durch die Wechselwirkungen, die bereits die Klasse I charakterisieren (Wasserstoffbrückenbindungen, van der Waals-, Dipol/Dipol- und π - π -Wechselwirkungen) und zusätzlich auch durch die Möglichkeit zur Ausbildung von Inklusionskomplexen gekennzeichnet. In den meisten Fällen besteht der Selektor aus derivatisierter Cellulose oder Amylose (z.B. Triacetat, Tribenzoat, Trisphenylcarbamate, Tribenzylether), die kovalent an Kieselgel gebunden sind^[174]. Die unterschiedliche Derivatisierung übt einen entscheidenden Einfluß auf die Wechselwirkungen und somit auf die Enantioselektivität durch Veränderung der Wasserstoffbrückenbindungen und der Größe und Form der Hohlräume aus.

Die Klasse III bildet eine sehr umfangreiche Gruppe verschiedenartiger Selektoren, die lediglich die Ausbildung von Einschlußkomplexen zur chiralen Diskriminierung als Gemeinsamkeit aufweisen. Zu ihnen zählen mikrokristallines Cellulosetriacetat und -tribenzoat, die durch heterogene Acylierung mikrokristalliner Cellulose hergestellt werden. Die chirale Erkennung beruht auf der mikrokristallinen Struktur des Ausgangsmaterials, die während der Derivatisierung erhalten bleiben muß^[175]. Im Vergleich zu den Cellulose- und Amylose-Derivaten der Klasse II, die durch kovalente Bindung an Kieselgel ihre Kristallstruktur verlieren, weisen sie unterschiedliche Enantioselektivitäten auf. Weiterhin zu Klasse III zählen chirale Kronenether (**Abb. 21**), die an Kieselgel oder Polymere gebunden oder als Additiv zur mobilen Phase eingesetzt werden^[176]. Diese Phasen sind durch enantioselektive Komplexierung von Ammoniumionen imstande, Aminosäuren und andere Aminoderivate enantioselektiv zu trennen. Viele synthetisch hergestellte Polymere, insbesondere Polyvinylverbindungen, bilden im festen Zustand links- oder rechtsgängige Helices aus. In Lösung geht jedoch die optische Aktivität durch die hohe Mobilität der Polymerkette verloren. Durch Einführung sperriger Substituenten gelingt es jedoch, ihre helicale Struktur auch in Lösung aufrechtzuerhalten. Solche Polymere können an einem Polymerträger adsorbiert Enantiomere durch Einlagerung in die Helix trennen^[177]. Zur Klasse III gehören ebenfalls Cyclodextrine und ihre Derivate, die in Abschnitt 3.3.2 genauer behandelt werden.

Die Klasse IV wurde von *Roghozin* und *Davankov* 1968 als enantioselektive Ligandenaustauschchromatographie insbesondere zur Trennung von Aminosäuren eingeführt^[178]. Hierbei wird z.B. L-Prolin chemisch an einen Polymerträger gebunden und mit Metallionen (in der Regel Cu^{2+}) beladen, wobei ein Chelatkomplex entsteht (**Abb. 21**). Enthält die zu trennende Probe Komponenten (z.B. eine andere racemische Aminosäure), die ebenfalls mit dem Metallion chelatisieren, können diese Ligandenplätze reversibel besetzt werden. Enantiomere bilden dabei unterschiedlich stabile diastereomere Komplexe, wodurch ihre Trennung erreicht wird.

Die Klasse V beinhaltet Proteine als chirale stationäre Phasen. Proteine besitzen zahlreiche Bindungsstellen für kleinere Moleküle und zeigen in vielen Fällen unterschiedliche Bindungsaffinitäten zu Enantiomeren.

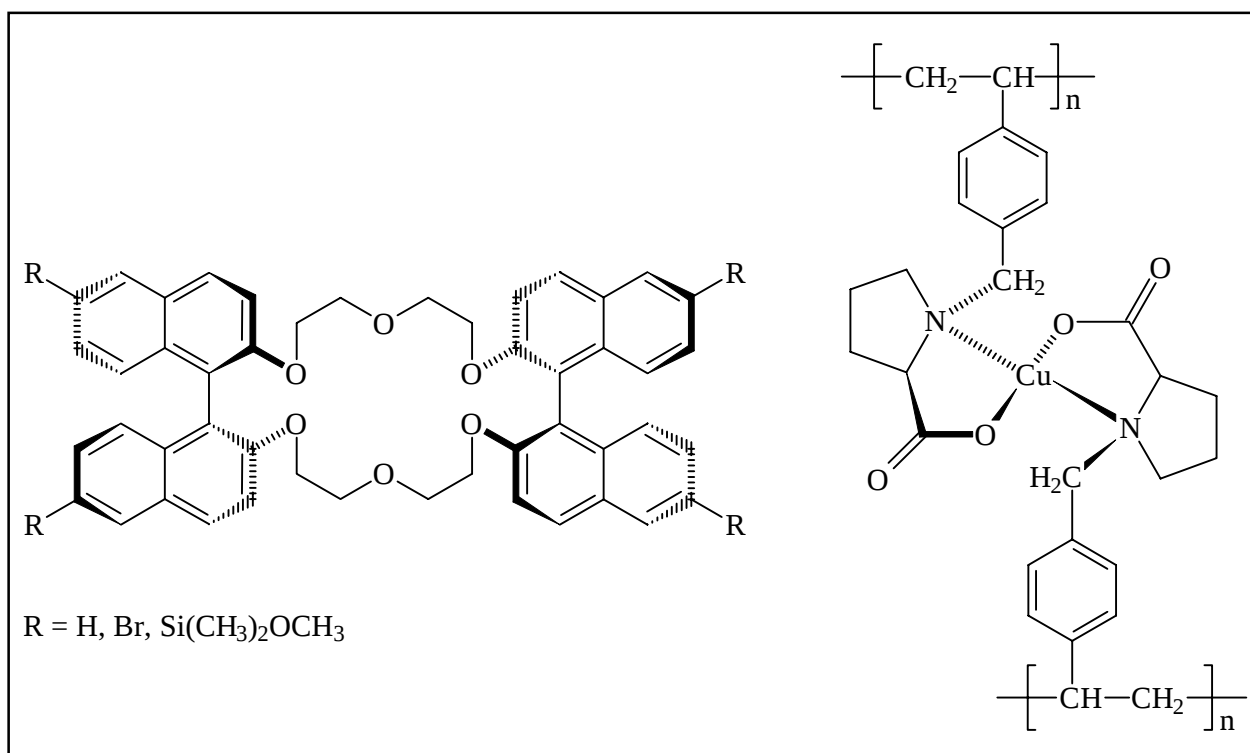


Abb. 21: Chiraler Kronenether und ternärer Komplex von an Polystyrol immobilisiertem Prolin zur enantioselektiven flüssigchromatographischen Trennung von Aminosäuren

An Kieselgel immobilisierte Proteine wie Human-^[179] oder Rinderserumalbumin^[180], α_1 -Säure-Glycoprotein^[181], α -Chymotrypsin^[182] und Ovomuroid^[183] stellen zwar hochenantioselektive, häufig aber wenig effiziente und beladbare stationäre Phasen dar. Die Retention und Selektivität lässt sich in hohem Maß durch den pH-Wert, die Ionenstärke des verwendeten Phosphatpuffers, die Konzentration eines geladenen oder ungeladenen organischen Zusatzes und die Temperatur beeinflussen. *Armstrong et al.* führten 1994 die cyclischen Antibiotika Vancomycin, Rifamycin B und Thiostrepton^[184] und 1995 Teicoplanin^[185] als neue chirale Phasen ein, die zusätzlich noch zur Ausbildung von Inklusionskomplexen befähigt sind.

3.3.2. Cyclodextrine und ihre Derivate

Native Cyclodextrine und ihre Derivate finden in der enantioselektiven HPLC als chirale stationäre Phasen (*chiral stationary phases*, CSPs) gebunden an einen Polymerträger und als chirale Additive zur mobilen Phase (*chiral mobile phase additives*, CPAs) breite Anwendung. Letztere Möglichkeit gestattet die Verwendung von billigeren konventionellen

Säulen, die sich im Vergleich zu Säulen mit chiralen Trägern als unempfindlicher, effizienter und höher beladbar erwiesen haben. Ein hoher Verbrauch an Cyclodextrin als Additiv macht auch diese Methode wiederum kostspielig und unattraktiv. Bei präparativ durchgeführten Trennläufen kommt die Abtrennung des Selektors von den Einzelenantiomeren erschwerend hinzu, so daß sich hier der Zugriff auf chirale stationäre Phasen empfiehlt. Die erste kommerzielle Cyclodextrinphase wurde 1985 von *Armstrong* eingeführt, der β -Cyclodextrin über eine statistisch ablaufende Reaktion an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel kovalent immobilisierte und auf enantioselektive Trennungen erfolgreich anwendete^[186]. In den Folgejahren setzte verstärkt die Suche nach neuen Immobilisierungstechniken zur Steigerung des Cyclodextrinanteils und zur Optimierung der chromatographischen Trenneigenschaften ein. Außerdem wurden neue und im allgemeinen statistisch derivatisierte Cyclodextrine synthetisiert und immobilisiert, um den Einfluß der Derivatisierung auf die Enantioselektivität zu untersuchen. Heute ist eine große Vielzahl von immobilisierten Cyclodextrinen bekannt, und einige von ihnen sind kommerziell erhältlich. **Tab. 4** verschafft einen Überblick über die verwendeten Cyclodextrine. Im Gegensatz zur GC, bei der eine große Zahl an unterschiedlichen Substitutionsmustern verwendet wird, sind in der Flüssigchromatographie fast ausschließlich persubstituierte Derivate verwendet worden.

α , β , γ -Cyclodextrin
Peracetyliertes α , β , γ -Cyclodextrin
Permethyliertes α , β , γ -Cyclodextrin
(S)-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin
(R)- und (S)-Naphthylethylcarbamoyl- β -cyclodextrin
3,5-Dimethylphenylcarbamoyl- β -cyclodextrin
Toluoyl- β -cyclodextrin

Tab. 4: In der Flüssigchromatographie eingesetzte Cyclodextrine

Ein großer Vorteil der Cyclodextrinphasen besteht darin, daß enantioselektive Trennungen sowohl im "*normal phase*"- und "*reversed phase*"-Modus als auch unter polar organischen Bedingungen möglich sind. Im "*normal phase*"-Modus werden unpolare Lösungsmittel (Hexan, Heptan, Acetonitril, 100 % Alkohole) sowie aus ihnen bestehende Lösungsmittelgemische verwendet. Unter diesen Bedingungen wird der hydrophobe Hohlraum des Cyclodextrins vollständig von den im Überschuß vorliegenden Molekülen des unpolaren Eluenten besetzt. Die Bildung eines Einschlußkomplexes mit dem Analyten

spielt bei der chiralen Diskriminierung keine oder bestenfalls eine untergeordnete Rolle. Chirale Diskriminierung in diesem Trennmodus wird stattdessen durch π - π -Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen der Enantiomeren mit den Substituenten des Cyclodextrins hervorgerufen. Aus diesem Grunde ist die Anzahl chiraler Trennungen auf den natürlichen Cyclodextrinen gering. Im polar organischen Trennmodus wird mit einem Gemisch aus Methanol und Acetonitril das Ausmaß der Retention eingestellt. Durch Zusatz von Eisessig und eines Amins (Triethylamin oder Diethylamin) wird das Ausmaß an gebildeten Wasserstoffbrückenbindungen mit den Hydroxygruppen oder Substituenten des Cyclodextrins kontrolliert und damit ebenfalls die Retention beeinflusst. Die chirale Erkennung kommt demnach durch stereoselektive Wasserstoffbrückenbindungen rund um die größere Öffnung des Cyclodextrins zustande. Voraussetzung für eine Trennung ist das Vorhandensein von mehr als einer Wasserstoffdonor- und/oder Akzeptorgruppe im Analyten. Alle Cyclodextrinphasen können auch als Umkehrphasen unter wässrigen Bedingungen betrieben werden. Hierbei ist die Bildung eines Einschlußkomplexes mit dem Analyten die treibende Kraft für die Retention und die chirale Diskriminierung. Als multimodale Phase hat sich insbesondere Naphthylethylcarbamoyl- β -cyclodextrin bewährt^[187].

Für die Erlangung einer ausreichenden Retention und chiralen Erkennung ist es notwendig, daß der Analyt gut in die Cyclodextrinhöhle hineinpaßt. Dies hängt sowohl von der Größe als auch von der räumlichen Struktur des Analyten ab. Substituierte Phenyl-, Naphthyl- und Biphenyl-Derivate können insbesondere auf β -Cyclodextrinphasen getrennt werden, während sich für kleinere Moleküle α -Cyclodextrine gut eignen. Moleküle mit vier oder mehr Ringen (z.B. Steroide) werden insbesondere von γ -Cyclodextrinphasen erkannt und getrennt.

3.3.2.1. Techniken zur Immobilisierung

Bislang wurden zwei Methoden verwendet, um Cyclodextrine an Kieselgel zu binden. Eine Methode besteht darin, native Cyclodextrine und deren Derivate über einen oder mehrere Spacer mit geeigneter Endgruppe an Kieselgel kovalent zu verknüpfen. Dabei kann eine weitere Unterteilung vorgenommen werden: (a) Das Kieselgel wird mit dem Spacer modifiziert, über dessen Endgruppierung die kovalente Knüpfung mit den

Hydroxygruppen der nativen Cyclodextrine stattfindet; (b) das Cyclodextrin wird mit einem Spacer versehen, über den die Reaktion mit den Silanolgruppen auf der Oberfläche des Kieselgels abläuft; (c) an Cyclodextrin und Kieselgel werden Spacer angebracht, deren Endgruppierungen im Immobilisierungsschritt zur Reaktion gebracht werden. Zur Modifizierung von Kieselgelen werden hauptsächlich Trialkoxysilylverbindungen^[188] (OMe oder OEt) unter Eliminierung des entsprechenden Alkohols oder die ebenfalls gebräuchlichen Chlorsilane^[189] verwendet (**Abb. 22**). Dabei kann die Silylverbindung die fertige stationäre Phase oder eine reaktive Gruppe tragen, die nachträglich mit dem gewünschten Liganden verknüpft wird. **Abb. 23** zeigt eine kleine Auswahl der mit dieser Methode dargestellten modifizierten Kieselgele, von denen einige auch kommerziell erhältlich sind.

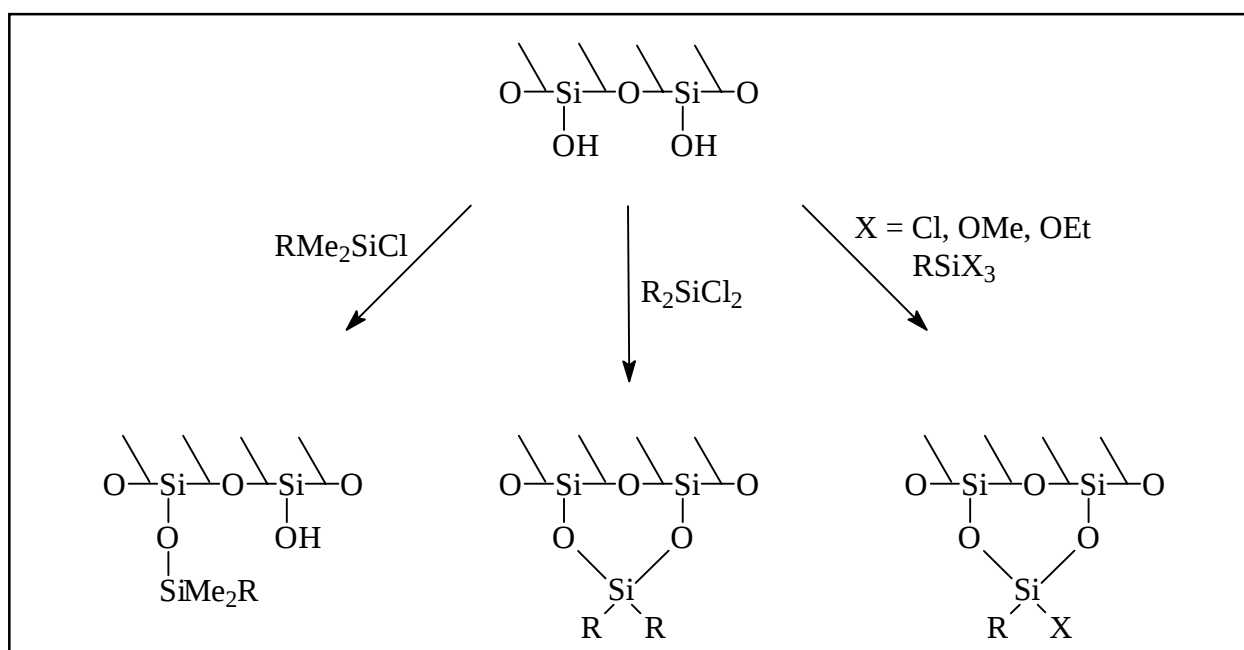


Abb. 22: Methoden zur Modifizierung von Kieselgel

Bereits 1985 konnte *Armstrong* β -Cyclodextrin an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel binden und für enantioselektive Trennungen einsetzen. *Tanaka* und *Shono* führten nach der Immobilisierung zusätzlich eine Desaktivierung der noch freien Silanolgruppen mit Hexamethyldisilazan durch^[190]. Im Jahre 1990 setzten *Fujimura et al.* native Cyclodextrine mit 3-Isocyanatopropyltriethoxysilan zu Carbamaten um, die dann unter Eliminierung von Ethanol an unmodifiziertem Kieselgel immobilisiert wurden. Mit diesen Phasen wurden erfolgreich Dansyl-substituierte Aminosäuren getrennt^[191].

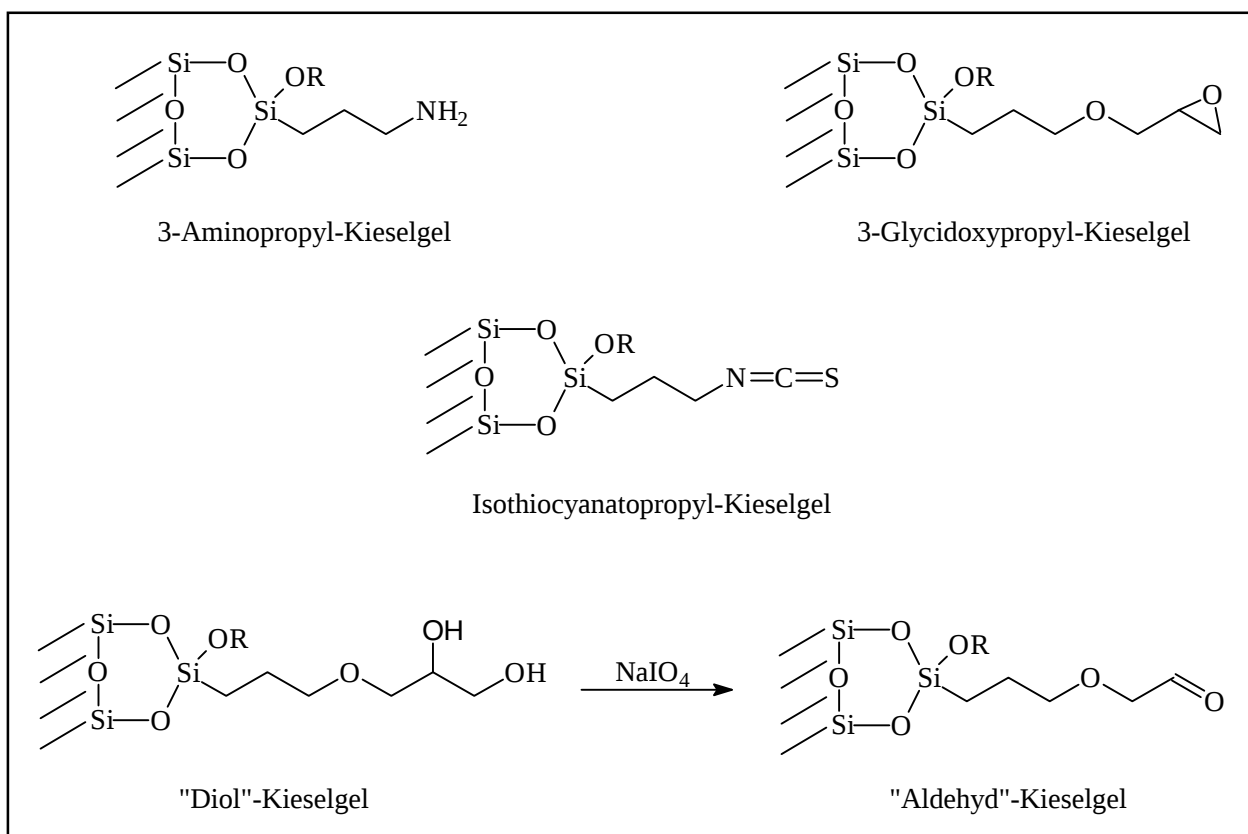


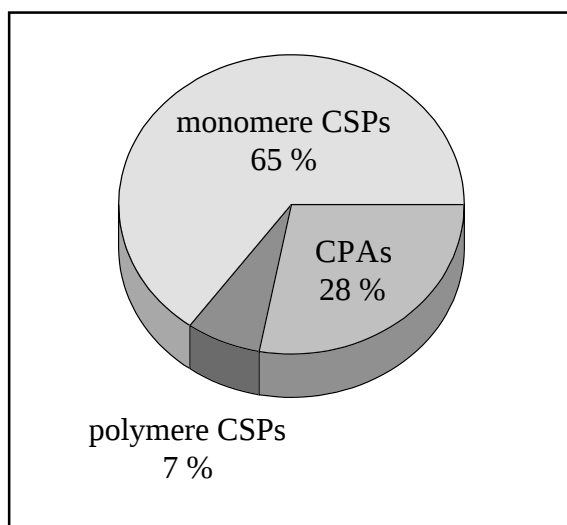
Abb. 23: Beispiele für chemisch modifizierte Kieselgele

Li und *Purdy* modifizierten Kieselgel mit N-(2-Aminoethyl-3-aminopropyl)trimethoxysilan, um anschließend in einer Substitutionsreaktion in 6-Position pertosyliertes β -Cyclodextrin kovalent zu binden. Abschließend wurden die noch freien Tosylgruppen am immobilisierten Cyclodextrin durch aromatische Amine substituiert^[192]. *Kuroda et al.* setzten 6'-Desoxy-6'-carboxy-perme- β -CD mit Thionylchlorid zum Säurechlorid um und immobilisierten es an 3-Aminopropyl-Kieselgel. Am Kieselgel verbliebene Aminogruppen wurden schließlich durch Acylierung deaktiviert^[193]. *Dönnecke* gelang dagegen die Immobilisierung von 6'-(7-Carboxyheptyl)-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD an Aminopropyl-Kieselgel über eine Amidbindung mittels DCC. Diese Phase wurde zur Enantiomeren-trennung in der Micro-HPLC angewendet^[68c,71]. *Hargitai et al.* immobilisierten 3,5-Dimethylphenylcarbamoyl- β -cyclodextrin über verschiedene 1, ω -Diisocyanate und 1, ω -Diacylchloride an Aminopropyl-Kieselgel. Mit diesen Phasen wurden ebenfalls enantioselektive Trennungen erzielt^[194]. Kürzlich gelang *Stalcup* und *Gahm* durch kovalente Bindung von sulfatiertem β -Cyclodextrin an Glycidoxypentyl-Kieselgel die Herstellung einer hochenantioselektiven Phase^[195].

Die zweite Methode zur Darstellung stationärer Cyclodextrinphasen beruht auf der Adsorption oder Immobilisierung cyclodextrinhaltiger Polymerer an Kieselgel (*Polymer Coating*). Eine Polymerisierung konnte z.B. durch Kondensation von β -Cyclodextrin mit bifunktionellen Reagenzien (Epichlorhydrin) erreicht werden^[196]. *Thuaud et al.* adsorbieren Polyvinylimidazol (PVI) an unmodifiziertem Kieselgel, um dann ein Gemisch aus mono- und polysubstituiertem 3-Chlor-2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin kovalent zu binden. Alternativ stellten sie zunächst cyclodextrinhaltiges PVI her und adsorbierten es daraufhin an Kieselgel^[197]. *Schurig et al.* wiederum stellten monofunktionalisiertes 6'-Octenyl-perme- β -CD her, das an ein Polymethylhydridsiloxan via Pt-katalysierter Hydrosilylierung gebunden wurde (*Chirasil-Dex*). Diese Phase wurde über verbleibende Si-H-Gruppen an die Innenseite von Kapillaren mit einem ID von 50 μm immobilisiert und erfolgreich für enantioselektive Trennungen eingesetzt^[198]. Ihnen gelang aber auch die Immobilisierung von *Chirasil-Dex* an unmodifiziertes Kieselgel für enantioselektive Trennungen in der konventionellen und der Micro-HPLC^[199].

3.3.2.2. Bedeutung

Nach einer von *Juvancz und Szejtli* durchgeführten Untersuchung^[200] auf der Grundlage der Datenbank *Chirbase* (*Roussel et al.*) sind von 1978 bis 1997 2463 der insgesamt 34857 Enantiomerentrennungen in der LC mit cyclodextrinhaltigen stationären Phasen durchgeführt worden. Lineare Saccharide sowie Proteine besitzen als chirale Polymere im Vergleich zu Cyclodextrinen eine größere Popularität. Hingegen zählen Cyclodextrin-



phasen zu den universellsten chiralen Phasen, weil sie im "normal phase"- und "reversed phase"-Modus als auch unter polar organischen Bedingungen betrieben werden können. Unter den Cyclodextrinen besitzen monomere CSPs (65 %) vor CPAs (28 %) und polymeren CSPs (7 %) die größte Einsatzbreite (**Abb. 24**).

Abb. 24: Form der Verwendung von Cyclodextrinen in der enantioselektiven LC

Kapitel 4 Spezieller Teil

4.1. Synthese monofunktionalisierter Cyclodextrinderivate zur Immobilisierung an Kieselgel

Die Cyclodextrinderivate 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, Perme- β -CD, 2,3-Me- β -CD, 2,6-Me-3-Pe- β -CD und 6-Me-2,3-Pe- β -CD wurden zur Anwendung in der enantioselektiven Micro-HPLC an Kieselgel immobilisiert. Hierzu wurden unterschiedliche Strategien verfolgt. Eine Methode bestand darin, Cyclodextrinderivate mit einem ω -Alkenylrest in definierter Position zu monofunktionalisieren. Nach Epoxidierung der endständigen Doppelbindung wurden die Derivate durch nukleophile Ringöffnung an 3-Aminopropyl-Kieselgel kovalent gebunden. Auf diese Weise gelang die Monosubstitution von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mit einem ω -Epoxyalkylrest in 2-, 3- und 6-Position. Zusätzlich wurden Perme- und 2,6-Me-3-Pe- β -CD mit einem ω -Epoxyoctylrest in Position 6 synthetisiert. Aber auch das zu der geschilderten Immobilisierungstechnik inverse Verfahren wurde beschrieben: Perme- und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD wurden in allen 3 Positionen und 6-Me-2,3-Pe- β -CD in Position 6 durch Einführung von 5-Cyanopentylresten monoderivatisiert und anschließend mit LiAlH_4 zu den entsprechenden Aminen reduziert. Die Mehrheit dieser Derivate wurde schließlich an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel kovalent gebunden. 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD mit einem einzigen ω -Cyanopentylrest in Position 6 wurde mit Pd/C ebenfalls reduziert und an Glycidoxypropyl-Kieselgel immobilisiert. Alternativ konnte durch basische Hydrolyse die Cyano- in eine Carboxygruppe überführt werden. 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD wurde dann über eine Amidbindung an Aminopropyl-Kieselgel gebunden, wobei DCC zur Aktivierung verwendet wurde. Während die bis hierhin geschilderten Immobilisierungen als *Batch*-Verfahren durchgeführt wurden, konnten in 6-Position mit einem ω -Aminohexylrest monoderivatisiertes Perme- β - und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zusätzlich *on-column* durch reduktive Aminierung an Aldehyd-Kieselgel in bereits gepackten Kapillaren immobilisiert werden^[201]. Das Aldehyd-Kieselgel wurde ebenfalls *on-column* durch Periodatspaltung von Diol-Kieselgel erhalten^[201]. Durch Ozonolyse und anschließende reduktive Aufarbeitung wurde 6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD zum entsprechenden Aldehyd umgesetzt. Eine *On-column*-Immobilisierung dieses Derivats an Aminopropyl-Kieselgel mißlang jedoch.

4.1.1. Synthesen zur Immobilisierung von Heptakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD)

4.1.1.1. Monofunktionalisierung über Position 6

Zur Einführung eines die Immobilisierung an Kieselgel ermöglichenden Spacerarms in Position 6 (**Abb. 25**) wurde zunächst die primäre Seite des nativen β -Cyclodextrins durch Einführung der TBDMS-Gruppe nach der Methode von Fügedi^[87b] geschützt. Neben dem Hauptprodukt 6-TBDMS- β -CD (**1**) (73 % Ausbeute) wurde 6-TBDMS- β -CD mit einer zusätzlichen TBDMS-Gruppe in 21 %iger Ausbeute isoliert, welches bereits von Dönnecke mittels Standardmethylierungsanalyse als 2',6-TBDMS- β -CD (**2**) mit der zusätzlichen Silylgruppe in Position 2 identifiziert worden war^[68c,71]. 2',6-TBDMS- β -CD (**2**) wurde als Ausgangsmaterial zur Darstellung von den in den Positionen 2 und 3 monosubstituierten Cyclodextrinderivaten verwendet (siehe folgende Abschnitte). Die sekundären Hydroxygruppen von 6-TBDMS- β -CD (**1**) wurden mit Natriumhydrid und Iodmethan in THF vollständig methyliert. Das auf diese Weise hergestellte 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**3**) wurde unter Erhalt von 2,3-Me- β -CD (**4**) desilyliert, welches auf zwei unterschiedlichen Wegen monofunktionalisiert wurde. Die Reaktion mit Natriumhydrid (1.6 Moläquivalente) und 8-Brom-1-octen (10 Moläquivalente) in DMF lieferte 6'-Octenyl-2,3-Me- β -CD (**5**) in 26 %iger Ausbeute, während die Umsetzung mit Natriumhydrid und 1-Brom-5-cyanopentan in THF 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) in einer für Monofunktionalisierungsreaktionen hohen Ausbeute von 46 % ergab. Im letzteren Fall gelang es sogar, 22 % des eingesetzten 2,3-Me- β -CDs (**4**) zurückzugewinnen. Die gewünschten Produkte ließen sich leicht durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel von Edukt und überalkylierten Nebenprodukten, die in den verwendeten Eluenten höhere R_f -Werte aufweisen, trennen. **Abb. 26** zeigt die MALDI-TOF-Massenspektren des Rohproduktes und des gereinigten Produktes aus der Cyanopentylierung von 2,3-Me- β -CD (**4**) zum 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**). In beiden Massenspektren werden die Cyclodextrinderivate als Adduktionen mit Natrium und Kalium detektiert.

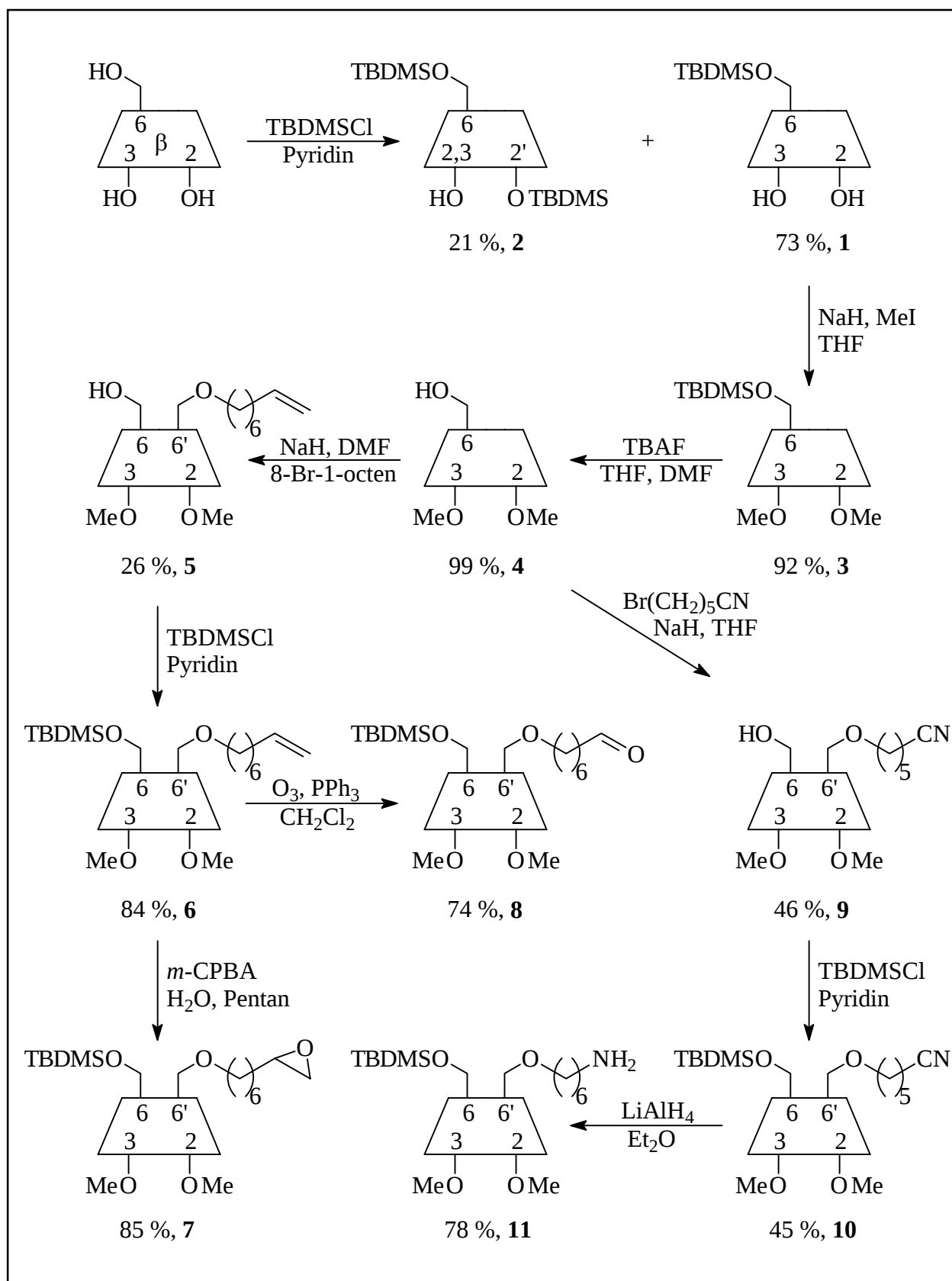


Abb. 25: Synthesen zur Monofunktionalisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD über die Position 6

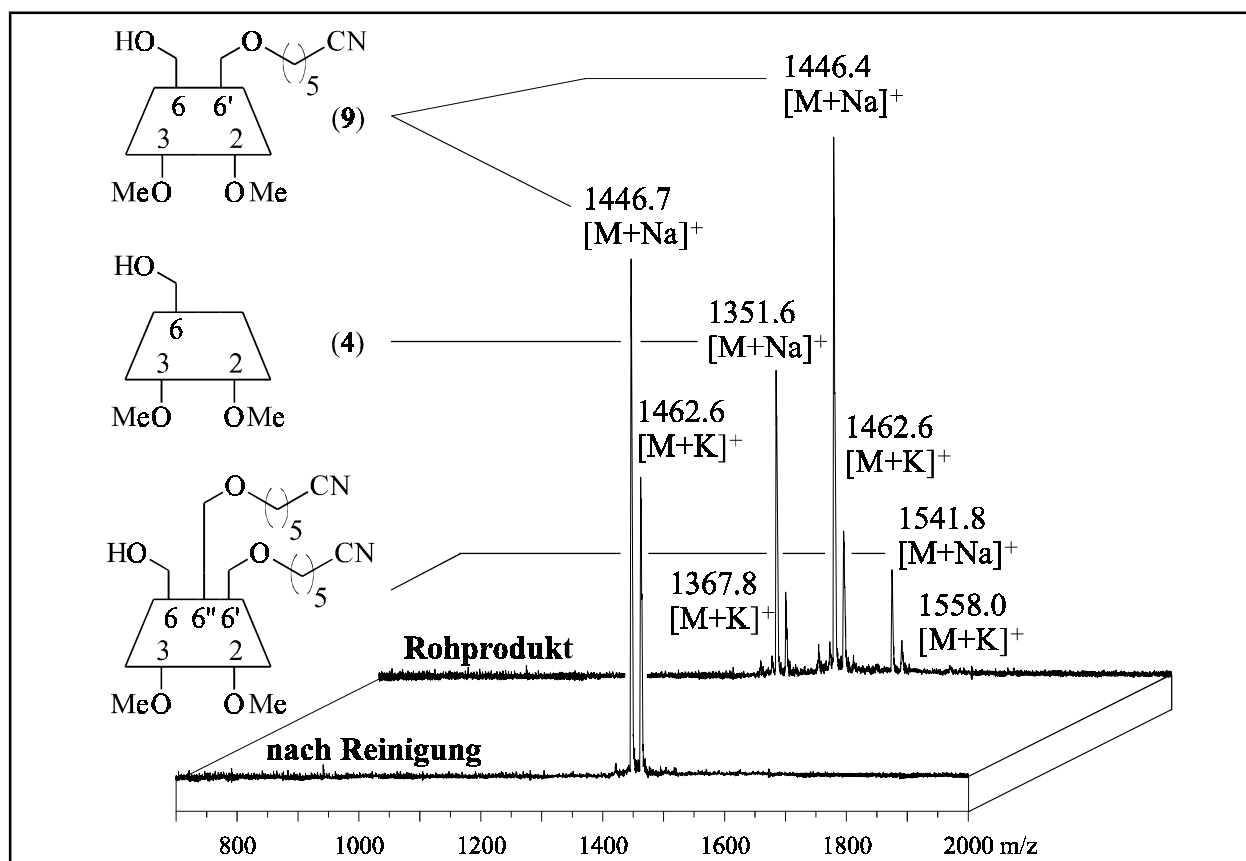


Abb. 26: MALDI-TOF-Massenspektren von 6'-Cyanopentyl-2,3-Me-β-CD (9) (Rohprodukt und nach Aufreinigung)

Bei der Reaktion konnte ein hoher Anteil des Ausgangsmaterials (2,3-Me-β-CD (4); $[M+Na]^+ = 1351.6$, $[M+K]^+ = 1367.8$) umgesetzt werden, wobei als Hauptprodukt maßgeblich das erwünschte 6'-Cyanopentyl-2,3-Me-β-CD (9) ($[M+Na]^+ = 1446.4$, $[M+K]^+ = 1462.6$) entstand. Daneben wurde auch zweifach substituiertes Produkt ($[M+Na]^+ = 1541.8$, $[M+K]^+ = 1558.0$) in geringem Anteil detektiert. Dreifach und höher substituierte Derivate konnten nicht nachgewiesen werden. Die Verbindungen 5 und 9 wurden an den verbleibenden sechs Hydroxygruppen der 6-Position silyliert. 6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (6) wurde abschließend in H_2O und Pentan dispergiert und mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) zum 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (7) epoxidiert. Die Reduktion von 6'-Cyanopentyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (10) mit $LiAlH_4$ in Diethylether verlief innerhalb einer Stunde unter Bildung von 6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (11). Die MALDI-TOF-Massenspektren der auf dem Wege zum 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (7) synthetisierten monosubstituierten Derivate in **Abb. 27** stellen deren hohe Reinheit unter Beweis.

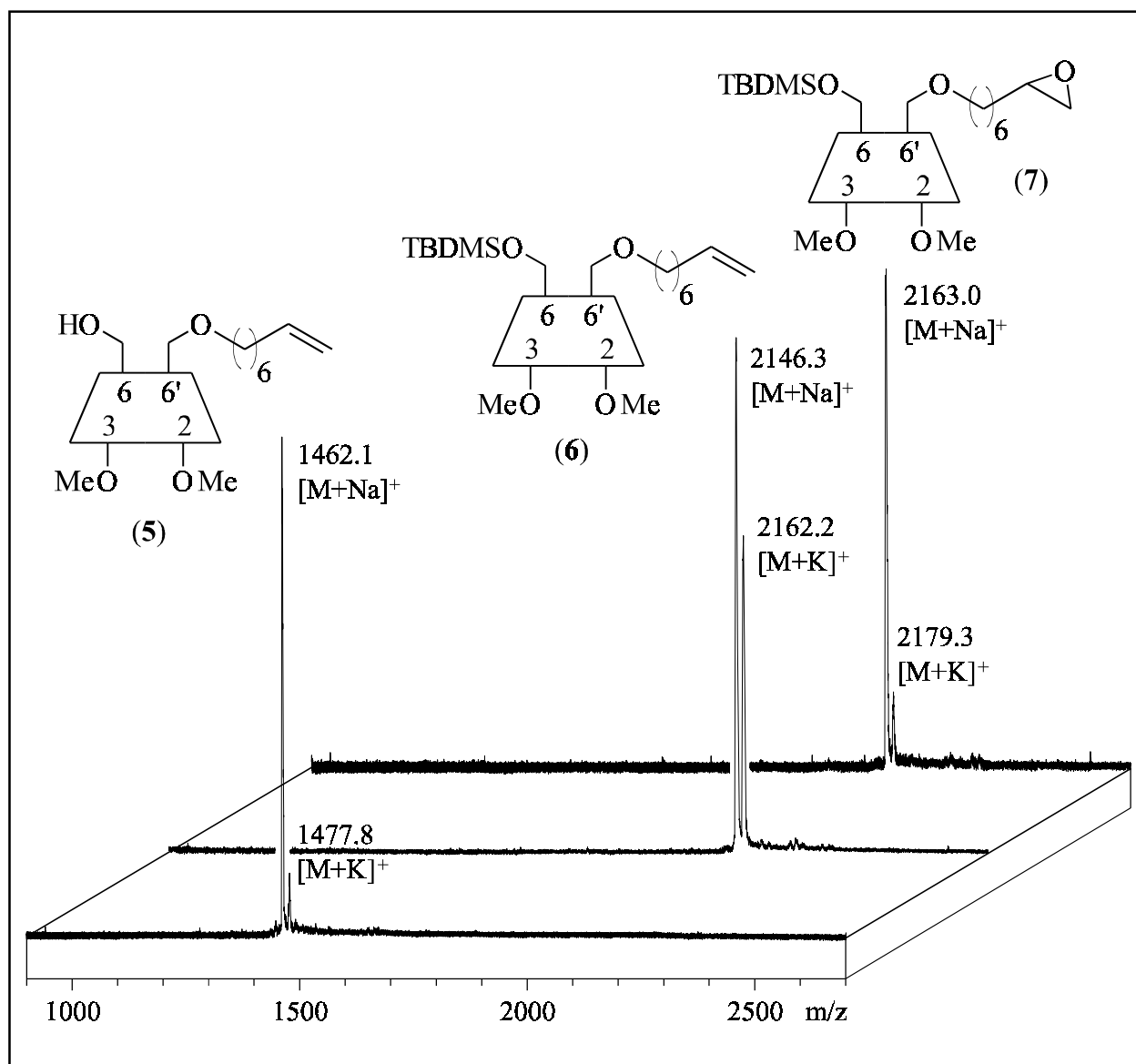


Abb. 27: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 6'-Octenyl-2,3-Me- β -CD (5), 6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (6) und 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (7)

6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (6) ließ sich in Dichlormethan durch Ozonolyse und reduktive Aufarbeitung zum entsprechenden Aldehyd **8** umsetzen, der durch Luft-sauerstoff langsam zur Säure oxidiert wurde. **Abb. 28** zeigt das ESI-Massenspektrum einer Probe von **6**, die längere Zeit Luftsauerstoff ausgesetzt war. Elektrospray-MS ist eine Ionisierungsmethode, die speziell für die LC-MS entwickelt wurde und in der Mehrheit der Fälle nur die Molekülmassen als Addukte mit Kationen und selten Fragmentationen liefert. Im ESI-Massenspektrum von **8** sind Aldehyd und Säure in ungefähr gleichen Anteilen vertreten. Allerdings ist die Signalstärke von der Ionisierbarkeit abhängig, die für beide Verbindungen unterschiedlich sein kann. Aus dem Verhältnis der

Signalstärken kann demnach nicht auf das tatsächliche Verhältnis der Komponenten geschlossen werden. Der Aldehyd wurde als Adduktion mit Natrium ($[M+Na]^+ = 2151$) und zugesetztem Cäsium ($[M+Cs]^+ = 2262$) detektiert. Für die Säure treten Signale bei $[M+Na]^+ = 2167$ und $[M+Cs]^+ = 2278$ auf. Säuren besitzen aber auch die Tendenz, mit zwei Kationen Addukte zu bilden, wobei aber nur eine Ladung entsteht. Somit werden aus einer Säure zunächst neutrale Salze gebildet, die als Addukte mit einem weiteren Kation nur einfach positiv geladen sind. Daher werden im ESI-Massenspektrum von **8** für die Säure auch die Signale $[M-H+NH_4+Na]^+ = 2184$, $[M-H+2Na]^+ = 2189$, $[M-H+NH_4+Cs]^+ = 2295$ und $[M-H+Na+Cs]^+ = 2300$ beobachtet. Die Ammoniumionen stammen aus einem Kalibrierungsstandard, der vorher vermessen wurde.

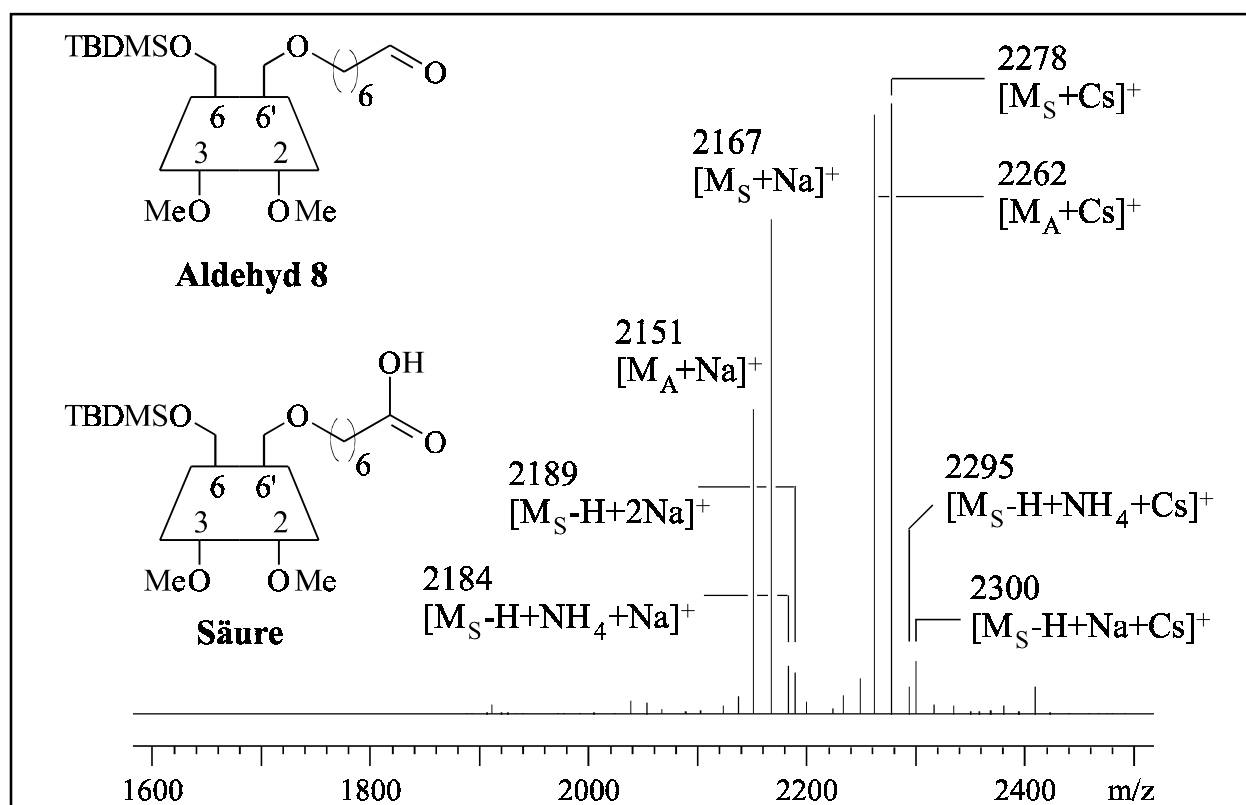


Abb. 28: ESI-Massenspektrum von 6'-Oxoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (**8**) nach längerem Stehenlassen an der Luft

Auch 6'-Octenyl-2,3-Me-β-CD (**5**) wurde einer Ozonolyse in trockenem Dichlormethan bei -78°C unterworfen und die gebildeten Ozonide mit Triphenylphosphin reduziert. **Abb. 29** zeigt das MALDI-TOF-Massenspektrum des nach der Reduktion erhaltenen Rohproduktes.

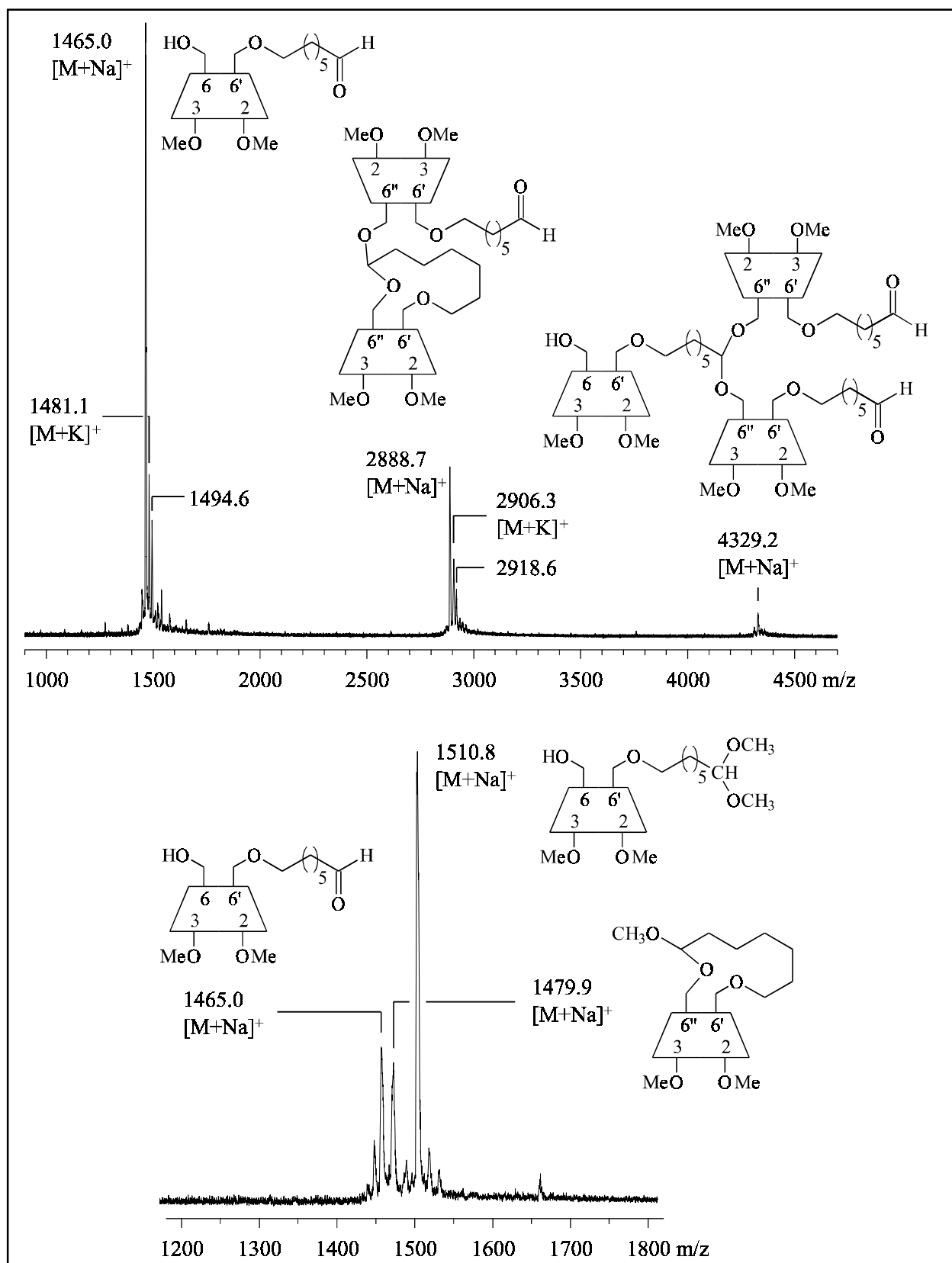


Abb. 29: MALDI-TOF-Massenspektrum des Rohproduktes nach Ozonolyse und Reduktion von 6'-Octenyl-2,3-Me-β-CD (5) (oben) und nach Zugabe von nassem Methanol (unten)

Neben dem gewünschten Aldehyd ($[M+Na]^+ = 1465.0$, $[M+K]^+ = 1481.1$) wurden auch Cyclodextrindimere ($[M+Na]^+ = 2888.7$, $[M+K]^+ = 2906.3$) und -trimere ($[M+Na]^+ = 4329.2$) nachgewiesen, die durch Acetalbildung des Formylrestes von **8** mit den 6-Hydroxygruppen des Cyclodextrins entstehen. Die Signale bei $[M+Na]^+ = 1494.6$ und 2918.6 zählen zu bereits zur Säure oxidierten Verbindungen. Ein kleiner Anteil des Rohproduktes wurde mit nassem Methanol versetzt, über Nacht gerührt und erneut mittels MALDI-TOF-MS untersucht. Während die Signale für die Di- und Trimere verschwanden, tauchten neue Peaks bei $m/z = 1510.8$ und 1479.9 auf, die dem monomeren Dimethylacetal und dem Acetal von 6'-(7-Oxoheptyl)-2,3-Me- β -CD mit Methanol und einer der Hydroxygruppen an Position 6 entsprechen. Aus diesem Experiment geht deutlich hervor, daß es sich bei der Bildung der Di- und Trimere um einen reversiblen Vorgang handelt. Durch säulenchromatographische Aufreinigung des nach der Reduktion erhaltenen Ozonolyse-Rohproduktes an Kieselgel unter Verwendung von THF/ $CHCl_3$ als Laufmittel konnte jedoch kein einheitliches Produkt erhalten werden. Monomere Cyclodextrinderivate, die neben einem längerkettigen Formylalkyl-Spacer über freie Hydroxygruppen verfügen, scheinen in reiner Form nicht isolierbar zu sein.

4.1.1.2. Monofunktionalisierung über Position 2

Die Darstellung von in Position 2 monosubstituiertem 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD wurde auf zwei unterschiedlichen Reaktionswegen erreicht. Die eine Strategie bestand darin, zunächst die primären 6-Hydroxygruppen durch Einführung der TBDMS-Gruppe zu blockieren, um daraufhin die gezielte Monofunktionalisierung der Position 2 durchzuführen (**Abb. 30**). Hierbei wurde die höhere Reaktivität der 2-Hydroxygruppen gegenüber den Hydroxygruppen in Position 3 genutzt. Auf diesem Wege gelang die Darstellung von 2'-Octenyl-6-TBDMS- β -CD^[144] (**12**) und 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS- β -CD (**16**) durch Umsetzung von **1** mit dem entsprechenden Bromid und im Unterschuß eingesetztem Natriumhydrid in THF. Im Falle des Octenylderivats **12** betrug die Ausbeute 40 %, wobei 31 % des eingesetzten 6-TBDMS- β -CDs (**1**) zurückgewonnen werden konnten. Das Cyanopentylderivat **16** konnte nur in 24 %iger Ausbeute jedoch unter 73 %iger Rückgewinnung des Ausgangsmaterials erhalten werden. Beide Derivate wurden durch Reaktion der restlichen sekundären Hydroxygruppen mit Natriumhydrid und Iodmethan in THF in

die entsprechenden Methylether **13** und **17** überführt. Aus der in Wasser und Pentan dispergierten Verbindung **13** wurde durch Epoxidierung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**14**) erhalten, während **17** in Diethylether mit Lithiumaluminiumhydrid zum 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**18**) reduziert wurde.

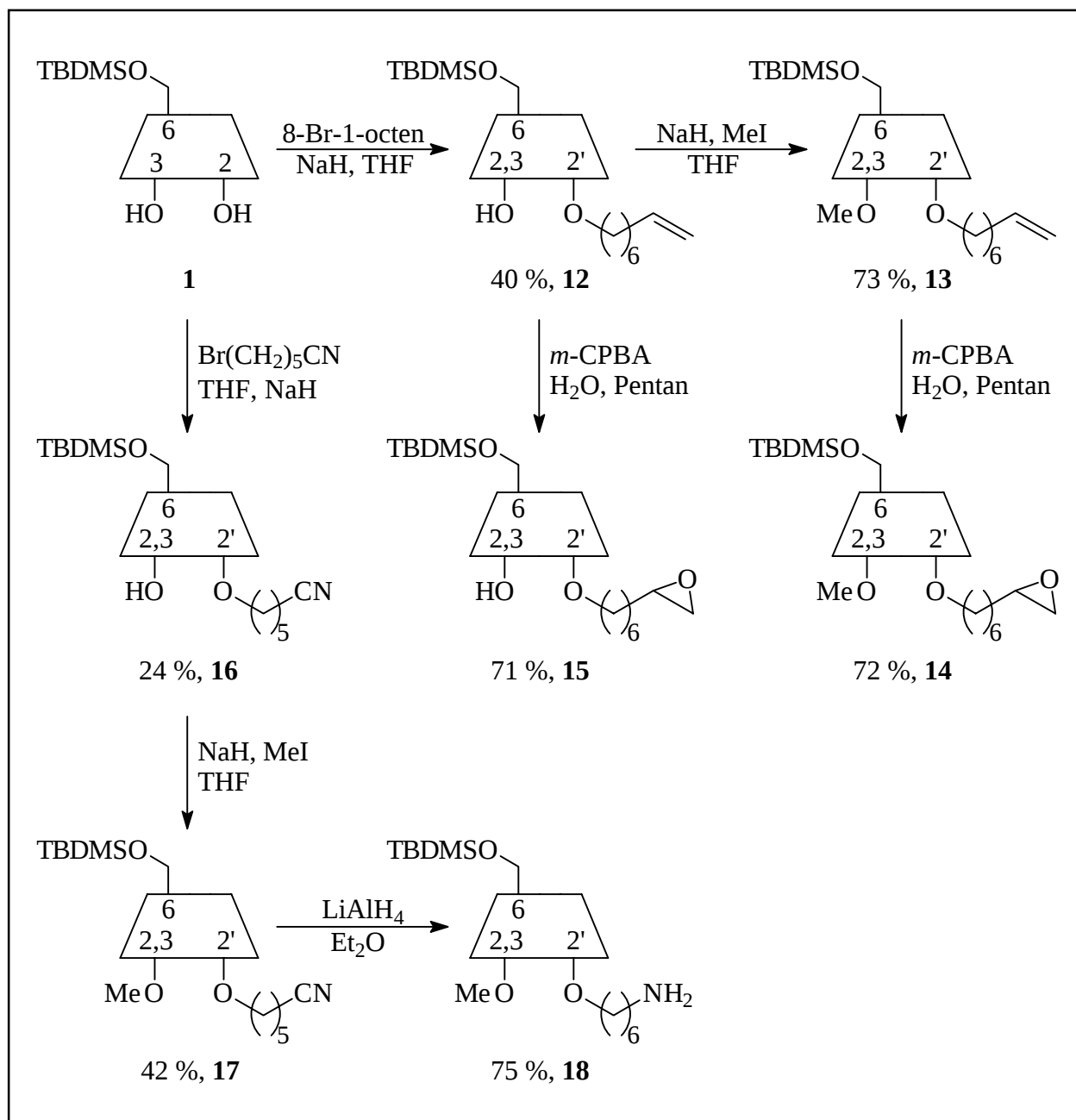


Abb. 30: Synthesen zur Monofunktionalisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD über Position 2

Der Nachweis der 2-Position des Octenylrestes in **13** gelang durch Standardmethylierungsanalyse^[98] nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung (**Abb. 31**): Das mono-octylsubstituierte Cyclodextrin wurde zunächst mit Trifluoressigsäure zu den entsprechenden Glucosederivaten hydrolysiert. Dabei verursachten die stark sauren Bedingungen der Hydrolyse zusätzlich die Abspaltung aller TBDMS-Gruppen. Die Zuckermomere wurden anschließend zu Glucitolderivaten reduziert, um durch den Verlust des anomeren Zentrums die Isomerenvielfalt zu verringern. Durch Verwendung von Natriumdeuterio-borhydrid als Reduktionsmittel konnten im Massenspektrum Fragmente mit dem C-Atom 1 durch die um 1 erhöhte Masse von Fragmenten mit dem C-Atom 6 unterschieden werden. Die für eine Untersuchung mittels GC und GC-MS erforderliche Flüchtigkeit wurde durch Peracetylierung der noch freien Hydroxygruppen unter Erhalt von partiell alkylierten Glucitolderivaten erzielt. Das Chromatogramm in **Abb. 31** zeigt die Peaks der nach dem Abbau erhaltenen Monomeren. Die Hauptkomponente wurde als das 2,3-di-O-methylierte Glucitolderivat identifiziert und entspricht den sechs gleichermaßen substituierten Glucoseeinheiten im monosubstituierten Cyclodextrinderivat. Der kleinere und etwas länger retardierte Peak entspricht 3-O-Methyl-2-O-octyl-glucitolacetat und repräsentiert die monofunktionalisierte Glucoseeinheit. Die Standardmethylierungsanalyse wurde auch mit der nicht hydrierten Verbindung durchgeführt. Dabei traten im Gaschromatogramm drei anstelle von zwei Peaks auf. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß während der sauren hydrolytischen Spaltung der glykosidischen Bindung auch Wasser an die Doppelbindung des Octenylrestes addiert wird, wobei *Markownikoff*- und *anti-Markownikoff*-Produkt entstehen. Die in diesen Additionsprodukten zusätzlich eingeführte Hydroxygruppe wurde im Acetylierungsschritt ebenfalls verestert.

Auch gelang die Epoxidierung von 2'-Octenyl-6-TBDMS- β -CD (**12**) zu 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS- β -CD (**15**) bei Raumtemperatur in Wasser und Pentan ohne die Bildung von di- und oligomeren Cyclodextrinderivaten. Offensichtlich sind unter den gewählten Bedingungen der Epoxidierung die sekundären Hydroxygruppen am Cyclodextrin nicht ausreichend nukleophil, um den Epoxyring des Spacers zu öffnen. Mit dieser Methode sind demnach Mono-(ω -epoxyalkyl)cyclodextrinderivate mit vollständiger und partieller Substitution der Hydroxygruppen darstellbar. Im Gegensatz dazu können monomere Cyclodextrinderivate, die neben einem längerkettigen Formylalkyl-Spacer noch über freie Hydroxygruppen verfügen, zwar dargestellt, aber in reiner Form nicht isoliert werden (siehe Abschnitt 4.1.1.1.).

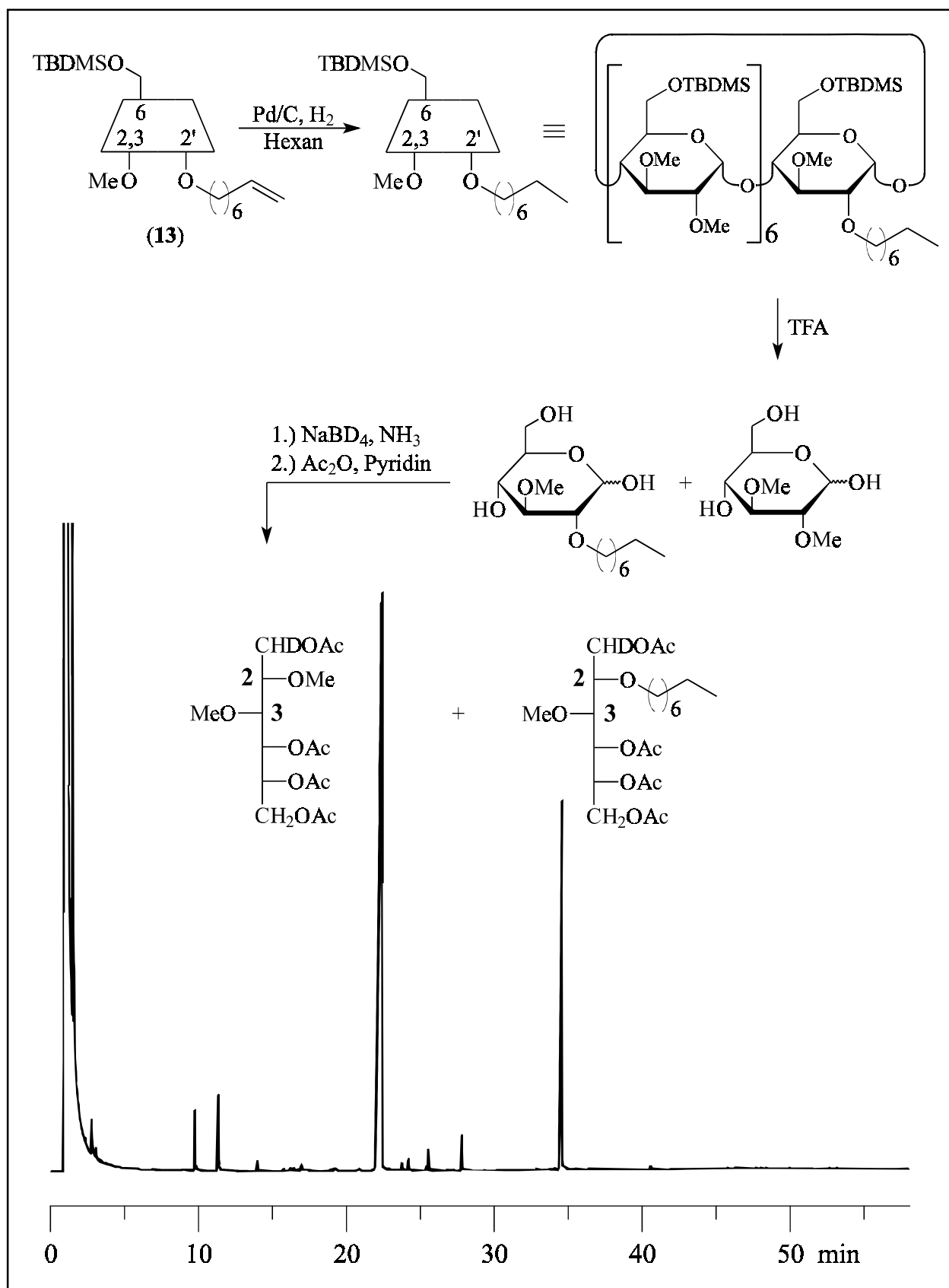


Abb. 31: Hydrierung von 2'-Octenyl-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (13) und anschließende Standardmethylierungsanalyse (GC: 25 m CPSil 8Cb, "On-Column"-Injektion, Temperaturprogramm: 70°C, 1 min isotherm, 30°/min auf 130°C, 4°C/min auf 290°C)

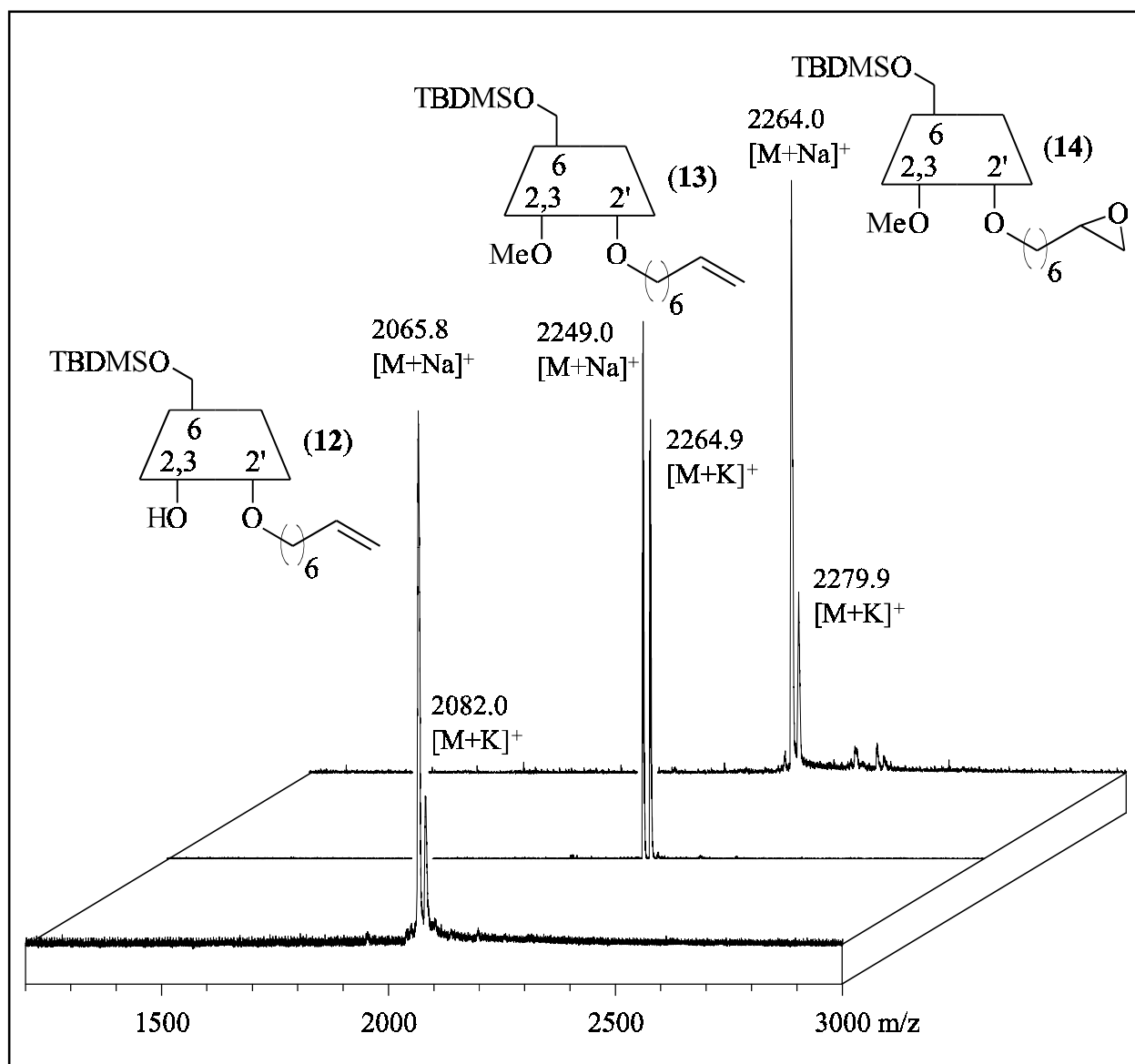


Abb. 32: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 2'-Octenyl-6-TBDMS-β-CD (12), 2'-Octenyl-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (13) und 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (14)

Abb. 32 zeigt die MALDI-TOF-Massenspektren der Syntheseprodukte zum 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (14). Es treten ausschließlich die Peaks für die korrespondierenden Molekülmassen als Adduktionen mit Natrium und Kalium auf, wodurch die hohe Reinheit der hergestellten monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate belegt wird. Die MALDI-TOF-Massenspektren der Syntheseprodukte zur Darstellung von 2'-Amino-hexyl-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (18) sind in **Abb. 33** wiedergegeben. Auch hier werden die Derivate als Natrium- und Kaliumaddukte detektiert. Durch Protonierung der Amino-gruppe wird beim Derivat **18** zusätzlich ein starkes Signal bei [M+H]⁺ beobachtet.

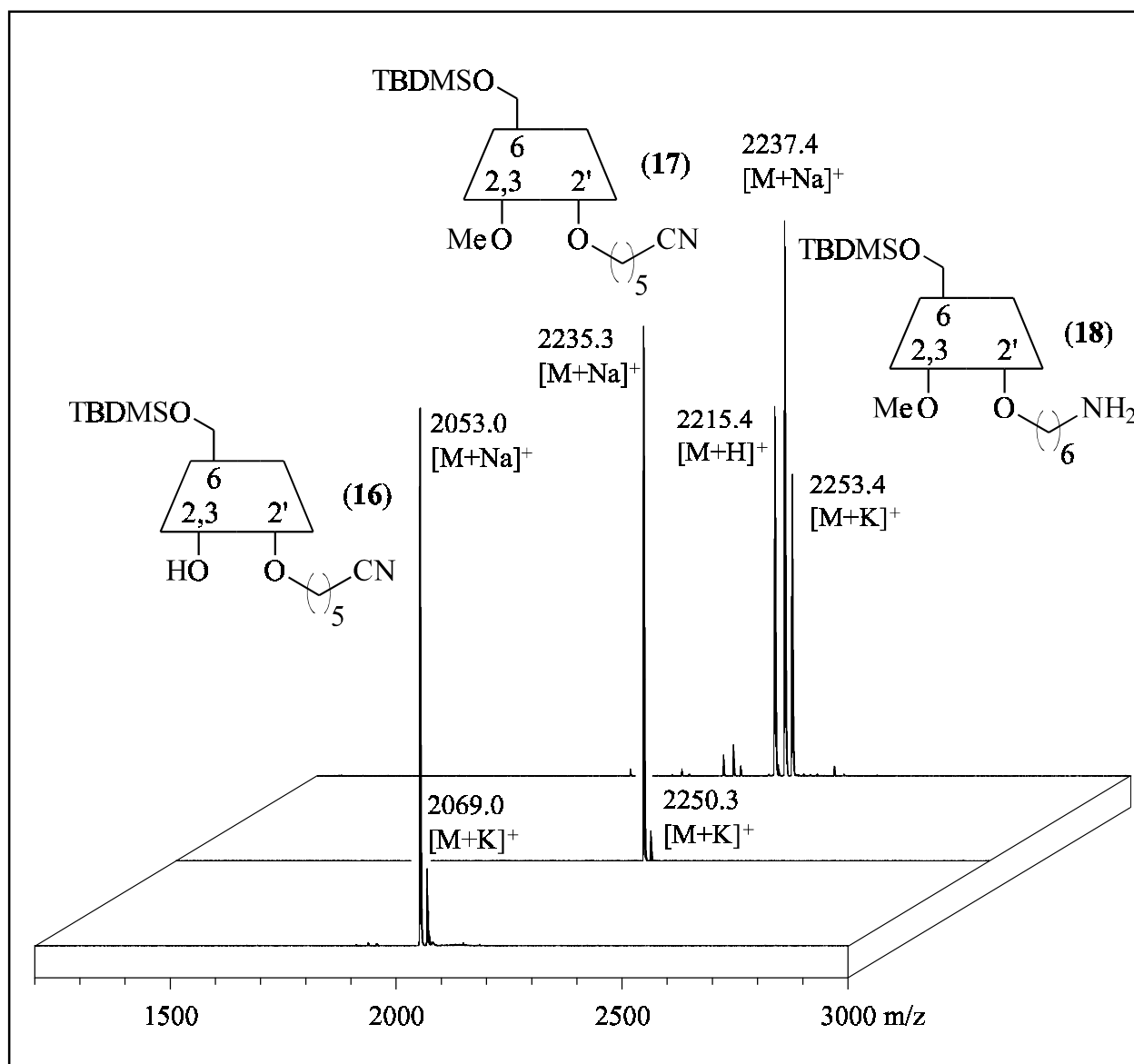


Abb. 33: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS- β -CD (16), 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (17) und 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (18)

Der zweite in Angriff genommene Weg zur Darstellung von in Position 2 monofunktionalisiertem 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD griff auf die Methode von Dönnecke^[68c,71] zurück, bei der 2',6-TBDMS- β -CD (2) als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde (**Abb. 34**). Zur Unterdrückung der Wanderung der Silylgruppe von der 2- in die 3-Position wurde 2 unter schwach basischen Bedingungen mit Trifluormethansulfonsäuremethylester (MeOTf) und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in Dichlormethan nach dem Verfahren von Prehm^[202] permethyliert. Auf diese Weise erhaltenes 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (19) wurde mit TBAF desilyliert.

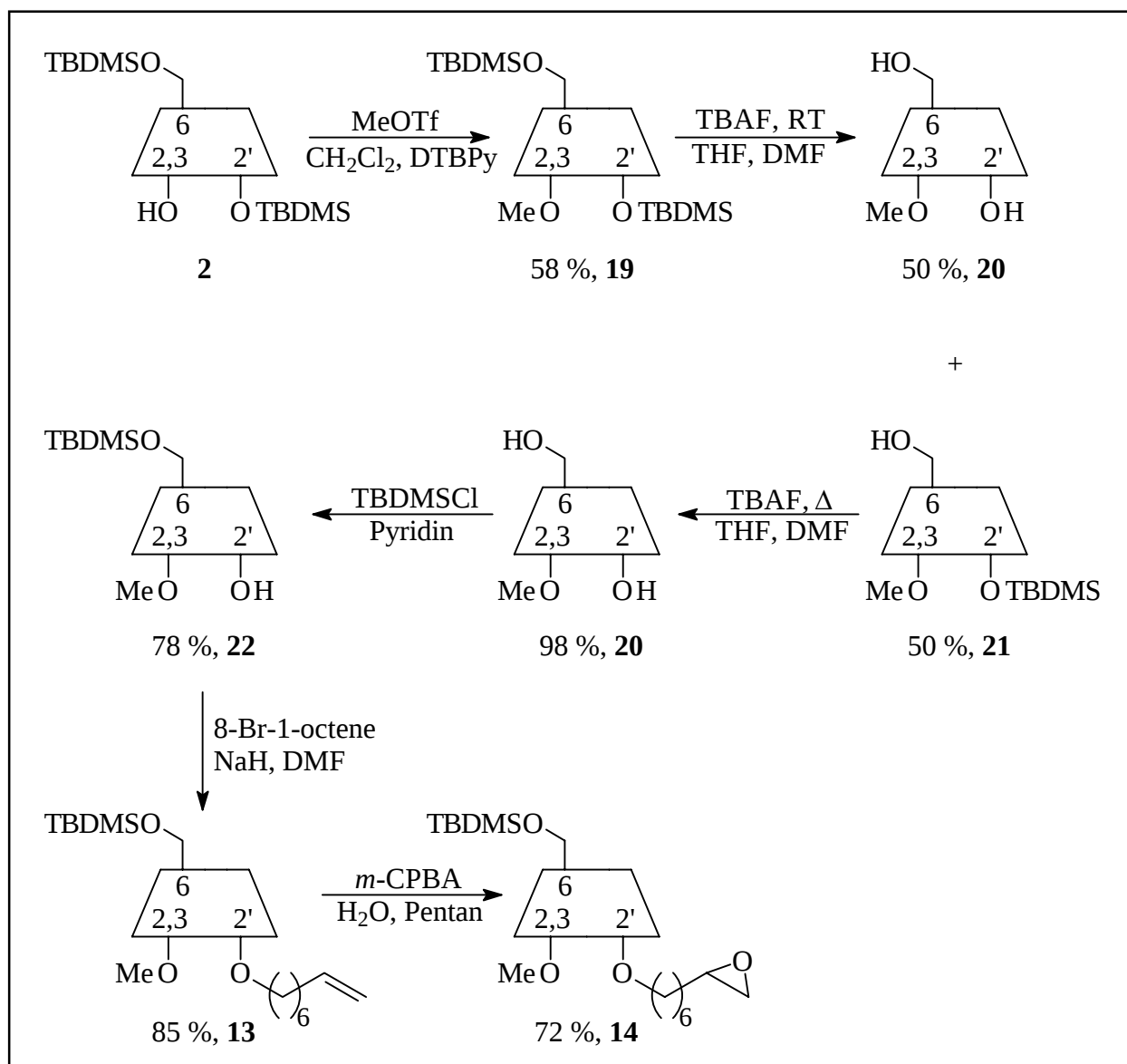


Abb. 34: Synthese von 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (24) durch Verwendung von 2',6-TBDMS-β-CD (2) als Ausgangsmaterial

Interessanterweise konnten sowohl das gewünschte 2'-OH-2,3-Me-β-CD (20) als auch ein noch einfach silyliertes Produkt in jeweils 50 %iger Ausbeute aus dem Rohprodukt isoliert werden (Abb. 35). Die NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, daß es sich bei dem einfach silylierten Produkt um 2'-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (21) mit der Silylgruppe in Position 2 handelte. Abb. 36 zeigt Ausschnitte aus den ¹³C-NMR-Spektren von 2',6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (19) und 2'-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (21). In beiden Fällen sind die C-2-Atome der monosubstituierten Glucoseeinheit (C-2') durch den +I-Charakter der an ihnen gebundenen TBDMS-Gruppe gegenüber den übrigen C-2-Atomen um etwa 8 bis 9 ppm deutlich hochfeldverschoben.

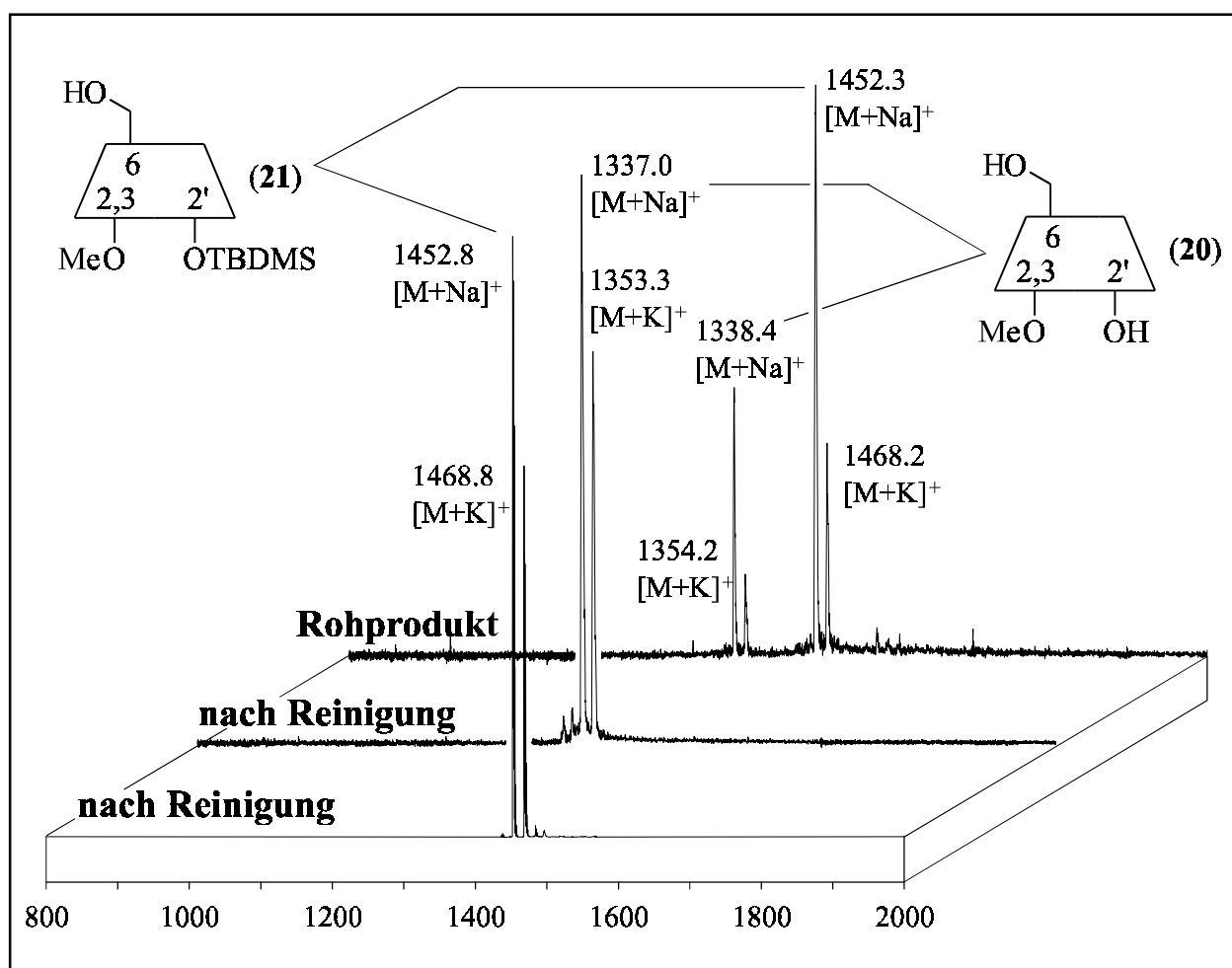


Abb. 35: MALDI-TOF-Massenspektren des Rohproduktes aus der Desilylierung von 2',6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (19) und der aus diesem in reiner Form erhaltenen Verbindungen 2'-OH-2*,3-Me-β-CD (20) und 2'-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (21)

Hingegen sind die Signale der Kohlenstoffatome C-1 der monoderivatisierten Glucoseeinheit (C-1') gegenüber denen der übrigen Glucoseeinheiten um 1-2 ppm zu tieferem Feld verschoben. Die Bildung von **21** aus **19** bestätigt, daß die vollständige Desilylierung der primären Seite im Vergleich zur Abspaltung der einzigen TBDMS-Gruppe in Position 2 sterisch begünstigt ist und bevorzugt abläuft. Erst mehrtägiges Rühren einer Lösung von 2'-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**21**) und TBAF führte zur Abspaltung dieser letzten TBDMS-Gruppe in Position 2, wobei 2'-OH-2*,3-Me-β-CD (**20**) in 98 %iger Ausbeute erhalten wurde. Nach erneuter selektiver Einführung der TBDMS-Gruppe in die 6-Position wurde die in 2-Position mono-OH-freie Verbindung 2'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**22**) erhalten, die weiter mit Natriumhydrid und 8-Brom-1-octen in DMF zu 2'-Octenyl-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**13**) umgesetzt wurde.

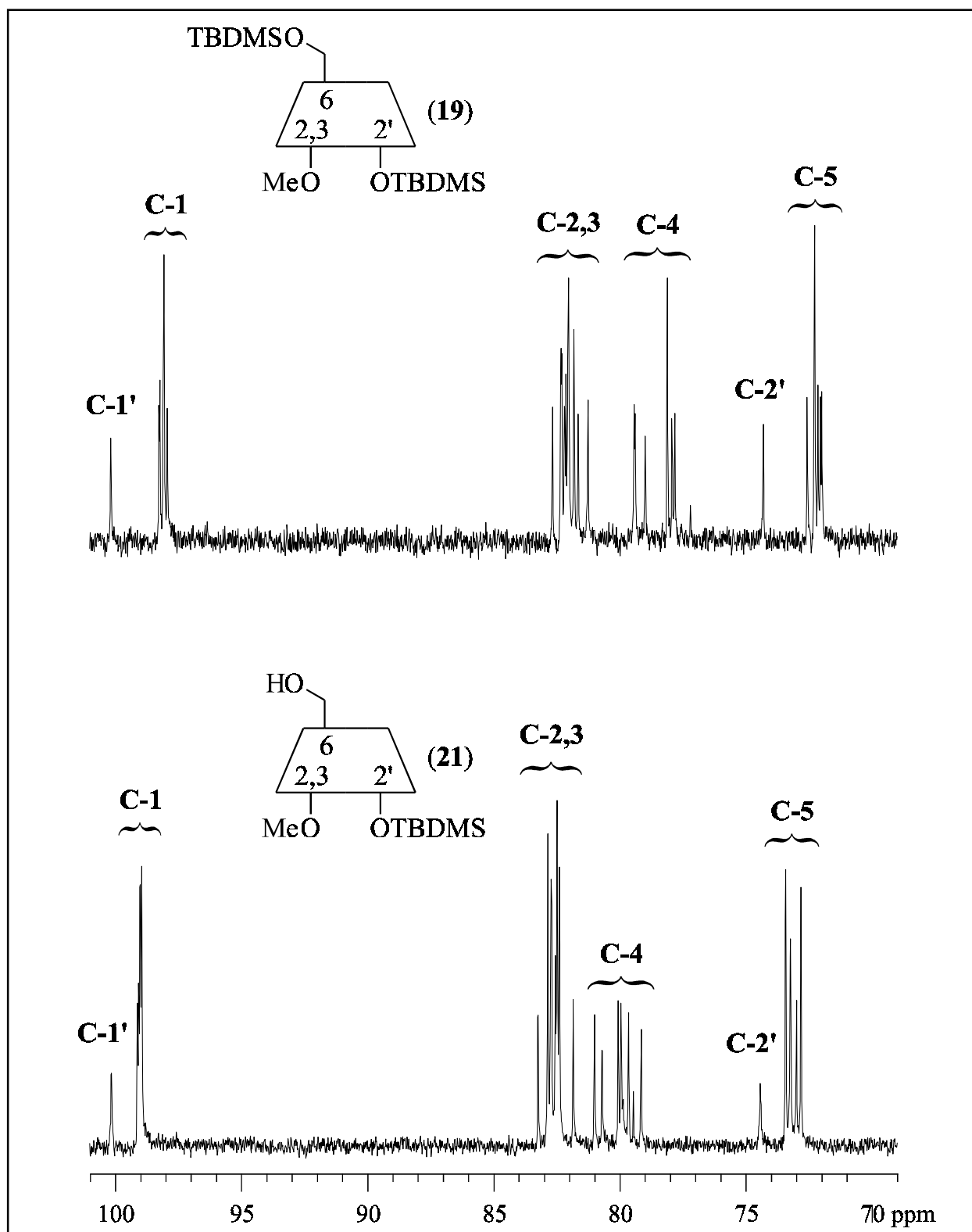


Abb. 36: Ausschnitte aus den ^{13}C -NMR-Spektren von 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (19) (100.62 MHz, CDCl_3) und 2'-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (21) (100.62 MHz, d_5 -Pyridin)

Die Verbindung **13** wurde schließlich in Wasser und Pentan dispergiert und mit *meta*-Chlorperbenzoesäure zu 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**14**) epoxidiert.

