

Neue chirale Cyclodextrinderivate für die enantioselektive Gaschromatographie



DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereiches Chemie der
Universität Hamburg

vorgelegt von

Melanie Junge

Hamburg 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. W.A. König

Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Voß

Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

1. Prüfer: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Francke

Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

2. Prüfer : Prof. Dr. E. Stahl-Biskup

Institut für Pharmazie, Universität Hamburg

3. Prüfer: Dr. W. Maison

Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg

Tag der Disputation: 29. Oktober 2004

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2001 bis Oktober 2003 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W.A. König am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg durchgeführt.

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Kapitel 1 Einführung..... | 1 |
| 1.1 Chiralität..... | 1 |
| 1.2 Grundlagen der Enantiomerenanalytik..... | 8 |
| 1.3 Cyclodextrine..... | 10 |
| | |
| Kapitel 2 Problemstellung..... | 14 |
| | |
| Kapitel 3 Allgemeiner Teil..... | 16 |
| 3.1 Synthese von Cyclodextrinderivaten..... | 16 |
| 3.1.1 Synthese regioselektiv persubstituierter Cyclodextrine..... | 19 |
| 3.1.2 Synthese monofunktionalisierter Cyclodextrinderivate..... | 23 |
| 3.1.2.1 Monofunktionalisierung in Position 2..... | 23 |
| 3.1.2.2 Monofunktionalisierung in Position 3..... | 26 |
| 3.1.2.3 Monofunktionalisierung in Position 6..... | 27 |
| 3.1.3 Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrinderivate..... | 31 |
| 3.1.3.1 Bifunktionalisierung in der primären Seite..... | 32 |
| 3.1.3.2 Bifunktionalisierung in der sekundären Seite..... | 35 |
| 3.2 Charakterisierung von Cyclodextrinderivaten..... | 36 |
| 3.2.1 NMR-Spektroskopie..... | 36 |
| 3.2.2 Massenspektrometrische Verfahren..... | 37 |
| 3.2.3 Standard-Methylierungsanalyse..... | 38 |
| 3.2.4 Reduktiver Abbau..... | 38 |
| 3.3 Grundlagen der Gaschromatographie..... | 38 |
| 3.4 Enantioselektive Gaschromatographie..... | 41 |
| | |
| Kapitel 4 Spezieller Teil..... | 47 |
| 4.1 Synthese regioselektiv persubstituierter Cyclodextrine..... | 47 |
| 4.1.1 Synthese von Heptakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -ethyl)- β -CD (6-TBDMS-2,3-Et- β -CD, 2) und Heptakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -trideuteromethyl)- β -CD (6-TBDMS-2,3-MeD ₃ - β -CD, 3)..... | 48 |
| 4.1.2 Synthese von Oktakis(6- <i>O</i> -trideuteromethyl-2,3-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -CD | |

| | |
|--|----|
| (6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD, 13) und Oktakis(6- <i>O</i> -ethyl-2,3-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -CD (6-Et-2,3-Pe- γ -CD, 14)..... | 50 |
| 4.2 Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrine..... | 52 |
| 4.2.1 Synthese von Pentakis ^{B,C,E,F,G} (2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)-6 ^A ,6 ^D - <i>O</i> -hexylenbis ^{A,D} (2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (6 ^A ,6 ^D -Hex-2,3,6*-Me- β -CD, 19)..... | 56 |
| 4.2.2 Synthese von Pentakis ^{B,C,E,F,G} (2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)-6 ^A ,6 ^D - <i>O</i> -butylenbis ^{A,D} (2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (6 ^A ,6 ^D -But-2,3,6*-Me- β -CD, 22)..... | 59 |
| 4.2.3 Synthese von Pentakis ^{B,C,E,F,G} (6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)-bis ^{A,D} (6- <i>O</i> -pentyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (6 ^A ,6 ^D -Pe-2,3,6*-Me- β -CD, 25)..... | 61 |
| 4.2.4 Synthese von Pentakis ^{B,C,E,F,G} (6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)bis ^{A,D} (6- <i>O</i> -pentyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (6 ^A ,6 ^D -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 28) und Tetrakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)mono(3,6-di- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2- <i>O</i> -methyl)-bis ^{A,D} (6- <i>O</i> -pentyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (6 ^A ,6 ^D -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 29)..... | 64 |
| 4.2.5 Synthese von Bis ^{A,D} (6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethyldisilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)-penta-kis ^{B,C,E,F,G} (2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (6 ^A ,6 ^D -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD, 32)..... | 67 |
| 4.3 Synthese monofunktionalisierter Cyclodextrine..... | 69 |
| 4.3.1 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Heptakis(6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl-2,3-di- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD)..... | 70 |
| 4.3.1.1 Monofunktionalisierung über Position 3..... | 70 |
| 4.3.1.2 Monofunktionalisierung über Position 2..... | 76 |
| 4.3.2 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Heptakis(2,3,6-tri- <i>O</i> -methyl)- β -cyclodextrin (2,3,6-Me- β -CD) über Position 3..... | 82 |
| 4.3.3 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Heptakis(6- <i>O</i> -methyl-2,3-di- <i>O</i> -pentyl)- β -cyclodextrin (6-Me-2,3-Pe- β -CD) über Position 3..... | 86 |
| 4.3.4 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Heptakis(2,6-di- <i>O</i> -methyl-3- <i>O</i> -pentyl)- β -cyclodextrin (2,6-Me-3-Pe- β -CD) über Position | |

| | |
|--|-----|
| 3..... | 88 |
| 4.3.5 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Oktakis(3- <i>O</i> -butyryl-2,6-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (3-Bc-2,6-Pe- γ -CD) über Position 3..... | 91 |
| 4.3.6 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Oktakis(6- <i>O</i> -methyl-2,3-di- <i>O</i> -pentyl)- γ -cyclodextrin (6-Me-2,3-Pe- γ -CD) über Position 3..... | 94 |
| 4.4 Anwendung der synthetisierten persubstituierten Cyclodextrinderivate in der enantioselektiven Gaschromatographie..... | 98 |
| 4.4.1 Untersuchung des Trennvermögens von 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) und 6-TBDMS-2,3-MeD ₃ - β -CD (3)..... | 99 |
| 4.4.2 Untersuchung des Trennvermögens von 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (14)..... | 107 |
| 4.5 Anwendung der synthetisierten bifunktionalisierten Cyclodextrinderivate in der enantioselektiven Gaschromatographie..... | 117 |
| 4.5.1 Untersuchung des Trennvermögens von 6 ^A ,6 ^D -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (19) und 6 ^A ,6 ^D -But-2,3,6*-Me- β -CD (22)..... | 118 |
| 4.5.2 Untersuchung des Trennvermögens von 6 ^A ,6 ^D -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (25) und 6 ^A ,6 ^D -TBDMS-2,3,6-Me- β -CD (32)..... | 128 |
| 4.5.3 Untersuchung des Trennvermögens von 6 ^A ,6 ^D -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) und 6 ^A ,6 ^D -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29)..... | 142 |
| 4.6 Anwendung der synthetisierten monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate in der enantioselektiven Gaschromatographie..... | 148 |
| 4.6.1 Anwendung der Derivate von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD in der enantioselektiven Gaschromatographie..... | 149 |
| 4.6.1.1 Untersuchung des Trennvermögens von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (34) und 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (41)..... | 151 |
| 4.6.1.2 Untersuchung des Trennvermögens von 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (37) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (44)..... | 159 |
| 4.6.1.3 Trennungen an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38), 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD..... | 167 |
| 4.6.2 Trennungen an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) und 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56)..... | 192 |
| 4.6.3 Trennungen an 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48), 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70)..... | 201 |

| | | |
|------------------|---|------------|
| 4.6.4 | Trennungen an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59), 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63)..... | 210 |
| Kapitel 5 | Zusammenfassung | 223 |
| | Summary | 233 |
| Kapitel 6 | Experimenteller Teil | 242 |
| 6.1 | Reagenzien, Messgeräte und Methoden..... | 242 |
| 6.2 | Darstellung der Cyclodextrinderivate..... | 245 |
| 6.2.1 | 6-TBDMS- β -CD, 1..... | 245 |
| 6.2.2 | 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD, 2..... | 246 |
| 6.2.3 | 6-TBDMS-2,3-MeD ₃ - β -CD, 3..... | 247 |
| 6.2.4 | 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 4..... | 248 |
| 6.2.5 | 2,3-Me- β -CD, 5..... | 249 |
| 6.2.6 | 6-tBu-2,3-Me- β -CD, 6..... | 250 |
| 6.2.7 | 6-TBDMS-2,3-Pe- β -CD, 7..... | 250 |
| 6.2.8 | 2,3-Pe- β -CD, 8..... | 251 |
| 6.2.9 | 6-tBu-2,3-Pe- β -CD, 9..... | 252 |
| 6.2.10 | 6-TBDMS- γ -CD, 10..... | 252 |
| 6.2.11 | 6-TBDMS-2,3-Pe- γ -CD, 11..... | 253 |
| 6.2.12 | 2,3-Pe- γ -CD, 12..... | 254 |
| 6.2.13 | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD, 13..... | 255 |
| 6.2.14 | 6-Et-2,3-Pe- γ -CD, 14..... | 256 |
| 6.2.15 | 2,3,6-Bn- β -CD, 15..... | 257 |
| 6.2.16 | 6 ^A ,6 ^D -OH-2,3,6*-Bn- β -CD, 16..... | 258 |
| 6.2.17 | 6 ^A ,6 ^D -Hex-2,3,6*-Bn- β -CD, 17..... | 259 |
| 6.2.18 | 6 ^A ,6 ^D -Hex- β -CD, 18..... | 260 |
| 6.2.19 | 6 ^A ,6 ^D -Hex-2,3,6*-Me- β -CD, 19..... | 261 |
| 6.2.20 | 6 ^A ,6 ^D -But-2,3,6*-Bn- β -CD, 20..... | 262 |
| 6.2.21 | 6 ^A ,6 ^D -But- β -CD, 21..... | 263 |
| 6.2.22 | 6 ^A ,6 ^D -But-2,3,6*-Me- β -CD, 22..... | 264 |
| 6.2.23 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-2,3,6*-Bn- β -CD, 23..... | 265 |
| 6.2.24 | 6 ^A ,6 ^D -Pe- β -CD, 24..... | 266 |
| 6.2.25 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-2,3,6*-Me- β -CD, 25..... | 267 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 6.2.26 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-6*-TBDMS-β-CD, 26..... | 268 |
| 6.2.27 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-2',6*-TBDMS-β-CD, 27..... | 270 |
| 6.2.28 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD, 28..... | 271 |
| 6.2.29 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me-β-CD, 29..... | 272 |
| 6.2.30 | 6 ^A ,6 ^D -TBDMS-2,3,6*-Bn-β-CD, 30..... | 273 |
| 6.2.31 | 6 ^A ,6 ^D -TBDMS-β-CD, 31..... | 274 |
| 6.2.32 | 6 ^A ,6 ^D -TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD, 32..... | 275 |
| 6.2.33 | 2',6-TBDMS-β-CD, 33..... | 276 |
| 6.2.34 | 3',6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD, 34..... | 277 |
| 6.2.35 | 3'-OH-2,3*-Me-β-CD, 35..... | 278 |
| 6.2.36 | 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD, 36..... | 279 |
| 6.2.37 | 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD, 37..... | 280 |
| 6.2.38 | 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD, 38..... | 281 |
| 6.2.39 | 3'-Pe-2,3*-Me-β-CD, 39..... | 283 |
| 6.2.40 | 3'-Pe-2,3*,6-Me-β-CD, 40..... | 284 |
| 6.2.41 | 2',6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD, 41..... | 285 |
| 6.2.42 | 2'-OH-2*,3-Me-β-CD, 42..... | 286 |
| 6.2.43 | 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD, 43..... | 287 |
| 6.2.44 | 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD, 44..... | 288 |
| 6.2.45 | 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD, 45..... | 289 |
| 6.2.46 | 3',6-TBDMS-2,3*-Pe-β-CD, 46..... | 290 |
| 6.2.47 | 3'-OH-2,3*-Pe-β-CD, 47..... | 291 |
| 6.2.48 | 3',6-Me-2,3*-Pe-β-CD, 48..... | 292 |
| 6.2.49 | 2,6-Me-β-CD, 49..... | 293 |
| 6.2.50 | 3'-TBDMS-2,6-Me-β-CD, 50..... | 294 |
| 6.2.51 | 3'-TBDMS-2,6-Me-3*-Pe-β-CD, 51..... | 295 |
| 6.2.52 | 3'-OH-2,6-Me-3*-Pe-β-CD, 52..... | 296 |
| 6.2.53 | 3'-Ac-2,6-Me-3*-Pe-β-CD, 53..... | 297 |
| 6.2.54 | 3'-TBDMS-2,3*,6-Me-β-CD, 54..... | 299 |
| 6.2.55 | 3'-OH-2,3*,6-Me-β-CD, 55..... | 300 |
| 6.2.56 | 3'-Ac-2,3*,6-Me-β-CD, 56..... | 301 |
| 6.2.57 | 2,6-Pe-γ-CD, 57..... | 302 |
| 6.2.58 | 2,3',6-Pe-γ-CD, 58..... | 303 |
| 6.2.59 | 2,3',6-Pe-3*-Bc-γ-CD, 59..... | 304 |

| | | |
|---|---|------------|
| 6.2.60 | 3'-TBDMS-2,6-Pe- γ -CD, 60..... | 305 |
| 6.2.61 | 3'-TBDMS-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD, 61..... | 306 |
| 6.2.62 | 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD, 62..... | 307 |
| 6.2.63 | 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD, 63..... | 308 |
| 6.2.64 | 6-TBDMS-2-Pe- γ -CD, 64..... | 309 |
| 6.2.65 | 2-Pe- γ -CD, 65..... | 310 |
| 6.2.66 | 6-Me-2-Pe- γ -CD, 66..... | 311 |
| 6.2.67 | 3'-TBDMS-6-Me-2-Pe- γ -CD, 67..... | 312 |
| 6.2.68 | 3'-TBDMS-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD, 68..... | 313 |
| 6.2.69 | 3'-OH-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD, 69..... | 314 |
| 6.2.70 | 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD, 70..... | 315 |
| Kapitel 7 Spektrenanhang..... | | 317 |
| 7.1 | ¹ H-NMR-Spektren der Zielverbindungen..... | 317 |
| Kapitel 8 Gefahrstoffanhang..... | | 330 |
| Kapitel 9 Strukturen der nicht mit systematischen Namen bezeichneten Verbindungen..... | | 332 |
| 9.1 | Agrochemikalien..... | 332 |
| 9.2 | Alkohole..... | 333 |
| 9.3 | Ketone und Aldehyde..... | 334 |
| 9.4 | Kohlenwasserstoffe und Olefine..... | 334 |
| 9.5 | Pharmaka..... | 335 |
| 9.6 | Verschiedene Verbindungen..... | 336 |
| Kapitel 10 Literaturverzeichnis..... | | 337 |

Verwendete Abkürzungen

| | |
|--------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| aq | wäßrig |
| bn | benzyl |
| CD | Cyclodextrin |
| COSY | Correlated Spectroscopy |
| CSP | chiral stationary phase |
| d | Dublett, Tag(e) |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| dd | doppeltes Dublett |
| DE | Diethylether |
| DEPT | Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer |
| DIBAL | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| ee | Enantiomerenüberschuß |
| EE | Essigsäureethylester |
| Et | Ethyl |
| EtOH | Ethanol |
| GC | Gaschromatograph(ie) |
| h | Stunde(e) |
| hex | hexylen |
| ID | Innerer Durchmesser einer Kapillare |
| J | Kopplungskonstante |
| m | multipllett, Meter |
| M | Molar, Massenzahl, Million |
| m/z | Massenzahl pro Ladung |
| MALDI-TOF-MS | Matrix-Assisted-Laser-Desorption-Time-of-flight-MS |
| Me | Methyl |
| MeOH | Methanol |
| min. | Minute(n) |
| MS | Massenspektrometrie, Massenspektrum |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |

| | |
|-------|---------------------------------|
| p | pico |
| Pe | Pentyl |
| Ph | Phenyl |
| RT | Raumtemperatur |
| s | singulett |
| t | triplett |
| Tab. | Tabelle |
| TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid |
| TBDMS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilan |
| THF | Tetrahydrofuran |
| v/v | Volumenverhältnis pro Volumen |
| w/w | Gewichtsverhältnis pro Gewicht |

Kapitel 1 Einleitung

1.1 Chiralität

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts stellte Pasteur vor der Französischen Akademie der Wissenschaft die These „L’universe est dissymétrique“ - Das Universum ist auf allen Ebenen asymmetrisch^[1] auf, die inzwischen durch die unterschiedlichen Disziplinen der modernen Wissenschaft bestätigt wurde. Asymmetrische Objekte sind chiral^{[2][3]} und beschreiben eine grundlegenden Eigenschaft der Natur, bei der sich zwei Gegenstände zueinander wie Bild und Spiegelbild verhalten und nicht miteinander zur Deckung gebracht werden können. Chiralität spielt nicht nur in der Welt der Lebewesen eine fundamentale Rolle, sondern kann auch in Galaxien und subatomaren Teilchen nachgewiesen werden.

Häufig kann die Bevorzugung einer chiralen Form beobachtet werden. So liegt das Verhältnis von Rechtshändern zu Linkshändern weltweit bei etwa siebenzig zu dreißig und ist wahrscheinlich eine ererbte Eigenschaft. Das Gehirn weist eine unterschiedliche Verteilung der Funktionen auf die beiden Gehirnhälften auf und ist dadurch ebenfalls chiral, wobei auch der Mensch selbst durch die asymmetrische Verteilung seiner Organe chiral ist. Die gewendelten Häuser von Schnecken zeigen ebenfalls eine asymmetrische Struktur, wobei linksgewendelte Gehäuse einer Art häufig nur infolge von Mutationen mit einer Häufigkeit von einem Hundertstel bis zu einem Millionstel auftreten. Allerdings gibt es hier auch Ausnahmen, die an der Atlantikküste vorkommende Blitzwellhornschncke zeigt überwiegend linkshändige Gehäuse, und bei der kubanischen Baumschncke kommen rechts- und linksgewendelte Gehäuse mit nahezu gleicher Häufigkeit vor. Schlingpflanzen, wie die Ackerwinde wachsen überwiegend in rechtsdrehenden Spiralen. Eine Ausnahme bildet das Geißblatt, das sich in linksdrehenden Spiralen windet. Gewundene Strukturen treten aber auch im kleineren Maßstab auf. Der Heubazillus *Bacillus subtilis* bildet normalerweise rechtshändige, spiralförmige Kolonien, bei steigender Temperatur geht die Spirale jedoch in eine linkshändige Struktur über. Auch Elementarteilchen zeigen Asymmetrie, wie 1957 bei Untersuchungen an radioaktiven Kernen nachgewiesen werden konnte. So entstehen beim asymmetrisch verlaufenden radioaktiven β -Zerfall ca. 30 % mehr links- als rechtshändige Elektronen. Das beim β -Zerfall ebenfalls abgestrahlte Antineutrino existiert allerdings im Gegensatz zum Elektron nur in der rechtshändigen Form.

Die ersten bedeutenden Entdeckungen auf dem Gebiet der Stereochemie wurden bereits in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts gemacht. So wurde bereits im Jahre 1815 die optische Aktivität als molekulare Eigenschaft erkannt. *Biot*^[4] konnte die optische Aktivität an Lösungen natürlich vorkommender Verbindungen nachweisen, nachdem *Arago* 4 Jahre zuvor die Drehung der Schwingungsebene linear polarisierten Lichtes am Quarz entdeckt hatte. Die Trennung eines racemischen Gemisches gelang jedoch erst 30 Jahre später. *Pasteur*^{[2][5][6]} beobachtete, dass das optisch inaktive Natriumammoniumsalz der Traubensäure unterhalb 28 °C nicht als Racemat, sondern als Gemisch zweier verschiedener enantiomorpher Kristallsorten auskristallisiert, d.h. die Kristalle weisen gleiche Fläche und Winkel auf, können aber nicht zur Deckung gebracht werden. Pasteur konnte die unterschiedlichen Kristallsorten mechanisch voneinander trennen. Die Lösungen der einzelnen Kristallsorten in Wasser erwiesen sich als optisch aktiv, während das racemische Gemisch optisch inaktiv war. Die gemessenen spezifischen Drehwerte der beiden Lösungen waren vom Betrag her identisch, die eine drehte jedoch linear polarisiertes Licht im Uhrzeigersinn nach rechts, die andere um den gleichen Betrag gegen den Uhrzeigersinn nach links. *Pasteur* folgerte daraus, dass sich nicht nur die Kristalle, sondern auch die Moleküle, aus denen die unterschiedlichen Kristallsorten aufgebaut sind, wie Bild und Spiegelbild verhalten und somit Isomere darstellen. Dieser Begriff wurde 1831 von *Berzelius* eingeführt, nachdem er feststellte, dass die optisch aktive Weinsäure und die optisch inaktive Traubensäure die gleiche Summenformel aufweisen (**Abb. 1**).

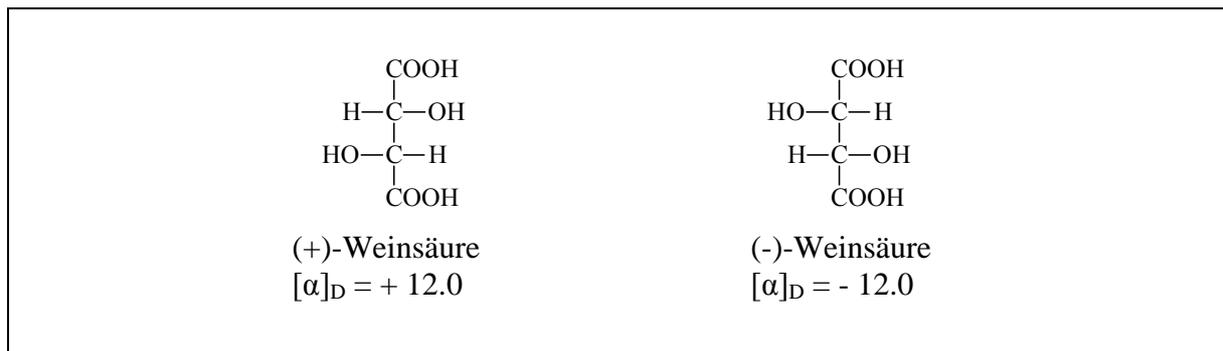


Abb. 1: Die isolierten Enantiomere der Traubensäure

Pasteur ging außerdem davon aus, dass sich die physikalischen und chemischen Eigenschaften der spiegelbildlichen Moleküle nur in Bezug auf die Drehung von linear polarisiertem Licht unterscheiden und diese optische Aktivität ein spezifisches Merkmal der Moleküle und nicht der Kristalle ist. Die Ursache für die optische Aktivität liegt also im

räumlichen Bau der betreffenden Verbindungen. 1858 gelang ihm die Trennung eines racemischen Gemisches mit Hilfe eines optisch aktiven Stoffes. Bei dieser noch heute angewendeten Methode wird das racemische Gemisch durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Base, z.B. (+)-Cinchonin, in Diastereomere überführt, die sich in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften unterscheiden. Das dabei entstehende Salzpaar verhält sich also nicht mehr wie Bild und Spiegelbild, wodurch die Trennung der Enantiomere möglich ist. Sie unterscheiden sich u.a. in ihrer Löslichkeit, so dass die diastereomeren Salze z.B. durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Nach der Isolierung wird die Base hydrolytisch mit anorganischen Säuren abgespalten und so das reine Enantiomer gewonnen^[2].

Im Jahre 1860 postulierte *Pasteur* schließlich, dass alle optisch aktiven Moleküle asymmetrisch gebaut sein müssen. Zur gleichen Zeit stellte *Kekulé* rein empirisch aus der stöchiometrischen Zusammensetzung von organischen Verbindungen die Vierbindigkeit des Kohlenstoffs fest. Die unabhängigen Arbeiten von *Le Bel*^[7] in Frankreich und von *Van't Hoff*^[8] in Holland führten zu der Erkenntnis, dass alle optisch aktiven organischen Verbindungen mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, das mit vier verschiedenen Atomen oder Atomgruppen verbunden ist, enthalten. Nur im Falle von vier voneinander verschiedenen Substituenten sind zwei unterschiedliche räumliche Anordnungen möglich, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten. Sie folgerten daraus, dass die vier Substituenten am Kohlenstoffatom nicht in einer Ebene liegen können, sondern tetraedrisch um das im Mittelpunkt liegende Kohlenstoffatom angeordnet sein müssen. *Lord Kelvin*^[9] führte 1904 schließlich den Begriff "Chiralität" ein, der die Eigenschaft eines Moleküls oder Objektes beschreibt, das sich von seinem Spiegelbild unterscheidet.

Ohne die räumliche Anordnung der Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom zu kennen, wurden zu dieser Zeit alle rechtsdrehenden optisch aktiven Substanzen mit *d*- (dextro), die linksdrehende Form mit *l*- (laevo) und das racemische Gemisch mit *dl*- bezeichnet. *Wohl* postulierte im Jahre 1917 den Glycerinaldehyd als Bezugssubstanz für die Konfiguration optisch aktiver Substanzen. Er schrieb dem rechtsdrehenden Glycerinaldehyd willkürlich die *d*-Konfiguration zu, wobei die Präfixe *d*- und *l*- nun die jeweilige relative Konfiguration am Chiralitätszentrum angeben, während der Drehwert als (+) bzw. (-) hinzugefügt wurde. *Vickery* und *Hudson* führten schließlich 1948 die Großbuchstaben D- und L- für die Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom ein. *Bijvoet* et al.^[10] konnten 1951 durch anomale Röntgenbeugung des Natriumrubidiumsalses der (+)-Weinsäure die

räumliche Anordnung der Atome nachweisen. Ihnen gelang somit erstmals die Bestimmung der absoluten Konfiguration, wodurch bestätigt wurde, dass die willkürliche Zuordnung des (+)-Glycerinaldehyds zur D-Reihe tatsächlich der absoluten Konfiguration entsprach. Damit erwies sich auch eine bereits 1890 von *Fischer* willkürliche Zuordnung der (+)-Glucose zur D-Reihe als richtig^{[11][12]}

Die absolute Konfiguration kann inzwischen nach *Kuhn*^[13] berechnet oder nach einer von *Cahn, Ingold* und *Prelog*^{[14][15]} entwickelten Systematik ermittelt werden.

Die Gruppentheorie^[16], die eine Einteilung der Substanzen nach Symmetriekriterien zulässt, besagt, dass Moleküle ein chirales Zentrum besitzen, wenn sie weder Spiegelebenen noch Drehspiegelachsen enthalten. Chiralität tritt daher nur bei Molekülen auf, die die Symmetrieelemente C_1 , C_n oder D_n enthalten. Zur C_1 -Gruppe gehören zentral-chirale Verbindungen, die als asymmetrisch bezeichnet werden. Dabei kann jedes Atom, das in der Lage ist, vier unterschiedliche Substituenten tetraedrisch zu binden ein zentral-chirales Zentrum bilden. Bleibt die tetraedrische Struktur erhalten, kann ein Bindungspartner auch durch ein freies Elektronenpaar ersetzt werden (**Abb. 2**).

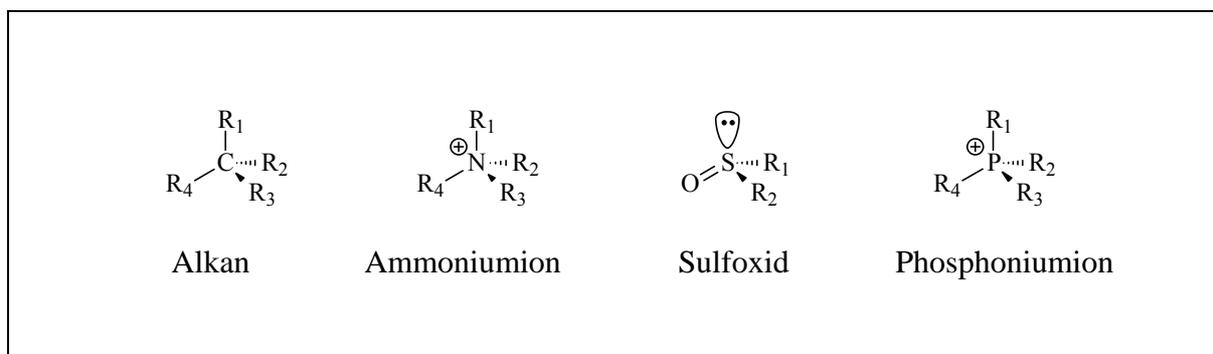


Abb. 2: Zentral-chirale Verbindungen

Moleküle, die dagegen zu der C_n - und D_n -Gruppe gehören, heißen chiral dissymmetrisch. Hier kommt eine Chiralitätsachse durch die Dehnung eines tetraedrisch substituierten Zentrums zustande, die dazu führen kann, dass an einem achiralen Zentrum ein Symmetrieelement verloren geht und dadurch eine neue chirale Verteilung der Substituenten entlang der Achse erfolgt. Zu dieser Gruppe der axial-chiralen Verbindungen gehören u.a. Allene, Alkyldicycloalkane und Biphenyle. Infolge sterischer Wechselwirkungen zwischen den *ortho*-ständigen Gruppen, nehmen 2,2'-*ortho*-disubstituierte Biphenyle häufig eine nicht-planare Konformation ein. Hier wird die Rotation um die C-C-Einfachbindung zwischen den Benzolkernen behindert und führt zur Bildung von Enantiomeren, wenn jeder Ring

unsymmetrisch substituiert ist. Solche Moleküle, bei denen Stereoisomere erst durch die Behinderung der freien Drehbarkeit um eine Einfachbindung entstehen, werden als Atropisomere bezeichnet^[17]. Planare Chiralität weisen Paracyclophane und einige cyclische Verbindungen mit einer trans-Doppelbindung auf, während Hexahelicen ein Molekül mit helicaler Chiralität ist (**Abb. 3**).

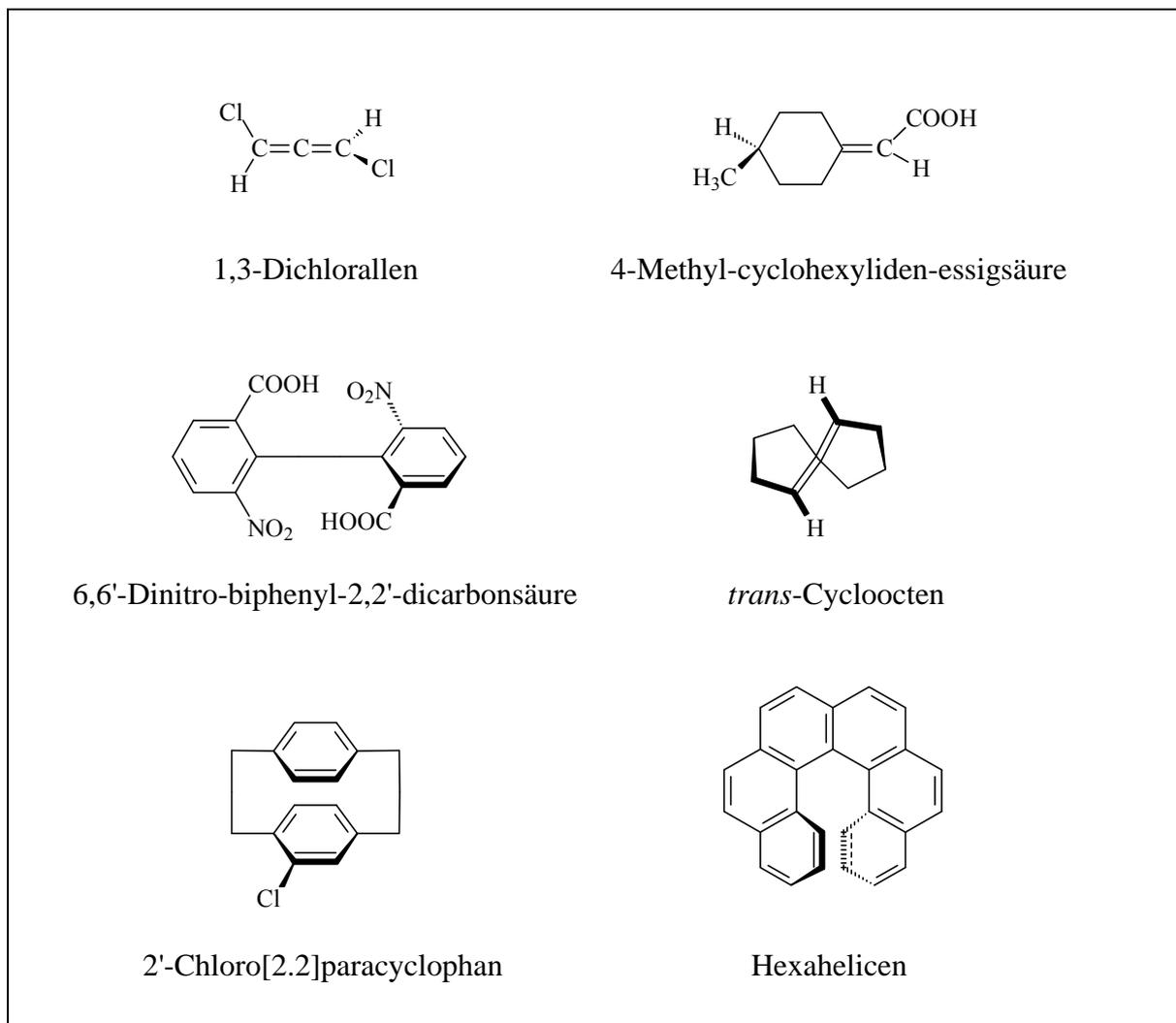


Abb. 3: Axial-chirale, planare und helicale Chiralität

Enantiomere treten auch bei fast allen Molekülen auf, die für die Entstehung, Entwicklung und den Erhalt des Lebens von entscheidender Bedeutung sind^[1]. Proteine, die die Struktur und Funktion der Zellen steuern, sind aus nur zwanzig Aminosäuren aufgebaut, die mit Ausnahme des achiralen Glycins ausschließlich die L-Konfiguration aufweisen. Spezielle biologische Aufgaben, werden in sehr seltenen Fällen aber auch von Polypeptiden erfüllt, die auch D-Aminosäuren enthalten. Proteine bilden spontan α -Helix- und β -Faltblattstrukturen

aus, deren dreidimensionale Strukturen eine wichtige Rolle bei der Katalyse biomolekularer Reaktionen spielen. Synthetische Aminosäureketten, die aus D- und L-Enantiomeren aufgebaut sind, weisen unregelmäßig gewundene Strukturen auf, deren katalytische Wirkung fast aufgehoben ist. In der Desoxyribonukleinsäure (DNA), dem Träger der Erbinformation, und der Ribonukleinsäure (RNA) treten in den Kohlenhydratbausteinen nur die D-Enantiomere auf und bilden überwiegend rechtshändige Helices aus. Die Bevorzugung einer bestimmten Konfiguration bei Aminosäuren und Kohlenhydraten wird häufig auch als Homochiralität der Natur bezeichnet. Dieser Symmetriebruch auf molekularer Ebene kann mit Hilfe der Theorie der schwachen und elektromagnetischen Wechselwirkung als Folge der paritätsverletzenden elektroschwachen Kraft, die zwischen Neutronen, Elektronen und Protonen wirkt, gedeutet werden^{[18][19]}.

Viele biologische Systeme, wie Rezeptoren auf Zelloberflächen, sind aus enantiomerenreinen Aminosäuren und Kohlenhydraten aufgebaut und sind aufgrund ihrer eigenen Chiralität in der Lage, mit einzelnen Enantiomeren zu wechselwirken^{[20][21]}, wobei Unterschiede in der sensorischen Wahrnehmung und der physiologischen Wirkung einzelner Enantiomere eines Racemats beobachtet werden können. So ist z.B. das Monoterpenketon (+)-Carvon für den Geruch von Kümmelöl verantwortlich, während (-)-Carvon die geruchsbestimmende Komponente von Krauseminze (*Mentha spicata*) darstellt und als Aromastoff in Zahnpasten verwendet wird. Die natürliche Aminosäure (S)-(-)-Asparagin hat einen bitteren Geschmack, das (R)-(+)-Enantiomer schmeckt dagegen süß. Das (R)-(+)-Enantiomer des Limonens, eine Verbindung die in Citruschalen vorkommt, wird aufgrund ihres angenehmen Geruchs in Parfüms verwendet, während das (S)-(-)-Enantiomer aus den Nadeln von Coniferen einen terpentinartigen Geruch hat (**Abb. 4**).

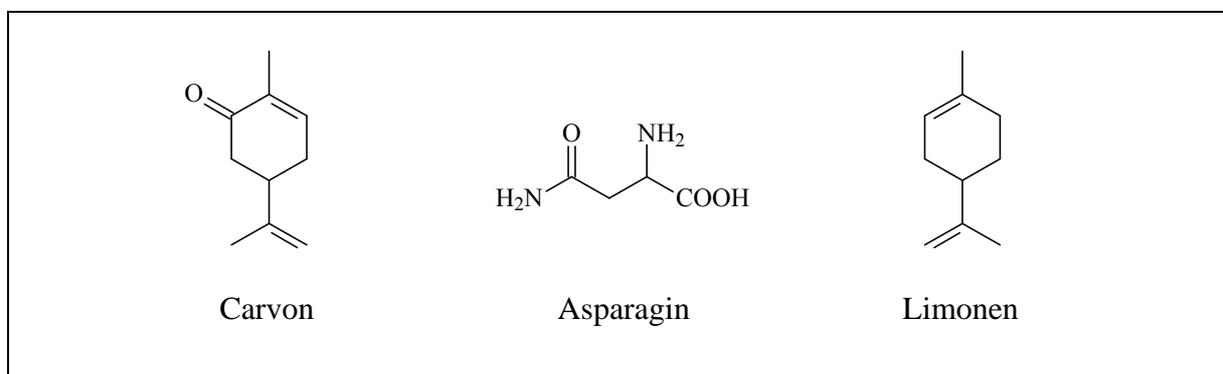


Abb. 4: Chirale Verbindungen mit unterschiedlichen sensorischen Eigenschaften

Auch hinsichtlich der physiologischen und pharmakologischen Wirkungen zeigen die Enantiomere einer Verbindung häufig große Unterschiede. In einigen Fällen, besitzt nur ein Enantiomer Aktivität, während das andere gar keine Wirkung zeigt, so zeigt z.B. nur (S)-(-)- β -(3,4-Dihydroxyphenyl)- α -alanin (L-DOPA) (**Abb. 5**) eine pharmakologische Wirkung gegen die Parkinsonsche Krankheit. In anderen Fällen haben Enantiomere einer Verbindung dagegen eine nahezu identische Wirkung in Bezug auf Qualität und Quantität, oder die Aktivität der einzelnen Enantiomere unterscheidet sich lediglich im Ausmaß ihrer Wirkung bei gleicher Dosierung. Beispielsweise zeigt das (S)-Enantiomer des Antirheumatikums 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure (Ibuprofen, **Abb. 5**) eine ca. 150mal stärkere Wirkung als sein (R)-Enantiomer. Propranolol (**Abb. 5**), das als β -Blocker den Bluthochdruck senken soll und bei Herzarrhythmie und Angina pectoris wirksam ist, zeigt eine 100mal stärker β -blockierende Wirkung des (S)-Enantiomers. (R)-Propranolol weist dagegen eine größere Halbwertszeit im Plasma auf^[22]. Es ist außerdem möglich, dass die beiden Enantiomere einer Verbindung absolut unterschiedliche Wirkungen aufweisen. So erlangte das Schlafmittel Thalidomid (**Abb. 5**), das seit 1954 in Deutschland u.a. unter dem Handelsnamen Contergan® erhältlich war, traurige Berühmtheit. Die teratogene Wirkung des (S)-(-)-Enantiomers führte zwischen 1958 und 1961 dazu, dass weltweit etwa 10.000 Kinder mit Missbildungen geboren wurden^[23]. Das (R)-(+)-Enantiomer soll dagegen auch bei hoher Dosierung keinerlei teratogene Wirkung besitzen, wird aber im Organismus in das toxische (S)-(-)-Enantiomer umgewandelt^[24].

Die Erkenntnis, dass sich die pharmakologische Wirkung der Enantiomere einer Verbindung deutlich unterscheiden können, führte dazu, dass die Genehmigungsbehörden Richtlinien für die Entwicklung chiraler Arzneiwirkstoffe erstellten. Darin wird die Vorlage von Daten zur Pharmakokinetik und zu physiologischen, toxikologischen und metabolischen Eigenschaften der Enantiomere verlangt. Infolge dieser Entwicklung wächst der Markt für die einzelnen Enantiomere von chiralen Arzneistoffen, was auch die Entwicklung von neuen Herstellungsmethoden und Analysemethoden der reinen Enantiomere erfordert^[25]. So werden pharmakologisch wirksame Verbindungen heute entweder durch stereoselektive Synthesen^{[26][27][28]}, biotechnologisch^[29] oder aus einem "chiral pool"^[30] hergestellt, bei dem von Anfang an das Chiralitätszentrum mit der richtigen Konfiguration in die Reaktion eingebracht wird. Liegen in dem Zielmolekül jedoch mehrere Chiralitätszentren vor, wird häufig auf eine Kombination aus racemischer Synthese und anschließender Racematspaltung zurück gegriffen.

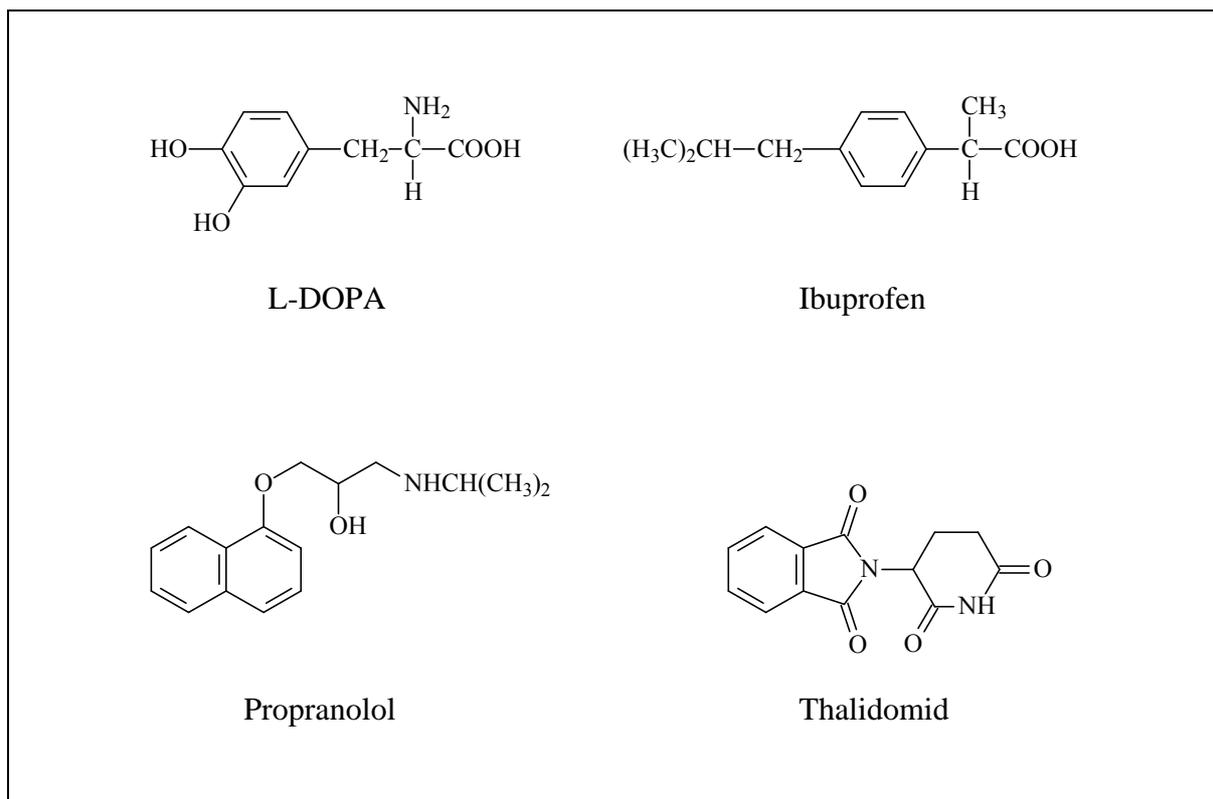


Abb. 5: Pharmakologisch wirksame chirale Verbindungen

1.2 Grundlagen der Enantiomerenanalytik

In der modernen Forschung und Produktion sind enantioselektive Analysemethoden unverzichtbar geworden, um den Enantiomerenüberschuss bei asymmetrischen Synthesen^{[31][32][33]} oder die stereochemische Reinheit von chiralen Synthesebausteinen und pharmakologischen Wirkstoffen^[34] nachzuweisen. Mit Hilfe enantioselektiver Analysen ist außerdem eine Qualitätskontrolle, sowie eine herkunftsspezifische Beurteilung und Unterscheidung von natürlichen und naturidentischen Aromastoffen möglich.

Die Methoden, die die Analyse von Enantiomeren ermöglichen, beruhen auf diastereomeren Wechselwirkungen zwischen den beiden Enantiomeren einer Verbindung und einem chiralen Selektor. Bei den chiroptischen Methoden Polarimetrie und Circular dichroismus wird linear bzw. circular polarisiertes Licht verwendet^{[35][36]}, während in der enantioselektiven Kernresonanzspektroskopie chirale Lanthanoid-Shift-Reagenzien^[37] oder optisch aktive Lösungsmittel mit den Enantiomeren in Wechselwirkung treten. In der Routineanalytik und Forschung werden vorwiegend chromatographische Methoden verwendet, bei denen entweder chirale stationäre Phasen, wie z.B. bei der Gaschromatographie (GC), der Hochdruck-

Flüssigchromatographie (HPLC) oder der Dünnschichtchromatographie (DC), oder mobile Phasen, wie bei der Kapillar-Elektrophorese (CE), als chirale Selektoren wirken.

Auch heute wird noch die von *Biot* eingeführte Polarimetrie^{[38][39]} zur Untersuchung von Enantiomeren eingesetzt. Dabei wird die Drehung der Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht durch ein Enantiomer bestimmt. Ist neben dem gemessenen Drehwert α_{obs} eines Gemisches auch der spezifische Drehwert $[\alpha]_{\text{max}}$ des reinen Enantiomers bekannt, kann auch die optische Reinheit eines Enantiomergemisches auf diese Weise bestimmt werden.

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

Die Größe des spezifische Drehwerts ist abhängig von der Temperatur, der verwendeten Wellenlänge des Lichtes, dem Lösungsmittel, der Länge des durchstrahlten Weges, der Konzentration der optisch aktiven Substanz und von der Anwesenheit von Verunreinigungen. Daher sollte die optische Drehung der Probe und der spezifische Drehwert des reinen Enantiomers zur Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen immer unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden.

Die Enantiomerenzusammensetzung einer chiralen Substanz kann durch das Enantiomerenverhältnis $[R]/[S]$ oder den Enantiomerenüberschuss (% ee, *enantiomeric excess*) beschrieben werden.

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

Der Enantiomerenüberschuss entspricht also der optischen Reinheit unter der Annahme, dass der Drehwinkel linear von der Konzentration abhängig ist.

1.3 Cyclodextrine

Cyclodextrine wurden erstmals im Jahre 1891 von *Villiers*^[40] beim Abbau von Stärke isoliert und 1903 von *Schardinger*^[41] als cyclische Oligosaccharide charakterisiert (*Schardinger-Dextrine*). Erst 1938 wurden die Cyclodextrine von *Freudenberg* et al.^[42] als α -1,4-glykosidisch verknüpfte Glucoseeinheiten erkannt und nach der noch heute verwendeten Nomenklatur geordnet. Im Jahre 1948 konnte schließlich durch die Arbeit von *Freudenberg* und *Cramer* die gesamte Struktur der Cyclodextrine aufgeklärt werden^[43].

Demnach stellen Cyclodextrine eine Substanzklasse von cyclischen Makromolekülen dar, die aus mehreren α -1,4-glykosidisch verknüpften D-(+)-Glucoseeinheiten aufgebaut sind. Die am besten charakterisierten Verbindungen sind α -, β - und γ -Cyclodextrin, die aus 6, 7 bzw. 8 Glucoseeinheiten bestehen. Neben diesen kommerziell erhältlichen Verbindungen, konnten inzwischen Cyclodextrine mit bis zu 21 Glucoseeinheiten^[44] isoliert werden. Aufgrund der geringen Ausbeuten und Probleme bei der Isolierung wurden bisher jedoch nur wenige charakterisiert.

Obwohl die Cyclodextrine auch durch Totalsynthese^{[45][46]} gewonnen werden können, werden sie auch heute großtechnisch durch enzymatischen Stärkeabbau gewonnen, da die Synthese über eine große Anzahl von Stufen und eine geringe Gesamtausbeute von ca. 0.3 % erfolgt. Beim enzymatischen Stärkeabbau, bei dem Cyclodextringlucosyltransferasen (CGTasen)^[47] als Enzyme und Amylose als Substrat eingesetzt werden, entsteht durch die Spaltung der α -1,4-verknüpften Glucoseeinheiten der Stärke ein Gemisch aus cyclischen und linearen Maltooligosacchariden. Die CGTasen, die aus *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus macerans* und anderen Bacillusarten gewonnen werden, sind bezüglich der Ringgröße unspezifisch^[48] und katalysieren die Synthese der Cyclodextrine durch eine Transglykosilierungs-Reaktion. Die Isolierung der einzelnen Homologen gelingt dabei durch selektive Fällungsmittel in hoher Reinheit^[47]. Die CGTasen sind in der Lage, einzelne Cyclodextrine ineinander zu überführen, so dass überwiegend das Cyclodextrinhomologe entsteht, welches dem Reaktionsmedium durch die selektive Fällung ständig entzogen wird. Aufgrund des biologischen Ursprungs der Cyclodextrine, stehen nur die aus D-Glucose aufgebauten Stereoisomere zur Verfügung.

Die Strukturen von α -, β - und γ -Cyclodextrin, die durch Röntgen- und Neutronenbeugungsuntersuchungen aufgeklärt werden konnten, gleichen einem hohlen Kegelstumpf (Torus) mit C_n -Symmetrie (**Abb. 6**).

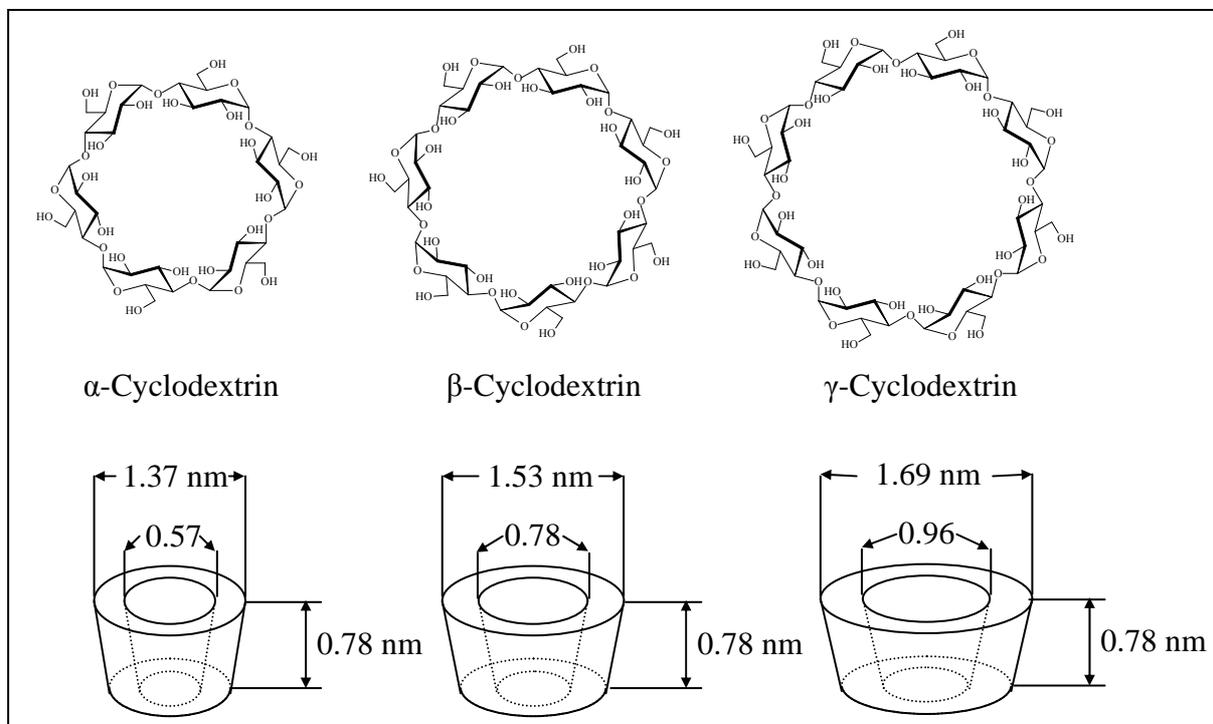


Abb. 6: Strukturen und Dimensionen von α -, β - und γ -Cyclodextrin

Jede chirale Glucoseeinheit liegt in einer starren 4C_1 -Sesselkonformation vor. Dabei befinden sich die primären Hydroxygruppen der C-6-Kohlenstoffe an der engeren Seite des Kegelstumpfes, während die sekundären Hydroxygruppen der C-2- und C-3-Kohlenstoffe an der weiteren Seite in äquatorialer Position vorliegen. Die Hydroxygruppen am C-2-Kohlenstoff stehen dabei innen und die Hydroxygruppen am C-3-Kohlenstoff außen. Durch die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den C-2- und C-3-Hydroxygruppen benachbarter Glucoseeinheiten ist die freie Drehbarkeit der sekundären Hydroxygruppen stark eingeschränkt. Dagegen weisen die primären Hydroxygruppen freie Drehbarkeit auf. Die Stabilisierung des Makromoleküls durch Wasserstoffbrückenbindungen hat zur Folge, dass seine konformative Flexibilität stark eingeschränkt ist. Cyclodextrine weisen aufgrund der Hydroxygruppen eine polare Oberfläche auf. Das Innere des Hohlkörpers hat dagegen wegen der dort befindlichen Methingruppen und der glykosidischen Bindungen einen eher lipophilen Charakter. Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen oder London'sche Dispersionskräfte führen dazu, dass

lipophile Moleküle in den Hohlraum inkludiert werden können. Gast-Moleküle, die aufgrund ihrer Größe nicht vollständig in den Hohlraum passen, können auch partiell inkludiert werden. Die Inklusion von Enantiomeren und die damit einhergehende Diskriminierung kann zu deren Trennung genutzt werden.

Cyclodextrine und ihre Derivate finden als chirale Selektoren ein breites Anwendungsfeld. So werden Derivate von α -, β - und γ -Cyclodextrin zur Analyse von Enantiomergemischen in der Gaschromatographie (GC)^[49], der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC)^{[50][51]}, der überkritischen Flüssigchromatographie (SFC)^{[52][53]}, der Kapillarelektrophorese (CE)^{[54][55]} und der Elektrochromatographie (CEC)^[56] eingesetzt. In der Gaschromatographie werden hauptsächlich Cyclodextrinderivate mit komplexen Substitutionsmustern verwendet, d.h. die drei Hydroxygruppen einer Glucoseeinheit werden unterschiedlich modifiziert. Als Substituenten werden häufig Acyl-, Alkyl- und Silyl-Gruppen eingesetzt. Dagegen werden in der Hochleistungs-Flüssigchromatographie und der Elektrochromatographie entweder native oder einfach substituierte Cyclodextrinderivate verwendet. Dabei handelt es sich häufig um acetylierte^[57], hydroxypropylierte^[58] oder permethylierte^{[59][60]} Verbindungen, die in der Regel als Gemisch mit unterschiedlichen Substitutionsgraden vorliegen.

Cyclodextrine und ihre Komplexbildungseigenschaften haben aber auch in der Industrie einen großen Anwendungsbereich. Da ihre Giftigkeit gering ist, und sie biologisch abbaubar sind, erhöhte sich der industrielle Bedarf in Japan seit der Einführung der Cyclodextrine seit 1980 auf über 1800 Tonnen im Jahre 2000^[61]. Die größte Menge wird dabei in der Lebensmittel-, Kosmetik- und pharmazeutischen Industrie verbraucht (**Abb. 7**).

In der Lebensmittelindustrie werden Cyclodextrine eingesetzt, um Inhaltsstoffe vor Licht, Oxidation und Wärme zu schützen, aber auch um unangenehmen Geruch oder Geschmack zu reduzieren. So gibt es durch Cyclodextrine komplexierte Aromen und Gewürze, wie Apfel, Knoblauch oder Meerrettich, die kommerziell erhältlich sind. Es ist aber auch möglich, leichtflüchtige und leicht oxidierbare Verbindungen wie Allylthiocyanat zu stabilisieren^[61]. Diese in Senf und Wasabi vorkommende Verbindung wird aufgrund ihrer antibakteriellen Eigenschaften auch in Verpackungsmaterialien für Lebensmittel eingebaut, so dass hier eine Bakterienvermehrung verhindert wird. Die Eigenschaft der Cyclodextrine, selektiv Substanzen zu binden, wurde auch zur Entwicklung Cyclodextrin-haltiger Filtersysteme ausgenutzt, z.B. zur Entfernung des Bitterstoffes Limonin aus Orangensaft^[62] oder des Cholesterins aus Flüssig-Ei^[63].

