

Selektiv modifizierte Cyclodextrinderivate
Synthese und Anwendung in der enantioselektiven
GC, HPLC und Elektrochromatographie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Kolja Wihstutz

aus Itzehoe

Hamburg 2001

1. Gutachter: Prof. Dr. W. A. König
2. Gutachter: Prof. Dr. J. Voß

Mündliche Prüfungen

28.5.2001 Technische und Makromolekulare Chemie	Prof. Dr. W. Kaminsky
28.5.2001 Lebensmittelchemie	Prof. Dr. Dr. H. Steinhart
29.5.2001 Organische Chemie	Prof. Dr. W. A. König

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1997 bis April 2001 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. A. König am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. W. A. König danke ich für die interessante Themenstellung, seine Unterstützung und das fortwährende Interesse am Verlauf dieser Arbeit sowie für die Freiheit, die er mir bei der Ausgestaltung überließ.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Chiralität	1
1.2. Bedeutung chiraler Verbindungen	2
1.3. Enantiomerenanalytik	3
2. Problemstellung	7
3. Allgemeiner Teil	8
3.1. Grundlagen der Chromatographie	8
3.2. Cyclodextrine	10
3.2.1. native Cyclodextrine.....	10
3.2.2. Cyclodextrine mit einheitlich substituierten Glucosebausteinen.....	12
3.2.3. monoderivatisierte Cyclodextrine.....	13
3.2.3.1. Monoderivatisierung in Position 6.....	14
3.2.3.2. Monoderivatisierung in Position 2.....	16
3.2.3.3. Monoderivatisierung in Position 3.....	17
3.2.4. Immobilisierung von Cyclodextrinen an Kieselgel.....	18
3.3. Analytik der Cyclodextrinderivate	20
4. Spezieller Teil	22
4.1. Synthese zweier δ-Cyclodextrinderivate für die Gaschromatographie	22
4.1.1 Synthese von Nonakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)- δ -cyclodextrin (9).....	22
4.1.2 Synthese von Nonakis(6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- δ -cyclodextrin (11).....	23
4.1.3 Nonakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)- δ -cyclodextrin (9) und von Nonakis(6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- δ -cyclodextrin (11) als chirale stationäre Phasen in der enantioselektiven Gaschromatographie.....	24
4.2 Aufbau einer kombinierten HPLC/Elektrochromatographie-Anlage	24
4.3 Darstellung von immobilisierten Cyclodextrinderivaten für die HPLC	25
4.3.1 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin.....	25
4.3.1.1 Synthese und Immobilisierung von 2-Hydroxypropyl-mono(2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (17).....	26
4.3.1.2 Immobilisiertes 2-Hydroxypropyl-mono(2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (18) als chirale stationäre Phase in der HPLC.....	31
4.3.2 Octakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin.....	35
4.3.2.1 Synthese und Immobilisierung von Heptakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (23).....	35
4.3.2.2 Synthese und Immobilisierung von Heptakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -butyryl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-6- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (30).....	38
4.3.2.3 Immobilisierte Octakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrine 24 und 31 als chirale stationäre Phasen in der HPLC.....	42
4.3.3 Heptakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin.....	45
4.3.3.1 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (33).....	45
4.3.3.2 Immobilisiertes Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (34) als chirale stationäre Phase in der HPLC.....	49

4.3.4 Heptakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl)- β -cyclodextrin.....	52
4.3.4.1 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl)mono(3,6-di- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (36).....	52
4.3.4.2 Immobilisiertes Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl)mono(3,6-di- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (37) als chirale stationäre Phase in der HPLC...	55
4.3.5 Heptakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl)- β -cyclodextrin.....	56
4.3.5.1 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (39).....	57
4.3.5.2 Immobilisiertes Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (40) als chirale stationäre Phase in der HPLC...	58
4.4 Darstellung von immobilisierten Cyclodextrinderivaten für die Elektrochromatographie.....	60
4.4.1 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[6-aminohexyl]-6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (43).....	60
4.4.2 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)mono(6- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (50).....	63
4.4.3 Einsatz der immobilisierten Cyclodextrinderivate in der Elektrochromatographie.....	65
4.5 Versuche zur Darstellung von Heptakis(6-<i>O</i>-<i>tert.</i>-butyldimethylsilyl)-β-cyclodextrin mit einem Cyanopentylrest in 3- bzw. 6-Position.....	68
4.6 Vergleich der Trenneigenschaften einer per-Methyl-β-Cyclodextrin-Phase auf Basis einer Chromolith[®]-Amino-Säule mit einer herkömmlichen per-Methyl-β-Cyclodextrin-Kapillarsäule.....	71
5. Zusammenfassung.....	75
6. Summary.....	78
7. Experimenteller Teil.....	80
7.1 Reagenzien, Messgeräte und Methoden.....	80
7.2 Herstellung der Trennsäulen.....	83
7.2.1 Belegung der Kapillarsäulen für die Gaschromatographie.....	83
7.2.2 Packung der Micro-HPLC-Säulen.....	84
7.2.3 Immobilisierung von per-Methyl- β -Cyclodextrin an eine Chromolith [®] -Amino 100-4,6 mm Säule.....	84
7.3 Synthese der Cyclodextrinderivate und ihre Immobilisierung.....	84
7.3.1 Synthese von Nonakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)- δ -cyclodextrin (9).....	84
7.3.2 Nonakis(6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)- δ -cyclodextrin (10).....	85
7.3.3 Nonakis(6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- δ -cyclodextrin (11).....	86
7.3.4 Heptakis(6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (13).....	86
7.3.5 Hexakis(6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)mono(6- <i>O</i> - <i>tert.</i> -butyldimethylsilyl-2- <i>O</i> -[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (14).....	87
7.3.6 Mono(-2- <i>O</i> -[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (15).....	88
7.3.7 hydroxypropyliertes Mono(2- <i>O</i> -[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (16).....	88
7.3.8 hydroxypropyliertes Mono(2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (17).....	88
7.3.9 Immobilisierung von hydroxypropyliertem Mono(2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (18).....	89
7.3.10 Octakis(2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (20).....	89
7.3.11 Heptakis(2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -[oct-7-enyl]-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (21).....	90

7.3.12 Heptakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -[oct-7-enyl]-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (22).....	91
7.3.13 Heptakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (23).....	91
7.3.14 Immobilisierung von Heptakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (24).....	92
7.3.15 Octakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- γ -cyclodextrin (25).....	92
7.3.16 Heptakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-mono(2- <i>O</i> -[oct-7-enyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- γ -cyclodextrin (26).....	93
7.3.17 Mono(2- <i>O</i> -[oct-7-enyl])- γ -cyclodextrin (27).....	94
7.3.18 Heptakis(2,6-di- <i>O</i> -pentyl)-mono(2- <i>O</i> -[oct-7-enyl]-6- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (28).....	94
7.3.19 Heptakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -butyryl-(2- <i>O</i> -[oct-7-enyl]-6- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (29).....	95
7.3.20 Heptakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -butyryl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-6- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (30).....	96
7.3.21 Immobilisierung von Heptakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)mono(3- <i>O</i> -butyryl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-6- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (31).....	97
7.3.22 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[oct-7-enyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (32).....	97
7.3.23 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (33).....	98
7.3.24 Immobilisierung von Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (34).....	99
7.3.25 Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl) mono(3,6-di- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (35).....	99
7.3.26 Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl)mono(3,6-di- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (36).....	100
7.3.27 Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl)mono(3,6-di- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (37).....	100
7.3.28 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (38).....	101
7.3.29 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (39).....	101
7.3.30 Immobilisierung von Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (40).....	102
7.3.31 Hexakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)mono(2- <i>O</i> -[5-cyanopentyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (41).....	102
7.3.32 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[5-cyanopentyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (42).....	103
7.3.33 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[6-aminohexyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (43).....	104
7.3.34 Immobilisierung von Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)-mono(3- <i>O</i> -acetyl-2- <i>O</i> -[6-aminohexyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (44).....	104
7.3.35 Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -acetyl)mono(2,3-di- <i>O</i> -acetyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (45).....	105
7.3.36 Mono(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (46).....	105

7.3.37 Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)mono(6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (47).....	106
7.3.38 Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)mono(2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (48).....	107
7.3.39 Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)mono(2,3-di- <i>O</i> -methyl-6- <i>O</i> -[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (49).....	107
7.3.40 Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)mono(6- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (50).....	108
7.3.41 Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)mono(6- <i>O</i> -[7-epoxyoctyl]-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin 50 und Desaktivierung des Kieselgels (51)..	109
7.3.42 Hexakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)mono(2,6-di- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (52).....	109
7.3.43 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -allyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)mono(2- <i>O</i> -allyl-3,6-di- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (53).....	110
7.3.44 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -allyl)mono(2- <i>O</i> -allyl)- β -cyclodextrin (54).....	110
7.3.45 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -allyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)mono(2- <i>O</i> -allyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (55).....	111
7.3.46 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -allyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)-mono(2- <i>O</i> -allyl-3- <i>O</i> -[5-cyanopentyl]-6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (56).....	112
7.3.48 Heptakis(2,3-di- <i>O</i> -allyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (58)....	112
7.3.49 Heptakis(2,3-di- <i>O</i> -allyl)- β -cyclodextrin (59).....	113
7.3.50 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -allyl)mono(2,3-di- <i>O</i> -allyl-6- <i>O</i> -[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (60).....	114
7.3.51 Hexakis(2,3-di- <i>O</i> -allyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> .-butyldi-methylsilyl)mono(2,3-di- <i>O</i> -allyl-6- <i>O</i> -[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (61).....	115
8. Anhang	116
8.1 NMR-Spektren	116
8.2 Testsubstanzen für die Gaschromatographie (Strukturen)	130
8.3 Testsubstanzen für die Flüssigchromatographie	131
8.4 Gefahrstoffanhang	133
9. Literaturverzeichnis	135

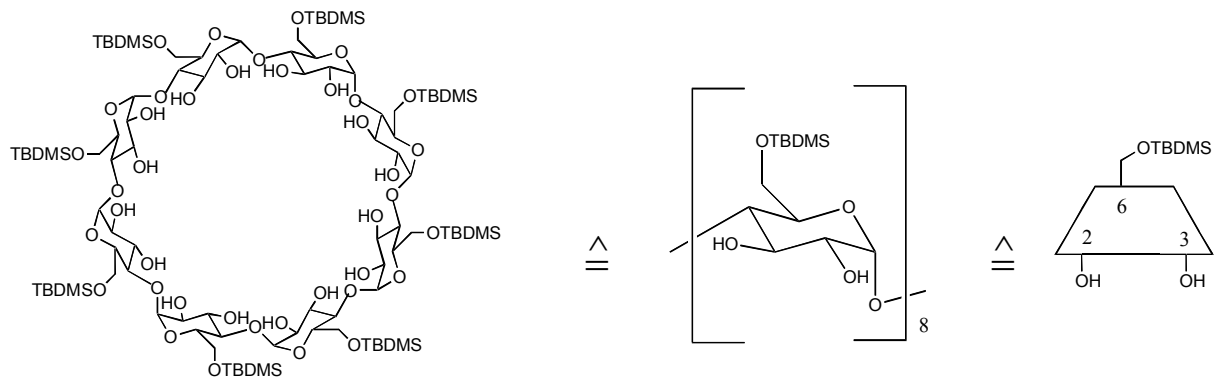
Verwendete Abkürzungen

α	Trennfaktor (Selektivitätsfaktor)
$[\alpha]_D^{20}$	spezifischer Drehwert
Ac	Acetyl
all	Allyl
Bu	Butyl
CD	Cyclodextrin
CE	Kapillarelektrophorese
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dubletts
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTBPy	2,6-Di- <i>tert.</i> -butylpyridin
EOF	Elektroosmotischer Fluss
ESI	Electrospray ionization
GC	Gaschromatographie
HPLC	Hochauflösende (oder auch Hochdruck-) Flüssigchromatographie
ID	Innendurchmesser
IR	Infrarot
k'_1	Kapazitätsfaktor
kV	Kilovolt
m	Multiplett
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser-Desorption/Ionization Time of Flight
MCPBA	3-Chlor-perbenzoesäure (<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure)
MeI	Methyliodid
MeOH	Methanol
MeOTff	Trifluormethansulfonsäuremethylester
MHz	Megahertz
MS	Massenspektrometrie
NaOMe	Natrium-Methanolat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
oct	Octenyl
pe	Pentyl
ppm	parts per million

Verwendete Abkürzungen

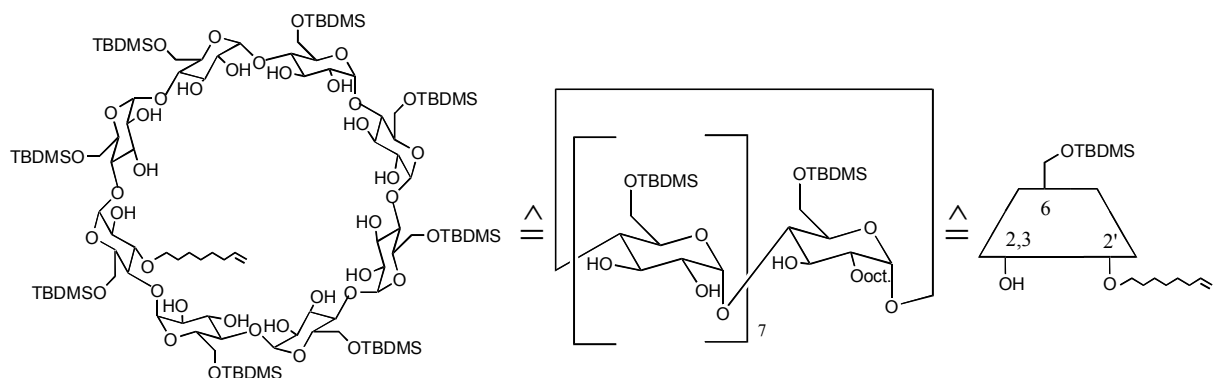
R	Rest
RP	Reversed Phase
s	Singulett
SFC	Supercritical Fluid Chromatography
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert.</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
Tos	Tosylat
Trt.	Trityl

Abkürzende Schreibweise für symmetrisch substituierte Cyclodextrinderivate:



entspricht Octakis(6-O-*tert.*-butyldimethylsilyl)- γ -cyclodextrin

Abkürzende Schreibweise für monofunktionalisierte Cyclodextrinderivate:



entspricht Heptakis(6-O-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(6-O-*tert.*-butyldimethylsilyl-2-O-octen-7-yl)- γ -cyclodextrin

1. Einleitung

1.1. Chiralität

Der Begriff Chiralität^{[1][2]} (*griechisch*: Cheir - die Hand) beschreibt eine grundlegende Eigenschaft der Natur, bei der sich zwei Gegenstände wie rechte und linke Hand zueinander verhalten können. Dieses Phänomen trifft auf alle Objekte zu, die mit ihrem Spiegelbild nicht identisch sind (d.h. Körper, die außer Drehachsen kein Symmetrieelement enthalten).

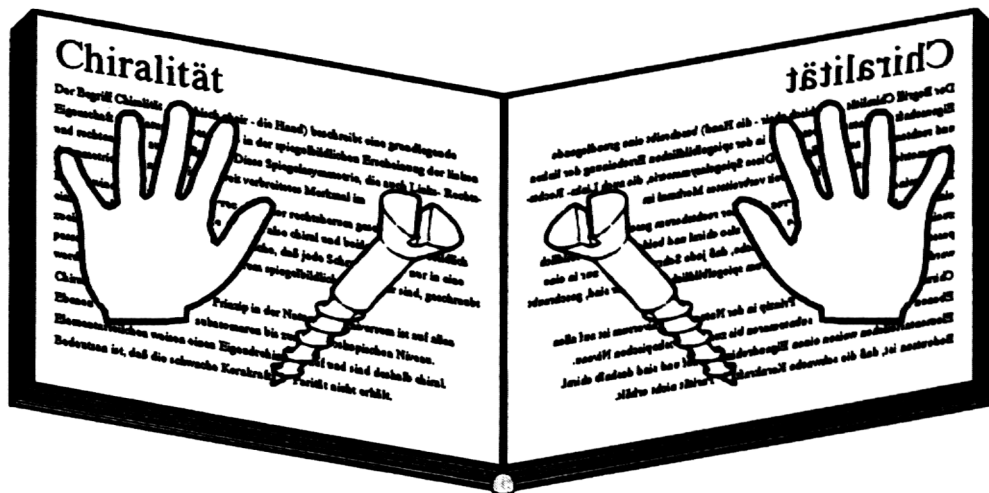


Abbildung 1: Chiralität^[3]

Auch Moleküle können aufgrund ihres räumlichen Aufbaus Chiralität aufweisen. Dabei kann man zwischen verschiedenen Arten von Chiralität unterscheiden^[2]. Bei der zentralen Chiralität wird diese durch ein Atom als Asymmetriezentrum erzeugt. Ein Beispiel hierfür ist die Mandelsäure (1) (Abbildung 2). Beim 1,3-Dichlorallen (2) spricht man hingegen von axialer Chiralität. Ein Vertreter von planarer Chiralität ist das 2'-Chlor-1,10-diaza[10]-paracyclophan (3), während Hexahelicen (4) helical chiral ist.

Die einzelnen Rechts- und Linksformen nennt man Enantiomere, ihr Gemisch aus gleichen Anteilen Racemat. Enantiomere sind optisch aktive Verbindungen. Sie drehen die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht im Uhrzeigersinn (+) bzw. gegen den Uhrzeigersinn (-).

Entwickelt wurde diese Theorie von *van't Hoff*^[4] und *Le Bel*^[5] 1874, wobei sie auf Arbeiten von *Pasteur*^{[6][7]} und *Biot*^{[8][9]} zurückgreifen konnten.

Zur Unterscheidung der Enantiomere wird die R-/S-Nomenklatur von *Cahn, Ingold und Prelog* verwendet^{[10][11]}. Sie ist umfassender als die D-/L-Nomenklatur von *E. Fischer*^[12].

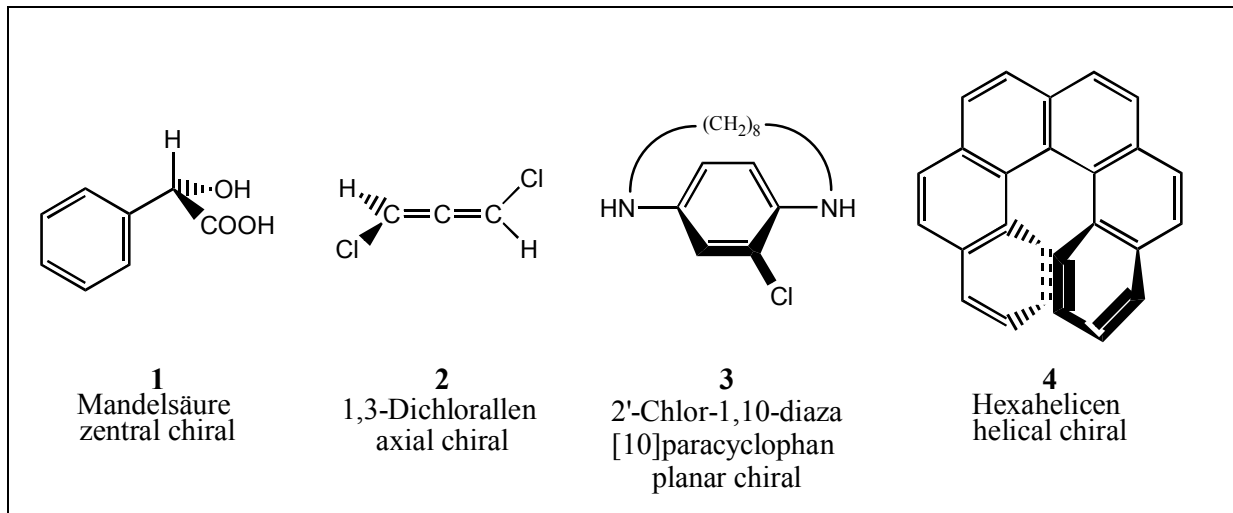


Abbildung 2: Unterschiedliche Arten von Chiralität

1.2. Bedeutung chiraler Verbindungen

Die einzelnen Enantiomere einer chemischen Verbindung können unterschiedliche physiologische Wirkungen entfalten. Die Ursache dafür ist, dass Organismen selbst aus enantiomerenreinen Verbindungen aufgebaut sind. So enthalten die RNA und DNA D- Ribose bzw. 2-Desoxy-D-Ribose. Auch andere Kohlenhydrate sowie Aminosäuren sind jeweils in nur einer Enantiomerenform in Organismen anzutreffen^[1]. Dies führt dazu, dass biologische Systeme (z.B.: Rezeptoren auf Zelloberflächen) ebenfalls chiral sind und unterschiedlich, nämlich diastereomer mit einzelnen Enantiomeren wechselwirken können^{[13][14]}. Einige Beispiele für die unterschiedlichen physiologischen Wirkungen zeigt **Tabelle 1**.

Name	Struktur	physiologische Wirkung
Asparagin ^[1]		L-Form: süß schmeckend D-Form: bitter schmeckend
Limonen ^[15]		(+)- Enantiomer: Orangenartiger Duft (-)-Enantiomer: terpentinartiger Duft
Propranolol ^[16]		β-Blocker: (S)-Form hat 100-fach stärkere Wirkung als (R)-Form, da sie langsamer im Körper abgebaut wird

Tabelle 1: Beispiele für unterschiedliche physiologische Wirkungen von Enantiomeren

Die Gewinnung von enantiomerenreinen Verbindungen sowie die Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen ist daher für die gesamte Wirkstoffforschung (zum Beispiel: Pharmazie^[17], Duft- und Aromastoffchemie^[15]) von zentraler Bedeutung.

1.3. Enantiomerenanalytik

Zur Unterscheidung von Enantiomeren dient auch heute noch die von *Biot* eingeführte Polarimetrie^{[8][9]}, bei der die Drehung der Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht durch ein Enantiomer bestimmt wird.

Mit dieser Methode lässt sich auch die optische Reinheit eines Enantiomerengemisches bestimmen^[1], wenn neben dem gemessenen Drehwert $[\alpha]_{\text{obs}}$ des Gemisches auch der spezifische Drehwert $[\alpha]_{\text{max}}$ des reinen Enantiomeren bekannt ist. In diesem Falle gilt:

$$\% \text{ optische Reinheit} = \frac{[\alpha]_{\text{obs}}}{[\alpha]_{\text{max}}} \cdot 100$$

Dabei ist die Größe des Drehwertes α abhängig von der Temperatur, der Wellenlänge des Lichtes, dem Lösungsmittel, der Länge des durchstrahlten Weges sowie der Konzentration der optisch aktiven Substanz.

Die optische Reinheit entspricht dem Enantiomerenüberschuß unter der Annahme, dass der Drehwinkel linear von der Konzentration abhängt. Der Enantiomerenüberschuß (% ee, enantiomeric excess) ist wie folgt definiert ($[R]$, $[S]$ = Konzentrationen der Enantiomere R und S):

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

Neben anderen chiroptischen Methoden (Circulardichroismus, optische Rotationsdispersion) kann auch die NMR-Spektroskopie mit chiralen Lösungsmitteln oder optisch aktiven Lanthaniod-Shift-Reagenzien zur Analyse herangezogen werden^{[2][18]}.

In den letzten 30 Jahren fand die Enantiomerenanalytik mit Hilfe chromatographischer Methoden insbesondere für die Bestimmung von Enantiomerenverhältnissen eine immer

breitere Anwendung. Hierbei werden die Enantiomeren in einer mobilen Phase durch diastereomere Wechselwirkung mit einer chiralen stationären Phase oder einem chiralen Additiv der mobilen Phase zeitlich oder räumlich voneinander getrennt.

In der Flüssigchromatographie (englisch: high performance liquid chromatography, HPLC) gelang *Hesse* und *Hagel* die erste vollständige Racemattrennung der *Trögerschen* Base an Cellulose-tri-*O*-acetat^[19]. Später wurden Cyclodextrine als Zusatz in der mobilen Phase sowie kovalent gebunden als stationäre Phase zur Trennung von Enantiomeren in der HPLC eingesetzt. So konnte *Debowski* Mandelsäure im reversed phase Modus unter Zusatz von β -Cyclodextrin in der mobilen Phase trennen^[20]. An durch Polymerisation mit Epichlorhydrin immobilisiertem β -Cyclodextrin gelang *Harada* diese Trennung bereits 1978^[21]. *Armstrong* führte an Kieselgel immobilisierte Cyclodextrine in die Enantiomerenanalytik mittels HPLC ein^[22]. *Dönnecke*^[23] und *Dittmann*^[24] gelang die selektive Immobilisierung von gemischt alkylierten Cyclodextrinen (siehe auch Allgemeiner Teil 3.2.3 und 3.2.4).

Neben Cyclodextrin-Phasen werden in der enantioselektiven Flüssigchromatographie die Ligandenaustausch-Chromatographie mit Kupfer-Komplexen^{[25][26]} (**5**), an Kieselgel immobilisierte Protein-Phasen (z.B.: Albumin^[27], α -Chymotrypsin^[28]) sowie „brush type“- oder *Pirkle*-Phasen aus an Kieselgel immobilisiertem D-Dinitrobenzoylphenylglycin^{[29][30]} (**6**) verwendet (**Abbildung 3**).

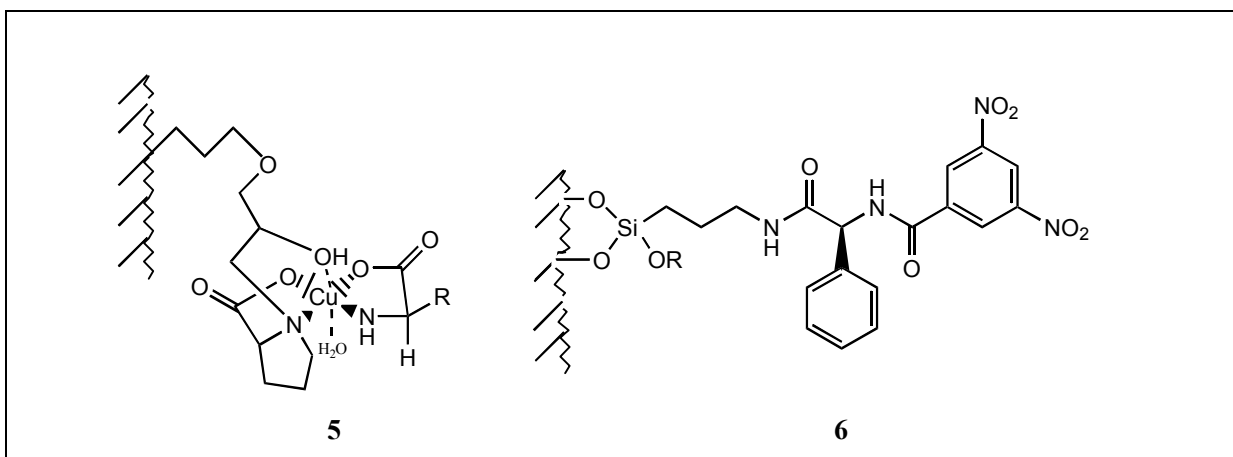


Abbildung 3: Beispiele für chirale Phasen: immobilisierter Kupfer-Prolin-Komplex (**5**) und (S)-N-(3,5-Dinitrobenzoyl)phenylglycin (kovalent gebunden) (**6**)

Ferner lassen sich HPLC-Phasen gezielt für spezielle Trennprobleme herstellen. Hierbei macht man sich die Eigenschaft der Reziprozität von Wechselwirkungen zweier unterschiedlicher Verbindungen zunutze: Trennt ein Enantiomer der Verbindung A das

Racemat der Verbindung B, so trennt auch ein Enantiomer der Verbindung B das Racemat von A. Ein Beispiel hierfür ist die Trennung von Naproxen^[31] an „brush type“-Phasen .

Klassifizierung	Art der Wechselwirkung	Beispiel
Klasse I	Wasserstoffbrückenbindungen, van der Waals-, Dipol/Dipol- und π - π -Wechselwirkungen	„brush type“- oder <i>Pirkle</i> - Phasen
Klasse II	Wechselwirkungen der Klasse I und Inklusionswechselwirkungen	derivatisierte Cellulose
Klasse III	Inklusionswechselwirkungen	Cyclodextrinderivate
Klasse IV	Ligandenaustauschmechanismus mit Metallkomplexen	immobilisierte Kupfer-Prolin-Komplexe
Klasse V	Hydrophobe und polare Wechselwirkungen an immobilisierten Proteinen	immobilisiertes α -Chymotrypsin

Tabelle 2: Klassifizierung chiraler HPLC-Phasen nach Wechselwirkungen^[32]

Den einzelnen Typen von Trennphasen liegen unterschiedliche Wechselwirkungen zwischen Selektor und Probe zugrunde, die sich nach **Tabelle 2** klassifizieren lassen^[32].

In der Gaschromatographie (GC) beschrieb *Gil-Av* 1966 die Enantiomertrennung von N-Trifluoracetyl- α -aminosäureestern an einer chiralen niedermolekularen Aminosäurephase^[33]. Heute verwendet man hingegen die thermisch stabileren Cyclodextrinphasen. Nach ersten Trennerfolgen von *Koscielski* (1983) mit nativen Cyclodextrinen^[34] konnten von *Schurig*^[35] und *König*^[36] modifizierte Cyclodextrinphasen mit einem breiten Anwendungsbereich hergestellt werden^[55]. Insbesondere kommen derivatisierte β - und γ -Cyclodextrinderivate wie z.B.:

- Heptakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin^[37]
- Heptakis(6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin^[38]
- Heptakis(6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin^[39]
- Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin^[40]
- Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin^[41]
- Octakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin^[37]

zum Einsatz für die Trennung u.a. von Duftstoffen^[43], Agrochemikalien^[44] und Pharmaka^[45].

Ein weiteres Verfahren zur Enantiomerentrennung ist die Kapillarelektrochromatographie. Sie ist eine Hybrid-Methode aus HPLC und Kapillarelektrophorese^{[46][47]}. Bei ihr wird der Stofftransport durch eine gepackte HPLC-Säule durch den elektroosmotischen Fluß (EOF) (**Abbildung 4**) erzeugt, während man in der HPLC das Laufmittel unter Druck durch die Säule hindurch pumpt.

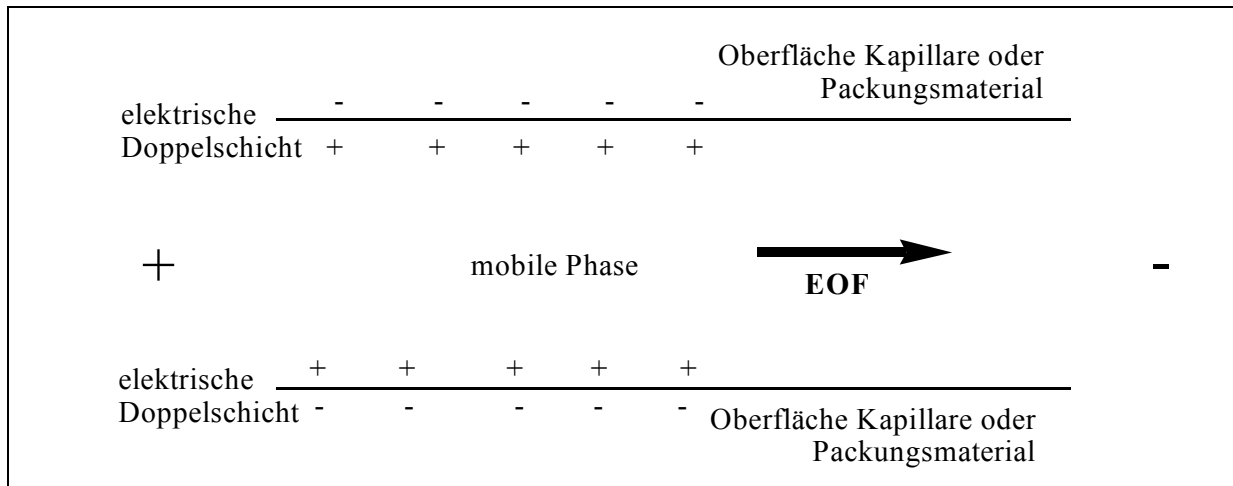


Abbildung 4: Entstehung des elektroosmotischen Flusses (vereinfachte Darstellung): Es bildet sich an der Phasengrenze eine elektrische Doppelschicht aus, deren Kationen zum Minuspol wandern - die mobile Phase fließt^{[3][46][47]}.

Die Folge davon ist ein gegenüber der HPLC verändertes Strömungsprofil (**Abbildung 5**), das zu einer besseren Auftrennung der Analyten führt. Ferner wird der Druckabfall in der Säule vermieden, so dass feinkörnigeres Packungsmaterial mit einer größeren Oberfläche verwendet werden kann.

Die Technik geht auf Arbeiten von *Pretorius*^[48] aus dem Jahr 1974 zurück und findet zunehmend Anwendung in der Enantiomerentrennung. Neben Proteinphasen^[49] werden auch Cyclodextrine als chirale Selektoren eingesetzt. Sie können wie in der Kapillarelektrophorese^{[3][50]} als Additiv zur mobilen Phase hinzugefügt^[51] oder als stationäre Phase verwendet werden^{[52][53]}. Ferner werden neben gepackten Säulen auch offene Kapillaren eingesetzt, an deren Oberfläche die Cyclodextrinderivate immobilisiert werden^[54].

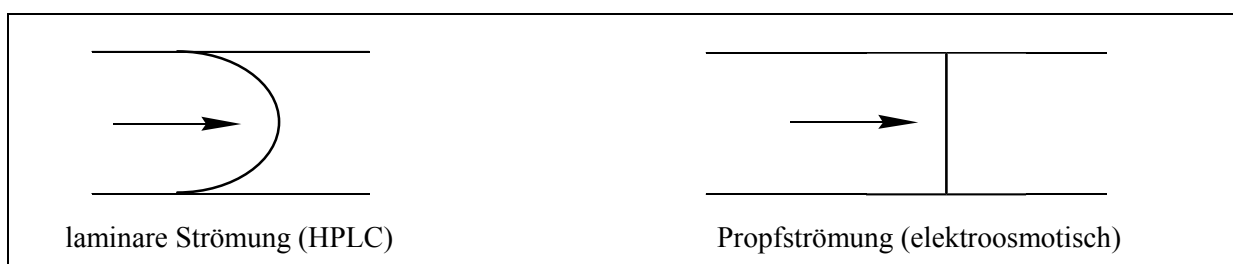


Abbildung 5: Strömungsprofile in der HPLC und beim EOF (idealisierte Darstellung)^[46]

2. Problemstellung

Modifizierte Cyclodextrinderivate haben als chirale Selektoren in der Chromatographie eine breite Anwendung gefunden. Sie werden in der Gaschromatographie (GC)^[55], der überkritischen Flüssigchromatographie (SFC)^{[56][57]}, der Hochleistungs-Flüssigchromatographie HPLC^{[58][59]}, der Kapillarelektrophorese (CE)^{[60][61]} und der Elektrochromatographie (CEC)^{[51][52]} zur Analyse von Enantiomergemischen eingesetzt. Dabei kommen die Derivate von α -, β - und γ -Cyclodextrinen zum Einsatz. In der GC werden hauptsächlich Cyclodextrine mit komplexen Substitutionsmustern verwendet, d.h. mit unterschiedlichen Substituenten an den drei für die Derivatisierung zur Verfügung stehenden Hydroxyl-Gruppen. In der HPLC und der Elektrochromatographie hingegen werden native oder einfach substituierte Derivate z.B. permethylierte^{[62][63]}, hydroxypropylierte^[64] oder acetylierte^[65] Verbindungen verwendet, die in der Regel als Gemische mit unterschiedlichen Substitutionsgraden vorliegen. Diese werden entweder als Additive zur mobilen Phase hinzugefügt oder kovalent an Trägermaterialien gebunden als stationäre Phasen eingesetzt.

Es gibt jedoch in der Enantiomerenanalytik noch eine Reihe von Trennproblemen, die nicht befriedigend gelöst sind. Daher besteht weiterhin Bedarf an neuen, effektiven chiralen Selektoren und an der Weiterentwicklung der analytischen Trennverfahren.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung der folgenden Themenkomplexe:

- Darstellung von δ -Cyclodextrinderivaten und die Untersuchung ihrer Trenneigenschaften in der GC
- Synthese und Immobilisierung von monofunktionalisierten Cyclodextrinderivaten und die Untersuchung ihrer Trenneigenschaften in der HPLC und der Elektrochromatographie
- Herstellung einer analytischen per-Methyl- β -Cyclodextrin-Säule auf Basis einer Chromolith[®]-Amino-Säule und der Vergleich ihrer Trenneigenschaften mit einer per-Methyl- β -Cyclodextrin-Kapillarsäule

3. Allgemeiner Teil

3.1 Grundlagen der Chromatographie^{[66][67]}

Bei einem chromatographischen Trennprozess können die verschiedenen Komponenten eines Gemisches, je nach Wechselwirkung mit der stationären Phase, das Trennmedium (die Trennsäule) in unterschiedlichen Zeiten durchwandern. Die Zeit für den unmittelbaren Weg einer inerten Verbindung von der Injektion bis zum Säulenausgang heißt Totzeit t_0 . Die Aufenthaltsdauer einer Komponente auf der Säule bezeichnet man als Retentionszeit t_R . Die Retentionszeit t_R abzüglich der Totzeit t_0 ergibt die Nettoretentionszeit t'_R . Sie gibt an, wie lange die Probe von der stationären Phase festgehalten wird. Das Signal der eluierten Substanz, Peak genannt, wird durch die Peakbreite w und die Halbwertsbreite $w_{1/2}$ charakterisiert (**Abbildung 6**).

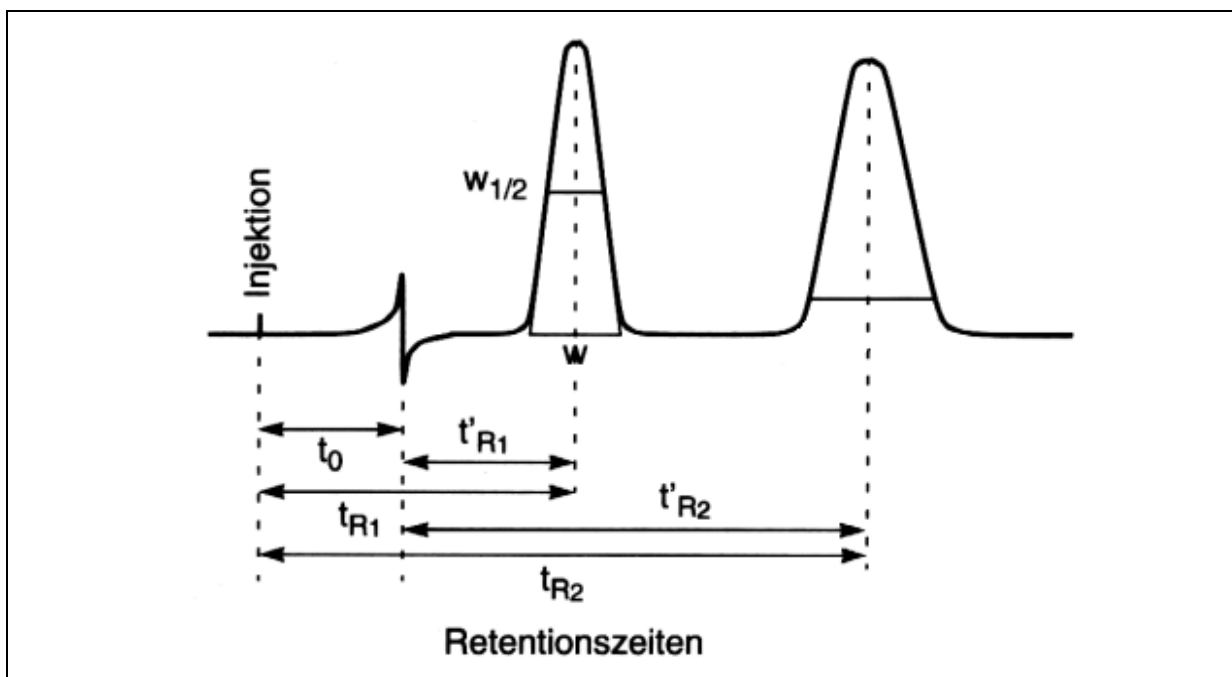


Abbildung 6: Aufbau eines Chromatogramms^[67]

Um einen chromatographischen Vorgang allgemein und unabhängig von der Dimension der Säule oder der Flussrate zu beschreiben, wird der Kapazitätsfaktor k' benutzt. Für ihn gilt:

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0} = \frac{t_R}{t_0} - 1$$

Er kann Werte zwischen $k' = 0$ (keine Adsorption) und $k' = \infty$ (irreversible Adsorption) annehmen. Will man das Retentionsverhalten zweier Komponenten vergleichen, bildet man den Trennfaktor α (auch Selektivitätsfaktor genannt):

$$\alpha = \frac{k'_2}{k'_1}$$

Bei $\alpha = 1$ wäre keine Trennung möglich, da die Retentionszeiten bzw. Kapazitätsfaktoren beider Komponenten identisch wären. Die Qualität einer Trennung basiert allerdings nicht allein auf unterschiedlichen Retentionszeiten. Auch Peakform und Peakbreite sind zu beachten. Dies wird mit Hilfe der chromatographischen Auflösung R (engl. resolution) ausgedrückt:

$$R = 2 \frac{(t_{R2} - t_{R1})}{(w_1 + w_2)}$$

Zwei Peaks können unmittelbar benachbart ($R = 1$), getrennt ($R > 1$) oder vermischt sein ($R < 1$).

Neben dem Trennfaktor α und Kapazitätsfaktor k' spielt auch die Zahl der theoretischen Böden n eine Rolle. Es gilt:

$$R = \frac{1}{4} \frac{(\alpha - 1)}{\alpha} \frac{k'}{k' + 1} \sqrt{n}$$

Die Trennstufenzahl n (auch Bodenzahl genannt) ist dabei der Quotient aus Länge l der Trennsäule und der Höhe eines theoretischen Trennbodens H :

$$n = \frac{l}{H}$$

Die theoretische Bodenhöhe H sollte also möglichst klein sein. Sie ist abhängig von der Fließgeschwindigkeit u der mobilen Phase. Den Zusammenhang zwischen Fließgeschwindigkeit und Bodenhöhe beschreibt die *van-Deemter-Gleichung*:

$$H = A + \frac{B}{u} + c u$$

Der Term A beschreibt dabei den Einfluss der Streu- oder „Eddy“-Diffusion, ist abhängig vom Packungsmaterial und bei gegebenem Packungsmaterial eine Konstante. Der Summand B/u steht für die Diffusion der Probenmoleküle im Verlauf der Trennstrecke (longitudinale Diffusion). Hohe Fließgeschwindigkeiten verringern bei diesem Term die Diffusion und damit die Bodenhöhe. Der Summand $c u$ beschreibt die Wechselwirkungen der Probenmoleküle mit der stationären Phase (Massentransfer-Effekt). Hohe Fließgeschwindigkeiten erhöhen diesen

Beitrag und vergrößern damit die Bodenhöhe. Die optimale Bodenhöhe bzw. die optimale Fließgeschwindigkeit lässt sich aus der *van-Deemter-Kurve* ermitteln (**Abbildung 7**).

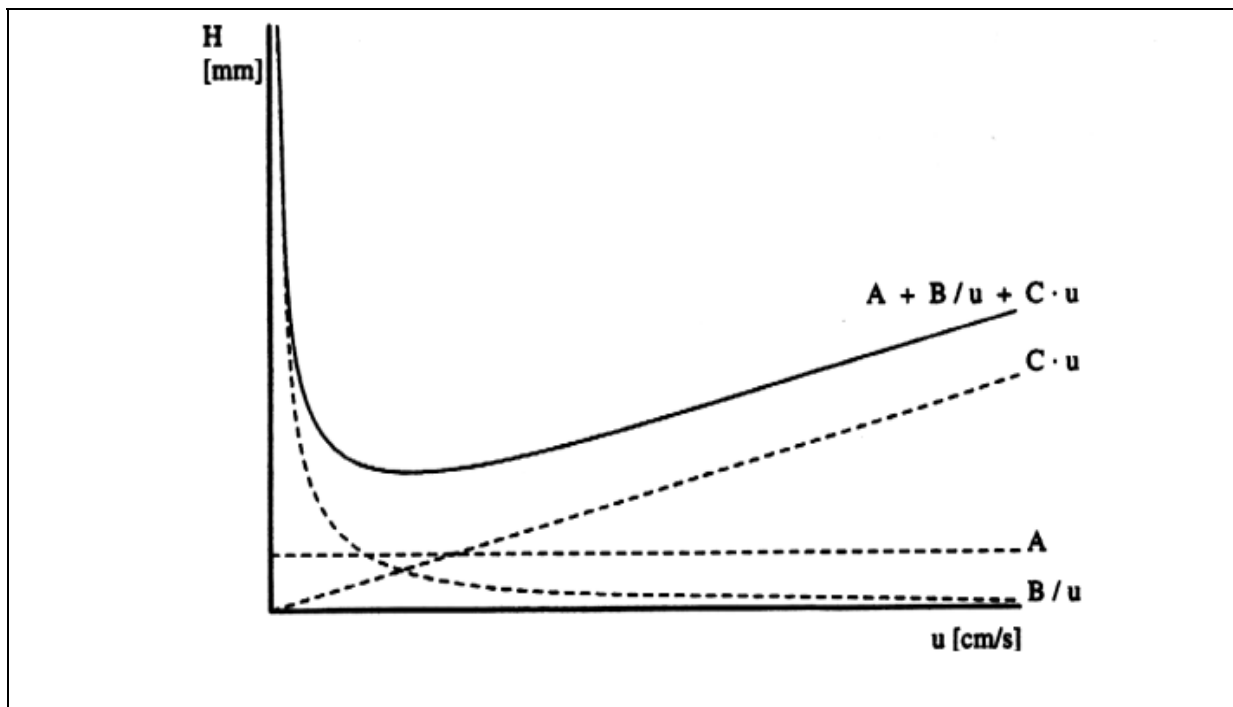


Abbildung 7: Die *van-Deemter-Kurve*^[23]

3.2 Cyclodextrine

3.2.1 Native Cyclodextrine

Als Cyclodextrine bezeichnet man eine Substanzklasse von ringförmigen Makromolekülen, die aus mehreren α -(1,4)-glycosidisch verknüpften Glucoseeinheiten bestehen. Je nach Anzahl der Glucosebausteine unterscheidet man zwischen α - (6-), β - (7-) und γ -Cyclodextrinen (8-Glucoseeinheiten). Inzwischen konnten auch, neben dem δ -Cyclodextrin^{[68][69]} (9 Einheiten), Verbindungen mit bis zu 17-Glucoseeinheiten (μ -Cyclodextrin) isoliert und charakterisiert werden^{[70][71]}.

Die Strukturen der kleineren Cyclodextrine gleichen einem hohlen Kegelstumpf mit C_n -Symmetrie. Aus der schmalen Seite ragen die primären OH-Gruppen der C-6-Kohlenstoffe der Glucosebausteine. Die sekundären OH-Gruppen der Kohlenstoffe C-2 und C-3 liegen an der breiten Seite des Kegelstumpfes. Dies führt zu einer polaren Oberfläche des Moleküls, während der Innenraum des Kegels lipophilen Charakter hat. In ihm können Gast-Moleküle inkludiert werden. Die Komplexbildungskonstanten von Benzolaten konnten *Larsen et al.* für

verschiedene Cyclodextrine elektrophoretisch bestimmen^[72]. **Abbildung 8** zeigt die Strukturen und Dimensionen einiger Cyclodextrine.

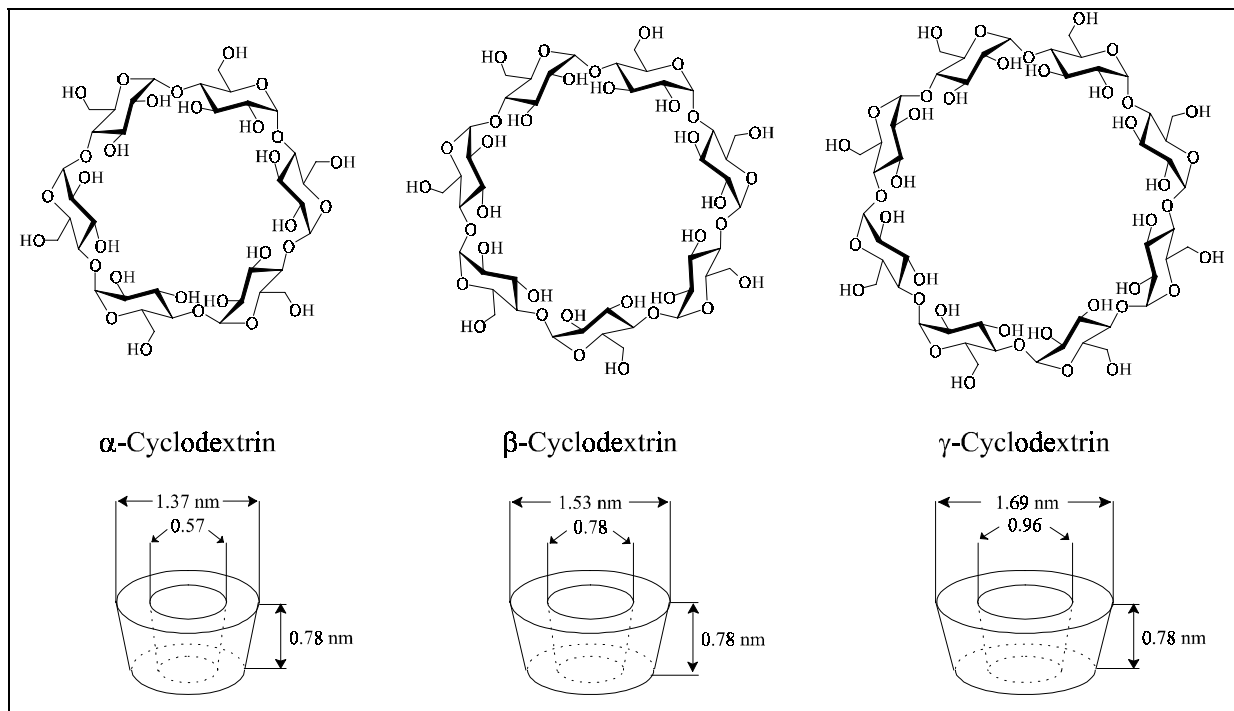


Abbildung 8: Strukturen und Dimensionen von Cyclodextrinen

Cyclodextrine entstehen beim enzymatischen Abbau von Stärke mit Hilfe von Cyclodextrin-Glycosyltransferasen (CGTasen), die aus einer Reihe von Bakterien (z.B.: *Bacillus macerans*, *Bacillus circulans*) isoliert werden können^[73]. Sie wurden erstmals von *Villiers* 1891^[74] isoliert und als Cellulose beschrieben. *Schardinger*^[75] charakterisierte sie 1903 als cyclische Oligosaccharide. *Freudenberg* beschrieb 1938 den Aufbau der Cyclodextrine als α -(1-4) verbundene Glucoseeinheiten^[76] und ordnete sie nach der noch heute verwendeten Nomenklatur^[77].

α -, β - und γ -Cyclodextrine sind heutzutage kommerziell erhältlich. Neben ihrer Anwendung als chirale Selektoren (z.B. Cyclobond[®]-Phasen) werden sie zunehmend in der Pharmazie eingesetzt, um die Aufnahme und Wirkungsdauer von Arzneistoffen zu steuern (z.B. Prostavasin[®], eine Kombination aus α -Cyclodextrin und dem Prostaglandin Alprostadil^[78]). Ihre Eigenschaft, selektiv Substanzen zu binden, macht man sich auch bei Cyclodextrin-haltigen Filtersystemen zunutze (z.B. β -Cyclodextrinfilter zur Entfernung des Bitterstoffes Limonin aus Orangensaft^[78]).

3.2.2 Cyclodextrine mit einheitlich substituierten Glucosebausteinen

Für die Herstellung von Cyclodextrinen mit einheitlich substituierten Glucosebausteinen gibt es inzwischen eine Vielzahl von Synthesen, die in einer Reihe von Übersichtsartikeln^{[79][80]} zusammengefasst sind. Häufig greift man dabei auf Vorschriften zurück, die aus der Schutzgruppenchemie^[81] und speziell aus der Monosaccharidchemie^[82] bekannt sind.

Die drei OH-Gruppen in 2-, 3- und 6-Position der Glucoseeinheiten des Cyclodextrins lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen räumlichen Umgebung und Acidität selektiv modifizieren^[83]. Während man für die vorübergehende oder dauerhafte Substitution der 6-Position auf große, sterisch anspruchsvolle Substituenten (z.B. *tert.*-Butyldimethylsilyl- (TBDMS-), Trityl-, Thexyl-) zurückgreifen kann, nutzt man zur Unterscheidung der 2- und 3-Position deren unterschiedliche Acidität. Die Hydroxylgruppe in Position 2 weist dabei die höhere Acidität auf, da die benachbarte Acetalfunktion einen negativen induktiven Effekt ausübt. Weiterhin wird ein Alkoholat in 2-Position durch Wasserstoffbrückenbindung zum Proton der benachbarten Hydroxylgruppe an C-3 stabilisiert. Folglich ist die OH-Gruppe in Position 3 die am wenigsten reaktive.

Zur Derivatisierung der Hydroxylgruppen können u.a. die folgenden Methoden herangezogen werden:

Silylierungen: Für die Einführung von Silylgruppen (z.B. TBDMS) setzt man die Cyclodextrine mit den entsprechenden Chlorsilanen um, wobei man nach *Fügedi*^[84] mit Pyridin als Lösungsmittel und Base oder nach *Takeo et al.*^{[85][86]} mit DMF und Imidazol arbeitet. Hauptsächlich reagiert dabei die primäre OH-Gruppe in Position 6. Es lassen sich aber auch 2,6-TBDMS-Cyclodextrine herstellen, mit deren Hilfe man über Silylgruppenwanderung^[87] von Position 2 nach Position 3 zu Verbindungen mit drei unterschiedlichen Substituenten an den Hydroxyl-Gruppen kommen kann^{[88][89]}. Abgespalten werden diese Schutzgruppen entweder mit Tetrabutylammonium-fluorid (TBAF)^[90] oder, in Anwesenheit von labilen Acetylgruppen, mit Bortrifluorid-Etherat^[91].

Alkylierungen: Für Alkylierungen werden die Cyclodextrine in der Regel mit den Alkylhalogeniden und einer Base umgesetzt. Für Methylierungen verwendete man früher Methyljodid mit Silberoxid^[92] oder Dimethylsulfat mit Natriumhydroxid (NaOH)^[93]. Heutzutage benutzt man, insbesondere für Permethylierungen, Methyljodid in DMF mit Natriumhydrid als Base^[94]. Bei Methylierungen in 2- und 6-Position greift man auf schwächere Basen z.B. Bariumoxid/Bariumhydroxid-Octahydrat zurück. Für entsprechende Pentylsubstitutionen verwendet man Pentylbromid mit NaOH in Dimethylsulfoxid

(DMSO)^{[95][96]}. Alkylreste lassen sich in der Regel nur unter Zerstörung des Cyclodextringerüsts wieder entfernen (Ausnahme: z.B. Benzyl-^[3], oder Allyl-^[88]).

Acylierungen: Die Acetylierung wurde schon von *Freudenberg*^[98] zur Reinigung von Cyclodextrinen verwendet. Wie damals benutzt man auch heute noch Essigsäureanhydrid in Pyridin um die OH-Gruppen zu verestern. Für die Veresterung der Hydroxylgruppe in Position 3 mit längerkettigen Carbonsäuren verwendet man die entsprechenden Anhydride in Dichlormethan unter Einsatz von Triethylamin und *N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Katalysator^{[99][100]}. Estergruppen lassen sich leicht basisch wieder abspalten (z.B. Natrium-Methanolat in Methanol).

3.2.3 Monoderivatisierte Cyclodextrine

Monoderivatisierte Cyclodextrine, auch monofunktionalisierte Cyclodextrine genannt, tragen nur einen Substituenten an einer Hydroxylgruppe einer Glucoseeinheit des Moleküls. Sie entstehen kinetisch betrachtet als erste Stufe einer mehrstufigen Folgereaktion (**Abbildung 9**).

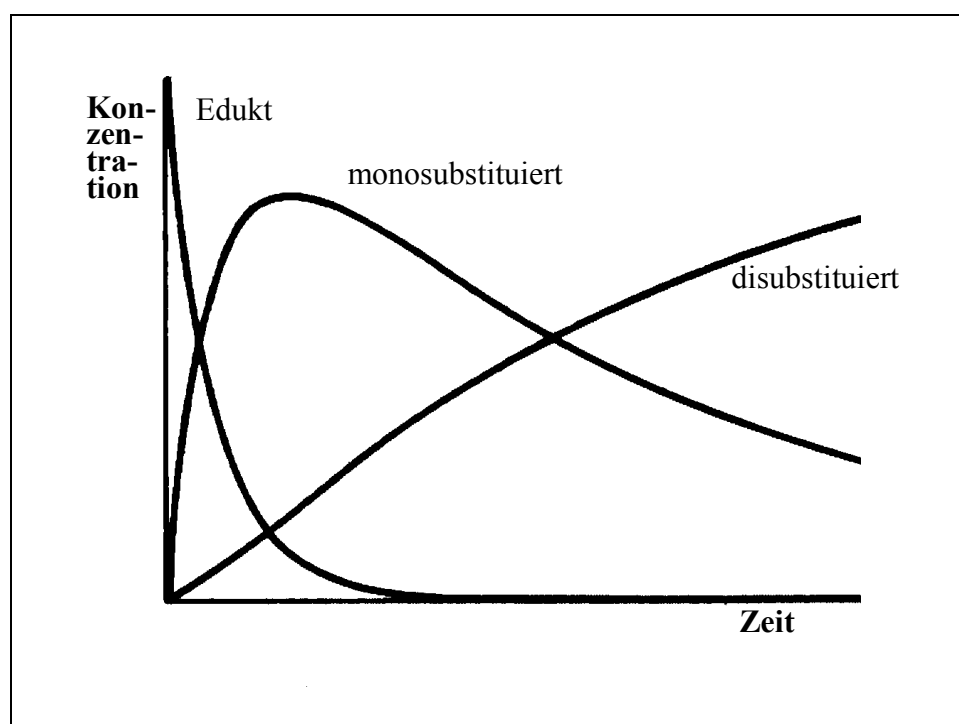


Abbildung 9: Kinetik einer zweistufigen Folgereaktion

Um eine Monoderivatisierung zu erreichen, muss die Substitutionsreaktion rechtzeitig gestoppt werden, damit die Di- und Polyderivatisierung unterdrückt wird. Dies geschieht in der Regel, indem man mit großen Überschüssen an Cyclodextrin und in großer Verdünnung

arbeitet. Die Ausbeuten solcher Reaktionen sind naturgemäß schlechter als bei regioselektiv persubstituierten Cyclodextrinen. Man unterscheidet drei Fälle von Monoderivatisierung.

3.2.3.1 Monoderivatisierung in Position 6

Bei der Herstellung von an Position 6 monoderivatisierten Cyclodextrinen kann man zwei Synthesewege unterscheiden. Erstens die Reaktion großer Substituenten mit dem freien Cyclodextrin (z.B. Tosyl-^[101], Trityl-^[102], TBDMS-^[103]), zweitens die Reaktion von Cyclodextrinderivaten, die bereits an Position 2 und 3 geschützt sind.

Aus der Tosylierung ergibt sich die Möglichkeit, eine Vielzahl anderer mono-6-substituierter Cyclodextrinderivate darzustellen (**Abbildung 10**).

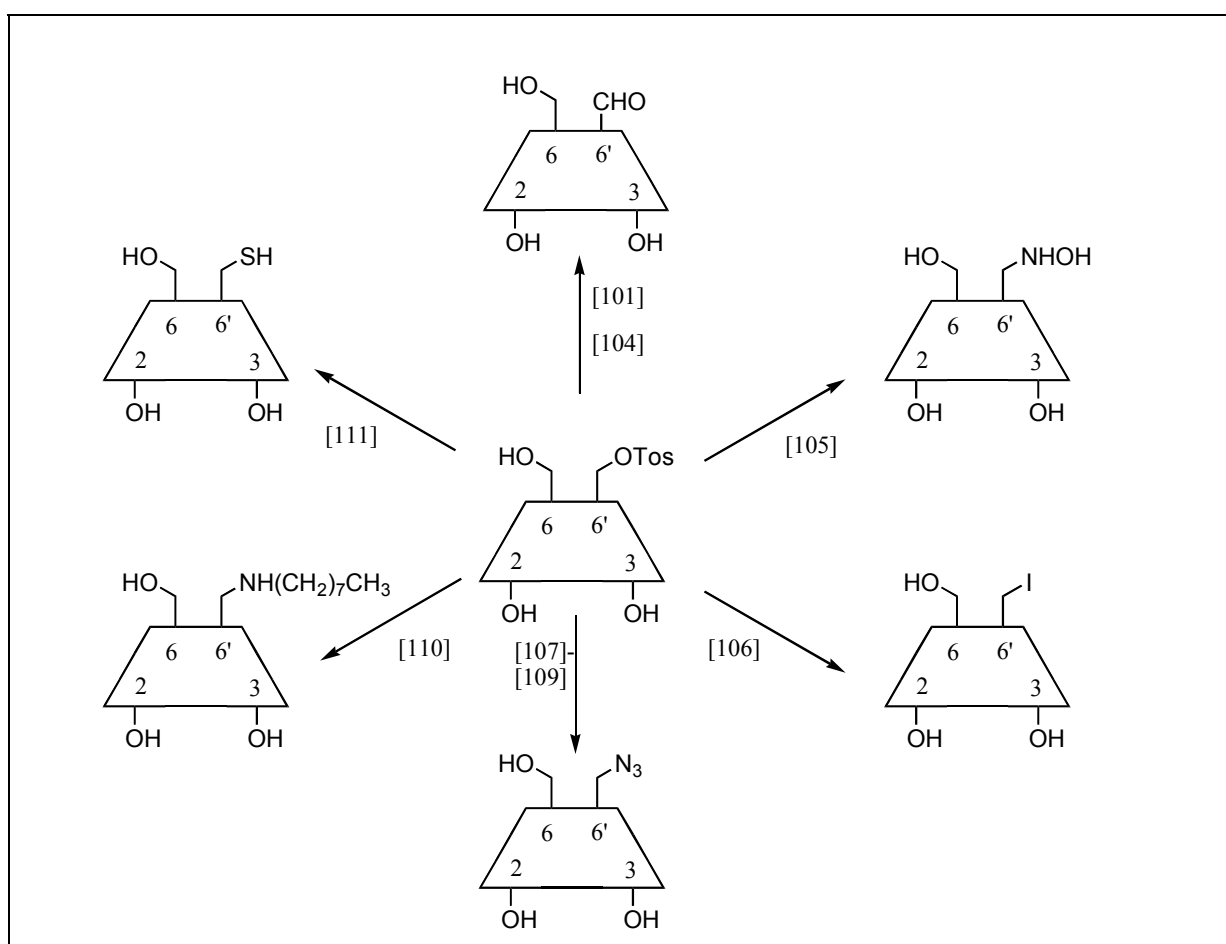


Abbildung 10: Funktionelle Gruppenumwandlungen von mono-6-tosylierten Cyclodextrinen

Die Synthese von mono-6-*O*-TBDMS-Cyclodextrinen wurde von *Weseloh*^[3] und *Dittmann*^{[24][62]} zur Synthese von monofunktionalisierten per-*O*-Methyl- β -Cyclodextrinen sowie von *Dönnecke*^[112] zur Darstellung von 2,6-di-*O*-Pentyl-3-*O*-butyryl- γ -Cyclodextrinderivaten eingesetzt.

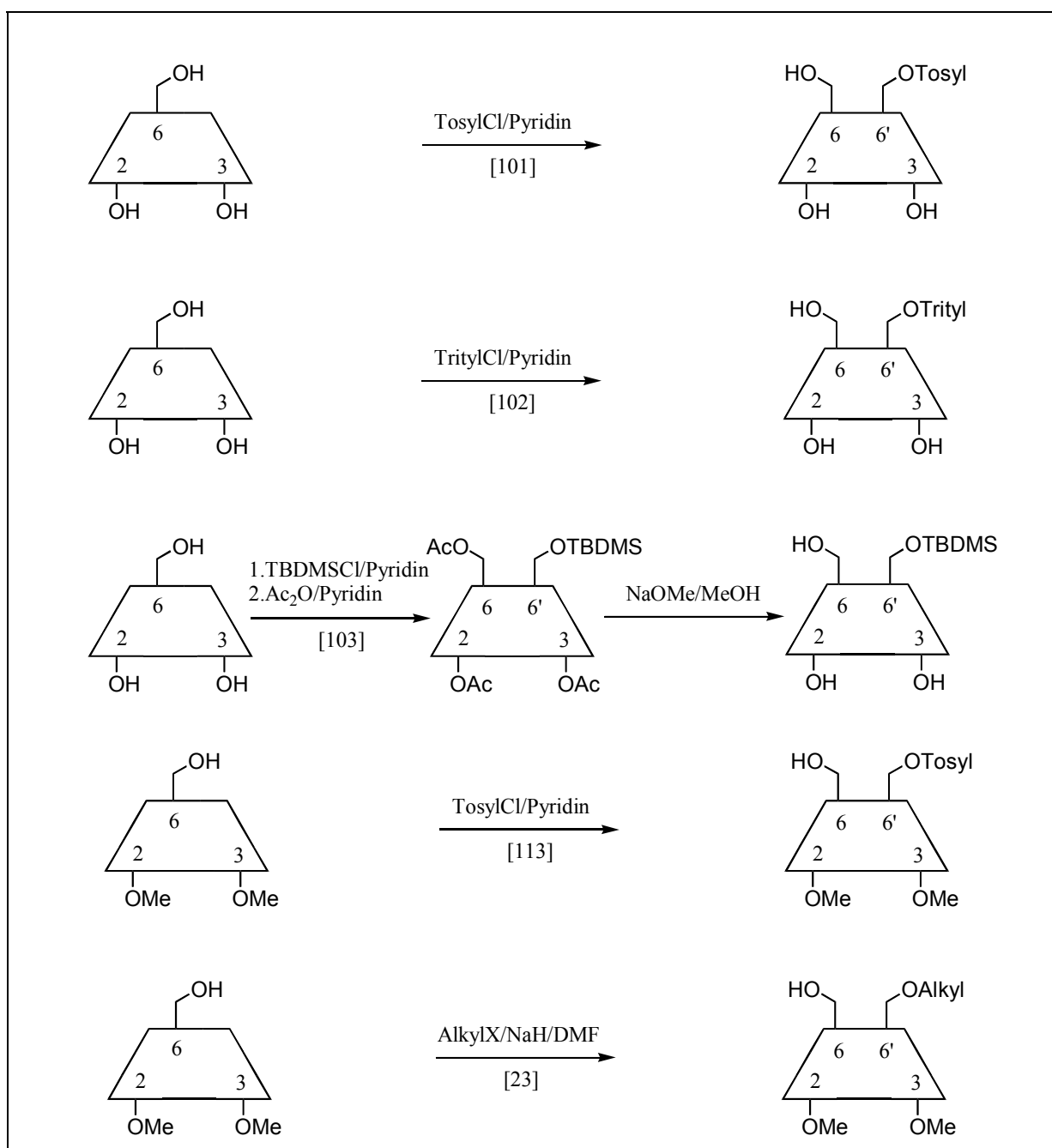


Abbildung 11: Übersicht der Synthesen für die Darstellung von in Position 6 monoderivatisierten Cyclodextrinen

Die Monotosylierung von 2,3-di-O-Methyl- β -cyclodextrin nach Bradshaw^[113] diente Dönnecke^[23] zur Darstellung eines 6-O-TBDMS-2,3-di-O-methyl- β -cyclodextrins. Die Monoderivatisierung desselben mit 5-Brom-1-cyanopentan bzw. 8-Brom-1-octen wurde von Dönnecke^{[23][42]} und Dittmann^{[24][62]} für die Darstellung von 6-O-TBDMS-2,3-di-O-methyl- β - und per-Methyl- β -cyclodextrinderivaten verwendet. Mit 2,3-di-O-Pentyl-Derivaten gelang Dittmann^[24] die Monofunktionalisierung von 6-O-Methyl-2,3-di-O-pentyl- β -cyclodextrin. Über das gemischt alkylierte 2-Methyl-3-Pentyl-Derivat synthetisierten Dönnecke^{[23][57]} und

Dittmann^[24] 2,6-di-*O*-Methyl-3-*O*-pentyl- β - bzw. γ -cyclodextrin mit mono-Oct-7-enyl- bzw. mono-5-Cyanopentylrest in Position 6. **Abbildung 11** gibt eine Übersicht über verschiedene Synthesewege zur Monoderivatisierung der Position 6.