Die Alkylierung von 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**22**) mit 1-Brom-5-cyanopentan und Natriumhydrid in THF lieferte 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**17**) in 89 %iger Ausbeute. Reduktion von **17** mit LiAlH_4 in Diethylether ergab das entsprechende Amin **18** (Abb. 37).

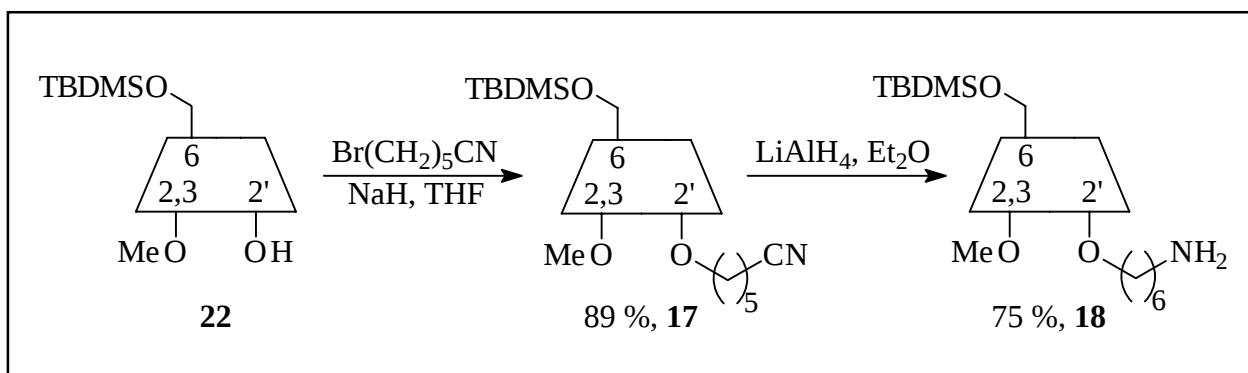


Abb. 37: Synthese von 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**18**) unter Verwendung von aus 2',6-TBDMS- β -CD (Abb. 34) herstellbarem 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**22**) als Ausgangsmaterial

4.1.1.3. Monofunktionalisierung über Position 3

2',6-TBDMS- β -CD (**2**), welches in 6-Position vollständig silyliert ist und in 2-Position lediglich eine TBDMS-Gruppe pro Cyclodextrinmolekül trägt, diente nach dem von Döncke beschriebenen Verfahren^[68c,71] auch zur Monofunktionalisierung der 3-Position von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (Abb. 38). Es konnte unter den Bedingungen der Methylierung der sekundären Hydroxygruppen mit Natriumhydrid und Iodmethan in THF unter (2-O $\rightarrow$ 3-O)-Umlagerung der Silylgruppe in das 3'-TBDMS-substituierte 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**23**) überführt werden. Im Gegensatz zum 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**19**) (siehe Abschnitt 4.1.1.2) verlief die vollständige Desilylierung von **23** mit TBAF problemlos, wobei ausschließlich 3'-OH-2,3*-Me- β -CD (**24**) erhalten wurde. Die selektive Wiedereinführung der TBDMS-Gruppe in die 6-Position lieferte 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**25**), das weiter zu den Verbindungen 3'-Allyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**26**) und 3'-Octenyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**27**) verethert wurde. Aus diesen Produkten

ließen sich durch Epoxidierung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform bzw. Wasser/Pentan die Zielverbindungen 3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**28**) und 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) für die Immobilisierung an 3-Aminopropyl-Kieselgel darstellen. 3'-Aminohexyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**31**) mit einem 6-Aminohexylrest in Position 3 wurde aus **25** durch Einführung einer Cyanopentylgruppe (3'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, **30**) und anschließender Reduktion mit LiAlH_4 in Diethylether hergestellt.

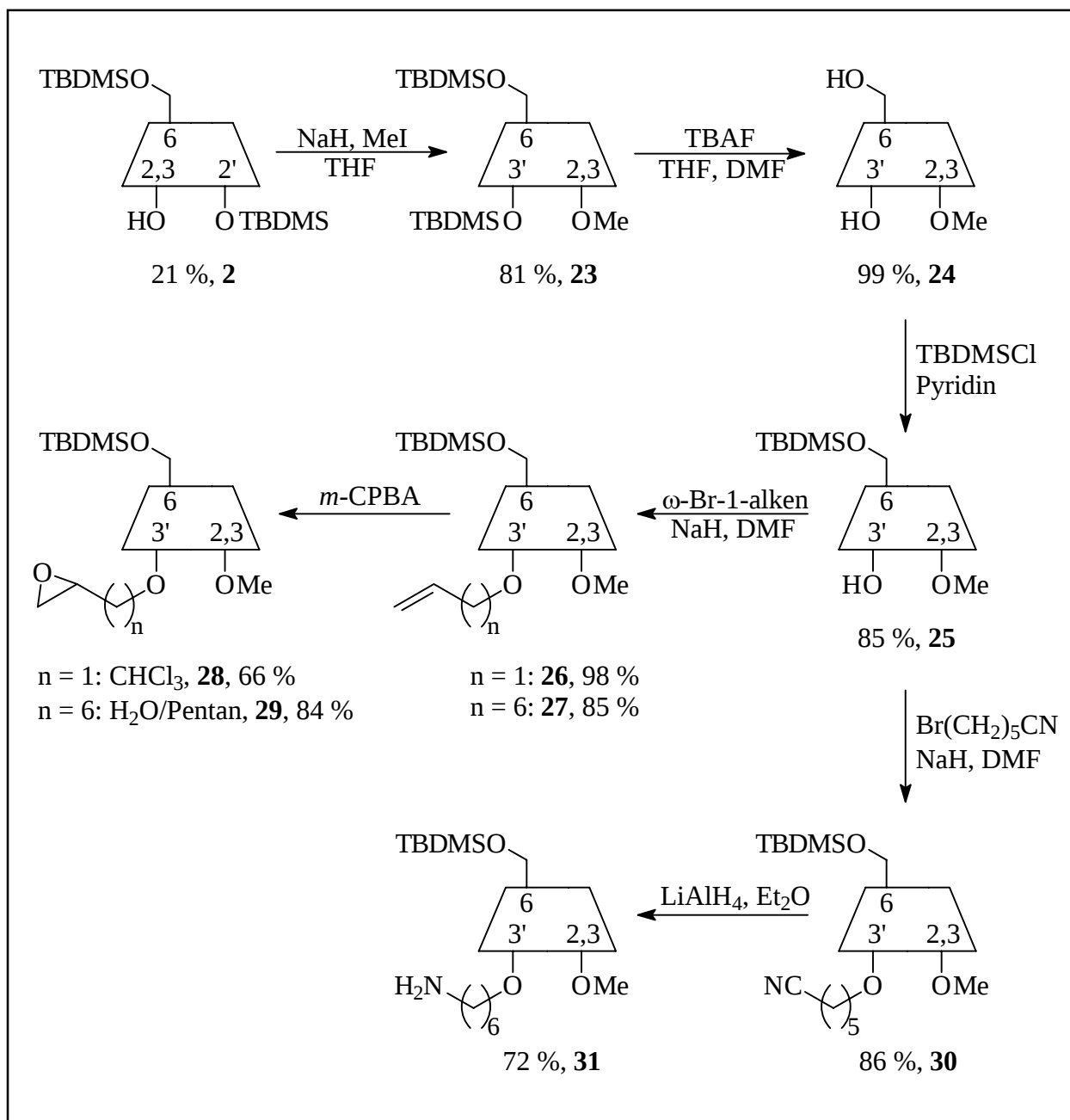


Abb. 38: Synthesen zur Monofunktionalisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD über Position 3

Die MALDI-TOF-Massenspektren von 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (25), 3'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (30) und 3'-Aminohexyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (31) sind in **Abb. 39** wiedergegeben und unterstreichen stellvertretend die hohe Reinheit aller in Position 3 monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate.

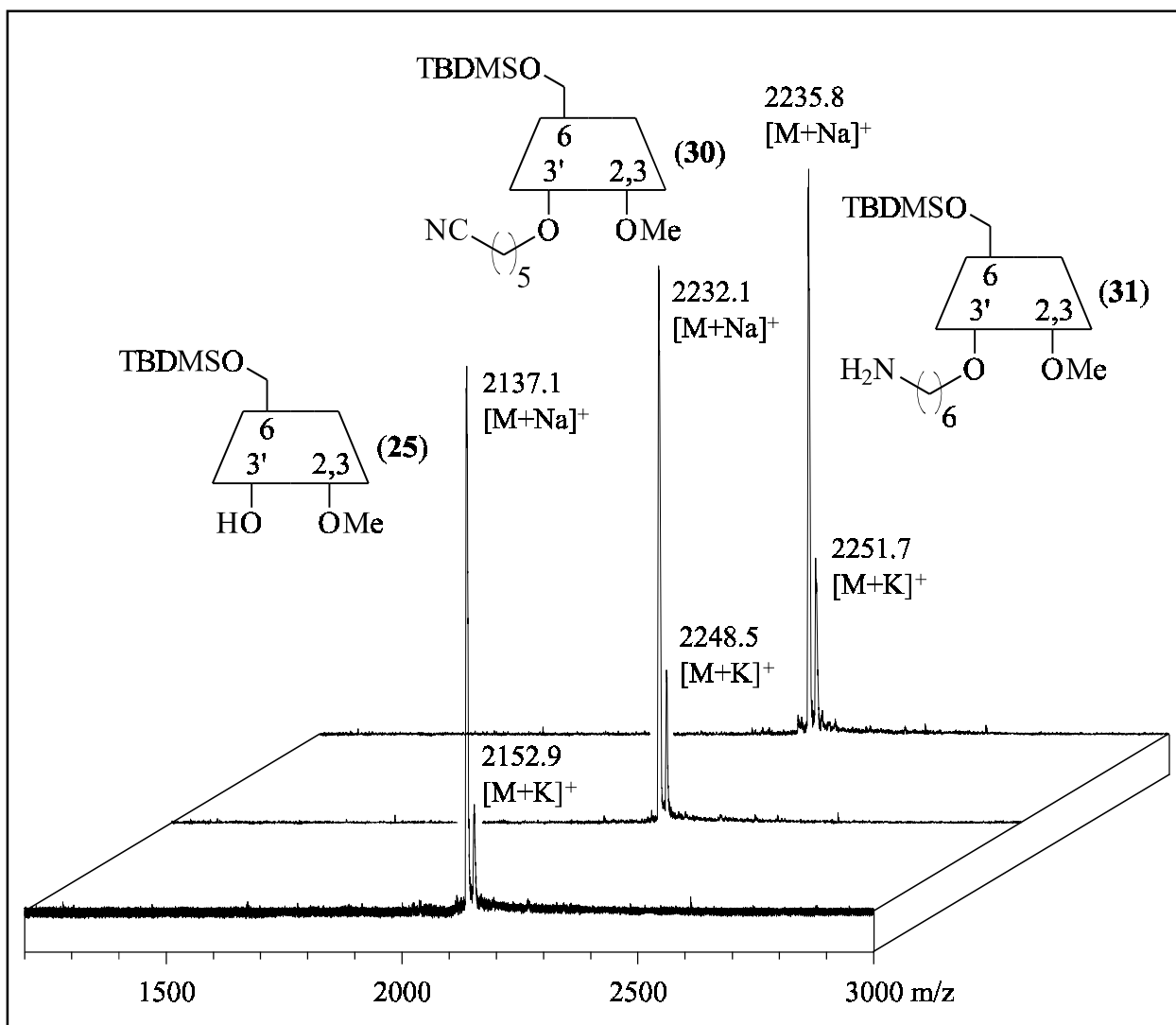


Abb. 39: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (25), 3'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (30) und 3'-Aminohexyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (31)

Die Epoxidierung der mit einem einzigen ω -Alkenylrest versehenen Cyclodextrinderivate kann unabhängig von der Länge und Position dieses Restes von beiden Seiten der Doppelbindung unter Ausbildung eines neuen Stereozentrums erfolgen. Aufgrund der durch das Cyclodextrinmolekül bereits eingebrachten Chiralität sollten deshalb diastereoisomere Epoxide entstehen, die NMR-spektroskopisch unterscheidbar sein sollten.

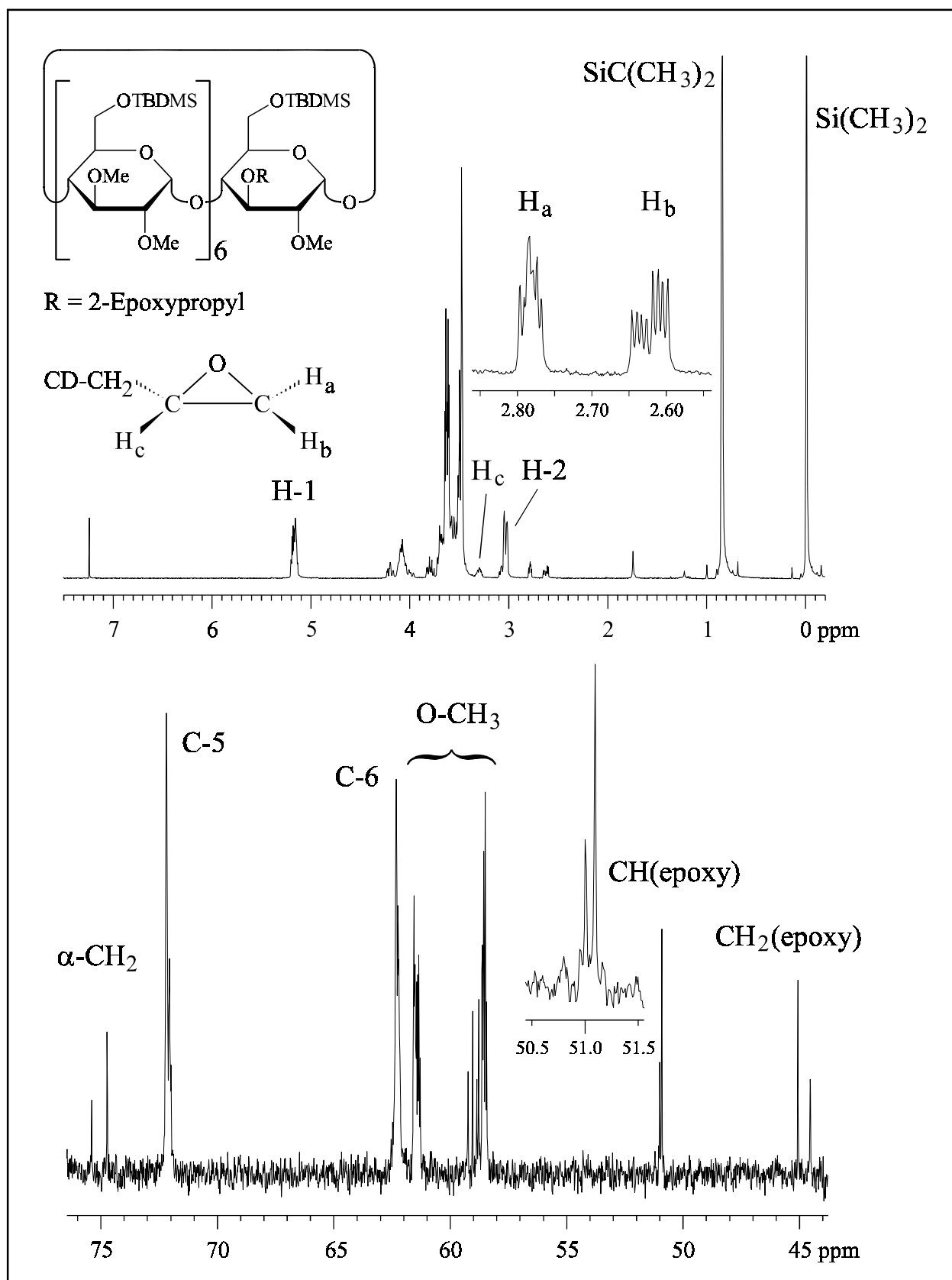


Abb. 40: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃) und Ausschnitt aus dem ¹³C-NMR-Spektrum (100.62 MHz, CDCl₃) von 3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (28)

Doch nur das ^1H -NMR-Spektrum von 3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**28**) erbringt einen eindeutigen Nachweis für das Vorliegen beider diastereoisomerer Formen. Hier werden für jedes Methylenproton des Epoxidringes jeweils zwei dd-Signale beobachtet (**Abb. 40**). Aus dem Integralverhältnis läßt sich ein Diastereoisomerenüberschuß von 24 % errechnen, der den diastereoselektiven Einfluß der Cyclodextrineinheit auf die Epoxidierung widerspiegelt. Erwartungsgemäß zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum von **28** jeweils zwei Signale für den Methylenkohlenstoff [$\text{CH}_2(\text{epoxy})$; bei 44.54, 45.06 ppm] und Methinkohlenstoff [$\text{CH}(\text{epoxy})$; bei 50.90, 51.00 ppm] des Epoxidringes sowie für das $\alpha\text{-CH}_2$ -Kohlenstoffatom (bei 74.73, 75.39 ppm) (**Abb. 40**). Im ^{13}C -NMR-Spektrum von 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) werden zwei Signale für den Methylenkohlenstoff, der in direkter Nachbarschaft zu $\text{CH}(\text{epoxy})$ steht, bei 32.45 und 32.47 ppm beobachtet.

4.1.2. *Synthesen zur Immobilisierung von Heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (Perme- β -CD)*

4.1.2.1. *Monofunktionalisierung über Position 6*

Zur Einführung eines ω -Epoxyoctylrestes in Position 6 von Perme- β -CD (6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD, **37**) wurde der bereits von Weseloh^[79b] beschriebene Syntheseweg eingeschlagen (**Abb. 41**). Bei diesem Verfahren stellt die Einführung einer einzigen TBDMS-Gruppe in die 6-Position der primären Hydroxygruppen den Schlüsselschritt zur Monofunktionalisierung von β -Cyclodextrin dar. Diese Reaktion wird durch Zugabe des verwendeten *tert*-Butyldimethylchlorsilans unter laufender DC-Kontrolle gesteuert, so daß nur das monoderivatisierte 6'-TBDMS- β -CD (**33**) als Hauptprodukt in Roh-Ausbeuten von 30 bis 40 % auftritt. Die säulenchromatographische Abtrennung der monosubstituierten Verbindung **33** von übersilylierten Nebenprodukten an Kieselgel unter "normal phase"-Bedingungen ist nur nach vollständiger Acetylierung der noch freien Hydroxygruppen möglich. Das auf diese Weise in reiner Form isolierte 6'-TBDMS-perac- β -CD (**40**) wurde unter katalytischer Einwirkung von Natriummethanolat in Methanol zu 6'-TBDMS- β -CD (**33**) deacetyliert. Das Rohprodukt von **33** besitzt eine

ausreichend hohe Reinheit und wird ohne weitere Aufarbeitung mit Natriumhydrid und Iodmethan an den freien Hydroxygruppen permethyliert (6'-TBDMS-perme- β -CD, **34**). Die Abspaltung der TBDMS-Gruppe in **34** wurde durch TBAF in DMF erreicht und führte zu 6'-OH-perme- β -CD (**35**) mit einer einzigen noch freien Hydroxygruppe in Position 6. Während die Veretherung dieser Hydroxygruppe mit Natriumhydrid und 8-Brom-1-octen in THF fehlschlug, lieferte die Umsetzung in DMF 6'-Octenyl-perme- β -CD (**36**) in 70 %iger Ausbeute. Epoxidierung der Doppelbindung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform ergab das für eine Immobilisierung an 3-Aminopropyl-Kieselgel vorgesehene 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) in einer hohen Ausbeute von 98 %.

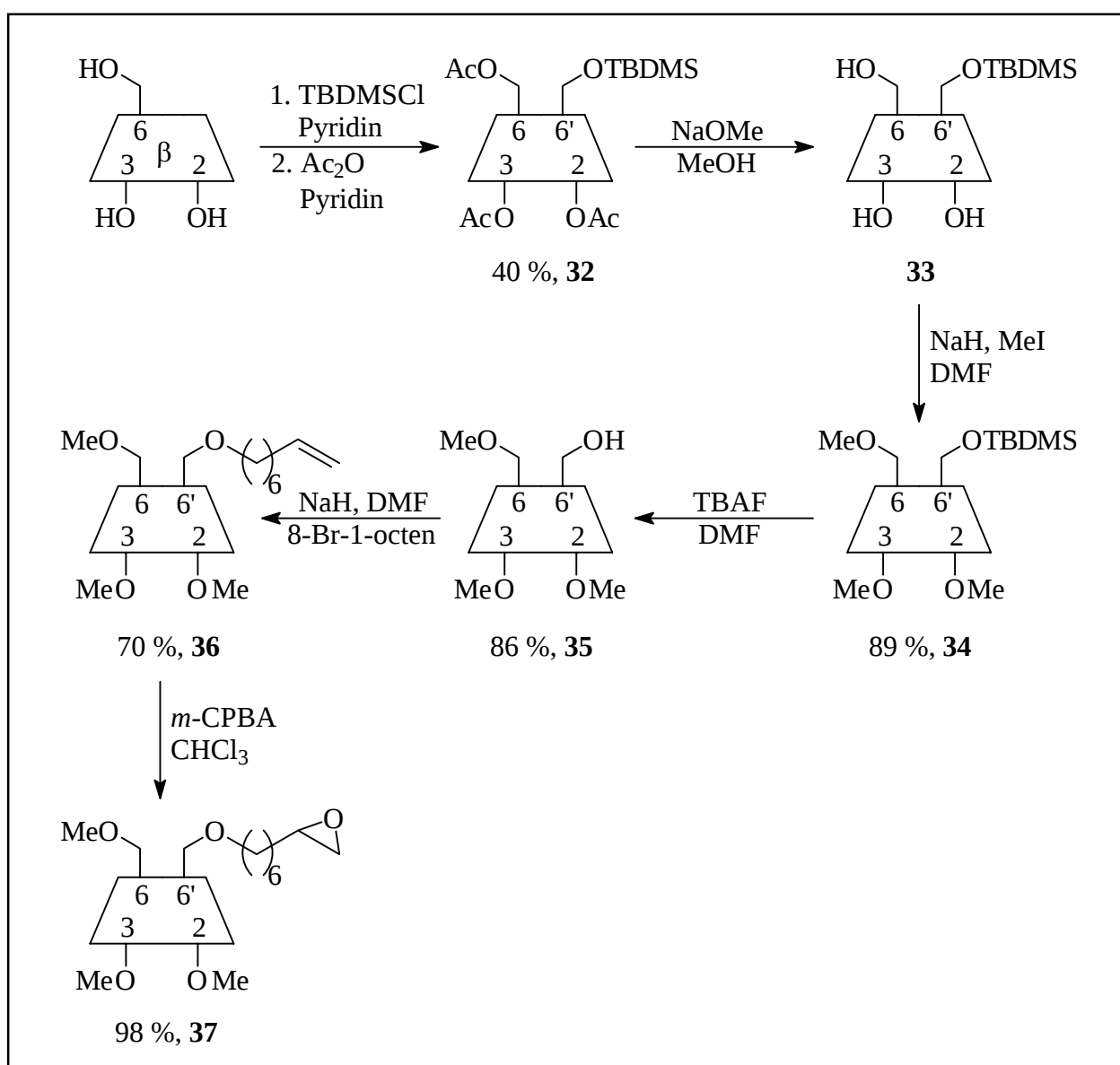


Abb. 41: Synthese von 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (37**) mit einem einzigen 7-Epoxyoctylrest in Position 6**

Die MALDI-TOF-Massenspektren von 6'-OH-perme- β -CD (**35**), 6'-Octenyl-perme- β -CD (**36**) und 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) in **Abb. 42** bestätigen die sehr hohe Reinheit der dargestellten Verbindungen.

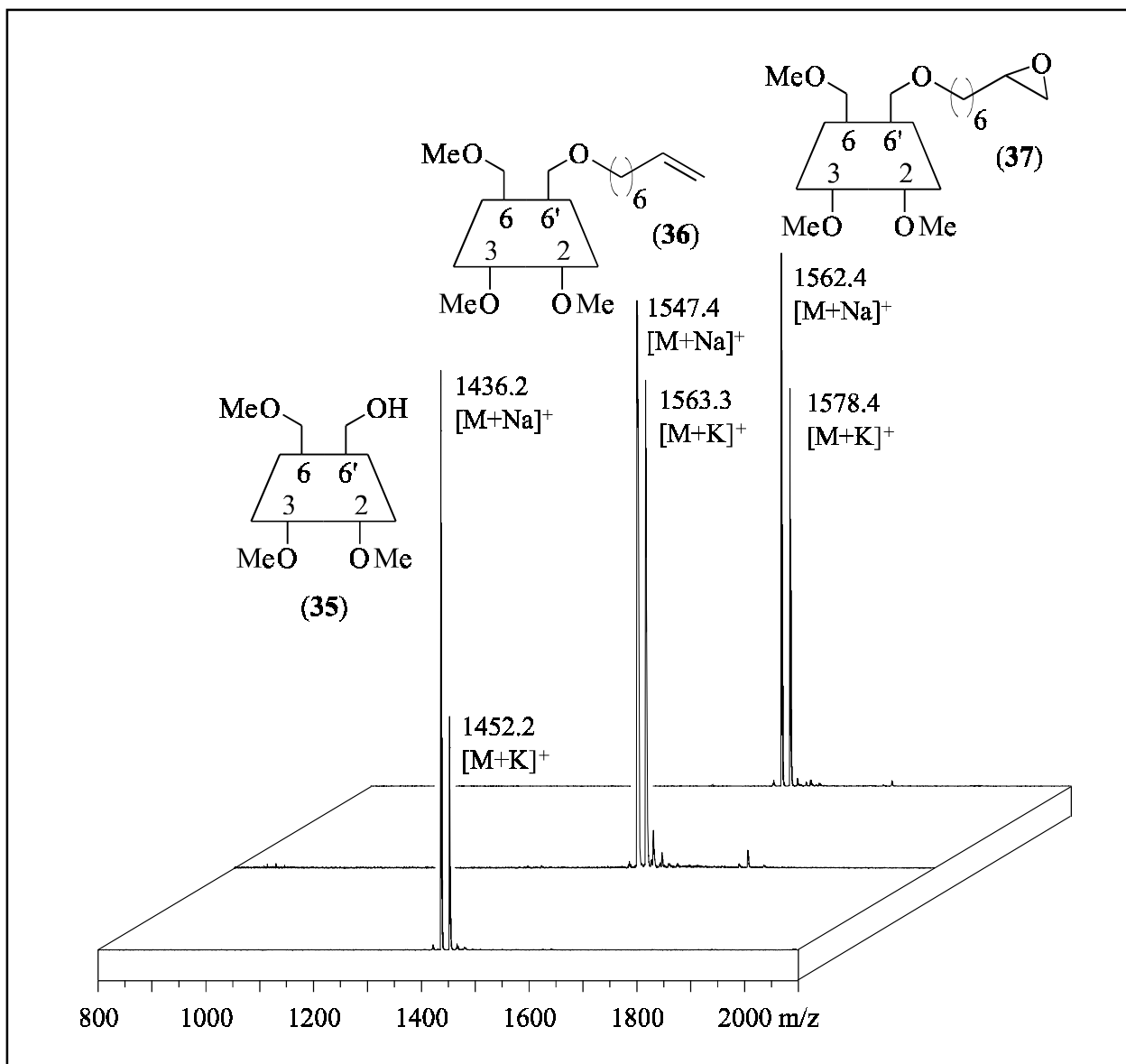


Abb. 42: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 6'-OH-perme- β -CD (35**), 6'-Octenyl-perme- β -CD (**36**) und 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**)**

Die Darstellung von permethyliertem β -Cyclodextrin mit einem einzigen 6-Aminohexylrest in Position 6 (6'-Aminohexyl-perme- β -CD, **39**) erfolgte durch Methylierung der primären Hydroxygruppen von 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) mit Natriumhydrid und Iodmethan in THF unter Bildung von 6'-Cyanopentyl-perme- β -CD (**38**) und abschließender Reduktion der Cyano- zur Aminogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (**Abb. 43**).

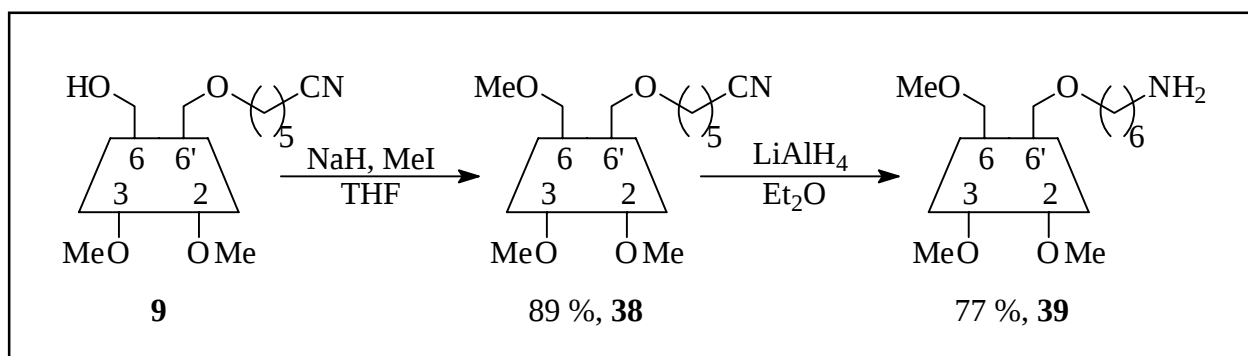


Abb. 43: Synthese von Perme-β-CD mit einem einzigen 6-Aminohexylrest in Position 6 (6'-Aminohexyl-perme-β-CD, 39)

Die hohe Reinheit der Zielverbindung **39** wird durch das MALDI-TOF-Massenspektrum in **Abb. 44** belegt. Neben den Quasi-Molekülonen $[M+Na]^+ = 1535.5$ und $[M+K]^+ = 1551.6$ tritt durch Protonierung der Aminogruppe zusätzlich ein Signal bei $[M+H]^+ = 1513.9$ auf, das weniger intensiv ist.

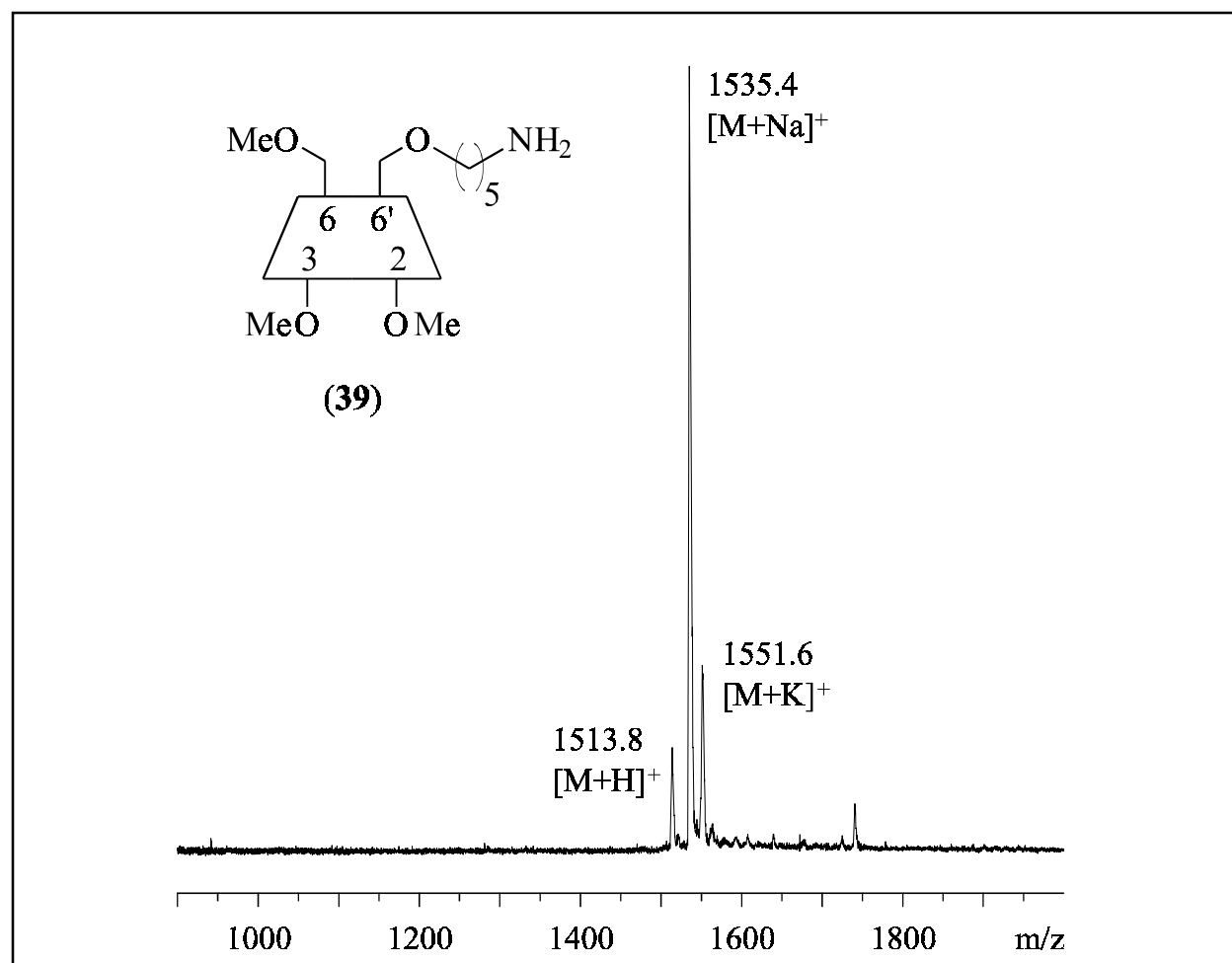


Abb. 44: MALDI-TOF-Massenspektrum von 6'-Aminohexyl-perme-β-CD (39)

4.1.2.2. Monofunktionalisierung über Position 2

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung von in Position 2 monofunktionalisiertem Permethyl- β -cyclodextrin diente 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**17**) (**Abb. 45**), dessen primäre Hydroxygruppen durch Desilylierung unter Verwendung von TBAF freigesetzt wurden (2'-Cyanopentyl-2*,3-Me- β -CD, **40**). Die anschließende Permethylierung der 6-Hydroxygruppen erfolgte mit Natriumhydrid und Iodmethan in THF mit einer Ausbeute von 89 % an 2'-Cyanopentyl-perme- β -CD (**41**). Die Cyanogruppe in **41** wurde mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether unter Bildung von 2'-Aminohexyl-perme- β -CD (**42**) in 65 %iger Ausbeute reduziert, während ihre unter Rückfluß durchgeführte alkalische Verseifung Perme- β -CD mit einem 5-Carboxypentylrest in Position 2 (2'-Carboxypentyl-perme- β -CD, **43**) lieferte. Im letzteren Fall konnte sogar auf eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel verzichtet werden. Stattdessen wurde **43** durch Ausschlußchromatographie an Sephadex LH-20 mit Methanol als Eluenten schnell von niedermolekularen Verunreinigungen getrennt.

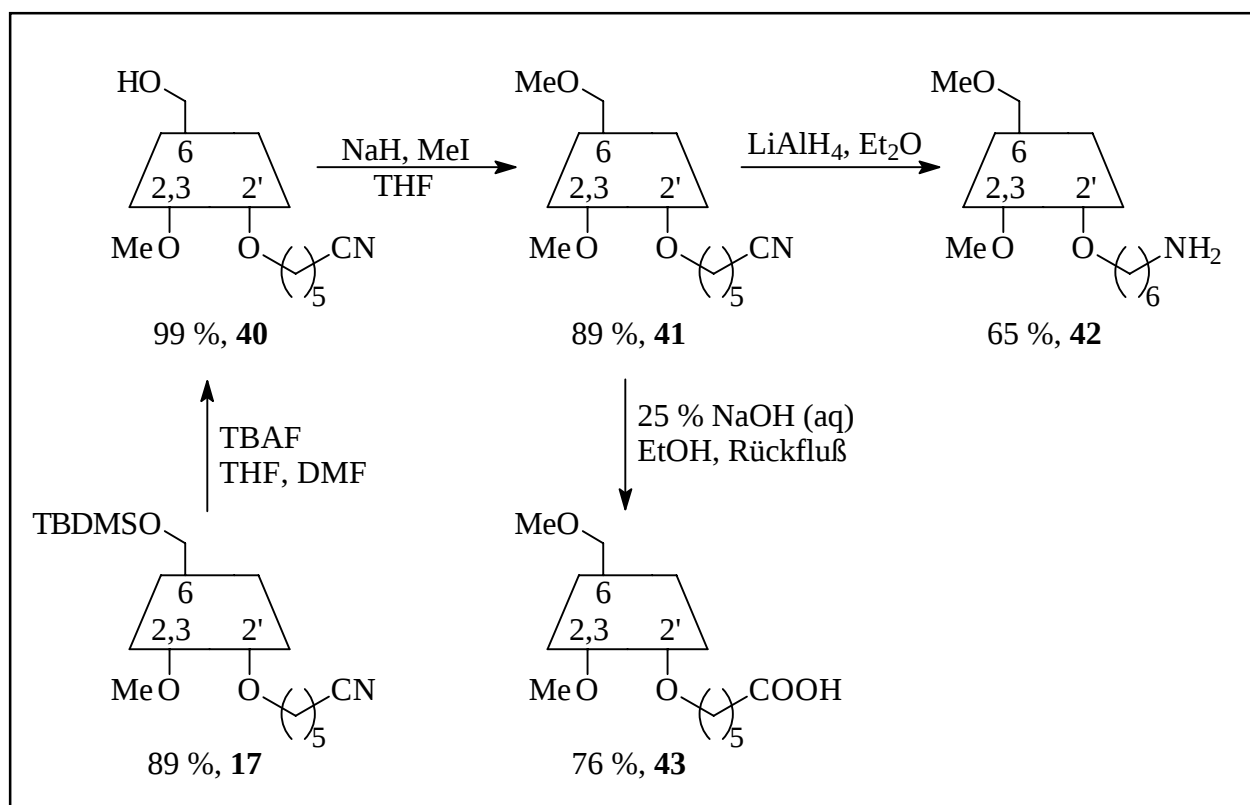


Abb. 45: Synthese von 2'-Aminohexyl-perme- β -CD (**42**) und 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (**43**)

Die Identifizierung und Reinheitsüberprüfung der Zielverbindungen **42** und **43** sowie ihrer gemeinsamen monofunktionalisierten Vorstufen wurde anhand von NMR-Spektroskopie und MALDI-TOF-Massenspektrometrie vorgenommen. Die MALDI-TOF-Massenspektren der Endprodukte **42** und **43** in **Abb. 46** zeigen ausschließlich die erwarteten Massen an, wodurch eine hohe Reinheit angenommen werden darf.

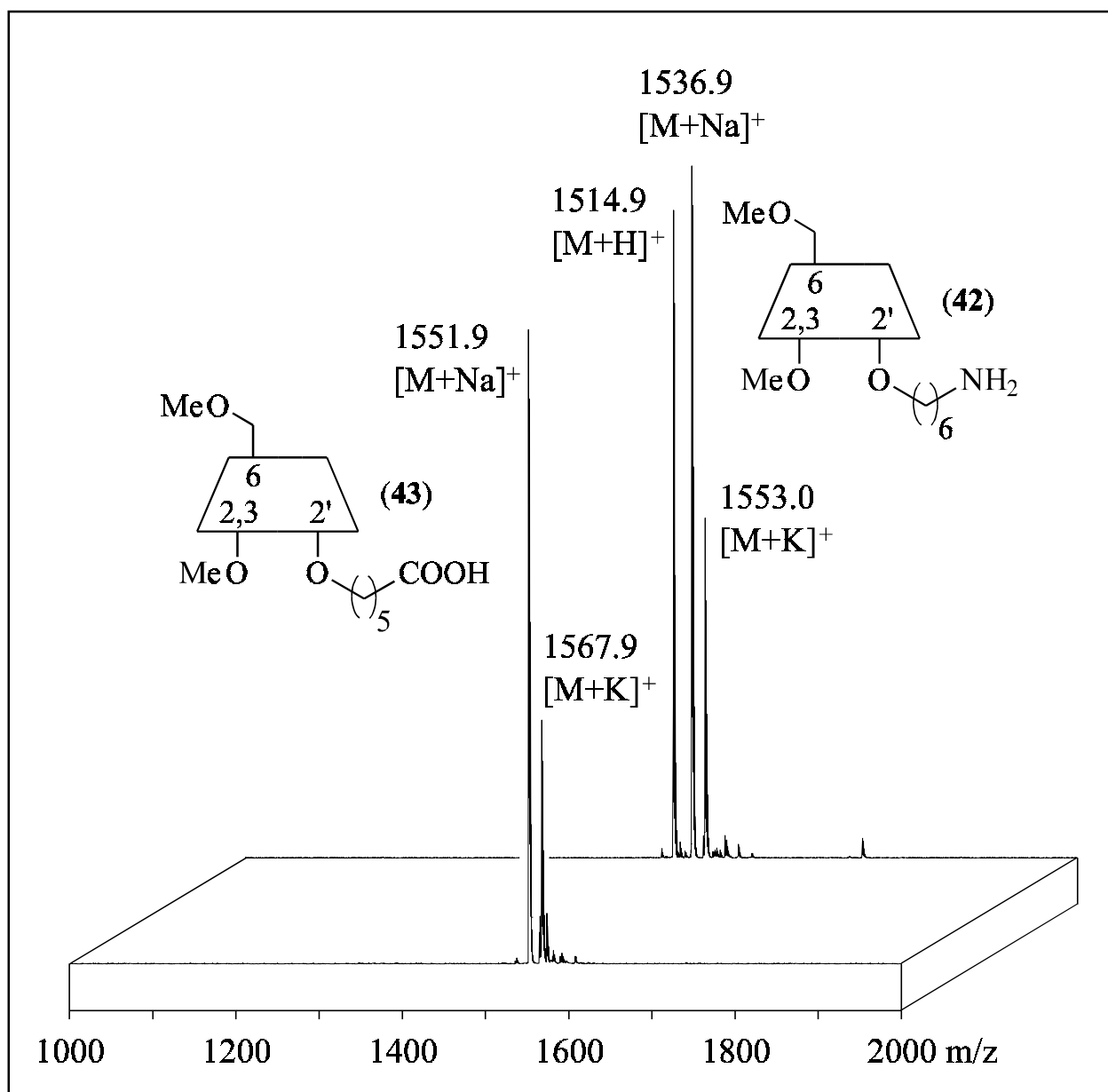


Abb. 46: MALDI-TOF-Massenspektren der Zielverbindungen 2'-Aminohexyl-perme- β -CD (**42**) und 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (**43**)

4.1.2.3. Monofunktionalisierung über Position 3

Zur Monofunktionalisierung von Perme- β -CD über Position 3 (**Abb. 47**) wurden die Silylgruppen in 3'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**30**) mit TBAF abgespalten, wobei 3'-Cyanopentyl-2,3*-Me- β -CD (**44**) in 98 %iger Ausbeute erhalten wurde. Methylierung der freigewordenen primären Hydroxygruppen mit Natriumhydrid und Iodmethan in THF lieferte Permethyl- β -CD mit einem ω -Cyanopentylrest in Position 3 (3'-Cyanopentyl-perme- β -CD, **45**). Im letzten Schritt wurde die Cyanogruppe mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether reduziert und das für eine Immobilisierung an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel vorgesehene 3'-Aminohexyl-perme- β -CD (**46**) nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel in 70 %iger Ausbeute gewonnen.

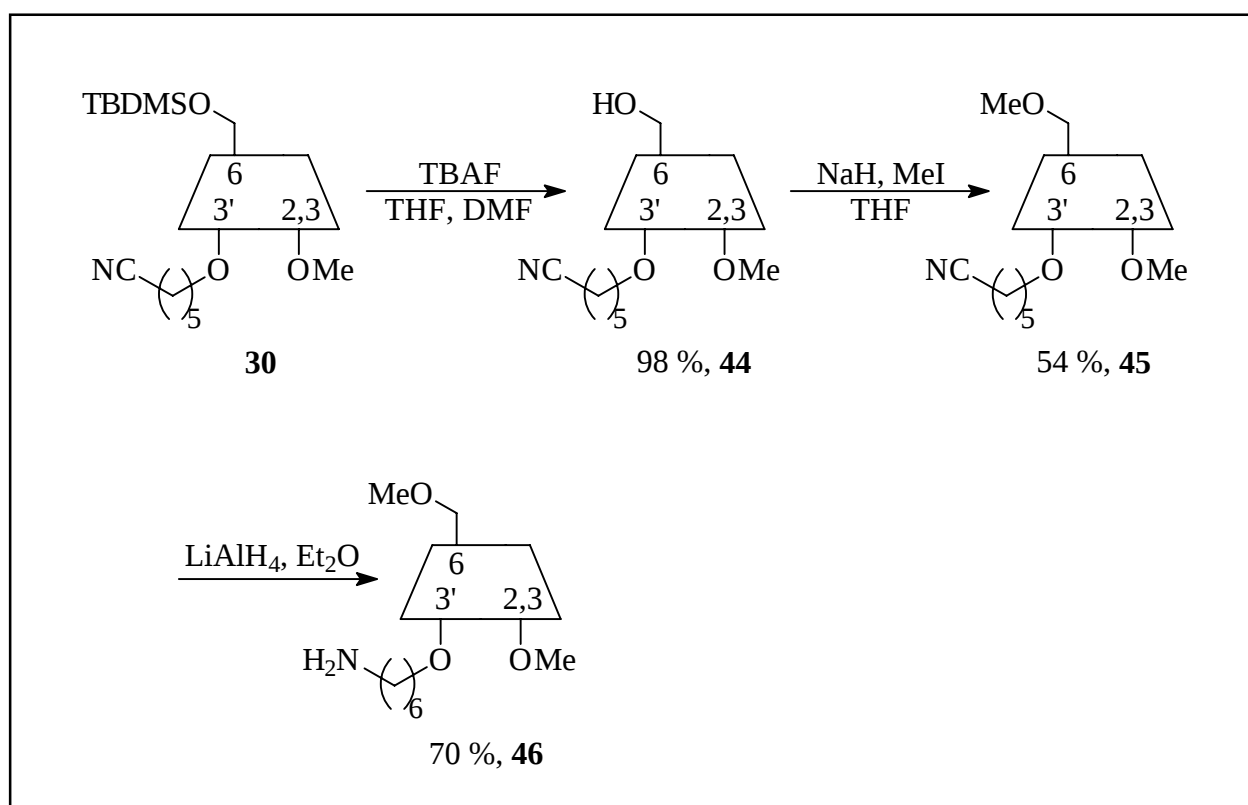


Abb. 47: Synthese von Perme- β -CD mit einem ω -Aminohexylrest in Position 3 (3'-Aminohexyl-perme- β -CD, **46**)

Die **Abb. 48** zeigt das Positiv-Ionen-ESI-Massenspektrum von 3'-Aminohexyl-perme- β -CD (**44**), das als Adduktion mit Natrium ($[M+Na]^+ = 1539$) und Kalium ($[M+K]^+ = 1556$) detektiert wird. Durch Protonierung der Aminofunktion tritt zusätzlich ein Signal bei $[M+H]^+ = 1517$ auf. Neben diesen einfach geladenen und im Spektrum mäßig intensiven Adduktionen wird bei $m/z = 780$ ein starkes Signal beobachtet, das dem durch Adduktbildung mit zwei Natriumionen doppelt positiv geladenen Cyclodextrinderivat entspricht. Außer den bereits erwähnten Adduktionen sind keine weiteren Signale im Spektrum vorhanden, woraus eine sehr hohe Reinheit für die Verbindung **46** abgeleitet werden kann.

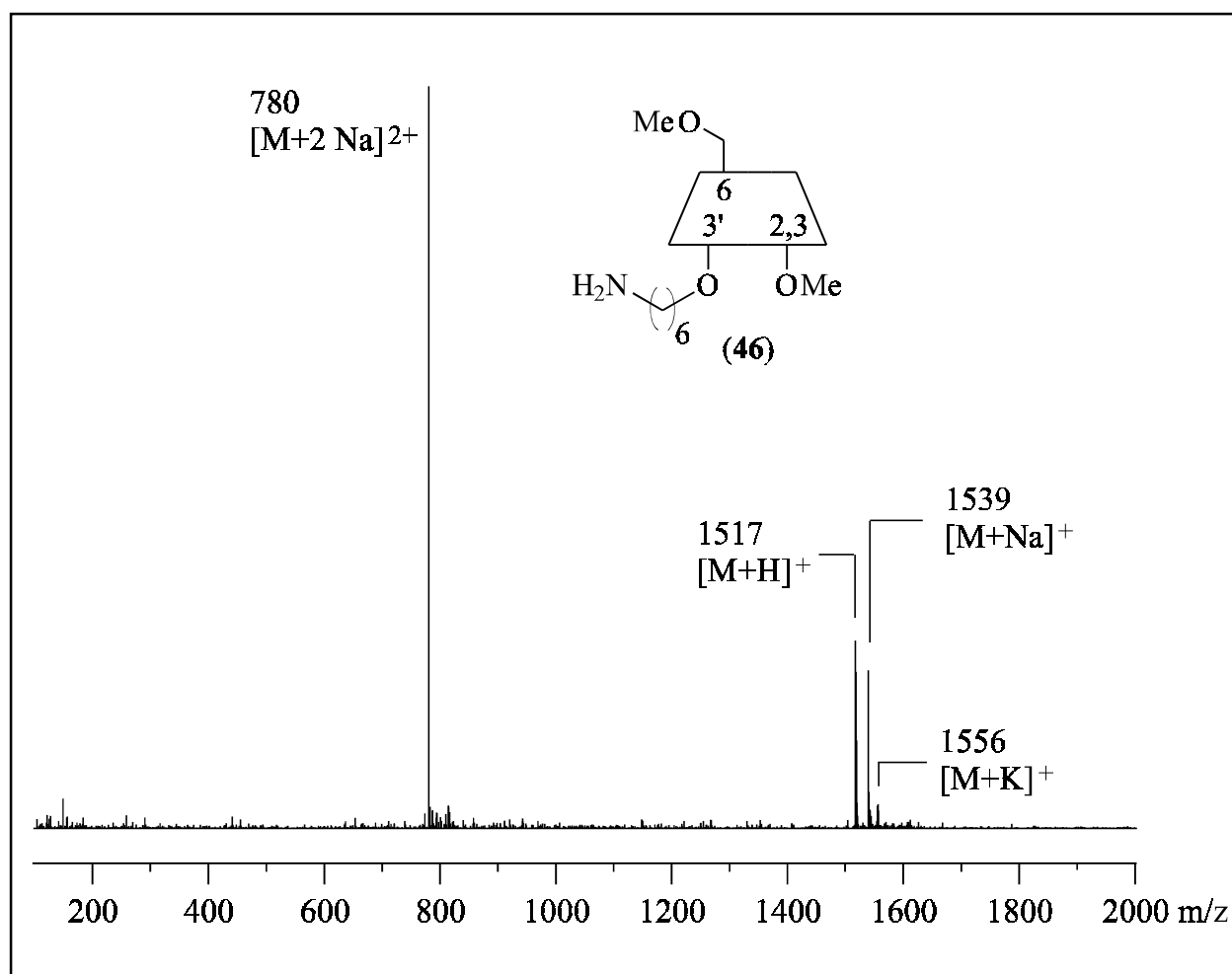


Abb. 48: Positives ESI-Massenspektrum von 3'-Aminohexyl-perme- β -CD (**46**)

4.1.3. *Synthesen zur Immobilisierung von Heptakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (2,3-Me- β -CD) über Position 6*

Freie Hydroxygruppen am Cyclodextrin können durch die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zu geeigneten chiralen Selektanden einen entscheidenden Einfluß auf die Enantioselektivität ausüben. Für einen Vergleich mit Perme- β -CD bot sich insbesondere die Herstellung und Immobilisierung von über die primäre Seite monofunktionalisiertem 2,3-Me- β -CD an, welches noch über sechs Hydroxygruppen in 6-Position verfügt. Hierzu wurde 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) herangezogen (**Abb. 49**), das bereits zur Darstellung von in 6-Position mit einem ω -Aminohexylrest monofunktionalisiertem 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und Perme- β -CD verwendet worden war. Die freien primären Hydroxygruppen in **9** schlossen die Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid zur Reduktion der Cyanogruppe aus. Die Reduktion von **9** zum 6'-Aminoheptyl-2,3-Me- β -CD (**48**) wurde stattdessen durch Hydrierung in Ethanol unter katalytischer Einwirkung von auf Aktivkohle aufgezogenem Palladium (Pd/C) erreicht. Durch NMR-Spektroskopie und MALDI-TOF-MS wurde eine hohe Reinheit für das Rohprodukt ermittelt, wodurch auf eine säulenchromatographische Reinigung verzichtet werden konnte. Die mit 43 % niedrig liegende Ausbeute an 6'-Aminoheptyl-2,3-Me- β -CD (**48**) ist mit großer Wahrscheinlichkeit eine Folge der starken Adsorption dieses polaren Cyclodextrinderivates an Aktivkohle und sollte durch Verwendung geringerer Mengen des Katalysators auf Kosten einer höheren Reaktionszeit gesteigert werden. Das Cyclodextrinderivat **9** wurde zusätzlich in basischem Medium durch Erhitzen unter Rückfluß zum 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) hydrolysiert, das nach schneller Reinigung durch Ausschlußchromatographie an Sephadex LH-20 in einer hohen Ausbeute von 99 % erhalten wurde. Die Identifizierung und Reinheitsüberprüfung der Zielverbindungen **47** und **48** wurde mittels NMR-Spektroskopie und MALDI-TOF-Massenspektrometrie vorgenommen. In **Abb. 50** werden die MALDI-TOF-Massenspektren beider Derivate gezeigt, die als Adduktionen mit Natrium und Kalium detektiert werden. Für das Cyclodextrinderivat **48** wird zusätzlich ein wenig intensiver Peak bei $m/z = 1428.4$ als Folge der Protonierung der Aminogruppe beobachtet. Zur übersichtlicheren Zuordnung der Signale ist zusätzlich ein gedehntes Spektrum der Säure abgebildet, in dem das Isotopenmuster der einzelnen Signale deutlich erkennbar ist.

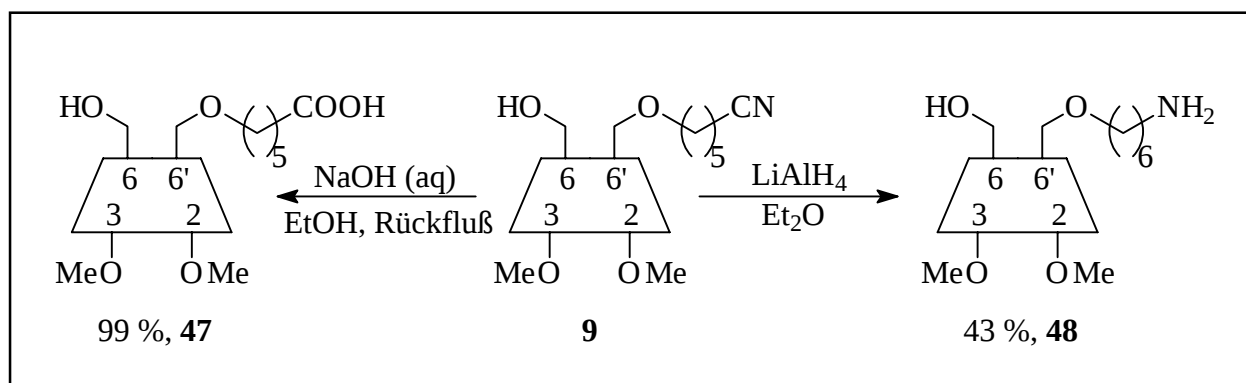


Abb. 49: Synthese von 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) und 6'-Aminohexyl-2,3-Me- β -CD (**48**) durch basische Hydrolyse bzw. Reduktion von 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**)

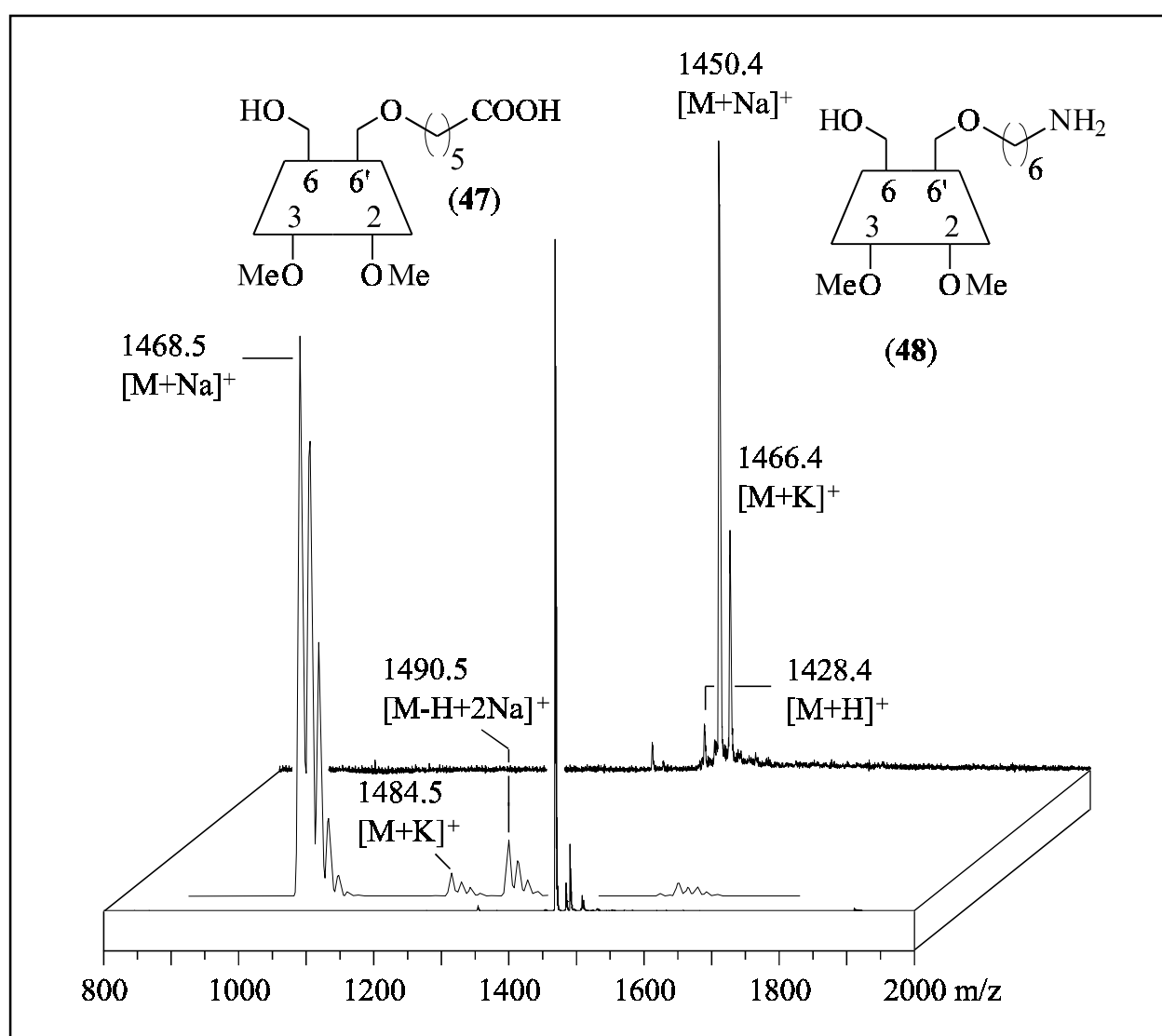


Abb. 50: MALDI-TOF-Massenspektren von 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) und 6'-Aminohexyl-2,3-Me- β -CD (**48**). Im gedehnten Spektrum der Säure ist das Isotopenmuster der einzelnen Signale erkennbar.

4.1.4. Synthesen zur Immobilisierung von Heptakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin (2,6-Me-3-Pe- β -CD) über Position 6

Im ersten Schritt zur Darstellung von 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**54**) (**Abb. 51**) mit einem ω -Epoxyoctylrest in Position 6 wurde nach der Methode von Fügedi^[87b] hergestelltes 6-TBDMS- β -CD (**1**) selektiv in Position 2 methyliert^[84,87]. Dazu wurde ein Gemisch aus Bariumoxid und -hydroxid als Base verwendet, wobei aufgrund der schwach basischen Eigenschaften die Deprotonierung der 3-Hydroxygruppen weitestgehend vermieden und das Methylierungsreagenz auf die acidere 2-Position gelenkt wird. Dennoch erweist sich die regioselektive Permethylierung der 2-Position in Gegenwart der unsubstituierten 3-Hydroxygruppen als problematisch und liefert ein nur unter großem Ausbeuteverlust zu reinigendes Gemisch aus über- und untermethylierten Verbindungen. Folglich konnte Heptakis(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl-2-O-methyl)- β -CD (6-TBDMS-2-Me- β -CD, **49**) nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel nur in 40 %iger Ausbeute aus dem Rohprodukt isoliert werden. Die sich anschließende Pentyl-Substitution der freien 3-Hydroxygruppen mit Natriumhydrid und 1-Iodpentan in DMF verlief mit einer Ausbeute von 73 % zu 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD (**50**). Die Silylgruppen des nunmehr an allen sekundären Positionen alkylierten Derivates wurden vollständig mit TBAF abgespalten. Das hierbei in quantitativer Ausbeute erhaltene 2-Me-3-Pe- β -CD (**51**) wurde durch Veretherung einer einzigen primären Hydroxygruppe mit Natriumhydrid (1.5 Moläquivalente) und 8-Brom-1-octen (10 Moläquivalente) in THF in das monofunktionalisierte 6'-Octenyl-2-Me-3-Pe- β -CD (**52**) überführt. Durch einfache säulenchromatographische Aufreinigung konnte die gewünschte monosubstituierte Verbindung **52** von nicht umgesetztem Edukt und höhersubstituierten Nebenprodukten abgetrennt und in einer Ausbeute von 40 % erhalten werden. Die Methylierung der noch verbliebenen 6-Hydroxygruppen mit Natriumhydrid und Iodmethan in THF lieferte 6'-Octenyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**53**), das abschließend mit *meta*-Chlorperbenzoesäure in Chloroform zum 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**54**) in 77 %iger Ausbeute epoxidiert wurde.

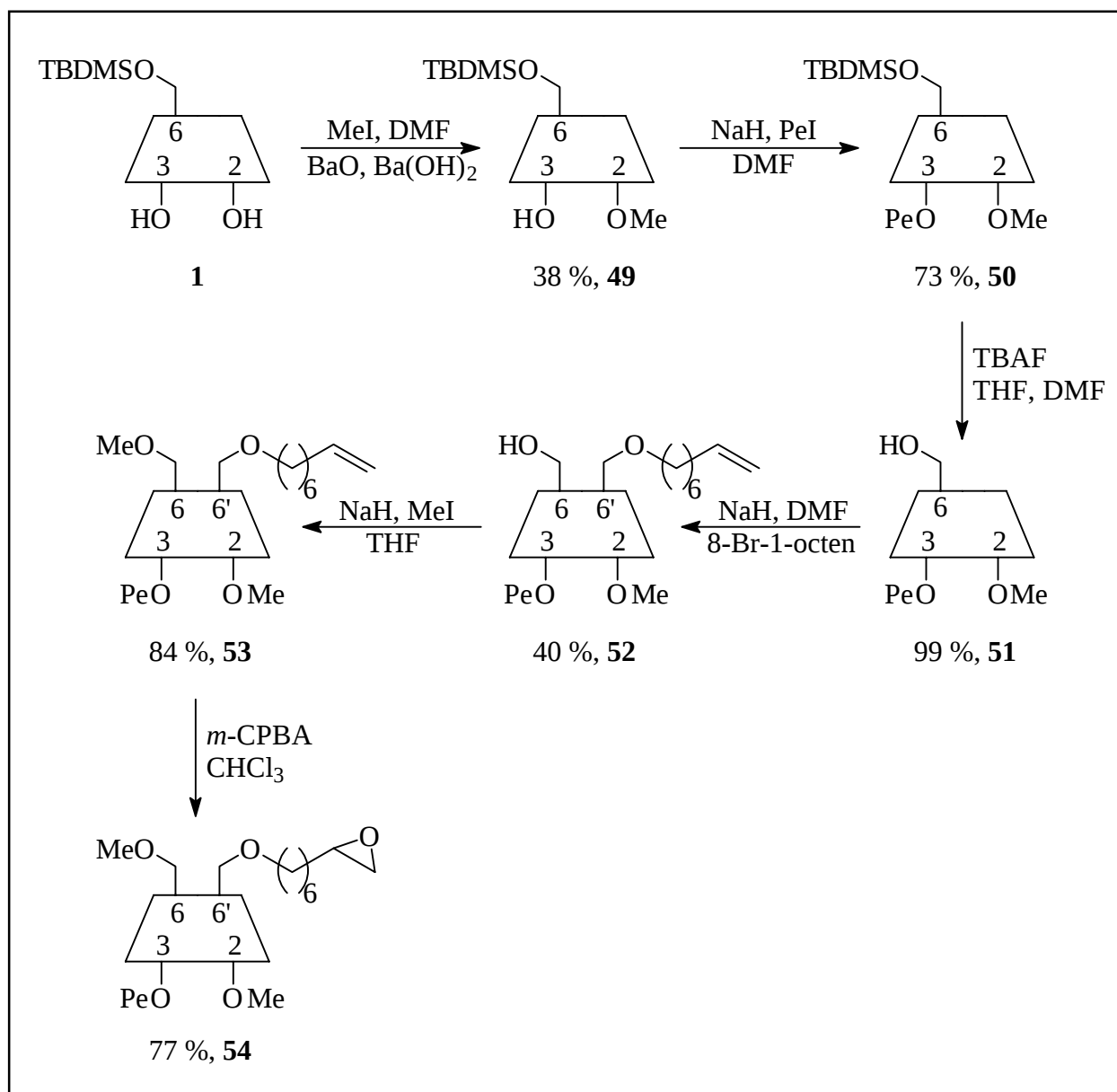


Abb. 51: Synthese von 2,6-Me-3-Pe-β-CD mit einem ω-Epoxyoctylrest in Position 6 (6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe-β-CD, 54)

Zur Identifizierung und Reinheitsüberprüfung der Zielverbindung **54** sowie ihrer monofunktionalisierten Vorstufen wurden auch hier MALDI-TOF-Massenspektren (**Abb. 52**) aufgenommen, in denen die Cyclodextrinderivate als Adduktionen mit Natrium und Kalium detektiert wurden. Die experimentell ermittelten Massen stimmen nach Abzug der relativen Atommassen für Natrium und Kalium mit den für die Cyclodextrinderivate berechneten Molmassen überein. Die NMR-spektroskopische Charakterisierung erlaubt zusätzliche Aussagen über niedermolekulare Verunreinigungen, die durch MALDI-TOF-MS nicht bestimmbar sind.

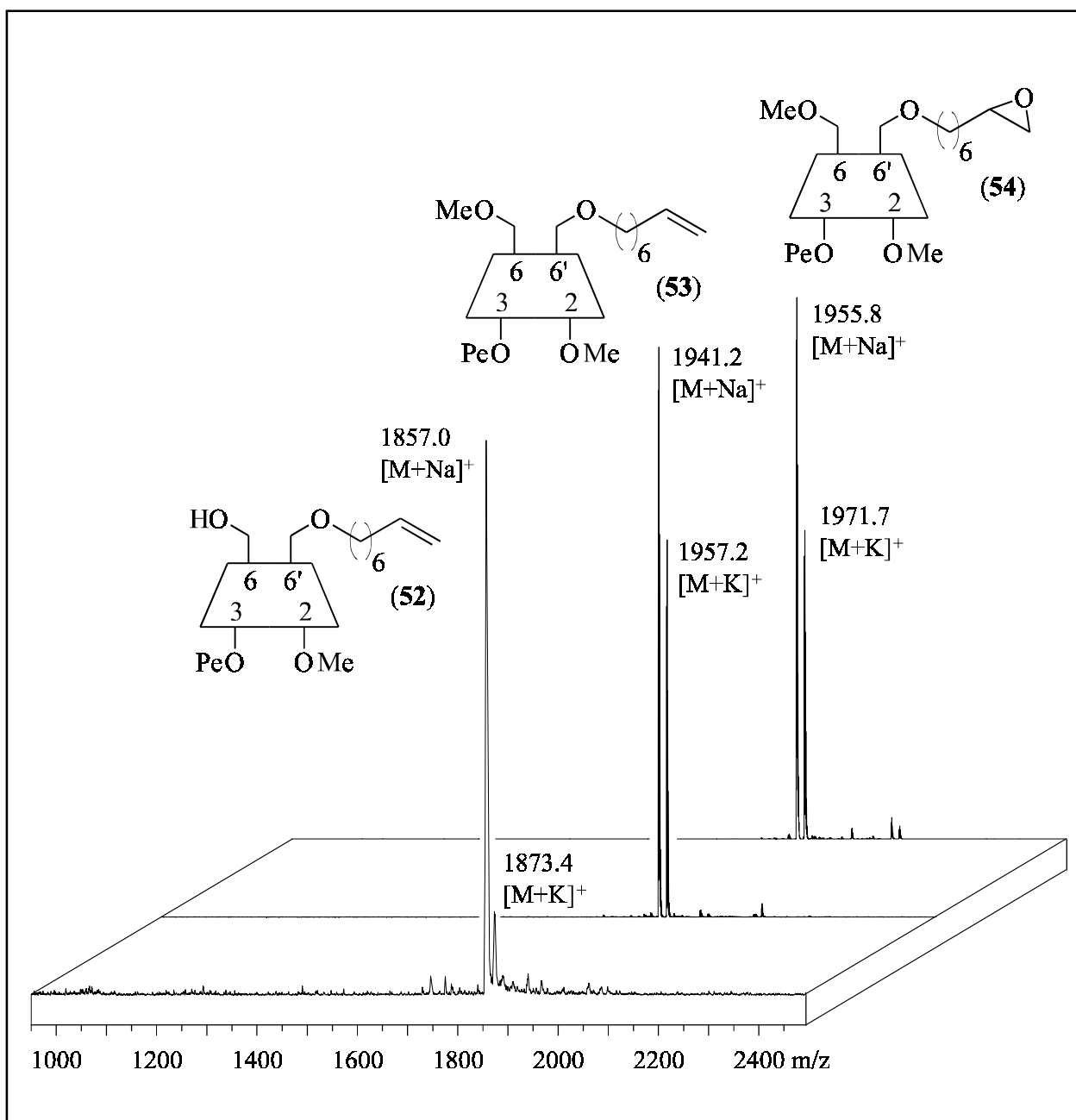


Abb. 52: MALDI-TOF-Massenspektren von 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe-β-CD (54) und seiner monofunktionalisierten Vorstufen 6'-Octenyl-2,6*-Me-3-Pe-β-CD (53) und 6'-Octenyl-2-Me-3-Pe-β-CD (52)

4.1.5. Synthesen zur Immobilisierung von Heptakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin (6-Me-2,3-Pe- β -CD) über Position 6

Den Ausgangspunkt der Synthesen zur Immobilisierung von 6-Me-2,3-Pe- β -CD über die primäre Seite bildete 6-TBDMS- β -CD (**1**) (**Abb. 53**). Die vollständige Pentyl-Substitution der sekundären Seite gelang nach dem Verfahren von *Menger* und *Dulany* mit 1-Iodpentan und Natriumhydrid in DMF unter Rühren bei Raumtemperatur^[203] (6-TBDMS-2,3-Pe- β -CD, **55**). Es schloß sich die Abspaltung der TBDMS-Gruppen mit TBAF unter Bildung von 2,3-Pe- β -CD (**56**) an. Dabei erhöht DMF die Abspaltungsgeschwindigkeit der Silylgruppen beträchtlich, während der Zusatz von THF zur Lösung der Verbindung **55** unerlässlich ist. Zur Einführung eines Octenylrestes in Position 6 wurde 2,3-Pe- β -CD (**56**) mit Natriumhydrid und einem Überschuß an 8-Brom-1-octen zur Reaktion gebracht. Einfache säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel ermöglichte die Abtrennung des monofunktionalisierten Produktes (6'-Octenyl-2,3-Pe- β -CD, **57**) von nicht umgesetztem Edukt sowie überalkylierten Nebenprodukten. Das gewünschte Produkt **57** wurde in einer für Monofunktionalisierungsreaktionen hohen Ausbeute von 45 % erhalten, während das Edukt zu 37 % aus dem Rohprodukt zurückgewonnen werden konnte. Die Verwendung von 1-Brom-5-cyanopentan statt 8-Brom-1-octen unter sonst identischen Reaktionsbedingungen führte zur Darstellung von 6'-Cyanopentyl-2,3-Pe- β -CD (**61**) in einer jedoch deutlich niedrigeren Ausbeute von 25 %. Die noch freien sechs primären Hydroxygruppen der Verbindungen **57** und **61** wurden mit Natriumhydrid und Iodmethan zu den Derivaten 6'-Octenyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**58**) und 6'-Cyanopentyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**62**) methyliert. Reduktion der Cyanogruppe von **62** mit Lithiumaluminiumhydrid verlief mit einer Ausbeute von 72 % an 6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**63**) mit einem 6-Aminohexylrest in Position 6, über den die kovalente Immobilisierung an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel realisiert werden sollte. 6'-Octenyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**58**) wurde zur Einführung einer Formylgruppe bei -10°C in Methanol ozonisiert und die gebildeten Ozonide durch Zugabe von Dimethylsulfid reduziert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel wurde anstelle des erwünschten 6'-Oxoheptyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**60**) das entsprechende Dimethylacetal **59** in 50 %iger Ausbeute erhalten.

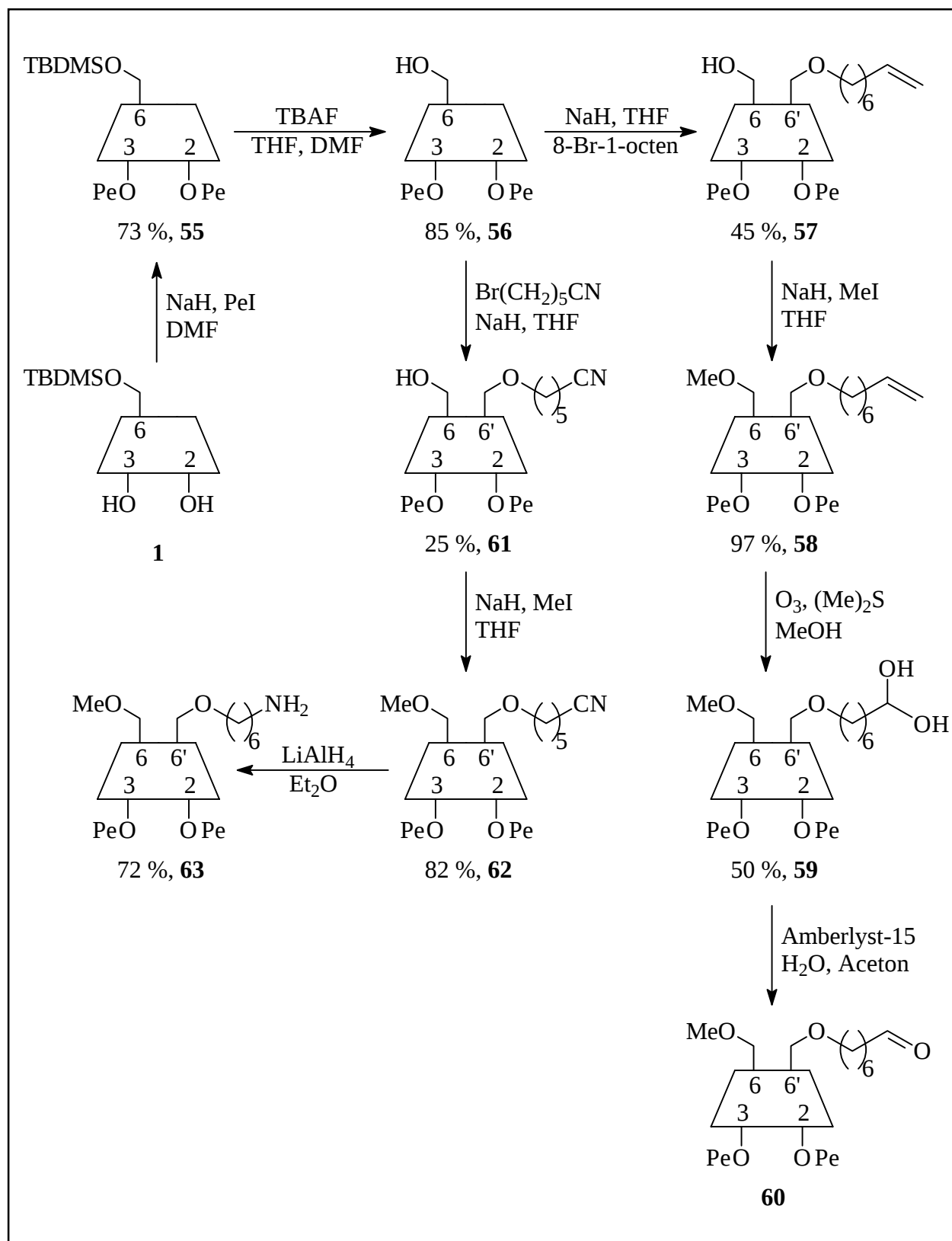


Abb. 53: Synthesen zur Immobilisierung von 6-Me-2,3-Pe-β-CD über die primäre Seite

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **59** taucht das Methinkohlenstoffatom der Acetalgruppierung bei 104.45 ppm auf. Die Methylgruppen dieser Gruppierung sind diastereotop und ergeben Signale bei 52.52 und 52.55 ppm. Im ^1H -NMR-Spektrum wird jedoch für beide Methylgruppen nur ein Singulett bei 3.265 ppm beobachtet, das im Vergleich zu den Singulets der 6-Methoxygruppen, die im Bereich von 3.28 bis 3.30 ppm erscheinen, etwas hochfeldverschoben ist. Das als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von 5.9 Hz bei 4.30 ppm in Resonanz tretende Methinproton zeigt eine für Acetale charakteristische chemische Verschiebung. Die Acetalspaltung wurde mit dem sauren Katalysator Amberlyst-15 in Aceton unter Zugabe von wenig Wasser vorgenommen. Es gelang jedoch nicht, den gebildeten Aldehyd nach säulenchromatographischer Aufarbeitung an Kieselgel in reiner Form zu isolieren, so daß dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

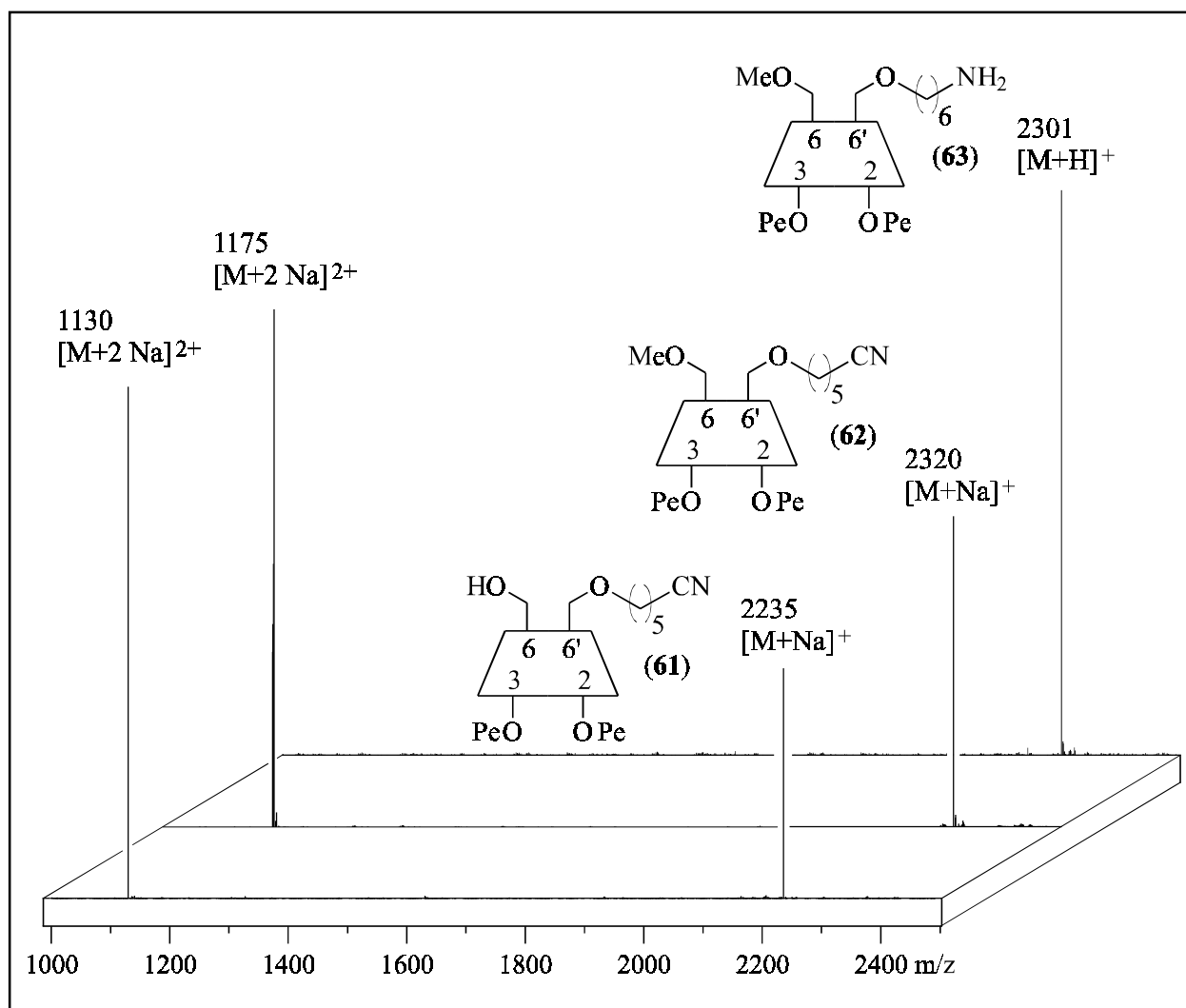


Abb. 54: ESI-Massenspektren von 6'-Cyanopentyl-2,3-Pe-β-CD (61), 6'-Cyanopentyl-6*-Me-2,3-Pe-β-CD (62) und 6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe-β-CD (63)

Abb. 54 zeigt die Positiv-Ionen-ESI-Massenspektren des Zielmoleküls 6'-Aminoheptyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**63**) und seiner monofunktionalisierten Vorstufen 6'-Cyanopentyl-2,3-Pe- β -CD (**61**) und 6'-Cyanopentyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**62**). Für die Verbindungen **61** und **62** werden einfach und zweifach positiv geladene Quasi-Molekülionen beobachtet, die durch Adduktbildung mit einem bzw. zwei Natriumionen entstehen. Bei der mit einem Aminoheptylrest derivatisierten Verbindung (**63**) tritt jedoch durch bevorzugte Protonierung der Aminogruppe nur ein Signal bei $[M+H]^+ = 2301$ auf. Die Spektren deuten durch die Abwesenheit weiterer von Verunreinigungen herrührender Signale auf einen hohen Reinheitsgrad der synthetisierten Verbindungen hin.

4.2. Cyclodextrin-Dimer aus 2'-Aminoheptyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD und 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD durch Amidverknüpfung

Die über Position 2 monosubstituierten Cyclodextrinderivate 2'-Aminoheptyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**18**) und 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (**43**) wurden zu dem unsymmetrischen Dimer **64** verknüpft (**Abb. 55**). Dabei wurde die Säure **43** im Überschuß zum Amin **18** eingesetzt. Durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel konnte das Dimer problemlos von den nicht umgesetzten Cyclodextrinmonomeren getrennt und in 57 %iger Ausbeute erhalten werden. Zum Nachweis der hohen Reinheit des über die sekundäre Seite verbrückten Dimers wurde ein MALDI-TOF-Massenspektrum aufgenommen. Es zeigt das Dimer als Adduktion mit Natrium ($[M+Na]^+ = 3751.9$) und Kalium ($[M+K]^+ = 3766.9$). Die monomeren Ausgangsverbindungen mit den Molmassen 2216.4 für das Amin und 1529.7 für die Säure treten im Massenspektrum nicht mehr auf. **Abb. 56** zeigt das in $CDCl_3$ bei 100.62 MHz aufgenommene ^{13}C -NMR-Spektrum des Dimers. Neun der zwölf Brückenkohlenstoffatome treten zwischen 25 und 40 ppm in Resonanz. Dabei können nur die in direkter Nachbarschaft zur Amidbindung stehenden Kohlenstoffatome bei 36.62 ($\underline{C}H_2-C=O$) und 39.34 ppm ($NH-CH_2$) anhand von zweidimensionalen NMR-Experimenten eindeutig zugeordnet werden. Die mit den Cyclodextrineinheiten direkt verbundenen Methylenkohlenstoffatome ($\alpha,\alpha'-CH_2$) absorbieren bei 70.52 und 70.64 ppm, während das Signal des Carbonyl-Kohlenstoffes am weitesten tieffeldverschoben bei 172.94 ppm erscheint.