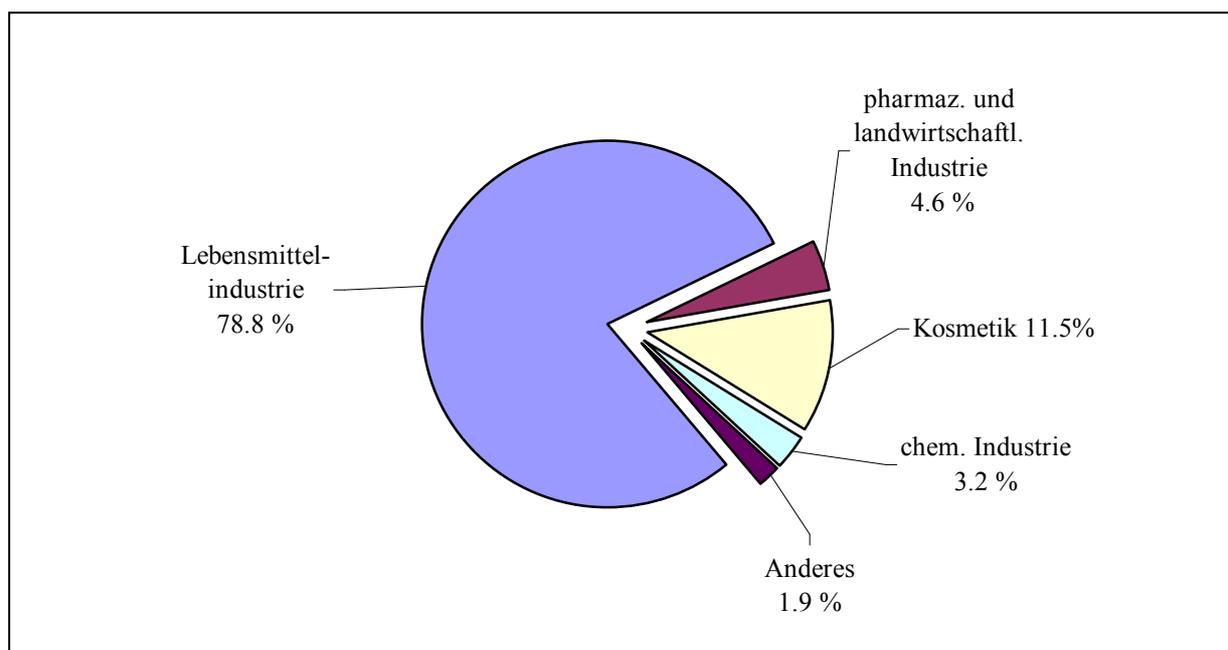


Abb. 7: Verbrauch an Cyclodextrinen in Japan^[61]

Die Kosmetik- und Pflegeindustrie nutzen die Komplexierungseigenschaften u.a. zur Erniedrigung des Dampfdruckes von Gastmolekülen. So werden auch hier angenehme Aromen, wie Rosen- oder Kamillenöl, eingeschlossen und über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freigegeben^[64]. Andererseits können aber auch störende Gerüche wie z.B. Mercaptane in Haarpflegemitteln durch Cyclodextrine maskiert werden^[65].

Auch in der Textilindustrie sollen durch den Einschluss verschiedener Verbindungen einerseits unerwünschte Gerüche unterdrückt werden, bzw. eingeschlossene, angenehme Gerüche kontinuierlich freigesetzt werden. Dazu wurden Cyclodextrine bereits an verschiedene Textilien immobilisiert, wodurch ein Auswaschen verhindert werden soll^{[66][67]}.

In der Pharmaindustrie wird die Inklusion von Gast-Molekülen u.a. ausgenutzt, um die Wasserlöslichkeit von hydrophoben Wirkstoffen zu erhöhen und somit eine verbesserte Aufnahme im Körper zu erzielen^[68]. Außerdem soll dadurch eine verlangsamte Freigabe des Wirkstoffes erzielt werden, die zu einer Verlängerung der Wirkungsdauer führen soll^{[69][70]}. So wurden bereits Cyclodextrin-Chloramphenicol-haltige Augentropfen (Clorocil[®]) in Portugal und Cyclodextrin-Diclofenac-haltige Augentropfen (Voltaren Ophthalmic[®]) in Frankreich zugelassen^[71].

Neuere Forschungsarbeiten zeigen sogar, dass Cyclodextrine als synthetische Antikörper Verwendung finden und eine Alternative zur Affinitäts-Chromatographie bei der Trennung von Biomolekülen darstellen könnten^[72].

Kapitel 2 Problemstellung

Die enantioselektive Gaschromatographie wurde 1966 von *Gil-Av et al.*^[73] begründet, die derivatisierte Dipeptide als chirale stationäre Phasen einsetzten und damit die Trennung von N-Trifluoracetyl- α -aminosäureestern erreichten. Daraus wurden von *Frank et al.*^[74] und *König et al.*^[75] temperaturstabile polysiloxangebundene Diamidphasen entwickelt, deren Enantioselektivität auf der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen beruht, so dass die Anwendungen auf Enantiomerenpaare mit entsprechenden funktionellen Gruppen beschränkt ist^[76]. Der Durchbruch in der enantioselektiven Gaschromatographie gelang jedoch erst *König et al.*^[77] und *Schurig et al.*^[78] mit dem Einsatz von modifizierten Cyclodextrinen als chirale stationäre Phasen im Jahre 1988. Seitdem konnten eine Vielzahl von definiert alkylierten und acylierten Cyclodextrinderivaten synthetisiert werden, die sich teilweise durch ein breites Anwendungsspektrum und große Enantioselektivitäten auszeichnen:

| | |
|---|--|
| 2,3,6-Me- β -CD ^[79] | Alkohole, cyclische Ether, Dirole, Halogenalkane, (Hydroxy)-carbonsäuren, Ketone, Olefine |
| 2,3,6-Pe- β -CD ^[80] | Alkohole, Cyanhydrine, Halogenalkane, Olefine, Hydroxycarbonsäuren, Kohlenhydrate |
| 3-Bc-2,6-Pe- γ -CD ^[81] | Alkohole, Amine, Aminosäuren, Cyclopropanderivate, Dirole, Ether, Hydroxycarbonsäuren, Halogenalkane, Ketone, Lactone |
| 6-Me-2,3-Pe- β -CD ^[82] | Alkohole, Aminosäuren, Carbonsäurederivate, <i>trans</i> -Cycloocten, Olefine, Spiroacetale |
| 6-Me-2,3-Pe- γ -CD ^[83] | Alkane, Alkohole, Amine, Aminosäuren, bicyclische Ether, Halogenalkane, Ketone, Olefine, Spiroacetale |
| 2,6-Me-3-Pe- β -CD ^[84] | Alkohole, Allene, Epoxide, Hydroxycarbonsäuren, Methylcarbonsäuren, Sesquiterpene |
| 2,6-Me-3-Pe- γ -CD ^[85] | Akohole, Allene, Amine, Epoxide, Halogenalkane, Hydantoine, Ketone, Sesqui- und Diterpene |
| 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ^{[86][87]} | Agrochemikalien, Alkohole, Amine, Ketone, α -Hydroxycarbonsäuren, Lactone, Olefine, [2.2]-Paracyclophane, Pharmaka, Sesqui- und Diterpene |
| 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD ^[88] | Aminosäuren, α -Hydroxycarbonsäuren, Lactone |

Tab. 1: Ausgewählte Cyclodextrinphasen und daran trennbare Stoffklassen

Obwohl an den bereits vorhandenen chiralen Cyclodextrinphasen ein breites Spektrum an Substanzen getrennt werden kann, gibt es immer noch eine Reihe von Trennproblemen, die nicht befriedigend gelöst sind. Es besteht also weiterhin Bedarf an neuen chiralen Selektoren und an der Weiterentwicklung der analytischen Trennverfahren.

Die Mehrzahl der heute verwendeten Cyclodextrinphasen sind an den drei zugänglichen Hydroxygruppen lediglich mit zwei verschiedenen Substituenten modifiziert. Die Darstellung von bi- und monofunktionalisierten Derivaten könnte daher zu chiralen Phasen mit neuen enantioselektiven Eigenschaften führen. Außerdem könnte durch die gezielte Darstellung von monofunktionalisierten Cyclodextrinderivaten in Position 2 bzw. 3 der Einfluss des Substitutionsmusters in diesen Positionen auf die chirale Erkennung geklärt werden.

Damit ergeben sich folgende Aufgaben:

- Darstellung von regioselektiv persubstituierten β - und γ -Cyclodextrinderivaten und Untersuchung ihrer Enantioselektivität in der GC
- Darstellung von in Position 6A und 6D bifunktionalisierten β -Cyclodextrinderivaten und Untersuchung ihrer Enantioselektivität in der GC
- Darstellung von in Position 2 monofunktionalisierten β -Cyclodextrinderivaten und Untersuchung ihrer Enantioselektivität in der GC
- Darstellung von in Position 3 monofunktionalisierten β - und γ -Cyclodextrinderivaten und Untersuchung ihrer Enantioselektivität in der GC

Kapitel 3 Allgemeiner Teil

3.1 Synthese von Cyclodextrinderivaten

Die Derivatisierung von Cyclodextrinen kann dazu genutzt werden, die Polarität aber auch den Schmelzpunkt der Cyclodextrinderivate zu verändern. Die unterschiedliche Modifizierung hat kann aber auch einen Einfluss auf die Enantioselektivität bei chromatographischen und elektrophoretischen Trennmethode haben. Der Einfluss der unterschiedlichen Substitutionsmuster wird seit 1988 in verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht und auch in Zukunft sollten neue Entwicklungen bei der Darstellung von Cyclodextrinderivaten weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Enantioselektivität ermöglichen.

Bis heute ist eine unübersichtliche Vielzahl von Cyclodextrinderivaten synthetisiert worden, wobei regioselektiv alkylierte und acylierte Cyclodextrine die wichtigsten Verbindungen darstellen. Regioselektive Modifizierungen werden jedoch aufgrund der Vielzahl von Hydroxygruppen erschwert und verlaufen häufig mit niedrigen Ausbeuten. Daher wird meistens auf Vorschriften zurückgegriffen, die aus der Schutzgruppenchemie^[89] und speziell aus der Monosaccharidchemie^[90] bekannt sind. Außerdem gibt es bereits eine Reihe von Übersichtsartikeln, in denen die unterschiedlichen Möglichkeiten zur Substitution dargestellt sind. So veröffentlichten *Croft* und *Bartsch*^[91] 1983 eine Übersicht über die bis dahin synthetisierten Verbindungen, während *Wenz*^[92] etwa zehn Jahre später einen allgemeiner gehaltenen Artikel veröffentlichte. Eine neuere Veröffentlichung von *Khan* et al.^[93] aus dem Jahre 1998 gibt eine Übersicht über Methoden zur selektiven Modifizierung. Von *Bansal* et al.^[94] erschien im selben Jahr eine Übersicht über regioselektive Alkylierungen von β -Cyclodextrin.

Die drei Hydroxygruppen jeder Glucoseeinheit der Cyclodextrine haben unterschiedliche räumliche Umgebungen und Aciditäten und lassen sich somit selektiv modifizieren^[92]. Die primären Hydroxygruppen reagieren unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen am schnellsten mit elektrophilen Reagenzien, da sie sterisch am wenigsten gehindert sind. Die Hydroxygruppen der C-2-Kohlenstoffatome weisen mit einem pK_s von 12.2^{[95][96]} die höchste Acidität auf und lassen sich unter thermodynamischer Kontrolle selektiv derivatisieren. Diese hohe Acidität lässt sich auf einen negativen induktiven Effekt der benachbarten

Acetalfunktion aber auch auf Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den sekundären Hydroxygruppen zurückführen, die zu einer Stabilisierung des Oxoniumions führen. Die sekundären Hydroxygruppen am C-2-Kohlenstoffatom können demzufolge selektiv deprotoniert und mit elektrophilen Reagenzien umgesetzt werden^[97]. Die Hydroxygruppen der C-3-Kohlenstoffe besitzen dagegen aufgrund von Wasserstoffbrückenbindungen mit den Sauerstoffatomen der C-2-Hydroxygruppen die geringste Reaktivität. Sie lassen sich daher erst nach Derivatisierung der Hydroxygruppen in Position 2 und 6 und unter drastischeren Reaktionsbedingungen selektiv modifizieren^[98].

Die Reaktion mit einem elektrophilen Reagens erfolgt unter schwach basischen Bedingungen zunächst an den primären Hydroxygruppen, während reaktivere Elektrophile unter Selektivitätsverlust auch mit den sekundären Hydroxygruppen reagieren. So reagiert z.B. das weniger reaktive Elektrophil *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zunächst selektiv mit den Hydroxygruppen in Position 6^[99]. Erst dann erfolgt die Reaktion mit den C-2-Hydroxygruppen, während die C-3-Hydroxygruppen überhaupt keine Reaktion zeigen. Das reaktivere Trimethylchlorsilan reagiert dagegen völlig unselektiv mit allen Hydroxygruppen^[100]. Die hohe Acidität der C-2-Hydroxygruppe kann auch zur selektiven Deprotonierung genutzt werden. Die dabei entstehenden Alkoholatanionen besitzen eine größere Nucleophilie als die deprotonierten primären Hydroxygruppen und können ebenfalls selektiv modifiziert werden^[97]. Einschränkungen für alle Reaktionen ergeben sich aber aufgrund der Labilität der glykosidischen Bindungen gegenüber starken Säuren, wodurch alle Arbeiten im alkalischen bis schwach sauren Medium erfolgen müssen.

Die freien Hydroxygruppen können in einer nucleophilen Reaktion mit Alkylhalogeniden^{[101][102]}, Acylderivaten^{[101]-[105]}, anorganischen Säurederivaten, wie Silylchloriden^{[106][107]} oder Sulfonsäurechloriden^{[108][109]}, aber auch Isocyanaten^[104] oder Epoxiden^{[110][111]} zu den entsprechenden Cyclodextrinethern oder -estern umgesetzt werden. Es besteht außerdem die Möglichkeit Hydroxygruppen gezielt zu schützen, so dass die noch freien Hydroxygruppen anschließend derivatisiert werden können. So gelingt u.a. die Alkylierung der sekundären Seite nach Blockierung der primären Hydroxygruppen durch Silylierung^{[99][106][107]}. Als Schutzgruppen werden vor allem Silylether verwendet, da sich diese sowohl selektiv einführen, als auch problemlos wieder abspalten lassen. Die Blockierung aller primären Hydroxygruppen am C-6-Kohlenstoffatom ist durch sterisch anspruchsvolle elektrophile Reagenzien, wie z.B. die aliphatischen Silylierungsmittel *tert*-

Butyldimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl)^{[99][106][107]} und Dimethylhexylchlorsilan (Thexyl-Cl)^[112] oder die aromatischen Reagenzien *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (Tosyl-Cl)^{[100][113]-[118]} und Tritylchlorid^[88] möglich (**Abb. 8**). Die TBDMS- und Thexyl-Schutzgruppen unterscheiden sich in ihrem Reaktionsverhalten nur geringfügig, jedoch ist der Thexyl-Ether bei niedrigeren pH-Werten stabiler gegen Hydrolyse als der entsprechende TBDMS-Ether^[119].

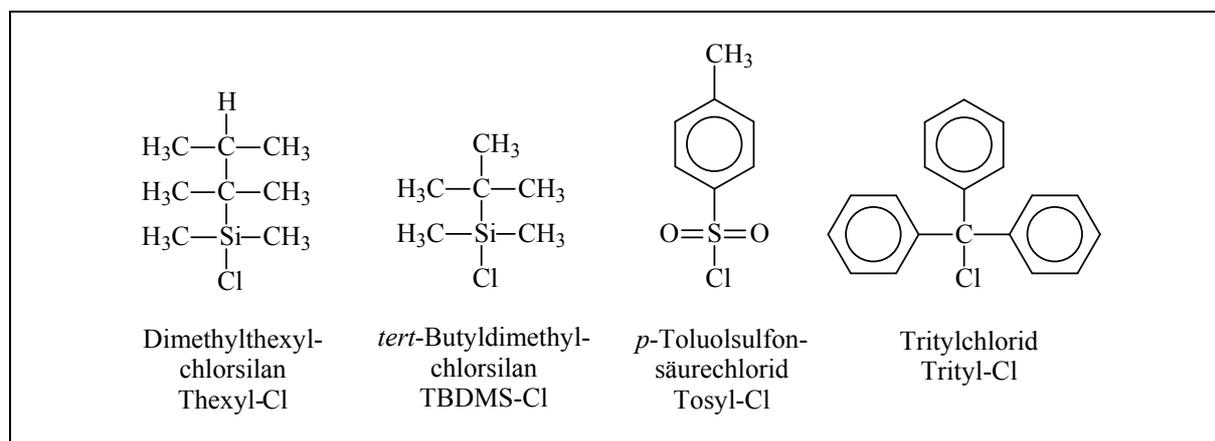


Abb. 8: Häufig verwendete Schutzgruppen zur selektiven Blockierung von nativem Cyclodextrin

Neben der O-H-Bindungsspaltung ist aber auch eine C-O- oder C-H-Bindungsspaltung möglich. Die nukleophile Spaltung einer C-O-Bindung gelingt allerdings nur dann, wenn der Sauerstoff durch einen elektronenziehenden Rest zunächst aktiviert wurde. Dies ist beispielsweise durch Substitution von Cyclodextrin-6-sulfonaten mit nukleophilen Reagenzien wie Halogenid-Ionen^[99], Thiolen^{[120][121]}, Aminen^[122] oder Azid-Ionen^{[123]-[125]} zu den entsprechenden 6-Desoxyderivaten möglich. Die Spaltung der C-H-Bindung gelingt nach *Casu et al.* durch Oxidation der Hydroxygruppe in Position 6 mit N₂O₄ bzw. Pt/O₂ zur Carboxylgruppe^[126].

Die Darstellung regioselektiv persubstituierter Cyclodextrine erfordern neben einem hohen Reagenzüberschuss auch häufig eine längere Reaktionsdauer, während Mono- und Bifunktionalisierungen einen Unterschuss an elektrophilem Reagenz und in kurzen Abständen erfolgende Reaktionskontrollen erforderlich machen. Trotzdem ist die Bildung von Cyclodextrinderivaten unterschiedlichen Substitutionsgrades häufig nicht zu verhindern. Diese Verunreinigungen sind jedoch aufgrund zu geringer Polaritätsunterschiede nur schlecht abzutrennen und machen eine optimale regioselektive Reaktionsführung nötig.

3.1.1 Synthese regioselektiv persubstituierter Cyclodextrine

Zur Darstellung von regioselektiv persubstituierten Cyclodextrinen werden häufig Schutzgruppen in die primäre Seite am C-6-Kohlenstoffatom eingeführt, wodurch die Modifizierung der sekundären Hydroxygruppen in Position 2 und 3 erleichtert wird. Dabei hat sich vor allem das aliphatische Silylierungsmittel *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl) durchgesetzt, da sich dieses sowohl selektiv einführen, als auch problemlos unter milden Bedingungen wieder abspalten lässt (**Abb. 9**). Bei der Reaktion entsteht ein Silylether, der durch *Takeo* et al.^{[99][106]} mit DMF als Lösungsmittel und Imidazol als Base selektiv zum Schutz der primären Hydroxygruppen eingeführt wurde. Die Methode von *Fügedi*^[107] zur Synthese C-6-silylierter Cyclodextrinderivate, bei der Pyridin gleichzeitig als Lösungsmittel und Base fungiert, führte zu einer Verbesserung der Selektivität und der Ausbeute.

Die Abspaltung der Silylgruppen gelingt quantitativ durch katalytische Mengen an Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in DMF/THF (1:1) oder in THF unter Rückfluß^{[82][94][127]}. Diese Verfahren können jedoch nicht angewendet werden, wenn bereits Acylgruppen in die Cyclodextrine eingebaut sind, da diese aufgrund des basischen Charakters von TBAF ebenfalls abgespalten werden. Die Desilylierung unter Erhalt der Acylgruppen ist jedoch nach *Takeo* et al. mit Bortrifluorid-Diethyletherat in Dichlormethan^[106] möglich.

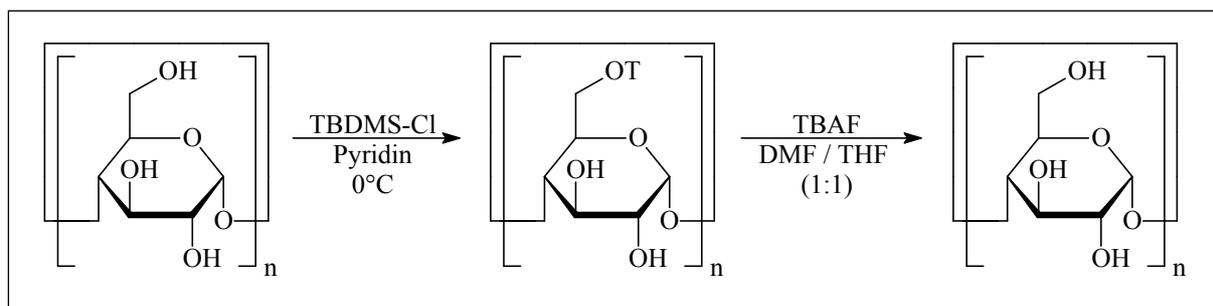


Abb. 9: Blockierung und Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe an den primären Hydroxygruppen

Nach Einführung der Schutzgruppe in die primäre Seite der Cyclodextrine können die sekundären Hydroxygruppen entweder vollständig alkyliert^{[82][99][128]}, benzyliert^{[94][129]} oder acyliert^{[106][107][130]} aber auch an der C-2-Hydroxygruppe selektiv alkyliert^{[94][106][131]} oder tosyliert^[132] werden. So gelingt die vollständige Pentylsubstitution der sekundären Seite mit der starken Base Natriumhydrid, wodurch sowohl die C-2- als auch die C-3-Hydroxygruppen deprotoniert werden, die dann schließlich in einer nukleophilen Substitution mit Pentyliodid

reagieren. Nach der Desilylierung mit TBAF werden die 2,3-Pentylether freigesetzt, die dann in Position 6 alkyliert oder acyliert werden können. Die selektive Einführung von Pentylgruppen in Position 2 ist dagegen nach Deprotonierung mit der schwächeren Base Natriumhydroxid und der anschließenden Reaktion mit Pentyliodid möglich (**Abb. 10**). Die Position 3 kann anschließend ebenfalls alkyliert werden und nach Desilylierung in Position 6 auch hier modifiziert werden. Erfolgt die Desilylierung mit TBAF bereits nach der Pentylierung in Position 2, ist sowohl die vollständige Modifizierung der Hydroxygruppen in Position 3 und 6 mit einem Substituenten, aber auch die selektive Alkylierung der Position 6 möglich, nach der eine selektive Acylierung oder Alkylierung in Position 3 erfolgen kann.

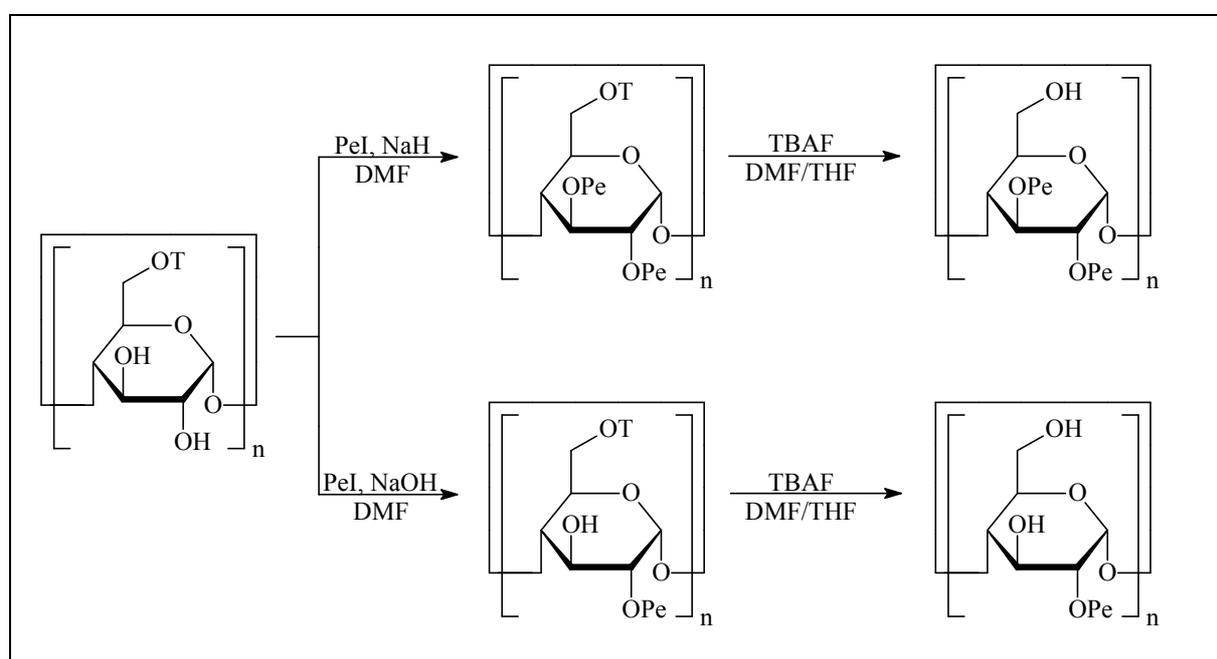


Abb. 10: Regioselektive Pentylsubstitution der sekundären Hydroxygruppen

Die selektive Alkylierung der Position 6 ist nach *Takeo et al.*^[106] auch nach vollständiger Acetylierung der Positionen 2 und 3 in 6-TBDMS- β -CD zu 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD möglich. Dabei werden die Silyl-Schutzgruppen mit Bortrifluorid-Diethyletherat abgespalten und die freien Hydroxygruppen in Position 6 anschließend mit Trifluormethansulfonsäuremethylester (Methyltriflat, MeOTf) methyliert. Nach der Deacetylierung konnte 6-Me- β -CD erhalten werden. *Bansal et al.*^[94] stellten dagegen 6-TBDMS-2,3-Bn- β -CD durch Alkylierung von 6-TBDMS- β -CD mit Benzylbromid und Natriumhydrid in DMF her und entfernten anschließend die TBDMS-Schutzgruppe in Position 6 mit TBAF. Die Alkylierung mit Alkylbromiden und Natriumhydrid in DMF führt zu 6-Alkyl-2,3-benzyl- β -cyclodextrin,

woraus nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppen 6-Alkyl- β -cyclodextrin erhalten wurde (**Abb. 11**).

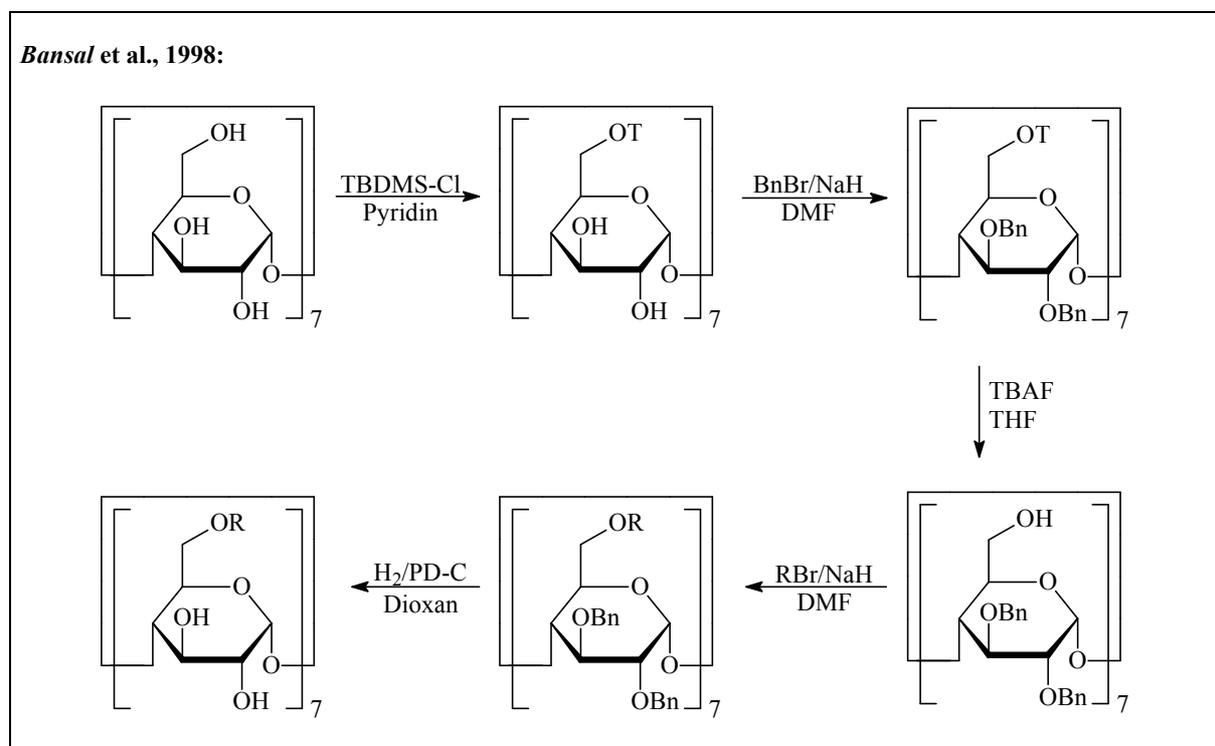


Abb. 11: Darstellung von 6-peralkylierten Cyclodextrinderivaten nach Bansal^[94]

Die selektive Alkylierung der Hydroxygruppen in Position 3 ist nach selektiver Blockierung der Positionen 2 und 6 mit Benzylgruppen möglich, die nach erfolgter Alkylierung hydrogenolytisch abgespalten werden können^[98]. Einen ähnlichen Syntheseweg beschreibt *Weseloh*^[133], bei dem jedoch die Position 2 in 6-TBDMS- β -CD selektiv mit Benzylbromid und BaO/Ba(OH)₂ in DMF zu 6-TBDMS-2-Bn- β -CD alkyliert wurde. Anschließend erfolgte die Methylierung der Position 3 mit Iodmethan und Natriumhydrid in DMF. Nach Abspaltung der TBDMS-Gruppe aus dem synthetisierten 6-TBDMS-2-Bn-3-Me- β -CD und hydrogenolytischer Spaltung wurde schließlich 3-Me- β -CD erhalten.

In nativem Cyclodextrin ist auch die gleichzeitige Alkylierung der Hydroxygruppen in Position 2 und 6 möglich. Dabei werden die Cyclodextrine mit Alkylhalogeniden und einer Base umgesetzt. Für die Darstellung von 2,6-Methyl-cyclodextrinen hat sich vor allem die Reaktion mit Iodmethan und BaO/Ba(OH)₂ in DMF bzw. DMSO durchgesetzt^{[134][135]}. Trotzdem wird hier meistens ein Isomeregemisch erhalten, aus dem nur unter hohem chromatographischen Aufwand das reine 2,6-Me-cyclodextrin isoliert werden kann. Eine

Erleichterung bei der Isolierung des reinen Isomers kann die Benzoylierung oder Benzoylierung des Isomerengemisches liefern, aus dem nach chromatographischer Reinigung und Abspaltung der Benzyl- bzw. Benzoylgruppen das reine Produkt gewonnen wird^{[136][137]}. Längerkettige 2,6-Dialkyl-cyclodextrine sind dagegen meist in reiner Form erhältlich und werden in DMSO mit primären Alkylbromiden und NaOH hergestellt^{[138]-[141]}.

2,6-Diacyl- bzw. 2,6-Dialkyl-cyclodextrine können auch nach vollständiger Silylierung der Positionen 2 und 6 und nachfolgender Methylierung der Position 3 dargestellt werden. Die Alkylierung erfolgt dabei mit Methyltriflat und dem schwach basischen 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in Dichlormethan^{[142][143]}. Nach vollständiger Desilylierung stehen die Hydroxygruppen in Position 2 und 6 für Acylierungen oder Alkylierungen zur Verfügung. Erfolgt die Alkylierung von 2,6-TBDMS- β -CD jedoch mit Alkyljodid und Natriumhydrid wird die Bildung von 2-Alkyl-3,6-TBDMS- β -CD beobachtet^{[144][145]}, wobei es unter den stark basischen Bedingungen zu einer Wanderung der Silylgruppe von Position 2 nach 3 kommt (**Abb. 12**).

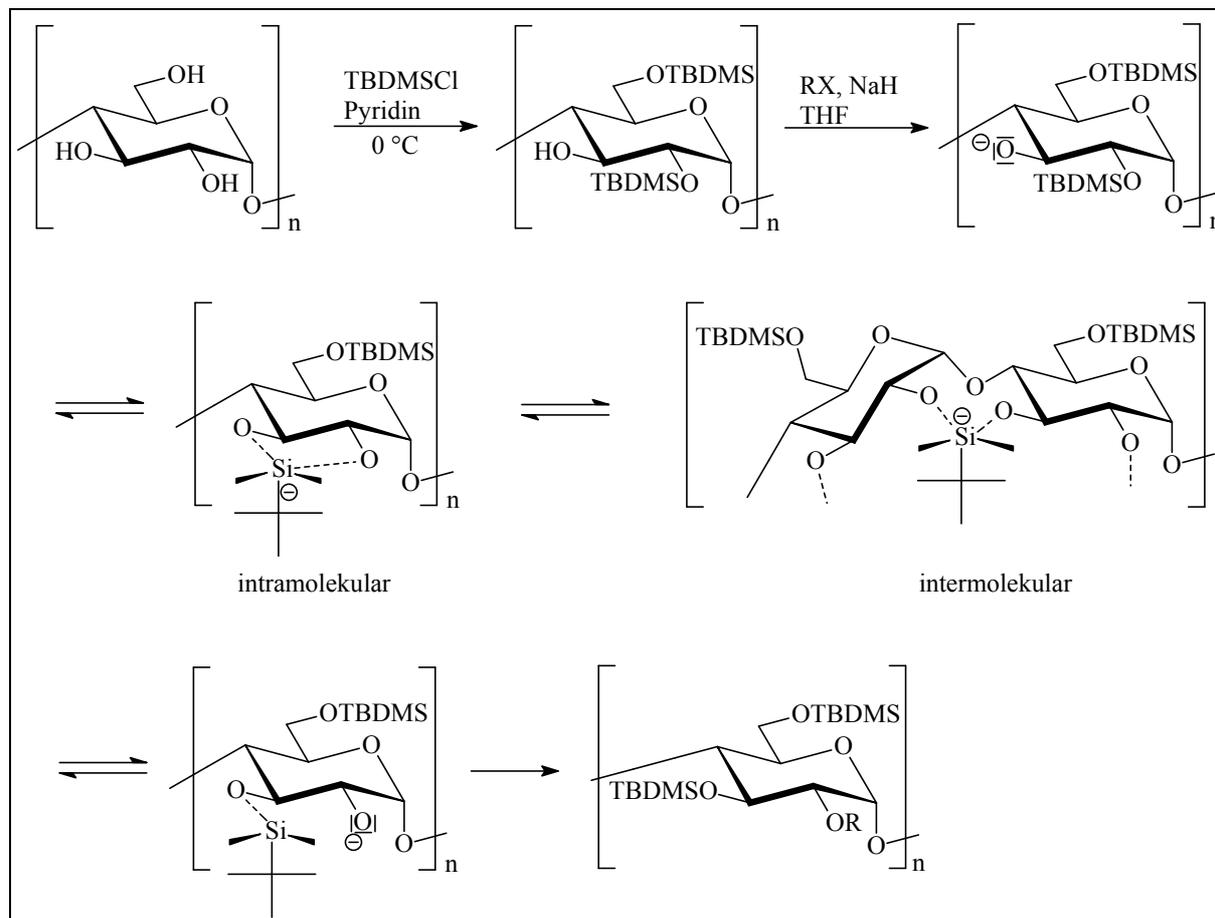


Abb. 12: Silylwanderung von der Position 2 zu 3 nach Deprotonierung mit Natriumhydrid

Bei diesem zweistufigen Prozess wandern nach Deprotonierung der Hydroxygruppen in Position 3 mit Natriumhydrid zunächst alle TBDMS-Gruppen von der Position 2 in die Position 3, wobei die Alkoholatfunktion in Position 2 regeneriert wird. Anschließend erfolgt hier die nukleophile Substitution mit dem Alkylierungsreagenz. Nach Desilylierung können die 2-Alkyl-cyclodextrine erhalten werden.

3.1.2 Synthese monofunktionalisierter Cyclodextrinderivate

Monofunktionalisierte Cyclodextrinderivate tragen an einer Hydroxygruppe der Positionen 2,3 oder 6 einer Glucoseeinheit einen einzigen Substituenten und entstehen als erste Stufe einer mehrstufigen Folgereaktion. Zur Darstellung werden die Cyclodextrine häufig in einem großen Überschuss eingesetzt, wobei sich zur Vermeidung von übersubstituierten Verbindungen auch starkes Rühren und die langsame Zugabe des Reagenzes bewährt hat. Der Reaktionsverlauf muss dennoch ständig, z.B. durch Dünnschichtchromatographie oder MALDI-TOF-Massenspektrometrie, kontrolliert werden. Trotzdem werden die monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate meistens nur mit schlechter Ausbeute erhalten. Ein weiteres Problem stellen die geringen Polaritätsunterschiede zwischen den mono- und polyfunktionalisierten Verbindungen dar, wodurch auch nach einer säulenchromatographischen Reinigung häufig kein reines monofunktionalisiertes Produkt erhalten werden kann. Monofunktionalisierungen können an einer Hydroxygruppe in Position 2, 3 oder 6 durchgeführt werden. Dabei zeigt sich, dass die Reaktionen an der primären Seite der Cyclodextrine häufig einfacher durchzuführen sind. Dies kann auf die geringere Flexibilität und damit auch Reaktivität der sekundären Hydroxygruppen zurück geführt werden, die durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxygruppen der Position 2 und 3 bedingt ist^[93]. Je nach Position des einzelnen Substituenten werden drei Fälle von Monofunktionalisierung unterschieden.

3.1.2.1 Monofunktionalisierung in Position 2

Für eine direkte Monofunktionalisierung kann die höhere Acidität der Hydroxygruppe in Position 2 ausgenutzt werden, indem eine starke Base, wie Natriumhydrid, zur Deprotonierung eingesetzt wird. Auf diese Weise gelang *Rong* und *D'Souza*^[97] die direkte

Tosylierung an nativem Cyclodextrin. Bei der Reaktion von nativem Cyclodextrin mit *m*-Nitrophenyltosylat in DMF/Wasser kann ebenfalls Mono-2-tosylat in geringer Ausbeute isoliert werden^{[108][146][147]}. Dabei entstehen offensichtlich Einlagerungskomplexe, durch die die Übertragung der Tosyl-Gruppe des Reagenzes auf die 2-Hydroxygruppe erfolgt. Die basisch katalysierte Abspaltung der Tosyl-Gruppe in Position 2 resultiert in *manno*-2,3-Epoxycyclodextrin^{[97][148]}. *Teranishi et al.*^[149] gelang 2002 die direkte Silylierung der C-2-Hydroxygruppe von α -Cyclodextrin (**Abb. 13**). Dabei stellten sie fest, dass die Bildung von Mono-2-TBDMS- α -CD mit *tert*-Butyldimethylsilylimidazol (TBDMS-I) in DMF in Gegenwart von Molekularsieb möglich ist. Bei Temperaturen von 120 °C konnten bis zu 20 % Mono-2-TBDMS- α -CD isoliert werden. Bei niedrigeren Temperaturen wurde allerdings die bevorzugte regioselektive Silylierung der primären Hydroxygruppen in Position 6 beobachtet. Dabei scheint das verwendete Molekularsieb 4A eine entscheidende Rolle zu spielen. So wurde unter den gleichen Reaktionsbedingungen ohne Molekularsieb keine Bildung von Mono-2-TBDMS- α -CD beobachtet, Mono-6-TBDMS- α -CD konnte nur noch in Spuren isoliert werden.

Eine weitere direkte Monofunktionalisierung gelang mit der Einführung einer ω -Azidoalkylgruppe mit Lithiumhydrid in DMSO^[150], die durch Reduktion mit Triphenylphosphin in Dioxan/Methanol in die entsprechende Aminoalkyl-Gruppe überführt werden kann.

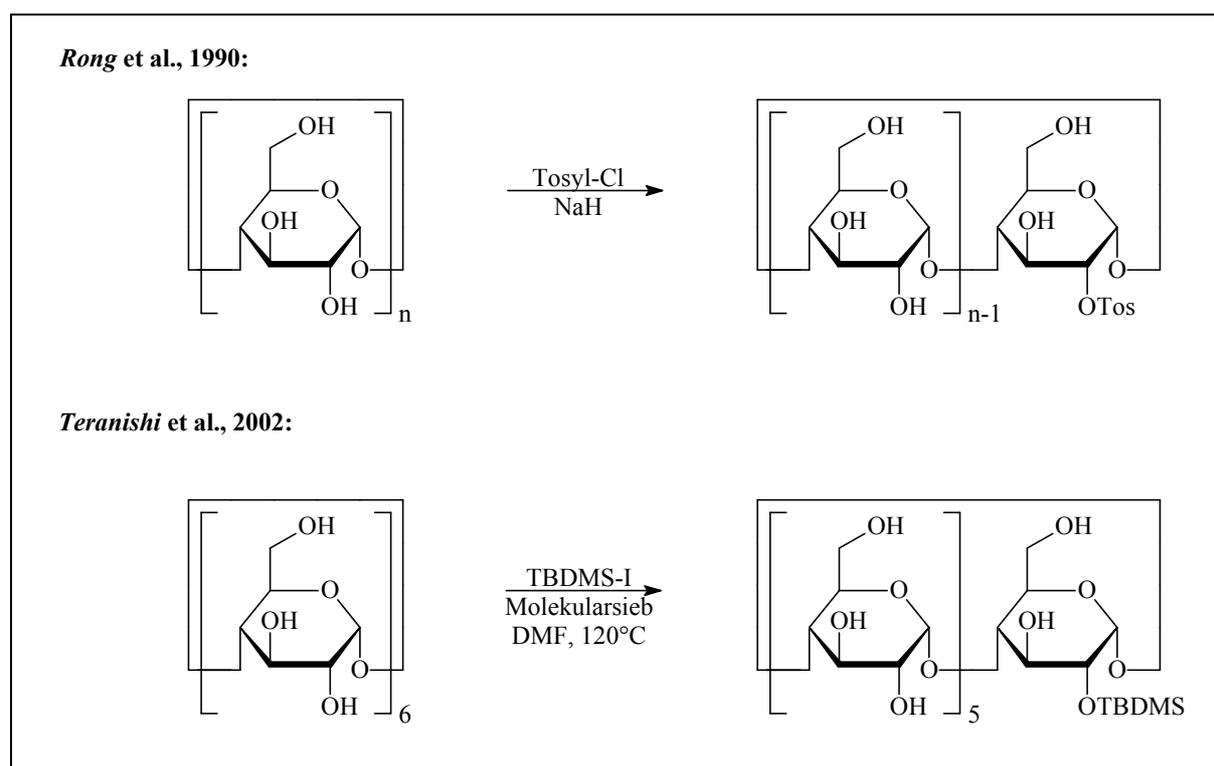


Abb. 13: Direkte Darstellung von C-2-monofunktionalisierten Cyclodextrinderivaten

Um die Darstellung von unerwünschten Nebenprodukten in Position 6 zu vermeiden, wird häufig die primäre Seite durch Blockierung mit TBDMS-Gruppen geschützt. Anschließend kann die höhere Reaktivität der C-2- gegenüber der C-3-Hydroxygruppe für unterschiedliche Derivatisierungen ausgenutzt werden. So gelang *Bradshaw* et al.^[143] die selektive Einführung eines p-Allyloxybenzoylrestes in Position 2 von 6-TBDMS- β -CD. Nach vollständiger Methylierung der restlichen sekundären Hydroxygruppen mit Methyltriflat und Abspaltung der TBDMS-Gruppen in Position 6, konnte nach erneuter Methylierung der primären Hydroxygruppen permethyliertes Mono-2-Allyloxybenzoyl- β -CD erhalten werden. *Hohenfeld* gelang auf ähnliche Weise die Einführung eines Octenylrestes, indem 6-TBDMS- β -CD mit 8-Brom-1-octen umgesetzt wurde^[151]. Nach Peracetylierung der sekundären Seite erfolgte die in einer katalysierten Hydrosilylierungsreaktion über den Octenylrest verlaufende Immobilisierung an ein hydridhaltiges Polysiloxan zur Anwendung in der Kapillarchromatographie. *Dönnecke*^{[152]-[154]} konnte bei der Synthese von 6-TBDMS- β -CD^[107] auch das einfach übersilylierte 2',6-TBDMS- β -CD isolieren und zeigte so eine neue Möglichkeit zur Monofunktionalisierung in Position 2 auf (**Abb. 14**). Nach Methylierung der restlichen sekundären Hydroxygruppen unter schwach basischen Bedingungen mit Methyltriflat wurden sämtliche Silyl-Gruppen an den primären und der einen sekundären Hydroxygruppe entfernt und dann in Position 6 erneut nach der Methode von *Fügedi*^[107] mit TBDMS-Gruppen geschützt. Auf diese Weise wurde 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mit einer freien Hydroxygruppe in Position 2 erhalten, die problemlos mit Allyliodid und Natriumhydrid in DMF alkyliert wurde. Schließlich wurde 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD in einer katalytisch verlaufenden Hydrosilylierungsreaktion an hydridhaltigem Polysiloxan immobilisiert und so der enantioselektiven Gaschromatographie (GC) und der überkritischen Flüssigchromatographie (SFC) zugänglich gemacht.

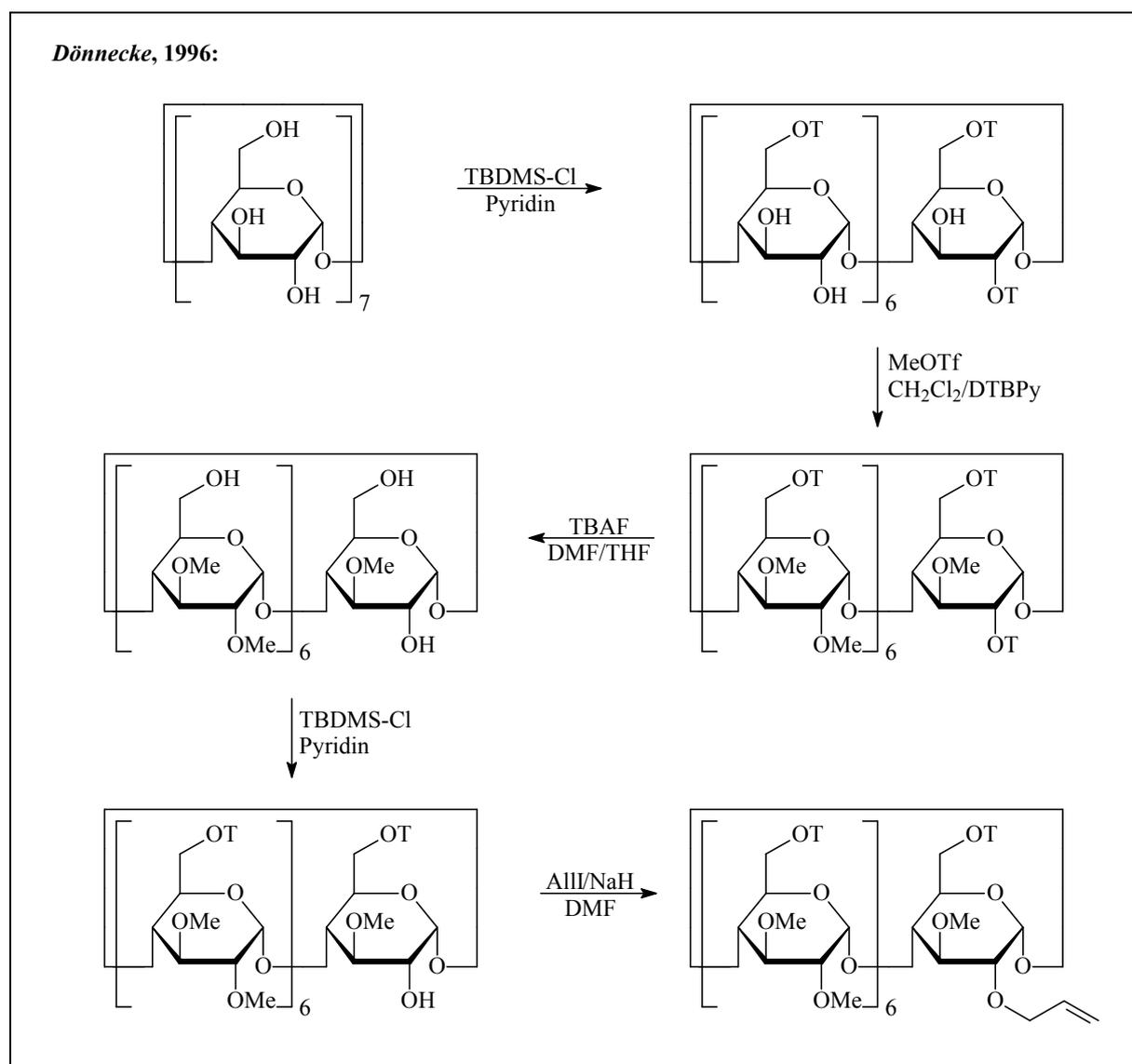


Abb. 14: Monoderivatisierung der Position 2 nach Dönnecke^[152]

3.1.2.2 Monofunktionalisierung in Position 3

Aufgrund der höheren Reaktivität der C-2- und C-6-Hydroxygruppen sind direkte Monofunktionalisierungen in diesen Positionen nur sehr schwer durchführbar und sind meist nur durch Komplexierung und Übertragung des Reagenzes auf diese Hydroxygruppe möglich^[96]. Auf diese Weise gelingt die Darstellung von Mono-3-(2-Naphthalinsulfonyl)-cyclodextrin aus α - und β -Cyclodextrin und 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser^{[155]-[157]}. Nach vollständiger Blockierung der Positionen 2 und 6 verläuft die Monofunktionalisierung dagegen meist problemlos, wie Bradshaw et al. mit der Einführung eines *p*-Allyloxybenzoyl-Restes in die Position 3 von 2,6-Me- β -CD

zeigten. Abschließend erfolgte dann die vollständige Methylierung der restlichen C-3-Hydroxygruppen mit Methyltriflat in Dichlormethan (**Abb. 15**)^[143].

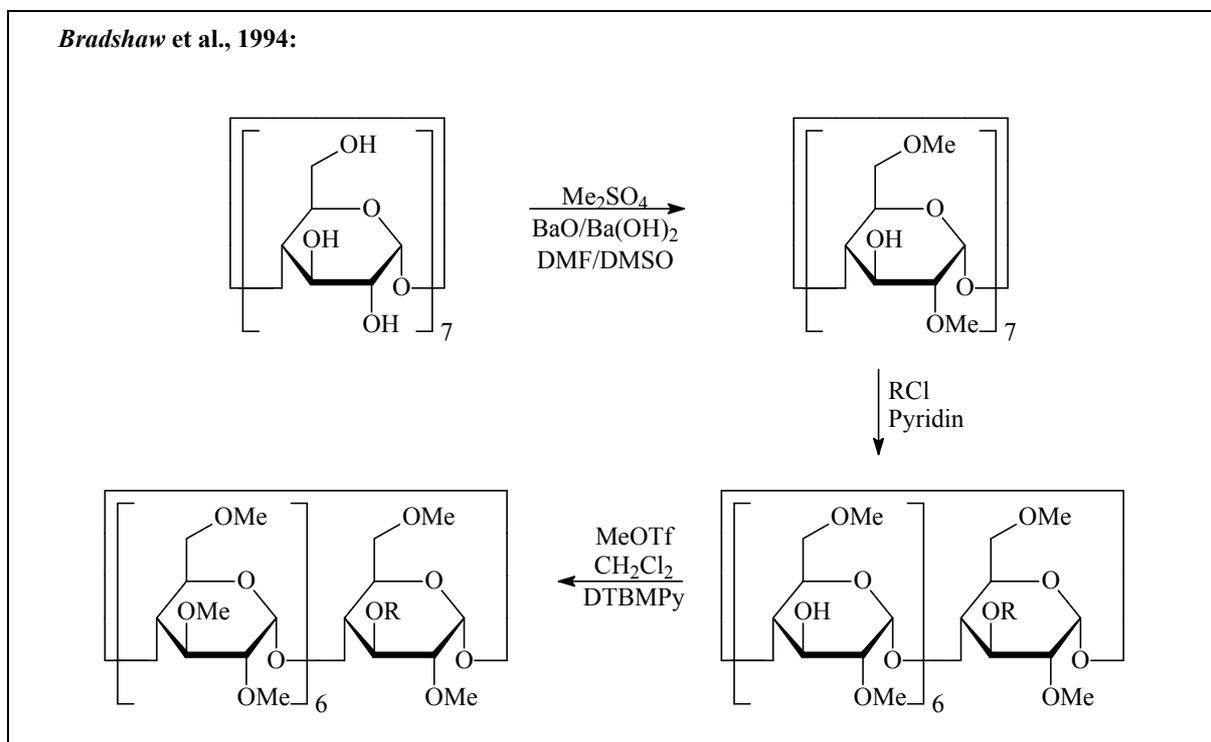


Abb. 15: Monoderivatisierung der Position 3 nach *Bradshaw*^[143]

Das von *Dönnecke*^{[152]-[154]} dargestellte einfach übersilylierte 2',6-TBDMS- β -CD ist auch für die Darstellung von in Position 3 monofunktionalisierten Cyclodextrinderivaten geeignet, da bei der Methylierung mit einer starken Base wie Natriumhydrid eine Wanderung der Silylgruppe von der Position 2 nach 3 erfolgt. Nach Entfernung aller TBDMS-Gruppen und erneuter Silylierung der primären Seite steht nun eine freie Hydroxygruppe in Position 3 von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zur Verfügung, die mit ω -Brom-1-alkenen und Natriumhydrid in DMF erfolgreich verethert wurde (**Abb. 16**).

3.1.2.3 Monofunktionalisierung in Position 6

Da die primären Hydroxygruppen die höchste Nukleophilie aufweisen, verlaufen Monofunktionalisierungen in dieser Position meistens einfacher als an den sekundären Hydroxygruppen. Häufig werden Mono-6-Sulfonylcyclodextrine mit geeigneten nucleophilen Reagenzien umgesetzt, wobei besonders häufig Mono-6-Tosylcyclodextrin als Ausgangsverbindung eingesetzt wird. Die Mono-Tosylierung gelingt in kurzer Zeit mit

äquivalenten Mengen Tosylchlorid in wässriger alkalischer Lösung^[158], trotzdem entsteht häufig ein Gemisch aus mono-, di- und tritosylierten Verbindungen, die sowohl in der primären als auch in der sekundären Seite der Cyclodextrine auftreten können. Daher ist zur Isolierung des reinen Mono-6-Tosylcyclodextrins hoher Aufwand nötig. Die Reinigung erfolgt vor allem durch wiederholtes Umkristallisieren aus Wasser oder durch eine säulenchromatographische Reinigung an Kohle. Weitere Verluste treten durch Eliminierung auf, bei der ein Alken oder das 3,6-Anhydroderivat entsteht. Die Darstellung von Mono-6-tosylcyclodextrinen wurde trotz der auftretenden Probleme intensiv erforscht^{[121][159][160]} und stellt eine der wichtigsten Verbindungen zur Darstellung von monofunktionalisierten Cyclodextrinderivaten in Position 6 dar (**Abb. 17**).

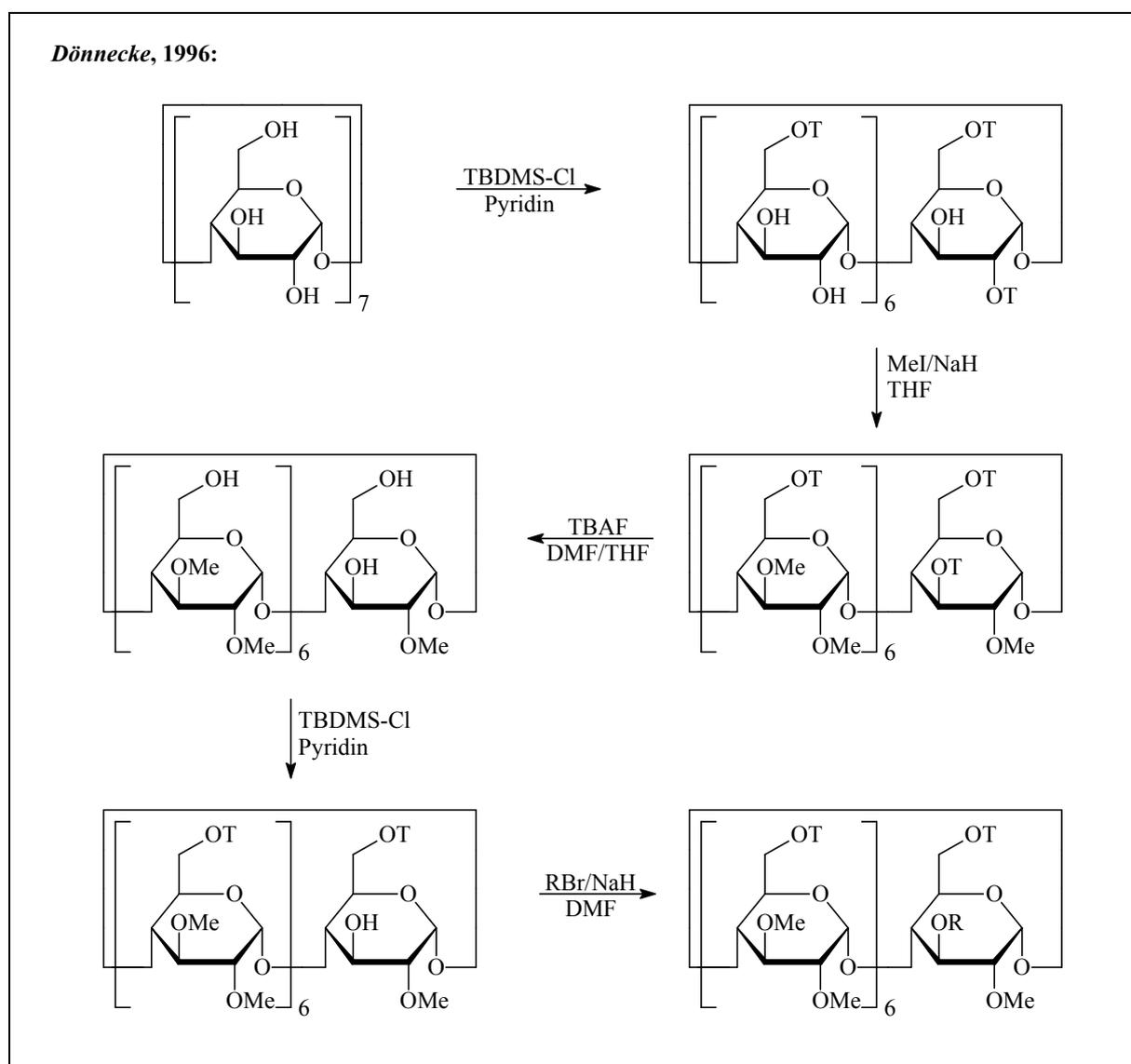


Abb. 16: Monofunktionalisierung der Position 3 nach Dönnecke^[150]

So gelingt durch die Umsetzung von Mono-6-tosyl- β -cyclodextrin mit Oxalylchlorid in DMSO die Darstellung von Mono-6-formyl- β -cyclodextrin, dass durch Oxidation in die entsprechende Säure überführt werden kann^{[158][161][162]}. Dagegen führt die Reaktion von Mono-6-tosyl- β -cyclodextrin nach *Yoon et al.* mit Hydroxylamin oder Hydrazin zu den Mono-6-oxim- bzw. Mono-6-hydrazon- β -cyclodextrinen^[162].