3.2.3.2 Monoderivatisierung in Position 2

Eine direkte Monoderivatisierung in Position 2 ist mit Tosylchlorid möglich^{[114][115]}. In der Regel geht man jedoch vom 6-*O*-TBDMS-Derivat aus.

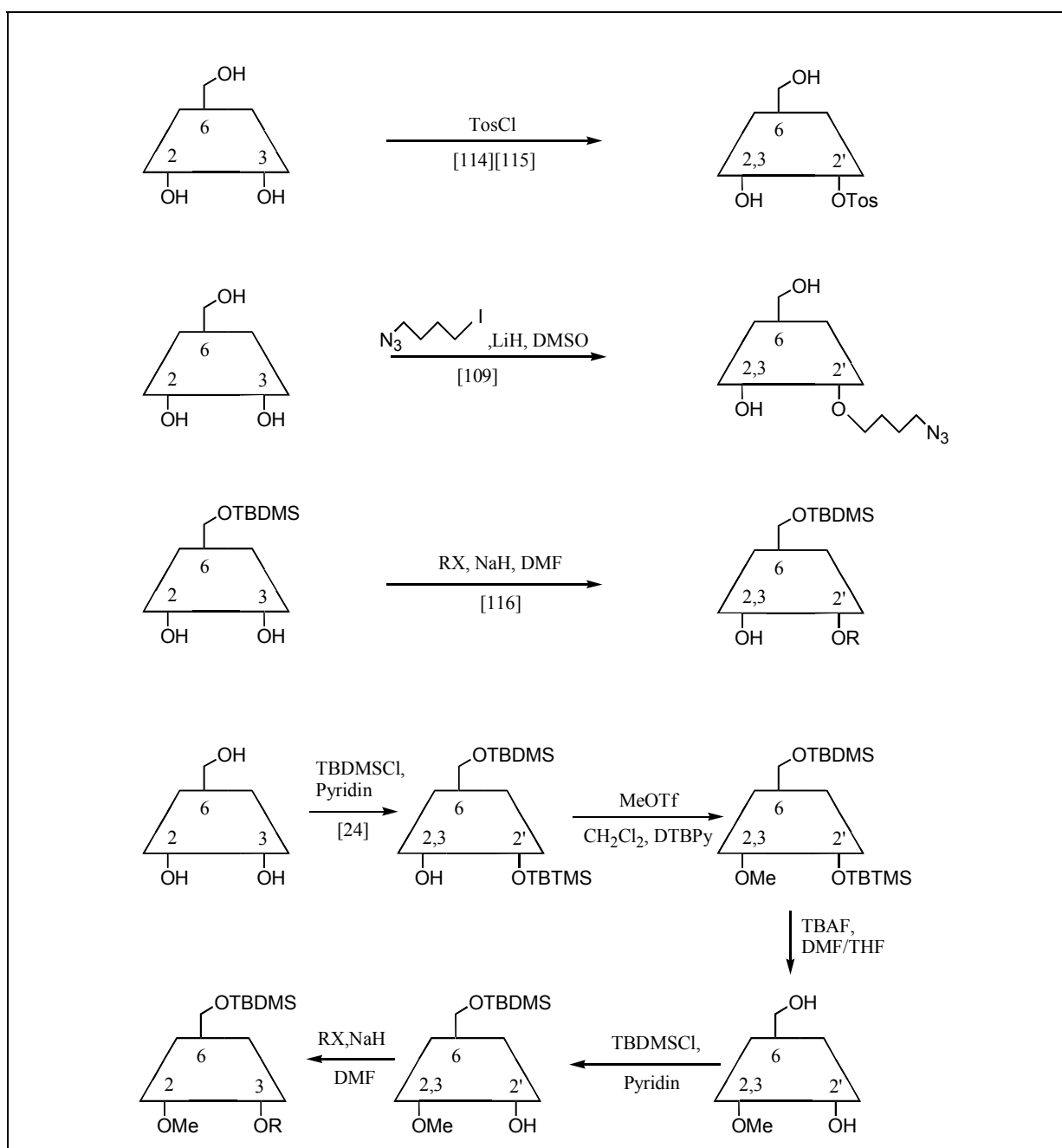


Abbildung 12: Übersicht der Synthesen für die Darstellung von in Position 2 monoderivatisierten Cyclodextrinen

Dieses kann mit 5-Brom-1-cyanopentan oder 8-Brom-1-octen monofunktionalisiert werden. Dieser Weg wurde zur Darstellung von 6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-acetyl-^[116] und 6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-methyl- β -cyclodextrinen^{[24][62]} beschrieben.

Alternativ dazu entwickelte *Dönnecke*^{[23][42]} eine Methode, die von TBDMS-Derivaten ausgeht, die zusätzlich noch an einer 2-Position eine weitere TBDMS-Gruppe besitzen. Nach Methylierung der freien 2- und 3-Positionen, Abspaltung aller Silylschutzgruppen und wiederholter Silylierung der 6-Position mit TBDMSCl bleibt am Ende eine 2-Position frei, die zur Monoderivatisierung herangezogen werden kann. *Dönnecke*^{[23][42]} und *Dittmann*^{[24][62]} synthetisierten so monofunktionalisierte 6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-methyl- und per-Methyl-Derivate. Eine Übersicht der Verfahren zeigt **Abbildung 12**.

3.2.3.3 Monoderivatisierung in Position 3

Eine direkte Sulfonylierung der Position 3 eines Cyclodextrins gelang *Tahara*^[117] 1990.

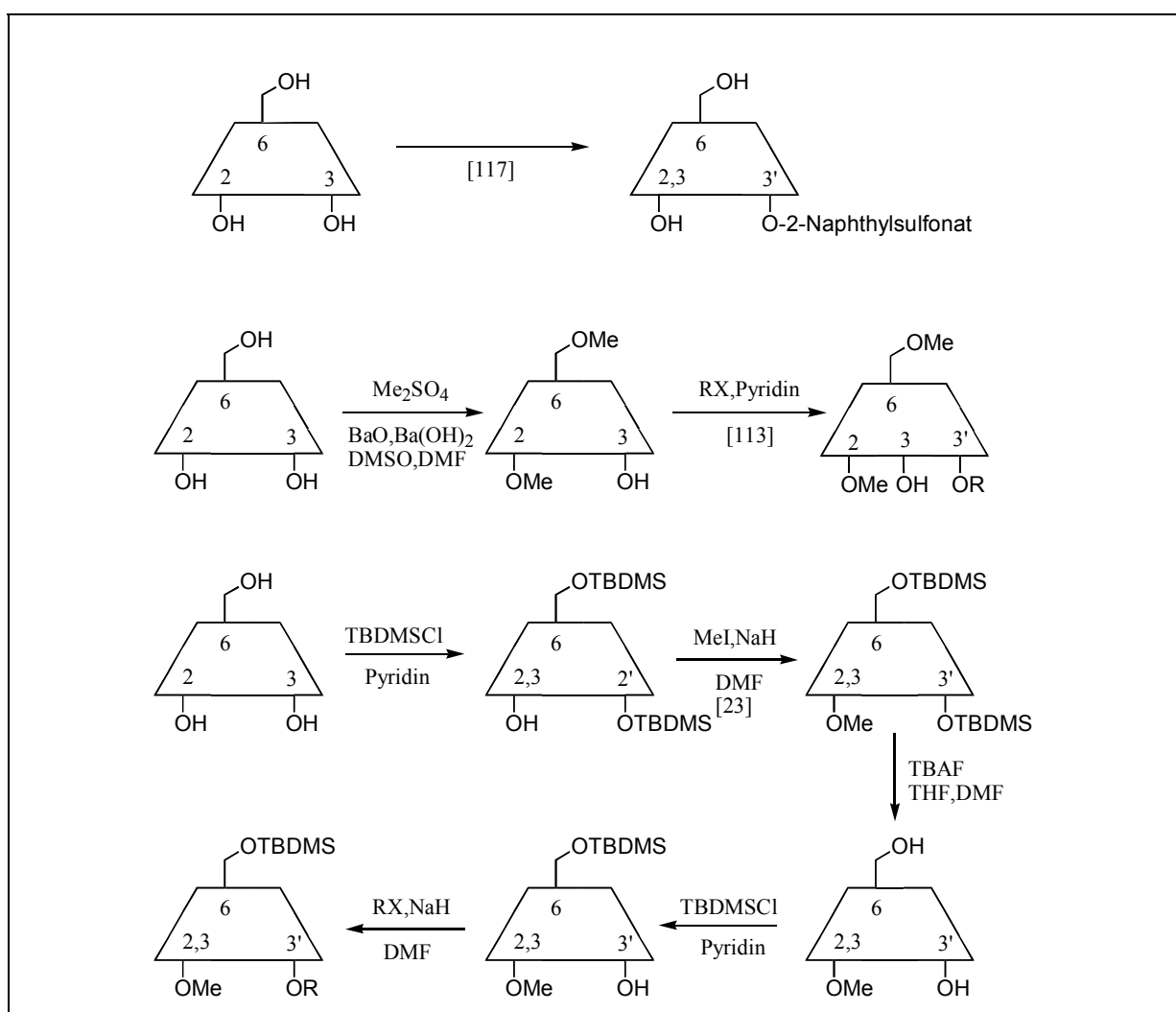


Abbildung 13: Übersicht der Synthesen für die Darstellung von in Position 3 monoderivatisierten Cyclodextrinen

In der Regel geht man jedoch von 2,6-di-*O*-alkylierten Cyclodextrinderivaten aus^[113]. *Dönnecke*^{[23][42]} machte sich die Silylgruppenwanderung von TBDMS-Gruppen zunutze, indem er 2',6-*O*-TBDMS-Cyclodextrine mit Methyljodid und Natriumhydrid als Base alkylierte.

Unter diesen Bedingungen wandert die TBDMS-Gruppe von Position 2 nach Position 3^[78]. Eine anschließende Desilylierung und Umsetzung der primären OH-Gruppen an Position 6 lässt Cyclodextrinderivate entstehen, die eine einzelne freie Hydroxylgruppe in Position 3 aufweisen. Diese Variante wurde von *Dönnecke*^{[23][42]} und *Dittmann*^{[24][62]} zur Darstellung von 6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-methyl- β -cyclodextrinen verwendet (**Abbildung 13**).

3.2.4 Immobilisierung von Cyclodextrinen an Kieselgel

Um Cyclodextrine als chirale stationäre Phasen in chromatographischen Trennverfahren wie der HPLC einsetzen zu können, müssen sie immobilisiert werden. Fast ausschließlich wird dabei Kieselgel als Trägermaterial verwendet.

Um die Cyclodextrine an das Kieselgel binden zu können, muß dieses mit funktionellen Gruppen versehen werden. Man erhält die modifizierten Kieselgele aus der Umsetzung der nativen Kieselgele mit Trialkoxysilylverbindungen^[118] oder Chlorsilanen^[119] (**Abbildung 14**).

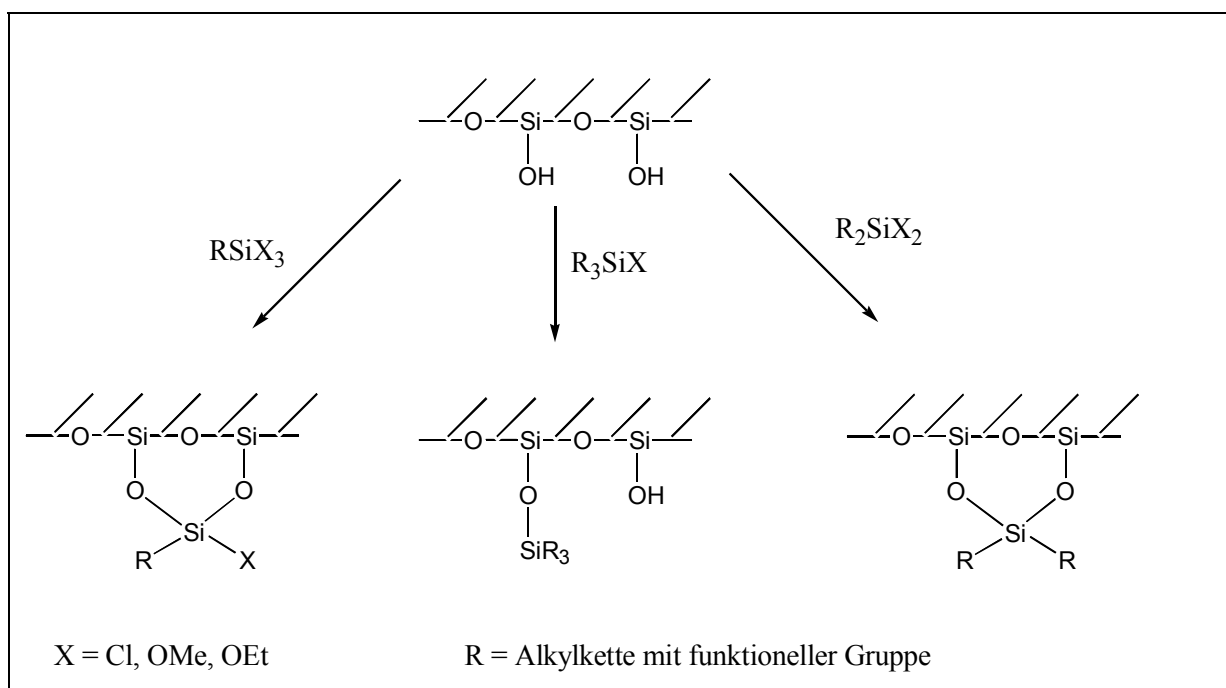


Abbildung 14: Darstellung von funktionalisierten Kieselgelen

Eine Vielzahl dieser Trägermaterialien ist inzwischen kommerziell erhältlich. Eine Auswahl zeigt **Abbildung 15**.

Am häufigsten wird 3-Aminopropyl-Kieselgel zur Immobilisierung verwendet. Cyclodextrine mit einem Carbonsäurerest (z.B. 6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-methyl- β -CD^{[23][42]}, 2,3-di-*O*-Methyl- β -CD^[24]) eignen sich ebenso wie Verbindungen mit einem Säurechlorid- (z.B. per-*O*-Methyl- β -CD^[120]) oder Isocyanatrest (β -Cyclodextrin^[121]) zur Umsetzung. Auch Epoxid-^[62], Aldehyd- (z.B. 6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-methyl- β -CD^[24]) oder Tosylgruppen^[120] tragende Cyclodextrine können

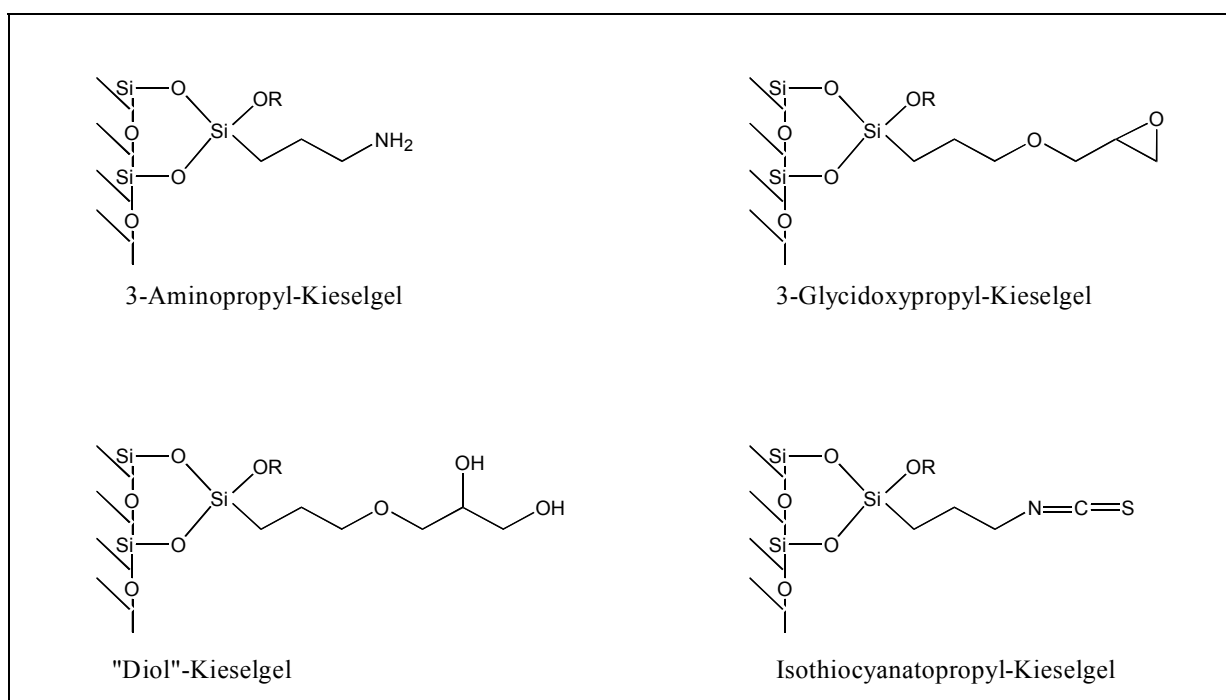


Abbildung 15: Beispiele für funktionalisierte Kieselgele

verwendet werden. Ferner gelang *Zhang*^{[122][123]} die Umsetzung von Aziden mittels *Staudinger*-Reaktion.

Weitere Möglichkeiten bietet das 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel mit seiner Epoxid-Funktion. Ein Beispiel hierfür ist das von *Armstrong* patentierte Verfahren^[22] von dessen Umsetzung mit Natrium-Alkoholaten nativer Cyclodextrine, das wiederholt angewandt wurde^{[64][124]}, um eine Vielzahl von derivatisierten Cyclodextrin-Phasen herzustellen^[125] (Cyclobond[®]-Phasen). Auch Cyclodextrine mit Amino-Funktion können so immobilisiert werden^[24].

Tragen die Cyclodextrinderivate eine Trimethoxy-^[23] oder Triethoxysilyl-Funktion^[126], können auch unmodifizierte Kieselgele zur Immobilisierung verwendet werden. Dies geschieht analog der Darstellung modifizierter Kieselgele.

Ein weiteres Verfahren ist das „polymer coating“, bei dem Cyclodextrine an ein viskoses Polymer -meist Polysiloxan- gebunden werden. Dies geschieht durch die Umsetzung von Cyclodextrinen, die eine Alkenyl-Funktion tragen, mit hydridhaltigen Polysiloxanen und ist für 6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-methyl- β -^{[23][42]}, per-*O*-Methyl- β -^[127] und 3-*O*-Butyryl-2,6-di-*O*-pentyl- γ -Cyclodextrin^[128] beschrieben. Zwei Verfahren hierzu sind auch von *Massanobu*^[97] und *Bradshaw et al.*^[129] patentiert worden. Die Polysiloxane werden in der Regel im Anschluß thermisch an Kieselgel oder Kapillaroberflächen immobilisiert. Neben Polysiloxanen finden auch andere Polymere Verwendung^{[130][131]}.

3.3 Analytik der Cyclodextrinderivate

Neben der Dünnschichtchromatographie^[78], mit deren Hilfe sich in der Regel der Reaktionsverlauf einer Reaktion sowie die Reinheit der Produkte beim chromatographischen Reinigungsprozeß bequem verfolgen lassen, werden bei der Analytik von Cyclodextrinderivaten die folgenden Methoden verwendet:

Kernmagnetische Resonanzspektroskopie^[18]

Mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie lässt sich die molekulare Struktur der Cyclodextrine aufklären. Die Lage der Signale der jeweiligen Protonen im Spektrum enthält Informationen über ihre chemische Umgebung. Die Signalintensitäten (Integrale) geben Aufschluß über die Anzahl äquivalenter H-Atome. Die Aufspaltungsmuster geben Auskunft über Anzahl und Lage von benachbarten Protonen. Mit Hilfe der ¹H-¹H- bzw. ¹H-¹³C-COSY (Correlated Spectroscopy) lassen sich die benachbarten Wasserstoff- und Kohlenstoffatome eines H-Atoms ermitteln. Mit dem ¹³C-NMR-Spektrum im DEPT Modus (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) lassen sich neben der Information über die chemische Umgebung jedes einzelnen Kohlenstoffatoms auch Aussagen über die Anzahl der an ihm gebundenen Wasserstoffatome machen. Aus der Kombination der Verfahren ergibt sich der molekulare Aufbau der Verbindung. Bei Cyclodextrinen wird diese Methode vor allem bei Derivaten mit einheitlich substituierten Glucosebausteinen d.h. mit C_n-Symmetrie eingesetzt. Bei monoderivatisierten Cyclodextrinen hingegen werden die Spektren leicht unübersichtlich, da die Äquivalenz der Glucosebausteine aufgehoben ist. In diesem Falle müssen andere Methoden ergänzend herangezogen werden.

Massenspektrometrie^[66]

Als massenspektrometrische Verfahren werden heutzutage vor allem MALDI-TOF- und ESI-Massenspektrometrie verwendet. Bei der MALDI-TOF-MS (matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry) werden die Probenmoleküle mit Hilfe eines Lasers desorbiert und ionisiert. Die Massenbestimmung erfolgt über die Ermittlung der Flugzeit durch ein Rohr, die bei Molekülen gleicher kinetischer Energie von der Masse abhängig ist. Bei dieser schonenden Methode werden die Cyclodextrine nicht fragmentiert sondern als Natrium- und Kaliumaddukte (bei Behandlung mit Ionentauscher als Natriumaddukte) des Moleküls detektiert. Nach *Bartsch*^[132] lassen sich so quantitative Aussagen zur Reinheit bzw. zu den Mengenverhältnissen von Cyclodextringemischen machen. *Bartsch*^[132] und *Lange*^[133] verwendeten dieses Verfahren zur Reaktionskontrolle bei Cyclodextrinderivaten (z.B. Hydrolyse von 2,3-Epoxy- β -Cyclodextrin).

Bei der Elektrospray Ionization (ESI) erfolgt die Ionisation durch Versprühen der Probe in Anwesenheit eines starken elektrostatischen Feldes und eines Trockengasstromes^{[66][134]}. Meist wird dieses Verfahren mit einer Ionenfalle (ion trap) gekoppelt. Auch in diesem Falle kann das Molekülion unfragmentiert erhalten werden.

Beide Verfahren ermöglichen die Ermittlung des Substitutionsgrades eines Cyclodextrins. Monoderivatisierte Cyclodextrine lassen sich problemlos von mehrfach derivatisierten unterscheiden.

Standard-Methylierungsanalyse^{[135][136]}

Bei der Standard-Methylierungsanalyse (SMA) werden die Cyclodextrine nach Methylierung zu Monomeren abgebaut^{[137][138]}. Nach Reduktion und Derivatisierung (meist Acetylierung) erhält man monomere Glukosebausteine, die GC-flüchtig sind. Anhand von GC-MS-Untersuchungen können neben der Reinheit der Probe auch der Derivatisierungsgrad und die Position einer Monoderivatisierung ermittelt werden^[23].

Elementaranalyse

Für die Analytik immobilisierter Cyclodextrinderivate verwendet man in der Regel die Elementaranalyse. Aus ihr lässt sich die Menge an immobilisiertem Cyclodextrin berechnen. Als qualitativer Nachweis kann auch die IR-Spektroskopie herangezogen werden, da bei Kieselgel als Trägermaterial eine Zunahme der Absorption der C-H-Valenzschwingungen und bei acylierten Verbindungen eine Absorption durch die Carbonylgruppe zu erkennen ist.

4. Spezieller Teil

4.1 Synthese zweier δ -Cyclodextrinderivate für die Gaschromatographie

Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (per-methyl- β -CD)^{[35][40][139]} und Heptakis(6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD)^{[38][140][141]} sind zwei Cyclodextrinderivate, die als chirale Selektoren in der Gaschromatographie breite Anwendung gefunden haben. So trennt Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin z.B. Ketone, γ -Lactone, *sek.* Alkohole, Oxirane sowie cyclische Alkene und Alkane. Heptakis(6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin unter anderem Ester verzweigter Carbonsäuren wie 2-Methylbuttersäureester, Sesqui- und Diterpene sowie verschiedene Atropisomere.

δ -Cyclodextrinderivate sind bisher noch nicht als chirale Selektoren in der Gaschromatographie eingesetzt worden, da sie nur schwer und mit geringen Ausbeuten zu isolieren sind.

Per-*O*-Methyl- und 6-*O*-TBDMS-2,3-di-*O*-methyl-Verbindungen sind einfach und in guten Ausbeuten zu synthetisierende Cyclodextrinderivate. Die vielseitige Verwendung der entsprechenden β -Cyclodextrinderivate in der enantioselektiven Gaschromatographie macht sie daher für die Untersuchung der Trenneigenschaften von δ -Cyclodextrinen besonders interessant. Das für die vorliegende Arbeit verwendete native δ -Cyclodextrin wurde von *H. Ueda* (Hoshi Universität, Tokio) zur Verfügung gestellt.

4.1.1 Synthese von Nonakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (9)

Die Permethylierung erfolgte nach dem Verfahren von *Boger*^[94], bei dem das in DMF gelöste δ -Cyclodextrin (8) unter Verwendung von Natriumhydrid als Base mit Methyljodid umgesetzt wurde. Dabei wurde mit 20-fachem Überschuß an Natriumhydrid und Methyljodid gearbeitet, um eine vollständige Methylierung sicherzustellen. Nach 14 stündigem Rühren bei Raumtemperatur konnte nach der Aufarbeitung in 97 %iger Ausbeute das Nonakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (9) erhalten werden (**Abbildung 16**). Das Produkt wurde mit Hilfe des ¹H-NMR- und des MALDI-TOF-Massenspektrums identifiziert.

4.1.2 Synthese von Nonakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-di-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (11)

Bei dieser zweistufigen Synthese wurde im ersten Schritt die TBDMS-Gruppe in Position 6 eingeführt. Dies geschah nach der Vorschrift von *Fügedi*^[84] durch Umsetzung des nativen Cyclodextrins (**8**) mit *tert*-Butyldimethylchlorsilan (TBDMSCl) in Pyridin. Letzteres fungierte dabei sowohl als Lösungsmittel wie auch als Base. Die Synthese wurde nach 24 stündigem Rühren bei Raumtemperatur beendet. Nach der Aufarbeitung konnte das Nonakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- δ -cyclodextrin (**10**) in 64 % Ausbeute erhalten werden. Als zweite Stufe schloß sich die Methylierung nach *Boger* an, bei der in 28 %iger Ausbeute Nonakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-di-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (**11**) erhalten wurde (**Abbildung 16**). Die Charakterisierung erfolgte mittels ¹H-NMR- und MALDI-TOF-Massenspektrum. Die ¹H-NMR-Spektren der Produkte beider Synthesen entsprachen denen der bereits bekannten β -Cyclodextrinderivate.

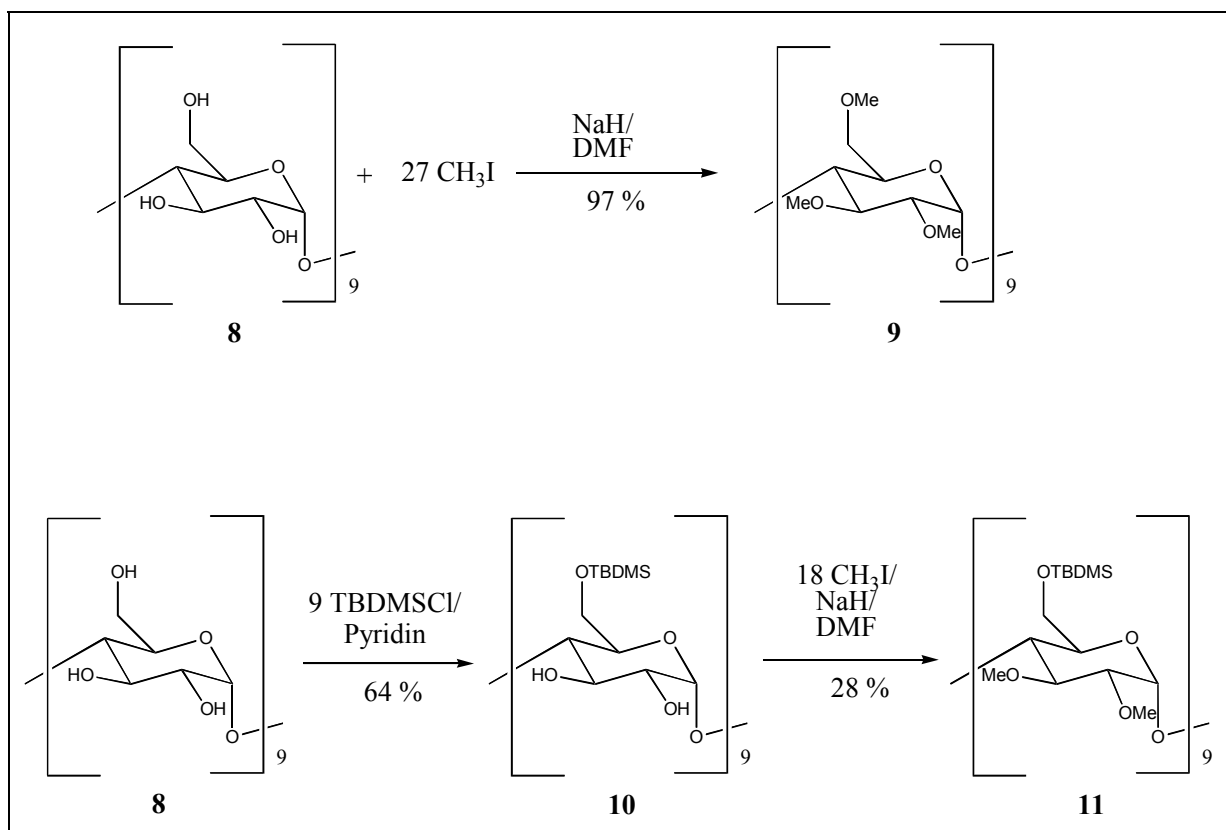


Abbildung 16: Darstellung von Nonakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (**9**) und Nonakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-di-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (**11**)

4.1.3 Nonakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (9) und Nonakis(6-*O*-tert.-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (11) als chirale stationäre Phasen in der enantioselektiven Gaschromatographie

Für die Cyclodextrinderivate wurden nach *Bouche* und *Verzele*^[142] belegte Kapillarsäulen hergestellt. Die stationären Phasen bestanden aus Mischungen von Cyclodextrinderivat und Polysiloxan OV1701 im Verhältnis 1:1 (50 Gewichts-% Cyclodextrinderivat). Für die Messungen wurden 25 m fused-silica-Kapillaren mit einem Innendurchmesser von 250 μm verwendet. Sowohl für Nonakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- δ -Cyclodextrin als auch für Nonakis(6-*O*-tert.-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin konnten keine Enantiomeren-trennungen gefunden werden (Liste der Testsubstanzen: siehe Anhang 8.2). Dies mag an einem zu großen Innenraum der Moleküle liegen, kann aber auch auf eine möglicherweise verdrillte Ringstruktur zurückzuführen sein, wie sie ansatzweise für natives δ -Cyclodextrin in der Röntgenstruktur^[143] gefunden wurde. In beiden Fällen würde dies zu schwächer assoziierten Wirt-Gast-Komplexen führen, als jene, die bei kleineren Cyclodextrinen vorhanden sind. Da die räumliche Struktur beider Verbindungen unbekannt ist, muß diese Frage jedoch offen bleiben. Bemerkenswert ist aber, dass sich die im Vergleich zu anderen Cyclodextrinderivaten geringen Komplexbindungskonstanten des nativen δ -Cyclodextrins^[72] bei den derivatisierten Verbindungen zu bestätigen scheinen.

4.2 Aufbau einer kombinierten HPLC/Elektrochromatographie-Anlage

Die Versuche zur HPLC und Elektrochromatographie wurden an fused-silica-Kapillaren (ID: 150 μm) durchgeführt, die mit an Kieselgel immobilisierten Cyclodextrinphasen gepackt waren. Für die HPLC wurden Säulen von 80 cm Länge verwendet, für die Elektrochromatographie wurden 60 cm lange Säulen eingesetzt. Die Säulen waren am hinteren Ende mit einem Micro-Inline-Filter (*Upchurch Scientific*) verschlossen. Der Druckaufbau in der Versuchsanlage erfolgte über eine *Merck-Hitachi*-HPLC-Pumpe (L 6200A), die mit Wasser betrieben wurde. In der HPLC wurde mit 350 bar Druck gearbeitet, in der Elektrochromatographie mit 30 bar. Die mobile Phase wurde mit einem Injektor (*Rheodyne* 7010, 2 ml Probenschleife) eingebracht. Die Probenaufgabe erfolgte mit einem 200 nl Injektor (*Rheodyne* 7520), an dem auch eine der beiden Elektroden für den Aufbau des elektrischen Feldes angebracht werden konnte. Die Detektion der Analyten erfolgte über ein

in die Polyimidschicht einer Leer-Kapillare (ID:50 μm) eingebranntes Fenster mit Hilfe eines UV-Detektors (*Linear Instruments* Detektor 2000). Die Chromatogramme wurden mit einem Integrator (*Merck-Hitachi* D-2500) aufgezeichnet. Zur Erzeugung der Hochspannung in der Elektrochromatographie wurde das Gerät Grom 100 der Firma *Grom* verwendet. **Abbildung 17** zeigt den schematischen Aufbau der Anlage.

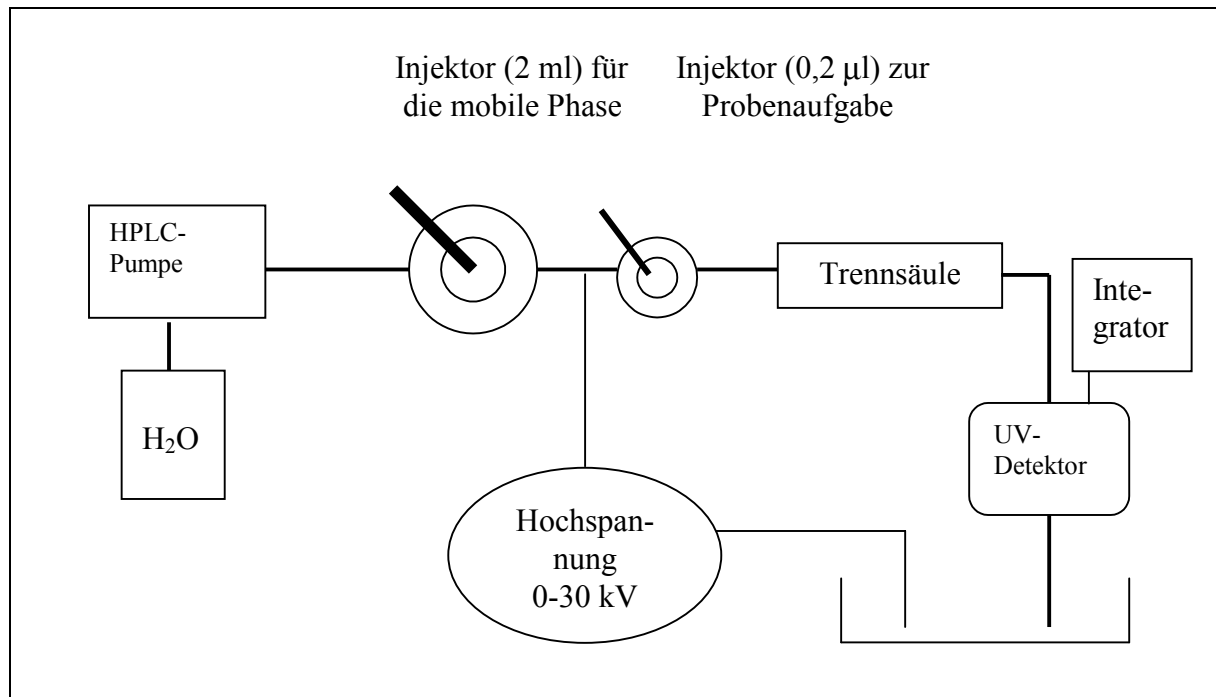


Abbildung 17: Schematischer Aufbau der kombinierten HPLC/Elektrochromatographie-Anlage. Die Hochspannung kann bei elektrochromatographischen Messungen zugeschaltet werden.

4.3 Darstellung von immobilisierten Cyclodextrinderivaten für die HPLC

4.3.1 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin

2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin ist ein chiraler Selektor, der in fast allen chromatographischen Verfahren zur Enantiomerentrennung eingesetzt wird. Er wurde beispielsweise in der Kapillarelektrophorese^[144], der Elektrochromatographie^[145] und, in methylierter Form, in der Gaschromatographie^[146] verwendet. In der HPLC wurden immobilisierte 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrinphasen 1990 von *Stalcup et al.*^[64] eingeführt und unter anderem zur Trennung von Aminosäuren^[147], Barbituraten^[148] und Oligopeptiden^[149] eingesetzt. Bisher wurden diese Phasen nach dem Verfahren von *Armstrong*^[22] hergestellt. Hierbei wird das Natrium-Alkoholat des Cyclodextrins mit 3-

Glycidoxypropyl-Kieselgel umgesetzt, so daß die Bindung zum Kieselgel über alle OH-Gruppen des Cyclodextrins möglich ist.

2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin ist keine Reinsubstanz, sondern ein Gemisch aus Verbindungen mit unterschiedlich vielen Hydroxypropyl-Gruppen. Dies ist durch das Herstellungsverfahren bedingt, bei dem 1,2-Propylenoxid mit dem Alkoholat des Cyclodextrins umgesetzt wird. Hierbei entsteht eine neue Hydroxylgruppe, die des 2-Hydroxypropyls. Diese kann ebenso mit weiterem Propylenoxid reagieren wie die übrigen OH-Gruppen der Cyclodextrins (**Abbildung 18**). Man gibt daher zur Charakterisierung des Produktes dessen molekularen Substitutionsgrad (MS) an, der sich aus der Elementaranalyse oder dem MALDI-TOF-MS errechnen lässt. Der molekulare Substitutionsgrad gibt die durchschnittliche Anzahl an Hydroxypropyl-Gruppen pro Cyclodextrinmolekül an.

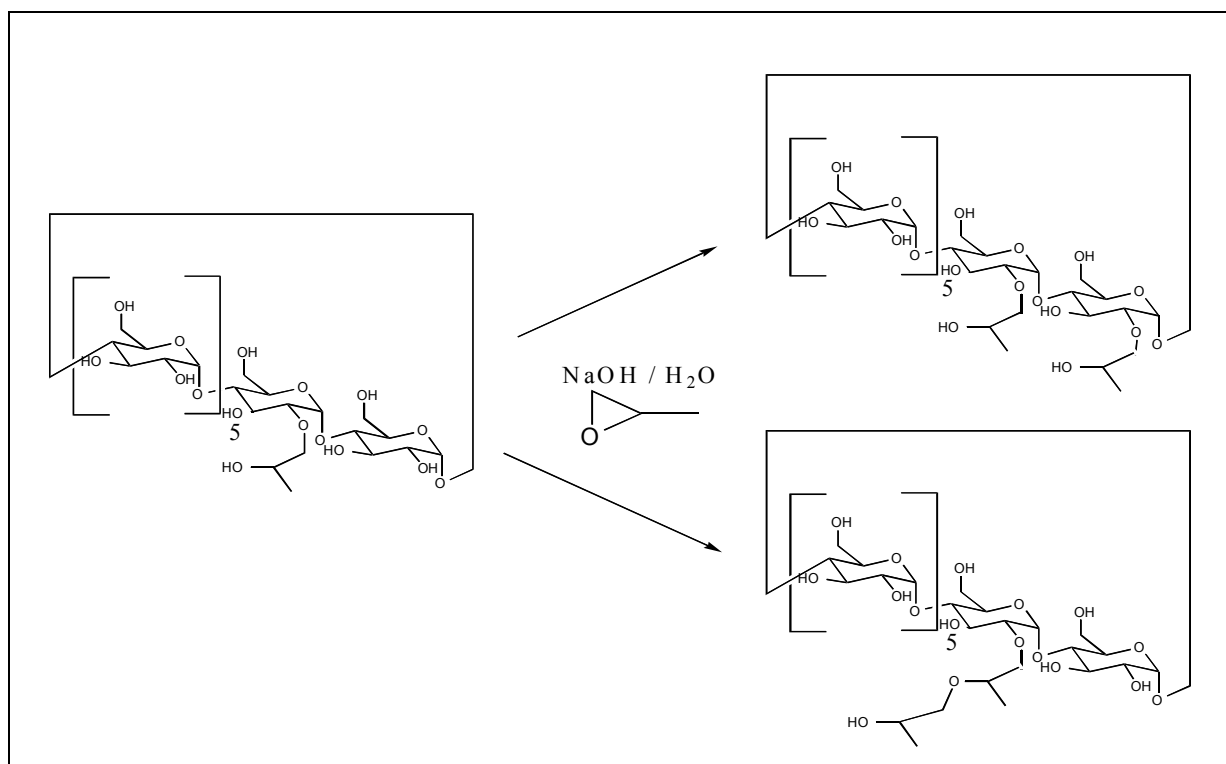


Abbildung 18: Reaktion von hydroxypropyliertem Cyclodextrin mit Propylenoxid. Die Ringöffnung des Epoxids kann sowohl an sowohl durch das Alkoholat einer Glucoseinheit (oben) als auch durch das Alkoholat der schon gebundenen Hydroxypropylgruppe (unten) erfolgen.

4.3.1.1 Synthese und Immobilisierung von 2-Hydroxypropyl-mono(2-O-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (17)

Das in dieser Arbeit hergestellte 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrinderivat sollte ausschließlich über Position 2 an das Kieselgel gebunden werden. Im ersten Schritt der Synthese wurde deshalb nach Fügedi^[84] β -Cyclodextrin (**12**) in Pyridin mit *tert.*-Butyldimethylchlorsilan zu

Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**13**) umgesetzt (**Abbildung 19**). Dies gelang durch Rühren bei Raumtemperatur über Nacht in einer Ausbeute von 52 %. Als zweite Stufe schloss sich die Monoderivatisierung der Position 2 an^[116]. Hierbei wurde Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**13**) in DMF gelöst und mit 8-Brom-1-octen unter Verwendung von Natriumhydrid als Base umgesetzt. Um die Entstehung von überalkylierten Produkten zu unterdrücken, wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol frühzeitig abgebrochen und das zurückgewonnene Edukt erneut eingesetzt. Das entstandene Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (**14**) konnte in einer Ausbeute von 17 % isoliert werden.

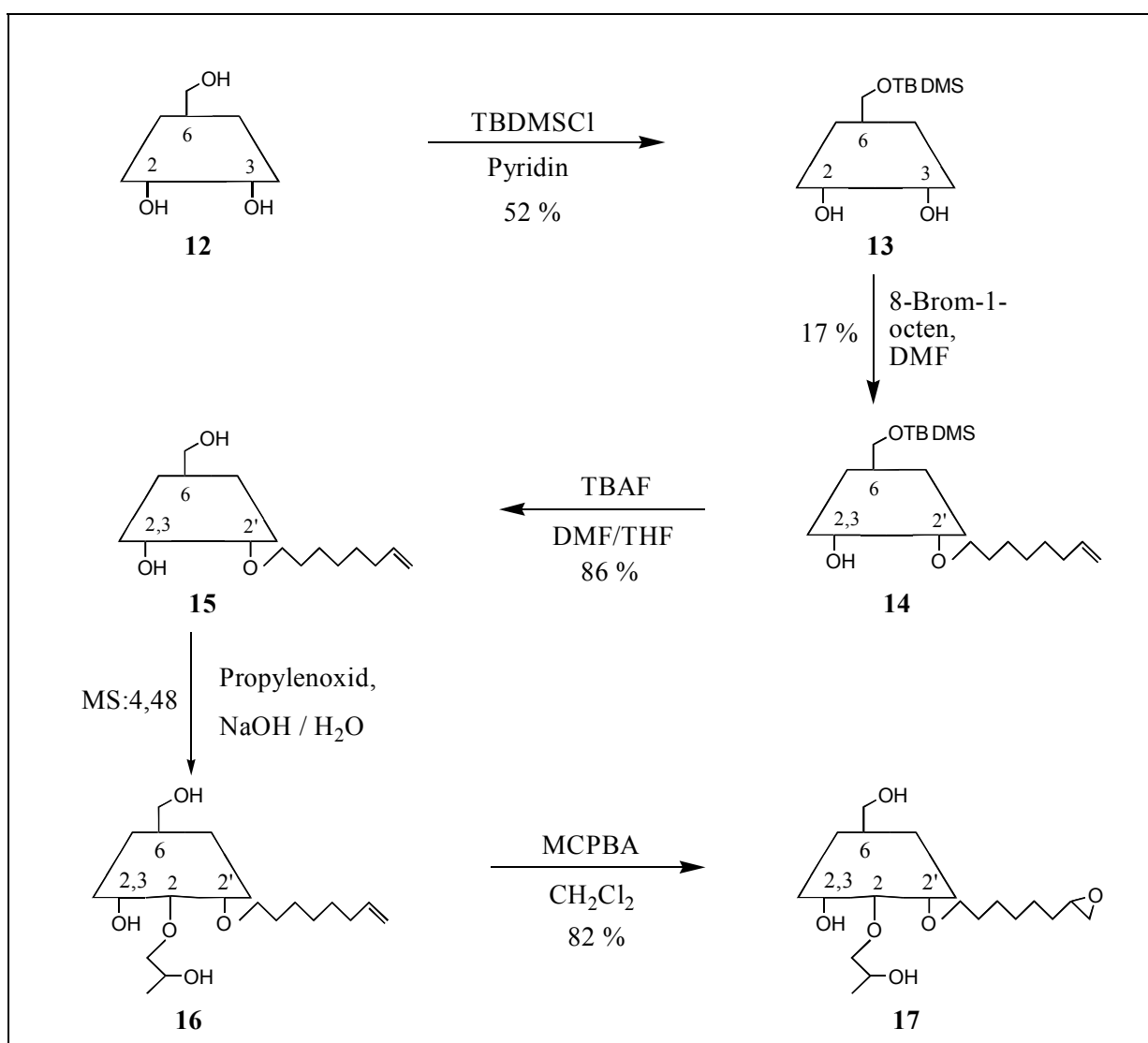


Abbildung 19: Synthese von 2-Hydroxypropyl-mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**17**)

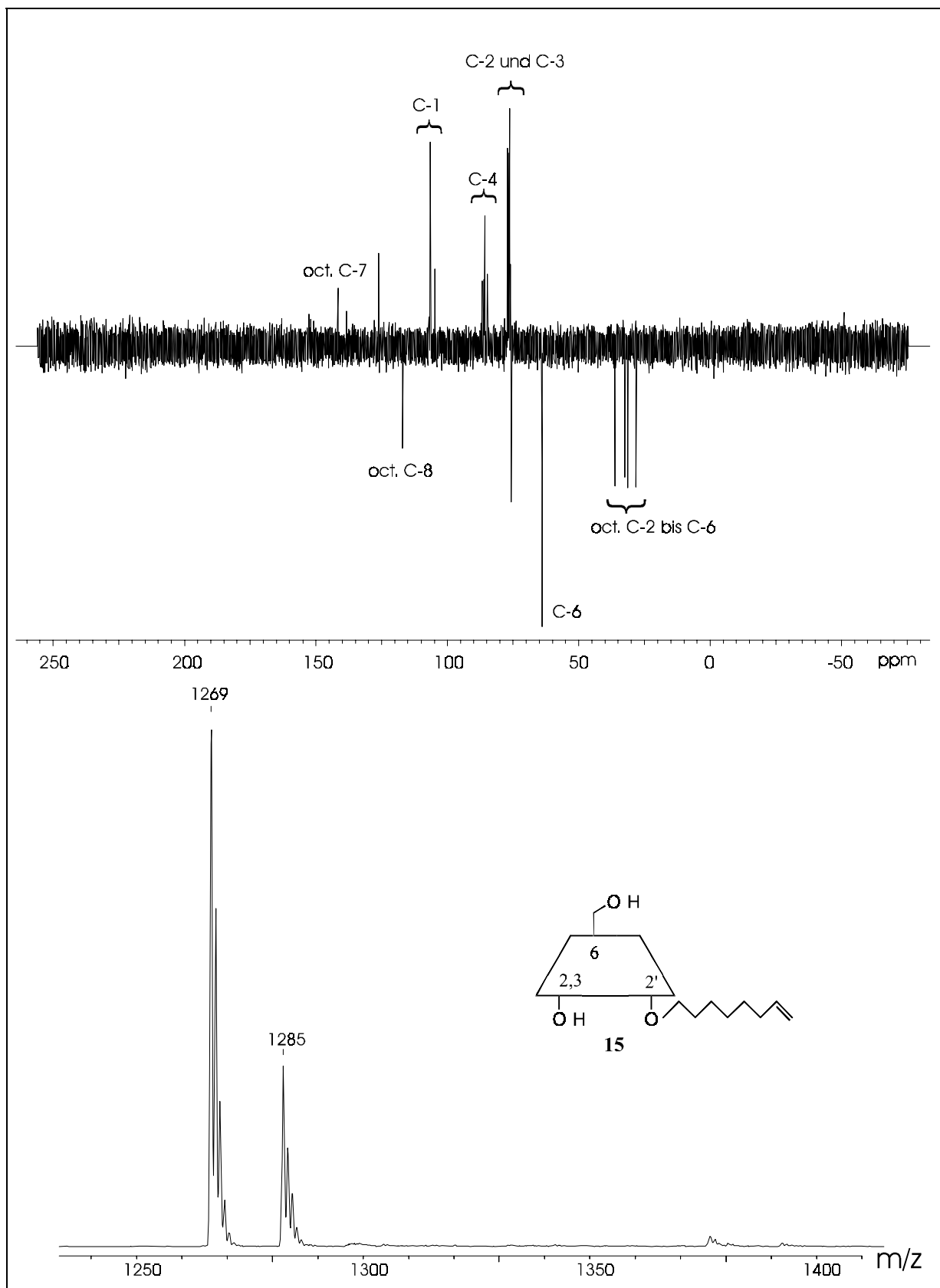


Abbildung 20: ^{13}C -NMR (DEPT)-Spektrum ($\text{Pyridin } d_5$) und MALDI-TOF-MS von Mono(2-O-oct-7-enyl)- β -cyclodextrin (**15**)

Nachdem nun die Octenyl-Einheit, die bei der Immobilisierung als „Anker“ dient, eingeführt war, konnten die Silylschutzgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abgespalten werden und es entstand Mono(2-*O*-oct-7-enyl)- β -cyclodextrin (**15**) in 86 %iger Ausbeute. Mit dieser Schlüsselverbindung können Cyclodextrine mit unterschiedlichsten Substitutionsmustern aufgebaut und für eine Immobilisierung zugänglich gemacht werden.

Abbildung 20 zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum (DEPT) der Verbindung. Gut zu erkennen sind die Signale des Octenyl-Substituenten (C-2 bis C-6: 28-26 ppm, sowie 117 ppm für C-8 und 141 ppm für C-7). Ferner erkennt man, dass die Signale der Cyclodextrin-Kohlenstoffe zu Signalgruppen aufgespalten sind, da die einzelnen Glucosebausteine nicht mehr äquivalent sind. Aus dem MALDI-TOF-MS wird aber deutlich, dass es sich um eine Reinsubstanz handelt, da nur die Signale des Natrium- und Kaliumadduktes im Spektrum zu erkennen sind. Die Feinaufspaltung der beiden Signalgruppen ist auf unterschiedliche Mengen an Kohlenstoff des Isotops ^{13}C im Molekül zurückzuführen. Zur Synthese von 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin wurde Mono(2-*O*-oct-7-enyl)- β -cyclodextrin (**15**) in wässriger Natriumhydroxid-Lösung gelöst und unter Kühlung mit racemischem 1,2-Propylenoxid versetzt^[150].

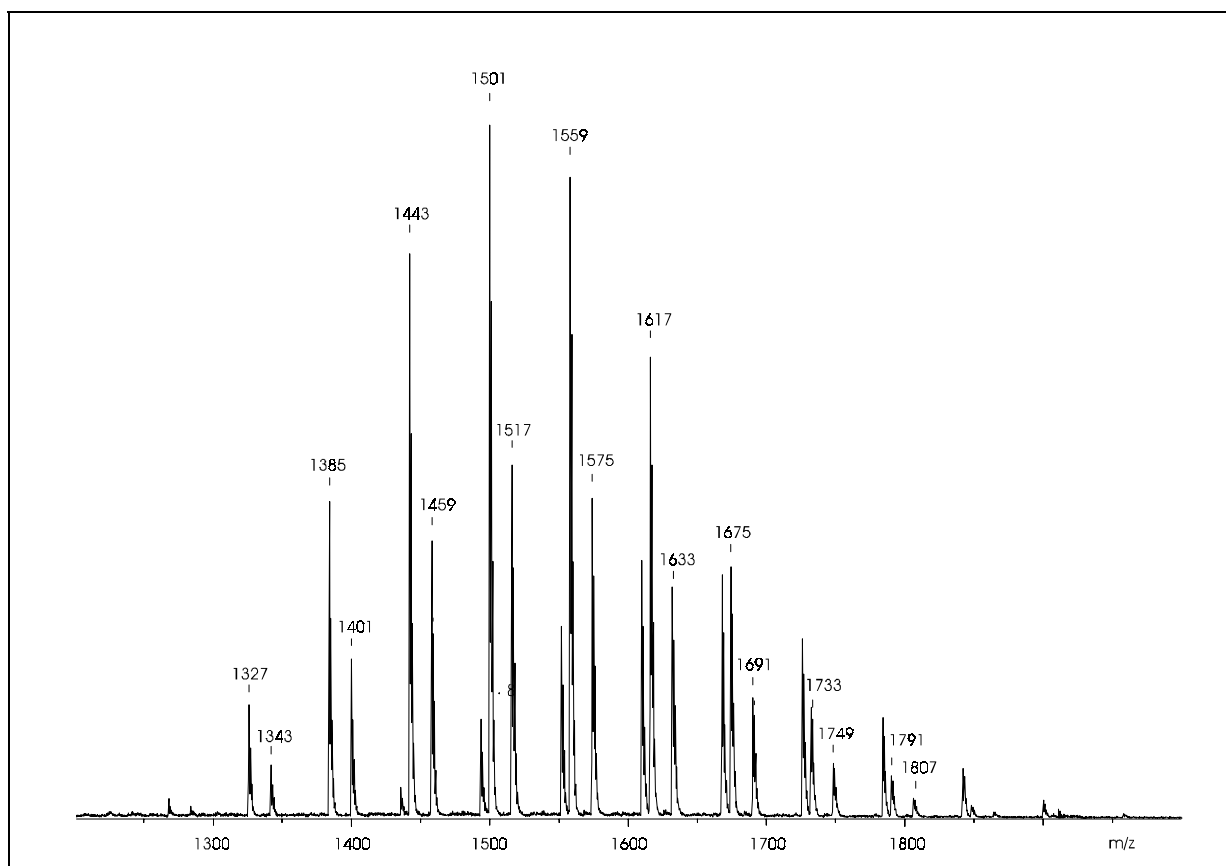


Abbildung 21: MALDI-TOF-Massenspektrum von 2-Hydroxypropyl-mono(2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (**16**). Natrium-, Kalium- und Cäsium-Addukte (Cs-Addukte ohne Massenangabe)

Abbildung 21 zeigt das MALDI-TOF-MS dieser Verbindung mit der Häufigkeit der einzelnen Substitutionsgrade, wie sie von der *Maxwell-Boltzmann*-Verteilung bekannt ist. Die Abstände der einzelnen Cyclodextrin-Signale beträgt 58 Masseneinheiten, wie sie für Hydroxypropyl-Gruppen zu erwarten sind. Anschließend wurde die olefinische Doppelbindung des Octenylrestes mit 3-Chlorperbenzoesäure epoxidiert und 2-Hydroxypropyl-mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**17**) in 82 %iger Ausbeute erhalten. Abschließend erfolgte die Immobilisierung in 1-Propanol bei 100 °C (**Abbildung 22**). Es konnten 113 μmol 2-Hydroxypropyl-mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**17**) an 3-Aminopropyl-Kieselgel gebunden werden.

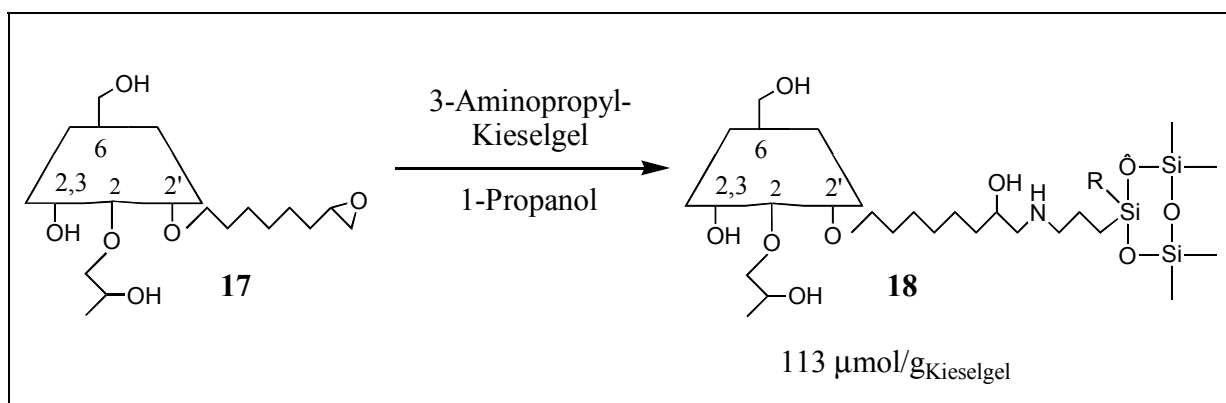


Abbildung 22: Immobilisierung von 2-Hydroxypropyl-mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**17**)

Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Qualitative Aussagen lassen sich auch mit Hilfe der IR-Spektroskopie machen (**Abbildung 23**). Durch die Bindung des Cyclodextrins kommt es im Spektrum des Kieselgels zu einer verstärkten Absorption bei 2950 cm^{-1} bedingt durch die (C-H)-Valenzschwingungen des chiralen Selektors.

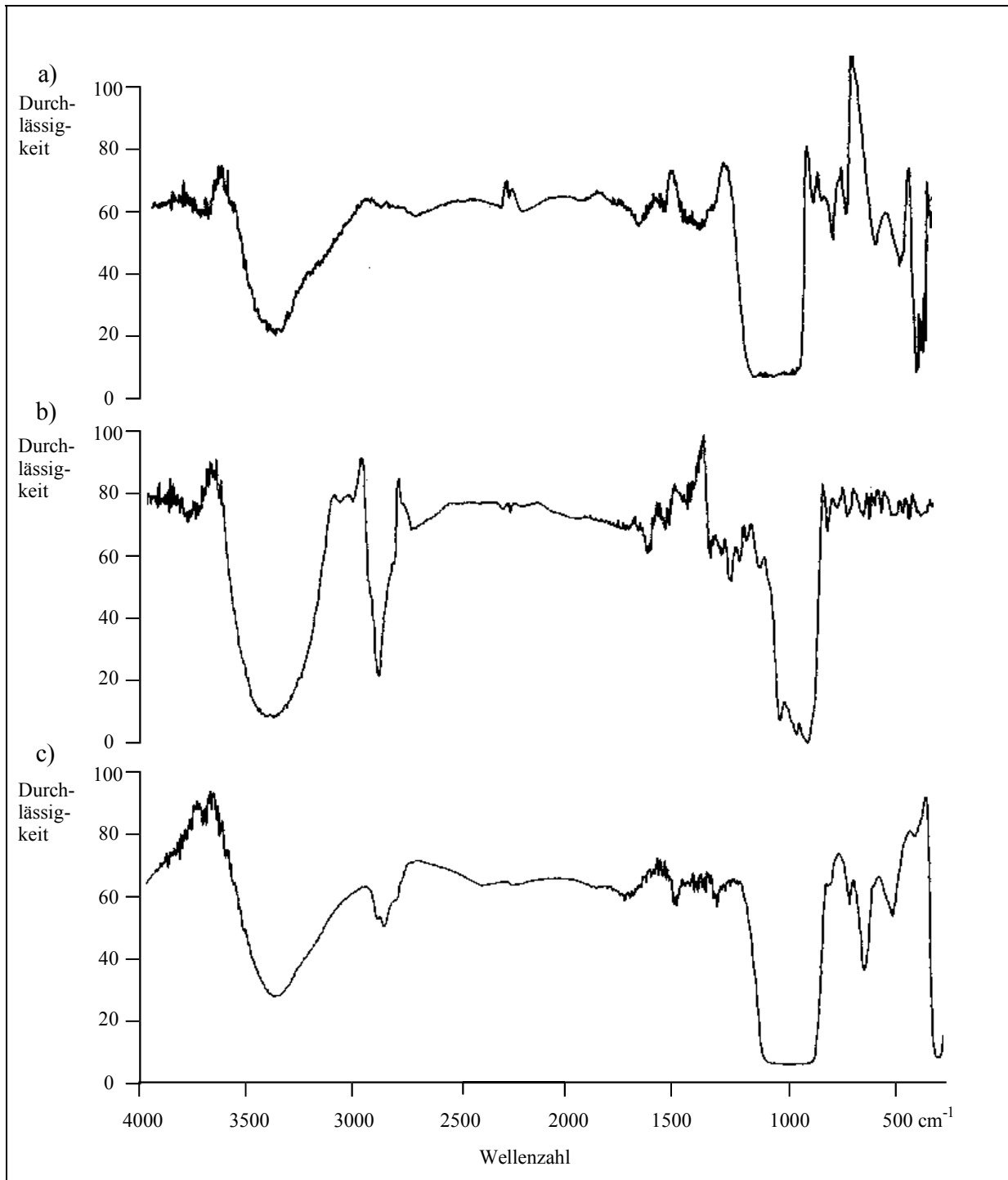


Abbildung 23: IR-Spektren von a) 3-Aminopropyl-Kieselgel, b) 2-Hydroxypropyl-mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**17**) und c) an Kieselgel immobilisiertem 2-Hydroxypropyl-mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**18**)

4.3.1.2 Immobilisiertes 2-Hydroxypropyl-mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**18**) als chirale stationäre Phase in der HPLC

In der enantioselektiven HPLC mit immobilisiertem 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin **18** zeigte sich, dass diese Phase hauptsächlich zur Trennung relativ polarer Verbindungen,

insbesondere aromatischer Amine, geeignet war. Für die Trennungen dieser Verbindungen waren aufgrund der kurzen Retentionszeiten nur geringe Mengen an organischem Modifier im Laufmittel erforderlich. Dabei hat sich insbesondere Acetonitril bewährt. Die Liste aller getesteten Substanzen findet sich im Anhang 8.3.

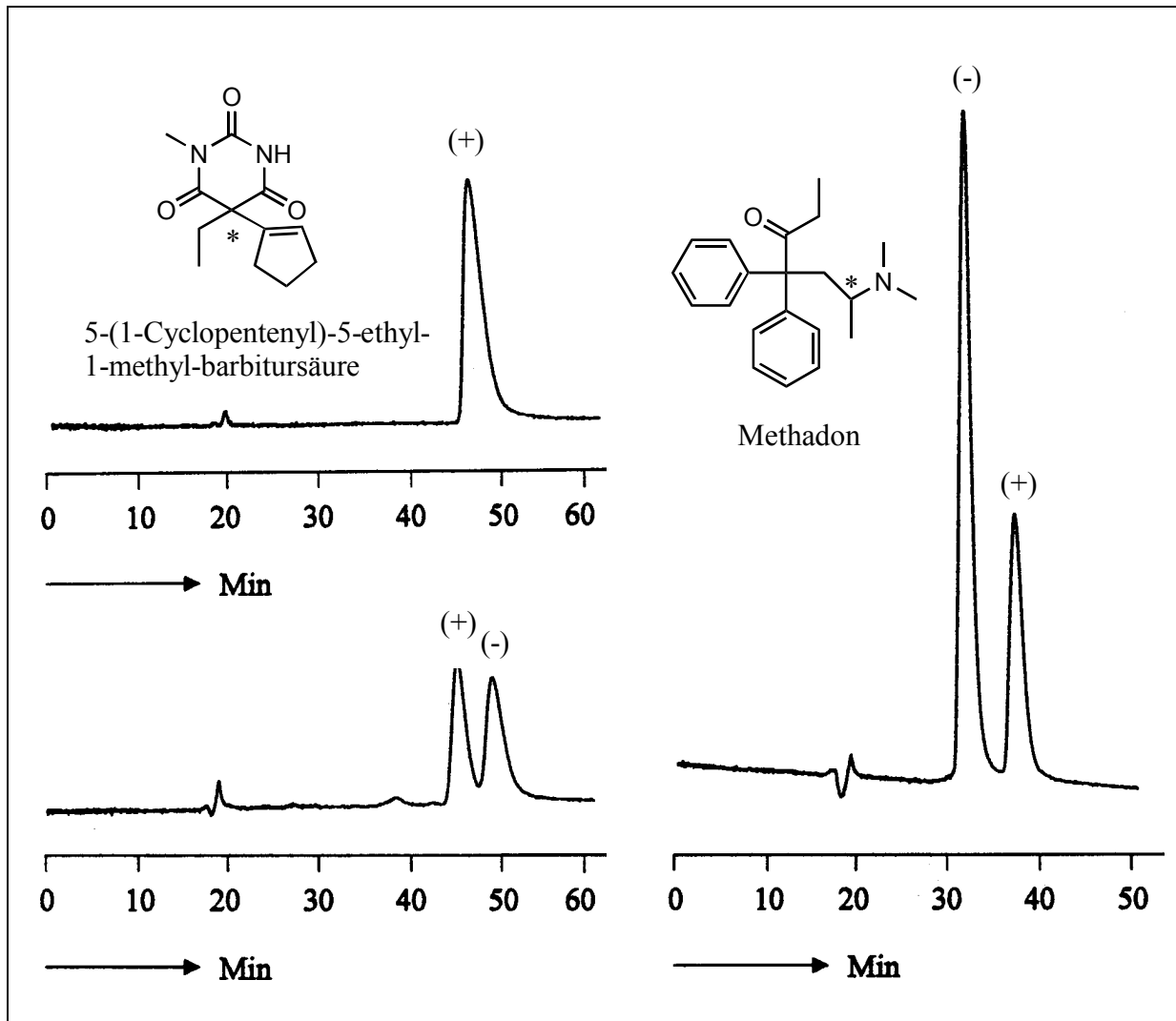


Abbildung 24: Enantiomertrennung eines Barbiturates sowie von Methadon an über Position 2 immobilisiertem 2-Hydroxypropyl-mono(2-O-[7-epoxyoctyl]- β -cyclodextrin (**18**). 80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 15 % Acetonitril (Methadon 10 % Acetonitril)

Von zwei Verbindungen konnte die Elutionsfolge der Enantiomere bestimmt werden (**Abbildung 24**). Während beim Barbiturat 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure das (+)-Enantiomer zuerst eluiert wurde, hatte beim Analgetikum Methadon das (-)-Enantiomer die kürzere Retentionszeit.