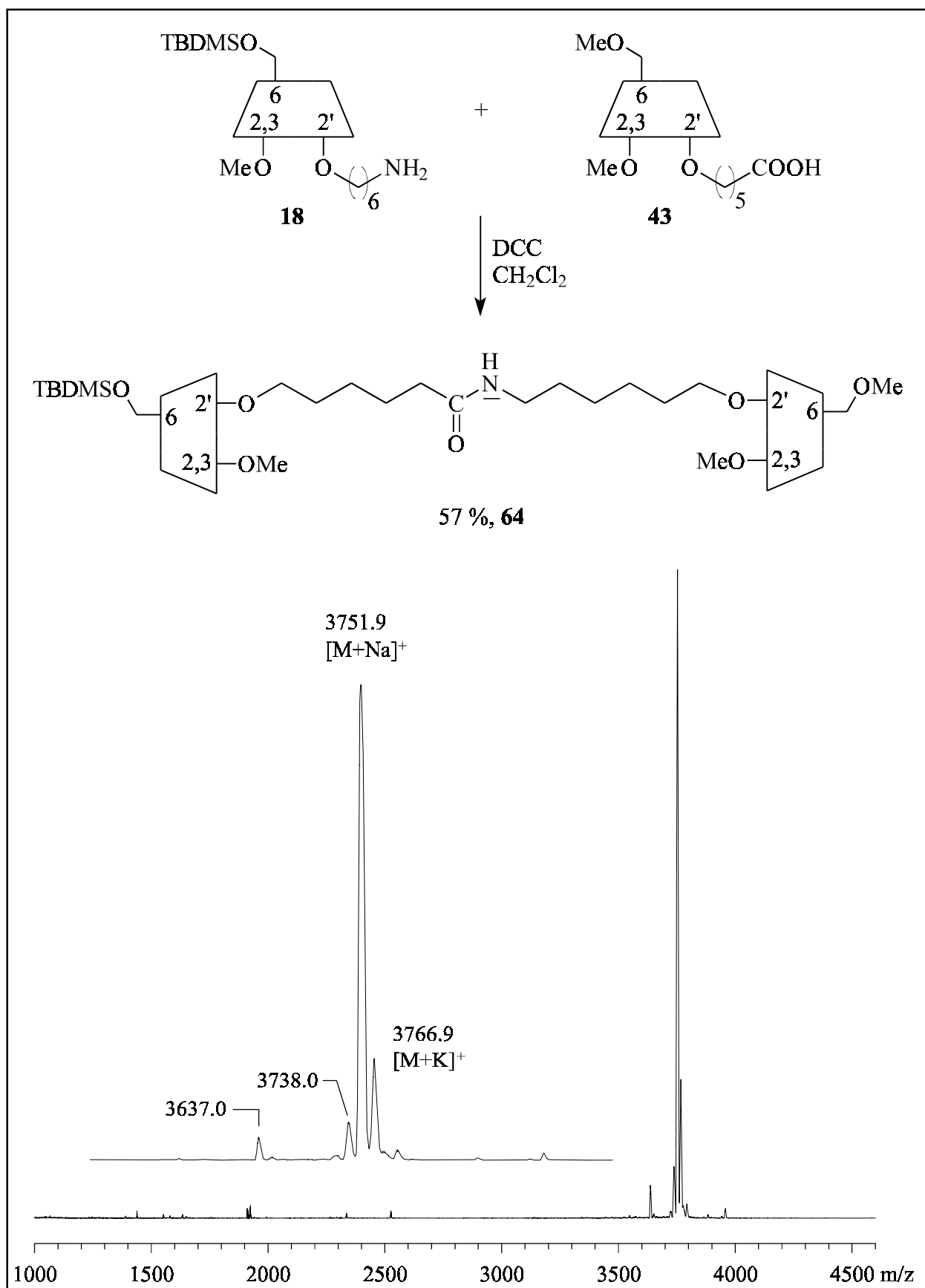


Abb. 55: Synthese und MALDI-TOF-Massenspektrum des Dimers aus 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**18**) und 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (**43**)

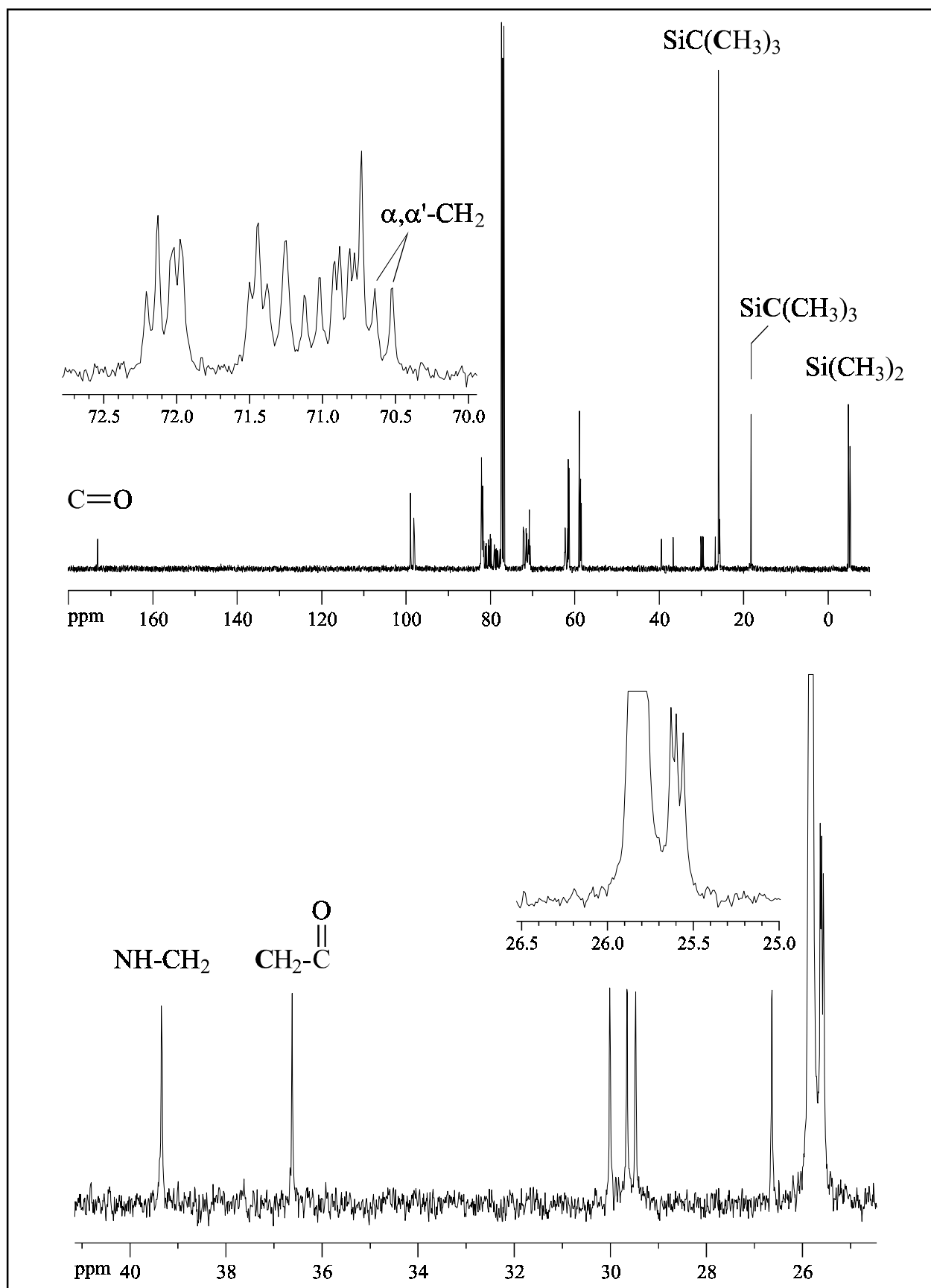


Abb. 56: ^{13}C -NMR-Spektrum (100.62 MHz, CDCl_3) des Dimers 64. Die Regionen mit den Signalen des Spacers werden zusätzlich gedehnt dargestellt.

Die in den TBDMS-Gruppen unterschiedlich gebundenen Methylgruppen können ^{13}C -spektroskopisch eindeutig voneinander unterschieden werden. Während die Methylgruppen der *tert*-Butylreste zwischen 25.8 und 25.9 ppm erscheinen, tauchen die direkt an Silicium gebundenen deutlich hochfeldverschoben zwischen -5.35 und -4.93 ppm auf. Die quartären Kohlenstoffatome der Silylgruppen treten dagegen zwischen 18.14 und 18.24 ppm in Resonanz. In **Abb. 57** sind die DEPT- ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**18**), 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (**43**) und des aus **18** und **43** über eine Amidbindung erhaltenen Dimers abgebildet. In beiden monomeren Cyclodextrinen sind die Methoxygruppen in Position 3 gegenüber den 2-Methoxygruppen um etwa 3 bis 4 ppm zu tieferem Feld hin verschoben. Weiterhin setzt sich in beiden Verbindungen ein C-2-Kohlenstoffatom von den sich bei etwas tieferem Feld in großem Ausmaß überlappenden Signalen der restlichen 13 sekundären C-Atome in den Positionen 2 und 3 ab. Vermutlich handelt es sich um das C-2-Atom der monofunktionalisierten Glucoseeinheit, welches durch den +I-Charakter des Spacers etwas stärker abgeschirmt ist. Die Signale für die C-6-Kohlenstoffatome der Säure liegen bei etwa 71 ppm, während sie im Amin einen starken Shift zu höherem Feld (ca. 64 ppm) erfahren. Auch hier liegt der Grund für den Shift in einem positiven induktiven Effekt, der jedoch durch die primären TBDMS-Gruppen hervorgerufen und durch die große Anzahl der Methylgruppen besonders stark ausgeprägt ist. Schließlich stellt man durch Vergleich der Spektren fest, daß sich das Spektrum des Dimers im abgebildeten Bereich näherungsweise additiv aus den Spektren seiner monomeren Vorläufer zusammensetzt.

Durch Variierung der Brückenlänge, des Substitutionsmusters der miteinander verknüpften Cyclodextrin-Untereinheiten sowie der Positionen für die Verknüpfung ist nach dieser Methode eine Vielzahl von Cyclodextrin-Dimeren denkbar, die sich als chirale Selektoren in ihren enantioselektiven chromatographischen Trenneigenschaften deutlich voneinander und von ihren Monomeren unterscheiden sollten. So wurde das Dimer **64** in OV 1701 in einem Gewichtsverhältnis von 1:4 gelöst und als stationäre Phase in der enantioselektiven Gaschromatographie eingesetzt. Gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD in OV 1701 1:1 (w/w) trat jedoch eine deutliche Verschlechterung der enantioselektiven Eigenschaften unter anderem auch aufgrund des im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD erhöhten Schmelzpunktes ein.

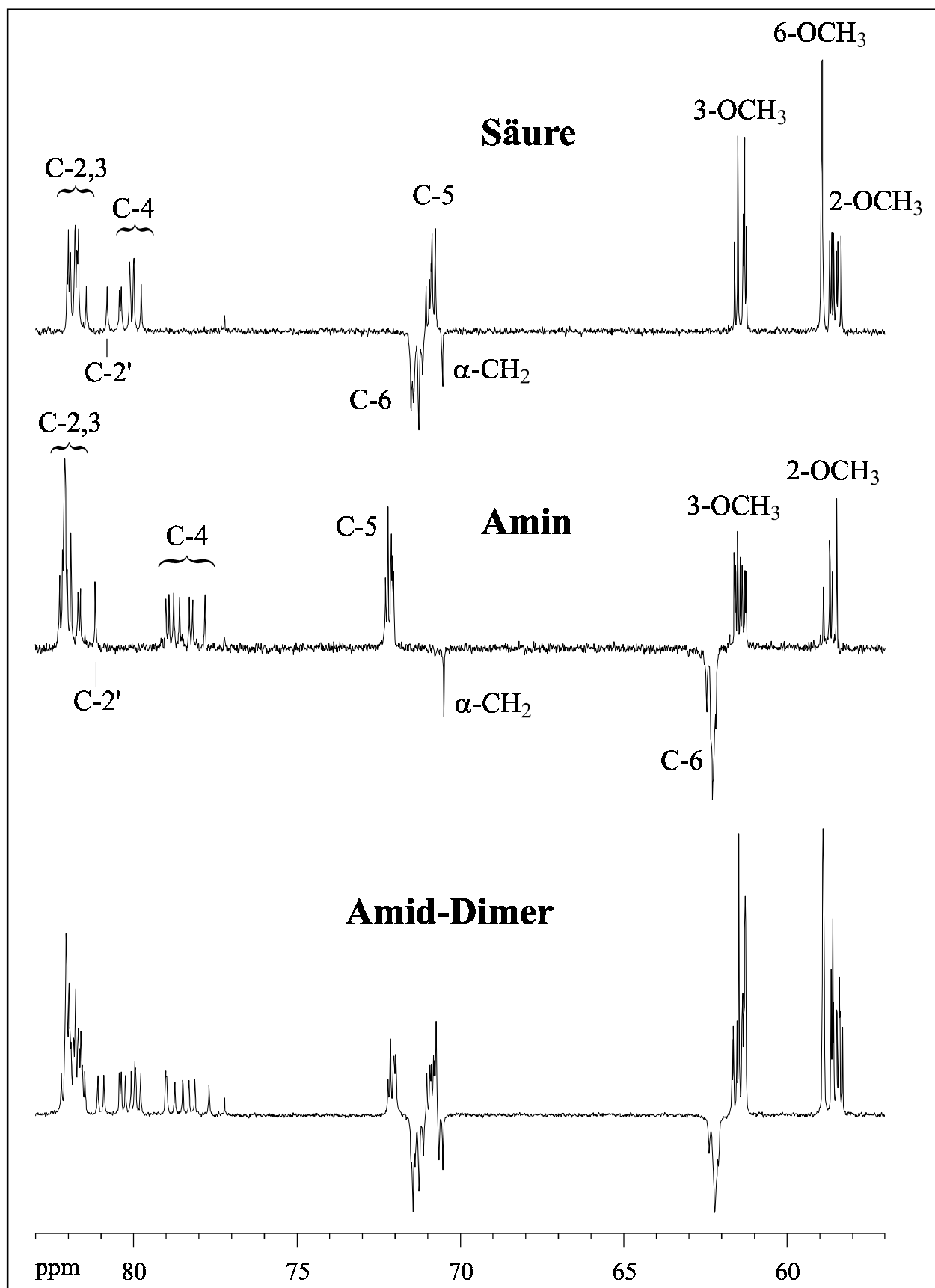


Abb. 57: Vergleich der DEPT-¹³C-NMR-Spektren von 6'-Carboxypentyl-perme-β-CD (43, oben), 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (18, mitte) und des Dimers (64, unten)

4.3. Immobilisierung der monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate an Kieselgel

Die mit einem ω -Epoxyalkylrest in definierter Position monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate sowie 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) mit einem 5-Carboxypentylrest in Position 6 wurden im *Batch*-Verfahren an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisiert. Hingegen gelang die Immobilisierung der mono-(6-aminoalkyl)-substituierten Derivate entweder im *Batch*-Verfahren an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel oder *on-column* an Aldehyd-Kieselgel^[201]. Die Charakterisierung der zur Immobilisierung verwendeten Kieselgele erfolgte nach ihrer Trocknung im Ölpumpenvakuum durch Elementaranalyse (Tab. 5).

Kieselgel	Korngröße [μm]	Partikelgröße [$\text{\AA}$]	Chemische Zusammensetzung
Nucleosil 100-5 NH_2	5	100	3.04/3.01 % C 0.81/0.80 % H 0.99/1.00 % N
Nucleosil 300-7 NH_2	7	300	0.77/0.81 % C 0.16/0.15 % H 0.31/0.31 % N
Nucleosil 100-7 Epoxy	7	100	5.33/5.26 % C 1.02/0.94 % H kein N

Tab. 5: Elementaranalysen der zur Immobilisierung verwendeten Kieselgele. Die Spalte "chemische Zusammensetzung" enthält die Ergebnisse zweier nacheinander durchgeführter Messungen. (Die Kieselgele wurden von Macherey-Nagel, Düren, bezogen.)

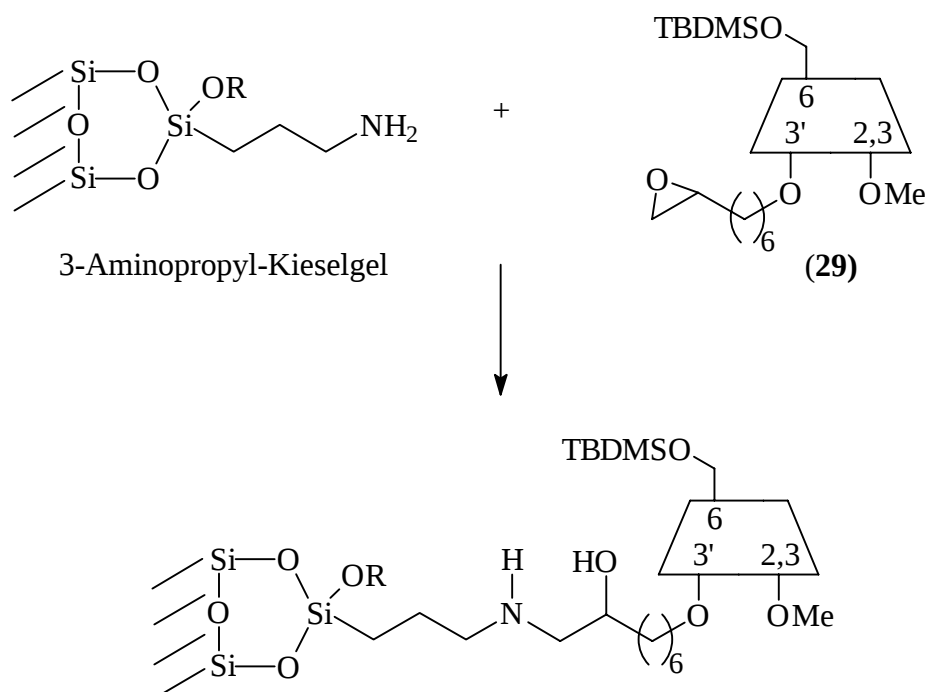
Nach Beendigung der als *Batch*-Verfahren durchgeführten Immobilisierungen wurden die mit Cyclodextrin modifizierten Kieselgele über eine A1-Fritte abfiltriert und zur Entfernung des chemisch nicht gebundenen Cyclodextrins gründlich mit Methanol, Aceton und Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisate wurden unter den gleichen Bedingungen wie die unmodifizierten Kieselgele getrocknet und gleichfalls einer Elementaranalyse unterworfen. Cyclodextrine besitzen hohe Molmassen und ihre Bindung an Kieselgel führt deshalb zu einem deutlichen Anstieg des Kohlenstoffanteils. Die Immobilisierungsraten, die die Menge an immobilisiertem Cyclodextrin wiedergeben, wurden demnach aus der Differenz der Kohlenstoffanteile von modifiziertem und unbehandeltem Kieselgel errechnet.

4.3.1. Batch-Verfahren

Die mit einem ω -Epoxyalkylrest in definierter Position monosubstituierten Cyclodextrinderivate wurden durch nukleophile Epoxidöffnung kovalent an 3-Aminopropyl-Kieselgel gebunden. Die Optimierung der Immobilisierungsbedingungen wurde an 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) und sphärischem 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm Teilchengröße, 100 Å Porengröße) vorgenommen (**Tab. 6**). Durch die mechanische Einwirkung eines Magnetrührstäbchens wird sphärisches Kieselgelmateriel gebrochen^[204]. Aus diesem Grunde wurde bei den in einem Druckgläschen durchgeführten Immobilisierungen zur besseren Durchmischung eine Schüttelmaschine verwendet. In den übrigen Immobilisierungsexperimenten wurde das zu immobilisierende Cyclodextrinderivat **29** in dem entsprechenden Lösungsmittel gelöst, mit Aminopropyl-Kieselgel versetzt und unter langsamem Rühren am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur oder unter Rückfluß erhitzt. Die bei Raumtemperatur und einem 1.6fachen Überschuß (w/w) an Cyclodextrin in Methanol durchgeführte Immobilisierung lieferte nach zweiwöchigem Rühren die niedrige Immobilisierungsrate von 58.8 μmol Cyclodextrin/g an modifiziertem Kieselgel. Die Erhöhung des Gewichtsüberschusses an Cyclodextrin auf 3.6 und der Temperatur auf 65°C bewirkte eine Verdoppelung der Immobilisierungsrate unter Verringerung der Reaktionszeit auf 6 Tage. Um die Abhängigkeit der Immobilisierungsrate von der Temperatur zu untersuchen, wurden zusätzlich die höher siedenden Alkohole 1-Propanol und 1-Butanol als Lösungsmittel verwendet. Das mit 119.9 μmol Cyclodextrin/g Immobilisat beste Ergebnis wurde unter Verwendung von siedendem 1-Propanol bei 97°C erzielt. Die unter Druck bei 70°C in Methanol durchgeführte Reaktion lieferte bei 4.3fachem Cyclodextrinüberschuß nach 18 h eine Immobilisierungsrate von 78 μmol CD/g an modifiziertem Kieselgel. Der Ersatz des hierzu verwendeten Aminopropyl-Kieselgels (5 μm , 100 Å) durch solches mit einem Teilchendurchmesser von 7 μm und einer Porengröße von 300 Å führte zu einer Halbierung der Immobilisierungsrate. Dieses Ergebnis kann durch die Resultate der Elementaranalysen beider Kieselgele (**Tab. 5**) erklärt werden: Das 5 μm -Material besitzt mit 1.00 % einen um den Faktor 3 größeren Stickstoffanteil, wonach mehr Aminopropylgruppen für eine Immobilisierung zur Verfügung stehen. Da sich aber beim 7 μm -Kieselgel die Immobilisierungsrate halbiert und nicht wie erwartet um den Faktor 3 verringert, ist bei diesem Material von einer gegenüber dem 5 μm -Kieselgel bevorzugten Immobilisierung in den Poren auszugehen, die aufgrund

ihres um den Faktor 3 größeren Durchmessers für die sterisch anspruchsvollen Cyclodextrinmoleküle leichter passierbar sind.

Aminopropyl-Kieselgel	CD-Überschuß [w/w]	T [°C] und Lösungsmittel	t	Elementaranalyse des Kieselgels	Anteil CD am Kieselgel [% w/w (μmol/g)]
5 μm, 100 Å	1.6	RT Methanol	14 d	10.57/10.33 % C 2.01/1.96 % H 0.84/0.83 % N	13.2 (58.8)
	4.3	70 Methanol Druck	18 h	12.86/12.98 % C 2.34/2.35 % H 0.76/0.76 % N	17.6 (78.5)
	3.6	65 Methanol Rückfluß	6 d	17.07/16.90 % C 3.00/2.96 % H 0.64/0.65 % N	24.8 (110.5)
	3.3	97 1-Propanol Rückfluß	8 d	18.25/18.02 % C 3.18/3.15 % H 0.54/0.55 % N	26.9 (119.9)
	3.1	117 1-Butanol Rückfluß	8 d	16.09/15.92 % C 2.82/2.74 % H 0.30/0.63 % N	23.1 (103.0)
7 μm, 300 Å	4.0	70 Methanol Druck	24.5 h	6.32/6.40 % C 0.98/0.99 % H 0.21/0.20 % N	9.9 (44.1)



Tab. 6: Optimierung der Immobilisierung von 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (29) an 3-Aminopropyl-Kieselgel

Während die Ergebnisse der Elementaranalysen zur Quantifizierung des gebundenen Cyclodextrinanteils verwendet wurden, ließ sich die IR-Spektroskopie für den qualitativen Nachweis der Bindung der Cyclodextrine an Kieselgel heranziehen (**Abb. 58**).

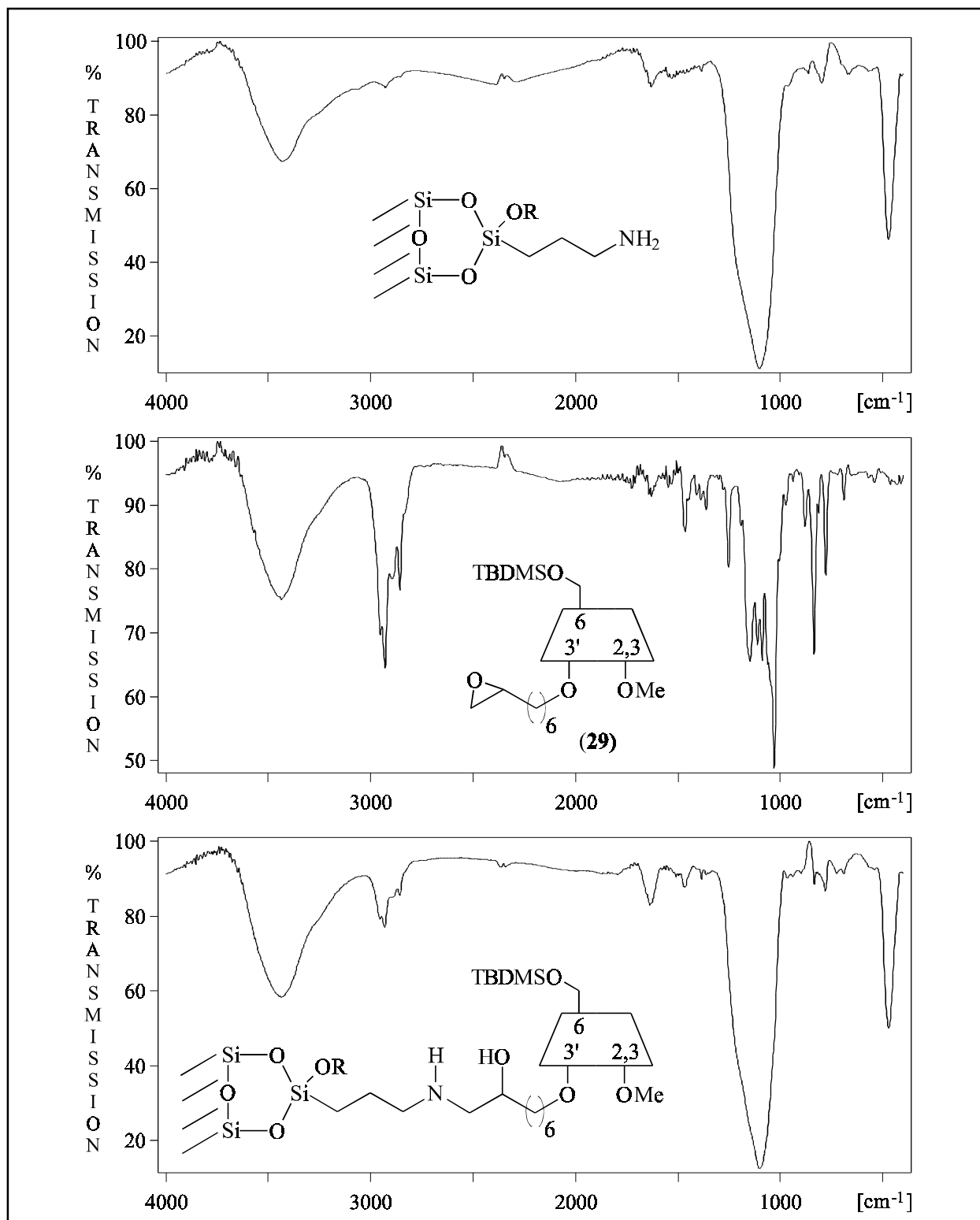


Abb. 58: IR-Spektren von Aminopropyl-Kieselgel, 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (29) und an Aminopropyl-Kieselgel immobilisiertem 29

Sowohl 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) als auch 3-Aminopropyl-Kieselgel weisen im Bereich von 1000 bis 1200 cm^{-1} ihre stärkste Absorption auf. Das IR-Spektrum des Kieselgels weist jedoch eine Bande bei 500 cm^{-1} auf, die im Spektrum des Cyclodextrins fehlt. Dafür erscheint im IR-Spektrum des Cyclodextrins wiederum eine starke Absorption zwischen 2850 und 2950 cm^{-1} , die auf die Anregung von (C-H)-Valenzschwingungen zurückzuführen und im Spektrum des Kieselgels nur ansatzweise zu erkennen ist. Der Nachweis dieser Banden im IR-Spektrum des mit Lösungsmittel gewaschenen Immobilisats liefert den qualitativen Beweis für die kovalente Bindung des Cyclodextrins an das Aminopropyl-Kieselgel.

Die anhand der Immobilisierung von 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) an Aminopropyl-Kieselgel optimierten Reaktionsbedingungen wurden auf die übrigen ω -epoxyalkylierten Derivate übertragen, wobei sogar geringere Cyclodextrinüberschüsse eingesetzt und die Reaktionszeiten verkürzt wurden. Ähnliche Bedingungen wurden auch für das zu der bereits beschriebenen Immobilisierungsmethode inverse Verfahren verwendet, bei dem die mit einem 6-Aminohexylrest monosubstituierten Cyclodextrinderivate an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel gebunden wurden. Das Cyclodextrinderivat 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**), welches einen 5-Carboxypentylrest in Position 6 besitzt, wurde in Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur über eine Amidbindung an Aminopropyl-Kieselgel immobilisiert. Dazu wurde DCC als aktivierendes Reagenz eingesetzt. In **Abb. 59** ist die Immobilisierung der Cyclodextrinderivate 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (**39**) und 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) dargestellt.

Zur Anwendung in der Kapillar-HPLC ist es außerordentlich wichtig, die gelösten Cyclodextrinderivate vor Immobilisierung von Staubpartikeln und sonstigem unlöslichen Material zu befreien, um eine Verstopfung der Kapillaren beim Packvorgang zu verhindern. Dazu wurden die in Chloroform gelösten Derivate durch auf Spritzen aufsetzbare Filter der Porengröße 0.45 μm filtriert.

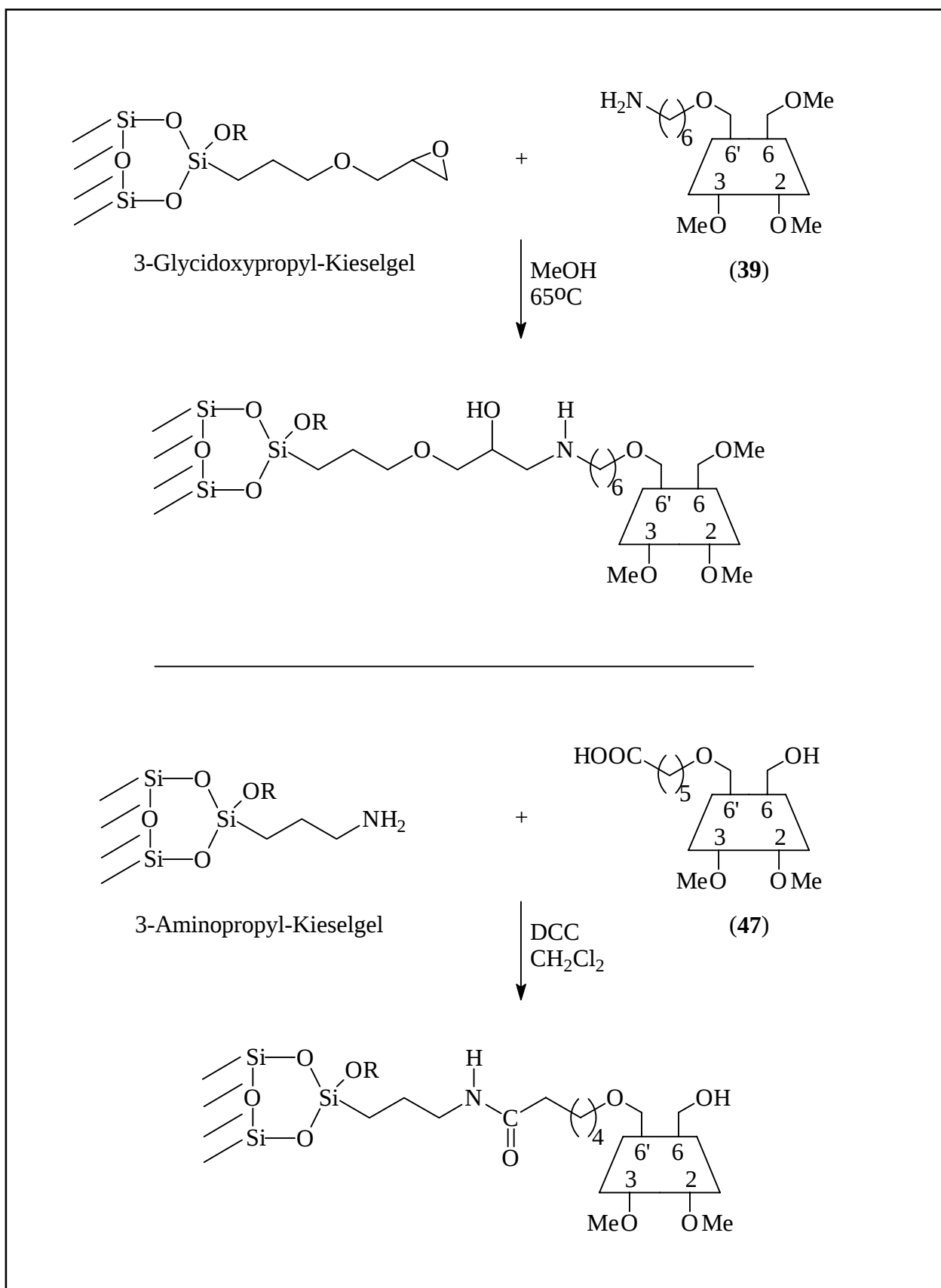


Abb. 59: Immobilisierung der Verbindungen 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (39) und 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (47)

Tab. 7 faßt die Reaktionsbedingungen und Immobilisierungsraten für alle im *Batch*-Verfahren an Kieselgel gebundenen Cyclodextrinderivate unter Berücksichtigung des für 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) in den Optimierungsexperimenten erhaltenen besten Ergebnisses (siehe Tab. 6) zusammen.

CD-Derivat	Position des Spacers	Spacer (CD-Nr.)	CD-Überschuß [w/w]	T [°C]	t [d]	Anteil CD am Kieselgel [%w/w ($\mu\text{mol/g}$)]
6-T-2,3-Me- β -CD	6	Epoxyoctyl (7)	1.6	97 1-Propanol	3	17.9 (83.5)
		Aminohexyl (11)	1.6	65 Methanol	3	18.5 (87.2)
	2	Epoxyoctyl (14)	1.6	97 1-Propanol	3	20.2 (90.0)
	3	Epoxypropyl (28)	1.6	97 1-Propanol	3	26.3 (121.0)
		Epoxyoctyl (29)	3.3	97 1-Propanol	8	26.9 (119.9)
Perme- β -CD	6	Epoxyoctyl (37)	0.4	65 Methanol	3	17.0 (83.4)
		Aminohexyl (39)	1.8	65 Methanol	3	18.2 (120.2)
2,3-Me- β -CD	6	Carboxypentyl (47)	1.6	RT CH ₂ Cl ₂ , DCC	1	9.2 (64.5)
		Aminohexyl (48)	2.2	65 Methanol	2	4.6 (32.2)
2,6-Me-3-Pe- β -CD	6	Epoxyoctyl (54)	1.6	65 Methanol	3	18.9 (97.9)
6-Me-2,3-Pe- β -CD	6	Aminohexyl (63)	1.3	65 Methanol	3	18.1 (78.7)
6-TBDMS- β -CD	2	Epoxyoctyl (15)	1.6	65 Methanol	4	17.0 (82.5)

Tab. 7: Reaktionsbedingungen und Immobilisierungsraten für die Bindung monofunktionalisierter Cyclodextrinderivate an Kieselgel. Die Derivate mit einem Aminohexylspacer wurden an 3-Glycidoxypentyl- (7 μm , 100 Å), diejenigen mit einem Epoxyalkylspacer sowie 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) immobilisiert.

Die Immobilisierungsraten liegen im Bereich von 80 bis 120 μmol Cyclodextrin/g an modifiziertem Kieselgel. Die Immobilisierung von 2,3-Me- β -CD bildet jedoch die einzige Ausnahme: 6'-Aminohexyl-2,3-Me- β -CD (**48**) ließ sich nur mit der niedrigen Immobilisierungsrate von 32 μmol /g Immobilisat an 3-Aminopropyl-Kieselgel binden. Eine Erhöhung des Anteils an gebundenem 2,3-Me- β -CD auf 64.5 μmol /g konnte jedoch mit der über eine Amidknüpfung ablaufenden Immobilisierung von 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) an Aminopropyl-Kieselgel erreicht werden.

Da die als Lösungsmittel zur Immobilisierung der mono(ω -epoxyalkylierten) Cyclodextrinderivate an 3-Aminopropyl-Kieselgel verwendeten Alkohole ebenfalls imstande sind, den Epoxyring des Spacers nukleophil zu öffnen, wurde das nach der Immobilisierung von 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**7**) erhaltene Filtrat mittels MALDI-TOF-MS genauer untersucht (**Abb. 60**).

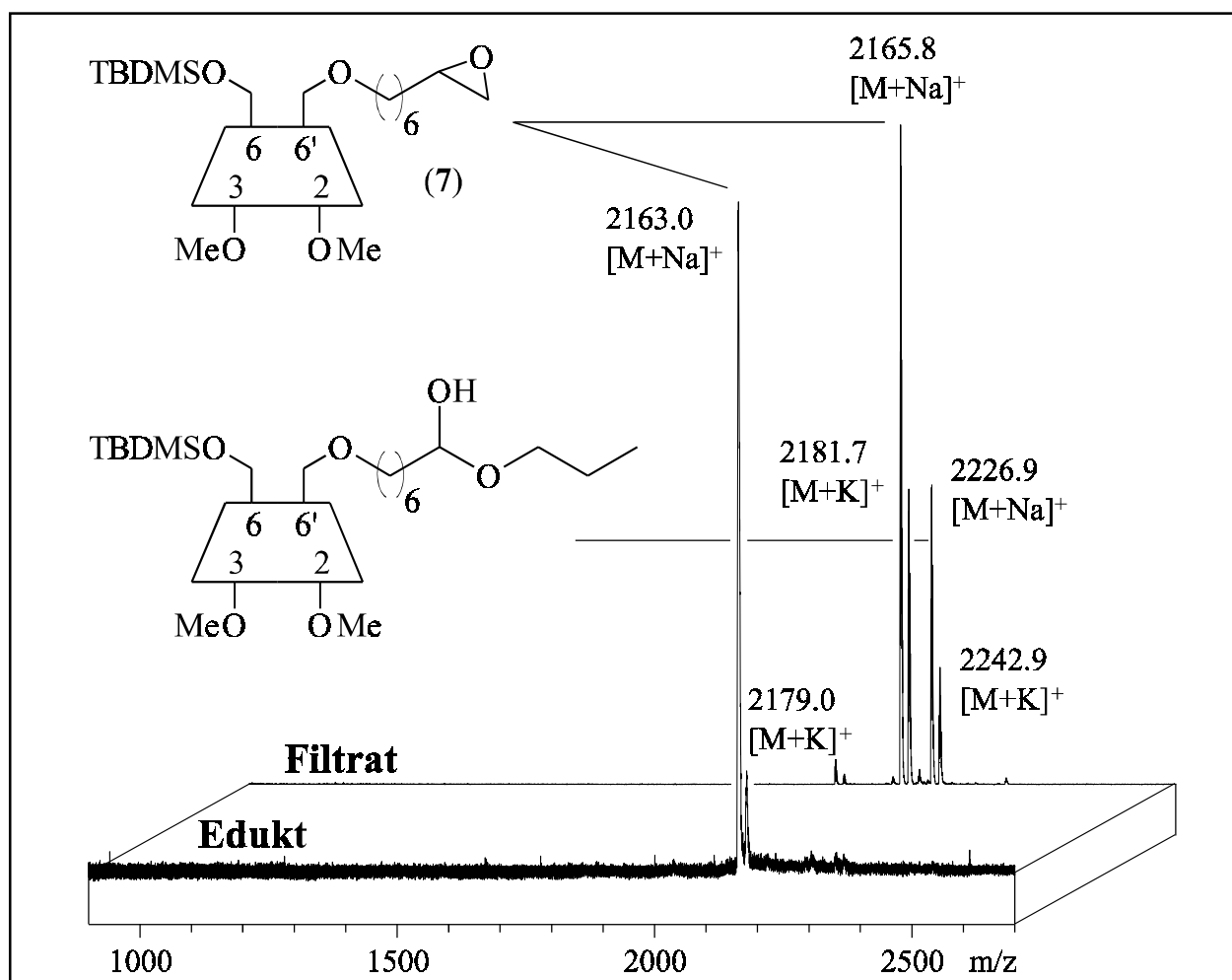


Abb. 60: MALDI-TOF-Massenspektren von 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (7, Edukt) und des nach Immobilisierung von 7 erhaltenen Filtrats

Trotz dreitägiger Reaktion unter Rückfluß in 1-Propanol (*siehe Tab. 7*) ist das eingesetzte Derivat im Filtrat noch immer im Überschuß vorhanden ($[M+Na]^+ = 2165.8$, $[M+K]^+ = 2181.7$), obgleich das durch Solvolyse gebildete Nebenprodukt ($[M+Na]^+ = 2226.9$, $[M+K]^+ = 2242.9$) bereits in nicht unerheblichem Ausmaße entstanden ist. Die Differenz der Werte für die Natrium- bzw. Kaliumaddukte entspricht der Masse von 1-Propanol.

4.3.2. "On-column"-Verfahren

Die "On-column"-Immobilisierung chiraler Selektoren an Kieselgel in bereits gepackten Kapillaren erfordert Verfahren, die sich durch milde Reaktionsbedingungen, kurze Reaktionszeiten und eine quantitative Umsetzung auszeichnen. Die reduktive Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid in wäßrigem oder alkoholischem Medium stellt ein solches Verfahren dar, welches bereits erfolgreich auf die "On-column"-Immobilisierung von α -Chymotrypsin^[201a] und Vancomycin^[201b,c] angewendet wurde. Das für die Immobilisierung erforderliche Aldehyd-Kieselgel wurde dabei ebenfalls *on-column* durch Periodatspaltung von Diol-Kieselgel (*siehe Abb. 22*) hergestellt^[201]. Die Anwesenheit chromophorer Gruppen in beiden Selektoren ermöglichte die UV-spektroskopische Verfolgung der Immobilisierungsreaktion: Infolge der zunehmenden Absättigung des Aldehyd-Kieselgels mit chiraalem Selektor nimmt die Konzentration des Selektors in der mobilen Phase im Verlaufe der Immobilisierung zu. Gleichzeitig erhöht sich die UV-Absorption, bis ein konstanter Wert erreicht wird, der das Ende der Immobilisierung anzeigt ("*break-through*"-Kurve). Mangels UV-Aktivität kann diese Methode der Endpunktsbestimmung nicht auf die im Rahmen der vorliegenden Dissertation hergestellten Cyclodextrinderivate mit 6-Aminohexylresten übertragen werden. Dennoch wurden die Derivate 6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**) und 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (**39**) nach dieser Methode erfolgreich an Aldehyd-Kieselgel immobilisiert, was anhand der Trennung zahlreicher racemischer Verbindungen bewiesen werden konnte (*siehe Abschnitte 4.4.1 und 4.4.3*). Zur Darstellung des Aldehyd-Kieselgels sowie zur "On-column"-Immobilisierung der Cyclodextrinderivate **11** und **39** wurde das in **Abb. 61** dargestellte micro-LC-Setup verwendet:

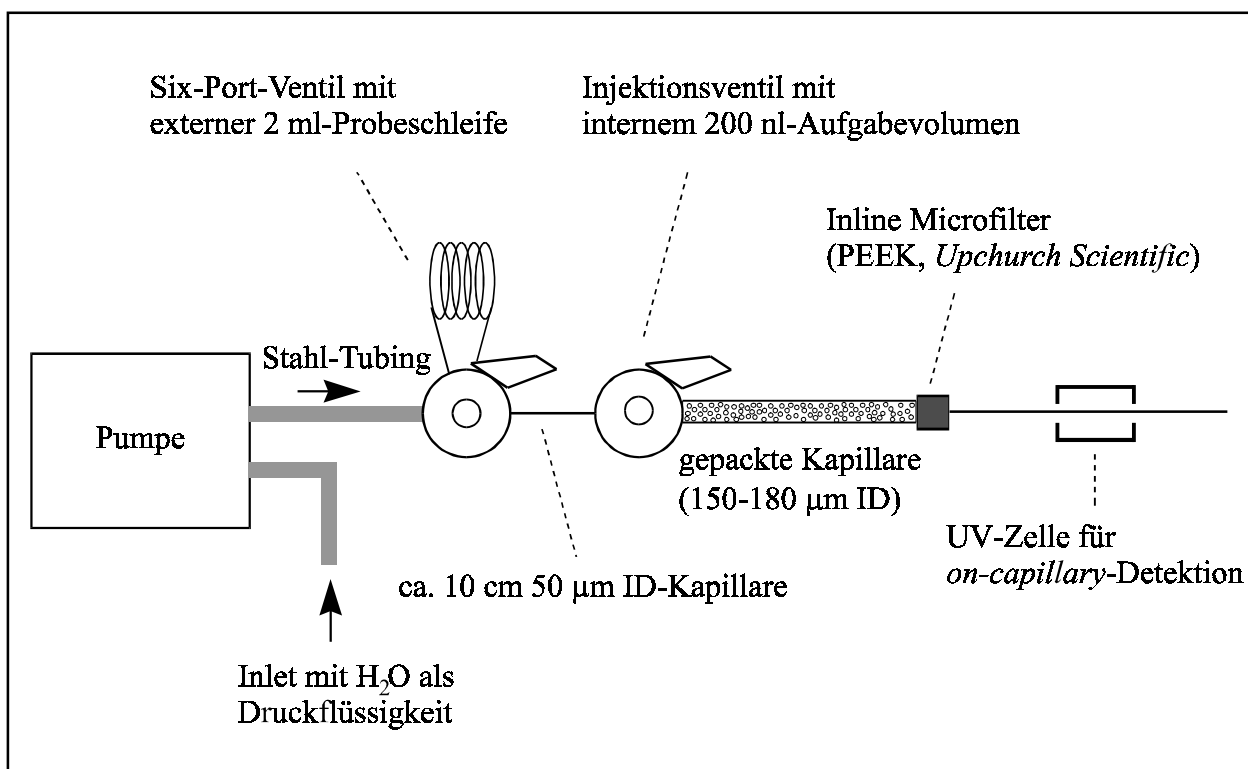


Abb. 61: LC-Setup für die Kapillar-HPLC

Die mit Wasser als Druckflüssigkeit arbeitende Pumpe drückt das in der externen 2 ml-Schleife des Six-Port-Ventils befindliche Reagenz über eine Kapillare (ca. 10 cm, 50 µm ID) in den zweiten Injektor mit internem 200 nl-Probenaufgabevolumen und weiter in die gepackte Kapillare. Die gepackte Kapillare wurde mit einem PEEK-Fitting direkt an den zweiten Injektor angeschlossen, um das Totvolumen auf ein Minimum zu reduzieren. Als Fritte wurde ein annähernd totvolumenfreies Inline Microfilter der Firma *Upchurch Scientific* verwendet. Gegenüber gesinterten Fritten, bei denen die äußere Polyimidschicht der Kapillare durch die Hitzeeinwirkung vollständig entfernt wird, besitzen sie den großen Vorteil, bei Verstopfung schnell auswechselbar und zusätzlich mechanisch stabil zu sein. Inline Microfilter und UV-Zelle zur *on-capillary*-Detektion wurden schließlich über eine 50 µm ID-Kapillare miteinander verbunden. Zur Darstellung des Aldehyd-Kieselgels wurde zunächst 1 m einer 180 µm ID-Kapillare nach der Methode von *Novotny et al.*^[205] mit in Acetonitril suspendiertem Diol-Kieselgel (5 µm Teilchengröße, 100 Å Porengröße) gepackt und in die beschriebene Apparatur eingebaut. Eine Lösung von NaIO₄ in Wasser (14 mg/ml) wurde in die 2 ml-Schleife gegeben und zur Periodatspaltung des Diol-Kieselgels bei 350 bar 2 h lang durch die gepackte Kapillare gedrückt. Anschließend wurde die Reagenzlösung durch Wasser ersetzt und überschüssiges Natriumperiodat aus der

Säule gewaschen, um eine nachfolgende Spaltung des zu immobilisierenden Cyclodextrins zu vermeiden. Zur reduktiven Aminierung an Aldehyd-Kieselgel wurden 4 mg Cyclodextrinderivat **11** bzw. **39** und 2 mg NaCNBH₃ in 1 ml Methanol gelöst und über die externe Probenschleife bei einem Eingangsdruck von 250 bar über Nacht in die gepackte Kapillare gepreßt. Sowohl bei der Periodatspaltung des Diol-Kieselgels als auch bei der "*On-column*"-Immobilisierung der Cyclodextrinderivate an Aldehyd-Kieselgel war das 200 nl-Injektionsventil bedeutungslos und kam erst bei der anschließenden Untersuchung der chiralen Phasen als Aufgabeventil für die racemischen Proben zum Einsatz, wobei die für die Trennungen verwendeten mobilen Phasen über die externe 2 ml-Schleife des Six-Port-Ventils in das System eingebracht wurden. Eine unter Verwendung stehende mobile Phase wurde durch eine andere in einfacher Weise ersetzt, indem sie von einem mehrfachen Volumen der neu eintretenden Phase herausgedrückt wurde. Mit der beschriebenen Vorgehensweise wurden enantioselektive Trennungen unter isobaren und isokratischen Bedingungen auch mit den im *Batch*-Verfahren immobilisierten Cyclodextrinen durchgeführt.

Im Gegensatz zu den im vorausgegangenen Abschnitt beschriebenen *Batch*-Immobilisierungen ist es bei dem *On-column*-Verfahren nicht möglich, Immobilisierungsraten elementaranalytisch zu bestimmen. Doch besitzt letzteres Verfahren gegenüber der *Batch*-Prozedur einen wesentlichen Vorteil: Während für die als *Batch*-Verfahren durchgeführten Immobilisierungen größere Mengen an Cyclodextrinderivaten (mindestens 100 mg) benötigt werden, kommt die Immobilisierung auf einer bereits gepackten Kapillarsäule schon mit bedeutend geringeren Mengen zwischen 2 und 5 mg aus. Da die Synthese monofunktionalisierter Cyclodextrinderivate über zahlreiche Stufen mit einer geringen Gesamtausbeute abläuft, steht am Ende oftmals nur wenig Material für eine Immobilisierung zur Verfügung. In diesen Fällen zeichnet sich die "*On-column*"-Immobilisierung besonders aus.

In einer zur oben beschriebenen Immobilisierung inversen Reaktion wurde 6'-Oxoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**8**) unter sonst identischen Reaktionsbedingungen über eine reduktive Aminierung *on-column* an Aminopropyl-Kieselgel gebunden. **Abb. 62** zeigt als Beispiele für "*On-column*"-Immobilisierungen die reduktiven Aminierungen von

6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**) an Aldehyd-Kieselgel und von 6'-Oxoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**8**) an Aminopropyl-Kieselgel.

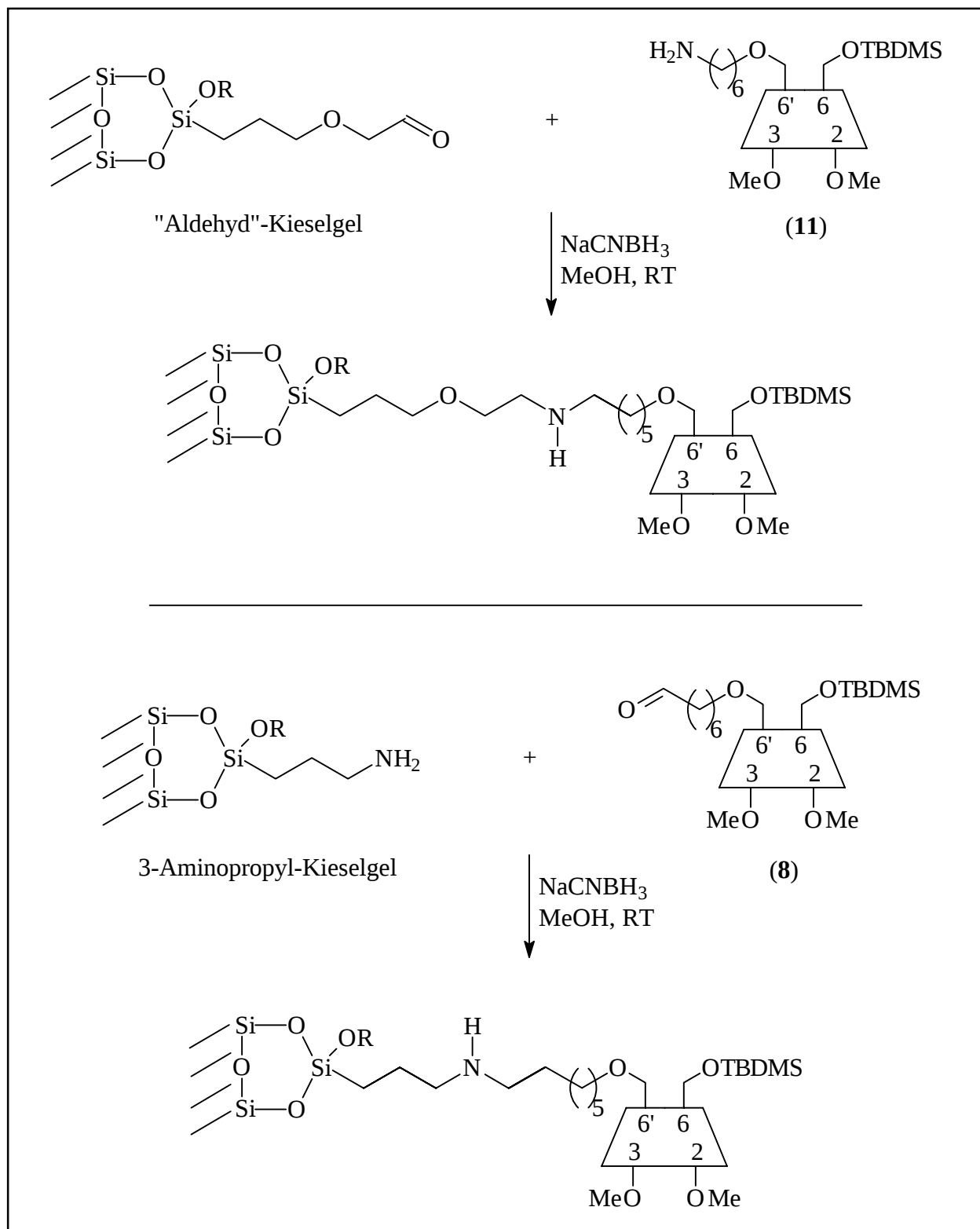


Abb. 62: Über reduktive Aminierungen verlaufende "On-column"-Immobilisierungen von 6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**) an Aldehyd-Kieselgel und 6'-Oxoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**8**) an 3-Aminopropyl-Kieselgel

4.4. Anwendung der an Kieselgel immobilisierten Cyclodextrinderivate in der enantioselektiven Flüssigchromatographie

Die an Kieselgel immobilisierten Cyclodextrinderivate 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, Perme- β -CD, 2,3-Me- β -CD, 2,6-Me-3-Pe- β -CD, 6-Me-2,3-Pe- β -CD und 6-TBDMS- β -CD wurden hinsichtlich ihrer Trenneigenschaften in der enantioselektiven Kapillar-HPLC getestet. Das Packen der Kapillaren erfolgte nach der Methode von *Novotny et al.*^[205], indem die modifizierten Kieselgele in Acetonitril mittels kurzer Ultraschallbehandlung suspendiert und durch Rühren und Druckanwendung in einem 2 ml fassenden Gefäß in die Kapillaren gepreßt wurden. Es wurden gepackte Kapillaren mit einer Länge von 50 bis 80 cm und einem inneren Durchmesser (ID) von 150 bzw. 180 μ m eingesetzt. Das verwendete Micro-LC-Setup wurde bereits in *Abschnitt 4.3.2 (Abb. 61)* beschrieben. Die vollständig getesteten Säulen wurden zur Entfernung der zuletzt verwendeten mobilen Phase gründlich mit Wasser und abschließend mit Acetonitril gespült und zur Lagerung an beiden Enden mit einem Septum verschlossen. Bei der Lagerung verkürzen aus der mobilen Phase stammende Phosphatpufferreste u.a. auch durch Keimbildung die Lebensdauer der Säulen und müssen deshalb gemieden werden.

An 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisiertes 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) wurde zusätzlich als chirale stationäre Phase in der konventionellen HPLC eingesetzt. Dazu wurden sowohl eine analytische (4 x 250 mm) als auch eine semipräparative (8 x 250 mm) Säule nach der "*balanced density slurry*"-Methode mit Isopropanol als Suspensionsflüssigkeit gepackt.

Die Definitionen der in diesem Abschnitt verwendeten chromatographischen Größen^[206] können dem Anhang entnommen werden (*Abschnitt 6.2.*).

4.4.1. Micro-HPLC-Anwendung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD

Die an 3-Aminopropyl-Kieselgel durch nukleophile Ringöffnung immobilisierten Derivate 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**7**), 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**14**), 3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**28**) und 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) sowie an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel (nukleophile Epoxidöffnung) und Aldehyd-Kieselgel (reduktive Aminierung, *on-column*) gebundenes 6'-Aminoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**) wurden erfolgreich in der enantioselektiven Micro-HPLC eingesetzt. An ihnen gelang die Enantiomerentrennung von Phenylhydantoin, Pemolin, Mofebutazon (**Abb. 63**) und zahlreicher chiraler Barbiturate unter "reversed phase"-Bedingungen. Das als Zentralstimulant wirkende Pemolin^[207] wurde häufig als Doping-Mittel mißbraucht. Seine Einnahme über einen längeren Zeitraum kann Gleichgültigkeit und physische Abhängigkeit hervorrufen^[208]. Mofebutazon wird als entzündungshemmender Wirkstoff eingesetzt^[209]. Barbiturate (*siehe Abschnitt 1.1.*) eignen sich als Sedativa, Schlafmittel, Antiepileptika und als intravenöse Narkotika. Während Barbitursäure selbst nicht einschläfernd wirkt, setzt eine starke Schlafwirkung ein, wenn beide Wasserstoffatome am C-5-Atom durch Alkyl-, Cycloalkyl- und Arylgruppen substituiert werden. Bereits 1923 zeigte *Shonle* an Rattenversuchen, daß die Schlafwirkung mit der Zahl der C-Atome in den Alkylresten bis zu C₅H₁₁ steigt. Mittlerweile wurden mehrere tausend Barbiturate synthetisiert, von denen allerdings nur etwa 25 als Schlafmittel genutzt werden. In **Abb. 63** sind die enantioselektiven Trennungen von Pemolin, Phenylhydantoin und Mofebutazon an immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**7**) dargestellt. An dieser Phase wurde auch 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure getrennt (**Abb. 64**), für die auch die Abhängigkeit des Trennfaktors α und der Retentionszeiten von der Konzentration der organischen Komponente (Acetonitril) in der mobilen Phase untersucht wurde. Bei einem Acetonitrilanteil von 50 % lag noch keine Grundlinientrennung vor. Durch Erniedrigung der Acetonitrilkonzentration wurde der α -Wert unter gleichzeitiger Zunahme der Retention erhöht. Eine Erniedrigung des Acetonitrilanteils um 10 % auf 40 % führte bereits zu einer vollständigen Trennung in einer Analysenzeit von etwa 13 min. Für diese Bedingungen wurde ein α -Wert von 1.27 berechnet. Eine Erniedrigung des Anteils an organischem Modifier auf 20 % bewirkt zwar eine deutliche Erhöhung des Trennfaktors auf 1.49, doch muß unter diesen Bedingungen eine lange Analysendauer von ca. 30 min in Kauf genommen werden.

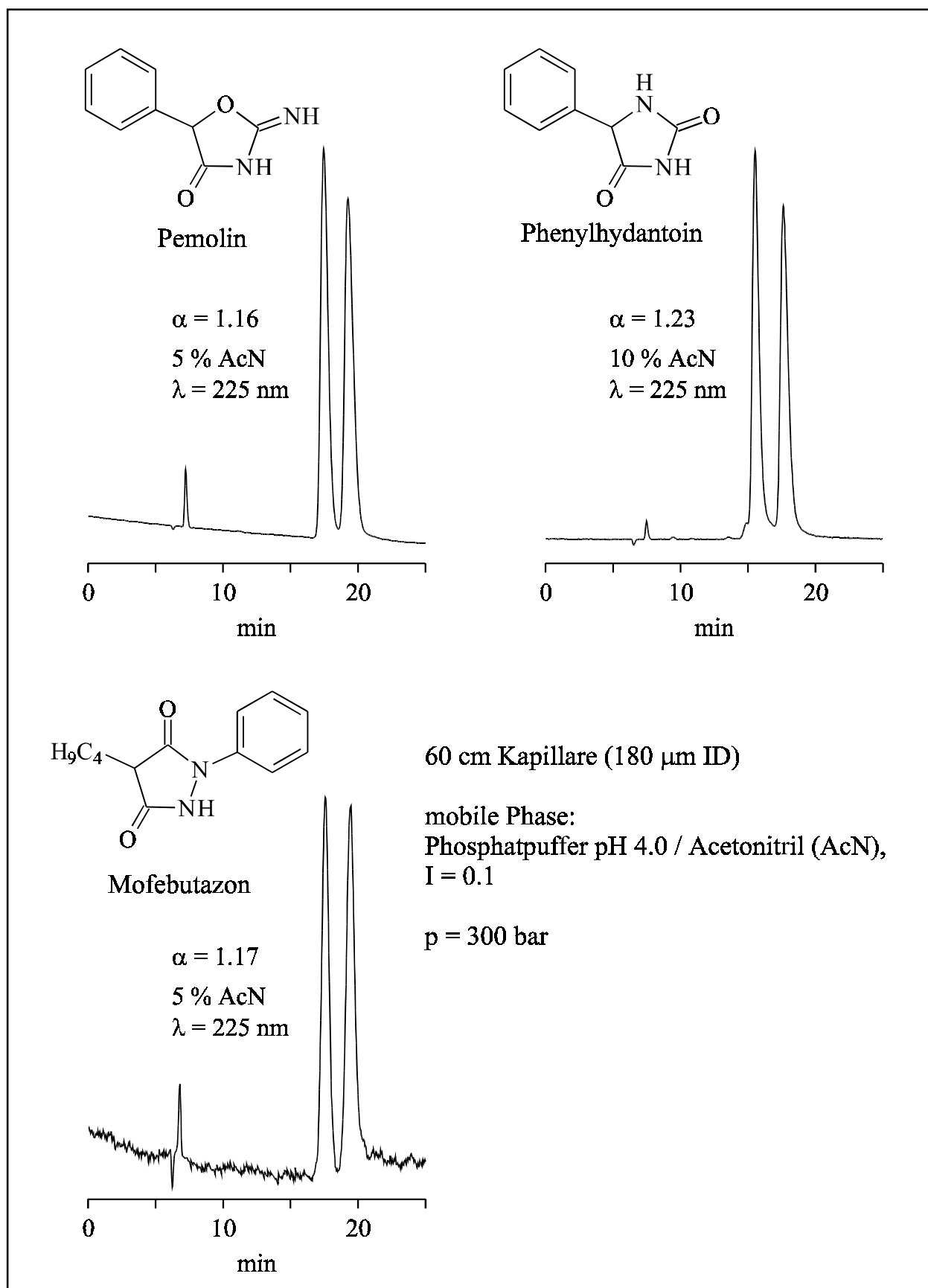


Abb. 63: Micro-HPLC-Enantiomerentrennung von Pemolin, Phenylhydantoin und Mofebutazon mit an Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (7)

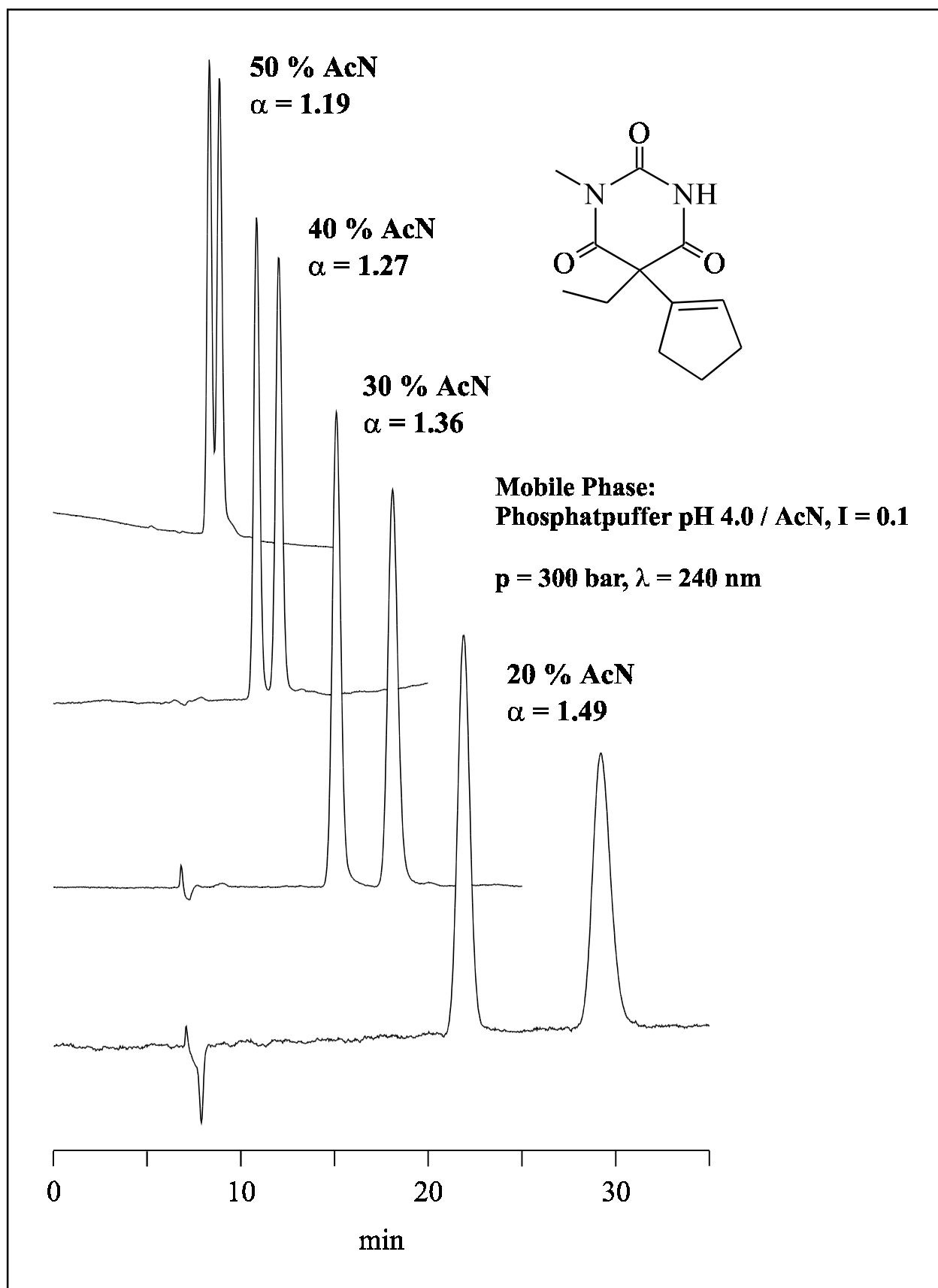


Abb. 64: Micro-HPLC-Enantiomerentrennung von 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methylbarbitursäure mit an Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m, 100 Å) immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (7) (60 cm Kapillare, 180 μ m ID)

Das beschriebene Verhalten ist für Umkehrphasen charakteristisch. Die organische Komponente des wäßrigen Eluenten ist in der Lage, mit dem Analyten um den Einschluß in den hydrophoben Hohlraum des Cyclodextrins zu konkurrieren. Eine Erniedrigung des organischen Modifizieranteils ermöglicht dem Analyten, stärker mit dem Cyclodextrin in Wechselwirkung zu treten. Hierdurch werden sowohl der Trennfaktor α als auch die Retentionen (Kapazitätsfaktoren) der beiden Enantiomeren erhöht. Auch 5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure konnte in vergleichbarer Zeit an immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**7**) getrennt werden (**Abb. 65**). Während der Trennfaktor eine im Vergleich zum Cyclopentenyl-substituierten Barbiturat nahezu identische Abhängigkeit von der Acetonitrilkonzentration aufweist, ist jedoch die Retention in stärkerem Maße von dem Acetonitrilanteil in der mobilen Phase abhängig. Mit einem Acetonitrilanteil von 30 % werden Retentionszeiten beobachtet, die im Falle des Cyclopentenyl-substituierten Derivats erst mit 20 % Acetonitril erreicht werden.

Im Gegensatz zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mit einem ω -Carboxyheptylrest in Position 6, das *Dönnecke* über eine Amidbindung an Aminopropyl-Kieselgel immobilisierte^[68c,71], war keine der im Rahmen dieser Arbeit auf der Grundlage von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zahlreich hergestellten Phasen in der Lage, die analeptisch wirksamen Verbindungen Ephedrin und N-Methylephedrin in ihre Enantiomere zu trennen. Bei vergleichbaren Immobilisierungsraten deutet alles darauf hin, daß die chemische Natur des Spacers und der Verknüpfungsstelle zwischen Cyclodextrinderivat und Kieselgel eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der chiralen Erkennung und dem zur Diskriminierung führenden Prozeß spielen. Erstaunlicherweise konnte durch Vergleich der immobilisierten Verbindungen **7**, **11**, **14**, **28** und **29** festgestellt werden, daß die Position (2, 3 oder 6) und die Länge des zur Immobilisierung eingeführten Spacers sowie die chemische Natur des verwendeten Kieselgelmaterials (3-Aminopropyl-, 3-Glycidoxypropyl-, Aldehyd-Kieselgel) die Enantioselektivität kaum beeinflussen. Da die Derivate 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**7**) und 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**14**) mit vergleichbaren Immobilisierungsraten (83.5 bzw. 90.0 $\mu\text{mol/g}$ Immobilisat) an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) gebunden wurden, wurde an ihnen der Einfluß der Immobilisierungsposition von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (primäre oder sekundäre Seite) auf die Enantioselektivität systematisch untersucht (**Tab. 8**).

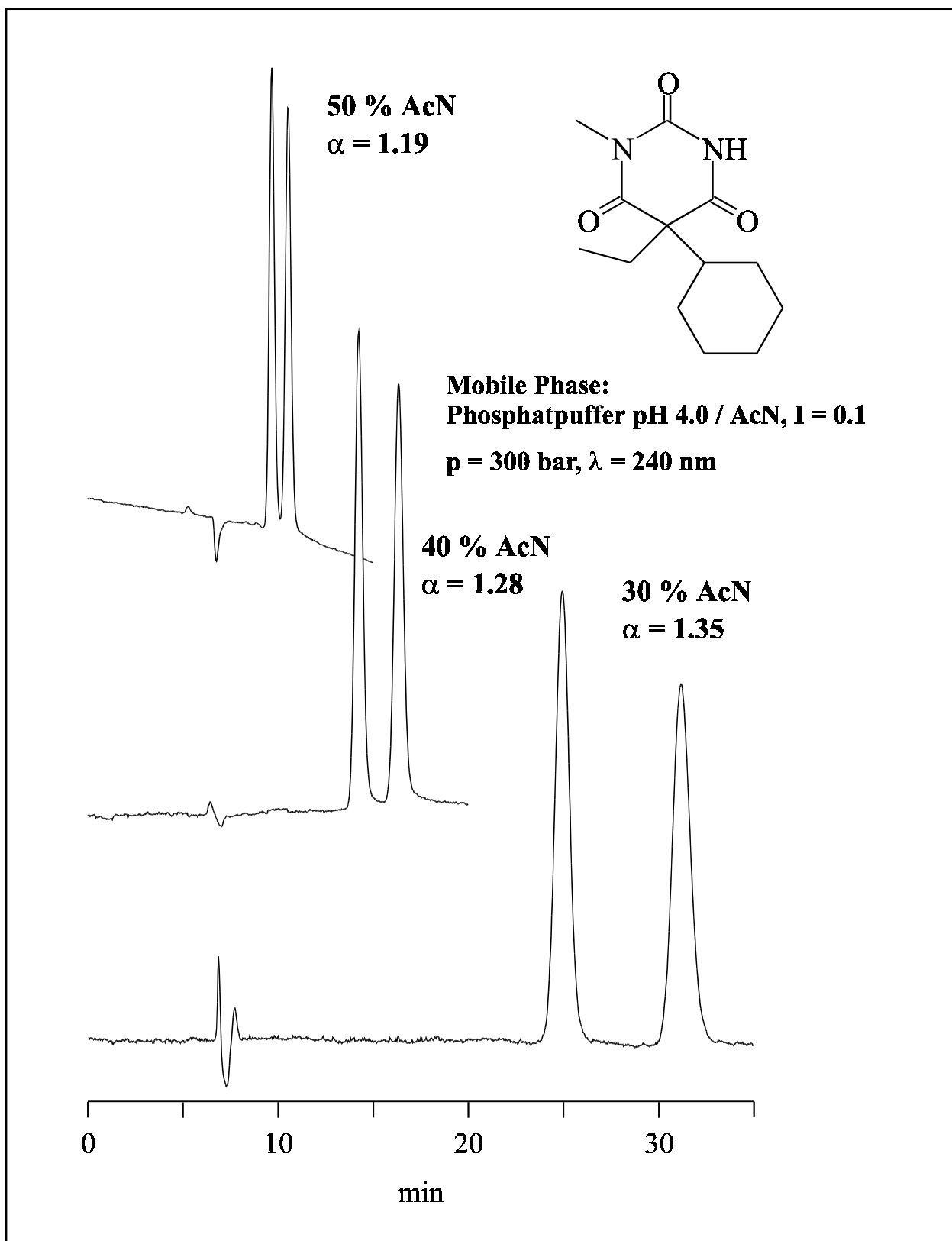
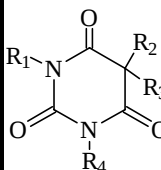


Abb. 65: Micro-HPLC-Enantiomerentrennung von 5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure mit an Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) immobilisiertem 6'-Epoxy-octyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (7) (60 cm Kapillare, 180 μm ID)

Verbindung					Position des Spacers	Mobile Phase AcN/P [v/v]	E	k' ₁	α	R
BARBITURATE 	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄						
	-CH ₃		-C ₂ H ₅	H	2	50/50	(R)(-)	0.80	1.29	1.94
						40/60		1.09	1.37	2.73
						30/70		2.90	1.40	3.61
					6	50/50	(R)(-)	0.83	1.19	1.54
						40/60		1.20	1.28	2.53
						30/70		2.63	1.35	3.91
	-CH ₃		-C ₂ H ₅	H	2	40/60	(R)(-)	0.57	1.39	2.25
						30/70		1.31	1.48	3.25
						20/80		2.50	1.56	3.32
					6	40/60	(R)(-)	0.67	1.27	1.86
						30/70		1.21	1.36	3.23
						20/80		2.09	1.49	4.81
	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	H	2	20/80	—	1.74	1.16	1.42
					6	10/90		2.41	1.16	1.65
	-CH ₃	-iC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	H	2	20/80	—	3.04	1.12	0.84
					6	10/90		4.61	1.12	1.24
	-CH ₃		-CH ₃	H	2	15/85	(R)(-)	2.49	1.07	0.46
					6	5/95		3.51	1.09	0.92
	-CH ₃		-CH ₃	-C ₂ H ₅	2	20/80	(R)(-)	3.68	1.15	1.27
					6	10/90		5.51	1.11	1.21
	-CH ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	2	20/80	(R)(-)	6.55	1.13	1.00
6					20/80	5.29		1.10	1.32	
Mofebutazon					2	5/95	—	-	1.00	-
					6	5/95		1.80	1.17	1.76
Pemolin					2	5/95	—	2.11	1.20	1.53
					6	5/95		1.78	1.16	1.63
Phenylhydantoin					2	5/95	—	2.30	1.26	1.63
					6	10/90		1.38	1.23	2.17

Tab. 8: Einfluß der Immobilisierungsseite von 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD auf die Enantio-selektivität. Es wurden die über einen Epoxyoctyl-Spacer an Aminopropyl-Kieselgel (5 µm, 100 Å) immobilisierten Derivate 7 (Position 6) und 14 (Position 2) miteinander verglichen (60 cm Kapillare, 180 µm ID, p = 300 bar)

E: absolute Konfiguration des als erstes eluierten Enantiomers, k'₁: Kapazitätsfaktor des zuerst eluierten Enantiomers, R: Auflösung, α: Trennfaktor, AcN: Acetonitril, P: Phosphatpuffer pH 4.0; I = 0.1 (Ionenstärke der mobilen Phase)

Mit Ausnahme von Mofebutazon konnte die Mehrzahl der Testracemate unter identischen Bedingungen mit vergleichbaren Enantioselektivitäten getrennt werden. In einigen Fällen war für die optimierte Trennung an dem über Position 6 gebundenen Derivat ein um 10 % niedrigerer Acetonitrilanteil erforderlich. Hier kompensiert die geringere Acetonitrilkonzentration die um 6.5 $\mu\text{mol/g}$ Immobilisat niedrigere Immobilisierungsrate dieses Derivats. In **Abb. 66** ist der Effekt der unterschiedlichen Immobilisierungsposition auf die Enantioselektivität für zwei Barbiturate dargestellt. Die Grundlinientrennung von N-Ethyl-nor-hexobarbital (*Abb. 66 links*) an über Position 2 immobilisiertem 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD gelang bereits nach etwa 35 min mit 20 % Acetonitril, einem Trennfaktor von 1.11 und einer Auflösung von 1.27. Eine vergleichbar gute Trennung an der über die primäre Seite immobilisierten Phase ($\alpha = 1.15$, $R = 1.21$) konnte erst mit einem 10 %igem Acetonitrilanteil in einer Analysenzeit von 50 min erzielt werden.

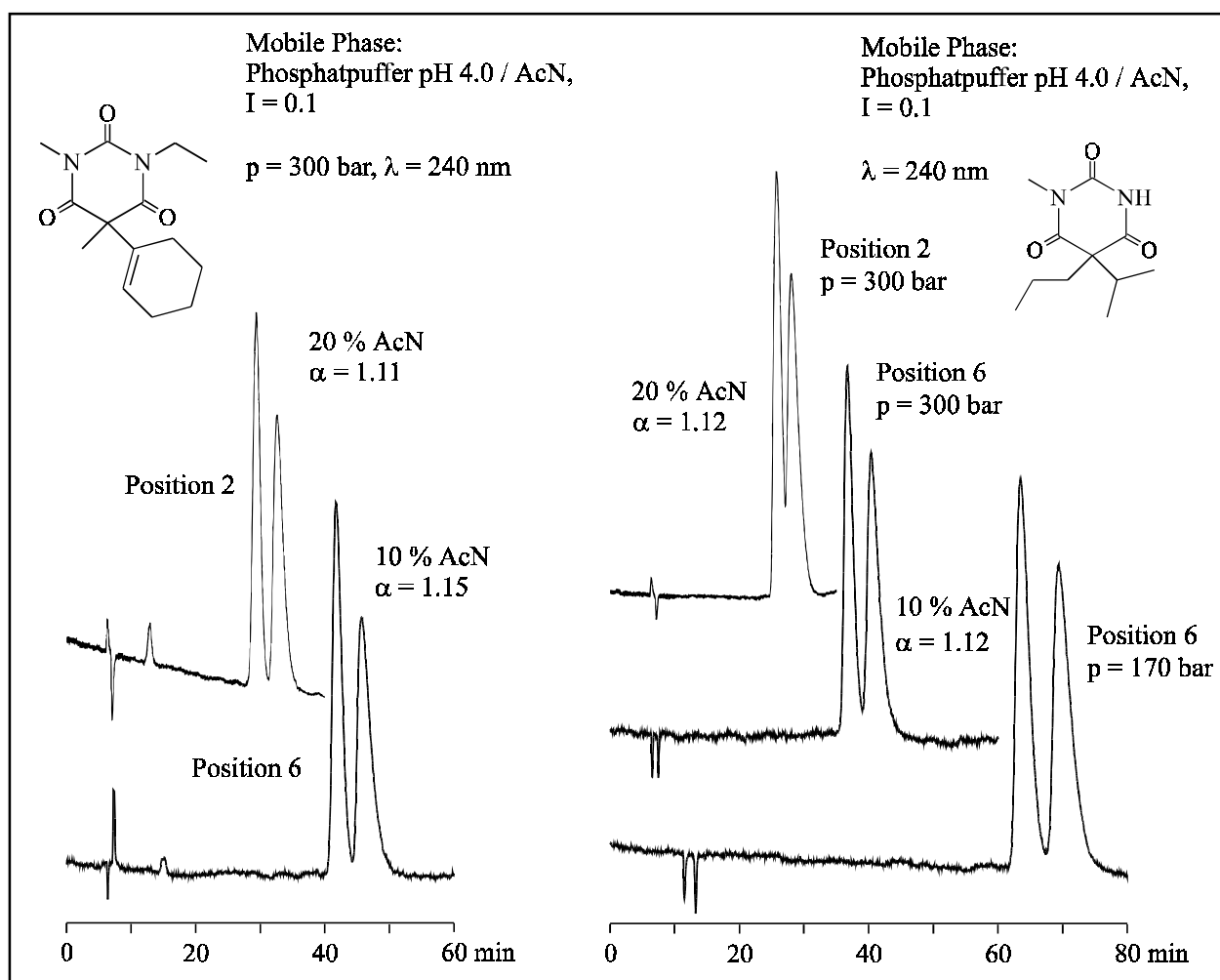


Abb. 66: Einfluß der Immobilisierungsseite auf die Enantioselektivität bei an Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) gebundenem 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (60 cm gepackte Kapillaren, 180 μm ID)

Dagegen kehren sich für 5-Isopropyl-1-methyl-5-propyl-barbitursäure (*Abb. 65, rechts*) die Verhältnisse um. Hier wurde das beste Trennergebnis mit der über Position 6 immobilisierten Phase bei 300 bar und einem Anteil an Acetonitril von 10 % erzielt. Zur Verbesserung der Trennung wurde der Druck auf 170 bar verringert. Doch sowohl der Trennfaktor als auch die Auflösung blieben von dieser Maßnahme unbeeinflusst, während die Analysenzeit jedoch von 45 auf 80 min stieg. Mit der über die sekundäre Seite immobilisierten Phase wurde bei 300 bar und 20 % Acetonitril zwar derselbe Trennfaktor von 1.12 bestimmt, doch war die Trennung mit einer Auflösung von 0.84 unbefriedigend. Durch Erniedrigung des Anteils an organischem Modifier konnte die Trennung nicht verbessert werden. Für alle Barbiturate, für die eine enantiomerenreine Referenzverbindung vorlag, wurde die Elutionsfolge bestimmt. Dabei wurde, unabhängig von der Immobilisierungsseite des Cyclodextrins, stets das (R)-(-)-Enantiomer zuerst eluiert (**Abb. 67**). Da weder die Trennfaktoren noch die Elutionsfolgen von der Position des Epoxyoctylrestes beeinträchtigt werden, kann für die Trennung der Barbiturate an beiden Phasen derselbe zur Diskriminierung führende Einschlußmechanismus angenommen werden. Die Trennung von Mofebutazon gelang hingegen nur mit dem über die primäre Seite an Aminopropyl-Kieselgel immobilisierten Cyclodextrinderivat. Ebenso scheiterten Trennversuche mit den Derivaten 3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**28**) und 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**), die über Position 3 ebenfalls an Aminopropyl-Kieselgel immobilisiert worden waren. Offenbar ist für die Trennung von Mofebutazon die Immobilisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD über die primäre Seite unerlässlich. Die Immobilisierung über die sekundäre Seite blockiert oder behindert den Einschluß des Mofebutazons in die Cavität des Cyclodextrins und führt zu einem vollständigen Verlust der Enantioselektivität.

Wie bereits erwähnt wurde, wird die Enantioselektivität von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD von dem zur Immobilisierung herangezogenen Kieselgelmateriel kaum beeinflusst. **Abb. 68** zeigt beispielsweise die gleichzeitige Enantiomerentrennung zweier Barbiturate an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, das über einen ω -Aminoheptylrest in Position 6 sowohl *on-column* an Aldehyd-Kieselgel als auch *in batch* an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel sowie über einen ω -Epoxyoctylrest in Position 2 an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisiert worden war.

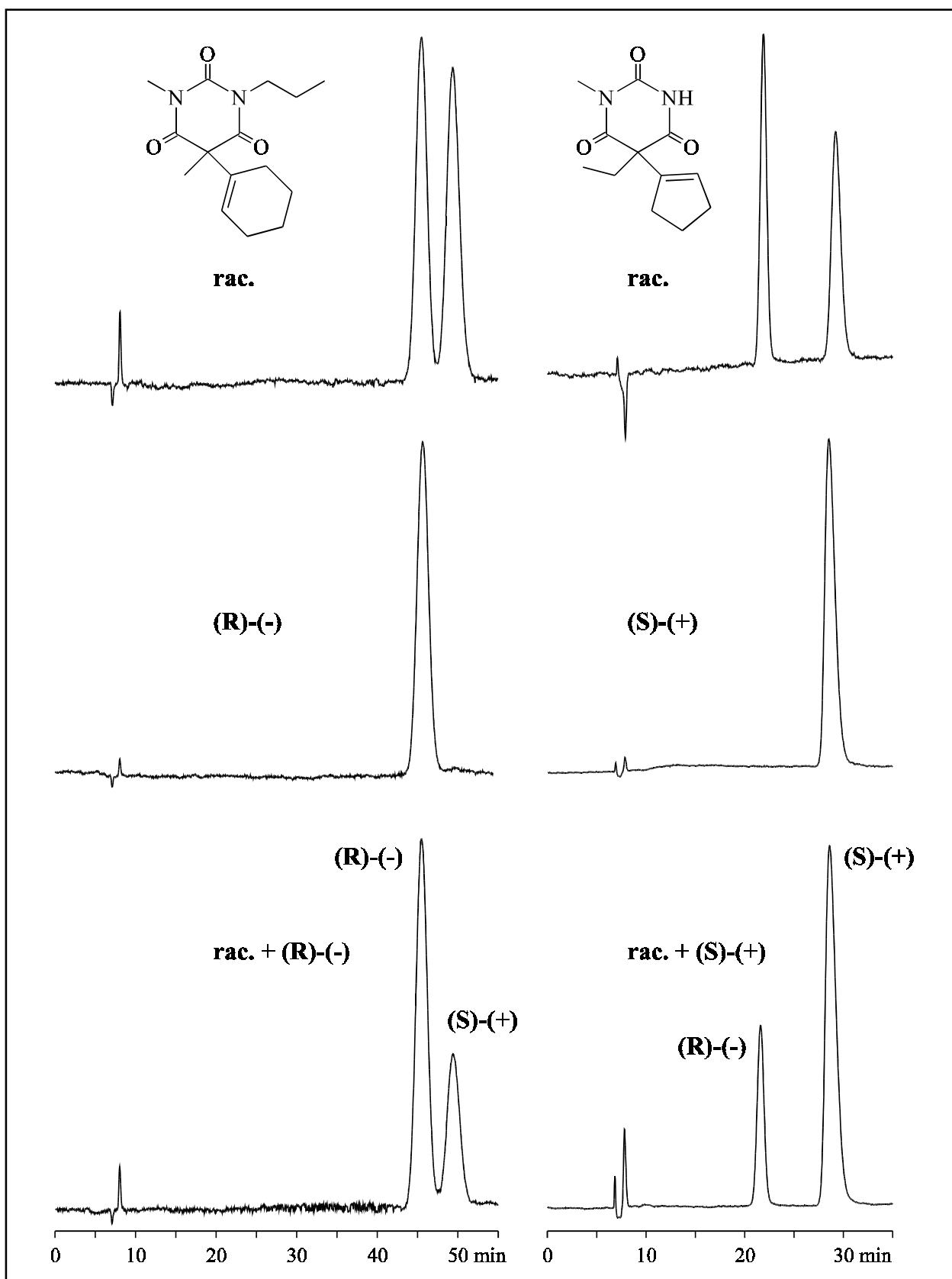


Abb. 67: Bestimmung der Elutionsreihenfolge von N-Propyl-nor-hexobarbital (links) und 5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure (rechts) an immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (7) (60 cm Kapillare, 180 μ m ID; mobile Phase: 0.1 M Phosphatpuffer pH 4.0, 20 % AcN; p = 300 bar; λ = 240 nm)

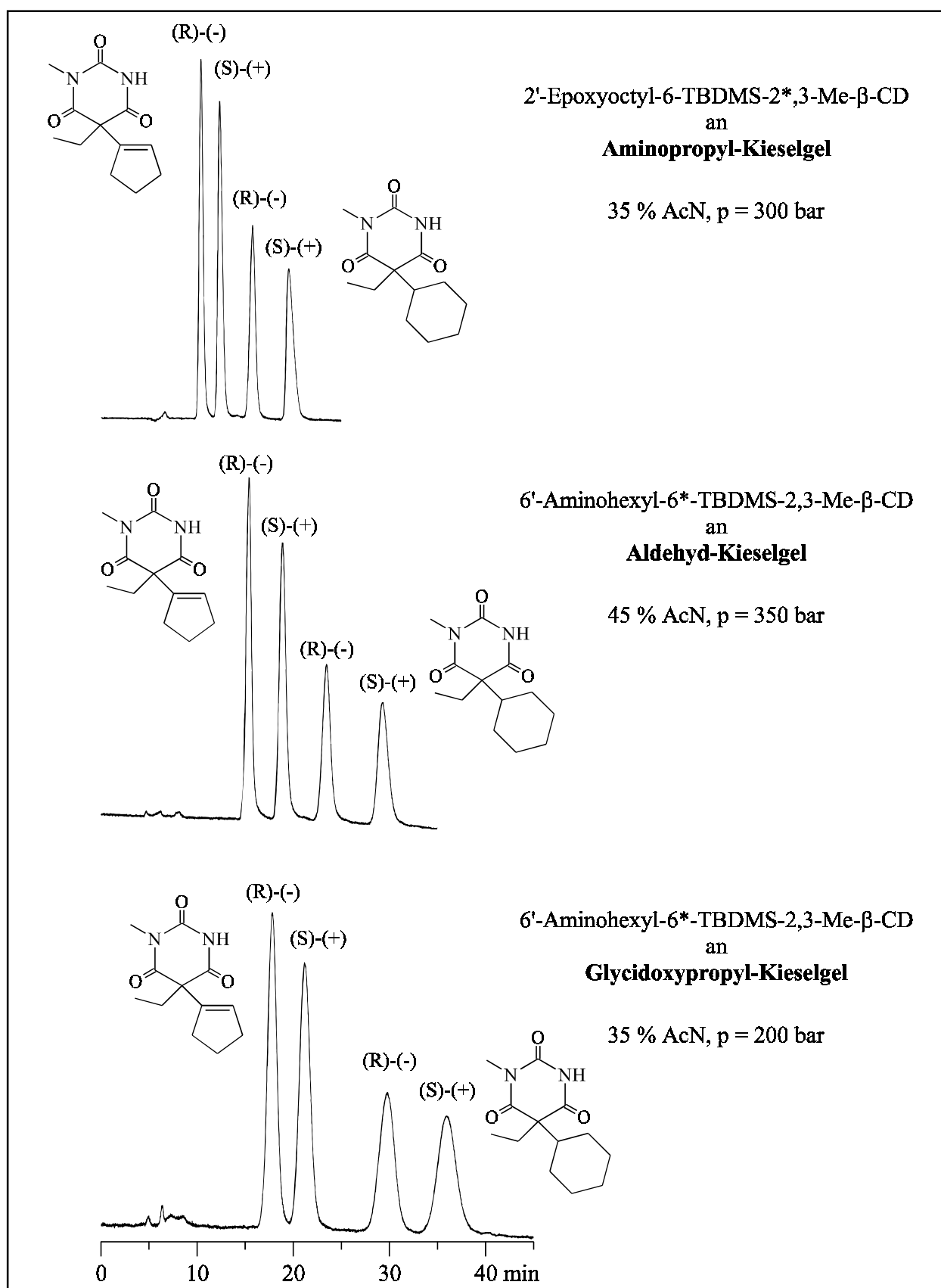


Abb. 68: Einfluß des zur Immobilisierung verwendeten Kieselgelmaterials auf die gleichzeitige Micro-HPLC-Trennung zweier chiraler Barbiturate an gepackten 60 cm 180 µm ID-Kapillaren (mobile Phase: 0.1 M Phosphatpuffer pH 4.0 / Acetonitril, I = 0.1; λ = 240 nm)

Die Elutionsreihenfolge ist vom verwendeten Kieselgelmaterial unabhängig. Die Enantiomere der 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure werden bei allen drei Kieselgelen vor denen der 5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure eluiert, wobei die (S)-(+)-Enantiomere jeweils länger retardiert werden. Obwohl die Immobilisierungsraten für die mit den 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD-Derivaten **11** und **14** modifizierten Amino- propyl- und Glycidoxypropyl-Kieselgele nahezu identisch sind (90.0 bzw. 87.2 $\mu\text{mol/g}$ Immobilisat), ist für eine Grundlinientrennung aller vier Verbindungen mit dem an Glycidoxypropyl-Kieselgel gebundenen 6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**) bei gleichem Acetonitrilanteil ein erheblich verminderter Druck notwendig. Diese Druckminderung von 300 auf 200 bar verdoppelt die Analysenzeit von 20 min im Falle des immobilisierten 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CDs (**14**) auf 40 min für das an Glycidoxypropyl-Kieselgel gebundene Derivat **11**. Für die zusätzlich *on-column* an Aldehyd-Kieselgel immobilisierte Verbindung **11** wird eine optimale Trennung bei einem Anteil an Acetonitril von 45 % und einem Druck von 350 bar erhalten. Hier liegt die Analysenzeit mit 30 min zwischen den Werten für die beiden anderen modifizierten Kieselgele.