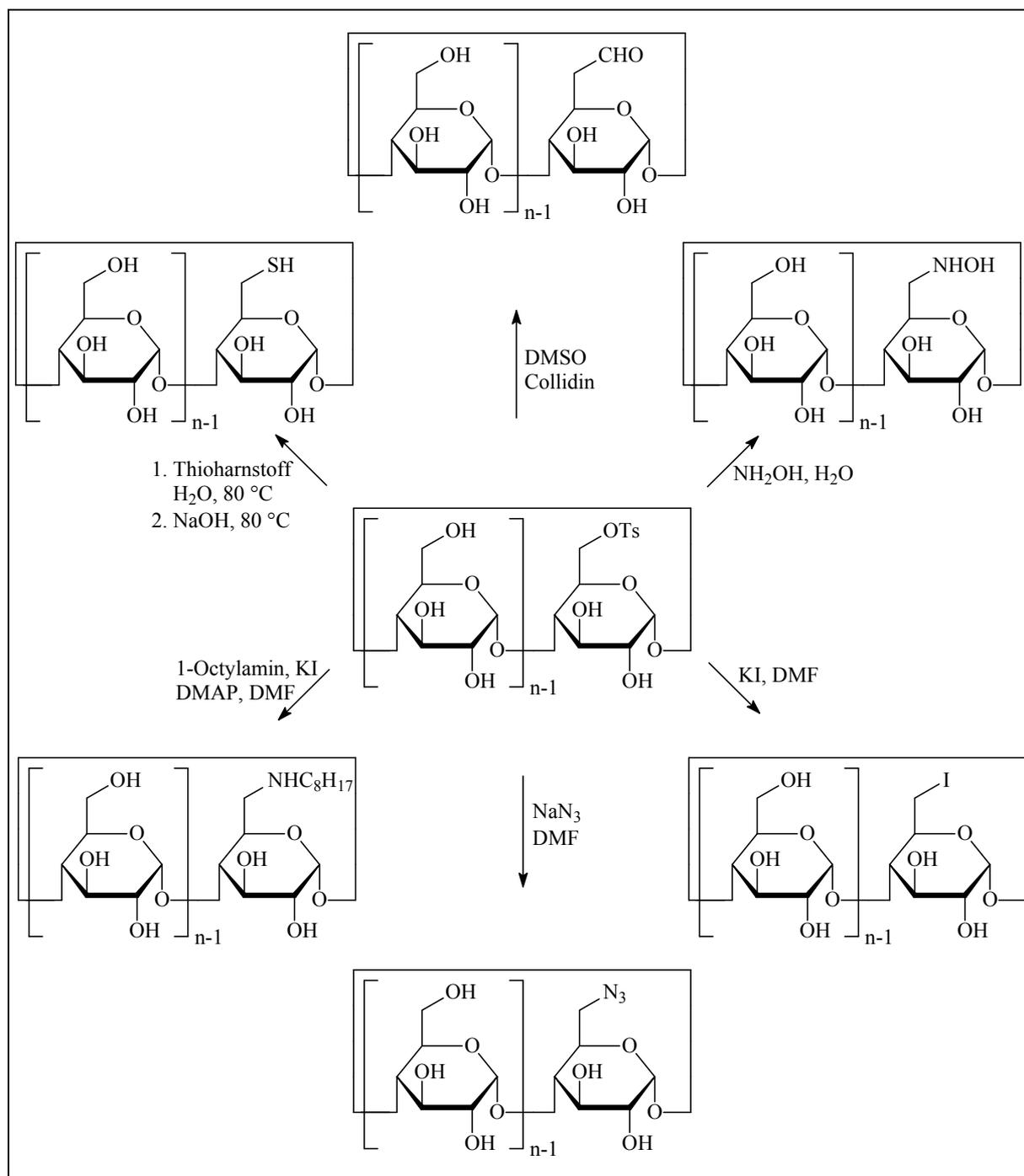


Abb. 17: Darstellung von C-6 monofunktionalisierten Cyclodextrinen aus mono-6-Tosylcyclodextrin

Hanessian et al.^[150] gelang die Darstellung von Mono-6-azido- β -cyclodextrin durch Erhitzen des Mono-6-tosyl- β -cyclodextrins mit Natriumazid in DMF. Durch eine anschließende katalytische Hydrierung oder Reaktion mit Triphenylphosphin in wässriger ammoniakalischer Lösung können auch Mono-6-amino- β -cyclodextrine erhalten werden^[163]. Die Tosylgruppe lässt sich durch Reaktion mit Nucleophilen wie Iodid^[164], Azid^{[159][165]}, Alkylamin- bzw. Poly(alkylamin)^{[121][166]}, Hydroxylamin^[167] und Thioharnstoff^{[168][169]} auch in die entsprechenden monofunktionalisierten Derivate umsetzen.

Neben der Tosyl-Gruppe eignen sich aber auch andere große Substituenten, wie die TBDMS- und Trityl-Gruppe^{[159][170]-[172]} zur Monofunktionalisierung in Position 6. So stellten Chen et al. permethyliertes β -Cyclodextrin mit einer einzelnen TBDMS-Gruppe an C-6 dar. Dafür wurde natives β -Cyclodextrin in einer Reaktion erst mit einer TBDMS-Gruppe versehen und dann sofort permethyliert (**Abb. 18**)^[173]. Die Aufreinigung des Produktes gelang jedoch erst nach der Desilylierung, bei der permethyliertes β -Cyclodextrin mit einer freien Hydroxygruppe in Position 6 erhalten wurde.

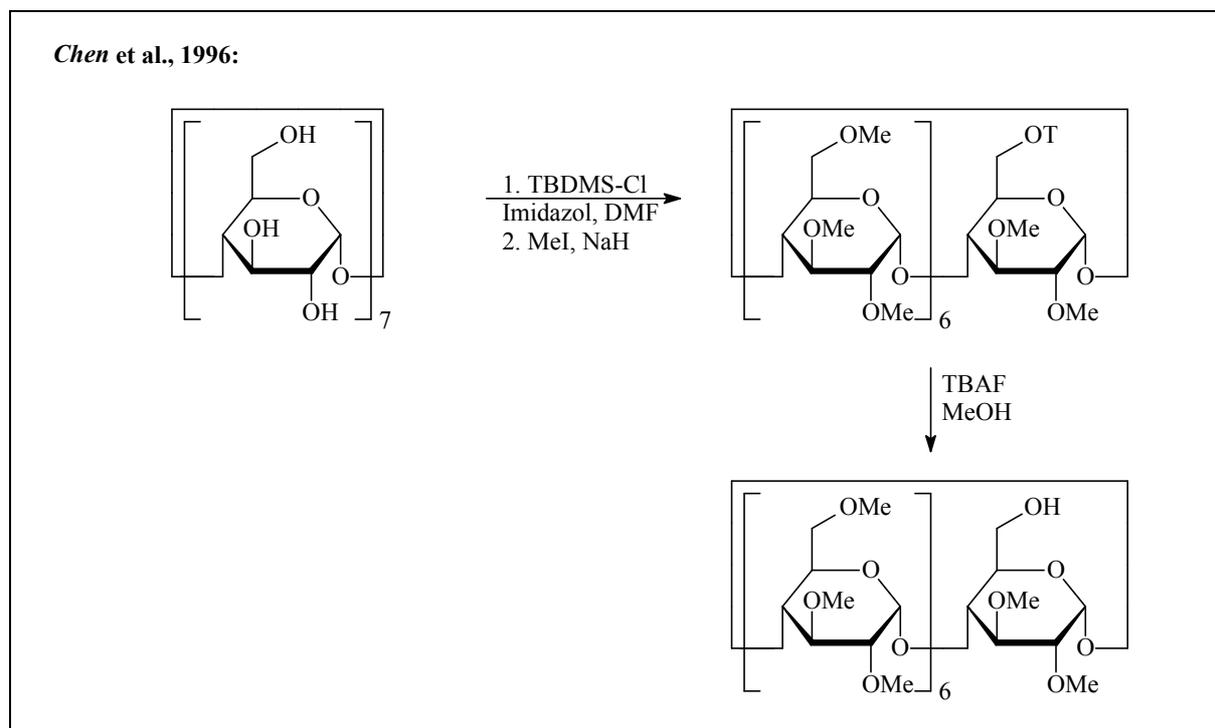


Abb. 18: Darstellung von in Position 6 monofunktionalisiertem permethyliertem Cyclodextrin^[173]

Weseloh^[133] gelang die Darstellung des gleichen Produktes nach Mono-Silylierung in Position 6 und anschließender Peracetylierung. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung und

Deacetylierung wurde reines Mono-6-TBDMS- β -CD erhalten, das anschließend vollständig methyliert wurde. Nach Abspaltung der TBDMS-Gruppe wurde auch hier Mono-6-Hydroxypermethyl- β -CD erhalten.

Eine weitere Möglichkeit schließt schon von vornherein die Bildung von monofunktionalisierten Derivaten in Position 2 und 3 aus. Dabei wird die Monofunktionalisierung in 2,3-Me- β -CD eingeführt und anschließend mit Methyltriflat methyliert. *Bradshaw* et al. stellte so Mono-6-tosylpermethyl- β -CD dar, bei dem die Tosyl-Gruppe dann gegen ω -Alkanolate ausgetauscht wurde^[143]. *Dönnecke*^{[150][152][153]} gelang durch Reaktion von 2,3-Me- β -CD mit 8-Brom-1-octen und Natriumhydrid in DMF und anschließender Methylierung die Darstellung von permethyliertem β -CD mit einem Octenylrest in Position 6.

3.1.3 Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrinderivate

Bifunktionalisierte Cyclodextrinderivate tragen an jeweils einer Hydroxygruppe zweier Glucoseeinheiten des Moleküls einen Substituenten, der sich von den anderen unterscheidet. Statistisch gesehen, können bei der Bifunktionalisierung von β -Cyclodextrin 33 Regioisomere entstehen^[174]. So wurden bei der Reaktion von β -Cyclodextrin mit Tosylchlorid neben anderen Produkten sowohl das di-*O*-6-^[175], das di-*O*-2-^{[176][177]}, als auch das di-*O*-3-Derivat^[178] isoliert. Bei der gezielten Bifunktionalisierung der 2-,3- oder 6-C-Hydroxygruppen zweier Glucoseeinheiten von α - und β -Cyclodextrin reduziert sich die Anzahl der disubstituierten Regioisomere auf drei, nämlich AB, AC und AD, wobei die Buchstaben die Position der einzelnen Glucoseeinheit angibt^[93] und wurde 1978 von *Breslow* et al.^{[179][180]} eingeführt. Wie bei den monofunktionalisierten Cyclodextrinderivaten, stellt auch hier die säulenchromatographische Abtrennung aufgrund der geringen Polaritätsunterschiede von unter- und überderivatisierten Produkten ein Problem dar^[181]. Daneben ist die Isolierung eines Regioisomers häufig ein noch viel größeres Problem, da die Polaritätsunterschiede der einzelnen Isomere sehr gering sind. Daher werden häufig Reagenzien eingesetzt, bei denen aufgrund der geometrischen Struktur nur die Darstellung eines einzelnen Regioisomers möglich ist^[182]. So werden zur Darstellung von AD-Isomeren häufig *trans*-Stilben- oder Biphenyl-Derivate eingesetzt, während bei der Umsetzung mit Benzophenon-Derivaten häufig AC-Isomere erhalten werden. Die Reaktion mit Benzol-

Derivaten ergibt dagegen meist die AB-Isomere^{[182]-[184]}. Bifunktionalisierungen können sowohl an der primären als auch an der sekundären Seite durchgeführt werden.

3.1.3.1 Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrinderivate an der primären Seite

Die Darstellung von in Position 6 bifunktionalisierten Cyclodextrinderivaten gelingt am einfachsten mit Reagenzien, die aufgrund ihrer geometrischen Struktur nur die Bildung eines einzelnen Isomers zulassen, bzw. eine hohe Selektivität bei der Darstellung eines Regioisomers zeigen. So gelingt die Darstellung des AD-Isomers durch die Reaktion von β -Cyclodextrin mit *trans*-Stilben-4,4'-disulfonylchlorid^{[182][183][185]-[188]}, die Reaktion mit 4, 4'-Benzophenon-disulfonylchlorid liefert dagegen das AC-Isomer^{[185]-[188]} (**Abb. 19**). *Aquavelle et al.*^[189] konnte die Selektivität von Bis(9,10-dicyanoanthracendisulfonylchlorid) zeigen, indem ihm bei der Reaktion mit β -Cyclodextrin die Isolierung der AD- und AC-Isomere in einem Verhältnis von 3 zu 1 gelang. Die Reaktion mit Anthrachinon-2,6-disulfonylchlorid führte dagegen zu einem Gemisch aus AD- und AC-Isomeren, die nur in kleinen Mengen isoliert wurden^[190]. Für die Darstellung von AB-Isomeren werden meist elektronenreiche Reagenzien wie 4,6-Dimethoxybenzol-1,3-disulfonylchlorid in Pyridin eingesetzt^{[187][188][191]}.

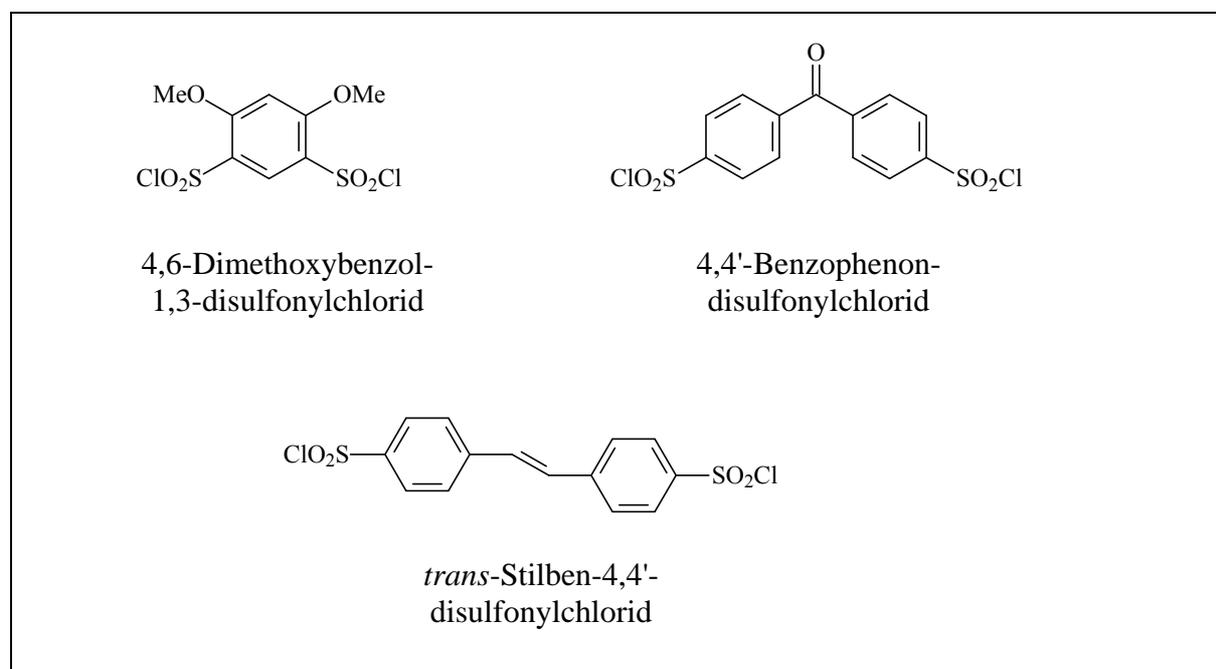


Abb. 19: Reagenzien zur gezielten Darstellung von primären AB-, AC- und AD-Isomeren

Bei gezielt dargestellten AB-Isomeren gelingt die Isolierung häufig mit hohen Ausbeuten. *Tabushi et al.*^[181] konnte nach Umsetzung von β -Cyclodextrin mit Benzol-1,3-disulfonylchlorid in trockenem Pyridin das AB-Isomer mit einer Ausbeute von 40 % isolieren.

Die disulfonylierten Cyclodextrine stellen wichtige Ausgangsverbindungen für bifunktionalisierte Verbindungen dar und können zu Derivaten mit Thio-, Amino-, Alkylamino-, Azido- und anderen Verbindungen substituiert werden^{[192][193]}. Eine nucleophile Substitution ist jedoch auf starke Nucleophile beschränkt, die meistens Schwefel oder Stickstoff enthalten, da bei schwächeren Nucleophilen häufig die Bildung von Epoxiden beobachtet wird^{[194][195]}. Eine weitere Möglichkeit ist die Reaktion der Disulfonate mit Kaliumiodid zu dem entsprechenden Diiodid, das dann mit Natriumborhydrid in das Didesoxyderivat überführt werden kann^[185]. Allerdings gestaltet sich die Isolierung der einzelnen Isomere auch hier sehr schwierig. Die säulenchromatographische Aufreinigung kann häufig dadurch erleichtert werden, dass die restlichen primären Hydroxygruppen mit TBDMS-Gruppen verethert und nach erfolgreicher Abtrennung wieder abgespalten werden^{[181][196]}. Eine Verbesserung der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde auch durch die Methylierung der sekundären Hydroxygruppen im nativen β -Cyclodextrin erwartet. Nach der Einführung der 4,6-Dimethoxy-1,3-disulfonyl-Gruppe und säulenchromatographischen Aufreinigung konnten jedoch nur 3.5 % des Disulfonats isoliert werden^[197]. Auch die Einführung anderer Disulfonate in 2,3-Me- β -CD führte zu ähnlichen Ergebnissen^[198]. *Chen et al.*^[199] gelang die Darstellung von permethyliertem β -Cyclodextrin mit zwei freien Hydroxygruppen in AB-, AC- und AD-Position in drei Schritten (**Abb. 20**). Dazu wurde β -Cyclodextrin mit 3.5 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in DMF umgesetzt und nach 1.5 h mit Natriumhydrid und Methyljodid versetzt. Nach der Abspaltung der TBDMS-Gruppen mit Ammoniumfluorid konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung die drei reinen AB-, AC- und AD-Isomere mit Ausbeuten von 7.6 %, 8.3 % und 8.9 % erhalten werden.

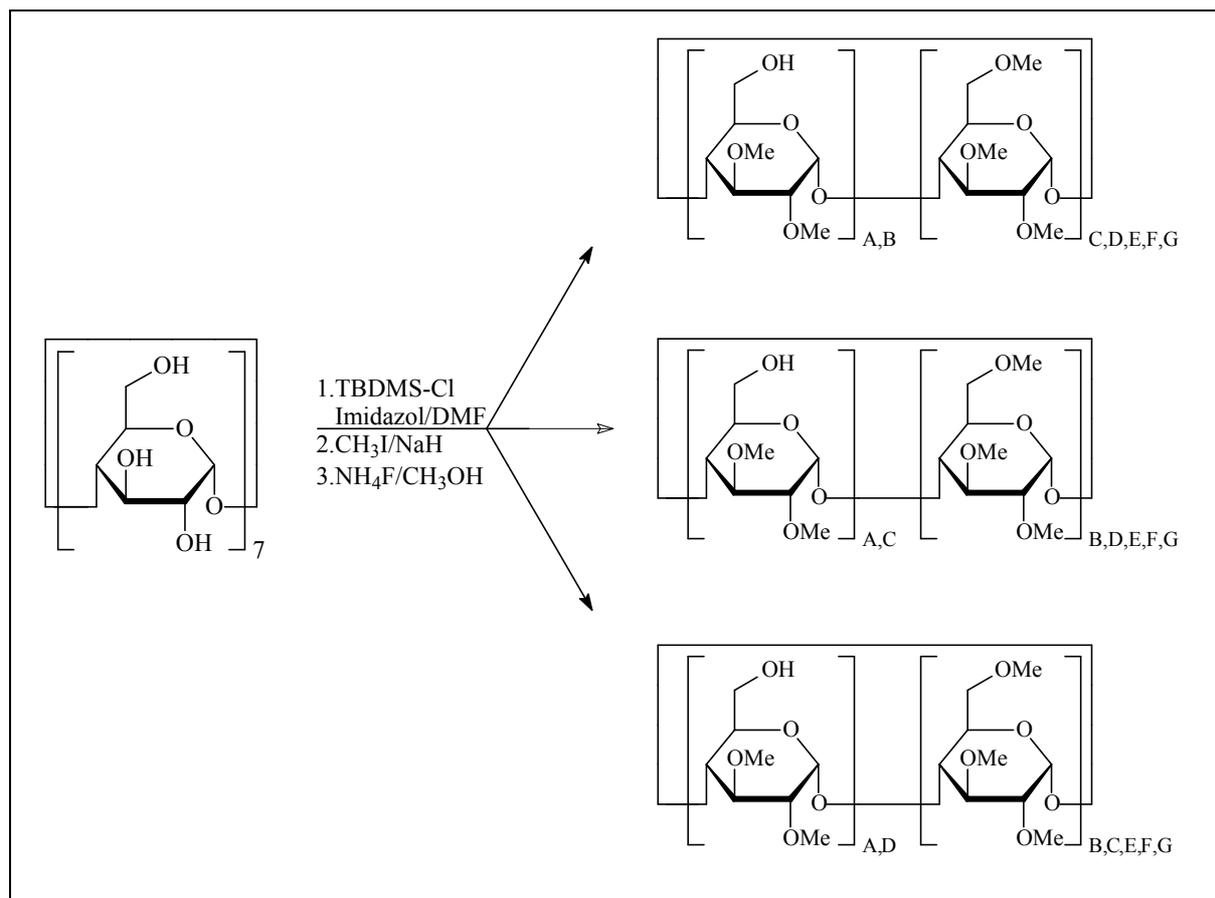


Abb. 20: Darstellung von AB-, AC- und AD-Isomeren nach *Chen et al.*^[199]

Pearce et al.^[200] ging einen ganz neuen Weg, indem statt einer selektiven Einführung von Substituenten, die regioselektive Abspaltung von Benzylresten durchgeführt wurde. Dafür wurde nach der Methode von *Sato et al.*^[129] zunächst perbenzyliertes α -, β - und γ -Cyclodextrin hergestellt und dann mit Diisobutylaluminiumhydrid regioselektiv Benzylgruppen abgespalten (**Abb. 21**). Bei α - und β -Cyclodextrin wurden AD-Isomere erhalten, bei γ -Cyclodextrin wurde zusätzlich das AE-Isomer isoliert. Die beiden freien Hydroxygruppen von α -Cyclodextrin wurden dann mit Allylbromid und Natriumhydrid in DMF verethert und anschließend über eine Metathesereaktion miteinander verknüpft. Nach hydrolytischer Spaltung wurde das AD-überbrückte Cyclodextrinderivat erhalten. Durch die Methylierung des di-O-debenzylierten Produktes und hydrolytischer Abspaltung der restlichen Benzylgruppen konnte dagegen das di-methylierte Cyclodextrin erhalten werden.

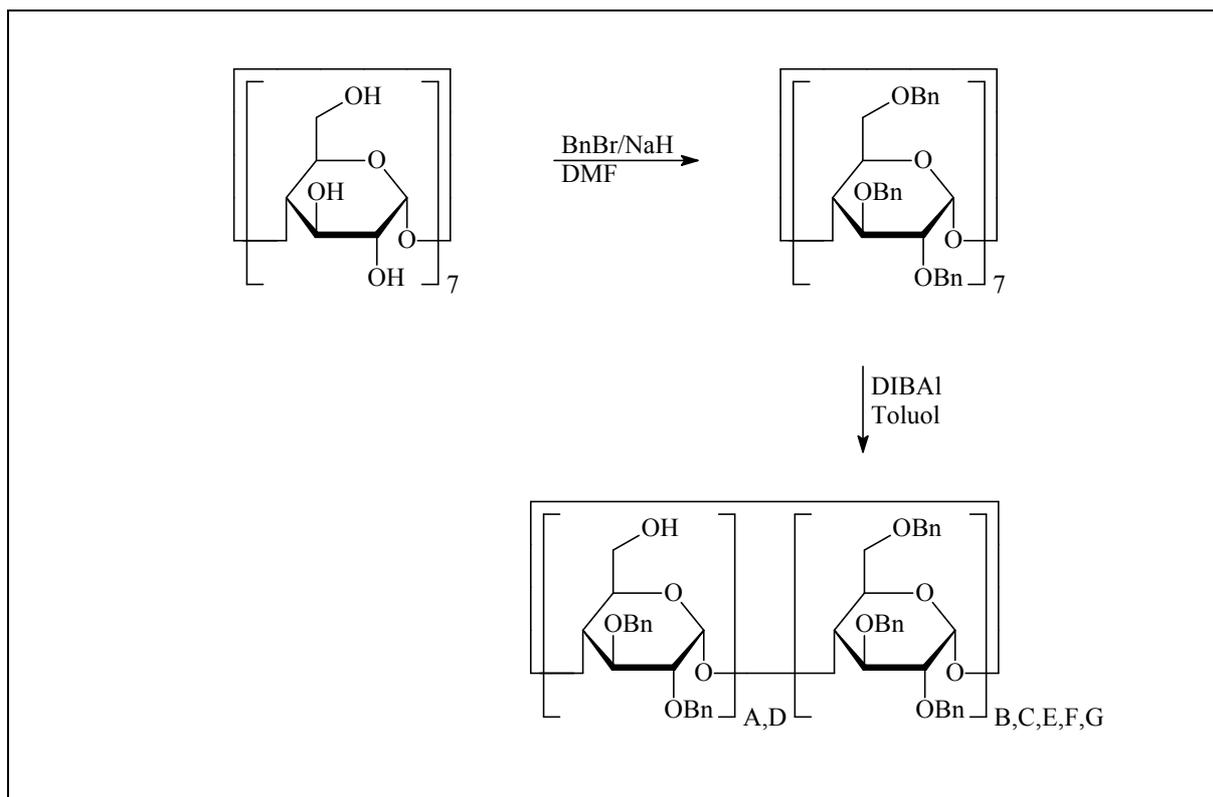


Abb. 21: Bifunktionalisierung nach Pearce et al.^[200]

3.1.3.2 Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrinderivate in der sekundären Seite

Obwohl die Darstellung von an den sekundären Hydroxygruppen bifunktionalisierten Cyclodextrinderivaten schwieriger durchzuführen ist, gibt es auch hier schon eine ganze Reihe von Isomeren, die isoliert werden konnten. So reagiert *p*-Toluolsulfonylchlorid selektiv mit β -Cyclodextrin in Gegenwart von Dibutylzinnoxid in DMF zu den drei Disulfonyl-Isomeren in der Position 2, die auch isoliert wurden^[176]. α -Cyclodextrin wird mit 3-Nitrobenzolsulfonylchlorid ausschließlich in Position 2 substituiert. Diese Selektivität wird auf die Bildung von Einlagerungskomplexen mit dem Reagenz zurückgeführt, durch die nur die Übertragung der reaktiven Gruppen auf die Position 2 möglich ist. Die Reaktion mit 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid ergibt dagegen ein Gemisch aus in Position 2 und 3 disubstituierten Produkten^[177]. Die Umsetzung mit α -Naphthalensulfonylchlorid ergibt mit hoher Selektivität das di-2-substituierte Produkt, während die Reaktion mit β -Naphthalensulfonylchlorid in wässrigem Acetonitril fast selektiv zu dem di-3-sulfonylierten Cyclodextrinderivat führt, wobei nur die AC- und AD-Isomere isoliert werden konnten^[177]. Werden diese Disulfonate mit Basen behandelt, kommt es nach Deprotonierung und Angriff auf das elektrophile Kohlenstoffatom zur Bildung von *manno*-Di-2,3-

epoxycyclodextrinen^{[176]-[178]}. Die Ringöffnung ist durch einen nucleophilen Angriff möglich und führt zur gezielten Darstellung von di-3-substituierten Verbindungen. Allerdings geht die in die Reaktion involvierte Glucoseeinheit nach Öffnung des Epoxidringes in ein Derivat der Altrose mit einer ¹C₄-Sesselkonformation über. So kommt es bei der Reaktion von *manno*-Di-2,3-epoxycyclodextrin mit Ammoniaklösung bei hohen Temperaturen zur Bildung von *altro*-Di-3-aminocyclodextrin^{[201][202]}. Dialkylierte Cyclodextrinderivate in Position 2 sind aufgrund der Reaktivität der primären Hydroxygruppen aus nativem Cyclodextrin nur schwer darstellbar. Daher ist die Dialkylierung erst nach Einführung von Schutzgruppen in Position 6 möglich^{[202][203]}. Selektive Dialkylierungen in Position 3 sind in der Literatur bisher nicht beschrieben.

3.2 Charakterisierung der Cyclodextrinderivate

Bei der Charakterisierung und Analyse von Cyclodextrinderivaten haben sich neben der Dünnschichtchromatographie^[62] vor allem physikalisch-chemische Verfahren, wie die Kernresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) und die Massenspektrometrie bewährt. Häufig werden aber auch organisch-chemische Verfahren, wie die Standard-Methylierungsanalyse und Reduktive Spaltung, durchgeführt.

3.2.1 NMR-Spektroskopie

Die Struktur der Cyclodextrinderivate lässt sich mit Hilfe der ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektroskopie aufklären, wenn die Cyclodextrinderivate eine C_n-Symmetrie aufweisen. Dies ist gegeben, wenn die Glucosebausteine der Cyclodextrine einheitlich substituiert sind und so magnetisch und chemisch äquivalent erscheinen^{[204]-[206]}. Die Lage der jeweiligen Signale enthält dabei Informationen über deren chemische Umgebung, während die Intensität (Integrale) und die Aufspaltung der Signale im ¹H-NMR-Spektrum Auskunft über die Anzahl äquivalenter Protonen und die Anzahl bzw. über die Lage benachbarter Protonen Aufschluss geben. Bei mono- und bifunktionalisierten Cyclodextrinderivaten ist die chemische und magnetische Äquivalenz der Glucoseeinheiten aufgehoben, so dass jedes Proton und ¹³C-Kohlenstoffatom ein eigenes Resonanzsignal besitzen. Daraus ergeben sich häufig Signalüberlagerungen, wodurch die NMR-Spektren sehr unübersichtlich werden. Hier können

die Signale nur noch durch die Aufnahme von zweidimensionalen NMR-Verfahren, wie ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -Cosy, und der DEPT-Aufnahmetechnik (Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer) zugeordnet werden. Allerdings ist die NMR-Spektroskopie ein relativ unempfindliches Verfahren, bei dem ca. 10 % falsch substituierter Homologe nicht mehr detektiert werden können. Mit diesem Verfahren kann also vor allem die Struktur des Cyclodextrinderivats analysiert werden, während für die Überprüfung der Reinheit massenspektrometrische Verfahren herangezogen werden.

3.2.2 Massenspektrometrische Verfahren

Verwendung finden hier vor allem MALDI-TOF-, FAB- und die ESI-Massenspektrometre, wodurch der Substitutionsgrad von Cyclodextrinen ermittelt werden kann. Im MALDI-TOF-MS-Experiment (Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry) wird das zu untersuchende Cyclodextrinderivat mit einem großen Überschuss an Matrix, z.B. 4-Hydroxy- α -cyanozimtsäure, vermischt, auf einen speziellen Probenträger aufgebracht und getrocknet. Mit einem gepulsten Stickstofflaser werden die in die Matrix eingebetteten Cyclodextrinderivate in der Ionenquelle in einem bestimmten Winkel beschossen und liegen nach erfolgter Desorption und Ionisierung in der Gasphase vor. Die Molekülonen werden dann durch eine am Probenträger anliegende Hochspannung in Richtung des Flugrohrs beschleunigt, in dem die Auftrennung der Ionen entsprechend ihrer Flugzeit erfolgt. Dabei wird die Geschwindigkeit nur durch die Ionenmasse bestimmt, da alle beschleunigten Ionen dieselbe kinetische Energie besitzen. Bei dieser Methode werden die Cyclodextrinderivate nicht fragmentiert, sondern als Adduktionen mit Natrium $[\text{M}+\text{Na}]^+$ und Kalium $[\text{M}+\text{K}]^+$ detektiert. Nach *Bartsch*^{[207][208]} lassen sich so quantitative Aussagen über die Reinheit bzw. zu den Mengenverhältnissen von Gemischen machen.

In der Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS)^{[209]-[211]} erfolgt die Ionisation dagegen durch Versprühen der Probe in Anwesenheit eines starken elektrostatischen Feldes und eines Trockengasstromes, wobei auch hier unfragmentierte Molekülonen detektiert werden.

Bei der FAB-MS ("fast atom bombardement" Massenspektrometrie)^{[212]-[214]} werden die Cyclodextrinderivate in einer flüssigen Matrix wie Glycerin gelöst und mit einem Strahl beschleunigter Xeniumatome oder Cäsium-Kationen beschossen. Dabei wird das Cyclodextrinderivat ionisiert und in die Gasphase überführt. Es entstehen Molekülonen, Adduktionen und Fragmentationen der Probe und der Matrix.

3.2.3 Standard-Methylierungsanalyse

Bei der Standard-Methylierungsanalyse (SMA)^{[215]-[217]} werden die freien Hydroxygruppen der Cyclodextrinderivate methyliert und somit chemisch blockiert. Anschließend erfolgt die hydrolytische Spaltung der glykosidischen Bindungen mit Trifluoressigsäure, wobei die entsprechenden Monomereinheiten erhalten werden. Nach Reduktion der Carbonylgruppe und Peracetylierung werden partiell methylierte Alditolacetate (PMAA) erhalten, die mittels GC/MS getrennt und identifiziert werden können. Hierbei können neben der Reinheit der Probe auch der Derivatisierungsgrad und die Position einer Mono- oder Bifunktionalisierung ermittelt werden.

3.2.4 Reduktiver Abbau

Bei der Reduktiven Spaltung^{[217][218]} werden in einem ersten Schritt die freien Hydroxygruppen des Cyclodextrinderivats methyliert. Es folgt dann die durch eine Lewis-Säure katalysierte Spaltung der glykosidischen Bindung. In einem wasserfreien Medium übernimmt ein hydridlieferndes Organosilan die Rolle des Nucleophils, das mit dem intermediär gebildeten Carboxoniumion zum Anhydroalditol reagiert. Durch anschließende Acetylierung werden partiell methylierte Anhydroalditolacetate erhalten, die ebenfalls mittels GC/MS getrennt und identifiziert werden können.

3.3 Grundlagen der Gaschromatographie

Die Gaschromatographie ist eine Methode, bei der flüchtige und thermisch stabile Verbindungen qualitativ und quantitativ analysiert werden können. Dabei können auch verschiedene Komponenten eines Stoffgemisches, je nach Wechselwirkung mit der stationären Phase, getrennt werden. Chromatographische Trennverfahren beruhen auf der multiplikativen Verteilung der zu trennenden Komponenten zwischen einer mobilen und einer stationären Phase. Bei der Gaschromatographie ist die stationäre Phase eine Flüssigkeit (GLC) oder ein Feststoff (GSC) und die mobile Phase ein Gas, meist Wasserstoff, Helium oder Stickstoff. Die Komponenten einer injizierten Probe werden durch das Trägergas durch die Trennsäule transportiert und hier unterschiedlich gelöst oder adsorbiert. Die Gesamtaufenthaltsdauer einer Komponente in der Trennsäule wird als Gesamtretentionszeit t_R

bezeichnet und setzt sich aus der Aufenthaltsdauer in der mobilen und stationären Phase zusammen. Die Nettoretentionszeit t_S , die angibt wie lange eine Probe von der stationären Phase festgehalten wird, setzt sich dann aus der Differenz der Gesamtretentionszeit t_R und der Totzeit t_0 , also der Aufenthaltsdauer in der mobilen Phase, zusammen:

$$t_S = t_R - t_0$$

Bei unterschiedlichen Nettoretentionszeiten werden die einzelnen Komponenten eines Stoffgemisches voneinander getrennt. Dies ist jedoch nur möglich, wenn der Trennfaktor $\alpha > 1$ ist, da ansonsten die Retentionszeiten identisch wären und keine Trennung erfolgt.

$$\alpha = \frac{t_{S2}}{t_{S1}}$$

Ein großer Trennfaktor α sagt jedoch noch nichts über die Qualität einer Trennung aus, da auch Peakform und Peakbreite zu beachten sind. Die Halbwertsbreite des Peaks $w_{0,5}$ bestimmt die Auflösung oder Resolution R zweier Komponenten bei gegebener relativer Retention.

$$R = \frac{t_{R,2} - t_{R,1}}{w_{0,5,1} + w_{0,5,2}}$$

Zwei benachbarte Peaks können also unmittelbar benachbart ($R = 1$), getrennt ($R > 1$) oder vermischt sein ($R < 1$). Die Peakbreite w hängt bei idealer Probenaufgabe nur von der Trennkraft der Säule und der Retentionszeit ab. Wird der Peak (Elutionskurve) in erster Näherung als Glockenkurve behandelt, lässt sich die Trennstufenzahl N , ein Maß für die Effizienz einer Säule, aus der Halbwertsbreite des Peaks berechnen:

$$N = 8 \ln 2 \left(\frac{t_R}{w_{0,5}} \right)^2 = 5.54 \left(\frac{t_R}{w_{0,5}} \right)^2$$

Die Trennstufenzahl N ist also umso größer, je kleiner die Peakbreite relativ zu seiner Bruttoreaktionszeit ist und wird unmittelbar von der Strömungsgeschwindigkeit des Trägergases bestimmt^[219]. Die Trennstufenzahl oder Bodenzahl N ergibt sich aus dem Quotienten der Länge L der Trennsäule und der Höhe eines theoretischen Trennbodens H :

$$N = \frac{L}{H}$$

Die theoretische Bodenhöhe H sollte also möglichst klein sein und ist von der Fließgeschwindigkeit u der mobilen Phase abhängig. Die *Van-Deemter-Gleichung* zeigt den Zusammenhang zwischen Fließgeschwindigkeit u und der Bodenhöhe H :

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

Dabei beschreibt Term A den Einfluss der Streudiffusion auf die Peakverbreiterung und ist abhängig von der Art des Korns und der Packung. Bei Kapillarsäulen ist $A = 0$. Der Quotient B/u beschreibt die longitudinale Diffusion, also die Diffusion der Probenmoleküle im Verlauf der Trennstrecke. Eine hohe Fließgeschwindigkeit verringert bei diesem Term also die Diffusion und somit auch die Bodenhöhe. Der Summand Cu beschreibt dagegen die Wechselwirkungen der Probenmoleküle mit der stationären Phase. Eine hohe Fließgeschwindigkeit vergrößert diesen Term und somit auch die Bodenhöhe. Für eine maximale Trennleistung muss also eine optimale Trägergasgeschwindigkeit u_{opt} ermittelt und eingestellt werden.

Über die Trennstufenzahl N und dem Trennfaktor α kann auch die Auflösung R dargestellt werden:

$$R = \frac{1}{4} \frac{\alpha - 1}{\alpha} \frac{k_i}{k_i - 1} \sqrt{N}$$

k_i = Kapazitätsfaktor der i . Komponente

Die drei Terme zeigen, dass eine Reihe von Faktoren einen Einfluss auf die Auflösung haben. So wird der Trennfaktor α im sog. Selektivitätsterm durch die Temperatur und die Polarität der stationären Phase beeinflusst und nimmt bei steigender Temperatur im allgemeinen ab, wodurch auch die Auflösung abnimmt. Das Kapazitätsverhältnis (k) im Retardationsterm gibt das Verhältnis der Aufenthaltszeiten für die einzelnen Komponenten in der stationären und der mobilen Phase an. Mit zunehmender Temperatur nehmen die Kapazitätskoeffizienten (k_i) stark ab, so dass sich die Auflösung verschlechtert. Der Dispersionsterm wird durch die Trennstufenzahl N beschrieben und verhält sich direkt proportional zur Säulenlänge L . Daher führt hier erst eine Vervierfachung der Säulenlänge zu einer Verdopplung der Auflösung. Allerdings wird dadurch auch die Analysenzeit vervierfacht, da die Retentionszeit proportional mit der Säulenlänge zunimmt.

3.4 Enantioselektive Gaschromatographie

Bei der enantioselektiven Gaschromatographie mit Cyclodextrinen als stationäre chirale Selektoren hat sich gezeigt, dass sich Beispiele für Enantiomerentrennungen aus allen Substanzklassen finden lassen. Das Spektrum reicht von stark polaren chiralen Diolen, Carbonsäuren und derivatisierten Aminosäuren bis zu unpolaren cyclischen und linearen Kohlenwasserstoffen. Die chromatographische Enantiomerentrennung ist die Folge einer Diskriminierung konstitutiv identischer, aber konfiguratив unterschiedlicher Moleküle durch einen chiralen, nicht-racemischen Selektor. Für enantioselektive Trennungen sind nur geringe Unterschiede der Freien Enthalpie (ΔG°) für die Diskriminierung von Enantiomeren nötig. So erfolgt die chirale Erkennung der Enantiomere von (R,S)-3-Brom-2-methyl-1-propanol an nativem β -Cyclodextrin mit einem Unterschied der Freien Enthalpie von nur 40 J mol^{-1} . Für die Enantiomerendiskriminierung des (S;R)-Mandelsäure-Methylesters an nativem β -Cyclodextrin ist dagegen ein Unterschied von $\Delta G^\circ = 180 \text{ J mol}^{-1}$ messbar^[220].

Trotz der geringen Enthalpieunterschiede hat es bereits einige Untersuchungen gegeben, die zur Klärung der Stabilität von nichtkovalenten Wirt-Gast-Inklusions-Komplexen führen sollten. Für die Diskriminierung von Enantiomeren durch Cyclodextrinderivate scheinen die folgenden fünf Faktoren besonders wichtig zu sein^{[221][222]}:

1. hydrophobe Wechselwirkungen
2. Van-der-Waals-Wechselwirkungen
3. Wasserstoffbrückenbindungen
4. Freisetzung von Wasser aus dem Cyclodextrinhohlraum unter Entropiegewinn
5. Konformationsänderung des Gastmoleküls und/oder des Cyclodextrinderivates bei der Inklusion (induced fit)

Die fünf Faktoren haben dabei einen unterschiedlich großen Einfluss auf den Trennmechanismus, der zum einen vom Charakter des Cyclodextrinderivates und zum anderen von der Natur des Gastes/Substrates abhängig ist.

Eine vereinfachte Darstellung zum Mechanismus der Enantiomerentrennung geht von einem Drei-Punkt-Modell aus, bei dem es zu mindestens drei Wechselwirkungen zwischen dem chiralen Selektor und dem Enantiomer kommt. Eine Wechselwirkung ist dabei von der Stereochemie des Gastes abhängig und bewirkt schließlich die enantioselektive Trennung der Enantiomere (**Abb. 22**)^[223]. Hierbei wirken zwischen dem Enantiomer I und dem chiralen

Selektor der stationären Phase drei Formen von intermolekularen Wechselwirkungen, während zwischen dem Enantiomer II und dem chiralen Selektor lediglich zwei Wechselwirkungen möglich sind. Das führt zu einem stabileren Komplex zwischen dem chiralen Selektor und dem Enantiomer I, wodurch die Trennung der Enantiomere I und II, mit einer kürzeren Retentionszeit für das Enantiomer II möglich ist.

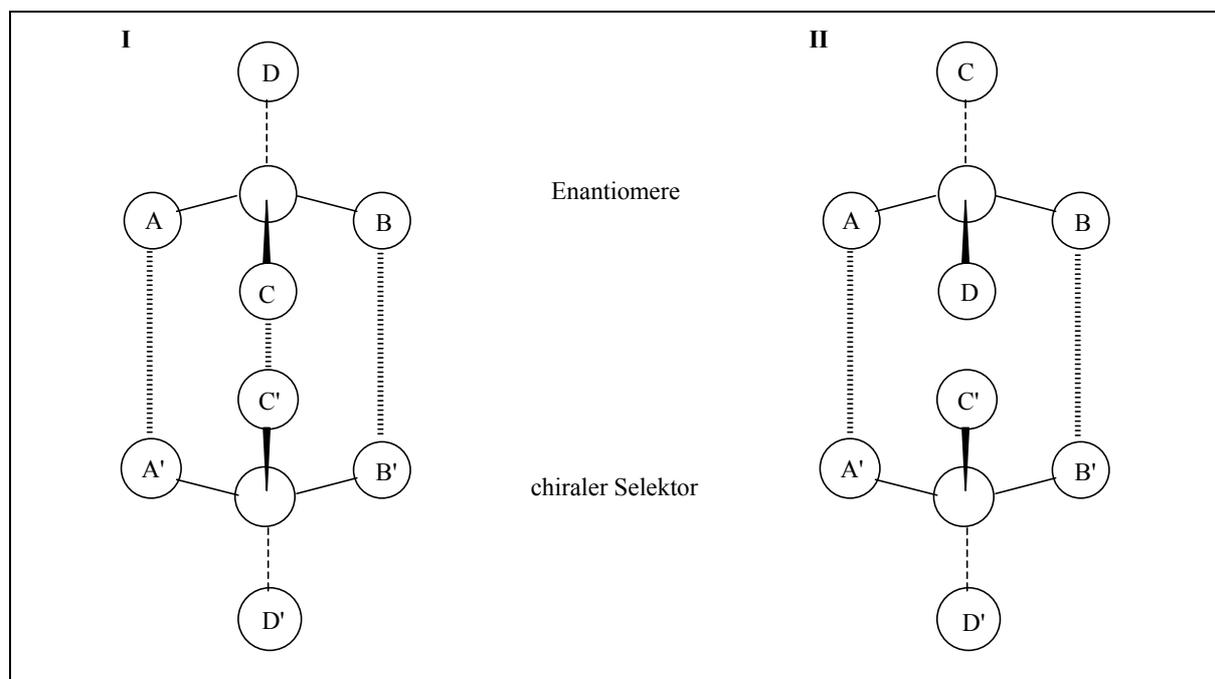


Abb. 22: Drei-Punkt-Modell^[223]

Für natives Cyclodextrin sind nur wenige Enantiomertrennungen bekannt. Dies wird auf die Starrheit des Cyclodextringerüsts zurückgeführt, das durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxygruppen stabilisiert wird und eine Konformationsänderung zur chiralen Erkennung der einzelnen Enantiomere nicht zulässt^{[224][225]}. Werden die Hydroxygruppen durch Acylierung, Alkylierung oder Silylierung modifiziert, ist die Ausbildung dieser Wasserstoffbrückenbindungen nicht mehr möglich. Die gewonnene Flexibilität des Cyclodextringerüsts kann zur Diskriminierung von Enantiomeren genutzt werden. Die Enantioselektivität wird daher nicht nur durch die Größe des Cyclodextrins sondern auch durch die Substituenten an den Hydroxygruppen der C-2-, C-3- und C-6-Atome beeinflusst. Die primäre Seite des Cyclodextrintorus ist hauptsächlich für die physikalischen Eigenschaften, wie Polarität, Schmelzpunkt und Löslichkeit verantwortlich. Die Substituenten an C-6 geben aber auch die Konformation des Cyclodextrinmoleküls vor und können zu einem Verschluss der primären Seite führen. Dadurch wird ein Einfluss auf die

Enantioselektivität ausgeübt, wie Untersuchungen an 6-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl- β -Cyclodextrin- bzw. 6-*O*-*tert*-Hexyldimethylsilyl- β -Cyclodextrin-derivaten zeigten^{[226]-[228]}. Haben Cyclodextrinderivate in Position 2 und 3 die gleichen Alkylreste, ist die Enantioselektivität nur von dem Substituenten in der primären Seite abhängig.

Die räumliche Ausrichtung der C-2- und C-3-Hydroxygruppen an der sekundären Seite des Cyclodextrinmoleküls kann bei Acylierung bzw. Alkylierung zu unterschiedlichen Effekten führen. Die Substituenten an C-2 sind an der weiteren Seite des Cyclodextrins so angeordnet, dass sie von dem Cyclodextrinhohlraum wegzeigen. Ihnen wird daher eine bedeutende Rolle bei der chiralen Erkennung von Gästen auf der Außenseite des Cyclodextrins zugesprochen. Dabei soll es zur Adsorption und zu anderen Wechselwirkungen zwischen dem Enantiomer und der Oberfläche des Cyclodextrins kommen, so dass auch hier eine Diskriminierung von Enantiomeren möglich ist. Die Substituenten in Position 3 einer Glucopyranoseeinheit ragen dagegen mehr in den Hohlraum des Cyclodextrins hinein und sind so für die Inklusion von Gastmolekülen bzw. für Wechselwirkungen zwischen dem Enantiomer und dem Cyclodextrinhohlraum bedeutend^{[223][227][229][230]}.

Eine Möglichkeit die Wechselwirkungen zwischen einem Wirt und seinem Gast zu untersuchen, bietet die Röntgenstrukturanalyse. Eine gut untersuchte Kristallstruktur eines Cyclodextrin-Gast-Systems liegt von permethyliertem α -Cyclodextrin mit komplexiertem 1-Phenylethanol vor^{[224][231]}. Dabei ist die Phenylgruppe des Gastmoleküls partiell in der sekundären Seite des α -Cyclodextrins inkludiert und wird durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen mit der inneren Oberfläche des Wirtmoleküls stabilisiert. Die Hydroxygruppen der (S)- und (R)-Enantiomere sind über Wasserstoffbrückenbindungen an die C-2- und C-3-Sauerstoffatome gebunden. Verglichen mit der Inklusion des (S)-Enantiomers im Cyclodextrintorus, liegt das (R)-Enantiomer um 12° senkrecht zur Achse der Phenylgruppe gedreht vor.

Bei der Inklusion racemischer Mandelsäure sind die Wechselwirkungen zwischen dem permethyliertem α -Cyclodextrin und dem (S)- bzw. (R)-Enantiomer noch deutlicher ausgeprägt (**Abb. 23**)^{[224][232]}. Die Methylgruppe des 1-Phenylethanol ist in der Mandelsäure durch eine Carboxylgruppe ersetzt. Die Kristallstruktur mit dem (R)-Enantiomer (**Abb. 23**, links) zeigt, dass die Phenylgruppe ebenfalls an der weiteren sekundären Seite des Cyclodextrintorus inkludiert ist und die Hydroxygruppe eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Methoxy-Sauerstoffatom des Cyclodextrins ausbildet. Die Phenylgruppe des (S)-Enantiomers ist dagegen nur teilweise in das Wirtsmolekül inkludiert (**Abb. 23**, rechts). Die

Hydroxy- und Carboxygruppen ragen aus dem Cyclodextrinhohlraum heraus und bilden Wasserstoffbrückenbindungen zu Wassermolekülen. Bei beiden Wirt/Gast-Systemen wird zusätzlich eine Konformationsänderung im Cyclodextrinmolekül beobachtet.

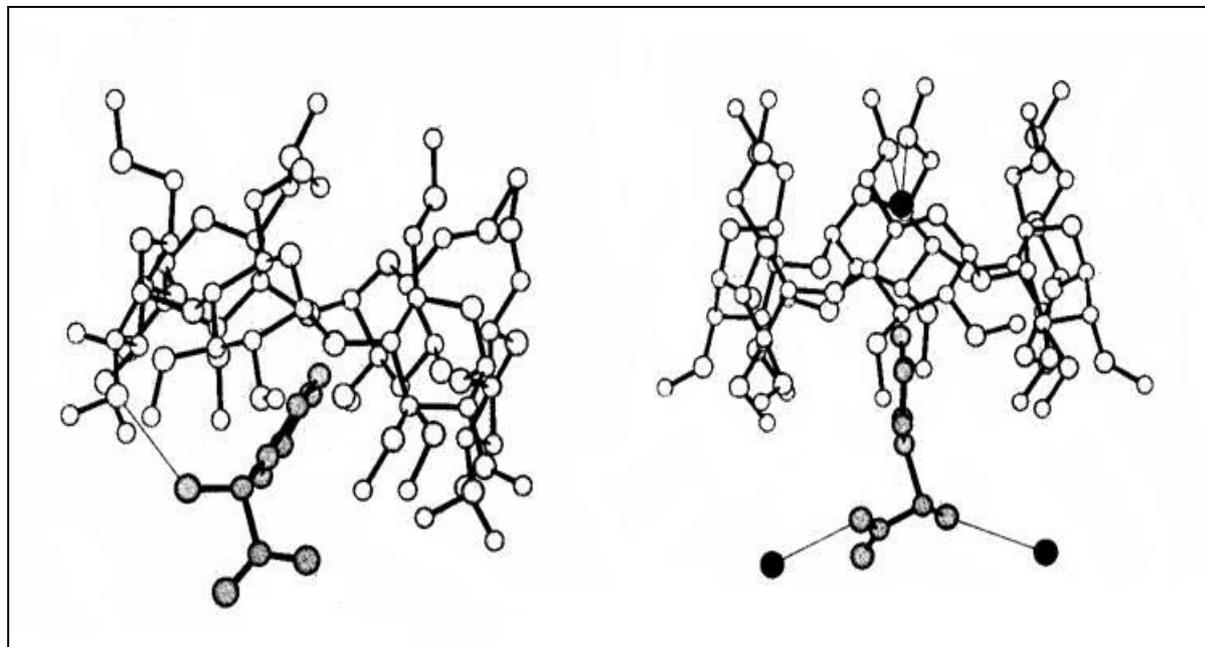


Abb. 23: Kristallstruktur von permethyliertem α -CD mit racemischer Mandelsäure^[224]

Grandeury et al. konnten anhand von Kristallstrukturen zeigen, dass die Inklusion von (R,S)-1-(*p*-Bromphenyl)ethanol in permethyliertem β -Cyclodextrin über eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxygruppe von 1-(*p*-Bromphenyl)ethanol und einem C-3-Methoxy-Sauerstoffatom erfolgt^[233]. Trotz der ähnlichen Konformationen der Cyclodextringerüste und der Wasserstoffbrückenbindungen unterscheiden sich die beiden Kristallstrukturen deutlich in der relativen Orientierung zwischen Wirt und Gast. In dem Komplex (R)-1-(*p*-Bromphenyl)ethanol/2,3,6-Me- β -CD liegt das Bromatom tief im Innern des Hohlraums, während die Molekülachse des 1-(*p*-Bromphenyl)ethanols parallel zum Cyclodextringerüst ausgerichtet ist. Im Gegensatz dazu liegt das Bromatom von (S)-1-(*p*-Bromphenyl)ethanol an der sekundären Seite, während der aromatische Rest nur partiell inkludiert ist (**Abb. 24**).

Molecular Modelling Untersuchungen bestätigten die relative Orientierung von Wirt und Gast in den beiden Kristallstrukturen. Die Berechnungen ergaben außerdem, dass der Komplex (S)-1-(*p*-Bromphenyl)ethanol/2,3,6-Me- β -CD um $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ stabiler ist als der Komplex mit dem (R)-Enantiomer (**Abb. 24**). Interessanterweise nahm die Stabilität zwischen Wirt und Gast stark ab, wenn das jeweilige Enantiomer durch das Spiegelbild ersetzt wurde. Die

größere Energiedifferenz von $2.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ wurde bei dem Enantiomeraustausch von (S)- zum (R)-Enantiomer beobachtet. Die Substitution des (R)- gegen das (S)-Enantiomer ergab dagegen nur $0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. Die Ergebnisse deuten also auf eine höhere Selektivität für die geometrische Struktur des (S)-Enantiomers in dem permethylierten β -Cyclodextrin hin.

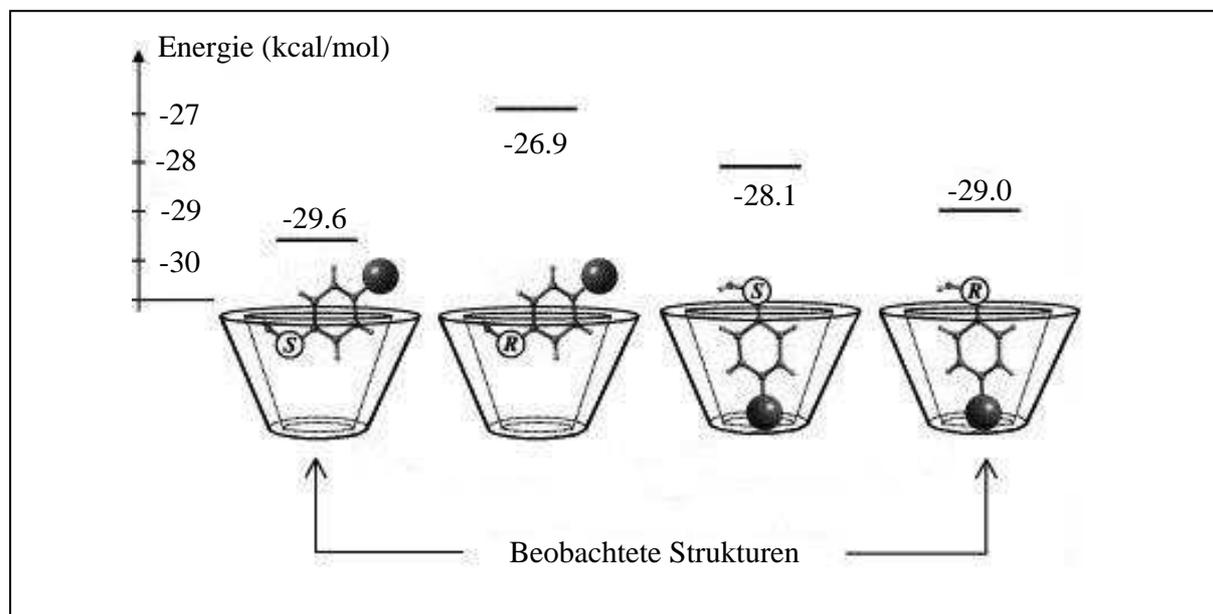


Abb. 24: Schematische Darstellung der Wirt-Gast-Geometrie^[233]

Die NMR-Spektroskopie bietet dagegen die Möglichkeit strukturelle Wechselwirkungen von Wirt-Gast-Systemen zu untersuchen. Dabei gewonnene Informationen über räumliche Beziehungen zwischen dem Wirt- und Gastmolekül können nützlich für das Verständnis von Wechselwirkungen zwischen einem Wirt und seinem Gast und damit der chiralen Erkennung sein.