Des Weiteren konnten eine Reihe von β -Blockern wie Pindolol (**Abbildung 25**), Metoprolol und Penbutulol in ihre Enantiomere aufgetrennt werden. Diese sind strukturell verwandt mit

Ephedrin (Sympathomimetikum **Abbildung 25**) und Methylephedrin (Analgeticum), die ebenfalls an dieser 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrinphase getrennt wurden.

Ferner konnten bei den Lokalanästhetika Bupivacain und Prilocain (**Abbildung 25**) sowie bei Verapamil, einem Medikament gegen Herzrhythmusstörungen, Enantiomerentrennungen gefunden werden (**Tabelle 3** und **Abbildung 26**).

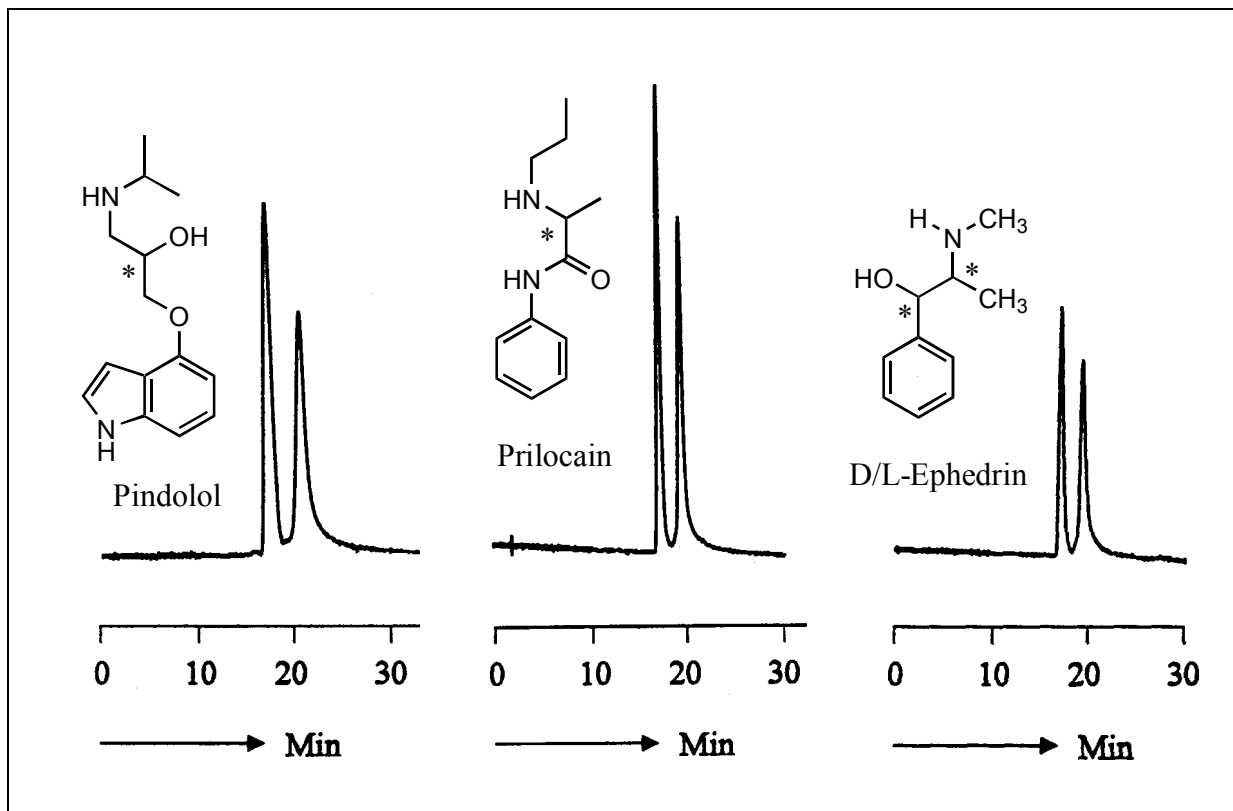


Abbildung 25: Trennung von Pindolol, Prilocain und Ephedrin an immobilisiertem 2-Hydroxypropyl-mono(2-O-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**18**). 80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 10 % Acetonitril

Sucht man nach Ähnlichkeiten zwischen den getrennten Verbindungen, fallen einem zwei Strukturelemente auf (**Abbildung 27**), die bei insgesamt acht der zehn getrennten Racemate wiederzufinden sind. Es sind dies die Bausteine R-N-CH-C*-OH für Ephedrin, Methylephedrin, Metoprolol, Penbutulol und Pindolol, sowie NH-CO-C* für Bupivacain, Prilocain und 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure. Lediglich bei Methadon und Verapamil fehlen diese Elemente. Wenn das Vorhandensein dieser Bausteine auch keine sichere Gewähr für den Erfolg der Enantiomerentrennungen bietet, so können sie doch einen Hinweis für die Erfolgsaussichten einer Trennung bieten.

Testsubstanz (Racemat)	k'_1	α	R	mobile Phase
Bupivacain	0,12	2,54	1,7	10 % Acetonitril
5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure	1,43	1,19	1,4	15 % Acetonitril
Ephedrin	0,13	1,54	0,8	10 % Acetonitril
Methylephedrin	0,14	2,16	1,1	10 % Acetonitril
Metoprolol	0,20	2,16	0,95	10 % Acetonitril
Methadon	0,65	1,46	1,6	10 % Acetonitril
Penbutulol	1,38	1,16	1,2	20 % Acetonitril
Pindolol	0,14	2,61	1,1	10 % Acetonitril
Prilocain	0,13	2,11	0,93	10 % Acetonitril
Verapamil	0,84	1,36	1,1	10 % Acetonitril

Tabelle 3: Enantiomerentrennungen an immobilisiertem 2-Hydroxypropyl-mono(2-O-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**18**). 80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4

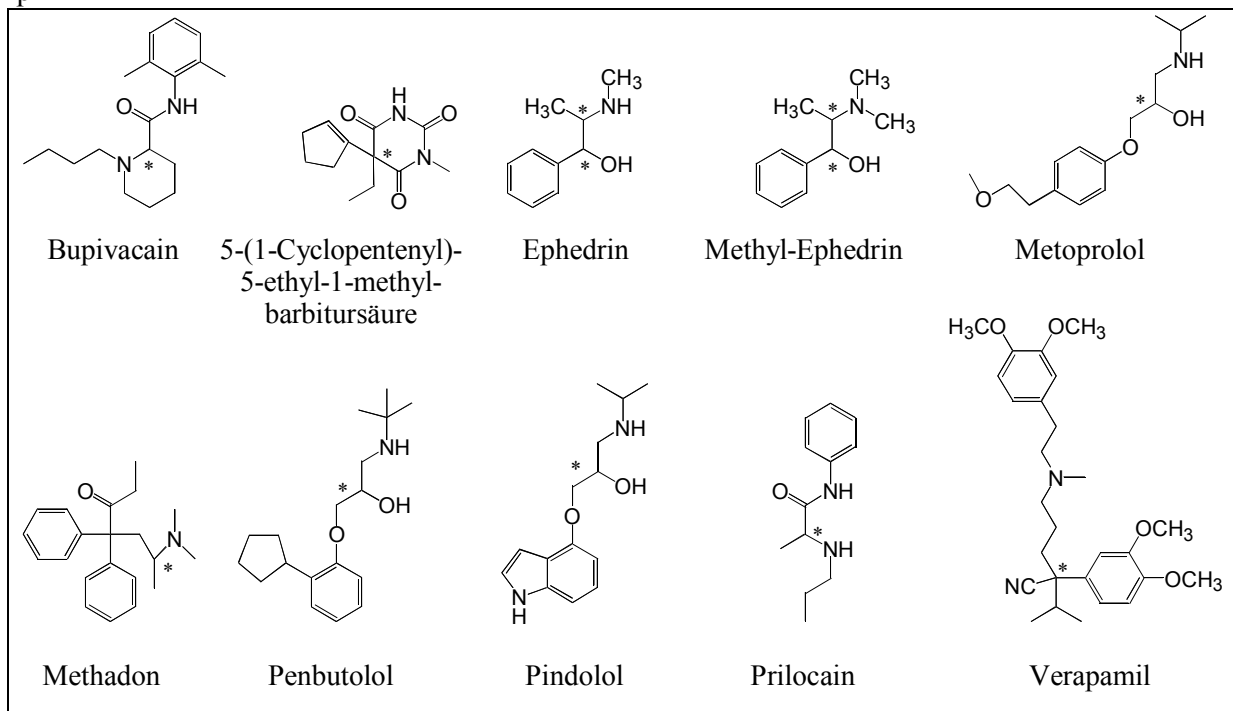


Abbildung 26: An immobilisiertem 2-Hydroxypropyl-mono(2-O-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**18**) getrennte Racemate (Strukturen)

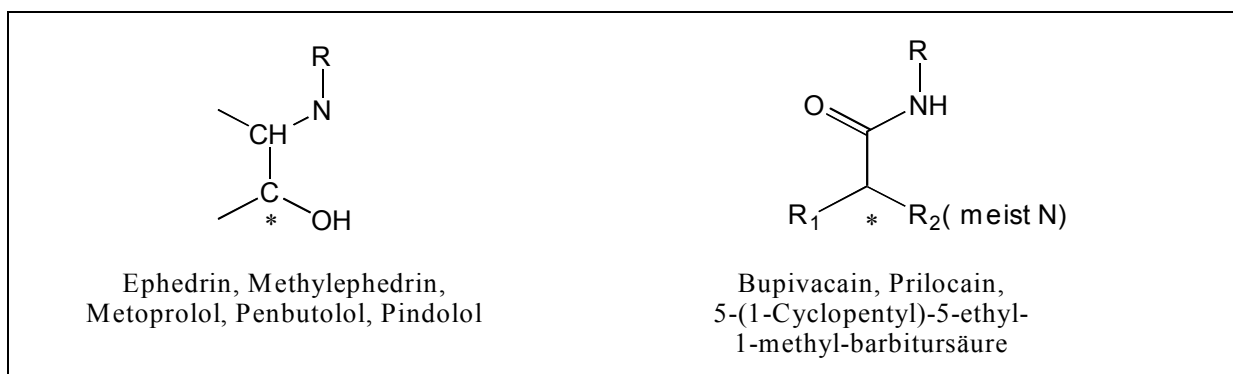


Abbildung 27: Wiederholt vorkommende Strukturelemente der getrennten Racematen

4.3.2 Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin

Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin wurde 1989 von *König et al.*^[41] in die enantioselektive Gaschromatographie eingeführt und konnte seither zur Trennung einer Vielzahl von Racematen eingesetzt werden. So konnten beispielsweise Aminosäureester, Alkohole und Lactone^[41] ebenso getrennt werden, wie Inhalationsanästhetika vom Fluran-Typ^[151]. *Runge*^[152] untersuchte den Einfluss von unterschiedlichen 3-*O*-Acyl-Substituenten des Cyclodextrinderivates auf das Trennverhalten in der Gaschromatographie.

Widersprüchliche Angaben finden sich zu an Polysiloxanen immobilisierten Derivaten und deren Einsatz in der GC bzw. SFC. *Dönnecke*^[112] gelang die Einführung eines Octenyl-Spacers in die Position 6. Die anschließende Hydrosilylierung jedoch scheiterte^[23]. *Grosenick*^[128] hingegen will die gleiche Reaktion erfolgreich ausgeführt und eine Vielzahl von Trennungen in der GC und SFC erreicht haben.

4.3.2.1 Synthese und Immobilisierung von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (23)

Die Synthese von Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin mit einem Octenylsubstituenten in Position 3 (**Abbildung 28**) begann mit der Einführung der Pentylgruppen in die Positionen 2 und 6. Dies gelang durch die Umsetzung von γ -Cyclodextrin (**19**) mit 1-Brompentan in alkalischer DMSO-Lösung^[153] in 37 %iger Ausbeute. Das Octakis(2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**20**) konnte mit 8-Brom-1-octen und NaH als Base an einer der acht OH-Gruppen in Position 3 verethert werden, so dass Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[oct-7-enyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**21**) in 10 % Ausbeute entstand. Anschließend wurden die restlichen freien Hydroxyl-Gruppen mit Buttersäureanhydrid in Pyridin unter Verwendung von N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Katalysator verestert^{[154][155]} und es entstand Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[oct-7-enyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**22**) (21 % Ausbeute). Zuletzt wurde die olefinische Doppelbindung des Octenyl-Spacers mit 3-Chlor-perbenzoesäure in einem Zweiphasensystem (H₂O/Pentan) epoxidiert und 41 % Hepakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**23**) konnten erhalten werden.

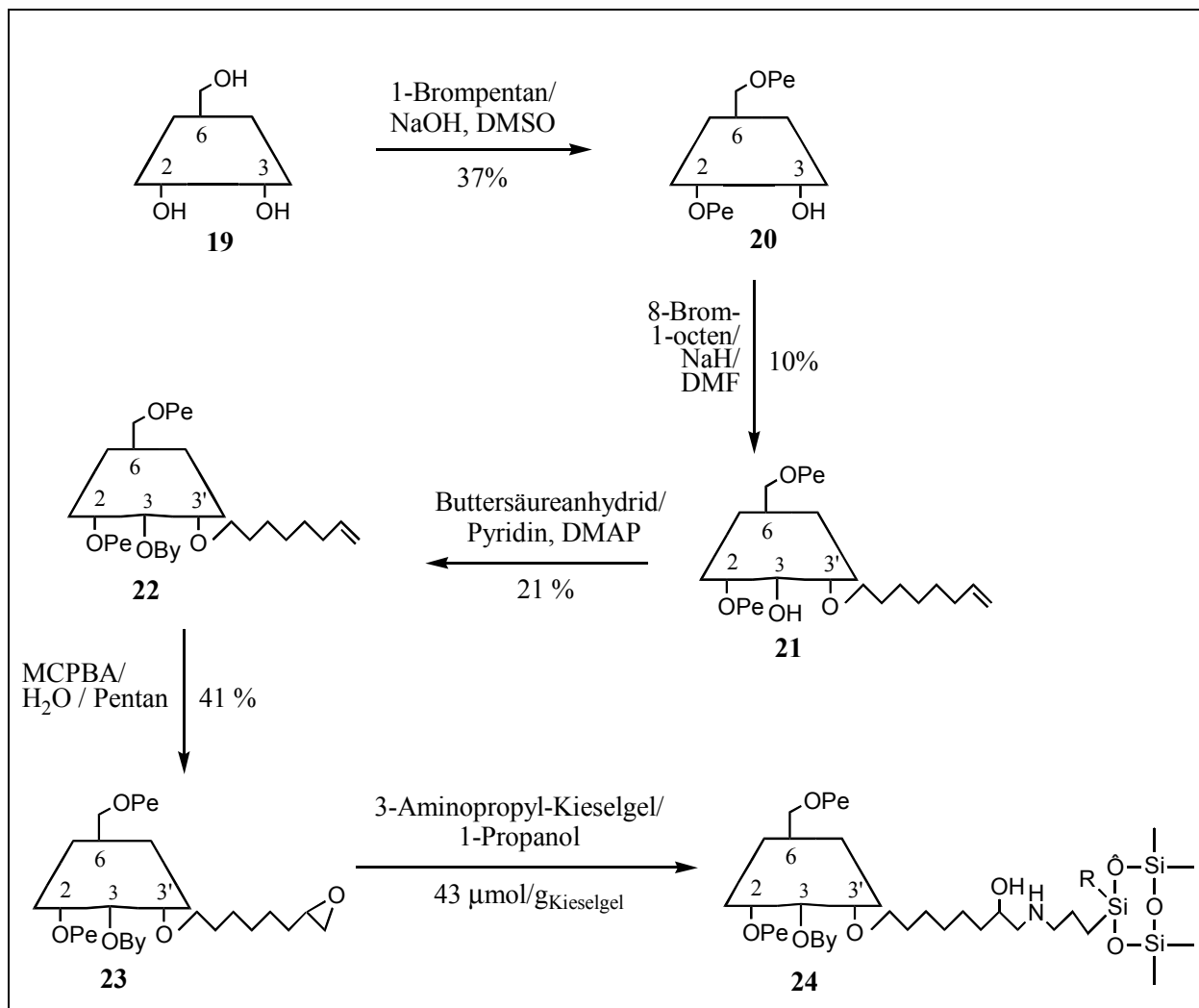


Abbildung 28: Synthese und Immobilisierung von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**23**)

Diese Synthese erwies sich als problematisch, da schon nach der ersten Stufe kein reines Produkt erhalten werden konnte. Die säulenchromatographische Abtrennung von überpentyliertem 2,6-di-*O*-Pentyl- γ -cyclodextrin gelang nicht vollständig, da die Polaritätsunterschiede zwischen dem 2,6-di-*O*-Pentyl- und seinen überalkylierten Derivaten zu gering sind. Dieses Problem setzte sich bei der Monoderivatisierung fort und konnte auch nach der Acylierung nicht befriedigend gelöst werden. Es handelt sich bei dieser stationären Phase also um ein Gemisch dessen, Zusammensetzung nach den NMR-Daten zwar etwa der Verbindung Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**23**) entspricht, aus dessen MALDI-TOF-Massenspektrum jedoch klar hervorgeht, dass es sich um ein Gemisch aus Verbindung Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin und verwandten Produkten handeln muss. **Abbildung 29** zeigt die ¹H-NMR-Spektren des erhaltenen Produktes **23** und

der reinen Verbindung Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-(2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**30**) (siehe 4.2.2.2), die einen 7-Epoxyoctylrest in Position 2 trägt. Die Cyclodextrinphase wurde an 3-Aminopropyl-Kieselgel gebunden und in einer Ausbeute von 43 μ mol pro Gramm Kieselgel immobilisiert.

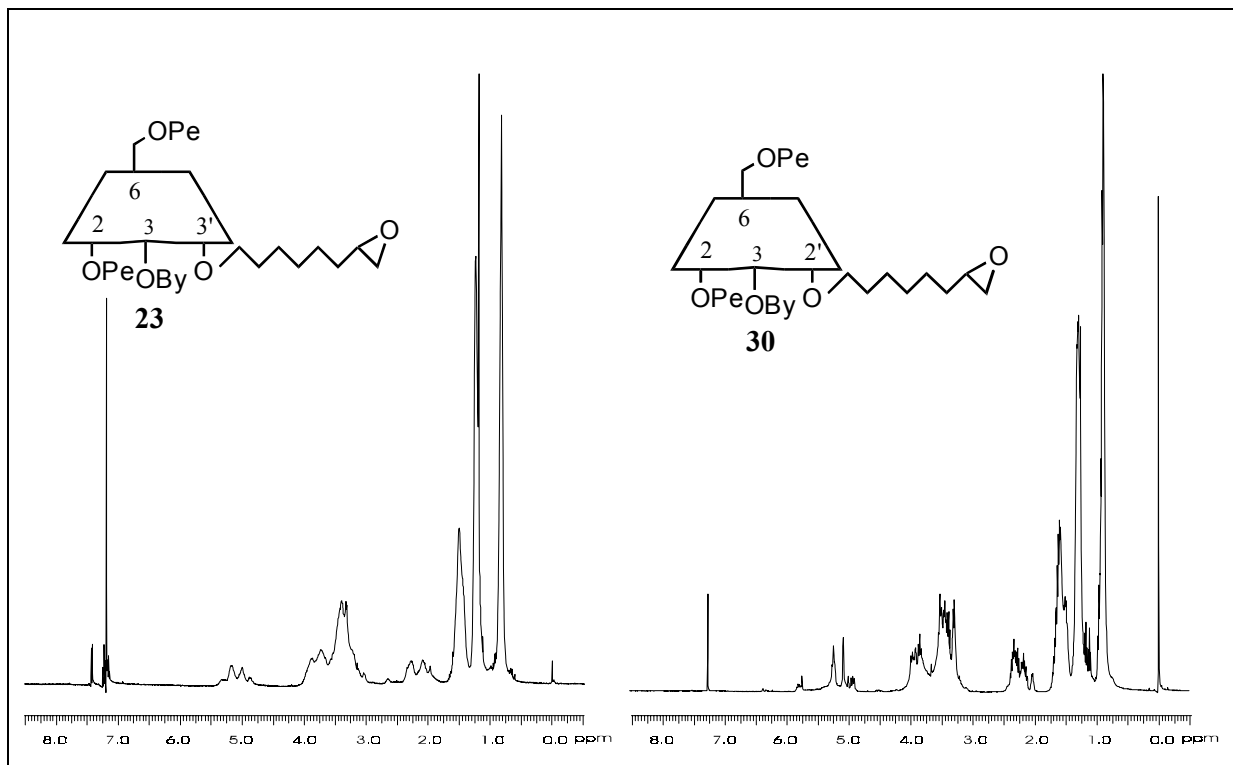


Abbildung 29: Das ¹H-NMR-Spektrum von **23** (links) ähnelt dem Spektrum des reinen Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrinderivates (**30**) mit einem 7-Epoxyoctylrest in Position 2 (rechts)

Das IR-Spektrum (**Abbildung 30**) von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**23**) zeigt neben der Absorption der (C-H)-Valenzschwingungen bei 2950 cm^{-1} auch die für Estergruppen typische Absorption der (C=O)-Valenzschwingungen bei 1750 cm^{-1} . Beide Absorptionsmaxima finden sich abgeschwächt im Spektrum des immobilisierten Derivates **24**.

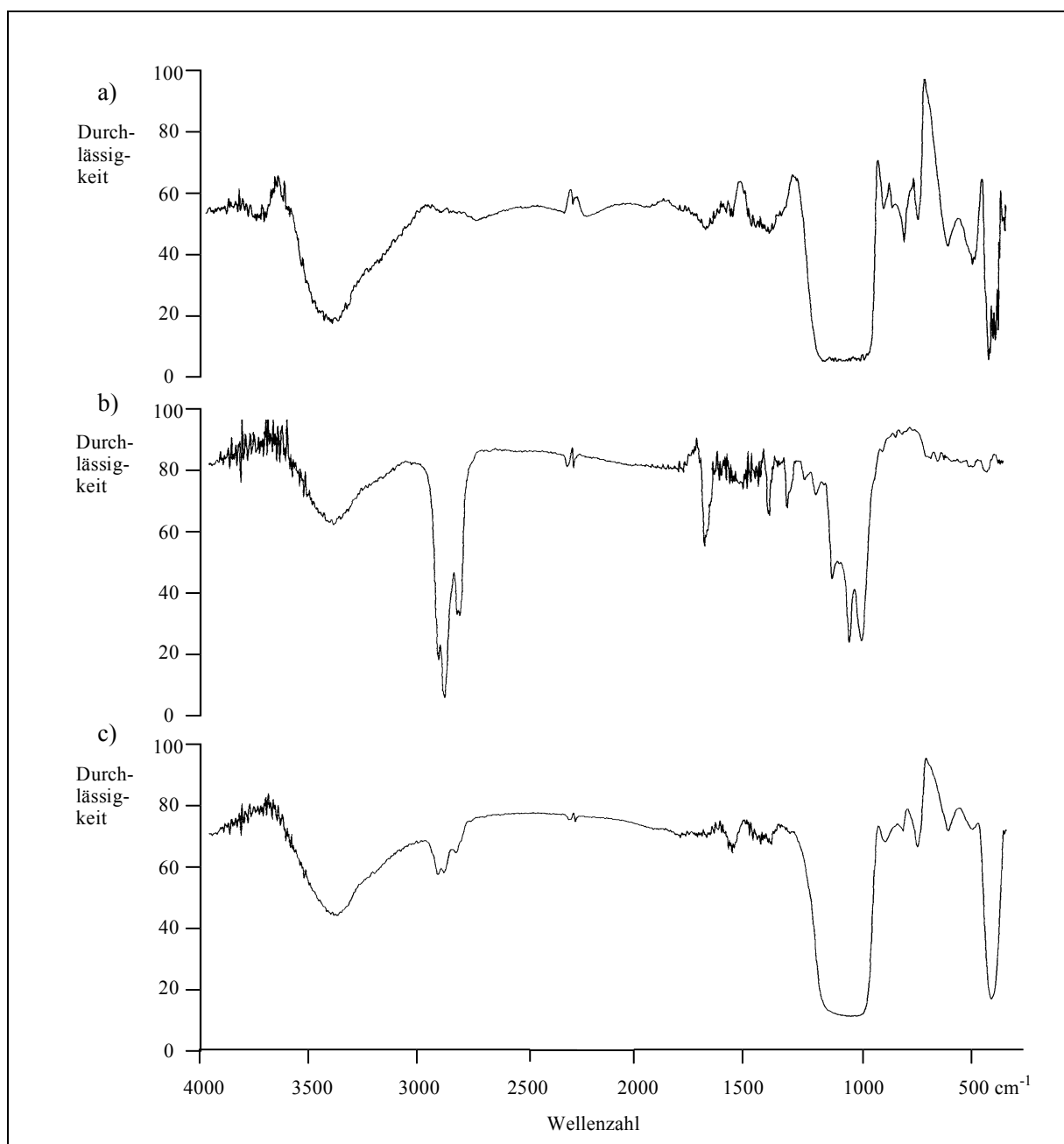


Abbildung 30: IR-Spektren von a) 3-Aminopropyl-Kieselgel, b) Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**23**) und c) an Kieselgel immobilisiertem Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**24**)

4.3.2.2 Synthese und Immobilisierung von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**30**)

Um Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin in Reinform als chirale stationäre Phase in der HPLC einsetzen zu können, wurde in einer zweiten Synthese (**Abbildung 31**) zuerst die Octenylgruppe in die Position 2 eingeführt und anschließend mit Pentylgruppen

substituiert. Dies gelang durch die Umsetzung von Octakis(6-*O*-TBDMS)- γ -cyclodextrin (**25**) mit 8-Brom-1-octen und

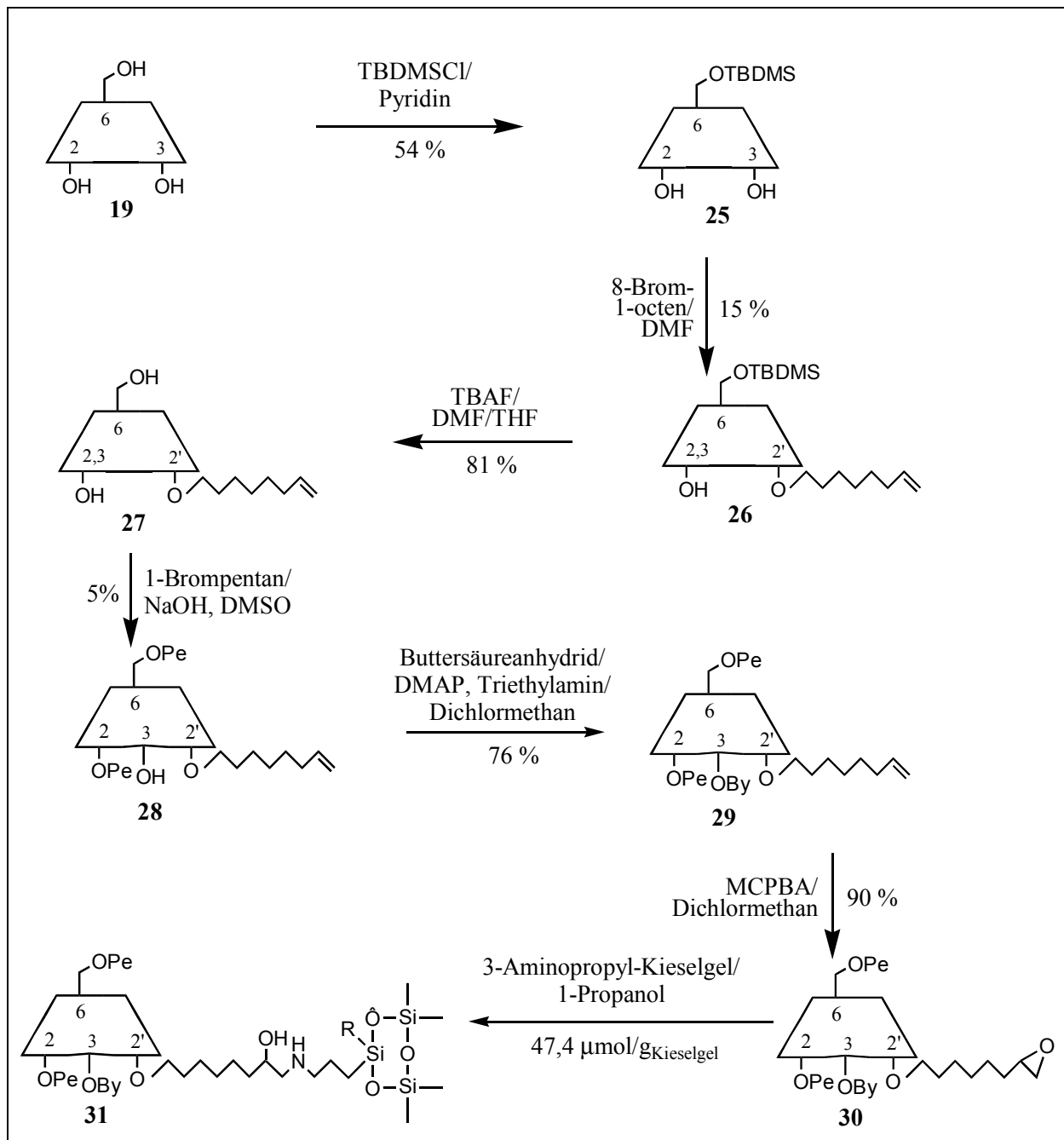


Abbildung 31: Synthese und Immobilisierung von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**30**)

Natriumhydrid in DMF zu Heptakis(6-*O*-TBDMS)-mono(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-TBDMS)- γ -cyclodextrin (**26**) in einer Ausbeute von 15 %. 6-*O*-TBDMS- γ -cyclodextrin (**25**) ist wie das analoge β -Derivat nach Fügedi^[84] aus der Umsetzung von nativem γ -Cyclodextrin mit TBDMSCl in Pyridin in einer Ausbeute von 54 % zugänglich. Nachdem Heptakis(6-*O*-

TBDMS-)mono(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-TBDMS)- γ -cyclodextrin (**26**) mit TBAF in DMF/THF umgesetzt wurde, konnte Mono(2-*O*-[oct-7-enyl])- γ -cyclodextrin (**27**) in 81 % Ausbeute erhalten werden.

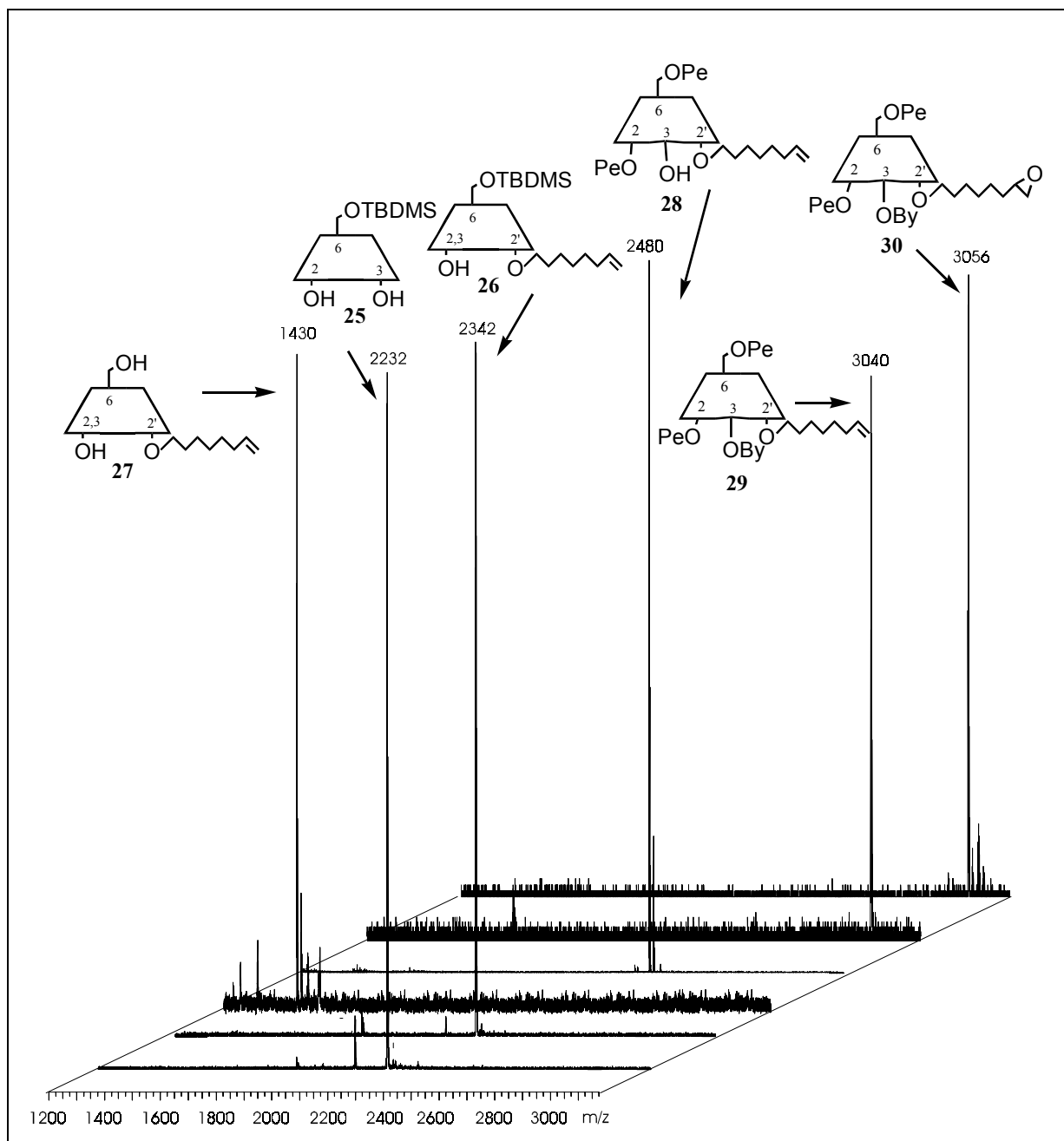


Abbildung 32: MALDI-TOF Massenspektren aller Zwischenprodukte der Synthese von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**30**)

Die weitere Synthese ergab mit der Einführung der Pentylgruppen in 2- und 6-Position mit 1-Brompentan in alkalischer DMSO-Lösung^[153] Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)mono(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**28**) (15 %). Darauf folgte die Acylierung mit

Buttersäureanhydrid in Dichlormethan unter Zusatz von DMAP und Triethylamin. Es entstand Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**29**) in einer Ausbeute von 76 %. Nach der sich anschließenden Epoxidierung der Doppelbindung des Spacers konnten 94 % Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-(2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**30**) in reiner Form ($^1\text{H-NMR}$ **Abbildung 29**) erhalten werden. **Abbildung 32** zeigt die MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen. Die Immobilisierung an 3-Aminopropyl-Kieselgel in 1-Propanol ermöglichte die Bindung von 47,4 μmol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (**Abbildung 33**).

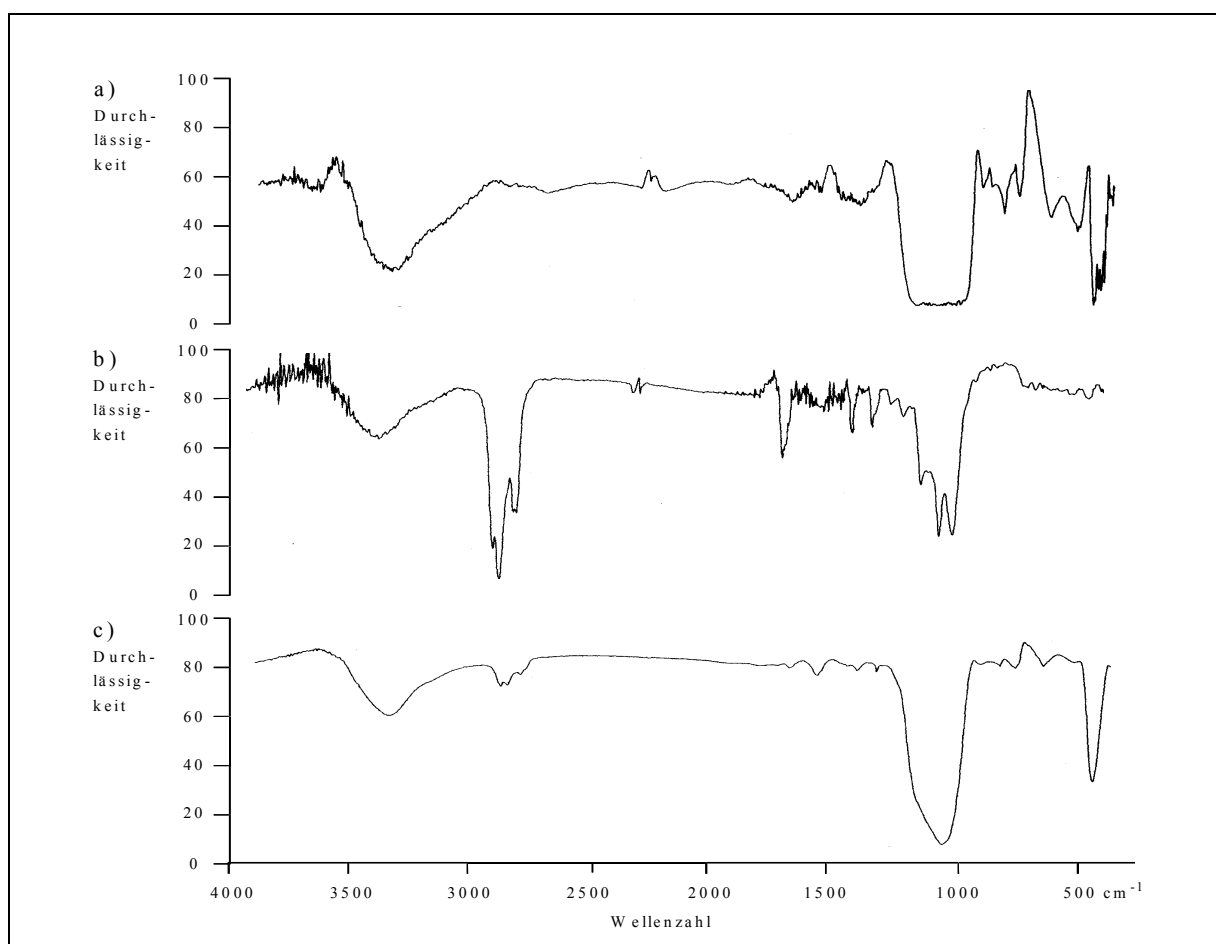


Abbildung 33: IR-Spektren von a) 3-Aminopropyl-Kieselgel, b) Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-(2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**30**) und c) an Kieselgel immobilisiertem Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-(2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**31**)

4.3.2.3 Immobilisierte Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrine **24** und **31** als chirale stationäre Phasen in der HPLC

Bei der Untersuchung der Trenneigenschaften beider Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrinderivate (Liste der Testsubstanzen siehe Anhang 8.3) zeigte sich, wie zu erwarten, eine große Übereinstimmung bei den trennbaren Racematen (**Tabelle 4** und **5** sowie **Abbildung 34**).

Von beiden Phasen werden die Racemate von Amphetamin (Sympathomimetikum), Ephedrin (Sympathomimetikum), Mepivacain (Lokalanästhetikum), Nefopam (Analgetikum) und Prilocain (Lokalanästhetikum) getrennt.

Bei der reinen über Position 2 immobilisierten Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrinphase (**31**) findet man darüber hinaus noch die Trennung der Enantiomeren des Injektionsnarkotikums Ketamin, während die unreine über Position 3 immobilisierte Phase **24** auch 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure, Methylephedrin (Analgetikum), Norgestrel (Gestagen), Penbutolol (β -Blocker) und Pipradrol (Zentralstimulanz) in ihre Enantiomere auftrennt. **Abbildung 35** zeigt die Trennung von Nefopam an beiden Phasen unter gleichen Bedingungen.

Generell sind für die Trennung an Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin in erster Linie polare aromatische Amine geeignet, für deren Aufspaltung in ihre Enantiomere lediglich geringe Konzentrationen an organischem Modifier (Acetonitril) benötigt werden.

Testsubstanz (Racemat)	k_1'	α	R	mobile Phase
Amphetamin	0,07	3,93	1,34	5 % Acetonitril
5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure	1,60	1,12	0,61	25 % Acetonitril
Ephedrin	0,03	6,48	1,37	5 % Acetonitril
Mepivacain	0,11	2,46	0,41	10 % Acetonitril
Methylephedrin	0,04	4,87	0,87	5 % Acetonitril
Nefopam	0,73	1,29	0,46	10 % Acetonitril
Norgestrel	0,73	1,20	0,69	50 % Acetonitril
Penbutolol	0,71	1,75	1,17	25 % Acetonitril
Pipradrol	0,45	1,61	0,79	5 % Acetonitril
Prilocain	0,20	1,63	0,75	5 % Acetonitril

Tabelle 4: Enantiomerentrennungen an immobilisiertem Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**24**). 80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4

Testsubstanz (Racemat)	k'	α	R	mobile Phase
Amphetamin	0,19	1,9	0,82	10 % Acetonitril
Ephedrin	0,14	2,5	0,92	10 % Acetonitril
Ketamin	0,73	1,4	0,85	10 % Acetonitril
Mepivacain	0,79	1,3	0,83	10 % Acetonitril
Nefopam	2,22	1,2	1,25	10 % Acetonitril
Prilocain	0,32	1,6	0,99	10 % Acetonitril

Tabelle 5: Enantiomerentrennungen an immobilisiertem Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**31**). 80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4

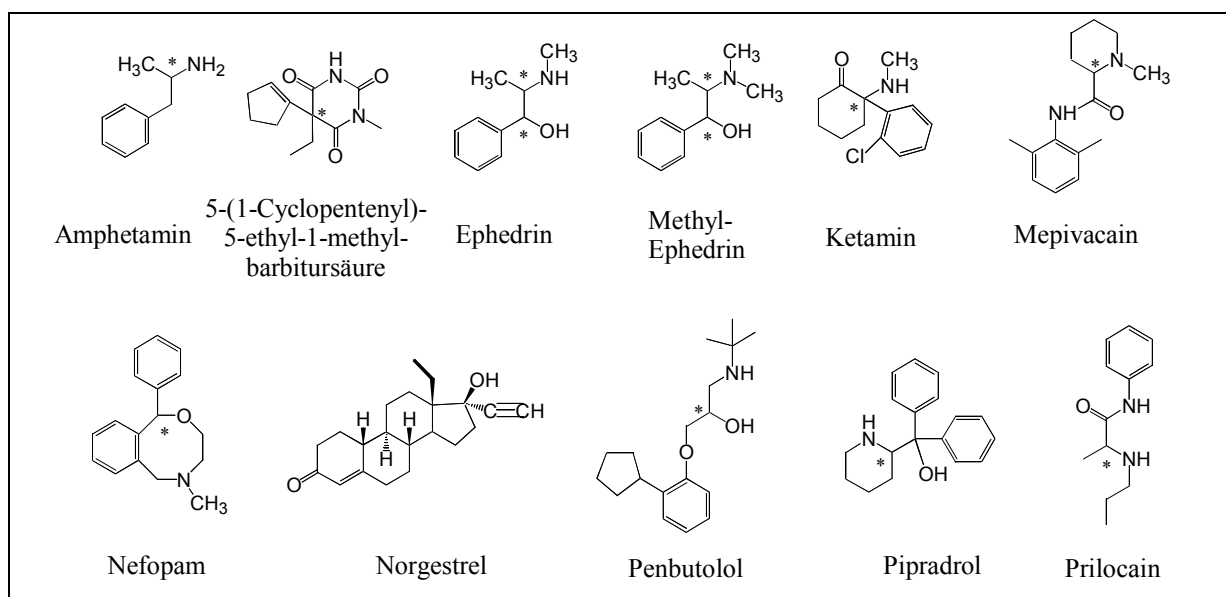


Abbildung 34: An Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin getrennte Racemate (Strukturen)

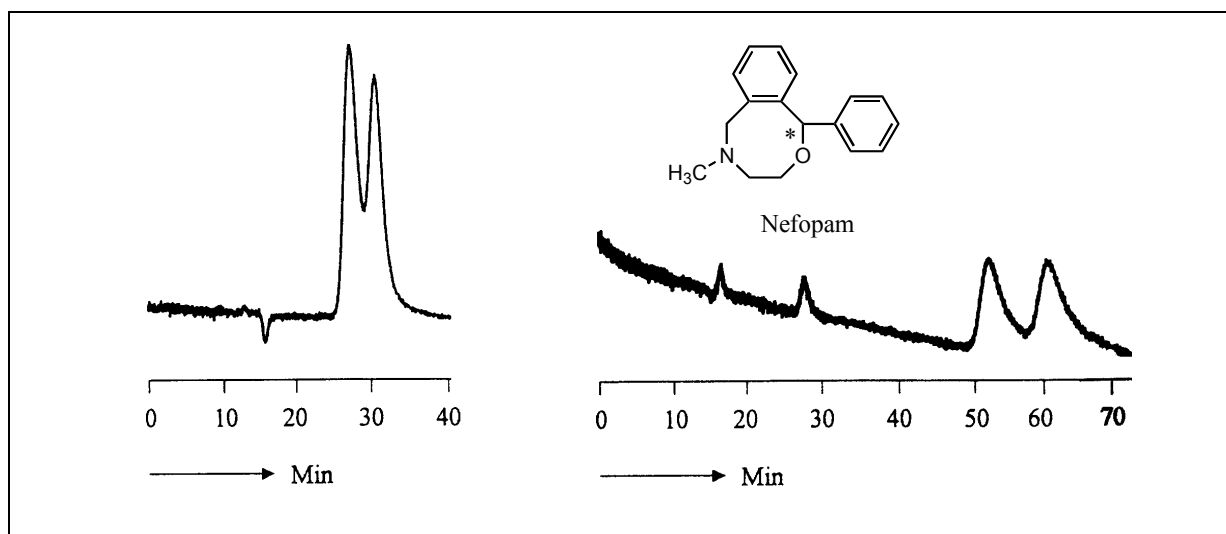


Abbildung 35: Trennung von Nefopam an Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin **24** (links) und **31** (rechts) unter gleichen Bedingungen (80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 10 % Acetonitril)

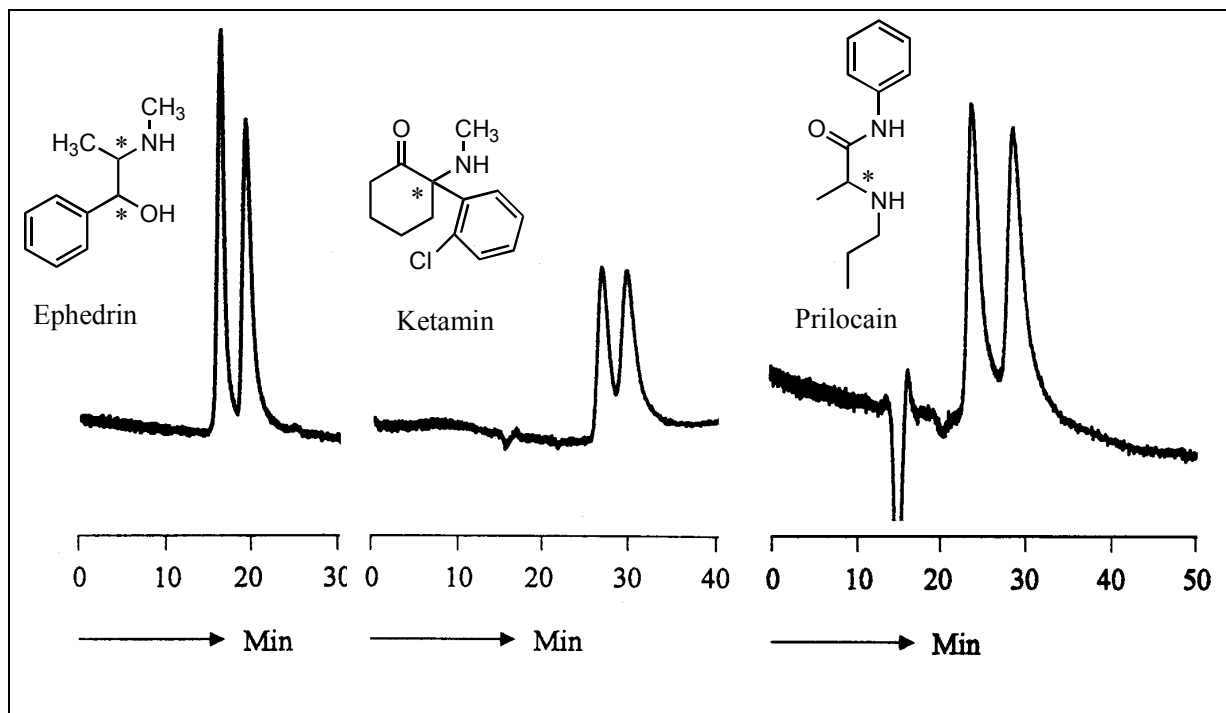


Abbildung 36: Trennung von Ephedrin, Ketamin und Prilocain an immobilisiertem Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**31**) (80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 10 % Acetonitril)

Sucht man nach strukturellen Verwandtschaften der getrennten Racemate, so findet man bei der reinen über Position 2 immobilisierten Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrinphase **31** in fünf von sechs Trennungen (Ausnahme: Nefopam) eine Aminofunktion in α -Stellung zum chiralen Zentrum. Bei der Hälfte der Racemate (Ketamin, Mepivacain, Prilocain) ist darüber hinaus noch eine Carbonylgruppe in α -Stellung zum chiralen Kohlenstoff anzutreffen. **Abbildung 36** zeigt die Trennungen von Ephedrin, Ketamin und Prilocain an dieser Phase. Bei dem Vergleich von an unreinem über Position 3 immobilisierten Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin **24** getrennten Racematen hingegen lassen sich keine klaren strukturellen Präferenzen mehr erkennen, wodurch die Grenzen einer solchen Analyse deutlich werden. Ebenso wie Nefopam lassen sich auch 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure und Norgestrel (**Abbildung 37**) in keinem übergeordneten Schema unterbringen.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Phasenmischung des über Position 3 immobilisierten Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin **24** in der Enantiomeren-trennung vielseitiger einsetzbar ist, als das reine über Position 2 immobilisierte Derivat **31**.

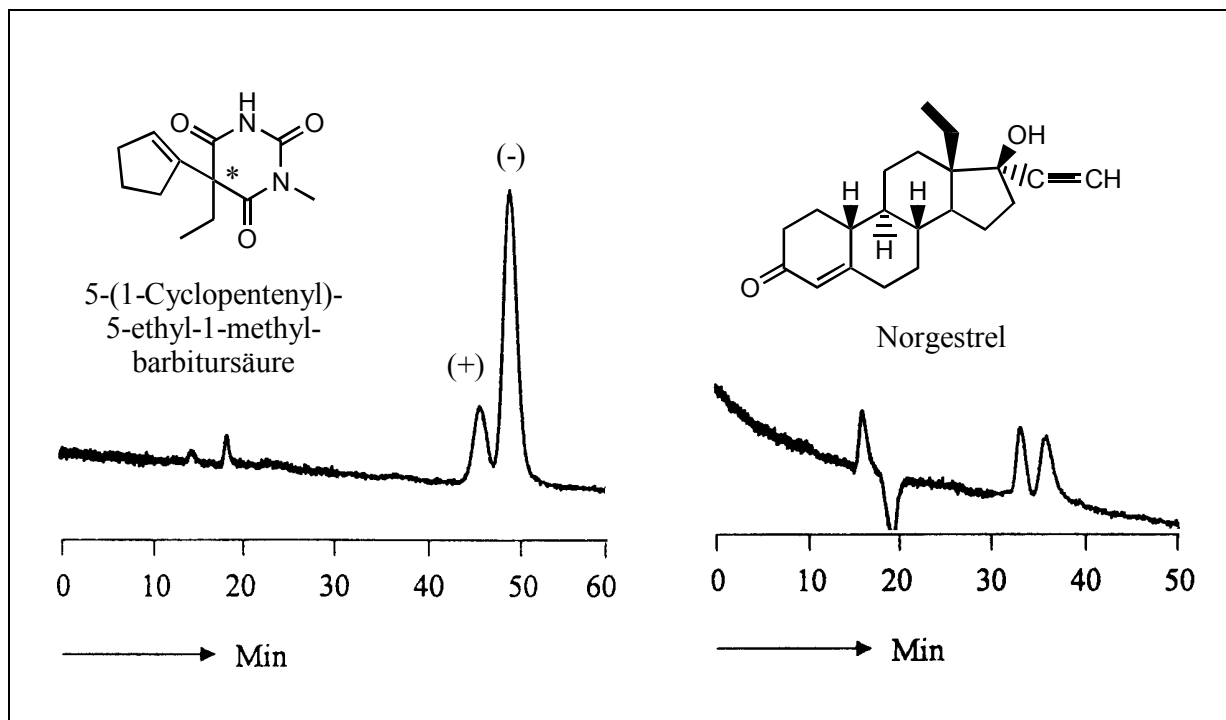


Abbildung 37: Trennung von 5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure und Norgestrel an immobilisiertem Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**24**) (80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 300 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 25 % Acetonitril (links), 50 % Acetonitril (rechts))

4.3.3 Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin

Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin wurde 1992 von Mosandl *et al.*^[156] in die enantioselektive Gaschromatographie eingeführt. Seither hat sich diese Cyclodextrinphase als vielseitig einsetzbarer chiraler Selektor erwiesen. So wurden unter anderem Terpenkohlenwasserstoffe^[157], Alkohole^[158] und Lactone^[156] in ihre Enantiomere getrennt. Hohenfeld^[116] gelang 1996 erstmalig die Synthese von an Polysiloxan gebundenem Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin.

4.3.3.1 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**33**)

Die Synthese von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**33**) ging von dem Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin

(14) aus, das aus der Monoderivatisierung von Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (13) zugänglich war (siehe 4.2.1.1).

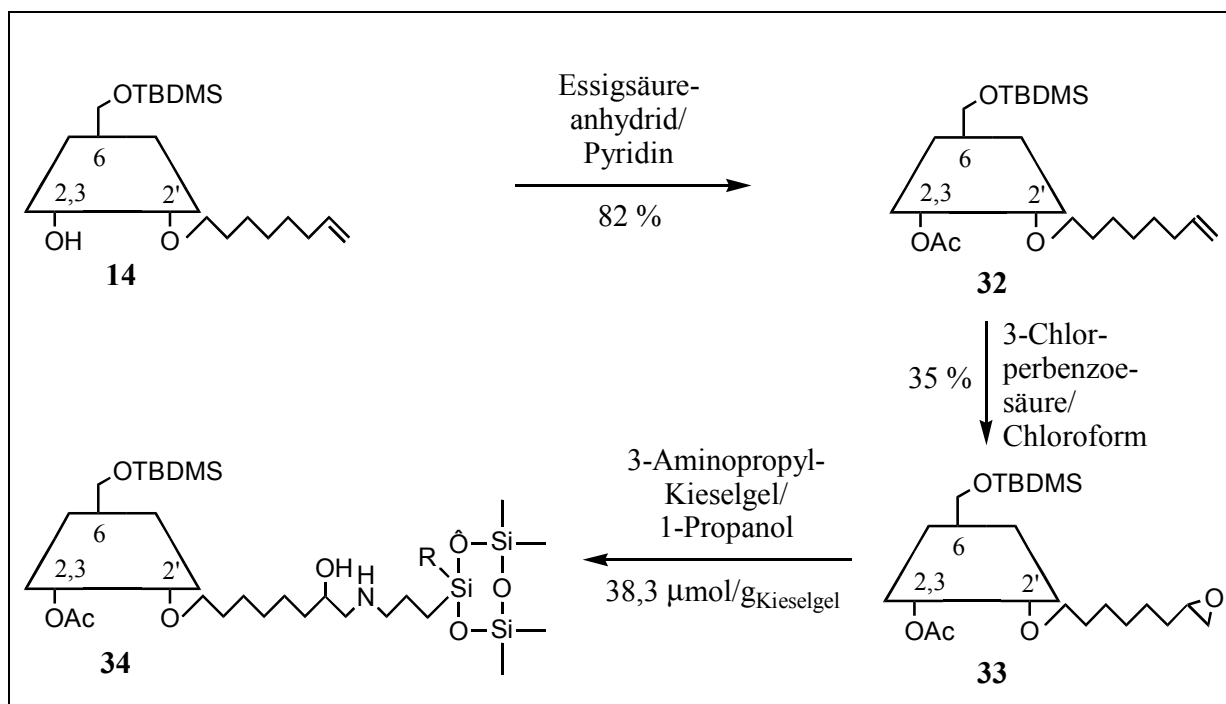


Abbildung 38: Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (33)

Die Acetylierung^[116] mit Essigsäureanhydrid in Pyridin (**Abbildung 38**) führte in einer Ausbeute von 82 % zu Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (32). Die anschließende Epoxidierung mit 3-Chlor-perbenzoesäure in Dichlormethan ergab in einer Ausbeute von 35 % das für die Immobilisierung benötigte Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (33). **Abbildung 39** zeigt die MALDI-TOF-Massenspektren der einzelnen Zwischenstufen der Synthese. Man erkennt bei den acetylierten Verbindungen neben den Natrium- und Kaliumaddukten der Zielmoleküle leichte Verunreinigungen, die auf unteracetylierte Derivate zurückzuführen sind. Ferner weisen die Proben teilweise ein ungünstiges Signal/Rausch-Verhältnis auf.

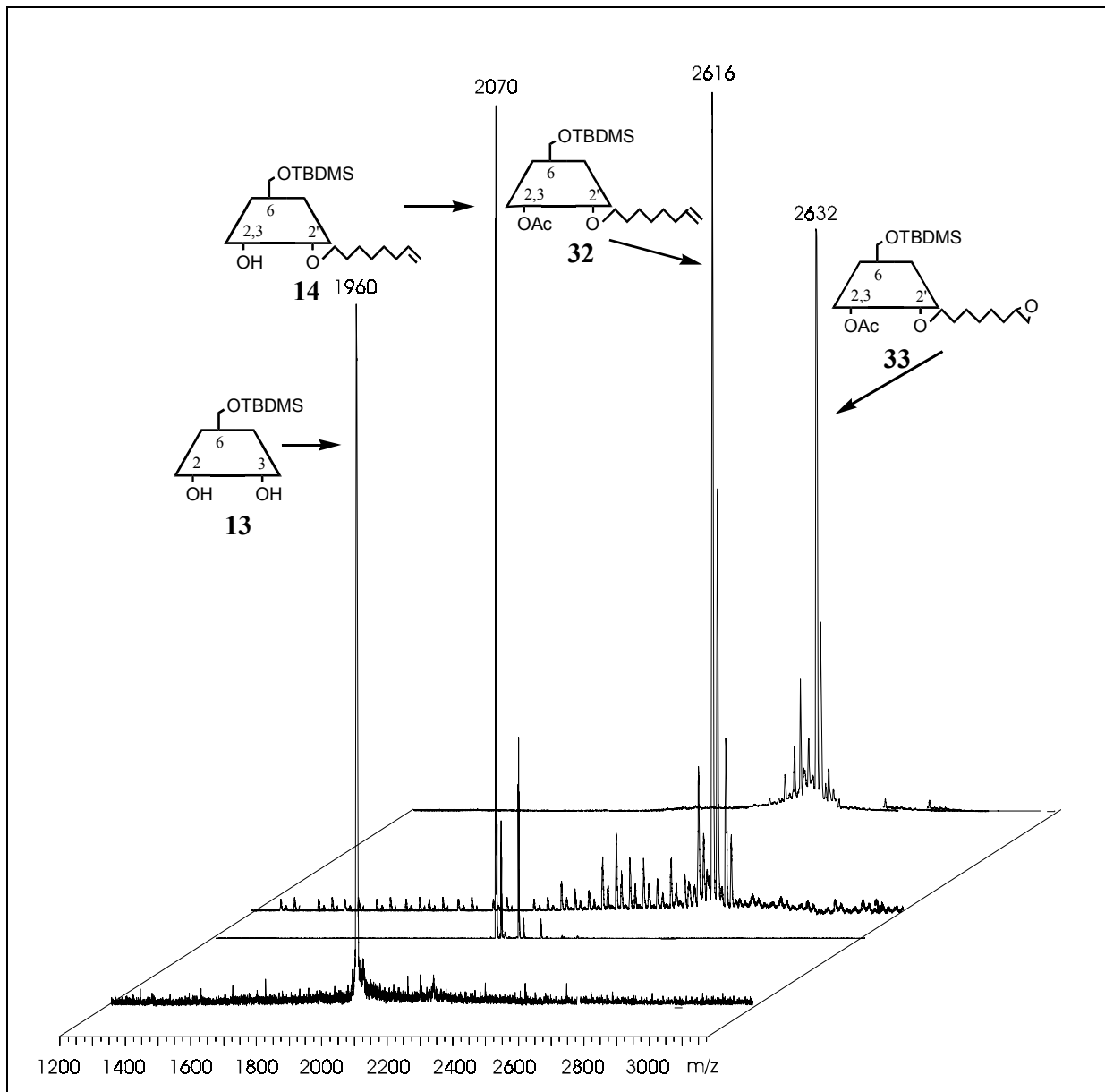


Abbildung 39: MALDI-TOF Massenspektren aller Zwischenprodukte der Synthese von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**33**)

Die Immobilisierung an Aminopropyl-Kieselgel erfolgte in 1-Propanol bei 100 °C. Die Immobilisierungsausbeute betrug 38,3 μmol pro Gramm Kieselgel. Im IR-Spektrum (**Abbildung 40**) erkennt man neben der Absorption der (C-H)-Valenzschwingungen bei 2950 cm^{-1} auch die für Estergruppen typische Absorption der (C=O)-Valenzschwingungen bei 1750 cm^{-1} . Beide Absorptionsmaxima finden sich abgeschwächt im Spektrum des immobilisierten Derivates **34**. Darüber hinaus erkennt man auch die für *tert*-Butylgruppen typische Absorption bei 1380 cm^{-1} .

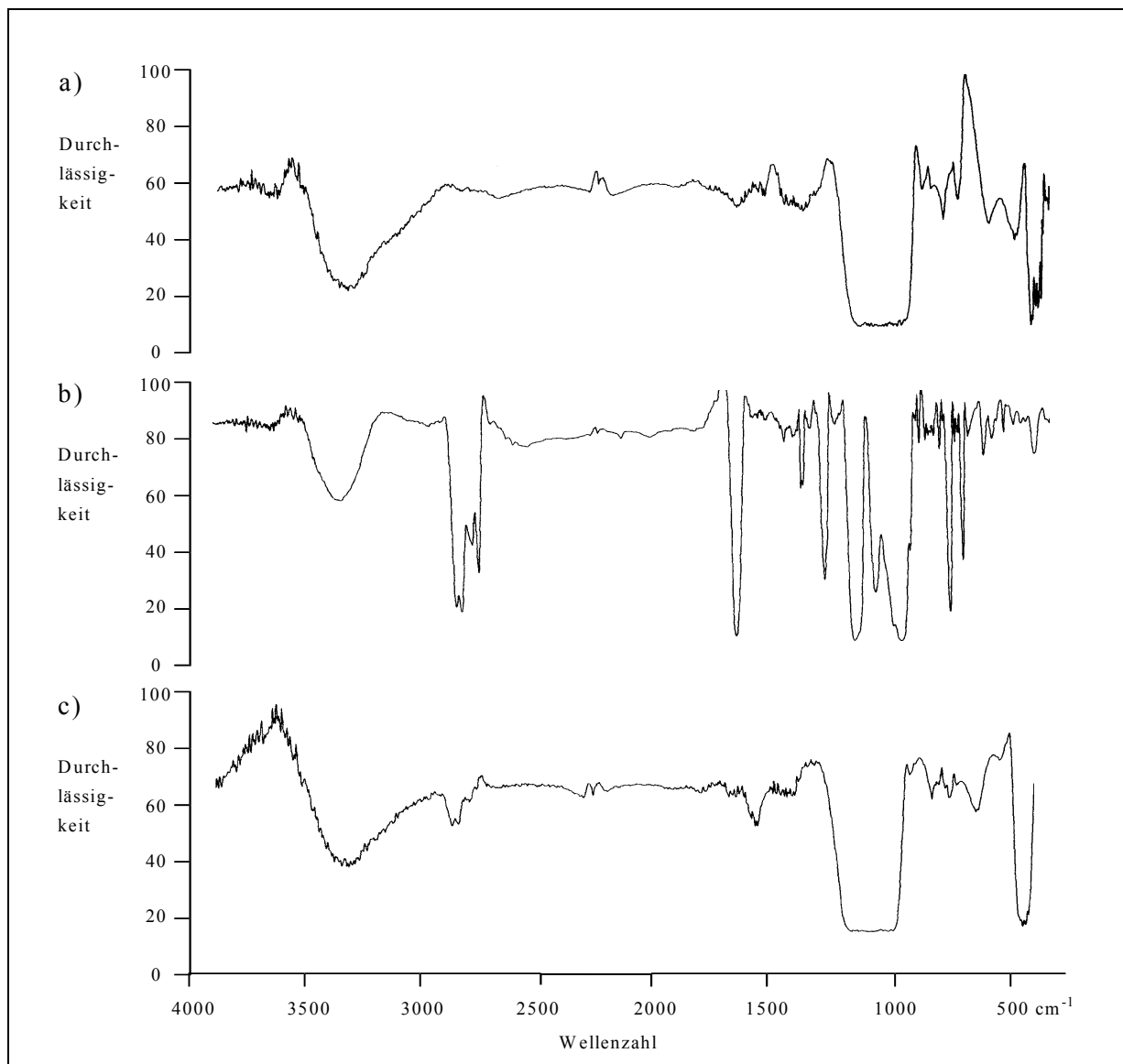


Abbildung 40: IR-Spektren von a) 3-Aminopropyl-Kieselgel, b) Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethyl-silyl)- β -cyclodextrin (**33**) und c) an Kieselgel immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethyl-silyl)- β -cyclodextrin (**34**)

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**32**) (**Abbildung 41**) erkennt man die Signale der TBDMS- (0.00 ppm, 0.83 ppm) und der Acetylgruppen (2.01 ppm). Sie sind breiter als beim symmetrischen Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin. Gut zu erkennen ist auch das Signal des olefinischen Protons bei 5,74 ppm, das nach der Epoxidierung fehlt. Es ist so weit ins Tieffeld verschoben, dass es von keinem anderen Wasserstoffsignal überlagert wird.