4.4.2. *Micro-HPLC-Anwendung von 6-TBDMS- β -CD*

Das in einer kurzen dreistufigen Synthese hergestellte und schließlich an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisierte 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS- β -CD (**15**) wurde auf seine Enantioselektivität im "*reversed phase*"-Modus untersucht. Mit dieser Phase konnten jedoch keine Enantiomerentrennungen erzielt werden. Selbst die zahlreichen Barbiturate sowie Pemolin, Phenylhydantoin und Mofebutazon, deren Trennung noch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD unter "*reversed phase*"-Bedingungen gelang, konnten an immobilisiertem 6-TBDMS- β -CD nicht mehr getrennt werden. Offensichtlich sind die sekundären Methoxygruppen in 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD für die chirale Diskriminierung dieser Verbindungen notwendig, und der Ersatz der Methoxy- durch Hydroxygruppen bedingt einen vollständigen Selektivitätsverlust.

4.4.3. HPLC-Anwendung von Perme- β -CD

Bereits für 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, das über einen ω -Epoxyoctylrest in definierter Position an Aminopropyl-Kieselgel immobilisiert worden war, wurde eine weitestgehende Unabhängigkeit von der Position (2, 3 oder 6) des Spacers festgestellt. Aus diesem Grunde wurden von den synthetisierten Perme- β -cyclodextrinderivaten **37**, **39**, **42** und **46** nur die über die primäre Seite monofunktionalisierten Verbindungen 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) und 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (**39**) immobilisiert. Während das an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisierte 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) als chirale stationäre Phase sowohl in der Kapillar- als auch in der konventionellen HPLC angewendet wurde, wurde das *on-column* an Aldehyd- und *in batch* an Glycidoxypropyl-Kieselgel gebundene 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (**39**) nur in der Micro-HPLC eingesetzt. Diese Phasen zeichneten sich durch die Trennung einer großen Anzahl chiraler Barbiturate sowie durch hohe Enantioselektivität gegenüber atropisomeren Verbindungen aus. In **Abb. 69** sind die Trennungen von 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure, 5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure und Methohexital an einer mit immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) gepackten analytischen HPLC-Säule dargestellt. Die Trennung dieser drei Barbiturate gelang innerhalb von 10 min. Methohexital ist der internationale Freiname für die als Anästhetikum und Hypnotikum Anwendung findende 5-Allyl-1-methyl-5-(1-methyl-2-pentynyl)-barbitursäure. Da in diesem Barbiturat zwei Chiralitätszentren vorliegen, sind insgesamt zwei diastereomere Enantiomerenpaare denkbar, die in der älteren Literatur als (α)- und (β)-Form unterschieden wurden^[210], und über deren absolute Konfigurationen bis heute keine Angaben in der Literatur gemacht werden. Bei dem medizinisch eingesetzten Methohexital handelt es sich jedoch um das (α)-Diastereoisomere.

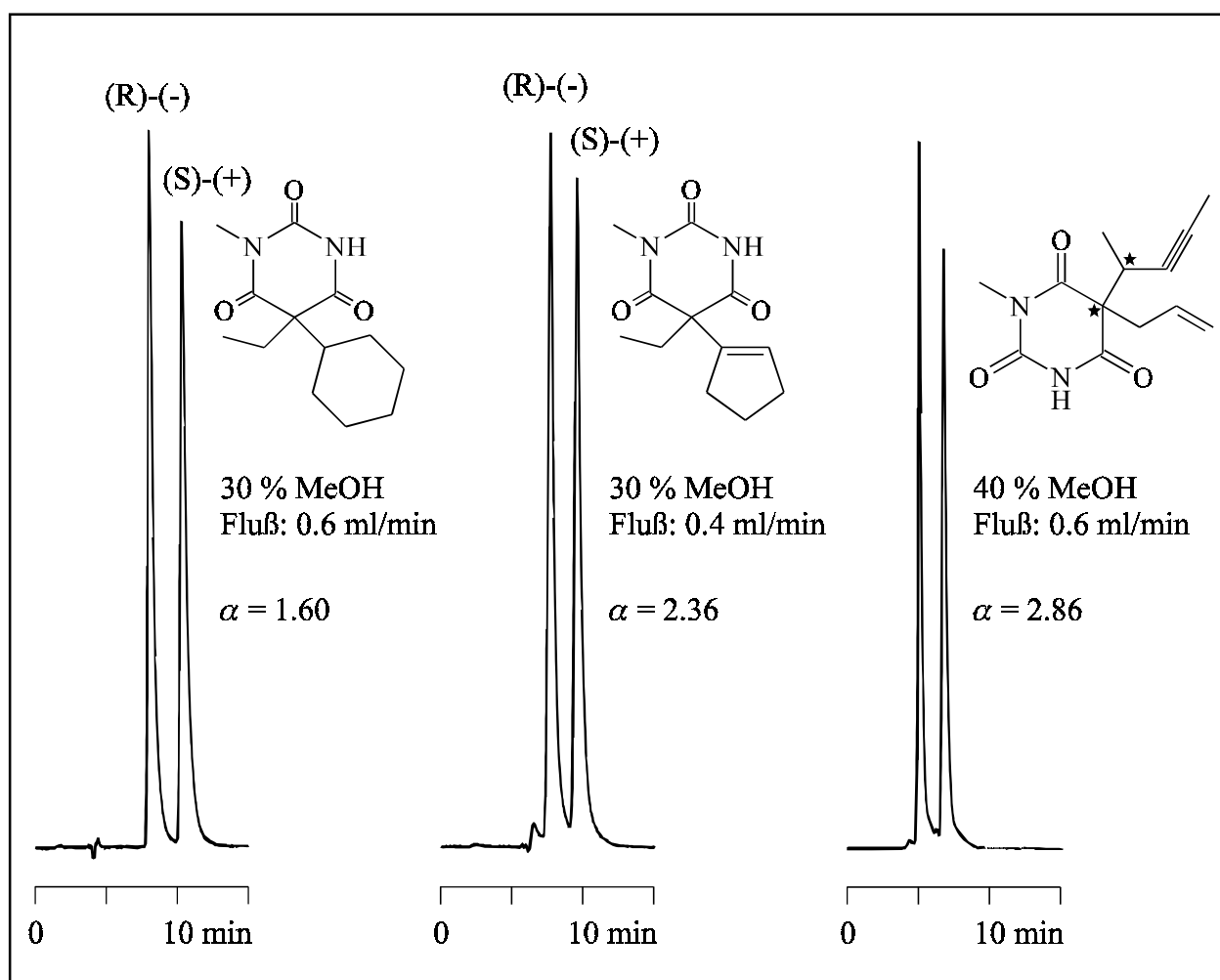


Abb. 69: Enantiomerentrennung von Barbituraten mit an Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) gebundenem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (37) (Säule: 250 x 4 mm; mobile Phase: Phosphatpuffer pH 4.0 / MeOH, I = 0.1; λ = 240 nm)

Als Atropisomere (Rotamere) werden dissymmetrische Stereoisomere bezeichnet, die durch freie Drehbarkeit um eine Einfachbindung ineinander überführbar und bei Raumtemperatur isolierbar sind. Dazu muß die sie trennende und durch sterische Hinderung von Molekülteilen hervorgerufene Energiebarriere einen Wert von mindestens 100 kJ/mol annehmen. **Abb. 70** zeigt die Trennung von bei Raumtemperatur stabilen atropisomeren Verbindungen an einer mit immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD gepackten analytischen HPLC-Säule. Die Energiebarrieren für die axial-chiralen 2,2'-*ortho*-disubstituierten Benzidine wurden bereits mit einem von Weseloh als *stopped-flow*-Methode entwickelten dynamischen Kapillarelektrophoreseverfahren bestimmt^[79b,211]. Für 4,4'-Diamino-2,2'-bis(trifluormethyl)biphenyl wurde in 30 mM Phosphatpuffer bei einem pH-Wert von 2.4 und einer Temperatur von 71°C eine Energiebarriere von 107 kJ/mol ermittelt.

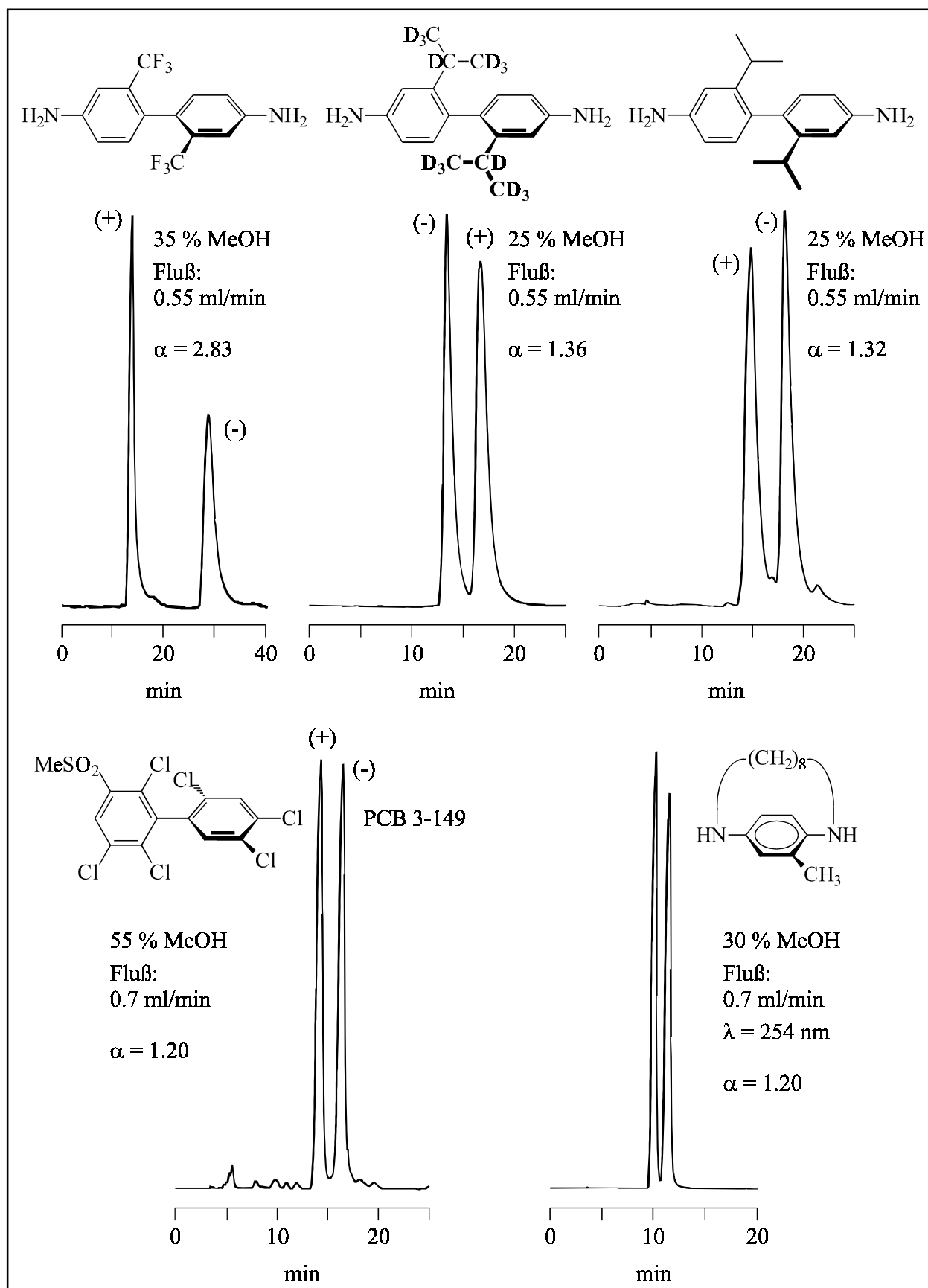


Abb. 70: Enantiomerentrennung von atropisomeren Verbindungen mit an Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m, 100 Å) gebundenem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (37) (Säule: 250 x 4 mm; mobile Phase: H₂O / MeOH; λ = 230 nm)

Ersatz beider Trifluormethyl- durch Isopropylgruppen erhöht die Energiebarriere auf 115 kJ/mol. Dieser Wert wurde ebenfalls in 30 mM Phosphatpuffer, jedoch bei einem pH-Wert von 3.0 und einer Temperatur von 85°C gemessen. Die Rotationsbarriere von 2'-substituierten Diazaparacyclophanen mit einer 10atomigen Brücke wie z.B. 2'-Methyl-1,10-diaza[10]paracyclophan (*siehe Abb. 70*) liegt jedoch zu hoch, um durch dynamische Kapillarelektrophorese bestimmt zu werden. Die Rotation wird erst durch Einbau eines weiteren Kohlenstoffatoms in den Henkel soweit erleichtert, daß die zur Umwandlung der Enantiomere aufzubringende Energie bestimmbar wird. *Scharwächter* untersuchte durch Bestimmung der Rotationsbarriere zahlreicher 2'-substituierter 1,11-Diaza[11]paracyclophane den Einfluß der Substituenten auf die Energiebarriere^[212]. Dagegen ist die Brücke von substituierten Diaza[12]paracyclophanen mit insgesamt 12 Atomen so lang, daß die Interkonversion nur sehr wenig gehindert wird und die beiden Spiegelbildisomere sich so schnell ineinander umwandeln, daß ihre Trennung nur unter sehr tiefen und in der Chromatographie nicht mehr realisierbaren Temperaturen möglich ist.

Während die Vorzeichen der Drehwerte mit einem hinter dem UV-Detektor angeschlossenen Polarimeter bereits während der Trennung bestimmt wurden, war im Falle des 3-Methylsulfonyl-2,2',4',5,5',6-hexachlorbiphenyls (PCB 3-149) die Isolierung von etwa 2 mg jedes Enantiomers, die durch semipräparative Trennung an einer 8 x 200 mm Säule erhalten wurden, für die Zuordnung des Drehsinnes notwendig. Die als Metaboliten beim Abbau der entsprechenden Mutterverbindungen entstehenden Methylsulfonyl-PCBs sind bereits in Fischen, Vögeln, Säugetieren und im Menschen nachgewiesen worden^[213]. *Ellerichmann et al.* wiesen erst kürzlich durch gaschromatographische Coinjektionsversuche an 6-Thexyl-2,3-Me- β -CD die Existenz nur eines Enantiomers vom PCB 3-149 in menschlicher Leber nach^[214]. Eine nachträgliche gaschromatographische Untersuchung unter Verwendung der isolierten reinen Enantiomere mit bekanntem Drehwert ergab, daß es sich hierbei um das (+)-Enantiomer handelt. Derzeit laufen Versuche zur Züchtung von Einkristallen beider Spiegelbildisomere, die durch Röntgenstrukturanalyse Aufschluß über die absolute Konfiguration des in der Leber gefundenen (+)-Enantiomers geben sollen.

Während die Enantiomere der in **Abb. 70** getrennten atropisomeren Verbindungen bei Raumtemperatur konfigurationsstabil sind und vollständig getrennt werden, besitzt 2,2'-Diodbenzidin zwar eine so hohe Rotationsbarriere, daß die beiden Enantiomere an immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) unter den gewählten Bedingungen mit einem hohen α -Wert von 2.26 ebenfalls getrennt werden, jedoch zugleich eine so niedrige Barriere, daß die stattfindende Enantiomerisierung sich durch einen plateau-förmigen Verlauf der Elutionskurve widerspiegelt (**Abb. 71, links**). Zur Unterdrückung der Enantiomerisierung war eine Erniedrigung der Trenntemperatur auf 7°C erforderlich (**Abb. 71, rechts**). Durch diese Maßnahme und die gleichzeitige Erniedrigung des Flusses von 0.6 auf 0.45 ml/min konnte der Trennfaktor um das Zweifache auf 4.41 erhöht werden. Die Rotationsbarriere des 2,2'-Diodbenzidins konnte durch Simulation geeigneter durch dynamische Micro-HPLC an immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) und 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) erhaltener plateau-förmiger Elutionskurven bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.5.).

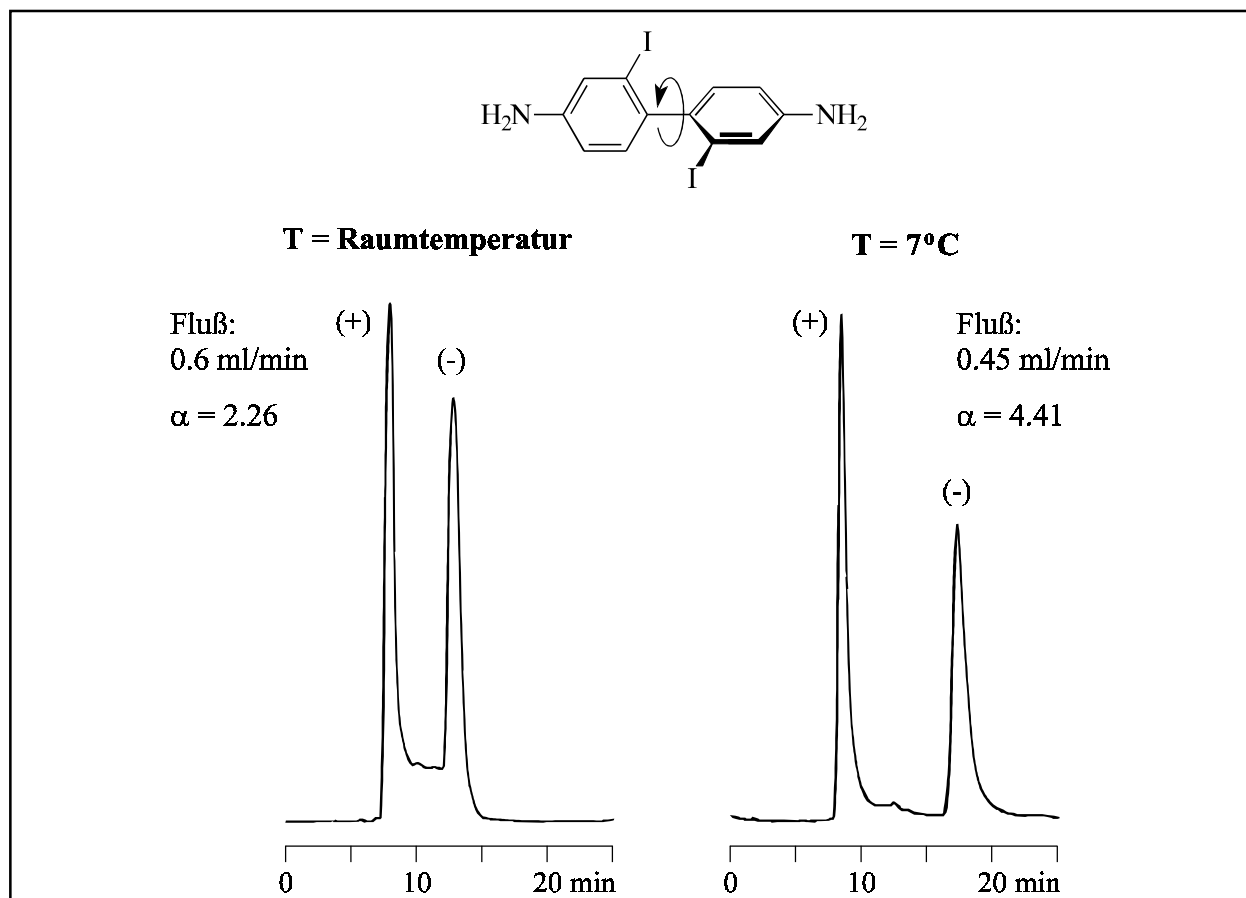


Abb. 71: Enantiomerentrennung von 2,2'-Diodbenzidin mit an Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m, 100 Å) gebundenem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (**37**) (Säule: 250 x 4 mm; mobile Phase: H₂O / MeOH 40:60; λ = 230 nm)

An der analytischen Säule wurde auch Ciprofibrat, das als lipidsenkendes Mittel pharmakologisch wirksam ist, mit einem α -Wert von 1.21 in etwa 30 min getrennt (**Abb. 72**).

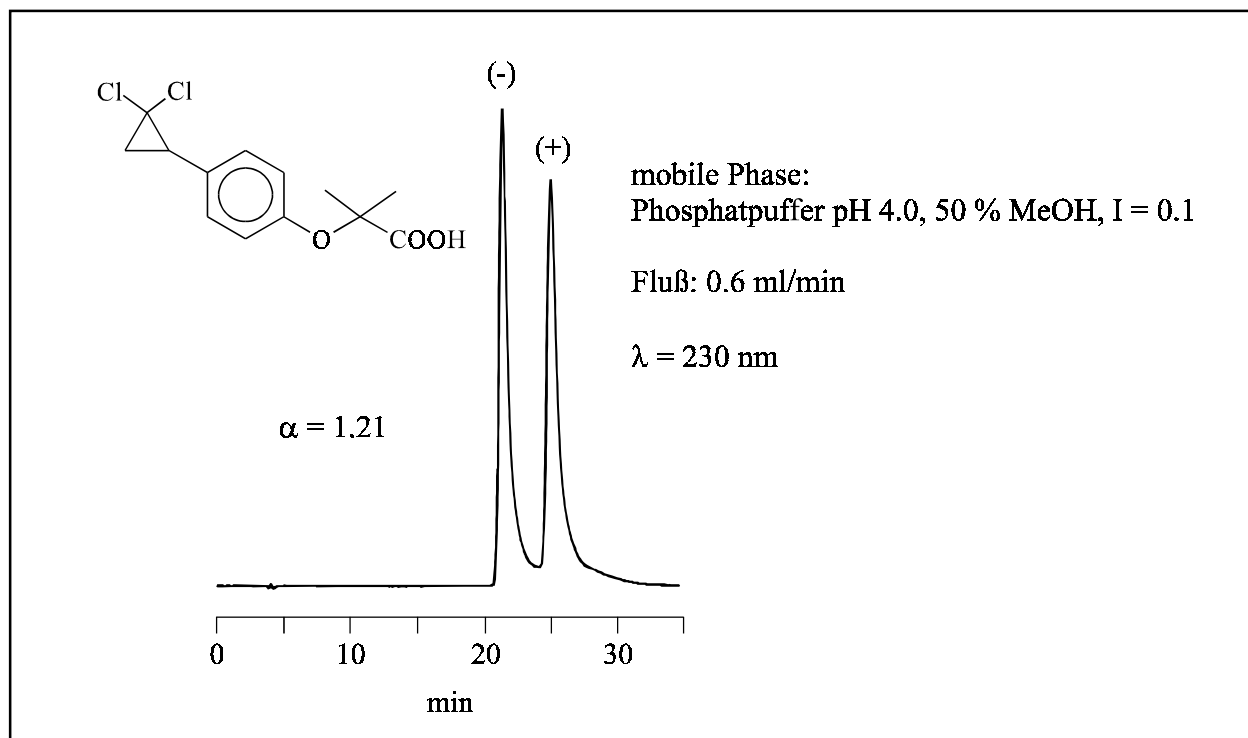
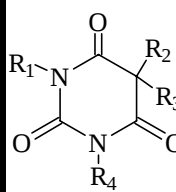
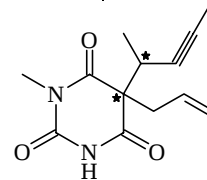
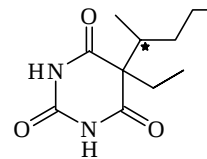


Abb. 72: Enantiomerentrennung von Ciprofibrat mit an Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) gebundenem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (37) (Säule: 250 x 4 mm)

Tab. 9 faßt die unter Micro-LC-Bedingungen an immobilisiertem Perme- β -CD durchgeführten Enantiomerentrennungen zusammen. Wie im Falle von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD übt das zur Immobilisierung herangezogene Kieselgel keinen entscheidenden Einfluß auf die Enantioselektivität von Perme- β -CD aus. Ob *in batch* an Glycidoxypentyl- (Phase A) oder *on-column* an Aldehyd-Kieselgel (Phase B) immobilisiert, sind für vergleichbar gute Trennungen an unterschiedlich gebundenem 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (39) ähnliche Trennbedingungen erforderlich: Bei gleicher Zusammensetzung der mobilen Phase sind für die Trennungen mit dem an Aldehyd-Kieselgel gebundenen Cyclodextrinderivat um 100 bis 150 bar höhere Drücke notwendig. Dies deutet darauf hin, daß *On-Column*- und *Batch*-Prozedur sich hinsichtlich der Immobilisierungsrate kaum unterscheiden und die im Falle des modifizierten Aldehyd-Kieselgels aufzuwendenden höheren Drücke auf die im Vergleich zum Glycidoxypentyl-Kieselgel (7 μm Partikelgröße) kleinere Teilchengröße von 5 μm zurückzuführen ist, die zu einer dichteren Packung der Kapillarsäule führt.

Verbindung					CSP	Mobile Phase [v/v]	p [bar]	E	k' ₁	α	R	
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄									
BARBITURATE 	-CH ₃		-C ₂ H ₅	H	A	AcN/P 50:50	200	(R)(-)	0.74	1.68	2.28	
					B		300	(R)(-)	1.29	1.44	2.48	
					C		AcN/P 40:60	300	(R)(-)	0.21	1.71	1.42
	-CH ₃		-C ₂ H ₅	H	A	AcN/P 45:55	200	(R)(-)	1.01	1.46	1.89	
					B		300	(R)(-)	1.05	1.35	2.01	
	-CH ₃		-nC ₃ H ₇	H	A	AcN/P 10:90	275	(R)(-)	5.50	1.32	1.80	
					B	AcN/P 15:85	390	(R)(-)	5.73	1.18	1.57	
	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	H	A	AcN/P 15:85	200	—	2.20	1.36	1.92	
					B		350	—	2.31	1.27	2.19	
	-CH ₃	-iC ₃ H ₇	-nC ₃ H ₇	H	A	AcN/P 15:85	200	—	3.59	1.21	1.24	
					B		350	—	3.68	1.14	1.25	
	-CH ₃		-CH ₃		A	AcN/P 10:90	275	—	7.74	1.22	1.24	
					B	AcN/P 15:85	390	—	7.23	1.12	0.87	
	 Methohexital					A	AcN/P 45:55	200	—	1.32	1.35	1.78
						B		300	—	1.36	1.30	1.83
						C	AcN/P 30:70	350	—	0.21	1.71	1.68
	 Pentobarbital					A	AcN/P 25:75	250	—	3.80	1.20	1.18
						B		350	—	4.14	1.14	1.20

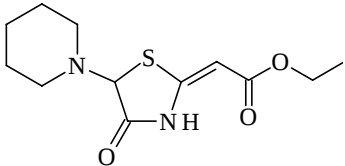
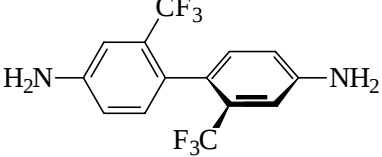
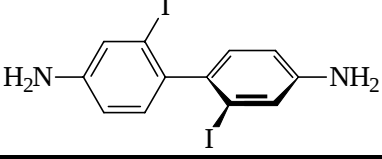
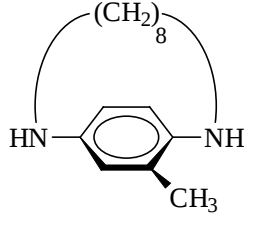
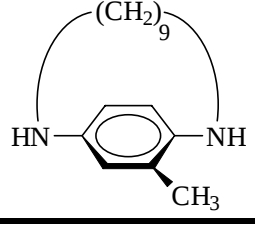
Tab.9: Einfluß des Kieselgelmateri als auf die Enantioselektivität von Perme-β-CD. Es wurden folgende chirale stationäre Phasen (CSPs) untersucht:

A: 6'-Aminohexyl-perme-β-CD (39) an Glycidoxypopyl-Kieselgel (60 cm Kapillare, 180 μm ID)

B: 6'-Aminohexyl-perme-β-CD (39) an Aldehyd-Kieselgel (55 cm Kapillare, 180 μm ID)

C: 6'-Epoxyoctyl-perme-β-CD (37) an Aminopropyl-Kieselgel (80 cm Kapillare, 150 μm ID)

E: absolute Konfiguration bzw. Drehrichtung des als erstes eluierten Enantiomers, k'₁: Kapazitätsfaktor des zuerst eluierten Enantiomers, R: Auflösung, α: Trennfaktor, AcN: Acetonitril, MeOH: Methanol, P: Phosphatpuffer pH 4.0; I = 0.1 (Gesamtionenstärke der mobilen Phasen mit Phosphatpufferanteil)

Verbindung		CSP	Mobile Phase [v/v]	p [bar]	E	k' ₁	α	R
 Etozolin		A	AcN/P 10:90	325	—	6.44	1.37	1.80
		A	MeOH/P 70:30	350	(+)	2.67	1.36	1.77
		C	AcN/P 30:70	350	(+)	0.78	1.51	1.80
		A	MeOH/H ₂ O 75:25	350	(+)	2.39	1.91	3.20
		C	AcN/H ₂ O 40:60	350	(+)	0.34	2.56	2.96
		A	AcN/P 5:95	150	—	0.58	1.36	1.07
		B	AcN/P 5:95	125	—	0.60	1.35	1.33
		B	AcN/P 5:95	250	—	1.56	1.27	1.17

Tab. 9: Einfluß des Kieselgelmaterials auf die Enantioselektivität von Perme-β-CD (Fortsetzung)

Genauer betrachtet liegen bei miteinander vergleichbarer Auflösung die mit dem modifizierten Glycidoxypopyl-Kieselgel erzielten α-Werte durchweg etwas höher. Da das an Aminopropyl-Kieselgel gebundene 6'-Epoxyoctyl-perme-β-CD (37) (Phase C) bereits für Trennungen an der analytischen HPLC-Säule verwendet wurde, wurde diese Phase in der Kapillar-HPLC nur stichprobenartig zur Trennung weniger Racemate verwendet. Die Trennung des diuretisch wirksamen Etozolins wurde nur an der Phase A, die des 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophans nur an Phase B vorgenommen. In den Fällen, in denen eine enantiomerenreine oder mittels semipräparativer HPLC mit einem Enantiomer angereicherte Referenzprobe vorlag, wurde die Elutionsfolge bestimmt. Analog zu den Verhältnissen bei 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD wurde bei den Barbituraten das (R)-(-)-Enan-

tomer und bei den chiralen Biphenylderivaten das (+)-Enantiomer unabhängig vom verwendeten Kieselgelmaterial zuerst eluiert. In **Abb. 73** sind einige der an den mit Permethyl- β -CD modifizierten Phasen A und B erzielten Trennungen dargestellt.

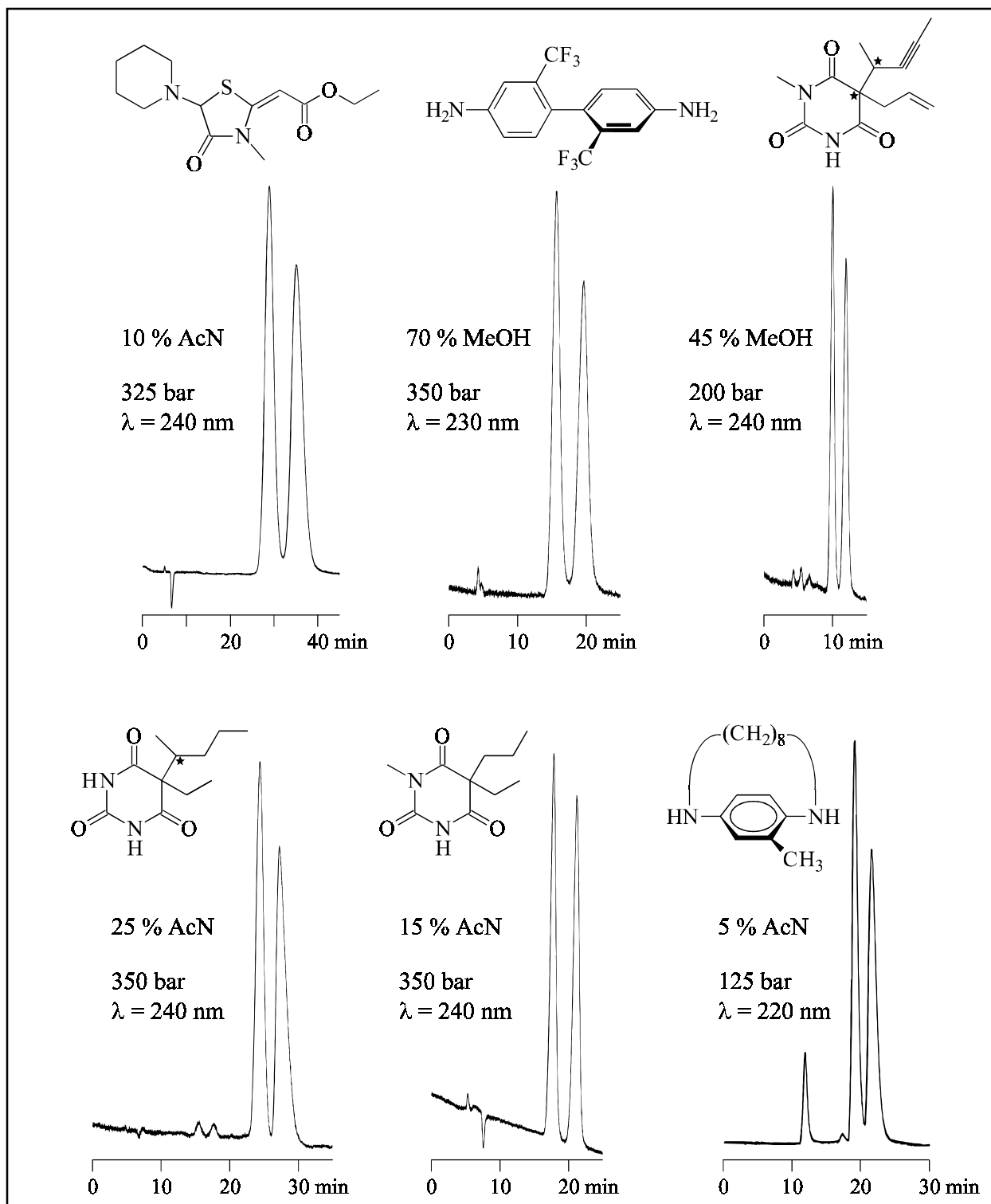


Abb. 73: Micro-HPLC-Enantiomerentrennungen an den immobilisierten Permethyl- β -CD-Phasen A (oben) und B (unten); mobile Phase: Phosphatpuffer pH 4.0 / organischer Modifizier, I = 0.1

4.4.4. *Micro-HPLC-Anwendung von 2,3-Me- β -CD*

Heptakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (2,3-Me- β -CD) wurde einerseits als 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) über eine Amidbindung an 3-Aminopropyl-Kieselgel und andererseits als 6'-Aminohexyl-2,3-Me- β -CD (**48**) via nukleophile Epoxidöffnung an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel kovalent gebunden. Während die Immobilisierungsrate im Falle des in Position 6 mit einem ω -Carboxypentylrest versehenen Derivates 64.6 $\mu\text{mol/g}$ betrug, wurde das entsprechende ω -Aminohexyl-Derivat in schlechter Ausbeute von nur 32.2 $\mu\text{mol/g}$ an das Kieselgel immobilisiert. Dieser Wert liegt im Vergleich zu der mit den Derivaten 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**28**) und 3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) maximal erzielten Immobilisierungsrate von ca. 120 $\mu\text{mol/g}$ mit 27 % besonders niedrig. Da von dieser Phase aufgrund der niedrigen Konzentration des chiralen Selektors auf dem Kieselgel nur mäßige bis schlechte Enantioselektivitäten erwartet wurden, wurde sie auf ihre enantioselektiven Eigenschaften hin nicht untersucht. Das immobilisierte 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) wies jedoch Enantioselektivitäten auf, die denen der auf der Grundlage von Perme- β -CD hergestellten Phasen in hohem Maße ähnelten. So gelang auch hier die Trennung vieler atropisomerer Verbindungen (**Abb. 74**). Von den 2'-substituierten 1,11-Diaza[11]paracyclophanen konnte nur die Fluorverbindung bis zur Basislinie getrennt werden, wobei ein Trennfaktor von 1.59 und eine Auflösung von 2.06 berechnet wurden. Die Trennung von 2'-Chlor-1,11-diaza[11]-paracyclophan gelang zwar unter identischen Trennbedingungen ebenfalls innerhalb von 25 min, doch wurden hier sowohl für den Trennfaktor mit 1.36 als auch für die Auflösung mit 1.32 niedrigere Werte erzielt. Für das methylierte Diazaparacyclophan war die Trennung unter identischen Bedingungen mit einem α -Wert von 1.29 und einer Auflösung von 0.84 am schlechtesten. Der Ersatz des als organischer Modifizier wirkenden Acetonitrils gegen Methanol führte bei allen drei Verbindungen zu einer Verschlechterung der Trennung (*siehe Tab. 10*). 2'-Brom-1,11-diaza[11]-paracyclophan konnte nicht getrennt und 2'-Methyl-1,10-diaza-[10]paracyclophan mit einer aus insgesamt 10 Atomen bestehenden Brücke und einer Methylgruppe in Position 2 nur angetrennt werden. An 2,3-Me- β -CD gelang zusätzlich die Antrennung von 2'-Amino- und 2'-Carboxy-[2.2]paracyclophan, die an den unterschiedlich immobilisierten Perme- β -CD-Derivaten nicht getrennt werden konnten.

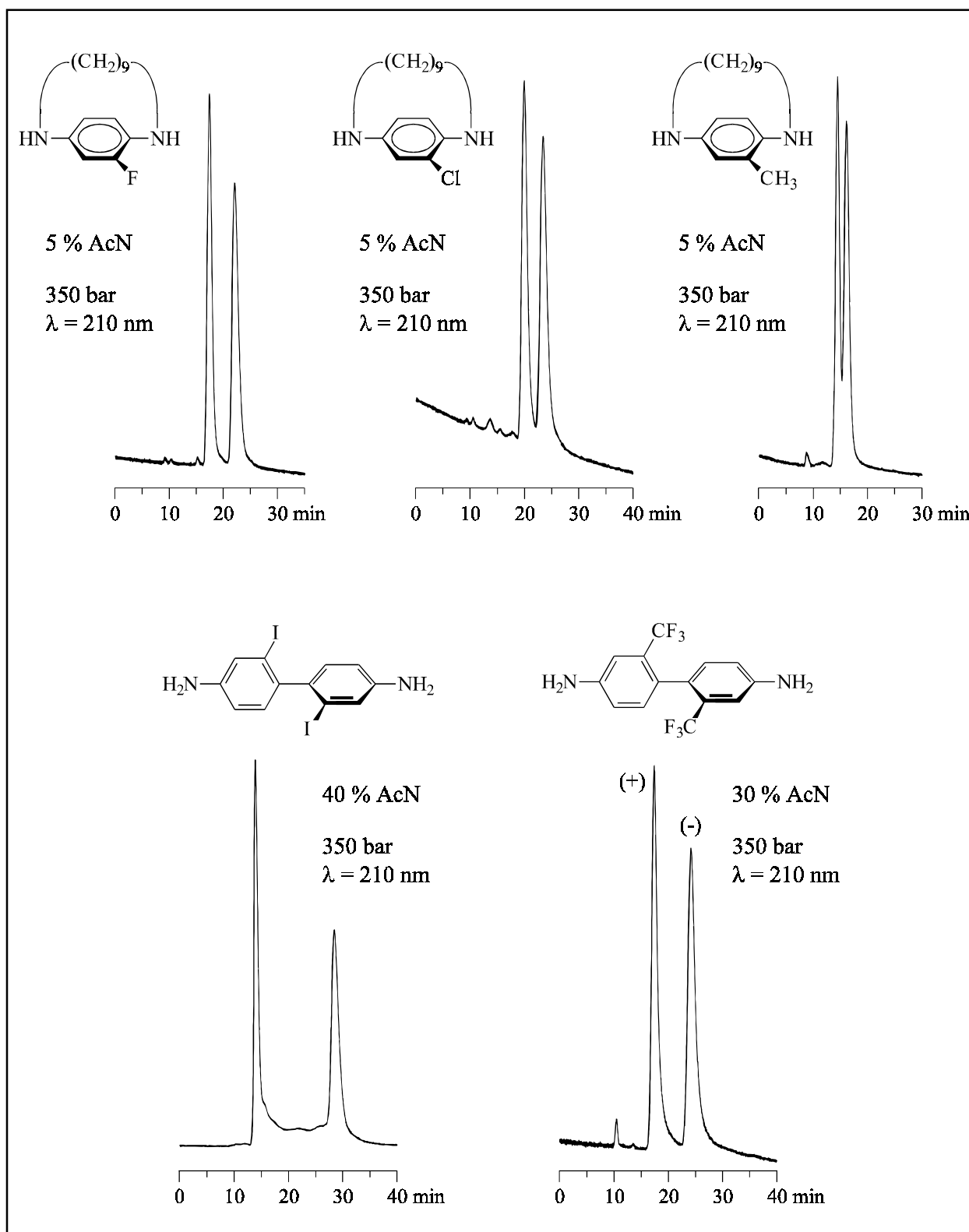


Abb. 74: Micro-HPLC-Enantiomerentrennungen atropisomerer Verbindungen an dem an Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 $\text{\AA}$) immobilisierten 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (47); Kapillare: 75 cm, ID = 150 μm ; mobile Phase: Phosphatpuffer pH 4.0 / organischer Modifizier, I = 0.1

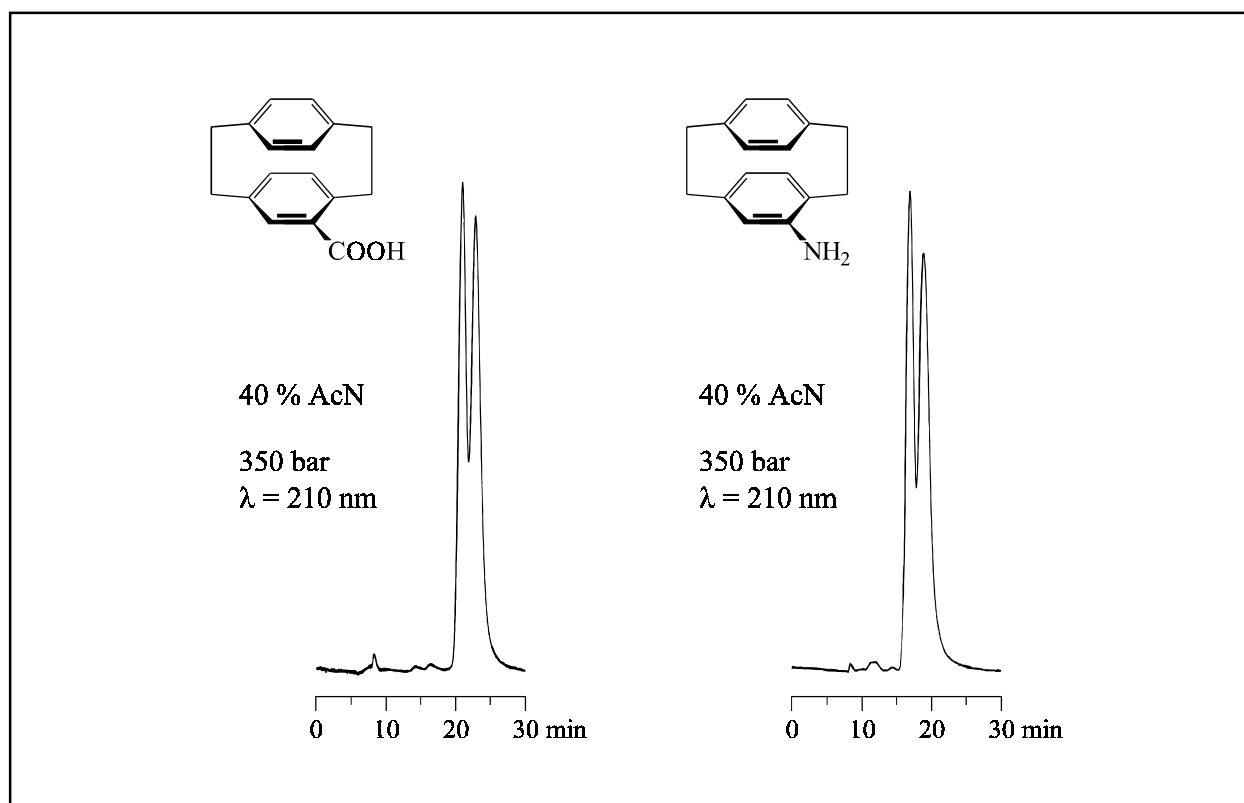


Abb. 74: Micro-HPLC-Enantiomerentrennungen atropisomerer Verbindungen an dem an Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 $\text{\AA}$) immobilisierten 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (47) (Fortsetzung)

Die Trennung des 2,2'-Diodbenzidins verlief mit plateau-förmiger Elutionskurve, die durch eine während der Trennung stattfindende partielle Enantiomerisierung hervorgerufen wird. Der mit Phosphatpuffer pH 4.0 und Acetonitril im Verhältnis 60:40 als mobile Phase bei Raumtemperatur gemessene α -Wert von 3.94 war ausreichend hoch, um durch dynamische Micro-HPLC und anschließende Simulation geeigneter Elutionskurven die Rotationsbarriere dieser Verbindung zu ermitteln (siehe Abschnitt 4.5.).

Weiterhin konnten Pemolin, Carprofen und durch Diazomethan in den Methylester überführtes Ciprofibrat an immobilisiertem 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (47) getrennt werden (Abb. 75). Eine effizientere Trennung von Pemolin gelang jedoch bereits an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und auch Carprofen wurde an immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (54) mit deutlich höherem Trennfaktor und erheblich größerer Auflösung getrennt (siehe Abschnitt 4.4.5). Die Trennung des als freie Säure vorliegenden Ciprofibrats wurde mit an Aminopropyl-Kieselgel gebundenem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (37) jedoch unter Verwendung einer analytischen HPLC-Säule durchgeführt.

Carprofen besitzt antiphlogistische Eigenschaften. Die Überprüfung der Eignung von immobilisiertem 2,3-Me- β -CD zur Trennung chiraler Barbiturate wurde an 5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl- und 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure vorgenommen. Beide Verbindungen konnten in 17 min getrennt werden, wobei in beiden Fällen das (R)-(-) vor dem (S)-(+)-Enantiomer eluiert wurde. Da sich die zahlreich hergestellten 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD- sowie Perme- β -CD-Phasen als hervorragende stationäre Phasen zur Trennung zahlreicher chiraler Barbiturate erwiesen, wurden Versuche zur Trennung weiterer Barbiturate an 2,3-Me- β -CD unterlassen. **Tab. 10** faßt die an **47** durchgeführten Trennungen zusammen.

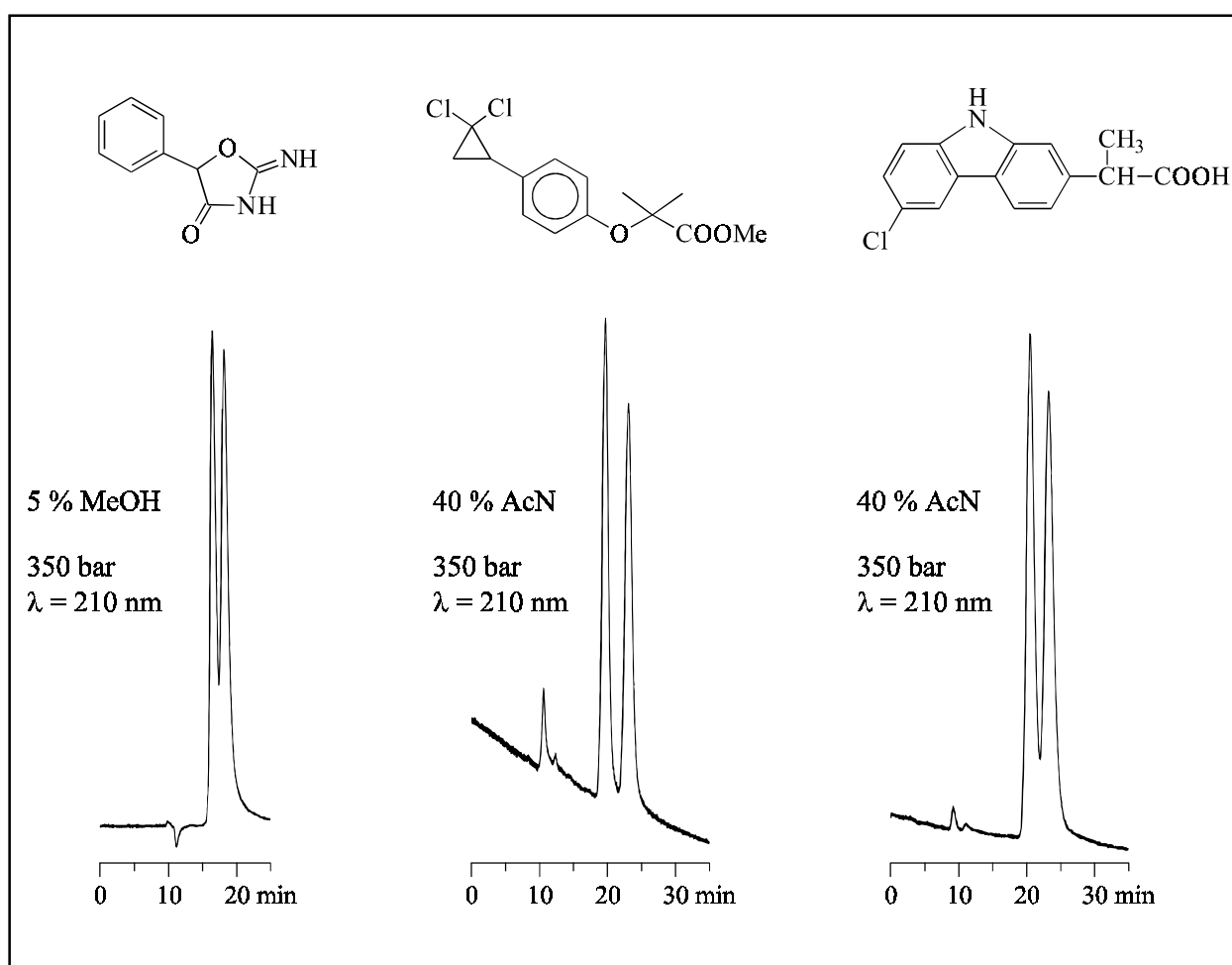


Abb. 75: Micro-HPLC-Enantiomerentrennungen von Pemolin, Ciprofibrat-Methylester und Carprofen an dem an Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m, 100 Å) immobilisierten 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (47); Kapillare: 75 cm, ID = 150 μ m; mobile Phase: Phosphatpuffer pH 4.0 / organischer Modifier, I = 0.1; p = 350 bar

Verbindung		Mobile Phase [v/v]	k' ₁	t ₁ [min]	α	R
ATROPISOMERE	2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan	AcN/P 5:95	0.87	17.22	1.59	2.43
		MeOH/P 5:95	0.91	19.15	1.51	1.97
	2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan	AcN/P 5:95	1.11	19.80	1.32	1.60
		MeOH/P 5:95	1.14	21.35	1.28	1.22
	2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan	AcN/P 5:95	0.65	14.36	1.29	0.99
		MeOH/P 5:95	0.65	16.19	1.26	0.90
	2'-Methyl-1,10-diaza[10]paracyclophan	MeOH/P 5:95	0.28	12.88	1.21	AT
	2,2'-Bis(trifluormethyl)benzidin	AcN/P 30:70	0.66	17.26	1.98	3.07
	2,2'-Diiodbenzidin	AcN/P 40:60	0.53	14.12	3.94	7.43
	2'-Amino[2.2]paracyclophan	AcN/P 40:60	1.03	16.82	1.23	0.76
		AcN/P 30:70	2.14	27.52	1.25	1.06
	2'-Carboxy[2.2]paracyclophan	AcN/P 40:60	1.54	20.90	1.15	0.77
		AcN/P 30:70	4.11	44.59	1.18	1.05

Tab. 10: Enantiomerentrennungen mit an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 µm, 100 Å) immobilisiertem 6'-Carboxypentyl-2,3-Me-β-CD (47); Kapillare: 75 cm, 150 µm ID; p = 350 bar; λ = 210 nm; I = 0.1 (Gesamtionenstärke der mobilen Phasen)

k'₁: Kapazitätsfaktor des zuerst eluierten Enantiomers, t₁: Retentionszeit des zuerst eluierten Enantiomers; R: Auflösung, α: Trennfaktor, AcN: Acetonitril, MeOH: Methanol, P: Phosphatpuffer pH 4.0; AT: Antrennung

Verbindung	Mobile Phase [v/v]	k' ₁	t ₁ [min]	α	R
5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure	AcN/P 30:70	0.27	13.30	1.81	1.62
5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure	AcN/P 20:80	0.31	13.44	1.61	1.46
Ciprofibrat-Methylester	AcN/P 40:60	1.37	19.62	1.30	1.81
Pemolin	MeOH/P 5:95	0.66	16.62	1.26	0.98
Carprofen	AcN/P 40:60	1.20	20.31	1.24	1.16

Tab. 10: Enantiomerentrennungen mit an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 µm, 100 Å) immobilisiertem 6'-Carboxypentyl-2,3-Me-β-CD (47) (Fortsetzung)

4.4.5. Micro-HPLC-Anwendung von 2,6-Me-3-Pe-β-CD

Das an Aminopropyl-Kieselgel mit einer Immobilisierungsrate von 97.9 µmol/g gebundene 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe-β-CD (**54**) erwies sich als Phase mit der größten Anwendungsbreite für Enantiomerentrennungen im "*reversed phase*"-Modus. Wie an den auf unterschiedlichen Immobilisierungswegen zahlreich hergestellten Phasen auf der Grundlage von 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD und Perme-β-CD, so konnte auch hier eine Vielzahl chiraler Barbiturate (**Abb. 76**) mit jedoch wesentlich höheren Enantioselektivitäten getrennt werden. 5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl- und 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure beispielsweise wurden an einer 70 cm 150 µm ID Kapillare unter Verwendung von Phosphatpuffer pH 4.0 und Acetonitril im Verhältnis 60 : 40 als mobile Phase mit Trennfaktoren über 2.00 separiert. In allen Fällen, in denen ein enantiomerenreiner Standard vorlag, wurde die Elutionsfolge der Barbiturate bestimmt. Dabei wurde festgestellt, daß stets das (R)-(-)- vor dem (S)-(+)-Enantiomer eluiert wird. Diese Beobachtung wurde auch schon an immobilisiertem 6-TBDMS-2,3-Me-, Perme- und 2,3-Me-β-CD gemacht.

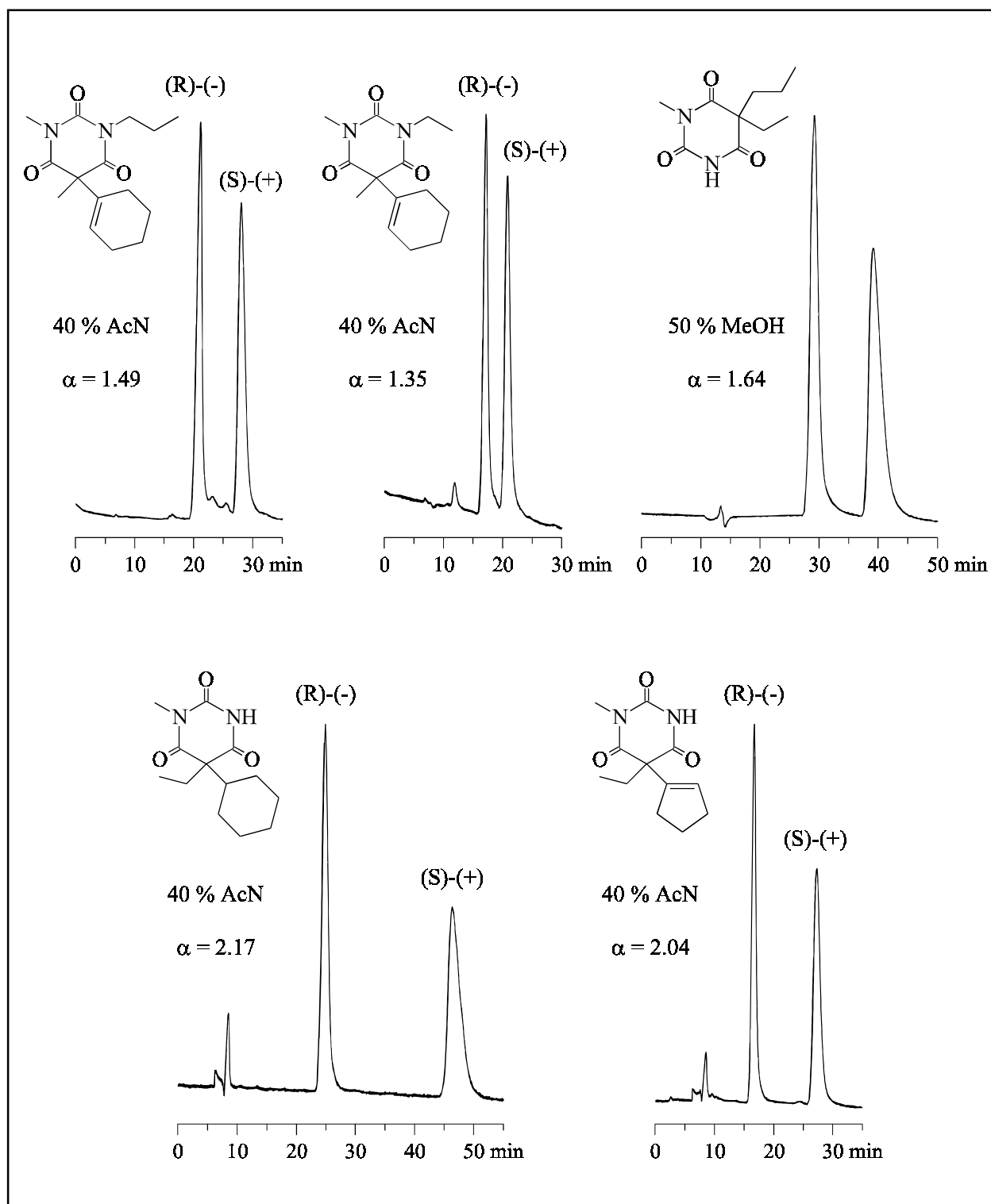


Abb. 76: Micro-HPLC-Trennungen chiraler Barbiturate an über einen ω -Epoxyoctylrest in 6-Position an Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m, 100 Å) immobilisiertem 2,6-Me-3-Pe- β -CD (Derivat 54); Kapillare: 70 cm, 150 μ m ID; mobile Phase: Phosphatpuffer pH 4.0 / AcN, I = 0.1; p = 350 bar, λ = 210 nm

Aber auch andere heterocyclische Verbindungen von pharmakologischer Wirksamkeit konnten an immobilisiertem 2,6-Me-3-Pe- β -CD enantioselektiv getrennt werden. In **Abb. 77** ist die Trennung von Tiberol (Ornidazol), Ethotoin, Oxapadol und Glutethimid dargestellt.

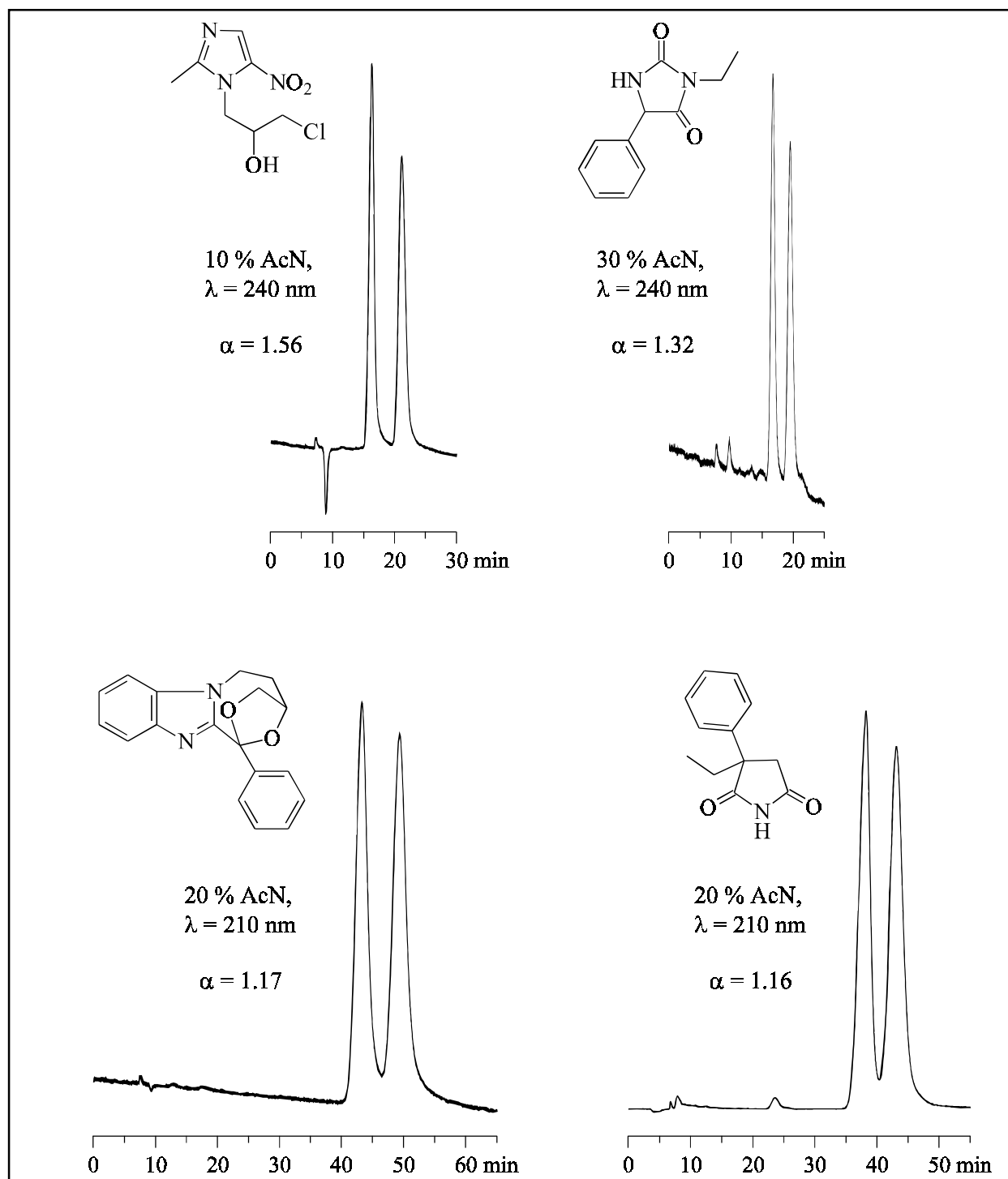


Abb. 77: Micro-HPLC-Enantiomerentrennung von Tiberol, Ethotoin, Oxapadol und Glutethimid an immobilisiertem 2,6-Me-3-Pe- β -CD; Kapillare: 70 cm, 150 μ m ID; mobile Phase: Phosphatpuffer pH 4.0 / AcN, I = 0.1; p = 350 bar

Als Tablette, Vaginaltablette oder Infusionslösung verabreicht wird Tiberal aufgrund seiner Aktivität gegen Protozoen zur Bekämpfung von Infektionen im Urogenitaltrakt eingesetzt^[215]. Ethotoin findet als entkrampfendes Mittel Verwendung, während Glutethimid sedative und hypnotische Eigenschaften besitzt. Oxapadol hingegen ist eine analgetisch wirksame Verbindung^[216]. Da im Oxapadol zwei Chiralitätszentren vorhanden sind, sind insgesamt zwei Enantiomerenpaare denkbar, von denen jedoch nur ein Paar vorliegt, das als Oxapadol bezeichnet wird^[216].

An immobilisiertem 2,6-Me-3-Pe- β -CD gelang auch die Trennung einiger als freie Säuren vorliegender Profene (**Abb. 78**), während für eine gaschromatographische Trennung an dem gleichen Selektor eine Überführung in die entsprechenden Methylester erforderlich ist. Profene sind in Position 2 mit Arylresten substituierte Derivate der Propionsäure mit antiphlogistischer und antirheumatischer Wirkung. Beim Ibuprofen beispielsweise ist nur das (S)-(+)-Enantiomer *in vivo* pharmakologisch wirksam, indem es die Cyclooxygenase hemmt. Allerdings wird *in vivo* das (R)-(-)-Ibuprofen in das (S)-(+)-Enantiomer umgewandelt^[62], so daß Ibuprofen auch in racemischer Form verabreicht werden kann. Sowohl für Ibuprofen als auch für Naproxen konnte durch Coinjektion mit enantiomerenreinen Standards die Elutionsfolge ermittelt werden. In beiden Fällen wurde das (S)-(+)- vor dem (R)-(-)-Enantiomer eluiert. Naproxen konnte an einer 70 cm Kapillare unter Verwendung von Phosphatpuffer pH 4.0 und einem 40 %igem Anteil an Acetonitril in einer Analysenzeit von 45 min mit einem α -Wert von 1.12 und einer Auflösung von 1.06 nicht bis zur Grundlinie getrennt werden. Dazu war eine Erniedrigung des Acetonitrilanteils von 40 auf 30 % erforderlich (*siehe Tab. 11*), wodurch sich der Trennfaktor auf 1.17 und die Auflösung auf 1.55 erhöhten. Gleichzeitig nahm jedoch die Analysenzeit um das ca. 2.5fache auf 115 min zu. Auch Pirprofen konnte an der 70 cm Kapillare unter Verwendung von Phosphatpuffer pH 4.0 und Acetonitril im Verhältnis 60 : 40 mit einem α -Wert von 1.14 und einer Auflösung von 1.32 nach einstündiger Analysendauer nicht vollständig getrennt werden. Für Carprofen wiederum war die Enantioselektivität so hoch, daß die Säule von 70 auf 50 cm unter gleichzeitigem Austausch des Phosphatpuffers gegen Wasser gekürzt wurde, um die Retentionszeiten herabzusetzen. Im Gegensatz dazu konnten weder Ketoprofen noch Fenoprofen mit an Aminopropyl-Kieselgel immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**54**) getrennt werden.

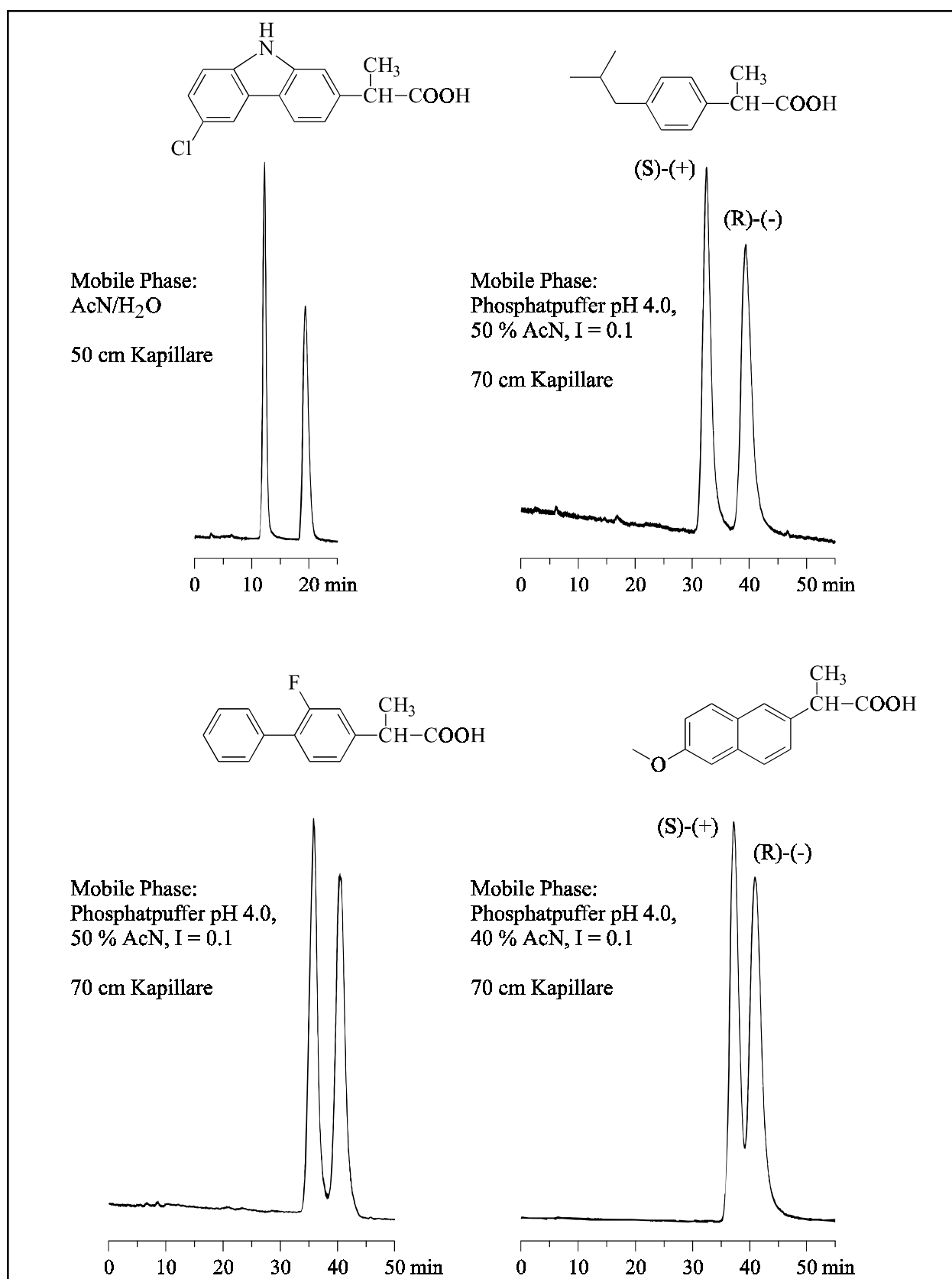


Abb. 78: Micro-HPLC-Enantiomerentrennung von Carprofen, Ibuprofen, Flurbiprofen und Naproxen an immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe-β-CD (54); Kapillare: ID = 150 μm; p = 350 bar; λ = 210 nm

An immobilisiertem 2,6-Me-3-Pe- β -CD gelang auch die Trennung sekundärer aromatischer Alkohole. In **Abb. 79** ist die Enantiomerentrennung von 1-(2-Naphthyl)ethanol, 1-(1-Naphthyl)ethanol und 1-(4-Biphenyl)ethanol dargestellt. Der Vergleich der Trennungen beider isomerer 1-Naphthylethanole zeigt, daß das 1-(2-Naphthyl)ethanol unter gleichen Bedingungen mit höherer Enantioselektivität getrennt wird, wobei das (R)-(+)-Enantiomer vor dem (S)-(-)-Enantiomer eluiert wird. Beim 1-(1-Naphthyl)ethanol kehrt sich hingegen die Elutionsfolge um. Zur Grundlinientrennung von 1-Indanol (siehe *Tab. 11*) war als mobile Phase ein Phosphatpuffer pH 4.0 mit 10 %igem Acetonitrilanteil notwendig, wobei eine Analysenzeit von einer knappen Stunde in Kauf genommen werden mußte.

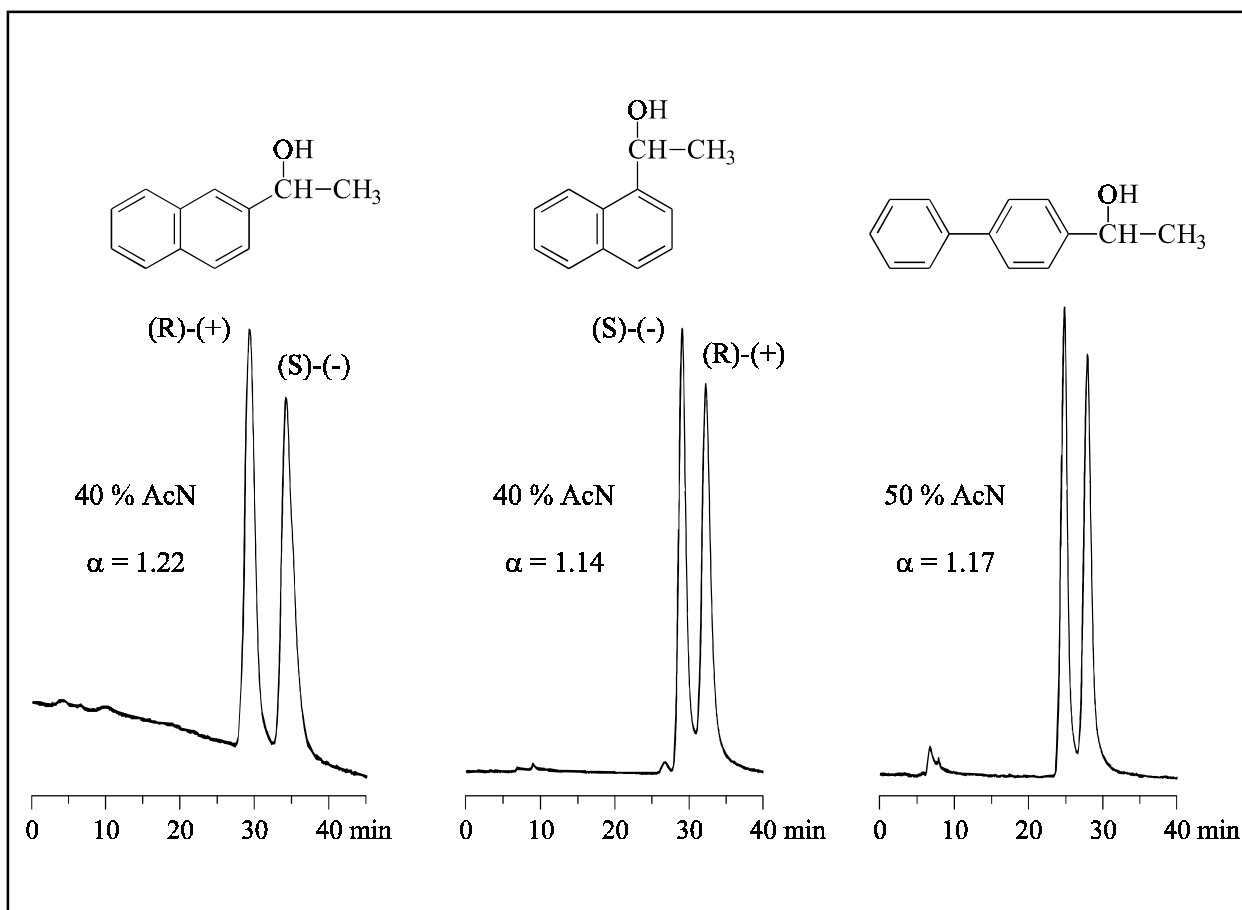
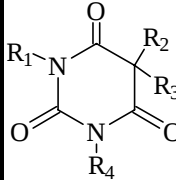
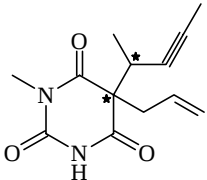


Abb. 79: Micro-HPLC-Enantiomerentrennung von 1-(2-Naphthylethanol), 1-(1-Naphthyl)ethanol und 1-(4-Biphenyl)ethanol an immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (54); Kapillare: 70 cm, ID = 150 μ m; mobile Phase: Phosphatpuffer pH 4.0 / Acetonitril, I = 0.1; p = 350 bar; λ = 210 nm

Die hydrophoben Pentylreste in 3-Position von 2,6-Me-3-Pe- β -CD sind bei Trennungen im "reversed phase"-Modus sicherlich dazu geneigt, sich von der wässrigen Phase ab- und dem lipophilen Hohlraum des Cyclodextrins zuzuwenden. Die im "reversed phase"-

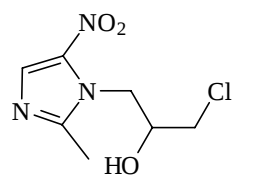
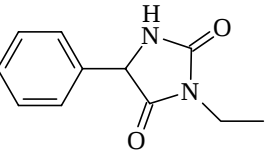
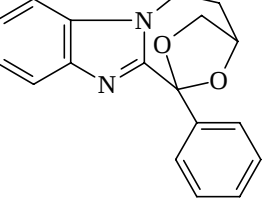
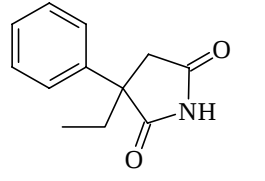
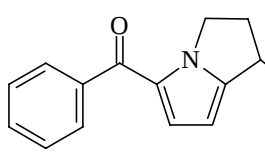
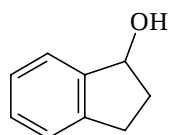
Modus unter wässrigen Bedingungen durchgeführten Trennungen schließen jedoch eine intra- oder intermolekulare Besetzung der Cavität des Cyclodextrins durch die Pentylreste aus. Andernfalls stünde der Hohlraum für die racemischen Analyten nicht mehr zur Verfügung, und es wären keine Trennungen beobachtet worden. Offensichtlich reicht die Länge der Pentylkette für eine Selbstinklusion nicht aus.

In **Tab. 11** sind die an immobilisiertem 2,6-Me-3-Pe- β -CD durchgeführten Trennungen zusammengefaßt.

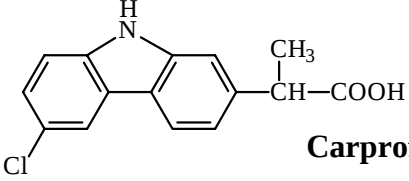
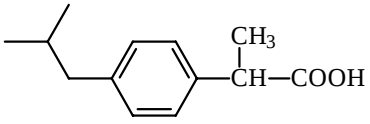
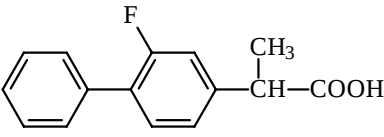
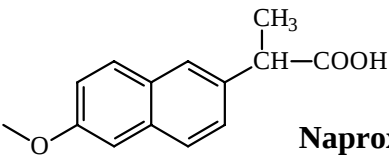
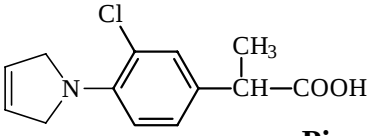
Verbindung					Mobile Phase [v/v]	E	k' ₁	t ₁ [min]	α	R
BARBITURATE	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄						
	-CH ₃		-C ₂ H ₅	H	AcN/P 40:60	(R)(-)	2.93	24.79	2.17	7.58
	-CH ₃		-C ₂ H ₅	H	AcN/P 40:60	(R)(-)	1.64	16.52	2.04	5.99
	-CH ₃	-nC ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	H	MeOH/P 50:50	—	1.18	29.00	1.64	3.12
	-CH ₃		-CH ₃	-C ₂ H ₅	AcN/P 40:60	(R)(-)	1.50	17.00	1.35	2.37
	-CH ₃		-CH ₃	-nC ₃ H ₇	AcN/P 40:60	(R)(-)	2.08	20.95	1.49	3.52
  Methohexital					AcN/P 30:70	—	6.48	50.83	1.17	1.58

Tab. 11: Enantiomerentrennungen mit an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m, 100 Å) immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (54); Kapillare: 70 cm, 150 μ m ID; p = 350 bar; I = 0.1 (Gesamtionenstärke der mobilen Phasen mit Phosphatpufferanteil)

E: absolute Konfiguration bzw. Drehrichtung des als erstes eluierten Enantiomers, k'₁: Kapazitätsfaktor des zuerst eluierten Enantiomers, t₁: Retentionszeit des zuerst eluierten Enantiomers, R: Auflösung, α : Trennfaktor, AcN: Acetonitril, MeOH: Methanol, P: Phosphatpuffer pH 4.0

Verbindung		Mobile Phase [v/v]	E	k' ₁	t ₁ [min]	α	R
HETEROCYCLEN	 Tiberal	AcN/P 10:90	—	1.24	16.12	1.56	2.67
	 Ethotoin	AcN/P 30:70	—	1.20	16.64	1.32	2.08
	 Oxapadol	AcN/P 20:80	—	4.76	43.20	1.17	1.60
	 Glutethimid	AcN/P 20:80	—	4.65	38.11	1.16	1.35
	 Ketorolac	AcN/P 30:70	—	5.64	44.11	1.09	0.99
ALKOHOLE	1-(1-Naphthyl)ethanol	AcN/P 40:60	(S)(-)	3.23	28.96	1.14	1.60
	1-(2-Naphthyl)ethanol	AcN/P 40:60	(R)(+)	3.40	29.07	1.22	1.77
	1-(4-Biphenyl)ethanol	AcN/P 50:50	—	2.71	24.54	1.17	1.80
	 1-Indanol	AcN/P 10:90	(S)(+)	5.34	46.88	1.21	1.55

Tab. 11: Enantiomerentrennungen mit an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 µm, 100 Å) immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe-β-CD (54) (Fortsetzung)

Verbindung		Mobile Phase [v/v]	E	k' ₁	t ₁ [min]	α	R
PROFENE	 Carprofen	AcN/H ₂ O 60:40	—	3.29	12.02	1.78	4.86
	 Ibuprofen	AcN/P 50:50	(S)(-)	4.28	32.46	1.26	2.31
	 Flurbiprofen	AcN/P 50:50	—	4.30	35.76	1.16	1.64
	 Naproxen	AcN/P 40:60 AcN/P 30:70	(S)(-)	4.77 11.37	36.94 86.59	1.12 1.17	1.06 1.55
	 Pirprofen	AcN/P 40:60	—	6.77	48.16	1.14	1.32

Tab. 11: Enantiomerentrennungen mit an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm, 100 Å) immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe-β-CD (54) (Fortsetzung)

4.4.6. *Micro-HPLC-Anwendung von 6-Me-2,3-Pe- β -CD*

Mit dem an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel gebundenen 6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**63**) konnten nur Barbiturate im "reversed phase"-Modus enantioselektiv getrennt werden, wobei auch an dieser Phase die Elutionsfolge (R)-(-)- vor (S)-(+)-Enantiomer beobachtet wurde. Im Vergleich zu dem an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisierten 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**54**) stellt man einen nahezu vollständigen Verlust der Enantioselektivität fest. Wie bereits an immobilisiertem 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und Perme- β -CD gezeigt, übt die chemische Natur des zur Immobilisierung verwendeten Kieselgelmateri als keinen wesentlichen Einfluß auf die Enantioselektivität der Phase aus. Im Falle des immobilisierten 6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CDs bedeutet dies jedoch, daß der im Vergleich zu immobilisiertem 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**54**) festgestellte Selektivitätsverlust einzig und allein auf den Ersatz der Methylgruppen in Position 3 von **54** durch Pentylgruppen zurückzuführen ist. Wie in der Gaschromatographie so ist auch in der Flüssigchromatographie das Substitutionsmuster des Cyclodextrins neben der Immobilisierungsrate der die Enantioselektivität am stärksten beeinflussende Faktor.