Bereits 1992 wurde ein System aus (R,S)-Methyl-2-chlorpropionat und Heptakis(3-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (Lipodex D[®]) für NMR-spektroskopische Untersuchungen eingesetzt^[234]. Die aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren zeigten unterschiedliche Signale für das (R)- und (S)-Enantiomer. Alle Signale des (S)-Enantiomers waren gegenüber denen des (R)-Enantiomers um bis zu 0.5 ppm zu tieferem Feld verschoben und einzelne Signale zeigten eine wesentlich höhere Komplexität. NOE-Messungen ergaben eine räumliche Anordnung, bei der die polarere Methoxygruppe in Nachbarschaft des C-3-Protons an der sekundären Seite zu finden ist. Moleküldynamik(MD)-Simulationen auf der Grundlage bekannter Röntgenstrukturdaten zeigten die höchste Stabilität für das (S)-Enantiomer, bei dem die Methoxygruppe an der sekundären Seite liegt und der unpolare Chloralkylrest im

Cyclodextrinhohlraum inkludiert ist^[235]. Die gaschromatographische Trennung des racemischen Gemisches ist mit diesen Ergebnissen konform, das (S)-Enantiomer eluiert nach dem (R)-Enantiomer.

Da die Randbedingungen sehr unterschiedlich sind, ist es zweifelhaft in wieweit Kristallstrukturen und NMR-Untersuchungen auf die Verhältnisse der Gaschromatographie übertragbar sind und einen Einblick in den Mechanismus der enantioselektiven Trennung erlauben. Die Genauigkeit von Molecular Modelling Berechnungen zur Ermittlung von Konfigurationen mit einem Energieminimum hängen in erster Linie von der Exaktheit der verwendeten Daten ab. Hier hat es in den letzten Jahren Fortschritte gegeben, dennoch sind die Daten noch nicht zuverlässig auf die Gasphase übertragbar, da die meisten zur Verfügung stehenden Daten aus wässrigen Lösungen erhalten werden^{[221][233][236]-[238]}. Hier spielen Solvatisierungseffekte und hydrophobe Wechselwirkungen eine große Rolle, so dass die Ergebnisse bei der Übertragung auf die Mechanismen in der Gasphase große Einschränkungen erforderlich machen.

Auch wenn die einzelnen Untersuchungsmethoden Schwächen aufweisen, kann die Kombination aller Methoden doch zur Aufklärung des Trennmechanismus von Enantiomeren in der Kapillar-Gaschromatographie einen wichtigen Beitrag leisten und auch in Zukunft zu immer neuen Erkenntnissen führen.

Kapitel 4: Spezieller Teil

4.1 Synthese regioselektiv persubstituierter Cyclodextrine

Als stationäre Phasen in der enantioselektiven Gaschromatographie haben sich u.a. Heptakis(6-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD)^{[86][87]} und Oktakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (6-Me-2,3-Pe- γ -CD)^[83] durchgesetzt. Sie zeichnen sich durch eine hohe Enantioselektivität und ein breites Anwendungsspektrum aus. So ist an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD z.B. die Trennung von Sesqui- und Diterpenen, Ester verzweigter Carbonsäuren sowie verschiedener Atropisomere möglich, während 6-Me-2,3-Pe- γ -CD vor allem für Trennungen von Alkanen, Alkenen, Alkoholen und Halogenalkanen geeignet ist. Der Austausch von Methyl- gegen TBDMS- bzw. *tert*-Hexyldimethylsilyl- (THDMS) Gruppen in der primären Seite zeigte, dass die Substituenten in Position 6 einen großen Einfluss auf die Konformation des Cyclodextrinmoleküls haben^{[220][239]}. Dabei bewirken die voluminösen TBDMS-Reste nicht nur, dass die primäre Seite blockiert wird, sondern führen gleichzeitig auch zu einer Verengung der sekundären Seite. Daraus resultiert ein engerer aber auch tieferer Hohlraum, der im Vergleich zum permethylierten β -Cyclodextrin eine höhere Enantioselektivität aufweist. Vermutlich ist hier die Wechselwirkung zwischen der Oberfläche des Cyclodextrinhohlraums und dem Enantiomer aufgrund geringerer Distanzen verbessert. Die höhere Enantioselektivität könnte aber auch auf eine tiefere Inklusion und damit verbesserten Wechselwirkung zwischen dem Cyclodextrinhohlraum und dem Enantiomer zurückzuführen sein.

Die Substitution der Methylreste in Position 6 von 6-Me-2,3-Pe- γ -CD durch deuterierte Methyl- bzw. Ethyl-Reste sollte im Vergleich zur Mutterphase zu einer Vertiefung des Cyclodextrinhohlraumes führen. Dabei sollte es außerdem zu einer weiteren Verengung der sekundären Seite kommen, die bei 6-Et-2,3-Pe- γ -CD deutlicher ausgeprägt wäre als bei 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD. Daraus könnte eine veränderte Enantioselektivität resultieren. Erfolgt die chirale Erkennung von Enantiomeren tatsächlich über eine Inklusion auf der sekundären Seite, sollte aufgrund der nur geringen Größenunterschiede zwischen den Methyl- und Trideuteromethylresten die Enantioselektivität an 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD kaum verändert sein. Die Ethylsubstitution sollte sich dagegen deutlicher auf die Enantioselektivität auswirken.

Die Veränderung des Substitutionsmusters in der primären Seite könnte also Aufschlüsse über die Bedeutung dieser Substituenten auf den Trennmechanismus erlauben. Bisher ist nicht geklärt, ob die chirale Erkennung hauptsächlich auf die verschiedenen Wechselwirkungen

zwischen Cyclodextrinhohlraum und Enantiomeren bei der Inklusion zurückzuführen ist. Die Diskriminierung könnte auch auf der äußeren Oberfläche des Cyclodextrins erfolgen. Diese ist jedoch bei den drei Derivaten kaum verändert. In diesem Fall sollten 6-Et-2,3-Pe- γ -CD und 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD im Vergleich zu 6-Me-2,3-Pe- γ -CD die gleichen Enantioselektivitäten aufweisen.

Die Substituenten der sekundären Seite sind für die Inklusion der Gastmoleküle bzw. für die Wechselwirkungen zwischen dem Enantiomer und dem Cyclodextrinhohlraum bedeutend^{[227][229][230]}. Die Änderung des Substitutionsmusters in den Positionen 2 und 3 von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD durch deuterierte Methyl- bzw. Ethyl-Reste sollte im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zu einem noch tieferen Hohlraum führen, der zu einer verbesserten Enantioselektivität führen könnte. Andererseits könnte der Austausch der Methyl- gegen Trideuteromethylreste in Position 2 und 3 aufgrund der größeren Deuteriumatome auch zu einer verengten Öffnung auf der sekundären Seite führen. Dies könnte zu einer verbesserten Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast führen. Denkbar wäre aber auch eine Verschlechterung der Enantioselektivität aufgrund sterischer Hinderung. Der Austausch der Substituenten an der weiteren Seite des Cyclodextrinmoleküls könnte also Aufschlüsse auf den Trennmechanismus erlauben. Sollte für die Inklusion von Gastmolekülen die Tiefe des Hohlrums entscheidend sein, sollte 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD eine gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD verbesserte Enantioselektivität aufweisen. Ist dagegen die Weite des Hohlrums für die chirale Erkennung von größerer Bedeutung, sollte 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD eine veränderte Enantioselektivität zeigen.

4.1.1 Synthese von Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-ethyl)- β -CD (6-TBDMS-2,3-Et- β -CD, 2) und Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-trideuteromethyl)- β -CD (6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD, 3)

Für die Darstellung von 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (3) wurde zunächst die *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe (TBDMS-Gruppe) nach der Methode von Fügedi^[107] in die primäre Seite des nativen β -Cyclodextrins eingeführt. Die Darstellung von 6-TBDMS- β -CD (1) erfolgte in Pyridin, das gleichzeitig als Lösungsmittel und Base fungiert. Nach einer Reaktionsdauer von 24 h konnte das Hauptprodukt nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit einer Ausbeute von 71 % isoliert

werden. Die sekundären Hydroxygruppen wurden dann in einer zweiten Reaktion unterschiedlich unter basischen Reaktionsbedingungen verethert. Die Reaktion mit Natriumhydrid und Ethyliodid in THF lieferte 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) mit einer geringen Ausbeute von 15 %, während 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) durch die Umsetzung mit Natriumhydrid und deuteriertem Methyljodid in THF mit einer Ausbeute von 78 % erhalten wurde (**Abb. 25**). Beide Produkte konnten durch säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel von unteralkylierten Nebenprodukten vollständig abgetrennt werden. Die Reinheit der Cyclodextrinderivate zeigen die MALDI-TOF-Massenspektren der synthetisierten Produkte (**Abb. 26**). 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) wurden als Adduktion mit Natrium detektiert. Die experimentell ermittelten Massen stimmen nach Abzug der relativen Atommasse für Natrium mit denen für die synthetisierten Cyclodextrinderivate berechneten Molmassen überein.

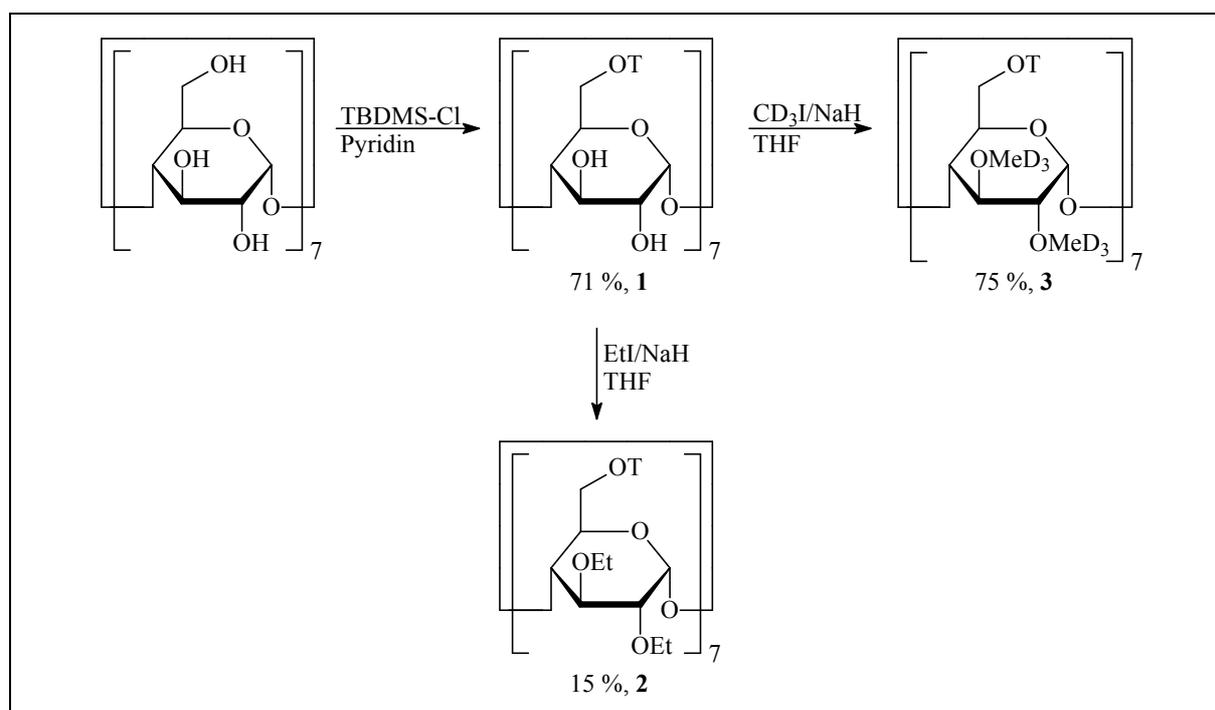


Abb 25: Darstellung von 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**)

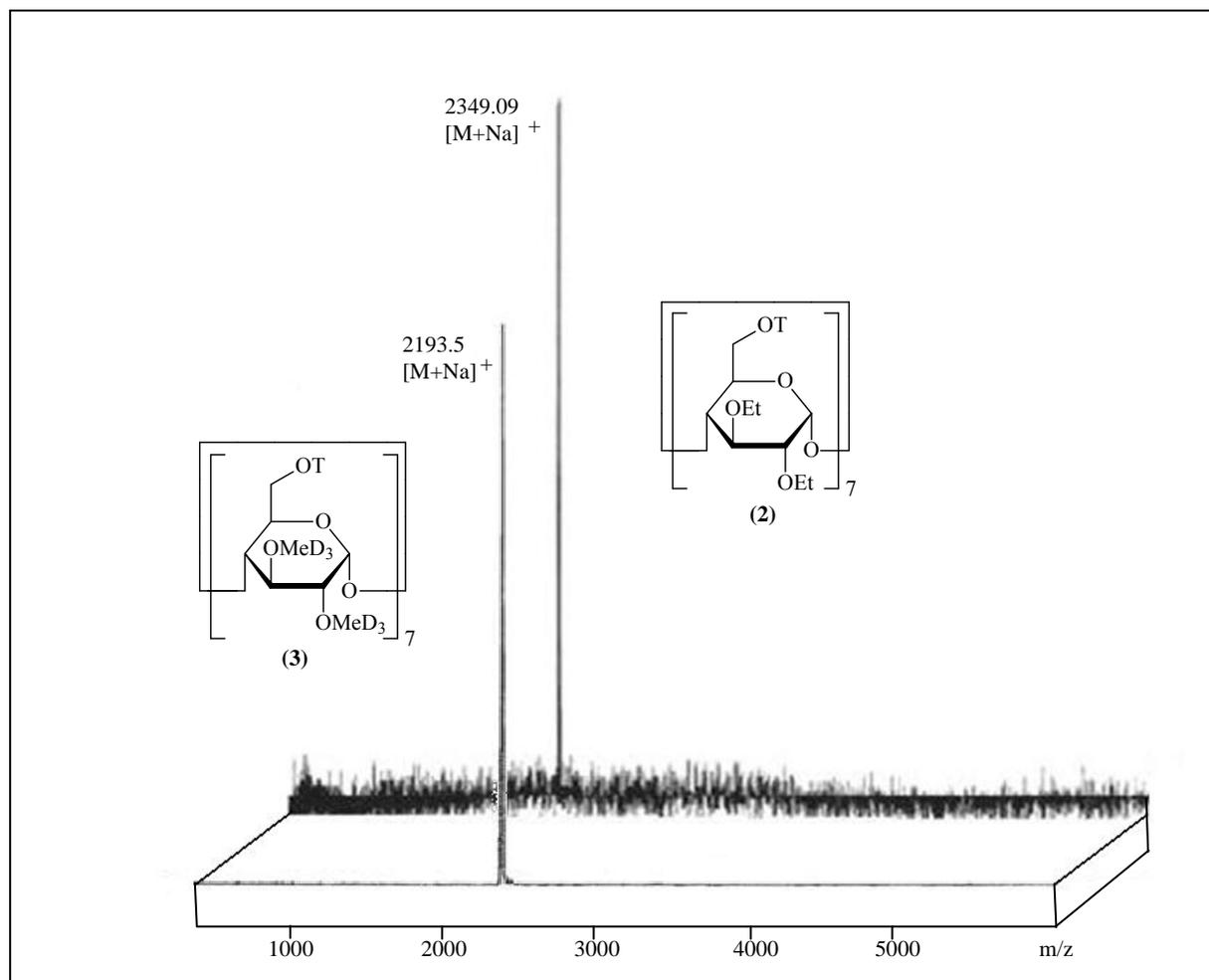


Abb. 26: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**)

4.1.2 Synthese von Oktakis(6-*O*-trideuteromethyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -CD (6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD, **13**) und Oktakis(6-*O*-ethyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -CD (6-Et-2,3-Pe- γ -CD, **14**)

Zur Darstellung von 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) wurden die primären Hydroxygruppen von nativem γ -Cyclodextrin zunächst nach der Methode von Fügedi^[107] mit TBDMS-Gruppen geschützt und dann an den freien sekundären Hydroxygruppen vollständig mit Pentyliodid und Natriumhydrid als Base alkyliert (**Abb. 27**).

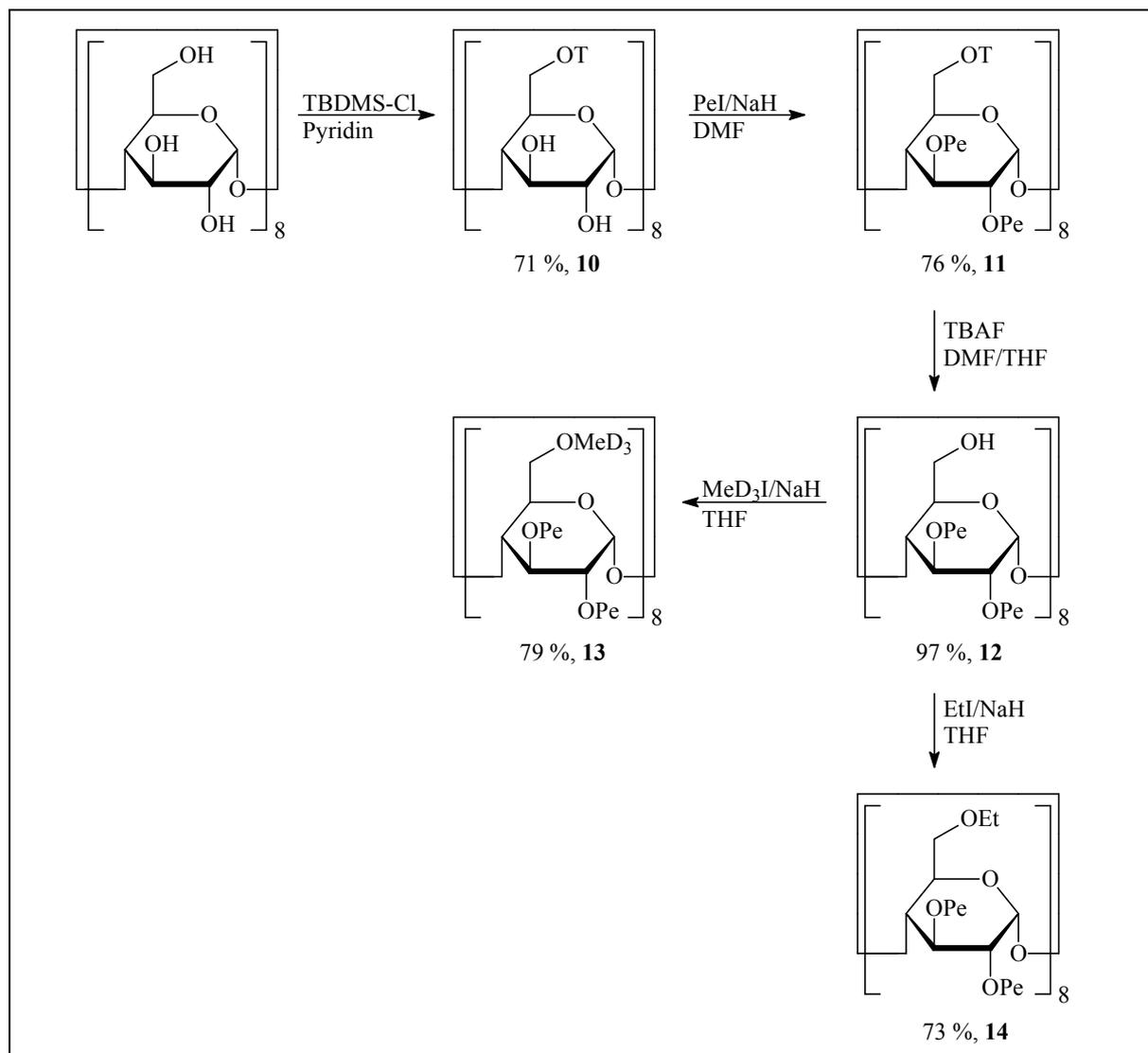


Abb. 27: Darstellung von 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**)

Das auf diese Weise hergestellte 6-TBDMS-2,3-Pe- γ -CD (**11**) wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in DMF/THF unter Erhalt von 2,3-Pe- γ -CD (**12**) desilyliert und dann in Position 6 unterschiedlich alkyliert. Unter Verwendung von Natriumhydrid als Base und deuteriertem Methyljodid in THF konnte 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) dargestellt werden, das nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 79 % erhalten wurde. Die Reaktion mit Ethyljodid und Natriumhydrid in THF führte dagegen zu dem in Position 6 ethylierten 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**). Hier wurde das Produkt mit einer Ausbeute von 73 % erhalten. Zur Überprüfung der Reinheit und zur Identifizierung der synthetisierten Cyclodextrinderivate wurden MALDI-TOF-Massenspektren aufgenommen (**Abb. 28**), in denen 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) jeweils als Adduktionen mit Natrium und Kalium detektiert wurden.

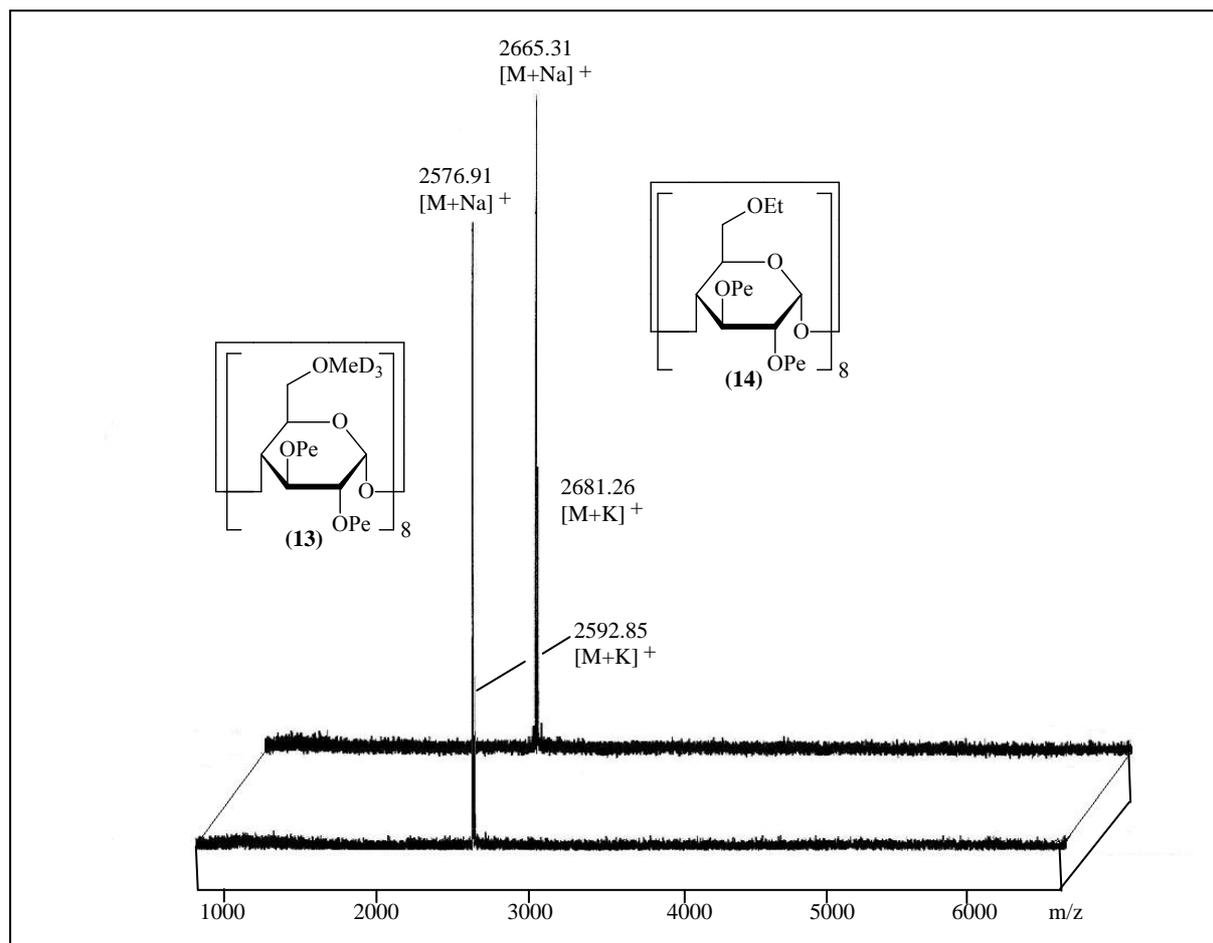


Abb. 28: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 6-MeD₃-2,3-Pe-γ-CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe-γ-CD (**14**)

4.2 Synthese bifunktionalisierter Cyclodextrine

Bifunktionalisierte Cyclodextrinderivate sind bisher in der enantioselektiven Gaschromatographie nicht bekannt. Ein Grund stellt die schwierige Synthese dar, bei der normalerweise ein Gemisch aus Regioisomeren entsteht. Im Jahre 2000 konnten *Pearce* und *Sinaj* perbenzylisiertes β-Cyclodextrin selektiv an den Glucoseeinheiten A und D der Position 6 entschützen^[200]. Damit steht jetzt also eine Methode zur Verfügung, durch die eine gezielte Bifunktionalisierung an der primären Seite des β-Cyclodextrins möglich ist.

Diese Derivate sollten ebenfalls interessante Einblicke in den Trennmechanismus erlauben. Einen großen Einfluss sollten überbrückte Derivate zeigen, da hier kein Einschluss über die primäre Seite möglich ist und der Hohlraum durch die "Brücke" stark verkleinert ist. Bei den Derivaten 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**) und 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (**22**) sollte ein Induced Fit, also eine Konformationsänderung bei der Inklusion von Gastmolekülen deutlich erschwert sein. Die Alkylbrücken an der primären Seite der Cyclodextrinderivate könnten

also eine Konformation vorgeben, die nur wenig flexibel ist. Die Enantioselektivität sollte dann aufgrund der längeren "Brücke" und daher auch flexibleren Struktur des Cyclodextringerüsts an 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**) gegenüber 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (**22**) verändert sein. Eine verbesserte Enantioselektivität gegenüber permethyliertem β-Cyclodextrin sollte allerdings nur dann möglich sein, wenn ein Induced Fit eine untergeordnete Rolle für die chirale Erkennung spielt.

Die Flexibilität des Cyclodextrintorus bei 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me-β-CD (**25**) und 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (**32**) ist dagegen weniger eingeschränkt. Die Konformationen der Cyclodextrinderivate ist hier nicht durch Alkylbrücken vorgegeben. 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD weist im Vergleich zu permethyliertem β-Cyclodextrin einen engeren und tieferen Hohlraum auf, der zu einer verbesserten Enantioselektivität führt. Die Substitution von zwei Methyl- gegen TBDMS-Gruppen in 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (**32**) sollte zu einer geringeren Vertiefung des Hohlraums führen, dessen sekundäre Seite weniger stark verengt ist. Dies sollte einen deutlichen Einfluss auf die Enantioselektivität haben. Der Austausch der zwei TBDMS- gegen Pentylreste zu 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me-β-CD (**25**) sollte zu einer ähnlichen Form des Cyclodextrinhohlraums führen. Allerdings sollte die Öffnung der sekundären Seite von 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me-β-CD (**25**) etwas weiter sein als an 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (**32**). Aufgrund der weniger voluminösen Pentylreste könnte eine Inklusion von Gastmolekülen tiefer im Hohlraum möglich sein. Die Synthese dieser bifunktionalisierten Derivate könnte also Aufschlüsse liefern, in wieweit die Tiefe und Weite des Hohlraums eine Bedeutung für den Mechanismus der chiralen Erkennung spielen. Die primären Substituenten haben nicht nur einen Einfluss auf die Konformation des Cyclodextringerüsts, sondern sind auch für die physikalischen Eigenschaften wie Löslichkeit und Schmelzpunkt des Derivates verantwortlich^{[226]-[228]}. 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me-β-CD (**25**) und 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (**32**) sollten daher gegenüber 2,3,6-Me-β-CD einen niedrigeren Schmelzpunkt aufweisen und insofern bei gleicher Konzentration Messungen auch bei tieferen Temperaturen ermöglichen. Der Austausch zweier TBDMS-Gruppen in 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD gegen Pentylreste in der primären Seite sollte bei 6^A,6^D-Pe-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (**28**) zu einer leicht veränderten Form des Cyclodextrinhohlraumes führen. Die weniger voluminösen Pentylreste könnten den Hohlraum vertiefen. Möglicherweise führt die geringere sterische Hinderung der Pentylsubstituenten an 6A und 6D aber auch zu einer Erweiterung der sekundären Seite. Ein zusätzlicher TBDMS-Rest in Position 3 von 6^A,6^D-Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**29**) könnte im Vergleich zu 6^A,6^D-Pe-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (**28**) zeigen, ob eine Monofunktionalisierung an C-3 mit einer TBDMS-Gruppe einen Einfluss auf die

Enantioselektivität ausübt. Frühere Untersuchungen zeigten einen fast vollständigen Verlust der Enantioselektivität bei einer vollständigen TBDMS-Substitution in Position 3^[240].

Die Bifunktionalisierung von β -Cyclodextrin über die primären Hydroxygruppen in Position 6 sollte nach der Methode von *Pearce* und *Sinay* erfolgen^[200]. Das dabei erhaltene di-*O*-debenzylierte Regioisomer sollte dann als Ausgangsverbindung für verschiedene bifunktionalisierte Cyclodextrinderivate dienen.

Dazu wurde natives β -Cyclodextrin nach einer modifizierten Methode von *Sato* et al.^[129] mit Benzylbromid in DMF vollständig mit einer Ausbeute von 96 % zu 2,3,6-Bn- β -CD (**15**) verethert. Die anschließende Abspaltung zweier Benzylreste in Position 6A und 6D erfolgte durch eine Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei 30 °C. Das farblose, kristalline Produkt konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung zu 73 % gewonnen werden (**Abb. 29**). Die von *Pearce* und *Sinay* angegebene Ausbeute von 83 %^[200] konnte auch nach Variation der Reaktionsbedingungen wie Temperatur und Menge an Diisobutylaluminiumhydrid nicht erreicht werden. Auch die Verlängerung der Reaktionsdauer führte zu keiner verbesserten Ausbeute, da hier die Menge der Nebenprodukte stark anstieg, die säulenchromatographische Aufreinigung war somit erschwert.

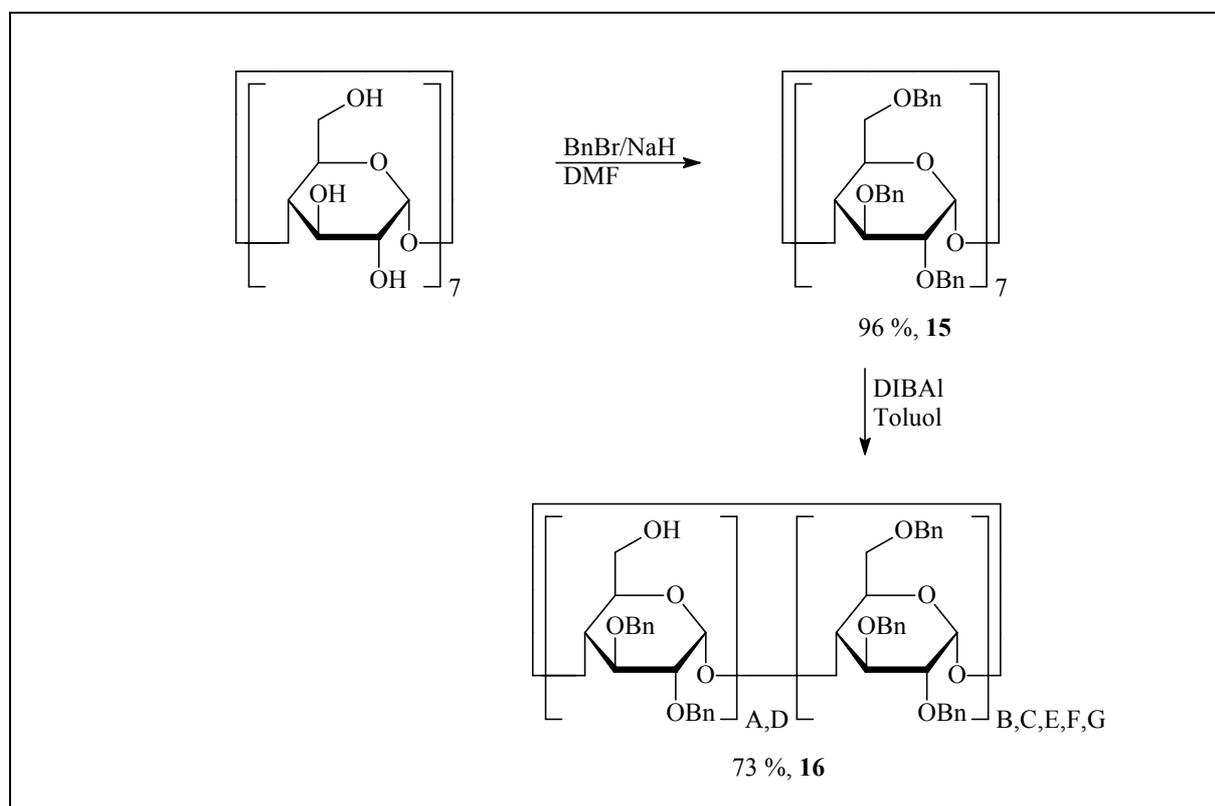


Abb. 29: Darstellung von 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) nach *Pearce* und *Sinay*^[200]

Pearce und Sinaj konnten durch die "Hex-5-ose Methode" nachweisen, dass bei der di-*O*-Debenzylierung nur die Positionen 6A und 6D entschützt werden^{[241]-[244]}. Dabei wurde das di-*O*-debenzylierte Produkt nach der Methode von Garegg^[245] zum Bis-Iodid umgesetzt und dann durch die Reaktion mit aktiviertem Zink, anschließender Reduktion mit NaBH₄ und Acetylierung fragmentiert. In FAB-MS-Messungen konnten lediglich zwei Fragmente detektiert werden, die auf das Regioisomer 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn-β-CD (**16**) hinweisen.

Das bifunktionalisierte Produkt wurde im MALDI-TOF-Massenspektrum als Adduktion mit Natrium und Kalium detektiert (**Abb. 30**). Neben dem Hauptprodukt konnten auch weniger intensive Peaks bei $m/z = 2778.30$ und $m/z = 2795.29$ detektiert werden, die dem Natrium- bzw. Kaliumaddukt des tri-*O*-debenzylierten Cyclodextrinderivat zugeordnet werden konnten. **Abb. 31** zeigt einen Ausschnitt aus dem ¹³C-NMR-Spektrum von 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn-β-CD (**16**). Hier sind die Signale von zwei C-6-Atomen gegenüber den übrigen C-6-Atomen um etwa 8 ppm hochfeldverschoben. Dabei handelt es sich um die beiden entschützten Hydroxygruppen in Position 6A und 6D. Die C-Atome zeigen gegenüber dem perbenzylierten β-Cyclodextrin einen Verlust der Symmetrie, wodurch jedes Kohlenstoff-Signal im ¹³C-NMR-Spektrum ein Signal zeigt.

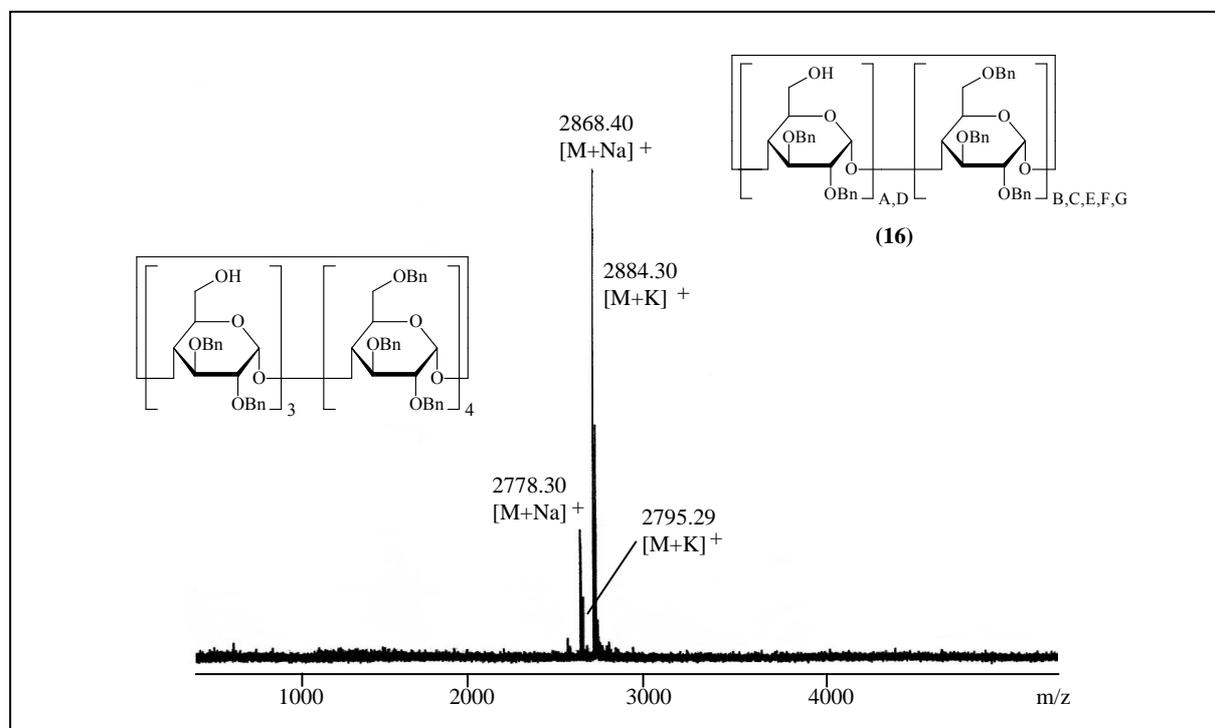


Abb. 30: MALDI-TOF-Massenspektrum der Verbindung 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn-β-CD (**16**)

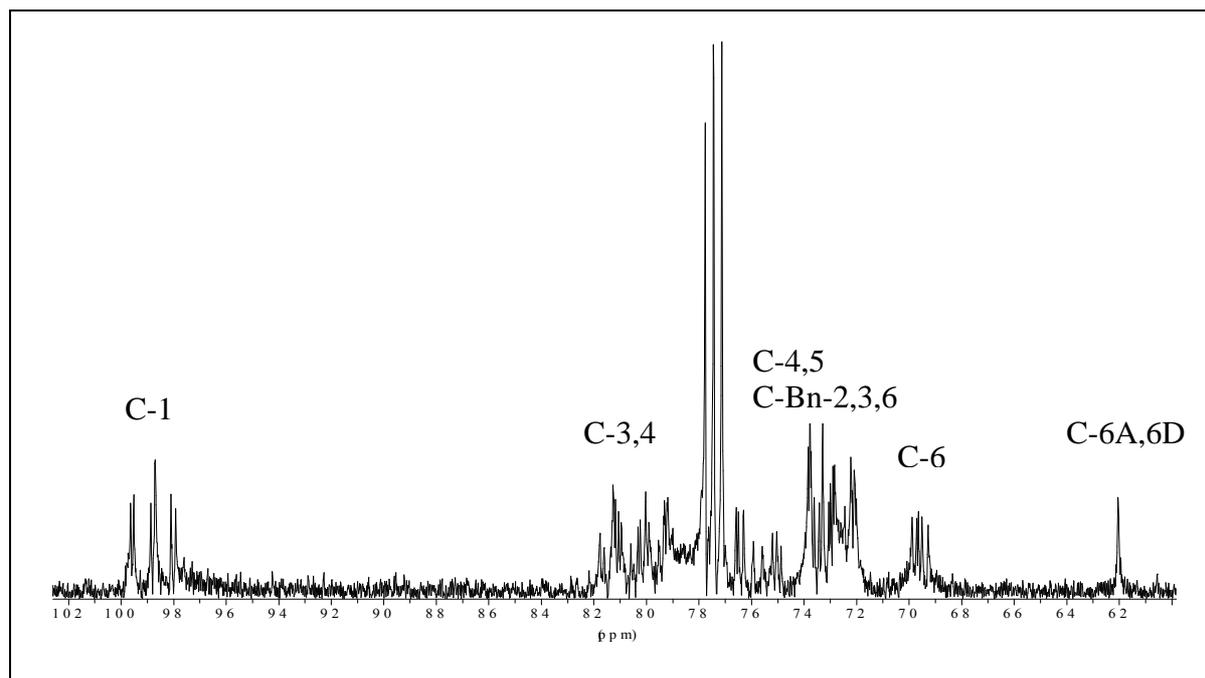


Abb. 31: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (100.62 MHz, CDCl_3) von $6^{\text{A}}, 6^{\text{D}}$ -OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**)

Die freien Hydroxygruppen in Position 6A und 6D standen nun für die Synthese einer Reihe von bifunktionalisierten Derivaten zur Verfügung, wobei zunächst zwei überbrückte Cyclodextrinderivate synthetisiert werden sollten, bei denen kein Einschluss von Gastmolekülen über die primäre Seite möglich ist.

4.2.1 Synthese von Pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $6^{\text{A}}, 6^{\text{D}}$ -*O*-hexylen-bis^{A,D}(2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin ($6^{\text{A}}, 6^{\text{D}}$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD, **19**)

Die freien Hydroxygruppen in Position 6A und 6D von $6^{\text{A}}, 6^{\text{D}}$ -OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) wurden mit 1,6-Dibromhexan und Natriumhydrid verethert (**Abb. 32**). Das überbrückte Produkt $6^{\text{A}}, 6^{\text{D}}$ -Hex-2,3,6*-Bn- β -CD (**17**) konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 20 % isoliert werden. Das MALDI-TOF-Massenspektrum des Reaktionsansatzes zeigte, dass eine intermolekulare Substitution nicht erfolgte. Anschließend wurden die restlichen Benzylreste mit Hilfe von Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten, wobei $6^{\text{A}}, 6^{\text{D}}$ -Hex- β -CD (**18**) mit einer Ausbeute von 27 % isoliert werden konnte.

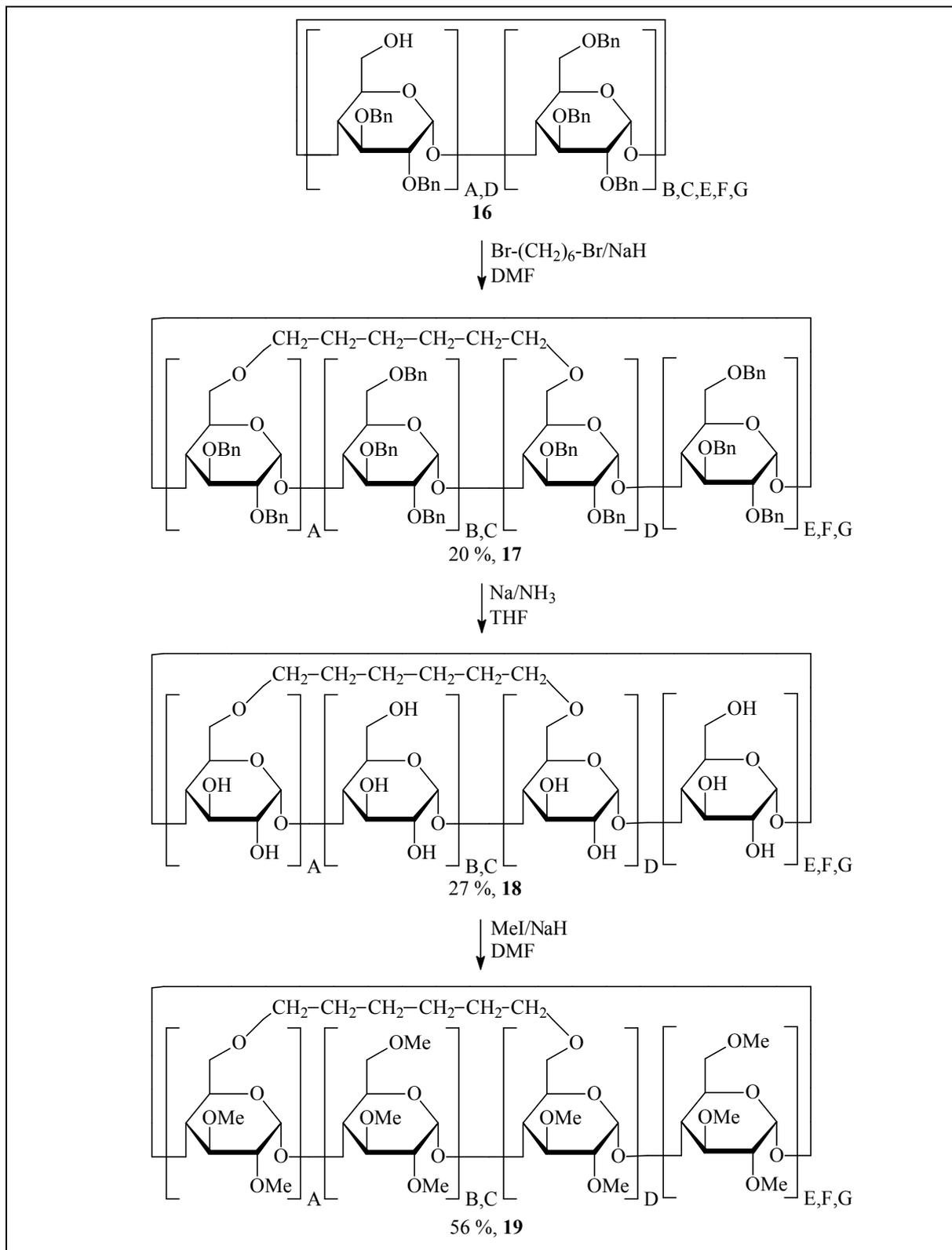


Abb. 32: Schematische Darstellung von 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (19)

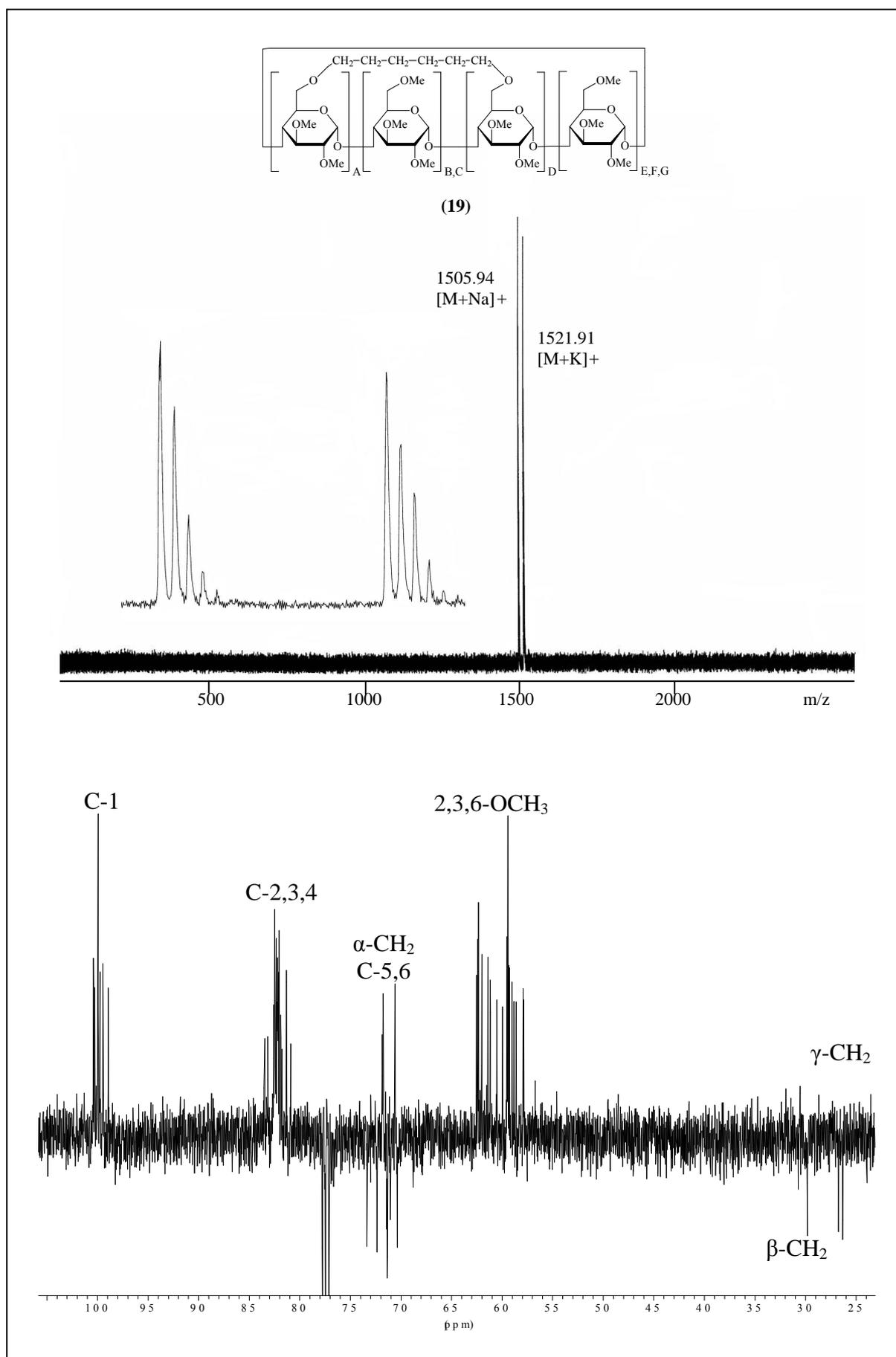


Abb. 33: MALDI-TOF-Massenspektrum und Pendant-¹³C-NMR-Spektrum (100.62 MHz, CDCl₃) von 6^A6^D-Hex-2,3,6*-Me-βCD (19)

Aufgrund der schlechten Löslichkeit von $6^A,6^D$ -Hex- β -CD (**18**) in organischen Lösungsmitteln wurde auf eine säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet und nach Trocknung im Ölpumpenvakuum sofort mit Methyljodid und Natriumhydrid vollständig zu $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) methyliert. Die Reinheit des isolierten Produktes $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) konnte im MALDI-TOF-Massenspektrum (**Abb. 33**) nachgewiesen werden. Das Cyclodextrin-Derivat konnte als Adduktion mit Natrium und Kalium detektiert werden.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum (**Abb. 33**) von $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) zeigt bei 26.31 ppm und 29.81 ppm Signale, die mit Hilfe von zweidimensionalen NMR-Experimenten eindeutig den β - und γ -Methylenkohlenstoffen der Hexylen-Brücke zugeordnet werden konnten. Die mit den Cyclodextrineinheiten direkt verbundenen Methylenkohlenstoffe ($\alpha\text{-CH}_2$) absorbieren dagegen im tieferen Feld zwischen 70.35 und 73.35 ppm, während die 19 Methoxy-Kohlenstoffatome zwischen 57.84 und 61.15 ppm erscheinen. Die Kohlenstoffatome C-5 und C-6 absorbieren in dem gleichen Bereich wie die α -Methylenkohlenstoffe und sind aufgrund der Hochfeldverschiebung deutlich von den C-2-, C-3- und C-4-Kohlenstoffatomen (81.87 – 83.45 ppm) zu unterscheiden. Die C-1-Kohlenstoffatome sind am weitesten tieffeldverschoben und erscheinen zwischen 98.92 und 100.27 ppm.

4.2.2 Synthese von Pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $6^A,6^D$ -*O*-butylen-bis^{A,D}(2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin ($6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD, **22**)

Um den Hohlraum des β -Cyclodextrins noch weiter zu verkleinern, wurden die zwei freien primären Hydroxygruppen von $6^A,6^D$ -OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) mit 1,4-Dibrombutan und Natriumhydrid zu dem überbrückten $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Bn- β -CD (**20**) verethert (**Abb. 34**). Das Produkt wurde gegenüber $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Bn- β -CD (**17**) mit einer etwas schlechteren Ausbeute von 16 % isoliert. Anschließend wurden auch hier die Benzylreste mit Hilfe von Natrium in flüssigem Ammoniak bei -70 °C abgespalten, wobei $6^A,6^D$ -But- β -CD (**21**) mit einer Ausbeute von 27 % erhalten wurde. Auch hier wurde aufgrund der schlechten Löslichkeit auf eine säulenchromatographische Aufreinigung von $6^A,6^D$ -But- β -CD (**21**) verzichtet, und die freien Hydroxygruppen sofort nach Trocknung im Ölpumpenvakuum mit Methyljodid und Natriumhydrid vollständig zu $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) methyliert. Auch hier konnte die Reinheit des Produktes mit Hilfe eines MALDI-TOF-Massenspektrums (**Abb. 35**) nachgewiesen werden. Es konnten nur Peaks mit den Massen $m/z = 1477.67$ und

$m/z = 1493.63$ detektiert werden, die der Molekülmasse als Adduktionen mit Natrium und Kalium entsprechen.

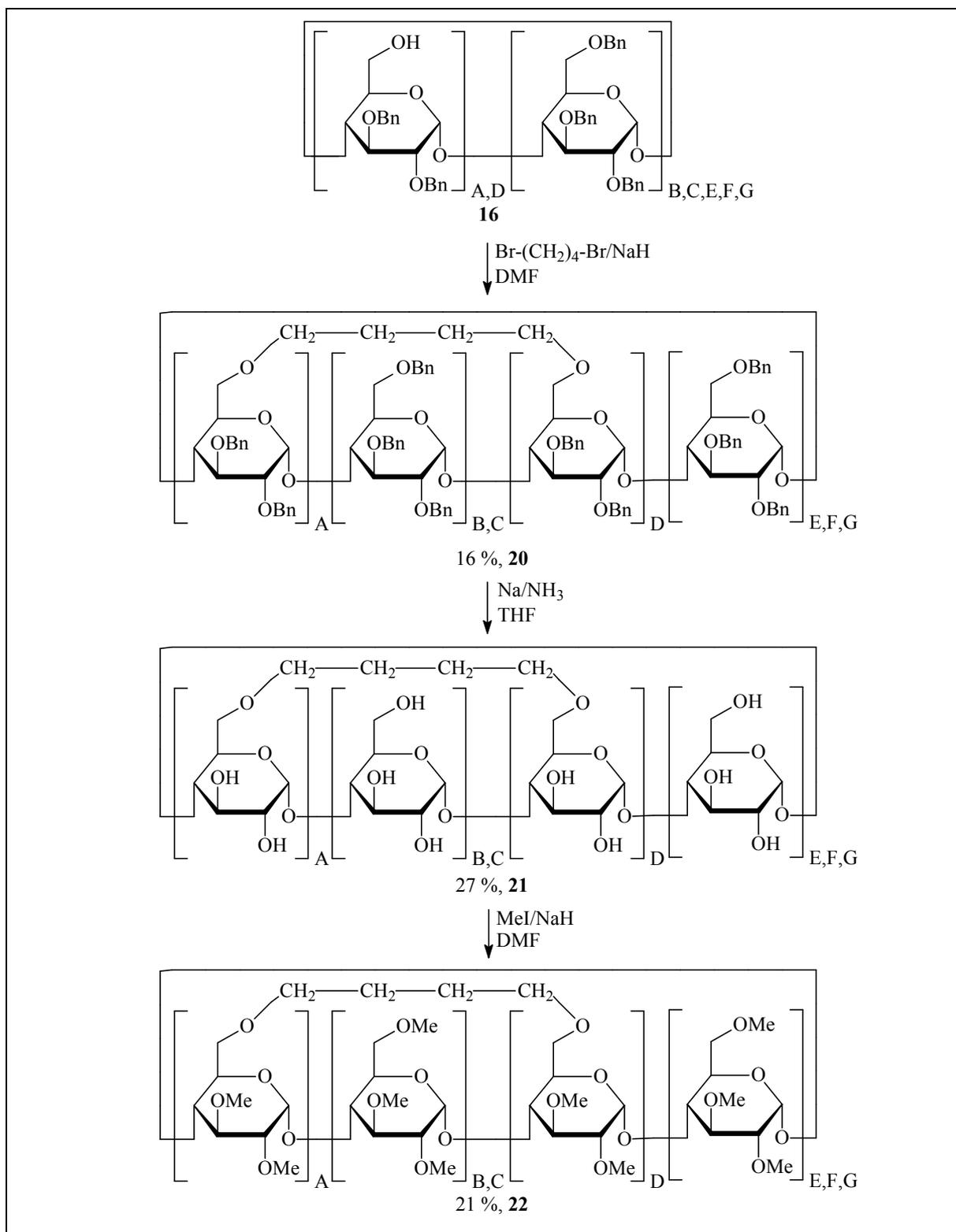


Abb. 34: Schematische Darstellung von 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (**22**)

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) zeigt eine ähnliche Aufspaltung wie $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**). So finden sich auch hier die Signale der β -Methylenkohlenstoffe der Butylen-Brücke zwischen 29.08 und 31.24 ppm und die der α -Methylen-Kohlenstoffe zwischen 71.53 und 73.75 ppm. In diesem Bereich absorbiert hier ebenfalls C-5 und C-6, während C-2, C-3 und C-4 weiter tieffeldverschoben zwischen 82.07 und 84.56 ppm erscheinen. Die Methoxy-Kohlenstoffe absorbieren auch hier zwischen 56.29 und 63.77 ppm, während die Signale der C-1-Kohlenstoffe auch hier am weitesten tieffeldverschoben zwischen 98.42 und 101.20 ppm auftreten.