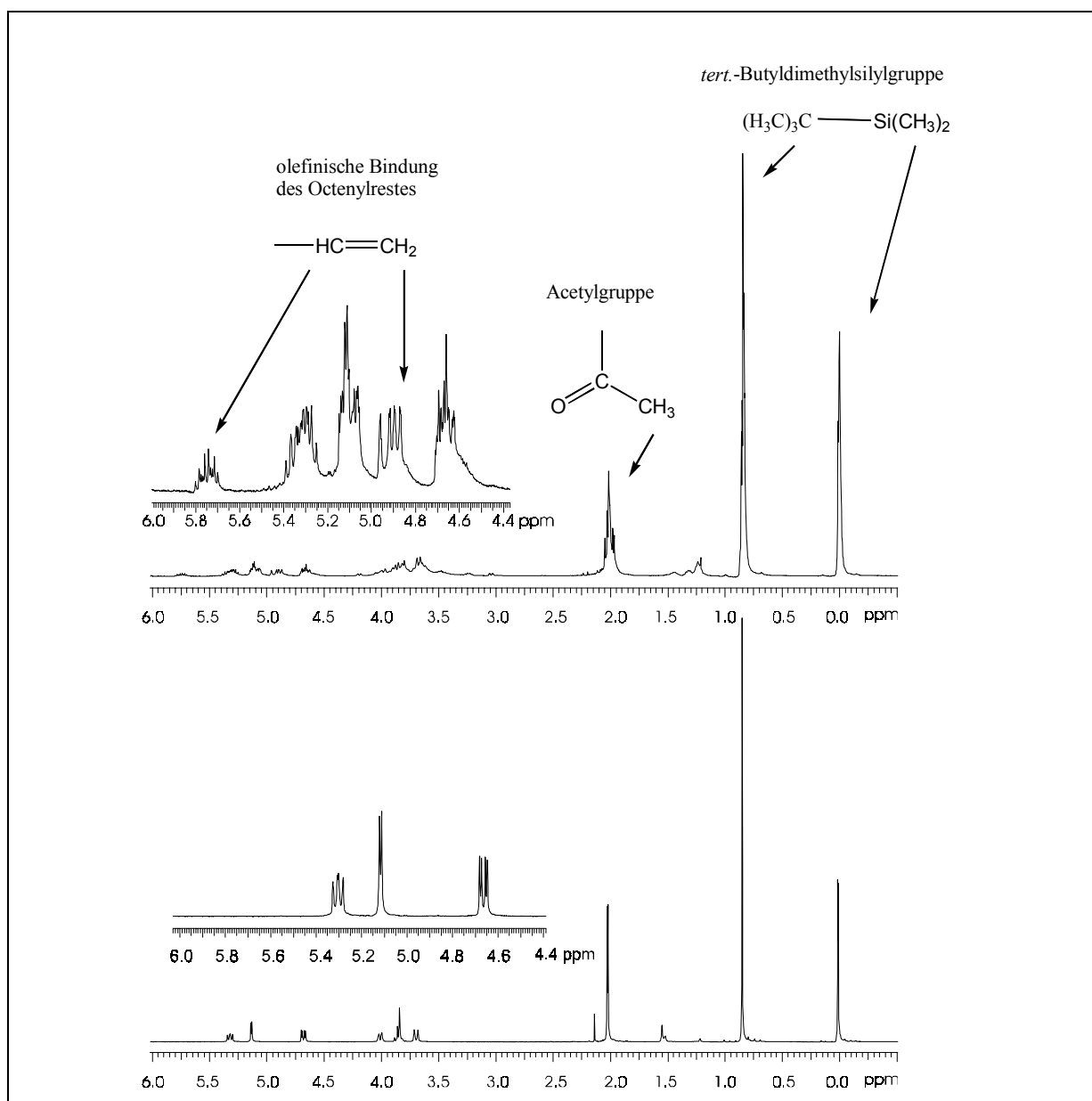


Abbildung 41: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**32**) (oben) und Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (unten)

4.3.3.2 Immobilisiertes Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**34**) als chirale stationäre Phase in der HPLC

Immobilisiertes Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin **34** ist als chirale stationäre Phase in der HPLC besonders geeignet für Trennungen polarer aromatischer Amine. Für die Enantiomerentrennungen dieser Verbindungen werden lediglich geringe Konzentrationen an organischem Modifizier (Acetonitril) benötigt. Das Verzeichnis der getesteten Substanzen befindet sich in Anhang 8.3.

Testsubstanz (Racemat)	k'_1	α	R	mobile Phase
Amphetamin	0,16	2,13	0,48	5 % Acetonitril
Bupivacain	0,30	1,65	0,53	5 % Acetonitril
Ephedrin	0,07	3,95	0,99	5 % Acetonitril
Ketamin	0,15	2,24	0,46	5 % Acetonitril
Mepivacain	0,09	2,68	0,44	5 % Acetonitril
Methylephedrin	0,03	7,91	0,60	5 % Acetonitril
Prilocain	0,07	4,40	0,59	5 % Acetonitril
Verapamil	1,30	1,36	0,43	10 % Acetonitril

Tabelle 6: Enantiomerentrennungen an immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**34**). 80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4

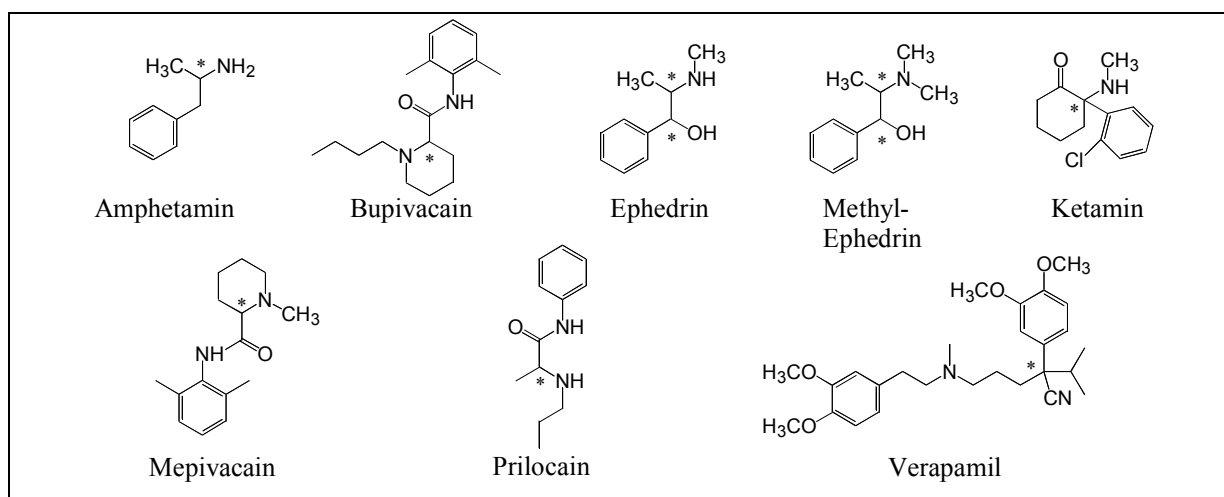


Abbildung 42: An immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**34**) getrennte Racemate

Im Einzelnen (**Tabelle 6** und **Abbildung 42**) konnten neben Amphetamin (Sympatiko-mimetikum) auch Ephedrin (Sympathomimetikum) und Methylephedrin (Analgetikum, **Abbildung 43**) getrennt werden. Die drei Verbindungen weisen große strukturelle Ähnlichkeit auf. Neben der Methylgruppe sowie dem Stickstoff- und Wasserstoffatom direkt am chiralen Zentrum gebunden, besitzen sie einen Phenylrest in β -Stellung zum chiralen Kohlenstoff. Unterschiede gibt es nur in der Aminfunktion (primär, sekundär, tertiär) sowie in der Propylkette, in der die Ephedrine eine OH-Gruppe und damit ein weiteres chirales Zentrum aufweisen.

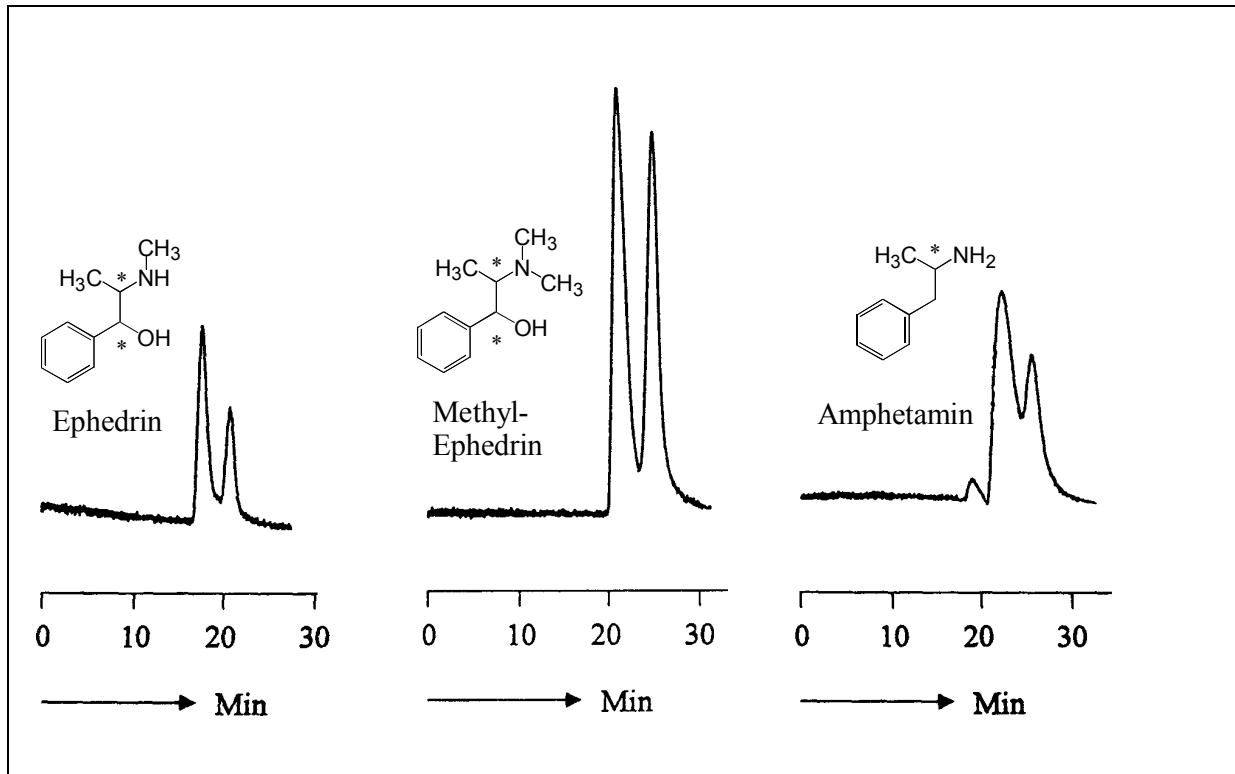


Abbildung 43: Trennung von Ephedrin, Methylephedrin und Amphetamin an immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldi-methylsilyl)- β -cyclodextrin (**34**) (80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 5 % Acetonitril)

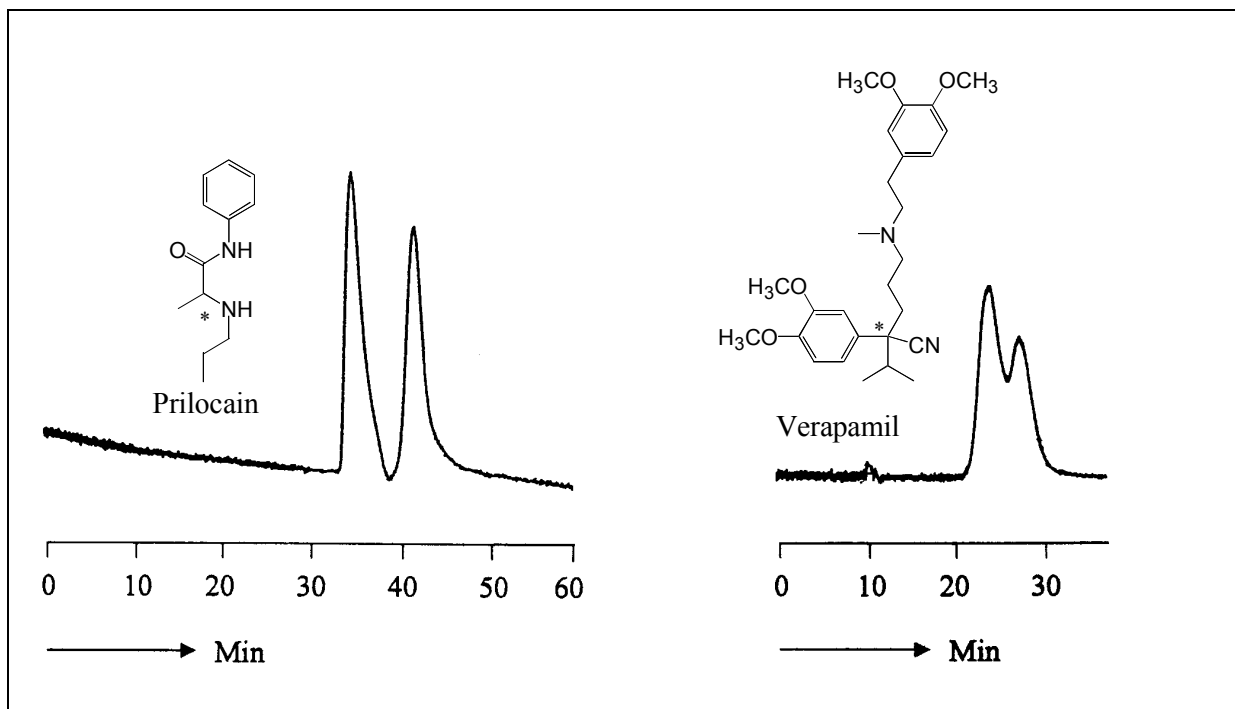


Abbildung 44: Trennung von Prilocain und Verapamil an immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**34**) (80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 5 % Acetonitril (Verapamil: 10 % Acetonitril))

Eine weitere Gruppe verwandter Verbindungen bilden die Lokalanesthetika Bupivacain, Mepivacain, Prilocain (**Abbildung 44**) und das Narkotikum Ketamin. Sie tragen neben Stickstoff- und Wasserstoffatom auch noch eine Carbonylfunktion, meist als Carbonsäureamid, am chiralen Zentrum.

Eine Ausnahme bildet Verapamil (Calcium-Antagonist), für das ebenfalls eine Antrennung gefunden wurde (**Abbildung 44**). Diese Verbindung weist keine strukturelle Verwandtschaft zu den anderen getrennten Racematen auf.

4.3.4 Heptakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin

Heptakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin wurde bereits 1961 von *Schlenk* und *Sand* in der Gaschromatographie verwendet^[159]. Es diente damals unter anderem der Trennung von Fettsäuregemischen^[160].

In der HPLC wurden bisher Phasengemische aus Cyclodextrinen mit unterschiedlichem Acetylierungsgrad eingesetzt (sogenannte acetylierte Cyclodextrine). Dass keine reinen Derivate eingesetzt werden können, liegt an den Verfahren zur Herstellung, bei denen an Kieselgel immobilisiertes β -Cyclodextrin 6 Stunden lang bei 45 °C in Pyridin mit Essigsäureanhydrid umgesetzt und die so entstandene Phase direkt in der HPLC eingesetzt wird^{[124][161]}. Ein Vergleich der Reaktionsbedingungen dieser heterogenen Reaktion mit den Reaktionsbedingungen und der Ausbeute der homogenen Reaktion zur Darstellung von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (**35**) (siehe 4.2.4.1) zeigt, dass es sich bei den herkömmlichen, kommerziell erhältlichen, acetylierten β -Cyclodextrinphasen wohl nicht um reine peracetylierte Phasen handelt.

Zunächst wurden acetyliertes β -Cyclodextrin zur Trennung von disubstituierten Benzolisomeren verwendet^[161]. Die erste Enantiomerentrennung gelang *Armstrong* 1986 mit dem Racemat von Norgestrel^[162]. Seither wurde eine Vielzahl von Verbindungen in ihre Enantiomere getrennt, so zum Beispiel β -Blocker vom Propranolol-Typ^[163], Aza-Norbornane^[164], Peptide^[165] und Phenothiazine^[166].

4.3.4.1 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**36**)

Die Synthese von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**36**) ging von dem monofunktionalisierten Mono(2-*O*-octen-7-yl)- β -cyclodextrin (**15**) aus (**Abbildung 45**). Dieses wurde in Pyridin mit Essigsäureanhydrid 22 Stunden lang

bei 80 °C umgesetzt. Nach der Aufarbeitung konnten 75 % Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl) mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl])-β-cyclodextrin **35** erhalten werden.

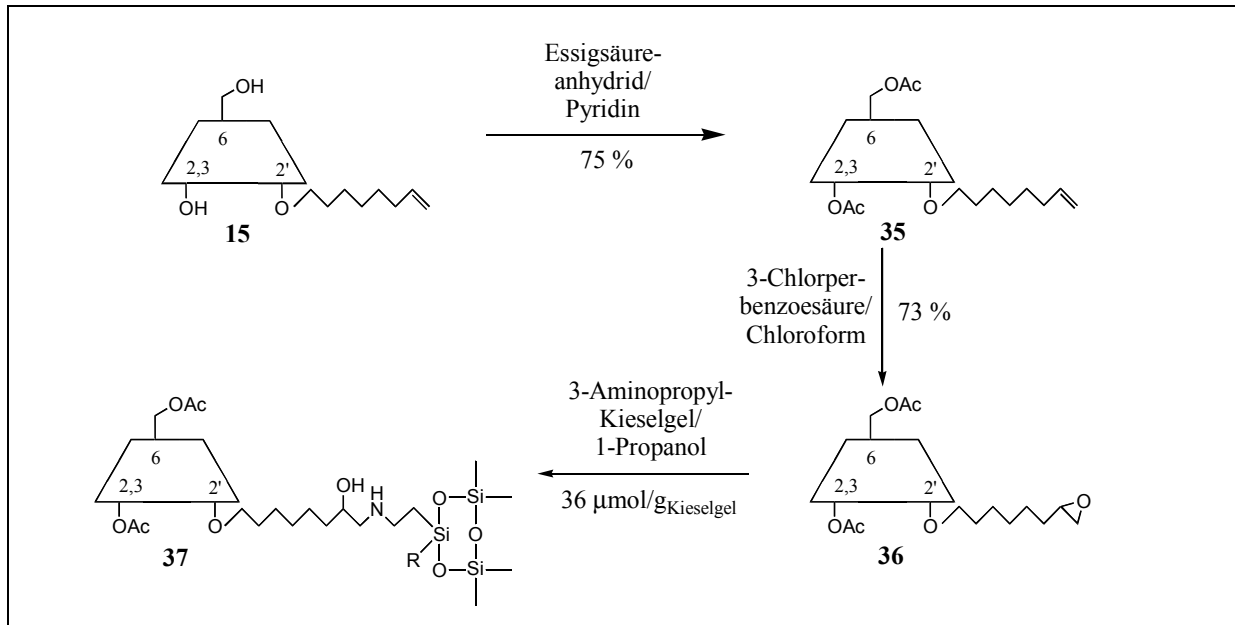


Abbildung 45: Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])-β-cyclodextrin (**36**)

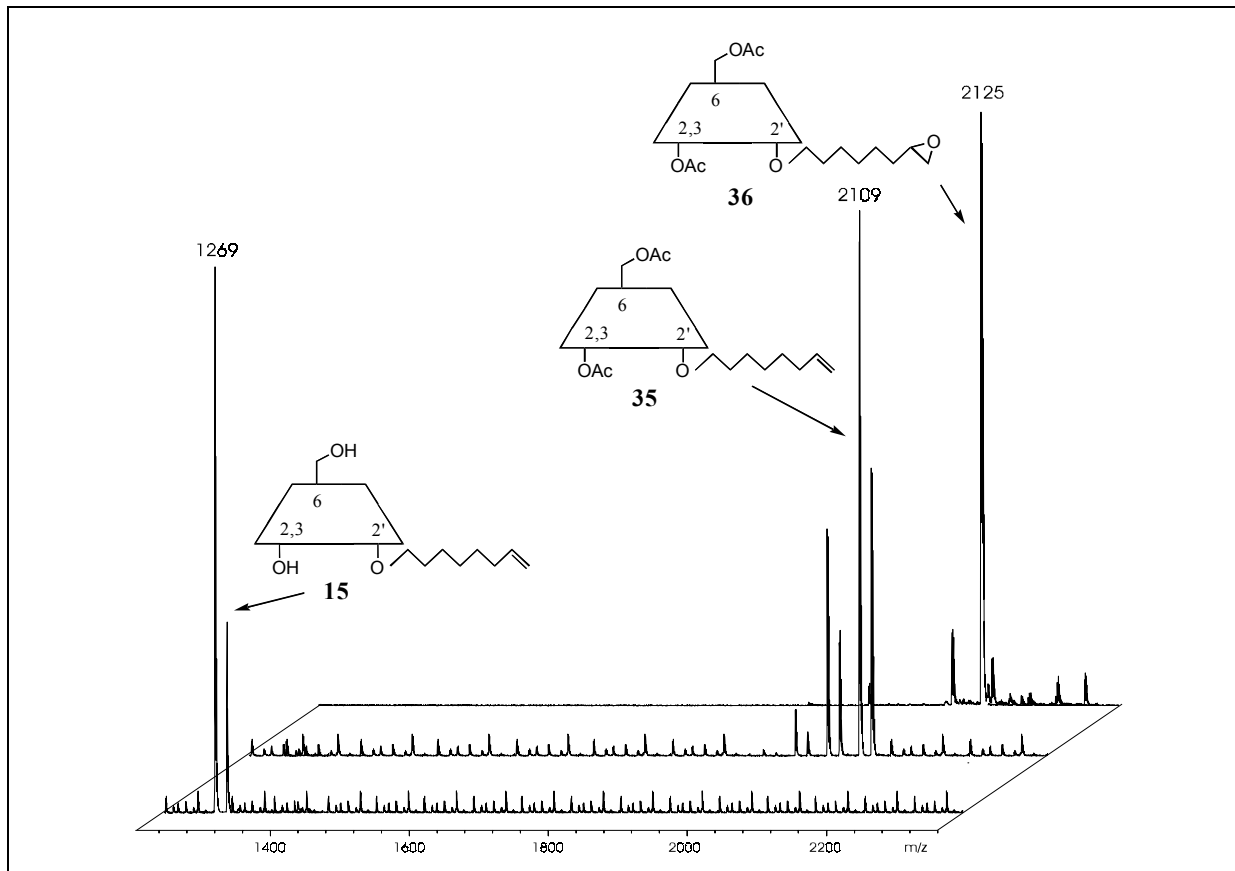


Abbildung 46: MALDI-TOF-Massenspektren der Zwischenprodukte der Synthese von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])-β-cyclodextrin (**36**)

Die sich anschließende Epoxidierung mit 3-Chlor-Perbenzoesäure in Chloroform bei 60 °C ergab 25 % Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**36**). **Abbildung 46** zeigt die MALDI-TOF-Massenspektren der einzelnen Zwischenstufen. Man erkennt die Natrium- und Kaliumaddukte der einzelnen Produkte. Bei Molekül **35** tritt die einfach unteracetylierte Verbindung als Nebenprodukt auf. Ferner weisen die Proben ein ungünstiges Signal/Rausch-Verhältnis auf. Die Immobilisierung an Aminopropyl-Kieselgel gelang mit einer Immobilisierungsrate von 36 μmol pro Gramm Kieselgel. **Abbildung 47** zeigt die IR-Spektren der Edukte sowie des Produktes. Man erkennt neben der Absorption der (C-H)-Valenzschwingungen bei 2950 cm^{-1} auch die für Estergruppen typische Absorption der (C=O)-Valenzschwingungen bei 1750 cm^{-1} .

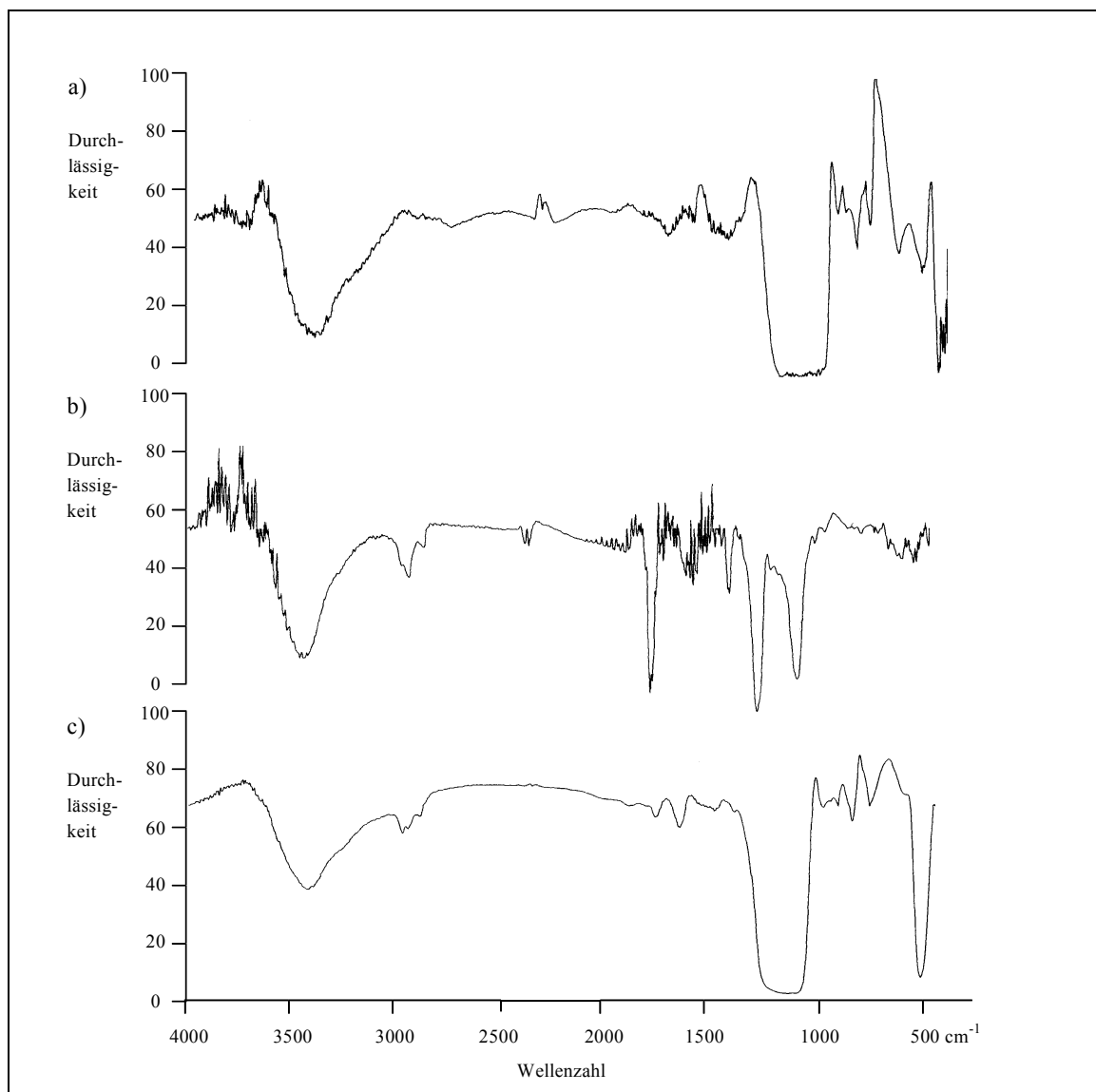


Abbildung 47: IR-Spektren von a) 3-Aminopropyl-Kieselgel, b) Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**36**) und c) an Kieselgel immobilisiertem Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**37**)

4.3.4.2 Immobilisiertes Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**37**) als chirale stationäre Phase in der HPLC

Immobilisiertes Heptakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin **37** ist ungeeignet für die Enantiomerentrennung in der HPLC. Lediglich bei Norgestrel (**Abbildung 48**) konnte eine leichte Antrennung der Enantiomere beobachtet werden. Heptakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin spielt auch in der enantioselektiven Gaschromatographie als chiraler Selektor keine Rolle. Offensichtlich ist dieses seit langem bekannte Cyclodextrinderivat als chiraler Selektor generell ungeeignet. Die guten Trenneigenschaften von (kommerziell erhältlichen) acetylierten β -Cyclodextrinphasen in der HPLC scheinen eher auf die in diesen Trennsäulen enthaltenen unteracetylierten β -Cyclodextrinderivate zurückzuführen zu sein.

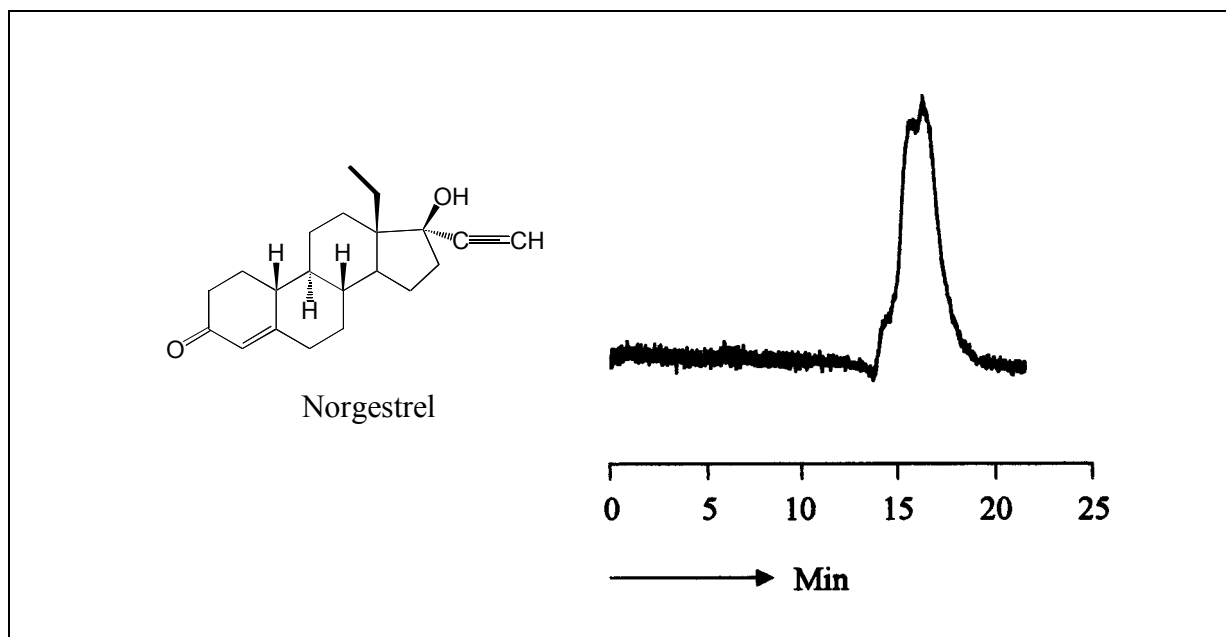


Abbildung 48: Antrennung von Norgestrel an immobilisiertem Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**37**) (80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 6, 5 % Methanol)

Testsubstanz (Racemat)	k_1'	α	R	mobile Phase
Norgestrel	0,13	1,43	0,23	5 % Methanol

Tabelle 7: Enantiomerentrennung an immobilisiertem Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**37**). 80 cm Säule, $\lambda=210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 6

4.3.5 Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin

Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin ist ein nicht vollständig acetyliertes Cyclodextrin-derivat, das 1994 von *Branch et al.* als chiraler Selektor in die Kapillarelektrophorese eingeführt^[167] wurde. Mit diesem Cyclodextrinderivat als Puffer-Zusatz konnten zahlreiche Phenylethylamine (Ephedrine)^{[167][168]} und Propranololanaloga^[169] in ihre Enantiomere getrennt werden. Dabei wurden auch die Wirt-Gast-Komplexe der Enantiomere mit dem Cyclodextrin NMR-spektroskopisch untersucht^{[167][168][170]} und die Lage der einzelnen Verbindungen im Hohlraum des Cyclodextrinderivates bestimmt. Des Weiteren konnten Aminosäurederivate getrennt werden^[171].

4.3.5.1 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**39**)

Bei der Synthese von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**39**) geht man von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl])-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**32**) aus. Dieses wurde in Dichlormethan gelöst mit Bortrifluorid-Etherat-Komplex^[3] zu Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (**38**) in einer Ausbeute von 60 % umgesetzt (**Abbildung 49**). Der Abspaltung der Silylschutzgruppe schloss sich die Epoxidierung mit 3-Chlor-Perbenzoesäure in Dichlormethan zu Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**39**) an. Diese gelang in einer Ausbeute von 61 %.

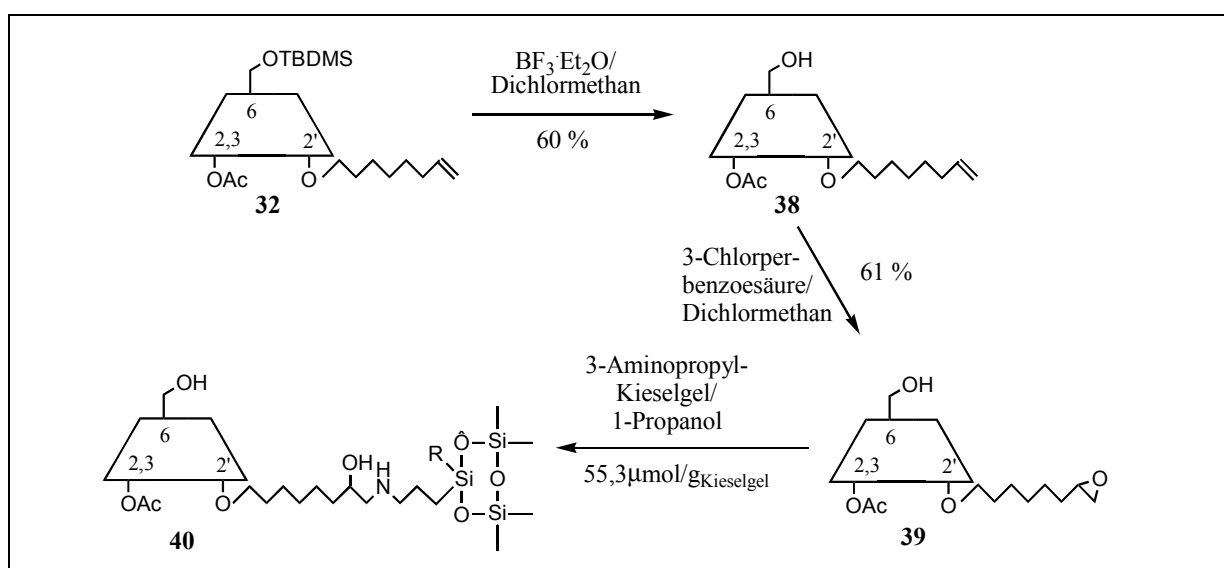


Abbildung 49: Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**39**)

Abbildung 50 zeigt die MALDI-TOF-Massenspektren der einzelnen Stufen der Reaktion. Man erkennt neben den Natrium- und Kaliumaddukten der Verbindungen auch unteracetylierte Derivate in geringer Konzentration. Ferner wiesen die Proben ein ungünstiges Signal/Rausch-Verhältnis auf.

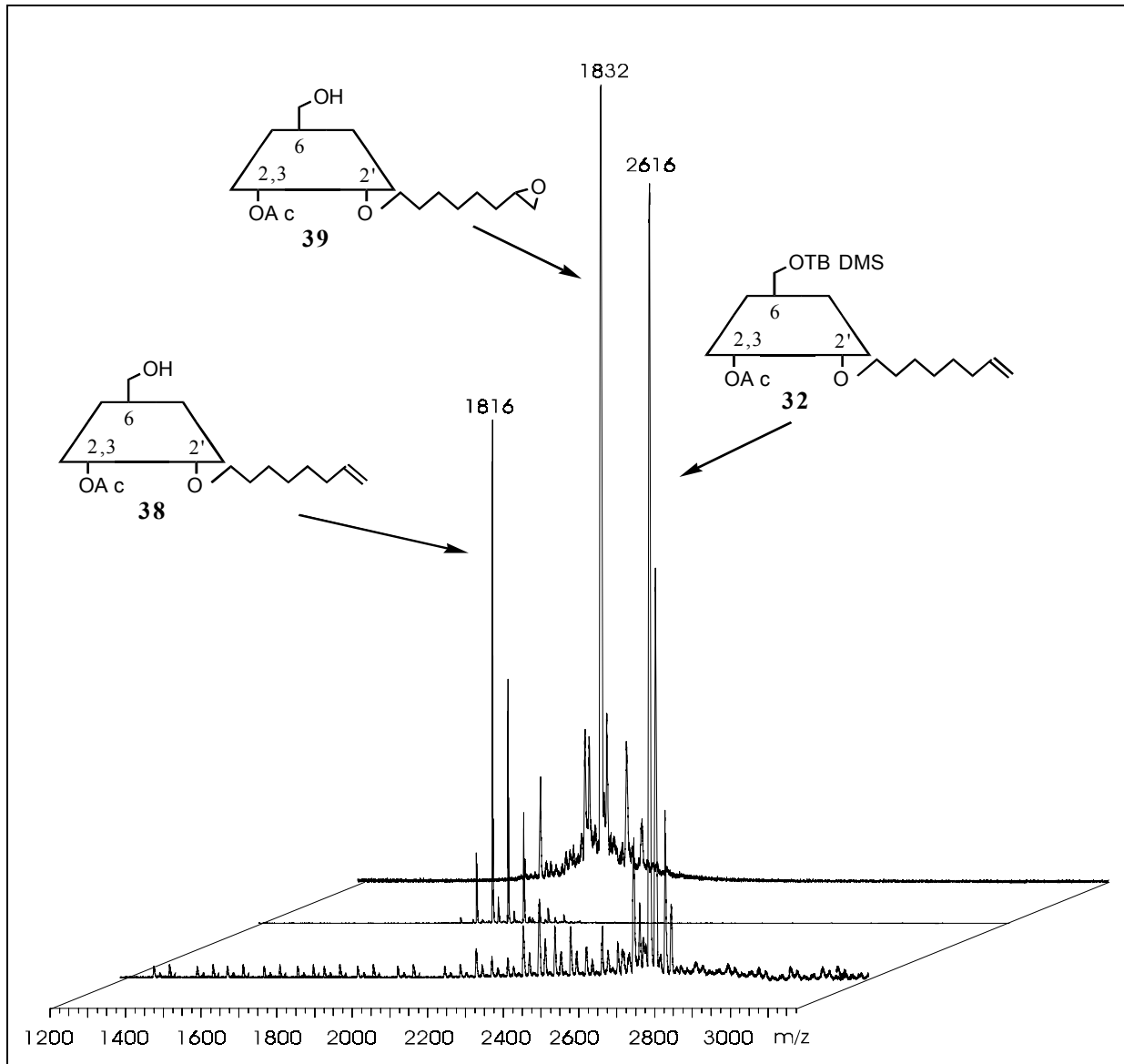


Abbildung 50: MALDI-TOF Massenspektren der Zwischenprodukte der Synthese von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**39**)

Abschließend wurde Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**39**) an Aminopropyl-Kieselgel immobilisiert. Dies gelang in einer Menge von 55,3 μ mol pro Gramm Kieselgel. **Abbildung 51** zeigt die IR-Spektren der Edukte und des Produktes dieser Reaktion.

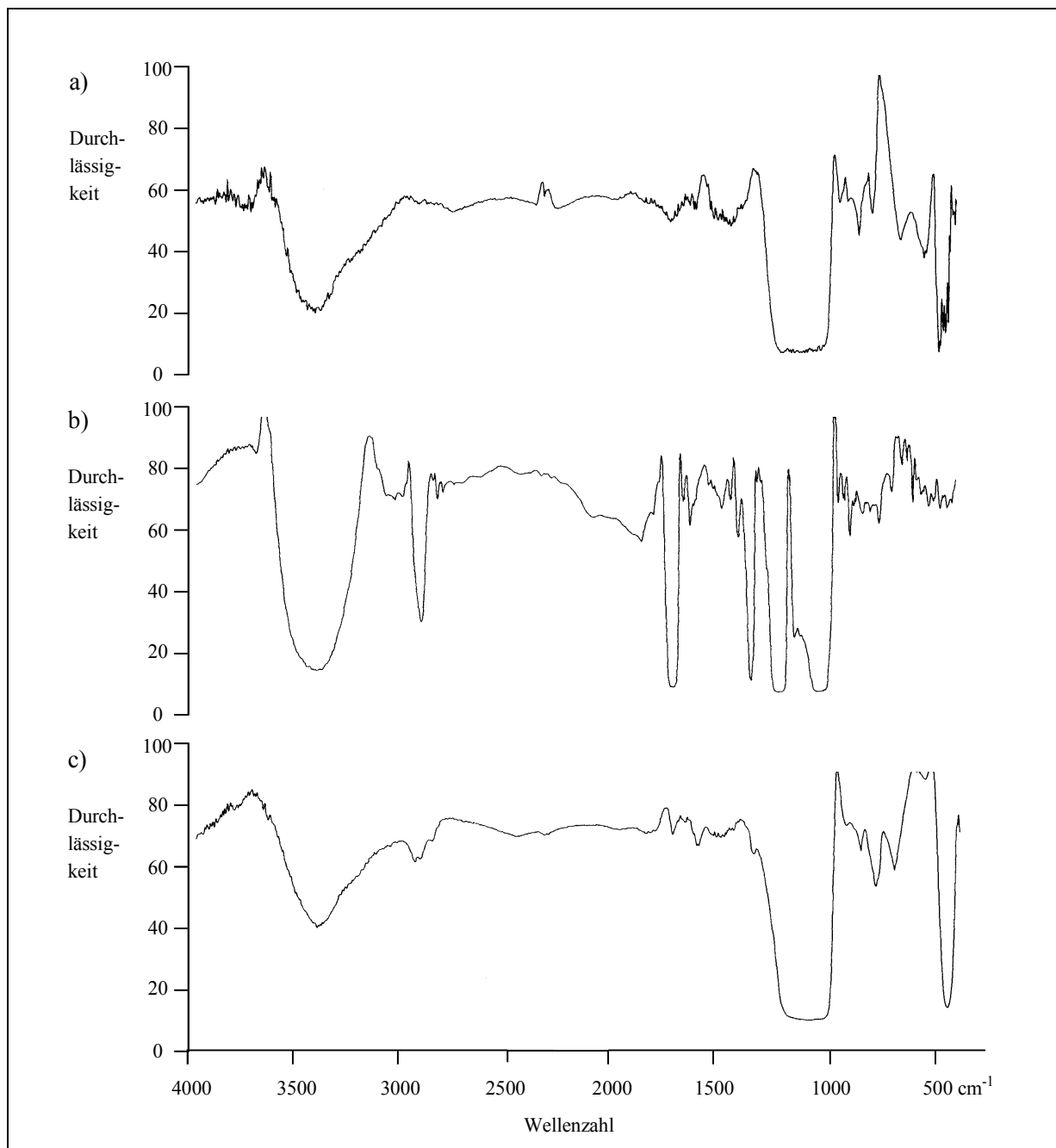


Abbildung 51: IR-Spektren von a) 3-Aminopropyl-Kieselgel, b) Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**39**) und c) an Kieselgel immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**40**)

4.3.5.2 Immobilisiertes Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**40**) als chirale stationäre Phase in der HPLC

Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin **40** ist ein deutlich besserer chiraler Selektor als das analoge peracetylierte Derivat **37**. An dieser Phase konnte beispielsweise Fendilin, ein Medikament gegen Herzerkrankungen, das koronargefäßerweiternd wirkt, in seine Enantiomere getrennt werden (**Abbildung 52**).

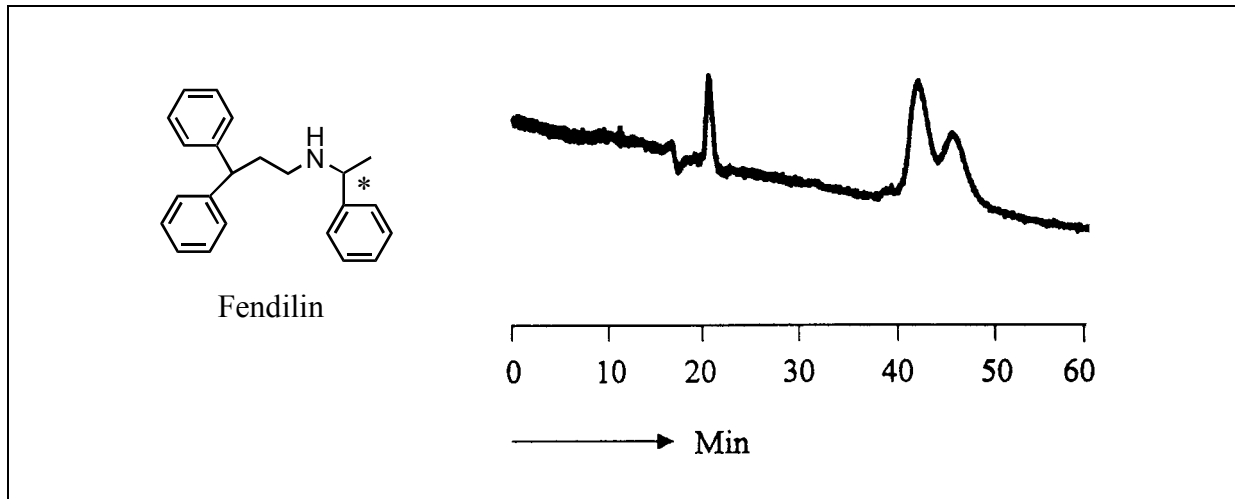


Abbildung 52: Trennung von Fendilin an immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**40**) (80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 20 % Acetonitril)

Weitere Trennungen konnten für die Analgetika Methadon und Nefopam erzielt werden (**Abbildung 53**). Bei Methadon ließ sich die Elutionsfolge der Enantiomere feststellen. Das (+)-Enantiomer wurde zuerst eluiert. Dies ist bemerkenswert, da bei der Untersuchung von 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin **18** (**Abbildung 24**) eine umgekehrte Reihenfolge festgestellt wurde.

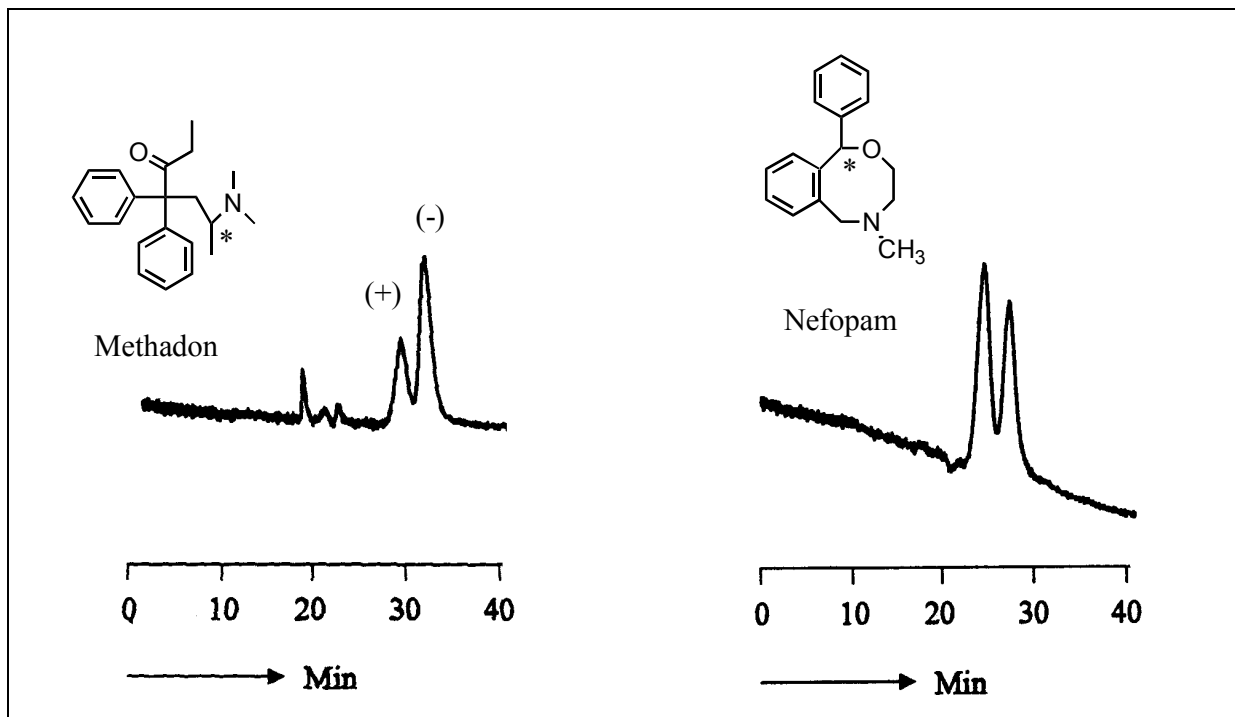


Abbildung 53: Trennung von Methadon und Nefopam an immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**40**) (80 cm Säule, $\lambda = 210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4, 10 % Acetonitril)

Testsubstanz (Racemat)	k'	α	R	mobile Phase
Fendilin	1,47	1,14	0,63	20 % Acetonitril
Methadon	0,62	1,24	0,52	10 % Acetonitril
Nefopam	0,16	1,86	0,63	10 % Acetonitril

Tabelle 8: Enantiomerentrennungen an immobilisiertem Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**40**). 80 cm Säule, $\lambda=210$ nm, 350 bar, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4

4.4 Darstellung von immobilisierten Cyclodextrinderivaten für die Elektrochromatographie

Für die Untersuchung der Trenneigenschaften von Cyclodextrinderivaten in der Kapillarelektrochromatographie wurden drei stationäre Phasen verwendet, die sich in der Art des Kieselgels als Trägermaterial des chiralen Selektors unterschieden. Neben dem an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisierten Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin **33** wurde auch an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel gebundenes Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin sowie an nativem Kieselgel immobilisiertes Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin synthetisiert und auf seine Einsatzfähigkeit in der Elektrochromatographie hin untersucht.

4.4.1 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**43**)

Um Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin an ein Kieselgel mit Epoxid-Funktion binden zu können, wurde in die 2-Position einer Glucoseeinheit ein Cyanopentyl-Substituent eingeführt (**Abbildung 54**). Dies geschah durch die Umsetzung von Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**13**) mit 5-Brom-1-cyanopentan und Natriumhydrid als Base. Das Verhältnis der Ausbeute von in Position 2 monoderivatisiertem Produkt zum an C-3 derivatisiertem Produkt ist dabei von der Wahl des Lösungsmittels abhängig (**Tabelle 9**). Hierbei hat sich vor allem DMF bewährt. Die beiden monofunktionalisierten Derivate lassen sich anhand ihres R_F -Wertes voneinander unterscheiden. Für das in Position 2 derivatisierte Produkt wurde ein R_F -Wert von 0,33 ermittelt, während für das Derivat mit einer Cyanopentylgruppe in Position 3 ein R_F -Wert von

0,38 ermittelt wurde (Laufmittel: Chloroform/Methanol 4:1). Die Zuordnung erfolgte in Zusammenarbeit mit *Dittmann*^[24]. Das in 24 %iger Ausbeute entstandene Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**41**) wurde anschließend mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert, wobei 81 % Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**42**) erhalten werden konnten. Abschließend erfolgte die Reduktion der Nitrilfunktion mit Aluminium-Pulver und Nickel(II)chlorid-Hexahydrat in THF^[172] zu Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**43**) (94 % Ausbeute). Dieses wurde an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel mit einer Immobilisierungsrate von 18,8 $\mu\text{mol/g}_{\text{Kieselgel}}$ kovalent gebunden.

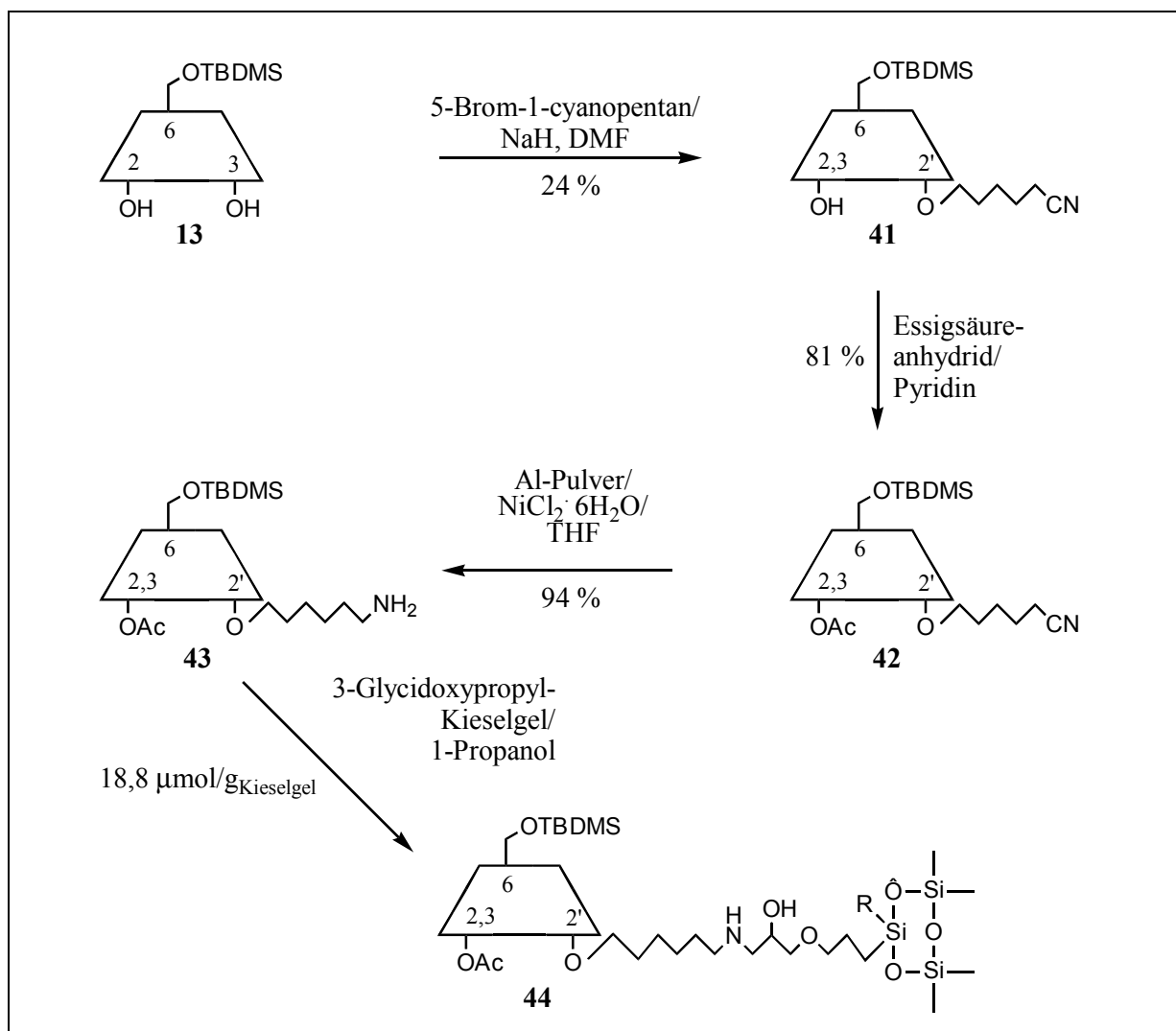


Abbildung 54: Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**43**)

Lösungsmittel	Verhältnis der Monoderivatisierung Position 2 zu Position 3 (Reaktion bei Raumtemp.)
Diethylether	ca 4:1
THF	ca 4:1
DMF	ca 10:1

Tabelle 9: Verhältnis der Reaktionsprodukte bei der Monoderivatisierung zu Hexakis(6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**41**)

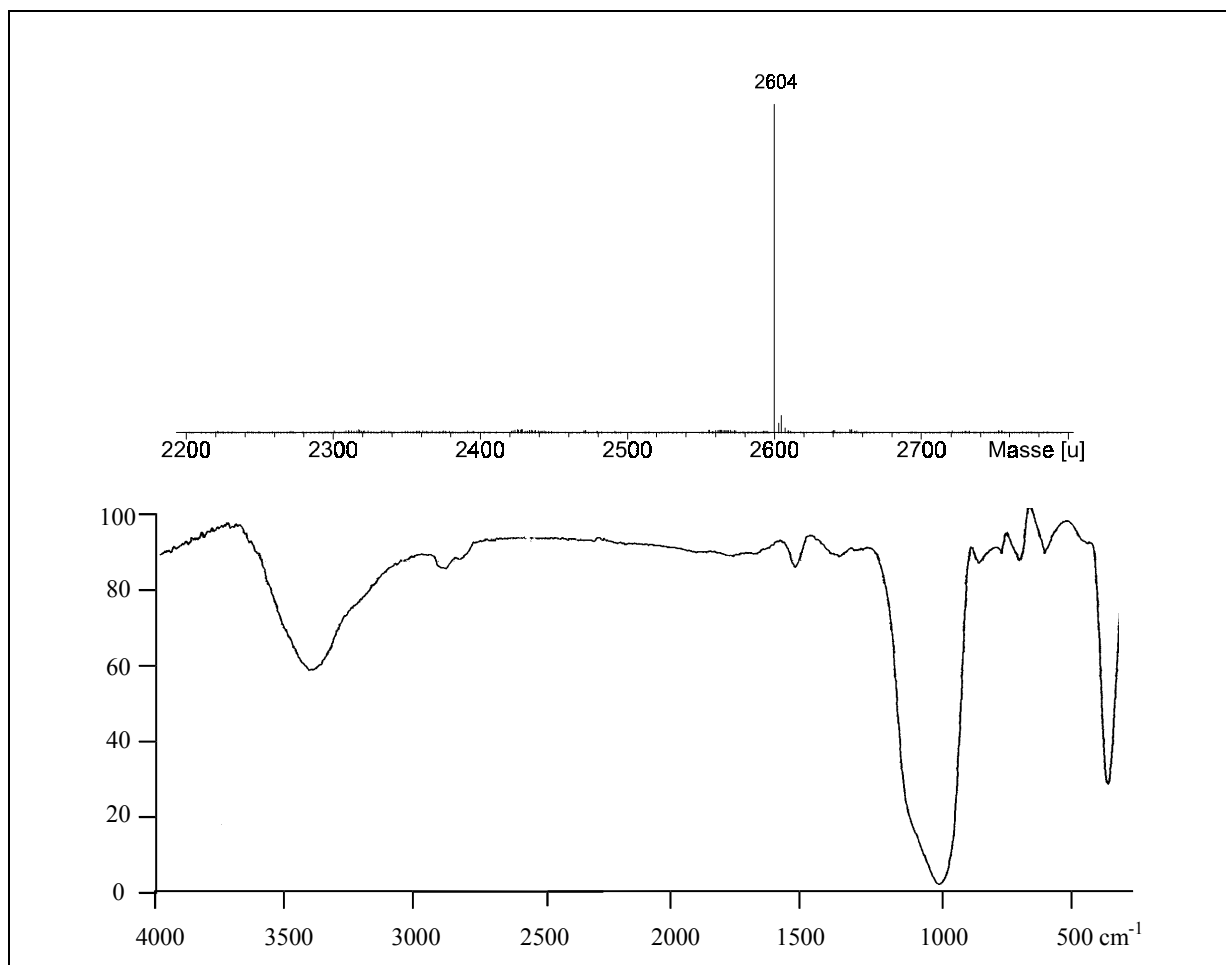


Abbildung 55: ESI-Massenspektrum (oben) von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**43**) und IR-Spektrum (unten) der Verbindung an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel immobilisiert (**44**)

Abbildung 55 zeigt das ESI-Massenspektrum sowie das IR-Spektrum der immobilisierten Verbindung Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**43**).

In der HPLC konnten mit dieser stationären Phase keine Enantiomerentrennungen erzielt werden.

4.4.2 Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (**50**)

Für die Untersuchungen von nativem Kieselgel als Trägermaterial des chiralen Selektors wurde Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (**50**) als Cyclodextrinderivat ausgewählt.

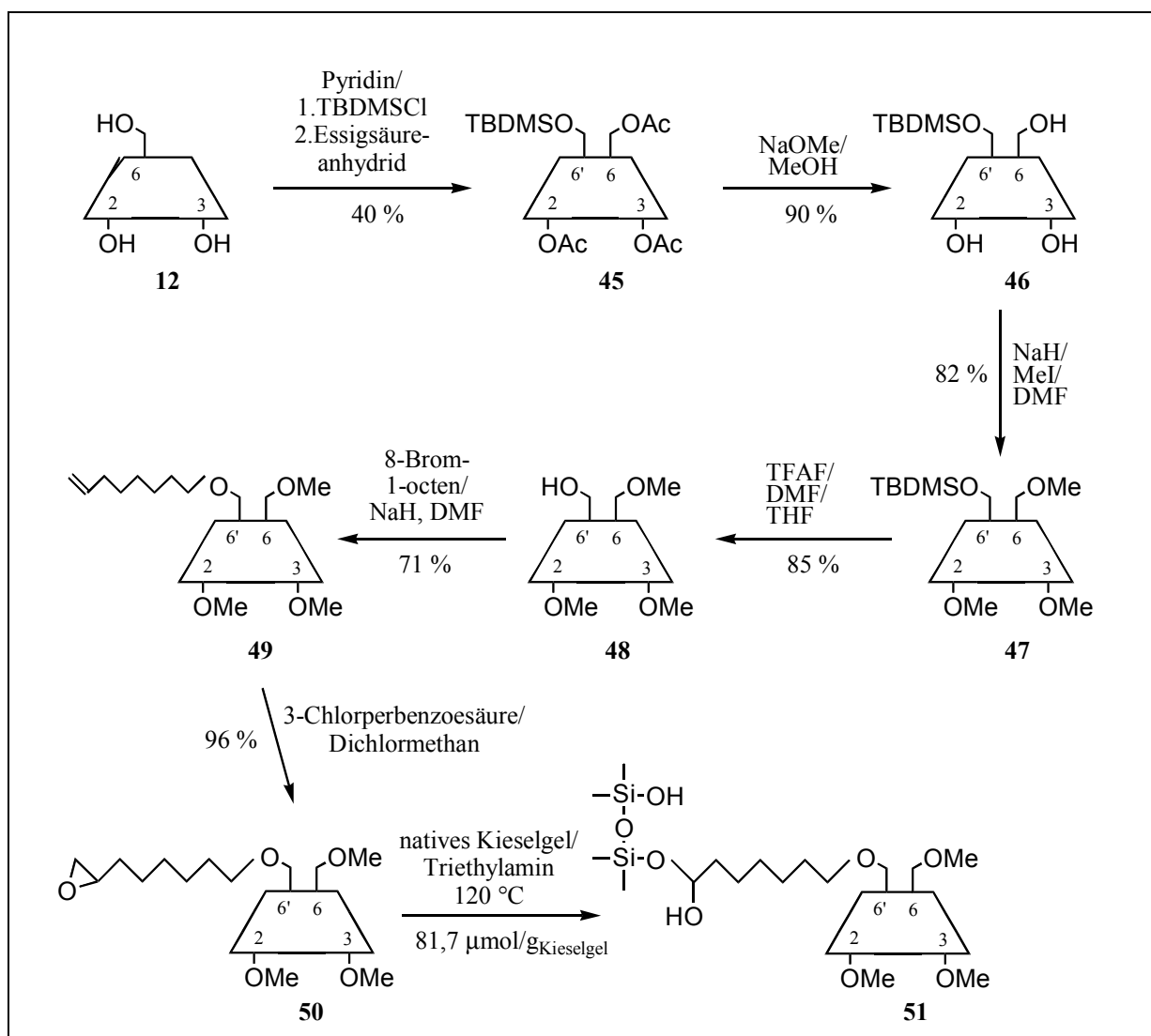


Abbildung 56: Synthese und Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (**50**)

Dieses lässt sich leicht nach der Synthese von *Lange*^[133] und *Dittmann*^{[24][62]} in relativ guten Ausbeuten darstellen (**Abbildung 56**). Die Immobilisierung erfolgte bei 120 °C unter Druck in Triethylamin. (Immobilisierungsrate: 81,7 $\mu\text{mol/g}_{\text{Kieselgel}}$).

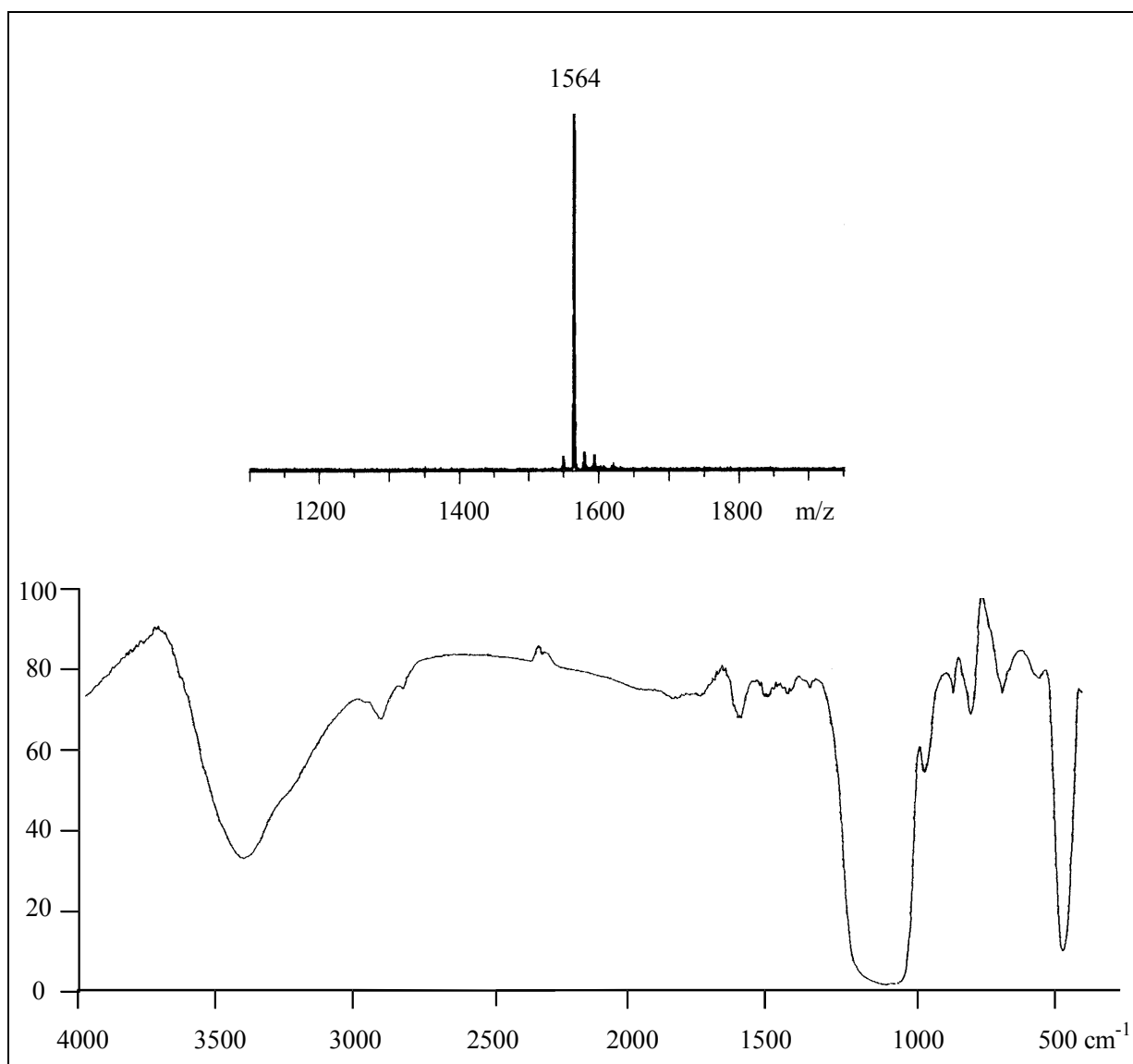


Abbildung 57: MALDI-TOF-Massenspektrum (oben) von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (**50**) und IR-Spektrum der Verbindung (unten) an nativem Kieselgel immobilisiert (**51**).