4.4.7. *Vergleich der Enantioselektivitäten der hergestellten Phasen*

Vergleicht man die Enantioselektivitäten der immobilisierten Cyclodextrinderivate untereinander, so stellt man fest, daß die Enantioselektivität bei einem gegebenen Derivat weitestgehend von der Art des zur Immobilisierung verwendeten Kieselgels und von Position und Länge des zur Immobilisierung eingeführten Spacers unabhängig ist. Hier wurden jedoch zwei Ausnahmen beobachtet: Für die Trennung des als entzündungshemmender Wirkstoff eingesetzten Mofebutazons war eine Immobilisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD über die primäre Seite erforderlich. Während Dönnecke an 3-Aminopropyl-Kieselgel via Amidknüpfung gebundenes 6'-(7-Carboxyheptyl)-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD zur Trennung von Ephedrin und N-Methylephedrin benutzte^[68c,71], war deren Trennung mit den im Rahmen der vorliegenden Dissertation auf der Grundlage von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zahlreich hergestellten Phasen nicht möglich. Für die chirale Erkennung und Diskriminierung dieser beiden analeptisch wirksamen Substanzen scheint die das Cyclodextrin und das Kieselgel miteinander verknüpfende Amidbindung eine

fundamentale Rolle zu spielen. Durch Vergleich der unterschiedlich substituierten Cyclodextrinderivate gelangt man ferner zu dem Schluß, daß die Enantioselektivitäten hauptsächlich durch das Substitutionsmuster des immobilisierten Cyclodextrins diktiert werden: An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD konnten Phenylhydantoin, Mofebutazon, Pemolin und eine Reihe chiraler Barbiturate enantioselektiv getrennt werden. Bei 6-TBDMS- β -CD mit freien Hydroxygruppen auf der sekundären Seite wird jedoch ein vollständiger Selektivitätsverlust beobachtet. Perme- β -CD und 2,3-Me- β -CD mit freien Hydroxygruppen in Position 6 wiesen ähnliche Enantioselektivitäten auf. Neben Barbituraten konnten insbesondere atropisomere Verbindungen wie z.B. 2,2'-disubstituierte Benzidine und 2'-substituierte Diazaparacyclophane an ihnen getrennt werden. An immobilisiertem Perme- β -CD gelang darüber hinaus die Trennung von Etozolin und Ciprofibrat, das als Methylester auch von 2,3-Me- β -CD bis zur Grundlinie getrennt wurde. 2,3-Me- β -CD wurde zusätzlich zur Trennung von Pemolin und Carprofen verwendet. Die Trennung von Pemolin wurde jedoch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, die von Carprofen an 2,6-Me-3-Pe- β -CD mit höherem Trennfaktor und weitaus besserer Auflösung durchgeführt. Das an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisierte 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**54**) erwies sich als Phase mit der größten Anwendungsbreite für enantioselektive Trennungen. An ihr wurden Barbiturate mit den im Vergleich zu den anderen Phasen größten Enantioselektivitäten getrennt. Außerdem eignete sie sich zur Trennung anderer heterocyclischer Wirkstoffe (Tiberal, Ethotoin, Oxapadol, Glutethimid) sowie von Profenen und sekundären arylsubstituierten Alkoholen. Ersatz der Methylgruppen in Position 2 durch Pentylreste (6-Me-2,3-Pe- β -CD) führte zu einem beinahe vollständigen Verlust der Selektivität. An 6-Me-2,3-Pe- β -CD ließen sich nur noch Barbiturate trennen. Alle Phasen mit Ausnahme von 6-TBDMS- β -CD waren zur Trennung von Barbituraten geeignet. Für solche Barbiturate, für die ein enantiomerenreiner Standard vorlag, wurde die Elutionsfolge bestimmt. Unabhängig von der Wahl des Cyclodextrins wurde stets das (R)-Enantiomer zuerst eluiert. Einige Barbiturate wie z.B. 5-Cyclohexyl-5-ethyl-1-methyl- und 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure wurden von allen Phasen mit annähernd gleicher Güte getrennt, andere wiederum ließen sich nur an speziellen Phasen trennen: 1,5-Dimethyl-5-phenyl-barbitursäure konnte beispielsweise an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und nicht an Perme- β -CD getrennt werden. Dagegen ließen sich 1-Methyl-5-phenyl-5-propyl-barbitursäure und N-Phenyl-nor-hexobarbital an Perme- β -CD und nicht an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD trennen.

4.5. Bestimmung der Rotationsbarriere von 2,2'-Diiodbenzidin mittels enantioselektiver dynamischer Micro-HPLC

Chromatographische Verfahren dienen der analytischen oder präparativen Auftrennung von Substanzgemischen. Gehen die beteiligten Substanzen während des chromatographischen Trennprozesses intra- oder intermolekulare Reaktionen ein, so wird das Chromatogramm in spezifischer Weise verändert: Es werden Peakprofile beobachtet, die sich deutlich von gewöhnlichen, symmetrischen Peaks stabiler Verbindungen unterscheiden (**Abb. 80**).

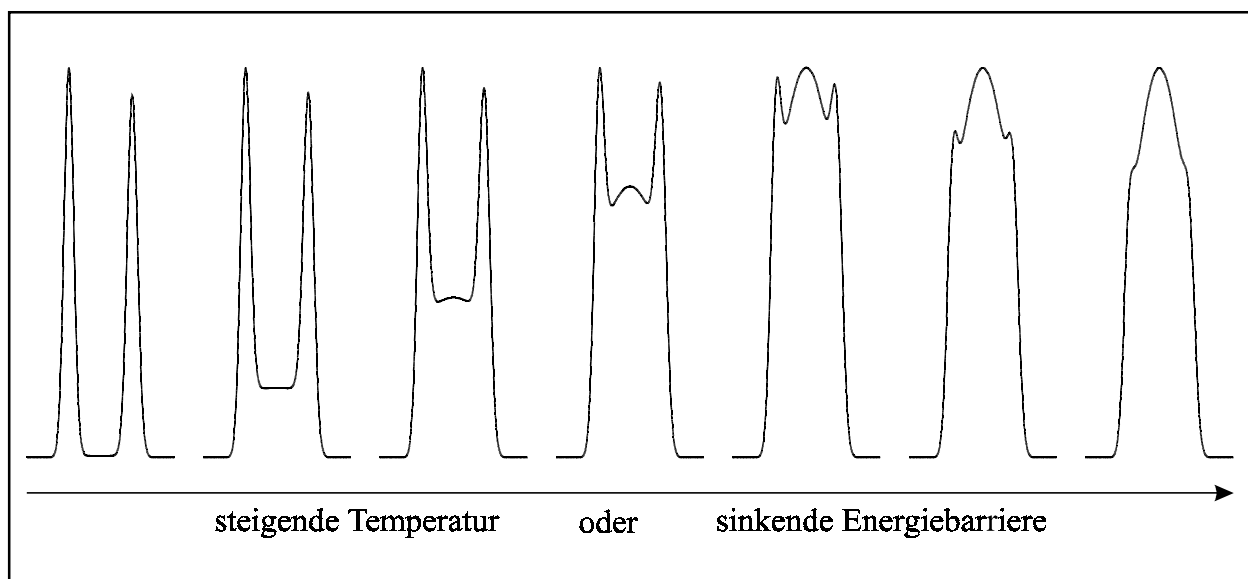


Abb. 80: Peakformen in der dynamischen Chromatographie^[65c]

Mit der dynamischen HPLC (DHPLC) steht eine Methode zur Bestimmung von Geschwindigkeitskonstanten, Energiebarrieren und Gleichgewichtskonstanten dynamischer Prozesse (z.B. Isomerisierung, Epimerisierung und Enantiomerisierung) zur Verfügung. Enantiomerisierungsphänomene lassen sich flüssigchromatographisch an chiralen stationären Phasen in einem Temperaturbereich, in dem die Spiegelbildisomere nicht mehr konfigurationsstabil sind und folglich auf der Säule interkonvertieren, untersuchen. Bei ausreichend niedrigen Temperaturen sind die Enantiomere stabil und wandeln sich nicht ineinander um. Im Chromatogramm werden zwei gaußförmige Peaks beobachtet. Bei höheren Temperaturen findet eine Enantiomerisierung unter Plateau-Bildung statt. Im Gegensatz zur Geschwindigkeitskonstanten der Enantiomerisierung ist die Plateau-Höhe von der Verweilzeit auf der Säule und daher von Druck und der Zusammensetzung der mobilen Phase abhängig. Mit steigender Temperatur steigt die Plateau-Höhe ebenfalls an,

bis bei der Koaleszenztemperatur die Umwandlungsgeschwindigkeit so groß ist, daß in der flüssigchromatographischen Zeitskala eine Trennung der Enantiomere nicht mehr möglich ist. Im Chromatogramm erscheint deshalb nur noch ein Peak. Eine Auswertung der plateau-förmigen Elutionskurven zur Bestimmung der Energiebarrieren wird jedoch erst durch Simulationsverfahren ermöglicht. 1991 stellten *Veciana et al.* eine *stochastische Methode* zur Simulation dynamischer HPLC-Kurven vor, mit der sie erfolgreich die Energiebarrieren von Epimerisierungsreaktionen bestimmen konnten^[217]. Dieses Verfahren benutzt zur Erzeugung einer das Chromatogramm darstellenden, expliziten mathematischen Funktion Wahrscheinlichkeitsdichteaussagen über die räumliche und nach mathematischer Transformation auch zeitliche Verteilung der molekularen, dynamischen Prozesse. *Mannschreck* wandte dieses Verfahren u.a. auf die Abschätzung von Enantiomerisierungsbarrieren von Spirobichromenen an und bewies durch Vergleich mit kinetisch ermittelten Energiebarrieren die Eignung dieses mathematisch-simulativen Verfahrens^[218]. Ein weiteres Modell zur Computersimulation der plateau-förmigen Elutionsprofile beruht auf dem *Modell der diskontinuierlichen theoretischen Böden*, in dem die Säule in als chemische Reaktoren betrachtbare theoretische Böden eingeteilt wird. In jedem aus mobiler und stationärer Phase bestehendem theoretischen Boden bzw. Reaktor laufen bei Enantiomerisierungsreaktionen folgende Schritte ab:

- (a) Es stellen sich reversible Verteilungsgleichgewichte aller Verbindungen zwischen den Phasen ein.
- (b) Die Enantiomerisierung läuft als reversible Reaktion 1. Ordnung sowohl in der stationären als auch in der mobilen Phase ab.
- (c) Die Enantiomere in der mobilen Phase werden zum nächsten Boden transportiert.

Die chromatographische Trennung erfolgt somit diskontinuierlich durch sich in jedem Boden wiederholende Vorgänge. In **Abb. 81** sind die auftretenden Gleichgewichtseinstellungen der reversiblen Prozesse schematisch dargestellt. Der Unterschied zwischen den Verteilungsgleichgewichtskonstanten K_R und K_S der Enantiomere ist zwar meist nur gering, führt aber letztlich über die hohe Zahl sich nacheinander einstellender Gleichgewichte zur allmählichen Trennung der Komponenten.

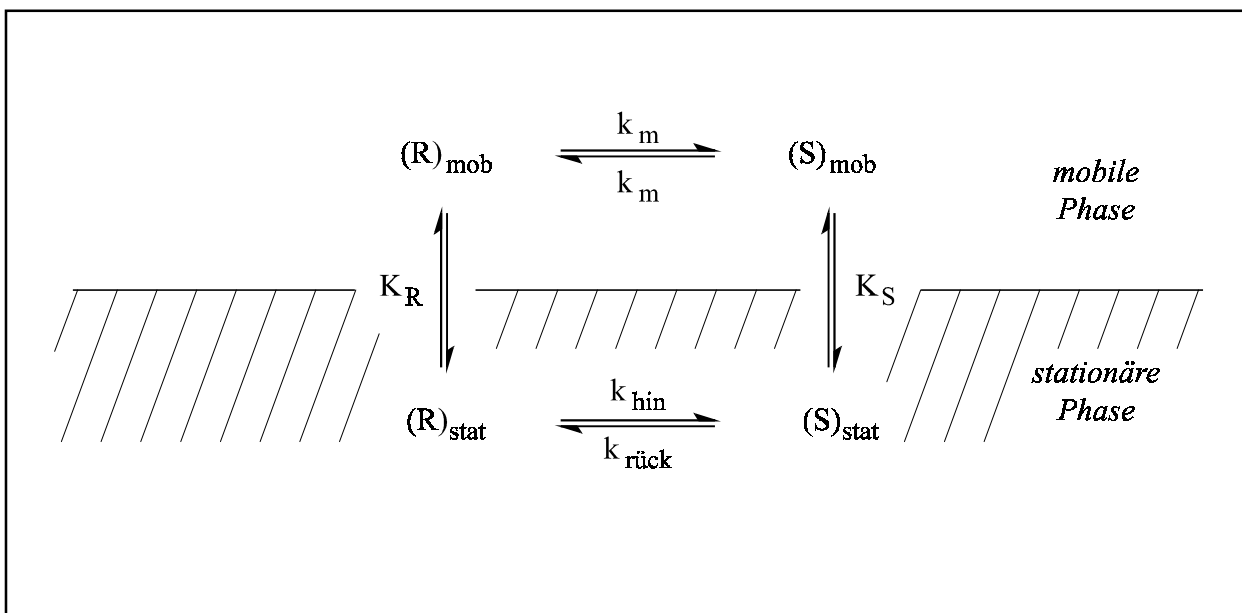


Abb. 81: Modellvorstellung der Gleichgewichte in einem chromatographischen System unter Berücksichtigung von Enantiomerisierungsreaktionen

R, S: Spiegelbildisomere, k_m : Enantiomerisierungsgeschwindigkeit in der mobilen Phase, k_{hin} , $k_{rück}$: Enantiomerisierungsgeschwindigkeiten in der stationären Phase, K_R , K_S : Verteilungsgleichgewichte der Enantiomere zwischen mobiler und stationärer Phase

Eine Erhöhung der Temperatur führt durch Abnahme der Viskosität der mobilen Phase zu einer Verkürzung der Retentionszeiten einerseits und durch Schwächung der diastereoselektiven Wechselwirkungen des chiralen Selektors zu den Enantiomeren zu einer deutlichen Abnahme von Trennfaktor und Auflösung andererseits. Deshalb ist es für die Bestimmung der Rotationsbarriere einer atropisomeren Verbindung mittels dynamischer HPLC und anschließender Simulation erforderlich, daß die Enantiomere bei Raumtemperatur bereits mit großem α -Wert und hoher Auflösung getrennt werden. Die Bestimmung der Rotationsbarriere des 2,2'-Diiodbenzidins gelang durch dynamische Micro-HPLC an immobilisiertem Perme- β -CD (**Abb. 82**) und 2,3-Me- β -CD (**Abb. 83**) unter Einhaltung gleicher Trennbedingungen und abschließender Simulation geeigneter plateau-förmiger Elutionskurven mit dem auf dem *Modell der diskontinuierlichen theoretischen Böden* beruhenden Simulationsprogramm *Mimesis 1.1*^[63d,65b,c]. Die Koaleszenztemperatur wurde im Falle der Perme- β -CD-Phase bei 45°C erreicht, während sie für immobilisiertes 2,3-Me- β -CD um 5°C höher bei 50°C lag.

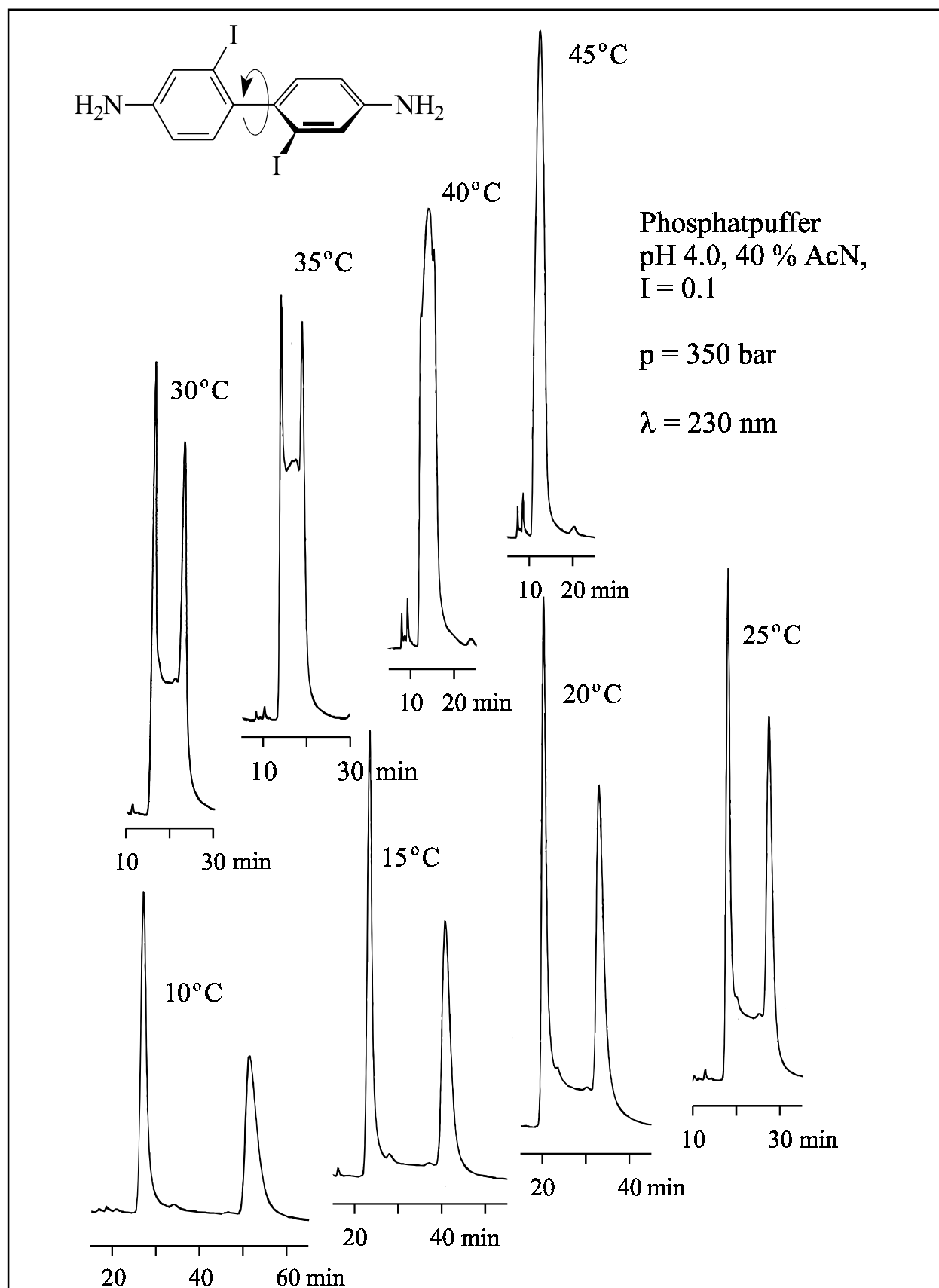


Abb. 82: Micro-HPLC-Trennung von 2,2'-Diiodbenzidin bei verschiedenen Temperaturen mit an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) gebundenem 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (37) (80 cm 150 μm ID Kapillare)

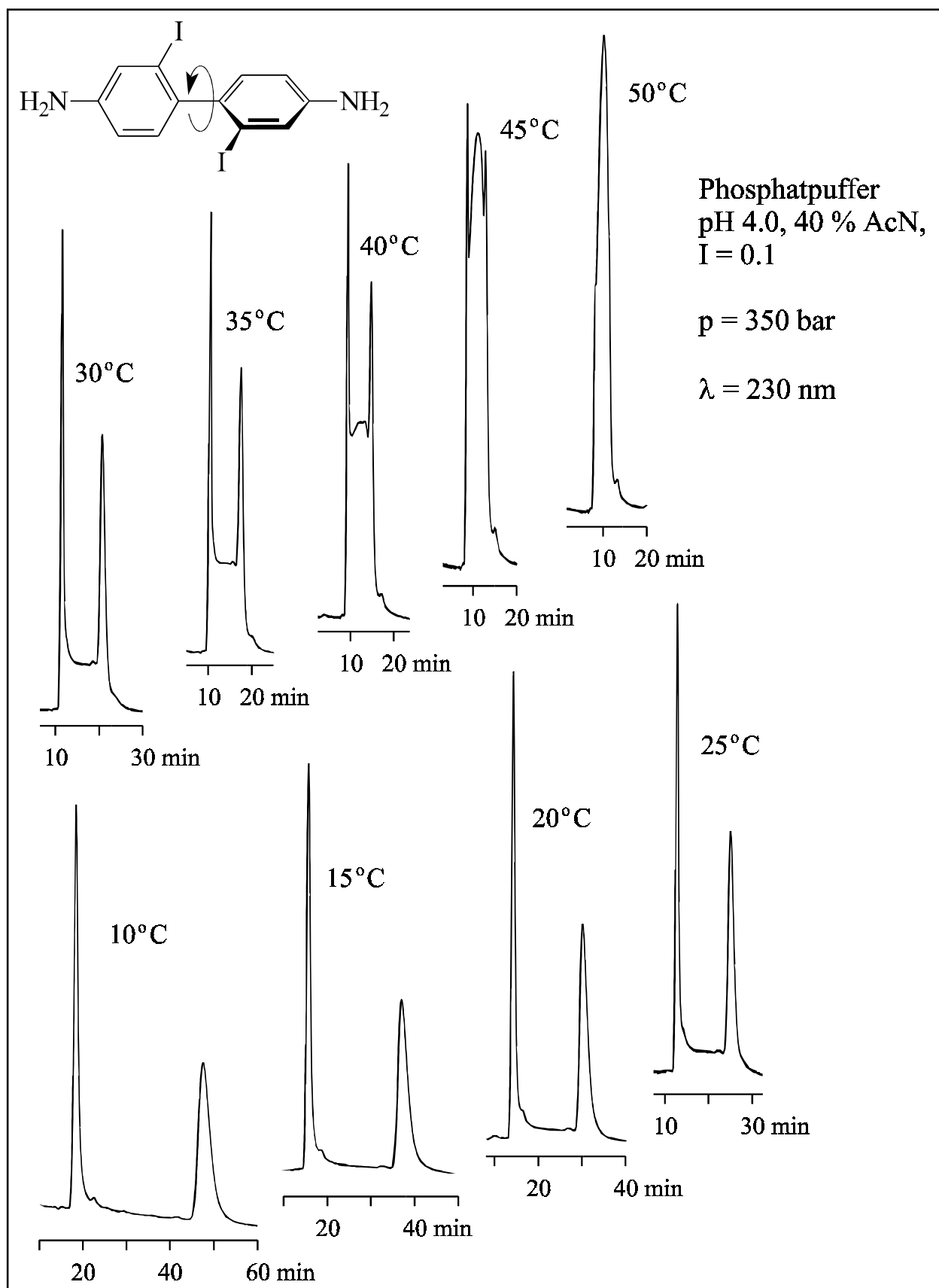


Abb. 83: Micro-HPLC-Trennung von 2,2'-Diiodbenzidin bei verschiedenen Temperaturen mit an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm , 100 Å) gebundenem 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (47) (80 cm 150 μm ID Kapillare)

Für die Simulation wurden als Eingabeparameter folgende aus den Chromatogrammen gewonnene Daten benötigt:

- ♦ Zahl der theoretischen Böden $n = \left(\frac{t_R}{\omega_{1/2}} \right)^2$
- ♦ Totzeit t_0 , d.h. die Aufenthaltszeit des Analyten in der mobilen Phase
- ♦ Bruttoretentionszeiten t_{R1} und t_{R2} der beiden Spiegelbildisomere
- ♦ Halbwertsbreiten $\omega_{1/2}$ der Peaks, d.h. die Breite der Peaks in halber Höhe

Da die Halbwertsbreiten der Peaks zur Simulation benötigt werden, eignen sich nur Plateaus, die eine Höhe von 15 bis 40 % gemessen an der Peakhöhe des zuerst eluierten Peaks besitzen. Für die Simulation muß die Geschwindigkeitskonstante für die Enantio-merisierung abgeschätzt und solange variiert werden, bis simuliertes und experimentelles Chromatogramm übereinstimmen. Die auf diese Weise ermittelte Geschwindigkeitskonstante und die dazugehörige Temperatur können in die *Eyring*-Gleichung (3) eingesetzt werden, die dann nach entsprechender Auflösung einen Wert für die *Freie Aktivierungsenthalpie* $\Delta G^\ddagger$ liefert:

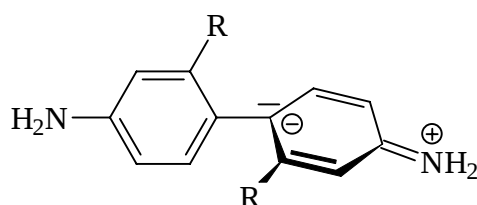
$$k = \frac{\kappa k_B T}{h} \cdot e^{-\Delta G^\ddagger / R T} \quad (3)$$

k: Geschwindigkeitskonstante, k_B : Boltzmann-Konstante, κ : Transmissionskoeffizient = 1, h: Planck'sches Wirkungsquantum, $\Delta G^\ddagger$: Freie Aktivierungsenthalpie, R: universelle Gaskonstante, T: absolute Temperatur in K

Die Simulation der an Perme- β -CD bei 25°C und 30°C erhaltenen Chromatogramme ergab für die Rotationsbarriere einen Wert von 92.7 kJ/mol, während die Simulation der an 2,3-Me- β -CD bei 30°C und 35°C erhaltenen Elutionskurven eine Energiebarriere von 93.0 kJ/mol lieferte. In atropisomeren Biphenylen beeinflussen *para*-Substituenten durch elektronische Effekte die Rotationsbarriere. Dabei erhöhen Elektronendonoren im Gegensatz zu -akzeptoren die Enantio-merisierungsgeschwindigkeit und setzen die Rotationsbarriere um einige kJ mol⁻¹ herab. Nach Ling und Harris erhöhen Elektronendonoren die Elektronendichte und den sp³-Charakter der zentralen Einfachbindung und erleichtern somit die Deformation der Phenylringe in Grund- und Übergangszustand^[219]. Auf diese Weise werden sterische Wechselwirkungen der *ortho*-Substituenten im annähernd

planaren Übergangszustand und damit auch die Rotationsbarriere verringert. In der Abbildung der **Tab. 12** ist die Deformation an einem zentralen C-Atom gezeigt. Elektronenziehende Gruppen hingegen reduzieren die Elektronendichte an den zentralen C-Atomen und erschweren somit eine Deformation, d.h. sie erhöhen die Energiebarriere für die Rotation. Demnach sollten 2,2'-*ortho*-disubstituierte Benzidine eine vom pH-Wert abhängige Rotationsbarriere aufweisen. Zur Überprüfung der pH-Abhängigkeit der Rotationsbarriere wurden Chromatogramme an beiden chiralen Phasen bei unterschiedlichen pH-Werten aufgenommen. Der pH-Wert wurde über den verwendeten Phosphatpuffer eingestellt. Der Acetonitrilanteil wurde nicht verändert, und auch die Gesamtionenstärke der verwendeten mobilen Phasen wurde konstant auf $I = 0.1$ gehalten.

2,3-Me-β-CD				
mobile Phase	pH	T [°C]	k _{enan} [10 ⁻⁴ s ⁻¹]	ΔG [#] [kJ/mol]
Phosphatpuffer pH 2.0, 40 % AcN	3.0	35	10.75	93.0
Phosphatpuffer pH 3.0, 40 % AcN	4.0	35	10.17	93.2
Phosphatpuffer pH 4.0, 40 % AcN	4.9	30	6.00	93.0
		35	10.83	93.0
Phosphatpuffer pH 5.0, 40 % AcN	6.2	35	10.17	93.2
Phosphatpuffer pH 6.0, 40 % AcN	7.3	35	10.75	93.0
H ₂ O/AcN 60 : 40	7.0	30	6.00	93.0
		35	10.58	93.1
Perme-β-CD				
Phosphatpuffer pH 4.0, 40 % AcN	4.9	25	3.50	92.7
		30	6.83	92.7
H ₂ O/AcN 60 : 40	7.0	25	3.55	92.7
		30	6.17	92.9



pH-Abhängige Deformation chiraler Benzidine

Tab. 12: Berechnung der Rotationsbarriere von 2,2'-Diiodbenzidin durch Simulation der durch Micro-DHPLC erhaltenen Chromatogramme (80 cm gepackte 150 μm ID Kapillaren)

Aus **Tab. 12** geht deutlich hervor, daß die Rotationsbarriere für beide chirale Phasen in einem weiten pH-Bereich von 3.0 bis 7.0 konstant ist. Demnach scheint das 2,2'-Diodbenzidin in diesem pH-Bereich nicht oder nur vernachlässigbar schwach protoniert zu sein. Ersatz des Phosphatpuffers pH 6.0 durch Wasser unter Beibehaltung eines pH-Wertes von ca. 7 beeinflusste die Energiebarriere ebenfalls nicht. Dieser Befund deutet darauf hin, daß auch die Ionenstärke die Barriere für die Rotation nicht beeinflusst. **Abb. 84** zeigt einen visuellen Vergleich der an Perme- β -CD bei 30°C und einer Zusammensetzung der mobilen Phase von H₂O/AcN 60:40 erhaltenen experimentellen mit zwei simulierten Elutionskurven. Bei einem maximalen Fehler von ± 0.3 kJ/mol dürfen die mit den beiden Phasen erhaltenen Werte für die Rotationsbarriere als identisch betrachtet werden. Da jedoch die Enantiomerisierung teilweise in chiraler Umgebung stattfindet (*siehe Abb. 81*) darf ein aktivierender bzw desaktivierender Einfluß der stationären Phase auf die Enantiomerisierung nicht ausgeschlossen werden. Für Perme- und 2,3-Me- β -CD bedeutet dies, daß beide chirale Phasen entweder denselben oder gar keinen Einfluß auf die Enantiomerisierungsreaktion ausüben.

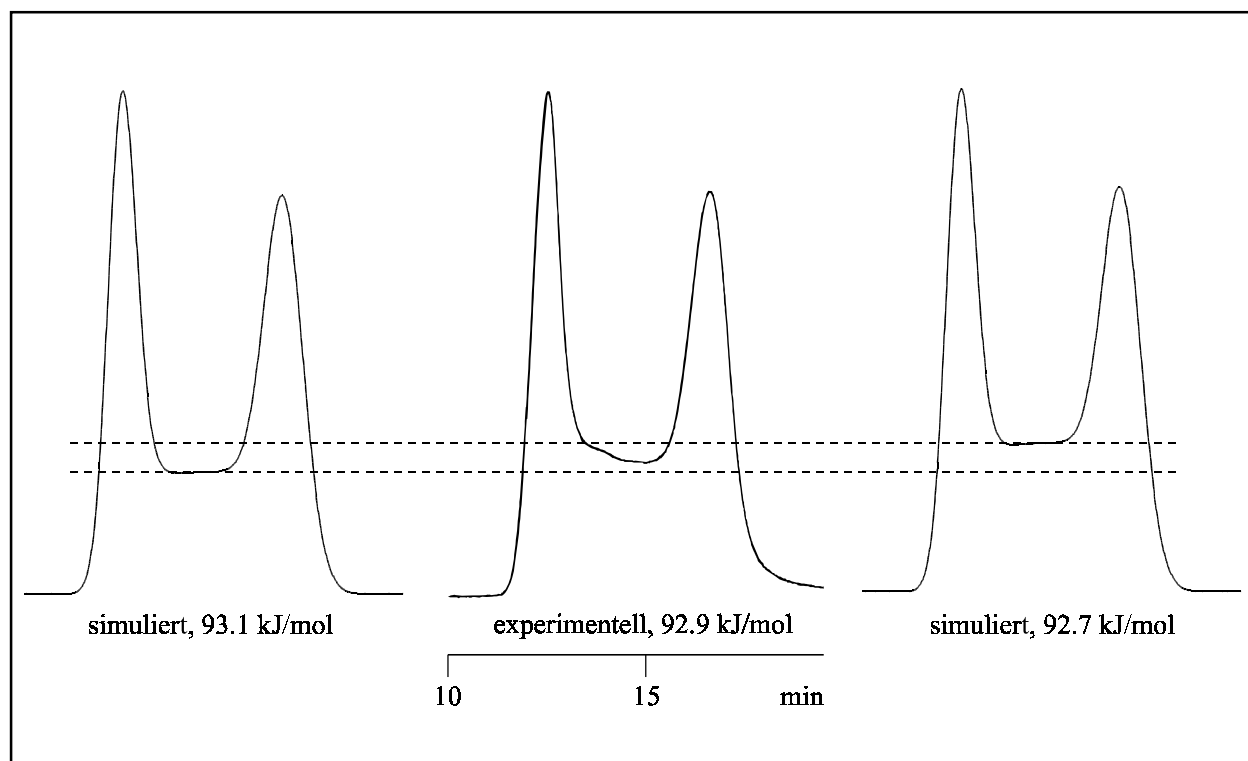


Abb. 84: Anwendung des Einschachtelungsverfahrens zum Vergleich der experimentellen (Perme- β -CD; mobile Phase: H₂O/AcN 60:40; 30°C) mit zwei simulierten Elutionskurven

Zusammenfassung

Native und derivatisierte Cyclodextrine nehmen als chirale Selektoren in der Mehrzahl der enantioselektiven Trenntechniken eine überragende, in manchen Bereichen sogar eine führende Rolle ein. In der Gaschromatographie wurden lipophile Cyclodextrinderivate 1988 erfolgreich eingeführt^[48]. Ihre den früheren chiralen Phasen überlegenen Trenneigenschaften führten zur Entwicklung einer großen Anzahl von Cyclodextrinderivaten, um den Einfluß des Substitutionsmusters auf die Enantioselektivität zu untersuchen. Permethyliertes β -Cyclodextrin (Perme- β -CD) fand aufgrund eines einfachen Syntheseweges bei gleichzeitig großer Anwendungsbreite besonders vielfältige Verwendung. Doch nehmen andere regioselektiv substituierte Cyclodextrinderivate wie z.B. Heptakis(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD), Heptakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- (2,6-Me-3-Pe- β -CD) und Heptakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin (6-Me-2,3-Pe- β -CD) an Bedeutung zu. Mit Ausnahme von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, das *Dönnecke et al.* nach Immobilisierung an Kieselgel in der enantioselektiven Micro-HPLC einsetzen^[68c,71], wurden bisher hauptsächlich per-substituierte Derivate in statistisch ablaufenden Reaktionen für die enantioselektive HPLC an Trägermaterialien immobilisiert^[72], nicht jedoch die in der GC etablierten lipophilen Derivate mit komplizierterem Substitutionsmuster. Statistische Reaktionen zur Immobilisierung besitzen zudem den Nachteil, daß die Reproduzierbarkeit chromatographischer Trennungen von Charge zu Charge nicht gesichert ist. Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation wurden monofunktionalisierte β -Cyclodextrinderivate unterschiedlichen Substitutionsmusters (Perme- β -CD, 2,6-Me-3-Pe- β -CD, 6-Me-2,3-Pe- β -CD, 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 6-TBDMS- β -CD und 2,3-Me- β -CD) mit jeweils einem reaktionsfähigem Spacer an definierter Position hergestellt und an kommerziell erhältliche Kieselgele kovalent gebunden. Nach Aufbau eines micro-HPLC-Systems wurde die Eignung der immobilisierten β -Cyclodextrinderivate als chirale stationäre Phasen untersucht.

Zur Monofunktionalisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und Perme- β -CD über Position 6 wurde 2,3-Me- β -CD (**4**) mit 8-Brom-1-octen zum 6'-Octenyl-2,3-Me- β -CD (**5**) und mit 1-Brom-5-cyanopentan zum 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) umgesetzt. Silylierung beider Verbindungen lieferte 6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**6**) und 6'-Cyano-

pentyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**10**), welche zu den gewünschten Zielverbindungen 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**7**) und 6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**) epoxidiert bzw. reduziert wurden. Methylierung von **9** statt Silylierung unter Beibehaltung des abschließenden Reaktionsschrittes führte zum 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (**39**). Das in 6-Position mit einem ω -Epoxyoctylrest versehene Perme- β -CD wurde aus 6'-OH-perme- β -CD (**35**) durch Reaktion der letzten freien Hydroxygruppe in Position 6 mit 8-Brom-1-octen und abschließende Epoxidierung dargestellt. 6'-OH-perme- β -CD (**35**) selbst wurde aus β -Cyclodextrin durch Monosilylierung der Position 6, Permethylierung der übrigen 20 Hydroxylgruppen und Abspaltung der 6-Silylgruppe hergestellt^[79b].

Die Monofunktionalisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und Perme- β -CD über die Position 2 erfolgte auf zwei unterschiedlichen Wegen. Das bei der Darstellung von 6-TBDMS- β -CD (**1**) als Nebenprodukt isolierte 2',6-TBDMS- β -CD (**2**) wurde mit Trifluormethansulfonsäuremethylester zu 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**19**) methyliert^[68c,71]. Nach Desilylierung und Wiedereinführung der TBDMS-Gruppe in Position 6 wurde das mono-OH-freie Derivat 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**22**) erhalten^[68c,71], das nach Einführung eines Octenylrestes und Epoxidierung 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**14**) ergab. Cyanopentyl-Substitution und Reduktion von **22** lieferte zusätzlich 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**18**). Nach Desilylierung, Methylierung und Reduktion von 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**17**) konnte 2'-Aminohexyl-perme- β -CD (**42**) erhalten werden. Im zweiten beschrittenen Weg zur Darstellung der in Position 2 monofunktionalisierten Derivate wurde 6-TBDMS- β -CD (**1**) direkt mit dem entsprechenden Bromid zu 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS- β -CD (**16**) und 2'-Octenyl-6-TBDMS- β -CD (**12**)^[144] umgesetzt. Methylierung der restlichen 13 sekundären OH-Gruppen in **12** und **16** lieferte die bereits auf dem ersten Wege als Zwischenprodukte aufgetretenen Derivate. Methylierung der freien OH-Gruppen in 2',6-TBDMS- β -CD (**2**) mit Methyljodid induzierte die Wanderung der einzelnen Silylgruppe von der 2- in die 3-Position, wobei das umgelagerte Derivat 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**23**) erhalten wurde^[120]. Die Übertragung der an 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**19**) durchgeführten Reaktionen auf **23** lieferte 3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**28**), 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**), 3'-Aminohexyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**31**) und 3'-Aminohexyl-perme- β -CD (**46**).

Zur Darstellung von 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**54**) wurde zunächst 6-TBDMS- β -CD (**1**) unter schwach basischen Bedingungen regioselektiv in Position 2 methyliert^[84,87]. Nach Pentyl-Substitution der noch freien 3-Position und Desilylierung konnte 2-Me-3-Pe- β -CD (**51**) erhalten werden, welches erfolgreich mit einem Octenylrest in 6-Position monofunktionalisiert wurde. Methylierung der restlichen 6 Hydroxylgruppen in Position 6 und Epoxidierung der Doppelbindung lieferte das Zielmolekül.

6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**63**) entstand durch Monosubstitution von 2,3-Pe- β -CD (**56**) mit 1-Brom-5-cyanopentan, Methylierung der restlichen OH-Gruppen und Reduktion der Cyano- zur Aminogruppe.

Schließlich konnte 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) durch basische Hydrolyse in die entsprechende Säure **47** überführt werden.

6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mit einem ω -Epoxyalkylrest in 2-, 3- und 6-Position sowie Perme- und 2,6-Me-3-Pe- β -CD mit einem ω -Epoxyoctylrest in Position 6 wurden durch nukleophile Epoxidöffnung *in batch* an 3-Aminopropyl-Kieselgel gebunden. In einem zu dieser Immobilisierungstechnik inversen Verfahren wurden 6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**), 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (**39**) und 6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**63**) an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel immobilisiert. 2,3-Me- β -CD mit einer 5-Carboxypentylgruppe in 6-Position wurde dagegen über eine Amidbindung an Aminopropyl-Kieselgel gebunden. Die Immobilisate wurden wie auch das unmodifizierte Kieselgel getrocknet und gleichfalls einer Elementaranalyse unterworfen. Aus der Differenz des Kohlenstoffanteils von unmodifiziertem und modifiziertem Kieselgel wurden die Immobilisierungsraten bestimmt, die von 80 bis 120 μmol CD-Derivat / g Immobilisat reichten.

In 6-Position mit einem ω -Aminohexylrest monosubstituiertes Perme- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD wurden zusätzlich *on-column* durch reduktive Aminierung an Aldehyd-Kieselgel in bereits gepackten Kapillaren immobilisiert^[201]. Dabei wurde das Aldehyd-Kieselgel ebenfalls *on-column* durch Periodatspaltung von Diol-Kieselgel erhalten^[201]. Im Gegensatz zu den als *Batch*-Verfahren durchgeführten Immobilisierungen, die ca. 100 mg an Cyclodextrinderivat benötigen, kommt die Immobilisierung auf der Säule mit Mengen zwischen 2 und 5 mg aus. Ihr großer Nachteil besteht jedoch darin, daß die Menge des gebundenen Cyclodextrins elementaranalytisch nicht bestimmt werden kann.

Mit Ausnahme von 6-TBDMS- β -CD eigneten sich alle immobilisierten Derivate als chirale stationäre Umkehrphasen für die Kapillar-HPLC. An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD konnten Phenylhydantoin, Mofebutazon und Pemolin sowie zahlreiche chirale Barbiturate getrennt werden. Perme- β -CD und 2,3-Me- β -CD wiesen ähnliche Enantioselektivitäten auf. Neben Barbituraten konnten insbesondere atropisomere Verbindungen wie z.B. 2,2'-*ortho*-disubstituierte Benzidine und 2'-substituierte Diazaparacyclophane an ihnen getrennt werden. An immobilisiertem Perme- β -CD gelang darüber hinaus die Trennung von Etozolin und Ciprofibrat, das als Methylester auch von 2,3-Me- β -CD bis zur Grundlinie getrennt wurde. 2,3-Me- β -CD wurde ferner zur Trennung von Pemolin und Carprofen verwendet. Die Trennung von Pemolin wurde jedoch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, die von Carprofen an 2,6-Me-3-Pe- β -CD mit höherem α -Wert und weitaus besserer Auflösung durchgeführt. 2,6-Me-3-Pe- β -CD erwies sich als Phase mit der größten Anwendungsbreite für enantioselektive Trennungen. An ihr wurden Barbiturate und andere heterocyclische Wirkstoffe (Tiberal, Ethotoin, Oxapadol, Glutethimid) sowie Profene und sekundäre arylsubstituierte Alkohole in ihre Enantiomere getrennt. Ersatz der Methylgruppen in 2-Position durch Pentylreste zum 6-Me-2,3-Pe- β -CD führte zu einem fast vollständigen Verlust der Selektivität. An 6-Me-2,3-Pe- β -CD ließen sich nur noch Barbiturate enantioselektiv trennen. Wie in der GC so ist auch in der HPLC das Substitutionsmuster der Cyclodextrine der die Enantioselektivität maßgeblich beeinflussende Faktor. Verwendetes Kieselgelmaterial sowie Position und Länge des Spacers spielen eine nur unwesentliche Rolle. Schließlich wurde für 2,2'-Diiodbenzidin eine Rotationsbarriere von 93 kJ/mol durch dynamische enantioselektive micro-HPLC an Perme- β -CD und 2,3-Me- β -CD und anschließende Simulation geeigneter Plateaus ermittelt.

Summary

Native as well as derivatized cyclodextrins (CDs) are predominant as chiral selectors in the majority of enantioselective separation techniques. In gas chromatography hydrophobic cyclodextrin derivatives were successfully introduced in 1988^[48]. Their superior properties as compared to previous chiral stationary phases initiated the development of a great number of CD derivatives to investigate the influence of the substitution pattern on enantioselectivity. Because of the simple way of preparation and general applicability permethylated β -CD (perme- β -CD) took a leading role, but the importance of other selectively substituted CD derivatives like heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD), heptakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- (2,6-Me-3-Pe- β -CD) and heptakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (6-Me-2,3-Pe- β -CD) should not be underestimated. Except for 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD linked via amide bond formation to aminopropyl silica by *Dönnecke et al.*^[68c,71], persubstituted derivatives were generally immobilized in statistical reactions onto polymeric materials for enantioselective HPLC^[72]. In contrast, the lipophilic derivatives with more complicated substitution patterns established in enantioselective GC have been totally ignored so far. Furthermore, statistical reactions for immobilization are disadvantageous for warranting batch-to-batch reproducibility of chromatographic separation results. Within the scope of this work β -cyclodextrin derivatives with different substitution patterns have been monofunctionalized by the defined attachment of reactive spacer groups which allowed the immobilization to commercially available silica gels. After building-up a micro-HPLC-system the immobilized derivatives were evaluated as chiral stationary phases.

For the monofunctionalization of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD and perme- β -CD over position 6 2,3-Me- β -CD (**4**) was treated with 8-bromo-1-octene to obtain 6'-octenyl-2,3-Me- β -CD (**5**). Reaction of **4** with 1-bromo-5-cyano-pentane instead of the 8-bromo-1-octene afforded 6'-cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**). Silylation of both compounds yielded 6'-octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**6**) and 6'-cyanopentyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**10**), which were epoxidized and reduced, respectively, obtaining the desired end products 6'-epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**7**) and 6'-aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**). Methylation instead of silylation of **9** maintaining the last reaction step gave 6'-aminohexyl-perme- β -CD (**39**). Perme- β -CD with one ω -octenyl

group attached to position 6 was synthesized starting from 6'-OH-perme- β -CD (**35**) by reaction of the last free OH-group with the corresponding ω -alkenyl bromide and epoxidation of the double bond. 6'-OH-perme- β -CD (**35**) itself was prepared from β -cyclodextrin by monosilylation of the primary side, permethylation of the residual 20 OH-groups and, finally, cleavage of the 6-TBDMS-group^[79b].

For the monofunctionalization of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD and perme- β -CD over the 2-position two strategies were applied. 2',6-TBDMS- β -CD (**2**) isolated as side product in the synthesis of 6-TBDMS- β -CD (**1**) was converted into 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**19**) by methylation with methyl trifluoromethanesulfonate^[68c,71]. Cleavage of the silyl groups and subsequent re-introduction into the 6-position gave 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD with only one unreacted hydroxy group in position 2 (2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, **22**)^[68c,71], to which an octenyl group was attached. Epoxidation of the double bond led to 2'-epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**14**). Additionally, 2'-aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**18**) was formed by introduction of a cyanopentyl group and reduction of **22**. Desilylation, methylation and reduction of 2'-cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**17**) were the reaction steps used for the preparation of 2'-aminohexyl-perme- β -CD (**42**). The second pathway for the preparation of the derivatives monofunctionalized over position 2 consisted in the direct attachment of both the 7-octenyl and the 5-cyanopentyl group by reaction of 6-TBDMS- β -CD (**1**) with the corresponding bromide. Methylation of the residual 13 secondary OH-groups of 2'-cyanopentyl-6-TBDMS- β -CD (**16**) and 2'-octenyl-6-TBDMS- β -CD (**12**)^[144] provided derivatives also appearing as intermediates from the first pathway. Methylation of the hydroxy groups of 2',6-TBDMS- β -CD (**2**) with iodomethane induced the (2-O $\rightarrow$ 3-O)-migration of the single silyl group obtaining the rearranged derivative 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**23**)^[120]. The application of the reactions carried out for 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**19**) to **23** gave 3'-epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**28**), 3'-epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**), 3'-aminohexyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**31**) and 3'-aminohexyl-perme- β -CD (**46**).

For the synthesis of 2,6-Me-3-Pe- β -CD with one 7-epoxyoctyl residue in position 6 (6'-epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD, **54**) the 2-position of 6-TBDMS- β -CD (**1**) was selectively methylated using iodomethane and moderately basic conditions^[84,87]. After introduction of pentyl groups to the remaining hydroxy groups at position 3 and cleavage of the TBDMS-groups 2-Me-3-Pe- β -CD (**51**) was obtained and monofunctionalized by

introduction of one octenyl group at the primary side. Methylation of the residual 6 OH-groups at position 6 and epoxidation of the double bond yielded the target derivative.

6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**63**) was prepared by monosubstitution of 2,3-Pe- β -CD (**56**) using 1-bromo-5-cyano-pentane, methylation of the residual OH-groups, and reduction of the cyano to the amino moiety.

Finally, 6'-cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) was converted into the corresponding acid **47** by hydrolysis under basic conditions.

The monofunctionalized 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD derivatives with one ω -epoxyalkyl group at position 2, 3 and 6 and perme- and 2,6-Me-3-Pe- β -CD with one ω -epoxyoctyl group at position 6 were covalently bound to 3-aminopropyl silica gel via a nucleophilic epoxide opening reaction. The inverse immobilization technique was used for the immobilization of 6'-aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**11**), 6'-aminohexyl-perme- β -CD (**39**) and 6'-aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**63**) to 3-glycidoxypentyl silica gel. In comparison 2,3-Me- β -CD with a 5-carboxypentyl group attached to position 6 was linked to 3-aminopropyl silica by the formation of an amide bond. The immobilized cyclodextrins were dried under the same conditions as the unmodified silica gels and also subjected to elemental analysis. The difference in the carbon content of modified and unmodified silica was used to calculate the immobilization ratios, which reached from 80 up to 120 μmol CD derivative / g immobilized silica.

Perme- β -CD and 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD monofunctionalized over the 6-position with a ω -aminohexyl group were additionally bound *on-column* to aldehyde silica^[201], which was prepared *in situ* inside the packed capillary by periodate cleavage of diol silica before immobilization via reductive amination^[201]. In contrast to the immobilizations carried out *in batch*, which approximately consume 100 mg of the cyclodextrin derivative, amounts of only 2 to 5 mg of the selector are necessary for the "*on-column*"-procedure. A disadvantage of this procedure consists in the lack of possibility to determine the amount of immobilized cyclodextrin by elemental analysis.

It was found out that except for 6-TBDMS- β -CD all immobilized cyclodextrin derivatives were suitable as chiral stationary phases for capillary HPLC in the "*reversed phase*"-mode. 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD was used for the separation of phenylhydantoin,

mofebutazone, pemoline and several chiral barbiturates. Perme- and 2,3-Me- β -CD showed similar enantioselective properties. Apart from barbiturates they showed enhanced recognition capabilities for atropisomeric compounds like 2,2'-*ortho*-disubstituted benzidines and 2'-substituted diazaparacyclophanes. In addition, perme- β -CD was used for the separation of etozoline and ciprofibrate, which also was base-line separated as methyl ester by 2,3-Me- β -CD. Furthermore, 2,3-Me- β -CD was used for the enantioseparation of pemoline and carprofene. Nevertheless, the separation of pemoline was performed on 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, that of carprofene on 2,6-Me-3-Pe- β -CD with higher α -values and increased resolutions. 2,6-Me-3-Pe- β -CD proved to be the phase with the broadest range of application for enantioselective separations. It was successfully applied as CSP for micro-LC enantioseparation of barbiturates and other heterocyclic drugs (tiberal, ethotoin, oxapadol, glutethimide), profenes and chiral aryl-substituted alcohols. Displacement of the methyl groups in 2-position by pentyl groups under formation of 6-Me-2,3-Pe- β -CD caused almost complete loss of enantioselectivity. Only barbiturates could be separated enantioselectively by 6-Me-2,3-Pe- β -CD. Similarly to GC, the substitution pattern of the cyclodextrin derivatives seems to be the most important factor affecting enantioselectivity. The applied silica gel and position and length of the spacer used for immobilization do not play an important role in the recognition process. Finally, a rotation barrier of 93 kJ/mol for 2,2'-diiodobenzidine was determined by dynamic enantioselective micro-HPLC using perme- β -CD and 2,3-Me- β -CD as stationary phases and subsequent simulation of suitable plateaus.

Kapitel 5 Experimenteller Teil

5.1. Reagenzien, Meßgeräte und Methoden

Reagenzien und Lösungsmittel

Tetrahydrofuran (THF) wurde durch Kochen unter Rückfluß über Natrium/Kalium getrocknet und jeweils frisch destilliert eingesetzt. Alle anderen wasserfreien Lösungsmittel wurden als handelsübliche Produkte von der Firma *Fluka* (*“p.a. absolut”*) bezogen. Lösungsmittel mit der Reinheitsangabe *“zur Synthese”* wurden vor Gebrauch destilliert. Zur Anwendung gelangte Reagenzien, deren Herstellung in Kapitel 5.2. nicht erwähnt wird, wurden bei den Firmen *Aldrich*, *Fluka* oder *Merck* käuflich erworben und ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt. Das als 60%ige Suspension vorliegende Natriumhydrid wurde vor dem Einsatz mit destilliertem Petrolether gründlich gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Schutzgas

Alle Reaktionen, die in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt wurden, erfolgten in einer Stickstoffatmosphäre. β -Cyclodextrin und hydrophile Cyclodextrinderivate wurden vor ihrem Einsatz über Nacht an einer Gefriertrocknungsanlage Modell Beta A der Firma *Christ* lyophilisiert.

Polarimetrie

Die angegebenen spezifischen Drehwerte wurden mit den Polarimetern PE 241 oder PE 243 der Firma *Perkin-Elmer* bei 589 nm (Na-D-Linie) und einer Küvettenlänge von 1 dm bestimmt.

Dünnschichtchromatographie

Für die dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen der Cyclodextrinderivate wurde auf Aluminiumfolie aufgebracht Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma *Merck* verwendet. Die Detektion erfolgte durch Besprühen mit 10 %iger ethanolischer Schwefelsäure und anschließender Hitzebehandlung. Cyclodextrinderivate mit einem Aminopentylrest in definierter Position wurden zusätzlich

durch Eintauchen in Ninhydrin-Reagenz (0.3 g Ninhydrin und 3 ml Eisessig in 100 ml 1-Butanol) und anschließender Wärmebehandlung detektiert.

Flüssigchromatographie

Als Rohprodukte vorliegende chemisch modifizierte Cyclodextrine wurden säulenchromatographisch entweder bei Normaldruck an Kieselgel 60 der Firma *Merck* (63 - 200 µm Körngröße) oder unter Flashbedingungen (Kieselgel 60, 40 - 63 µm Körngröße) gereinigt. Die verwendeten Laufmittelzusammensetzungen sind jeweils in den experimentellen Vorschriften erwähnt. Der angegebene R_F -Wert bezieht sich auf Dünnschichtchromatogramme, die in dem Laufmittel gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung entwickelt wurden. Alle Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

IR-Spektroskopie

Die Aufnahmen von IR-Spektren erfolgten an KBr-Preßlingen mit einem FT-IR-Spektrometer Genesis Series FTIR™ der Firma *ATI MATTSON*.

Gaschromatographie

Die gaschromatographische Untersuchung des mittels Standardmethylierungsanalyse (SMA) erhaltenen Hydrolysats von Hexakis(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl-2-O-oct-7-enyl)- β -CD (2'-Octenyl-6-TBDMS- β -CD) wurde an einem Gerät GC 6000 Vega Series 2 der Firma *Carlo Erba* mit *on-column*-Injektion und Flammenionisationsdetektion (FID) durchgeführt. Zur Trennung wurde eine 25 m 250 µm ID fused-silica-Kapillarsäule CPSil 8 CB (5 % Phenyl-, 95 % Methylpolysiloxan) der Firma *Chrompack* verwendet. Die Auswertung erfolgte mit einem Integrator D-2500 der Firma *Merck-Hitachi*.

Massenspektrometrie

GC/MS-Untersuchungen (EI, 70 eV) wurden mit einem Massenspektrometer 311 A der Firma *Finnigan MAT*, verbunden mit einem Gaschromatographen 2101 AC der Firma *Carlo Erba*, einem Iontrap-Massenspektrometer *Finnigan* ITD 800, verbunden mit einem Dani 6500 Gaschromatographen und einem Sektorfeld-Gerät VG-250 S der Firma *VG Analytical*, verbunden mit einem *Hewlett-Packard* Gaschromatographen HP 5890, durchgeführt. An dem letztgenannten Gerät wurden die MS-EI-Hochauflösungs-Untersuchun-

gen vorgenommen. Als Trennsäule diente jeweils eine 25 m Kapillarsäule mit CPSIL 5 (*Chrompack*).

Die FAB-Massenspektren wurden in einer *m*-Nitrobenzylalkohol-Matrix mit Xenon als Stoßgas an dem Massenspektrometer VG 70-250S der Firma *VG Analytical* aufgenommen.

Die MALDI-TOF-Massenspektren wurden im Reflektor-Modus mit 4-Hydroxy- α -cyanozimtsäure als Matrix aufgenommen. Hierzu wurde das Gerät Biflex der Firma *Bruker* verwendet.

NMR-Spektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden an den Geräten WM 400 (^1H : 400 Mz, ^{13}C : 100.62 MHz) und DRX 500 (^1H : 500 MHz, ^{13}C : 125.77 Hz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Als Lösungsmittel dienten deuteriertes Chloroform, Methanol und Pyridin, wobei die Signale der nicht deuterierten Lösungsmittel als interne Standards verwendet wurden: Als Referenzsignal wurde in Chloroform das CHCl_3 -Signal (^1H : $\delta = 7.24$ ppm; ^{13}C : $\delta = 77.0$ ppm) verwendet, in Methanol wurde auf das CH_3 -Signal (^1H : $\delta = 3.35$ ppm; ^{13}C : $\delta = 49.3$ ppm), in Pyridin auf den bei ^1H : $\delta = 7.19$ ppm bzw. ^{13}C : 123.5 ppm in Resonanz tretenden Kern geeicht.

Zur Auswertung und Zuordnung der Signale wurden bei ^{13}C -Spektren die DEPT-Aufnahmetechnik sowie ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren (COSY) hinzugezogen. Es wurde versucht, die Spektren nach 1. Ordnung auszuwerten. Für die Aufspaltungen der ^1H -Signale wurden folgende Abkürzungen eingeführt: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplett, dt = doppeltes Triplett, ddt = doppeltes Dublett vom Triplett, m = Multiplett.

Bei symmetrisch substituierten Cyclodextrinderivaten wurden die Integrale auf eine Glucoseeinheit bezogen.

Zur Auswertung wurde das Computerprogramm "Win-NMR" zu Hilfe genommen. Aufgrund der Digitalisierung/Auflösung der Meßpunkte sind die mit diesem Programm ermittelten Kopplungskonstanten mit einem Fehler von ± 0.5 Hz behaftet.

Micro-Hochleistungsflüssigchromatographie (micro-HPLC)

Es wurde eine HPLC-Pumpe L-6200A der Firma *Merck-Hitachi* mit Wasser als Druckflüssigkeit verwendet. Die mobile Phase wurde über ein Injektionsventil 7010 der Firma *Rheodyne* mit externer Probenschleife von 2 ml in das System gegeben. Der Probenauftrag erfolgte über ein Injektionsventil 7520 der Firma *Rheodyne* mit internem Aufgabevolumen von 200 nl. Beide Injektoren wurden über 10 cm einer 50 µm ID Leerkapillare miteinander verbunden. Die Detektion erfolgte *on-column* durch UV-Absorption (UV-Detektor 2000 der Firma *Linear Instruments*, Reno, NV, USA) in einer Durchflußzelle mit einer 50 µm ID Kapillare. An der Stelle des Detektorfensters wurde die äußere Polyimidschicht der 50 µm ID Kapillare durch kurzzeitiges Erhitzen auf 500°C entfernt. Für Enantiomerentrennungen wurden Kapillaren mit 150 und 180 µm ID verwendet, die über Micro-Inline-Filter der Firma *Upchurch Scientific* mit der zur Detektion verwendeten 50 µm ID Kapillare verbunden wurden. Zum Packen der Kapillaren wurden 100 mg des mit dem Cyclodextrin immobilisierten Kieselgels in 2 ml Acetonitril durch kurze Behandlung im Ultraschallbad suspendiert und in einer kleinen, 2 ml fassenden Packvorrichtung, in der Rühren möglich war, durch Druckanwendung (5 min auf 200 bar, dann 2 h auf 350 bar) in die Kapillare gepreßt. Die Aufzeichnung der Chromatogramme erfolgte mit einem Integrator D-2500 der Firma *Merck-Hitachi*.

Hochleistungsflüssigchromatographie

Zum Packen einer analytischen Stahlsäule (250 x 4 mm, *Macherey-Nagel*) wurden 2.3 g mit Permethyl-β-cyclodextrin immobilisiertes Aminopropyl-Kieselgel (5 µm Teilchengröße, 100 Å Teilchendurchmesser) in 23 ml Isopropanol (HPLC grade) suspendiert und 5 min im Ultraschallbad homogenisiert. Die Suspension wurde anschließend in ein an die Stahlsäule montiertes Säulenfüllrohr der Firma *Macherey-Nagel*, das bereits an eine unter Isopropanol stehende Pumpe L-6200 der Firma *Merck* angeschlossen war, gefüllt. Das Füllrohr wurde mit Isopropanol aufgefüllt und luftblasenfrei verschlossen. Zunächst wurden 10 ml Isopropanol bei 200 bar, dann 500 ml Isopropanol bei 380 bar gefördert. Anschließend wurde die Pumpe abgeschaltet und nach Druckabbau die Säule von der Füllvorrichtung abgeschraubt. Überstehendes Kieselgel wurde vom Säulenkopf entfernt, und die Säule mit den laut *Macherey-Nagel* vorgesehenen Fittings versehen. Nach Einbau in ein HPLC-System, das aus einer Pumpe L-6200 der Firma *Merck*, einem UV-Detektor 655 A der Firma *Merck* und einem sich daran anschließenden Polarimeter mit

Durchflußzelle der Firma *Knauer* bestand, wurde die Säule auf ihre Enantioselektivität geprüft.

Eine semipräparative Säule (250 x 8 mm, *Bischoff*) wurde gemäß obiger Packvorschrift nach Suspension von 10 g mit Permethy- β -cyclodextrin immobilisiertem Amino-propyl-Kieselgel (5 μ m Korngröße, 100 Å Teilchendurchmesser) in 100 ml Isopropanol hergestellt.

Die Aufnahme aller Chromatogramme erfolgte entweder mit einem Integrator D-2500 der Firma *Merck-Hitachi* oder einem Schreiber BD 41 der Firma *KIPP & ZONEN*, Holland.

Computersimulation

Die bei der flüssigchromatographischen Trennung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl erhaltenen Chromatogramme mit temperaturabhängigen Plateaus, die 15 - 40 % der Peakhöhen ausmachen, wurden mit dem Programm "*Mimesis 1.1*"^[63d,65b,c] simuliert.

5.2. Darstellung der Cyclodextrinderivate

5.2.1. *Heptakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS- β -CD, 1) und Hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl)mono(2,6-di-O-tert-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (2',6-TBDMS- β -CD, 2)*

10 g (8.81 mmol) gefriergetrocknetes β -Cyclodextrin wurden bei 50°C unter Stickstoff in 180 ml abs. Pyridin gelöst und anschließend bei 0°C mit 10.25 g (68.00 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan unter starkem Rühren versetzt. Nach 5 h wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 19 h wurden 1.5 g (9.95 mmol), nach 25.5 h 2.0 g (13.27 mmol) und nach 42, 48 und 65 h jeweils 0.4 g (2.65 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan bei 0°C zugegeben. Die Reaktion wurde nach insgesamt 72 h durch Gießen des Ansatzes auf 350 ml Eiswasser abgebrochen. Der entstandene weiße Niederschlag wurde über einen Büchner-Trichter abgesaugt, portionsweise mit 175 ml kaltem Wasser gewaschen und in 250 ml Chloroform aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert und Pyridinreste im Rohprodukt durch dreimalige Codestillation

mit je 300 ml Toluol vollständig entfernt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (18.39 g) durch Flashsäulenchromatographie an 1400 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 9:1 bis 3:1, schrittweise).

6-TBDMS- β -CD:

$C_{84}H_{168}O_{35}Si_7$: M = 1934.84 g/mol

Ausbeute : 12.42 g (6.42 mmol, 73 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 4 : 1) = 0.23

R_F (Butanon / 1-Butanol / H_2O 7 : 1 : 1) = 0.82

$[\alpha]_D^{28} = +108.3$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1954.2 $[M+Na]^+$, 1970.8 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.01, 0.02 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.85 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 3.54 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.2$ Hz, H-4], 3.60 [m, 1 H, H-5], 3.62 [dd, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.2$ Hz, H-2], 3.69 [d, 1 H, $^3J_{6b,6a} = 10.7$ Hz, H-6b], 3.88 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.5$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 11.2$ Hz, H-6a], 4.02 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, H-3], 4.87 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.24, 6.70 [2 s, 2 H, 2,3-OH]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.19, -5.07 [$Si(CH_3)_2$], 18.27 [$SiC(CH_3)_3$], 25.90 [$SiC(CH_3)_3$], 61.64 [C-6], 72.56 [C-5], 73.41 [C-3], 73.62 [C-2], 81.79 [C-4], 102.01 [C-1]

2',6-TBDMS- β -CD:

$C_{90}H_{182}O_{35}Si_8$: M = 2049.10 g/mol

Ausbeute : 3.82 g (1.86 mmol, 21 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 4 : 1) = 0.56

R_F (Butanon / 1-Butanol / H_2O 7 : 1 : 1) = 0.95

$[\alpha]_D^{27} = +101.5$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2069.3 $[M+Na]^+$, 2085.4 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.05-0.05 [m, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.15, 0.17 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.77-0.87 [m, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 0.89 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 3.35-4.15 [m, 42 H, H-2,3,4,5,6], 4.72-5.00 [m, 8 H, 7 x H-1, 1 x OH], 5.11-6.57 [m, 12 H, OH]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

-5.36- -4.46 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.27-18.90 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.88-26.19 [$\text{SiC}(\text{CH})_3$], 61.37-62.40 [C-6], 72.07-82.15 [C-2,3,4,5], 101.39-102.44 [C-1]

5.2.2. *Heptakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin* (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 3)

Eine Lösung aus 9.35 g (4.83 mmol) 6-TBDMS- β -CD (**1**) in 350 ml abs. THF wurde bei -5°C (Kryostat, Acetonbad) mit 4.5 g (0.19 mol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 22 ml (0.35 mol) Iodmethan zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde 2 h bei ca. -3°C gehalten und mit $5^\circ\text{C}/30$ min in 2.5 h auf Raumtemperatur gebracht. Überschüssiges Natriumhydrid wurde nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur durch Zugabe von Methanol bei 0°C zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (10.29 g) säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 670 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1 bis 2:1, schrittweise).

$\text{C}_{98}\text{H}_{196}\text{O}_{35}\text{Si}_7$: M = 2131.21 g/mol

Ausbeute : 9.25 g (4.34 mmol, 90 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 20 : 1) = 0.48

R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.46

$[\alpha]_D^{23} = +90.0$ (c = 1.0, CHCl_3)

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.00 [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.85 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 3.03 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2], 3.49, 3.64 [2 s, 6 H, OCH_3], 3.51 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3], 3.56 [d, 1 H, $^3J_{5,4} = 9.5$ Hz, H-5], 3.62 [d, 1 H, H-6b], 3.70 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.1$ Hz, H-4], 4.09 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.2$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 11.4$ Hz, H-6a], 5.17 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

-5.20, -4.86 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.28 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.91 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 58.61, 61.47 [2,3- OCH_3], 62.30 [C-6], 72.18 [C-5], 78.63 [C-4], 82.02 [C-3], 82.20 [C-2], 98.09 [C-1]

5.2.3. *Heptakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (2,3-Me- β -CD, 4)*

Eine Lösung aus 4.5 g (2.11 mmol) 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**3**) und 2.3 g (7.30 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot$ 3 H_2O in trockenem THF (10 ml) und trockenem DMF (10 ml) wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde durch Co-distillation mit 60 ml 1-Butanol/Toluol 1:1 (v/v) eingeeengt, in 75 ml Methanol aufgenommen und zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 (12 g) versetzt. Nach vollständiger Reaktion des Ionenaustauschers wurde das Rohprodukt abfiltriert, eingeeengt und lyophilisiert. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte unter Flashbedingungen an 250 g Kieselgel (Eluent: Chloroform/Methanol 6:1 bis 4:1, schrittweise).

$\text{C}_{56}\text{H}_{98}\text{O}_{35}$: M = 1331.37 g/mol

Ausbeute : 2.82 g (2.12 mmol, > 99 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 4 : 1) = 0.28

$[\alpha]_D^{23} = + 136.0$ (c = 1.0, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 3.34 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.50, 3.83 [2 s, 6 H, 2,3- OCH_3], 3.95 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.7$ Hz, H-3], 4.17 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.7$ Hz, H-4], 4.19-4.25 [m, 1 H, H-5], 4.31 [dd, 1 H, $^3J_{6b,5} = 3.6$ Hz, $^3J_{6b,6a} = 12.0$ Hz, H-6b], 4.43 [ddd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 3.6$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 12.0$ Hz, $^3J_{6a,\text{OH}} = 6.6$ Hz, H-6a], 5.61 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 6.32 [t, 1 H, $^3J_{\text{OH},6a} = 6.6$ Hz, 6-OH]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 58.42, 61.56 [2,3- OCH_3], 61.53 [C-6], 73.41 [C-5], 80.74 [C-4], 82.85 [C-3], 82.99 [C-2], 99.41 [C-1]

5.2.4. *Hexakis(2,3-di-O-methyl)mono(2,3-di-O-methyl-6-O-oct-7-enyl)- β -cyclodextrin (6'-Octenyl-2,3-Me- β -CD, 5)*

Eine Lösung aus 4.6 g (3.46 mmol) gefriergetrocknetem 2,3-Me- β -CD (**4**) in 100 ml trockenem DMF wurde bei 0°C mit 130 mg (5.42 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 5.8 ml (34.57 mmol) 8-Brom-1-octen zugetropft. Nach einer weiteren halben Stunde wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 15 h gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Nach Entfernung des DMF durch Codestillation mit 200 ml Toluol/1-Butanol 1:1 (v/v) im Wasserstrahlvakuum wurde das Rohprodukt zur Entfernung der ausgefallenen Salze in Chloroform aufgenommen und in einem Scheidetrichter dreimal mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen sodann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (5.70 g) säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 550 g Kieselgel (Eluent: Chloroform/Methanol 10:1 bis 4:1, schrittweise) gereinigt.

$C_{64}H_{112}O_{35}$: $M = 1441.57$ g/mol

Ausbeute : 1.29 g (0.89 mmol, 26 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 7 : 1) = 0.20

$[\alpha]_D^{22} = +138.0$ ($c = 0.8$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1463.0$ $[M+Na]^+$, 1479.2 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, d_4 -Methanol):

δ (ppm) = 1.30-1.53 [m, 6 H, γ -CH₂, δ -CH₂, ϵ -CH₂], 1.54-1.70 [m, 2 H, β -CH₂], 2.12 [m, 2 H, CH₂-CH=CH₂], 3.16-3.24 [m, 7 H, H-2], 3.46-3.62 [m, 9 H, H-3, α -CH₂], 3.56, 3.68 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.62-3.73 [m, 7 H, H-4], 3.73-4.07 [m, 21 H, H-5,6a,6b], 4.70 [m, 1 H, $^3J_Z = 10.2$ Hz, CH=CH₂], 5.04 [m, 1 H, $^3J_E = 17.3$ Hz, CH=CH₂], 5.20-5.28 [m, 7 H, H-1], 5.87 [ddt, 1 H, $^3J_{CH_2-CH=} = 6.6$ Hz, $^3J_E = 17.3$ Hz, $^3J_Z = 10.2$ Hz, CH₂-CH=CH₂]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_4 -Methanol):

δ (ppm) = 25.59, 30.42, 30.49 [γ -CH₂, δ -CH₂, ϵ -CH₂], 31.08 [β -CH₂], 35.21 [CH₂-CH=CH₂], 59.21-59.36, 62.04-62.15 [2,3-OCH₃], 62.45-62.56, 71.25 [C-6], 72.68 [α -CH₂], 72.91, 73.81-73.93 [C-5], 80.71-81.14 [C-4], 83.45-83.84 [C-2,3], 99.60-99.95 [C-1], 115.17 [CH=CH₂], 140.37 [CH=CH₂]

5.2.5. *Hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)-mono(2,3-di-O-methyl-6-O-oct-7-enyl)-β-cyclodextrin (6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD, 6)*

Zu einer Lösung aus 6'-Octenyl-2,3-Me-β-CD (5) (317.7 mg, 0.220 mmol) in 40 ml trockenem Pyridin wurde *tert*-Butyldimethylchlorsilan (425 mg, 2.820 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 18 h wurden 0.1 g (0.66 mmol) und nach 23 h, 40 h, 47 h, 64 h und 72 h jeweils weitere 0.2 g (1.33 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan zugefügt. Nach insgesamt 4 d wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O abgebrochen. Der Reaktionsansatz wurde durch Codestillation mit 80 ml Toluol eingengt, in Petrolether aufgenommen, dreimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt (456 mg) wurde säulenchromatographisch an 60 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1).

C₁₀₀H₁₉₆O₃₅Si₆ : M = 2127.15 g/mol

Ausbeute : 399.8 mg (0.188 mmol, 85 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.35

[α]_D²² = + 70.0 (c = 0.8, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2146.4 [M+Na]⁺, 2162.2 [M+K]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -0.06-0.03 [s, 36 H, Si(CH₃)₂], 0.81-0.88 [s, 54 H, SiC(CH₃)₃], 1.17-1.31 [m, 4 H, δ-CH₂, γ-CH₂], 1.31-1.40 [m, 2 H, ε-CH₂], 1.44-1.62 [m, 2 H, β-CH₂], 2.00 [m, 2 H, CH₂-CH=CH₂], 2.96-3.08 [m, 6 H, H-2], 3.14 [dd, 1 H, ³J_{2,1} = 3.6 Hz, ³J_{2,3} = 9.7 Hz, H-2], 3.27-3.39 [m, 2 H, α-CH₂], 3.39-3.78 [m, 28 H, H-3,4,5,6b], 3.471-3.494, 3.612-3.652 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.85-4.19 [m, 7 H, H-6a], 4.90 [m, 1 H, ³J_Z = 10.2 Hz, CH=CH₂], 4.95 [m, 1 H, ³J_E = 17.3 Hz, CH=CH₂], 5.09 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1], 5.11-5.24 [m, 6 H, H-1], 5.76 [ddt, 1 H, ³J_{CH₂-CH=} = 6.6 Hz, ³J_E = 16.8 Hz, ³J_Z = 10.2 Hz, CH₂-CH=CH₂]

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -5.25- -4.87 [Si(CH₃)₂], 18.26-18.35 [SiC(CH₃)₃], 25.88-25.96 [SiC(CH₃)₃], 26.15, 28.99 [δ-CH₂, γ-CH₂], 28.91 [ε-CH₂], 29.72 [β-CH₂], 33.72 [CH₂-CH=CH₂], 58.38-58.82, 61.20-61.62 [2,3-OCH₃], 62.25-69.04 [C-6], 71.20-72.18 [C-5], 71.46 [α-CH₂], 78.13-79.69 [C-4], 81.85-82.28 [C-2,3], 97.97-98.51 [C-1], 114.23 [CH=CH₂], 138.94 [CH=CH₂]

5.2.6. Hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)mono[6-O-(7-epoxyoctyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 7)

156.5 mg (73.57 μ mol) 6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**6**) wurden in 3 ml Pentan gelöst und in 5 ml deionisiertem Wasser dispergiert. Anschließend wurden über einen Zeitraum von 10 min 28 mg (162 μ mol) *meta*-Chlorperbenzoesäure bei 0°C portionsweise zugegeben. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die erneute Zugabe von 28 mg (162 μ mol) Persäure. Die Reaktion wurde nach 8 d abgebrochen, indem nach Zugabe von Pentan die wäßrige Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die organische Phase nacheinander mit 20 %iger Natriumthiosulfat-, 10 %iger Natriumcarbonat- (3x) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt wurde. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde die organische Phase abfiltriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (147 mg) wurde säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:2 bis 2:1).

$C_{100}H_{196}O_{36}Si_6$: M = 2143.15 g/mol

Ausbeute : 134.8 mg (62.90 μ mol, 85 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 1 : 1) = 0.46

$[\alpha]_D^{27} = + 97.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2163.0 $[M+Na]^+$, 2179.0 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.04-0.01 [s, 36 H, $Si(CH_3)_2$], 0.81-0.87 [s, 54 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.23-1.36 [m, 4 H, δ -CH₂, γ -CH₂], 1.36-1.44 [m, 2 H, ϵ -CH₂], 1.44-1.50 [m, 2 H, $\underline{CH}_2$ -CH(epoxy)], 1.50-1.63 [m, 2 H, β -CH₂], 2.41 [dd, 1 H, $^3J = 2.5$ Hz, $^2J = 5.1$ Hz, CH₂(epoxy)], 2.70 [dd, 1 H, $^2J = ^3J = 4.7$ Hz, CH₂(epoxy)], 2.85 [m, 1 H, CH(epoxy)], 2.97-3.07 [m, 6 H, H-2], 3.12 [dd, 1 H, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, $J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.27-3.38 [m, 2 H, α -CH₂], 3.38-3.76 [m, 28 H, H-3,4,5,6b], 3.461-3.484, 3.600-3.640 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.85-4.18 [m, 7 H, H-6a], 5.07 [d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.11-5.22 [m, 6 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.26- -4.89 [$Si(CH_3)_2$], 18.24-18.34 [$SiC(CH_3)_3$], 25.87-25.95 [$SiC(\underline{CH}_3)_3$], 26.21 [ϵ -CH₂], 26.88, 29.32 [γ -CH₂, δ -CH₂], 29.69 [β -CH₂], 32.43 [$\underline{CH}_2$ -CH(epoxy)], 46.98 [CH₂(epoxy)], 52.21 [CH(epoxy)], 58.37-58.82, 61.16-61.61 [2,3-OCH₃], 62.24-69.04 [C-6], 71.20-72.17 [C-5], 71.41 [α -CH₂], 78.13-79.75 [C-4], 81.84-82.30 [C-2,3], 97.96- 98.54 [C-1]

5.2.7. *Hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)mono[2,3-di-O-methyl-6-O-(7-oxoheptyl)]-β-cyclodextrin (6'-Oxoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD, 8)*

In eine Lösung aus 193 mg (90.73 μmol) 6'-Octenyl-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (6) in 20 ml abs. Dichlormethan wurde bei -78°C bis zur Blaufärbung der Lösung Ozon eingeleitet. Überschüssiges Ozon wurde über eine Gaswaschflasche mit 5 %iger Kaliumiodid-Lösung in den Abzug geleitet. Der Endpunkt der Ozonolyse konnte auch an der gleichzeitig mit der Blaufärbung beobachteten Abscheidung von rotbraunem Iod erkannt werden. Nach Entfernung von überschüssigem Ozon aus der Lösung durch Einleitung von Stickstoff wurden 45 mg (171.57 μmol) Triphenylphosphin zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde dann langsam auf Raumtemperatur gebracht, über Nacht gerührt und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Das Rohprodukt (247 mg) wurde säulenchromatographisch an 25 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:2 bis 2:1).

$C_{99}H_{194}O_{36}Si_6$: M = 2129.12 g/mol

Ausbeute : 143.7 mg (67.49 μmol, 74 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 1 : 1) = 0.49

$[\alpha]_D^{27} = +90.1$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2149.0 $[M+Na]^+$, 2164.8 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.03-0.02 [s, 36 H, $Si(CH_3)_2$], 0.81-0.88 [s, 54 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.24-1.43 [m, 4 H, γ - CH_2 , δ - CH_2], 1.44-1.68 [m, 4 H, β - CH_2 , ϵ - CH_2], 2.38 [dt, 2 H, $^3J = 2.0$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, $\underline{CH_2}$ -CH=O], 2.99-3.09 [m, 6 H, H-2], 3.13 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.27-3.39 [m, 2 H, α - CH_2], 3.39-3.77 [m, 28 H, H-3,4,5,6b], 3.469-3.491, 3.608-3.649 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.85-4.19 [m, 7 H, H-6a], 5.07 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.11-5.24 [m, 6 H, H-1], 9.73 [t, 1 H, $^3J = 2.0$ Hz, CH=O]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.25- -4.89 [$Si(CH_3)_2$], 18.27-18.37 [$SiC(CH_3)_3$], 22.05 [ϵ - CH_2], 26.07, 29.06 [γ - CH_2 , δ - CH_2], 29.62 [β - CH_2], 43.82 [$\underline{CH_2}$ -CH=O], 58.39-58.85, 61.18-61.63 [2,3-OCH₃], 62.27-62.48, 69.09 [C-6], 71.24-72.20 [C-5], 71.34 [α - CH_2], 78.17-79.82 [C-4], 81.88-82.34 [C-2,3], 97.99-98.63 [C-1], 202.43 [CH=O]

5.2.8. Mono[6-O-(5-cyanopentyl)-2,3-di-O-methyl]hexakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD, 9)

Eine Lösung von 2.5 g (1.88 mmol) 2,3-Me- β -CD (4) in ca. 90 ml abs. THF wurde bei 0°C mit 68 mg (2.83 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 2.5 ml (18.74 mmol) 1-Brom-5-cyanopentan zugegeben und das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur gebracht. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und bei höchster Ausbeute durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung abgebrochen. Im Anschluß wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingedunstet, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 300 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 7:1 bis 4:1, schrittweise). Das nicht umgesetzte 2,3-Me- β -CD konnte zu 22 % zurückgewonnen werden.

$C_{62}H_{107}NO_{35}$: M = 1426.52 g/mol

Ausbeute : 1.22 g (0.86 mmol, 46 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.55

$[\alpha]_D^{20} = +140.9$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1446.7 $[M+Na]^+$, 1462.6 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 1.28-1.46 [m, 4 H, γ -CH₂, δ -CH₂], 1.46-1.59 [m, 2 H, β -CH₂], 2.23 [t, 2 H, $^3J_{\delta,\epsilon} = 6.6$ Hz, ϵ -CH₂], 3.28-3.46 [m, 9 H, H-2, α -CH₂], 3.492-3.553, 3.822-3.848 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.87-4.04 [m, 9 H, 7 x H-3, 1 x H-4, 1 x H-6], 4.06-4.28 [m, 15 H, 6 x H-4, 7 x H-5, 2 x H-6], 4.29-4.55 [m, 11 H, H-6], 5.48 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.56-5.67 [m, 6 H, H-1], 6.10-6.36 [m, 6 H, OH]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_5 -Pyridin):

16.81 [ϵ -CH₂], 25.51, 25.74 [γ -CH₂, δ -CH₂], 29.28 [β -CH₂], 58.35-58.52 [OCH₃], 61.48-61.65 [OCH₃, C-6], 70.35 [C-6], 71.00 [α -CH₂], 71.88-73.45 [C-5], 80.38-81.44 [C-4], 82.75-83.06 [C-2,3], 99.27-99.58 [C-1], 120.46 [CN]

5.2.9. Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)mono[6-*O*-(5-cyanopentyl)-2,3-di-*O*-methyl]- β -cyclodextrin
(6'-Cyanopentyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 10)

Eine Lösung von 300 mg (210.30 μ mol) 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) in 10 ml abs. Pyridin wurde mit 288 mg (1.91 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und Pyridinreste durch dreimalige Codestillation mit Toluol vollständig entfernt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 2:1).

$C_{98}H_{191}NO_{35}Si_6$: M = 2112.09 g/mol

Ausbeute : 201.8 mg (95.55 μ mol, 45 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 1 : 1) = 0.59

$[\alpha]_D^{20} = +95.1$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2131.4 $[M+Na]^+$, 2147.6 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.03-0.03 [s, 36 H, $Si(CH_3)_2$], 0.81-0.89 [s, 54 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.37-1.70 [m, 6 H, β -CH₂, γ -CH₂, δ -CH₂], 2.29 [t, 2 H, $^3J_{\delta,\epsilon} = 7.1$ Hz, ϵ -CH₂], 2.98-3.09 [m, 6 H, H-2], 3.12 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.33-3.77 [m, 30 H, H-3,4,5,6b, α -CH₂], 3.470-3.491, 3.610-3.648 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.89-4.17 [m, 7 H, H-6a], 5.05 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.10-5.23 [m, 6 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.24- -4.87 [$Si(CH_3)_2$], 17.07 [ϵ -CH₂], 18.26-18.36 [$SiC(CH_3)_3$], 25.30 [δ -CH₂], 25.47 [γ -CH₂], 25.88-25.95 [$SiC(CH_3)_3$], 28.99 [β -CH₂], 58.41-58.86, 61.19-61.63 [2,3-OCH₃], 62.26-62.45, 69.17 [C-6], 70.89 [α -CH₂], 71.20-72.22 [C-5], 78.18-80.00 [C-4], 81.85-82.35 [C-2,3], 97.96-98.83 [C-1], 119.45 [CN]

5.2.10. Mono[6-O-(6-aminohexyl)-2,3-di-O-methyl]hexakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
(6'-Aminoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 11)

201.8 mg (95.36 μ mol) 6'-Cyanopentyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**10**) wurden in 10 ml abs. Diethylether gelöst und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 0.1 ml einer 1 M Lösung von LiAlH_4 (100 μ mol) in Diethylether versetzt. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe eines Tropfens Eiswasser abgebrochen und das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das organische Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung des Rohproduktes im Ölpumpenvakuum erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an 20 g Kieselgel (Eluent: Chloroform/Methanol 8:1).

$\text{C}_{98}\text{H}_{195}\text{NO}_{35}\text{Si}_6$: $M = 2116.13 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 157.1 mg (74.24 μ mol, 78 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 6 : 1) = 0.36

$[\alpha]_D^{20} = + 98.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2114.1[\text{M}+\text{H}]^+$, 2135.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2151.8 $[\text{M}+\text{K}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.04-0.02 [s, 36 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.81-0.88 [s, 54 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.18-1.39 [m, 4 H, $\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 1.40-1.50 [m, 2 H, $\epsilon\text{-CH}_2$], 1.50-1.64 [m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$], 2.70 [m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 2.97-3.08 [m, 6 H, H-2], 3.13 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.7 \text{ Hz}$, H-2], 3.27-3.76 [m, 30 H, H-3,4,5,6b, $\alpha\text{-CH}_2$], 3.466-3.489, 3.605-3.645 [s, 42 H, 2,3- OCH_3], 3.85-4.18 [m, 7 H, H-6a], 5.07 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.10-5.24 [m, 6 H, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.26- -4.88 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.25-18.34 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.88-25.95 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.07, 26.74 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 29.76 [$\beta\text{-CH}_2$], 32.63 [$\epsilon\text{-CH}_2$], 41.66 [$\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 58.37-58.85, 61.14-61.60 [2,3- OCH_3], 62.25-62.47, 69.06 [C-6], 71.38 [$\alpha\text{-CH}_2$], 71.23-72.19 [C-5], 78.15-79.82 [C-4], 81.86-82.33 [C-2,3], 97.96-98.57 [C-1]

5.2.11. *Hexakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl)mono[6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2-O-(oct-7-enyl)]-β-cyclodextrin (2'-Octenyl-6-TBDMS-β-CD, 12)*

Eine Lösung aus 0.5 g (258.42 μmol) 6-TBDMS-β-CD (**1**) in 20 ml abs. THF wurde bei 0°C mit 43 mg (1.79 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 0.43 ml (2.56 mmol) 8-Brom-1-octen tropfenweise zugefügt. Nach weiteren 10 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und 44 h gerührt. Das überschüssige Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum eingedunstet, der Rückstand in Chloroform gelöst und mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.53 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 8:1 bis 3:1, schrittweise). 6-TBDMS-β-CD konnte zu 31 % zurückgewonnen werden.

$C_{92}H_{182}O_{35}Si_7$: M = 2045.03 g/mol

Ausbeute : 210.6 mg (102.98 μmol, 40 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 6 : 1) = 0.27

$[\alpha]_D^{21} = + 81.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2066.0 $[M+Na]^+$, 2081.8 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.01-0.04 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.82-0.88 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.20-1.30 [m, 4 H, γ -CH₂, δ -CH₂], 1.30-1.40 [m, 2 H, ϵ -CH₂], 1.47-1.66 [m, 2 H, β -CH₂], 2.01 [m, 2 H, $\underline{CH_2}$ -CH=CH₂], 3.16 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.40-3.74 [m, 28 H, 6 x H-2, H-4,5,6b, 1 x α -CH₂], 3.75-4.16 [m, 15 H, H-3,6a, 1 x α -CH₂], 4.80-4.93 [m, 8 H, H-1, 1 x CH=CH₂], 4.96 [m, 1 H, $^3J_E = 16.8$ Hz, CH=CH₂], 5.79 [ddt, 1 H, $^3J_{CH_2-CH=} = 6.6$ Hz, $^3J_E = 16.8$ Hz, $^3J_Z = 10.2$ Hz, CH=CH₂], 5.12-6.67 [13 s, 13 H, 2,3-OH]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.30- -5.04 [$Si(CH_3)_2$], 18.18-18.33 [$SiC(CH_3)_3$], 25.46 [δ -CH₂], 25.83-25.89 [$SiC(CH_3)_3$], 28.76 [ϵ -CH₂], 28.81 [γ -CH₂], 29.15 [β -CH₂], 33.75 [$\underline{CH_2}$ -CH=CH₂], 61.37-62.24 [C-6], 72.26-74.05 [C-3,4,5], 73.16 [α -CH₂], 79.87-82.08 [C-2], 100.80-102.98 [C-1], 114.33 [CH=CH₂], 138.94 [CH=CH₂]

5.2.12. Hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)mono[6-O-tert-butyldimethylsilyl-3-O-methyl-2-O-(oct-7-enyl)]- β -cyclodextrin
(2'-Octenyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 13)

Methode A:

Eine Lösung aus 1.117 g (0.528 mmol) 2'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (22) in 75 ml abs. DMF wurde bei 0°C mit 170 mg (7.083 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 1.1 ml (6.556 mmol) 8-Brom-1-octen zugefügt. Nach 20 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und 17 h gerührt. Das überschüssige Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren im Vakuum eingeeengt. Restliches DMF wurde durch zweifache Codestillation mit jeweils 90 ml 1-Butanol/Toluol 1:1 entfernt. Das Rohprodukt wurde nach Trocknung an der Ölpumpe säulenchromatographisch an 200 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1).