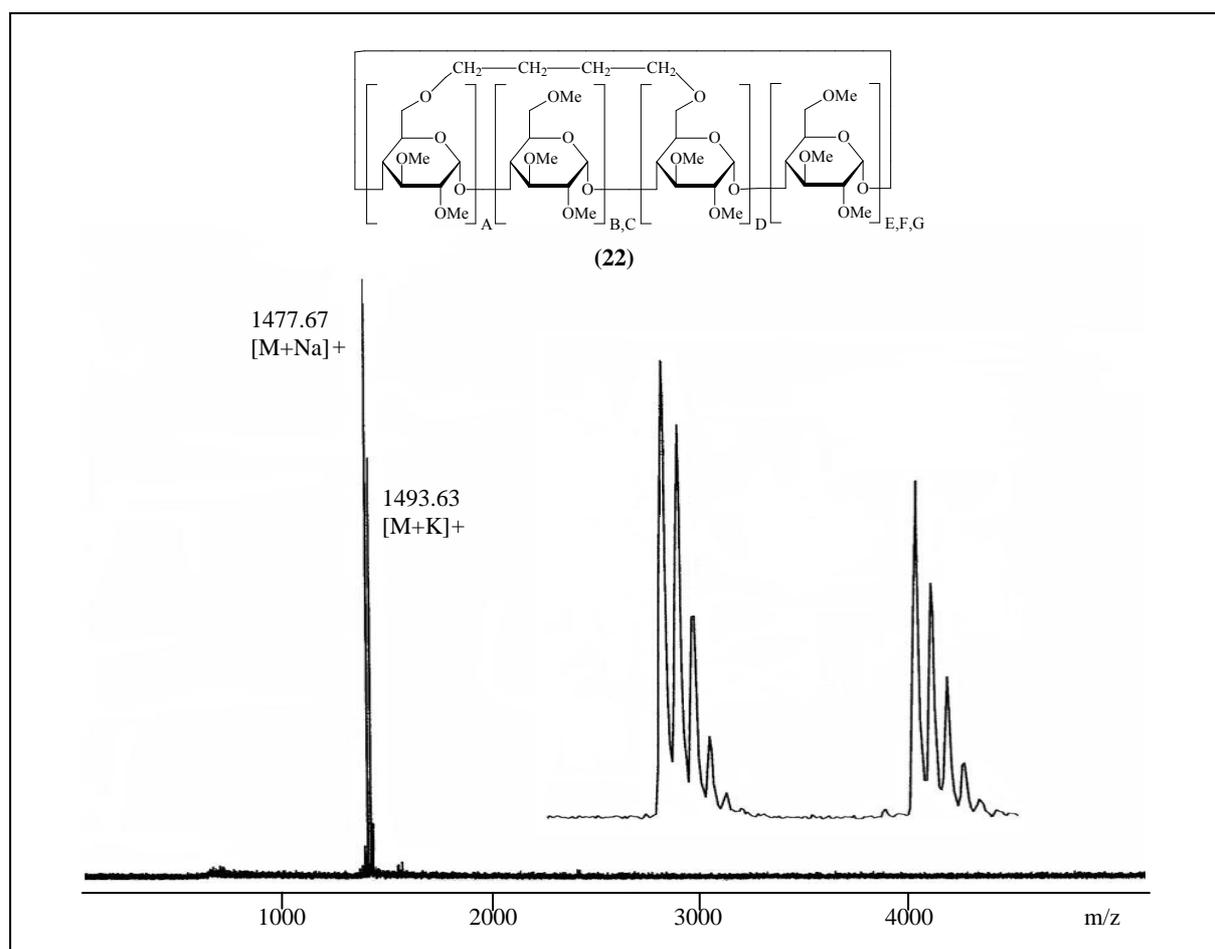


Abb. 35: MALDI-TOF-Massenspektrum von $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**). Im gedehnten Spektrum ist das Isotopenmuster der einzelnen Signale erkennbar

4.2.3 Synthese von Pentakis^{B,C,E,F,G}(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)-bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me- β -CD, **25**)

Die freien Hydroxygruppen in 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) wurden außerdem mit Pentyliodid und Natriumhydrid zu 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Bn- β -CD (**23**) verethert, das nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 79 % isoliert werden konnte (**Abb. 36**). Die Benzylreste von 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Bn- β -CD (**23**) wurden ebenfalls mit Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten und dann das 6^A,6^D-Pe- β -CD (**24**) nach Trocknung im Ölpumpenvakuum direkt mit Methyljodid und Natriumhydrid vollständig zu 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) methyliert.

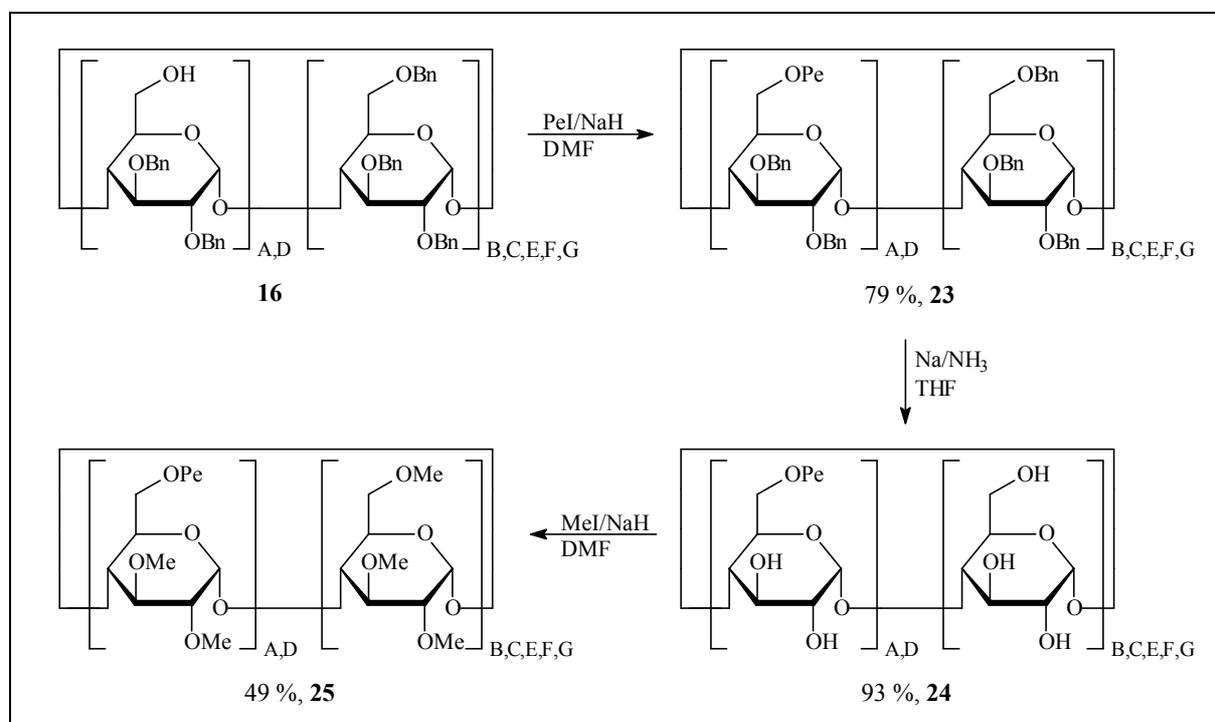


Abb. 36: Darstellung von 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**)

Das mit einer Ausbeute von 49,5 % isolierte 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) konnte im MALDI-TOF-Massenspektrum (**Abb. 37**) als Adduktion mit Natrium und Kalium bei einer Masse von $m/z = 1563.71$ und 1579.69 detektiert werden. Die für die Cyclodextrinderivate berechneten Molmassen stimmen mit den experimentell ermittelten Massen überein. Andere Massensignale konnten nicht detektiert werden.

Mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Experimente konnten die Methylen-Kohlenstoffatome der beiden Pentyl-Substituenten in Position 6A und 6D im ^1H -NMR-Spektrum (**Abb. 38**) von $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) eindeutig zugeordnet werden.

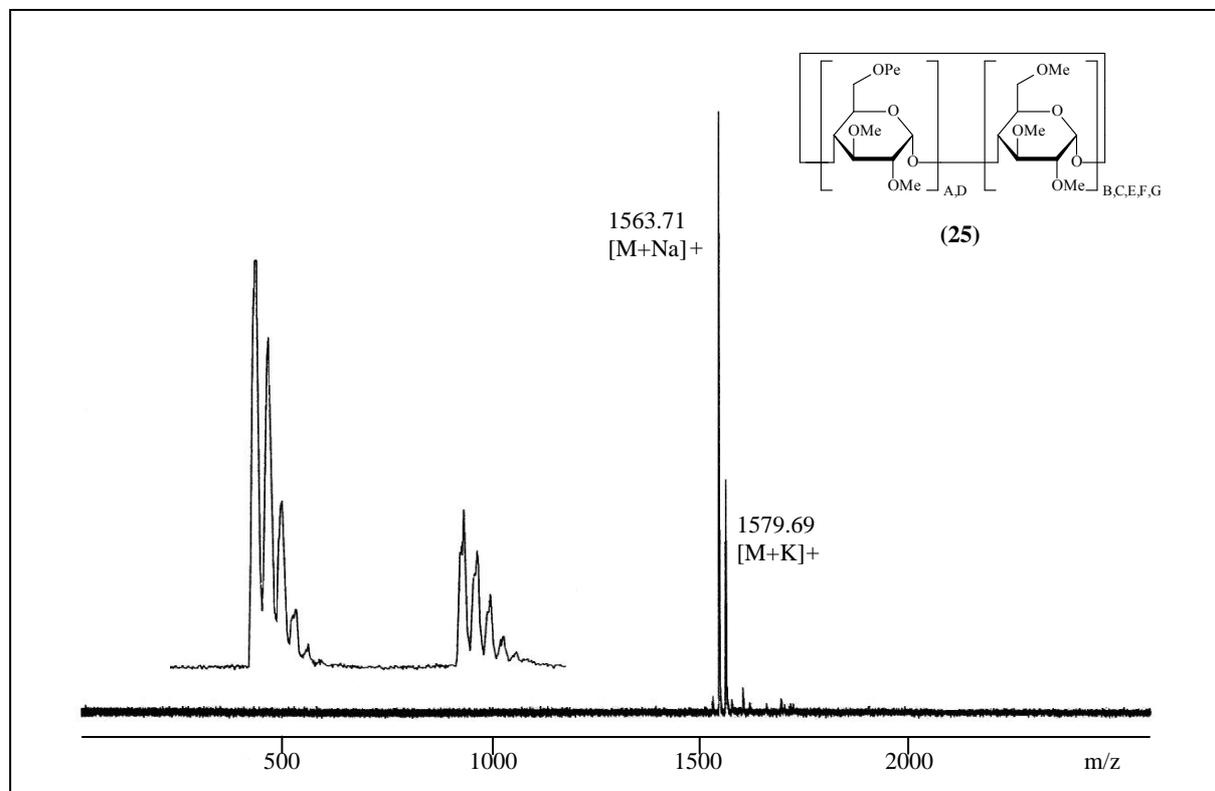


Abb. 37: MALDI-TOF-Massenspektrum von $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**). Im gedehnten Spektrum ist das Isotopenmuster der einzelnen Signale erkennbar

Die ϵ -Methyl-Protonen absorbieren in einem Bereich von 0.88 bis 0.91 ppm, während die δ -, γ -, bzw. β -Methylen-Protonen zwischen 1.28 bis 1.35 ppm, 1.37 bis 1.47 ppm und 1.62 bis 1.73 ppm auftreten. Die Protonen der direkt an das Cyclodextrin gebundenen α -Methylen-Einheiten erscheinen dagegen tieffeldverschoben zwischen 3.57 und 3.63 ppm. Eindeutig zuzuordnen waren außerdem die Protonen von H-2 (3.20 bis 3.27 ppm), die deutlich tieffeldverschobenen Protonen von H-1 (5.32 bis 5.38 ppm) und die Protonen der Methoxygruppen in Position 2, 3 und 6 (3.39 bis 3.41 ppm, 3.76 bis 3.80 ppm, 3.32 bis 3.33 ppm).

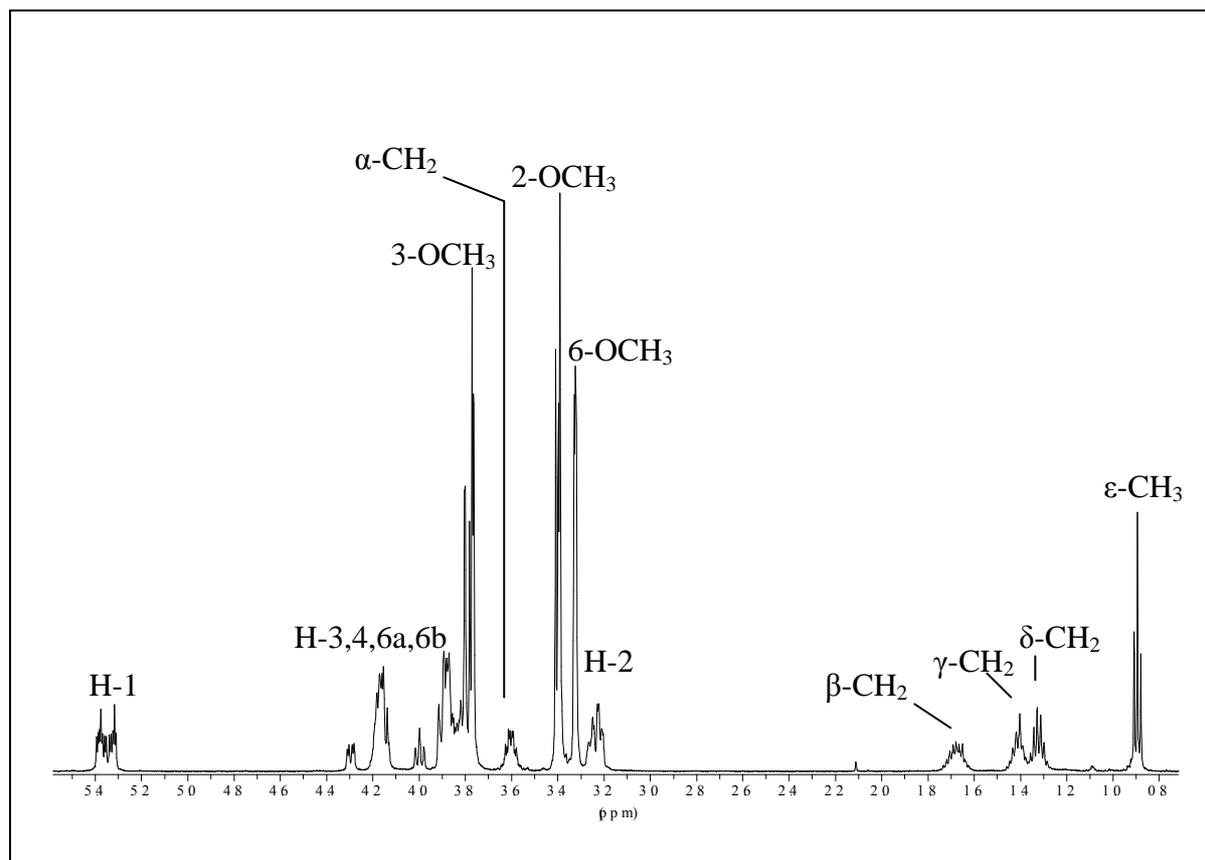


Abb. 38: ^1H -NMR-Spektrum von $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-2,3,6*-Me- β CD (25)

4.2.4 Synthese von Pentakis^{B,C,E,F,G}(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin ($6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 28) und Tetrakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)mono(3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-methyl)-bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin ($6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 29)

Die freien primären Hydroxygruppen in $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe- β -CD (24) wurden außerdem mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Pyridin verethert^[107]. $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-6*-TBDMS- β -CD (26) konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 40 % erhalten werden. Allerdings konnten bei der säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel nicht alle untersilylierten Derivate abgetrennt werden, so dass die anschließende Methylierung mit einem Gemisch von Cyclodextrinderivaten erfolgte. Die freien sekundären Hydroxygruppen in Position 2 und 3 wurden mit Methyljodid und Natriumhydrid in DMF mit einer Ausbeute von 79.5 % zu $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) methyliert. Das Produkt konnte aufgrund zu geringer Polaritätsunterschiede auch hier nicht vollständig von Nebenprodukten abgetrennt werden (Abb. 39). Nach einer Reaktionsdauer von 4 Tagen, konnte auch das

einfach übersilylierte $6^A,6^D$ -Pe-2',6*-TBDMS- β -CD (**27**) mit einer Ausbeute von 25 % isoliert werden (**Abb. 40**), dafür wurde $6^A,6^D$ -Pe- β -CD (**24**) mit einem Überschuss an *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Pyridin umgesetzt und nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit Methyljodid und Natriumhydrid unter Umlagerung der TBDMS-Gruppen zu $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) methyliert. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 40 % isoliert werden. Durch die basischen Bedingungen bei der Methylierung mit Natriumhydrid und Methyljodid in DMF findet eine Silylwanderung von der 2'-Position in die 3'-Position statt. Auch diese Phasen wurden als chirale Selektoren auf Kapillarsäulen getestet.

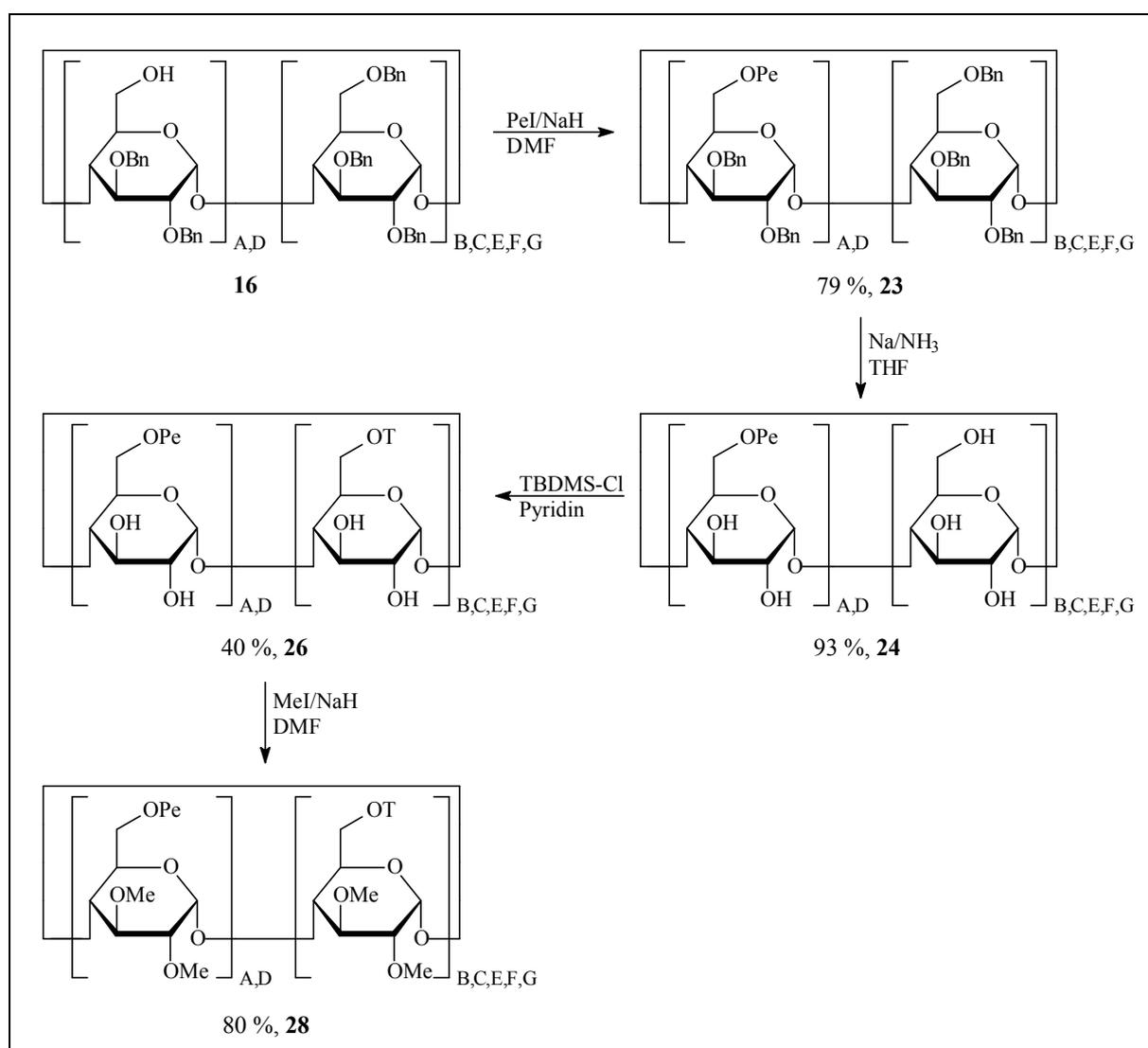


Abb. 39: Darstellung von $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**)

Mit Hilfe von MALDI-TOF-Massenspektren (**Abb. 41**) konnten die beiden synthetisierten Cyclodextrinderivate als Adduktionen mit Natrium und Kalium nachgewiesen werden. Während das MALDI-TOF-MS von $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) keine weiteren Verunreinigungen zeigt, konnten bei $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) untersilylierte Cyclodextrinderivate detektiert werden. Dabei handelt es sich um Derivate mit jeweils nur vier bzw. drei TBDMS-Gruppen in Position 6. Die restlichen Hydroxygruppen wurden durch Methylierung verethert.

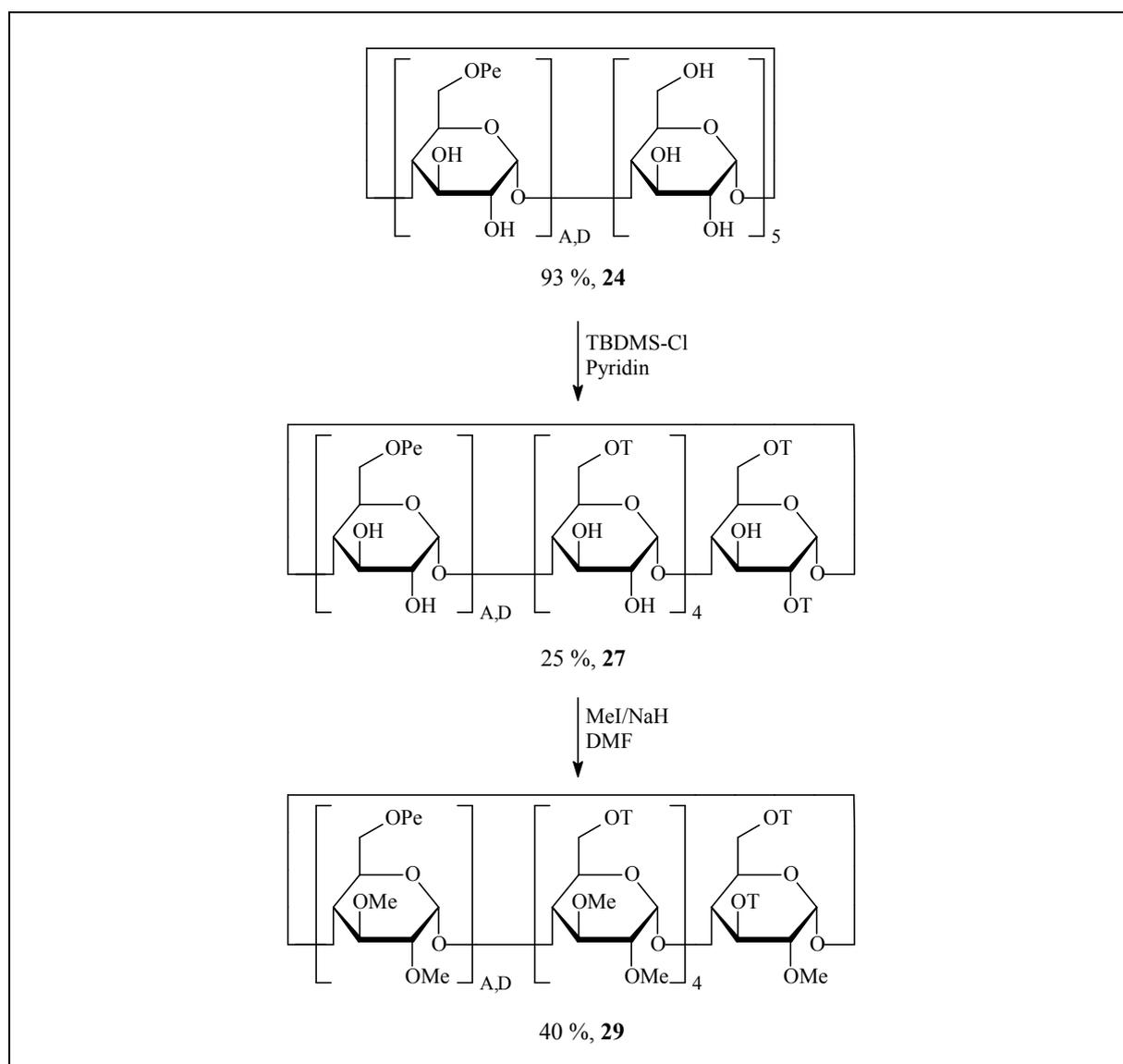


Abb. 40: Darstellung von $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**)

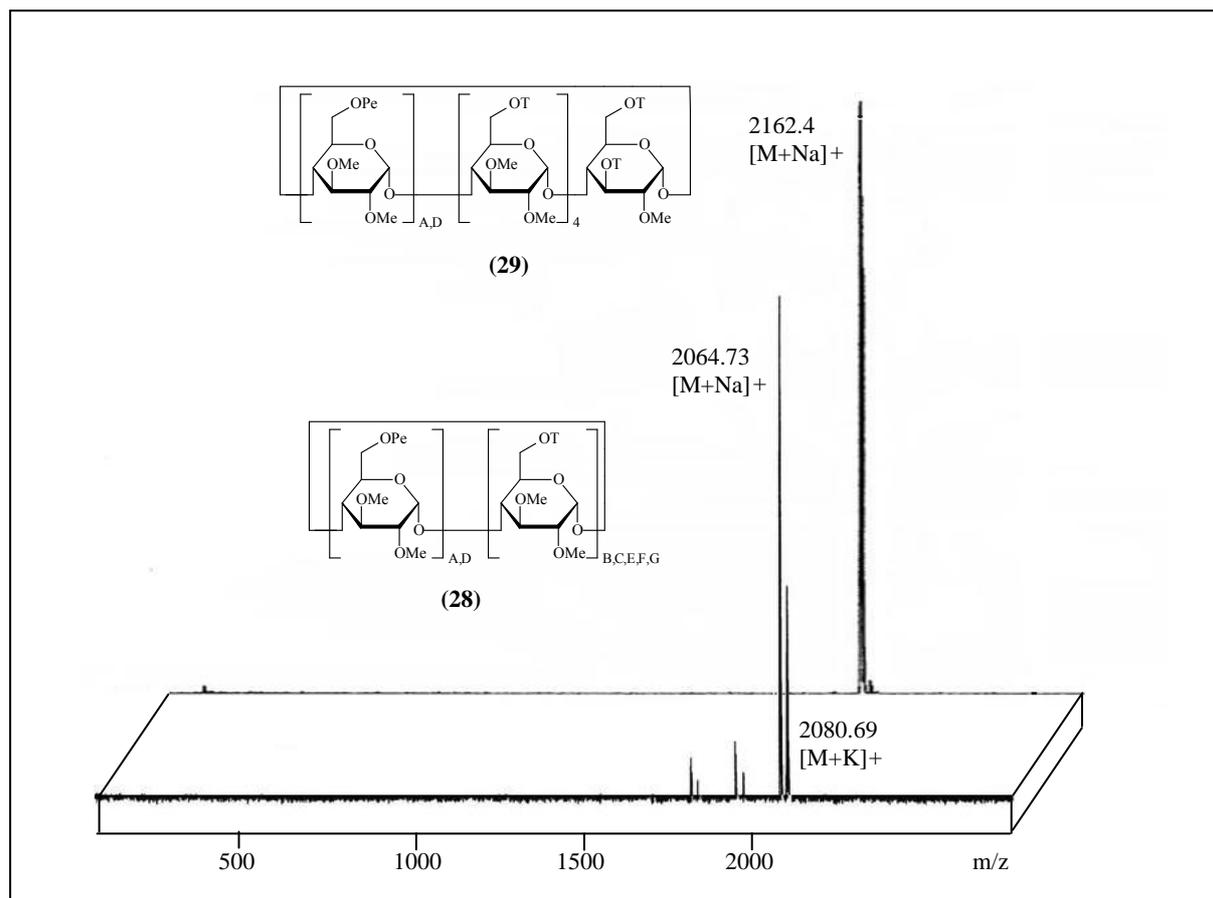


Abb. 41: MALDI-TOF-Massenspektren von den Verbindungen 6^A,6^D-Pe-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (**28**) und 6^A,6^D-Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**29**)

4.2.5 Synthese von Bis^{A,D}(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)-pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-methyl)-β-cyclodextrin (6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD, **32**)

Es sollten außerdem die Trenneigenschaften einer Phase untersucht werden, die in den Positionen 6A und 6D jeweils eine TBDMS-Gruppe aufweist. Dazu wurde 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn-β-CD (**16**) nach der Methode von Fügedi^[107] mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Pyridin umgesetzt (**Abb. 42**). Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung konnten 92 % von 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Bn-β-CD (**30**) isoliert werden, das anschließend ebenfalls mit Natrium in flüssigem Ammoniak zu 6^A,6^D-TBDMS-β-CD (**31**) debenzyliert wurde. Auch hier wurde aufgrund der hohen Polarität auf eine Aufreinigung verzichtet und nach vollständiger Trocknung im Ölpumpenvakuum methyliert. Die Veretherung mit Methyljodid und Natriumhydrid ergab nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit 34 %iger Ausbeute 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (**32**). Die Reinheit wurde mittels eines MALDI-

TOF-Massenspektrums (**Abb. 43**) nachgewiesen, in dem das Produkt als Adduktion mit Natrium und Kalium detektiert wurde.

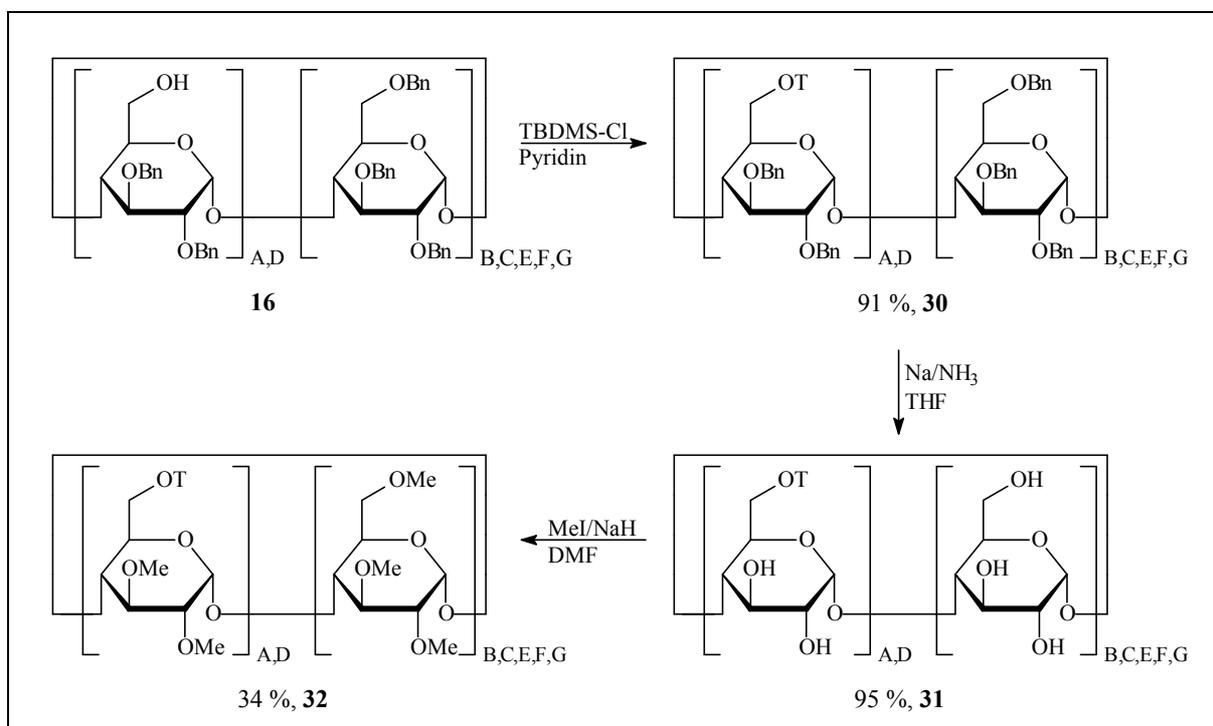


Abb. 42: Darstellung von 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (**32**)

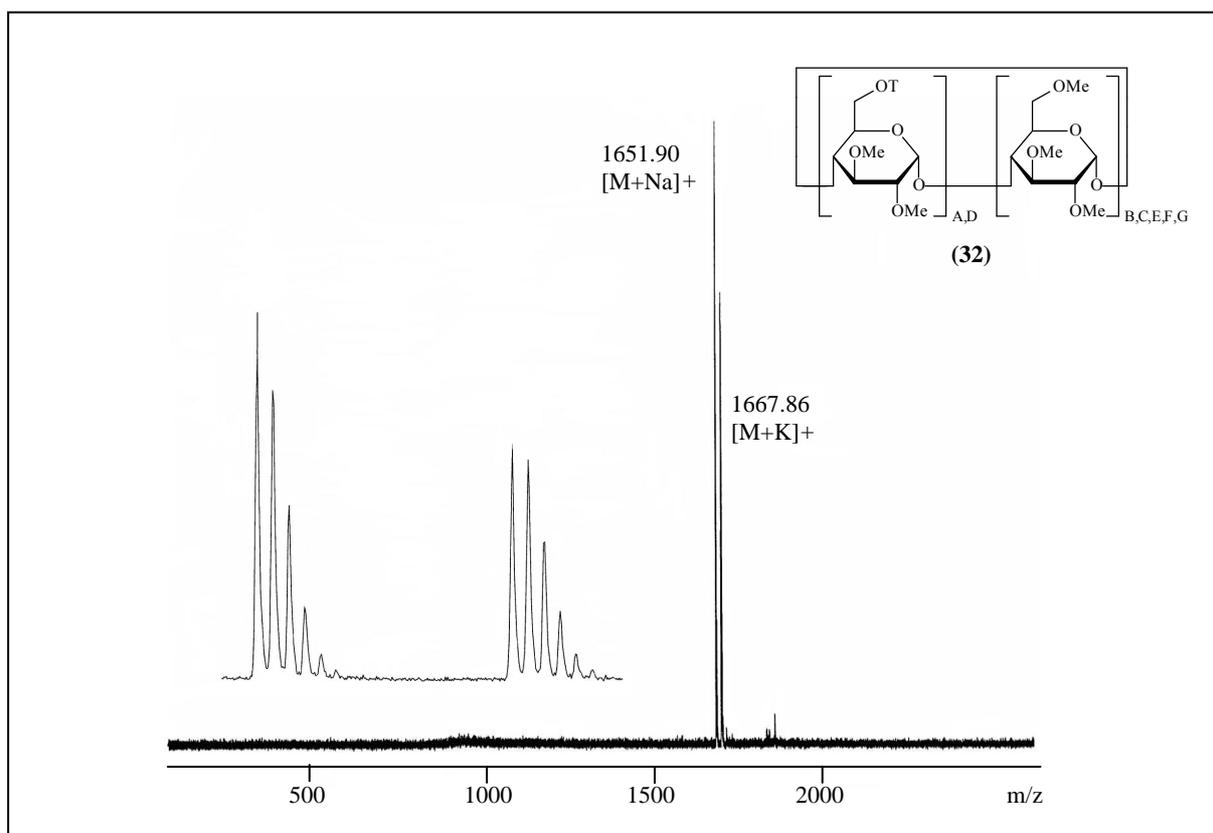


Abb. 43: MALDI-TOF-Massenspektren von 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (**32**). Im gedehnten Spektrum ist das Isotopenmuster der einzelnen Signale erkennbar

4.3 Synthese monofunktionalisierter Cyclodextrine

Bei Cyclodextrinderivaten, die bisher als chirale, stationäre Phasen eingesetzt wurden, deutet sich ein großer Einfluss von Substituenten in Position 3 auf den Trennmechanismus an. So versuchten *Bicchi* et al. die Eigenschaften der peracetylierten bzw. permethylierten Phasen 2,3-Ac- bzw. 2,3-Me-THDMS- γ -CD zu vereinen^[227]. Die dargestellten Phasen hatten ein entgegengesetztes Substitutionsmuster, bei der die eine in Position 2 Acetyl- und in Position 3 Methylreste hatte (2-Ac-3-Me-THDMS- γ -CD). Die andere wies dagegen in Position 2 Methyl- und in Position 3 Acetylreste (2-Me-3-Ac-THDMS- γ -CD) auf. Die gaschromatographischen Trennungen zeigten für 2-Me-3-Ac-THDMS- γ -CD die höchste Enantioselektivität.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss der Substituenten in Position 2 und 3 untersucht werden. Eine Monofunktionalisierung an C-2 bzw. C-3 der sekundären Seite sollte Unterschiede in der Enantioselektivität zeigen und diese Tendenz bestätigen. Zusätzlich könnte durch die gezielte Veränderung von Substituenten in Position 3 die Enantioselektivität verbessert werden. Außerdem sollte untersucht werden, in wieweit polare oder unpolare Monofunktionalisierungen einen Einfluss auf die Enantioselektivität ausüben.

Dazu wurden als "Mutterphasen" solche Cyclodextrinderivate ausgewählt, die sich durch ihre breiten Anwendungsmöglichkeiten in der Gaschromatographie auszeichnen. So sollten hier ebenfalls die Phasen 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD monofunktionalisiert werden. In Position 3 von 6-Me-2,3-Pe- γ -CD sollte ein Pentyl-Rest gegen einen Acetyl-Rest ausgetauscht werden. Bei 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD sollte in Position 2 bzw. 3 jeweils ein Methyl-Substituent durch einen Acetyl-, Pentyl- oder TBDMS-Rest ersetzt werden.

Bei der chiralen Phase Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -CD (Per-*O*-methyl- β -CD)^[79], an der u.a. Ketone, γ -Lactone, cyclische Alkene und Alkane sowie *sek.* Alkohole getrennt werden können, sollte ein Methyl-Rest in Position 3 durch einen Acetyl- bzw. Pentyl-Rest ausgetauscht werden. Weitere Phasen, die in Position 3 modifiziert werden sollten, waren Heptakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- β -CD (2,6-Me-3-Pe- β -CD)^[84], Heptakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- β -CD (6-Me-2,3-Pe- β -CD)^[82] und Oktakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -CD (3-Bc-2,6-Pe- γ -CD)^[81]. So zeichnet sich 2,6-Me-3-Pe- β -CD vor allem durch seine guten Trenneigenschaften für Alkohole, Epoxide, Methylcarbonsäuren sowie α - und β -Hydroxycarbonsäuren aus, während 6-Me-2,3-Pe- β -CD eine gute Enantioselektivität bei Alkenen, Alkoholen, Aminosäuren und Carbonsäurederivaten zeigt.

3-Bc-2,6-Pe- γ -CD, das 1989 von König et al.^[81] in die enantioselektive Gaschromatographie eingeführt wurde, kann für eine Vielzahl von Trennungen eingesetzt werden. Neben Aminen, Aminosäuren, Alkoholen, Ketonen und Lactonen können ebenso verschiedene Carbonsäurederivate und Inhalationsanästhetika vom Fluran-Typ^[246] getrennt werden.

4.3.1 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD)

4.3.1.1 Monofunktionalisierung über Position 3

Die Monofunktionalisierung über die C-3-Hydroxygruppe erfolgte nach dem von Dönnecke^{[152][153]} beschriebenen Verfahren, bei dem nach vollständiger Silylierung der primären Hydroxygruppen in Position 6 mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid eine einfache Blockierung einer sekundären Hydroxygruppe erfolgte (Abb. 44). Aufgrund der höheren Reaktivität der Hydroxygruppen in Position 2 gegenüber denen der Position 3 ist diese zusätzliche TBDMS-Gruppe in Position 2 zu finden. Die anschließende Methylierung der restlichen sekundären Hydroxygruppen mit Methyljodid und Natriumhydrid führt zu einer Silylwanderung von der C-2- zur C-3-Position, so dass das in Position 3 monosubstituierte Produkt in 82 %iger Ausbeute zugänglich wurde.

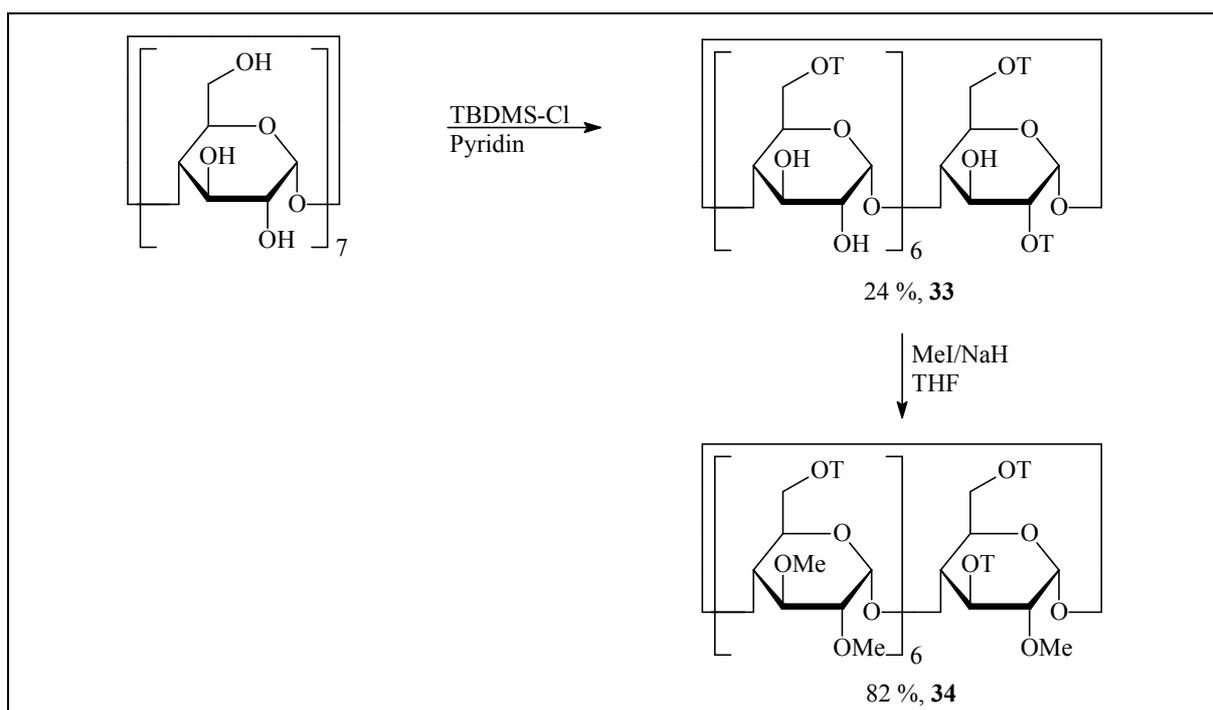


Abb. 44: Darstellung von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (34)

Abb. 45 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**). Aufgrund der aufgehobenen Symmetrie in dem monofunktionalisierten Cyclodextrinderivat erfolgt eine Aufspaltung in die einzelnen Signale für jede Glucoseeinheit. Das C-3-Atom der monosubstituierten Glucoseeinheit ist durch einen positiven induktiven Effekt der an ihr gebundenen TBDMS-Gruppe gegenüber den anderen C-3-Atomen um ca. 10 ppm hochfeldverschoben und absorbiert im gleichen Bereich wie die C-5-Atome zwischen 72.81 und 73.05 ppm. Die restlichen C-3-Atome erscheinen zusammen mit den C-2- und C-4-Atomen bei etwas tieferem Feld zwischen 82.46 und 83.20 ppm. Die Methoxy-Kohlenstoffatome von C-2 und C-3 und die C-6-Atome absorbieren zusammen im höheren Feld zwischen 57.36 und 63.53 ppm. Die Kohlenstoffatome von C-1 sind bei deutlich tieferem Feld zwischen 99.19 und 99.65 ppm zu finden. Das Kohlenstoffatom der monofunktionalisierten Glucoseeinheit ist gegenüber den übrigen C-1-Atomen um 1 bis 2 ppm zu höherem Feld verschoben.

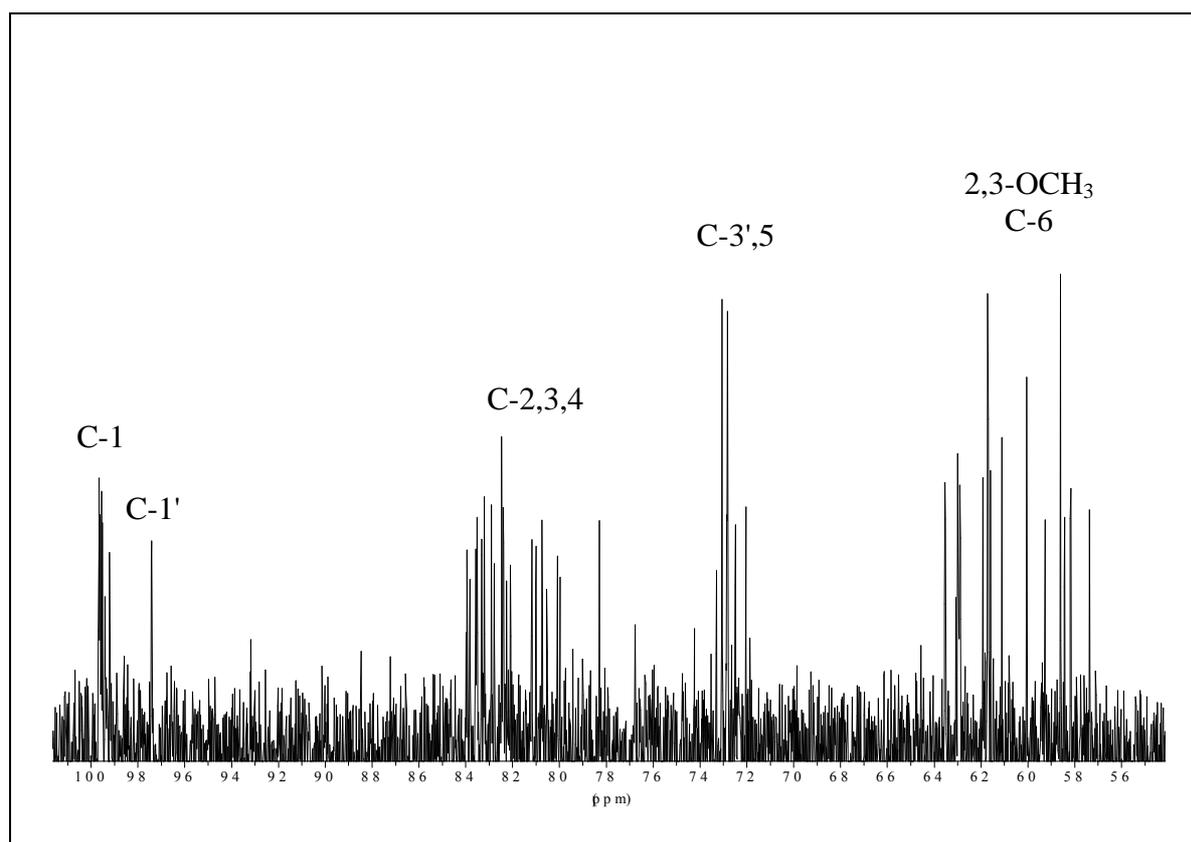


Abb. 45: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (100.62 MHz, CDCl_3) von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**)

Das MALDI-TOF-Massenspektrum (**Abb. 46**) von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) zeigt außerdem die hohe Reinheit des Produktes, das als Adduktion mit Natrium und Kalium

detektiert wurde. Die ermittelte Masse stimmt nach Abzug der relativen Atommassen für Natrium und Kalium mit der berechneten Molmasse von $M = 2231.35$ g/mol überein.

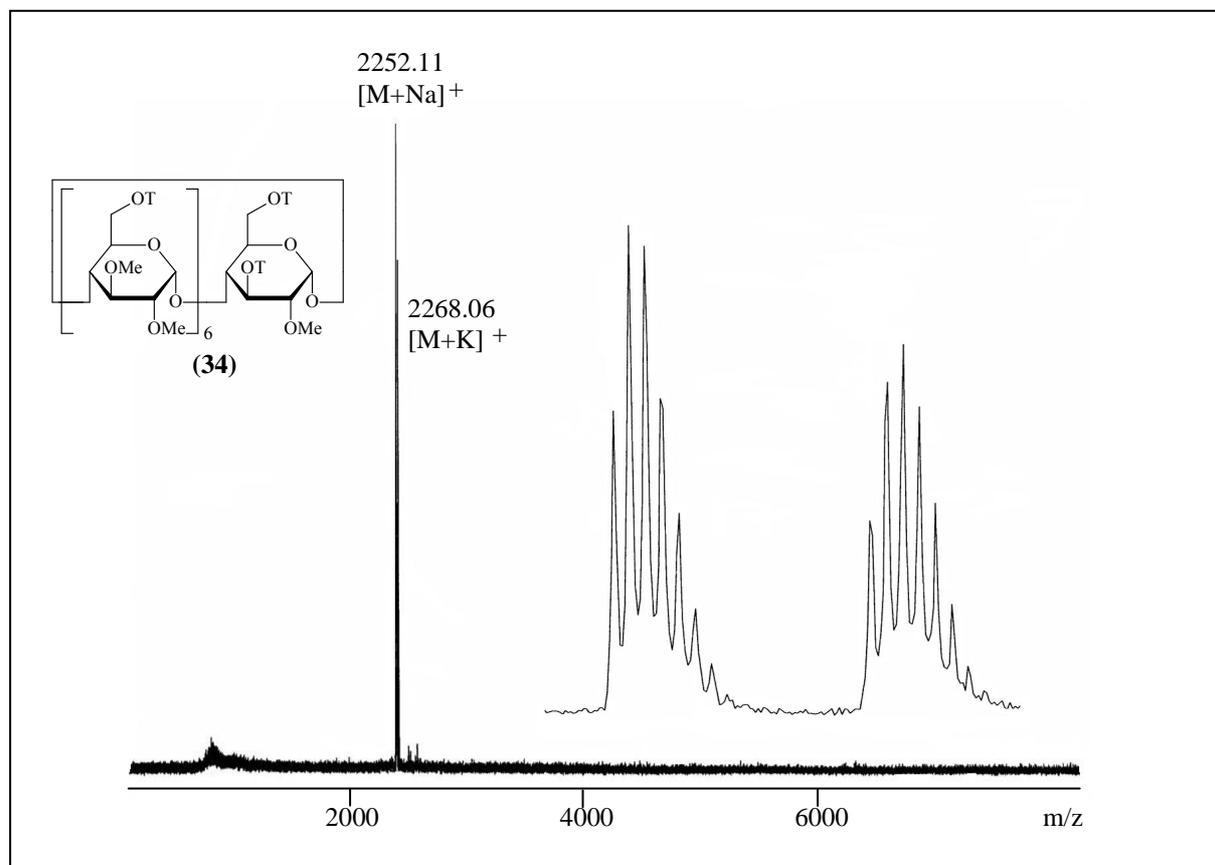


Abb. 46: MALDI-TOF-Massenspektrum der Verbindung 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**). Das gedehnte Spektrum zeigt das Isotopenmuster der einzelnen Signale

Die vollständige Desilylierung von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) mit TBAF zu 3'-OH-2,3*-Me- β -CD (**35**) verlief nahezu quantitativ. Die anschließende selektive Einführung der TBDMS-Gruppe in die Position 6 lieferte 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**36**), in dem lediglich in Position 3 eine freie Hydroxygruppe zu finden ist. Diese wurde dann zu 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) alkyliert, bzw. zu 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**)^[248] acetyliert (**Abb. 47**). Die Alkylierung zu 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) erfolgte unter basischen Bedingungen mit Natriumhydrid und Iodpentan in DMF und konnte bereits nach 24 h abgebrochen werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten 78 % des Produktes erhalten werden. Die Acetylierung wurde dagegen mit Essigsäureanhydrid und DMAP in trockenem Pyridin durchgeführt. Die Reaktion, die unter Lichtausschluss erfolgte, konnte nach 3 h abgebrochen werden. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel ergab zu 83 % einen weißen, kristallinen Feststoff, der als 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-

Me- β -CD (**38**) identifiziert werden konnte. Zur Identifizierung und Reinheitsüberprüfung wurden von den Zielverbindungen 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) MALDI-TOF-Massenspektren (**Abb. 48**) aufgenommen, in denen die Derivate als Adduktionen mit Natrium und Kalium detektiert wurden.

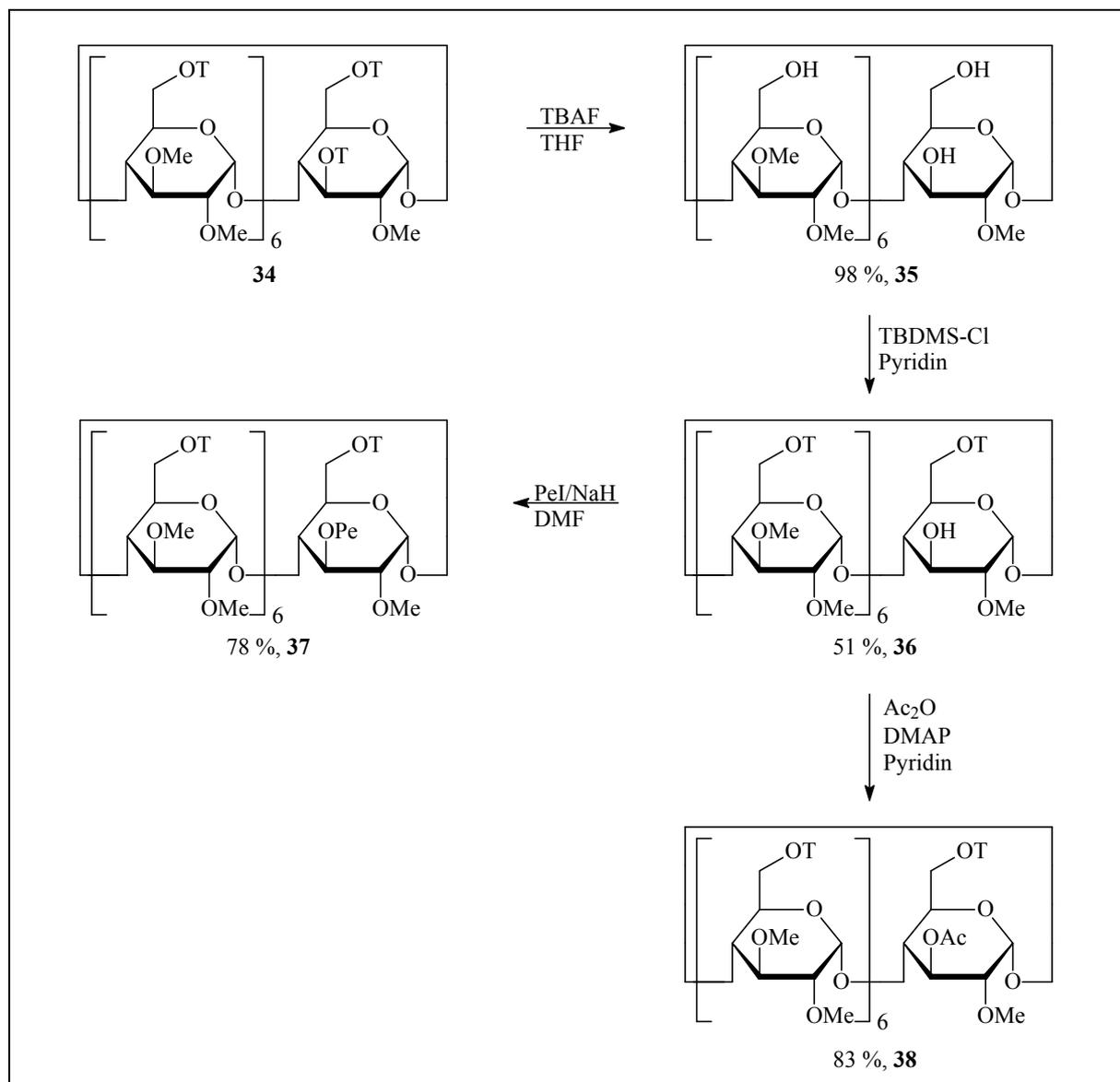


Abb. 47: Darstellung von 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**)

Die so ermittelten Massen stimmen mit den berechneten relativen Atommassen der in Position 3 monofunktionalisierten Derivate überein. Das MALDI-TOF-Massenspektrum von 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) zeigt zusätzlich ein Signal bei $m/z = 1382.09$, bzw. $m/z = 1398.06$. Dabei handelt es sich um das Natrium- bzw. Kaliumaddukt von 3'-Ac-6-OH-2,3*-Me- β -CD. Da dieses Produkt weder in der dünnschichtchromatographischen Analyse noch in

der NMR-spektroskopischen Untersuchung detektiert werden konnte, muss es bei der Aufnahme des Spektrums entstanden sein.

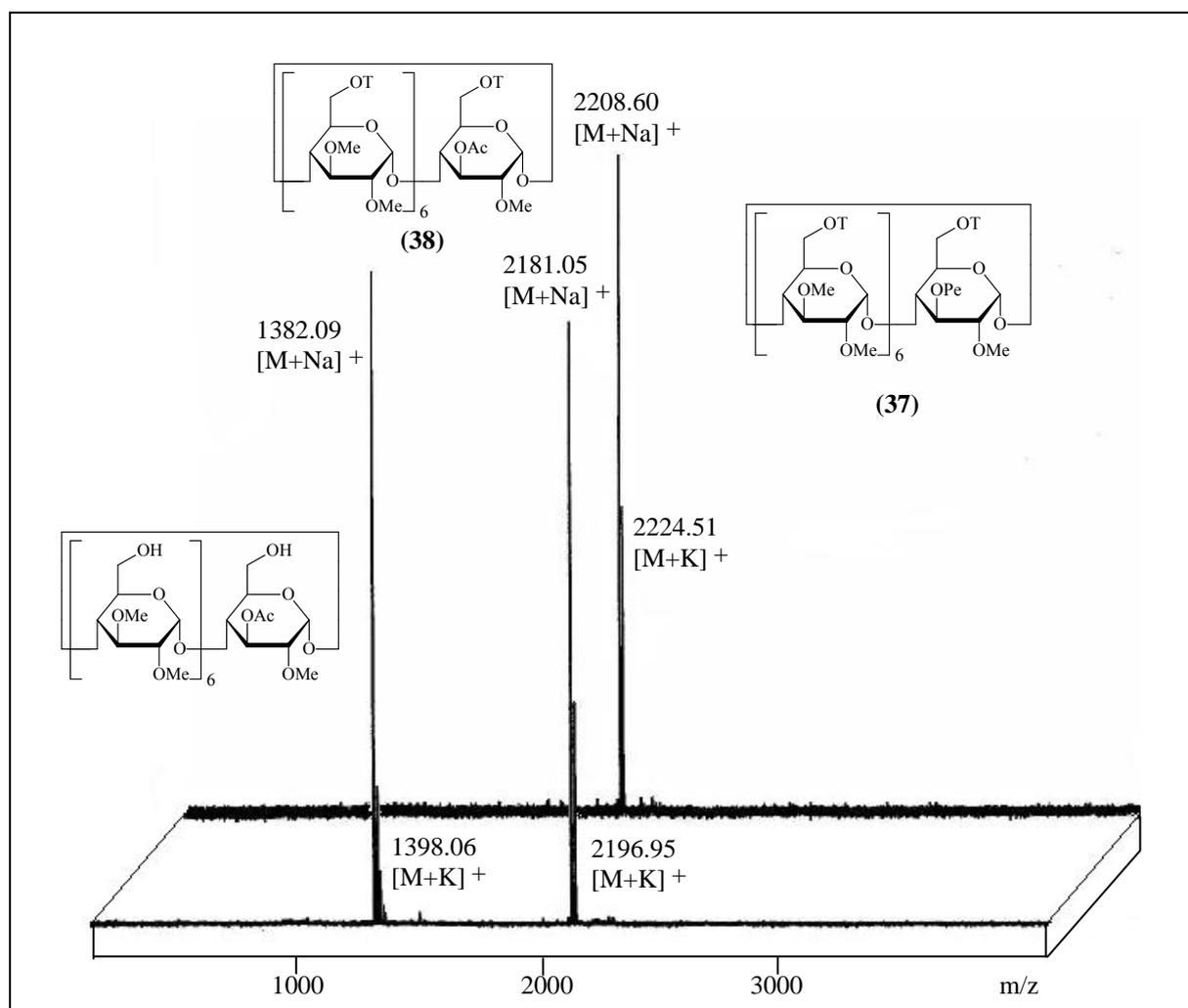


Abb. 48: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (37) und 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) sowie der in Position 6 desilylierten Verbindung 3'-Ac-6-OH-2,3*-Me- β -CD

Abb. 49 zeigt jeweils einen Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR- und dem ^1H -NMR-Spektrum von 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38). So ist das Methyl-Signal des Acetyl-Restes im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 21.39 ppm zu finden. Dagegen absorbieren die Methoxy-Kohlenstoffatome der Position 2 zwischen 58.25 und 58.82 ppm und die der Position 3 zwischen 61.61 und 61.86 ppm im tieferem Feld. Das Signal von C-3 der veresterten Glucoseeinheit ist gegenüber den übrigen C-3-Signalen um ca. 10 ppm zu höherem Feld verschoben und absorbiert zusammen mit C-5 zwischen 72.67 und 73.01 ppm.