Da reines, natives Kieselgel aufgrund seiner Silanolgruppen für die weiteren Untersuchungen in wässrigen Medien zu polar und damit ungeeignet war, wurde ein Teil dieser OH-Gruppen mit TBDMSCl in Dichlormethan deaktiviert (Immobilisierungsrate: 59 μ mol TBDMS pro Gramm Kieselgel). **Abbildung 57** zeigt das MALDI-TOF-Massenspektrum von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (**50**) sowie das IR-Spektrum der an Kieselgel immobilisierten Phase (**51**).

4.4.3 Einsatz der immobilisierten Cyclodextrinderivate in der Elektrochromatographie

In einem ersten Versuch wurde die Verwendbarkeit der erweiterten HPLC-Anlage (**Abbildung 17**, Seite 25) in der Elektrochromatographie untersucht. Hierzu wurde eine 60 cm Kapillare mit RP-18-Kieselgel eingesetzt. **Abbildung 58** zeigt einen HPLC-Lauf (oben) bei 30 bar mit Pemolin als Testsubstanz.

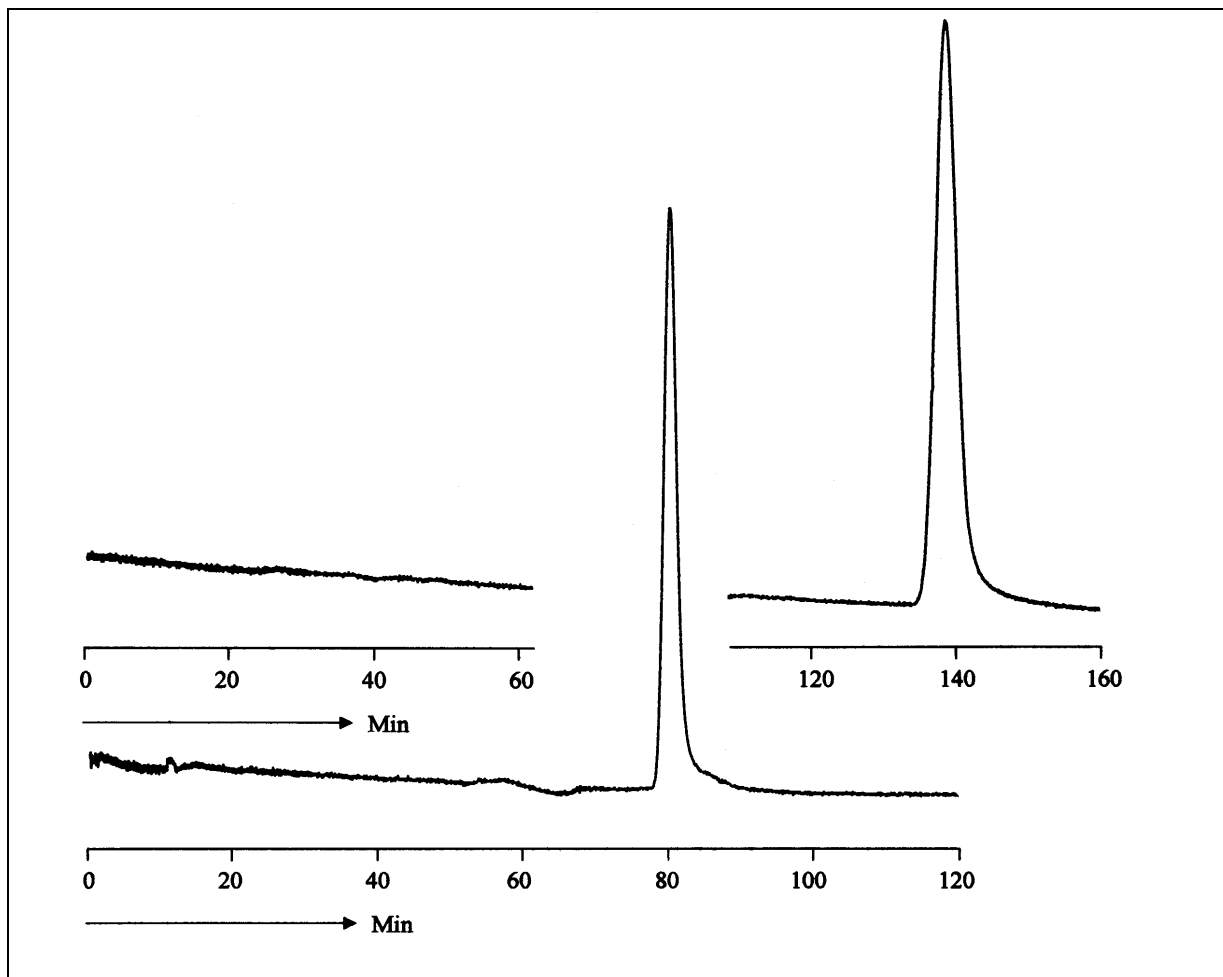


Abbildung 58: Vergleich von HPLC und Elektrochromatographie. Chromatogramme von Pemolin an einer RP-18-Säule. Oben: HPLC bei 30 bar. Unten: Elektrochromatographie bei 30 bar und +20 kV (60 cm Säule; $\lambda = 210$ nm; 5 mmolarer Phosphat-Puffer pH 6; 30 % Acetonitril)

In der Elektrochromatographie darunter wurde unter gleichen Bedingungen zusätzlich eine elektrische Spannung von +20 kV angelegt. Mit Hilfe des Stofftransportes durch den elektroosmotischen Fluss kommt es zu einer Halbierung der Retentionszeit. Die Anlage ist in der Elektrochromatographie einsetzbar. Um die Eignung der chiralen stationären Phasen in der Elektrochromatographie zu untersuchen, wurde in einer zweiten Versuchsreihe die elektrokinetische Injektion mit der klassischen Druckinjektion verglichen. Dieses Verfahren ermöglicht bei deutlich kürzeren Retentionszeiten Aussagen über die prinzipielle

Verwendbarkeit der stationären Phasen in der Elektrochromatographie. Bei diesem Verfahren wird von der Testsubstanz, hier Pemolin, zuerst ein klassisches HPLC-Chromatogramm aufgenommen. Anschließend wird in einem zweiten Versuch die Testsubstanz drucklos über den Injektor in das Messsystem eingebracht und daraufhin eine Minute lang eine elektrische Spannung von +20 kV angelegt. Durch den elektroosmotischen Fluss kommt es zu einer Wanderung der Probe in die Trennsäule (elektrokinetische Injektion). Anschließend wird durch Umstellen des Injektors die weitere Injektion von Testsubstanz unterbunden und die aufgetragene Probe einem HPLC-Lauf unterzogen.

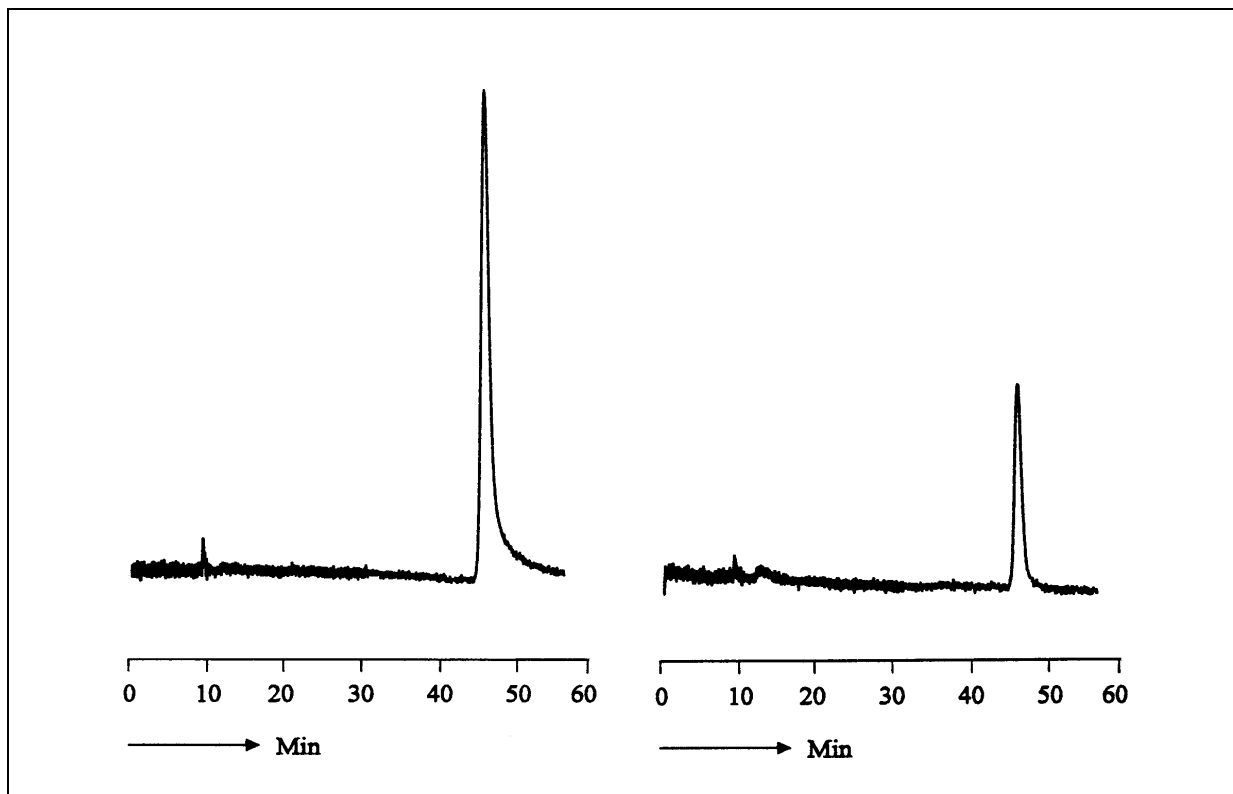


Abbildung 59: HPLC von Pemolin an einer RP-18-Säule. Links: Druckinjektion (0,2 µl), rechts: 1 min. bei 20 kV elektrokinetisch injiziert (60 cm Säule; $\lambda = 210$ nm; 350 bar; 5 mmolarer Phosphat-Puffer pH 6; 10 % Acetonitril)

Durch den Vergleich der Integrale über die Flächen der Signale in den Chromatogrammen beider Messungen lässt sich feststellen, ob sich bei der verwendeten stationären Phase ein elektroosmotischer Fluss aufbauen konnte, der zu einer elektrokinetischen Injektion führt.

Abbildung 59 zeigt die beiden Messungen an der RP-18-Kieselgelsäule. Man erkennt, dass eine relativ große Menge an Probensubstanz elektrokinetisch injiziert werden konnte.

Abbildung 60 zeigt die gleichen Versuche für das an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisierte Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin **34** (a)

sowie für das an 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel immobilisierte Derivat **44** (b). Man erkennt, dass sich in beiden Fällen trotz verdoppelter Injektionszeit kaum Testsubstanz elektrokinetisch injizieren ließ. Dies bedeutet, dass beide stationären Phasen für die Elektrochromatographie ungeeignet waren, da sich bei den verwendeten Kieselgelen kein elektroosmotischer Fluss aufbaute.

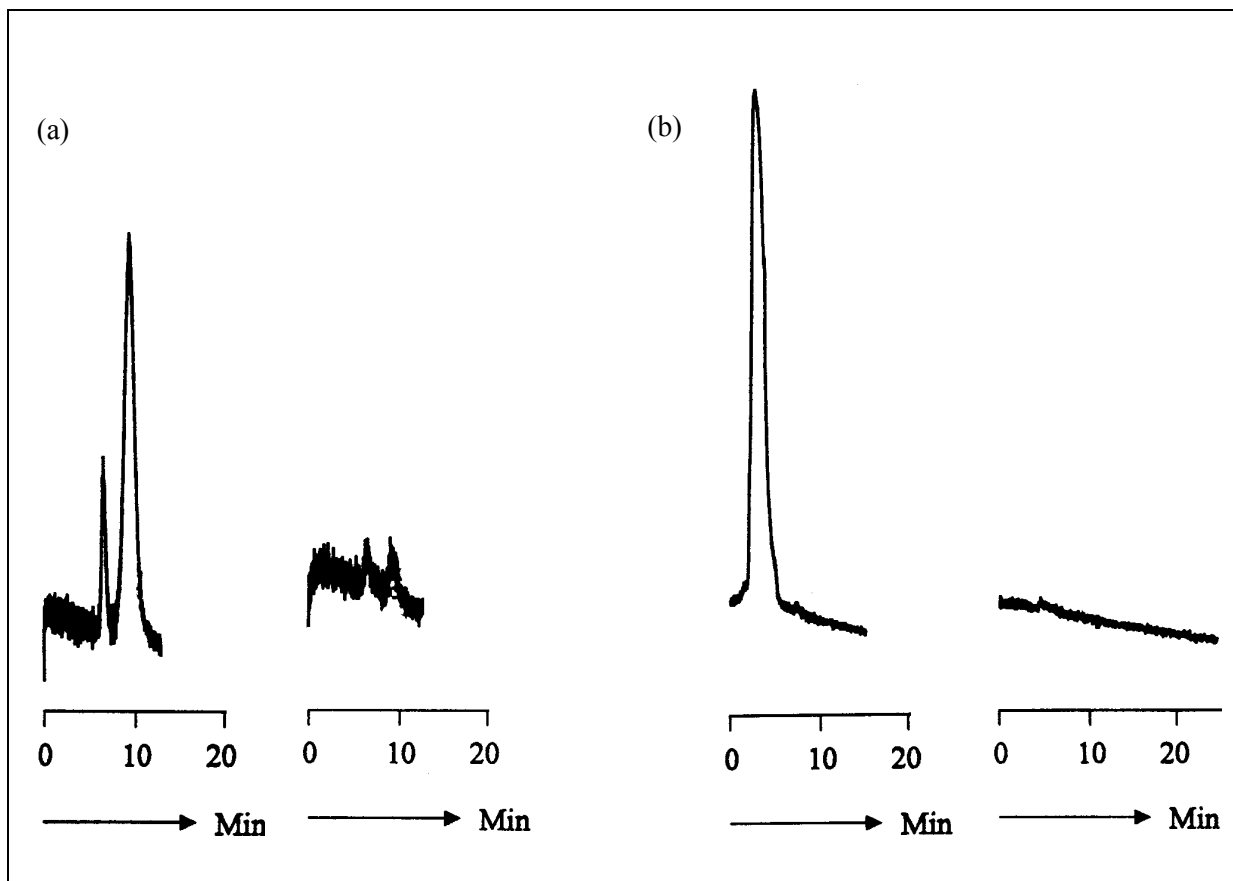


Abbildung 60: HPLC von Pemolin an 60 cm Säulen mit Druckinjektion (0,2 μ l)(links) oder 2 min. bei 20 kV elektrokinetisch injiziert (rechts). (a) an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisiertes Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin **34**, (b) 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel immobilisiertes Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin **44** ($\lambda = 210$ nm; 350 bar; 5 mmolarer Phosphat-Puffer pH 3; 5 % Acetonitril)

Ein anderes Bild ergibt sich für das an nativem Kieselgel gebundene permethylierte β -Cyclodextrinderivat **51**. Bei dieser Phase ließen sich noch bei halbiertem Injektionszeit messbare Mengen an Testsubstanz elektrokinetisch injizieren (**Abbildung 61**). Diese Phase wurde daraufhin in der Elektrochromatographie hinsichtlich ihrer Trenneigenschaften von Racematen untersucht. Die Versuche wurden mit unterschiedlichen Puffern (Phosphat-, Borat-, Acetat-, Citrat-Puffer, pH-Werte von pH 2-11), organischen Modifiern (Acetonitril,

Methanol, THF) und verschiedenen Testverbindungen (siehe Anhang 8.3) durchgeführt. Dabei konnten keine Enantiomerentrennungen beobachtet werden.

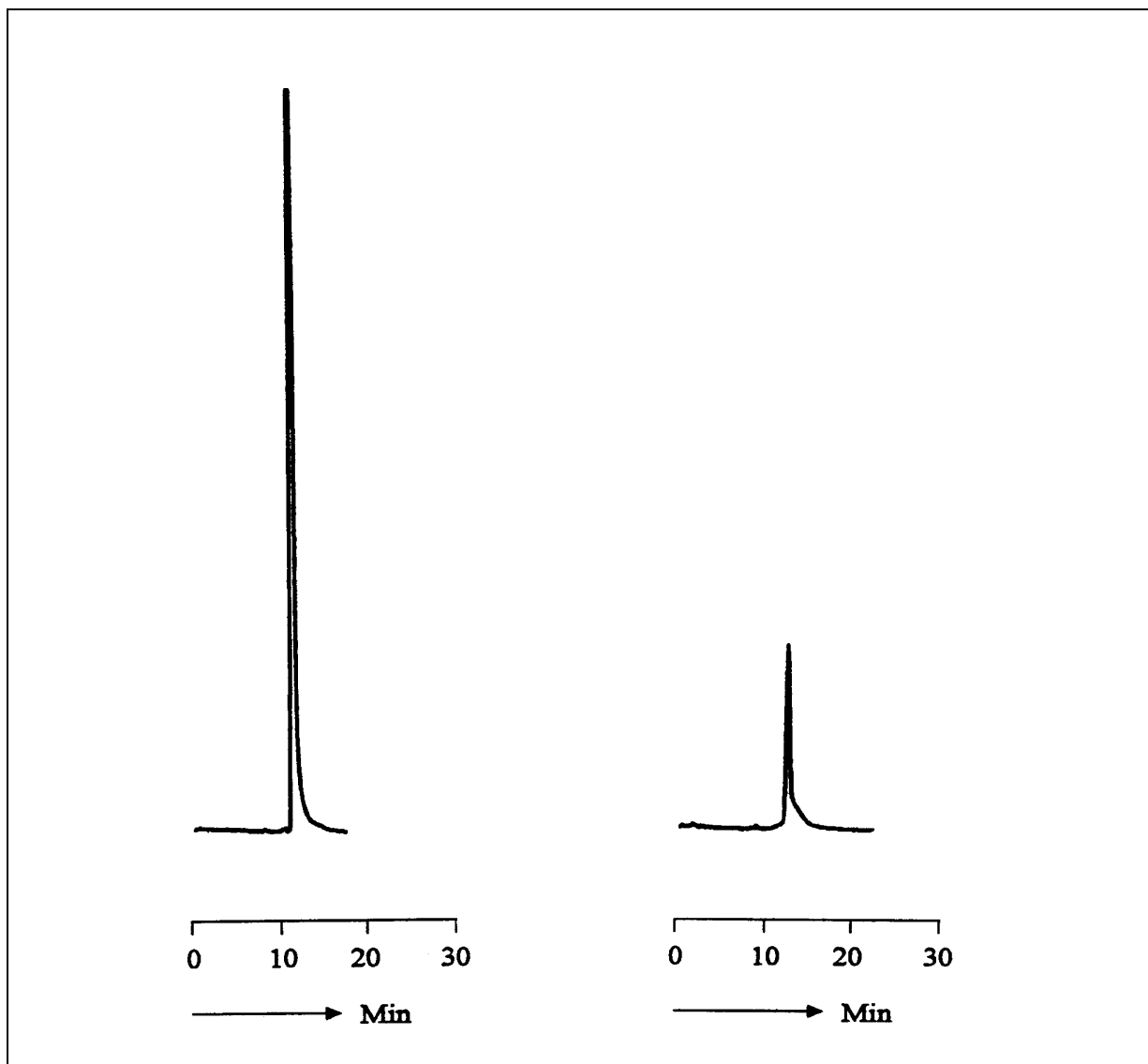


Abbildung 61: HPLC von Pemolin an immobilisiertem Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (**51**). Links: Druckinjektion (0,2 μ l), rechts: 0,5 min. bei 20 kV elektrokinetisch injiziert (60 cm Säule; $\lambda = 210$ nm; 350 bar; 5 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4; 20 % Acetonitril)

4.5 Versuche zur Darstellung von Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin mit einem Cyanopentylrest in 3- bzw. 6-Position

Will man analog zu Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-2-*O*-(oct-7-enyl)- β -cyclodextrin (**14**) und Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**41**) Verbindungen mit einer

Monoderivatisierung in Position 3 oder 6 einer Glucoseeinheit herstellen, so ist hierfür insbesondere der Schutz der reaktiven 2-Position notwendig. Bei dem folgenden Syntheserversuch zur Darstellung von Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**57**) und Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (**62**) wurden daher Allylschutzgruppen in Position 2 und 3 eingeführt. Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**57**) und Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (**62**) stellen wie Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-(oct-7-enyl))- β -cyclodextrin (**14**) Ausgangsverbindungen für die Synthese von Cyclodextrinen mit beliebigem Substitutionsmuster dar. Allylether sollten sich, im Gegensatz zu aliphatischen Ethern, ohne die Zerstörung der Etherbindung zum Cyanopentylrest oder des Cyclodextringerüsts wieder abspalten lassen. Acylschutzgruppen kamen nicht in Betracht, da diese basenlabil sind und die Einführung des Cyanopentylrestes unter basischen Bedingungen verläuft. Auf weitere Silylschutzgruppen neben TBDMS wurde verzichtet, da diese im Verlauf der Synthese gezielt abgespalten werden sollten.

Die folgenden beiden Synthesen (**Abbildung 62**) gingen von β -Cyclodextrin aus, das im ersten Reaktionsschritt mit der TBDMS-Schutzgruppe in Position 6 versehen wurde. Bei dieser Synthese fiel auch Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**52**) an, das ebenfalls isoliert werden konnte^{[23][62]} und als Ausgangsmaterial für die Monofunktionalisierung in Position 3 Verwendung fand. Bei der anschließenden Allylsubstitution der noch freien OH-Gruppen des Cyclodextrins kam es zur Silylgruppenwanderung^[87] und es entstand Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-allyl-3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**53**). Bei Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**13**), dem Edukt für die Monoderivatisierung in Position 6, entstand Heptakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**58**). Anschließend wurde in beiden Fällen die TBDMS-Gruppe mit TBAF wieder entfernt. Im Fall von Heptakis(2,3-di-*O*-allyl)- β -cyclodextrin (**59**) konnte nun die Monofunktionalisierung der 6-Position durchgeführt werden, während beim Hexakis(2,3-di-*O*-allyl)mono(2-*O*-allyl)- β -cyclodextrin (**54**) zunächst erneut die 6-Position silyliert wurde. Dadurch entstand Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**55**), das nur noch eine freie OH-Gruppe in Position 3 enthielt.

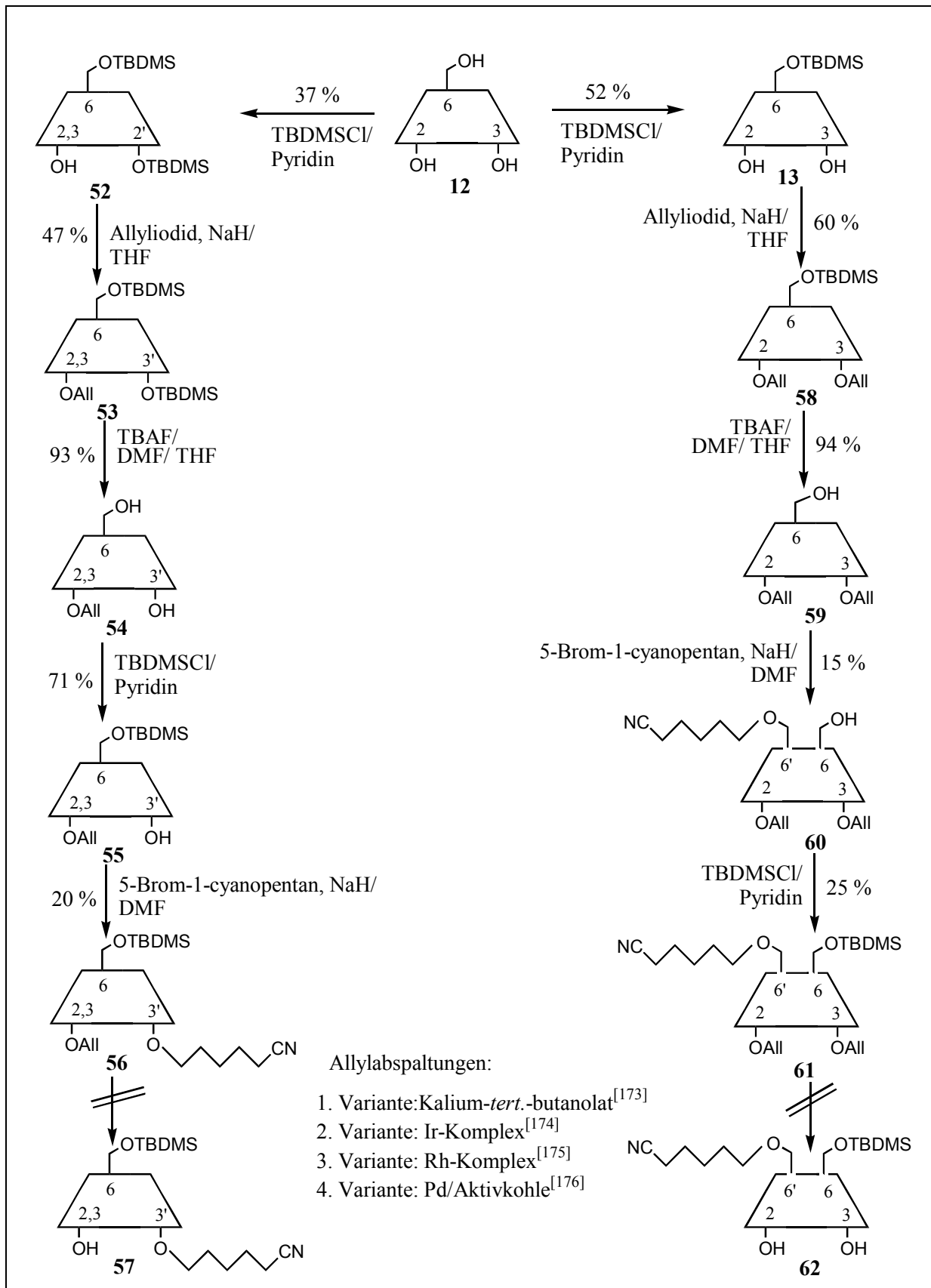


Abbildung 62: Versuch der Darstellung von Hexakis(6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**57**) und Hexakis(6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)mono(6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (**62**)

Auf diese Weise wurde es möglich, die 3-Position mit dem Cyanopentylrest zu derivatisieren und es entstand Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(2-*O*-allyl-3-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**56**). Im Falle des Heptakis(2,3-di-*O*-allyl)- β -cyclodextrin (**59**) wurde erst die Position 6 zu Hexakis(2,3-di-*O*-allyl)mono(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (**60**) mono-funktionalisiert, bevor die restlichen freien OH-Gruppen zu Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (**61**) umgesetzt wurden. Abschließend sollten bei beiden Synthesen die Allylschutzgruppen wieder abgespalten werden. Hierzu wurden die folgenden Varianten getestet^[81] :

1. Die Umlagerung der Allylgruppen zu labilen 1-Propenylgruppen mit Hilfe von

a) Kalium-*tert*-butanolat in DMSO^[173]

b) {Ir (COD)[PCH₃(C₆H₅)₂]₂}PF₆^[174]

c) RhCl(PPh)₃^[175]

und anschließender Abspaltung der 1-Propenylgruppen mit Kaliumpermanganat^[173]

2. Die Umsetzung mit Palladium-Aktivkohle^[176].

Es konnte jedoch mit keinem dieser Verfahren eine Abspaltung der Allylgruppen bzw. ihre Umlagerung zu 1-Propenylgruppen erreicht werden.

4.6 Vergleich der Trenneigenschaften einer per-Methyl- β -Cyclodextrin-Phase auf Basis einer Chromolith[®]-Amino-Säule mit einer herkömmlichen per-Methyl- β -Cyclodextrin-Kapillarsäule

Bei Chromolith[®]-Säulen der Firma *Merck* handelt es sich im Gegensatz zu den herkömmlichen partikularen Kieselgelsäulen um monolitische stationäre Phasen. Diese Systeme bestehen statt aus Kieselgelpartikeln aus einem porösen Kieselgelstab. Der Vorteil dieses neuen Trägermaterials liegt in einem geringeren Druckabfall in der Säule während des HPLC-Betriebes. Während bei herkömmlichen Kieselgelsäulen hohe Drücke aufgewendet werden müssen, um einen Fluss des Eluenten zu erreichen, können Chromolith-Säulen mit

geringerem Druck und einer höheren Flussrate betrieben werden. Dies führt zu deutlich kürzeren Retentionszeiten der Analyten (kürzere Analysezeiten) bei gleichbleibend guter Auflösung, da diese Säulen eine große Oberfläche aufweisen.

Bei der von der Firma *Merck* für diese Arbeit zur Verfügung gestellten Chromolith-Säule handelte es sich um eine analytische Säule von 100 x 4,6 mm die durch Modifizierung mit Aminopropylsilan mit endständigen Aminogruppen versehen war. An diese wurde Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (**50**) chemisch gebunden, indem eine methanolische Lösung des Cyclodextrinderivates bei 60 °C 7 Tage lang in einem Kreisprozess durch die Säule gepumpt wurde (siehe 7.2.3). Die Menge des gebundenen per-Methyl- β -Cyclodextrins wurde durch Differenzwägung von eingesetztem und zurückgewonnenem Cyclodextrin bestimmt und betrug 55,6 mg ($3,65 \cdot 10^{-5}$ mol). Die Trenneigenschaften dieser HPLC-Säule wurden mit den Resultaten verglichen, die *Dittmann*^{[24][62]} an einer Kapillarsäule erzielt hatte, die aus an 3-Aminopropyl-Kieselgel immobilisiertem per-Methyl- β -Cyclodextrin auf Basis von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (**50**) bestand. An der mit per-Methyl- β -Cyclodextrin modifizierten Chromolith-Säule ließen sich nur die Racemate von 2,2'-Bis(trifluormethyl)-benzidin und Methohexital trennen (**Abbildung 63**).

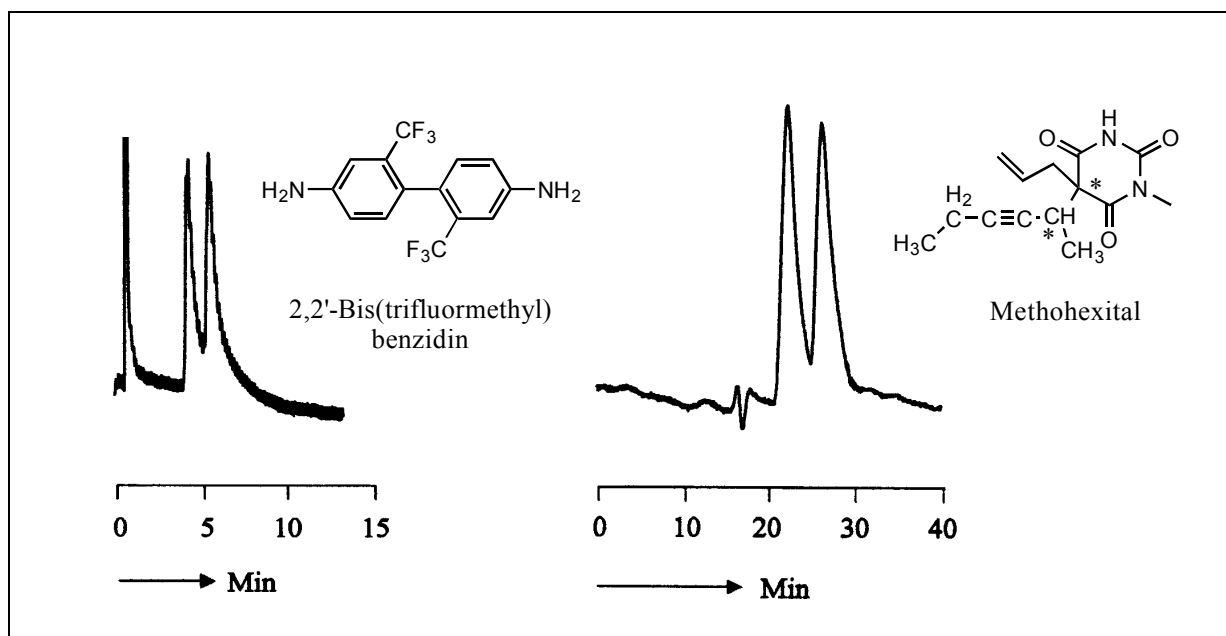


Abbildung 63: Trennung von 2,2'-Bis(trifluormethyl)benzidin und Methohexital an einer mit per-Methyl- β -Cyclodextrin derivatisierten Chromolith-Amino-Säule (100 x 4,6 mm; $\lambda = 240$ nm; links: 30 % Methanol in H_2O ; Fließgeschwindigkeit: 2 ml / min; rechts: 10 % Acetonitril in 100 mmolarem Phosphat-Puffer pH 4, Fließgeschwindigkeit 0,1 ml / min)

Verbindung	Struktur	Trennung an Kapillar-Säule (nach Lit.[24],[62])		Trennung an Chromolith-Säule	
5-(1-Cyclopentenyl)-5-ethyl-1-methyl-barbitursäure		30 % Methanol 40 % Acetonitril	+ +	10 % Methanol 10 % Acetonitril	- -
Methohexital		40 % Methanol 30 % Acetonitril	+ +	10 % Methanol 10 % Acetonitril	+ +
Cipofibrat		50 % Methanol	+	10-50 % Methanol	-
2,2'-Bis(trifluormethyl)benzidin		35 % Methanol	+	30 % Methanol (ohne Puffer)	+
2,2'-Bis(isopropyl)benzidin		25 % Methanol	+	10 % Methanol 10 % Acetonitril	- -
3-Methylsulfonyl-2,2',4',5,5',6-hexachlorbiphenyl		55 % Methanol (ohne Puffer)	+	10 % Methanol	-

Tabelle 10: Vergleich der Trenneigenschaften von Kapillarsäule (60 cm) und Chromolith-Säule (100 x 4,6 mm): + = Trennung, - = keine Trennung des Racemates ($\lambda = 230$ nm; 100 mmolärer Phosphat-Puffer pH 4, falls nicht anders angegeben)

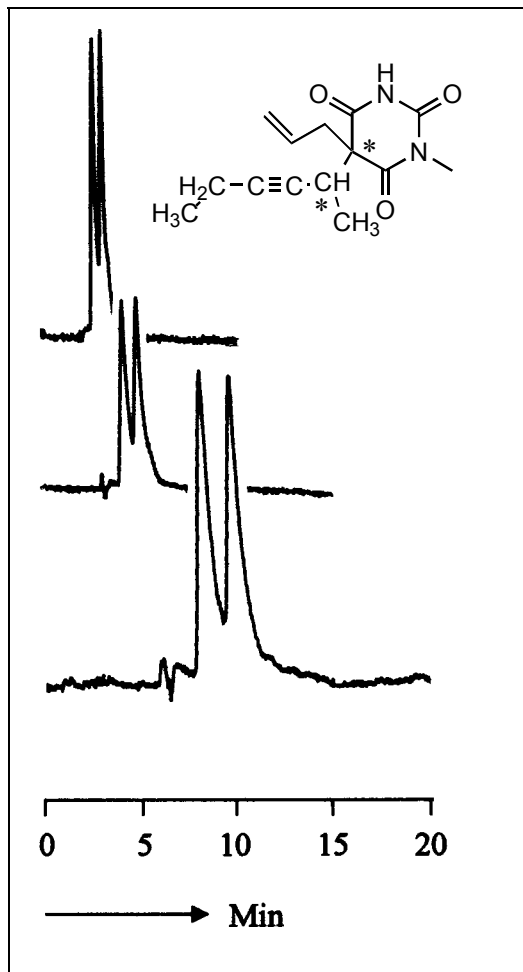


Abbildung 64: Trennung von Methohexital an einer mit per-Methyl- β -Cyclodextrin derivatisierten Chromolith-Amino-Säule: oben: 0,8 ml / min; mitte: 0,5 ml / min; unten: 0,3 ml / min (10 % Acetonitril, 100 mmolarer Phosphat-Puffer pH 4; 240 nm)

Damit konnten deutlich weniger Verbindungen in ihre Enantiomere aufgespalten werden, als dies an der partikularen Kapillarsäule der Fall war (**Tabelle 10**). Es war ferner festzustellen, dass bei diesen Trennungen eine deutlich geringere Konzentration an organischem Modifier verwendet werden musste, um eine erfolgreiche Trennung erzielen zu können. Geringere Konzentrationen an Modifier führen im verwendeten reversed phase Modus zu verlängerten Retentionszeiten. Wie aus **Abbildung 64** deutlich wird, führt ferner eine Verringerung der Flussrate –bei Verlängerung der Retentionszeit- zu einer besseren Trennung der Enantiomere von Methohexital. Daraus ergibt sich, dass mit Cyclodextrinen modifizierte Chromolith-Säulen für die Enantiomerenanalytik in der HPLC weniger geeignet zu sein scheinen, als herkömmliche, gepackte Kieselgelsäulen. Ihr Vorteil von kurzen Analysezeiten aufgrund der hohen Durchflussgeschwindigkeit der mobilen Phase,

wirkt sich negativ auf ihre Trenneigenschaften gegenüber Enantiomeren aus. Für die Ausbildung der für die Trennung wichtigen Wirt-Gast-Komplexe zwischen Enantiomer und Cyclodextrin müssen diese eine gewisse Zeit lang miteinander wechselwirken. Die Dauer dieser für die Wechselwirkung benötigten Zeit ist dabei deutlich länger als bei anderen Trennungen an Chromolith-Säulen die auf einen anderen Trennmechanismus zurückzuführen sind. Um akzeptable Trennergebnisse in der Enantiomertrennung mit Cyclodextrinen erreichen zu können, müssen die Retentionszeiten der Analyten auf dieser Säule durch ein Herabsenken der Modifier-Konzentration sowie der Flussrate erst wieder verlängert werden.

5. Zusammenfassung

Das Problem der enantioselektiven Trennung chiraler Verbindungen ist eine besondere Aufgabe der organisch-chemischen Analytik. Bei der Diskriminierung von Enantiomeren haben sich die Cyclodextrine und ihre Derivate als chirale stationäre Phasen besonders bewährt.

In der Gaschromatographie (GC) kamen bislang sowohl alkylierte als auch gemischt alkyliert/acylierte α -, β - und γ -Cyclodextrine zum Einsatz.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden erstmals zwei δ -Cyclodextrinderivate [Nonakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- (**9**) und Nonakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (**11**)] synthetisiert und als chirale Selektoren in der GC eingesetzt. Es konnten an ihnen keine Enantiomerentrennungen beobachtet werden. Die Wirt-Gast – Wechselwirkungen dieser Derivate mit den Enantiomeren der eingesetzten Racemate waren zu schwach für eine chirale Diskriminierung.

In der HPLC wurden bislang hauptsächlich immobilisiertes, natives β -Cyclodextrin und einfache Derivate wie methylierte und acetylierte- β -Cyclodextrine verwendet. Diese wurden in der Regel nicht als reine Verbindungen, sondern als Gemische von unterschiedlichem Substitutionsgrad eingesetzt.

Ein Ziel dieser Arbeit war die Darstellung von Mono(2-*O*-oct-7-enyl)- β - (**15**) und γ -cyclodextrin (**27**). Diese dienten als Ausgangsmaterial für die Synthese einer hydroxypropylierten β -Cyclodextrinphase (**18**) und anderer Derivate. So konnten erstmalig Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin, Heptakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin, Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin und Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin hergestellt und über Position 2 an Kieselgel gebunden in der HPLC als chirale stationäre Phasen eingesetzt werden. Ferner wurde über Position 3 immobilisiertes Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin synthetisiert. Analoge Cyclodextrinderivate wurden bisher schon mit großem Erfolg in der Gaschromatographie (Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin, Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin) und der Kapillarelektrophorese (Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin) eingesetzt.

Die Trennleistungen dieser Phasen in der Enantiomerenanalytik waren von unterschiedlicher Qualität. Generell ließen sich Racemate polarer aromatischer Amine bei Verwendung geringer Mengen von organischem Modifier gut in ihre Enantiomere auftrennen.

Mit hydroxypropyliertem β -Cyclodextrin (**18**) konnten insbesondere Verbindungen mit dem Grundmuster R-N-CH-C*-OH wie die β -Blocker Pindolol und Metoprolol und Verbindungen mit dem Strukturelement NH-CO-C* (z.B. Ephedrin und Methylephedrin) getrennt werden. Dieses Strukturelement trat auch häufig bei Verbindungen auf, die sich an Octakis(3-O-buteryl-2,6-di-O-pentyl)- γ -cyclodextrin (**24**, **31**) in ihre Enantiomere trennen ließen.

Mit an Kieselgel gebundenem Heptakis(2,3-di-O-acetyl-6-O-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**34**) ließen sich neben Racematen mit dem Strukturelement N-CH*-CH₃ (z.B. Ephedrin, Amphetamin) auch gehäuft Verbindungen mit dem Baumuster N-C*H-CO trennen, das beispielsweise in den Lokalanästhetika Prilocain und Bupivacain vorkommt.

Das Vorhandensein dieser Strukturelemente ist jedoch weder eine notwendige noch hinreichende Bedingung für eine erfolgreiche Enantiomerentrennung.

Für das Racemat von Methadon konnte an Heptakis(2,3-di-O-acetyl)- β -cyclodextrin (**40**) eine Elutionsfolge der Enantiomere festgestellt werden, die der an hydroxypropylierten- β -Cyclodextrin (**18**) entgegengesetzt war.

Des Weiteren wurde festgestellt, dass für die guten Trenneigenschaften acetylierter β -Cyclodextrinphasen offenbar nicht das peracetylierte Derivat **37** verantwortlich ist. An diesem Derivat konnten keine Racemattrennungen erzielt werden. Vielmehr scheinen hierfür die Anteile an unteracetylierten Derivaten wie Heptakis(2,3-di-O-acetyl)- β -cyclodextrin (**40**) verantwortlich zu sein.

Ferner wurde im Rahmen dieser Arbeit eine analytische HPLC-Säule auf Basis von Amino-Chromolith[®] (Merck) mit per-Methyl- β -Cyclodextrin (**50**) modifiziert. Die Trennergebnisse an diesem aus einem monolithischen Kieselgelstab bestehenden neuen HPLC-Säulen-Typus wurden mit Literaturdaten einer herkömmlichen Kapillarsäule aus partikulärem Kieselgel verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass Chromolith-Säulen in der Enantiomerentrennung mit Cyclodextrinen weniger geeignet sind als herkömmliche Kapillarsäulen. Ihr Vorteil von kurzen Analysezeiten aufgrund einer höheren Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase wirkt sich nachteilig auf die Enantiomerentrennung aus, da die Enantiomere zur Trennung eine längere Zeit mit dem Cyclodextrin wechselwirken müssen. Diese Wechselwirkungsdauer ist deutlich länger als bei achiralen Trennungen an Chromolith-Säulen.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden verschiedene HPLC-Kapillarsäulen auf ihre Verwendbarkeit in der Elektrochromatographie untersucht. Hierzu wurde die vorhandene Micro-HPLC-Anlage zu einer kombinierten HPLC/Elektrochromatographie-Anlage erweitert. Bei den elektrochromatographischen Untersuchungen stellte sich heraus, dass sich lediglich

an kommerziell erhältlichen RP-18-Kieselgelmaterial sowie an nativem Kieselgel der für den Stofftransport so wichtige elektroosmotische Fluss aufbaut, während dies bei 3-Aminopropyl- und 3-Glycidoxypropyl-Kieselgel nicht der Fall ist. Enantiomerentrennungen konnten mit den eingesetzten Cyclodextrinphasen bisher jedoch nicht erzielt werden.

6. Summary

Enantiomer separations of chiral compounds play an important role in analytical organic chemistry. Cyclodextrins and their derivatives have been successfully applied as chiral stationary phases in the discrimination of enantiomers.

In gas chromatography (GC) alkylated and alkylated/acetylated α -, β - and γ -cyclodextrins were used.

In the present study two δ -cyclodextrin derivatives, (Nonakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- (**9**) and Nonakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (**11**), were synthesized and tested as chiral selectors in GC. No separation was observed. The host-guest interactions of these derivatives were too weak for chiral discrimination.

Up to now in HPLC only immobilized native β -cyclodextrin and simple derivatives like methylated or acetylated β -cyclodextrins were used. These chiral stationary phases generally consist of mixtures of phases with different substitution patterns and are not homogenous derivatives.

During this work Mono(2-*O*-oct-7-enyl)- β - (**15**) and γ -cyclodextrin (**27**) were synthesized. These cyclodextrins were the starting materials for the development of a hydroxypropylated β -cyclodextrin phase **18**. Also Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin, Heptakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin, Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin and Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin with a linker at position 2 of one glucose unit could be synthesized. For Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin it was also tried to introduce a spacer in position 3. Analogous cyclodextrin derivatives have been successfully introduced as chiral selectors in GC (Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin, Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin) and capillary electrophoresis (Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin) during recent years.

In the present study the properties of the cyclodextrin phases as chiral selectors in HPLC were investigated for the first time and allowed separation of different quality. With hydroxypropylated β -cyclodextrin **18**, Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin and Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin performed a number of enantiomeric separations were achieved. Especially polar aromatic amines were separated. Only small amounts of organic modifier (acetonitrile) were necessary for these separations.

With hydroxypropylated β -cyclodextrin racemates displaying the partial structure R-N-C*-OH like the β -blocker pindolol or metoprolol could be separated. Analytes with the basic structure NH-CO-C* like ephedrine (sympathomimetic) or methylephedrine (analgesic) were also separated. These substances could also be separated using immobilized Octakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin as stationary phase.

With Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin as chiral selector racemates with the structural element N-C*H-CH₃ like ephedrine or amphetamine and substances with an N-C*H-CO-element like the local anesthetics prilocaine or bupivacaine were separated.

However, the existence of these structural elements are neither indispensable nor sufficient conditions for successful separations of enantiomers.

For the racemate of methadone the order of elution of the single enantiomers could be determined. An inverted elution order was found for the hydroxypropylated β -cyclodextrin **18** and Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin as chiral stationary phases.

Furthermore, it was found that the good separation properties of acetylated β -cyclodextrin phases is based on partially acetylated cyclodextrins like Heptakis(2,3-di-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin and not on the presence of pure Heptakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- β -cyclodextrin as this phase does not separate any racemate.

In the present study an analytical HPLC column based on Amino-Chromolith[®] (*Merck*) was modified with per-Methyl- β -cyclodextrin. The results of separations with this new monolithic silica block were compared to published results of a common capillary column based on silica gel particles. It was found that monolithic columns are less suitable for enantiomeric separations than common silica columns. The advantage of Chromolith columns are shorter retention times resulting from higher flow rates of the mobile phases. This behaviour has a detrimental effect on the enantiomeric separation because the enantiomers need a longer time to interact with the cyclodextrin than analytes in a non-chiral separation.

In addition, different HPLC capillary columns based on silica gel were evaluated in electrochromatography. For these investigations a combined HPLC/electrochromatography system was developed. It was found that only with commercially available RP-18 material and native silica gel an electroosmotic flow was generated, which is necessary for transporting the mobile phase. On 3-aminopropyl- and 3-glycidopropyl silica no EOF was found. No enantiomeric separations on the used cyclodextrin stationary phases could be observed at all.

7. Experimenteller Teil

7.1 Reagenzien, Messgeräte und Methoden

Reagenzien und Lösungsmittel

Tetrahydrofuran (THF) wurde durch Kochen unter Rückfluss über einer Natrium/Kalium-Legierung getrocknet und frisch destilliert eingesetzt. Die Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) und Pyridin (Reinheitsgrad: p.a., über Molsieb) der Firma *Fluka* wurden direkt eingesetzt. Alle anderen Lösungsmittel hatten den Reinheitsgrad „zur Synthese“ und wurden vor ihrer Verwendung am Rotationsverdampfer destilliert. Die verwendeten Reagenzien stammten von den Firmen *Aldrich*, *Fluka* und *Merck*. Sie wurden, wenn nicht anders beschrieben, ohne Vorbehandlung eingesetzt. Das verwendete Natriumhydrid lag in 60 %iger Suspension vor und wurde vor dem Einsatz durch Spülen mit Petrolether vom Paraffin befreit.

Schutzgas

Alle Reaktionen, die in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt wurden, insbesondere Reaktionen mit Natriumhydrid, erfolgten unter Stickstoffatmosphäre.

Gefriertrocknung

Zum Trocknen (Lyophilisieren) wurde das Gerät Beta A der Firma *Christ* verwendet. Die eingesetzten Cyclodextrinderivate wurden vor der Reaktion bis zur Gewichtskonstanz gefriergetrocknet.

Dünnschichtchromatographie

Für die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Cyclodextrinderivate wurde auf Aluminium aufgebracht Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ (Schichtdicke 0,2 mm) der Firma *Merck* verwendet. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte durch Eintauchen in 10 %ige ethanolische Schwefelsäure und anschließender Wärmebehandlung.

Flüssigchromatographie

Die Rohprodukte der Cyclodextrinderivate wurden unter Normaldruck an Kieselgel 60 (40-63 µm Korngröße) säulenchromatographisch aufgereinigt.

Für die Größen-Ausschluß-Chromatographie (Gel-Permeations-Chromatographie, GPC) wurde das Trennmedium LH-20 der Firma *Pharmacia* verwendet.

Polarimetrie

Die angegebenen spezifischen Drehwerte wurden mit den Polarimetern PE 241 bzw. PE 243 der Firma *Perkin-Elmer* bestimmt. Die Messungen erfolgten bei 589 nm (Na-D-Linie) mit einer Küvette der Länge 1 dm.

NMR-Spektroskopie

Die NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden an den Geräten WM 400 (400 MHz: ^1H , 100 MHz: ^{13}C) und DRX 500 (500 MHz: ^1H , 125 MHz: ^{13}C) der Firma *Bruker* durchgeführt. Als interne Standards dienten Tetramethylsilan und das Signal des entsprechenden undeuterten Lösungsmittels. Neben den ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden auch die Korrelationspektren ^1H - ^1H -COSY und ^1H - ^{13}C -COSY (Correlated Spectroscopy) sowie ^{13}C -Spektren in der DEPT-Aufnahmetechnik (Distortionsless Enhancement by Polarisation Transfer) aufgenommen. Bei symmetrisch substituierten Cyclodextrinderivaten wurden die Integrale auf eine Glucose-Einheit bezogen. Für die Kopplungsmuster der ^1H -NMR-Spektren wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplett, m = Multiplett

Massenspektrometrie

Die MALDI-TOF-Massenspektren wurden im Reflektormodus mit der Matrix 4-Hydroxy- α -cyanozimtsäure in ethanolischer Lösung mit 0,2 % Natriumchlorid aufgenommen. Hierzu wurde das Gerät Biflex der Firma *Bruker* verwendet.

Für die Elektrospray-Massenspektren wurde das Gerät API-ES ion trap der Firma *Bruker* verwendet.

IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden in KBr-Presslingen mit einem FT-IR-Spektrometer Genesis Series FTIR der Firma *ATI MATTSON* aufgenommen.

Gaschromatographie

Die gaschromatographischen Untersuchungen der mit δ -Cyclodextrin-Phasen belegten Kapillarsäulen wurden am Gerät Fractovap 2150 der Firma *Carlo Erba* mit Splitinjektion

durchgeführt. Als Trägergas diente Wasserstoff mit einem Säulenvordruck von 0,5 bar. Es wurde ein Flammenionisationsdetektor (FID) verwendet. Die Chromatogramme wurden mit dem Integrator D-2500 der Firma *Merck-Hitachi* aufgezeichnet. Alle Messungen erfolgten mit einer Heizrate von 1 °C / min. (110 - 190 °C).

Micro high-performance-liquid-chromatography (micro HPLC)

Für die Messungen wurde eine HPLC-Pumpe L-6200A der Firma *Merck* mit Wasser als Druckflüssigkeit verwendet. Daran angeschlossen war ein Injektionsventil 7010 der Firma *Rheodyne* mit 2 ml Probenschleife für die mobile Phase. Diese war über eine 10 cm fused-silica-Kapillare (ID: 50 µm) mit dem Injektor 7520 der Firma *Rheodyne* (Probenvolumen: 200 nl), der für die Probenaufgabe benutzt wurde, verbunden. An diesen schloss sich die zu testende Kapillare an. Die Detektion erfolgte *on-column* durch UV-Absorption (UV-Detektor 2000 der Firma *Linear Instruments*) in einer Durchflusszelle. Diese bestand aus einer 10 cm langen fused-silica-Kapillare mit einem Innendurchmesser von 50 µm in deren Polyimidschicht ein Detektorfenster eingebraunt war. Sie war über ein micro inline-Filter (*Upchurch Scientific*) mit der Testkapillare verbunden. Die Chromatogramme wurden mit einem Integrator D-2500 der Firma *Merck-Hitachi* registriert.

Elektrochromatographie

Für die Elektrochromatographie wurde die oben beschriebene HPLC-Apparatur verwendet. Das Ende der Durchflusszelle tauchte in ein Probengläschen ein, das mit dem Eluenten gefüllt war. In diese Lösung tauchte auch eine der beiden Elektroden ein. Die zweite Elektrode wurde auf den Probenaufgabe-Injektor aufgesteckt. Zur Erzeugung der Hochspannung wurde ein Hochspannungsgenerator Grom 100 der Firma *Grom* verwendet.

High-performance-liquid-chromatography (HPLC)

Für die Messungen wurde eine HPLC-Pumpe L-6200A der Firma *Merck* verwendet, an welche die modifizierte Chromolith[®]-Säule 100-4,6 mm angeschlossen war. Als Detektor diente ein UV-Detektor 655 A der Firma *Merck*, dessen Daten mit dem Integrator D-2500 der Firma *Merck-Hitachi* aufgezeichnet wurden.

7.2 Herstellung der Trennsäulen

7.2.1 Belegung der Kapillarsäulen für die Gaschromatographie

Alle verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel waren von analysenreiner Qualität (p.a.). Es wurden fused-silica-Kapillarsäulen der Firma *Microquartz* mit einer Länge von 25 m und einem Innendurchmesser von 250 µm verwendet.

Leaching

Die Vorbehandlung erfolgte in Anlehnung an das von *Grob*^{[177][178]} eingeführte Verfahren, bei dem zunächst 1 ml 2 %ige Salzsäure mit einem Druck von 2 bar durch die Säule gepresst wurde. Danach wurden beide Enden der Kapillare zugeschmolzen und 6 h lang bei 220 °C erhitzt.

Dehydratisierung

Nach Öffnung der Kapillare wurde diese zunächst erneut mit 1 ml 2 %iger Salzsäure und anschließend mit Methanol gespült. Danach wurde 30 min. mit Stickstoff getrocknet und 2 h lang mit Stickstoff als Trägergasstrom im Gaschromatographen bei 250 °C ausgeheizt.

Desaktivierung

Nach dem Kürzen der Kapillarenden um ca. 5 cm, wurde eine Lösung von 200 µl Pentan/DPTMDS (Diphenyltetramethyldisilazan) unter Stickstoffdruck in die Kapillare gepresst. Im Anschluß wurden die Enden der Kapillare zugeschmolzen und 6 h bei 330 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Säule mit 1 ml Methanol und anschließend 1,5 ml Diethylether gespült und im Stickstoffstrom getrocknet.

Belegung

Die Belegung erfolgte nach dem Verfahren von *Bouche* und *Verzele*^[142]. In einer Konzentration von 2 mg/ml wurde eine 1:1 Mischung (50 Gewichts-%) von Cyclodextrin und Polysiloxan OV 1701 in Dichlormethan gelöst. Diese Lösung wurde blasenfrei in die Kapillare gepresst und ein Ende derselben mit Wasserglas und Salzsäuredampf verschlossen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt, wobei die stationäre Phase als dünner Film im Inneren der Kapillare zurückblieb.

7.2.2 Packung der Micro-HPLC-Säulen

Ca. 70 mg des mit Cyclodextrin verbundenen Kieselgels wurden in Acetonitril suspendiert und in eine Packungsvorrichtung (2 ml Inhalt) mit Magnetrührstäbchen gegeben. An diese angeschlossen war die 1 m lange fused-Silica-Kapillare (*Microquartz*, Innendurchmesser 150 μm), die mit einem micro inline-Filter (*Upchurch Scientific*) verschlossen war. Unter Druck durch eine HPLC-Pumpe L-6200A (*Merck*) mit Acetonitril wurde das Kieselgel in die Kapillare gepresst.

7.2.3 Immobilisierung von per-Methyl- β -Cyclodextrin an eine Chromolith[®]-Amino 100-4,6 mm Säule

511 mg Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl-)mono(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin ($3,35 \cdot 10^{-4}$ mol) **50** wurden in 70 ml Methanol gelöst in eine 100 ml Braunglasflasche gegeben. Diese wurde in einem Thermostaten (*Julabo Paratherm FT 20 B*) auf 60 °C erhitzt. Mit einer HPLC-Pumpe L-6200 A (*Merck*) wurde die Lösung mit einer Flussrate von 0,1 ml/min und 1 bar Druck in einem Kreisprozess durch die Chromolith[®]-Amino 100-4,6 mm Säule gepresst und in das Vorratsgefäß zurückgeführt, wobei sich die Säule ebenfalls im 60 °C warmen Wasserbad des Thermostaten befand. Nach sieben Tagen wurde dieser Prozess gestoppt, die Säule mit Methanol gespült und für die weiteren Messungen verwendet. Es konnten 456 mg des Cyclodextrinderivates zurückgewonnen werden, so dass 55,6 mg ($3,65 \cdot 10^{-5}$ mol) Cyclodextrin gebunden wurden.

7.3 Synthese der Cyclodextrinderivate und ihre Immobilisierung

7.3.1 Synthese von Nonakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (**9**)

In einem 25 ml Stickstoff-Kolben wurden unter N₂-Atmosphäre 7,5 mg ($5,14 \cdot 10^{-6}$ mol) δ -Cyclodextrin (**8**) in 5 ml DMF gelöst und mit 50 mg ($1,25 \cdot 10^{-3}$ mol) Natriumhydrid versetzt. Daraufhin wurden 0,2 ml (4,5 mg; $3,2 \cdot 10^{-3}$ mol) Methyljodid hinzugefügt und fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen. Das Produkt wurde anschließend an einer Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel Chloroform/Methanol 20:1)

Ausbeute: 9,2 mg (97 %)

$R_f(\text{CHCl}_3/\text{MeOH}: 20:1) = 0,61$

MALDI-TOF-MS = 1860 (M+Na) $[\alpha]_D^{20} = +128$ (c = 1, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,19 (dd; ³J_{2,3} = 9,7 Hz; 1 H; H-2); 3,39 (s; 3 H; 6-OCH₃); 3,51 (s; 3 H; 2-OCH₃); 3,51 (dd; ³J_{3,4} = 9,1 Hz; 1 H; H-3); 3,58 (dd, ³J_{5,6a} = 1,3 Hz; ²J_{6a,6b} = 10,2 Hz; 1 H; H-6a); 3,61 (dd; ³J_{4,5} = 9,6 Hz; 1 H; H-4); 3,65 (s; 3 H; h-OCH₃); 3,81 (ddd; ³J_{5,6b} = 3,9 Hz; 1 H; H-5); 3,85 (dd; 1 H; H-6b)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 59,15; 59,48; 60,77 (3 x OCH₃); 70,93 (C-5); 71,56 (C-6); 76,56 (C-4); 81,98 (C-3); 82,67 (C-2); 97,24 (C-1)

7.3.2 Nonakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-δ-cyclodextrin (10)

12,0 mg (8,28·10⁻⁶ mol) δ-Cyclodextrin (**8**) wurden in einem 25 ml Stickstoff-Kolben unter N₂-Atmosphäre in 4 ml Pyridin gelöst und mit 37 mg (2,45·10⁻⁴ mol) *tert*-Butyldimethylchlorosilan versetzt bei Raumtemperatur drei Tage lang gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Eiswasser abgebrochen und der entstandene Niederschlag über eine Fritte (Porengröße 4) filtriert und mit Eiswasser gewaschen. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst und über eine Kieselgelsäule (Laufmittel Chloroform/Methanol 7:1) gereinigt.

Ausbeute: 13,2 mg (64 %)

R_f (Butanon:1-Butanol:H₂O 7:1:1) = 0,49

MALDI-TOF-MS = 2514 (M+Na) $[\alpha]_D^{20} = +98$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,00 , 0,01 (2 s; 6 H; Si(CH₃)₂); 0,84 (s; 9 H; SiC(CH₃)₃); 3,44 (dd; ³J_{3,4} = 9,3 Hz; ³J_{4,5} = 9,7 Hz; 1 H, H-4); 3,60 (m; 2 H; H-2; H-5); 3,72 (dd; ²J_{6a,6b} = 11,2 Hz; 1 H; H-6b); 3,94 (m; 2 H; H-3; H-6a); 4,93 (d; ³J_{1,2} = 3,5 Hz; 1 H; H-1); 5,35; 6,61 (2s; 2 H; OH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -4,74; -4,56 (Si(CH₃)₂); 18,70 (SiC(CH₃)₃); 26,35 (SiC(CH₃)₃); 62,33 (C-6); 73,21; 73,26; 74,44 (C-2; C-3; C-5); 82,43 (C-4); 102,77 (C-1)

7.3.3 Nonakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- δ -cyclodextrin (11)

13,2 mg ($5,3 \cdot 10^{-6}$ mol) **10** wurden in einem 25 ml Stickstoff-Kolben unter N_2 -Atmosphäre in 3 ml DMF gelöst. Daraufhin wurden 50 mg ($1,25 \cdot 10^{-3}$ mol) Natriumhydrid und 0,3 ml (6,75 mg; $4,8 \cdot 10^{-3}$ mol) Methyljodid hinzugefügt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde unter Zugabe von Methanol abgebrochen und das Lösungsmittelgemisch im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat und Wasser aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt und die vereinigten org. Phasen einmal mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die konzentrierte org. Phase wurde an einer Kieselgelsäule (Laufmittel: Chloroform/Methanol 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 4,5 mg (28 %)

R_f (CHCl₃/MeOH 6:1) = 0,54

MALDI-TOF-MS = 2763 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +65$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,00 (s; 6 H; Si(CH₃)₂); 0,84 (s; 9 H; SiC(CH₃)₃); 3,06 (dd; 1 H; H-2); 3,51 (s; 3 H; OCH₃); 3,55 (m; 1 H; H-3); 3,57-3,66 (m; 2 H; H-5; H-6b); 3,67 (s; 3 H; OCH₃); 3,73 (m; 1 H; H-4); 4,12 (m; 1 H; H-6a); 5,19 (d, 1 H; H-1)

7.3.4 Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (13)

4,0 g (3,52 mmol) getrocknetes β -Cyclodextrin (**12**) wurden in 40 ml wasserfreiem Pyridin gelöst, mit 4,1 g TBDMSCl (27,2 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.

In Abständen von 24 h wurde der Fortgang der Reaktion mittels DC überprüft und bei Anwesenheit von untersilylierten Produkten (insgesamt 2x) weitere 0,4 g (2,65 mmol) TBDMSCl hinzugefügt. Nach 72 h wurde die Reaktionslösung auf 100 ml Eiswasser gegossen und der entstandene weiße Niederschlag über einen Büchnertrichter abfiltriert. Nach dem Waschen mit Eiswasser wurde der Niederschlag getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 8:1 bis 2:1)

Ausbeute: 3,55 g (52 %)

R_f (Butanon/1-Butanol/H₂O 7:1:1) = 0,66

MALDI-TOF-MS = 1959 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +108$ (c = 1, CHCl₃)

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

δ (ppm): 0,02; 0,03 (2s; 6 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,84 (s; 9 H; $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 3,53 (dd; $^3J_{3,4}=9$ Hz; 1 H; H-4); 3,60 (m; 2 H; H-5; H-2); 3,68 (dd; $^2J_{6a,6b}=11$ Hz; 1 H; H-6a); 4,0 (dd; 1 H; H-3); 4,86 (d; 3,2 Hz; 1 H; H-1); 5,22; 6,69 (2s; 2 H; OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): -5,79, -5,68 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 17,67 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 25,30 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 61,03 (C-6); 71,96; 72,80; 73,02 (C-2; C-3; C-5); 81,18 (C-4); 101,42 (C-1)

7.3.5 Hexakis(6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl)mono(6-*O-tert.*-butyldimethylsilyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (**14**)

500 mg ($2,58 \cdot 10^{-4}$ mol) 6-*O*-TBDMS- β -CD (**13**) wurden in 20 ml DMF gelöst, mit 43 mg ($1,79 \cdot 10^{-3}$ mol) Natriumhydrid sowie 0,43 ml ($2,56 \cdot 10^{-3}$ mol) 8-Brom-1-octen versetzt und unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach 30 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen. Anschließend wurde das Lösungsmittelgemisch im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und *tert.*-Butylmethylether aufgeschlämmt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit *tert.*-Butylmethylether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 8:1).