$C_{105}H_{208}O_{35}Si_7$: M = 2227.38 g/mol

Ausbeute : 997.1 mg (0.448 mmol, 85 % Ausbeute) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 3 : 1) = 0.26

$[\alpha]_D^{20} = +90.7$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2248.1 $[M+Na]^+$, 2264.3 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.008 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.85 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.20-1.43 [m, 6 H, γ -CH₂, δ -CH₂, ϵ -CH₂], 1.50-1.65 [m, 2 H, β -CH₂], 2.01 [m, 2 H, $\underline{CH}_2$ -CH=CH₂], 2.98-3.07 [m, 6 H, H-2], 3.10 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.36-3.79 [m, 30 H, H-3,4,5,6b, α -CH₂], 3.480-3.494, 3.616-3.654 [2,3-OCH₃], 3.95-4.15 [m, 6 H, H-6a], 4.20 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.0$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 11.7$ Hz, H-6a], 4.90 [m, 1 H, $^3J_Z = 10.2$ Hz, CH=CH₂], 4.96 [m, 1 H, $^3J_E = 16.8$ Hz, CH=CH₂], 5.11-5.21 [m, 7 H, H-1], 5.78 [ddt, 1 H, $^3J_E = 16.8$ Hz, $^3J_Z = 10.2$ Hz, $^3J_{CH_2-CH=} = 6.6$ Hz, CH=CH₂]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.27- -4.87 [$Si(CH_3)_2$], 18.22-18.31 [$SiC(CH_3)_3$], 25.89-25.93 [$SiC(\underline{CH}_3)_3$], 28.91 [ϵ -CH₂], 28.98 [γ -CH₂], 30.08 [β -CH₂], 58.50-58.83, 61.38-61.61 [2,3-OCH₃], 62.24-62.44

[C-6], 70.81 [α -CH₂], 72.02-72.26 [C-5], 77.92-78.91 [C-4], 81.09-82.25 [C-2,3], 97.91-98.13 [C-1], 114.13 [CH=CH₂], 139.14 [CH=CH₂]

Methode B:

Zu einer Lösung aus 303.5 mg (148.41 μ mol) 2'-Octenyl-6-TBDMS- β -CD (**12**) und 139 mg (5.79 mmol) Natriumhydrid in 20 ml trockenem THF wurden 0.60 ml (9.60 mmol) Iodmethan unter Eiskühlung gegeben. Nach 30 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde nach 3.5 h durch Zugabe von Methanol bei 0°C zersetzt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und erneut eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.4 g) säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1).

Ausbeute : 240.3 mg (107.88 μ mol, 73 % Ausbeute) weißer, kristalliner Feststoff

5.2.13. *Mono[6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2-O-(7-epoxyoctyl)-3-O-methyl]hexakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin* (2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, **14**)

228 mg (102.36 μ mol) 2'-Octenyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**13**) wurden in 10 ml Pentan gelöst und in 10 ml deionisiertem Wasser dispergiert. Anschließend wurden über einen Zeitraum von 10 min 25 mg (145 μ mol) *meta*-Chlorperbenzoesäure bei 0°C portionsweise zugegeben. Nach 7 d Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die erneute Zugabe von 15 mg (87 μ mol) Persäure. Die Reaktion wurde nach 19 d abgebrochen, indem nach Zugabe von Pentan die wässrige Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die organische Phase nacheinander mit 20 %iger Natriumthiosulfat-, 10 %iger Natriumcarbonat- (3x) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt wurde. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde die organische Phase abfiltriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (0.2 g) wurde säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:2).

$C_{105}H_{208}O_{36}Si_7$: $M = 2243.38 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 164.2 mg (73.19 μmol , 72%) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.26

$[\alpha]_D^{20} = + 92.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2264.1 [M+Na]^+$, $2280.0 [M+K]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.01 [s, 42 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.84 [s, 63 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.29-1.47 [m, 6 H, $\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$, $\epsilon\text{-CH}_2$], 1.47-1.54 [m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{epoxy})$], 1.54-1.65 [m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$], 2.43 [dd, 1 H, $^3J = 2.5 \text{ Hz}$, $^2J = 5.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2(\text{epoxy})$], 2.71 [dd, 1 H, $^2J = 5.1 \text{ Hz}$, $^3J = 4.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2(\text{epoxy})$], 2.83-2.90 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{epoxy})$], 2.96-3.06 [m, 6 H, H-2], 3.09 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, H-2], 3.36-3.79 [m, 30 H, H-3,4,5,6b, $\alpha\text{-CH}_2$], 3.477-3.489, 3.611-3.650 [2,3- OCH_3], 3.97-4.15 [m, 6 H, H-6a], 4.20 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.0 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,6b} = 11.7 \text{ Hz}$, H-6a], 5.10-5.22 [m, 7 H, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.27- -4.87 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.22-18.31 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.88-25.93 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 29.29 [$\gamma\text{-CH}_2$], 30.03 [$\beta\text{-CH}_2$], 32.43 [$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{epoxy})$], 47.08 [$\text{CH}_2(\text{epoxy})$], 52.32 [$\text{CH}(\text{epoxy})$], 58.50-58.84, 61.38-61.64 [2,3- OCH_3], 62.19-62.43 [C-6], 70.71 [$\alpha\text{-CH}_2$], 72.03-72.26 [C-5], 77.91-78.94 [C-4], 81.13-82.26 [C-2,3], 97.89-98.12 [C-1]

5.2.14. *Hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl)mono[6-O-tert-butyldimethylsilyl-2-O-(7-epoxyoctyl)]- β -cyclodextrin (2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS- β -CD, 15)*

161 mg (78.73 μmol) 2'-Octenyl-6-TBDMS- β -CD (**12**) wurden in 10 ml Chloroform gelöst und über einen Zeitraum von 20 min mit 19.4 mg (113 μmol) *meta*-Chlorperbenzoesäure portionsweise bei 0°C versetzt. Die Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur 27 h gerührt und erneut mit 19.4 mg (113 μmol) Persäure unter Eiskühlung versetzt. Nach weiteren 23 h wurde die Reaktion abgebrochen, indem die Reaktionslösung nacheinander mit 20 %iger Natriumthiosulfat-, 10 %iger Natriumcarbonat (3x) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Das Rohprodukt (0.15 g) wurde säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 9:1).

$C_{92}H_{182}O_{36}Si_7$: $M = 2061.03$ g/mol

Ausbeute : 114.4 mg (55.51 μ mol, 71 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 6 : 1) = 0.29

$[\alpha]_D^{20} = +99.0$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2082.0$ $[M+Na]^+$, 2097.8 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.04-0.05 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.80-0.88 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.21-1.37 [m, 4 H, γ - CH_2 , δ - CH_2], 1.37-1.46 [m, 2 H, ϵ - CH_2], 1.46-1.53 [m, 2 H, $\underline{CH}_2$ -CH(epoxy)], 1.53-1.65 [m, 2 H, β - CH_2], 2.43 [dd, 1 H, $^3J = 2.5$ Hz, $^2J = 5.1$ Hz, CH_2 (epoxy)], 2.71 [dd, 1 H, $^2J = ^3J = 4.1$ Hz, CH_2 (epoxy)], 2.87 [m, 1 H, CH(epoxy)], 3.16 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 2.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.40-3.74 [m, 29 H, 6 x H-2, H-4,5,6b, 1 x α - CH_2], 3.75-4.15 [m, 15 H, H-3,6a, 1 x α - CH_2], 4.78-4.93 [m, 8 H, H-1, 1 x OH], 5.14-6.68 [12 s, 12 H, 2,3-OH]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.30- -5.04 [$Si(CH_3)_2$], 18.18-18.33 [$SiC(CH_3)_3$], 25.54, 29.13 [γ - CH_2 , δ - CH_2], 25.83-25.89 [$SiC(CH_3)_3$], 29.10 [β - CH_2], 32.40, 32.43 [$\underline{CH}_2$ -CH(epoxy)], 47.03, 47.05 [CH(epoxy)], 52.23, 52.25 [CH_2 (epoxy)], 61.38-62.25 [C-6], 72.27-74.05 [C-3,4,5], 73.08 [α - CH_2], 79.90-82.09 [C-2], 100.79-102.99 [C-1]

5.2.15. *Hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl)mono[6-O-tert-butyldimethylsilyl-2-O-(5-cyanopentyl)]- β -cyclodextrin (2'-Cyanopentyl-6-TBDMS- β -CD, 16)*

Eine Lösung aus 0.5 g (258.42 μ mol) 6-TBDMS- β -CD (**1**) in 20 ml abs. THF wurde bei 0°C mit 43 mg (1.79 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 0.34 ml (2.55 mmol) 1-Brom-5-cyanopentan tropfenweise zugefügt. Nach weiteren 10 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Das überschüssige Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Vakuum eingengt, der Rückstand in Chloroform gelöst und mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 8:1).

$\text{C}_{90}\text{H}_{177}\text{NO}_{35}\text{Si}_7$: $M = 2029.98 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 125.9 mg (62.02 μmol , 24 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 4:1) = 0.30

$[\alpha]_D^{20} = +68.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2050.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2066.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.03-0.04 [s, 42 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.81-0.88 [s, 63 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.38-1.52 [m, 2 H, $\gamma\text{-CH}_2$], 1.53-1.71 [m, 4 H, $\beta\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 2.31 [dt, 2 H, $^4J_{\gamma,\varepsilon} = 1.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\delta,\varepsilon} = 7.1 \text{ Hz}$, $\varepsilon\text{-CH}_2$], 3.18 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.1 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.7 \text{ Hz}$, H-2], 3.35-3.73 [m, 28 H, 6 x H-2, H-4,5,6b, 1 x $\alpha\text{-CH}_2$], 3.73-4.15 [m, 15 H, H-3,6a, 1 x $\alpha\text{-CH}_2$], 4.76-4.95 [m, 8 H, H-1, 1 x OH], 5.15-6.69 [12s, 12 H, 2,3-OH]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.32- -5.07 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 16.97 [$\varepsilon\text{-CH}_2$], 18.16-18.33 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 24.70, 25.08 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 25.80-25.90 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.36 [$\beta\text{-CH}_2$], 61.33-62.32 [C-6], 72.15-73.91 [C-3,4,5], 72.37 [$\alpha\text{-CH}_2$], 79.74-82.04 [C-2], 100.33-102.68 [C-1], 119.57 [CN]

**5.2.16. Mono[6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2-O-(5-cyanopentyl)-3-O-methyl]hexakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
(2'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 17)**

Methode A:

Eine Lösung aus 0.9 g (425.09 μmol) 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD in 45 ml abs. THF wurde bei 0°C mit 135 mg (5.63 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 0.75 ml (5.62 mmol) 1-Brom-5-cyanopentan zugefügt. Nach weiteren 20 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Da keine Umsetzung beobachtet werden konnte, erfolgte die erneute Zugabe von 135 mg (5.63 mmol) Natriumhydrid und 0.75 ml (5.62 mmol) 1-Brom-5-cyanopentan. Das überschüssige Natriumhydrid wurde nach insgesamt 11 d durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Nach destillativer Entfernung des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und

eingengt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt (2.5 g) wurde zunächst säulenchromatographisch an 250 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 bis 3:2, schrittweise). Zur Entfernung nicht abgetrennter niedermolekularer Verunreinigungen wurde das vorgereinigte Produkt schließlich an Sephadex LH-20 (Eluent: Methanol) chromatographiert.

$C_{103}H_{203}NO_{35}Si_7$: $M = 2212.33$ g/mol

Ausbeute : 837.1 mg (378.38 μ mol, 89 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Aceton 4 : 1) = 0.43

$[\alpha]_D^{20} = + 88.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2232.1$ $[M+Na]^+$, 2248.3 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.008 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.85 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.50-1.60 [m, 2 H, γ - CH_2], 1.60-1.65 [m, 2 H, β - CH_2], 1.65-1.73 [m, 2 H, δ - CH_2], 2.32 [t, 2 H, $^3J_{\delta,\epsilon} = 7.1$ Hz, ϵ - CH_2], 2.96-3.06 [m, 6 H, H-2], 3.09 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.39-3.78 [m, 30 H, H-3,4,5,6b, α - CH_2], 3.475-3.494, 3.611-3.647 [2,3- OCH_3], 3.97-4.16 [m, 6 H, H-6a], 4.20 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.0$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 11.7$ Hz, H-6a], 5.10-5.22 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.29- -4.88 [$Si(CH_3)_2$], 17.09 [ϵ - CH_2], 18.21-18.28 [$SiC(CH_3)_3$], 25.23 [γ - CH_2 , δ - CH_2], 25.84-25.90 [$SiC(CH_3)_3$], 29.24 [β - CH_2], 58.44-58.80, 61.34-61.72 [2,3- OCH_3], 62.13-62.37 [C-6], 70.00 [α - CH_2], 72.01-72.24 [C-5], 78.05-79.04 [C-4], 81.24-82.25 [C-2,3], 97.73-98.17 [C-1], 119.70 [CN]

Methode B:

Zu einer Lösung aus 157.5 mg (77.59 μ mol) 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS- β -CD (**16**) und 121 mg (5.04 mmol) Natriumhydrid in 10 ml trockenem THF wurde 0.32 ml (5.12 mmol) Iodmethan unter Eiskühlung tropfenweise gegeben. Nach 30 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde nach 19.5 h Rühren durch Zugabe von Methanol bei 0°C zersetzt. Das Rohprodukt wurde eingengt, in Chloroform gelöst, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und erneut eingengt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 bis 2:1).

Ausbeute : 72.9 mg (32.95 μ mol, 42 %) weißer, kristalliner Feststoff
 DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.23

**5.2.17. Mono[2-O-(6-aminohexyl)-6-O-tert-butyldimethylsilyl-3-O-methyl]hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
 (2'-Aminoethyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 18)**

Zu einer Lösung von 150 mg (67.80 μ mol) 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (17) in 5 ml abs. Diethylether wurden langsam unter Rühren 40 μ l einer 1 M Lösung (40 μ mol) von LiAlH_4 in abs. Diethylether zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von wenigen Tropfen Eiswasser abgebrochen. Das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid wurde abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das etherische Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (0.12 g) erfolgte an 30 g Kieselgel (Eluent: Chloroform/Methanol 8:1).

$\text{C}_{103}\text{H}_{207}\text{NO}_{35}\text{Si}_7$: M = 2216.36 g/mol

Ausbeute : 112.7 mg (50.85 μ mol, 75 % Ausbeute) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 4 : 1) = 0.40

$[\alpha]_D^{20} = + 92.0$ (c = 1.0, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2215.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 2237.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2253.4 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, d_4 -Methanol):

δ (ppm) = 0.10-0.14 [s, 42 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.95-0.98 [s, 63 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.39-1.50 [m, 2 H, δ - CH_2], 1.50-1.58 [m, 2 H, γ - CH_2], 1.58-1.67 [m, 2H, ϵ - CH_2], 1.67-1.79 [m, 2 H, β - CH_2], 2.82 [t, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2 - NH_2], 3.05-3.14 [m, 6 H, H-2], 3.17 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.47-3.90 [m, 30 H, H-3,4,5,6b, α - CH_2], 3.546-3.562, 3.688-3.726 [s, 42 H, 2,3- OCH_3], 4.08-4.29 [m, 6 H, H-6a], 4.35 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.0$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 11.7$ Hz, H-6a], 5.25-5.36 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_4 -Methanol):

δ (ppm) = -4.38- -3.94 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 19.53-19.65 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.85-26.98 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 27.23 [γ - CH_2], 27.92 [δ - CH_2], 31.43 [β - CH_2], 31.68 [ϵ - CH_2], 41.97 [CH_2 - NH_2], 59.36-59.68,

62.06-62.51 [2,3-OCH₃], 63.89-64.12 [C-6], 72.20 [α -CH₂], 73.76-73.96 [C-5], 79.26-80.33 [C-4], 82.81-83.93 [C-2,3], 99.29-99.57 [C-1]

5.2.18. Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)mono(2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 19)

2',6-TBDMS- β -CD (2) (0.5 g, 0.24 mmol) wurde in 2 ml Dichlormethan in einem Druckgläschen gelöst, nacheinander mit 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (1.25 ml, 5.68 mmol) und MeOTf (0.55 ml, 5.01 mmol) versetzt und 4 h bei 60°C gerührt. Überschüssiges MeOTf wurde durch Zugabe von Methanol zersetzt. Der Ansatz wurde parallel 4 x mit jeweils 0.5 g und 1 x mit 0.4 g 2',6-TBDMS- β -CD durchgeführt. Zur Aufarbeitung wurden die vereinigten Rohprodukte mit 250 ml Wasser und 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Chloroform mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (9.5 g) an 400 g Kieselgelsäulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 7:2 bis 2:1, schrittweise).

C₁₀₃H₂₀₈O₃₅Si₈ : M = 2231.35 g/mol

Ausbeute : 1.79 g (0.80 mmol, 68 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 3 : 1) = 0.28

$[\alpha]_D^{22} = +87.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2251.9 [M+Na]⁺, 2267.6 [M+K]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -0.04-0.02 [s, 42 H, Si(CH₃)₂], 0.086, 0.099 [2 s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.81-0.88 [s, 63 H, SiC(CH₃)₃], 0.92 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 2.96-3.08 [m, 6 H, H-2], 3.33-3.86 [m, 29 H, H-3,4,5,6b, 1 x H-2], 3.472-3.502, 3.568-3.675 [s, 39 H, 2,3-OCH₃], 3.91-4.21 [m, 6 H, H-6a], 4.33 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 1.0 Hz, ³H_{6a,6b} = 11.7 Hz, H-6a], 4.90 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.1 Hz, H-1], 5.13 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1], 5.15 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1], 5.17-5.24 [m, 4 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.39- -4.67 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.25-18.35 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.88-25.93 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 58.36-58.97, 61.28-61.67 [2,3- OCH_3], 62.18-62.55 [C-6], 71.99-72.56 [C-5], 74.31 [C-2], 77.82-79.45 [C-4], 81.30-82.68 [C-2,3], 98.00-100.24 [C-1]

5.2.19. Mono(2-O-tert-butyldimethylsilyl-3-O-methyl)hexakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (2'-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 21) und Hexakis(2,3-di-O-methyl)-mono(3-O-methyl)- β -cyclodextrin (2'-OH-2*,3-Me- β -CD, 20)

Eine Lösung aus 1.79 g (0.80 mmol) 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**19**) in trockenem THF (10 ml) und trockenem DMF (10 ml) wurde mit 267 mg (0.85 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot$ 3 H_2O versetzt. Nach 25.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung eingengt und zur Entfernung des N,N-Dimethylformamids zweimal mit jeweils 40 ml Toluol/1-Butanol 1:1 (v/v) codestilliert. Der Rückstand wurde in 40 ml Methanol aufgenommen, zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Ionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt und am Rotationsverdampfer langsam gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, gründlich mit Methanol gewaschen und eingengt. Das an der Ölpumpe getrocknete Rohprodukt (1.4 g) wurde an 120 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 5:1 bis 2:1, schrittweise).

2'-TBDMS-2*,3-Me- β -CD:

$\text{C}_{61}\text{H}_{110}\text{O}_{35}\text{Si}$: M = 1431.61 g/mol

Ausbeute : 569.4 mg (0.40 mmol, 50 % Ausbeute) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20} = +140.9$ (c = 1.0, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1451.8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1468.0 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 0.21 [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 1.06 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 3.27-3.40 [m, 6 H, H-2], 3.472-3.518, 3.785-3.899 [s, 39 H, 2,3- OCH_3], 3.80-4.04 [m, 8 H, H-3, 1 x H-2], 4.05-4.70 [m, 28 H, H-4,5,6a,6b], 5.48 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.1$ Hz, H-1], 5.55-5.69 [m, 6 H, H-1], 6.16-6.42 [m, 7 H, OH]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = -4.53, -4.43 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.56 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.20 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 58.15-58.82 [OCH_3], 61.35-61.79 [OCH_3 , C-6], 73.13-73.74 [C-5], 74.72 [C-2], 79.44-81.29 [C-4], 82.15-83.56 [C-2,3], 99.25-100.44 [C-1]

2'-OH-2*,3-Me- β -CD:

$\text{C}_{55}\text{H}_{96}\text{O}_{35}$: M = 1317.35 g/mol

Ausbeute : 530.6 mg (0.40 mmol, 50 % Ausbeute) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.18

$[\alpha]_D^{22} = +151.0$ (c = 1.0, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1337.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1353.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 3.29-3.39 [m, 6 H, H-2], 3.443-3.509, 3.802-3.938 [s, 39 H, 2,3- OCH_3], 3.73-4.57 [m, 36 H, H-3,4,5,6a,6b, 1 x H-2], 5.09 [d, 1 H, $^3J_{\text{OH},2} = 10.7$ Hz, 2-OH], 5.52 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 2.5$ Hz, H-1], 5.54-5.65 [m, 6 H, H-1], 6.06-6.58 [m, 7 H, 6-OH]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 58.00-58.47, 60.81-61.40 [2,3- OCH_3], 73.28-74.98 [C-5], 79.26-81.08 [C-4], 82.37-85.11 [C-2,3], 99.39-102.43 [C-1]

**5.2.20. Hexakis(2,3-di-O-methyl)mono(3-O-methyl)- β -cyclodextrin
(2'-OH-2*,3-Me- β -CD, 20)**

Eine Lösung aus 569.4 mg (0.40 mmol) 2'-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**21**) in trockenem THF (5 ml) und trockenem DMF (5 ml) wurde mit 250 mg (0.79 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot$ 3 H_2O versetzt. Nach 7 d Rühren bei 40°C wurde die Reaktionslösung eingeeengt und zur Entfernung des N,N-Dimethylformamids zweimal mit jeweils 20 ml Toluol/1-Butanol 1:1 (v/v) codestilliert. Der Rückstand wurde in 20 ml Methanol aufgenommen, zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Ionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt und am Rotationsverdampfer langsam gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, gründlich mit Methanol gewaschen und

eingengt. Das an der Ölpumpe getrocknete Rohprodukt (0.45 g) wurde an 50 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 3:1).

$C_{55}H_{96}O_{35}$: $M = 1317.35 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 513.8 mg (0.39 mmol, 98 % Ausbeute) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.18

Charakterisierung: siehe Abschnitt 5.2.19

5.2.21. Hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)mono(6-O-tert-butyldimethylsilyl-3-O-methyl)- β -cyclodextrin (2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 22)

894.1 mg (0.679 mmol) 2'-OH-2*,3-Me- β -CD (**20**) wurden in 25 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 0.90 g (5.971 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 21 h wurden 0.2 g (1.327 mmol), nach 50 h weitere 0.1 g (0.663 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan zugesetzt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte nach insgesamt 69 h durch Zugabe von wenig Wasser. Das Pyridin wurde durch Codestillation mit Toluol entfernt und das so erhaltene Rohprodukt (2.36 g) säulenchromatographisch an 240 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 2:1).

$C_{97}H_{194}O_{35}Si_7$: $M = 2117.18 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 1.117 g (0.528 mmol, 78 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.22

$[\alpha]_D^{22} = + 87.7$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2135.7 [M+Na]^+$, $2151.8 [M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.03-0.02 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.82-0.87 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 2.98-3.07 [m, 5 H. H-2], 3.09 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.1 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.7 \text{ Hz}$, H-2], 3.27-3.78 [m, 29 H, H-3,4,5,6b, 1 x H-2], 3.467-3.495, 3.619-3.704 [2,3- OCH_3], 3.92-4.18 [m, 7 H, H-6a], 4.90 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 2.0 \text{ Hz}$, H-1] 5.09-5.22 [m, 6 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.37- -4.89 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.25-18.30 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.88-25.92 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 58.29-58.81, 60.86-61.75 [2,3- OCH_3], 61.38-62.55 [C-6], 71.97-73.01 [C-5], 77.87-79.06 [C-4], 81.33-84.16 [C-2,3], 97.72-101.64 [C-1]

5.2.22. *Mono(3,6-di-O-tert-butyldimethylsilyl-2-O-methyl)hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 23)*

Zu einer Lösung aus 3.82 g (1.86 mmol) 2',6-TBDMS- β -CD (2) und 1.74 g (72.5 mmol) Natriumhydrid in 140 ml trockenem THF wurde 7.6 ml (121.54 mmol) Iodmethan bei 0°C unter starkem Rühren tropfenweise gegeben. Nach 1 h wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde nach insgesamt 3 h Reaktionszeit durch Zugabe von 20 ml Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingengt, in Chloroform gelöst und mit Wasser gründlich gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (4.0 g) an 400 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 bis 4:1).

$\text{C}_{103}\text{H}_{208}\text{O}_{35}\text{Si}_8$: $M = 2231.35$ g/mol

Ausbeute : 3.30 g (1.48 mmol, 80 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 4 : 1) = 0.27

$[\alpha]_D^{22} = +61.7$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2250.5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2266.4 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.03-0.02 [s, 42 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.09, 0.15 [2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.82-0.87 [s, 63 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.89 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 2.95-3.09 [m, 7 H, H-2], 3.34-3.79 [m, 27 H, 6 x H-3, H-4,5,6b], 3.394-3.485, 3.601-3.655 [s, 39 H, 2,3- OCH_3], 3.95-4.28 [m, 8 H, 1 x H-3, 7 x H-6a], 5.10 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.15 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.16 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.18 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.20 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.22 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.26 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.25- -3.55 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.25-18.39 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 57.19-58.67, 60.93-61.57 [2,3- OCH_3], 62.19-62.78 [C-6], 71.60-72.77 [C-5], 71.87 [C-3], 76.75-79.37 [C-4], 81.56-82.33 [C-2,3], 96.78-98.18 [C-1]

5.2.23. *Mono(2-O-methyl)hexakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin* (3'-OH-2,3*-Me- β -CD, 24)

Eine Lösung aus 3.24 g (1.45 mmol) 3',6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**23**) und 1.82 g (5.77 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot$ 3 H_2O in 40 ml trockenem DMF und 40 ml trockenem THF wurde 2.5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des THF im Wasserstrahlvakuum wurde das DMF im Ölpumpenvakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde mit 100 ml Toluol/1-Butanol 1:1 (v/v) codestilliert, um restliches DMF quantitativ zu entfernen. Im Anschluß daran wurde das Rohprodukt in 100 ml Methanol gelöst und zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt. Nach vollständigem Austausch wurde das Rohprodukt abfiltriert, eingeeengt, im Ölpumpenvakuum getrocknet und schließlich an 200 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 3:1).

$\text{C}_{55}\text{H}_{96}\text{O}_{35}$: M = 1317.35 g/mol

Ausbeute : 1.91 g (1.45 mmol, 100 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.22

$[\alpha]_D^{22} = + 153.0$ (c = 1.0, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1337.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1353.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 3.27-3.57 [m, 7 H, H-2], 3.440-3.537, 3.655-3.871 [s, 39 H, 2,3- OCH_3], 3.89-4.02 [m, 6 H, H-3], 4.07-4.42 [m, 25 H, H-4,5, 11 x H-6], 4.43-4.56 [m, 3 H, 3 x H-6], 4.60 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, H-3], 5.54-5.67 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_5 -Pyridin):

58.04-59.58, 61.48-61.68 [2,3- OCH_3], 61.15-61.64 [C-6], 72.70-73.77 [C-5], 79.77-81.03 [1 x C-3, C-4], 82.43-83.80 [C-2,3], 99.32-100.34 [C-1]

5.2.24. Mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-methyl)hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 25)

Eine Lösung aus 1.89 g (1.43 mmol) 3'-OH-2,3*-Me- β -CD (**24**) in 40 ml abs. Pyridin wurde mit 1.89 g (12.54 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan versetzt. Nach 18.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 0.5 ml Wasser abgebrochen und das Pyridin durch dreimalige Codestillation mit jeweils 80 ml Toluol entfernt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (4.5 g) an 450 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 2:1 bis 1:1, schrittweise).

$C_{97}H_{194}O_{35}Si_7$: $M = 2117.18 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 2.56 g (1.21 mmol, 85 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 1 : 1) = 0.35

$[\alpha]_D^{22} = +82.1$ ($c = 0.75$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2138.6 [M+Na]^+$, $2154.7 [M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.04-0.03 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.81-0.88 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 2.97-3.14 [m, 7 H, H-2], 3.41-3.74 [m, 27 H, 6 x H-3, H-4,5,6b], 3.464-3.522, 3.579-3.661 [s, 39 H, 2,3- OCH_3], 3.84-4.22 [m, 8 H, 1 x H-3, H-6a], 4.94 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.8 \text{ Hz}$, H-1], 5.11 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.8 \text{ Hz}$, H-1], 5.13-5.17 [m, 4 H, 3 x H-1, 3-OH], 5.18 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.8 \text{ Hz}$, H-1], 5.20 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.8 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.29- -4.89 [$Si(CH_3)_2$], 18.21-18.30 [$SiC(CH_3)_3$], 25.85-25.91 [$SiC(CH_3)_3$], 58.28-60.00, 61.22-61.71 [2,3- OCH_3], 62.07-62.49 [C-6], 71.23-72.61 [C-5], 71.55 [C-3], 77.63-79.76 [C-4], 81.33-83.25 [C-2,3, 1 x C-4], 97.66-100.26 [C-1]

5.2.25. Mono(3-O-allyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-2-O-methyl)hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
(3'-All-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 26)

440 mg (207.82 μ mol) 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**25**) wurden in 45 ml trockenem DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 79 mg (3.29 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 92 μ l (1.00 mmol) Allyliodid zugegeben. Nach weiteren 30 min wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 3 h gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol bei 0°C im Stickstoffstrom zersetzt. Das DMF wurde im Ölpumpenvakuum abgezogen und zur Entfernung von restlichem DMF mit 1-Butanol und Toluol codestilliert. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und zur Entfernung der Salze mit Wasser gründlich ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte an 150 g Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1).

$C_{100}H_{198}O_{35}Si_7$: M = 2157.25 g/mol

Ausbeute : 439.3 mg (203.64 μ mol, 98 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.44

$[\alpha]_D^{22} = +98.5$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2177.4 $[M+Na]^+$, 2193.4 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.01 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.83-0.86 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 2.98-3.11 [m, 7 H, H-2], 3.37-3.83 [m, 28 H, H-3,4,5,6b], 3.453-3.490, 3.631-3.645 [s, 39 H, 2,3-OCH₃], 4.00-4.21 [m, 7 H, H-6a], 4.23 [dd, 1 H, $^2J_{\alpha,\alpha'} = 11.7$ Hz, $^3J_{\alpha,\beta} = 6.1$ Hz, α -CH₂], 4.52 [dd, 1 H, $^2J_{\alpha,\alpha'} = 11.7$ Hz, $^3J_{\alpha,\beta} = 6.1$ Hz, α -CH₂], 5.10 [m, 1 H, $^3J_Z = 10.7$ Hz, CH=CH₂], 5.14-5.21 [m, 7 H, H-1], 5.27 [m, 1 H, $^3J_E = 17.3$ Hz, CH=CH₂], 6.06 [ddt, 1 H, $^3J_{CH_2-CH} = 6.1$ Hz, $^3J_E = 17.3$ Hz, $^3J_Z = 10.7$ Hz, CH=CH₂]

^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.29- -4.87 [$Si(CH_3)_2$], 18.27 [$SiC(CH_3)_3$], 25.90 [$SiC(CH_3)_3$], 58.49-59.05, 61.43-61.54 [2,3-OCH₃], 62.22-62.33 [C-6], 72.06-72.20 [C-5], 74.98 [α -CH₂], 78.32-78.82 [C-4], 80.12-82.22 [C-2,3], 97.73-98.24 [C-1], 116.25 [CH=CH₂], 136.19 [CH=CH₂]

5.2.26. Hexakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)mono[6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2-O-methyl-3-O-(oct-7-enyl)]- β -cyclodextrin
(3'-Octenyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 27)

Eine Lösung aus 0.3 g (141.70 μ mol) 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (25) in 20 ml abs. DMF wurde bei 0°C mit 45 mg (1.88 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 0.3 ml (1.79 mmol) 8-Brom-1-octen tropfenweise zugefügt. Nach 20 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und 17 h gerührt. Das überschüssige Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Abfiltrieren unter Vakuum eingeeengt. Restliches DMF wurde durch Codestillation mit 100 ml 1-Butanol/Toluol 1:1 (v/v) entfernt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.36 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrol-ether/Essigsäureethylester 5:1).

$C_{105}H_{208}O_{35}Si_7$: M = 2227.38 g/mol

Ausbeute : 267.8 mg (120.23 μ mol, 85 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 3 : 1) = 0.33

$[\alpha]_D^{22} = +101.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2247.2 $[M+Na]^+$, 2263.7 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.01 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.85 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.25-1.44 [m, 6 H, γ -CH₂, δ -CH₂, ϵ -CH₂], 1.50-1.76 [m, 2 H, β -CH₂], 2.01 [m, 2 H, $\underline{CH}_2$ -CH=CH₂], 2.97-3.09 [m, 7 H, H-2], 3.39-3.80 [m, 29 H, H-3,4,5,6b, 1 x α -CH₂], 3.469-3.494, 3.625-3.647 [s, 39 H, 2,3-OCH₃], 3.91-4.25 [m, 8 H, H-6a, 1 x α -CH₂], 4.89 [m, 1 H, $^3J_Z = 10.2$ Hz, CH=CH₂], 4.95 [m, 1 H, $^3J_E = 17.3$ Hz, CH=CH₂], 5.13-5.21 [m, 7 H, H-1], 5.77 [ddt, 1 H, $^3J_{CH_2-CH} = 6.6$ Hz, $^3J_E = 17.3$ Hz, $^3J_Z = 10.2$ Hz, CH=CH₂]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.64- -4.87 [$Si(CH_3)_2$], 18.26 [$SiC(CH_3)_3$], 25.88 [$SiC(CH_3)_3$], 25.97 [δ -CH₂], 28.95, 29.19 [γ -CH₂, ϵ -CH₂], 30.32 [β -CH₂], 33.75 [$\underline{CH}_2$ -CH=CH₂], 58.49-59.04, 61.39-61.54 [2,3-OCH₃], 62.21-62.32 [C-6], 72.06-72.25 [C-5], 74.08 [α -CH₂], 78.23-78.86 [C-4], 80.13-82.27 [C-2,3], 97.71-98.25 [C-1], 114.10 [CH=CH₂], 139.12 [$\underline{CH}$ =CH₂]

**5.2.27. Mono[6-O-tert-butyldimethylsilyl-3-O-(2-epoxypropyl)-2-O-methyl]hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
(3'-Epoxypropyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 28)**

437.2 mg (202.67 μ mol) 3'-All-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**26**) wurden in 10 ml Chloroform gelöst und über einen Zeitraum von 10 min portionsweise mit 50 mg (290 μ mol) *meta*-Chlorperbenzoesäure bei 0°C versetzt. Die Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur 9 d gerührt und erneut mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (10 mg) versetzt. Nach weiteren 2.5 d wurde die Epoxidierung abgebrochen, indem die Reaktionslösung nach Zugabe von Chloroform nacheinander mit 20 %iger Natriumthiosulfat-, 10 %iger Natriumcarbonat (3x) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter Vakuum eingengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.4 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:2 bis 2:1).

$C_{100}H_{198}O_{36}Si_7$: M = 2173.25 g/mol

Ausbeute : 291.3 mg (134.04 μ mol, 66 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.21

$[\alpha]_D^{20} = +95.3$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2192.5 $[M+Na]^+$, 2208.55 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.01 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.84 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 2.61 [dd, 0.62 H, $^2J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, CH_2 (epoxy)], 2.64 [dd, 0.38 H, $^2J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, CH_2 (epoxy)], 2.76-2.81 [2 x dd, 1 H, CH_2 (epoxy)], 2.99-3.11 [m, 7 H, H-2], 3.25-3.35 [m, 1 H, CH(epoxy)], 3.36-3.85 [m, 29 H, H-3,4,5,6b, 1 x α - CH_2], 3.466-3.508, 3.605-3.647 [s, 39 H, 2,3-O CH_3], 3.93-4.25 [m, 8 H, H-6a, 1 x α - CH_2], 5.10-5.24 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.32- -4.86 [$Si(CH_3)_2$], 18.27 [$SiC(CH_3)_3$], 25.89 [$SiC(CH_3)_3$], 44.54, 45.06 [CH_2 (epoxy)], 50.90, 51.00 [CH(epoxy)], 58.44-59.23, 61.28-61.58 [2,3-O CH_3], 62.20-62.31 [C-6], 71.99-72.19 [C-5], 74.73, 75.39 [α - CH_2], 78.07-79.06 [C-4], 81.70-82.35 [C-2,3], 97.55-98.36 [C-1]

**5.2.28. Mono[6-O-tert-butyldimethylsilyl-3-O-(7-epoxyoctyl)-2-O-methyl]hexakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
(3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 29)**

303.6 mg (136.30 μ mol) 3'-Octenyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (27) wurden in 13 ml Pentan gelöst und in 13 ml deionisiertem Wasser dispergiert. Anschließend wurden über einen Zeitraum von 10 min 33.4 mg (194 μ mol) *meta*-Chlorperbenzoesäure unter Eiskühlung portionsweise zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 d wurden 15 mg, nach 9 d weitere 12 mg *meta*-Chlorperbenzoesäure bei 0°C zugesetzt. Die Epoxidierung wurde nach insgesamt 10 d abgebrochen, indem die Reaktionslösung mit Pentan versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase nacheinander mit 20 %iger Natriumthiosulfat-, 10 %iger Natriumcarbonat- (3x) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wurde. Anschließend wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter Vakuum eingeeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (0.27 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 bis 2:1).

$C_{105}H_{208}O_{36}Si_7$: M = 2243.38 g/mol

Ausbeute : 255.5 mg (113.89 μ mol, 84 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 3 : 1) = 0.15

$[\alpha]_D^{20} = + 89.4$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2261.7 $[M+Na]^+$, 2277.7 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.01 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.84 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_2$], 1.29-1.40 [m, 4 H, γ - CH_2 , ϵ - CH_2], 1.40-1.46 [m, 2 H, δ - CH_2], 1.46-1.54 [m, 2 H, CH_2 -CH(epoxy)], 1.55-1.68 [m, 2 H, β - CH_2], 2.42 [dd, 1 H, $^2J = 5.1$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz, CH_2 (epoxy)], 2.71 [dd, 1 H, $^2J = 5.1$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, CH_2 (epoxy)], 2.86 [m, 1 H, CH(epoxy)], 2.98-3.07 [m, 7 H, H-2], 3.41-3.78 [m, 29 H, H-3,4,5,6b, 1 x α - CH_2], 3.463-3.493, 3.620-3.644 [s, 39 H, 2,3-O CH_3], 3.94-4.22 [m, 8 H, H-6a, 1 x α - CH_2], 5.11-5.22 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.28- -4.86 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.27 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 25.89 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 25.98 [$\delta\text{-CH}_2$], 26.08, 29.54 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\varepsilon\text{-CH}_2$], 30.31 [$\beta\text{-CH}_2$], 32.45, 32.47 [$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{epoxy})$], 47.06 [$\text{CH}_2(\text{epoxy})$], 52.33 [$\text{CH}(\text{epoxy})$], 58.49-59.04, 61.37-61.53 [2,3- OCH_3], 62.24-62.32 [C-6], 72.07-72.26 [C-5], 74.01 [$\alpha\text{-CH}_2$], 78.23-78.89 [C-4], 80.14-82.26 [C-2,3], 97.71, 98.03-98.24 [C-1]

**5.2.29. Mono[6-O-tert-butyltrimethylsilyl-3-O-(5-cyanopentyl)-2-O-methyl]hexakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
(3'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 30)**

Eine Lösung aus 0.3 g (141.70 μmol) 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**25**) in 15 ml abs. DMF wurde bei 0°C mit 45 mg (1.88 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 0.25 ml (1.87 mmol) 1-Brom-5-cyanopentan tropfenweise zugefügt. Der Reaktionsansatz wurde nach einer weiteren halben Stunde auf Raumtemperatur gebracht und gerührt. Nach 1 und 6 d erfolgte die erneute Zugabe von jeweils 45 mg (1.88 mmol) Natriumhydrid und 0.25 ml (1.87 mmol) 1-Brom-5-cyanopentan. Die Reaktion wurde nach insgesamt 13 d durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde im Ölpumpenvakuum abgezogen und restliches DMF durch Co-distillation mit 40 ml 1-Butanol/Toluol 1:1 (v/v) entfernt. Das Rohprodukt wurde in Chloroform aufgenommen und zur Entfernung der Salze mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (0.93 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:2 bis 2:1). Zur Entfernung nicht abgetrennter niedermolekularer Verunreinigungen wurde das vorgereinigte Produkt anschließend an Sephadex LH-20 (Eluent: Methanol) chromatographiert.

$\text{C}_{103}\text{H}_{203}\text{NO}_{35}\text{Si}_7$: $M = 2212.33 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 270.6 mg (122.31 μmol , 86 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.23

$[\alpha]_D^{20} = + 79.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2232.2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 2248.4 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.01 [s, 42 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.84 [s, 63 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.49-1.59 [m, 2 H, $\gamma\text{-CH}_2$], 1.59-1.65 [m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$], 1.65-1.76 [m, 2 H, $\delta\text{-CH}_2$], 2.33 [t, 2 H, $^3J_{\epsilon,\delta} = 7.1$ Hz, $\epsilon\text{-CH}_2$], 2.99-3.07 [m, 7 H, H-2], 3.40-3.80 [m, 29 H, H-3,4,5,6b, 1 x $\alpha\text{-CH}_2$], 3.462-3.503, 3.618-3.653 [s, 39 H, 2,3- OCH_3], 3.97-4.15 [m, 7 H, 6 x H-6a, 1 x $\alpha\text{-CH}_2$], 4.20 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 1.9$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 11.7$ Hz, H-6a], 5.13-5.19 [m, 6 H, H-1], 5.20 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

-5.29- -4.85 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 17.13 [$\epsilon\text{-CH}_2$], 18.26-18.29 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.42 [$\gamma\text{-CH}_2$], 25.44 [$\delta\text{-CH}_2$], 25.88-25.92 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 29.45 [$\beta\text{-CH}_2$], 58.46-58.94, 61.31-61.58 [2,3- OCH_3], 62.22-62.33 [C-6], 72.02-72.29 [C-5], 73.30 [$\alpha\text{-CH}_2$], 78.06-78.97 [C-4], 80.07-82.30 [C-2,3], 97.63-98.16 [C-1], 119.73 [CN]

**5.2.30. Mono[3-O-(6-aminohexyl)-6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2-O-methyl]hexakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin
(3'-Aminohexyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 31)**

Zu einer Lösung aus 206.5 mg (93.34 μmol) 3'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**30**) in 5 ml abs. Diethylether wurden langsam unter Rühren 60 μl einer 1 M Lösung (60 μmol) von LiAlH_4 in abs. Diethylether zugetropft. Nach 4 h wurden weitere 50 μl der 1 M LiAlH_4 -Lösung (50 μmol) zugegeben. Der Abbruch der Reaktion erfolgte nach insgesamt 6 h durch Zugabe von wenigen Tropfen Eiswasser. Das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid wurde abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das etherische Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (0.15 g) erfolgte an 20 g Kieselgel (Eluent: Chloroform/Methanol 8:1).

$\text{C}_{103}\text{H}_{207}\text{NO}_{35}\text{Si}_7$: M = 2216.36 g/mol

Ausbeute : 149.1 mg (67.27 μmol , 72 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 6 : 1) = 0.30

$[\alpha]_D^{20} = +90.0$ (c = 1.0, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2235.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2251.9 $[\text{M}+\text{K}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.02 [s, 42 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.84 [s, 63 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.29-1.45 [m, 4 H, $\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 1.52-1.68 [m, 4 H, $\beta\text{-CH}_2$, $\epsilon\text{-CH}_2$], 2.73-2.91 [m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 2.95-3.08 [m, 7 H, H-2], 3.37-3.79 [m, 29 H, H-3,4,5,6b, 1 x $\alpha\text{-CH}_2$], 3.452-3.486, 3.606-3.636 [s, 39 H, 2,3- OCH_3], 3.95 [m, 1 H, 1 x $\alpha\text{-CH}_2$], 3.99-4.14 [m, 6 H, H-6a], 4.17 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} < 0.5$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 11.0$ Hz, H-6a], 5.10-5.22 [m, 7 H, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.30 -4.89 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.24 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.77, 26.81 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 25.87 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 30.23 [$\beta\text{-CH}_2$], 30.71 [$\epsilon\text{-CH}_2$], 41.04 [$\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 58.47-59.00, 61.27-61.51 [2,3- OCH_3], 62.29 [C-6], 72.04-72.21 [C-5], 73.77 [$\alpha\text{-CH}_2$], 78.20-78.86 [C-4], 80.10-82.21 [C-2,3], 97.64-98.18 [C-1]

5.2.31. *Mono(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert-butyltrimethylsilyl)hexakis(2,3,6-tri-O-acetyl)- β -cyclodextrin (6'-TBDMS-perac- β -CD, 32)*

12 g (10.57 mmol) gefriergetrocknetes β -Cyclodextrin wurden in 170 ml trockenem Pyridin unter kräftigem Rühren gelöst und bei -20°C portionsweise mit 2.83 g *tert*-Butyldimethylchlorsilan versetzt. Die Silylierung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (DC: 1-Butanol/Ethanol/Wasser 5:4:3) und bei höchster Ausbeute nach 14 h durch Zugabe von 70 ml Acetanhydrid abgebrochen. Zur vollständigen Acetylierung der freien Hydroxylgruppen wurde noch 9 h bei 80°C weitergerührt. Der Reaktionsansatz wurde am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingeengt und zur Entfernung von Pyridinresten dreimal mit jeweils 80 ml Toluol codestilliert. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum erfolgte die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an 1100 g Kieselgel (Eluent: Petrolether/Aceton 2:1 bis 1:1, schrittweise).

$\text{C}_{88}\text{H}_{124}\text{O}_{55}\text{Si}$: $M = 2090.01$ g/mol

Ausbeute : 8.84 g (4.23 mmol, 40 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Aceton 1 : 1) = 0.35

$[\alpha]_D^{23} = +104.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2108.4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. 2124.6 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.01 [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.83 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.944-2.094 [s, 60 H, COCH_3], 3.60-3.78 [m, 8 H, 6 x H-4, 1 x H-5, 1 x H-6], 3.84 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.4$ Hz, H-4], 3.97-4.25 [m, 11 H, 6 x H-5, 5 x H-6], 4.26-4.35 [m, 2 H, H-6], 4.40 [d, 1 H, $^3J_{6a,6b} = 10.7$ Hz, H-6], 4.45-4.60 [m, 5 H, H-6], 4.66-4.85 [m, 7 H, H-2], 4.97-5.15 [m, 7 H, H-1], 5.16-5.40 [m, 7 H, H-3]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.58, -5.33 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.16 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 20.61-20.87 [COCH_3], 25.75 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 61.05-62.70 [C-6], 68.89-72.28 [C-5], 69.53-72.26 [C-2,3], 75.47-77.23 [C-4], 95.83-97.31 [C-1], 169.20-170.93 [COCH_3]

5.2.32. Mono(6-O-tert-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (6'-TBDMS- β -CD, 33)

7.4 g (3.54 mmol) 6'-TBDMS-perac- β -CD (32) wurden in 300 ml abs. Methanol gelöst, mit 220 mg (4.07 mmol) Natriummethanolat versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurden 4.5 g Mischbettionenaustauscher (Amberlite MB-3, Merck) hinzugegeben und 1 h langsam am Rotationsverdampfer gerührt. Anschließend wurde die Lösung vom Ionenaustauscher abfiltriert und unter Zusatz von 0.7 ml Triethylamin im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt wurde nach Trocknung an der Ölpumpe und anschließender Gefriertrocknung ohne weitere Aufreinigung direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

$\text{C}_{48}\text{H}_{84}\text{O}_{35}\text{Si}$: $M = 1249.26$ g/mol

Roh-Ausbeute : 5.98 g weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (1-Butanol / Ethanol / Wasser 5 : 4 : 3) = 0.49

$[\alpha]_D^{23} = +113.0$ ($c = 1.0$, Methanol)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1269.8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1286.3 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, d_4 -Methanol):

δ (ppm) = 0.146, 0.153 [2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.96 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 3.48-3.64 [m, 14 H, H-2,4], 3.72-4.06 [m, 28 H, H-3,5,6a,6b], 4.98-5.05 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_4 -Methanol):

δ (ppm) = -4.60, -4.54 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 19.68 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_2$], 27.01 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 61.99-63.77 [C-6], 73.97-75.19 [C-2,3,5], 82.91-83.42 [C-4], 103.94-104.21 [C-1]

5.2.33. Mono(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-TBDMS-perme- β -CD, 34)

3.24 g (2.59 mmol) 6'-TBDMS- β -CD (**33**) wurden in 200 ml abs. DMF gelöst und bei 0°C mit 4.0 g (166.67 mmol) Natriumhydrid in mehreren Portionen versetzt. Nach 20 min Rühren erfolgte die Zugabe von 32 ml (0.51 mol) Iodmethan. Das Reaktionsgemisch wurde nach einer weiteren Stunde auf Raumtemperatur gebracht und 3 h gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von 9 ml Methanol unter Eiskühlung zur Reaktion gebracht. Das Lösungsmittel wurde im Ölpumpenvakuum destillativ entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und zur Entfernung der Salze mit Wasser gründlich ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (4.7 g) säulenchromatographisch an 500 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Methanol 40:1).

$\text{C}_{68}\text{H}_{124}\text{O}_{35}\text{Si}$: M = 1529.80 g/mol

Ausbeute : 3.52 g (2.30 mmol, 89 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Essigsäureethylester / Methanol 40 : 1) = 0.28

$[\alpha]_D^{23} = + 111.0$ (c = 1.0, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1551.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1567.9 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.016, 0.024 [2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.86 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 3.09 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.1$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.11-3.19 [m, 6 H, H-2], 3.327, 3.344 [s, 18 H, 6-OCH₃], 3.39-3.68 [m, 21 H, H-3,4, 1 x H-5, 6 x H-6b], 3.462-3.484, 3.606-3.624 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.69-3.86 [m, 12 H, 5 x H-5, 6 x H-6a, 1 x H-6b], 3.90 [dd, 1 H, $^3J_{5,4} = 10.7$ Hz, $^3J_{5,6} = 3.1$ Hz, H-5], 4.03 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.6$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 11.2$ Hz, H-6a], 5.04-5.18 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (125.77 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.28, -5.06 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.34 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.90 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 58.37-58.62, 61.29-61.48 [2,3- OCH_3], 58.93 [6- OCH_3], 70.84-72.19 [C-5], 62.52, 71.27-71.37 [C-6], 79.23-80.60 [C-4], 81.63-82.10 [C-2,3], 98.15-99.08 [C-1]

5.2.34. *Mono(2,3-di-O-methyl)hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin* (6'-OH-perme- β -CD, 35)

2.85 g (1.86 mmol) 6'-TBDMS-perme- β -CD (**34**) wurden zusammen mit 0.58 g (1.84 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot$ 3 H_2O in 30 ml abs. DMF gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung im Ölpumpenvakuum eingengt, das Rohprodukt in Methanol aufgenommen und 30 min mit 6.2 g Mischbettionenaustauscher (Amberlite MB-3, Merck) am Rotationsverdampfer langsam gerührt. Der Ionenaustauscher wurde abfiltriert und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (3.1 g) säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 300 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Methanol 20:1 bis 12:1, schrittweise).

$\text{C}_{62}\text{H}_{110}\text{O}_{35}$: $M = 1415.53 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 2.27 g (1.60 mmol, 86 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Essigsäureethylester / Methanol 8 : 1) = 0.28

$[\alpha]_D^{23} = +142.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1436.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1452.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 3.08-3.21 [m, 7 H, H-2], 3.334-3.352 [s, 18 H, 6- OCH_3], 3.38-3.66 [m, 19 H, H-3,4, 5 x H-6b], 3.450-3.499, 3.583-3.620 [s, 42 H, 2,3- OCH_3], 3.66-3.88 [m, 15 H, H-5, 6 x H-6a, 2 x H-6b], 3.93 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 3.1 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,6b} = 12.7 \text{ Hz}$, H-6a], 4.98 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.05 [d, 3 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.11 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 4.1 \text{ Hz}$, H-1], 5.12 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 4.1 \text{ Hz}$, H-1], 5.18 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 58.15-59.06, 60.99-61.54 [2,3- OCH_3], 58.87-59.06 [6- OCH_3], 61.65-71.62 [C-6], 70.81-71.71 [C-5], 78.56-81.95 [C-4], 81.06-81.81 [C-3], 81.44-82.35 [C-2], 98.77-99.00 [C-1]

5.2.35. Mono[2,3-di-O-methyl-6-O-(oct-7-enyl)]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-Octenyl-perme- β -CD, 36)

2.27 g (1.60 mmol) 6'-OH-perme- β -CD (35) wurden in 350 ml DMF gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 0.2 g (8.33 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min Rühren wurden 1.35 ml (8.05 mmol) 8-Brom-1-octen zugetropft, der Reaktionsansatz nach weiteren 2 h durch Entfernung des Eisbads auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Restliches Natriumhydrid wurde mit Methanol bei 0°C zur Reaktion gebracht und das DMF im Ölpumpenvakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Essigsäureethylester in einen Scheidetrichter überführt, dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe erfolgte die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes an 250 g Kieselgel (Eluent: Essigsäureethylester/Methanol 20:1).

$C_{70}H_{124}O_{35}$: M = 1525.73 g/mol

Ausbeute : 1.71 g (1.12 mmol, 70 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Essigsäureethylester / Methanol 20 : 1) = 0.23

$[\alpha]_D^{20} = +139.4$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1547.4 $[M+Na]^+$, 1563.3 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.16-1.41 [m, 6 H, γ -CH₂, δ -CH₂, ϵ -CH₂], 1.44-1.64 [m, 2 H, β -CH₂], 1.99 [m, 2 H, CH₂-CH=CH₂], 3.11-3.19 [m, 7 H, H-2], 3.333, 3.340 [s, 18 H, 6-OCH₃], 3.36-3.68 [m, 23 H, H-3,4,6b, α -CH₂], 3.463-3.472, 3.602-3.617 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.69-3.89 [m, 14 H, H-5,6a], 4.88 [m, 1 H, $^3J_Z = 10.2$ Hz, CH=CH₂], 4.94 [m, 1 H, $^3J_E = 17.3$ Hz, CH=CH₂], 5.04-5.14 [m, 7 H, H-1], 5.75 [ddt, 1 H, $^3J_{CH_2-CH=} = 6.6$ Hz, $^3J_E = 17.3$ Hz, $^3J_Z = 10.2$ Hz, CH=CH₂]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 26.03 [δ -CH₂], 28.82 [γ -CH₂], 28.93 [ϵ -CH₂], 29.62 [β -CH₂], 33.65 [CH₂-CH=CH₂], 58.41-58.52, 61.32-61.46 [2,3-OCH₃], 58.90-58.94 [6-OCH₃], 69.52, 71.35-71.45 [C-6, α -CH₂], 70.89-71.18 [C-5], 80.03-80.50 [C-4], 81.73-81.81 [C-3], 81.88-82.10 [C-2], 98.65-98.97 [C-1], 114.24 [CH=CH₂], 138.85 [CH=CH₂]

5.2.36. Mono[6-O-(7-epoxyoctyl)-2,3-di-O-methyl]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD, 37)

1.71 g (1.12 mmol) 6'-Octenyl-perme- β -CD (**36**) wurden in 150 ml Chloroform gelöst, bei 0°C mit 0.3 g *meta*-Chlorperbenzoesäure portionsweise versetzt und bei Raumtemperatur 3 d gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 ml 20 %iger Natriumthiosulfat-, dreimal mit je 50 ml 10 %iger Natriumcarbonat- und schließlich mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde nach Trocknung im Ölpumpenvakuum säulenchromatographisch an 200 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Methanol 29:1).

$C_{70}H_{124}O_{36}$: M = 1541.73 g/mol

Ausbeute : 1.7 g (1.10 mmol, 98 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Essigsäureethylester / Methanol 15 : 1) = 0.29

$[\alpha]_D^{20} = +134.8$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1562.4 $[M+Na]^+$, 1578.4 $[M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.23-1.63 [m, 10 H, β -CH₂, γ -CH₂, δ -CH₂, ϵ -CH₂, CH₂-CH(epoxy)], 2.40 [dd, 1 H, 2J = 5.1 Hz, 3J = 2.5 Hz, CH₂(epoxy)], 2.69 [dd, 1 H, 2J = 5.1 Hz, 3J = 4.4 Hz, CH₂(epoxy)], 2.81-2.87 [m, 1 H, CH(epoxy)], 3.10-3.18 [m, 7 H, H-2], 3.329-3.341 [s, 18 H, 6-OCH₃], 3.35-3.67 [m, 23 H, H-3,4,6b, α -CH₂], 3.460-3.473, 3.600-3.619 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.69-3.90 [m, 14 H, H-5,6a], 5.04-5.14 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 25.93, 26.08 [δ -CH₂, ϵ -CH₂], 29.27 [γ -CH₂], 29.56 [β -CH₂], 32.37 [CH₂-CH(epoxy)], 46.96 [CH₂(epoxy)], 52.19 [CH(epoxy)], 58.39-58.57, 61.32-61.51 [2,3-OCH₃], 58.90-58.96 [6-OCH₃], 69.40, 71.32-71.39 [C-6, α -CH₂], 70.82-71.15 [C-5], 79.94-80.48 [C-4], 81.69-82.09 [C-2,3], 98.62-98.95 [C-1]

5.2.37. Mono[6-O-(5-cyanopentyl)-2,3-di-O-methyl]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-Cyanopentyl-perme- β -CD, 38)

Eine Lösung von 350 mg (245.35 μ mol) 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) und 177 mg (7.38 mmol) Natriumhydrid in 20 ml abs. THF wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.92 ml (14.71 mmol) Iodmethan versetzt. Nach 30 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und gerührt. Nicht umgesetztes Natriumhydrid wurde nach 3 h durch Zugabe von Methanol bei 0°C zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und erneut eingeeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (0.4 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 35:1 bis 30:1).

$C_{68}H_{119}NO_{35}$: M = 1510.68 g/mol

Ausbeute : 328.6 mg (217.52 μ mol, 89 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 20 : 1) = 0.47

$[\alpha]_D^{20} = + 143.0$ (c=1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1531.1 $[M+Na]^+$, 1547.0 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.40-1.53 [m, 2 H, γ -CH₂], 1.54-1.69 [m, 4 H, β -CH₂, δ -CH₂], 2.30 [t, 2 H, $^3J_{\epsilon,\delta} = 7.1$ Hz, ϵ -CH₂], 3.10-3.19 [m, 7 H, H-2], 3.333, 3.343 [s, 18 H, 6-OCH₃], 3.39-3.67 [m, 23 H, H-3,4,6b, α -CH₂], 3.465-3.480, 3.594-3.622 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.68-3.86 [m, 13 H, H-5, 6 x H-6a], 3.92 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 3.6$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 10.7$ Hz, H-6a], 5.01-5.16 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 17.00 [ϵ -CH₂], 25.17 [δ -CH₂], 25.31 [γ -CH₂], 28.81 [β -CH₂], 58.37-58.62, 61.27-61.50 [2,3-OCH₃], 58.85-58.97 [6-OCH₃], 70.82-71.13 [C-5], 69.37, 71.35-71.46 [C-6, α -CH₂], 79.82-80.58 [C-4], 81.68-81.85 [C-3], 81.95-82.10 [C-2], 98.79-98.94 [C-1], 119.45 [CN]

5.2.38. Mono[6-O-(6-aminohexyl)-2,3-di-O-methyl]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-Aminoheptyl-perme- β -CD, 39)

280.4 mg (185.61 μ mol) 6'-Cyanopentyl-perme- β -CD (**38**) wurden in 10 ml abs. Diethylether gelöst und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 0.1 ml einer 1 M Lösung von LiAlH_4 (100 μ mol) in Diethylether versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe eines Tropfens Eiswasser abgebrochen und das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das organische Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung des Rohproduktes im Ölpumpenvakuum erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an 20 g Kieselgel (Eluent: Chloroform/Methanol 7:1).

$\text{C}_{68}\text{H}_{123}\text{NO}_{35}$: M = 1514.71 g/mol

Ausbeute : 216.7 mg (143.06 μ mol, 77 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform/Methanol 5:1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20} = +139.0$ (c = 1.0, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1513.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1535.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1551.6 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 1.23-1.37 [m, 4 H, $\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 1.38-1.48 [m, 2 H, $\epsilon\text{-CH}_2$], 1.48-1.63 [m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$], 2.60-2.76 [m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 3.14 [dd, 7 H, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.331, 3.339 [s, 18 H, 6- OCH_3], 3.35-3.67 [m, 23 H, H-3,4,6b, $\alpha\text{-CH}_2$], 3.461-3.474, 3.598-3.619 [s, 42 H, 2,3- OCH_3], 3.68-3.91 [m, 14 H, H-5,6a], 5.03-5.15 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 25.96, 26.67 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 29.61 [$\beta\text{-CH}_2$], 32.86 [$\epsilon\text{-CH}_2$], 41.71 [$\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 58.39-58.58, 61.30-61.50 [2,3- OCH_3], 58.91-58.97 [6- OCH_3], 70.85-71.18 [C-5], 69.40, 71.36-71.41 [C-6, $\alpha\text{-CH}_2$], 79.94-80.48 [C-4], 81.73-81.81 [C-3], 81.86-82.11 [C-2], 98.65-98.95 [C-1]

5.2.39. Mono[2-O-(5-cyanopentyl)-3-O-methyl]hexakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (2'-Cyanopentyl-2*,3-Me- β -CD, 40)

Eine Lösung aus 685 mg (309.63 μmol) 2'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**17**) in 6 ml abs. THF und 6 ml abs. DMF wurde mit 98 mg (319.60 μmol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot$ 3 H₂O versetzt und gerührt. Nach 22 h wurde die Reaktionslösung bis zur Trockne eingeeengt und zur Entfernung des restlichen DMF unter Vakuum mit 1-Butanol und Toluol codestilliert. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Ionenaustauscher Amberlite MB-3 (*Merck*) versetzt und am Rotationsverdampfer langsam gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, gründlich mit Methanol gewaschen und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 100 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 3:1).

C₆₁H₁₀₅NO₃₅ : M = 1412.49 g/mol

Ausbeute : 439.2 mg (310.94 μmol , > 99 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.21

$[\alpha]_D^{20} = + 144.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1435.7 [M+Na]⁺, 1451.7 [M+K]⁺

¹H-NMR (400 MHz, d₅-Pyridin):

δ (ppm) = 1.38-1.68 [m, 6 H, β -CH₂, γ -CH₂, δ -CH₂], 2.33 [t, 2 H, ³J _{ϵ,δ} = 6.6 Hz, ϵ -CH₂], 3.28-3.45 [m, 8 H, H-2, 1 x α -CH₂], 3.481-3.528 [s, 18 H, 2-OCH₃], 3.65-3.76 [m, 1 H, 1 x α -CH₂], 3.802-3.870 [s, 21 H, 3-OCH₃], 3.89-4.03 [m, 7 H, H-3], 4.09-4.64 [m, 28 H, H-4,5,6a,6b], 5.54-5.69 [m, 7 H, H-1], 6.06-6.60 [m, 7 H, 6-OH]

¹³C-NMR (100.62 MHz, d₅-Pyridin):

δ (ppm) = 16.90 [ϵ -CH₂], 25.46 [γ -CH₂, δ -CH₂], 29.50 [β -CH₂], 58.24-58.63 [2-OCH₃], 61.35-61.53 [C-6], 61.50-61.98 [3-OCH₃], 70.26 [α -CH₂], 73.26-73.64 [C-5], 80.18-80.99 [C-4], 81.86-83.02 [C-2,3], 99.23-99.50 [C-1], 120.51 [CN]

5.2.40. Mono[2-O-(5-cyanopentyl)-3,6-di-O-methyl]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (2'-Cyanopentyl-perme- β -CD, 41)

Eine Lösung von 439.2 mg (310.94 μ mol) 2'-Cyanopentyl-2*,3-Me- β -CD (**40**) und 524 mg (21.83 mmol) Natriumhydrid in 30 ml abs. THF wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 1.41 ml (22.55 mmol) Iodmethan versetzt. Nach 30 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und gerührt. Nicht umgesetztes Natriumhydrid wurde nach 18 h durch Zugabe von Methanol bei 0°C zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und erneut eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 100 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 30:1).

$C_{68}H_{119}NO_{35}$: M = 1510.68 g/mol

Ausbeute : 415.8 mg (275.24 μ mol, 89 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 20 : 1) = 0.39

$[\alpha]_D^{20} = +139.2$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1533.4 $[M+Na]^+$, 1549.4 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.45-1.72 [m, 6 H, β -CH₂, γ -CH₂, δ -CH₂], 2.31 [t, 2 H, $^3J_{\epsilon,\delta} = 7.1$ Hz, ϵ -CH₂], 3.10-3.18 [m, 6 H, H-2], 3.20 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, H-2], 3.340 [s, 21 H, 6-OCH₃], 3.38-3.68 [m, 23 H, H-3,4,6b, α -CH₂], 3.456-3.474, 3.584-3.615 [2,3-OCH₃], 3.68-3.87 [m, 13 H, H-5, 6 x H-6a], 3.92 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 3.6$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 10.7$ Hz, H-6a], 5.01 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1], 5.04-5.15 [m, 6 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 17.05 [ϵ -CH₂], 25.16 [γ -CH₂, δ -CH₂], 29.13 [β -CH₂], 58.28-58.73, 61.23-61.66 [2,3-OCH₃], 58.88-58.93 [6-OCH₃], 70.06 [α -CH₂], 70.71-71.00 [C-5], 71.07-71.50 [C-6], 79.69-80.47 [C-4], 80.96-82.05 [C-2,3], 98.68-99.00 [C-1], 119.62 [CN]

5.2.41. Mono[2-O-(6-aminohexyl)-3,6-di-O-methyl]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (2'-Aminoethyl-perme- β -CD, 42)

Zu einer Lösung von 221.1 mg (146.36 μ mol) 2'-Cyanopentyl-perme- β -CD (**41**) in 10 ml abs. Diethylether wurden langsam unter Rühren 90 μ l einer 1 M Lösung von LiAlH₄ (90 μ mol) in abs. Diethylether zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 21 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser abgebrochen. Das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid wurde abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das etherische Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.19 g) säulenchromatographisch an 35 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 5:1).

C₆₈H₁₂₃NO₃₅ : M = 1514.71 g/mol

Ausbeute : 144.4 mg (95.33 μ mol, 65 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.39

$[\alpha]_D^{20} = + 134.7$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1514.9 [M+H]⁺, 1536.9 [M+Na]⁺, 1553.0 [M+K]⁺

¹H-NMR (400 MHz, d₄-Methanol):

δ (ppm) = 1.36-1.48 [m, 2 H, δ -CH₂], 1.48-1.61 [m, 4 H, γ -CH₂, ϵ -CH₂], 1.62-1.79 [m, 2 H, β -CH₂], 2.71 [t, 2 H, ³J = 7.1 Hz, CH₂-NH₂], 3.14-3.29 [m, 7 H, H-2], 3.401, 3.407 [s, 21 H, 6-OCH₃], 3.47-3.79 [m, 23 H, H-3,4,6b, α -CH₂], 3.546-3.561, 3.672-3.700 [s, 39 H, 2,3-OCH₃], 3.79-3.98 [m, 13 H, H-5, 6 x H-6a], 4.02 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 3.6 Hz, ³J_{6a,6b} = 10.7 Hz, H-6a], 5.13 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1], 5.15-5.27 [m, 6 H, H-1]

¹³C-NMR (100.62 MHz, d₄-Methanol):

δ (ppm) = 27.32 [γ -CH₂], 28.10 [δ -CH₂], 31.50 [β -CH₂], 33.71 [ϵ -CH₂], 42.68 [CH₂-NH₂], 59.23-59.53, 62.00-62.41 [2,3-OCH₃], 59.65-59.71 [6-OCH₃], 72.22 [α -CH₂], 72.53-72.80 [C-5], 72.91-73.23 [C-6], 80.58-81.37 [C-4], 82.43-83.55 [C-2], 83.68-83.83 [C-3], 99.75-99.85 [C-1]

5.2.42. Mono[2-O-(5-carboxypentyl)-3,6-di-O-methyl]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (2'-Carboxypentyl-perme- β -CD, 43)

200 mg (132.39 μ mol) 2'-Cyanopentyl-perme- β -CD (**41**) wurden in 6.5 ml 25 %iger Natronlauge unter Zusatz von 1 ml Ethanol so lange unter Rückfluß gekocht, bis kein Ammoniak mehr entwich (21 h). Die wäßrige Lösung wurde unter Eiskühlung und starkem Rühren mit 20 %iger Schwefelsäure leicht angesäuert und die gebildete Säure mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter Vakuum eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Sephadex LH-20 gereinigt (Eluent: Methanol).

$C_{68}H_{120}O_{37}$: M = 1529.68 g/mol

Ausbeute : 154.9 mg (101.26 μ mol, 76 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 10 : 1) = 0.37

$[\alpha]_D^{20} = +130.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1551.9 $[M+Na]^+$, 1567.9 $[M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.35-1.47 [m, 2 H, γ -CH₂], 1.52-1.67 [m, 4 H, β -CH₂, δ -CH₂], 2.29 [t, 2 H, $^3J_{\epsilon,\delta} = 7.6$ Hz, ϵ -CH₂], 3.11-3.18 [m, 6 H, H-2], 3.21 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2], 3.332, 3.337 [s, 21 H, 6-OCH₃], 3.40-3.68 [m, 23 H, H-3,4,6b, α -CH₂], 3.456-3.469, 3.574-3.610 [s, 39 H, 2,3-OCH₃], 3.68-3.87 [m, 13 H, H-5, 6 x H-6a], 3.90 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 3.5$ Hz, $^3J_{6a,6b} = 10.4$ Hz, H-6a], 5.00 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1], 5.05-5.14 [m, 6 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 24.51 [δ -CH₂], 25.39 [γ -CH₂], 29.57 [β -CH₂], 33.81 [ϵ -CH₂], 58.33-58.68, 61.23-61.59 [2,3-OCH₃], 58.90-58.92 [6-OCH₃], 70.54 [α -CH₂], 70.76-71.05 [C-5], 71.16-71.50 [C-6], 79.76-80.43 [C-4], 81.69-81.79 [C-3], 80.81-82.04 [C-2], 98.82-98.95 [C-1], 177.51 [C=O]

5.2.43. Mono[3-O-(5-cyanopentyl)-2-O-methyl]hexakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (3'-Cyanopentyl-2,3*-Me- β -CD, 44)

Eine Lösung aus 550 mg (248.61 μ mol) 3'-Cyanopentyl-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**30**) in 5 ml abs. THF und 5 ml abs. DMF wurde mit 79 mg (250.38 μ mol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot$ 3 H₂O versetzt und gerührt. Nach 17 h wurde die Reaktionslösung bis zur Trockne eingeeengt und zur Entfernung des restlichen DMF zweimal mit je 30 ml 1-Butanol und Toluol 1:1 (v/v) unter Vakuum codestilliert. Der Rückstand wurde in 40 ml Methanol gelöst, zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Ionenaustauscher Amberlite MB-3 (*Merck*) versetzt und am Rotationsverdampfer langsam gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, gründlich mit Methanol gewaschen und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.38 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 4:1).

C₆₁H₁₀₅NO₃₅ : M = 1412.49 g/mol

Ausbeute : 344.5 mg (243.90 μ mol, 98 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.25

$[\alpha]_D^{20} = + 144.2$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1432.2 [M+Na]⁺, 1448.2 [M+K]⁺

¹H-NMR (400 MHz, d₅-Pyridin):

δ (ppm) = 1.48-1.62 [m, 4 H, γ -CH₂, δ -CH₂], 1.62-1.71 [m, 1 H, 1 x β -CH₂], 1.71-1.84 [m, 1 H, 1 x β -CH₂], 2.36 [t, 2 H, ³J _{ϵ,δ} = 6.6 Hz, ϵ -CH₂], 3.26-3.38 [m, 7 H, H-2], 3.487-3.539 [s, 21 H, 2-OCH₃], 3.78-4.07 [m, 8 H, H-3, 1 x α -CH₂], 3.808-3.858 [s, 18 H, 3-OCH₃], 4.08-4.61 [m, 29 H, H-4,5,6a,6b, 1 x α -CH₂], 5.56-5.65 [m, 7 H, H-1], 6.12-6.36 [m, 7 H, 6-OH]

¹³C-NMR (100.62 MHz, d₅-Pyridin):

δ (ppm) = 16.97 [ϵ -CH₂], 25.63, 25.73 [γ -CH₂, δ -CH₂], 29.81 [β -CH₂], 58.30-58.70 [2-OCH₃], 61.47-61.55 [3-OCH₃], 61.45-61.57 [C-6], 73.30-73.60 [C-5], 73.35 [α -CH₂], 80.32-80.87 [C-4, 1 x C-3], 82.65-83.08 [C-2,3], 98.87-99.43 [C-1], 120.53 [CN]

5.2.44. Mono[3-O-(5-cyanopentyl)-2,6-di-O-methyl]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (3'-Cyanopentyl-perme- β -CD, 45)

Eine Lösung von 281.6 mg (199.36 μ mol) 3'-Cyanopentyl-2,3*-Me- β -CD (**44**) und 335 mg (13.96 mmol) Natriumhydrid in 20 ml abs. THF wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.9 ml (14.39 mmol) Iodmethan versetzt. Nach 30 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und gerührt. Nicht umgesetztes Natriumhydrid wurde nach 16 h durch Zugabe von Methanol bei 0°C zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und erneut eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (0.28 g) säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 40:1).

$C_{68}H_{119}NO_{35}$: M = 1510.68 g/mol

Ausbeute : 163.7 mg (108.36 μ mol, 54 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 20 : 1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20} = +143.8$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1531.7 [M+Na]⁺, 1547.1 [M+K]⁺

ESI-MS: m/z = 1531 [M+Na]⁺, 778 [M+2Na]⁺

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.44-1.72 [m, 6 H, β -CH₂, γ -CH₂, δ -CH₂], 2.31 [t, 2 H, ³J _{ϵ,δ} = 7.1 Hz, ϵ -CH₂], 3.08-3.19 [m, 7 H, H-2], 3.333, 3.336 [s, 21 H, 6-OCH₃], 3.39-3.68 [m, 22 H, H-3,4,6b, 1 x α -CH₂], 3.447-3.477, 3.588-3.613 [s, 39 H, 2,3-OCH₃], 3.68-3.87 [m, 13 H, H-5, 6 x H-6a], 3.88-4.01 [m, 2 H, 1 x H-6a, 1 x α -CH₂], 5.03-5.16 [m, 7 H, H-1]

¹³C-NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 17.06 [ϵ -CH₂], 25.32 [δ -CH₂], 25.34 [γ -CH₂], 29.31 [β -CH₂], 58.31-58.72, 61.22-61.46 [2,3-OCH₃], 58.86-58.91 [6-OCH₃], 70.74-71.03 [C-5], 71.24-71.50 [C-6], 73.15 [α -CH₂], 79.71-80.47 [1 x C-3, C-4], 81.70-82.04 [C-2,3], 98.38-98.88 [C-1], 119.62 [CN]

5.2.45. Mono[3-O-(6-aminohexyl)-2,6-di-O-methyl]hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin (3'-Aminoheptyl-perme- β -CD, 46)

Zu einer Lösung von 165.0 mg (108.93 μ mol) 3'-Cyanopentyl-perme- β -CD (**45**) in 15 ml abs. Diethylether wurden langsam unter Rühren 100 μ l einer 1 M Lösung von LiAlH_4 (100 μ mol) in abs. Diethylether zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser abgebrochen. Das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid wurde abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das etherische Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.19 g) säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 7:1).

$\text{C}_{68}\text{H}_{123}\text{NO}_{35}$: M = 1514.71 g/mol

Ausbeute : 115.2 mg (76.05 μ mol, 70 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 5 : 1) = 0.17

$[\alpha]_D^{20} = + 139.1$ (c = 1.0, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1537.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1552.7 $[\text{M}+\text{K}]^+$

ESI-MS: m/z = 1517 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1539 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1556 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 780 $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_4 -Methanol):

δ (ppm) = 1.36-1.50 [m, 4 H, $\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 1.50-1.60 [m, 2 H, $\epsilon\text{-CH}_2$], 1.60-1.78 [m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$], 2.70 [t, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 3.14-3.22 [m, 7 H, H-2], 3.406 [s, 21 H, 6- OCH_3], 3.48-3.77 [m, 22 H, H-3,4,6b, 1 x $\alpha\text{-CH}_2$], 3.546-3.552, 3.668-3.677 [s, 39 H, 2,3- OCH_3], 3.78-3.96 [m, 13 H, H-5, 6 x H-6a], 3.97-4.06 [m, 2 H, 1 x H-6a, 1 x $\alpha\text{-CH}_2$], 5.15-5.24 [m, 7 H, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, d_4 -Methanol):

δ (ppm) = 27.42, 28.30 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 31.62 [$\beta\text{-CH}_2$], 33.62 [$\epsilon\text{-CH}_2$], 42.67 [$\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 59.24-59.70, 62.03-62.15 [2,3- OCH_3], 59.66-59.72 [6- OCH_3], 72.59-72.84 [C-5], 73.02-73.18 [C-6], 75.19 [$\alpha\text{-CH}_2$], 80.63-81.87 [1 x C-3, C-4], 83.23-84.01 [C-2,3], 99.37-99.84 [C-1]

5.2.46. Mono[6-O-(5-carboxypentyl)-2,3-di-O-methyl]hexakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD, 47)

290.9 mg (203.92 μ mol) 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) wurden mit 10 ml 25 %iger Natronlauge unter Zusatz von 2 ml Ethanol so lange unter Rückfluß gekocht, bis kein Ammoniak mehr entwich (4.5 h). Die wäßrige Lösung wurde unter Eiskühlung und starkem Rühren mit 20 %iger Schwefelsäure leicht angesäuert und die gebildete Säure mit Chloroform mehrfach extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter Vakuum eingeeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Sephadex LH-20 gereinigt (Eluent: Methanol).

$C_{62}H_{108}O_{37}$: M = 1445.52 g/mol

Ausbeute : 291.2 mg (201.45 μ mol, 99 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 3 : 1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20} = +140.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1468.5 $[M+Na]^+$, 1484.52 $[M+K]^+$, 1490.5 $[M-H+2Na]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 1.27-1.44 [m, 2 H, γ -CH₂], 1.47-1.68 [m, 4 H, β -CH₂, δ -CH₂], 2.27 [m, 2 H, ϵ -CH₂], 3.09-3.23 [m, 7 H, H-2], 3.37-4.01 [m, 37 H, H-3,4,5,6a,6b, α -CH₂], 3.455-3.483, 3.583-3.611 [2,3-OCH₃], 4.94-5.19 [m, 7 H, H-1],

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 24.83 [δ -CH₂], 25.94 [γ -CH₂], 29.28 [β -CH₂], 34.30 [ϵ -CH₂], 58.75-59.30, 61.12-61.44 [2,3-OCH₃], 61.57, 70.16 [C-6], 71.20 [α -CH₂], 71.35-72.48 [C-5], 79.14-80.28 [C-4], 81.12-82.10 [C-2,3, 1 x C-4], 98.33-98.74 [C-1], 176.53 [C=O]

5.2.47. Mono[6-O-(6-aminohexyl)-2,3-di-O-methyl]hexakis(2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (6'-Aminoheptyl-2,3-Me- β -CD, 48)

300 mg (210.30 μ mol) 6'-Cyanopentyl-2,3-Me- β -CD (**9**) wurden in 12 ml Ethanol gelöst, mit 600 mg Pd/C-Katalysator versetzt und über Nacht unter Normaldruck hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter Vakuum eingedunstet. Das Produkt wurde gefriergetrocknet und ohne weitere Aufreinigung zur Immobilisierung an Kieselgel verwendet.

$C_{62}H_{111}NO_{35}$: $M = 1430.55$ g/mol

Ausbeute : 130.8 mg (91.43 μ mol, 43 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 1 : 1) = 0.32

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1450.4$ $[M+Na]^+$, 1466.4 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 1.30-1.45 [m, 4 H, γ -CH₂, δ -CH₂], 1.57 [m, 2 H, β -CH₂], 1.93 [m, 2 H, ϵ -CH₂], 3.19 [m, 2 H, CH₂-NH₂], 3.29-3.60 [m, 9 H, H-2, α -CH₂], 3.502-3.541, 3.813-3.848 [s, 42 H, 2,3-OCH₃], 3.75-4.01 [m, 9 H, H-3, 1 x H-4, 1 x H-6b], 4.03-4.64 [m, 26 H, 6 x H-4, H-5,6a, 6 x H-6b], 5.45-5.70 [m, 7 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, d_5 -Pyridin):

δ (ppm) = 25.86, 26.65 [γ -CH₂, δ -CH₂], 27.97 [ϵ -CH₂], 29.81 [β -CH₂], 39.85 [CH₂-NH₂], 58.21-58.58, 61.52-61.62 [2,3-OCH₃], 61.36-61.68, 70.92 [C-6], 71.29 [α -CH₂], 71.77-73.44 [C-5], 80.45-81.52 [C-4], 82.72-83.04 [C-2,3], 99.20-99.81 [C-1]

5.2.48. Heptakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2-O-methyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2-Me- β -CD, 49)

2.5 g (1.29 mmol) gefriergetrocknetes 6-TBDMS- β -CD (**1**) wurden in 20 ml abs. DMF unter Rühren gelöst und mit 1.08 g (7.04 mmol) Bariumoxid und 622 mg (1.97 mmol) Bariumhydroxid-Octahydrat versetzt. Die Mischung wurde nach 30 min auf 0°C gekühlt und unter starkem Rühren mit 0.82 ml (13.11 mmol) Iodmethan tropfenweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und 2 d gerührt. Die

Reaktion wurde durch Zugabe von 6 ml Wasser abgebrochen und der Ansatz im Ölpumpenvakuum mit 1-Butanol codestilliert. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und über Celite® filtriert. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 50 g Kieselgel (Eluent: Essigsäureethylester/Petrolether 5:2).

$C_{91}H_{182}O_{35}Si_7$: $M = 2033.02 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 986.0 mg (484.99 μmol , 38 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Essigsäureethylester / Petrolether 4 : 1) = 0.33

$[\alpha]_D^{20} = +119.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.006, 0.015 [2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.85 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 3.15 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.7 \text{ Hz}$, H-2], 3.49 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.7 \text{ Hz}$, H-4], 3.54 [m, 1 H, $^3J_{5,4} = 9.7 \text{ Hz}$, H-5], 3.59-3.67 [d, 1 H, H-6b], 3.62 [s, 3 H, 2- OCH_3], 3.90 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.6 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,6b} = 11.2 \text{ Hz}$, H-6a], 3.92 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.7 \text{ Hz}$, H-3], 4.93 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.03 [s, 1 H, 3-OH]

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.22, -5.07 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.25 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.88 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 60.12 [2- OCH_3], 61.65 [C-6], 71.69 [C-5], 73.13 [C-3], 82.19 [C-4], 82.30 [C-2], 100.61 [C-1]

5.2.49. *Heptakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin* (6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD, 50)

986.0 mg (484.99 μmol) 6-TBDMS-2-Me- β -CD (**49**) wurden in 45 ml wasserfreiem DMF gelöst, bei 0°C portionsweise mit 830 mg (34.58 mmol) Natriumhydrid versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 6.76 ml (51.64 mmol) 1-Iodpentan langsam zu der Lösung getropft. Nach 1 d Rühren bei Raumtemperatur wurde überschüssiges Natriumhydrid unter Eiskühlung mit Methanol zersetzt und das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum destillativ entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Chloroform wurde im Vakuum abdestilliert und das an der Ölpumpe getrocknete Rohprodukt (2.4 g) säulen-

chromatographisch an 150 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 25:1).

$C_{126}H_{252}O_{35}Si_7$: $M = 2523.96 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 895.0 mg (354.60 μmol , 73 %) farbloser, glasartiger Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 20 : 1) = 0.23

$[\alpha]_D^{20} = + 57.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -0.017, -0.009 [2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.84 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.88 [t, 3 H, $^3J_{\epsilon,\delta} = 6.6 \text{ Hz}$, $\epsilon\text{-CH}_3$], 1.21-1.39 [m, 4 H, $\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 1.54-1.68 [m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$], 3.02 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 10.2 \text{ Hz}$, H-2], 3.48 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.51 [m, 1 H, $^3J_{5,4} = 9.2 \text{ Hz}$, H-5], 3.58 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 10.2 \text{ Hz}$, H-3], 3.59 [d, 1 H, $^3J_{6b,6a} = 10.2 \text{ Hz}$, H-6b], 3.64 [q, 1 H, $^3J_{\alpha',\alpha} = ^3J_{\alpha,\beta} = 7.6 \text{ Hz}$, $\alpha\text{-CH}_2$], 3.75 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.2 \text{ Hz}$, H-4], 3.95 [q, 1 H, $^3J_{\alpha',\alpha} = ^3J_{\alpha,\beta} = 7.6 \text{ Hz}$, $\alpha\text{-CH}_2$], 4.13 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.0 \text{ Hz}$, $^3J_{6a,6b} = 11.7 \text{ Hz}$, H-6a], 5.18 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.19, -4.75 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.10 [$\epsilon\text{-CH}_3$], 18.30 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 22.78 [$\delta\text{-CH}_2$], 25.94 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.33 [$\gamma\text{-CH}_2$], 30.17 [$\beta\text{-CH}_2$], 59.21 [2-OCH₃], 62.35 [C-6], 72.24 [C-5], 74.14 [$\alpha\text{-CH}_2$], 78.21 [C-4], 80.56 [C-3], 82.06 [C-2], 98.05 [C-1]

5.2.50. *Heptakis(2-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin (2-Me-3-Pe- β -CD, 51)*

Eine Lösung aus 895.0 mg (354.60 μmol) 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD (**50**) in 20 ml abs. THF und 20 ml abs. DMF wurde mit 1.12 g (3.55 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot$ 3 H₂O versetzt und gerührt. Nach 22 h wurde die Reaktionslösung bis zur Trockne eingengt und zur Entfernung des restlichen DMF mit 1-Butanol und Toluol codestilliert. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Ionenaustauscher Amberlite MB-3 (Merck) versetzt und am Rotationsverdampfer langsam gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, gründlich mit Methanol gewaschen und eingengt. Das Produkt wurde schließlich gefriergetrocknet.

$C_{84}H_{154}O_{35}$: $M = 1724.13 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 605.3 mg (351.08 μmol , 99 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 8 : 1) = 0.23

$[\alpha]_D^{20} = +93.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.87 [t, 3 H, $^3J_{\epsilon,\delta} = 6.6 \text{ Hz}$, $\epsilon\text{-CH}_3$], 1.18-1.38 [m, 4 H, $\gamma\text{-CH}_2$, $\delta\text{-CH}_2$], 1.48-1.66 [m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$], 3.14 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.2 \text{ Hz}$, H-2], 3.47 [s, 3 H, 2- OCH_3], 3.50 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.2 \text{ Hz}$, H-4], 3.56 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.2 \text{ Hz}$, H-3], 3.61 [q, 1 H, $^3J_{\alpha,\alpha'} = ^3J_{\alpha,\beta} = 7.6 \text{ Hz}$, $\alpha\text{-CH}_2$], 3.67-3.81 [m, 2 H, H-5,6b], 3.87 [q, 1 H, $^3J_{\alpha,\alpha'} = ^3J_{\alpha,\beta} = 7.6 \text{ Hz}$, $\alpha\text{-CH}_2$], 3.92 [d, 1 H, $^3J_{6a,6b} = 10.7 \text{ Hz}$, H-6a], 4.12 [s, 1 H, 6-OH], 5.07 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.77 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.06 [$\epsilon\text{-CH}_3$], 22.65 [$\delta\text{-CH}_2$], 28.26 [$\gamma\text{-CH}_2$], 30.02 [$\beta\text{-CH}_2$], 59.27 [2- OCH_3], 61.50 [C-6], 72.67 [C-5], 73.88 [$\alpha\text{-CH}_2$], 79.41 [C-4], 80.44 [C-3], 81.43 [C-2], 98.25 [C-1]

5.2.51. *Mono[2-O-methyl-6-O-(oct-7-enyl)-3-O-pentyl]hexakis(2-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin (6'-Octenyl-2-Me-3-Pe- β -CD, 52)*

900 mg (522.00 μmol) 2-Me-3-Pe- β -CD (**51**) wurden in 25 ml wasserfreiem THF gelöst und bei 0°C mit 19 mg (791.67 μmol) Natriumhydrid unter starkem Rühren versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gerührt, bevor 0.88 ml (5.24 mmol) 8-Brom-1-octen zugetropft wurden. Nach einer weiteren halben Stunde wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt zur Entfernung der ausgefallenen Salze in Chloroform aufgenommen und in einem Scheidetrichter dreimal mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (2.1 g) säulenchromatographisch an 100 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 10:1 bis 4:1, schrittweise).