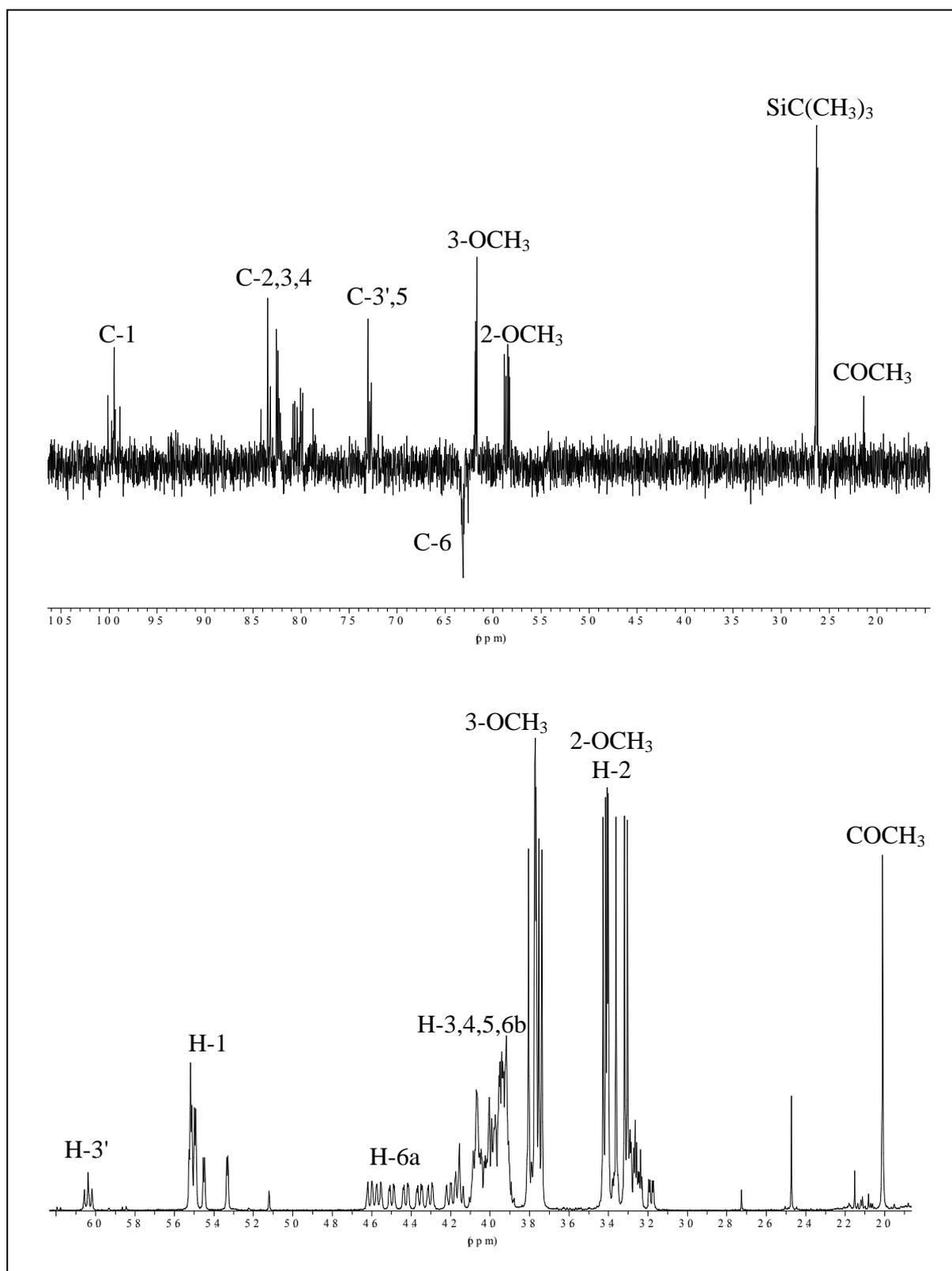


Abb. 49: Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum (100.62 MHz, C_6D_6) und dem ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, C_6D_6) von 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**)

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 2.01 ppm ein Singulett, das der Acetyl-Gruppe zugeordnet werden konnte. Die Protonen H-3 absorbieren in einem Bereich von 3.92 bis 4.17

ppm. Aufgrund der Acetylgruppe an einer Glucoseeinheit ist ein Signal mit einer Kopplungskonstanten von $^3J = 9.93$ Hz zu 6.04 ppm tieffeldverschoben. Mit Hilfe von zweidimensionalen NMR-Experimenten konnte dieses Signal einem Proton in Position 3 zugeordnet werden, das sowohl mit H-2 als auch mit H-4 koppelt.

4.3.1.2 Monofunktionalisierung über Position 2

Zur Darstellung der in Position 2 monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate wurde ebenfalls 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) als Ausgangsmaterial eingesetzt. Jedoch wurde hier, zur Unterdrückung der Silylwanderung von der Position 2 zur Position 3 die Methylierung zu 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) unter nur schwach basischen Bedingungen mit Trifluormethansulfonsäure-methylester (MeOTf) und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in Dichlormethan^[247] durchgeführt (Abb. 50). 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) konnte allerdings nur mit einer Ausbeute von 38 % isoliert werden, dafür aber in hoher Reinheit, wie das aufgenommene MALDI-TOF-Massenspektrum zeigt (Abb. 51). Das dargestellte Produkt wurde als Adduktion mit Natrium und Kalium detektiert.

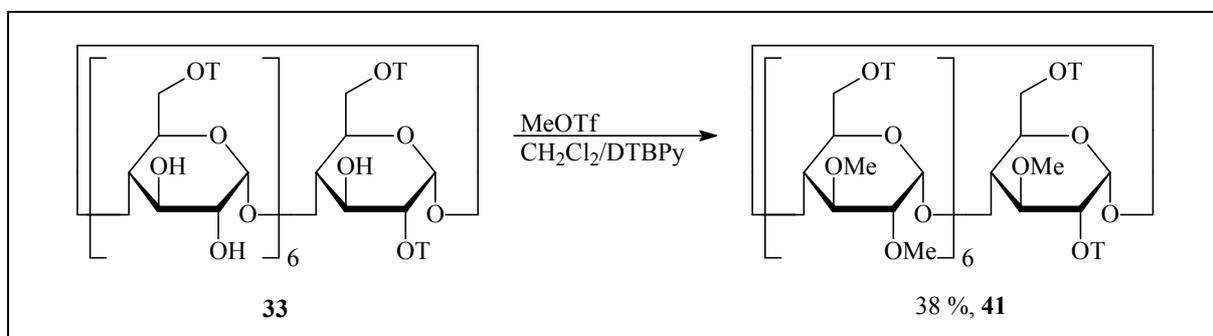


Abb. 50: Darstellung von 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**)

Abb. 52 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum von 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**). Hier ist eine Hochfeldverschiebung des einzelnen C-2-Atoms (C-2') der monosubstituierten Glucoseeinheit gegenüber den anderen C-2-Atomen um ca. 10 ppm zu beobachten. Auch hier wird die Verschiebung von C-2' zum höheren Feld durch den positiven induktiven Effekt der gebundenen TBDMS-Gruppe verursacht. C-2' absorbiert zusammen mit C-5 zwischen 72.81 und 73.05 ppm. Die C-2-Atome der restlichen Glucoseeinheiten erscheinen zusammen mit C-3 zwischen 82.46 und 83.20 ppm. Das Signal des C-1-Atoms (C-

1') der monofunktionalisierten Glucoseeinheit ist hier, anders als bei 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**), gegenüber den C-1-Atomen der übrigen Glucoseeinheiten um 1 bis 2 ppm zu tieferem Feld verschoben und absorbiert bei 101.66 ppm.

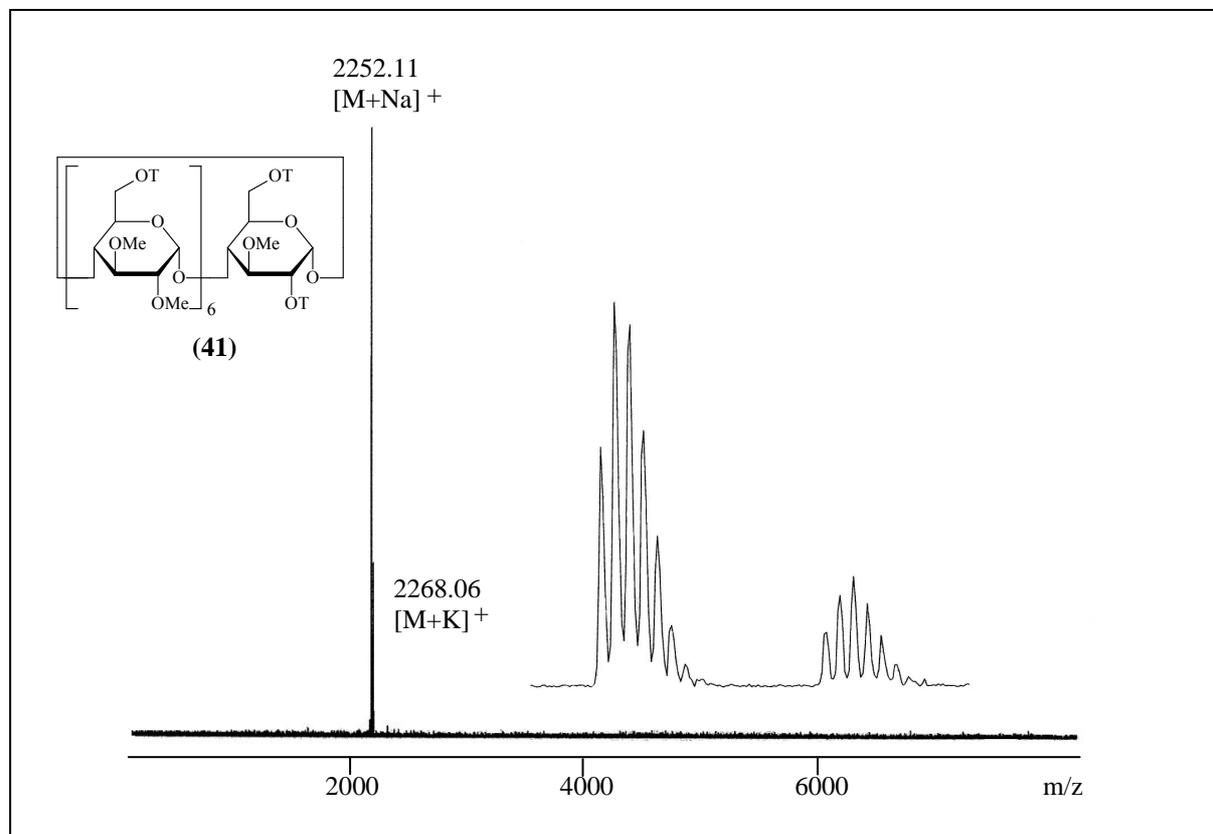


Abb. 51: MALDI-TOF-Massenspektrum von 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**). Das gedehnte Spektrum zeigt das Isotopenmuster der einzelnen Signale

Das so erhaltene 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) wurde mit TBAF in Position 2 und 6 vollständig desilyliert und anschließend regioselektiv in Position 6 mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Pyridin zu 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**43**) silyliert (**Abb. 53**). Die einzelne freie Hydroxygruppe in Position 2 konnte dann durch Umsetzung mit Iodpentan und Natriumhydrid in DMF zu 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) verethert werden. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit einer Ausbeute von 56 % erhalten. Damit verlief die Veretherung in Position 2 mit einer schlechteren Ausbeute als in Position 3, bei der das Produkt mit einer Ausbeute von 78 % isoliert werden konnte.

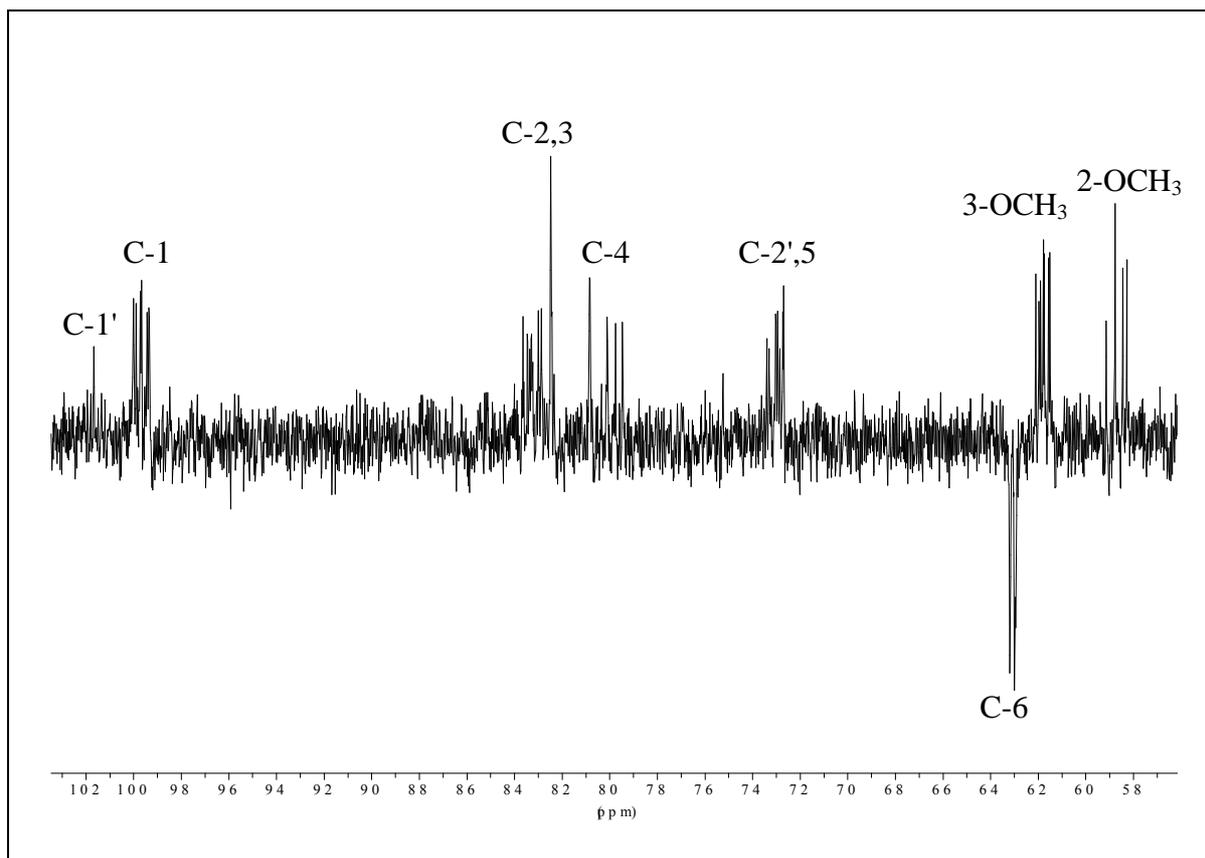


Abb. 52: Ausschnitt aus dem Pendant- ^{13}C -NMR-Spektrum (100.62 MHz, C_6D_6) von 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**)

Durch die Reaktion mit Essigsäureanhydrid und DMAP in trockenem Pyridin konnte 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) erhalten werden. Der Reaktionsansatz wurde ebenso wie 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) nach 3 h aufgearbeitet. Auch hier wurde zu 78 % ein weißer, kristalliner Feststoff isoliert, der als 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) identifiziert werden konnte. Die Reinheit der Zielverbindungen 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) konnte durch die Aufnahme von MALDI-TOF-Massenspektren (**Abb. 54**) bestätigt werden, wobei die Produkte als Natriumaddukte detektiert wurden. Bei 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) findet sich zusätzlich das Kaliumaddukt.

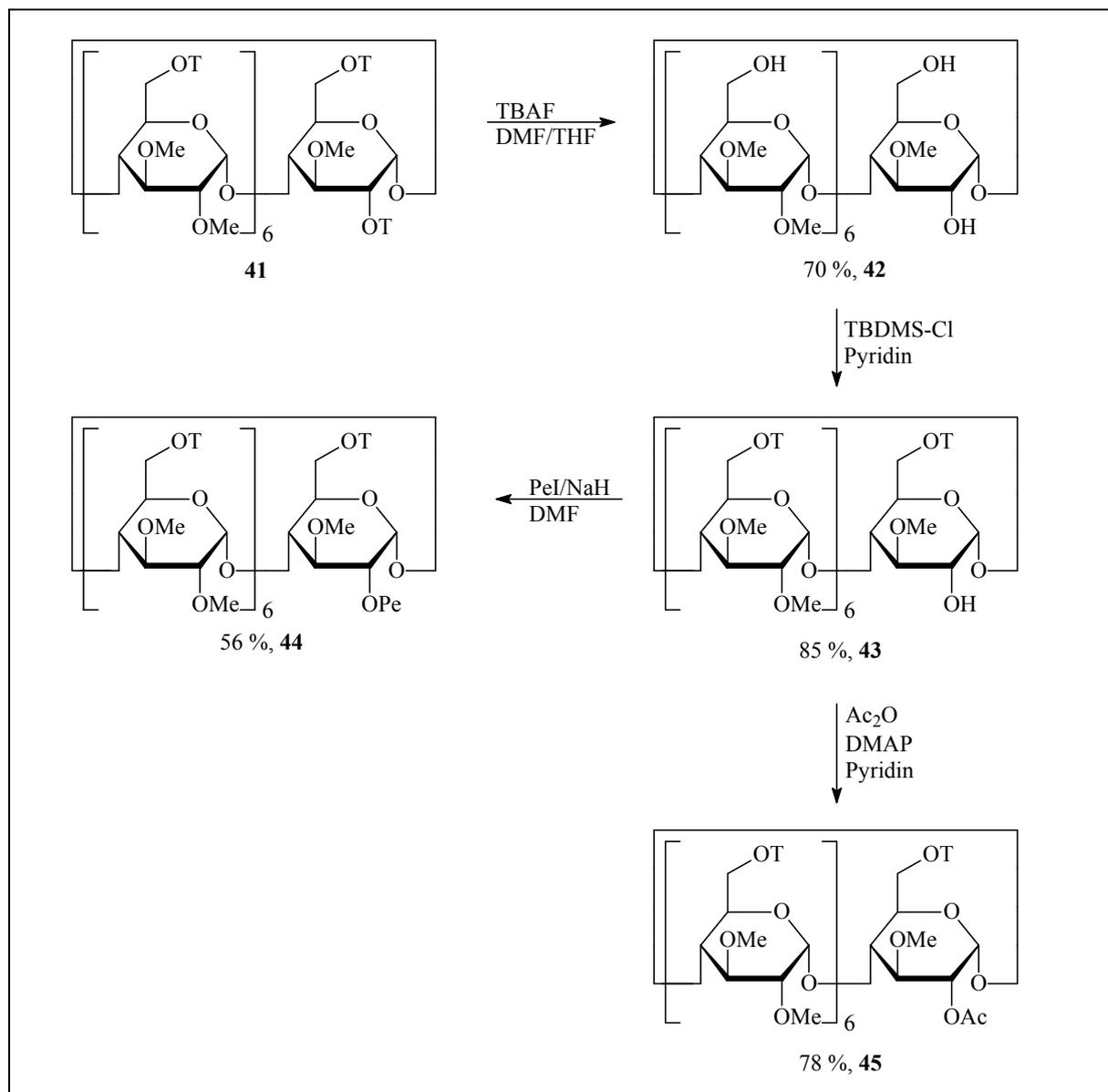


Abb. 53: Darstellung von 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**44**) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**45**)

Abb. 55 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^{13}C -NMR- und dem ^1H -NMR-Spektrum von 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**45**). Hier absorbiert das Signal des Acetyl-Restes im ^{13}C -NMR-Spektrum bei 20.71 ppm. Die Methoxy-Kohlenstoffatome der Position 2 erscheinen hier zwischen 58.41 und 58.78 ppm und die der Position 3 bei tieferem Feld zwischen 61.55 und 61.82 ppm. Auch hier ist C-2' der veresterten Glucoseeinheit gegenüber den übrigen C-2-Atomen um 7 bis 8 ppm hochfeldverschoben und erscheint bei 75.63 ppm. Das Singulett der Acetyl-Gruppe findet sich im ^1H -NMR-Spektrum bei 1.93 ppm. Das Proton H-2' der monoderivatisierten Glucoseeinheit ist wie H-3' bei 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**38**)

stark tieffeldverschoben. Es absorbiert hier bei 4.91 ppm, während die H-2-Protonen der übrigen Glucoseeinheiten zwischen 3.18 bis 3.30 ppm absorbieren.

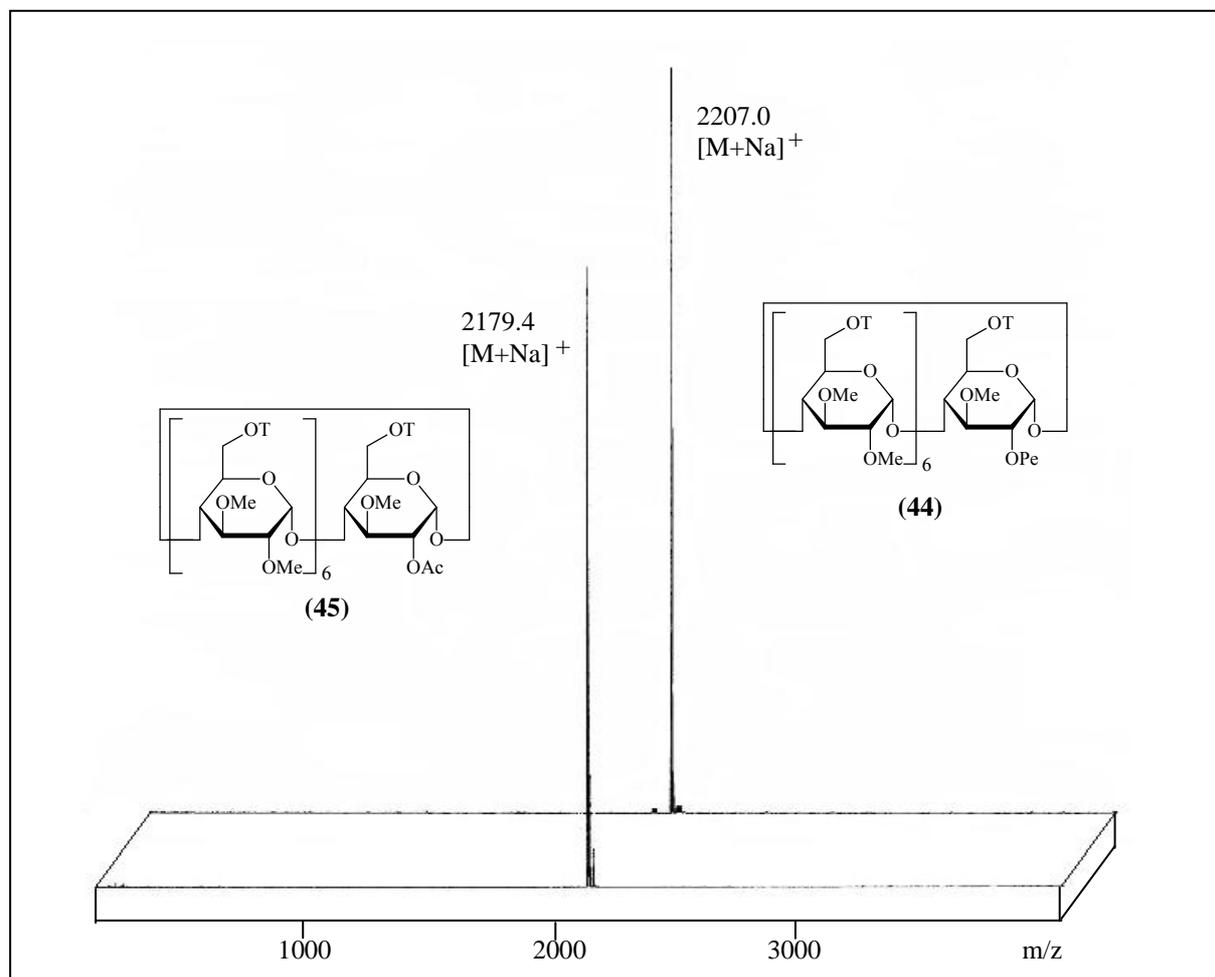


Abb. 54: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (44) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45)

Im korrelierten ^1H - ^1H -Cosy-NMR-Spektrum ist eine Kopplung zwischen H-2' der monofunktionalisierten Glucoseeinheit und einem H-1-Proton ($^3J_{2,1} = 3.32$ Hz) und einem H-3-Proton ($^3J_{2,3} = 9.62$ Hz) zu erkennen. Das H-1-Proton (H-1') der monofunktionalisierten Glucoseeinheit ist gegenüber den H-1-Protonen der übrigen Glucoseeinheiten (5.44 – 5.52 ppm) zu 5.81 ppm tieffeldverschoben.

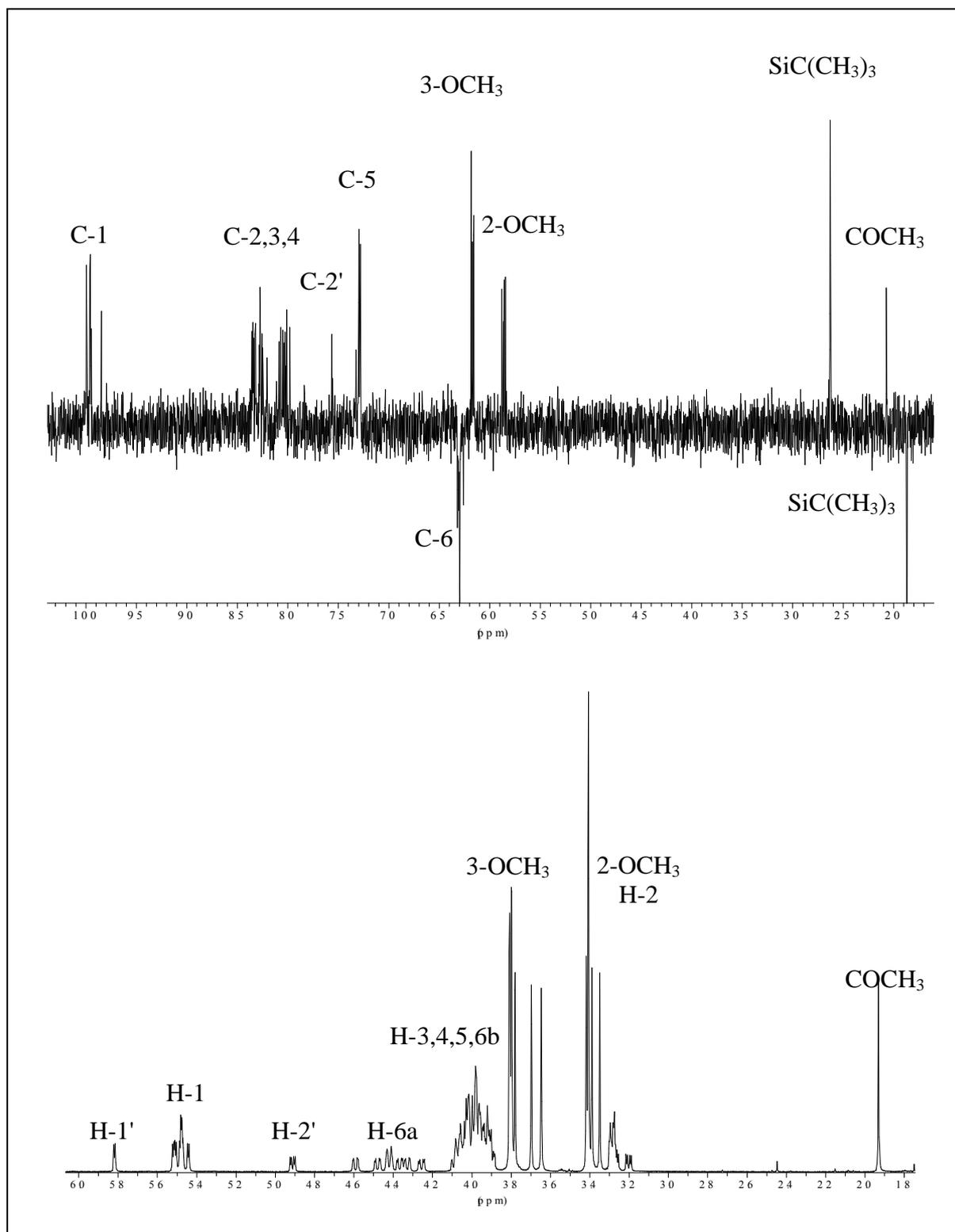


Abb. 55: Ausschnitt aus dem Pendant- ^{13}C -NMR-Spektrum (100.62 MHz, C_6D_6) und dem ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, C_6D_6) von 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**)

4.3.2 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (2,3,6-Me- β -CD) über Position 3

Die Darstellung von permethyliertem β -Cyclodextrin mit einer Monofunktionalisierung in Position 3 wurde über zwei verschiedene Reaktionswege erreicht. Zur Einführung eines Pentylrestes in Position 3 wurde 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) als Ausgangsverbindung eingesetzt (**Abb. 56**). Zunächst wurden die primären Hydroxygruppen in Position 6 mit TBAF zu 3'-Pe-2,3*-Me- β -CD (**39**) entschützt und anschließend mit Methyljodid und Natriumhydrid in THF vollständig methyliert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel konnte mit einer Ausbeute von 85 % ein weißer, kristalliner Feststoff isoliert werden, bei dem es sich um 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) handelte. **Abb. 57** zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum von 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**), in dem das direkt an die Glucoseeinheit gebundene α -Methylen-Kohlenstoffatom bei 74.25 ppm erscheint, während die restlichen Methylen-Kohlenstoffe, je nach Entfernung zum Sauerstoffatom, hochfeldverschoben zwischen 30.57 und 14.39 ppm absorbieren. Die Methoxy-Kohlenstoffe von C-2 und C-6 erscheinen zwischen 58.31 und 58.99 ppm, dagegen sind die Methoxy-Kohlenstoffe von C-3 um 3 bis 4 ppm zu tieferem Feld hin verschoben (61.66 und 61.80 ppm).

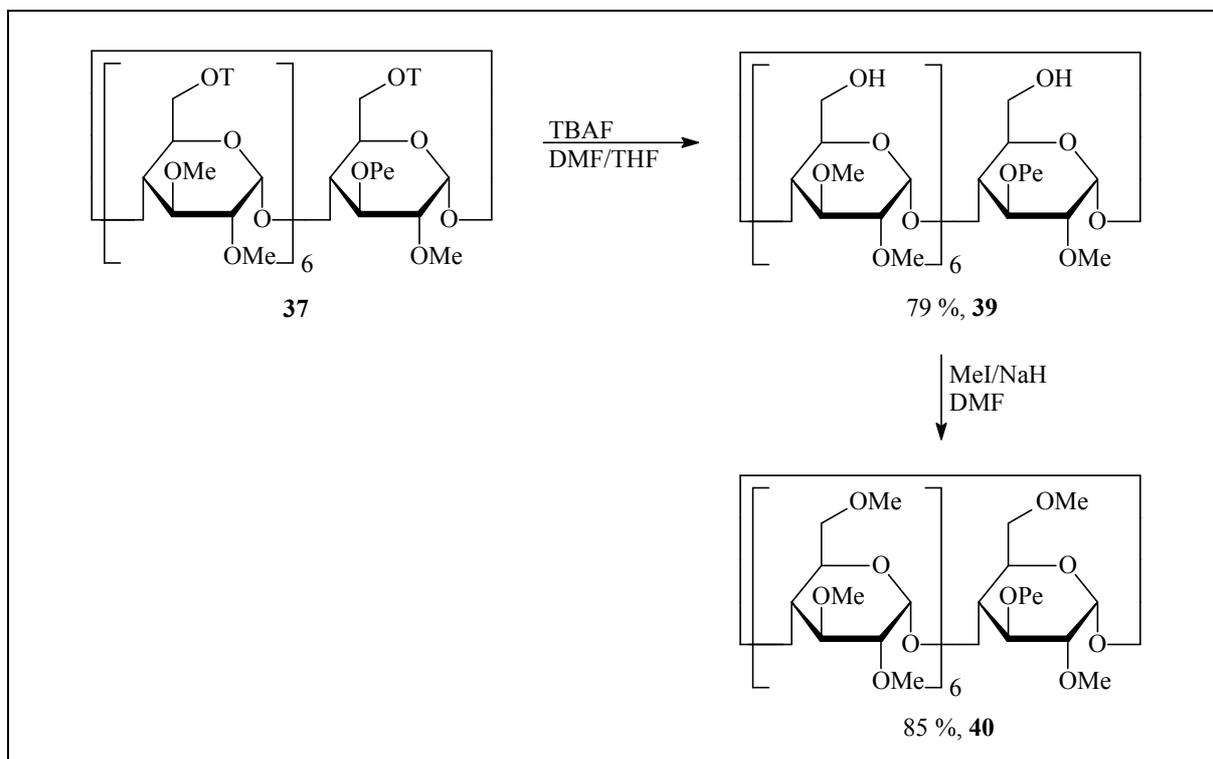


Abb. 56: Darstellung von 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**)

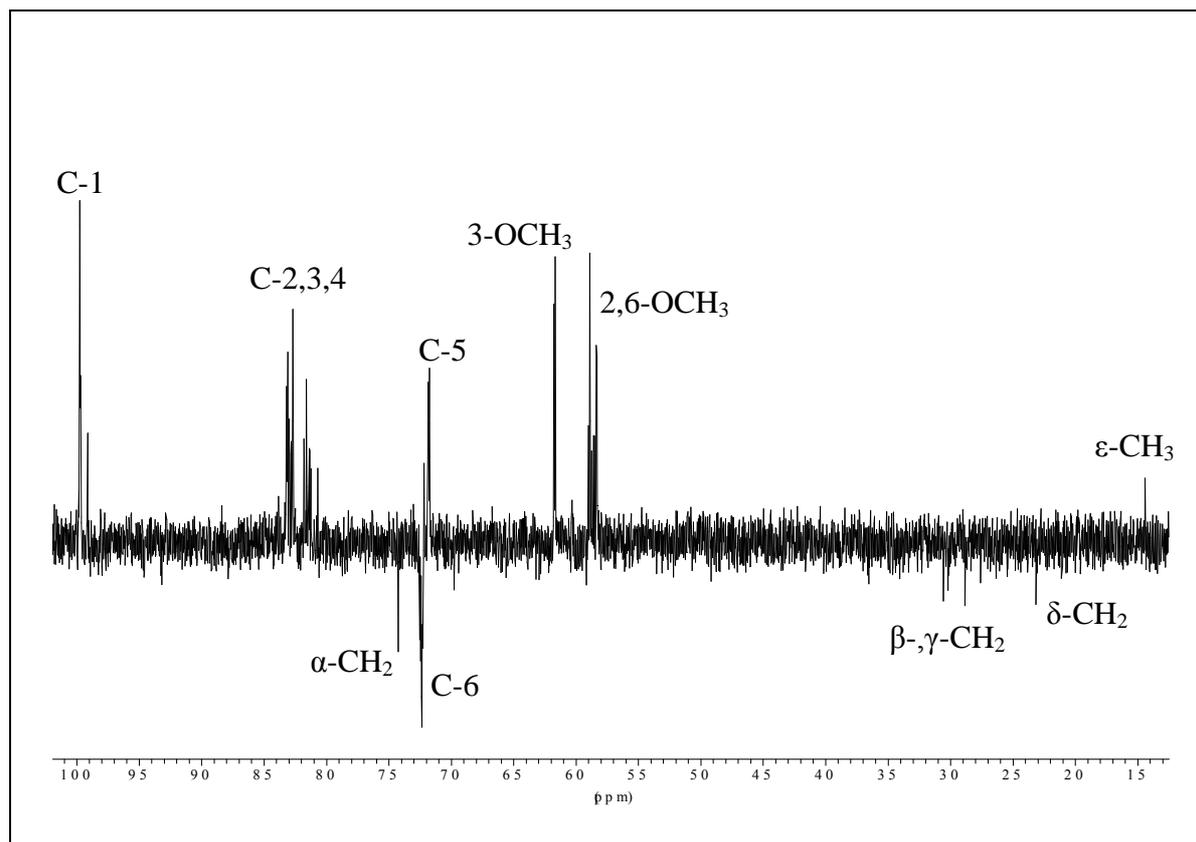


Abb. 57: Pendant- ^{13}C -NMR-Spektrum (100.62 MHz, C_6D_6) von 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**)

Die Darstellung von 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) war nicht über 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) möglich, da hier bei der Desilylierung in Position 6 mit TBAF auch der Acetyl-Rest in Position 3 abgespalten wird. Der Austausch eines Methylrestes gegen einen Acetylrestes in Position 3 erfolgte über 2,6-Me- β -CD (**49**) als Ausgangsverbindung (**Abb. 58**).

Dafür wurde natives β -Cyclodextrin mit Methyljodid und $\text{BaO}/\text{Ba}(\text{OH})_2$ in DMF direkt in Position 2 und 6 methyliert. Zunächst wurde versucht, eine einzelne Hydroxygruppe in Position 3 direkt mit Essigsäureanhydrid zu 3'-Ac-2,6-Me- β -CD zu verestern. Allerdings wurde hier ein Gemisch erhalten, aus dem das monoderivatisierte Produkt, aufgrund zu geringer Polaritätsunterschiede säulenchromatographisch nicht isoliert werden konnte. Anschließend sollte die Monofunktionalisierung über Position 3 ebenfalls über eine TBDMS-Gruppe erfolgen. Versuche, die TBDMS-Gruppe mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Pyridin bzw. mit Imidazol in DMF einzuführen, gelangen nicht. Auch bei erhöhten Temperaturen und Reaktionszeiten von bis zu 7 Tagen war keine Umsetzung zu beobachten.

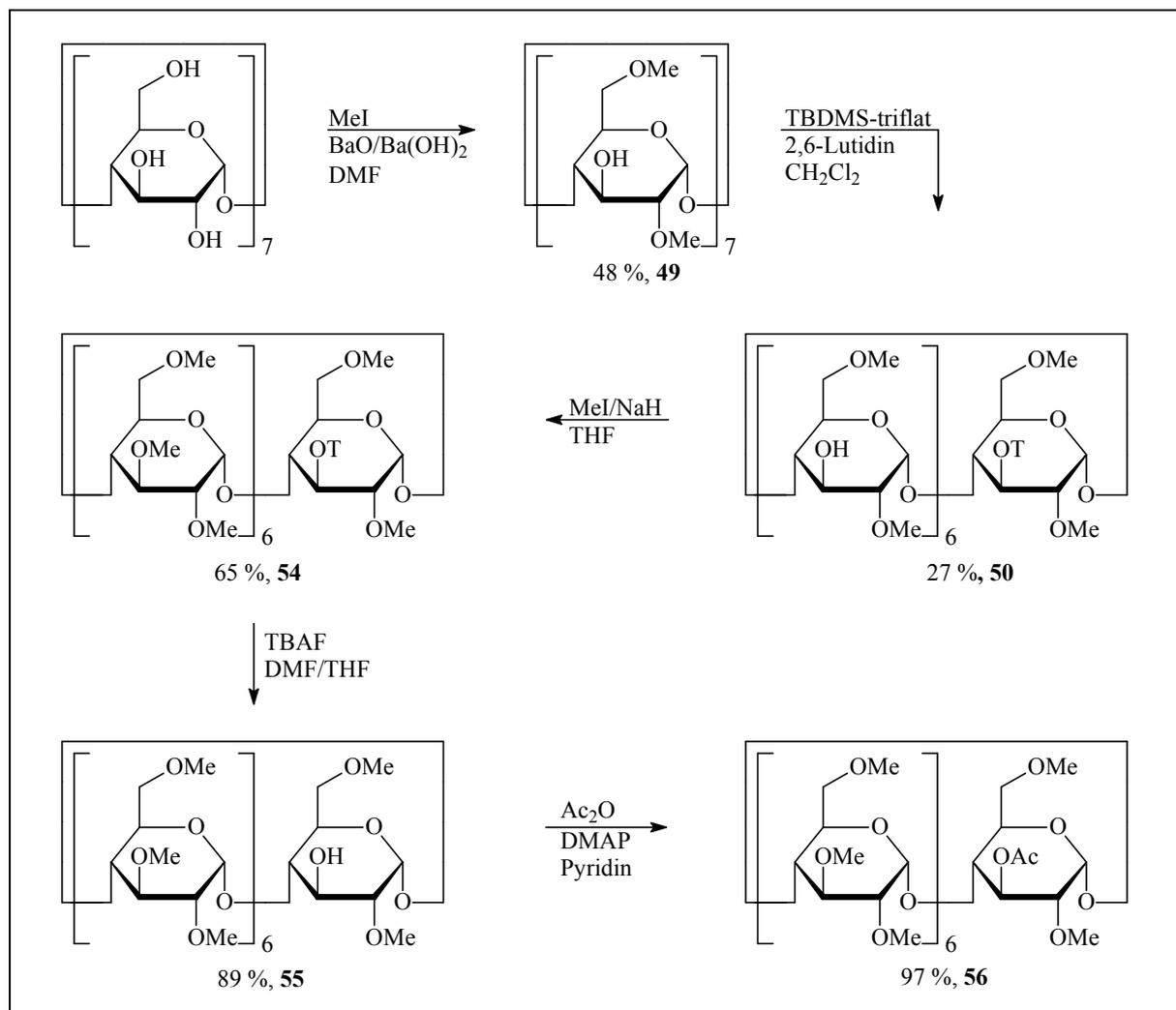


Abb. 58: Darstellung von 3'-Ac-2,3*,6-Me-β-CD (56)

Die Silylierung einer einzelnen Hydroxygruppe in Position 3 gelang schließlich mit *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat (TBDMS-triflat) und 2,6-Lutidine in Dichlormethan^[249]. Die Reaktion wurde nach insgesamt 7 h abgebrochen und schließlich säulenchromatographisch gereinigt, wobei ein weißer, glasartiger Feststoff mit einer Ausbeute von 27 % erhalten wurde. Jedoch konnten auch hier übersilylierte Produkte nicht vollständig abgetrennt werden, so dass die vollständige Methylierung der restlichen Hydroxygruppen mit Methyljodid und Natriumhydrid in THF zu 3'-TBDMS-2,3*,6-Me-β-CD (54) an dem Gemisch erfolgte. Durch eine säulenchromatographische Aufreinigung konnte hier schließlich das reine Produkt als weißer Feststoff isoliert werden. Die Abspaltung der TBDMS-Gruppe in Position 3 mit TBAF in DMF/THF zu 3'-OH-2,3*,6-Me-β-CD (55) gelang über Nacht mit einer guten Ausbeute von 89 %. Anschließend wurde die Veresterung der freien Hydroxygruppe in Position 3 mit Essigsäureanhydrid und DMAP in Pyridin durchgeführt. Die Reaktion erfolgte unter Lichtausschluss für 3 h bei Raumtemperatur und ergab nach

säulenchromatographischer Reinigung einen weißen, kristallinen Feststoff mit einer Ausbeute von 97 %, der als 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) identifiziert werden konnte. **Abb. 59** zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum des isolierten Produktes.

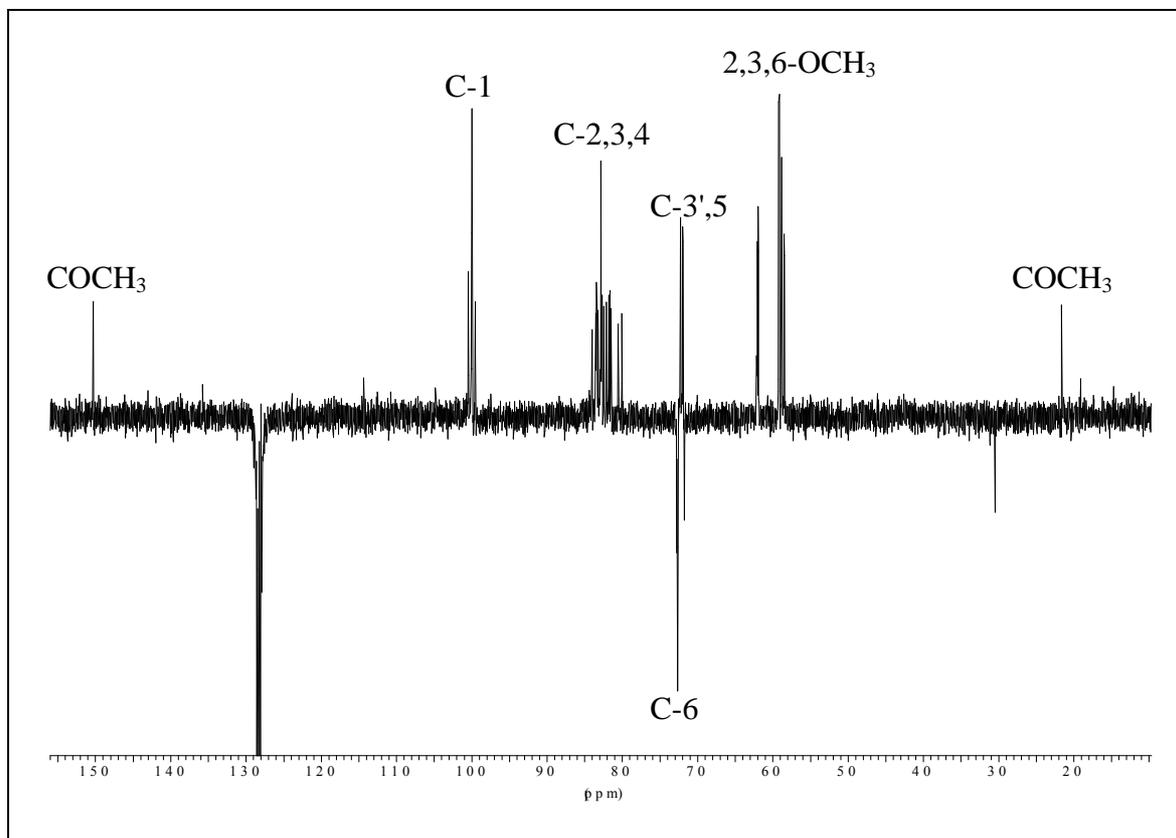


Abb. 59: DEPT- ^{13}C -NMR-Spektrum (100.62 MHz, C_6D_6) von 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**)

Das Signal des Acetyl-Restes ist bei 21.61 ppm zu finden, das Carboxyl-Kohlenstoffatom ist am weitesten tieffeldverschoben und liegt bei 150.25 ppm. Das Signal von C-3 der monoderivatisierten Glucoseeinheit ist auch hier gegenüber den übrigen C-3-Signalen um ca. 10 ppm zu höherem Feld verschoben und absorbiert zusammen mit C-5 und C-6 zwischen 71.73 und 72.74 ppm. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint die Acetyl-Gruppe als Singulett bei 1.98 ppm. Die Veresterung einer einzelnen Hydroxygruppe in Position 3 führt zu einer grösseren Entschirmung dieses H-3-Protons (H-3'), wodurch dieses Signal im tieferen Feld bei 5.96 ppm ($^3J = 9.77$ Hz) absorbiert, wohingegen die übrigen Protonen von H-3 in einem Bereich von 3.67 bis 4.30 ppm liegen. Die hohe Reinheit beider monofunktionalisierten permethylierten Cyclodextrinderivate konnte durch die Aufnahme von MALDI-TOF-Massenspektren (**Abb. 60**) bestätigt werden. 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) wurde als Natrium- und Kaliumaddukt detektiert und stimmt nach Abzug der Atommassen für Natrium bzw. Kalium mit den berechneten Molmassen überein. 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) wurde als

Natriumaddukt mit einer Masse von $m/z = 1506.5$ detektiert und stimmt ebenfalls mit der berechneten Molmasse überein.

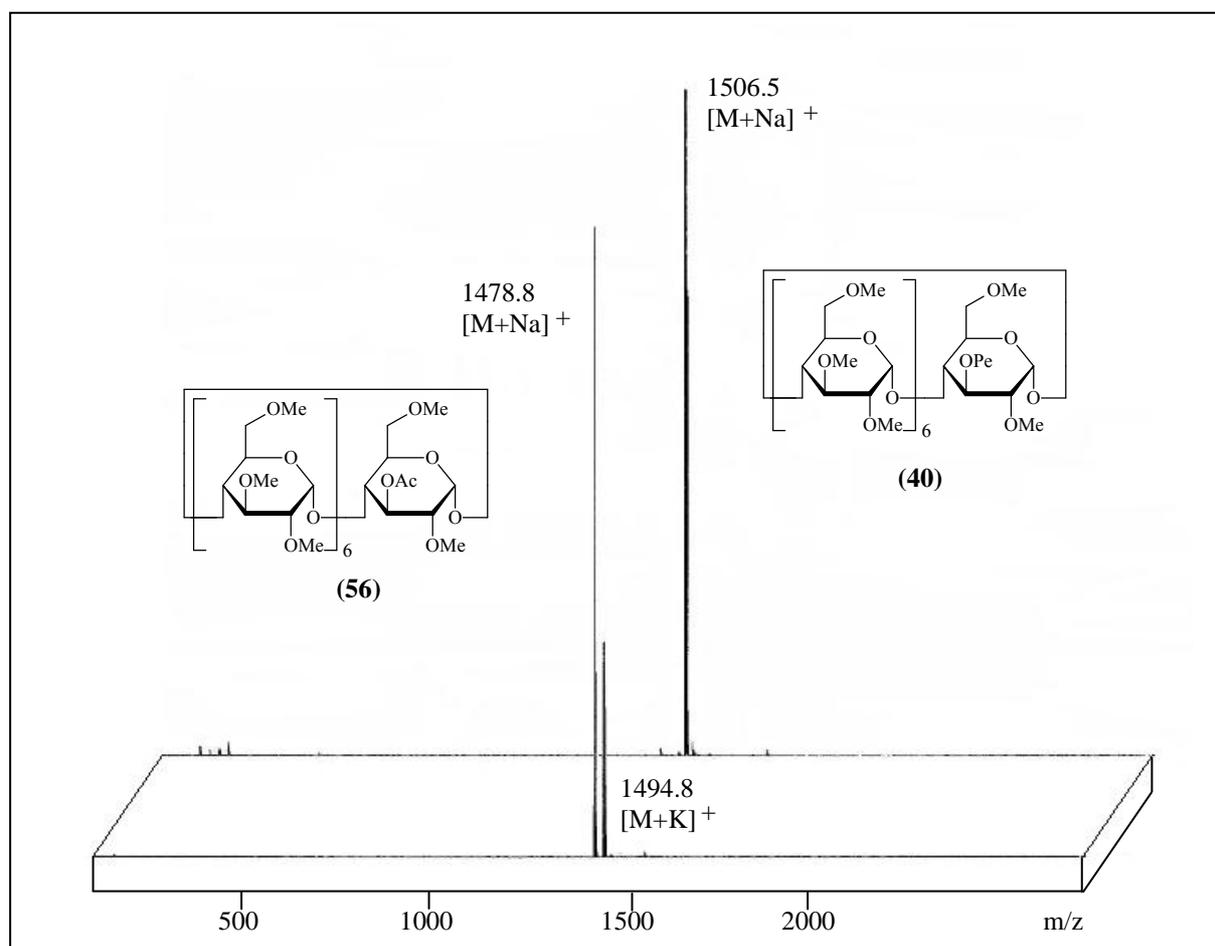


Abb. 60: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) und 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**)

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

Das Ziel war die Darstellung eines Derivates von 6-Me-2,3-Pe- β -CD, bei dem ein Pentyl-Rest in Position 3 durch einen Methyl-Rest ausgetauscht ist. Dazu wurde ebenfalls 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) als Ausgangsverbindung eingesetzt (**Abb. 61**).

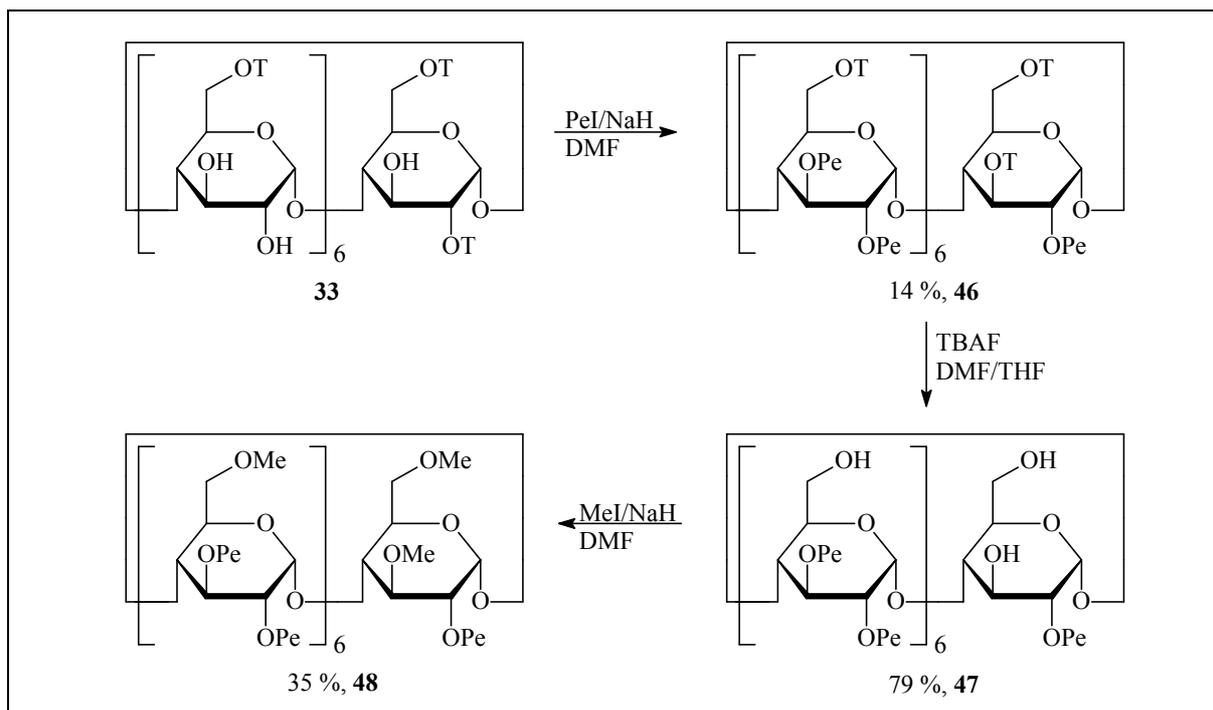


Abb. 61: Darstellung von 3',6-Me-2,3*-Pe-β-CD (48)

Der Ansatz mit Iodpentan und Natriumhydrid in DMF wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und führte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit einer Ausbeute von 14 % zu 3',6-TBDMS-2,3*-Pe-β-CD (46). Die vollständige Desilylierung der Position 3 und 6 mit TBAF in THF und anschließende Veretherung der restlichen Hydroxygruppen in Position 3 und 6 mit Methyljodid und Natriumhydrid in DMF führte zu einem weißen, kristallinen Feststoff, der mit einer Ausbeute von 35 % isoliert wurde. Dabei handelte es sich um 3',6-Me-2,3*-Pe-β-CD (48).

Auch hier konnte die Aufnahme eines MALDI-TOF-Massenspektrums (Abb. 62) die ausreichende Reinheit des Produktes zeigen, das als Natrium- und Kaliumaddukt detektiert wurde.