Ausbeute: 89,9 mg (17 %)

R_f ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 4:1) = 0,51

MALDI-TOF-MS = 2065 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +81$ (c = 1, CHCl_3)

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

δ (ppm): -0,01-0,04 (s; 42 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,82-0,88(s; 63 H; $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1,20-1,30 (m; 4 H; oct. H- γ,δ); 1,30-1,40 (M; “ H; oct. H- ϵ); 1,47-1,66 (m; 2 H; oct. H- β); 2,01 (m; 2 H; oct. $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 3,16 (dd; 1 H; $^3J_{2,1}=3,1$ Hz; $^3J_{2,3}=9,7$ Hz; H-2); 3,40-3,47 (m; 28 H; H-2; H-4; H-5; H-6b; oct. H- α); 3,75-4,14 (m; 15 H; H-3; H-6a); 4,80-4,93 (m; 8 H; H-1); 4,96 (m; 2 H; oct. CH=CH_2); 5,79 (m; 1 H; oct. CH=CH_2); 5,12-6,67 (13 H; OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): -5,30- -5,04 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 18,18-18,33 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 25,83-25,89 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 28,76 (oct. C- ϵ); 28,81 (oct. C- γ); 29,15 (oct. C- β); 33,75 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 61,37-62,24 (C-6); 72,26-74,05 (C-3; C-4; C-5); 73,16 (oct. C- α); 79,87-82,08 (C-2); 100,80-102,98 (C-1); 114,33 (oct. CH=CH_2); 138,94 (CH=CH_2)

7.3.6 Mono(-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (15)

Eine Lösung aus 590 mg ($2,88 \cdot 10^{-4}$ mol) **14** in 50 ml DMF/THF (1:1) wurde mit 3 g Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wurde das Lösungsmittelgemisch abdestilliert und tropfenweise Methanol hinzugefügt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methanol und Dichlormethan gewaschen.

Ausbeute: 256 mg (71 %)

R_f (Butanon/1-Butanol/Wasser 7:1:1) = 0,05

MALDI-TOF-MS = 1269 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +0,07$ (c = 1, Pyridin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Pyridin d_5)

δ (ppm): 1,3-1,6 (m; 4 H; oct. H- γ,δ); 1,92 (m; 2 H; oct. H- β); 2,12 (m; 2 H; oct. H- ϵ); 4,00 (2 H; oct. H- α); 4,38 (7 H; H-2); 4,53 (7 H; H-4); 4,65-4,82 (21 H; H-5; H-6); 5,05 (7 H; H-3); 5,85 (2 H; oct. $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$); 5,92 (7 H; H-1); 6,52 (7 H; OH); 6,77 (1H; oct. $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-$); 7,62; 7,9 (14 H; OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Pyridin)

δ (ppm): 28-38 (oct. C-2-C-6); 64,0 (oct. C-1); 75,65 (C-6); 76,0 (C-5); 76,5 (C-2); 77,0 (C-3); 86,9 (C-4); 106,0 (C-1); 116,9 (oct. C-7); 141,6 (oct. C-8)

7.3.7 Hydroxypropyliertes Mono(2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (16)

98,4 mg ($7,9 \cdot 10^{-5}$ mol) Mono(-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (**15**), 34 mg ($8,5 \cdot 10^{-4}$ mol) NaOH und 0,17 ml Wasser wurden bei 60 °C solange gerührt, bis eine homogene Lösung entstand. Anschließend wurde im Eisbad abgekühlt und 64 μl ($9 \cdot 10^{-4}$ mol) *rac.*-1,2-Propylenoxid hinzugefügt und 3 h unter Eiskühlung sowie anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Lösung mit HCl neutralisiert war, wurde das Gemisch an der Lyophylle getrocknet und über eine Sephadex LH-20-Säule (Laufmittel: Methanol) gereinigt.

Mittlerer molekularer Substitutionsgrad: 4,48

R_f (Aceton/Methanol/Wasser 5:1:1) = 0,82

7.3.8 Hydroxypropyliertes Mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (17)

86 mg hydroxypropyliertes Mono(2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (**16**) wurden in 5 ml Dichlormethan gegeben und tropfenweise mit Methanol versetzt bis der Feststoff gelöst war (ca 3 ml). Anschließend wurden 20 mg ($1,16 \cdot 10^{-4}$ mol) 3-Chlorperbenzoesäure hinzugefügt

und 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt über eine Sephadex LH-20-Säule (Laufmittel: Methanol) gereinigt.

Ausbeute: 71 mg (82 %)

MALDI-TOF-MS : Mittlerer molekularer Substitutionsgrad: 4,48 [Hauptkomponente: 1517 (M+Na)]. Es entsprach dem MS von **16** mit *Maxwell-Boltzmann*-Verteilung (**Abbildung 21**) und war lediglich um 16 Masseneinheiten zu höheren Massen verschoben.

R_f (Aceton/Methanol/Wasser 5:1:1) = 0,78

7.3.9 Immobilisierung von hydroxypropyliertem Mono(2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (**18**)

142 mg 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m Korngröße, 100 Å Porenweite; Macherey-Nagel, Düren) wurden zu einer Lösung aus 70,8 mg **17** in 15 ml 1-Propanol gegeben und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bei 100 °C vier Tage lang gerührt. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Fritte (A-1) filtriert und mit 1-Propanol sowie Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Sie betrug 113 μ mol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (17 % w/w).

7.3.10 Octakis(2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**20**)

1,0 g (0,77 mmol) trockenes γ -Cyclodextrin (**19**) wurden in 30 ml trockenem Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst. Anschließend wurden 1,1 g (27,5 mmol) NaOH-Pulver und 3,5 ml (23,2 mmol) 1-Brompentan hinzugefügt und bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 48 h wurden erneut 1,2 g (30 mmol) NaOH-Pulver und 4,0 ml (26,5 mmol) 1-Brompentan zugegeben. Nach weiteren 24 h hatte sich ein deutlicher gelber Niederschlag (Natriumbromid) gebildet. Die Lösung wurde in Wasser gegeben und zweimal mit *tert*-Butylmethylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde einmal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Es folgte die säulenchromatographische Reinigung über zwei Säulen (Laufmittel: Petrolether / Ethylacetat 3,5:1 sowie Dichlormethan / *tert*-Butylmethylether 18:1).

Ausbeute: 690 mg (37,1 %)

R_f (Toluol/Ethylacetat 3:1) = 0,70

MALDI-TOF-MS = 1269 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +76,2$ (c = 1, CHCl₃)

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

δ (ppm): 0,75 (m; 48 H; pe H- ϵ); 1,20 (m; 64 H; pe H- γ,δ); 1,45 (m; 32 H; pe H- β); 3,35 (dd; $^3J_{2,3}=9,7$ Hz; 8 H; H-2); 3,58-3,80 (m; 32 H; H-6, pe H- α); 3,93-4,04 (m; 24 H; H-3; pe H- α); 4,85 (d; $^3J_{1,2}=3,1$ Hz; 8 H, H-1); 5,00 (8 H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 14,40; 14,48 (pe C- ϵ); 22,85; 22,96 (pe C- δ); 28,37; 28,72 (pe C- γ); 29,77; 29,82 (pe C- β); 69,90 (C-6); 70,93 (C-5); 71,95; 73,52 (pe C- α); 73,82 (C-3); 81,22 (C-2); 83,69 (C-4); 102,25 (C-1)

7.3.11 Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[oct-7-enyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (21)

1,2 g (0,500 mmol) Octakis(2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**20**) wurden in 50 ml Dimethylformamid (DMF) gelöst und mit 400 mg (16,7 mmol) Natriumhydrid (NaH) versetzt bei Raumtemperatur gerührt. Nach 0,5 h wurden 0,5 ml (2,6 mmol) 8-Brom-1-octen zugegeben. Nach weiteren 5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen und Wasser hinzugefügt. Es wurde zweimal mit *tert.*-Butylmethylether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Abschließend wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether / Ethylacetat 7:1).

Ausbeute: 131,5 mg (10,4 %)

R_f (Petrolether/Ethylacetat 4:1) = 0,13

$[\alpha]_D^{20} = +57,3$ (c = 1, CHCl_3)

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

δ (ppm): 1,00 (m; 48 H; pe H- ϵ); 1,30-1,55 (m; 64 H; pe H- γ,δ); 1,55-1,90 (m; 32 H; pe H- β); 1,30-2,20 (m; 8 H, oct H- $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$); 3,30-4,25 (82 H; H-2; H-3; H-4; H-5; H-6, pe H- α ; oct H- α); 5,00-5,60 (15 H; H-1; OH); 5,00-6,00 (m; 2 H; oct - $\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{CH}_2}$); 5,90 (m; 1 H; oct - $\text{CH}_2\text{-CH}=\underline{\text{CH}_2}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 14,39; 14,48 (pe C- ϵ); 22,82-23,04 (pe C- δ); 28,34-31,01 (oct C- $\beta,\gamma,\delta,\epsilon\text{-CH}_2$; pe C- β,γ); 34,21 (oct $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{CH-CH}_2}$ -); 69,55-73,95 (C-3, C-5, C-6, C- α , oct C- α); 80,95 (C-2); 83,20 (C-4); 100,70 (C-1); 114,54 (oct $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{CH}}$ -); 140 (oct $\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{CH}}$ -)

7.3.12 Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[oct-7-enyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (22)

200 mg (0,079 mmol) Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[oct-7-enyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (21) wurden in 5 ml trockenem Pyridin gelöst. Anschließend wurden 3 mg (0,025 mmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin und 1,5 ml (9,49 mmol) Buttersäureanhydrid hinzugefügt und bei 120 °C gerührt. Nach 3 Tagen wurden weitere 3 mg (0,025 mmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin und 2,0 ml (12,66 mmol) Buttersäureanhydrid zugegeben.

Nach weiteren 3 Tagen wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und viermal mit *tert*-Butylmethylether ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde viermal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen und eingeengt. Restliches Pyridin wurde durch Codestillation mit Toluol entfernt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Toluol/Ethanol 200:1).

Ausbeute: 50 mg (21 %)

R_f (Toluol/Ethanol 20:1) = 0,85

$[\alpha]_D^{20} = +78,4$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,00-1,10 (m; 69 H; pe H- ϵ ; By H- δ); 1,30-1,55 (m; 64 H; pe H- γ,δ); 1,55-1,90 (m; 32 H; pe β -CH₂); 1,30-2,70 (m; 36 H, oc H- $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$; By- β,γ); 3,30-4,25 (m; 82 H; H-2; H-3; H-4; H-5; H-6; pe H- α ; oct H- α); 5,00-5,60 (m; 8 H; H-1); 5,00-6,00 (m; oct 3 H, -CH₂-CH=CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 14,04-14,48 (pe C- ϵ ; By C- δ); 18,49-18,58 (By C- γ); 22,98-23,24 (pe C- δ); 28,48-30,10 (oct C- $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$; pe C- β,γ); 32,33 (By C- β); 34,24 (oct H₂C=CH-CH₂-); 69,50-71,80 (C-3, C-5, C-6, pe C- α ; oct C- α); 100 (C-1); 114,45 (oct H₂C=CH-); 145 (oct H₂C=CH-); 170 (By C=O)

7.3.13 Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (23)

50 mg (0,017 mmol) Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[oct-7-enyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (22) wurden in 5 ml H₂O/Pentan (1/1) gelöst. Es wurde eine Spatelspitze *meta*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) zugegeben und bei Raumtemperatur einen

Monat lang gerührt. Zur Aufarbeitung wurde zweimal mit *tert*-Butylmethylether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen und eingeeengt. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung (Laufmittel: Toluol/Ethanol 20:1).

Ausbeute: 21 mg (41 %)

R_f (Toluol/Ethanol 20:1) = 0,08

[α]_D²⁰ = +48,7 (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,70-0,90 (m; 69 H; pe H-ε; By H-δ); 1,10-1,35 (m; 64 H, pe H-γ,δ); 1,35-1,60 (m; 32 H, pe H-β); 1,10-2,45 (m; 36 H, oct H-β,γ,δ,ε; By H-β,γ); 3,00-4,00 (82 H, C-2, C-3, C-4, C-5, H-6, pe H-α; oct H-α); 4,80-5,40 (8 H, H-1))

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 14,16-14,49 (pe C-ε; By C-δ); 18,49 (By C-γ); 23,01 (pe C-δ); 28,49-30,11 (oct C-β,γ,δ,ε; pe C-β,γ)

7.3.14 Immobilisierung von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)-γ-cyclodextrin (24)

58,5 mg 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm Korngröße, 100 Å Porenweite; Macherey-Nagel, Düren) wurden zu einer Lösung aus 20 mg (0,0066 mmol) **23** in 6 ml 1-Propanol gegeben und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bei 100 °C drei Tage lang gerührt. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Fritte (A-1) filtriert und mit 1-Propanol sowie Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Sie betrug 43 μmol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (13 % w/w).

7.3.15 Octakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-γ-cyclodextrin (25)

4,11 g (3,17 mmol) γ-Cyclodextrin wurden in 60 ml wasserfreiem Pyridin unter Stickstoffatmosphäre gelöst, mit 5,44 g (36,1 mmol) TBDMSCl versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt (bis kein untersilyliertes Reaktionsprodukt mehr im DC (Produkt R_F = 0,48) zu erkennen war). Über Nacht fiel das Produkt aus. Die Reaktionsmischung wurde in 300 ml Eiswasser gegeben und der weiße Niederschlag über einen Büchnertrichter abfiltriert und dreimal mit ca. 70 ml Wasser gewaschen. Der Niederschlag wurde getrocknet und das Rohprodukt säulenchromatographisch (Chloroform/Methanol 7:1 → 2:1, schrittweise) gereinigt.

Ausbeute: 3,76 g (54 %)

R_f (Butanon/1-Butanol/H₂O 7:1:1) = 0,48

MALDI-TOF-MS = 2032 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +112$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,05 (2s; 6 H; Si(CH₃)₂); 0,80 (s; 9 H; SiC(CH₃)₃); 3,53 (t; 1 H; H-4); 3,60 (m; 2 H; H-5; H-2); 3,70 (dd; 1 H; H-6a); 3,9 (dd; 1H; H-6b); 4,00 (t; 1 H; H-3); 4,91 (d; 3,6 Hz; 1 H; H-1); 5,30; 6,80 (2s; 2 H; OH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -5,14; -4,98 (Si(CH₃)₂); 18,28 (SiC(CH₃)₃); 25,94 (SiC(CH₃)₃); 61,84 (C-6); 71,96; 72,73; 74,02 (C-2; C-3; C-5); 82,20 (C-4); 102,39 (C-1)

7.3.16 Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- γ -cyclodextrin (26)

Zu einer Lösung aus 8,58 g (3,9 mmol) Octakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- γ -cyclodextrin (25) und 40 ml wasserfreiem DMF wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 1,99 g (0,083 mol) Natriumhydrid gegeben. Anschließend wurden 1,2 ml (8 mmol) 8-Brom-1-octen hinzugefügt, und der Ansatz eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 60 ml Methanol wurde die Reaktionsmischung mit Salzsäure neutralisiert und im Vakuum eingengt. Der Niederschlag wurde in ca. 100 ml Wasser suspendiert und fünfmal mit ca. 100 ml *tert*-Butylmethylether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Chloroform : Methanol 8 : 1 \rightarrow 4 : 1).

Ausbeute: 1,37 g (15 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,51

MALDI-TOF-MS = 2342 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +115$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,00 (s, 48 H, Si(CH₃)₂); 0,83 (s, 72 H, SiC(CH₃)₃); 1,2 (m, 2 H, oct. CH₂); 3,5 (m, 8 H, H-4); 3,6 (m, 32 H, H-2, H-5); 3,7 (m, 8H, H-6b), 3,9 (m, 8 H, H-6a), 4,0 (t, 8H, H-3); 4,8 (d, 2H, CH₂=CH); 4,9 (t, 8H, H-1); 5,39 (m, 8H, -OH); 5,75 (m, 1H, CH₂=CH), 6,7 (8H, OH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -4,70 (Si(CH₃)₂); 18,68 (SiC(CH₃)₃); 26,31 (SiC(CH₃)); 29,19; 29,67; 34,15 (oct. γ -C, oct. δ -C, oct. ϵ -C, oct. ζ -C); 61,84-62,11 (C-6); 72,43-75,02 (C-2, C-3, C-5); 81-83 (C-4); 101-103 (C-1); 114,73 (oct. CH₂=CH); 139,33 (oct. CH₂=CH)

7.3.17 Mono(2-*O*-[oct-7-enyl])- γ -cyclodextrin (27)

Es wurden 1,37 g (0,6 mmol) Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- γ -cyclodextrin (**26**) in 60 ml THF/DMF (1 : 1) gelöst und mit 1,85 g (5,8 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat versetzt. Die Lösung wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittelgemisch abdestilliert. Das Rohprodukt wurde in ca. 15 ml Methanol gelöst und mit ca. 25 ml Toluol versetzt. Die Suspension wurde im Eisbad gekühlt und der entstandene Niederschlag 15 min. bei 5000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde abgenommen, eingedampft und erneut umkristallisiert. Anschließend wurde der erhaltene weiße Niederschlag gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0,67 g (81 %)

R_f (Chloroform/Methanol 3:1) = 0,00

MALDI-TOF-MS = 1430 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +70$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 1,75 (2 H, oct. α -CH₂); 2,1 (2H, oct. ζ -CH₂); 3,21 (8 H, H-2); 3,33 (8 H, H-5); 3,56 (8 H, H-4); 3,66 (24 H, H-3, H-6); 4,92 (8 H, H-1); 5,00 (2 H, oct. $\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}$); 5,70 (1 H, oct. $\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}$); 5,9-6,2 (23 H, OH)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 19,86 (oct. δ -C); 23,41 (oct. ϵ -C); 25,40 (oct. γ -C); 28,60 (oct. β -C); 33,49 (oct. ζ -C); 60,56 (C-6); 72,22-73,57 (C-2, C-3, C-4); 72,31 (oct. α -C); 81,38 (C-5); 102,07 (C-1); 115,07 (oct. $\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}$); 139,18 (oct. $\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}$)

7.3.18 Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)-mono(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (28)

Eine Lösung aus 0,67 g (0,48 mmol) gefriergetrocknetem Mono(2-*O*-oct-7-enyl)- γ -cyclodextrin (**27**) in 25 ml wasserfreiem DMSO wurde mit 1,29 g (32,3 mmol) gefriergetrocknetem Natriumhydroxid und 3,1 ml (24,9 mmol) 1-Brompentan versetzt. Die Lösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, der erhaltene Feststoff in ca. 20 ml Wasser suspendiert und dreimal mit ca. 40 ml *tert*-Butylmethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ca. 20 ml Wasser, einmal mit 20 ml ca. 2 %iger Salzsäure, einmal mit ca. 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und der Ether am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung erfolgte durch zweifache Säulenchromatographie. Bei der ersten Säulenchromatographie wurde als

Laufmittel Petrolether : Ethylacetat 5 : 1, bei der zweiten Petrolether : Ethylacetat 7 : 1 als Laufmittel verwendet.

Ausbeute: 56,8 mg (5 %)

R_f (Petrolether/Ethylacetat 3:1) = 0,21

MALDI-TOF-MS = 2480 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +6,8$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,72 (m, 45 H, pentyl CH₃); 1,14 (m, 60 H, pentyl γ,δ -CH₂); 1,41 (m, 30 H, pentyl β -CH₂); 2,03 (q, 2H, oct. ζ -CH₂); 3,18 (dd, ³J_{2,3} = 8,8 Hz, 8 H, H-2); 3,38-3,69 (m, 62 H, pentyl α -CH₂, H-3, H-4, H-5, H-6a); 3,81 (m, 8 H, H-6b); 4,80 (d, ³J_{1,2} = 3,8 Hz, 8 H, H-1); 4,91 (2 H, oct CH₂=CH); 5,00 (8 H, OH); 5,79 (1 H, oct CH₂=CH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 14,38; 14,45 (pentyl CH₃); 22,82-23,20 (pentyl δ -C, oct. δ -C); 23,22 (oct. ϵ -C); 26,05 (oct. γ -C); 28,33-28,69 (pentyl γ -C) 28,77 (oct. β -C); 29,21-30,07 (pentyl β -C); 34,14 (oct. ζ -C); 69,56 (C-6); 70,88 (C-5); 71,99 (pentyl α -C; oct. α -C); 73,49 (C-3); 81,17 (C-2); 83,64 (C-4); 102,22 (C-1); 114,54 (oct. CH₂=CH); 139,48 (oct. CH₂=CH)

7.3.19 Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (29)

In einem 4 ml Druckgefäß mit Schraubverschluss wurden 57 mg (0,023 mmol) Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)-mono(6-*O*-pentyl-2'-*O*-oct-7-enyl)- γ -cyclodextrin (**28**) in ca. 2 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurden ca. 1 mg DMAP, 40 μ L (0,25 mmol) Buttersäureanhydrid und 40 μ L Triethylamin gegeben. Anschließend wurde die Reaktionslösung eine Woche lang im Sandbad bei 100 °C erhitzt. Nach Reaktionskontrolle wurde jeweils alle zwei Tage 50 μ L (0,31 mmol) Buttersäureanhydrid und 40 μ L Triethylamin zu der Lösung gegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend in 20 ml *tert*-Butylmethylether aufgenommen und mit 3 ml Wasser, 3 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 3 ml 5 %iger di-Natrium-hydrogenphosphat-Lösung und 4 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung jeweils dreimal ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Das Rohprodukt wurde in ca. 5 ml Methanol aufgenommen und mit Mischbett-Ionenaustauscher (Amberlite MB-5) versetzt. Nachdem der Ionenaustauscher abfiltriert und

das Methanol im Ölpumpenvakuum aus der Lösung entfernt war, wurde das Produkt getrocknet.

Ausbeute: 53,4 mg (76 %)

R_f (Petrolether/Ethylacetat 3:1) = 0,35

MALDI-TOF-MS = 3040 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +60$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,80 (m, 69 H, pentyl CH₃, butyryl CH₃); 1,12-1,40 (m, 78 H, pentyl γ,δ -CH₂, butyryl CH₂, oct.CH₂); 1,50-1,73 (m, 40 H, pentyl β -CH₂, butyryl β' -CH₂, oct.CH₂); 2,07 (m, 2 H, oct. ζ -CH₂); 2,15-2,45 (m, 32 H, butyryl CH₂); 3,30 (m, 8 H, H-2), 3,34-3,64 (m, 32 H, H-3, H-4, H-5, H-6a); 3,75-4,00 (m, 38, pentyl α -CH₂, H-6b); 4,95 (m, 2 H, oct CH₂=CH); 5,22 (m, 8 H, H-1); 5,81 (m, 1H, oct CH₂=CH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 13,15-13,74 (butyryl CH₃); 14,06-14,42 (pentyl CH₃); 18,10 (butyryl β -C); 22,56 (pentyl δ -C); 27,13 (oct. γ -C, δ -C); 28,07-28,45 (pentyl γ -C, butyryl γ -C); 29,39-29,60 (pentyl β -C); 35,09 (oct. ζ -C); 36,04-36,30 (oct. β -C, butyryl β -C); 69,17 (pentyl α -C); 70,77-71,46 (C-3, C-4, C-5, oct. α -C); 97,72 (C-1); 114,23 (oct. CH₂=CH); 139,57 (oct. CH₂=CH); 171,66 (butyryl α -C)

7.3.20 Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (30)

In einem 4 ml Druckgefäß mit Schraubverschluss wurden 53,4 mg (0,018 mmol) Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)-mono(3-*O*-butyryl-6-*O*-pentyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- γ -cyclodextrin (29) in ca. 2 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wurde 13,6 mg (0,043 mmol) 3-Chorperbenzoesäure zugefügt und die Lösung 14 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit ca. 5 ml *tert*-Butylmethylether aufgenommen, und jeweils zweimal mit ca. 1 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ca. 1,5 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer aus der Reaktionslösung entfernt und das erhaltene Produkt gefriergetrocknet.

Ausbeute: 49,3 mg (90 %)

R_f (Toluol/Ethanol 20:1) = 0,10

MALDI-TOF-MS = 3060 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +61$ (c = 1, CHCl₃)

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

δ (ppm): 0,80 (m, 69 H, pentyl CH_3 , butyryl CH_3); 1,12-1,40 (m, 78 H, pentyl $\gamma,\delta\text{-CH}_2$, butyryl CH_2 , oct. CH_2); 1,50-1,73 (m, 40 H, pentyl $\beta\text{-CH}_2$, butyryl $\beta'\text{-CH}_2$, oct. CH_2); 2,07 (m, 2 H, oct. $\zeta\text{-CH}_2$); 2,15-2,45 (m, 32 H, butyryl CH_2); 3,30 (m, 8 H, H-2), 3,34-3,64 (m, 32 H, H-3, H-4, H-5, H-6a); 3,75-4,00 (m, 38, pentyl $\alpha\text{-CH}_2$, H-6b); 5,22 (m, 8 H, H-1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 13,15-13,74 (butyryl CH_3); 14,06-14,42 (pentyl CH_3); 18,10 (butyryl $\beta\text{-C}$); 22,56 (pentyl $\delta\text{-C}$); 27,13 (oct. $\gamma\text{-C}$, $\delta\text{-C}$); 28,07-28,45 (pentyl $\gamma\text{-C}$, butyryl $\gamma\text{-C}$); 29,39-29,60 (pentyl $\beta\text{-C}$); 35,09 (oct. $\zeta\text{-C}$); 36,04-36,30 (oct. $\beta\text{-C}$, butyryl $\beta\text{-C}$); 40,04; 42,00 oct. $\eta,\nu\text{-C}_{\text{epoxide}}$); 69,17 (pentyl $\alpha\text{-C}$); 70,77-71,46 (C-3, C-4, C-5, oct. $\alpha\text{-C}$); 97,72 (C-1); 171,66 (butyryl $\alpha\text{-C}$)

7.3.21 Immobilisierung von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (31)

77 mg 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm Korngröße, 100 \AA Porenweite; Macherey-Nagel, Düren) wurden zu einer Lösung aus 49,3 mg (0,016 mmol) **30** in 15 ml 1-Propanol gegeben und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bei 100 $^\circ\text{C}$ sieben Tage lang gerührt. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Fritte (A-1) filtriert und mit 1-Propanol sowie Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Sie betrug 47,4 μmol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (14,5 % w/w).

7.3.22 Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (32)

55,3 mg ($2,70 \cdot 10^{-5}$ mol) Hexakis(6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)-mono(6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl-2-*O*-(oct-7-enyl))- β -cyclodextrin (**14**) wurden in 3 ml Pyridin gelöst, mit 2 ml (0,021 mol) Essigsäureanhydrid versetzt und 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Pyridin durch Codestillation mit Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die säulenchromatographische Auftrennung erfolgte mit dem Laufmittelgemisch Toluol/Ethanol 70:1 \rightarrow 40:1.

Ausbeute: 57,4 mg (82 %)

R_f (Toluol/Ethanol 10:1) = 0,42

MALDI-TOF-MS = 2616 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +45$ (c = 1, CHCl_3)

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

δ (ppm): 0,00 (m; 42 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,83 (m; 63 H; $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1,20-1,44 (m; 10 H; oct CH_2); 2,01 (m; 39 H; ac CH_3); 3,45 (m; 2 H; oct $\alpha\text{-CH}_2$); 3,62-3,72 (m; 14 H; H-5; H-6 β); 3,77-3,90 (m; 7 H; H-4); 3,93-4,05 (m; 7 H; H-6); 4,62-4,69 (m; 7 H; H-2); 4,78-4,92 (m; 2 H; oct. $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$); 5,06-5,14 (m; 7 H; H-1); 5,27-5,37 (m; 7 H; H-3); 5,74 (m; 1 H; oct. $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): -5,45 bis -4,92 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 18,17-18,31 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 20,71-20,83 (ac $\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 25,78-25,91 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 29,31-29,84 (oct. CH_2); 33,65 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=}$); 61,69-61,84 (C-6); 69,58-76,65 (C-2; C-3; C-4; C-5, oct. $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 95,96-96,88 (C-1); 114,22 (oct. $\text{H}_2\underline{\text{C}}=\text{CH}$); 138,93 ($\text{H}_2\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$); 169,40-171,06 (ac $\underline{\text{C}}=\text{O}$)

7.3.23 Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (33)

19 mg ($7,33 \cdot 10^{-6}$ mol) Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (32) wurden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 1 mg 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und bei Raumtemperatur 14 Tage lang gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 30:1)

Ausbeute: 6,69 mg (35 %)

R_f (Chloroform/Methanol 20:1) = 0,82

MALDI-TOF-MS = 2632 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +27$ (c = 1, CHCl_3)

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

δ (ppm): 0,02 (m; 42 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,86 (m; 63 H; $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1,18-1,49 (m; 10 H; oct CH_2); 1,97 (m; 39 H; ac CH_3); 3,51 (m; 2 H; oct $\alpha\text{-CH}_2$); 3,63-3,72 (m; 14 H; H-5; H-6 β); 3,77-3,90 (m; 7 H; H-4); 3,93-4,05 (m; 7 H; H-6); 4,62-4,69 (m; 7 H; H-2); 5,08-5,17 (m; 7 H; H-1); 5,27-5,40 (m; 7 H; H-3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): -5,00 bis -4,59 ($\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 18,62 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 21,19-21,27 (ac $\text{OCO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 26,25 ($\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 29,22-30,29 (oct. CH_2); 34,55 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=}$); 50,77 (oct. $\text{O-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 62,07-62,62 (C-6); 71,31-72,88 (C-2; C-3; C-4; C-5, oct. $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 96,45-97,66 (C-1); 169,82-171,22 (ac $\underline{\text{C}}=\text{O}$)

7.3.24 Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (34)

274 mg 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μm Korngröße, 100 Å Porenweite; Macherey-Nagel, Düren) wurden zu einer Lösung aus 55,3 mg ($2,12 \cdot 10^{-5}$ mol) **33** in 15 ml 1-Propanol gegeben und am Rotationsverdampfer bei 100 °C vier Tage lang gerührt. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Fritte (A-1) filtriert und mit 1-Propanol sowie Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Sie betrug 38,3 μmol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (9,98 % w/w).

7.3.25 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl) mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (35)

83 mg ($6,66 \cdot 10^{-5}$ mol) Mono-2-*O*-(oct-7-enyl)- β -cyclodextrin (**15**) wurden in 3 ml Pyridin zusammen mit 1 ml (0,01 mol) Essigsäureanhydrid 22 Stunden lang bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und mehrfach mit Toluol codestilliert. Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 20:1).

Ausbeute: 104,1 mg (75 %)

R_f (Chloroform/Methanol 20:1) = 0,5

MALDI-TOF-MS = 2109 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +95$ (c = 1, CHCl_3)

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

δ (ppm): 1,20-1,40 (m; 8H oct CH_2); 1,50 (m; 2H; oct $\alpha\text{-CH}_2$); 1,94-2,23 (m; 41H; ac CH_3 , oct $\zeta\text{-CH}_2$); 3,60-3,81 (m; 7H; H-4); 4,00-4,50 (m; 14H; H-5; H-6a); 4,50-4,60 (m; 7H; H-6b); 4,70-4,84 (m; 7H; H-2); 4,92-4,96 (m; 2H; oct $\text{CH}_2=\text{CH}$); 4,99-5,16 (m; 7H; H-1); 5,20-5,40 (m; 7H; H-3); 5,80 (m; 1H; oct $\text{CH}_2=\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 20,77 (ac COCH_3); 25,66-33,68 (oct CH_2); 62,56-62,99 (C-6; oct. O-CH_2); 69,33-71,59 (C-2; C-3; C-5); 76,37-77,31 (C-4); 96,57-97,64 (C-1); 114,38 (oct $\text{CH}_2=\text{CH}$); 138,87 (oct $\text{CH}_2=\text{CH}$); 169,00-170,94 (ac COCH_3)

7.3.26 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (36)

104 mg ($5,0 \cdot 10^{-5}$ mol) Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (35) wurden in 5 ml Chloroform gelöst, mit 24,7 mg ($1,4 \cdot 10^{-4}$ mol) 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und 4 Tage lang bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde jeweils einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 30:1).

Ausbeute: 76,5 mg (73 %)

R_f (Chloroform/Methanol 20:1) = 0,35

MALDI-TOF-MS = 2109 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +62$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,25-1,56 (m; 10H; oct CH₂); 1,97-2,19 (m; 39H; ac COCH₃); 3,60-3,77 (m; 7H; H-4); 4,06-4,36 (m; 14H; H-5; H-6); 4,52-4,63 (m; 7H; H-6); 4,74-4,84 (m; 7H; H-2); 5,05-5,13 (m; 7H; H-1); 5,25-5,36 (m; 7H; H-3)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 20,77 (ac CH₃); 25,46-34,11 (oct. CH₂); 62,37-62,96 (oct. O-CH₂; C-6); 69,00-71,56 (C-2; C-3; C-5); 76,34-77,71 (C-4); 95,83-97,27 (C-1); 169,39-170,71 (ac C=O)

7.3.27 Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (37)

68,3 mg 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m Korngröße, 100 Å Porenweite; Macherey-Nagel, Düren) wurden zu einer Lösung aus 25 mg ($1,19 \cdot 10^{-5}$ mol) 36 in 5 ml 1-Propanol gegeben und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bei 100 °C drei Tage lang gerührt. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Fritte (A-1) filtriert und mit 1-Propanol sowie Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Sie betrug 36 μ mol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (10 % w/w).

7.3.28 Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (38)

85,1 mg ($3,28 \cdot 10^{-5}$ mol) Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (32) wurden in 3 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend wurde 0,1 ml BF₃-Etherat-Komplex-Lösung (60 %ig) hinzugefügt und bei Raumtemperatur 24 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde daraufhin mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und die wässrige Phase

dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde abschließend säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 7:1).

Ausbeute: 35,0 mg (60 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,4

MALDI-TOF-MS = 1816 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +86$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

1,20-1,60 (m; 10 H; oct CH₂); 1,95-2,16 (m; ac COCH₃; 41 H; oct α-CH₂); 3,50-4,10 (m; 28 H; H-4; H-5; H-6); 4,78 (m; 7 H; H-2); 4,94 (m; oct H₂C=CH); 5,09 (m; 7 H; H-1); 5,33 (m; 7 H; H-3); 5,79 (1 H; oct H₂C=CH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 20,79 (ac COCH₃); 25,69-33,71 (oct. CH₂); 61,17 (C-6); 70,13-72,55 (C-2; C-3; C-4; C-5); 96,43 (C-1); 116,85 (oct. H₂C=CH); 138,97 (oct. H₂C=CH); 160,57-162,91 (ac COCH₃)

7.3.29 Hexakis(2,3-di-O-acetyl)mono(3-O-acetyl-2-O-[7-epoxyoctyl])-β-cyclodextrin (39)

121,3 mg ($6,77 \cdot 10^{-5}$ mol) Hexakis(2,3-di-O-acetyl)mono(3-O-acetyl-2-O-[oct-7-enyl])-β-cyclodextrin (38) wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit 78,2 mg ($4,53 \cdot 10^{-4}$ mol) 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und bei 55 °C gerührt. Nach einer Woche wurde die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/ Methanol 6:1).

Ausbeute: 51,2 mg (61 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,33

MALDI-TOF-MS = 1832 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +88$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

1,23-1,53 (m; 10 H; oct CH₂); 2,07 (m; 41 H; ac COCH₃); 3,52-4,13 (m; 28 H; H-4; H-5; H-6); 4,79 (m; 7 H; H-2); 5,10 (m; 7 H; H-1); 5,33 (m; 7 H; H-3)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 21,15 (ac COCH₃); 25,72-43,61 (oct. CH₂); 61,34-61,50 (C-6); 70,19-77,61 (C-2; C-3; C-4; C-5); 96,88 (C-1); 163,00 (ac COCH₃)

7.3.30 Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl])- β -cyclodextrin (40)

71,4 mg 3-Aminopropyl-Kieselgel (5 μ m Korngröße, 100 Å Porenweite; Macherey-Nagel, Düren) wurden zu einer Lösung aus 72,5 mg ($4,01 \cdot 10^{-5}$ mol) **39** in 4 ml 1-Propanol gegeben und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bei 100 °C 7 Tage lang gerührt. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Fritte (A-1) filtriert und mit 1-Propanol sowie Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Sie betrug 55,3 μ mol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (14 % w/w).

7.3.31 Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (41)

Eine Lösung aus 0,514 g ($2,66 \cdot 10^{-4}$ mol) Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**13**) in 20 ml DMF wurde mit 55 mg (2,3 mmol) Natriumhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 Minuten wurden 0,35 ml (2,65 mmol) 5-Brom-1-cyanopentan (6-Bromhexansäurenitril) hinzugefügt. Nach 7 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Chloroform und Wasser aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Abschließend wurde die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 8:1).

Ausbeute: 129 mg (24 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,33

MALDI-TOF-MS = 2054 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +68$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

-0,01; 0,00 (2s; 42 H; Si(CH₃)₂); 0,83 (s; 63 H; SiC(CH₃)₃); 1,44 (m; 2 H; pe γ -CH₂); 1,60 (m; 4 H; pe β und δ -CH₂); 2,30 (m; 2 H; pe ϵ -CH₂); 3,39 (m; 2 H; pe α -CH₂); 3,54 (m; 7 H; H-4); 3,59 (m; 7 H; H-2); 3,68 (m; 7 H; H-6b); 3,84-4,10 (m; 14 H; H-6a; H-3); 4,85 (m; 7 H; H-1); 5,20; 6,60 (m; 13 H; OH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -6,02; -5,87 (Si(CH₃)₂); 16,20 (pe ϵ -CH₂); 17,67 (SiC); 23,93; 24,30 (pe CH₂); 25,10 (SiC(CH₃)₃); 27,59 (pe CH₂); 60,81 (C-6); 61,81 (pe α -CH₂); 71,38-73,14 (C-2; C-3; C-5); 81,00 (C-4); 101,16 (C-1); 121,52 (pe CN)

7.3.32 Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (42)

190 mg ($9,4 \cdot 10^{-5}$ mol) Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (41) wurden in 6 ml Pyridin gelöst, mit 4 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittelgemisch durch wiederholte Codestillation mit Toluol entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Lösung eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Toluol/Ethanol 12:1)

Ausbeute: 195 mg (81 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,88

MALDI-TOF-MS = 2600 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +30$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

-0,01; 0,00 (2s; 42 H; Si(CH₃)₂); 0,84 (s; 63 H; SiC(CH₃)₃); 1,44 (m; 4 H; pe CH₂); 1,62 (m; 2 H; pe CH₂); 2,01 (m; 39 H; ac CH₃); 2,33 (m; 2 H; pe ϵ -CH₂); 3,49 (m; 2 H; pe α -CH₂); 3,67 (m; 7 H; H-6a); 3,79-3,86 (m; 14 H; H-4; H-5); 4,01 (m; 7 H; H-6b); 4,65 (m; 7 H; H-2); 5,11 (m; 7 H; H-1); 5,31 (m; 7 H; H-3)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -4,91; -4,58 (Si(CH₃)₂); 17,48 (pe ϵ -CH₂); 18,63 (SiC); 21,17 (ac CH₃); 25,65 (pe CH₂); 26,28 (SiC(CH₃)₃); 29,47 (pe CH₂); 30,10 (pe CH₂); 61,95 (pe α -CH₂); 62,20 (C-6); 71,56-72,57 (C-2; C-3; C-5); 75,84 (C-4); 96,71 (C-1); 120,39 (pe CN); 169,80 (ac CO)

7.3.33 Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (43)

233,8 mg ($9,08 \cdot 10^{-5}$ mol) Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (42) wurden in 50 ml getrocknetem THF gelöst und mit 1,079 g (4,54 mmol) Nickel(II)chlorid-Hexahydrat (NiCl₂ · 6 H₂O) sowie 82 mg (3,0 mmol) Aluminium-Pulver versetzt drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung filtriert, das Filtrat eingeeengt und

säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/ Ethylacetat 5:2 bis das Edukt eluiert war. Anschließend wurde das Produkt mit Methanol eluiert).

Ausbeute: 220 mg (94 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,77

MALDI-TOF-MS = 2602 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +30$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0,00; 0,01 (2s; 42 H; Si(CH₃)₂); 0,83 (s; 63 H; SiC(CH₃)₃); 1,42-1,58 (m; 6 H; pe CH₂); 1,98 (m; 39 H; ac CH₃); 2,38 (m; 2 H; pe CH₂-NH₂); 3,51 (m; 2 H; pe α -CH₂); 3,70-3,80 (m; 14 H; H-5; H-6a); 3,85 (m; 7 H; H-4); 4,06 (m; 7 H; H-6b); 4,65 (m; 7 H; H-2); 5,15 (m; 7 H; H-1); 5,38 (m; 7 H; H-3)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -4,06 (Si(CH₃)₂); 17,82 (pe CH₂); 19,65 (SiC); 21,35 (ac CH₃); 26,80 (pe CH₂); 27,13 (SiC(CH₃)₃); 30,77 (pe CH₂); 63,59 (C-6); 72,22-74,40 (C-2; C-3; C-5); 76,35 (C-4); 98,00 (C-1); 171,93; 172,44 (ac CO)

7.3.34 Immobilisierung von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (43)

98,8 mg Epoxy-Kieselgel (7 μ m Korngröße, 100 Å Porenweite; Macherey-Nagel, Düren) wurden zu einer Lösung aus 220 mg ($8,53 \cdot 10^{-5}$ mol) **43** in 12 ml 1-Propanol gegeben und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bei 100 °C 7 Tage lang gerührt. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Fritte (A-1) filtriert und mit 1-Propanol sowie Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Sie betrug 18,8 μ mol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (4,85 % w/w).

7.3.35 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (45)

762 mg ($6,70 \cdot 10^{-4}$ mol) β -Cyclodextrin wurden in 20 ml Pyridin gelöst und bei -20 °C mit 190 mg (1,26 mmol) TBDMSCl versetzt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt (Laufmittel: n-Butanol/Ethanol/Wasser 5:4:3). Nach einem Tag wurden 6,5 ml Essigsäureanhydrid und 9 mg 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin hinzugefügt und weitere 24 Stunden bei 60 °C gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel durch Codestillation mit Toluol entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Aceton 3:2).

Ausbeute: 550 mg (40 %)

R_f (Petrolether/Aceton) = 0,27

MALDI-TOF-MS =2108 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +98$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = -0,01$; 0,00 (2 s; 6 H; Si(CH₃)₂); 0,81 (s; 9 H; SiC(CH₃)₃); 1,91-2,10 (m; 60 H; ac CH₃); 3,60-3,82 (m; 7 H; H-4); 3,97-4,21 (m; 7 H; H-5); 4,22-4,41 (m; 7 H; H-6a); 4,44-4,57 (m; 7 H; H-6b); 4,67-4,81 (m; 7 H; H-2); 4,97-5,11 (m; 7 H; h-1); 5,15-5,38 (m; 7 H; H-3)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -3,86; -3,47 (Si(CH₃)₂); 17,71 (SiC(CH₃)₃); 20,16-20,41 (ac CH₃); 25,31 (SiC(CH₃)₃); 61,24-62,28 (C-6); 68,45-71,83 (C-2; C-3; C-5); 75,79-76,94 (C-4); 95,38-96,87 (C-1); 168,80-170,46 (ac CO)

7.3.36 Mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (46)

550 mg ($2,64 \cdot 10^{-4}$ mol) Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)mono(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (45) wurden in 30 ml abs. Methanol gelöst, mit 32 mg ($6 \cdot 10^{-4}$ mol) Natriummethanolat versetzt und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 1 g Mischbettionentauscher (Merck Amberlite MB-3) hinzugefügt und zwei Stunden lang am Rotationsverdampfer gerührt. Nachdem der Ionentauscher abfiltriert war, konnte das Lösungsmittel nach Zugabe von 0,1 ml Triethylamin entfernt werden.

Ausbeute: 280 mg (90 %)

R_f (1-Butanol/Ethanol/Wasser 5:4:3) = 0,47

MALDI-TOF-MS =1270 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +111$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 0,00$; 0,01 (2 s; 6 H; Si(CH₃)₂); 0,82 (s; 9 H; SiC(CH₃)₃); 3,18-3,42 (m; 14 H; H-2; H-4); 3,47-3,83 (m; 28 H; H-3; H-5; H-6); 4,34-4,47 (m; 7 H; OH); 4,75-4,83 (m; 7 H; H-1); 5,54-5,80 (m; 7 H; OH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -5,07; -4,96 (Si(CH₃)₂); 18,35 (SiC(CH₃)₃); 26,15 (SiC(CH₃)₃); 60,15 (C-6); 72,33-73,37 (C-2; C-3; C-5); 81,79 (C-4); 102,31 (C-1)

7.3.37 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (47)

280 mg ($2,27 \cdot 10^{-4}$ mol) Mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (46) wurden in 20 ml DMF gelöst und mit 280 mg (11,6 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 30 Minuten wurden 11 ml (183 mmol) Methyljodid hinzugefügt und zwei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde zur Zerstörung des überschüssigen Natriumhydrids Methanol hinzugefügt und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser und Ethylacetat aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde die Lösung eingeeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 20:1).

Ausbeute: 281 mg (82 %)

R_f (Toluol/Ethanol 10:1) = 0,24

MALDI-TOF-MS = 1528 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +110$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 0,00; 0,01 (2 s; 6 H; Si (CH₃)₂); 0,84 (s; 9 H; SiC(CH₃)₃); 3,07 (dd; 1 H; H-2); 3,12 (dd; 6 H; H-2); 3,30-3,61 (6 s; 60 H; me CH₃); 3,27-3,91 (m; 34 H; H-3; H-4; H-5; H-6); 4,02 (1 H; H-6_{OTBDMS}); 5,02-5,13 (m; 7 H; H-1)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -5,63; -5,50 (Si(CH₃)₂); 17,95 (SiC(CH₃)₃); 25,51 (SiC(CH₃)₃); 57,98-61,03 (me CH₃); 62,48 (C-6_{OTBDMS}); 70,54; 71,58 (C-5); 70,98 (C-6); 78,85-81,62 (C-2; C-3; C-4); 97,75-98,69 (C-1)

7.3.38 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (48)

281 mg ($1,84 \cdot 10^{-4}$ mol) Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (47) wurde in einer 20 ml DMF/THF 1:1 Mischung gelöst, mit 1,08 mg (3,44 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt und 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde mit 1 g Mischbettionentauscher (Merck Amberlite MB-3) eine Stunde lang am Rotationsverdampfer gerührt und anschließend filtriert. Die Lösung wurde eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Ethylacetat/Methanol 10:1).

Ausbeute: 221 mg (85 %)

R_f (Ethylacetat/Methanol 10:1) = 0,43

MALDI-TOF-MS = 1436 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +131$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 3,19$ - $3,26$ (m; 7 H; H-2); $3,33$ - $3,62$ (13 s; 60 H; me CH₃); $3,49$ - $3,58$ (m; 21 H; H-3; H-4; H-6a); $3,69$ - $4,02$ m; (14 H; H-5; H-6b); $5,03$ - $5,19$ (m; 7 H; H-1)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): $58,65$ - $62,02$ (me CH₃); $62,05$ (C-6); $71,32$ (C-5); $71,53$ (C-6); $77,14$ - $81,54$ (C-2; C-3; C-4); $99,28$; $99,45$ (C-1)

7.3.39 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (49)

221 mg ($1,56 \cdot 10^{-4}$ mol) Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (48) wurden in 40 ml DMF gelöst und mit 50 mg (2,08 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach Zugabe von 1,35 ml (8,05 mmol) 8-Brom-1-octen wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Methanol abgebrochen, Das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser aufgenommen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Ethylacetat/ Methanol 20:1).

Ausbeute: 166,7 mg (71 %)

R_f (Ethylacetat/Methanol 30:1) = 0,32

MALDI-TOF-MS = 1546 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +137$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

$\delta = 1,44$ - $1,64$ (m; 6 H; oct CH₂); $1,44$ - $1,64$ (m; 2 H; oct β -CH₂); $1,99$ (m; 2 H; oct CH₂-CH=CH₂); $3,12$ - $3,20$ (m; 7 H; H-2); $3,33$ - $3,40$ (s; 60 H; me CH₃); $3,36$ - $3,68$ (m; 23 H; H-3; H-4; H-6a; oct α -CH₂); $3,46$ - $3,47$; $3,60$ - $3,62$ (s; 42 H; me CH₃); $3,69$ - $3,89$ (m; 14 H; H-5; H-6b); $4,88$ (m; 2 H; oct CH=CH₂); $5,04$ - $5,14$ (m; 7 H; H-1); $5,75$ (m; m; 1 H; oct CH=CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): $26,03$ - $29,62$ (oct CH₂); $33,65$ (oct CH₂-CH=CH₂); $58,41$ - $61,64$ (me CH₃); $69,52$ - $71,45$ (C-6; oct α -CH₂); $70,89$ - $71,18$ (C-5); $80,03$ - $82,10$ (C-2; C-3; C-4); $98,65$ - $98,97$ (C-1); $114,24$ (oct CH=CH₂); $138,85$ (CH=CH₂)

7.3.40 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (50)

770 mg ($5,05 \cdot 10^{-4}$ mol) Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-[oct-7-enyl])- β -cyclodextrin (49) wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 400 mg (2,3 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und zwei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet worden war, wurde die Lösung eingengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 20:1).

Ausbeute: 747 mg (96 %)

R_f (Ethylacetat/Methanol 30:1) = 0,29

MALDI-TOF-MS = 1562 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +135$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1,23-1,64 (m; 10 H; CH₂ 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; CH₂ epoxy); 3,10-3,18 (m; 7 H; H-2); 3,33-3,41 (s; 18 H; me CH₃); 3,35-3,67 (m; 23 H; H-3; H-4; H-6a; oct α -CH₂); 3,46-3,47; 3,60-3,62 (s; 42 H; me CH₃); 3,69-3,89 (m; 14 H; H-5; H-6b); 5,04-5,14 (m; 7 H; H-1)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 25,93-29,56 (epoxy CH₂); 32,37; 46,96; 52,19 (epoxy CH₂); 58,39-61,51 (me CH₃); 69,40-71,39 (C-6; oct α -CH₂); 70,82-71,15 (C-5); 79,94-82,10 (C-2; C-3; C-4); 98,65-98,97 (C-1)

7.3.41 Immobilisierung von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(6-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (50) und Desaktivierung des Kieselgels (51)

112,5 mg natives Kieselgel (5 μ m Korngröße, 100 Å Porenweite; Macherey-Nagel, Düren) wurden zu einer Lösung aus 93,3 mg ($6,09 \cdot 10^{-5}$ mol) **50** in 3 ml Triethylamin gegeben und in einem Druckglas-Fläschchen bei 120 °C 4 Tage lang erhitzt. Anschließend wurde das Kieselgel über eine Fritte (A-1) filtriert und mit Aceton, Wasser, Aceton sowie Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde mittels Elementaranalyse bestimmt. Sie betrug 81,7 μ mol Cyclodextrin pro Gramm Kieselgel (16,6 % w/w).

Anschließend wurden 67,1 mg dieses Kieselgels mit 61,8 mg TBDMSCl in 3 ml Dichlormethan gegeben und 24 Stunden lang in einem geschlossenen Gläschen am

Rotationsverdampfer gerührt. Das Kieselgel wurde über eine Fritte abfiltriert und mit Wasser, Aceton und Dichlormethan gewaschen. Die Immobilisierungsrate wurde erneut mittels Elementaranalyse bestimmt: Sie betrug 59 μmol TBDMS pro Gramm Kieselgel (0,68 % w/w).

7.3.42 Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**52**)

12,0 g (19,6 mmol) β -Cyclodextrin (**12**) wurden in Pyridin gelöst, mit 16,0 g (0,11 mol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan versetzt und 16 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und das Lösungsmittelgemisch durch Codestillation mit Toluol entfernt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Chloroform/Methanol 9:1 bis 4:1). Als Nebenprodukt konnte auch Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**13**) erhalten werden.

Ausbeute: 2,81 g (13 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,48

MALDI-TOF-MS = 2070 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +91$ (c = 1, CHCl_3)

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

δ (ppm): -0,05-0,05 (m; 42 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,1-0,2 (m; 6 H; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,75-0,95(m; 72 H; $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 3,35-4,10 (m; 42 H; H-2; H-3; H-4; H-5; H-6); 4,75-4,95 (m; 7 H; H-1); 5,1- 6,55 (m; 13 H; OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): -5,91; -5,83; -5,78; -5,74; -5,72; -5,68; -5,62; -5,56; -5,49; -5,02 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 17,71; 17,80; 18,34 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 25,35; 25,64 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 60,94; 61,23; 61,40; 61,99 (C-6); 71,63-81,74 (C-2; C-3; C-4; C-5); 101,62; 102,01 (C-1)

7.3.43 Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-allyl-3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**53**)

1,78 g ($8,69 \cdot 10^{-4}$ mol) Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**52**) wurden in 30 ml THF gelöst und mit 800 mg (33,3 mmol) NaH versetzt. Nach 30 Minuten wurden 4 ml (43,7 mmol) Allyliodid hinzugefügt und bei Raumtemperatur einen Tag lang gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Methanol abgebrochen, mit Wasser und Ethylacetat versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige

Phase wurde mit Ethylacetat dreimal ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, wurde die Lösung eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch isoliert (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 1,05 g (47 %)

R_f (Toluol/Petrolether 7:1) = 0,34

MALDI-TOF-MS = 2592 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +57,75$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,00 (s; 42 H; Si(CH₃)₂); 0,08; 0,12 (2s; 6 H; Si(CH₃)₂); 0,86 (m; 72 H; SiC(CH₃)₃); 3,21 (m; 7 H; H-2); 3,56-3,83 (m; 28 H; H-3; H-4; H-5; H-6a); 4,07-4,52 (m; 40 H; H-6b; all O-CH₂); 5,05-5,27 (m; 20 H; H-1; all CH₂=CH); 5,84-6,05 (m; 13 H; all CH₂=CH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -4,83 bis -4,37 (Si(CH₃)₂); 18,57-18,71 (SiC(CH₃)₃); 26,27-26,51 (SiC(CH₃)₃); 62,59-63,05 (C-6); 71,29-72,20 (all O-CH₂); 72,20-79,98 (C-2; C-3; C-4; C-5); 97,89-98,98 (C-1); 116,04-117,81 (all CH₂=CH); 135,66-136,95 (all CH₂=CH)

7.3.44 Hexakis(2,3-di-O-allyl)mono(2-O-allyl)- β -cyclodextrin (54)

1,05 g ($4,09 \cdot 10^{-4}$ mol) Hexakis(2,3-di-O-allyl-6-O-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(2-O-allyl-3,6-di-O-*tert.*-butyldimethyl-silyl)- β -cyclodextrin (53) wurden in 30 ml DMF/THF (1:1) gelöst und mit 3,00 g (9,51 mmol) TBAF versetzt einen Tag lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittelgemisch abdestilliert und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Die Lösung wurde mit Mischbettionentauscher Amberlite MB-3 versetzt und mehrere Stunden am Rotationsverdampfer gerührt. Nachdem der Ionentauscher abfiltriert war, wurde die Lösung eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 7:1).

Ausbeute: 629 mg (93 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,38

MALDI-TOF-MS = 1678 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +88$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,48 (m; 7 H; H-2); 3,69 (m; 7 H; H-4); 3,81 (m; 7 H; H-3); 3,91 (m; 14 H; H-5; H-6a); 4,03 (m; 7 H; H-6b); 4,25-4,53 (m; 26 H; all O-CH₂); 5,16-5,41 (m; 33 H; H-1; all O-CH₂); 6,04 (m; 13 H; all CH₂=CH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 61,65-62,71 (C-6); 71,87 (all O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 73,11-73,48 (C-5); 74,33-75,03 (all O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 78,57-80,79 (C-2; C-3; C-4); 98,77-99,68 (C-1); 116,08-117,64 (all $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$); 135,59-136,48 (all $\text{C}\text{H}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$)

7.3.45 Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethyl-silyl)- β -cyclodextrin (55)

629 mg ($3,80 \cdot 10^{-4}$ mol) Hexakis(2,3-di-*O*-allyl)mono(2-*O*-allyl)- β -cyclodextrin (54) wurden in 15 ml Pyridin gelöst, mit 1 g (6,6 mmol) TBDMSCl versetzt und zwei Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von etwas Wasser abgebrochen und das Lösungsmittel durch Codestillation mit Toluol entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Lösung eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 662 mg (71 %)

R_f (Petrolether/Ethylacetat 5:1) = 0,60

MALDI-TOF-MS = 2478 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +39$ (c = 1, CHCl_3)

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

δ (ppm): 0,00 (s; 42 H; $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 0,86 (m; 63 H; $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 3,22 (m; 7 H; H-2); 3,52-3,85 (m; 28 H; H-3; H-4; H-5; H-6a); 4,13-4,32 (m; 21 H; H-6b; all O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 4,45; 4,58 (2m; 12 H; all O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 5,06-5,31 (m; 33 H; H-1; all $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$); 5,96 (m; 13 H; all $\text{C}\text{H}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): -4,79 bis -4,37 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 16,32-16,49 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 23,94-24,08 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 62,14-63,10 (C-6); 72,31-81,44 (C-2; C-3; C-4; C-5; all O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 97,98-100,95 (C-1); 116,12-118,67 (all $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$); 134,72-136,83 (all $\text{C}\text{H}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$)

7.3.46 Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(2-*O*-allyl-3-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (56)

662 mg ($2,70 \cdot 10^{-4}$ mol) Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (55) wurden in 50 ml DMF gelöst und mit 160 mg (6,67 mmol) Natriumhydrid sowie 0,7 ml (5,22 mmol) 5-Brom-1-cyanopentan (6-Bromhexansäurenitril) versetzt. Nachdem die Lösung 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat und Wasser aufgenommen und die Phasen

getrennt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösung eingengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether/ Ethylacetat 12:1).

Ausbeute: 137 mg (20 %)

R_f (Petrolether/Ethylacetat 5:1) = 0,32

MALDI-TOF-MS = 2572 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +39$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,00 (s; 42 H; Si(CH₃)₂); 0,86 (s; 65 H; SiC(CH₃)₃; pe CH₂); 1,66 (m; 4 H; pe CH₂); 2,31 (m; 2 H; pe CH₂CN); 3,22 (m; 7 H; H-2); 3,53-3,83 (m; 37 H; pe O-CH₂; H-3; H-4; H-5; H-6); 4,15-4,49 (3m; 26 H; all O-CH₂); 5,09 (m; 7 H; H-1); 5,21 (m; 26 H; all CH₂=CH); 5,91; 6,03 (2m; 14 H; all CH₂=CH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): -4,87 bis -4,34 (Si(CH₃)₂); 18,76 (SiC(CH₃)₃); 26,33 (SiC(CH₃)₃); 17,55; 17,61; 25,72; 29,98; 33,32 (pe CH₂); 62,72-63,08 (C-6); 72,68 (all O-CH₂); 73,57 (C-5); 78,08-78,54 (all O-CH₂); 79,67-80,85 (C-2; C-3; C-4); 98,46-98,82 (C-1); 116,29-117,11 (all CH₂=CH); 119,38 (pe CN); 135,89-136,87 (all CH₂=CH)

7.3.48 Heptakis(2,3-di-O-allyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (58)

2,3 g (1,19 mmol) Heptakis(6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**13**) wurden in 50 ml THF gelöst. Anschließend wurden 800 mg (33,3 mmol) Natriumhydrid sowie 2 ml (21,8 mmol) Allyliodid hinzugefügt und 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abbruch der Reaktion durch Zugabe von Methanol und Wasser, wurde das Reaktionsgemisch dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wurde die Lösung eingengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 20:1).

Ausbeute: 1,78 g (60 %)

R_f (Toluol/Ethanol 10:1) = 0,25

MALDI-TOF-MS = 2518 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +57$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 0,00; 0,01 (2s; 6 H; Si(CH₃)₂); 0,86 (s; 9 H; SiC(CH₃)₃); 3,21 (dd; 3J = 3,5 Hz; 9,7 Hz; 1 H; H-2); 3,54 (m; 1 H; H-5); 3,62 (m; 1 H; H-6a); 3,71 (m; 1 H; H-3); 3,81 (m; 1 H; H-4); 4,16 (m; 3 H; H-6b; all O-CH₂); 4,28; 4,55 (m; 2 H; all O-CH₂); 5,09 (m; 1 H; all

$\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,19 (m; 1 H; H-1); 5,22 (m; 1 H; all $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,91; 6,02 (2 m; 2 H; all $\text{CH}_2=\text{CH}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): -5,65, -5,25 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 17,85 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 25,48 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 61,87 (C-6); 71,29 (all O- CH_2); 71,79 (C-5); 74,24 (all O CH_2), 76,56 (C-4); 78,96 (C-2); 79,75 (C-3); 97,82 (C-1); 115,40; 116,01 (all $\text{CH}_2=\text{CH}$); 134,99; 135,96 (all $\text{CH}_2=\text{CH}$)

7.3.49 Heptakis(2,3-di-*O*-allyl)- β -cyclodextrin (59)

222 mg ($8,9 \cdot 10^{-5}$ mol) Heptakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (58) wurden in 5 ml DMF/THF (1:1) gelöst, mit 500 mg (1,58 mmol) Tetrabutylammonium-fluorid-Trihydrat versetzt und einen Tag lang gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abdestilliert, in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel gegen Methanol ausgetauscht. Die Lösung wurde mit Mischbettionentauscher Amberlite MB-3 versetzt und mehrere Stunden am Rotationsverdampfer gerührt. Nachdem der Ionentauscher abfiltriert war, wurde die Lösung eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol 7:1).

Ausbeute: 142 mg (94 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,50

MALDI-TOF-MS = 1718 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +73$ (c = 1, CHCl_3)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 3,37 (m; 1 H; H-2); 3,55 (m; 1 H; H-4); 3,75 (m; 2 H; H-3; H-5); 3,86 (m; 1 H; H-6a); 4,05 (m; 1 H; H-6b); 4,16 (m; 2 H; all O- CH_2); 4,27; 4,45 (m; 2 H; all O- CH_2); 5,09-5,31 (m; 3 H; H-1; all $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,97 (m; 2 H; all $\text{CH}_2=\text{CH}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 61,18 (C-6); 71,72 (all O- CH_2); 72,57 (C-5); 73,76 (all O- CH_2); 76,88 (C-4); 78,38 (C-2); 79,32 (C-3); 98,17 (C-1); 115,37; 116,49 (all $\text{CH}_2=\text{CH}$); 134,97; 135,59 (all $\text{CH}_2=\text{CH}$)

7.3.50 Hexakis(2,3-di-*O*-allyl)mono(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (60)

146 mg ($8,61 \cdot 10^{-5}$ mol) Heptakis(2,3-di-*O*-allyl)- β -cyclodextrin (59) wurden in 20 ml DMF gelöst und mit 100 mg (4,17 mmol) NaH sowie 0,7 ml ($5,22 \cdot 10^{-6}$ mol) 5-Brom-1-cyanopentan (6-Bromhexansäurenitril) versetzt und 15 min. lang gerührt. Anschließend wurde die Reaktion

mit Methanol abgebrochen, das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit Ethylacetat sowie Wasser aufgenommen und die Phasen getrennt. Nachdem die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat ausgeschüttelt war, wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Anschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch isoliert (Laufmittel: Chloroform/ Methanol 12:1).

Ausbeute: 23,1 mg (15 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,37

MALDI-TOF-MS = 1814 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +103$ (c = 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,44 (m; 2 H; pe CH₂); 1,55-1,66 (m; 4 H; pe CH₂); 2,32 (t; 2 H; pe CH₂CN); 3,32 (m; 7 H; H-2); 3,49 (m; 2 H; pe O-CH₂); 3,63-3,89 (m; 28 H; H-3; H-4; H-5; H-6); 4,11-4,50 (m; 28 H; all O-CH₂); 5,05-5,28 (m; 21 H; H-1; all CH₂=CH); 5,92 (m; 14 H; all CH₂=CH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 16,59; 24,90; 28,29; 28,90; 29,25 (pe CH₂); 61,48 (C-6); 70,63-74,18 (C-5; all O-CH₂; pe OCH₂); 78,83-79,18 (C-2; C-3; C-4); 98,17 (C-1); 115,25-116,51 (all CH₂=CH); 119,38 (pe CN); 134,68-135,74 (all CH₂=CH)

7.3.51 Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldi-methylsilyl)mono(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (61)

11 mg ($6,1 \cdot 10^{-6}$ mol) Hexakis(2,3-di-*O*-allyl)mono(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (**60**) wurden in 10 ml Pyridin gelöst, mit 80 mg ($5,3 \cdot 10^{-4}$ mol) TBDMSCl versetzt und 24 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel durch Codestillation mit Toluol entfernt und der Rückstand mit Chloroform /Wasser aufgenommen und die Phasen getrennt. Nachdem die wässrige Phase dreimal mit Chloroform extrahiert war, wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung eingeeengt. Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether/Ethylacetat 8:1).