$C_{92}H_{168}O_{35}$: $M = 1834.32 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 381.0 mg (207.71 μmol , 40 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 8 : 1) = 0.27

$[\alpha]_D^{20} = +127.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1857.0 [M+Na]^+$, $1873.4 [M+K]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.79-0.93 [m, 21 H, $\epsilon\text{-CH}_3(\text{Pe})$], 1.17-1.39 [m, 34 H, $\gamma,\delta\text{-CH}_2(\text{Pe})$, $\gamma',\delta',\epsilon'\text{-CH}_2$], 1.45-1.68 [m, 16 H, $\beta\text{-CH}_2(\text{Pe})$, $\beta'\text{-CH}_2$], 2.00 [m, 2 H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH=CH}_2$], 3.05-3.20 [m, 7 H, H-2], 3.30-4.11 [m, 57 H, H-3,4,5,6a,6b, 6-OH, $\alpha\text{-CH}_2(\text{Pe})$, $\alpha'\text{-CH}_2$], 3.436-3.504 [s, 21 H, 2-OCH₃], 4.89 [m, 1 H, $^3J_Z = 10.2 \text{ Hz}$, CH=CH_2], 4.95 [m, 1 H, $^3J_E = 17.3 \text{ Hz}$, CH=CH_2], 4.94-5.35 [m, 7 H, H-1], 5.76 [ddt, 1 H, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}} = 6.6 \text{ Hz}$, $^3J_E = 17.3 \text{ Hz}$, $^3J_Z = 10.2 \text{ Hz}$, CH=CH_2]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.05 [$\epsilon\text{-CH}_3(\text{Pe})$], 22.59-22.73 [$\delta\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 26.10 [$\delta'\text{-CH}_2$], 28.22-28.29 [$\gamma\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 28.86, 29.00 [$\gamma'\text{-CH}_2$, $\epsilon'\text{-CH}_2$], 29.64 [$\beta'\text{-CH}_2$], 29.95-30.10 [$\beta\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 33.71 [$\underline{\text{CH}}_2\text{-CH=CH}_2$], 58.80-59.84 [2-OCH₃], 61.10-62.14, 69.74 [C-6], 71.55 [$\alpha'\text{-CH}_2$], 71.60-73.16 [C-5], 73.54-74.29 [$\alpha\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 76.18-82.09 [C-2,3,4], 97.18-98.45 [C-1], 114.18 [CH=CH_2], 139.02 [$\underline{\text{CH}}\text{=CH}_2$]

5.2.52. *Mono[2-O-methyl-6-O-(oct-7-enyl)-3-O-pentyl]hexakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin (6'-Octenyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD, 53)*

Eine Lösung von 381.0 mg (207.71 μmol) 6'-Octenyl-2-Me-3-Pe- β -CD (**52**) und 150 mg (6.25 mmol) Natriumhydrid in 20 ml abs. THF wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.77 ml (12.31 mmol) Iodmethan versetzt. Nach 30 min wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Nicht umgesetztes Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol bei 0°C zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und erneut eingeeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (0.58 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Petrolether 3:2).

$C_{98}H_{180}O_{35}$: $M = 1918.49 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 332.9 mg (173.52 μmol , 84 %) farbloser Sirup

DC : R_F (Essigsäureethylester / Petrolether 2 : 1) = 0.36

$[\alpha]_D^{20} = +111.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1941.2 [M+Na]^+$, $1957.2 [M+K]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.79-0.94 [m, 21 H, $\epsilon\text{-CH}_3(\text{Pe})$], 1.17-1.39 [m, 34 H, $\gamma,\delta\text{-CH}_2(\text{Pe})$, $\gamma',\delta',\epsilon'\text{-CH}_2$], 1.46-1.67 [m, 16 H, $\beta\text{-CH}_2(\text{Pe})$, $\beta'\text{-CH}_2$], 1.99 [m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$], 3.08-3.18 [m, 7 H, H-2], 3.293-3.311, 3.455-3.485 [s, 39 H, 2,6- OCH_3], 3.26-3.51 [m, 8 H, H-6b, 1 x $\alpha'\text{-CH}_2$], 3.51-3.60 [m, 8 H, H-3, 1 x $\alpha'\text{-CH}_2$], 3.60-3.78 [m, 21 H, H-4,5, $\alpha\text{-CH}_b(\text{Pe})$], 3.79-4.01 [m, 14 H, H-6a, $\alpha\text{-CH}_a(\text{Pe})$], 4.89 [m, 1 H, $^3J_Z = 10.2 \text{ Hz}$, CH=CH_2], 4.94 [m, 1 H, $^3J_E = 17.3 \text{ Hz}$, CH=CH_2], 5.09 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.11 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.14 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.15-5.22 [m, 4 H, H-1], 5.75 [ddt, 1 H, $^3J_{\text{CH}_2\text{-CH}} = 6.6 \text{ Hz}$, $^3J_E = 17.3 \text{ Hz}$, $^3J_Z = 10.2 \text{ Hz}$, CH=CH_2]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.05 [$\epsilon\text{-CH}_3(\text{Pe})$], 22.68 [$\delta\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 26.08 [$\delta'\text{-CH}_2$], 28.27 [$\gamma\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 28.84, 28.99 [$\gamma'\text{-CH}_2$, $\epsilon'\text{-CH}_2$], 29.72 [$\beta'\text{-CH}_2$], 30.02-30.05 [$\beta\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 33.69 [$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$], 58.89-59.43 [2,6- OCH_3], 69.52, 71.38-71.47 [C-6, $\alpha'\text{-CH}_2$], 70.83-71.06 [C-5], 74.01-74.23 [$\alpha\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 78.51-79.81 [C-4], 80.43-80.64 [C-3], 81.51-81.88 [C-2], 98.13, 98.20-98.41 [C-1], 114.23 [CH=CH_2], 138.91 [CH=CH_2]

5.2.53. Mono[6-O-(7-epoxyoctyl)-2-O-methyl-3-O-pentyl]hexakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin (6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD, 54)

332.9 mg (173.52 μmol) 6'-Octenyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (**53**) wurden in 20 ml Chloroform gelöst und über einen Zeitraum von 20 min mit 42.7 mg *meta*-Chlorperbenzoesäure (80-90%ig, Aldrich) portionsweise bei 0°C versetzt. Die Reaktionslösung wurde dann bei Raumtemperatur 2 d und 16 h gerührt und mit weiteren 15 mg Persäure unter Eiskühlung versetzt. Die Epoxidierung wurde nach insgesamt 3 d und 17 h abgebrochen, indem die Reaktionslösung nacheinander mit 20 %iger Natriumthiosulfat-, 10 %iger Natriumcarbonat- (3 x) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (0.34 g) säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Petrolether 1:1 bis 3:2).

$C_{98}H_{180}O_{36}$: $M = 1934.49 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 260.0 mg (134.40 μmol , 77 %) farbloser Sirup

DC : R_F (Essigsäureethylester / Petrolether 4 : 1) = 0.29

$[\alpha]_D^{20} = +110.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1955.8 [M+Na]^+$, $1971.7 [M+K]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.78-0.94 [m, 21 H, $\epsilon\text{-CH}_3(\text{Pe})$], 1.17-1.37 [m, 32 H, $\gamma,\delta\text{-CH}_2(\text{Pe})$, $\delta',\epsilon'\text{-CH}_2$], 1.37-1.50 [m, 4 H, $\gamma'\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{epoxy})$], 1.50-1.66 [m, 16 H, $\beta\text{-CH}_2(\text{Pe})$, $\beta'\text{-CH}_2$], 2.41 [dd, 1 H, $^2J = 5.1 \text{ Hz}$, $^3J = 2.5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2(\text{epoxy})$], 2.70 [dd, 1 H, $^2J = 5.1 \text{ Hz}$, $^3J = 4.1 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2(\text{epoxy})$], 2.82-2.88 [m, 1 H, $\text{CH}(\text{epoxy})$], 3.09-3.18 [m, 7 H, H-2], 3.292-3.312, 3.455-3.488 [s, 39 H, 2,6- OCH_3], 3.25-3.51 [m, 8 H, H-6b, 1 x $\alpha'\text{-CH}_2$], 3.51-3.60 [m, 8 H, H-3, 1 x $\alpha'\text{-CH}_2$], 3.60-3.78 [m, 21 H, H-4,5, $\alpha\text{-CH}_b(\text{Pe})$], 3.79-4.01 [m, 14 H, H-6a, $\alpha\text{-CH}_a(\text{Pe})$], 5.08 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.10 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.14 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.17 [d, 2 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.20 [d, 2 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.04 [$\epsilon\text{-CH}_3(\text{Pe})$], 22.65-22.67 [$\delta\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 25.92, 26.13 [$\delta'\text{-CH}_2$, $\epsilon'\text{-CH}_2$], 28.26 [$\gamma\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 29.31 [$\gamma'\text{-CH}_2$], 29.67 [$\beta'\text{-CH}_2$], 30.00-30.04 [$\beta\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 32.39 [$\text{CH}_2\text{-CH}(\text{epoxy})$], 46.99 [$\text{CH}_2(\text{epoxy})$], 52.22 [$\text{CH}(\text{epoxy})$], 58.88-59.47 [2,6- OCH_3], 69.47, 71.38-71.50 [C-6, $\alpha'\text{-CH}_2$], 70.81-71.07 [C-5], 73.95-74.26 [$\alpha\text{-CH}_2(\text{Pe})$], 78.43-79.86 [C-4], 80.40-80.63 [C-3], 81.47-81.89 [C-2], 98.12-98.41 [C-1]

5.2.54. *Heptakis(6-O-tert-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin* (6-TBDMS-2,3-Pe- β -CD, 55)

In einem 250 ml-Stickstoffkolben wurden 2.0 g (1.03 mmol) 6-TBDMS- β -CD (**1**) in 100 ml wasserefreiem DMF vorgelegt und unter Rühren bei 0°C portionsweise mit 3.5 g (145.83 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 22.7 ml (173.42 mmol) 1-Iodpentan zugetropft. Nach einer halben Stunde wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 21 h gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von 20 ml Methanol unter Eiskühlung zersetzt und die Reaktionsmischung im Ölpumpenvakuum bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gründlich gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (3.9 g)

säulenchromatographisch an 400 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Toluol 2:1 bis 1:1, schrittweise).

$C_{154}H_{308}O_{35}Si_7$: $M = 2916.72 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 2.18 g (0.747 mmol, 73 %) farbloser, glasartiger Feststoff

DC : R_F (Toluol / Petrolether 1 : 1) = 0.52

$[\alpha]_D^{28} = +75.1$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.02, 0.00 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.83-0.90 [m, 15 H, $SiC(CH_3)_3$, ϵ - $CH_3(2,3-OPE)$], 1.20-1.36 [m, 8 H, γ,δ - $CH_2(2,3-OPE)$], 1.50-1.67 [m, 4 H, β - $CH_2(2,3-OPE)$], 3.06 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.1 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.7 \text{ Hz}$, H-2], 3.45-3.69 [m, 6 H, H-3,5,6b, 3 x α - $CH_2(2,3-OPE)$], 3.78 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.2 \text{ Hz}$, H-4], 3.95 [q, 1 H, 1 x α - $CH_2(2,3-OPE)$], 4.15 [d, 1 H, $^3J_{6a,6b} = 10.2 \text{ Hz}$, H-6a], 5.19 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.1 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (125.77 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.19, -4.77 [$Si(CH_3)_2$], 14.08, 14.10 [ϵ - $CH_3(2,3-OPE)$], 18.27 [$SiC(CH_3)_2$], 22.64, 22.88 [δ - $CH_2(2,3-OPE)$], 25.94 [$SiC(CH_3)_3$], 28.22, 28.38 [γ - $CH_2(2,3-OPE)$], 29.96, 30.28 [β - $CH_2(2,3-OPE)$], 62.31 [C-6], 71.42, 74.03 [α - $CH_2(2,3-OPE)$], 72.24 [C-5], 77.37 [C-4], 80.35 [C-3], 80.49 [C-2], 97.73 [C-1]

5.2.55. *Heptakis(2,3-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin (2,3-Pe- β -CD, 56)*

In einem 250 ml-Stickstoffkolben wurden 2.18 g (0.747 mmol) 6-TBDMS-2,3-Pe- β -CD (55) in 30 ml abs. THF und 40 ml abs. DMF gelöst und mit 1.15 g (3.64 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid $\cdot 3 H_2O$ versetzt. Nach 4 d Rühren bei Raumtemperatur wurde das THF im Wasserstrahlvakuum und anschließend das DMF im Ölpumpenvakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus 150 ml Methanol und 40 ml Chloroform aufgenommen und zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Mischbettionenaustauscher (Amberlite MB-3, Merck) versetzt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, eingengt und lyophilisiert. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (1.6 g) erfolgte an 200 g Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 10:1).

$C_{112}H_{210}O_{35}$: $M = 2116.88 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 1.34 g (0.633 mmol, 85 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Dichlormethan / Methanol 6 : 1) = 0.31

$[\alpha]_D^{23} = + 101.8$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.80-0.94 [m, 6 H, ϵ - $CH_3(2,3-OPE)$], 1.18-1.37 [m, 8 H, γ,δ - $CH_2(2,3-OPE)$], 1.48-1.64 [m, 4 H, β - $CH_2(2,3-OPE)$], 3.20 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.2 \text{ Hz}$, H-2], 3.44-3.68 [m, 5 H, H-3,4, 3 x α - $CH_2(2,3-OPE)$], 3.73 [m, 2 H, H-5,6b], 3.88 [q, 1 H, α - $CH_2(2,3-OPE)$], 3.96 [d, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 9.7 \text{ Hz}$, H-6a], 4.21 [s, 1 H, 6-OH], 5.09 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.07 [ϵ - $CH_3(2,3-OPE)$], 22.61, 22.77 [δ - $CH_2(2,3-OPE)$], 28.22, 28.34 [γ - $CH_2(2,3-OPE)$], 29.94, 30.17 [β - $CH_2(2,3-OPE)$], 61.82 [C-6], 71.60, 73.92 [α - $CH_2(2,3-OPE)$], 72.73 [C-5], 78.72 [C-4], 79.94 [C-2], 80.44 [C-3], 97.81 [C-1]

5.2.56. *Mono[6-O-(oct-7-enyl)-2,3-di-O-pentyl]hexakis(2,3-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin (6'-Octenyl-2,3-Pe- β -CD, 57)*

Eine Lösung aus 1.17 g (0.553 mmol) 2,3-Pe- β -CD (**56**) in 20 ml abs. THF wurde bei 0°C mit 20 mg (0.833 mmol) Natriumhydrid versetzt und gerührt. Nach einer halben Stunde wurden 0.96 ml (5.72 mmol) 8-Brom-1-octen tropfenweise zugefügt. Nach einer weiteren halben Stunde wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 27 h gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Vakuum eingengt, der Rückstand in Chloroform gelöst und mit Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt (1.9 g) wurde säulenchromatographisch an 140 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 14:1 bis 7:1, schrittweise). Das Edukt konnte zu 37 % zurückgewonnen werden.

$C_{120}H_{224}O_{35}$: $M = 2227.08 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 548.9 mg (246.47 μ mol, 45 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Dichlormethan / Methanol 10 : 1) = 0.23

$[\alpha]_D^{27} = + 101.5$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2247.4 [M+Na]⁺, 2263.2 [M+K]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.78-0.94 [m, 42 H, ε-CH₃(2,3-OPe)], 1.16-1.38 [m, 62 H, γ,δ-CH₂(2,3-OPe), γ',δ',ε'-CH₂], 1.46-1.66 [m, 30 H, β-CH₂(2,3-OPe), β'-CH₂], 2.00 [m, 2 H, CH₂-CH=CH₂], 3.11-3.25 [m, 7 H, H-2], 3.31-4.13 [m, 71 H, H-3,4,5,6a,6b, α-CH₂(2,3-OPe), α'-CH₂, 6-OH], 4.89 [m, 1 H, ³J_Z = 10.2 Hz, CH=CH₂], 4.92-5.10 [m, 6 H, 5 x H-1, 1 x CH=CH₂], 5.31 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1], 5.36 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1], 5.77 [ddt, 1 H, ³J_{CH2-CH=} = 6.6 Hz, ³J_E = 17.3 Hz, ³J_Z = 10.2 Hz, CH=CH₂]

¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 14.06 [ε-CH₃(2,3-OPe)], 22.59-22.82 [δ-CH₂(2,3-OPe)], 26.14 [δ'-CH₂], 28.17-28.35 [γ-CH₂(2,3-OPe)], 28.88 [γ'-CH₂], 29.03 [ε'-CH₂], 29.62 [β'-CH₂], 29.88-30.25 [β-CH₂(2,3-OPe)], 33.76 [CH₂-CH=CH₂], 61.22-70.06 [C-6], 71.05-72.06, 73.49-74.41 [α-CH₂(2,3-OPe), α'-CH₂], 71.46-73.30 [C-5], 75.00-80.99 [C-2,3,4], 97.03-98.27 [C-1], 114.19 [CH=CH₂], 139.03 [CH=CH₂]

5.2.57. Hexakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)mono[6-O-(oct-7-enyl)-2,3-di-O-pentyl]-β-cyclodextrin (6'-Octenyl-6*-Me-2,3-Pe-β-CD, 58)

Eine Lösung aus 300 mg (134.71 μmol) 6'-Octenyl-2,3-Pe-β-CD (57) in 9 ml abs. THF wurde bei 0°C mit 194 mg (8.08 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 3.1 ml (49.58 mmol) Iodmethan zugetropft. Nach einer halben Stunde wurde der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und 4 h gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und dreimal gegen Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.4 g) säulenchromatographisch an 40 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1 bis 2:1, schrittweise).

$C_{126}H_{236}O_{35}$: M = 2311.24 g/mol

Ausbeute : 301.7 mg (130.54 μ mol, 97 %) farbloser Sirup

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 2 : 1) = 0.40

MALDI-TOF-MS : m/z = 2332.2 $[M+Na]^+$, 2348.2 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.79-0.93 [m, 42 H, ϵ - CH_3 (2,3-OPe)], 1.17-1.39 [m, 62 H, γ,δ - CH_2 (2,3-OPe), $\gamma',\delta',\epsilon'$ - CH_2], 1.47-1.67 [m, 30 H, β - CH_2 (2,3-OPe), β' - CH_2], 2.00 [m, 2 H, $\underline{CH}_2$ -CH=CH $_2$], 3.15-3.24 [m, 7 H, H-2], 3.291-3.311 [s, 18 H, 6-OCH $_3$], 3.32-4.02 [m, 65 H, H-3,4,5,6a,6b, α - CH_2 (2,3-OPe), α' - CH_2], 4.90 [m, 1 H, 3J_Z = 10.2 Hz, CH=CH $_2$], 4.95 [m, 1 H, 3J_E = 17.3 Hz, CH=CH $_2$], 5.03-5.24 [m, 7 H, H-1], 5.76 [ddt, 1 H, $^3J_{CH_2-CH=}$ = 6.6 Hz, 3J_E = 17.3 Hz, 3J_Z = 10.2 Hz, CH=CH $_2$]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.02-14.05 [ϵ - CH_3 (2,3-OPe)], 22.59-22.81 [δ - CH_2 (2,3-OPe)], 26.14 [δ' - CH_2], 28.17-28.36 [γ - CH_2 (2,3-OPe)], 28.88 [γ' - CH_2], 29.04 [ϵ' - CH_2], 29.77 [β' - CH_2], 29.88-30.20 [β - CH_2 (2,3-OPe)], 33.73 [$\underline{CH}_2$ -CH=CH $_2$], 58.91-59.02 [6-OCH $_3$], 69.57, 71.30-71.67, 73.98-74.30 [α - CH_2 (2,3-OPe), α' - CH_2 , C-6], 70.83-71.11 [C-5], 77.46-79.31 [C-4], 79.99-80.62 [C-2,3], 97.85-98.26 [C-1], 114.24 [CH=CH $_2$], 138.92 [$\underline{CH}$ =CH $_2$]

5.2.58. *Hexakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)mono[6-O-(7-oxoheptyl)-2,3-di-O-pentyl]- β -cyclodextrin-Dimethylacetal*
(6'-Oxoheptyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD-Dimethylacetal, 59)

In eine Lösung aus 186.9 mg (80.87 μ mol) 6'-Octenyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**58**) in 20 ml abs. Methanol wurde bei -10°C Ozon eingeleitet, bis dünnschichtchromatographisch (Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) kein Edukt mehr nachzuweisen war (10 min). Nach Entfernung von überschüssigem Ozon aus der Lösung durch Einleiten von Stickstoff, wurden bei 0°C 0.1 ml (1.37 mmol) Dimethylsulfid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde dann langsam auf Raumtemperatur gebracht und unter Vakuum eingengt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt (214 mg) an 25 g Kieselgel chromatographiert (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:2).

$C_{127}H_{240}O_{37}$: M = 2359.28 g/mol

Ausbeute : 95.9 mg (40.65 μ mol, 50 %) farbloser Sirup

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 3 : 2) = 0.21

MALDI-TOF-MS : m/z = 2380.3 [M+Na]⁺, 2395.6 [M+K]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.78-0.92 [m, 42 H, ε-CH₂(2,3-OPe)], 1.16-1.37 [m, 62 H, γ,δ-CH₂(2,3-OPe), γ',δ',ε'-CH₂], 1.45-1.65 [m, 32 H, β-CH₂(2,3-OPe), β'-CH₂, CH₂-CH(OCH₃)₂], 3.13-3.23 [m, 7 H, H-2], 3.265 [s, 6 H, CH(OCH₃)₂], 3.279-3.302 [s, 18 H, 6-OCH₃], 3.31-4.02 [m, 65 H, H-3,4,5,6a,6b, α-CH₂(2,3-OPe), α'-CH₂], 4.30 [t, 2 H, ³J = 5.9 Hz, CH(OCH₃)₂], 5.01-5.24 [m, 7 H, H-1]

¹³C-NMR (100.62 MHz, CDCl₃):

13.97-14.01 [ε-CH₃(2,3-OPe)], 22.56-22.77 [δ-CH₂(2,3-OPe)], 24.54, 26.16, 29.39 [γ',δ',ε'-CH₂], 28.13-28.32 [γ-CH₂(2,3-OPe)], 29.69 [β'-CH₂], 29.84-30.16 [β-CH₂(2,3-OPe)], 52.52, 52.55 [CH(OCH₃)₂], 58.86-58.98 [6-OCH₃], 70.78-71.09 [C-5], 69.51, 71.25-71.64, 73.94-74.27 [α-CH₂(2,3-OPe), α'-CH₂(Spacer), C-6], 77.38-79.29 [C-4], 79.94-80.58 [C-2,3], 97.81-98.21 [C-1], 104.45 [CH(OCH₃)₂]

5.2.59. Hexakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)mono[6-O-(7-oxoheptyl)-2,3-di-O-pentyl]-β-cyclodextrin (6'-Oxoheptyl-6*-Me-2,3-Pe-β-CD, 60)

Zu einer Lösung von 95.9 mg (40.65 μmol) 6'-Oxoheptyl-6*-Me-2,3-Pe-β-CD-Dimethylacetal (**59**) in 5 ml Aceton wurden 5 μl Wasser und 2.6 mg Amberlyst-15 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h bei Raumtemperatur gerührt, zur Entfernung des Ionenaustauschers filtriert und am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingengt. Es gelang jedoch nicht, das Rohprodukt (91.1 mg) durch Säulenchromatographie an Kieselgel (12 g, Eluent: *tert*-Butylmethylether/Petrolether 6:5 bis 3:2) aufzureinigen.

5.2.60. Mono[6-O-(5-cyanopentyl)-2,3-di-O-pentyl]hexakis(2,3-di-O-pentyl)-β-cyclodextrin (6'-Cyanopentyl-2,3-Pe-β-CD, 61)

Eine Lösung aus 1.00 g (0.472 mmol) 2,3-Pe-β-CD (**56**) in 30 ml abs. THF wurde auf 0°C abgekühlt und mit 17 mg (0.708 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 45 min wurden 0.65 ml (4.87 mmol) 1-Brom-5-cyanopentan tropfenweise zugegeben. Die Reaktion

wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und bei höchster Ausbeute an einfach substituiertem Produkt durch Zugabe von 5 ml Methanol unter Eiskühlung abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde unter Vakuum eingengt, der Rückstand in Chloroform gelöst und mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das an der Ölpumpe getrocknete Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 120 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 16:1).

$C_{118}H_{219}NO_{35}$: $M = 2212.02 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 256.1 mg (0.116 mmol, 25 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Chloroform / Methanol 8 : 1) = 0.35

$[\alpha]_D^{20} = + 101.9$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2231.5 [M+Na]^+$, $2247.5 [M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 0.75-0.95 [m, 42 H, ϵ - CH_3 (2,3-OPe)], 1.13-1.38 [m, 56 H, γ,δ - CH_2 (2,3-OPe)], 1.39-1.70 [m, 34 H, β - CH_2 (2,3-OPe), β',γ',δ' - CH_2], 2.31 [t, 2 H, $^3J_{\epsilon,\delta} = 7.1 \text{ Hz}$, ϵ' - CH_2], 3.11-3.25 [m, 7 H, H-2], 3.35-4.12 [m, 71 H, H-3,4,5,6a,6b, α - CH_2 (2,3-OPe), α' - CH_2 , 6-OH], 4.92 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 4.95 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.03, 5.04 [2 d, 2 H, H-1], 5.08 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.1 \text{ Hz}$, H-1], 5.29 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 4.1 \text{ Hz}$, H-1], 5.33 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.03 [ϵ - CH_3 (2,3-OPe)], 16.97 [ϵ' - CH_2], 22.58-22.80 [δ - CH_2 (2,3-OPe)], 25.21, 25.35 [γ',δ' - CH_2], 28.19-28.31 [γ - CH_2 (2,3-OPe)], 28.73 [β' - CH_2], 29.89-30.21 [β - CH_2 (2,3-OPe)], 61.41-62.53, 70.40 [C-6], 70.97-72.01, 73.56-74.36 [α - CH_2 (2,3-OPe), α' - CH_2], 71.91-73.29 [C-5], 75.66-80.91 [C-2,3,4], 97.22-98.23 [C-1], 119.74 [CN]

5.2.61. *Mono[6-O-(5-cyanopentyl)-2,3-di-O-pentyl]hexakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin (6'-Cyanopentyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD, 62)*

Zu einer Lösung aus 256.1 mg (115.78 μmol) 6'-Cyanopentyl-2,3-Pe- β -CD (**61**) und 200 mg (8.33 mmol) Natriumhydrid in 15 ml abs. THF wurden 0.5 ml (8.00 mmol) Iodmethan unter Eiskühlung tropfenweise gegeben. Nach einer halben Stunde wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht. Überschüssiges Natriumhydrid wurde

nach 15 h Rühren durch Zugabe von Methanol bei 0°C zersetzt. Das Rohprodukt wurde eingeeengt, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und erneut eingeeengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt (0.33 g) säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:2 bis 1:1).

$C_{124}H_{231}NO_{35}$: $M = 2296.18 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 217.6 mg (94.77 μmol , 82 %) farbloser Sirup

DC : R_F (Petrolether / Essigsäureethylester 1 : 1) = 0.23

$[\alpha]_D^{20} = +94.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

pos. ESI-MS: $m/z = 2320$ $[M+Na]^+$, 1175 $[M+2Na]^{2+}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.77-0.94 [m, 42 H, $\epsilon\text{-CH}_3(2,3\text{-OPe})$], 1.14-1.37 [m, 56 H, $\gamma,\delta\text{-CH}_2(\text{OPe})$], 1.38-1.69 [m, 34 H, $\beta\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$, $\beta',\gamma',\delta'\text{-CH}_2$], 2.29 [t, 2 H, $^3J_{\epsilon,\delta} = 7.1 \text{ Hz}$, $\epsilon'\text{-CH}_2$], 3.14-3.24 [m, 7 H, H-2], 3.284-3.310 [s, 18 H, 6- OCH_3], 3.34-4.05 [m, 65 H, H-3,4,5,6a,6b, $\alpha\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$, $\alpha'\text{-CH}_2$], 5.02 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.1 \text{ Hz}$, H-1], 5.06 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.13 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.16 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.18 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.1 \text{ Hz}$, H-1], 5.22, 5.23 [2 d, 2 H, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.00-14.03 [$\epsilon\text{-CH}_3(2,3\text{-OPe})$], 17.01 [$\epsilon'\text{-CH}_2$], 22.58-22.79 [$\delta\text{-CH}_2(\text{OPe})$], 25.27-25.37 [$\gamma,\delta'\text{-CH}_2$], 28.16-28.34 [$\gamma\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$], 28.92 [$\beta'\text{-CH}_2$], 29.87-30.20 [$\beta\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$], 58.89-59.05 [6- OCH_3], 69.58, 70.88-71.74, 73.93-74.38 [$\alpha\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$, $\alpha'\text{-CH}_2$, C-6], 70.81-71.12 [C-5], 77.30-79.66 [C-4], 79.93-80.60 [C-2,3], 97.89-98.22 [C-1], 119.48 [CN]

5.2.62. *Mono[6-O-(6-aminohexyl)-2,3-di-O-pentyl]hexakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin (6'-Aminohexyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD, 63)*

217.6 mg (94.77 μmol) 6'-Cyanopentyl-6*-Me-2,3-Pe- β -CD (**62**) wurden in 15 ml abs. Diethylether gelöst und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 0.2 ml einer 1 M Lösung von LiAlH_4 (200 μmol) in Diethylether versetzt. Nach 3.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe eines Tropfens Eiswasser abgebrochen und

das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Das organische Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt (0.22 g) säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 10:1).

$C_{124}H_{235}NO_{35}$: $M = 2300.22 \text{ g/mol}$

Ausbeute : 157.3 mg (68.38 μmol , 72 %) farbloser Sirup

DC : R_F (Chloroform / Methanol 5 : 1) = 0.36

$[\alpha]_D^{20} = + 93.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

pos. ESI-MS: $m/z = 2301$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 0.77-0.95 [m, 42 H, $\epsilon\text{-CH}_3(2,3\text{-OPe})$], 1.14-1.46 [m, 62 H, $\gamma,\delta\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$, $\gamma',\delta',\epsilon'\text{-CH}_2$], 1.46-1.66 [m, 30 H, $\beta\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$, $\beta'\text{-CH}_2$], 2.67 [m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$], 3.14-3.24 [m, 7 H, H-2], 3.287-3.308 [s, 18 H, 6- OCH_3], 3.31-4.02 [m, 65 H, H-3,4,5,6a,6b, $\alpha\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$, $\alpha'\text{-CH}_2$], 5.05 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.08 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.1 \text{ Hz}$, H-1], 5.13 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.1 \text{ Hz}$, H-1], 5.15-5.24 [m, 4 H, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.00-14.03 [$\epsilon\text{-CH}_3(2,3\text{-OPe})$], 22.58-22.80 [$\delta\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$], 26.07, 26.77 [$\gamma',\delta'\text{-CH}_2$], 28.15-28.34 [$\gamma\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$], 29.76 [$\beta'\text{-CH}_2$], 29.87-30.19 [$\beta\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$], 58.89-59.02 [6- OCH_3], 69.55, 71.28-71.67, 73.96-74.31 [$\alpha\text{-CH}_2(2,3\text{-OPe})$, $\alpha'\text{-CH}_2$, C-6], 70.81-71.11 [C-5], 77.38-79.40 [C-4], 79.95-80.61 [C-2,3], 97.87-98.24 [C-1]

5.2.63. Cyclodextrin-Dimer (64) aus 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (18) und 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (43) durch Amidverknüpfung

Eine Lösung aus 2'-Carboxypentyl-perme- β -CD (43) (106.9 mg, 69.88 μmol) und 2'-Aminohexyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (18) (112.7 mg, 50.85 μmol) in trockenem Dichlormethan (15 ml) wurde mit Dicyclohexylcarbodiimid (14.4 mg, 69.79 μmol) versetzt und 29 h bei Raumtemperatur gerührt. Der während der Reaktion gebildete unlösliche Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Schließlich wurde das Rohprodukt (0.33 g) säulenchromatographisch an 40 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Aceton 2:1).

$C_{171}H_{325}NO_{71}Si_7$: $M = 3728.02$ g/mol

Ausbeute : 108.5 mg (29.10 μ mol, 57 %) weißer, kristalliner Feststoff

DC : R_F (Petrolether / Aceton 3 : 2) = 0.27

$[\alpha]_D^{20} = +114.8$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 3751.9$ $[M+Na]^+$, 3766.9 $[M+K]^+$

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -0.04 [s, 42 H, $Si(CH_3)_2$], 0.82 [s, 63 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.21-1.68 [m, 14 H, b,c,d,g,h,i,j- CH_2], 2.12 [t, 2 H, $^3J_{e,d} = 7.6$ Hz, e- CH_2], 2.93-3.23 [m, 16 H, H-2, f- CH_2], 3.324, 3.329 [s, 21 H, 6- OCH_3], 3.36-4.22 [m, 74 H, H-3,4,5,6a,6b, a,k- CH_2], 3.450-3.466, 3.563-3.625 [s, 78 H, 2,3- OCH_3], 4.96-5.19 [m, 14 H, H-1]

^{13}C -NMR (100.62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.35- -4.93 [$Si(CH_3)_2$], 18.14-18.24 [$SiC(CH_3)_3$], 25.56, 25.60, 25.63, 26.63 [c,d,h,i- CH_2], 25.82-25.86 [$SiC(CH_3)_3$], 29.47, 29.65, 30.01 [b,g,j- CH_2], 36.62 [e- CH_2], 39.34 [f- CH_2], 58.29-58.63, 61.27-61.66 [2,3- OCH_3], 58.86-58.88 [6- OCH_3], 62.09-62.37 [C-6], 70.52, 70.64 [a,k- CH_2], 70.73-71.01 [C-5], 71.12-71.49 [C-6], 71.97-72.20 [C-5], 77.69-80.42 [C-4], 80.90-82.21 [C-2,3], 97.92-98.94 [C-1], 172.94 [C=O]

5.3. Immobilisierungen an Kieselgel

"Batch"-Verfahren:

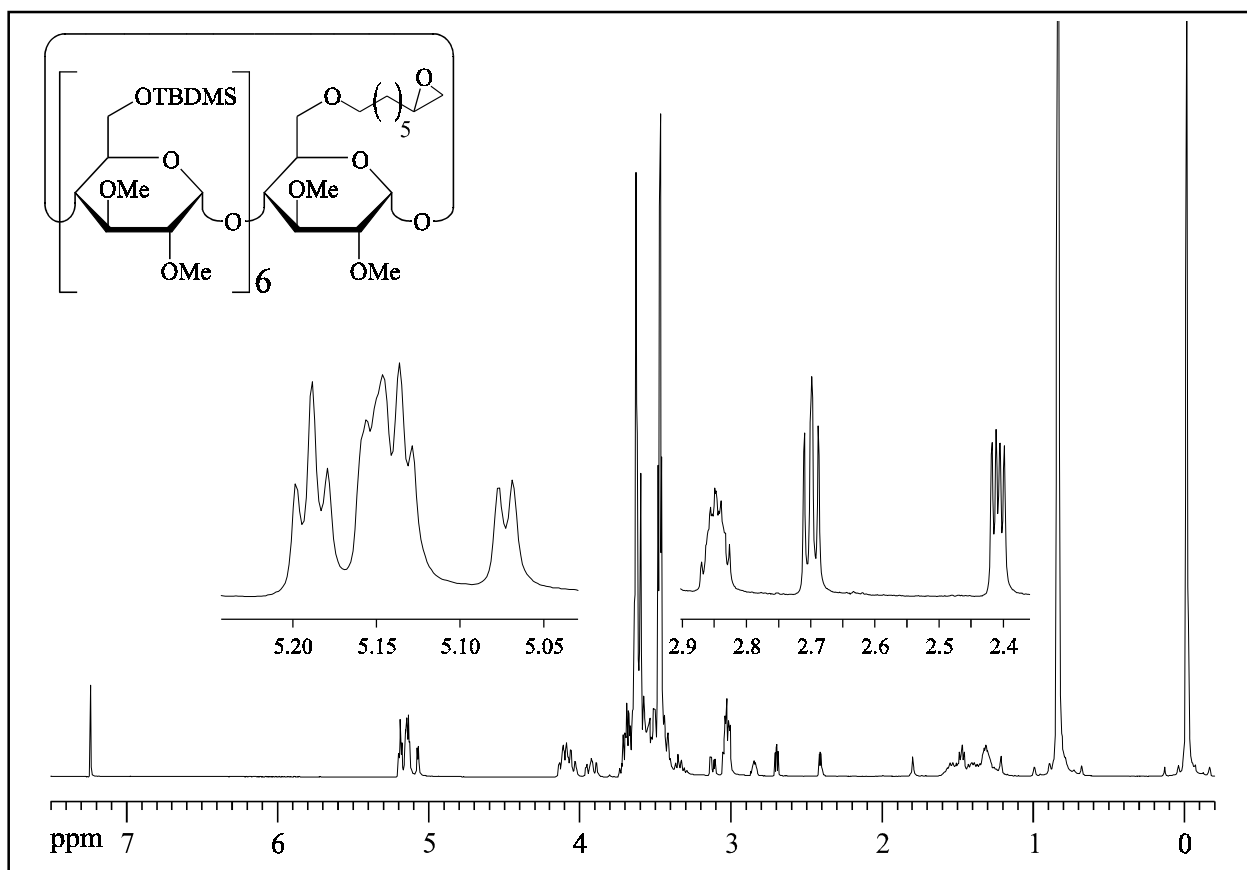
Die Derivate **11**, **39**, **48** und **63** mit einem ω -Aminopentylrest in definierter Position wurden an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel (7 μ m Partikelgröße, 100 Å Porengröße, *Macherey-Nagel*, Düren), diejenigen mit einer ω -Epoxyalkylgruppe (**7**, **14**, **15**, **28**, **29**, **37**, **54**) an 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m Partikelgröße, 100 Å Porengröße, *Macherey-Nagel*, Düren) gemäß den Bedingungen der Tab. 7 immobilisiert. Die Immobilisierung von 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (**47**) an Aminopropyl-Kieselgel wurde in Dichlormethan mit einer äquimolaren Menge an DCC durchgeführt. Durch langsames Rühren am Rotationsverdampfer wurde eine durch ein Magnetrührstäbchen mögliche Zerstörung des sphärischen Kieselgelmateri- als vermieden. Die mit Cyclodextrin modifizierten Kieselgele wurden über eine A1-Fritte abfiltriert, mit Methanol, Aceton und Dichlormethan gewaschen und im Ölpumpenvakuum bei 50°C über Nacht getrocknet. Die Immobilisierungsraten wurden schließlich durch Elementaranalyse ermittelt.

"On-column"-Verfahren:

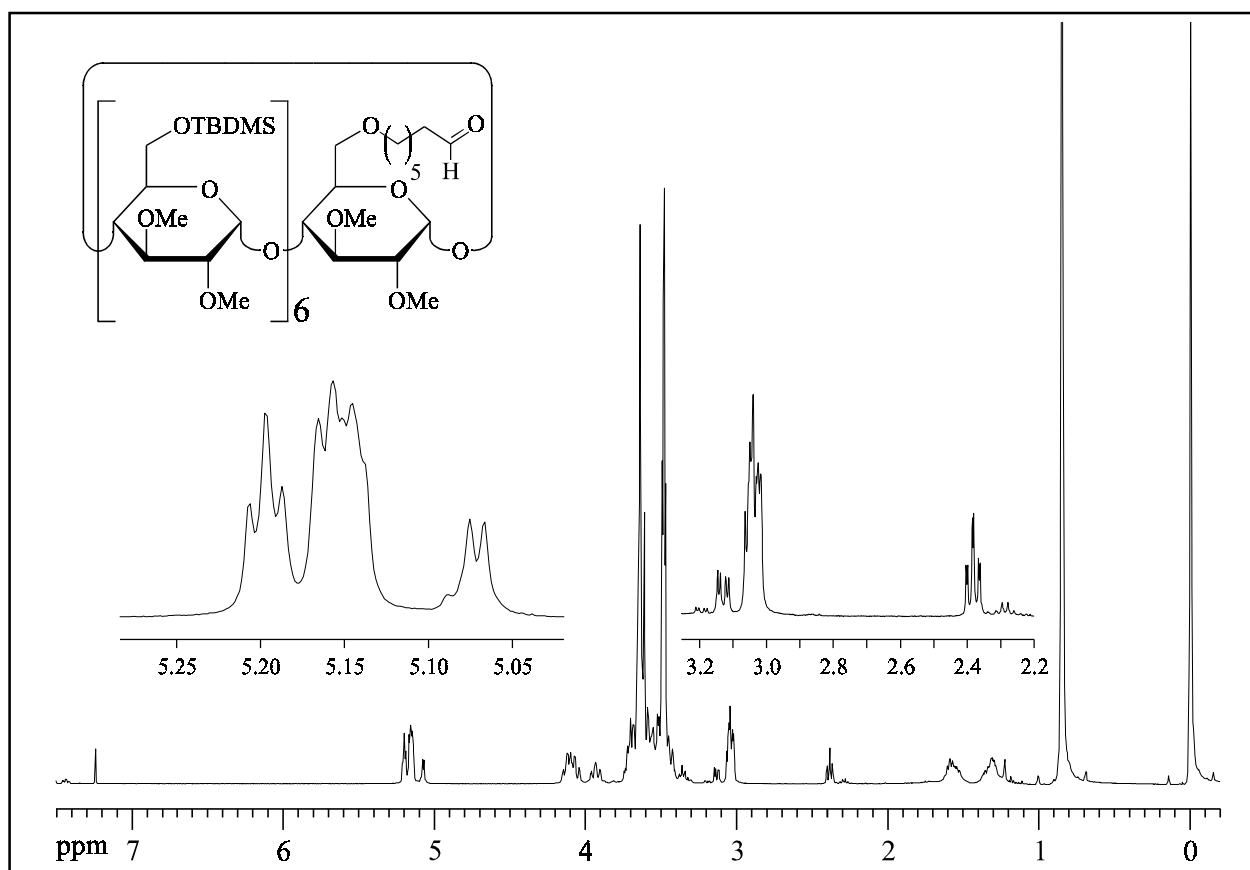
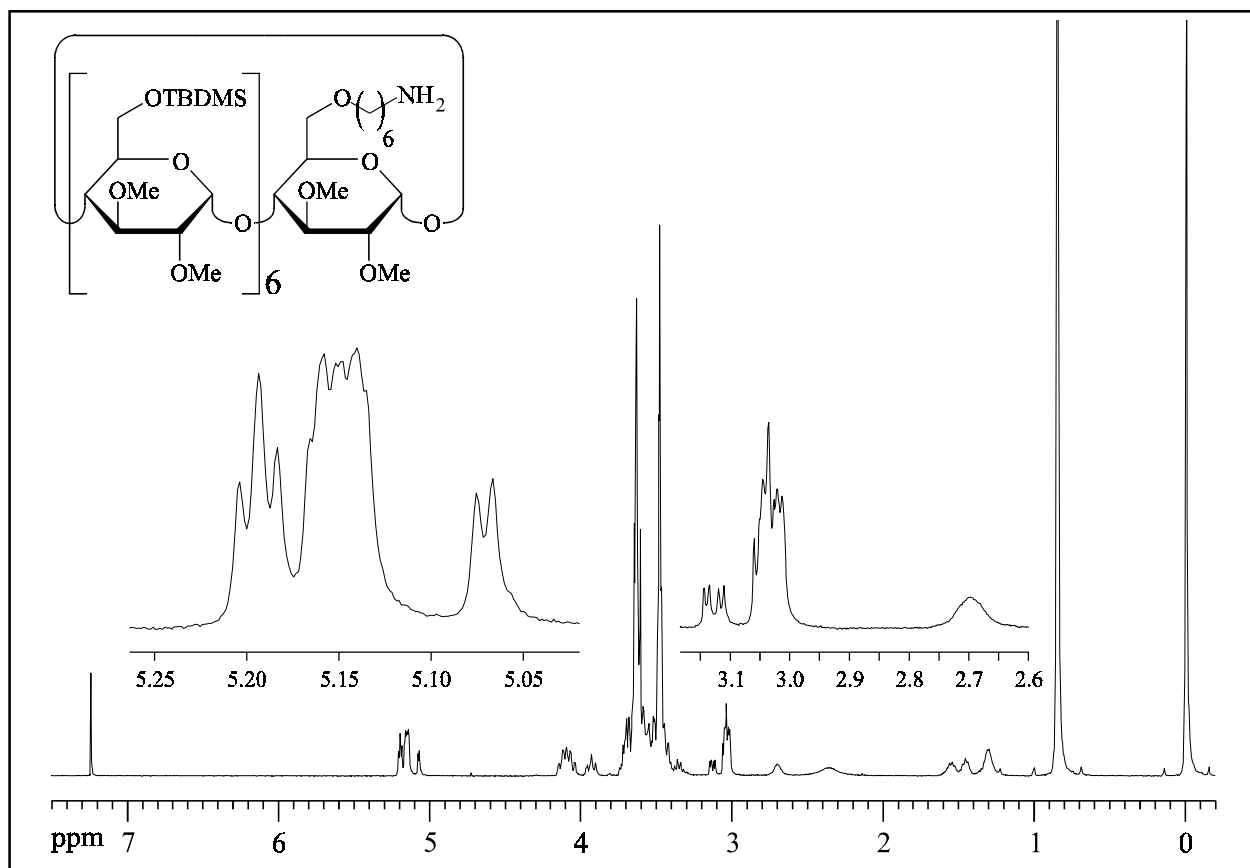
Zur Darstellung des Aldehyd-Kieselgels wurde zunächst 1 m einer 150 μm ID-Kapillare nach der Methode von Novotny *et al.*^[205] mit in Acetonitril suspendiertem Diol-Kieselgel (5 μm Teilchengröße, 100 Å Porengröße, Merck, Darmstadt) gepackt und in die in Abb. 61 beschriebene Apparatur eingebaut. Eine Lösung von NaIO_4 in Wasser (14 mg/ml) wurde in die 2 ml-Schleife gegeben und zur Periodatspaltung des Diol-Kieselgels bei 350 bar 2 h lang durch die gepackte Kapillare gedrückt. Anschließend wurde die Reagenzlösung durch Wasser ersetzt und überschüssiges Natriumperiodat aus der Säule gewaschen, um eine nachfolgende Spaltung des zu immobilisierenden Cyclodextrins zu vermeiden. Zur reduktiven Aminierung an Aldehyd-Kieselgel wurden 4 mg Cyclodextrinderivat **11** bzw. **39** und 2 mg NaCNBH_3 in 1 ml Methanol gelöst und über die externe Probenschleife bei einem Eingangsdruck von 250 bar über Nacht in die gepackte Kapillare gepreßt. Die überschüssigen Reagenzien wurden schließlich mit Methanol und Wasser aus der Säule gewaschen.

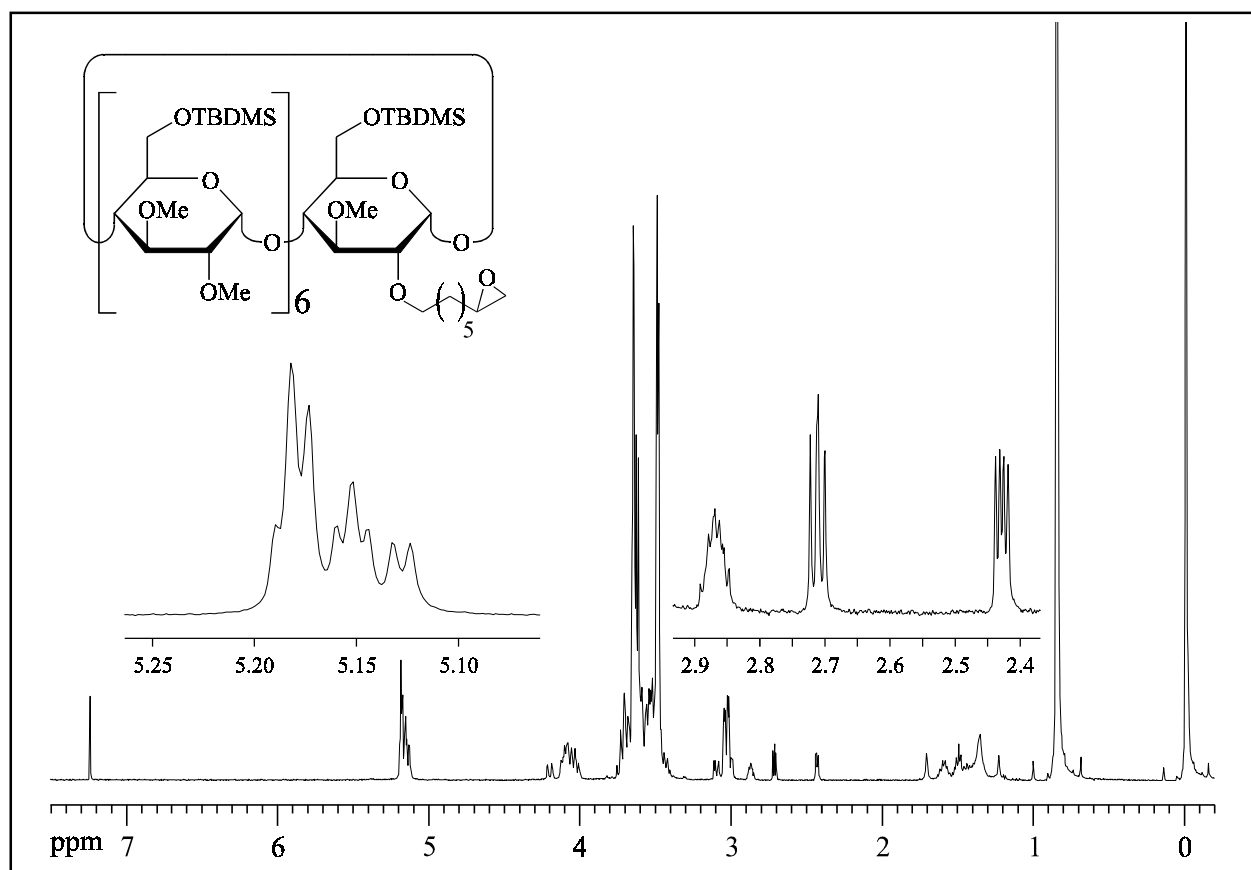
Kapitel 6 Anhang

6.1. ^1H -NMR-Spektren der Zielverbindungen

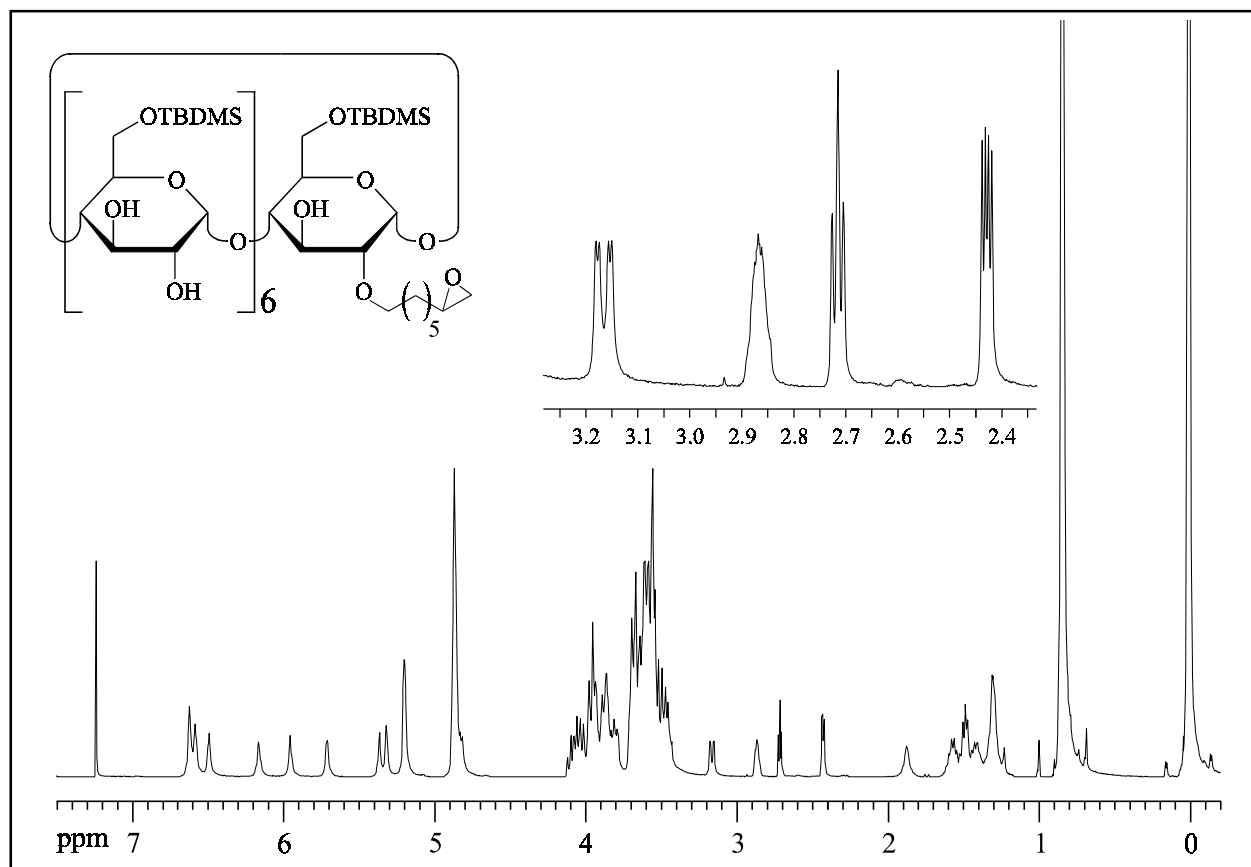


^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von 6'-Epoxyoctyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (7)

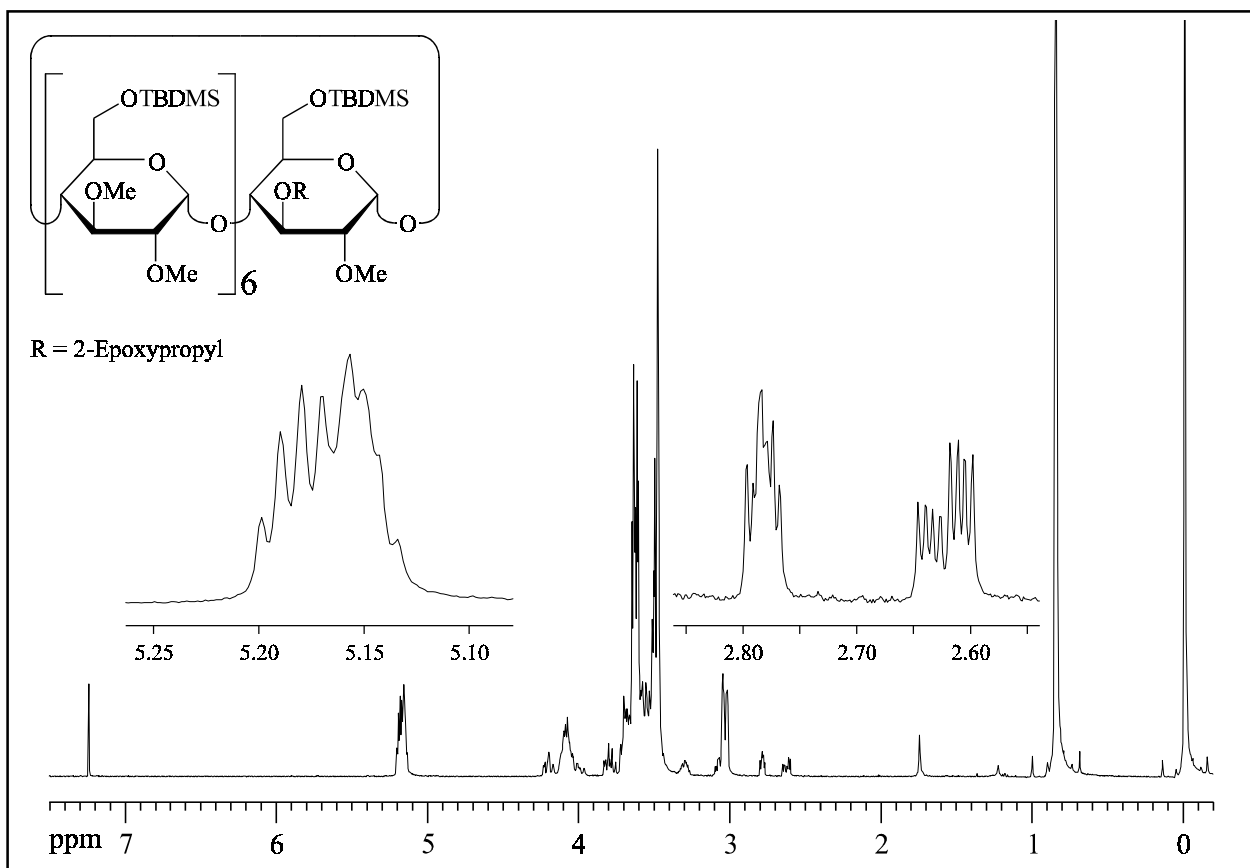
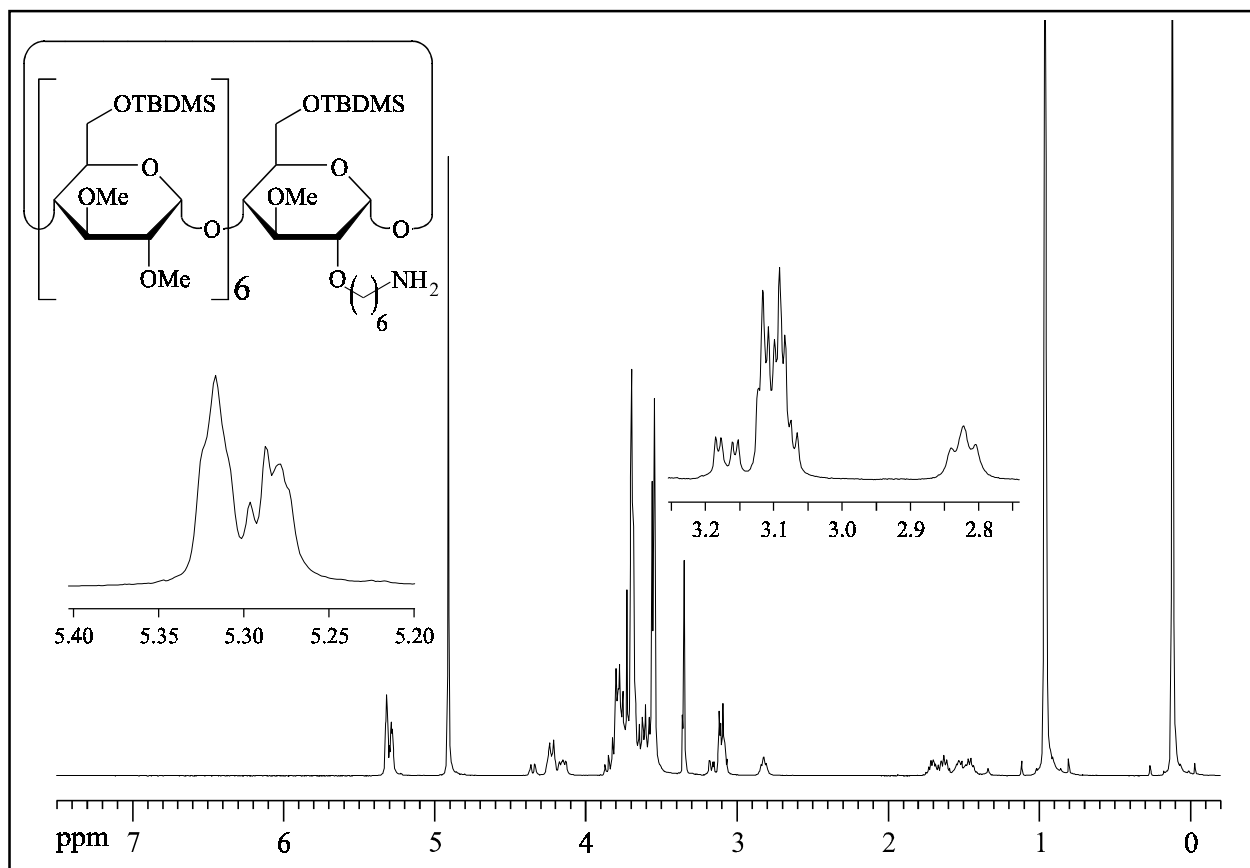
 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von 6'-Oxoheptyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (8) ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von 6'-Aminohexyl-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (11)

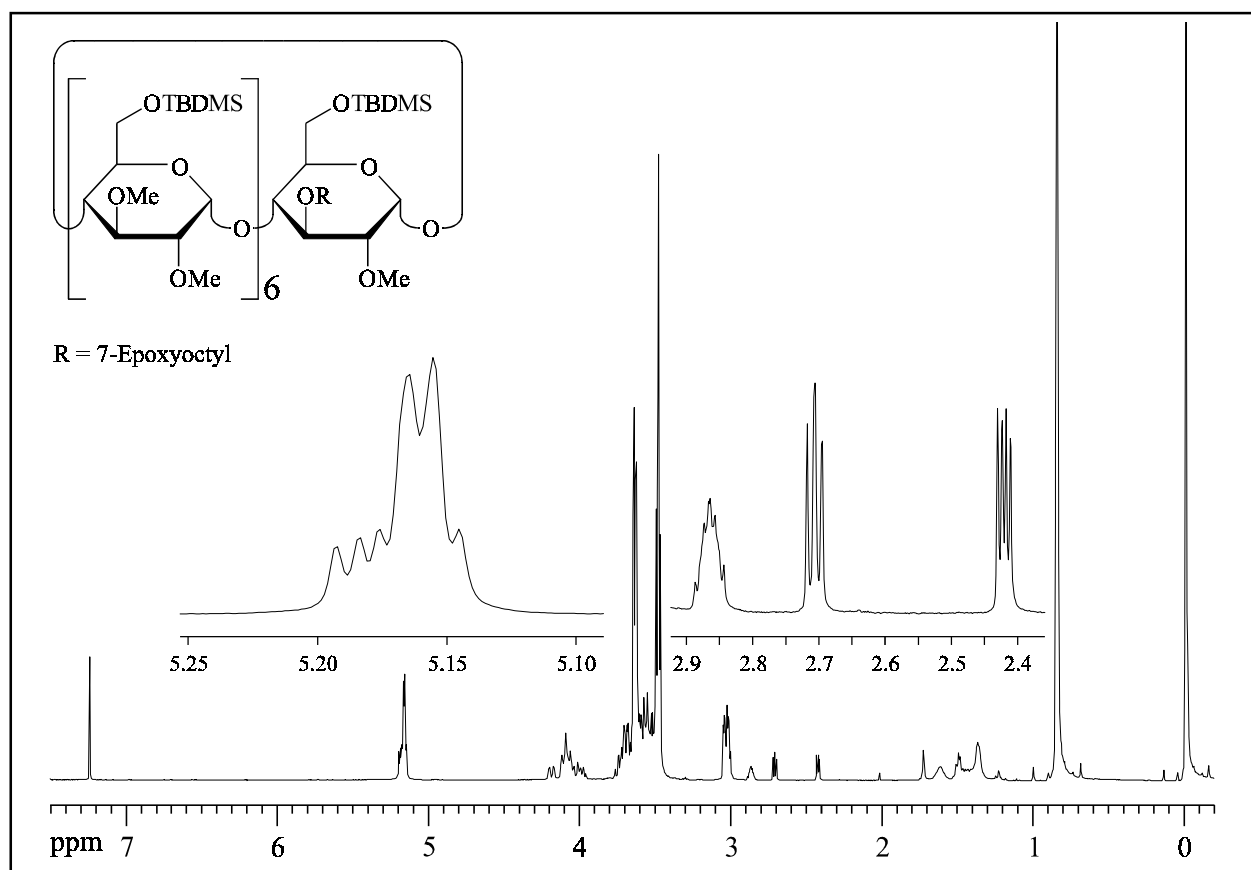


^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**14**)

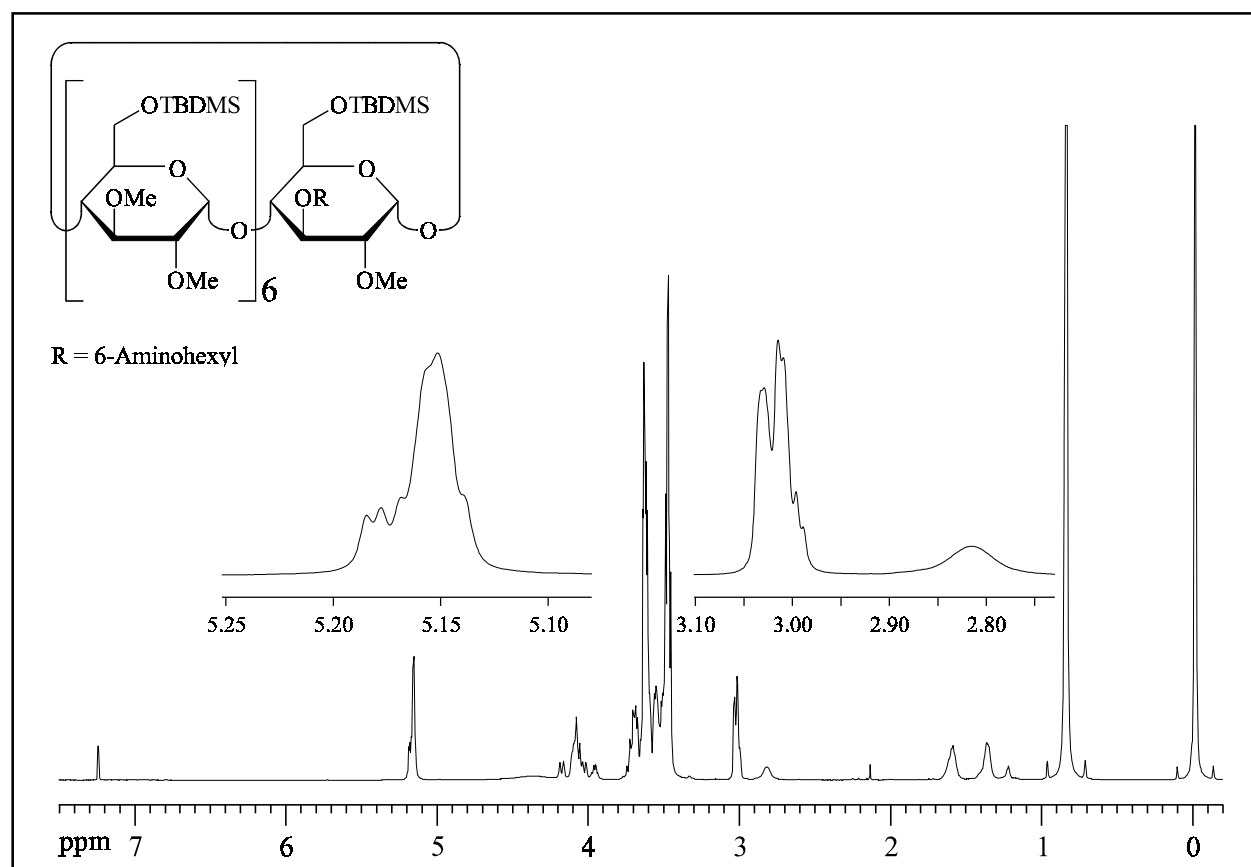


^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von 2'-Epoxyoctyl-6-TBDMS- β -CD (**15**)

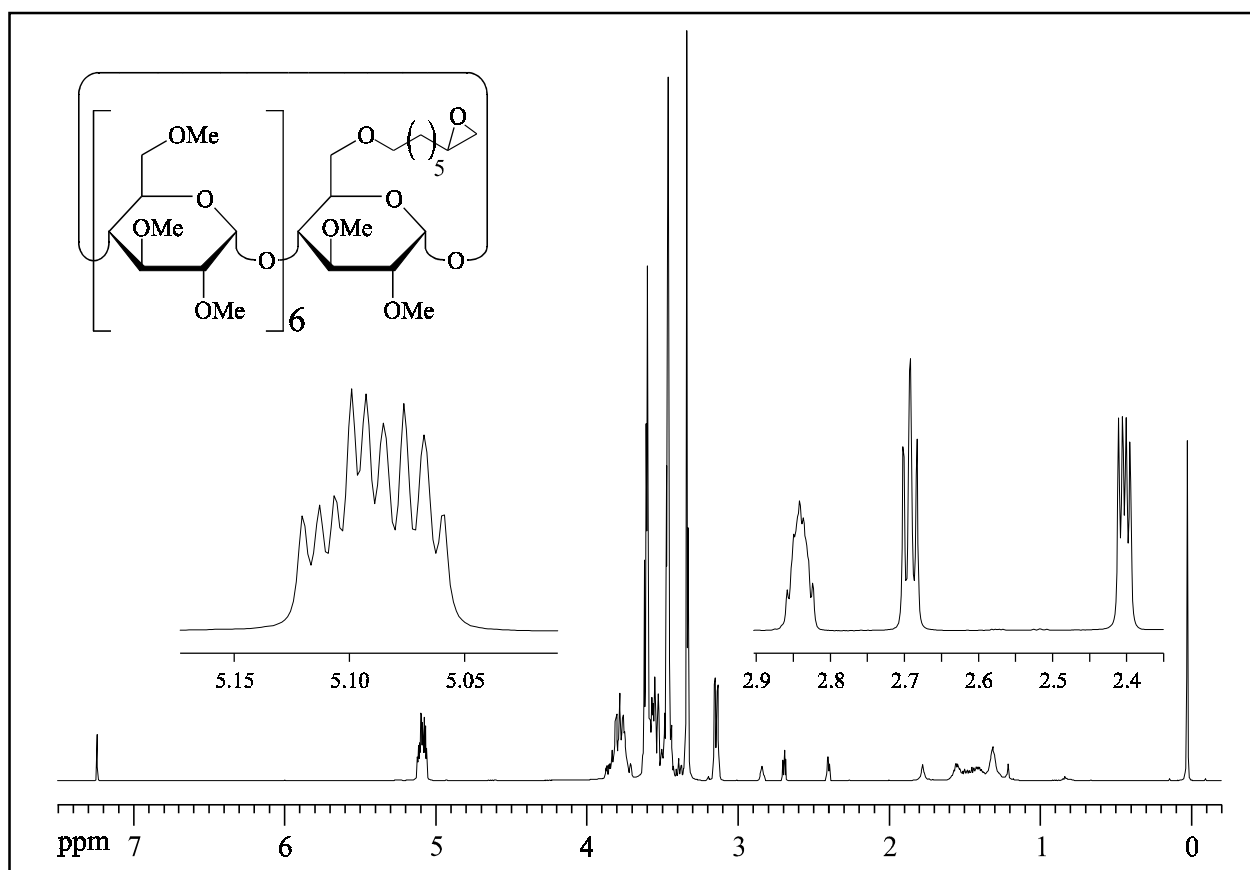
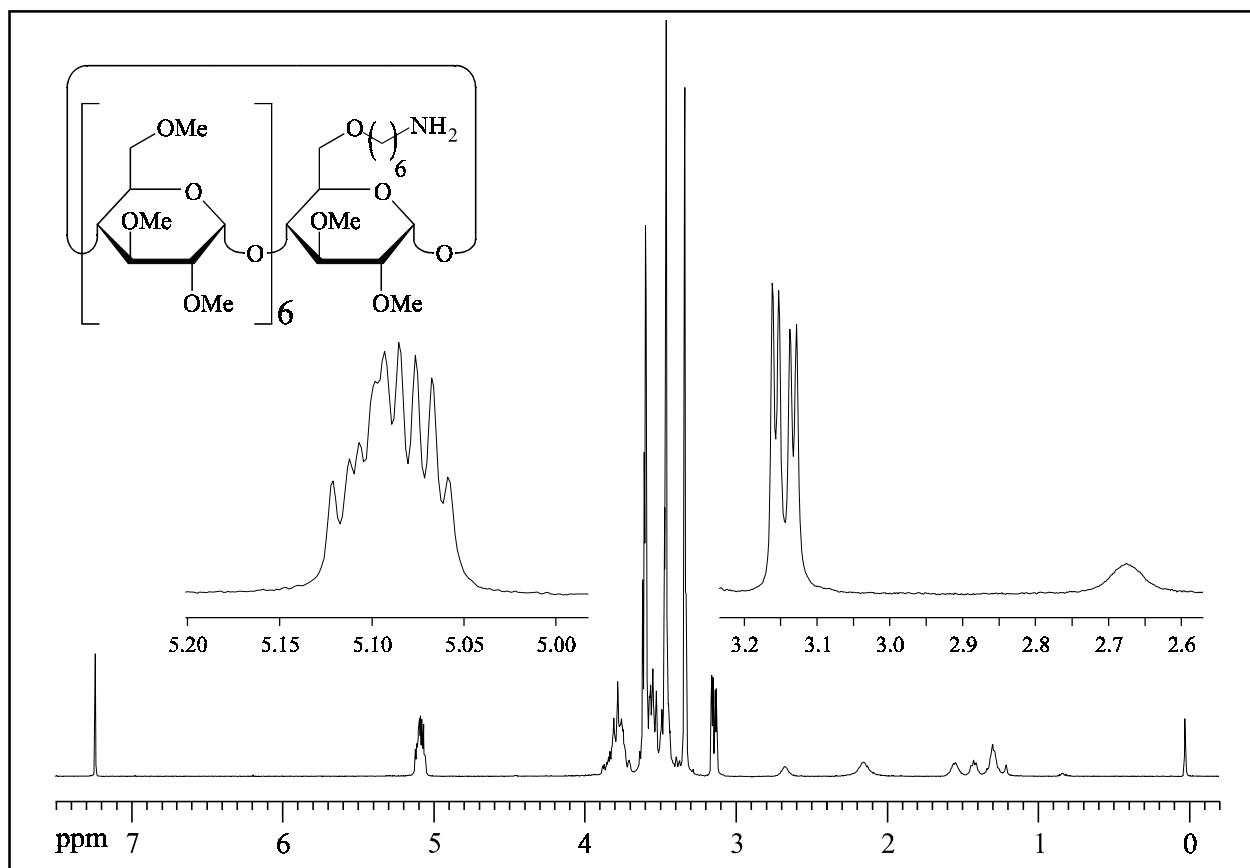




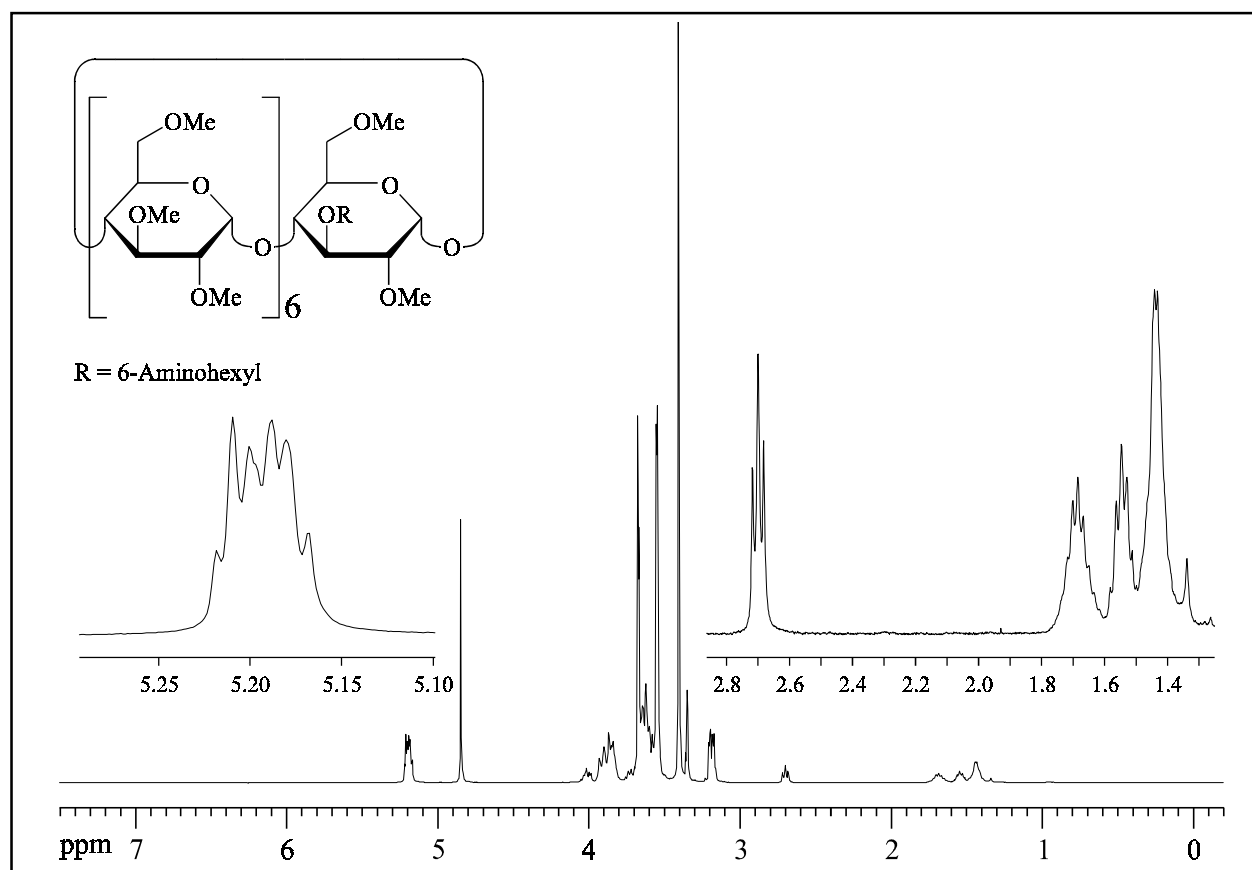
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) von 3'-Epoxyoctyl-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (29)



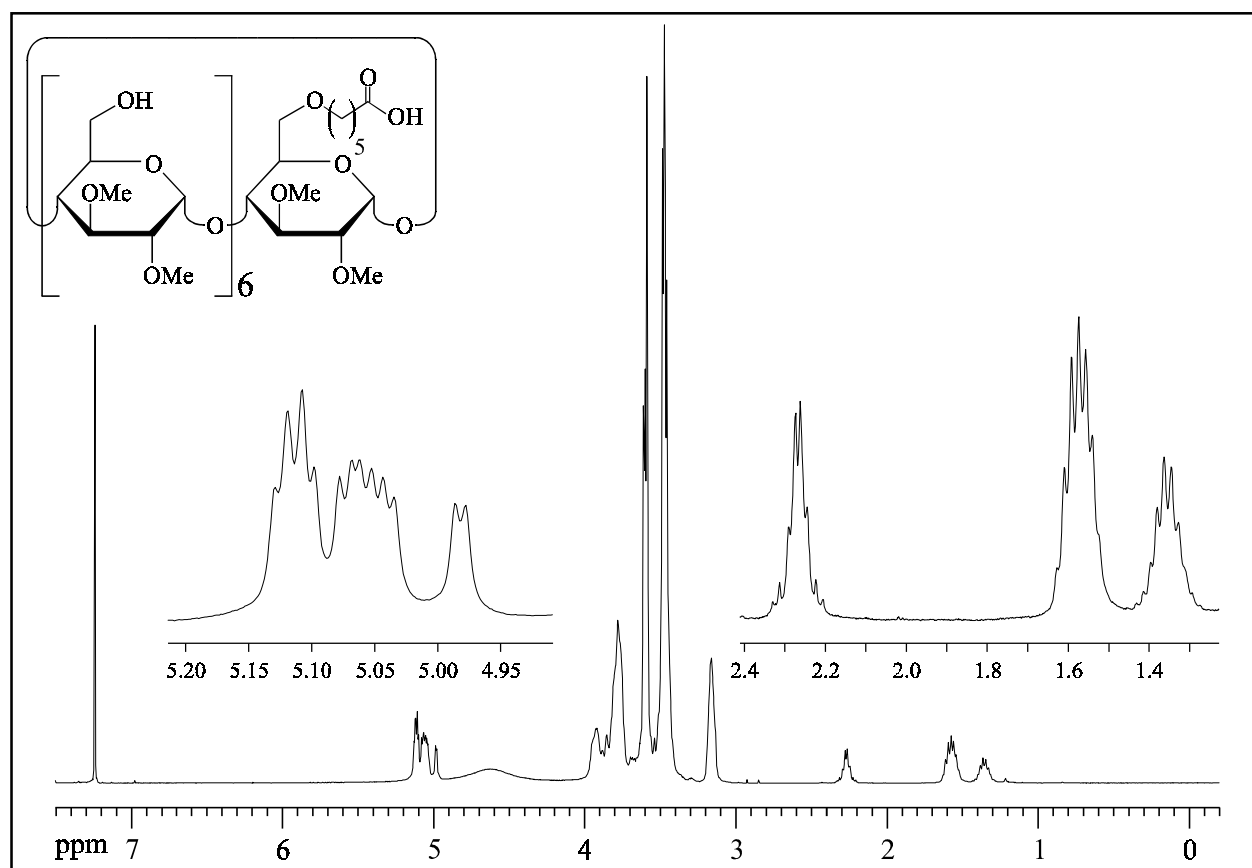
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) von 3'-Aminoheptyl-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (31)

 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) von 6'-Epoxyoctyl-perme- β -CD (37) ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von 6'-Aminohexyl-perme- β -CD (39)

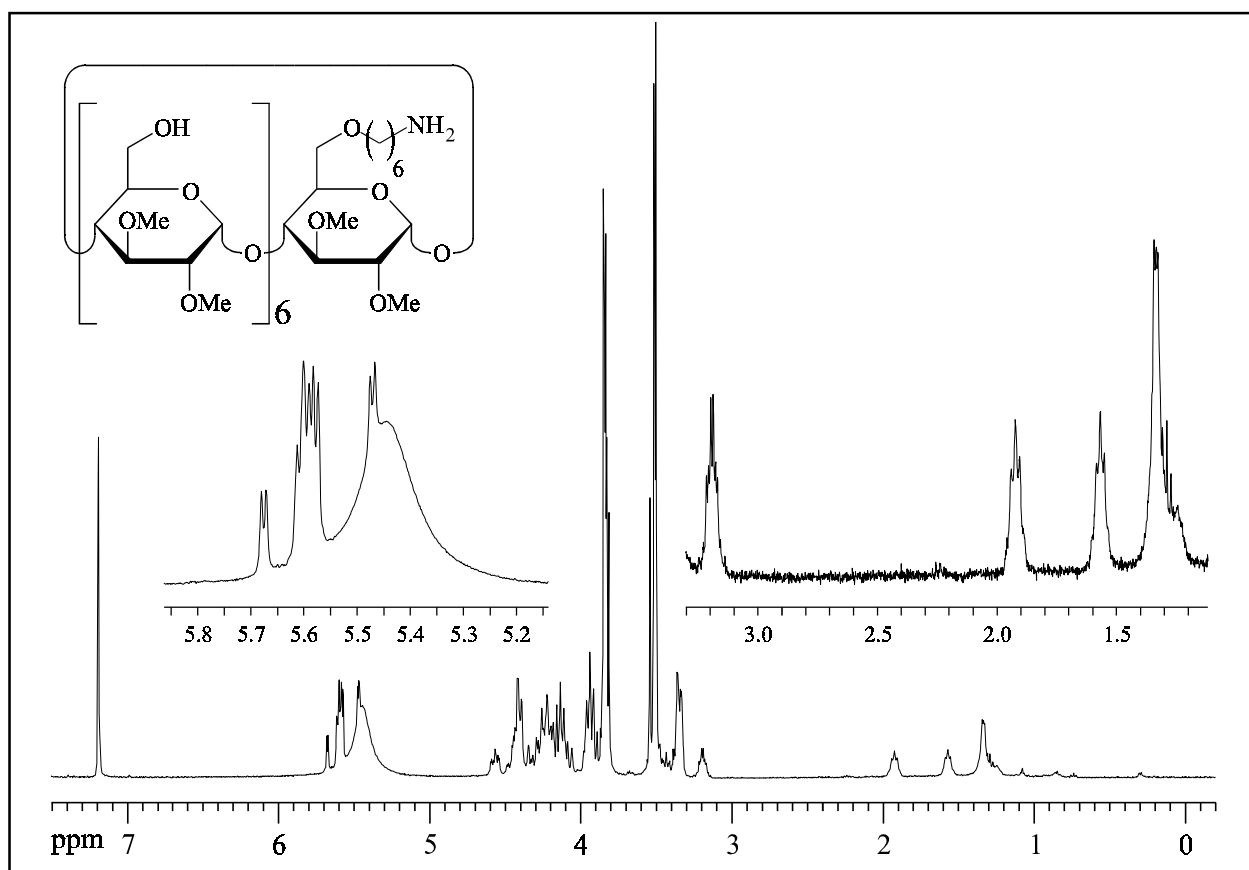
-235-



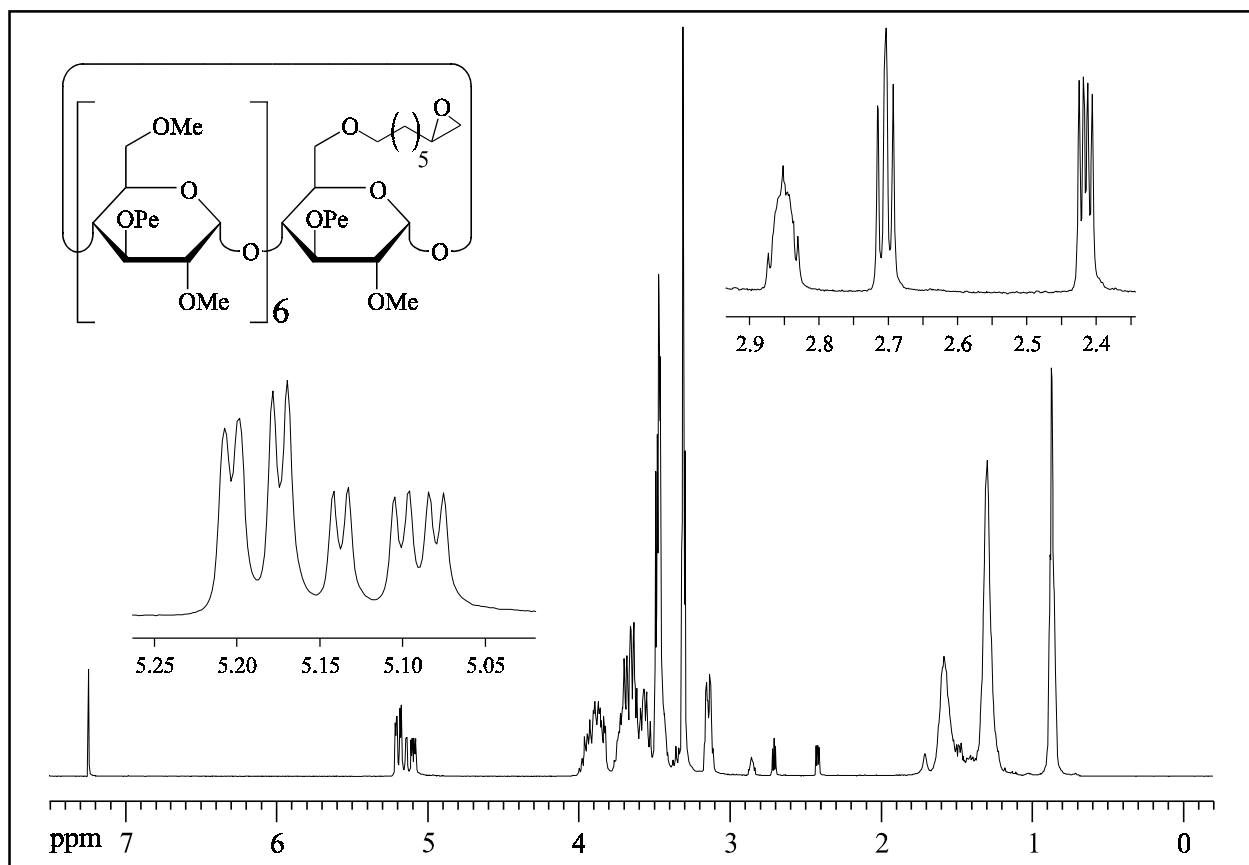
^1H -NMR (400 MHz, d_4 -Methanol) von 3'-Aminoethyl-perme- β -CD (46)