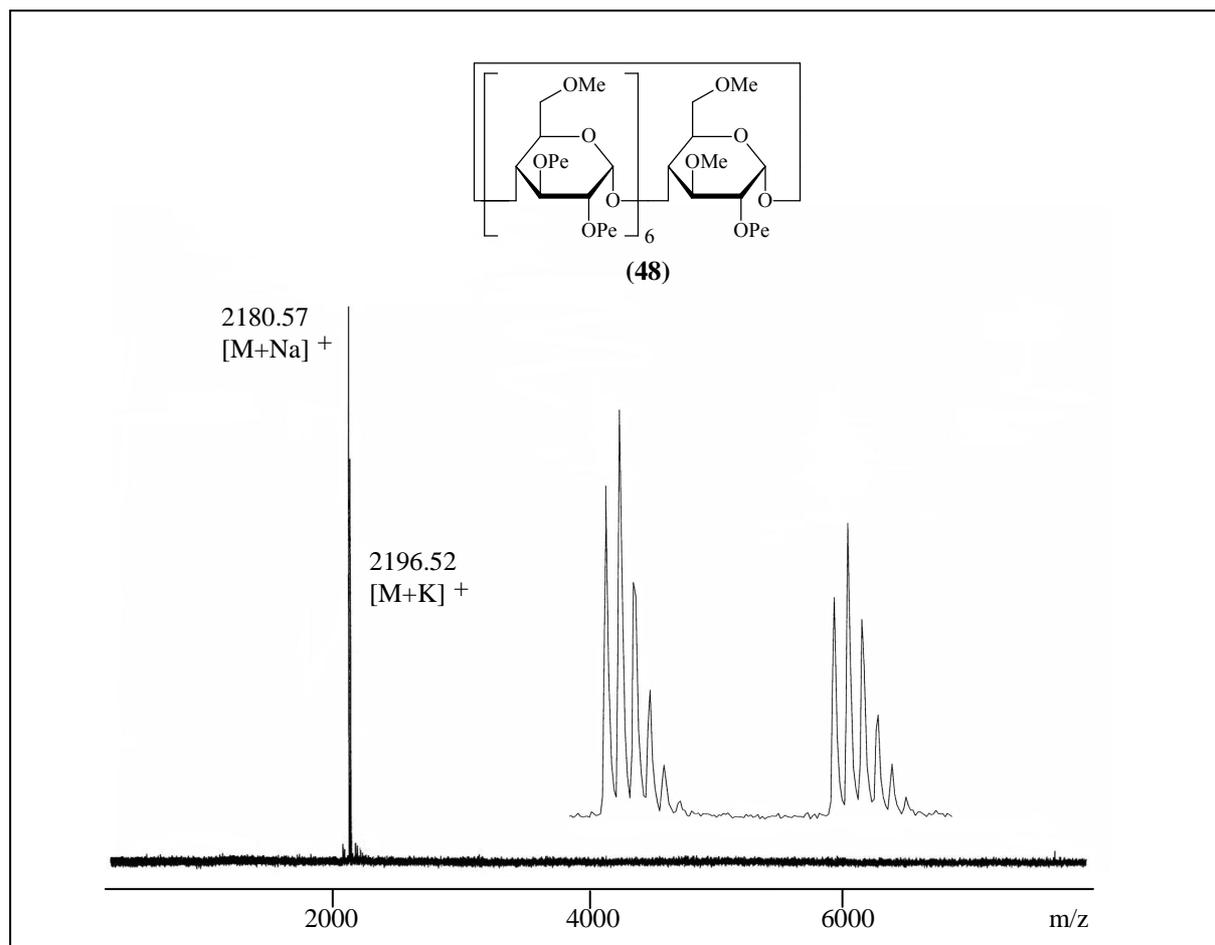


Abb. 62: MALDI-TOF-Massenspektrum der Verbindung 3',6-Me-2,3*-Pe-β-CD (**48**). Das gedehnte Spektrum zeigt das Isotopenmuster der einzelnen Signale

4.3.4 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Heptakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)-β-cyclodextrin (2,6-Me-3-Pe-β-CD) über Position 3

Für die Darstellung von monofunktionalisiertem 2,6-Me-3-Pe-β-CD in Position 3 wurde 3'-TBDMS-2,6-Me-β-CD (**50**) als Ausgangsverbindung eingesetzt (**Abb. 63**). Anschließend wurden die freien Hydroxygruppen in Position 3 des noch verunreinigten Produktes (s. S. 84) vollständig mit Pentyliodid und Natriumhydrid in DMF mit einer Ausbeute von 26 % verethert. Aus 3'-TBDMS-2,6-Me-3*-Pe-β-CD (**51**) wurde die Silylgruppe in Position 3 mit TBAF entfernt, wobei in Position 3 eine freie Hydroxygruppe entstand. Dieser glasartige Feststoff wurde in Pyridin gelöst und über Nacht unter Lichtausschluss mit Essigsäureanhydrid und DMAP zu 3'-Ac-2,6-Me-3*-Pe-β-CD (**53**) verestert. Wie das MALDI-TOF-Massenspektrum (**Abb. 64**) zeigt, weist das mit einer Ausbeute von 59 % erhaltene Produkt eine hohe Reinheit auf. Das Produkt wurde sowohl als Natrium- als auch als Kaliumaddukt detektiert, es zeigt jedoch ein ungünstiges Signal-/Rausch-Verhältnis.

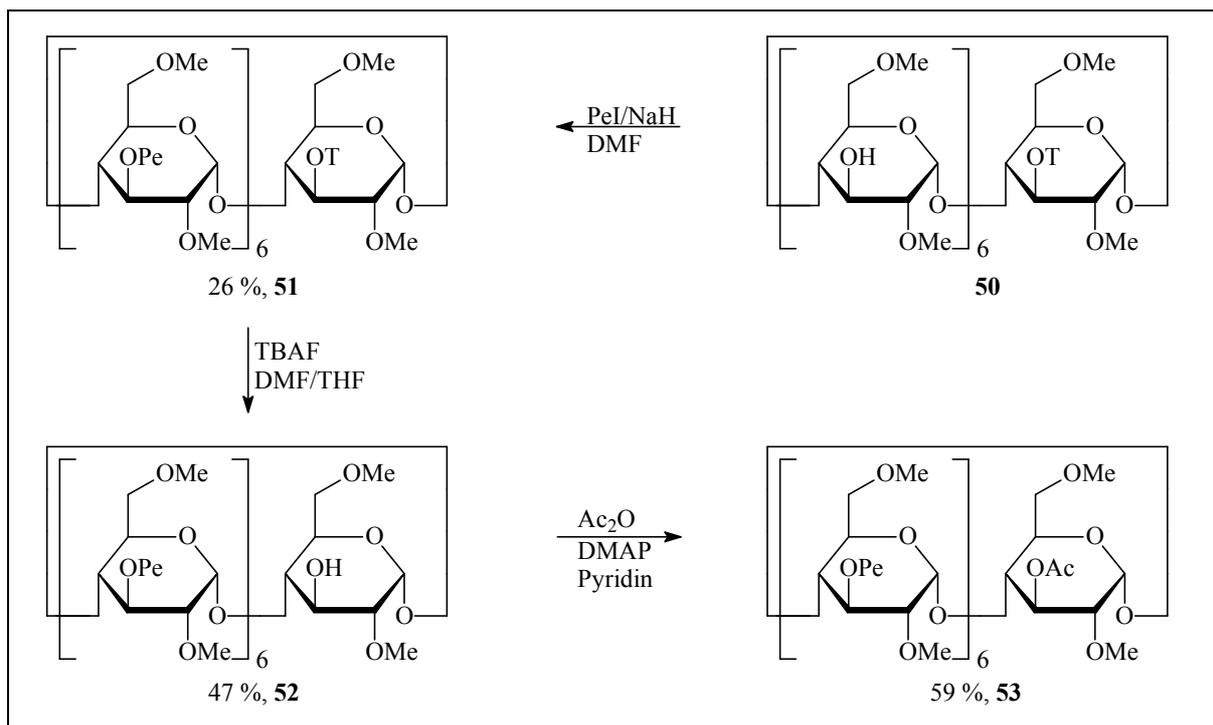


Abb 63: Darstellung von 3'-Ac-2,6-Me-3*-Pe-β-CD (53)

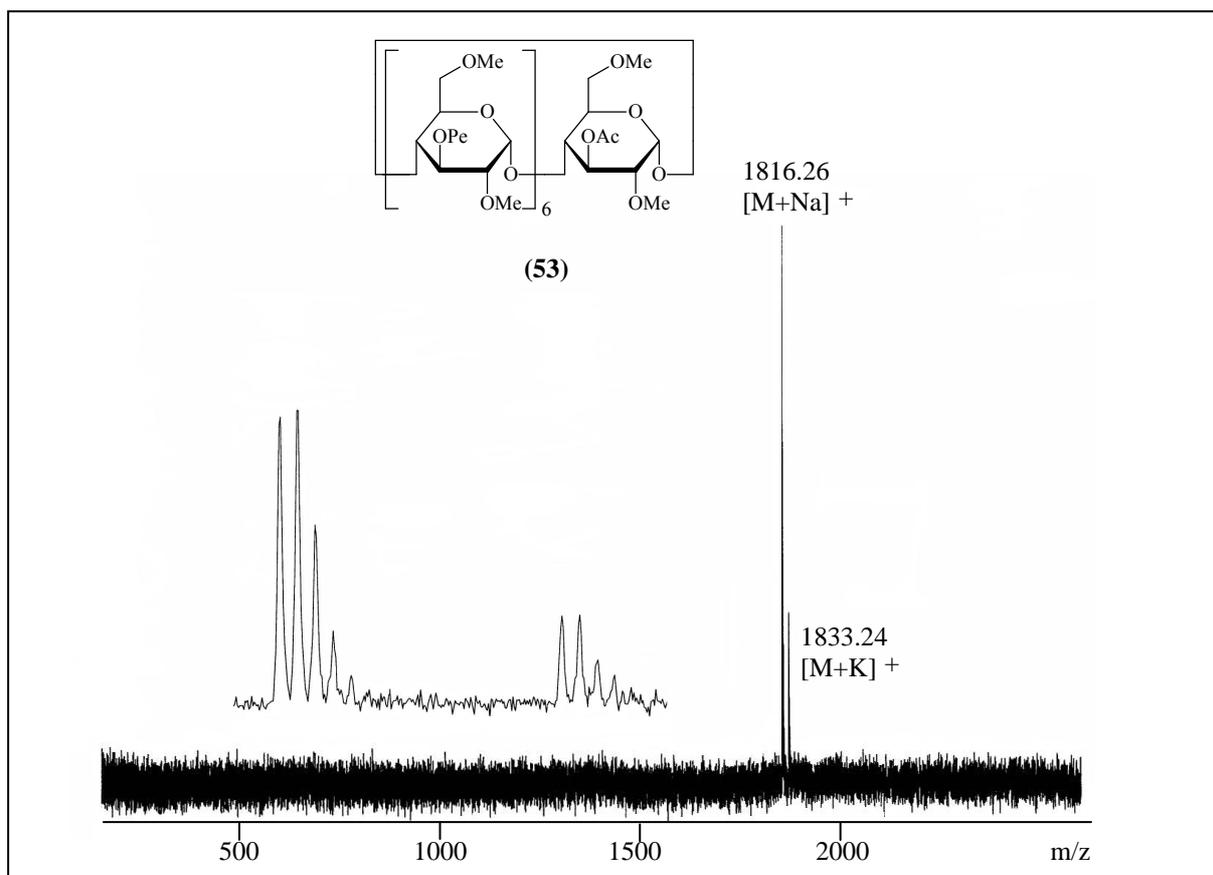


Abb. 64: MALDI-TOF-Massenspektrum der Verbindung 3'-Ac-2,6-Me-3*-Pe-β-CD (53). Das gedehnte Spektrum zeigt das Isotopenmuster der einzelnen Signale

Abb. 65 zeigt einen Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von 3'-Ac-2,6-Me-3*-Pe- β -CD (53).

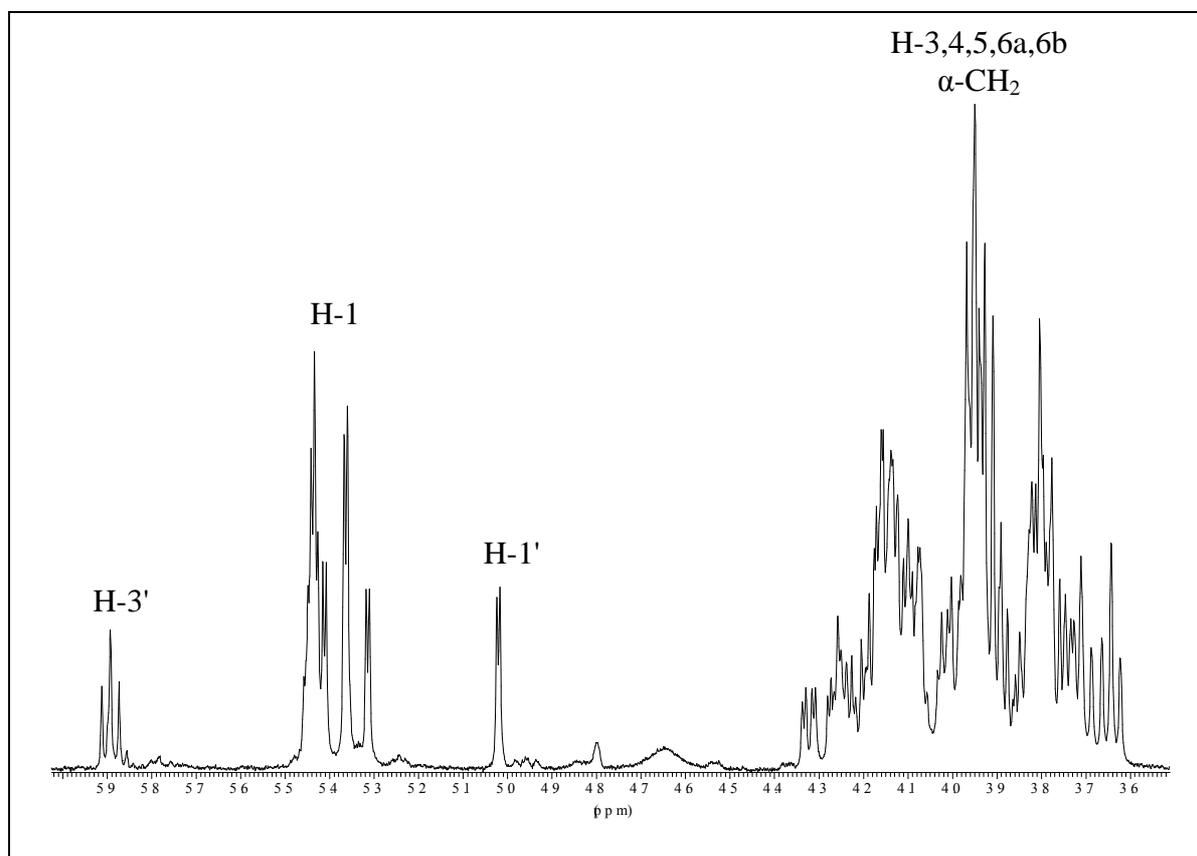


Abb. 65: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, C_6D_6) von 3'-Ac-2,6-Me-3*-Pe- β -CD (53)

Die Protonen H-3 absorbieren zusammen mit H-4, H-5, H-6a, H-6b und den α -Methylengruppen der Pentyl-Reste zwischen 3.86 und 4.31 ppm, während das Singulett der Acetyl-Gruppe bei 1.95 ppm erscheint. Ein Proton ist jedoch stark zu tieferem Feld verschoben und tritt als Triplett bei 5.89 ppm auf. Durch zweidimensionale NMR-Experimente konnte dieses Signal einem Proton in Position 3 (H-3') zugeordnet werden, das sowohl mit H-2 als auch mit H-4 koppelt und eine Kopplungskonstante von $^3J = 9.93$ Hz aufweist. Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist das Signal für C-3 der monoderivatisierten Glucoseeinheit um 8 bis 9 ppm gegenüber den übrigen C-3-Signalen zu höherem Feld verschoben.

4.3.5 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Oktakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3-Bc-2,6-Pe- γ -CD) über Position 3

Das Ziel war die Darstellung von drei Derivaten von 3-Bc-2,6-Pe- γ -CD (Lipodex E[®]), die in Position 3 eine Monofunktionalisierung aufweisen sollten. Die Derivate wurden über 2,6-Pe- γ -CD (**57**) synthetisiert, das durch die direkte Pentylierung von Position 2 und 6 in nativem γ -Cyclodextrin mit Iodpentan in alkalischer DMSO-Lösung in 32 %iger Ausbeute herzustellen ist. Die direkte Pentylsubstitution einer einzelnen Hydroxygruppe mit Iodpentan und Natriumhydrid in Position 3 führte mit einer Ausbeute von 16 % zu 2,3',6-Pe- γ -CD (**58**) (**Abb. 66**). Anschließend wurden die restlichen freien Hydroxygruppen mit einem Gemisch aus Buttersäure, Buttersäureanhydrid und Eisen(III)chlorid als Katalysator verestert, wobei 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) mit 24 %iger Ausbeute erhalten wurde. Bei der Synthese erwies sich vor allem die Aufreinigung von 2,3',6-Pe- γ -CD (**58**) als problematisch, da hier auch nach mehrmaliger säulenchromatographischer Reinigung kein sauberes Produkt erhalten werden konnte. Aufgrund der großen Polaritätsunterschiede konnte jedoch reines 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) isoliert werden, wie die Aufnahme des MALDI-TOF-Massenspektrums (**Abb. 69**) zeigt. Das Cyclodextrinderivat wurde als Adduktion mit Natrium und Kalium detektiert und weist Signale bei $m/z = 3001.08$ und $m/z = 3017.04$ auf, die den berechneten Molmassen entsprechen.

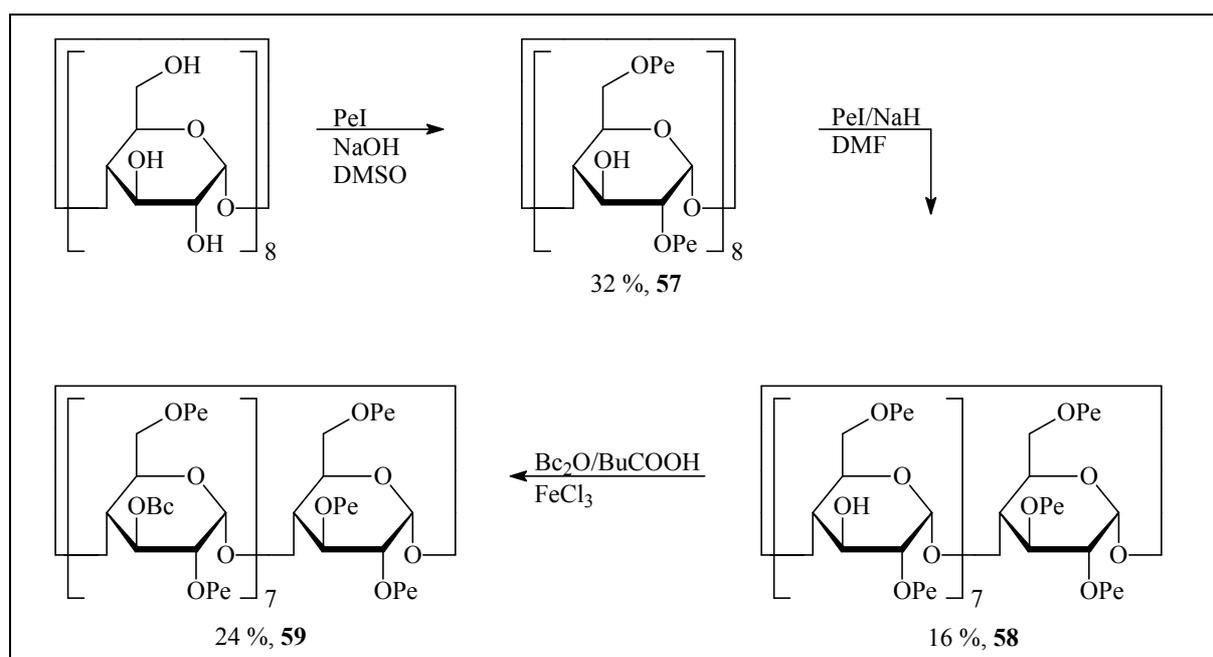


Abb. 66: Darstellung von 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**)

Das ^1H -NMR-Spektrum (**Abb. 67**) zeigt die charakteristische Verschiebung der acylierten H-3-Protonen zu tieferem Feld (5.75 bis 5.93 ppm). Ein H-3-Proton absorbiert jedoch hochfeldverschoben bei 4.08 ppm. Dabei handelt es sich um das H-3-Proton der pentylsubstituierten Glucoseeinheit. Zweidimensionale NMR-Experimente zeigen eine Kopplung zu H-2 und H-4, für die eine Kopplungskonstante von $^3J = 8.83$ Hz ermittelt wurde.

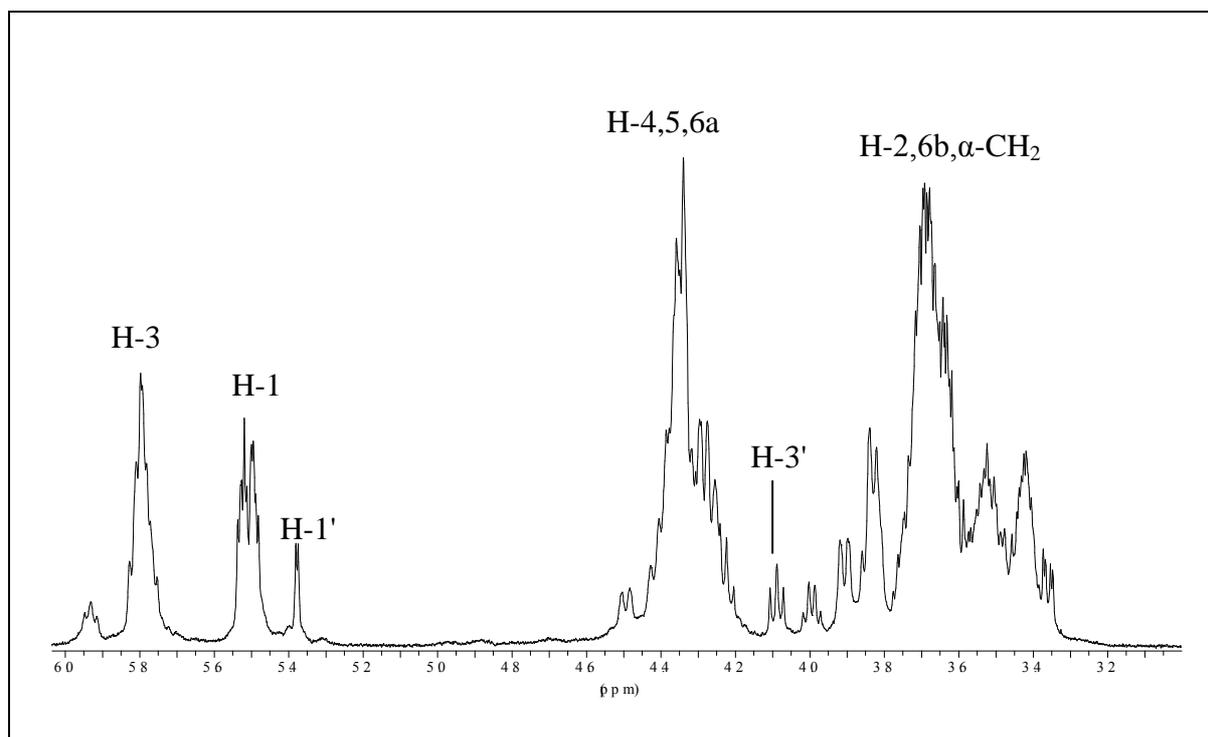


Abb. 67: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, C_6D_6) von 3*-Bc-2,3'6-Pe- γ -CD (**59**)

Die Synthese von 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) erfolgte über 2,6-Pe- γ -CD (**57**) (**Abb. 68**). Daran schloss sich die Silylierung einer einzelnen Hydroxygruppe in Position 3 mit *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat (TBDMS-triflat) und 2,6-Lutidine^[249] in Dichlormethan zu 3'-TBDMS-2,6-Pe- γ -CD (**60**) an. Das weiße, kristalline Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 30 % isoliert. Allerdings konnten auch hier übersilylierte Produkte und das Edukt aufgrund der geringen Polaritätsunterschiede nicht vollständig entfernt werden. Die Veresterung der restlichen freien Hydroxygruppen in Position 3 gelang nicht durch die Reaktion mit Buttersäure, Buttersäureanhydrid und Eisen(III)chlorid als Katalysator. Auch die Erhöhung der Temperatur und Verlängerung der Reaktionsdauer führten zu keiner vollständigen Umsetzung. Erst die Acylierung mit Buttersäureanhydrid und DMAP als Katalysator in Pyridin führte mit einer 24 %igen Ausbeute zu 3'-TBDMS-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**61**).

Anschließend erfolgte die Abspaltung der Silylgruppe in Position 3 mit TBAF in THF zu 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) mit einer mäßigen Ausbeute von 31 %. Daran schloss sich eine Veresterung mit Essigsäureanhydrid und DMAP als Katalysator in Pyridin zu 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) an. Die Reaktion wurde unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur über Nacht durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden 82 % 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) erhalten.

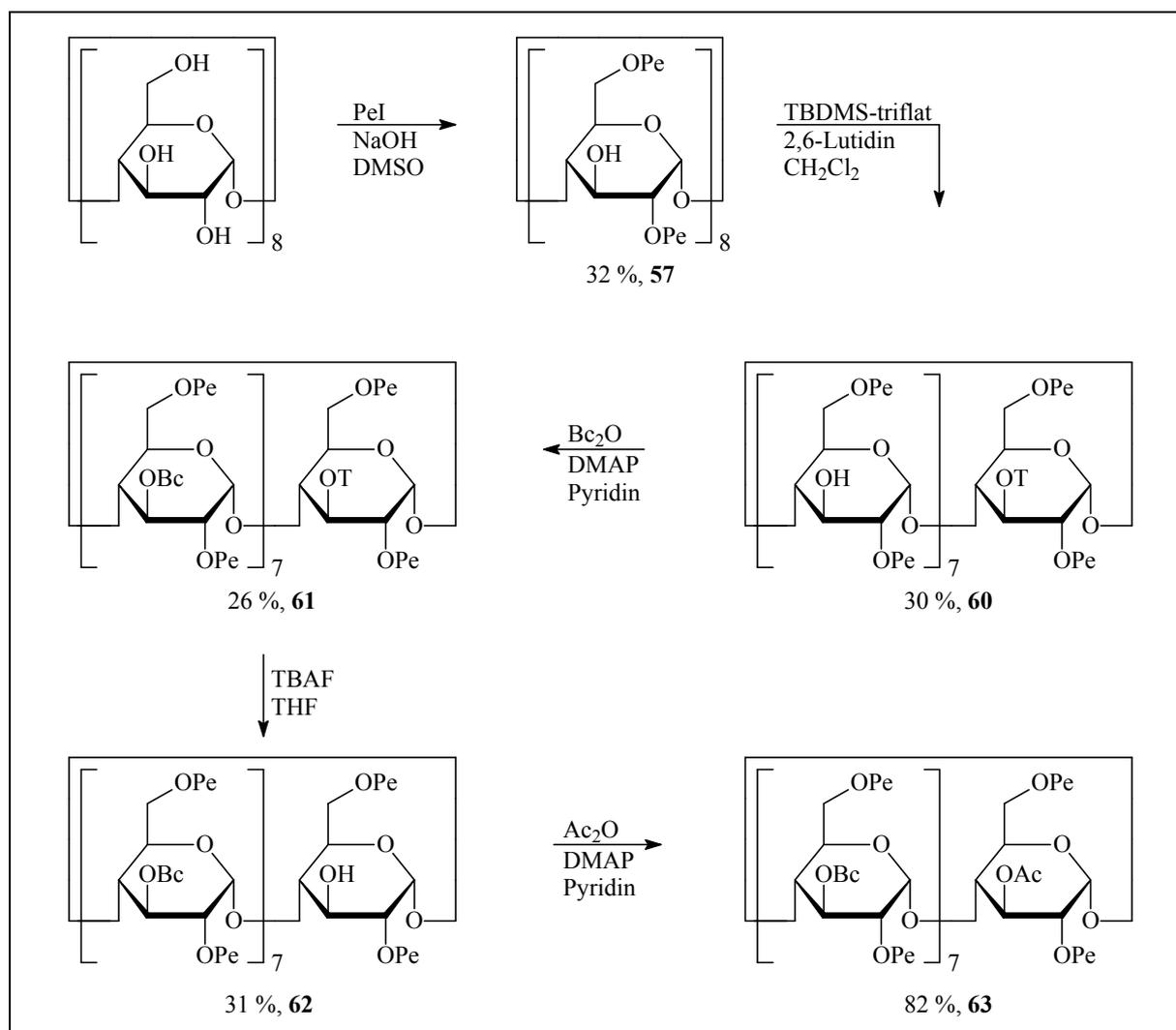


Abb. 68: Darstellung von 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**)

Auch hier wurden zur Bestimmung der Reinheit MALDI-TOF-Massenspektren (**Abb. 69**) aufgenommen, bei denen die Cyclodextrinderivate als Adduktionen mit Natrium und Kalium detektiert wurden. Die experimentell ermittelten Massen stimmen nach Abzug der Atommassen für Natrium und Kalium mit den berechneten Molmassen für die Cyclodextrinderivate überein.

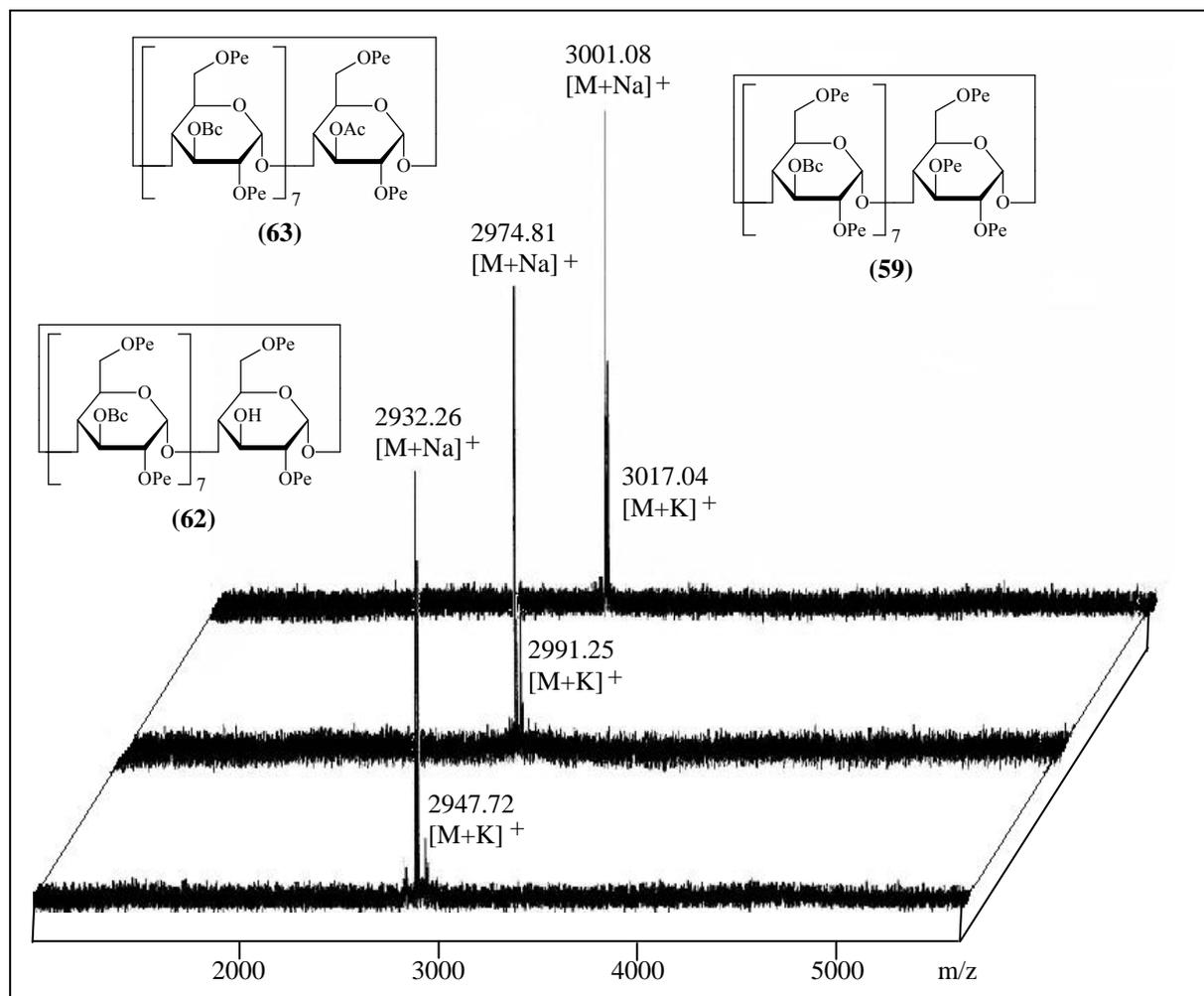


Abb. 69: MALDI-TOF-Massenspektren der Verbindungen 3*-Bc-2,3',6-Pe-γ-CD (**59**), 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe-γ-CD (**62**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe-γ-CD (**63**)

4.3.6 Synthesen zur Monofunktionalisierung von Oktakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)-γ-cyclodextrin (6-Me-2,3-Pe-γ-CD) über Position 3

Die Monofunktionalisierung von 6-Me-2,3-Pe-γ-CD sollte über 2',6-TBDMS-γ-CD erfolgen, wonach eine vollständige Pentylsubstitution der übrigen sekundären Hydroxygruppen erfolgen sollte. Unter den basischen Bedingungen mit Natriumhydrid war wie bei 2',6-TBDMS-β-CD eine Silylwanderung von Position 2 nach 3 zu erwarten. Auf die darauf folgende vollständige Abspaltung der TBDMS-Gruppen sollte eine regioselektive Methylierung in Position 6 möglich sein, wodurch lediglich eine freie Hydroxygruppe in Position 3 zurückbleibt. Diese sollte dann unter Standardbedingungen mit Essigsäureanhydrid verestert werden. Die einfache Übersilylierung von 6-TBDMS-γ-CD in Position 2 verlief mit einer Ausbeute von 13 %. Allerdings stellte sich die anschließende Pentylsubstitution als problematisch heraus, da eine vollständige Veretherung auch nach Erhöhung der Temperatur

und einer Reaktionsdauer von 13 Tagen nicht möglich war. Daher erfolgte die Monofunktionalisierung von 6-Me-2,3-Pe- γ -CD über 6-Me-2-Pe- γ -CD (**66**), das dann in Position 3 mit einer einzelnen TBDMS-Gruppe geschützt wurde. (**Abb. 70**).

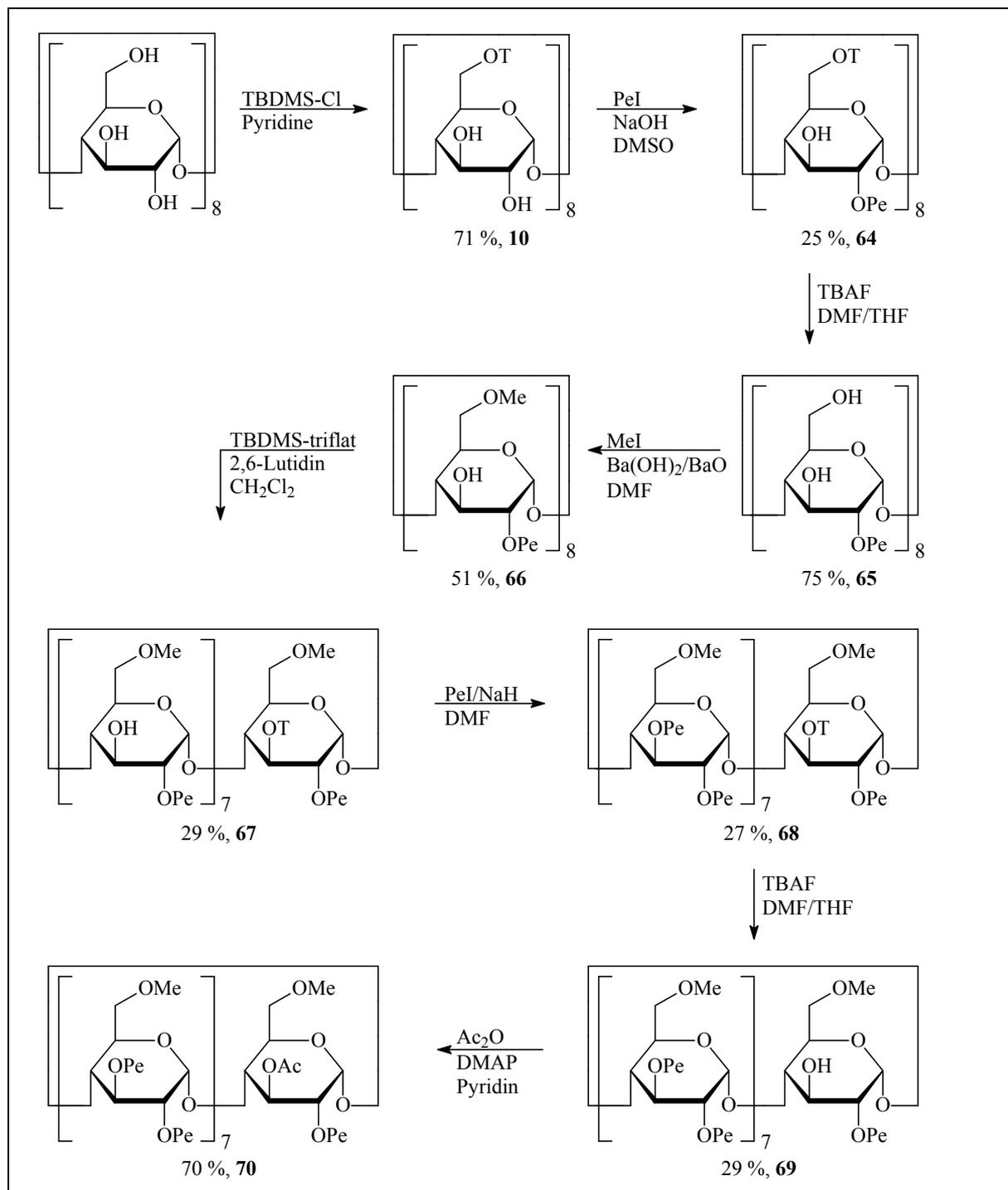


Abb. 70: Darstellung von 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**)

Zur Darstellung von 6-Me-2-Pe- γ -CD (**66**) wurde nach der Methode von Fügedi^[107] zunächst 6-TBDMS- γ -CD (**10**) hergestellt, das selektiv mit Iodpentan in alkalischer DMSO-Lösung in Position 2 pentyliert wurde. Die nachfolgende Abspaltung der TBDMS-Gruppen in Position 6 und die Veretherung mit Iodmethan und Bariumhydroxid und Bariumoxid in DMF führte zu 6-Me-2-Pe- γ -CD (**66**), das nach säulenchromatographischer Reinigung mit einer Ausbeute von 51 % erhalten wurde. Die anschließende Blockierung einer einzelnen Hydroxygruppe in Position 3 mit *tert*-Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat (TBDMS-triflat) und 2,6-Lutidin in Dichlormethan^[249] führte nach säulenchromatographischer Aufreinigung zu einem weißen, kristallinen Feststoff, der als 3'-TBDMS-6-Me-2-Pe- γ -CD (**67**) identifiziert wurde. Anschließend erfolgte die vollständige Pentyloxy-Substitution der freien Hydroxygruppen in Position 3 mit Iodpentan und Natriumhydrid in DMF zu 3'-TBDMS-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**68**).

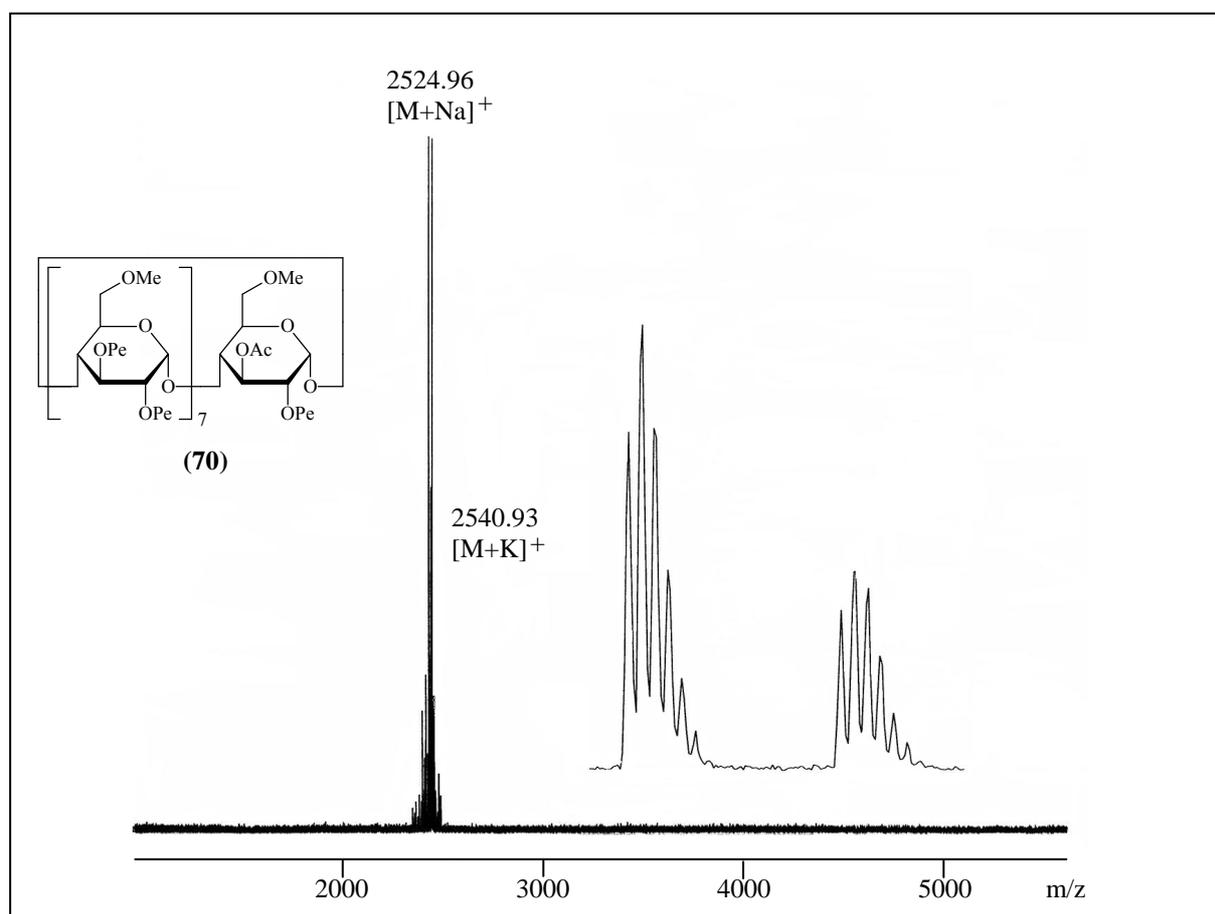


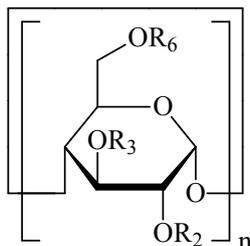
Abb. 71: MALDI-TOF-Massenspektrum der Verbindung 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) und seiner Verunreinigungen. Im gedehnten Spektrum ist das Isotopenmuster der Natrium- und Kaliumaddukte von 3',6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) zu erkennen

Nach der Abspaltung der einzelnen TBDMS-Gruppe in Position 3 mit TBAF wurde die freie Hydroxygruppe in 3'-OH-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**69**) mit Essigsäureanhydrid und DMAP in

Pyridin zu 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) verestert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt als weißer, kristalliner Feststoff mit einer Ausbeute von 70 % isoliert. Die Monofunktionalisierung und die Synthesen der weiteren Derivate stellten sich als problematisch dar, da bereits nach der Einführung der TBDMS-Gruppe in 6-Me-2-Pe- γ -CD (**66**) übersilylierte Produkte nicht vollständig abgetrennt werden konnten. Dieses Problem setzte sich bis zur Acylierung fort und konnte auch hier nicht befriedigend gelöst werden. Bei diesem Derivat handelt es sich, wie auch das MALDI-TOF-Massenspektrum bestätigt (**Abb. 71**), um ein Gemisch aus unter- und überacylierten Verbindungen. Die Cyclodextrinderivate wurden als Adduktionen mit Natrium und Kalium detektiert.

4.4 Anwendung der synthetisierten persubstituierten Cyclodextrinderivate in der enantioselektiven Gaschromatographie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende regioselektiv persubstituierten Cyclodextrinderivate synthetisiert und als chirale stationäre Phasen in der enantioselektiven Kapillargaschromatographie untersucht:



| R_2 | R_3 | R_6 | n | Cyclodextrinderivat (Nr.) | OV 1701 ^a [%] |
|------------------|------------------|------------------|-----|---|-----------------------------|
| Et | Et | TBDMS | 7 | 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) | 50 |
| MeD ₃ | MeD ₃ | TBDMS | 7 | 6-TBDMS-2,3-MeD ₃ - β -CD (3) | 50 |
| Pe | Pe | MeD ₃ | 8 | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) | 30 |
| Pe | Pe | Et | 8 | 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (14) | 30 |

Tab. 2: Für Enantiomerentrennungen synthetisierte regioselektiv persubstituierte Cyclodextrinderivate.

a) Verdünnung der chiralen stationären Phase (w/w)

Die verwendeten fused-silica Kapillarsäulen haben einen Innendurchmesser von 250 μm und eine Länge von 25 m. Die Vorbehandlung der Kapillarsäulen erfolgte nach dem Verfahren von *Grob*^{[250][251]}. Die Belegung wurde nach der im experimentellen Teil beschriebenen statischen Methode von *Bouche* und *Verzele*^[252] durchgeführt. Bei der achiralen Phase handelt es sich um OV 1701, ein mäßig polares Polysiloxan, das aus Cyanopropylphenylsilicon- und Dimethylsilicon-Anteilen in einem Verhältnis von 13.6 % zu 86.4 % besteht und sich mit den Cyclodextrinderivaten mischen lässt. Die Belegungskonzentration von 0.2 % (w/v) entspricht einer Filmdicke von 0.125 μm .

Die angegebenen Trennfaktoren (α -Werte) sind bei einer nicht bis zur Basislinie erfolgten Trennung eingeklammert. Bei der Verwendung eines Temperaturprogramms (TP) sind die Trennergebnisse im Falle einer Trennung mit einem + und bei nicht erfolgter Trennung mit einem – gekennzeichnet. Leerfelder bedeuten, dass die Substanz nicht an der betreffenden Säule getestet wurde.

Die Strukturformeln der nicht mit systematischen Namen bezeichneten Verbindungen sind in Kapitel 9 aufgeführt.

4.4.1 Untersuchung des Trennvermögens von 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (3)

In dieser Gruppe wurden die an der Seite der sekundären Hydroxygruppen variierten Derivate 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (3) hinsichtlich ihrer Eignung als chirale stationäre Phasen in der enantioselektiven Gaschromatographie untersucht und mit der von Mosandl et al.^[86] 1992 eingeführten Phase 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD verglichen. Der Austausch der Substituenten an der weiteren Seite des Cyclodextrinmoleküls könnte Aufschlüsse auf den Trennmechanismus erlauben. Die Ethylsubstitution der sekundären Seite könnte im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zu einem tieferen Hohlraum führen. Möglicherweise führt dies zu einer verbesserten Wechselwirkung zu inkludierten Enantiomeren und so zu einer verbesserten Enantioselektivität. Aufgrund der größeren Deuteriumatome wäre bei einem Austausch der Methyl- gegen Trideuteromethylsubstituenten auch eine Verengung der Öffnung an der sekundären Seite denkbar. Dies könnte zu einer verbesserten Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast führen. Möglich wäre aber auch eine Verschlechterung der Enantioselektivität aufgrund einer sterischen Hinderung. Sollte für die Inklusion von Gastmolekülen die Tiefe des Hohlraums entscheidend sein, sollte 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD eine gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD verbesserte Enantioselektivität aufweisen. Ist dagegen die Weite des Hohlraums für die chirale Erkennung von größerer Bedeutung, sollte 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD eine veränderte Enantioselektivität zeigen.

Trennungen von Alkoholen

An den 6-TBDMS- β -CD-Derivaten gelang die Trennung einiger Enantiomere von Terpenalkoholen (**Tab. 3**).

| Alkohole | 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) | | 6-TBDMS-2,3-MeD ₃ - β -CD (3) | |
|-------------------------|------------------------------------|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Linalool | 1.12 | 90 | 1.08 | 85 |
| <i>cis</i> -Nerolidol | 1.06 | 120 | 1.05 | 130 |
| <i>trans</i> -Nerolidol | 1.07 | 120 | 1.06 | 130 |
| Menthol | 1 | 100 | 1 | 95 |

Tab. 3: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

Hervorzuheben ist die Enantioselektivität von 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2), an der die Trennung von Linalool in einer Retentionszeit von 11 min ($\alpha = 1.12$) möglich war, während an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (3) die Trennung bei vergleichbaren Temperaturen erst nach 22 min ($\alpha = 1.09$ bzw. $\alpha = 1.08$) gelang (**Abb. 72**). An 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (3) wurde hier eine gute Auflösung durch eine Peakverbreiterung verhindert, die jedoch nicht durch ein Unterschreiten der minimalen Betriebstemperatur der mit dem untersuchten Derivat belegten Kapillarsäulen bedingt war, da andere Substanzen auch bei niedrigeren Temperaturen als scharfe Peaks aufgelöst wurden. Linalool und sein Ester Linalylacetat kommen in hohen Konzentrationen in ätherischen Ölen wie Bergamotte-, Bitterorangenblüten- Koriander- und Lavendelöl vor und werden aufgrund ihres angenehmen Geruches als Duftstoff in Reinigungs- und Waschmitteln aber auch in Parfums eingesetzt. In diesen Ölen kommt fast ausschließlich das (R)-Linalool vor^{[253][254]}. Werden Lavendelblüten jedoch einer Wasserdampfdestillation unterzogen, tritt teilweise Racemisierung ein; dabei werden bis zu 10 Prozent des (S)-Isomers gebildet^[255]. Das ätherische Öl von *Coriandrum sativum* L. weist im Vergleich zu anderen ätherischen Ölen einen entscheidenden Unterschied auf, hier herrscht das (S)-Linalool vor^[256]. Der natürliche Enantiomerenüberschuß in einem ätherischen Öl kann daher zum Nachweis von Verfälschungen in kommerziell erhältlichen Produkten genutzt werden.

Enantiomerenreines (S)-Linalool spielt auch als Lockstoff bei der Paarung der Biene *Colletes cunicularius* eine entscheidende Rolle^[257]. So nimmt nach der Paarung der Gehalt des vom Weibchen emittierten (S)-Linalools stark ab. Vergleiche zwischen den jeweils reinen Enantiomeren und dem racemischen Gemisch zeigten außerdem, dass die Anzahl der angelockten Männchen bei dem (S)-Enantiomer am größten war.

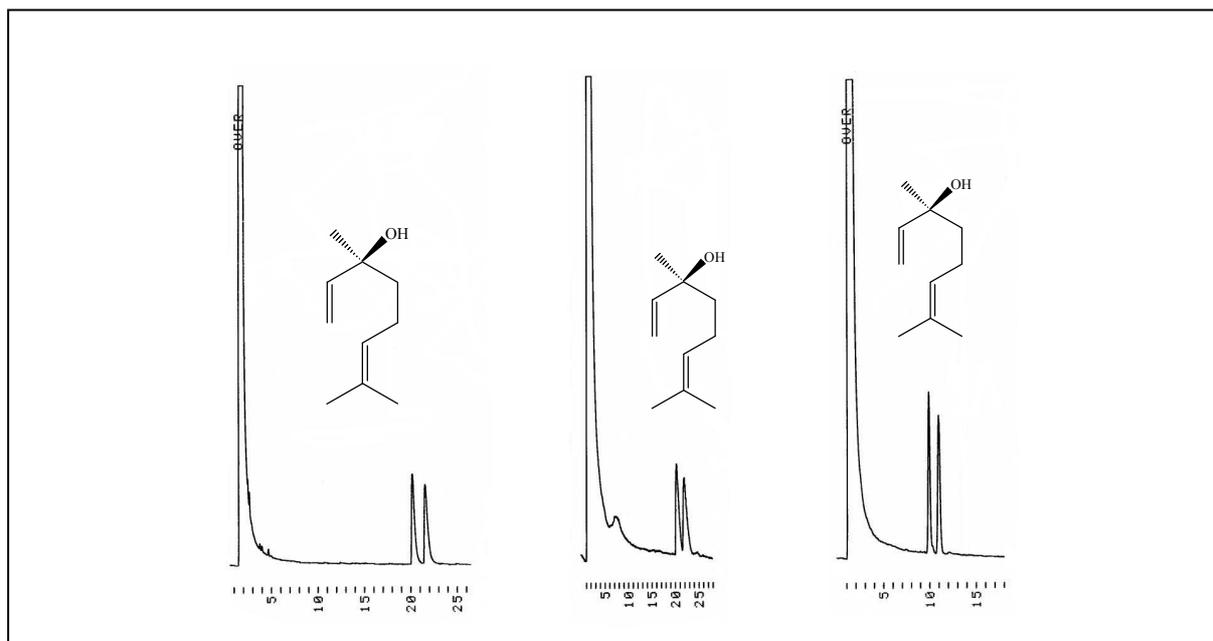


Abb. 72: Vergleich der Enantiomerentrennung von Linalool an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (links, 90 °C), 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) (Mitte, 85 °C) und 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) (rechts, 90 °C)

Auch die Trennung von *cis*- und *trans*-Nerolidol an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) war mit einer Retentionszeit von 20 min bei nahezu gleichen Trennfaktoren gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (38 min) stark verkürzt. Allerdings wurde bei *cis*-Nerolidol keine Basislinientrennung erreicht. Die Trennung von Menthol war weder an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) noch an 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) möglich.

6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) zeigte eine leicht verbesserte Enantioselektivität. Vermutlich führt die Ethylsubstitution an der sekundären Seite zu einer Vertiefung des Cyclodextrinhohlraumes. Dadurch könnte die Wechselwirkung mit offenkettigen Enantiomeren wie Linalool und Nerolidol verbessert sein. Die Substitution mit Trideuteromethylgruppen an C-2 und C-3 an 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) zeigte dagegen im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eine eher verschlechterte Enantioselektivität. Hier könnte der Austausch von Protonen gegen Deuteriumatome zu einer Verengung der Öffnung

auf der sekundären Seite führen. Dadurch wäre zwar die Inklusion von Enantiomeren möglich, die Wechselwirkung aber aufgrund größerer Abstände zwischen Cyclodextringerüst und Gast verschlechtert.

Trennungen von Aminosäuren und Epoxiden

Die Trennung von N-TFA-Phenylalanin-methylester war an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD nicht möglich, an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) gelang die Trennung dagegen fast vollständig. Allerdings war dafür eine Retentionszeit von ca. 50 min nötig. N-TFA-Leucin-methylester wurde dagegen an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) gar nicht und an 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) nicht basisliniengetrennt, während die Trennung an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD möglich ist (**Tab. 4**). Epoxystyrol wurde bei 105 °C weder an 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) noch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD bis zur Basislinie getrennt, bei 100 °C war keine Trennung an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) möglich.

| Aminosäuren-OMe/TFA Epoxide | 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) | | 6-TBDMS-2,3-MeD ₃ - β -CD (3) | |
|--------------------------------|------------------------------------|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Phenylalanin | (1.05) | 100 | 1 | 105 |
| Leucin | 1 | 100 | (1.03) | 90 |
| Epoxystyrol | 1 | 100 | (1.03) | 105 |

Tab. 4: Enantiomerentrennungen von Aminosäuren als OMe/TFA-Derivate und Epoxiden

Auch hier zeigte 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eine eher verschlechterte Enantioselektivität. 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) wies dagegen sowohl verschlechterte als auch verbesserte enantioselektive Eigenschaften auf. Eine Verbesserung konnte bei Phenylalanin, einer Aminosäure mit lipophilem, aromatischem Kohlenwasserstoffrest beobachtet werden. Hier ist vermutlich eine verbesserte Wechselwirkung zwischen dem Kohlenwasserstoffrest und den Ethylsubstituenten an der sekundären Seite möglich. Diese Stabilisierung könnte zu einer verbesserten Wechselwirkung der funktionellen Gruppen der Aminosäure mit den Ethoxy-Sauerstoffatomen führen. Eine verschlechterte Enantioselektivität zeigte sich gegenüber der Aminosäure Leucin. Für diese

im Vergleich zu Phenylalanin polareren offenkettigen Aminosäure ist vermutlich eine Wechselwirkung zu den Alkoxy-Sauerstoffatomen entscheidend. Möglicherweise führt hier eine verbesserte Wechselwirkung zwischen den Ethylsubstituenten der sekundären Seite und dem lipophilen Kohlenwasserstoffrest der Aminosäure gleichzeitig zu einer verschlechterten Wechselwirkung zu den Ethoxy-Sauerstoffatomen.

Trennungen von Carbonsäuren

6-TBDMS-2,3-MeD₃-β-CD (**3**) zeigte gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD bei den untersuchten Carbonsäure-Derivaten keine verbesserte Enantioselektivität (**Tab. 5**).

| Carbonsäuren-OMe | 6-TBDMS-2,3-Et-β-CD (2) | | 6-TBDMS-2,3-MeD ₃ -β-CD (3) | |
|---------------------------|----------------------------|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Hexansäure | 1.24 | 90 | 1.17 | 90 |
| 2-Cyclopentanylmalonsäure | 1 | 95 | 1 | 90 |
| 2-Cyclohexanylmalonsäure | 1 | 95 | 1.18 | 90 |
| 2-Cycloheptanylmalonsäure | 1 | 95 | (1.02) | 90 |

Tab. 5: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren als Methylester

So war an 6-TBDMS-2,3-MeD₃-β-CD (**3**) im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD bei 2-Cyclopentanylmalonsäure, 2-Cyclohexanylmalonsäure und 2-Cycloheptanylmalonsäure das gleiche Trennverhalten zu beobachten. Auch hier wurde nur 2-Cyclohexanylmalonsäure vollständig getrennt, während bei 2-Cycloheptanylmalonsäure keine Basislinientrennung erfolgte und 2-Cyclopentanylmalonsäure gar nicht getrennt wurde. An 6-TBDMS-2,3-Et-β-CD (**2**) war dagegen die Trennung der Malonsäurederivate gar nicht möglich. Verbessert war jedoch die Enantioselektivität gegenüber den Enantiomeren der 2-Hydroxyhexansäure im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-MeD₃-β-CD (**3**) und 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD (**Abb. 73**). Während die Trennung der Enantiomere an 6-TBDMS-2,3-Et-β-CD (**2**) mit einem Trennfaktor von α = 1.24 innerhalb von 12 min. gelang, erfolgte die Trennung an 6-TBDMS-2,3-MeD₃-β-CD (**3**) in vergleichbarer Retentionszeit mit einem Trennfaktor von nur α = 1.17.

An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD gelingt die Trennung auch nach einer Retentionszeit von 17 min. mit verschlechtertem Trennfaktor ($\alpha = 1.18$).