Ausbeute: 3,80 mg (25 %)

R_f (Chloroform/Methanol 4:1) = 0,57

MALDI-TOF-MS = 2500 (M+Na)

$[\alpha]_D^{20} = +43$ (c = 1, CHCl₃)

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

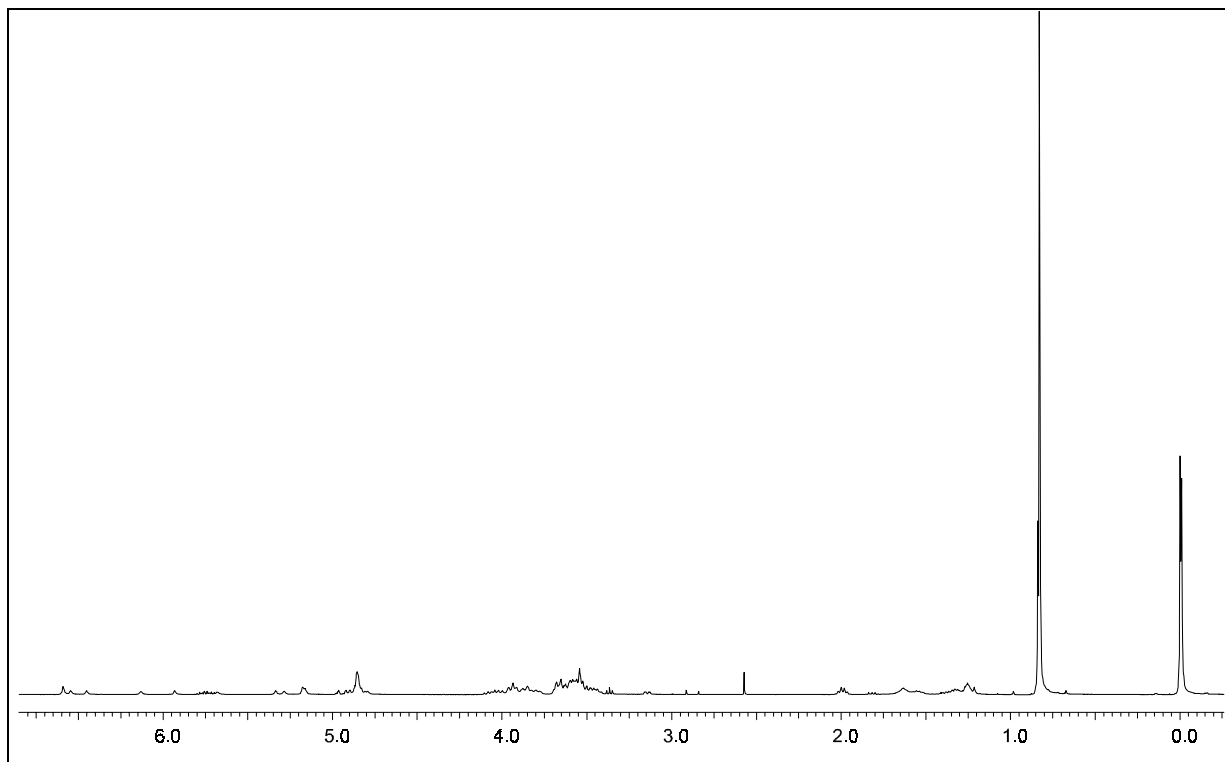
δ (ppm): 0,00; 0,01 (2s; 36 H; $\text{Si}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 0,86 (s; 54 H; $\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 1,46 (m; 2 H; pe $\underline{\text{CH}}_2$); 1,59-1,68 (m; 4 H; pe $\underline{\text{CH}}_2$); 2,31 (t; 2 H; pe $\underline{\text{CH}}_2\text{CN}$); 3,22 (m; 7 H; H-2); 3,44 (m; 2 H; pe $\text{O-}\underline{\text{CH}}_2$); 3,51-3,85 (m; 28 H; H-3; H-4; H-5; H-6); 4,15-4,27 (m; 28 H; all $\text{O-}\underline{\text{CH}}_2$); 5,08 (m; 7 H; H-1); 5,29 (m; 14 H; all $\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}$); 5,91; 6,03 (2m; 14 H; all $\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3)

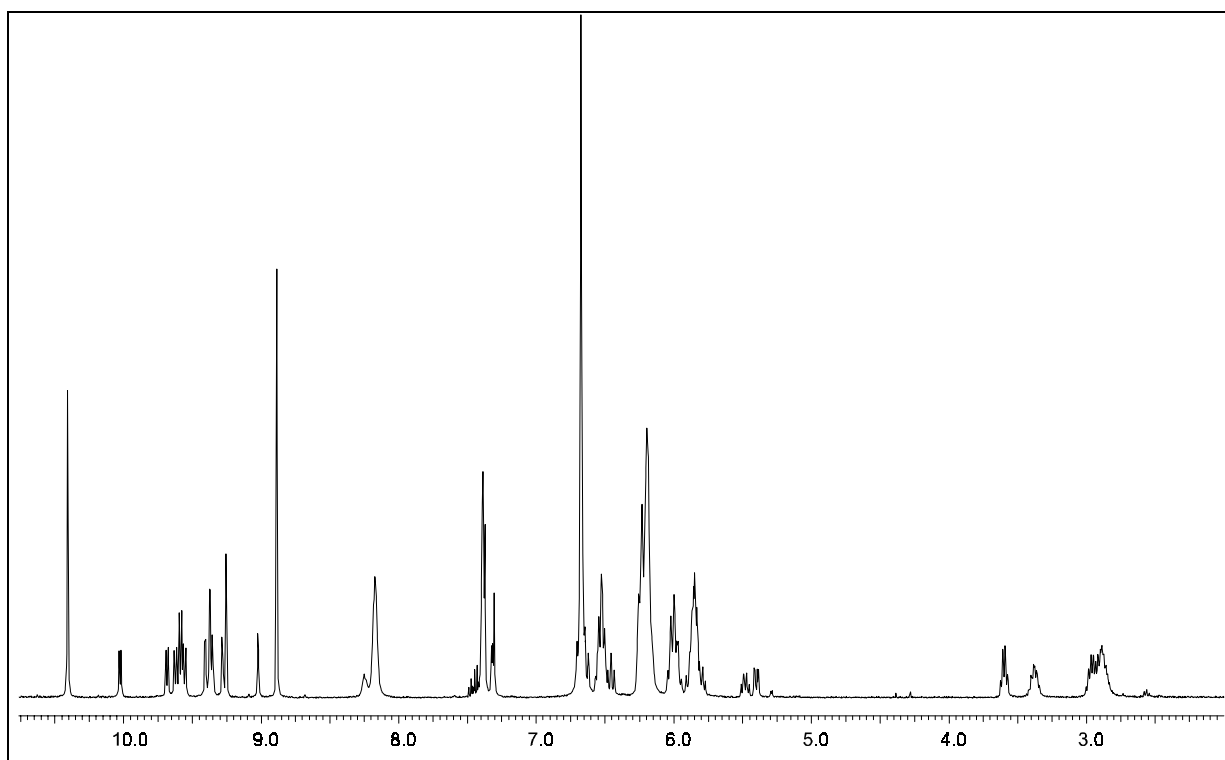
δ (ppm): -4,80, -4,11 ($\text{Si}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 18,70 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 25,48 ($\text{SiC}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 17,47; 25,73; 25,85; 30,10; 30,44 (pe $\underline{\text{CH}}_2$); 62,74 (C-6); 72,36-74,69 (C-5; all $\text{O-}\underline{\text{CH}}_2$; pe $\text{O}\underline{\text{CH}}_2$); 76,00-80,02 (C-2; C-3; C-4); 98,87 (C-1); 116,25-116,86 (all $\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}$); 119,38 (pe $\underline{\text{CN}}$); 135,79-136,63 (all $\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}$)

8. Anhang

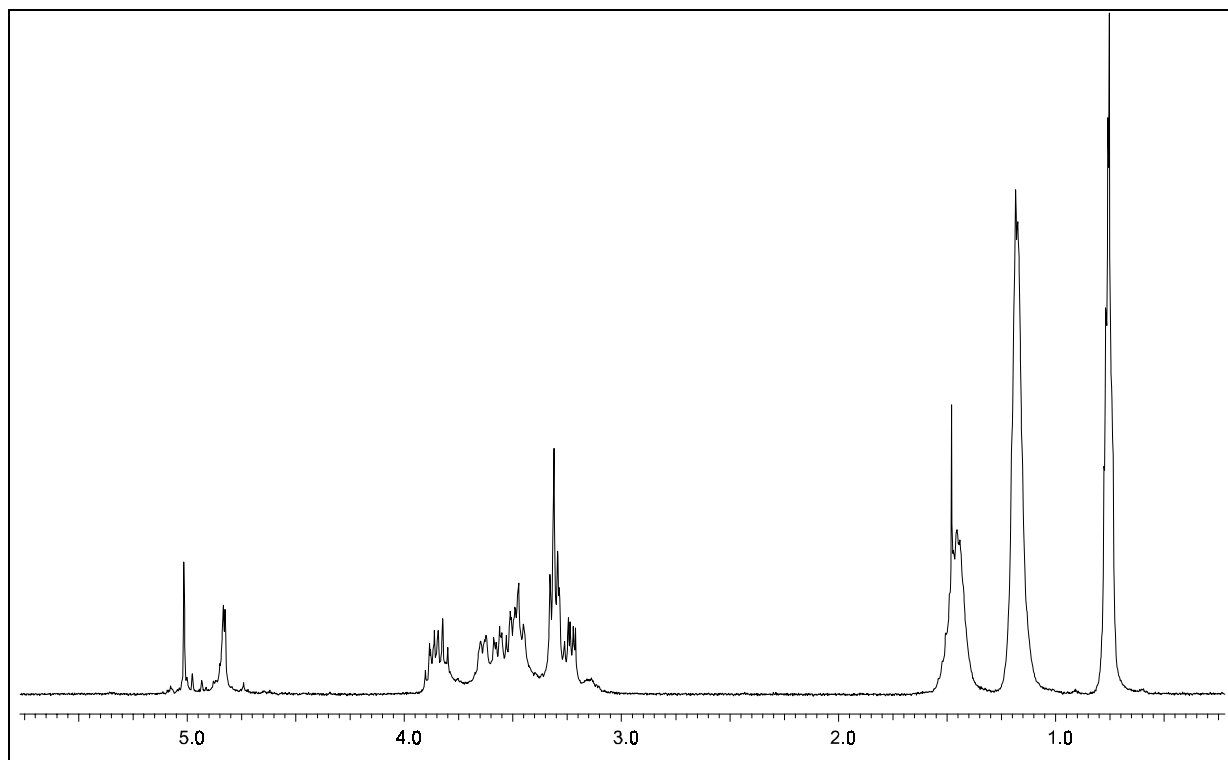
8.1 NMR-Spektren



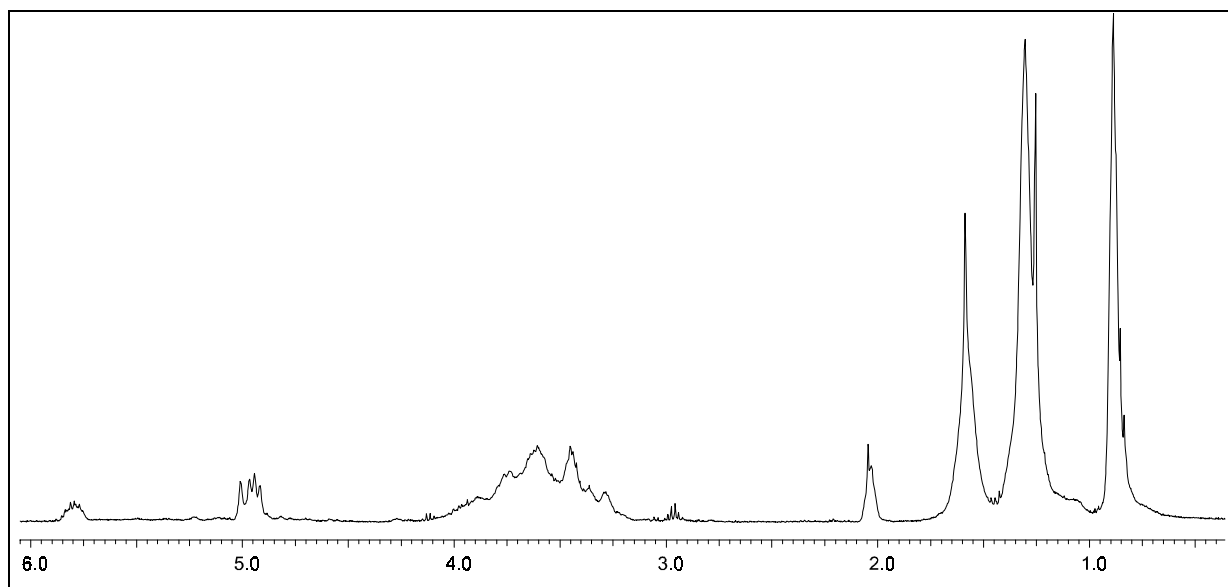
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-[oct-7-enyl])-β-cyclodextrin (**14**) (400 MHz, CDCl₃)



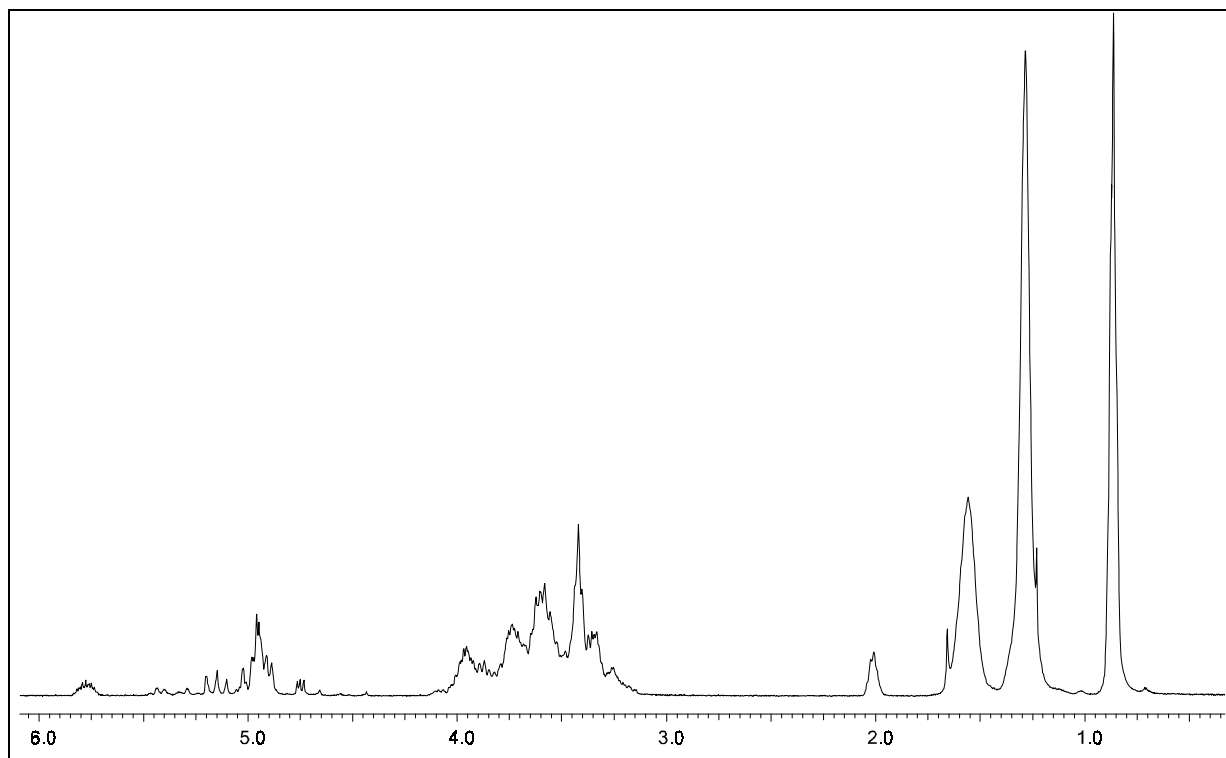
¹H-NMR-Spektrum von Mono(-2-*O*-[oct-7-enyl])-β-cyclodextrin (**15**) (400 MHz, Pyridin d₅)



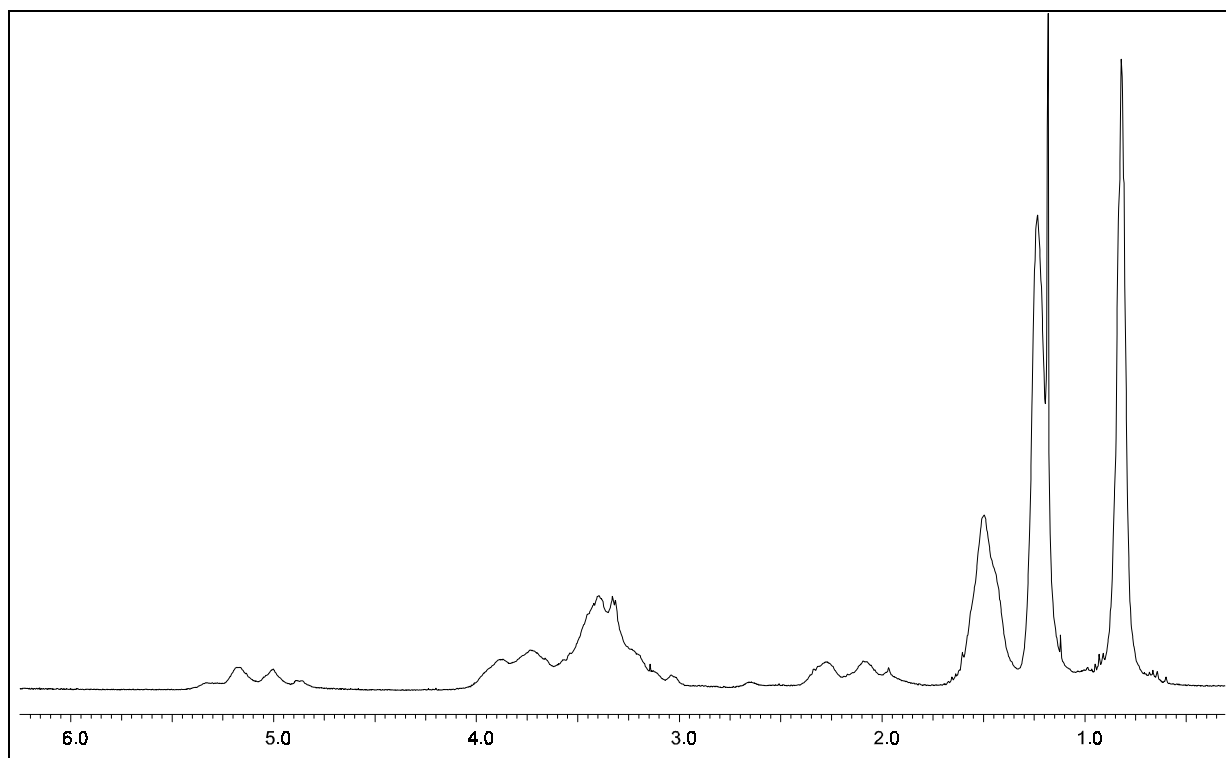
¹H-NMR-Spektrum von Octakis(2,6-di-*O*-pentyl)-γ-cyclodextrin (**20**) (400 MHz, CDCl₃)



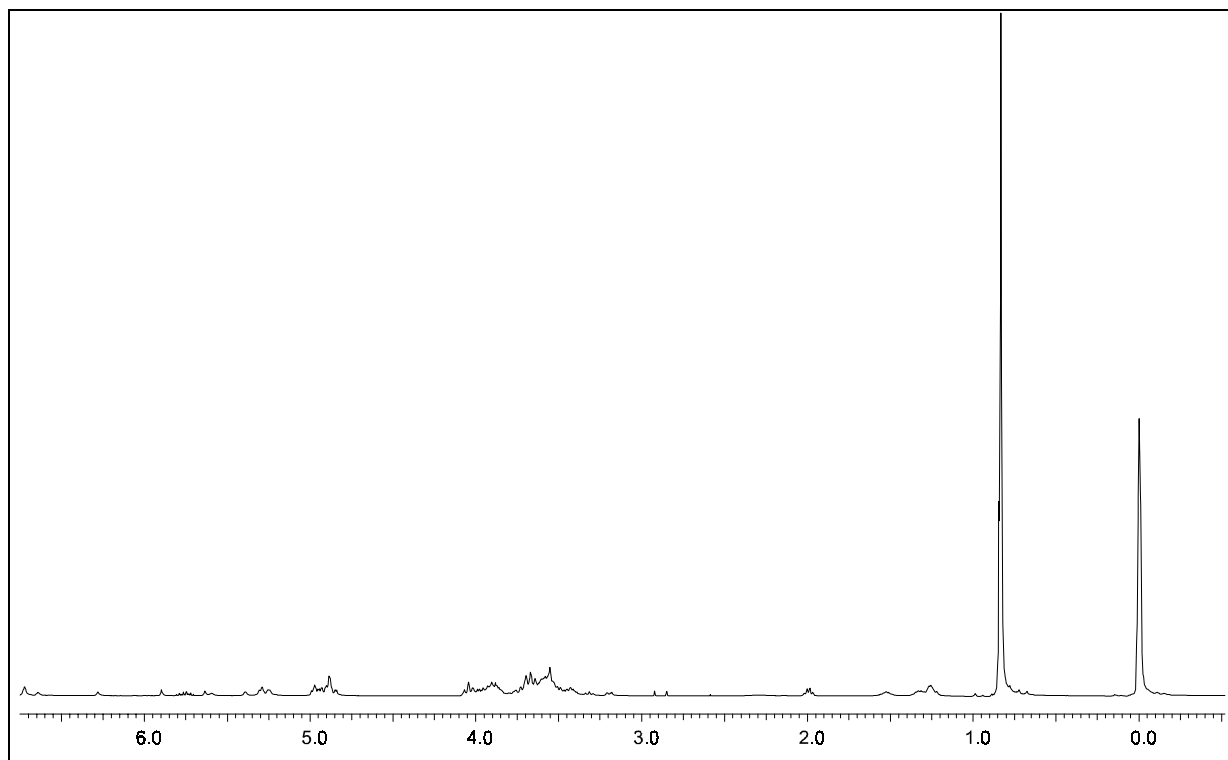
¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[oct-7-enyl]-2,6-di-*O*-pentyl)-γ-cyclodextrin (**21**) (400 MHz, CDCl₃)



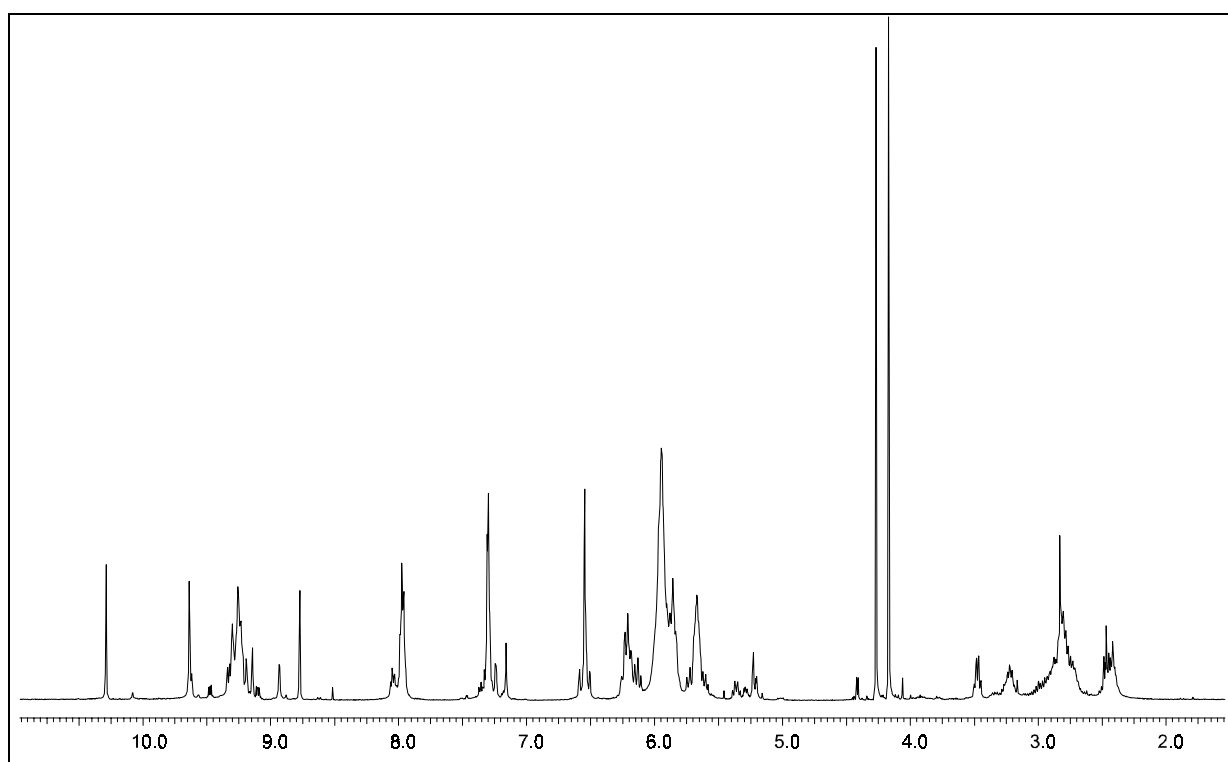
¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[oct-7-enyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**22**) (400 MHz, CDCl₃)



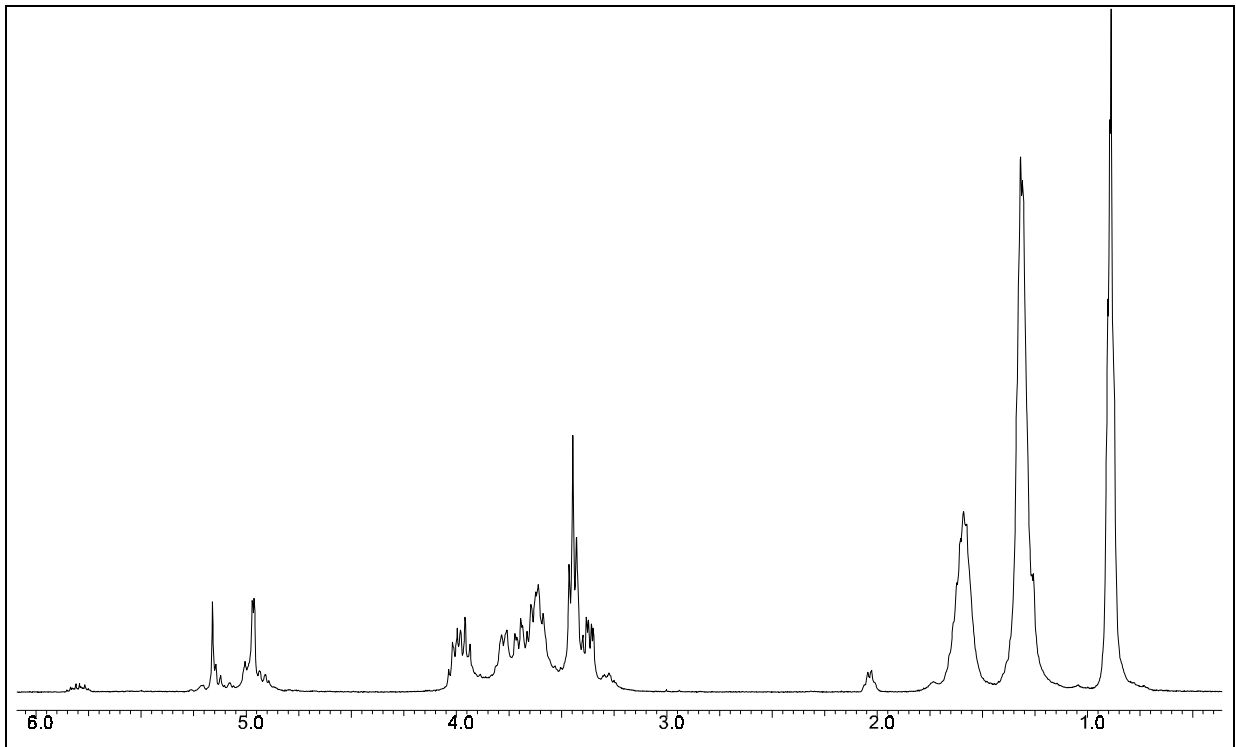
¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-[7-epoxyoctyl]-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**23**) (400 MHz, CDCl₃)



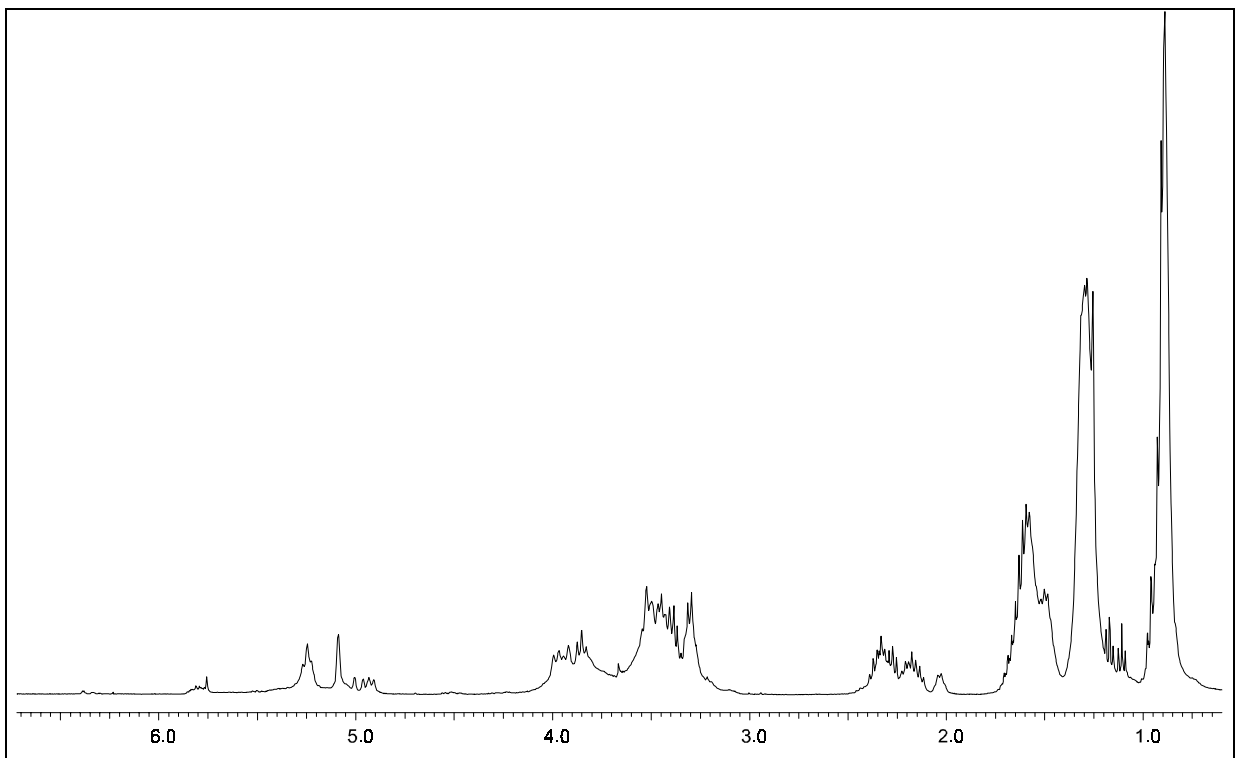
¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- γ -cyclodextrin (**26**) (400 MHz, CDCl₃)



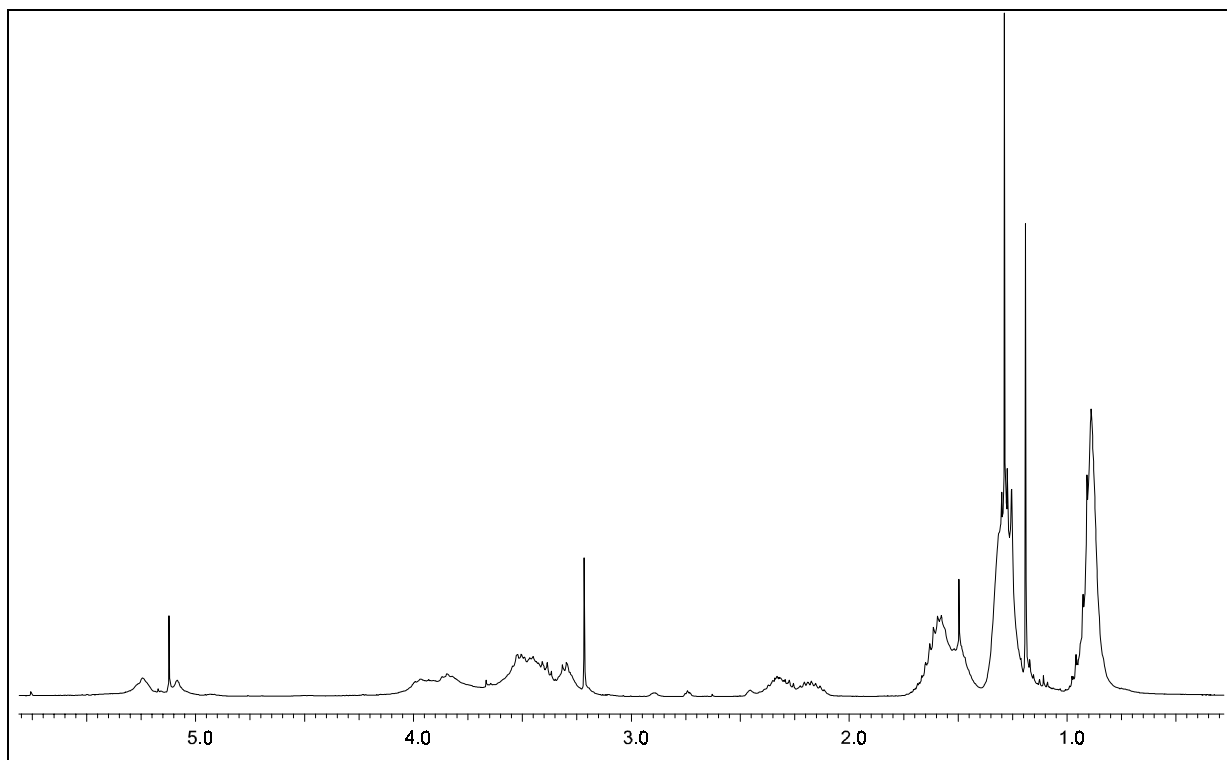
¹H-NMR-Spektrum von Mono(2-*O*-[oct-7-enyl])- γ -cyclodextrin (**27**) (400 MHz, Pyridin d₅)



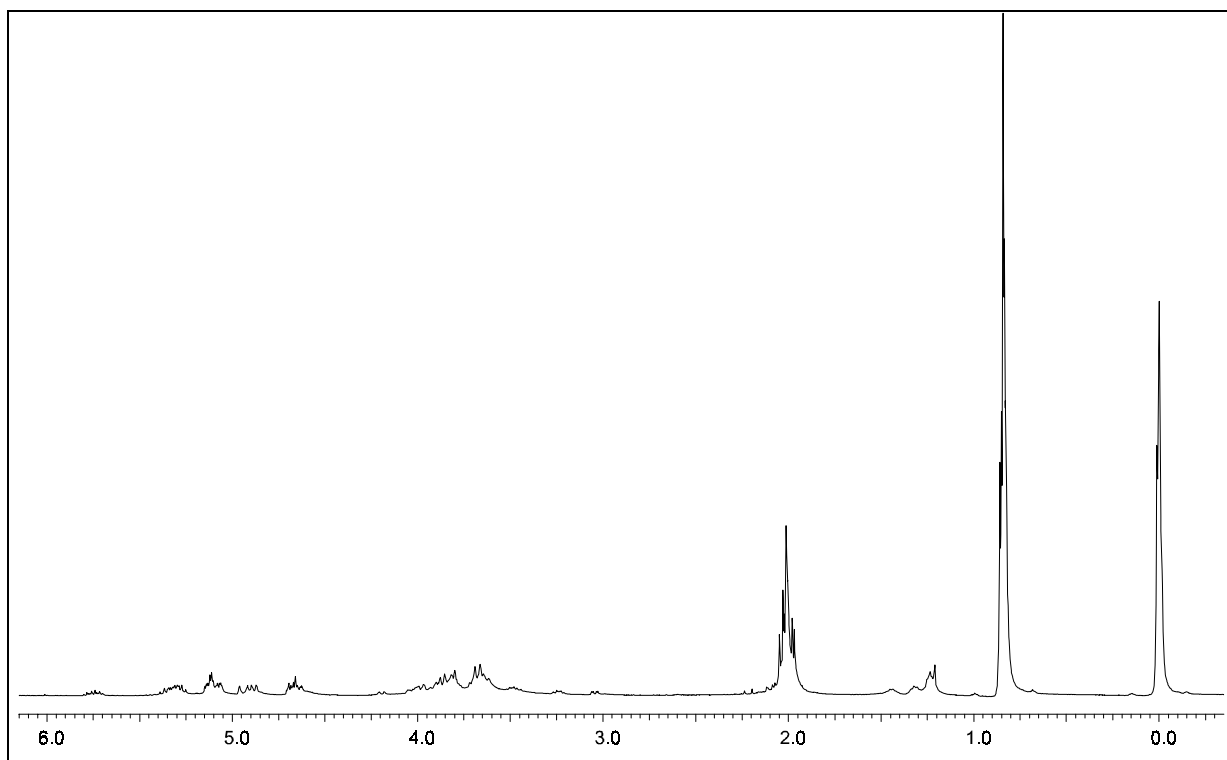
¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)-mono(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**28**) (400 MHz, CDCl₃)



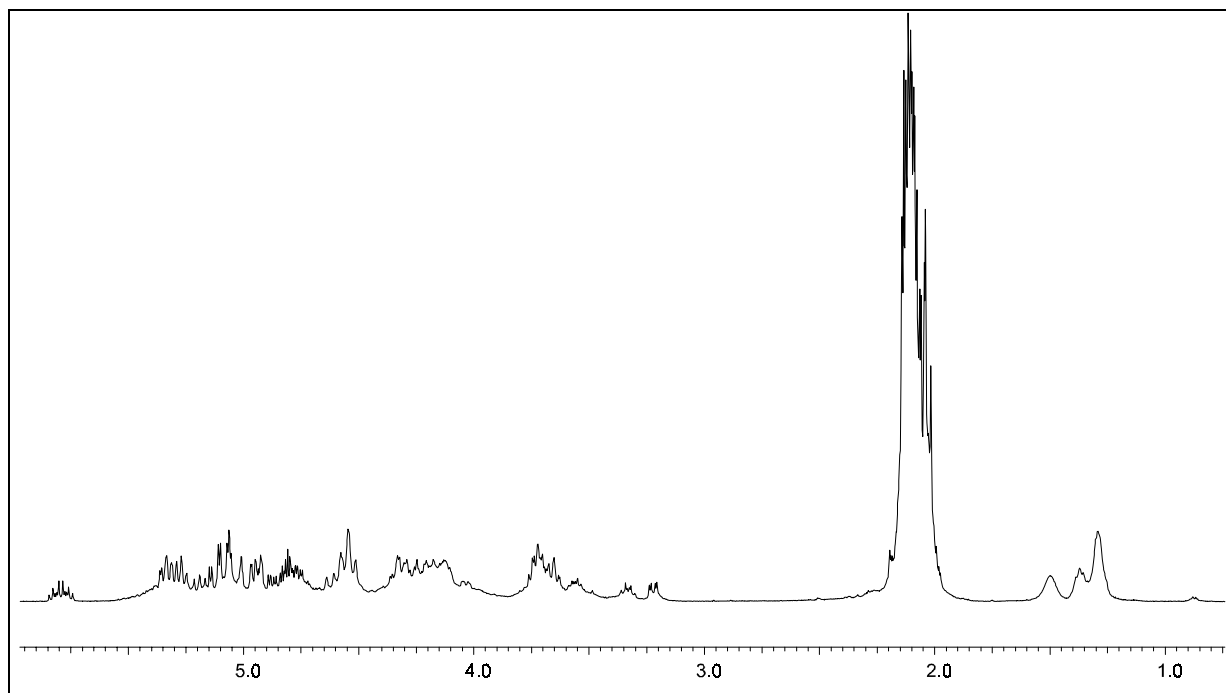
¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-(2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**29**) (400 MHz, CDCl₃)



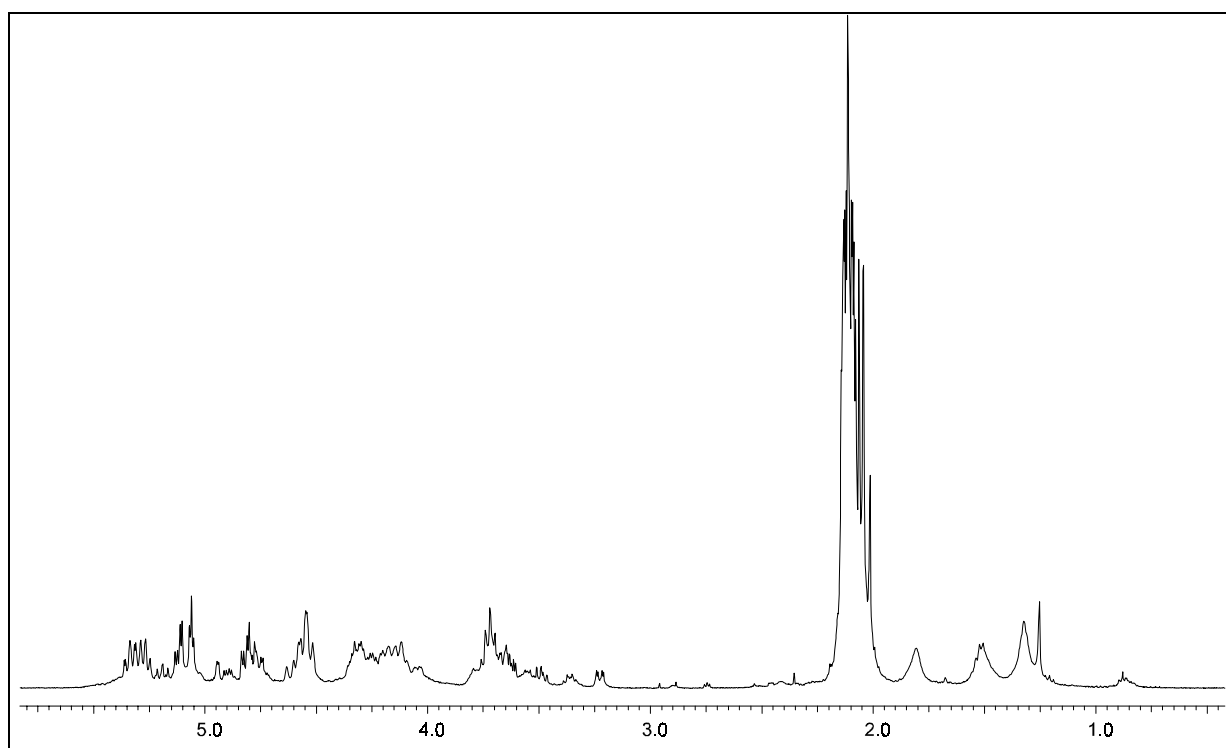
¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(3-*O*-butyryl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-6-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (**30**) (400 MHz, CDCl₃)



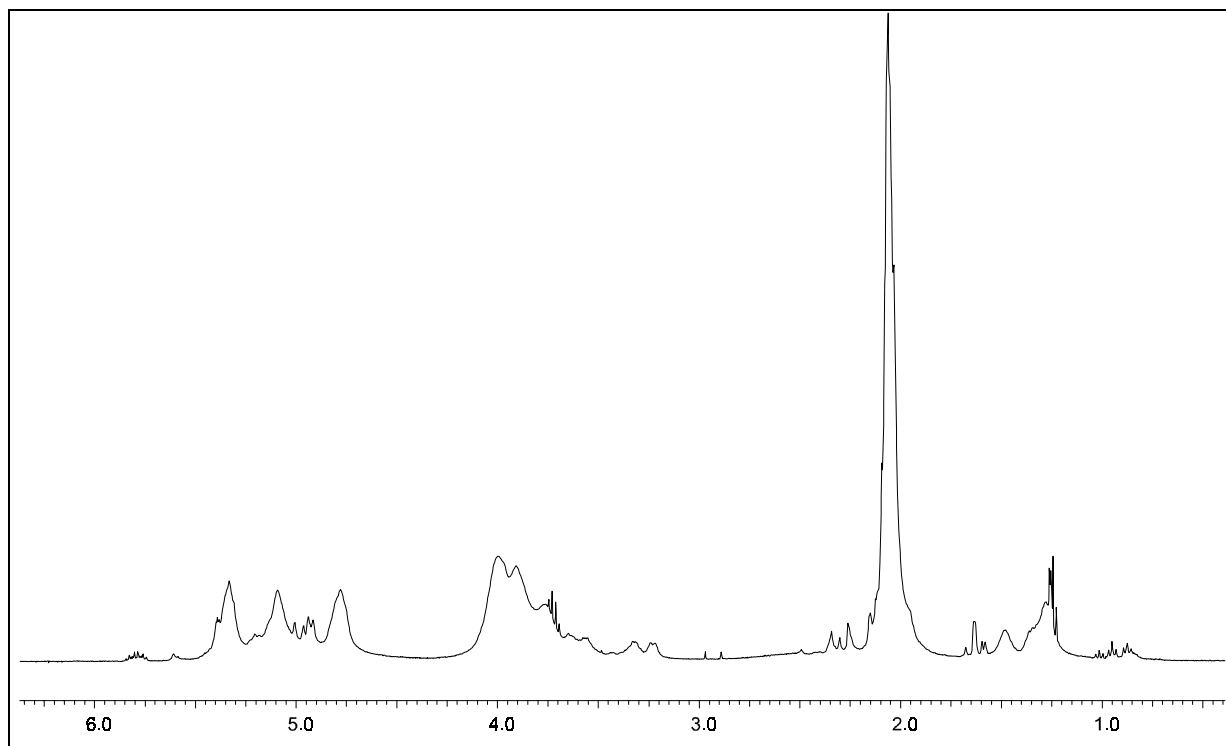
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl]-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**32**) (400 MHz, CDCl₃)



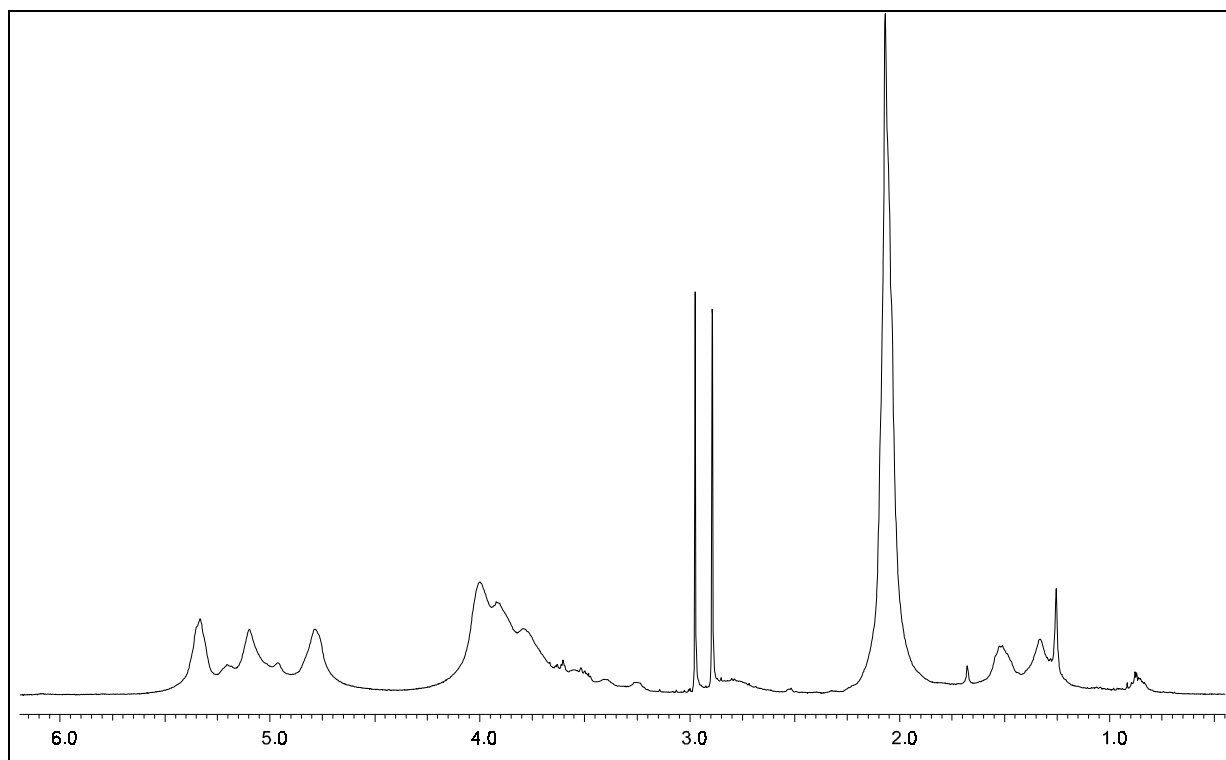
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl) mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl])-β-cyclodextrin (**35**) (400 MHz, CDCl₃)



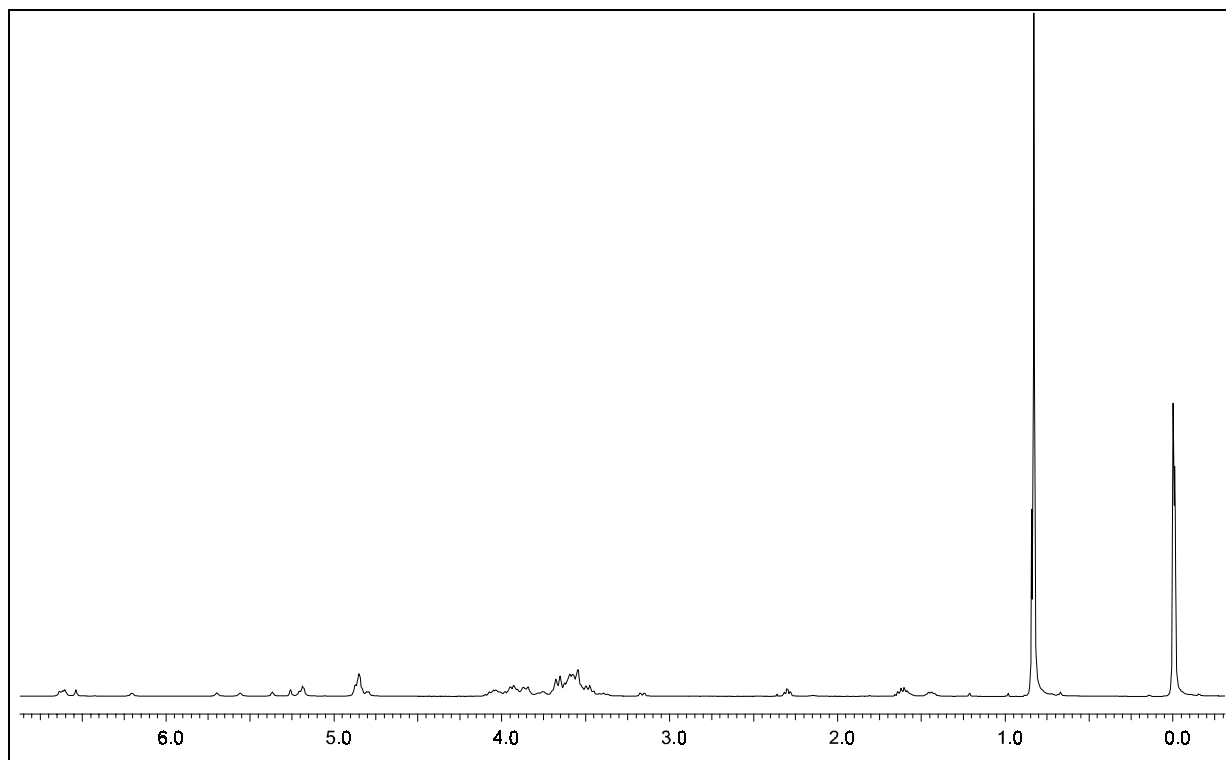
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl) mono(3,6-di-*O*-acetyl-2-*O*-[7epoxyoctyl])-β-cyclodextrin (**36**) (400 MHz, CDCl₃)



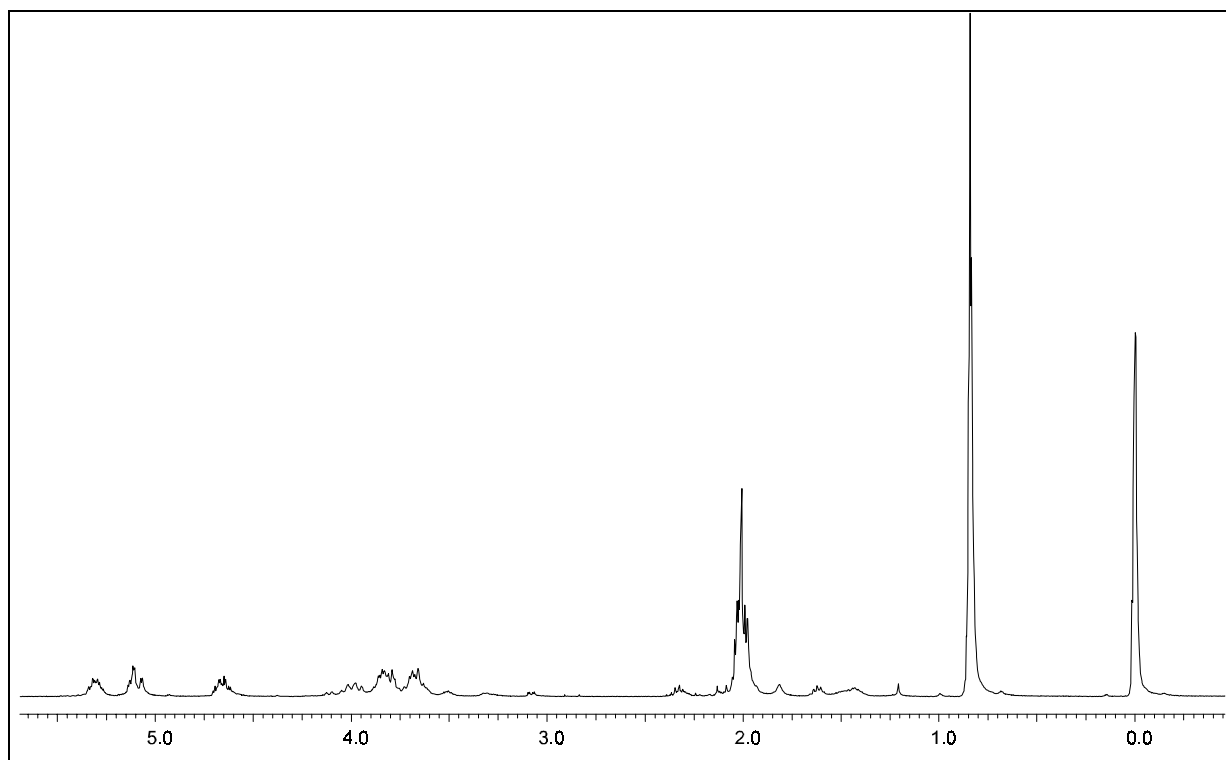
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[oct-7-enyl]-)-β-cyclodextrin (**38**) (400 MHz, CDCl₃)



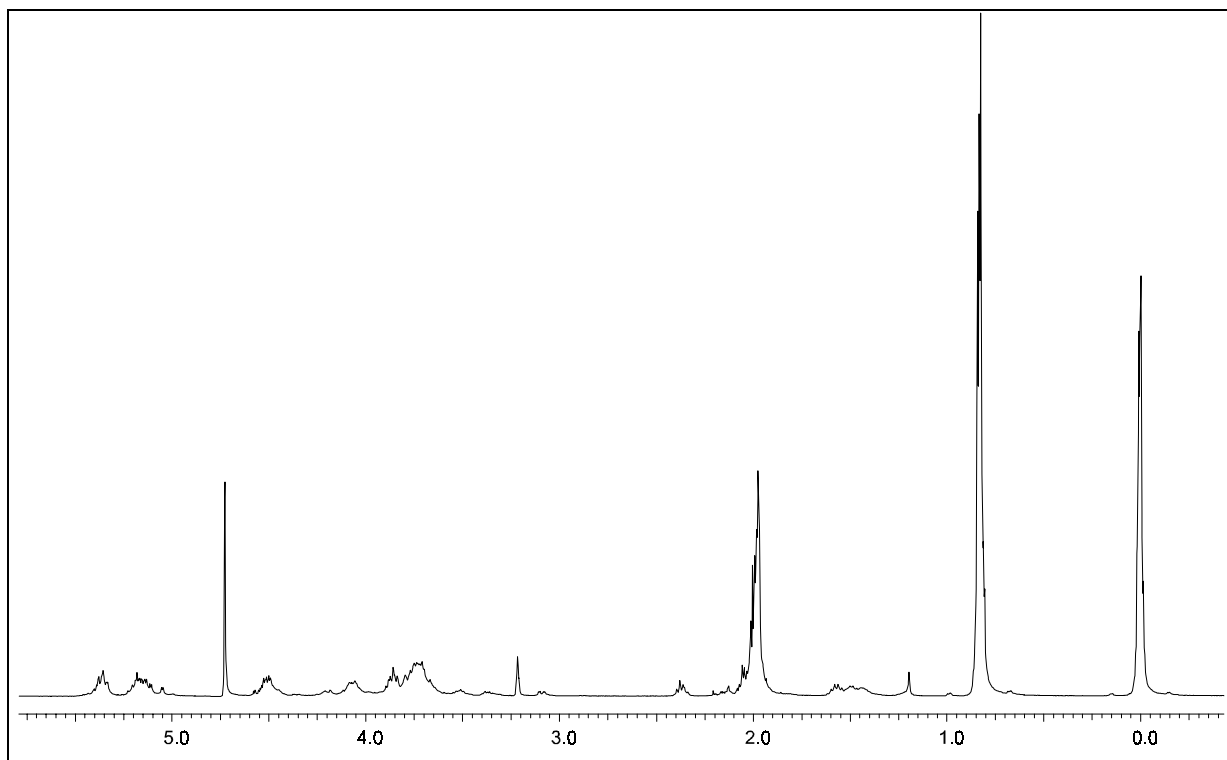
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[7-epoxyoctyl]-)-β-cyclodextrin (**39**) (400 MHz, CDCl₃)



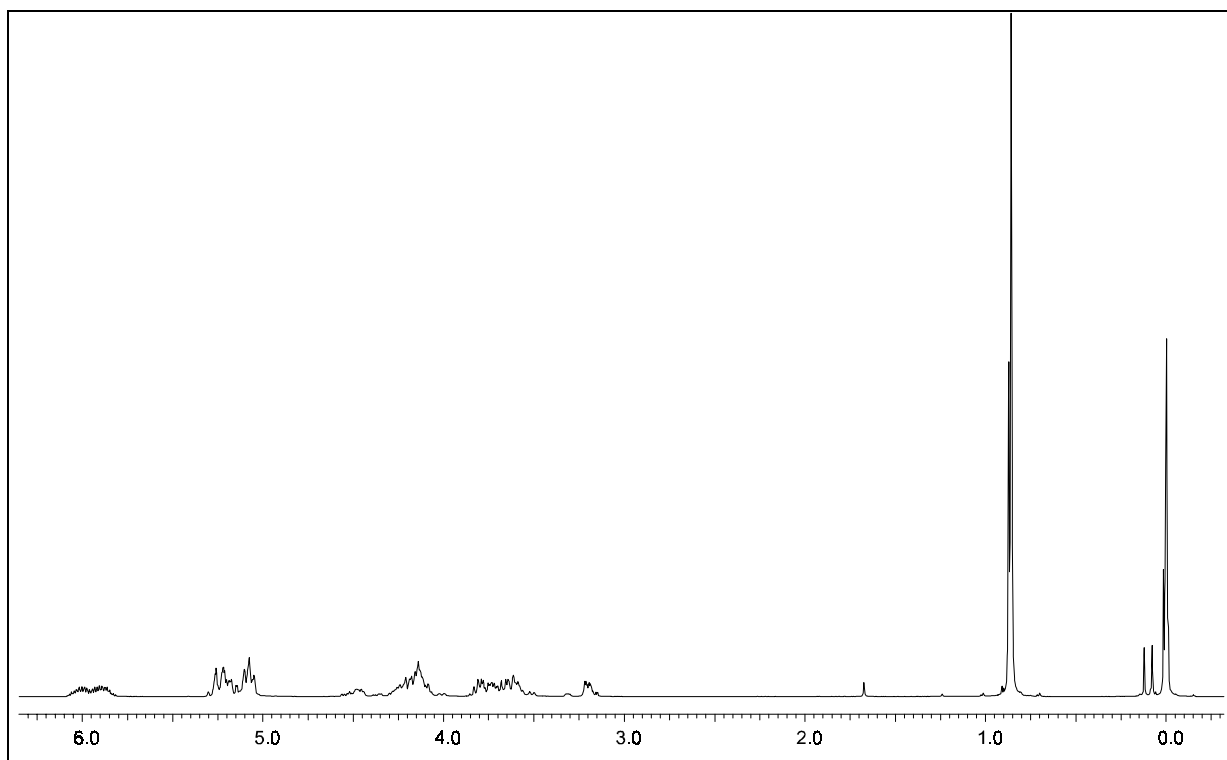
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**41**) (400 MHz, CDCl₃)



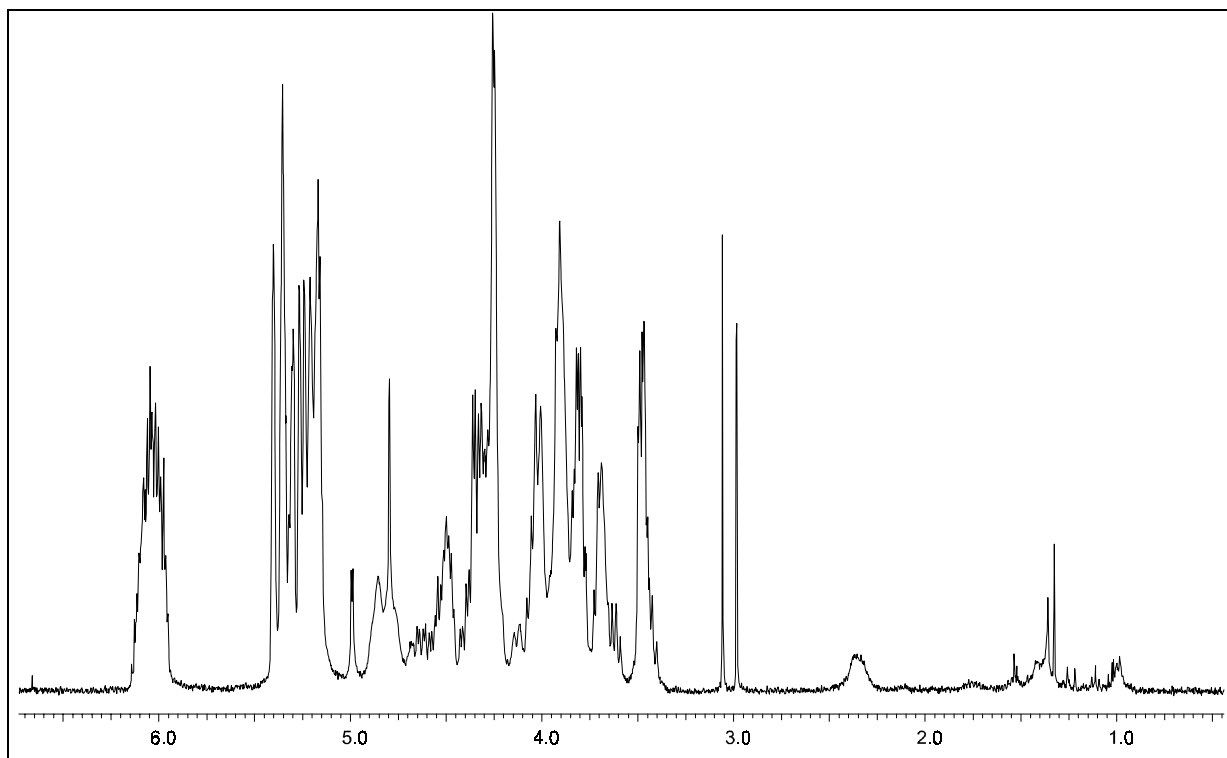
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (**42**) (400 MHz, CDCl₃)



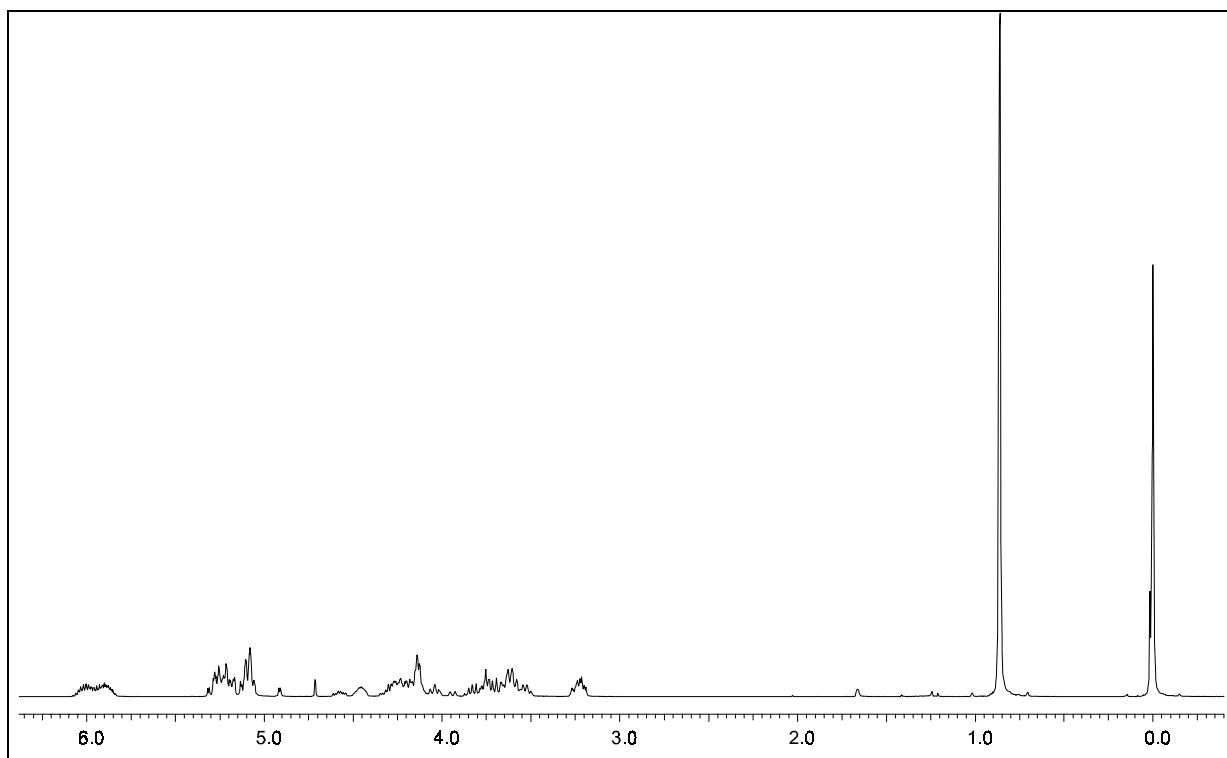
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(3-*O*-acetyl-2-*O*-[6-aminohexyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-β-cyclodextrin (**43**) (400 MHz, CDCl₃)



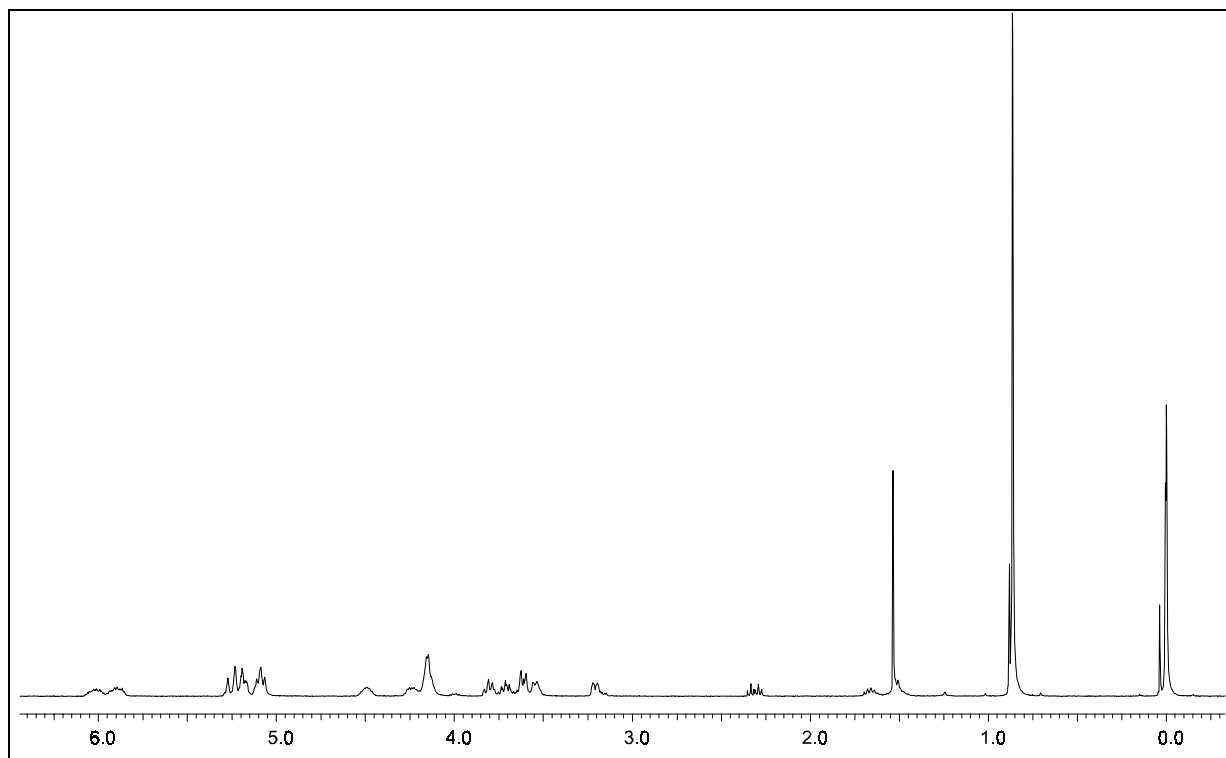
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-allyl-3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-β-cyclodextrin (**53**) (400 MHz, CDCl₃)