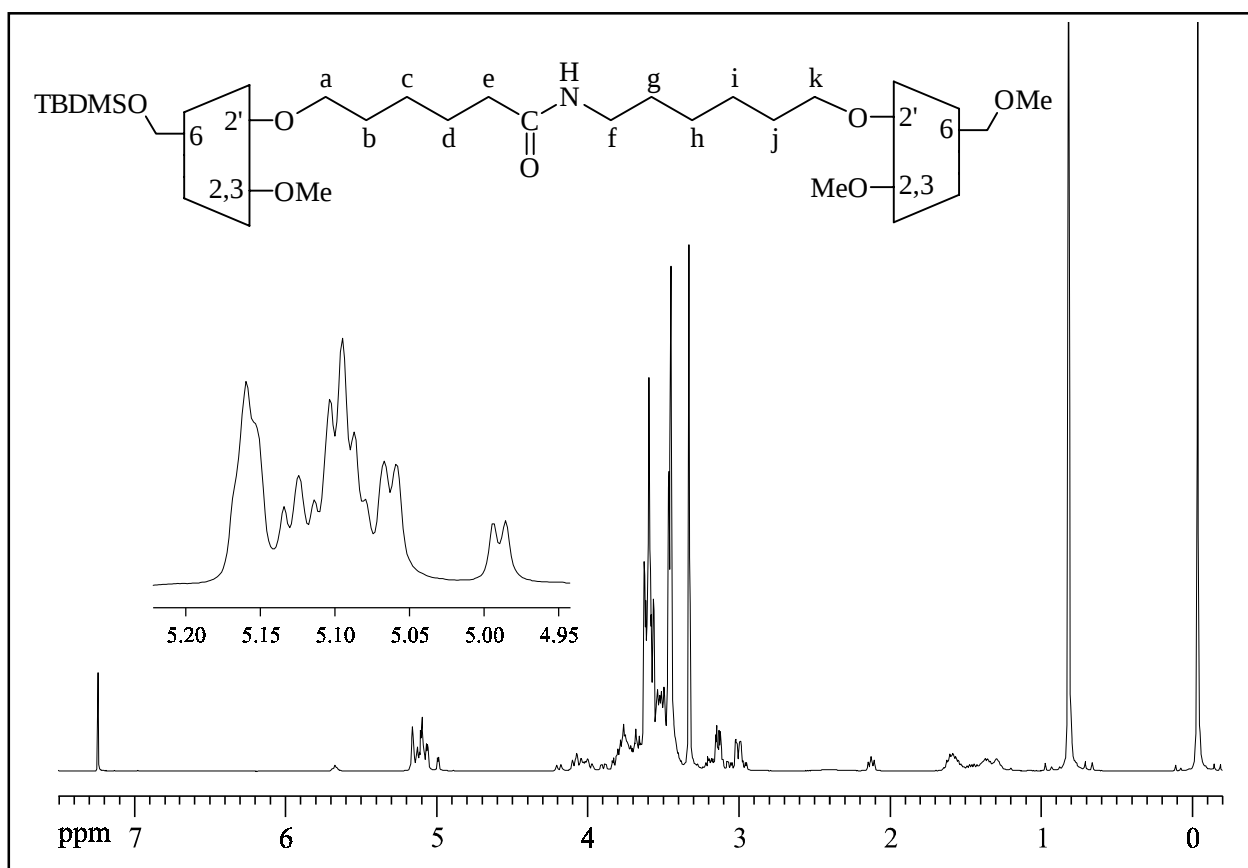
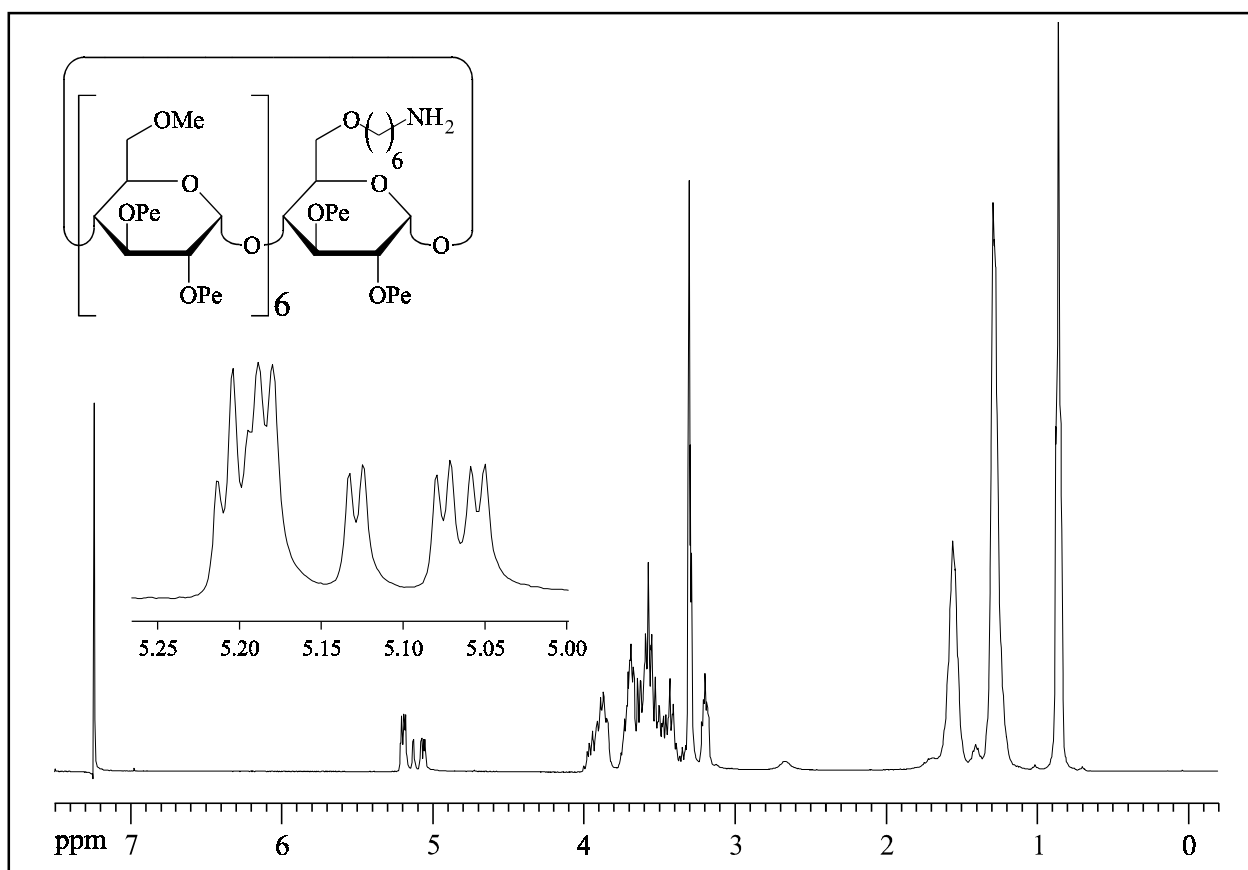
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von 6'-Carboxypentyl-2,3-Me- β -CD (47)



^1H -NMR (400 MHz, d_5 -Pyridin) von 6'-Aminohexyl-2,3-Me- β -CD (48)



^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) von 6'-Epoxyoctyl-2,6*-Me-3-Pe- β -CD (54)



6.2. Definitionen chromatographischer Größen

Kapazitätsfaktor k' :

Verschiedene Substanzen eines Gemisches können bei einem chromatographischen Prozeß durch unterschiedliche Wechselwirkung mit der stationären Phase getrennt werden. Die gesamte Aufenthaltszeit einer Substanz in der Säule wird als Bruttoretentionszeit t_R bezeichnet, die sich aus ihrer Verweilzeit t_s in der stationären Phase und der Transportzeit t_m in der mobilen Phase ("Totzeit") zusammensetzt. Die Totzeit t_m ist unabhängig von der stationären Phase und den zu trennenden Substanzen, aber proportional der Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase und der Säulenlänge. Die Verweilzeit in der stationären Phase t_s ("Nettoretentionszeit") ist unter anderem von den Säulendimensionen und der Fließgeschwindigkeit abhängig. Durch die Definition des Kapazitätsfaktors k' erhält man ein von geometrischen und apparativen Parametern unabhängiges dimensionsloses Maß für die Retention der Substanzen:

$$k' = \frac{t_R - t_m}{t_m} = \frac{t_R}{t_m} - 1 = \frac{t_s}{t_m}$$

Selektivität α :

Der Trennfaktor α für zwei Komponenten wird durch das Verhältnis aus den Kapazitätsfaktoren und immer > 1 definiert. Somit ist α gleich dem Quotienten aus den Nettoretentionszeiten:

$$\alpha = \frac{k'_2}{k'_1} = \frac{t_{s2}}{t_{s1}}$$

Auflösung R :

Die Auflösung zweier Komponenten in einem chromatographischen Trennprozeß wird durch die unten stehende Gleichung wiedergegeben. Sie wird durch die Selektivität, Retention und Effizienz des chromatographischen Prozesses beeinflusst. Dabei wird die Effizienz durch die Anzahl an theoretischen Böden N charakterisiert.

$$R = \frac{1}{4} \cdot \frac{\alpha - 1}{\alpha} \cdot \frac{k'}{1 + k'} \cdot \sqrt{N}$$

6.3. Gefahrstoffanhang

Stoffbezeichnung	Gefahren-Symbol	R-Sätze	S-Sätze
Aceton	F	11	9-16-23.2-33
Acetonitril	T, F	11-23/24/25	16-27-44
Allyliodid	C, F	11-34	7-26
Bariumhydroxid-Octahydrat	C	10/22-34	26-28.1
Bariumoxid	Xn	20/22	28
6-Bromhexannitril	Xi	36/37/38	—
8-Brom-1-octen	—	—	23-24/25
1-Butanol	Xn	10-20	16
<i>tert</i> -Butyldimethylchlorsilan	C	10-34	26
<i>tert</i> -Butylmethylether	F	11	9-16-29-43.3
Chloroform	Xn	22-38-40-48/20/22	(2)-36/37
<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	O, Xi	5-8-36/37/38	26-36
2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin	Xi	36/37/38	26
Dichlormethan	Xn	40	(2)-23-24/25-36/37
Dicyclohexylcarbodiimid	T	22-24-41-43	24-26-37/39-45
Diethylether	F+	12-19	9-16-29-33
Dimethylsulfid	F, Xn	11-22-36/38	16-23.2-33
N,N-Dimethylformamid	Xn	47-20/21-36	53-26-28.1-36
Essigsäureanhydrid	C	10-34	26.00
Essigsäureethylester	F	11	16-23.2-29-33
Ethanol	F	11	7-16
Iodmethan	T	21-23/25-37/38-40	36/37-38-44
1-Iodpentan	Xi	10-36/37/38	26-36
Kaliumiodid	Xn	42/43	22-36/37
Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether	F, C	12-15-34	7/8-26-33-36/37/39- 43.11-45
Magnesiumsulfat	—	—	22-24/25
Methanol	T, F	11-23/25	2-7-16-24
Natriumbordeuterid	F, T	15-25-34	14.2-26-36/37/39- 43.6-45
Natriumcarbonat	Xi	36	22-26
Natriumhydrid-Suspension	C, F	15-34	7/8-26
Natriumhydrogencarbonat	—	—	22-24/25

Stoffbezeichnung	Gefahren-Symbol	R-Sätze	S-Sätze
Natriumhydroxid	C	35	2-26-27-37/39
Natriumsulfat	—	—	22-24/25
Natriumthiosulfat	—	—	22-24/25
Palladium auf Aktivkohle	F, Xi	7-36/37/38	17-26-36
Pentan	F	11	9-16-29-33
Petrolether	F	11	9-16-29-33
Pyridin	Xn, F	11-20/21/22	26-28.1
Schwefelsäure	C	35	2-26-30
Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat	T, C	23/24/25-34	26-36/37/39-45
Tetrahydrofuran	Xi, F	11-19-36/37	16-29-33
Triethylamin	F, C	11-20/21/22-35	3-16-26-29-36/37/39-45
Trifluoressigsäure	C	35	26-28.2
Trifluormethansulfonsäure-methylester	C	10-34	26-36/37/39-45
Triphenylphosphin	Xn, N	43-48/20/22-50/53	26-36/37/39-61
Wasserstoff	F	12	9-16-33

Kapitel 7 Literaturverzeichnis

- [1] J.B. Biot
Bull. Soc. philomath. Paris **1815**, 190
- [2] a) L. Pasteur
Ann. Chim. Chimie et Physique **1848**, 24, 442-459
Sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et la sens de la polarisation rotatoire
- b) K. Roth, S. Hoeft-Scleeh
CHIUZ **1995**, 6, 338-344
Pasteur und die Weinsäure
- [3] a) J.-H. Van't Hoff
Bull. Soc. chim. France **1875**, 23, 295-301
Sur les formules de structure dans l'espace
- b) J.A. Le Bel
Bull. Soc. chim. France **1874**, 22, 337-347
Sur les relations qui existent entre les formules atomiques des corps organiques et le pouvoir rotatoire de leurs dissolutions
- [4] Lord Kelvin, Baltimore Lectures 1884, 436, 619, C.J. Clay & Sons, London, **1904**
- [5] J.M. Bijvoet, A.F. Peerdeman, A.J. van Bommel
Nature **1951**, 168, 271-272
Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Rays
- [6] a) R.S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog
Angew. Chem. **1966**, 78, 413-447
Spezifikation der molekularen Chiralität
- b) V. Prelog, G. Helmchen
Angew. Chem. **1982**, 94, 614-631
Grundlage des CIP-Systems und Vorschläge für eine Revision
- [7] D. Wald
VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1985**
Gruppentheorie für Chemiker
- [8] R. Kuhn, in K. Freudenberg, *Stereochemistry*, Deuticke, Leipzig, **1933**, 803
- [9] R.A. Hegstrom, D.K. Kondepudi
Spektrum Wiss. **1990**, 3, 56-67
Händigkeit im Universum

- [10] a) S.F. Mason
New J. Chem. **1986**, *10*, 739-747
Biomolecular Handedness from Pasteur to Parity non-Conservation
- b) G.E. Tranter
Nachr. Chem. Techn. Lab. **1986**, *34*, 866-876
Paritätsverletzung: Ursache der biomolekularen Chiralität
- [11] B.M. Silber, N.H.G. Holford, S. Riegelman
J. Pharm. Sci. **1982**, *71*, 699-704
Stereoselective disposition and glucuronidation of propranolol in humans
- [12] J. Knabe, W. Rummel, H.P. Büch, N. Franz
Arzneim.-Forsch. **1978**, *28*, 1048-1056
Optisch aktive Barbiturate - Synthese, Konfiguration und pharmakologische Wirkung
- [13] G. Blaschke, H.P. Kraft, K. Fickentscher, F. Kohler
Arzneim.-Forsch. **1979**, *29*, 1640-1642
Chromatographic racemic separation of thalidomide and teratogenic activity of its enantiomers
- [14] G.W. Müller
CHEMTECH **1997**, *27*, 21-25
Thalidomide: from tragedy to new drug discovery
- [15] A. Richards, R. McCague
Chem. Ind. **1997**, 422-425
The impact of chiral technology on the pharmaceutical industry
- [16] B. Hoppe, J. Martens
CHIUZ **1984**, *18*, 73-86
Aminosäuren - Herstellung und Gewinnung
- [17] D. Seebach, H.-O. Kalinowski
Nachr. Chem. Techn. Lab. **1976**, *24*, 415-418
Enantiomerenreine Naturstoffe und Pharmaka aus billigen Vorläufern (Chiral Pool)
- [18] a) D. Seebach
Angew. Chem. **1990**, *102*, 1363-1409
Organische Synthese - wohin ?
- b) E.J. Corey
Angew. Chem. **1991**, *103*, 469-479
Die Logik der chemischen Synthese: Vielstufige Synthesen komplexer "carbogener" Moleküle
- [19] A. Horeau
Tetrahedron Lett. **1969**, 3121-3124
Interactions d'enantiomeres en solution; influence sur le pouvoir rotatoire: pureté optique et pureté énantiomérique

- [20] A.F. Casy
Trends in Anal. Chem. **1993**, 4, 185-189
Chiral Discrimination by NMR Spectroscopy
- [21] a) M. Richters
Dissertation, Universität Hamburg, **1994**
NMR-spektroskopische Untersuchungen zum Mechanismus der chiralen Erkennung bei modifizierten Cyclodextrinen
- b) J.E.H. Köhler, M. Hohla, M. Richters, W.A. König
Angew. Chem. **1992**, 104, 362-364
Cyclodextrinderivate als chirale Selektoren - Untersuchung der Wechselwirkung mit (R,S)-Methyl-2-chlorpropionat durch enantioselektive Gaschromatographie, NMR-Spektroskopie und Moleküldynamiksimulation
- [22] a) G. Snatzke
CHIUZ **1982**, 15, 78-87
Chiroptische Methoden in der Stereochemie, Teil I
- b) G. Snatzke
CHIUZ **1982**, 16, 160-168
Chiroptische Methoden in der Stereochemie, Teil II
- [23] A. Villiers
Chem. Centrbl. **1891**, 830-831
Gärung der Stärke durch das Buttersäureferment
- [24] F. Schardinger
Z. Unters. Nahr.-Genussm. Gebrauchsgegenstände **1903**, 865-880
Über thermophile Bakterien aus verschiedenen Speisen und Milch, sowie über einige Umsetzungsprodukte derselben in kohlenhydrathaltigen Nährlösungen, darunter Polysaccharide (Dextrine) aus Stärke
- [25] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1938**, 71, 1596-1600
Über Schardinger-Dextrine aus Stärke
- [26] K. Freudenberg, F. Cramer
Z. Naturforschg. **1948**, 3b, 464
Die Konstitution der Schardinger-Dextrine α , β und γ
- [27] a) T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, S. Kobayashi, T. Nagai
Chem. Pharm. Bull. **1997**, 45, 532-536
Isolation, purification, and characterization of cyclomaltodecaose (ϵ -cyclodextrin), cyclomaltoundecaose (δ -cyclodextrin) and cyclomaltotridecaose (θ -cyclodextrin)
- b) T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, A. Shigihara, S. Kobayashi, T. Nagai
Chem. Pharm. Bull. **1997**, 45, 1856-1859
Isolation, purification, and characterization of cyclomaltotetradecaose (ι -cyclodextrin), cyclomaltopen-

- tadecaose (κ -cyclodextrin), cyclomaltohexadecaose (λ -cyclodextrin), and cyclomaltoheptadecaose (μ -cyclodextrin)
- [28] J. Szejtli, "Cyclodextrin Technology", in J.E.D. Davies (Hrsg.), *Topics in Inclusion Science*, Kluwer, Dordrecht, **1988**, 26
- [29] Erst in jüngerer Zeit wurden CGTasen isoliert, die bevorzugt eine Ringgröße erzeugen:
a) D. Duchêne (Hrsg.), *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Editions de Santé, Paris, **1991**
b) G. Schmid, in [29 a], 25
- [30] a) H. Vakaliu, M. Miskolci-Torok, J. Szejtli, M. Jarai, G. Seres (Chinoin)
HU-B 16098, **1977** [*Chem. Abstr.* **1979**, 91, 91923]
b) E. Flaschel, J.P. Landert, A. Renken, in J. Szejtli (Hrsg.), *Proc. 1st Int. Symp. on Cyclodextrins*, Reidel, Dordrecht, **1982**, 41
- [31] a) Y. Takahashi, T. Ogawa
Carbohydr. Res. **1987**, 164, 277-296
Total Synthesis of Cyclomaltohexaose
b) Y. Takahashi, T. Ogawa
Carbohydr. Res. **1987**, 169, 127-149
Total Synthesis of Cyclomaltooctaose and an Isomer of Cyclomaltohexaose,
Cyclo{ $\rightarrow$ 6)-[α -D-Manp-(1 $\rightarrow$ 4)]5- α -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ }}
- [32] a) U. Brauns, B.W.W. Müller (Janssen Pharmaceutica)
EP-B 0149197 B1, **1984** [*Chem. Abstr.* **1985**, 103, 166168f]
b) P. Chiesi, V. Servadio (G. Bianchetti)
EP-B 0153998, **1984** [*Chem. Abstr.* **1985**, 102, 226056j]
c) W.A.J.J. Hermens, F.W.H.M. Merkur
EP-B 0349091 B1, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, 113, 65253f]
- [33] Literatur [28], 186
- [34] a) J. Szejtli
J. Inclusion Phenom. **1983**, 1, 135-150
Dimethyl- β -cyclodextrin as parenteral drug carrier
b) H.G. Hassan, H. Renck, B. Lindberg, H. Lindquist, B. Aackerman
Acta Anaesthesiol. Scand. **1985**, 29, 380-383
Effects of adjuvants to local anesthetics on their duration. II. Studies of some substituted dextrans and other macromolecules in rat infraorbital nerve block
- [35] H. Arima, K. Wakamatsu, H. Aritomi, T. Irie, K. Uekama, in D. Duchêne (Hrsg.), *Minutes of the 5th International Symposium on Cyclodextrins*, Editions de Santé, Paris, **1990**, 487

- [36] K. Hirotsu, T. Higuchi, K. Fujita, T. Ueda, A. Shinoda, T. Imoto, I. Tabushi
J. Org. Chem. **1982**, 47, 1143-1144
 Polymeric Inclusion Compound Derived from β -Cyclodextrin
- [37] W. Al-Nakib, P.G. Higgins, G.I. Barrow, D.A.J. Tyrell, K. Andries, G.V. Bussche, N. Taylor, P.A.J. Janssen
Antimicrob. Agents Chemother. **1989**, 33, 522-525
 Suppression of colds in human volunteers challenged with rhinovirus by a new synthetic drug
- [38] T. Osato, S. Takeuchi, S. Esumi, C. Higashikaze (Institute of Physical and Chemical Research; Kaken Chemical Co.)
 JP-B 55038338, **1980** [*Chem. Abstr.* **1980**, 93, 95580w]
- [39] D. Knittel, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer
Textilveredlung **1991**, 26, 92-95
 Improvement of natural and synthetic fibers by fixing of cyclodextrin derivatives
- [40] Literatur [28], 307
- [41] J. Cully, H.-R. Vollbrecht (SKW Trostberg AG)
 DE-A 4013367 A1, **1990** [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 40116n]
- [42] a) J.C Fetzer (Chevron Research and Technology Company)
 US-A 5190663, **1992** [*Chem. Abstr.* **1993**, 118, 240099n]
 b) J. Kiji, H. Konishi, T. Okano, T. Terashima, K. Motomura
Angew. Makromol. Chem. **1992**, 199, 207-210
 Adsorption of organic species by a cyclodextrin epichlorohydrin network polymer
- [43] K. Murakawa, H. Muraoka, H. Kiyama
 Jpn. Kokai Tokkyo Koho 85156751 [*Chem. Abstr.* **1995**, 104, 111337]
- [44] a) J. Szejtli, E. Bolla-Pusztai, P. Szabó, T. Ferenczy
Pharmazie **1980**, 35, 779-787
 Enhancement of Stability and Biological Effect of Cholecalciferol by β -Cyclodextrin Complexation
 b) M.T. Lengyel, J. Szejtli
J. Inclusion Phenom. **1985**, 3, 1-8
 Menadione- γ -Cyclodextrin Inclusion Complex
- [45] a) F. Djedäni-Pilard, N. Azaroual-Bellanger, M. Gosnat, D. Vernet, B. Perly
J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1995**, 2, 723-730
 Potential formation of intramolecular inclusion complexes in peptido-cyclodextrins as evidenced by NMR spectroscopy
 b) V. Lainé, A. Coste-Sarguet, A. Gadelle, J. Defaye, B. Perly, F. Djedäni-Pilard
J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1995**, 2, 1479-1487
 Inclusion and solubilization properties of 6-S-glycosyl-6-thio derivatives of β -cyclodextrins

- [46] J. Bügler, J.F.J. Engbersen, D.N. Reinhoudt
J. Org. Chem. **1998**, 63, 5339-5344
Novel Water-Soluble β -Cyclodextrin-Calix[4]arene Couples as Fluorescent Sensor
Molecules for the Detection of Neutral Analytes
- [47] a) W.A. König
Hüthig Verlag, Heidelberg, **1992**
Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins
- b) F. Bressolle, M. Audran, T.-N. Pham, J.-J. Vallon
J. Chromatogr. B **1996**, 687, 303-336
Cyclodextrins and enantiomeric separations of drugs by liquid chromatography and capillary electrophoresis: basic principles and new developments
- c) S. M. Han
Biomed. Chromatogr. **1997**, 11, 259-271
Direct Enantiomeric Separations by High Performance Liquid Chromatography using Cyclodextrins
- [48] W.A. König, S. Lutz, G. Wenz
Angew. Chem. **1988**, 100, 989-990
Modifizierte Cyclodextrine - neue, hoehenantioselektive Trennphasen für die Gaschromatographie
- [49] H.-P. Nowotny, D. Schmalzing, D. Wistuba, V. Schurig
J. High. Resolut. Chromatogr. **1989**, 12, 383-393
Extending the Scope of Enantiomer Separation on Diluted Methylated β -Cyclodextrin Derivatives by High-Resolution Gas Chromatography
- [50] W.A. König
J. High. Resolut. Chromatogr. **1993**, 16, 569-586
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [51] W.A. König, D. Icheln, T. Runge, I. Pforr, A. Krebs
J. High. Resolut. Chromatogr. **1990**, 13, 702-707
Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography
Part VII: Cyclodextrins with an Inverse Substitution Pattern - Synthesis and Enantioselectivity
- [52] W.A. König
J. High. Resolut. Chromatogr. **1993**, 16, 312-323
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [53] W.A. König
J. High. Resolut. Chromatogr. **1993**, 16, 338-347
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [54] W.A. König
J. High. Resolut. Chromatogr. **1993**, 16, 347-352

- Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [55] B. Maas, A. Dietrich, A. Mosandl
J. High. Resolut. Chromatogr. **1994**, *17*, 109-115
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [56] B. Maas, A. Dietrich, A. Mosandl
J. High. Resolut. Chromatogr. **1994**, *17*, 169-173
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [57] a) W.A. König, R. Krebber, P. Evers, G. Bruhn
J. High Resolut. Chromatogr. **1990**, *13*, 328-332
Stereochemical Analysis of Constituents of Essential Oils and Flavor Compounds by Enantioselective Capillary Gas Chromatography
- b) W.A. König, A. Krüger, D. Icheln, T. Runge
J. High Resolut. Chromatogr. **1992**, *15*, 184-189
Enantiomeric Composition of the Chiral Constituents in Essential Oils
Part 1: Monoterpene Hydrocarbons
- c) A. Mosandl
J. Chromatogr. **1992**, *624*, 267-292
Capillary gas chromatography in quality assessment of flavours and fragrances
- d) A. Krüger
Dissertation, Universität Hamburg, **1995**
Bestimmung ausgewählter chiraler Monoterpene zur Beurteilung von ätherischen Ölen mittels enantioselektiver Gaschromatographie an modifizierten Cyclodextrinen
- [58] a) W. Boland, W.A. König, R. Krebber, D.G. Müller
Helv. Chim. Acta. **1992**, *72*, 1288-1292
Separation of Enantiomeric Algal Pheromones and Related Hydrocarbons by Gas-Liquid Chromatography on Modified Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases. Biosynthetic Relevance of Racemic By-products
- b) D. Wirth, I. Fischer-Lui, W. Boland, D. Icheln, T. Runge, W.A. König, J. Phillips, M. Clayton
Helv. Chim. Acta. **1992**, *75*, 734-744
Unusual and Novel C₁₁H₁₆ Hydrocarbons from the Southern Australien Brown Alga *Dictyopteris acrostichoides* (Phaeophyceae)
- c) G. Szögs, M. Tóth, W. Francke, F. Schmidt, P. Philipp, W.A. König, K. Mori, B.S. Hansson, C. Löfstedt
J. Chem. Ecol. **1993**, *19*, 2721-2735
Species Discrimination in Five Species of Winter-Flying Geometrids (Lepidoptera) Based on Chirality of Semiochemicals and Flight Season

- [59] W.A. König, B. Gehrcke, M.G. Peter, G.D. Prestwich
Tetrahedron: Asymmetry **1993**, 4, 165-168
Direct Gas Chromatographic Enantiomeric Resolution of Juvenile Hormones I-III
- [60] W.A. König, B. Gehrcke
J. High Resolut. Chromatogr. **1993**, 16, 175-181
Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins: Carboxylic Acid Esters and Epoxides
- [61] W.A. König, D. Icheln, T. Runge, B. Pfaffenberger, P. Ludwig, H. Hühnerfuss
J. High Resolut. Chromatogr. **1991**, 14, 530-536
Gas Chromatographic Enantiomer separation of Agrochemicals using Modified Cyclodextrins
- [62] W.A. König, in I.W. Wainer (Hrsg.), Drug Stereochemistry, Marcel Dekker, New York, **1993**, 107-137
The Direct Resolution of Enantiomeric Drugs by Chiral-Phase Gas Chromatography
- [63] a) W. Walther, M. Cereghetti
J. High Resolut. Chromatogr. **1991**, 14, 57-58
Gas Chromatographic Enantiomer Separation of Some Atropisomeric 6,6'-Dimethyl-1,1'-biphenyl Derivatives on Permethylated β -Cyclodextrin
- b) W.A. König, B. Gercke, T. Runge, C. Wolf
J. High Resolut. Chromatogr. **1993**, 16, 376-378
Gas Chromatographic Separation of Atropisomeric Alkylated and Polychlorinated Biphenyls using Modified Cyclodextrins
- c) C. Wolf
Dissertation, Universität Hamburg, **1995**
Synthese, Enantiomerentrennung und Untersuchung der konfigurativen Stabilität axial-chiraler Biphenyle
- d) C. Wolf, D.H. Hochmuth, W.A. König
Liebigs Ann. **1996**, 357-363
Influence of Substituents on the Rotational Energy Barriers of Axially Chiral Biphenyls
- [64] a) J. Pietruszka, D.H. Hochmuth, B. Gehrcke, D. Icheln, T. Runge, W.A. König
Tetrahedron: Asymmetry **1992**, 3, 661-670
Gas Chromatographic Enantioseparation of Allenes
- b) J. Pietruszka
Dissertation, Universität Hamburg, **1993**
Synthese und gaschromatographische Enantiomerentrennung von axialen Allenen
- [65] a) W.A. König, B. Gehrcke, D.H. Hochmuth, C. Mlynek, H. Hopf
Tetrahedron: Asymmetry **1994**, 5, 347-350
Resolution of Chiral [2.2]Paracyclophanes by Enantioselective Gas Chromatography
- b) D.H. Hochmuth, W.A. König
Liebigs Ann. **1996**, 947-951

Determination of the Rotational Energy Barrier of Planar-Chiral Cyclophanes using Dynamic Enantioselective Gas Chromatography and Computer Simulation

c) D.H. Hochmuth

Dissertation, Universität Hamburg, **1997**

Computersimulation dynamischer Phänomene in der enantioselektiven Gaschromatographie zur Ermittlung von Rotationsbarrieren atropisomerer Verbindungen

[66] D. Kappes, H. Gerlach, P. Zbinden, M. Dobler, W.A. König, R. Krebber, G. Wenz
Angew. Chem. **1989**, *101*, 1744-1745

Optisch aktives Isopren(tricarbonyl)eisen(0) und Methyltrimethylenmethan(tricarbonyl)eisen(0)

[67] a) M. Pietsch, W.A. König
J. High Resolut. Chromatogr. **1997**, *20*, 257-260

Enantiomeric composition of the chiral constituents of essential oils. Part 3. Diterpene hydrocarbons

b) M. Pietsch

Dissertation voraussichtlich 2000

[68] a) V. Schurig, Z. Juvancz, G.J. Nicholson, D. Schmalzing
J. High Resolut. Chromatogr. **1991**, *14*, 58-62

Separation of Enantiomers on Immobilized Polysiloxane-anchored Permethyl- β -cyclodextrin (CHIRASIL-DEX) by Supercritical Fluid Chromatography

b) J. Dönnecke, W.A. König, O. Gyllenhaal, J. Vessman, C. Schulze
J. High Resolut. Chromatogr. **1994**, *17*, 779-783

Enantiomer Separation by Capillary SFC and GC on Immobilized Octakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- γ -cyclodextrin

c) J. Dönnecke, C. Paul, W.A. König, L.A. Svensson, O. Gyllenhaal, J. Vessman
J. Microcol. Sep. **1996**, *8*, 495-505

Immobilization of Heptakis(6-O-tert-butyltrimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- β -cyclodextrin for Capillary Gas Chromatography, Supercritical Fluid Chromatography and Micro-Liquid Chromatography

d) H. Grosenick, V. Schurig
J. Chromatogr. A **1997**, *761*, 181-193

Enantioselective capillary gas chromatography and capillary supercritical fluid chromatography on an immobilized γ -cyclodextrin derivative

[69] a) D. Wistuba, H. Czesla, M. Roeder, V. Schurig
J. Chromatogr. A **1998**, *815*, 183-188

Enantiomer separation by pressure-supported electrochromatography using capillaries packed with a permethyl- β -cyclodextrin stationary phase

b) S. Li, D.K. Lloyd
J. Chromatogr. A **1994**, *666*, 321-335

Packed-capillary electrochromatographic separation of the enantiomers of neutral and anionic compounds using β -cyclodextrin as a chiral selector - Effect of operating parameters and comparison with free-solution capillary electrophoresis

- [70] a) B. Chankvetadze, G. Endresz, G. Blaschke
Chem. Soc. Rev. **1996**, 141-153
Charged Cyclodextrin Derivatives as Chiral Selectors in Capillary Electrophoresis
- b) G. Weseloh, H. Bartsch, W.A. König
J. Microcol. Sep. **1995**, 7, 355-363
Separation of Basic Drugs by Capillary Electrophoresis Using Selectively Modified Cyclodextrins as Chiral Selectors
- [71] J. Dönnecke
Dissertation, Universität Hamburg, **1996**
Synthese und Immobilisierung selektiv modifizierter Cyclodextrinderivate für die enantioselektive GC, SFC und LC
- [72] B. Chankvetadze, E. Yashima, Y. Okamoto
Chirality **1996**, 8, 402-407
Dichloro-, Dimethyl-, and Chloromethylphenylcarbamate Derivatives of Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases for High-Performance Liquid Chromatography
- [73] a) S.M. Han, D.W. Armstrong
J. Chromatogr. **1987**, 389, 256-260
Use of microcolumn liquid chromatography with a chiral stationary phase for the separation of low-resolution enantiomers
- b) M. Novotny
Anal. Chem. **1988**, 60, 500A-510A
Recent Advances in Microcolumn Liquid Chromatography
- c) M. Goto, T. Takeuchi, D. Ishii
Adv. Chromatogr. **1989**, 30, 167-199
Miniaturization in High-Performance Liquid Chromatography
- d) H.J. Cortes, L.W. Nicholson
J. Microcol. Sep. **1994**, 6, 257-262
Chiral separations using packed capillary liquid chromatography
- [74] B. Malavasi, V. Ascalone, in P. Sandra, G. Devos (Hrsg.) *Proc. 16th Int. Symp. Capillary Chromatography*, Hüthig, Heidelberg, **1994**, 1271
- [75] S. Hsieh, J.W. Jorgenson, in P. Sandra, G. Devos (Hrsg.) *Proc. 16th Int. Symp. Capillary Chromatography*, Hüthig, Heidelberg, **1994**, 1255
- [76] M. Goto, K. Shimada
Chromatographia **1986**, 21, 631-634
Rapid-Scanning Electrochemical Detector with Micro Working Electrode for Micro High-Performance Liquid Chromatography
- [77] M. Statsna, K. Kreijci, V. Kahle
J. Microcol. Sep. **1994**, 6, 435-442
Simple detector for microcolumn LC using electrospray ionization

- [78] K. Pusecker, J. Schewitz, P. Gfrörer, L.-H. Tseng, K. Albert, E. Bayer
Anal. Chem. **1998**, *70*, 3280-3285
Online Coupling of Capillary Electrochromatography, Capillary Electrophoresis, and Capillary HPLC with Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
- [79] a) M. Lange
Dissertation, Universität Hamburg, **1998**
 β -Cyclodextrine und β -Cycloaltrine - Eine Betrachtung der beiden Konfigurationsisomere und ihrer Derivate hinsichtlich ihrer chemischen, strukturellen und enantioselektiven Eigenschaften
- b) G. Weseloh
Dissertation, Universität Hamburg, **1996**
Kapillarelektrophorese und Cyclodextrinderivate - Synthese und Anwendung neutraler und ionischer Cyclodextrine und die Entwicklung einer neuen Methode zur Untersuchung der konfigurativen Stabilität axial-chiraler Biphenyle
- c) B. Gehrcke
Dissertation, Universität Hamburg, **1995**
Cyclodextrine - Neue Substitutionsmuster: Enantioselektivität und Anwendung
- d) T. Runge
Dissertation, Universität Hamburg, **1994**
Synthese von 6-Desoxycyclodextrinderivaten und 3-O-acylsubstituierten Lipodex E[®]-Analoge und deren Anwendung als chirale Selektoren in der Kapillar-Gaschromatographie
- [80] A. Ueno, R. Breslow
Tetrahedron Lett. **1982**, *23*, 3451-3454
Selective Sulfonation Of A Secondary Hydroxyl Group Of β -Cyclodextrin
- [81] a) R.I. Gelb, L.M. Schwartz, D.A. Laufer
Bioorg. Chem. **1982**, *11*, 274-280
Acid dissociation of cyclohexaamylose and cycloheptaamylose
- b) R.I. Gelb, L.M. Schwartz, J.J. Bradshaw, D.A. Laufer
Bioorg. Chem. **1980**, *9*, 299-304
Acid dissociation of cyclohexaamylose and cycloheptaamylose
- [82] D. Rong, V.T. D'Souza
Tetrahedron Lett. **1990**, *31*, 4275-4278
A Convenient Method For Functionalization Of The 2-Position Of Cyclodextrins
- [83] J. Canceill, L. Jullien, L. Lacombe, J.-M. Lehn
Helv. Chim. Acta **1992**, *75*, 791-812
Synthesis of Bouquet-Shaped Molecules Based on a β -Cyclodextrin Core
- [84] K. Takeo, K. Uemura, H. Mitoh
J. Carbohydr. Chem. **1988**, *7*, 293-308
Derivatives Of α -Cyclodextrin And The Synthesis Of 6-O- α -D-Glucopyranosyl- α -cyclodextrin

- [85] F. Cramer, G. Mackensen, K. Kensse
Chem. Ber. **1969**, *102*, 494-508
ORD-Spektren und Konformation der Glucose-Einheiten in Cyclodextrinen
- [86] a) A.W. Coleman, P. Zhang, H. Parrot-Lopez, C.-C. Ling, M. Miocque, L. Maecrier
Tetrahedron Lett. **1991**, *32*, 3997-3998
The First Selective per-Tosylation of the Secondary OH-2 of β -Cyclodextrin
- [87] a) K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura
Carbohydr. Res. **1989**, *187*, 203-221
Selective Chemical Modification of Cyclomalto-Oligo-Saccharides via tert.-Butyldimethylsilylation
- b) P. Fügedi
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 366-369
Synthesis of Heptakis(6-O-tert.-butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose and Oktakis(6-O-tert.-butyldimethylsilyl)-cyclomaltooctaose
- [88] a) J. Boger, R.J. Corcoran, J.-M. Lehn
Helv. Chim. Acta **1978**, *61*, 2190-2218
Cyclodextrin Chemistry. Selective Modification of all Primary Hydroxyl Groups of α - and β -Cyclodextrins
- b) J. Szejtli, A. Liptak, I. Jodal, P. Fügedi, P. Nanasi, A. Neszmelyi
Starch/Stärke **1980**, *32*, 165-169
Synthesis and carbon-13 NMR spectroscopy of methylated β -cyclodextrins
- [89] a) B.W.W Müller, U. Brauns
Pharm. Res. **1985**, 309-310
Change of phase-solubility behavior by gamma-cyclodextrin derivatization
- b) C.T. Rao, B. Lindberg, J. Lindberg, J. Pitha
J. Org. Chem. **1991**, *56*, 1327-1329
Substitution in β -Cyclodextrin Directed by Basicity: Preparation of 2-O- and 6-O-[(R)- and (S)-2-Hydroxypropyl] Derivatives
- [90] a) N. Kunieda, H. Taguchi, S. Shiode, M. Kinoshita
Makromol. Chem. Rapid Commun. **1982**, *3*, 395-398
Free Radical Polymerization of Acrylamide in the Two-Phase System Using a Lipophilic β -Cyclodextrin as an Initiator-Carrier
- b) M Komiyama, H. Yamamoto, H. Hirai
Chem. Lett. **1984**, 1081-1084
Complex formation of modified cyclodextrins with organic salts in organic solvents
- c) H. Ryoshi, N. Kunieda, M. Kinoshita
Makromol. Chem. **1986**, *187*, 263-271
Two-phase (water/organic) free radical polymerization of water-soluble vinyl monomers using lipophilic acylated β -cyclodextrins as initiator carrier

- [91] a) K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda
Tetrahedron Lett. **1984**, 25, 3331-3334
 Monotosylated α - and β -cyclodextrins prepared in an alkaline aqueous solution
- b) K. Fujita, T. Ishizu, K. Oshiro, K. Obe
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1989**, 62, 2960-2962
 $2^A, 2^B$ -, $2^A, 2^C$ -, and $2^A, 2^D$ -Bis-*O*-(*p*-tolylsulfonyl)- β -cyclodextrins
- [92] K. Kano, K. Yoshiyasu, S. Hashimoto
J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1989**, 17, 1278-1279
 Chiral Recognition of Binaphthyls by Permethylated β -Cyclodextrin
- [93] T. Eiki, T. Horiguchi, Y. Karawazaki, W. Tagaki
Mem. Fac. Eng., Osaka City Univ. **1984**, 24, 139-143
 Preparation of benzyl- and γ -phenylpropylphosphonates of β -cyclodextrin and their catalytic activities in the deacylation of *m*-nitrophenyl acetate
- [94] S. Bulusu, T. Axenrod, B. Liang, Y. He, L. Yuan
Magn. Reson. Chem. **1991**, 29, 1018-1023
 Assignment of the ^1H , ^{13}C and ^{15}N Resonances in Cyclodextrin Nitrates by 2 D NMR and the Determination of the Regioselectivity of the Hydroxylamine-Induced Denitration Reactions
- [95] a) Y. Kuroda, O. Kobayashi, Y. Suzuki, H. Ogoshi
Tetrahedron Lett. **1989**, 30, 7225-7228
 $5^A, 5^D$ -Dicarboxy- β -cyclodextrin Derivatives - A Route For Regioselectively Difunctionalized Permethyl- β -cyclodextrin
- b) Z. Szurmai, A. Liptak, J. Szejtli
Starch/Stärke **1990**, 42, 447-449
 Halogen azide displacement to prepare some symmetrically substituted β -cyclodextrin derivatives
- c) H. Parrot-Lopez, C.-C. Ling, P. Zhang, A. Baszkin, G. Albrecht, C. de Rango, A.W. Coleman
J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 5479-5480
 Self-Assembling Systems of the Amphiphilic Cationic Per-6-amino- β -cyclodextrin 2,3-Di-*O*-alkyl Ethers
- [96] a) S. Kamitori, K. Hirotsu, T. Higuchi, K. Fujita, H. Yamamura, T. Imoto, I. Tabushi
J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1987**, 2, 7-14
 Structural Study of Monosubstituted β -Cyclodextrins. Crystal Structures of Phenylthio- β -cyclodextrin and Phenylsulphonyl- β -cyclodextrin and Spectroscopic Study of Related Compounds in Aqueous Solution
- b) J. Defaye, A. Gadelle, A. Guiller, R. Darcy, T. O'Sullivan
Carbohydr. Res. **1989**, 192, 251-258
 Branched Thiocyclomalto-Oligosaccharides: Synthesis And Properties Of 6-S- α And 6-S- β -D-Glucopyranosyl-6-thiocyclomaltoheptaose

- [97] R.C. Petter, J.S. Salek, C.T. Sikorski, G. Kumaravel, F.-T. Lin
J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 3860-3868
Cooperative Binding by Aggregated Mono-6-(alkylamino)- β -cyclodextrins
- [98] a) H. Björndal, C.G. Hellerqvist, B. Lindberg, S. Svensson
Angew. Chem. **1970**, *16*, 643-652
Gas-Flüssigkeits-Chromatographie und Massenspektrometrie bei der Methylierungsanalyse von Polysacchariden
- b) P.J. Harris, R.J. Henry, A.B. Blakeney, B.A. Stone
Carbohydr. Res. **1984**, *127*, 59-73
An Improved Procedure for the Methylation Analysis of Oligosaccharides and Polysaccharides
- c) P. Mischnick
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 233-241
Determination of the Patterns of Substitution of Hydroxyethyl- and Hydroxypropyl-Cyclomaltoheptaoses
- [99] a) J.G. Jun, G.R. Gray
Carbohydr. Res. **1987**, *163*, 247-261
A New Catalyst for the Reduktive Cleavage of Methylated Glycans
- b) P. Mischnick, R. Krebber
Carbohydr. Res. **1989**, *187*, 197-202
Characterization of cyclomalto-hexaose and -heptaose derivatives by the reductive-cleavage method
- c) P. Mischnick, in D. Duchêne (Hrsg.), *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives*, Editions de Santé, Paris, **1991**, 249
- [100] A. Hernandez, M. Alonso-Lopez, M. Martin-Lomas, C. Pascual, S. Penades
Tetrahedron **1987**, *43*, 5457-5460
Synthesis, NMR, and preliminary binding studies of a new chiral macrocycle from β -cyclodextrin
- [101] F. Djedaini, J. Desalos, B. Perly
J. Labelled Compd. Radiopharm. **1990**, *28*, 785-791
Regio- and stereoselective deuterium labeling of β -cyclodextrin
- [102] B. Casu, G. Scovenna, A.J. Cifonelli, A.S. Perlin
Carbohydr. Res. **1978**, *63*, 13-27
Infrared spectra of glycosaminoglycans in deuterium oxide and deuterium chloride solution: quantitative evaluation of uronic acid and acetamidodeoxyhexose moieties
- [103] J. Szejtli, L. Kandra
J. Inclusion Phenom. **1987**, *5*, 639-643
Crown Ethers Derived from Cyclodextrin: Interaction with Triphenylmethane Derivatives
- [104] A.P. Croft, R.A. Bartsch
Tetrahedron **1983**, *39*, 1417-1474
Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins

- [105] G. Wenz
Angew. Chem. **1994**, *106*, 851-870
Cyclodextrine als Bausteine supramolekularer Strukturen und Funktionseinheiten
- [106] A.R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza
Chem. Rev. **1998**, *98*, 1977-1996
Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins
- [107] P.S. Bansal, C.L. Francis, N.K. Hart, S.A. Henderson, D. Oakenfull, A.D. Robertson
G.W. Simpson
Aust. J. Chem. **1998**, *51*, 915-923
Regioselective Alkylation of β -Cyclodextrin
- [108] A.W. Coleman, P. Zhang, C. Ling
Carbohydr. Res. **1992**, *224*, 307-309
The use of chlorodimethylhexylsilane for protecting the hydroxyl groups in cyclomaltoheptaose
- [109] T. W. Green, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*,
John Wiley & Sons, New York, **1991**
- [110] a) W. Lautsch, R. Wiechert, H. Lehmann
Kolloid-Zeitschr. **1954**, *135*, 134-136
Tosyl- und Methyl-Derivate der Cyclodextrine (I)
- b) F. Cramer, G. Mackensen, K. Kensse
Chem. Ber. **1969**, *102*, 494-508
ORD-Spektren und Konformation der Glucose-Einheiten in Cyclodextrinen
- c) D. French
Adv. Carbohydr. Chem. **1957**, *12*, 189-260
The Schardinger Dextrines
- d) K. Fujita, K. Otha, K. Masunari, K. Obe, H. Yamamura
Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 5519-5520
Selective preparation of hexakis(6-O-arenesulfonyl)- α -cyclodextrin
- e) H. Yamamura, T. Ezuka, Y. Kawase, M. Kawai, Y. Butsugan, K. Fujita
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1993**, 636-637
Preparation of Oktakis(3,6-anhydro)- γ -cyclodextrin and Characterization of its Cation Binding Ability
- f) H. Yamamura, Y. Kawase, M. Kawai, Y. Butsugan
Bull. Chem. Soc. Jpn **1993**, *66*, 585-588
Preparation of Polytosylated γ -Cyclodextrins
- g) H. Yamamura, K. Fujita
Chem. Pharm. Bull. **1991**, *39*, 2505-2508
Preparation of Heptakis(6-O-(p-tosyl))- β -cyclodextrin and Heptakis(6-O-(p-tosyl)-2-O-(p-tosyl))- β -cyclodextrin and Their Conversion to Heptakis(3,6-anhydro)- β -cyclodextrin
- [111] Produktinformation der Firma Fluka

- [112] a) R. Breslow, M.F. Czarniecki, J. Emert, H. Hamaguchi
J. Am. Chem. Soc. **1980**, *102*, 762-770
Improved Acylation Rates within Cyclodextrin Complexes from Flexible Capping of the Cyclodextrin and from Adjustment of the Substrate Geometry
- b) A. Gadelle, J. Defaye
Angew. Chem. **1991**, *103*, 94-95
Selektive Halogenierung von Cyclomatoooligosacchariden in C6-Position und Synthese von Per(3,6-anhydro)cyclomatoooligosacchariden
- [113] D. Vizitiu, C.S. Walkinshaw, B.I. Gorin, R.J.G. Thatcher
J. Org. Chem. **1997**, *62*, 8760-8766
Synthesis of Monofacially Functionalized Cyclodextrins Bearing Amino Pendent Groups
- [114] H.H. Baer, A. Vargas Berenguel, Y.Y. Shu, J. Defaye, A. Gadelle, F. Santoyo González
Carbohydr. Res. **1992**, *228*, 307-314
Improved preparation of hexakis(6-deoxy)cyclomalto-hexaose and heptakis(6-deoxy)cyclomalto-heptaose
- [115] I. Tabushi, N. Shimizu, T. Sugimoto, M. Shiozuka, K. Yamamura
J. Am. Chem. Soc. **1977**, *99*, 7100-7102
Cyclodextrin Flexibility Capped with Metal Ion
- [116] a) K. Tsujiyama, H. Kurita, M. Kawazu
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1977**, *50*, 1567-1571
The Highly Selective Sulfonylation of Cycloheptaamylose and Syntheses of Its Pure Amino Derivatives
- b) S. Umezawa, K. Tatsuta
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1968**, *41*, 464-468
Studies of Aminosugars. XVIII. Syntheses of Amino Derivatives of Schardinger α -Dextrin and Raffinose
- [117] F. Guillo, B. Hamelin, L. Jullien, J. Canceill, J.-M. Lehn, L. De Robertis, H. Driguez
Bull. Soc. Chim. Fr. **1995**, *132*, 857-866
Synthesis of symmetrical cyclodextrin derivatives bearing multiple charges
- [118] D. Icheln, T. Runge, B. Gehrcke, W.A. König, in A.R. Hedges (Hrsg.) *Minutes of the 6th International Symposium on Cyclodextrins*, Editions de Santé, Paris, **1992**, 616
- [119] A.W. Coleman, P. Zhang, C.C. Ling, J. Mahuteau, H. Parrot-Lopez, M. Miocque
Supramol. Chem. **1992**, 11-14
Synthesis and properties of cyclo- α -1,4-manno-2,3-epoxides
- [120] a) P. R. Ashton, S.E. Boyd, G. Gattuso, E.Y. Hartwell, R. Königer, N. Spencer, J.F. Stoddart
J. Org. Chem. **1995**, *60*, 3898-3903
A Novel Approach to the Synthesis of Some Chemically-Modified Cyclodextrins

- b) D. Icheln, B. Gehrcke, Y. Piprek, P. Mischnick, W.A. König, M.A. Dessoy, A.F. Morel
Carbohydr. Res. **1996**, *280*, 237-250
Migration of secondary tert-butyldimethylsilyl groups in cyclomaltoheptaose- and -octaose derivatives
- [121] a) G. Yi, J.S. Bradshaw, B.E. Rossiter, A. Malik, W. Li, M.L. Lee
J. Org. Chem. **1993**, *58*, 4844-4850
New Permethy-Substituted β -Cyclodextrin Polysiloxanes for Use as Chiral Stationary Phases in Open tubular Column Chromatography
- b) G. Yi, J.S. Bradshaw, B.E. Rossiter, A. Malik, W. Li, H. Yun, M.L. Lee
J. Chromatogr. **1994**, *673*, 219-230
Large-rim-tethered permethyl-substituted β -cyclodextrin polysiloxanes for use as stationary phases in open tubular column chromatography
- [122] B. Casu, M. Reggiani, G.R. Sanderson
Carbohydr. Res. **1979**, *76*, 59-66
Methylated cycloamyloses (cyclodextrines) and their inclusion properties
- [123] a) T. Irie, K. Fukunaga, J. Pitha, K. Uekama, H.M. Fales, E.A. Sokolowski
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 167-172
Alkylation of cyclomalto-oligosaccharides (cyclodextrins) with dialkyl sulfate-barium hydroxide: heterogeneity of products and the marked effect of the size of the macrocycle
- b) K. Uekama, N. Hirashima, Y. Horiuchi, F. Hirayama, T. Ijitsu, M. Ueno
Pharm. Sci. **1987**, *76*, 660-661
Ethylated β -cyclodextrins as hydrophobic drug carriers: sustained release of diltiazem in the rat
- [124] a) G. Wenz
Carbohydr. Res. **1991**, *214*, 257-265
Synthesis and characterisation of some lipophilic per(2,6-di-O-alkyl)cyclomalto-oligosaccharides
- b) W.A. König, S. Lutz, G. Wenz, E. von der Bey
J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun. **1988**, *11*, 506-509
Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography
Part II: Heptakis(3-O-acetyl-2,6-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin
- c) W.A. König, S. Lutz, C. Colberg, N. Schmidt, G. Wenz, E. von der Bey, A. Mosandl, C. Günther, A. Kusterman
J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun. **1988**, *11*, 621-625
Part III: Hexakis(3-O-acetyl-2,6-di-O-pentyl)- α -cyclodextrin
- d) W.A. König, R. Krebber, P. Mischnick
J. High Resolut. Chromatogr. **1989**, *12*, 732-738
Part V: Octakis(3-O-butyryl-2,6-di-O-pentyl)- γ -cyclodextrin
- [125] a) C.M. Spencer, J.F. Stoddart, R. Zarzycki
J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1987**, *2*, 1323-1336
Structural Mapping of an Unsymmetrical Chemically Modified Cyclodextrin by High-field Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

- b) K. Takeo
Carbohydr. Res. **1990**, *200*, 481-485
A convenient preparation of per-2,6-di-O-methylcyclomalto-oligosaccharides
- [126] K.A. Martin, A.W. Czarnik
Tetrahedron Lett. **1994**, *35*, 6781-6782
Facile Preparation of the β -Cyclodextrinyl Aldehyde
- [127] a) J. Szejtli, T. Osa, in J.L. Atwood, J.-M. Lehn (Hrsg.), *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 3, *Cyclodextrins*, Pergamon, Oxford, **1996**
- b) L.D. Melton, K.N. Slessor
Carbohydr. Res. **1971**, *18*, 29-37
Synthesis of monosubstituted cyclohexaamyloses
- [128] X.-M. Gao, L.-H. Tong, Y. Inoue, A. Tai
Synth. Commun. **1995**, *25*, 703-710
Synthesis and characterization of novel multifunctional host compounds. 4. cyclodextrin derivatives bearing chromophores
- [129] A. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, F. Hamada, K. Murai
Tetrahedron **1987**, *43*, 1571-1578
Excimer formation in inclusion complexes of modified cyclodextrins
- [130] a) D.W. Griffiths, M.L. Bender
Adv. Catal. **1973**, *23*, 209-261
Cycloamyloses as catalysts
- b) B. Siegel
J. Inorg. Nucl. Chem. **1979**, *41*, 609-610
Preparation and redox properties of a cyclodextrin based ferredoxin model
- [131] L.E. Fikes, D.T. Winn, R.W. Sweger, M.P. Johnson, A.W. Czarnik
J. Am. Chem. Soc. **1992**, *114*, 1493-1495
Preassociating α -Nucleophiles
- [132] I. Tabushi, N. Shimizu, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 78,102,985, Sept 7, **1978**
(*Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 39196b)
- [133] S. Hanessian, A. Benalil, C. Laferrière
J. Org. Chem. **1995**, *60*, 4786-4797
The Synthesis of Functionalized Cyclodextrins As Scaffolds and Templates for Molecular Diversity, Catalysis, and Inclusion Phenomena
- [134] J.M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, S. Maciejewski, J. Defaye
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1996**, 2741-2742
Thioureido- β -cyclodextrins as molecular carriers
- [135] a) J.B. Huff, C. Bieniarz
J. Org. Chem. **1994**, *59*, 7511-7516

Synthesis and Reactivity of 6- β -Cyclodextrin Monoaldehyde: An Electrophilic Cyclodextrin for the Derivatization of Macromolecules under Mild Conditions

b) J. Yoon, S. Hong, K.A. Martin, A.W. Czarnik

J. Org. Chem. **1995**, *60*, 2792-2795

A General Method for the Synthesis of Cyclodextrinyl Aldehydes and Carboxylic Acids

[136] a) D.B. Dess, J.C. Martin

J. Org. Chem. **1983**, *48*, 4155-4156

Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones

b) D.B. Dess, J.C. Martin

J. Am. Chem. Soc. **1991**, *113*, 7277-7287

A Useful 12-I-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species

c) R.E. Ireland, L. Liu

J. Org. Chem. **1993**, *58*, 2899-2903

An Improved Procedure for the Preparation of the Dess-Martin Periodinane

[137] M.J. Cornwell, J. B. Huff, C. Bieniarz

Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 8371-8374

A One-Step Synthesis of Cyclodextrin Monoaldehydes

[138] P. Fügedi, P. Nánási

Carbohydr. Res. **1988**, *175*, 173-181

Synthesis of monosubstituted 6-O- α -Glucopyranosylcyclomaltoheptaose

[139] a) M. Tanaka, Y. Kawaguchi, T. Niinae, T. Shono

J. Chromatogr. **1984**, *314*, 193-200

Preparation and retention behaviour of chemically bonded methylated-cyclodextrin stationary phases for liquid chromatography

b) S. Cottaz, H. Driguez

Synthesis **1989**, *10*, 755-758

A Convenient Synthesis of a S-(α -D)- and S-(β -D)Glucopyranosyl-6-thiomaltodextrins

[140] Z. Chen, J.S. Bradshaw, M.L. Lee

Tetrahedron Lett. **1996**, *37*, 6831-6834

A Convenient Synthesis of Mono-6-hydroxy Permethylated β -Cyclodextrin via *tert*-Butyldimethylation

[141] a) D. Schmalzing, G.J. Nicholson, M. Jung, V. Schurig

J. Microcol. Sep. **1992**, *4*, 23-28

Enantiomer Separation by Capillary SFC and GC on Immobilized Permethyl- β -Cyclodextrin: A Systematic Comparison

b) M. Jung, V. Schurig

J. High Resolut. Chromatogr. **1993**, *16*, 215-223

Extending the Scope of Enantiomer Separation by Capillary Supercritical Fluid Chromatography on Immobilized Polysiloxane-Anchored Permethyl- β -cyclodextrin (Chirasil-Dex)

- c) J.W. Metzger, M. Jung, D. Schmalzing, E. Bayer, V. Schurig
Carbohydr. Res. **1991**, 222, 23-35
Analysis of cyclomalto-oligosaccharides (cyclodextrins) and derivatives thereof by ion-spray mass spectrometry
- [142] H. Ikeda, Y. Nagano, Y.-Q. Du, T. Ikeda, F. Toda
Tetrahedron Lett. **1990**, 31, 5045-5048
Modifications of the secondary hydroxyl side of α -cyclodextrin and NMR studies of them
- [143] A. Fragoso, R. Cao, R. Villalonga
J. Carbohydr. Res. **1995**, 14, 1379-1386
Superoxide dismutase mimetic activity of the metal (II) complexes of a dithiocarbamate derivative of β -cyclodextrin
- [144] G. Hohenfeld
Diplomarbeit, Universität Hamburg, **1996**
- [145] a) T. Tahara, K. Fujita, T. Koga
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1990**, 63, 1409-1412
Simple and Convenient Method for Synthesis of 3-O-Sulfonyl- γ -cyclodextrin
- b) K. Fujita, S. Nagamura, T. Tahara, T. Koga
J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 3233-3235
Regiospecific Sulfonation of Secondary Hydroxyl Groups of α -Cyclodextrin. Its Application to Preparation of 2A2B-, 2A2C-, and 2A2D-Disulfonates
- c) K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga
J. Am. Chem. Soc. **1986**, 108, 2030-2034
Regiospecific Sulfonation onto C-3 Hydroxyls of β -Cyclodextrin. Preparation and Enzyme-Based Structural Assignment of 3A,3C and 3A,3D Disulfonates
- [146] a) K. Fujita, Y. Egashira, T. Imoto, T. Fujioka, K. Mihashi, T. Tahara, T. Koga
Chem. Lett. **1989**, 429-432
Regiospecifically Bifunctional Cyclodextrins Having Two Amino Groups on Secondary Hydroxyl Side
- b) T. Murakami, K. Harata, S. Morimoto
Chem. Lett. **1988**, 553-556
Synthesis and Chiral Recognition Property of 3-Acetylamino-3-deoxy- β -cyclodextrin
- c) F. Venema, C.M. Baselier, E. van Dienst, B.H.M. R  l, M.C. Feiters, J.F.J. Engbersen, D.N. Reinhoudt, R.J.M. Nolte
Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 1773-1776
Synthesis and Binding Properties of Novel Cyclodextrin Dimers
- [147] a) E.U. Akkaya, A.W. Czarnik
J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 8553-8554

Synthesis and Reactivity of Cobalt (III) Complexes Bearing Primary- and Secondary-Side Cyclodextrin Binding Sites. A Tale of Two CD's

b) M. Kojima, F. Toda, K. Hattori

J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1981**, 1, 1647-1651

β -Cyclodextrin-nicotinamide as a model for NADH dependent enzymes

c) T. Ikeda, R. Kojin, C.-J. Yoon, H. Ikeda, M. Iijima, F. Toda

J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem. **1987**, 5, 93-98

Catalytic activity of β -cyclodextrin-histamine

[148] M.A. Mortellaro, A.W. Czarnik

Bioorg. Med. Chem. Lett. **1992**, 2, 1635-1638

Hydrogen-bonding effects on the reactivity of a preassociating α -nucleophile. The secondary-side β -cyclodextrin hydroxylamine

[149] a) R. Breslow, J.B. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey

J. Am. Chem. Soc. **1978**, 100, 3227-3228

β -Cyclodextrinylbisimidazole, a Model for RNAase

b) C.T. Sikorski, R.C. Petter

Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 4275-4278

The Effect of Tether Length on the Affinity of Ligands for Bis(cyclodextrins)

[150] a) K. Fujita, S. Ejima, T. Imoto

Chem. Lett. **1985**, 11-12

1 : 2 Host-Guest Binding By Double γ -Cyclodextrin

b) A. Harada, M. Furue, S. Nozakura

Polymer Journal **1980**, 12, 29-33

Cooperative Binding by Cyclodextrin-Dimers

[151] a) K. Fujita, S. Ejima, T. Imoto

J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1277-1278

Fully Collaborative Guest Binding by a Double Cyclodextrin Host

b) T. Aoyagi, A. Ueno, M. Fukushima, T. Osa

Macromol. Rapid Commun. **1998**, 19, 103-105

Synthesis and photoisomerization of an azobenzene derivative bearing two β -cyclodextrin units at both ends

c) I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Shimokawa

J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 1614-1615

Duplex Cyclodextrin

[152] a) Y. Ishimaru, T. Masuda, T. Iida

Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 3743-3744

Synthesis of Secondary Face-to-Face Cyclodextrin Dimers Linked at Each 2-position

- b) T. Jiang, D.K. Sukumaran, S.-D. Soni, D.S. Lawrence
J. Org. Chem. **1994**, *59*, 5149-5155
The Synthesis and Characterization of a Pyridine-Linked Cyclodextrin Dimer
- [153] T. Jiang, D.S. Lawrence
J. Am. Chem. Soc. **1995**, *117*, 1857-1858
Sugar-Coated Metalated Macrocycles
- [154] C.J. Easton, S.J. van Eyk, S.F. Lincoln, B.L. May, J. Papageorgiou, M.L. William
Aust. J. Chem. **1997**, *50*, 9-12
A Versatile Synthesis of Linked Cyclodextrins
- [155] F. Charbonnier, T. Humbert, A. Marsura
Tetrahedron Lett. **1998**, *39*, 3481-2484
A Convenient One-Pot Synthesis of Cyclam- β -Cyclodextrins New Ligands
- [156] M.-M. Luo, W.-H. Chen, D.-Q. Yuan, R.-G. Xie
Synthetic Comm. **1998**, *28*, 3845-3848
Synthesis of novel cyclodextrin trimers
- [157] a) J.E.H. Koehler, W. Saenger, W.F. van Gunsteren
J. Mol. Biol. **1988**, *203*, 241-250
Conformational differences between α -cyclodextrin in aqueous solution and in crystalline form:
A molecular dynamics study
- b) K.B. Lipkowitz
J. Org. Chem. **1991**, *56*, 6357-6367
Symmetry Breaking in Cyclodextrins: A Molecular Mechanics Investigation
- c) W. Linert, P. Margl, I. Lukovits
Comput. Chem. **1992**, *16*, 61-69
Numerical minimization procedures in molecular mechanics: structural modeling of the solvation of
 β -cyclodextrin
- [158] a) D.J. Wood, F.E. Hruska, W. Saenger
J. Am. Chem. Soc. **1977**, *99*, 1735-1740
 ^1H NMR Study of the Inclusion of Aromatic Molecules in α -Cyclodextrin
- b) M. Vincendon
Bull. Soc. Chim. Fr. **1981**, 129-134
Spectres de RMN ^1H et ^{13}C des cyclodextrins en solution dans le DMSO: effets de solvant
et de température
- [159] K. Koizumi, Y. Kubota, T. Utamura, S. Horiyama
J. Chromatogr. **1986**, *368*, 329-337
Analysis of heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin by thin-layer, high-performance liquid
and gas chromatography and mass spectrometry

- [160] a) P.R. Ashton, J.F. Stoddart, R. Zarzycki
Tetrahedron Lett. **1988**, 29, 2103-2106
Mass spectrometric investigation of adduct formation by methylated cyclodextrins
- b) K. Harada, M. Suzuki, H. Kambara
Org. Mass Spectr. **1982**, 17, 386-391
Diethanolamine Assisted Secondary Ion Mass Spectrometry of Naturally Occurring Complex Oligosaccharides
- [161] a) H. Bartsch
Dissertation, Universität Hamburg, **1998**
MALDI-TOF-Massenspektrometrie - Neue quantitative Methoden zur Bestimmung von Cyclodextrinen, quartären Ammoniumverbindungen und ethoxylierten Kosmetikrohstoffen
- b) H. Bartsch, W.A. König, M. Straßner, U. Hintze
Carbohydr. Res. **1996**, 286, 41-53
Quantitative determination of native and methylated cyclodextrins by Matrix-assisted-laser-desorption / ionization time-of-flight mass-spectrometry
- [162] a) M. Przybylski, M.O. Glocker
Angew. Chem. **1996**, 108, 878-899
Elektrospray-Massenspektrometrie von Biomakromolekülkomplexen mit nichtkovalenten Wechselwirkungen - neue analytische Perspektiven für supramolekulare Chemie und molekulare Erkennungsprozesse
- b) J.B. Fenn, M. Mann, C.K. Meng, S.F. Wong, C.M. Whitehouse
Science **1989**, 246, 64-71
Electrospray Ionization for Mass Spectrometry of Large Biomolecules
- [163] a) D.P. Sweet, R.H. Shapiro, P. Albersheim
Carbohydr. Res. **1975**, 40, 217-225
Quantitative Analysis by Various G.L.C. Response-Factor Theories for Partially Methylated and Partially Ethylated Alditol Acetates
- b) R. F. Addison, R.G. Ackerman
J. Gas Chromatogr. **1968**, 6, 135-138
Flame Ionization Detector Molar Responses for Methyl Esters of Some Polyfunctional Metabolic Acids
- c) R.G. Ackerman
J. Gas Chromatogr. **1968**, 6, 173-179
Fundamental Groups in the Response of Flame Ionization Detectors to Oxygenated Aliphatic Hydrocarbons
- [164] D. Rolf, G.R. Gray
J. Am. Chem. Soc. **1982**, 104, 3539-3541
Reductive Cleavage of Glycosides

- [165] T. Tsuda, M. Novotny
Anal. Chem. **1978**, *50*, 271-275
Packed Microcapillary Columns in High Performance Liquid Chromatography
- [166] K. Hibi, D. Ishii, I. Fujishima, T. Takeuchi, T. Nakanishi
J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun. **1978**, *1*, 21-27
Studies of open tubular micro capillary liquid chromatography. 1. The development of open tubular micro capillary liquid chromatography
- [167] E. Bayer
GIT Labor-Fachz. **1996**, 22-23
Capillary HPLC and Capillary Electrochromatography - the Unified Column
- [168] W.H. Pirkle, D.W. House
J. Org. Chem. **1979**, *44*, 1957-1960
Chiral High-Pressure Liquid Chromatographic Stationary Phases. 1. Separation of the Enantiomers of Sulfoxides, Amines, Amino Acids, Alcohols, Hydroxy Acids, Lactones, and Mercaptans
- [169] W.H. Pirkle, J.M. Finn, J.L. Schreiner, B.C. Hamper
J. Am. Chem. Soc. **1981**, *103*, 3964-3966
A Widely Useful Chiral Stationary Phase for the High-Performance Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers
- [170] I.W. Wainer
Trends Analyt. Chem. **1987**, *6*, 125-134
Proposal for the classification of high-performance liquid chromatographic chiral stationary phases: how to use the right column
- [171] a) W.H. Pirkle, J.M. Finn
J. Org. Chem. **1982**, *47*, 4037-4040
Preparative Resolution of Racemates on a Chiral Liquid Chromatography Column
- b) W.H. Pirkle, C.J. Welch
J. Org. Chem. **1984**, *49*, 138-140
Chromatographic Separation of the Enantiomers of Acylated Amines on Chiral Stationary Phases
- [172] C.E. Dalgliesh
J. Chem. Soc. **1952**, 3940-3942
The Optical Resolution of Aromatic Amino-acids on Paper Chromatograms
- [173] a) W.H. Pirkle, C.J. Welch, B. Lamm
J. Org. Chem. **1992**, *57*, 3854-3860
Design, Synthesis, and Evaluation of an Improved Enantioselective Naproxen Selector
- b) C.J. Welch
J. Chromatogr. **1994**, *666*, 11-26
Review, Evolution of chiral stationary phases design in the Pirkle laboratories

- [174] Y. Okamoto, E. Yashima
Angew. Chem. **1998**, *110*, 1072-1095
Chromatographische Enantiomerentrennung an Polysaccharidderivaten
- [175] a) H. Hakli, M. Mintas, A. Mannschreck
Chem. Ber. **1979**, *112*, 2028-2038
Preparative Separations of Enantiomeric Diaziridines by Liquid Chromatography on Triacetylcellulose. Racemization Monitored by Polarimetry and by ¹H-NMR
- b) K.-H. Rimböck, F. Kastner, A. Mannschreck
J. Chromatogr. **1986**, *351*, 346-350
Microcrystalline tribenzoylcellulose: a high-performance liquid chromatographic sorbent for the separation of enantiomers
- [176] L.R. Sousa, G.D.Y. Sogah, D.H. Hoffman, D.J. Cram
J. Am. Chem. Soc. **1978**, *100*, 4569-4576
Host-Guest Complexation. 12. Total optical Resolution of Amine and Amino Ester Salts by Chromatography
- [177] a) Y. Okamoto, K. Suzuki, K. Otha, K. Hatada, H. Yuki
J. Am. Chem. Soc. **1979**, *101*, 4763-4765
Optically Active Poly(triphenylmethyl methacrylate) with One-Handed Helical Conformation
- b) Y. Okamoto, S. Honda, I. Okamoto, S. Murata, R. Noyori, H. Takaya
J. Am. Chem. Soc. **1981**, *103*, 6971-6973
Novel Packing Material for Optical Resolution: (+)-Poly(triphenylmethyl methacrylate) Coated on Macroporous Silica Gel
- [178] S.V. Rogozhin, V.A. Davankov
Chem. Commun. **1971**, 490
Ligand Chromatography on Asymmetric Complex-forming Sorbents as a New Method for Resolution of Racemates
- [179] E. Domenici, C. Bertucci, P. Salvadori, S. Montellier, I.W. Wainer
Chirality **1990**, *2*, 263-268
Immobilized serum albumin: rapid HPLC probe of stereoselective protein-binding interactions
- [180] J. Hermansson
J. Chromatogr. **1983**, *269*, 71-80
Direct liquid chromatographic resolution of racemic drugs using α 1-acid glycoprotein as the chiral stationary phase
- [181] J. Hermansson
J. Chromatogr. **1985**, *325*, 379-384
Resolution of racemic aminoalcohols (β -blockers), amines and acids as enantiomeric derivatives using a chiral α ₁-acid glycoprotein column
- [182] S. Thelohan, Ph. Jadaud, I.W. Wainer
Chromatographia **1989**, *28*, 551-555

Immobilized Enzymes as Chromatographic Phases for HPLC: The Chromatography of Free and Derivatized Amino Acids on Immobilized Trypsin

- [183] T. Miwa, T. Miyakawa, M. Kayano, Y. Miyake
J. Chromatogr. **1987**, *408*, 316-322
Application of an ovomucoid-conjugated column for the optical resolution of some pharmaceutically important compounds
- [184] D.W. Armstrong, Y. Tang, S. Chen, Y. Zhou, C. Bagwill, J.-R. Chen
Anal. Chem. **1994**, *66*, 1473-1484
Macrocyclic Antibiotics as a New Class of Chiral Selectors for Liquid Chromatography
- [185] D.W. Armstrong, Y. Liu, K.H. Ekborg-Ott
Chirality **1995**, *7*, 474-497
A Covalently Bonded Teicoplanin Chiral Stationary Phase for HPLC Enantioseparations
- [186] D.W. Armstrong
U.S. Patent 4,539,399 **1985**
- [187] a) D.W. Armstrong, C.-D. Chang, S.H. Lee
J. Chromatogr. **1991**, *539*, 83-90
(R)- and (S)-Naphthylcarbamate-substituted β -cyclodextrin bonded stationary phases for the reversed-phase liquid chromatographic separation of enantiomers
- b) A.M. Stalcup, S.-C. Chang, D.W. Armstrong
J. Chromatogr. **1991**, *540*, 113-128
Effect of the configuration of the substituents of derivatized β -cyclodextrin bonded phases on enantioselectivity in normal-phase liquid chromatography
- c) D.W. Armstrong, M. Hilton, L. Coffin
LC-GC **1991**, *9*, 646-652
Multimodal Chiral Stationary Phases for Liquid Chromatography: (R)- and (S)-Naphthylethylcarbamate Derivatized β -Cyclodextrin
- d) A. Berthod, S.-C. Chang, D.W. Armstrong
Anal. Chem. **1992**, *64*, 395-404
Empirical procedure that uses molecular structure to predict enantioselectivity of chiral stationary phases
- e) S.H. Lee, A. Berthod, D.W. Armstrong
J. Chromatogr. **1992**, *603*, 83-93
Systematic study of the resolution of derivatized amino acids enantiomers on different cyclodextrin-bonded stationary phases
- [188] J.S. Fritz, J.N. King
Anal. Chem. **1976**, *48*, 570-572
Removal of Copper and Iron Prior to Water Hardness Titration
- [189] a) J. Sebastian, I. Halász
Chromatographia **1984**, *7*, 371-375

Monomere chemisch gebundene stationäre Phasen für die Gas- und Flüssigkeits-Chromatographie mit $\equiv\text{Si-C}\equiv$ Bindung

b) H. Engelhardt, D. Mathes

J. Chromatogr. **1977**, 142, 311-320

Chemically bonded stationary phases for aqueous high-performance exclusion chromatography

[190] M. Tanaka, T. Shono

J. Chromatogr. **1989**, 469, 429-433

Liquid chromatographic separation of racemates on acetylated or carbamoylated β -cyclodextrin-bonded stationary phases

[191] K. Fujimura, S. Suzuki, K. Hayashi, S. Masuda

Anal. Chem. **1990**, 62, 2198-2205

Retention Behavior and Chiral Recognition Mechanism of Several Cyclodextrin-Bonded Stationary Phases for Dansyl Amino Acids

[192] S. Li, W.C. Purdy

J. Chromatogr. **1992**, 625, 109-120

Direct separation of enantiomers using multiple-interaction chiral stationary phases on the modified β -cyclodextrin-bonded stationary phase

[193] Y. Kuroda, T. Kato, H. Ogoshi

Bull. Chem. Soc. Jpn. **1993**, 66, 1116-1120

Liquid Chromatography with Aminopropylsilica Gel Modified by Heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- β -cyclodextrin Derivative

[194] T. Hargitai, Y. Kaida, Y. Okamoto

J. Chromatogr. **1993**, 628, 11-22

Preparation and chromatographic evaluation of 3,5-dimethylphenyl carbamoylated β -cyclodextrin stationary phases for normal-phase high-performance liquid chromatographic separation of enantiomers

[195] A.M. Stalcup, K.H. Gahm

Anal. Chem. **1996**, 68, 1369-1374

A Sulfated Cyclodextrin Chiral Stationary Phase for High-Performance Liquid Chromatography

[196] B. Sébille, M. Guillaume, C. Vidal-Madjar, N. Thuaud

Chromatographia **1997**, 45, 383-389

Retention and Enantioselectivity Properties of β -Cyclodextrin Polymers and Derivatives on Porous Silica for Reverse-Phase Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers

[197] N. Thuaud, G. Lelièvre, A. Deratani, B. Sebille

Eur. Polym. J. **1997**, 33, 1015-1020

Preparation Of Chiral Stationary Phases By Grafting β -CD Derivatives On Polyvinylimidazole Coated Silica

[198] a) V. Schurig, M. Jung, S. Mayer, S. Negura, M. Fluck, H. Jakubetz

Angew. Chem. **1994**, 106, 2265-2267

Enantioselektive Trennung von Hexobarbital durch GC, SFC, LC und CEC an einer mit Chirasil-DEX belegten Kapillarsäule

- b) V. Schurig, M. Jung, S. Mayer, M. Fluck, S. Negura, H. Jakubetz
J. Chromatogr. A **1995**, 694, 119-128
Unified Enantioselective Capillary Chromatography on a Chirasil-Dex Stationary Phase - Advantages of Column Miniaturization
- c) H. Jakubetz, H. Czesla, V. Schurig
J. Microcol. Sep. **1997**, 9, 421-431
On the feasibility of miniaturized enantiomeric separation by liquid chromatography (OTLC) and open tubular electrochromatography (OTEC)
- [199] V. Schurig, S. Negura, S. Mayer, S. Reich
J. Chromatogr. A **1996**, 755, 299-307
Enantiomer separation on a Chirasil-Dex-polymer-coated stationary phase by conventional and micro-packed high-performance liquid chromatography
- [200] Z. Juvancz, G. Szejtli, *Proc. 9th Int. Symp. on Cyclodextrins*, Santiago de Compostela, **1998**, 6-P-4
- [201] a) I. Marle, A. Karlsson, C. Pettersson
J. Chromatogr. **1992**, 604, 185-196
Separation of enantiomers using α -chymotrypsin-silica as a chiral stationary phase
- b) L.A. Svensson, K.-E. Karlsson, A. Karlsson, J. Vessman
Chirality **1998**, 10, 273-280
Immobilized vancomycin as chiral stationary phase in packed capillary chromatography
- c) L.A. Svensson, J. Dönnecke, K.-E. Karlsson, A. Karlsson, J. Vessman
Chirality **1999**, 11, 121-128
Vancomycin-Based Chiral Stationary Phases for Micro-Column Liquid Chromatography
- [202] P. Prehm
Carbohydr. Res. **1980**, 78, 372-374
Methylation of carbohydrates by methyl trifluoromethanesulfonate in trimethylphosphate
- [203] F.M. Menger, M.A. Dulany
Tetrahedron Lett. **1985**, 26, 267-270
Chemistry of a Heptane-Soluble Cyclodextrin Derivative
- [204] J. Schulze, W.A. König
J. Chromatogr. **1986**, 355, 165-175
Enantiomer separation by high-performance liquid chromatography on silica gel with covalently bound monosaccharides
- [205] M. Hail, S. Lewis, I. Jardine, J. Liu, M. Novotny
J. Microcol. Sep. **1990**, 2, 285-292
Detection and sequence analysis of tryptic peptides by microcolumn liquid chromatography - tandem mass spectrometry using an electrospray interface

- [206] V.R. Meyer, *Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*, Salle + Sauerländer, Frankfurt am Main, Aarau, **1992**
- [207] L. Schmidt
Arzneimittel-Forsch. **1956**, 6, 423-426
5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin - ein zentral erregender Stoff
- [208] The Merck Index, An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 10th edition, Merck & Co, Inc, Rahway New Jersey, **1983**
- [209] J. Büchi, J. Ammaun, R. Lieberherr, E. Eichenberger
Helv. Chim. Acta **1953**, 36, 75-85
Über neue 3,5-Dioxypyrazolidine
- [210] W.D. Doran
J. Org. Chem. **1960**, 25, 1737-1741
The Resolution of 5-Allyl-1-methyl-5-(1-methyl-2-pentynyl)barbituric Acid
- [211] a) G. Weseloh, C. Wolf, W.A. König
Angew. Chem. **1995**, 15, 1771-1772
Eine neue Anwendung der Kapillarzonenlektrophorese: Bestimmung der Energiebarriere von konfigurationslabilen, chiralen Verbindungen
- b) G. Weseloh, C. Wolf, W.A. König
Chirality **1996**, 8, 441-445
A New Technique for the Determination of Interconversion Processes Based On Capillary Zone Electrophoresis: Studies with Axially Chiral Biphenyls
- [212] K. Scharwächter
Dissertation voraussichtlich 2000
- [213] a) Å. Bergman, K. Haraguchi, H. Kuroki, Y. Masuda, M. Olsson
Organohalogen Compounds **1992**, 8, 311-312
- b) E. Klasson-Wehler, Å. Bergman, M. Athanasiadou, J.P. Ludwig, H.J. Auman, K. Kannan, M. van den Berg, A.J. Murk, L.A. Feyk, J.P. Giesy
Environm. Toxicol. Chem. **1998**, 17, 1620-1625
Hydroxylated and methylsulfonyl polychlorinated biphenyl metabolites in albatrosses from Midway Atoll, North Pacific Ocean
- c) R.J. Letcher, R.J. Norstrom, Å. Bergman
Sci. Tot. Environm. **1995**, 160/161, 409-420
Geographical distribution and identification of methyl sulfone PCB and DDE metabolites in pooled polar bear (*Ursus maritimus*) adipose tissue from western hemisphere Arctic and Subarctic regions
- d) C. Weistrand, K. Norén
Environm. Health Perpec. **1997**, 105, 644-649
Methylsulfonyl metabolites of PCBs and DDE in human tissues

- [214] T. Ellerichmann, Å. Bergman, S. Franke, H. Hühnerfuss, E. Jakobsson, W.A. König, C. Larsson
Fresenius Envir. Bull. **1998**, 7, 244-257
Gas chromatographic enantiomer separations of chiral PCB methyl sulfons and identification of selectively retained enantiomers in human liver
- [215] M. Hoffer, E. Grunberg
J. Med. Chem. **1974**, 17, 1019-1020
Synthesis and Antiprotozoal Activity of 1-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-Substituted Nitroimidazoles
- [216] P. Guerret, J.-F. Ancher, M. Langlois
J. Heterocyclic Chem. **1983**, 20, 1525-1532
Synthesis of the Metabolites of Oxapadol, A New Non-Narcotic Analgesic Agent
- [217] J. Veciana, M.I. Crespo
Angew. Chem. **1991**, 103, 85-88
Dynamische HPLC, eine Methode zur Bestimmung von Geschwindigkeitskonstanten, Energiebarrieren und Gleichgewichtskonstanten bei dynamischen molekularen Prozessen
- [218] B. Stephan, H. Zinner, F. Kastner, A. Mannschreck
Chimia **1990**, 44, 336-338
Enantiomers of 2,2'-Spirobichromenes: Energy barrier for Thermal Racemization during HPLC on Tribenzoylcellulose
- [219] C. Cheung King Ling, M.M. Harris
J. Chem. Soc. **1964**, 1825-1835
The Mechanism of Racemisation of 2,2'-Diiodobiphenyl

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben:

Herrn Dr. J. Dönnecke, Herrn Dipl.-Chem. L.A. Svensson und Herrn Prof. Dr. J. Vessman danke ich für die freundliche Aufnahme in Göteborg und die theoretische und praktische Einführung in das Gebiet der Kapillar-HPLC.

Für die zahlreichen Tips bei der Durchführung der Cyclodextrinsynthesen danke ich insbesondere Herrn Dr. J. Dönnecke und Herrn Dr. G. Weseloh.

Für die Aufnahme von über 100 MALDI-TOF-Massenspektren bedanke ich mich bei Herrn Apotheker Dr. H. Bartsch und Herrn Dipl.-Chem. J.-P. Vietzke, dem ich auch für die Anfertigung der ESI-Massenspektren zu Dank verpflichtet bin.

Frau Dr. M. Lange danke ich für die Überlassung einiger Cyclodextrinderivate. Bei den Herren T. Hooghoff, R. Trede und T. Schlarbaum bedanke ich mich für die im Rahmen ihres Schwerpunktpraktikums dargestellten Derivate.

Herrn Dr. D.H. Hochmuth spreche ich für die Computer-Simulationen meinen Dank aus.

Für die Unterstützung bei der Einführung in die Elektrochromatographie bedanke ich mich bei Herrn Dipl.-Chem. E. Rapp.

Dem NMR-Team um Herrn Dr. V. Sinnwell danke ich für die Aufnahme von NMR-Spektren und für die Berücksichtigung einiger spezieller Wünsche.

Mein besonderer Dank geht an meine Eltern für die tatkräftige Unterstützung während des gesamten Studiums und meinen Schwiegereltern für die Hilfe insbesondere in der Zeit des Zusammenschreibens. Meiner Frau Lolita danke ich für Ihr großartiges Verständnis, obgleich ich insbesondere in der Endphase der Doktorarbeit familiäre Pflichten vernachlässigt habe. Schließlich danke ich meinem Bruder Miguel-Angel für das schnelle Korrekturlesen.

Curriculum Vitae

Name: Helmut Dittmann
Geburtsdatum/-ort: 21. Oktober 1968, Huelva (Spanien)
Familienstand: seit 1995 verheiratet
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1975 - 1979: kath. Grundschule St. Marien, Hamburg
1979 - 1988: kath. Gymnasium St. Ansgar, Hamburg
16. Juni 1988: Erlangung der "Allgemeinen Hochschulreife"

parallel dazu:

1976 - 1984: spanische Elementarschule in Hamburg unter Erlangung des
"Graduado Escolar" (spanische mittlere Reife)
1984 - 1988: spanische Sekundarstufe II in Hamburg
20. März 1989: Erlangung der spanischen Hochschulreife

Hochschulausbildung:

1. Oktober 1988: Immatrikulation an der Universität Hamburg für den Studiengang
"Diplom-Chemie"
29. April 1991: Diplomvorprüfung Chemie
8. April 1995: Diplom Chemie
ab 1. Mai 1996: Beginn der vorliegenden Dissertation

Wehr- und Zivildienst:

April 1995 - Juli 1995: Grundwehrdienst in Heide (Schleswig-Holstein)
Juli 1995 - April 1996: Zivildienst bei der Lebenshilfe für Behinderte e.V., Hamburg

Berufliche Tätigkeiten:

Oktober 1993 - Juni 1994: Übungsleiter Mathematik I und II für Chemiker
Juli 1994 - Dezember 1994: Betreuer der spektroskopischen Übung und Gaschromatographie
Mai 1996 - Dezember 1998: Wissenschaftlicher Mitarbeiter im EU-Projekt "Development from cyclodextrin derivatives to polymeric materials for selective transport, separation and detection of active substances"