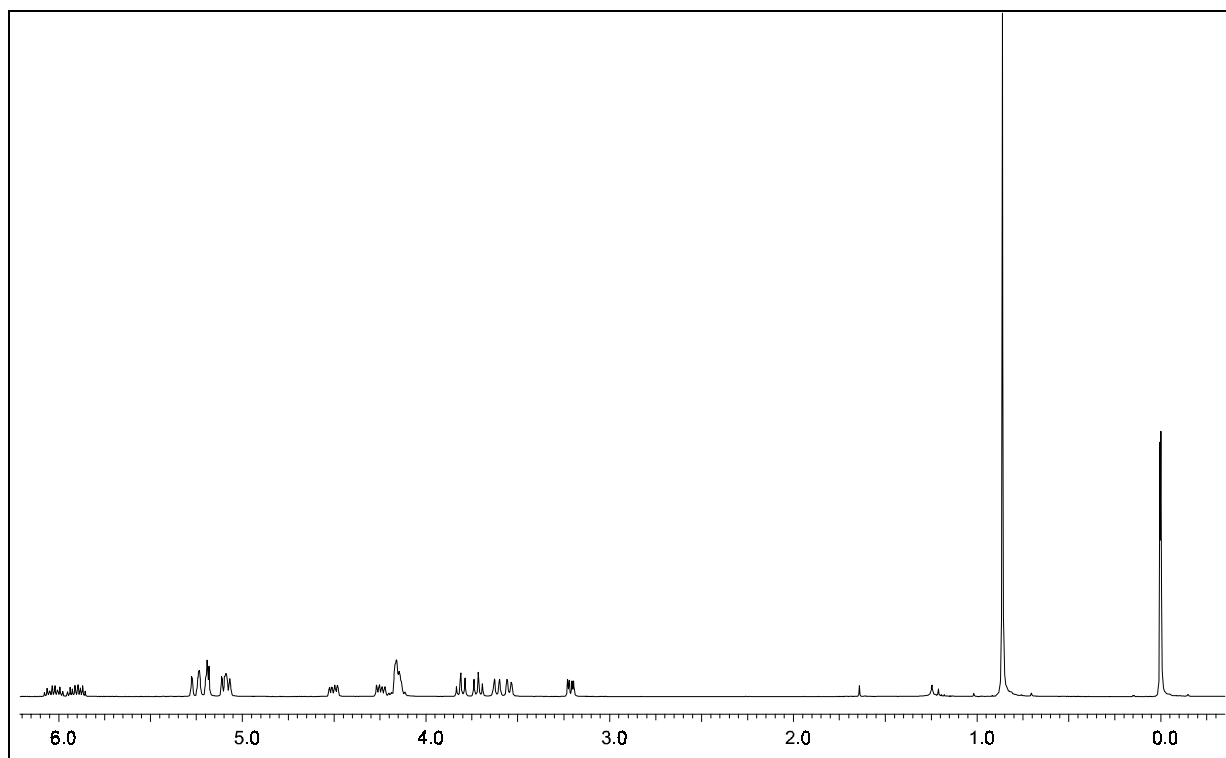
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-allyl)mono(2-*O*-allyl)- β -cyclodextrin (**54**) (400 MHz, CDCl_3)



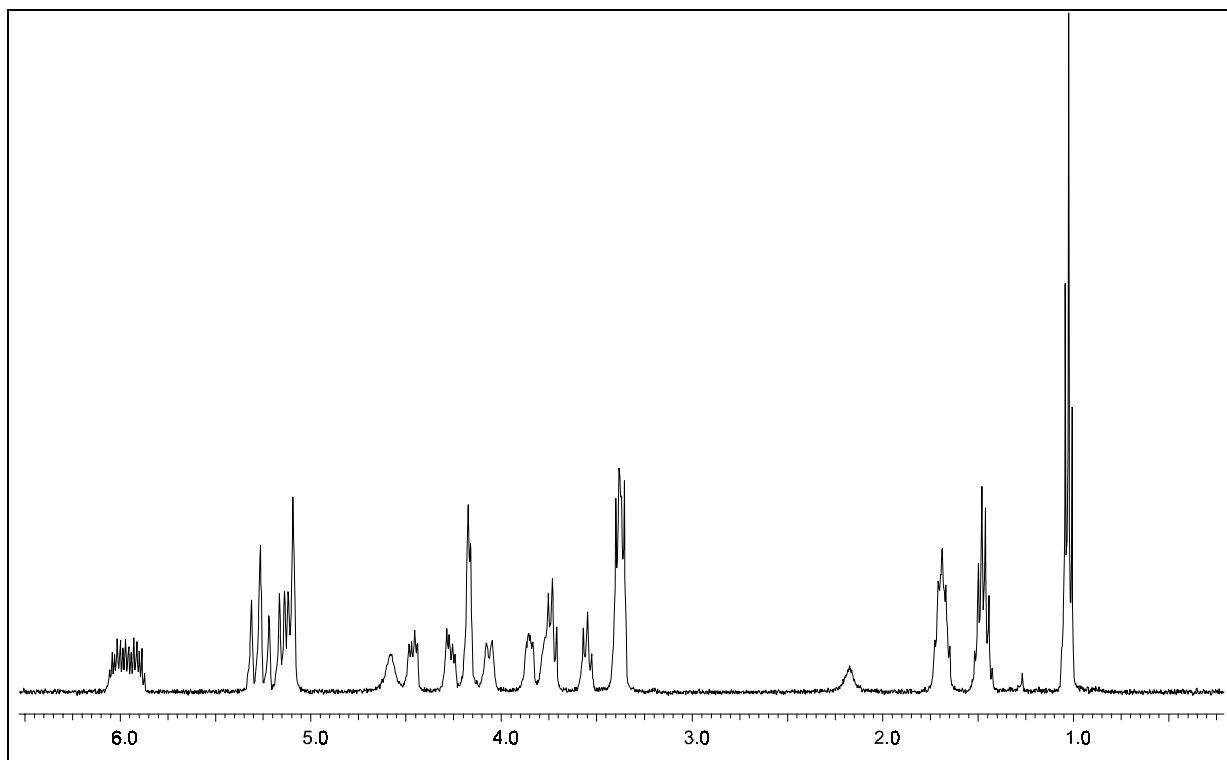
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethylsilyl)mono(2-*O*-allyl-6-*O*-*tert.*-butyldimethyl-silyl)- β -cyclodextrin (**55**) (400 MHz, CDCl_3)



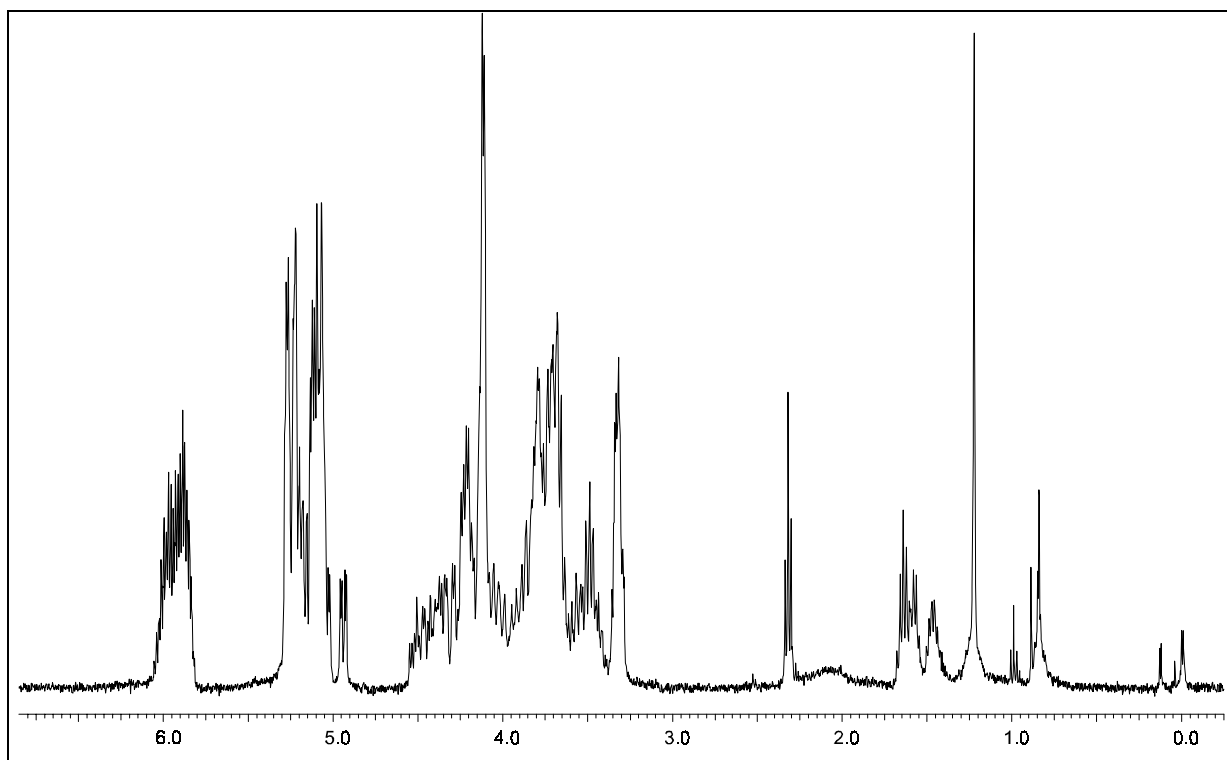
¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-mono(2-*O*-allyl-3-*O*-[5-cyanopentyl]-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-β-cyclodextrin (**56**) (400 MHz, CDCl₃)



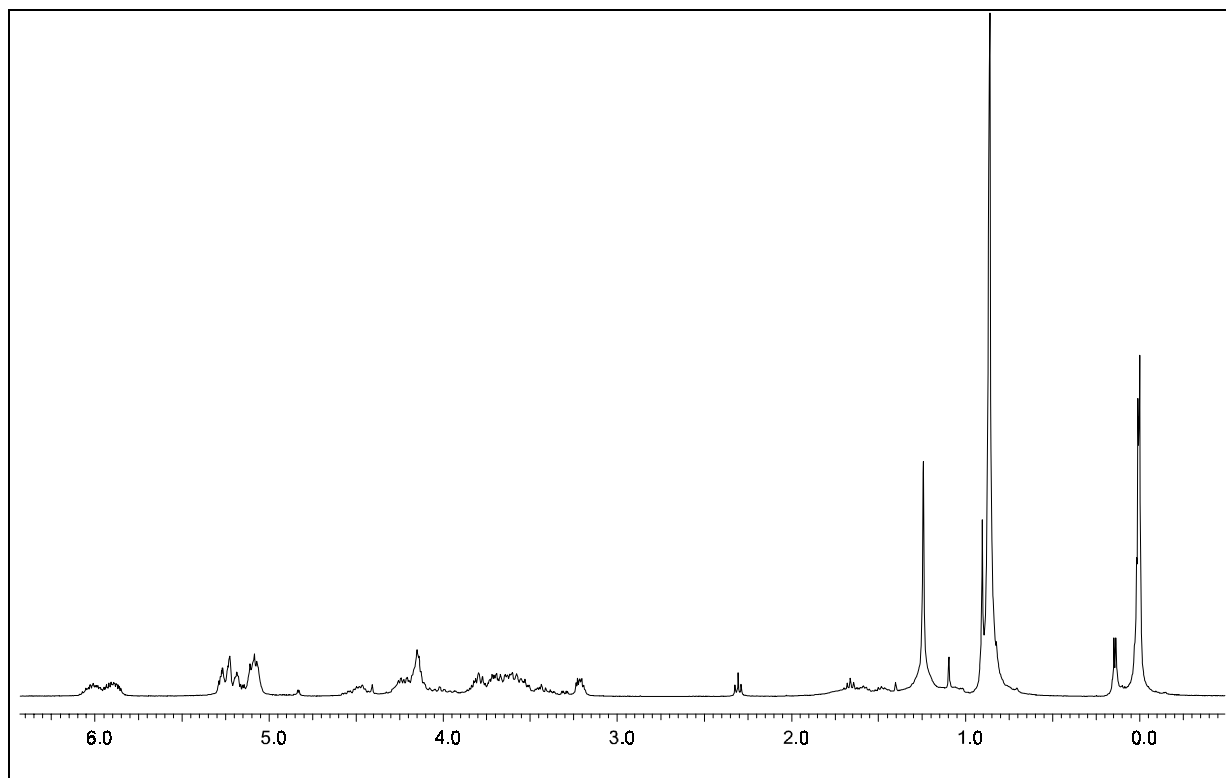
¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-β-cyclodextrin (**58**) (400 MHz, CDCl₃)



¹H-NMR-Spektrum von Heptakis(2,3-di-*O*-allyl)-β-cyclodextrin (**59**) (400 MHz, CDCl₃)

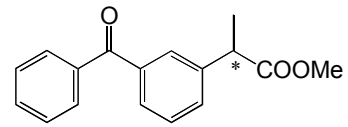
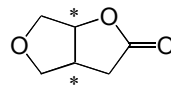
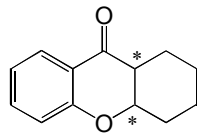
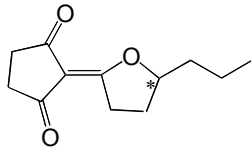


¹H-NMR-Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-allyl)mono(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-[5-cyanopentyl])-β-cyclodextrin (**60**) (400 MHz, CDCl₃)

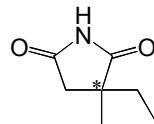
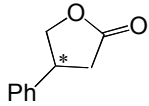


$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Hexakis(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-*tert.*-butyldi-methylsilyl)mono(2,3-di-*O*-allyl-6-*O*-[5-cyanopentyl])- β -cyclodextrin (**61**)

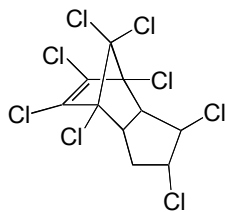
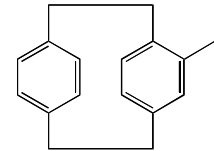
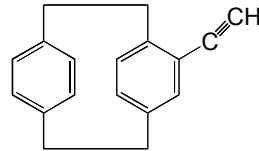
8.2 Testsubstanzen für die Gaschromatographie (Strukturen)



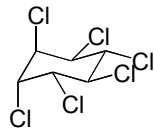
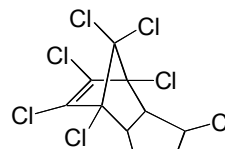
Ketoprofen (Methylester)



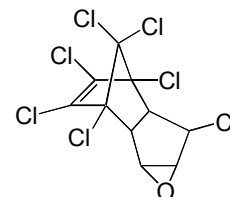
Ethosuximid



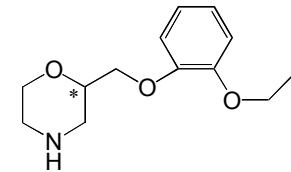
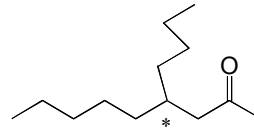
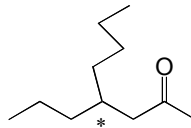
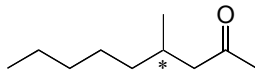
trans-Chlordan

 α -HCH

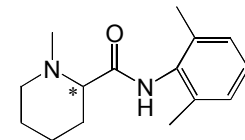
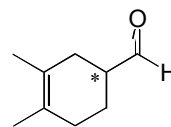
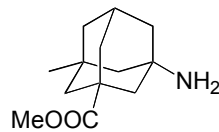
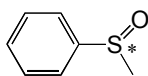
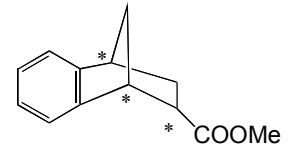
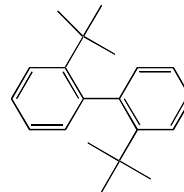
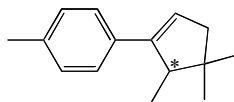
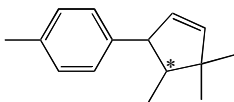
Heptachlor



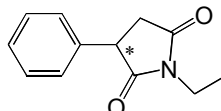
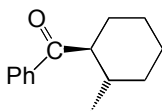
Heptachlorepoxyd



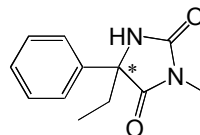
Viloxazin



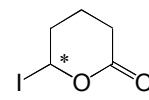
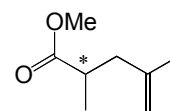
Mepivacain



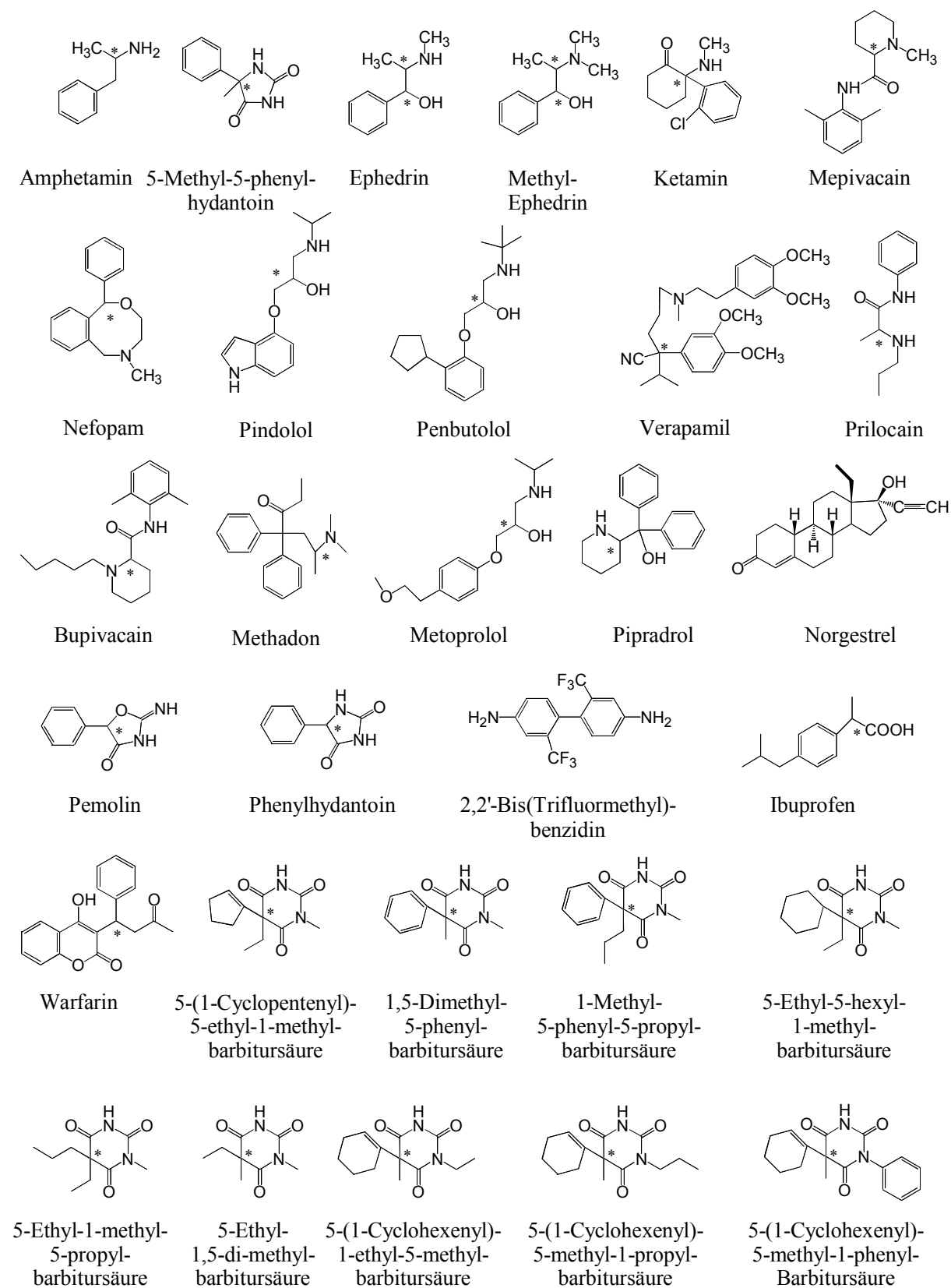
Ethothoin

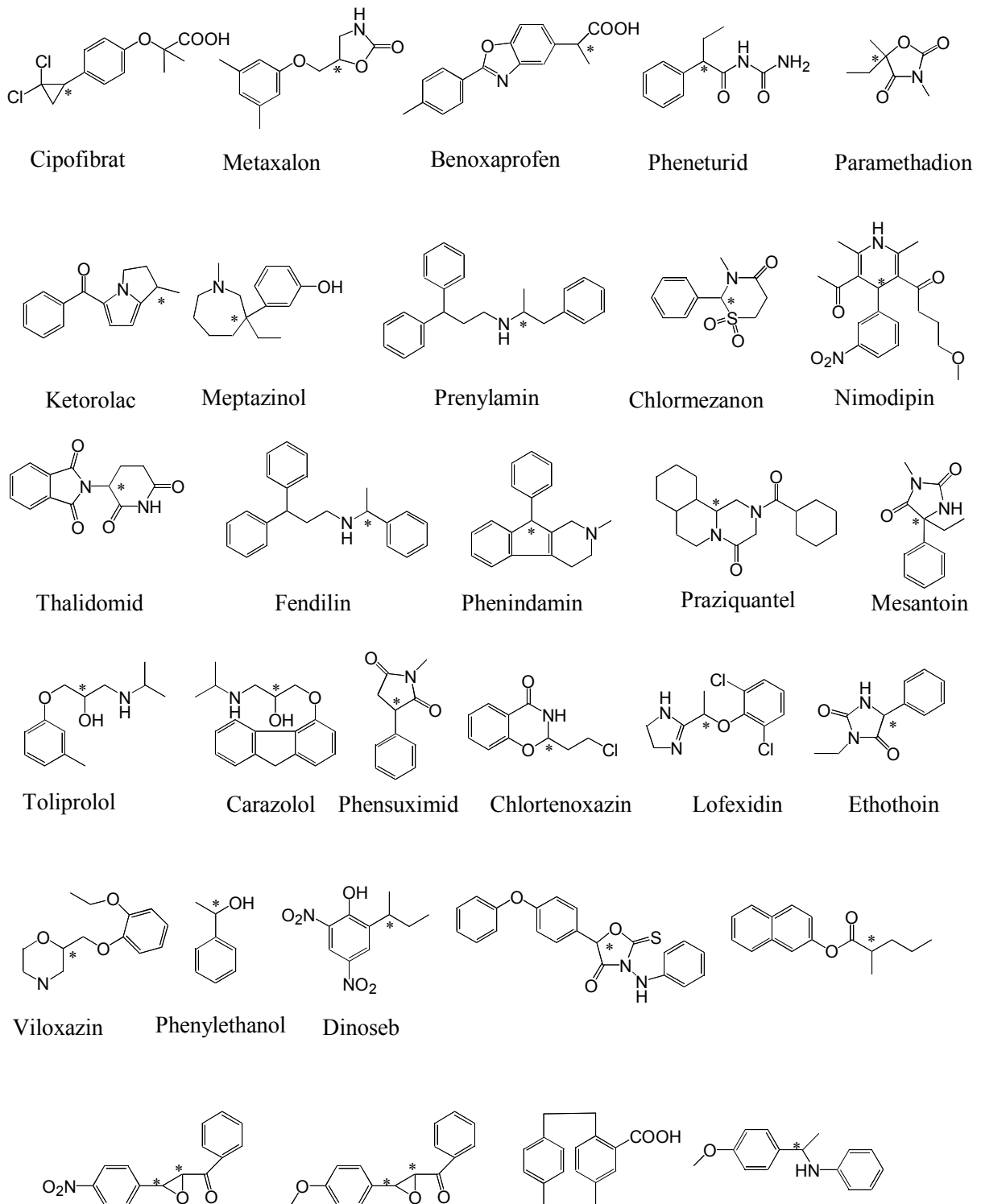


Mesantoin



8.3 Testsubstanzen für die Flüssigchromatographie





Da die Detektion in der Flüssigchromatographie mit einem UV-Detektor erfolgte, beschränkte sich die Auswahl der Analyten auf UV-aktive Verbindungen. Andere Detektionssysteme finden sich unter anderem in Lit.^[179].

8.4 Gefahrstoffanhang

Gefahrenkennzeichnung der verwendeten Verbindungen

Gefahrstoff	Gefahrstoffsymbo /	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
Aluminium-Pulver	F	10-15	7/8-43.6
Bortrifluorid-Etherat	C, F	15-34	23.2-26-36/37/39- 45
1-Brompentan	-	10	-
1-Butanol	Xn	10-20	16
Butanon	F,Xi	11-36/37	9-16-25-33
Buttersäureanhydrid	C	34	23.2-26
Chloroform	Xn	22-38-40-48/20/22	(2)-36/37
3-Chlorperbenzoesäure	O,Xi	5-8-36/37/38	26-36
1-Cyano-5-brompentan	Xi	36/37/38	-
Dichlormethan	Xn	40	(2)-23-24/25-36/37
<i>N,N</i> - Dimethylaminopyridin	T	25-36	53-26-28.1-36
Dimethylformamid	Xn	47-20/21-36	53-26-28.1-36
Essigsäureanhydrid	C	10-34	26
Ethanol	F	11	7-16
Ethylacetat	F	11	16-23.2-29-33
Methanol	T,F	11-23/25	2-7-16-24
Methyliodid	T	21-23/25-37/38-40	36/37-38-44
Natriumhydrid- Suspension	C,F	15-34	7/8-26
Natriumhydroxid	C	35	2-26-27-37/39
Nickel(II)chlorid	T	A45.2-25-43	53-44
Pentan	F	11	9-16-29-33

Petrolether	F	11	9-16-29-33
1-Propanol	F	11	7-16
Propylenoxid	T,F+	45.3-12-E20/21/22- 36/37/38	53-3/7/9-16-33-44
Pyridin	Xn,F	11-20/21/22	26-28.1
Salzsäure	C	34-37	2-26
Schwefelsäure	C	35	2-26-30
<i>tert.</i> - Butyldimethylchlorsilan	C	10-34	26
Tetrabutylammonium- fluorid	T,C	23/24/25-34	26-36/37/39-45
Tetrahydrofuran	Xi,F	11-19-36/37	16-29-33
Toluol	Xn,F	47-11-20	53-16-25-29-33
Triethylamin	F,C	11-20/21/22-35	3-16-26-29- 36/37/39-45

Entsorgungshinweise

Organische halogenfreie bzw. halogenhaltige relativ unreaktive Substanzen und Lösungsmittel wurden ebenso wie schwermetallhaltige Lösungen in gesonderte Sammelbehälter gegeben. Alkalische bzw. saure wässrige Lösungen wurden nach ihrer Neutralisierung zusammen mit desaktiviertem Natriumhydrid ebenfalls in gesonderte Sammelbehälter gegeben.

9. Literaturverzeichnis

-
- [¹] H. Beyer, W. Walter
Lehrbuch der Organischen Chemie, 21. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 1989
- [²] A. de Meijere
Vorlesungsskript Organische Chemie, Hamburg, ohne Jahresangabe
- [³] G. Weseloh
Dissertation 1996, Hamburg
- [⁴] J.-H. Van't Hoff
Bull. Soc. Chim. France **1875**, 23, 295-301
Sur les formales de structure dans l'espace
- [⁵] J. A. Le Bel
Bull. Soc. Chim. France **1874**, 22, 337- 347
Sur les reactions qui existent entre les formules atomiques des corps organiques et le pourvoir rotatione de leuns dissolutions
- [⁶] L. Pasteur
Ann. Chim. Chimie et Physique **1848**, 24, 442-459
Sur les relations qui plurent exister entre la forme christalline, la compositum chimique et la sans de la polarisation rotatoine
- [⁷] K. Roth, S. Hoefl-Scheech
Chemie in unserer Zeit **1995**, 6, 338-344
Pasteur und die Weinsäure
- [⁸] J. B. Biot
Compt. Rend. **1835**, 13, 457
- [⁹] J. B. Biot
Ann. Chim. Phys. **1838**, 69, 212
- [¹⁰] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog
Angew. Chem. **1966**, 78, 413-447
Spezifikation der molekularen Chiralität
- [¹¹] V. Prelog, G. Helmchen
Angew. Chem. **1982**, 94, 614-631
Grundlage des CIP-Systems und Vorschläge für eine Revision
- [¹²] E. Fischer
Berichte **1890**, 23, 371-394
Synthese der Mannose und Lävulose
- E. Fischer
Berichte **1907**, 40, 102-106
Über die Bezeichnung von optischen Antipoden durch die Buchstaben *d* und *l*

-
- [13] J. Reteý
Chemie in unserer Zeit **1979**, *13*, 65-77
Stereospezifität von Enzymreaktionen
- [14] E. Fischer
Berichte **1894**, *27*, 2985-2993
Einfluß der Configuration auf die Wirkung der Enzyme
- [15] A. Mosandl
Kontakte (Darmstadt) **1992**, *3*, 38-49
Echtheitskontrolle natürlicher Duft- und Aromastoffe
- [16] B. Silber, N. G. H. Holford, S. Riegelman
J. Pharm. Sci. **1982**, *71*, 699
- [17] Bundesanzeiger 30, Nr.1, **1978**, 2-4
Grundregeln der Weltgesundheitsorganisation für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität
- [18] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh
Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie, 4. Aufl., **1991**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [19] G. Hesse, R. Hagel
Chromatographia **1973**, *6*, 277-280
Eine vollständige Racemattrennung durch Elutionschromatographie an Cellulose-tri-acetat
- [20] J. Debowsky, D. Sybilska, J. Jurczak
J. Chromatogr. **1982**, *237*, 303-306
 β -Cyclodextrin as chiral component of the mobile phase for separation of mandelic acid into enantiomers in reversed phase systems of HPLC
- [21] A. Harada, M. Furue, S.-I. Nozokura
J. Polym. Sci. **1978**, *16*, 189-196
Optical Resolution of Mandelic Acid Derivatives by Column Chromatography on crosslinked Cyclodextrin Gels
- [22] D. W. Armstrong
Patent U.S. US 4,539,399 (**1985**)
Bonded phase material for chromatographic separations
- [23] J. Dönnecke
Dissertation, Hamburg 1996
Synthese und Immobilisierung selektiv modifizierter Cyclodextrinderivate für die enantioselektive GC, SFC und LC
- [24] H. Dittmann
Dissertation, Hamburg 2000
Definiert monofunktionalisierte β -Cyclodextrine- Synthese, Immobilisierung und Anwendung in der enantioselektiven HPLC

-
- [25] 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
- [26] V. A. Davankov in J. C. Giddings, E. Grushka, P. R. Brown (Hrsg.)
Adv. Chromatogr. **1980**, *18*, 139-195
Resolution of racemates by ligand-exchange chromatography
- [27] S. Allenmark, B. Bongren, H. Boren
J. Chromatogr. **1983**, *264*, 63-68
Direct liquid chromatographic separation of enantiomers on immobilized protein stationary phases
III. Optical resolution of a series of N-aryyl-D-/L-aminoacids by high performance liquid chromatography on bovin serum albumin covalently bound to silica
- [28] I. Marle, A. Karlsson, C. Pettersson
J. Chromatogr. **1992**, *604*, 185-196
Separation of enantiomers using α -chymotrypsin-silica as a chiral stationary phase
- [29] F. Miles, G. Boshart, E. Gil-Av
J. Chromatogr. **1976**, *122*, 205-221
Resolution of optical isomers by high performance liquid chromatography, using coated and bonded chiral charge-transfer complexing agents as stationary phases
- [30] C. J. Welch
J. Chromatogr. **1994**, *666*, 3-26
Review, Evolution of chiral stationary phase design in the Pirkle laboratories
- [31] W. H. Pirkle, C. J. Welch, B. Lamm
J. Org. Chem. **1992**, *57*, 3854-3860
Design, Synthesis, and Evaluation of Improved Enantioselective Naproxen Selector
- [32] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky in J. C. Giddings, E. Grushka, P. R. Brown (Hrsg.)
Advance in Chromatography **1987**, *27*, 73-127
Chiral stationary Phases for Direct LC Separation of Enantiomers
- [33] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler
Tetrahedron Lett. **1966**, 1009-1015
Separation of Enantiomers by Gas Liquid Chromatography with an Optically Active Stationary Phase
- [34] T. Koscielski, D. Sybilska, J. Jurczak
J. Chromatogr. **1983**, *280*, 131-134
Separation of α - and β -Pinene into enantiomers in gas liquid chromatography systems via α -cyclodextrin inclusion complexes
- [35] V. Schurig, H.-P. Nowotny
J. Chromatogr. **1988**, *441*, 155-163
Separation of Enantiomers on Deluted Permethylated β -Cyclodextrin by High Resolution Gas Chromatography
- [36] W.A. König, S. Lutz, G. Wenz
Angew. Chem. **1988**, *100*, 989-990
Modifizierte Cyclodextrine-neue, hoehenantioselektive Trennphasen für die Gaschromatographie

- [37] W. A. König, B. Gehrke, D. Icheln, P. Evers, J. Dönnecke, W. Wang
J. High Resolut. Chromatogr. **1992**, *15*, 367-372
New, Selectively Substituted Cyclodextrins as Stationary Phases for the Analysis of Chiral Constituents of Essential Oils
- [38] B. Maas, A. Dietrich, A. Mosandl
J. High Resolut. Chromatogr. **1994**, *17*, 109-115
Collection of Enantiomer Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [39] B. Maas, A. Dietrich, A. Mosandl
J. High Resolut. Chromatogr. **1994**, *17*, 169-173
Collection of Enantiomer Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [40] 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
- [41] W. A. König, R. Krebber, P. Mischnick
J. High Resolut. Chromatogr. **1989**, *12*, 732-738
Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography Part V: Octakis(3-O-butyryl-2,6-di-O-pentyl)- γ -cyclodextrin
- [42] J. Dönnecke, C. Paul, W. A. König, L. A. Svenson, O. Gyllenhaal, J. Vessman
J. Microcolumn Sep. **1996**, *8*, 495-505
Immobilization of Heptakis(6-*O*-tert.-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin for Gas Chromatography, Supercritical Fluid Chromatography and Micro-Liquid Chromatography
- [43] W. A. König, A. Krüger, D. Icheln, T. Runge
J. High Resolut. Chromatogr. **1992**, *15*, 184-189
Enantiomeric Composition of Chiral Constituents in Essential Oils Part I: Monoterpene Hydrocarbones
- [44] 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
- [45] W. A. König, in I. W. Wainer (Hrsg.)
Drug Stereochemistry Marcel Dekker, New York, 1993, 107-137
- [46] J. H. Knox, I. H. Grant
Chromatographia **1987**, *24*, 135-143
Miniaturisation in Pressure and Electroosmotically Driven Liquid Chromatography: Some Theoretical Considerations
- [47] F. M. Everaerts, A. A. A. M. van de Goor, T. P. E. M. Verheggen, J. L. Beckers
J. High Resolut. Chromatogr. **1989**, *12*, 28- 31
Electrophoresis versus Electrochromatography
- [48] V. Pretorius, B. J. Hopkins, J. D. Schieke
J. Chromatogr. **1974**, *99*, 23-30
Electro-Osmosis, A new Concept for high-speed Liquid Chromatography

-
- [49] D. K. Lloyd, S. Li, P. Ryan
J. Chromatogr. A **1995**, *694*, 285-296
Protein chiral selectors in free solution capillary electrophoresis and packed electrochromatography
- [50] K. Scharwächter
Dissertation 2000, Hamburg
Anwendungen der cyclodextrinunterstützten Kapillarelektrophorese-Synthese, Enantiomerenanalytik und stereodynamische Untersuchung von planar-chiralen Diazaparacyclophanen
- [51] W. Wie, G. Lou, R. Xiang, C. Yan
J. Microcolumn Sep. **1999**, *11*, 263-269
Enantiomer Separations of Phenylephedrine and Synephedrine by Capillary Electrochromatography on Bare Silica Stationary Phase Using Hydroxypropyl- β -cyclodextrin as a Mobile Phase Additiv
- [52] F. Lelievre, C. Yan, R. N. Zare, P. Gareil
J. Chromatogr. A **1996**, *723*, 145-156
Capillary electrochromatography: operating characteristics and enantiomeric separations
- [53] D. Wistuba, H. Czesla, M. Roeder, V. Schurig
J. Chromatogr. A **1998**, *815*, 183-188
Enantiomer separations by pressure-supported electrochromatography using capillaries packed with a permethyl- β -cyclodextrin stationary phase
- [54] S. Mayer, V. Schurig
J. High Resolut. Chromatogr. **1992**, *15*, 129-131
Enantiomer Separation by Electrochromatography on Capillaries Coated with Chirasil-Dex
- [55] W. A. König
Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins
Hüthig Verlag Heidelberg, 1992
- [56] V. Schurig, Z. Juvancz, G. J. Nicolson, 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
- [57] J. Dönnecke, W. A. König, O. Gyllenhaal, J. Vessmann, C. Schulze
J. Microcolumn Sep. **1994**, *17*, 779-783
Enantiomer Separation by Capillary SFC and GC on Immobilized Octakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- γ -cyclodextrin
- [58] 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
- [59] S. M. Han
Biomed. Chromatogr. **1997**, *11*, 259-271
Direct Enantiomeric Separations by High Performance Liquid Chromatography using Cyclodextrins
- [60] B. Chankvetadze, G. Endresz, G. Blaschke
Chem. Soc. Rev. **1996**, 141-153
Charged Cyclodextrin Derivatives as Chiral Selectors in Capillary Electrophoresis

-
- [61] G. Weseloh, H. Bartsch, W. A. König
J. Microcolumn Sep. **1995**, *7*, 355-363
Separation of Basic Drugs by Capillary Electrophoresis using Selectively Modified Cyclodextrins as Chiral Selectors
- [62] H. Dittmann, K. Scharwächter, W. A. König
Carbohydr. Res. **2000**, *324*, 75-96
Synthesis and silica-based immobilization of monofunctionalized cyclomaltoheptaose derivatives for enantioselective HPLC
- [63] H. Riering, M. Sieber
J. Chromatogr. A **1996**, *728*, 171-177
Covalently bonded permethylated cyclodextrins, new selectors for enantiomeric separations by liquid chromatography
- [64] A. M. Stalcup, S.-C. Chang, D. W. Armstrong, J. Pietha
J. Chromatogr. **1990**, *513*, 181-194
(S)-2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, a new chiral stationary phase for reversed-phase liquid chromatography
- [65] P. Camilleri, C. A. Reid, D. T. Manallack
Chromatographia **1994**, *38*, 771-775
Chiral recognition of Structurally Related Aminophosphonic Acid Derivatives on an Acetylated Beta-Cyclodextrin Phase
- [66] F. Lottspeich, H. Zorbas (Hrsg.)
Bioanalytik, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin 1998
- [67] HPLC-Flüssigkeitschromatographie
Katalog der Firma Macherey-Nagel, Düren 1998
- [68] A. Wakamiya, T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, S. Kobayashi, T. Nagai
Yakuzaigaku **1997**, *57*, 220-223
Isolation and Purification of Cyclomaltononose (δ -CD) from CELDEX SG-30
- [69] I. Miyazawa, H. Ueda, H. Nagase, T. Endo, S. Kobayashi, T. Nagai
Eur. J. Pharmaceut. Sci. **1995**, *3*, 153-162
Physicochemical properties and inclusion complex formation of δ -cyclodextrin
- [70] T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, S. Kobayashi, T. Nagai
Chem. Pharm. Bull. **1997**, *45*, 532-536
Isolation, Purification and Characterization of Cyclomaltoodecaose (ϵ -Cyclodextrin), Cyclomaltoundecaose (ζ -Cyclodextrin) and Cyclomaltotridecaose (θ -Cyclodextrin)
- [71] T. Endo, H. Nagase, H. Ueda, A. Shighara, S. Kobayashi, T. Nagai
Chem. Pharm. Bull. **1997**, *45*, 1856-1859
Isolation, Purification and Characterization of Cyclomaltotetradecaose (τ -Cyclodextrin), Cyclomaltopentadecaose (κ -Cyclodextrin), Cyclomaltohexadecaose (λ -Cyclodextrin) and Cyclomaltoheptadecaose (μ -Cyclodextrin)
- [72] K. L. Larsen, T. Endo, H. Ueda, W. Zimmermann in J. J. Torres, J. L. Vila-Lato (Eds.)
Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998
Capillary electrophoretic investigation of the inclusion complex forming properties of large cyclodextrins

-
- [73] K. L. Larsen, L. Duedahl-Olesen, L. H. Pedersen, W. Zimmermann in J. J. Torres, J. L. Vila-Lato (Eds.) *Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1998
Production of cyclomaltonase (δ -Cyclodextrin) by various Cyclodextrin glycosyltransferases
- [74] A. Villiers
Chem. Centrbl. **1891**, 830-831
Gärung von Stärke durch das Buttersäureferment
- [75] F. Schardinger
Z. Unters. Nahr.- Genußm. Gebrauchgegenstände **1903**, 865-880
Über thermophile Bakterien aus verschiedenen Speisen und Milch, sowie über einige Umsetzungsprodukte derselben in kohlenhydrathaltigen Nährlösungen, darunter kristallisierte Polysaccharide (Dextrine) aus Stärke
- [76] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1938**, 71, 1596-1600
Über Schardinger-Dextrine aus Stärke
- [77] K. Freudenberg, F. Cramer
Z. Naturforschung **1948**, 3b, 464
Die Konstitution der Schardinger Dextrine α , β und γ
- [78] J. Falbe, M. Regnitz (Hrsg.) *Römpf Lexikon Chemie*, 10. Aufl., 1996-99,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- [79] A. P. Croft, A. Bartsch
Tetrahedron **1983**, 39, 1417-1474
Synthesis of chemically modified cyclodextrins
- [80] A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza
Chem. Rev. **1998**, 981977-1996
Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins
- [81] T. W. Greene, P.G.M. Wuts
Protective groups in organic synthesis, J. Wiley, New York, 1991
- [82] P. Collins, R. Ferrier, *Monosaccharides*, J. Wiley, Chichester, 1995
- [83] G. Wenz
Angew. Chem. **1994**, 106, 851-870
Cyclodextrine als Bausteine supramolekularer Strukturen und Funktionseinheiten
- [84] P. Fügedi
Carbohydr. Res. **1989**, 192, 366-369
Synthesis of Heptakis(6-O-*tert*.-butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose and Octakis(6-O-*tert*.-butyldimethylsilyl)cyclomalto-octaose
- [85] K. Takeo, K. Uemura, H. Mitho
J. Carbohydr. Chem. **1988**, 7, 293-308
Derivatives of α -cyclodextrin and Synthesis of 6-O- α -D-Glucopyranosyl- α -cyclodextrin

-
- [⁸⁶] K. Takeo, H. Mitho, K. Uemura
Carbohydr. Res. **1989**, *187*, 203-221
Selective Chemical Modification of Cyclomalto-Oligo-Saccharides via *tert.*-Butyldimethylsilylation
- [⁸⁷] 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 *tert.*-butyldimethylsilyl groups in cyclomalto-heptaose and octaose derivatives
- [⁸⁸] B. Gehrcke
Dissertation Hamburg 1995
Cyclodextrine- Neue Substitutionsmuster: Enantioselektivität und Anwendung
- [⁸⁹] D. Icheln
Dissertation Hamburg 1993
Synthese selektiv substituierter Cyclodextrine und ihre Anwendung in der enantioselektiven Kapillargaschromatographie
- [⁹⁰] E. J. Corey, A. Venkateswarlu
J. Am. Chem. Soc. **1972**, *94*, 6190-6191
Protection of Hydroxyl Groups as *tert.*-Butyldimethylsilyl Derivatives
- [⁹¹] D. R. Kelly, S. M. Roberts, R. F. Newton
Synth. Commun. **1979**, *9*, 295-299
The Cleavage of *tert.*-Butyldimethylsilyl Ethers with Boron Trifluoride Etherate
- [⁹²] T. Purdie, J. C. Irvine
J. Chem. Soc. **1903**, *83*, 1021-1037
The Alcylation of Sugars
- [⁹³] W. N. Harworth
J. Chem. Soc. **1915**, *107*, 8-16
A New Method of Preparing Alkylated Sugars
- [⁹⁴] J. Boger, R. J. Corcoran, J. M. Lehn
Helv. Chim. Acta **1978**, *61*, 2190-2218
Cyclodextrin Chemistry. Selective Modification of all primary Hydroxylgroups of α - and β -Cyclodextrin
- [⁹⁵] I. Ciuanu, F. Kerek
Carbohydr. Res. **1984**, *131*, 209-217
A simple method for the permethylation of carbohydrates
- [⁹⁶] G. Wenz
Carbohydr. Res. **1991**, *214*, 257-265
Synthesis and characterisation of some lipophilic per(2,6-di-O-alkyl)cyclomalto-oligosaccharides
- [⁹⁷] Y. Massanobu, T. Minoru
Patent Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 05,271,307 (**1993**)
Method for immobilizing cyclodextrins on supports
- [⁹⁸] K. Freudenberg, R. Jacobi
Justus Liebigs Ann. Chem. **1935**, *518*, 102-108
Über Schardingers Dextrine aus Stärke

-
- [⁹⁹] E. F. V. Scriven
Chem. Soc. Rev. **1983**, *12*, 129-161
4-Dialkylaminopyridines: Super Acylation and Alkylation Catalysts
- [¹⁰⁰] W. A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lübbecke, B. Brassat, E. von der Bey, G. Wenz
Stärke **1988**, *40*, 472-476
Modified Cyclodextrins- A New Generation of Chiral Stationary Phases for Capillary Gas Chromatographie
- [¹⁰¹] K. A. Martin, A. W. Czarnik
Tetrahedron Lett. **1994**, *35*, 6781-6782
Facile Preparation of the β -Cyclodextrinyl Aldehyd
- [¹⁰²] L. D. Melton, K. N. Slessor
Carbohydr. Res. **1971**, *18*, 29-37
Synthesis of monosubstituted Cyclohexaamyloses
- [¹⁰³] P. Fügedi, P. Nanasi
Carbohydr. Res. **1988**, *175*, 173-181
Synthesis of monosubstituted 6-O- α -Glycopyranosylcyclomaltoheptaose
- [¹⁰⁴] J. Yoon, S. Hong, K. A. Martin, A. W. Czarnik
J. Org. Chem. **1995**, *48*, 4155-4156
A General Method for the Synthesis of Cyclodextrinyl Aldehydes and Carboxylic Acids
- [¹⁰⁵] 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
- [¹⁰⁶] A. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, F. Hamada, K. Murai
Tetrahedron **1987**, *43*, 1571-1578
Excimer formation in inclusion complexes of modified cyclodextrins
- [¹⁰⁷] K. Tsujihara, H. Kurita, M. Kawazu
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1977**, *50*, 1567-1571
The Highly Selective Sulfonylation of Cycloheptaamyloses and Synthesis of its Pure Amino Derivatives
- [¹⁰⁸] L. D. Melton, K. N. Slessor
Carbohydr. Res. **1971**, *18*, 29-37
Synthesis of monosubstituted cycloheptaamyloses
- [¹⁰⁹] S. Hanessian, A. Benalil, C. Laferriere
J. Org. Chem. **1995**, *60*, 4786-4797
The Synthesis of Functionalized Cyclodextrins as Scaffolds and Templates for Molecular Diversity,
Catalysis,
and Inclusion Phenomena
- [¹¹⁰] 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
- [¹¹¹] D. W. Griffiths, M. L. Bender
Adv. Catal. **1973**, *23*, 209-261
Cycloamyloses as catalyts

-
- [112] J. Dönnecke, Diplomarbeit, Hamburg 1993
Einführung eines „Ankers“ zur Immobilisierung von Octakis(3-O-butyryl-2,6-di-O-pentyl)- γ -Cyclodextrin
- [113] 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
- [114] A. Ueno, R. Breslow
Tetrahedron Lett. **1982**, *23*, 3451-3454
Selective Sulfonation of a secondary Hydroxyl Group of a β -Cyclodextrin
- [115] K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda
Tetrahedron Lett. **1984**, *25*, 3331-3334
Monotosylated α - and β -cyclodextrins prepared in an alkaline solution
- [116] G. Hohenfeld
Diplomarbeit Hamburg 1996
Synthese und Immobilisierung zweier monoderivatisierter Cyclodextrine für die Kapillargas- und die Flüssigchromatographie
- [117] T. Tahara, K. Fujita, T. Koga
J. Am. Chem. Soc. **1990**, *63*, 1409-1412
A Simple and Convenient Method for Synthesis of 3-O-Sulfonyl- γ -Cyclodextrin
- [118] J. S. Fritz, J. N. King
Anal. Chem. **1976**, *48*, 570-572
Removal of Copper and Iron Prior to water Hardness Titration
- [119] J. Sebastian, I. Halasz
Chromatographia **1984**, *7*, 371-375
Monomere chemisch gebundene stationäre Phasen für die Gas- und Flüssigchromatographie mit $\equiv\text{Si-C}\equiv$ Bindung
- [120] S. Li, W. C. Purdy
J. Chromatogr. **1992**, *625*, 109-120
Direct separations of Enantiomers using multiple-interaction chiral stationary phases based on modified β -cyclodextrin bonded stationary phase
- [121] 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 HPLC separation of enantiomers
- [122] L.-F. Zhang, Y.-C. Wang, L. Chen, C. B. Shing, N. S. Choon
Tetrahedron Lett. **1999**, *40*, 1815-1818
A Facile Immobilization for Perfunctionalized Cyclodextrin onto silica via the Staudinger Reaction
- [123] L.-F. Zhang, L. Chen, T.-C. Lee, N. S. Choon
Tetrahedron Assym. **1999**, *10*, 4107-4113
A Facile route into 6^A-mono- ω -alkenyl-carbamido-6^A-deoxyperfunctionalized cyclodextrin: key intermediate for further reactive functionalizations

-
- [124] M. Tanaka, T. Shono
J. Chromatogr. **1989**, *469*, 429-433
Liquid chromatographic separation of racemates on acylated or carbamoylated β -cyclodextrin -bonded stationary phases
- [125] S. C. Chang, G. L. Reid III, S. Chen, C. D. Chang, D. W. Armstrong
Trends Anal. Chem. **1993**, *12*, 144-153
Evaluation of a new polar-organic high-performance liquid chromatographic mobile phase for cyclodextrin-bonded chiral stationary phases
- [126] 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
- [127] V. Schurig, D. Schmalzing, U. Mühlech, M. Jung, M. Schleimer, P. Musche, C. Duvekot, J. C. Buyten
J. High Resolut. Chromatogr. **1990**, *13*, 713-717
Gas Chromatographic Enantiomer Separation on Polysiloxane-Anchored Permethy- β -Cyclodextrin (Chirasil-Dex)
- [128] 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
- [129] J. S. Bradshaw, M. L. Lee, B. E. Rossiter
Patent U.S. US5,403,898 (**1995**)
Single arm attached Cyclodextrin polysiloxanes and their use as chiral stationary phases in chromatographic separation of enantiomers
- [130] B. Seville, M. Guillaume, C. Vidal-Madjar, N. Thuaud
Chromatographia **1997**, *45*, 383
Retention and Enantioselectivity properties of β -cyclodextrin polymers and derivatives on porous silica for Reversed Phase Liquid Chromatographic Separations of enantiomers
- [131] N. Thuaud, G. Leviere, A. Derantani, B. Seville
Eur. Polym. J. **1997**, *33*, 1015
Preparation of chiral Stationary Phases by grafting β -cyclodextrin derivatives on Polyvinylimidazol coated silica
- [132] H. Bartsch
Dissertation Hamburg 1998
MALDI-TOF-Massenspektrometrie- Neue quantitative Methoden zur Bestimmung von Cyclodextrinen, quartären Ammoniumverbindungen und ethoxylierten Kosmetikrohstoffen
- [133] M. Lange
Dissertation Hamburg 1998
 β -Cyclodextrine und β -Cycloaltrine – Eine Betrachtung der beiden Konfigurationsisomere und ihrer Derivate hinsichtlich ihrer chemischen, strukturellen und enantioselektiven Eigenschaften

-
- [134] J.-P. Vietzke
Dissertation Hamburg 2000
Hautlipidanalytik mit der Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (LC/MS)- Untersuchung von endogenen und topisch applizierten Lipiden
- [135] P. Mischnick
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 233-241
Determination of the Patterns of Substitution of Hydroxyethyl- and Hydroxypropyl-Cyclomaltoheptaoses
- [136] P. Mischnick-Lübbecke, R. Krebber
Carbohydr. Res. **1989**, *187*, 197-202
Characterization of Cyclomalto-hexaose and heptaose derivatives by the reductive cleavage method
- [137] H. Björndal, C. G. Hellquist, B. Lindberg, S. Svensson
Angew. Chem. **1970**, *82*, 643-652
Gas-Flüssigkeits-Chromatographie und Massenspektrometrie bei der Methylierungsanalyse von Polysacchariden
- [138] P. J. Harries, 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
- [139] V. Schurig, H.-P. Nowotny
Angew. Chem. **1990**, *102*, 969-986
Gaschromatographische Enantiomerentrennung an Cyclodextrinderivaten
- [140] A. Dietrich, B. Maas, W. Messer, G. Bruche, V. Karl, A. Kaunzinger, A. Mosandl
J. High Resolut. Chromatogr. **1994**, *17*, 109-115
Stereoisomeric flavor compounds, Part LVIII: The use of heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-*tert.*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin as a chiral stationary phase in flavor analysis
- [141] D. Hochmuth
Dissertation Hamburg 1997
Computersimulation dynamischer Phänomene in der enantioselektiven Gaschromatographie zur Ermittlung von Rotationsbarrieren atropisomerer Verbindungen
- [142] J. Bouche, M. Verzele
J. Gas Chromatogr. **1968**, *6*, 501-505
A Static Coating Procedure for Glas Capillary Columns
- [143] T. Fujiwara, N. Tanaka, S. Kobajashi
Chem. Lett. **1990**, 739-742
Structure of δ -cyclodextrin $13.75 \text{ H}_2\text{O}$
- [144] B. Lin, X. Zhu, B. Koppenhoefer, U. Epperlein
LC-GC **1997**, *15*, 40-46
Investigation of 123 chiral drugs by cyclodextrin-modified capillary electrophoresis
- [145] F. Lelievre, C. Yan, R. N. Zare, P. Garreil
J. Chromatogr. A **1996**, *723*, 145-56
Capillary electrochromatography: operating characteristics and enantiomeric separations
- [146] D. W. Armstrong, W. Li, C.-D. Chang

-
- Anal. Chem.* **1990**, *62*, 914-923
Polar-Liquid, Derivatized Cyclodextrin Stationary Phases for the Capillary Gas Chromatography Separation of Enantiomers
- [147] S.-C. Chang, L. R. Wang, D. W. Armstrong
J. Liq. Chromatogr. **1992**, *15*, 1411-1429
Facile resolution of N-tert.-butoxycarbonyl amino acids: The importance of enantiomeric purity in peptide synthesis
- [148] N. Thumand, B. Seville
J. Chromatogr. A **1994**, *685*, 15-20
Structural factors affecting the enantiomeric separation of barbiturates and thiobarbiturates with a chiral side-chain by various β -cyclodextrin supports. Effects of the presents of hydroxypropyl substituents on the chiral selector
- [149] S. Chen, M. Pawlowska, D. W. Armstrong
J. Liq. Chromatogr. **1994**, *17*, 483-497
HPLC enantioseparation of di- and tripeptides on Cyclodextrin bonded stationary phases after derivatization with 6-aminoquinoyl-N-hydroxy succinimidyl carbamate
- [150] J. Pitha, J. Milecki, H. Fales, L. Pannell, K. Uekama
Int. J. Pharm. **1986**, *29*, 73-82
Hydroxypropyl- β -cyclodextrin: preparation and characterization; effects on solubilita of drugs
- [151] J. Meinwald, W. R. Thompson, D. L. Pearson, W. A. König, T. Runge, W. Francke
Science **1991**, *251*, 560-561
Inhalational Anesthetics Stereochemistry: Optical Resolution of Halothane, Enflurane and Isoflurane
- [152] T. Runge
Dissertation Hamburg 1994
Synthese von 6-Desoxycyclodextrinderivaten und 3-O-acylsubstituierten Lipodex E-Analoga und deren Anwendung als chirale Selektoren in der Kapillar-Gaschromatographie
- [153] G. Wenz
Carbohydr. Res. **1991**, *214*, 257-265
Synthesis and characterisation of some lipophilic per(2,6-di-O-alkyl)cyclomalto-oligosaccharides
- [154] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen
Angew. Chem. **1978**, *90*, 602-615
4-Dialkylaminopyridine als hochwirksame Acylierungskatalysatoren
- [155] E. F. V. Scriven
Chem. Soc. Rev. **1983**, *12*, 129-161
4-Dialkylaminopyridines: Super Acylation and Alkylation Catalysts
- [156] A. Dietrich, B. Maas, V. Karl, P. Kreis, D. Lehmann, B. Weber, A. Mosandl
J. High Resolut. Chromatogr. **1992**, *15*, 176-179
Stereoisomeric flavor compounds. Part LV: Stereodifferentiation of some chiral volatiles on heptakis(2,3-di-O-acetyl-6-O-tert.-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin
- [157] D. Juchelka, A. Steil, K. Witt, A. Mosandl
J. Essent. Oil Res. **1996**, *8*, 487-497
Chiral compounds of essential oils XX. Chirality evaluation and authenticity profiles of neroli and petitgrain

oils

- [158] P. Kreis, A. Mosandl
Flavour Fragrance J. **1992**, *7*, 199-203
Chiral components of essential oils. Part XII. Authenticity control of rose oils, using Enantioselective multidimensional gas chromatography
- [159] D. M. Sand, H. Schlenk
Anal. Chem. **1961**, *33*, 1624-1625
Acylated Cyclodextrins as Polar Stationary Phases for Gas-Liquid Chromatography
- [160] H. Schlenk, J. L. Gellerman, D. M. Sand
Anal. Chem. **1962**, *34*, 1529-1532
Acylated Cyclodextrins as Stationary Phases for Comparative Gas Liquid Chromatography
- [161] M. Tanaka, Y. Kawaguchi, T. Shono
J. Chromatogr. **1983**, *267*, 285-292
Retention behaviour of disubstituted benzene isomers on acetylated Cyclodextrin stationary phases
- [162] T. J. Ward, D. W. Armstrong
J. Liq. Chromatogr. **1986**, *9*, 407-423
Improved Cyclodextrin chiral phases: a comparison and review
- [163] S. C. Chang, G. L. Reid III, S. Chen, C. D. Chang, D. W. Armstrong
trends analytical chem. **1993**, *12*, 144-153
Evaluation of new polar-organic high-performance liquid chromatographic mobile phase for cyclodextrin-bonded chiral stationary phases
- [164] R. J. Barnaby, A. M. Leod
J. Liq. Chromatogr. **1991**, *14*, 287-295
Enantiomeric separation of substituted quinuclidines and aza-norbornanes by HPLC using an acetylated β -cyclodextrin bonded stationary phase
- [165] S. Chen, M. Pawlowska, D. W. Armstrong
J. Liq. Chromatogr. **1994**, *17*, 483-497
HPLC enantioseparation of di- and tripeptides on cyclodextrin bonded stationary phases after derivatization with 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl carbamate (AQC)
- [166] G. W. Ponder, S. L. Butram, A. G. Adams, C. S. Ramanathan, J. T. Stewart
J. Chromatogr. A **1995**, *692*, 173-182
Resolution of promethazine, ethopropazine, trimeprazine and tripramine enantiomers on selected chiral stationary phases using high-performance liquid chromatography
- [167] S. K. Branch, U. Holzgrabe, T. M. Jefferies, H. Mallwitz, M. W. Matchett
J. Pharm. Biomed. Anal. **1994**, *12*, 1507-1517
Chiral discrimination of phenethylamines with β -cyclodextrin and heptakis(2,3-di-O-acetyl)- β -cyclodextrin by capillary electrophoresis and NMR spectroscopy
- [168] S. K. Branch, U. Holzgrabe, T. M. Jefferies, H. Mallwitz, F. J. R. Oxley
J. Chromatogr. A **1997**, *758*, 277-292
Effect of β -cyclodextrin acetylation on the resolution of phenethylamines with capillary electrophoresis and nuclear magnetic resonance spectroscopy

-
- [169] M. W. Matchett, S. K. Branch, T. M. Jefferies
J. Chromatogr. A **1995**, 705, 351-361
Application of modified cyclodextrins in capillary electrophoresis for enantiomeric resolution of propranolol and analogues
- [170] U. Holzgrabe, H. Mallwitz, S. K. Branch, T. M. Jefferies, M. Wiese
Chirality **1997**, 9, 211-219
Chiral Discrimination by NMR Spectroscopy of Ephedrine and N-Methylephedrine Induced by β -Cyclodextrin,
Heptakis(2,3-di-O-Acetyl)- β -cyclodextrin, and Heptakis(6-O-Acetyl)- β -cyclodextrin
- [171] M. Miura, K. Kawamoto, K. Funazo, M. Tanaka
Anal. Chim. Acta **1998**, 373, 47-56
Chiral separation of several amino acid derivatives by capillary zone electrophoresis with selectively acetylated
 β -cyclodextrin derivatives
- [172] S. K. Bhabani, B. C. Nabin
Tetrahedron **1991**, 47, 8587-8600
Al-NiCl₂·6H₂O-THF: A New, Mild and Neutral System for Selective Reduction of Organic Functional Groups
- [173] J. Cunningham, R. Gigg, C. D. Warren
Tetrahedron Lett. **1964**, 19, 1191-1196
The allyl ether as protecting group in carbohydrate chemistry
- [174] J. J. Oltvoort, C. A. A. van Boeckel, J. H. de Koning, J. H. van Boom
Synthesis **1981**, 305-308
Use of Cationic Iridium Complex 1,5-Cyclooctadiene-bis[methyldiphenylphosphine]-iridium Hexafluorophosphate in Carbohydrate Chemistry: Smooth Isomerization of Allyl Ethers to 1-Propenyl Ethers
- [175] E. J. Corey, J. W. Suggs
J. Org. Chem. **1973**, 38, 3224
Selective Cleavage of Allyl Ethers under Mild Conditions by Transition Metal reagents
- [176] R. Boss, R. Scheffold
Angew. Chem. **1976**, 88, 578-579
Spaltung von Allylethern mit Pd/C
- [177] K. Grob
Hüthig Verlag, Heidelberg 1986
Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography
- [178] K. Grob, G. Grob, K. Grob jr.
J. High Res. Chromatgr. Chem. Comm. **1979**, 2, 31-35
Deactivation of Glass Columns
- [179] V. Meyer
Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie, 6. Auflage, Salle Verlag, 1990

Danksagungen

Der Europäischen Union und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Für die Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren danke ich Frau I. Schult, Frau E. Juhas, Frau S. Weidner und Herrn Dr. V. Sinnwell.

Für die Aufnahme einer Vielzahl von MALDI-TOF- und ESI-Massenspektren danke ich Herrn Dr. J.-P. Vietzke, Herrn Dr. H. Bartsch und der Beiersdorf AG.

Herrn M. Nalaskowski und Herrn T. Wilhelms danke ich für die Darstellungen von 3-*O*-Butyryl-2,6-di-*O*-pentyl- γ -cyclodextrinderivaten im Rahmen ihrer Schwerpunktarbeiten.

Frau C. Paul danke ich für das gründliche Korrekturlesen dieser Arbeit.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die vielen schönen Stunden, die wir im Labor und in unserer Freizeit miteinander verbracht haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Kolja Wihstutz
Geboren am: 26.1.1970 in Itzehoe
Familienstand: ledig

Schulbildung

1976 - 1980 Grundschole in Kummerfeld
1980 - 1981 Gymnasium in Pinneberg
1981 - 1989 Gymnasium in Hamburg
Abitur: 23.5.1989

Hochschulbildung

10/1989 – 3/1993 Universität Heidelberg
Diplomstudiengang Chemie
Vordiplom: 19.11.1992

4/1993 – 1/1997 Universität Hamburg
Diplomstudiengang Chemie
Diplom: 20.1. 1997

Auslandsaufenthalt
10/1993 – 1/1994 Universität Odense/DK im Rahmen des
ERASMUS-Programms der EU

Promotion

2/1997 – 4/2001 Universität Hamburg
Institut für Organische Chemie

Berufliche Tätigkeiten

10/1996 – 3/1997 Lehrbeauftragter des organisch-chemischen
10/1998 – 3/1999 Praktikums für Mediziner an der Universität
Hamburg

4/1997 – 12/1998 Wiss. Mitarbeiter im EU-Projekt
„Development from cyclodextrin derivatives
to polymeric materials for selective transport,
separation and
detection of active substances”

1/1999 – 4/2001 Stipendiat des Graduiertenkollegs
„Glycoconjugate” der Universität Hamburg

Veröffentlichungen

S. Melching, N. Bülow, K. Wihstutz, S. Jung, W. A. König

Phytochemistry **1997**, *44*, 1291-1296

Natural Occurrence of both enantiomers of Cadina-3, 5-diene and δ -Armorphene

U. Warmers, K. Wihstutz, N. Bülow, C. Fricke, W. A. König

Phytochemistry **1998**, *49*, 1723-1731

Sesquiterpene constituents of the liverwort *Calypogeia muelleriana*

Poster

M. Pietsch, N. Bülow, C. Fricke, S. Jung, S. Melching, A. Rieck, Y. Saritas, K. Wihstutz, W. A. König

19th International Symposium on Capillary Chromatography and Electrophoresis, Wintergreen, **1996**

Stereochemical Studies of Plant Volatiles by Enantioselective Capillary Gas chromatography

H. Dittmann, K. Wihstutz, W. A. König

9th International Symposium on Cyclodextrins, Santiago de Compostella, **1998**

Synthetic approaches to monofunctionalized β -cyclodextrin derivatives

K. Wihstutz, T. Wilhelms, W. A. König

20th International Carbohydrate Symposium, Hamburg, **2000**

Acylated Cyclodextrin derivatives as chiral selectors in HPLC