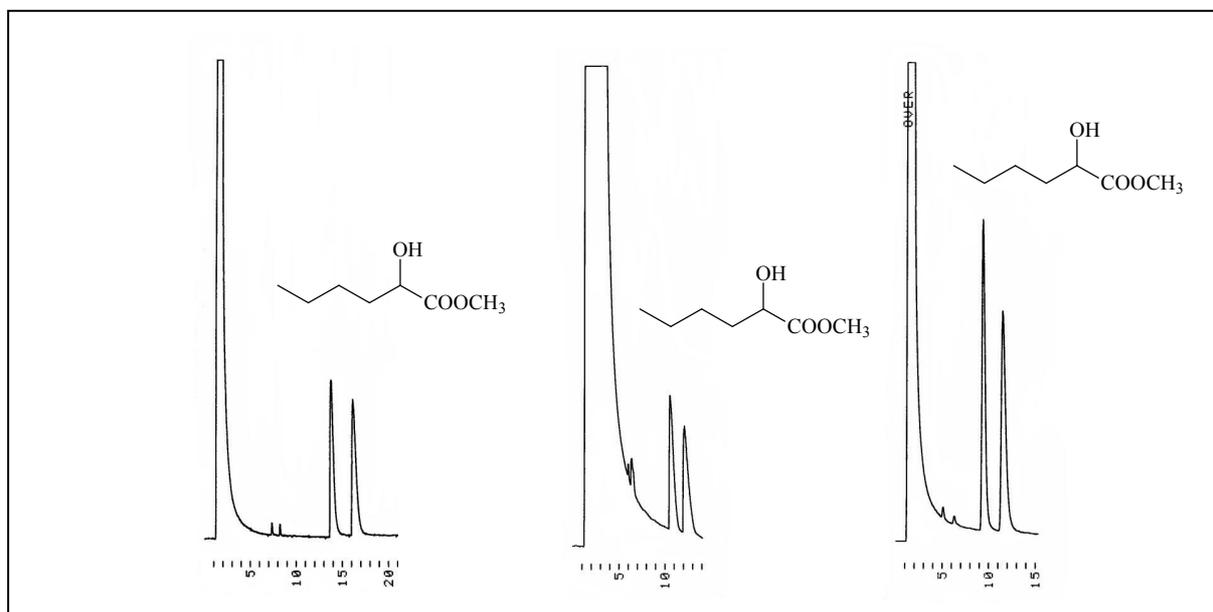


Abb. 73: Vergleich der Enantiomertrennung von 2-Hydroxyhexansäure-Methylester an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (links, 80 °C), 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) (Mitte, 90 °C) und 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) (rechts, 90 °C)

Auffällig ist, dass die Trennungen der Malonsäurederivate an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) nicht gelangen. Vermutlich kommt es auch hier zu einer verbesserten Wechselwirkung zwischen den Kohlenwasserstoffresten der Enantiomere und den Ethylsubstituenten. Diese könnte aber gleichzeitig zu einer verschlechterten Wechselwirkung der funktionellen Gruppen mit den Ethoxy-Sauerstoffatomen des Cyclodextrinderivates führen, so dass die Enantioselektivität verschlechtert ist. Die Trennung der offenkettigen 2-Hydroxyhexansäure ist dagegen verbessert. Hier führt gerade die längere Ethylsubstitution an C-2 und C-3 zu einer verbesserten Enantioselektivität.

Trennungen von Ketonen

An 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) gelang außer der nicht bis zur Basislinie erfolgten Trennung von 3-n-Butylcyclohexanon keine weitere Trennung (**Tab. 6**). Im Gegensatz dazu war an 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) die Trennung von 2-Methylcyclohexylphenylketon möglich und zeigte somit eine etwas bessere Enantioselektivität für diese Stoffgruppe, die jedoch mit der

von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD vergleichbar ist. Auch hier ist die Trennung von Campher bei 100 °C nicht bis zur Basislinie möglich.

| Ketone | 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) | | 6-TBDMS-2,3-MeD ₃ - β -CD (3) | |
|------------------------------------|------------------------------------|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Campher | 1 | 100 | (1.03) | 100 |
| 2-Methylcyclohexylphenyl- keton | 1 | 145 | 1.04 | 145 |
| 3-n-Butylcyclohexanon | (1.01) | 100 | (1.02) | 100 |
| Methylcyclohexanon | 1 | 100 | 1 | 105 |

Tab. 6: Enantiomerentrennungen von Ketonen

Die Ethylsubstitution an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) hatte eine Verschlechterung der enantioselektiven Eigenschaften zur Folge. Bei den untersuchten Ketonen handelt es sich um voluminöse cyclische Verbindungen. Vermutlich erfolgt auch hier eine bessere Wechselwirkung zwischen dem Kohlenwasserstoffgerüst des Enantiomers und den Ethylsubstituenten an C-2 und C-3. Diese erschwert aber möglicherweise eine für die Diskriminierung wichtige Wechselwirkung mit den Alkoxy-Sauerstoffatomen. Dagegen zeigte 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (3) im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eine kaum veränderte Enantioselektivität. Hier erfolgt keine Stabilisierung durch lipophile Alkylreste an der sekundären Seite. Die Diskriminierung der Enantiomere ist möglich.

Trennungen von Lactonen

Die Trennung der γ -Homologe von C-6 bis C-12 gelang sowohl an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) als auch an 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (3), wobei die Elutionsfolge der Reihenfolge der aufsteigenden Homologe entsprach und sich hier somit die gleichen Eigenschaften zeigten wie an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Allerdings ergab sich bei gleichem Temperaturprogramm an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) eine starke Peakverbreiterung bei niederen Homologen, so dass hier bei höheren Temperaturen gearbeitet wurde, bei der alle Homologe innerhalb von 30 min eluierten.

Trennungen von Pharmaka und Agrochemikalien

An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD gelingt besonders gut die Trennung der Profene, die in Position 2 mit Arylresten substituierten Derivate der Propionsäure darstellen und antiphlogistische und antirheumatische Wirkungen haben. Eine gaschromatographische Trennung der Profene ist nur in Form der entsprechenden Ester möglich, so dass Ibuprofen als Methyl- bzw. Vinylester getestet wurde. Sowohl an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) als auch an 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) gelang die Trennung von Ibuprofen als Methyl- und Vinylester, wobei das (S)-(+)- vor dem (R)-(-)-Enantiomer eluierte (**Tab. 7**). 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) zeigten in Bezug auf die veresterten Profene keine Unterschiede zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Bemerkenswert war, dass die Trennung von Hexobarbital, das als Schlaf- und Narkosemittel eingesetzt wird, an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) möglich war, wobei das (R)-(-)-Enantiomer zuerst eluierte. An 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) gelang die Trennung von Hexobarbital dagegen nicht. Die Enantioselektivität ist in Bezug auf α -HCH an allen drei stationären Phasen vergleichbar. Die unterschiedlichen Trennfaktoren erklären sich aufgrund unterschiedlicher Retentionszeiten.

| Pharmaka Agrochemikalien | 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (2) | | 6-TBDMS-2,3-MeD ₃ - β -CD (3) | |
|-----------------------------|------------------------------------|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | 1.03 | 125 | 1.04 | 130 |
| Ibuprofen-OVinyl | 1.03 | 115 | 1.04 | 125 |
| Hexobarbital | 1.08 | 170 | 1 | 170 |
| α -HCH | 1.06 | 150 | 1.14 | 150 |
| <i>trans</i> -Chlordan | 1 | 170 | 1 | 170 |

Tab. 7: Enantiomerentrennungen von Pharmaka und Agrochemikalien

Die Substituenten der sekundären Seite sind für die Inklusion der Gastmoleküle bzw. für die Wechselwirkungen zwischen dem Enantiomer und dem Cyclodextrinhohlraum bedeutend^{[228][230][231]}. Die Änderung des Substitutionsmusters in den Positionen 2 und 3 von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD durch deuterierte Methylreste zeigte im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eine kaum veränderte bzw. leicht verschlechterte Enantioselektivität bei unterschiedlichen Stoffklassen. Scheinbar führt der Austausch der Methyl- gegen

Trideuteromethylreste in Position 2 und 3 aufgrund der größeren Deuteriumatome tatsächlich zu einer leichten Verengung der Öffnung auf der sekundären Seite. Dadurch scheint es zu einer sterischen Hinderung zu kommen, die zu einer verschlechterten Wechselwirkung mit dem Cyclodextringerüst, insbesondere der Sauerstoffatome führt.

Die Ethylsubstitution an der sekundären Seite von 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) führt möglicherweise zu einer Vertiefung des Cyclodextrinhohlraumes. Diese Vertiefung scheint zu einer besseren Enantioselektivität von Verbindungen mit offenkettigem Kohlenwasserstoffrest, wie Linalool, *trans*-Nerolidol oder 2-Hydroxyhexansäure-Methylester zu führen. Bei kompakteren, sterisch gehinderten Verbindungen, wie den untersuchten Malonsäurederivaten, Menthol oder Campher war dagegen im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eine Verschlechterung der Enantioselektivität feststellbar. Vermutlich führen die längeren Alkylsubstituenten an C-2 und C-3 zu einer verbesserten Wechselwirkung mit den lipophilen Kohlenwasserstoffresten der Enantiomere. Diese könnte aber auch dazu führen, dass eine Wechselwirkung zu den Alkoxy-Sauerstoffatomen erschwert wird. Dadurch könnte die Diskriminierung von voluminösen Enantiomeren verschlechtert sein, die Enantioselektivität wäre geringer. Möglicherweise führt die Vertiefung des Cyclodextrinhohlraums aber auch zu einer Verengung der sekundären Seite. Diese Verengung würde zwar ebenfalls eine Wechselwirkung mit lipophilen Kohlenwasserstoffresten begünstigen, gleichzeitig aber auch zu einer erschwerten Inklusion von voluminösen Verbindungen führen.

4.4.2 Untersuchung des Trennvermögens von 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**)

6-Me-2,3-Pe- γ -CD wurde 1990 als chirale stationäre Phase in die enantioselektive Gaschromatographie eingeführt und zeichnet sich besonders durch seine Enantioselektivität gegenüber Alkanen, Alkoholen, Halogenalkanen und Olefinen aus^[83]. Da die Trennung von Enantiomeren hauptsächlich durch die Inklusion an der sekundären Seite erfolgt, sollte eine Veränderung der primären Substituenten, insbesondere der Austausch der Methyl- gegen Trideuteromethyl-Gruppen kaum Einfluss auf die Enantioselektivität haben. Die Ethylsubstitution der C-6-Hydroxygruppen könnte dagegen zu einer Vertiefung des Cyclodextrinhohlraumes führen und somit auch eine weitere Verengung der sekundären Seite ermöglichen. Daraus könnte eine erhöhte Enantioselektivität resultieren, wenn die Inklusion

von Gastmolekülen bzw. die Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast verbessert ist. Daher wurden in dieser Gruppe die in der primären Seite modifizierten Derivate 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) hinsichtlich ihrer Eignung als chirale stationäre Phasen untersucht und mit 6-Me-2,3-Pe- γ -CD verglichen.

Trennungen von Alkoholen

An 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) gelangen die Trennungen einer Reihe von Terpenalkoholen und 2-Alkanolen (**Tab. 8**).

| Alkohole | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) | | 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (14) | |
|-------------------------|--|--------|-----------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Borneol | 1.02 | 80 | 1.02 | 75 |
| Isoborneol | 1.03 | 80 | 1.02 | 75 |
| Hotrienol | 1.05 | 75 | 1.03 | 70 |
| Linalool | 1.03 | 80 | 1.02 | 65 |
| Linalylacetat | 1 | 85 | 1 | 75 |
| Menthol | 1.08 | 80 | 1.02 | 80 |
| <i>neo</i> -Menthol | (1.02) | 80 | 1 | 80 |
| <i>neo-iso</i> -Menthol | 1.07 | 80 | (1.01) | 80 |
| Myrtenol | 1 | 70 | 1 | 70 |
| 2-Pentanol | + | TP | (+) | TP |
| 2-Hexanol | + | TP | + | TP |
| 2-Heptanol | 1.06 | 55 | + | TP |
| 2-Octanol | 1.07 | 55 | + | TP |
| 2-Nonanol | + | TP | (+) | TP |
| 2-Decanol | (+) | TP | (+) | TP |
| 2-Undecanol | (+) | TP | - | TP |
| 2-Dodecanol | - | TP | - | TP |

Tab. 8: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

Abb. 74 zeigt vergleichend die Enantiomerentrennungen von 2-Pentanol bis 2-Dodecanol an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD, 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**). An 6-Me-2,3-Pe- γ -CD erfolgte die Trennung von 2-Undecanol nicht mehr bis zur Basislinie, während 2-Dodecanol nur noch angetrennt wurde. An 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) war die vollständige Trennung bis 2-Nonanol möglich, während 2-Decanol und 2-Undecanol nicht mehr basisliniengetreunt und 2-Dodecanol gar nicht mehr getrennt wurde. Die Enantioselektivität von 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) war dagegen noch weiter verschlechtert. Hier war keine Trennung von 2-Undecanol und 2-Dodecanol möglich, wobei bereits bei 2-Octanol keine Basislinientrennung mehr beobachtet wurde. Auch die Trennungen der anderen untersuchten Alkohole zeigten ein ähnliches Verhalten. Während die Trennungen an 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) mit denen an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD vergleichbar waren, erfolgten die Trennungen an 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) mit kleineren Trennfaktoren bzw. waren teilweise gar nicht möglich, wie beispielsweise *neo*-Menthol. Hier zeigte sich, dass bereits kleine Veränderungen im Substitutionsmuster einen großen Einfluss auf die Enantioselektivität haben können, so dass auch den Substituenten der primären Seite eine wichtige Funktion bei der chiralen Erkennung zugesprochen werden muss.

Da die Enantioselektivität von 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) zu 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) nochmals verschlechtert war, scheint tatsächlich die Größe der Substituenten in der primären Seite einen Einfluss auf die Form der sekundären Seite zu haben. Der Austausch von Methyl- gegen Trideuteromethyl-Gruppen führt aufgrund der nur gegen Größenunterschiede zwischen Protonen und Deuteriumatomen nur zu einer geringen Veränderung an der sekundären Seite. Diese minimale Verengung führt zu einer etwas verschlechterten Enantioselektivität. Diese ist bei einer Etyhlsubstitution an C-6 weiter verschlechtert. An 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) scheint es im Vergleich zu 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) tatsächlich zu einer weiteren Verengung der sekundären Seite zu kommen. Diese ist vermutlich für eine verschlechterte Wechselwirkung zwischen den Enantiomeren und dem Cyclodextrinorotaxan verantwortlich.

Die Ergebnisse bestätigen außerdem, dass die Diskriminierung von Enantiomeren überwiegend innerhalb und nicht auf der äußeren Oberfläche des Cyclodextrinorotaxans erfolgt. Anderenfalls wäre eine geringere Veränderung der Enantioselektivität zu erwarten.

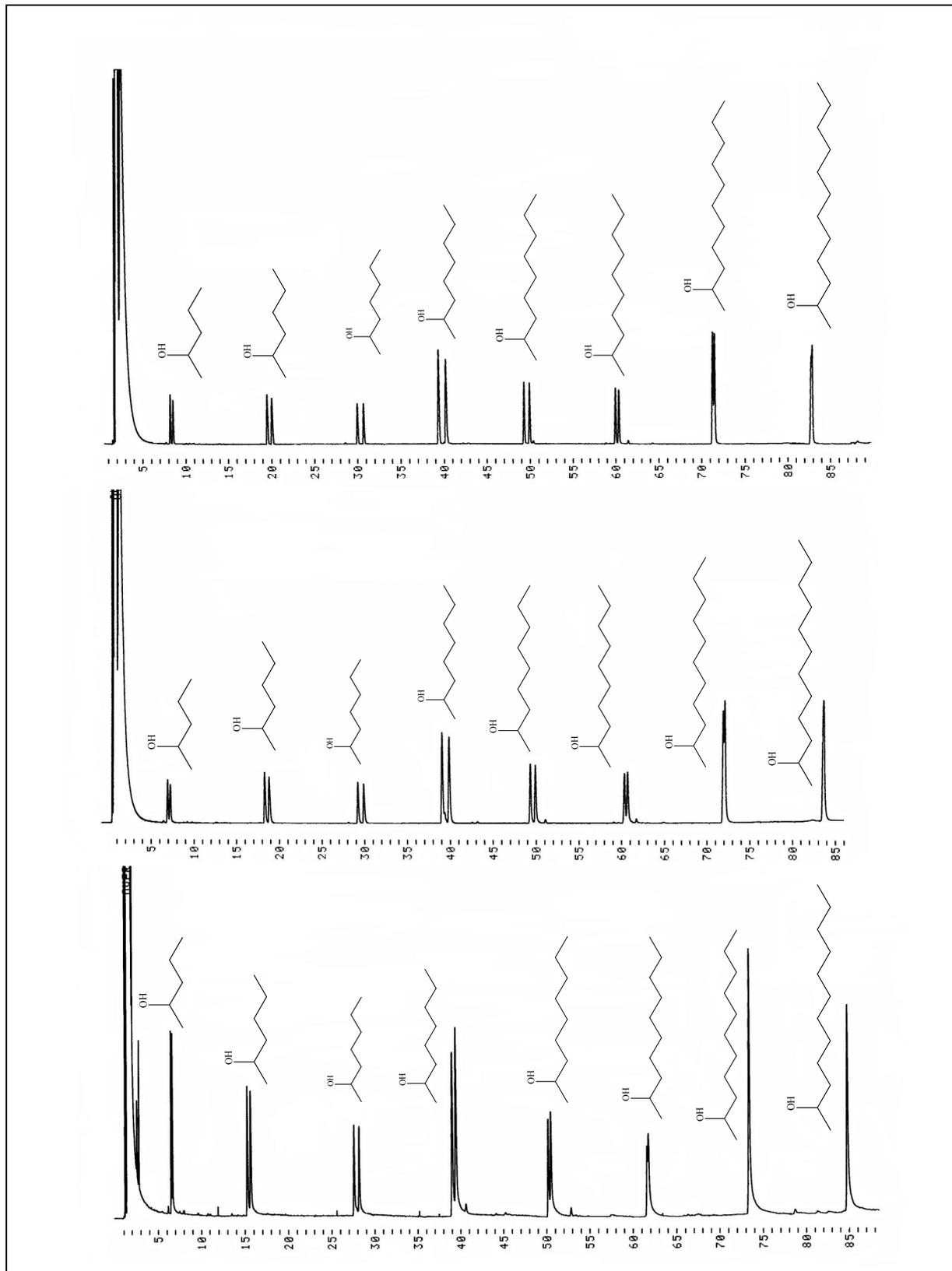


Abb. 74: Vergleich der Enantiomerentrennungen von 2-Alkanolen an 6-Me-2,3-Pe-γ-CD (oben, 5 min 30 °C, 1 °C/min), 6-MeD₃-2,3-Pe-γ-CD (**13**) (Mitte, 5 min 30 °C, 1 °C/min) und 6-Et-2,3-Pe-γ-CD (**14**) (unten, 5 min 30 °C, 1 °C/min)

Trennungen von Aminen und Aminosäuren

Die Trennung der Enantiomere von 2-Aminohexan und der untersuchten Aminosäuren an 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) war ebenfalls mit den Ergebnissen an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD vergleichbar und erfolgte in vergleichbarer Retentionszeit (**Tab. 9**). Die Ergebnisse bestätigen die Vermutung, dass hier die Öffnung der sekundären Seite nur wenig verändert ist.

| Amine-TFA Aminosäuren-OMe/TFA | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) | |
|----------------------------------|--|--------|
| | α | T [°C] |
| 2-Aminohexan | 1.06 | 55 |
| Alanin | 1.04 | 50 |
| Phenylalanin | 1.03 | 110 |
| Prolin | 1.03 | 85 |
| Valin | 1.07 | 70 |
| Isoleucin | 1.11 | 70 |
| Serin | 1.05 | 85 |
| Methionin | 1.04 | 110 |
| Threonin | 1.08 | 80 |
| Asparaginsäure | 1.04 | 95 |
| Glutaminsäure | 1.04 | 105 |

Tab. 9: Enantiomerentrennungen von Aminen als TFA- und Aminosäuren als OMe/TFA-Derivate

Trennungen von Epoxiden

Auch die Trennungen von 1,2-Epoxiden zeigten das gleiche Verhalten, nämlich, dass die Trennungen an 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) mit denen an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD in Bezug auf Trennfaktoren und Retentionszeiten vergleichbar waren (**Tab. 10**).

| Epoxide | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) | |
|------------------|--|--------|
| | α | T [°C] |
| 1,2-Epoxyhexan | 1.03 | 40 |
| 1,2-Epoxyheptan | 1.04 | 40 |
| 1,2-Epoxyoctan | 1.06 | 40 |
| 1,2-Epoxystryrol | 1 | 100 |

Tab. 10: Enantiomerentrennungen von Epoxiden

Trennungen von Halogenalkanen

6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (13) war für die Enantiomerentrennung von Halogenalkanen geeignet und zeigte kaum Unterschiede gegenüber 6-Me-2,3-Pe- γ -CD. An beiden Phasen war die Trennung der Enantiomere von 1,2-Dibromheptan nicht möglich, dafür aber die Trennung von 1,2-Dibromoctan, die aber nicht bis zur Basislinie erfolgte (**Tab. 11**).

| Halogenalkane | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) | |
|-------------------------------------|--|--------|
| | α | T [°C] |
| 2-Brombutan | 1.15 | 30 |
| 2-Bromhexan | 1.16 | 50 |
| 2-Chlorpentan | 1.04 | 40 |
| 2-Chlorhexan | 1.24 | 35 |
| 2-Chlorheptan | 1.11 | 50 |
| 2-Chloroctan | 1.05 | 60 |
| 1,2-Dibrompropan | 1.22 | 40 |
| 1,2-Dibrompentan | 1.05 | 70 |
| 1,2-Dibromheptan | 1 | 75 |
| 1,2-Dibromoctan | (1.02) | 75 |
| <i>trans</i> -1,2-Dibromcyclohexan | 1.06 | 75 |
| <i>trans</i> -1,2-Dichlorcyclohexan | (1.03) | 75 |
| α -HCH | (1.01) | 150 |

Tab. 11: Enantiomerentrennungen von Halogenalkanen

Trennungen von Halogencarbonsäuren

6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) eignete sich ebenfalls als chiraler Selektor zur Trennung dieser Stoffklasse (**Tab. 12**). Generell waren die Enantioselektivitäten und Retentionszeiten von 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD auch bei den Methylestern der Halogencarbonsäuren vergleichbar. **Abb. 75** zeigt die Trennungen von 2-Brompropionsäure und 2-Brombuttersäure, die sich kaum unterscheiden.

| Halogencarbonsäuren- OMe | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) | |
|-----------------------------|---|--------|
| | α | T [°C] |
| 2-Brompropionsäure | 1.12 | 45 |
| 2-Brombuttersäure | 1.11 | 50 |
| 2-Bromvaleriansäure | 1.15 | 70 |
| 2-Bromoctansäure | (1.02) | 80 |

Tab. 12: Enantiomerentrennungen von Halogencarbonsäuren als Methylester

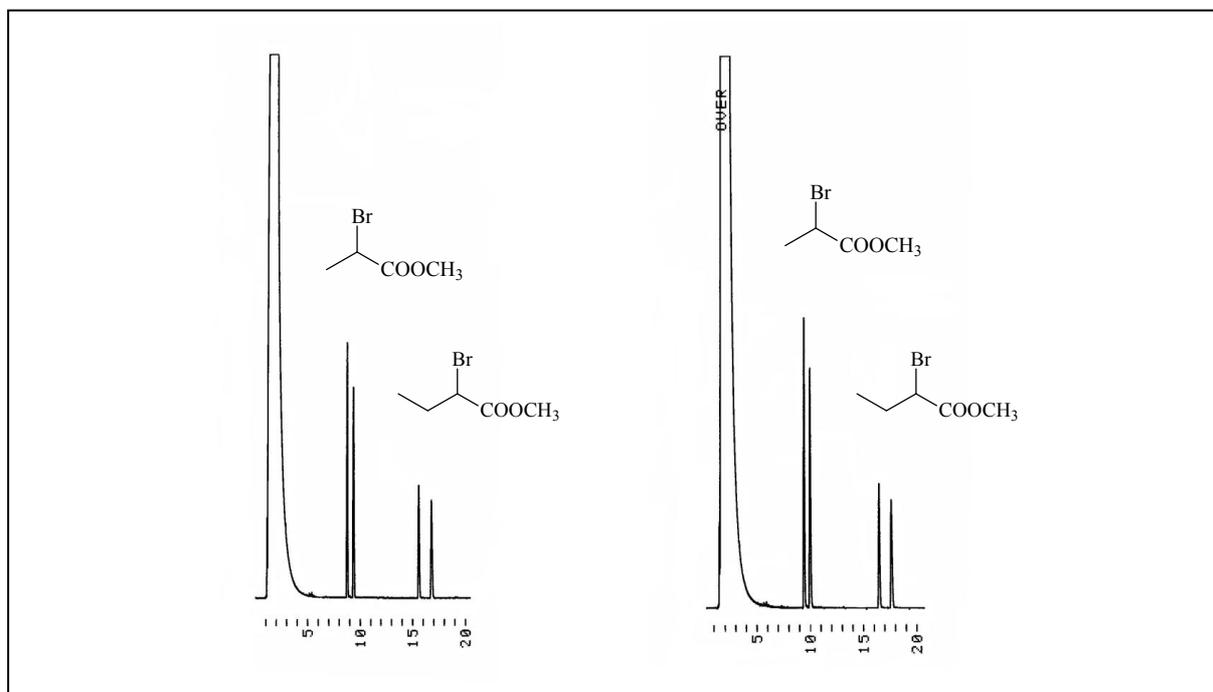


Abb. 75: Vergleich der Enantiomerentrennungen von 2-Brompropionsäure-OMe und 2-Brombuttersäure-OMe an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD (links, 40 °C, 1 °C/min) und 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**3**) (rechts, 40 °C, 1 °C/min)

Trennungen von Ketonen

6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD zeigten auch hier kaum Unterschiede, so war die Trennung von Carvon an beiden chiralen Phasen mit gleichem Trennfaktor in der gleichen Retentionszeit möglich, während der Trennfaktor bei 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) mit $\alpha = 1.02$ etwas schlechter war (**Tab. 13**). An dieser chiralen stationären Phase gelang die Trennung von Isomenthon und Menthon, die aber auch an 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD (jeweils $\alpha = 1.08$ bei 85°C) möglich ist^{[258][259]}.

| Ketone | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) | | 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (14) | |
|------------|---|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Campher | 1 | 90 | 1 | 90 |
| Carvon | 1.03 | 80 | 1.02 | 80 |
| Menthon | 1.07 | 80 | 1.03 | 80 |
| Isomenthon | 1.06 | 80 | 1.03 | 80 |

Tab. 13: Enantiomerentrennungen von Ketonen

6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD zeigten auch hier vergleichbare Enantioselektivitäten, während die von 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) verschlechtert war. Die Verengung der sekundären Seite an 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) führt zu einer veränderten Wechselwirkung zwischen den Enantiomeren und dem Cyclodextrinhohlraum.

Trennungen von Olefinen und anderen Verbindungen

6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) war für die Trennung der untersuchten Enantiomere von Olefinen besser geeignet als 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) (**Tab. 14**). Die ermittelten Retentionszeiten und Trennfaktoren an 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) waren mit denen an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD vergleichbar. 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) wies gegenüber 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD kleinere Trennfaktoren auf und bestätigte somit den negativen Einfluss der größeren Ethyl-Reste gegenüber den kleineren Methyl- bzw. Trideuteromethyl-Gruppen. Auch der als Borkenkäferpheromon auftretende oligocyclische Ether *endo*-Brevicommin wurde

sowohl an 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) als auch an 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) im Vergleich zu 6-Me-2,3-Pe- γ -CD ($\alpha = 1.04$ bei 65 °C^[259]) mit kleinerem Trennfaktor getrennt. Die Trennung von Ibuprofen-Methylester war an allen drei stationären Phasen nicht möglich.

| Olefine und andere Verbindungen | 6-MeD ₃ -2,3-Pe- γ -CD (13) | | 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (14) | |
|------------------------------------|---|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| α -Pinen | 1.06 | 35 | 1.03 | 30 |
| β -Pinen | 1.06 | 35 | 1.02 | 30 |
| Limonen | 1.10 | 60 | 1.05 | 40 |
| α -Thujen | 1.04 | 35 | 1.03 | RT |
| Camphen | 1 | 40 | 1 | 30 |
| Δ -3-Caren | 1.35 | 40 | 1.24 | 40 |
| <i>endo</i> -Brevicommin | 1.04 | 55 | 1.02 | 70 |
| Ibuprofen-OMe | 1 | 130 | 1 | 130 |

Tab. 14: Enantiomerentrennungen von Kohlenwasserstoffen und verschiedener Verbindungen

Trennungen von Lactonen

6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) war, wie 6-Me-2,3-Pe- γ -CD, nicht für die Trennung von γ -Lactonen geeignet. γ -Hexa- und γ -Octalacton wurden an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD nicht mehr basisliniengetrennt, die Trennung von γ -Octalacton war an 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) gar nicht möglich, während γ -Hexalacton noch angetrennt wurde. Es zeigte sich also auch hier eine leichte Verschlechterung in der Enantioselektivität, die jedoch auf Enantiomere beschränkt war, die bereits an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD schlecht getrennt wurden.

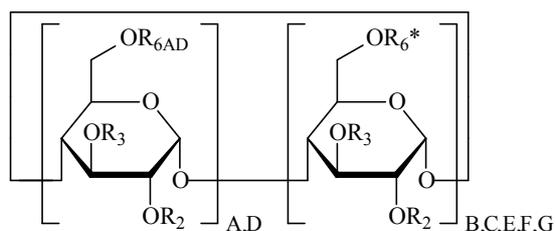
Bei allen Stoffklassen zeigte sich eine Verschlechterung der Enantioselektivität von 6-Me-2,3-Pe- γ -CD zu 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**). Hier sind lediglich die Protonen der Methylreste gegen Deuteriumatome ausgetauscht, die ein etwas größeres Volumen aufweisen. Dieses veränderte Volumen der Substituenten an der primären Seite von 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) sollte, aufgrund einer größeren sterischen Abstoßung, zu einer Spreizung der engeren Seite führen. Daraus resultiert eine Verengung der sekundären Seite. Dies wurde bereits bei dem Übergang von permethyliertem β -Cyclodextrin zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD

beobachtet^{[227][239]}. Dabei scheint die Weite der sekundären Seite von größerer Bedeutung zu sein als die Vertiefung des Cyclodextrinhohlraums durch voluminösere Alkylreste an der primären Seite. Der Austausch der Methyl- bzw. Trideuteromethylgruppen gegen Ethylsubstituenten an der primären Seite zu 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) führt aufgrund der voluminöseren Reste ebenfalls zu einer Erweiterung dieser Seite. Daraus resultiert wiederum eine weitere Verengung der sekundären Seite und eine Vertiefung des Cyclodextrinhohlraumes im Vergleich zu 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**). Da die Enantioselektivität von 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) zu 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) nochmals verschlechtert ist, sollte die Größe der Substituenten an der primären Seite tatsächlich eine wichtige Rolle bei der Inklusion und Diskriminierung von Enantiomeren spielen. Die Verengung der sekundären Seite könnte eine verbesserte Wechselwirkung zwischen Kohlenwasserstoffgerüsten von Enantiomeren und den Alkylresten an C-2 und C-3 ermöglichen. Wird dadurch jedoch eine für die Diskriminierung der Enantiomere entscheidende Wechselwirkung gestört, kommt es zu einer verschlechterten Enantioselektivität. Möglicherweise führt die Verlängerung der Alkylreste an der primären Seite aber auch zu einer unflexibleren Konformation des Cyclodextrinmacrocyclus. Dadurch könnte eine Konformationsänderung des Cyclodextrinmoleküls bei der Inklusion von Gastmolekülen erschwert sein, woraus wiederum eine schlechtere Wechselwirkung mit Enantiomeren resultieren könnte.

Daraus kann aber auch geschlossen werden, dass die Diskriminierung von Enantiomeren auf der Oberfläche des Cyclodextrintorus eine untergeordnete Rolle für die Enantioselektivität spielt. In diesem Falle wären kaum Veränderungen im Trennverhalten der drei stationären Phasen zu erwarten. Die äußeren Oberflächen sollten vergleichbare Eigenschaften aufweisen.

4.5 Anwendung der synthetisierten bifunktionalisierten Cyclodextrinderivate in der enantioselektiven Gaschromatographie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende regioselektiv bifunktionalisierten Cyclodextrinderivate synthetisiert und als chirale stationäre Phasen in der enantioselektiven Kapillargaschromatographie untersucht:



| R_2 | R_3 | R_{6AD} | R_{6^*} | n | Cyclodextrinderivat (Nr.) | OV 1701 [%] ^a |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----|---|--------------------------------|
| Me | Me | Hex | Me | 7 | 6 ^A ,6 ^D -Hex-2,3,6*-Me-β-CD (19) | 50 |
| Me | Me | But | Me | 7 | 6 ^A ,6 ^D -But-2,3,6*-Me-β-CD (22) | 20 |
| Me | Me | Pe | Me | 7 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-2,3,6*-Me-β-CD (25) | 50 |
| Me | Me | T | Me | 7 | 6 ^A ,6 ^D -TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (22) | 50 |
| Me | Me | Pe | T | 7 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me-β-CD (28) | 50 |
| Me | 6xMe T | Pe | T | 7 | 6 ^A ,6 ^D -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me-β- CD (29) | 50 |

Tab. 15: Für die Enantiomerentrennungen synthetisierte bifunktionalisierte Cyclodextrinderivate.

T = TBDMS, a) Verdünnung der chiralen stationären Phase (w/w)

4.5.1 Untersuchung des Trennvermögens von $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (19) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (22)

Bifunktionalisierte Cyclodextrinderivate fanden bisher aufgrund der Schwierigkeiten bei der Darstellung gezielter Bifunktionalisierungen keine Anwendung in der enantioselektiven Gaschromatographie. Bei den dargestellten überbrückten Derivaten ist die primäre Seite verschlossen, so dass eine Diskriminierung von Gastmolekülen nur über die sekundäre Seite möglich ist. Die Länge der Brücke an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (19) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (22) könnte außerdem einen Einfluss auf die Inklusion und Diskriminierung von Enantiomeren haben. In beiden Derivaten sollte eine Konformationsänderung bei der Inklusion von Gästen erschwert sein. Daraus könnte eine im Vergleich zu permethyliertem β -Cyclodextrin deutlich veränderte Enantioselektivität resultieren. Diese sollte für $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (19) im Vergleich zu $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (22) jedoch geringer ausfallen. Die längere Hexylen-Brücke sollte zu einem etwas flexibleren Cyclodextrintorus führen, wodurch eine Konformationsänderung bei der Inklusion weniger behindert wird. Möglicherweise führt die Butylen-Brücke an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (22) aber auch zu einer Form, die aufgrund ihrer starren Struktur die Diskriminierung einiger Enantiomere begünstigt.

Trennungen von Agrochemikalien und anderen Verbindungen

Agrochemikalien stellen eine inhomogene Substanzgruppe dar, so dass es nicht überrascht, dass an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (19) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (22) nur vereinzelt Trennungen möglich waren (Tab. 16). Auffällig war, dass an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (19) die Trennungen der Enantiomere häufig besser gelangen als an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (22). Vergleichend untersucht wurden u.a. die als Herbizide eingesetzten Phenoxy-carbonsäurederivate Mecoprop und Dichlorprop als Methylester. Diese Herbizide werden vor allem zur Bekämpfung von zweikeimblättrigen Unkräutern in Gerste, Weizen, Roggen, Hafer, sowie gegen Ampferarten auf Wiesen und Weiden eingesetzt. Mecoprop und Dichlorprop gehören zum Typ der Wachstumsregulatoren und hemmen aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit mit dem natürlichen Wachstumshormon Auxin das Pflanzenwachstum. In den USA werden jährlich 23.000 kt Mecoprop und Dichlorprop verwendet und gehören damit zu den am häufigsten verwendeten Herbiziden^[260]. Von den in

Europa produzierten 5.000 t Mecoprop pro Jahr werden lediglich 5 % in Form des enantiomerenreinen aktiven (R)-Mecoprops als Herbizid eingesetzt^[261].

An 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**) gelang die Trennung der Enantiomere von Mecoprop und Dichlorprop. An 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (**22**) war die Trennung der Enantiomere von Mecoprop und Dichlorprop ebenfalls möglich, allerdings mit kleineren Trennfaktoren (**Abb. 76**). Während das Phenoxy-carbonsäurederivat Fenoprop an 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**) nicht basisliniengetrennt wurde, war die Trennung von Fenoprop an 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (**22**) nicht möglich. An 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**) gelangen außerdem die Trennungen von α-HCH und der Trögerschen Base, die an 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (**22**) mit schlechterem Trennfaktor oder gar nicht möglich waren. Das könnte darauf hindeuten, dass die kürzere Butylen-Brücke tatsächlich die Flexibilität des Cyclodextringerüsts stört, so dass bei der Inklusion eines Gastmoleküls eine Konformationsänderung nur noch begrenzt erfolgt.

| Agrochemikalien und andere Verbindungen | 6 ^A ,6 ^D -Hex-2,3,6*-Me-β-CD (19) | | 6 ^A ,6 ^D -But-2,3,6*-Me-β-CD (22) | |
|--|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| α-HCH | 1.07 | 145 | 1.02 | 140 |
| <i>trans</i> -Chlordan | 1 | 185 | 1.02 | 150 |
| <i>cis</i> -Chlordan | 1 | 185 | 1 | 150 |
| Heptachlor | 1 | 185 | 1 | 160 |
| Oxychlordan | 1.03 | 180 | (1.02) | 155 |
| Bromocyclen | 1 | 180 | 1 | 150 |
| <i>cis</i> -Galaxolid | (1.02) | 160 | 1 | 160 |
| <i>trans</i> -Galaxolid | 1.06 | 160 | 1.02 | 160 |
| Tonalid | 1 | 150 | (1.02) | 115 |
| Mecoprop-OMe | 1.10 | 140 | 1.05 | 130 |
| Dichlorprop-OMe | 1.10 | 140 | 1.05 | 130 |
| Fenoprop-OMe | (1.03) | 140 | 1 | 135 |
| PCB 91 | 1.03 | 175 | 1 | 175 |
| o,p-DDT | 1.01 | 200 | 1 | 190 |
| Trögers Base | 1.05 | 190 | 1 | 185 |

Tab. 16: Enantiomerentrennungen von Agrochemikalien

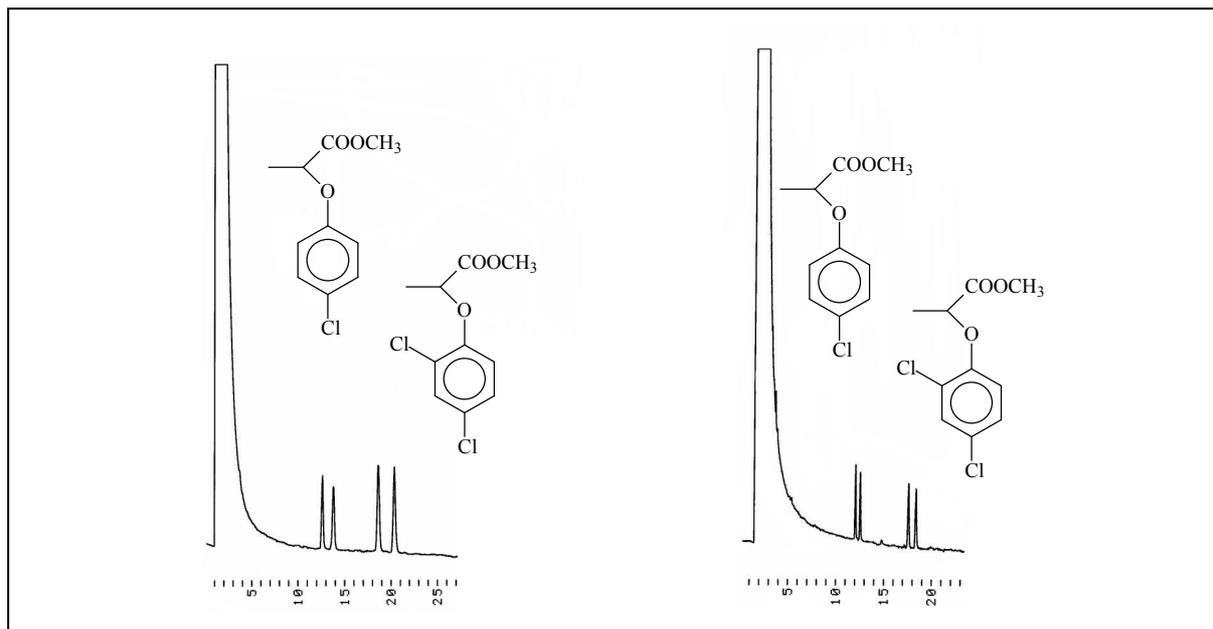


Abb. 76: Vergleich der Enantiomerentrennungen von Mecoprop, Dichlorprop und Fenoprop als Methylester an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) (links, 140 °C) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) (rechts, 130 °C)

Allerdings schien der kürzere Butylen-Rest in $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) für einige Enantiomere auch günstiger zu sein, so gelang hier die Trennung von *trans*-Chlordan, während an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) keine Trennung erkennbar war. **Abb. 77** zeigt die gaschromatographischen Trennungen von *trans*-Chlordan an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) und der Trögerschen Base an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**).

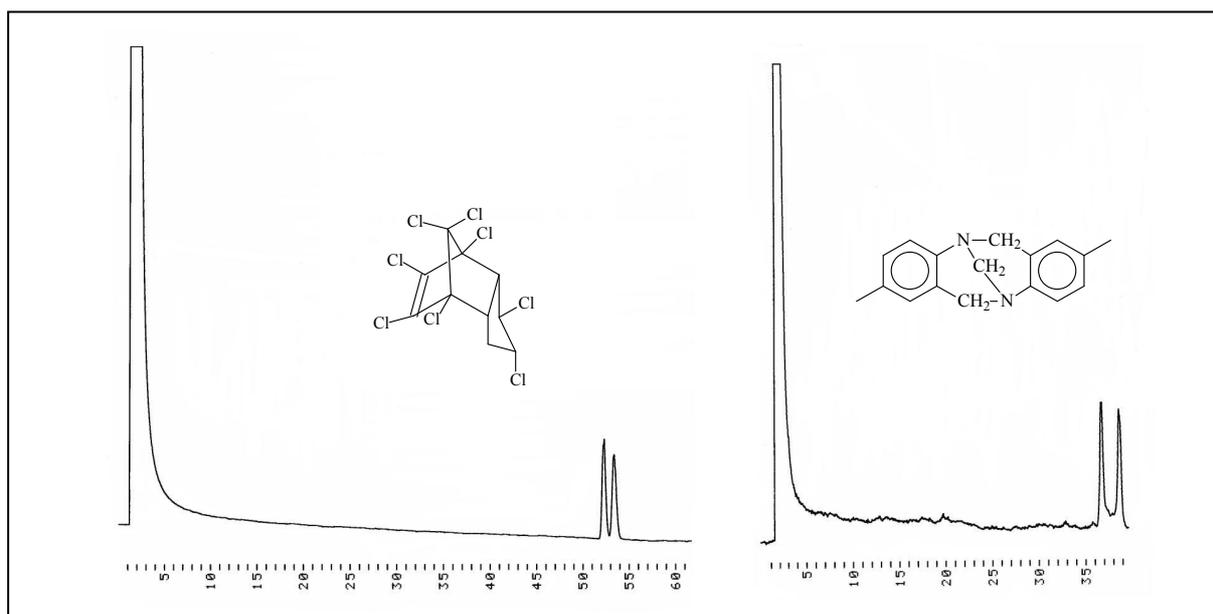


Abb. 77: Enantiomerentrennungen von *trans*-Chlordan an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) (links, 150 °C) und der Trögerschen Base an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) (rechts, 190 °C)

Amine werden im allgemeinen trotz asymmetrischer Substitution nur mit Einschränkung als chiral bezeichnet. Selbst bei tiefen Temperaturen tritt in offenkettigen Strukturen eine schnelle Inversion auf, bei der beide spiegelbildlichen Formen ineinander überführt werden und somit eine Isolierung der Enantiomere nicht möglich ist. Sterisch anspruchsvolle Substituenten und die Einbindung des Stickstoffs in gespannte Ringsysteme hemmen diese Inversion. Bei der Trögerschen Base ist der Stickstoff in eine Käfigstruktur eingebunden, so dass die Inversion gänzlich unterdrückt ist. Daraus resultieren stabile Konfigurationen, die gaschromatographisch getrennt werden können (**Abb. 78**).

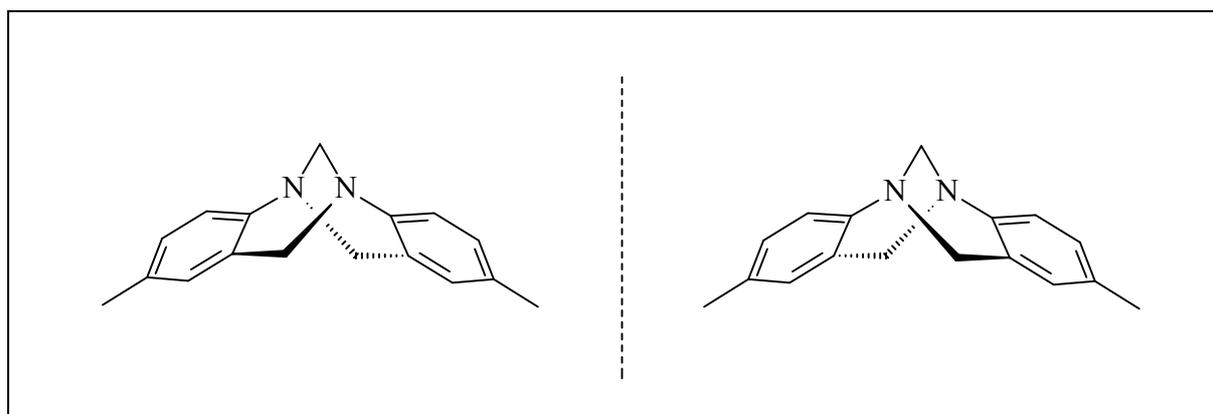


Abb. 78: Spiegelbildisomere der Trögerschen Base^[262]

Trans-Chlordan ist mit einem Anteil von 24 % neben *cis*-Chlordan (19 %) und Heptachlor (22 %) einer der Hauptbestandteile des technischen Chlordans. Diese Mischung besteht aus mehr als 100 verschiedenen Verbindungen, die strukturell miteinander verwandt sind. Zwischen 1948 und 1988 wurde dieses Gemisch im großen Umfang in den USA als Pestizid eingesetzt. *Trans*- und *cis*-Chlordan sind dabei für die insektizide Wirkung verantwortlich^{[261][263]}.

Cis-Chlordan und Heptachlor konnten an keiner der überbrückten Phasen getrennt werden. Die Strukturen von *trans*- und *cis*-Chlordan unterscheiden sich lediglich durch die Anordnung eines Protons und eines Chloratoms an einem einzelnen C-Atom (**Abb. 79**). Das macht deutlich, dass selbst kleinste Veränderungen im Gastmolekül eine Enantiomerentrennung möglich machen. Die kürzere Butylen-Brücke an 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) sollte zu einer starreren Konformation des Cyclodextringerüsts führen, so dass ein Induced Fit bei der Inklusion eines Enantiomers nur schwer erfolgen kann. Hier sollte also eine chirale Erkennung nur möglich sein, wenn das Gastmolekül bereits eine passende Struktur aufweist. Aufgrund der längeren Hexylen-Brücke sollte an 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) im Vergleich zu 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) eine Konformationsänderung bei der Inklusion

erleichtert sein. Daher wäre zu erwarten, dass die Trennung der Enantiomere von *trans*-Chlordan ebenfalls an 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**) erfolgt. Da dies nicht der Fall ist, kann hier ein Induced Fit des Cyclodextrinderivates nicht der entscheidende Faktor für die chirale Erkennung sein. Möglicherweise führt die kürzere Brücke an 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (**22**) zu einer Erweiterung der Öffnung auf der sekundären Seite, die eine günstigere Struktur zur Diskriminierung der Enantiomere von *trans*-Chlordan aufweist. Im *trans*-Chlordan liegt der sperrige Cyclopentanring zwischen den Chloratomen, so dass möglicherweise die Inklusion mehr in der Mitte des Cyclodextrinhohlraumes erfolgen kann. Dabei kommt es vermutlich zu einer besonders günstigen Wechselwirkung zwischen den Chloratomen und dem Cyclodextrintorus bzw. der Butylen-Brücke. Liegen beide Chloratome auf einer Seite des Cyclopentanringes, wie bei dem *cis*-Isomer, könnte die Inklusion in das Cyclodextrinderivat aufgrund einer ungünstigen sterischen Verteilung der Substituenten erschwert sein.

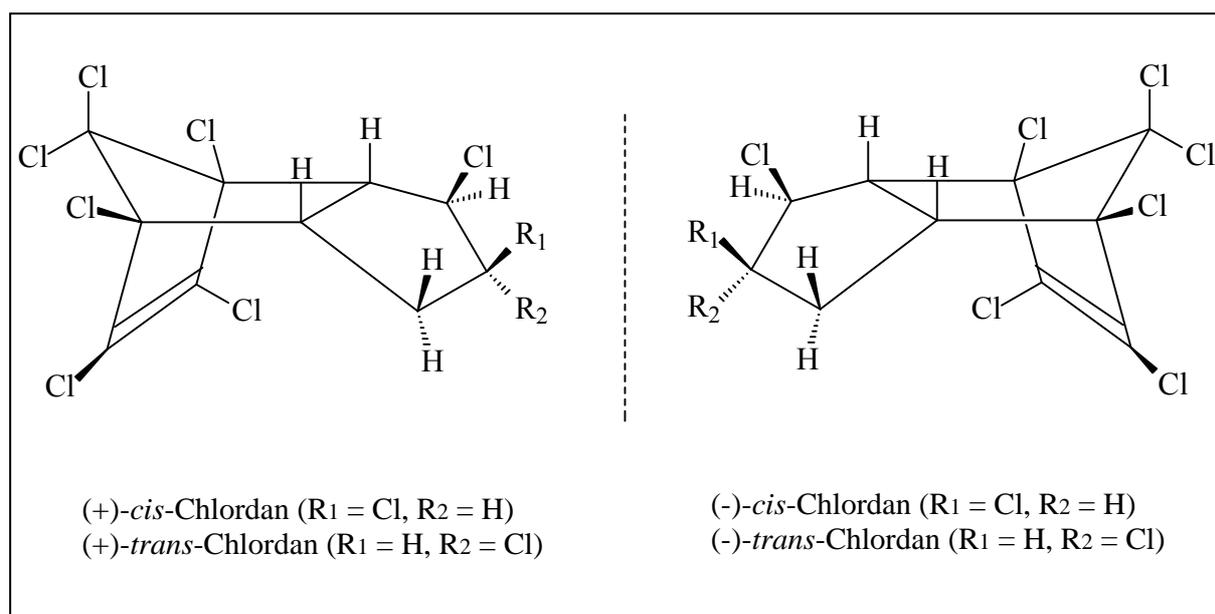


Abb. 79: Spiegelbildisomere von *cis*- und *trans*-Chlordan^[261]

Trennungen von Alkoholen und Aminosäuren

Weder 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**) noch 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (**22**) zeigten eine Enantioselektivität bei diesen Stoffklassen. Lediglich die Enantiomere von N-TFA-Phenylalanin-Methylester konnten an 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**) getrennt werden.

Trennungen von Carbonsäuren

Auch für Trennungen von chiralen Carbonsäuren waren $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) nicht geeignet, so wurden die meisten untersuchten Verbindungen lediglich angetrennt (**Tab. 17**). Bemerkenswert waren jedoch die guten Trennungen der 3-Phenylmilchsäure und der 2-Bromvaleriansäure als Methylester an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**), die mit Trennfaktoren von $\alpha = 1.09$ und $\alpha = 1.11$ gelangen (**Abb. 80**). Die Halogencarbonsäuren konnten an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) nicht untersucht werden, da das Unterschreiten der minimalen Betriebstemperatur eine außergewöhnliche Peakverbreiterung zur Folge hatte, die eine gute Auflösung verhinderte.

Hier gelangen jedoch die Enantiomerentrennungen der untersuchten 3-Hydroxycarbonsäuren als Methylester, die an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) nicht basisliniengetrennt waren. **Abb. 80, links** zeigt die Trennung der Enantiomere der 3-Hydroxytridecansäure bei 160 °C.

| Carbonsäuren-OMe | $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (19) | | $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (22) | |
|----------------------------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Dodecansäure | 1 | 140 | (1.03) | 130 |
| 2-OH-Tetradecansäure | 1 | 140 | 1.03 | 130 |
| 3-OH-Dodecansäure | 1.04 | 160 | (1.02) | 120 |
| 3-OH-Tridecansäure | 1.04 | 160 | (1.02) | 125 |
| 3-OH-Tetradecansäure | 1.03 | 165 | (1.01) | 140 |
| 3-Phenylmilchsäure | 1.12 | 135 | 1.09 | 110 |
| 2-Phenylbuttersäure-OEt | 1 | 120 | 1 | 95 |
| 2-Brom-3-methylbuttersäure | | | (1.06) | 55 |
| 2-Chlorbuttersäure | | | (1.04) | 45 |
| 2-Brombuttersäure | | | (1.08) | 50 |
| 2-Bromvaleriansäure | | | 1.11 | 50 |
| 2-Bromoctansäure | | | 1.04 | 85 |
| 2-Cyclopentenylmalonsäure | 1 | 145 | 1 | 120 |
| 2-Cyclohexenylmalonsäure | 1 | 145 | 1 | 120 |
| 2-Cycloheptenylmalonsäure | 1 | 145 | 1 | 120 |

Tab. 17: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren als Methylester

Unterschiede zwischen $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) und $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) zeigten sich bei den Trennungen der 2- und 3-Hydroxycarbonsäuren. Während die Trennungen der untersuchten 2-Hydroxycarbonsäuren an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) wesentlich besser gelangen, wurden die 3-Hydroxycarbonsäuren an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) besser getrennt. An $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) konnten die 3-Hydroxycarbonsäuren lediglich angetrennt werden. Die Trennung der 2-Hydroxydodecansäure gelang nicht basisliniengetrennt, während 2-Hydroxytetradecansäure vollständig getrennt wurde. Die Trennungen der 3-Hydroxycarbonsäuren gelangen an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) alle vollständig. Die untersuchten 2-Hydroxycarbonsäuren konnten dagegen nicht getrennt werden. Möglicherweise führt die kürzere Butylen-Brücke an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) tatsächlich zu einer starren Form des Cyclodextringerüsts mit einer erweiterten sekundären Seite. Daraus könnte eine Wechselwirkung der 2- und 3-Hydroxycarbonsäuren mit dem Cyclodextrinderivat resultieren. Diese könnte aber aufgrund größerer Abstände zwischen Wirt und Gast und damit ungünstigeren Wechselwirkung zu einer verschlechterten Diskriminierung der Enantiomere führen. Diese Wechselwirkungen würden dann nicht zur Basislinientrennung der Hydroxycarbonsäuren führen. Zwischen den Carbonsäurederivaten und dem Cyclodextrinhohlraum von $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) könnten die Wechselwirkungen aufgrund der engeren Öffnung der sekundären Seite spezifischer ausfallen. Eine Trennung von Enantiomeren ist dann aufgrund einer erschwerten Konformationsänderung allerdings nur bei passender Struktur des Gastmoleküls möglich.

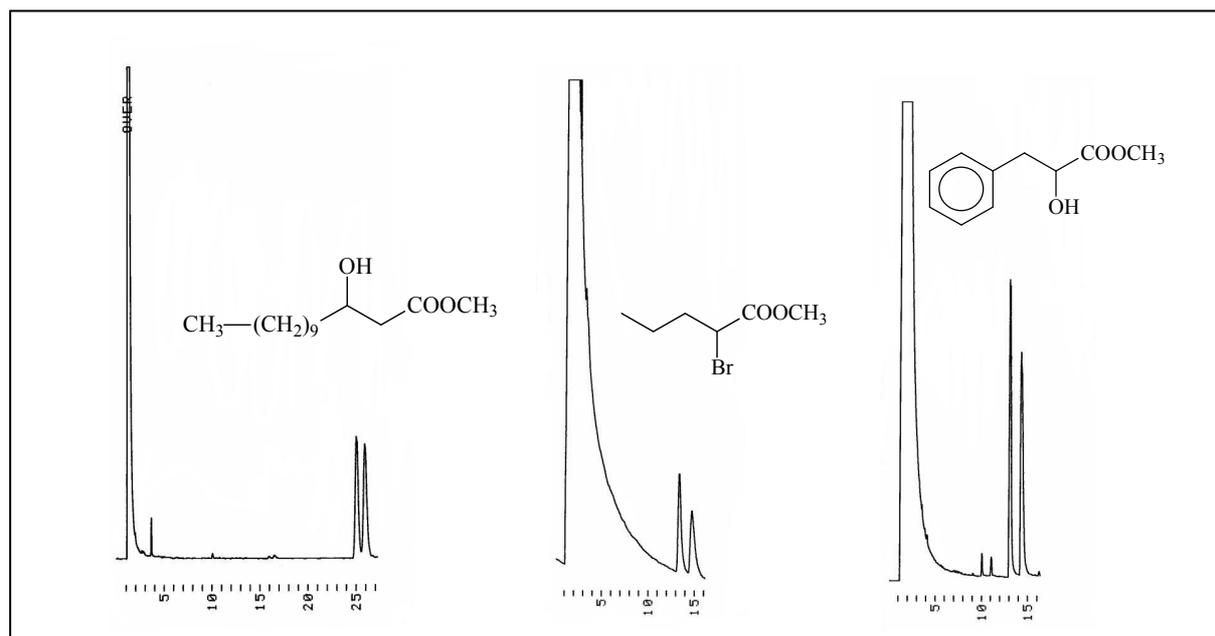


Abb. 80: Enantiomerentrennungen von 3-Hydroxytridecansäure (links, 160 °C) als Methylester an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) und 2-Bromvaleriansäure (Mitte, 50 °C) und 3-Phenylmilchsäure (rechts, 110 °C) als Methylester an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**)

Trennungen von Lactonen und Hydantoinen

Die untersuchten γ -Lactone konnten weder an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) noch an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) getrennt werden.

Von den untersuchten Hydantoinen konnte lediglich *tert*-Butylhydantoin sowohl an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) als auch an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) mit hohen Trennfaktoren von $\alpha = 1.08$ bzw. $\alpha = 1.07$ getrennt werden.

Trennungen von [2.2]-Paracyclophanen

An $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) gelangen einige Trennungen von [2.2]-Paracyclophanen, die jedoch nicht basisliniengetreunt waren. Eine vollständige Trennung gelang von 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.04$ bei 165 °C. Die gleiche Trennung war an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) trotz längerer Retentionszeit nur unvollständig. Dies scheint zu bestätigen, dass die Ausbildung von Wechselwirkungen zur chiralen Erkennung bei der kürzeren Butylen-Brücke aufgrund einer starrereren Struktur des Cyclodextringerüsts weniger spezifisch ist (**Abb. 81**).

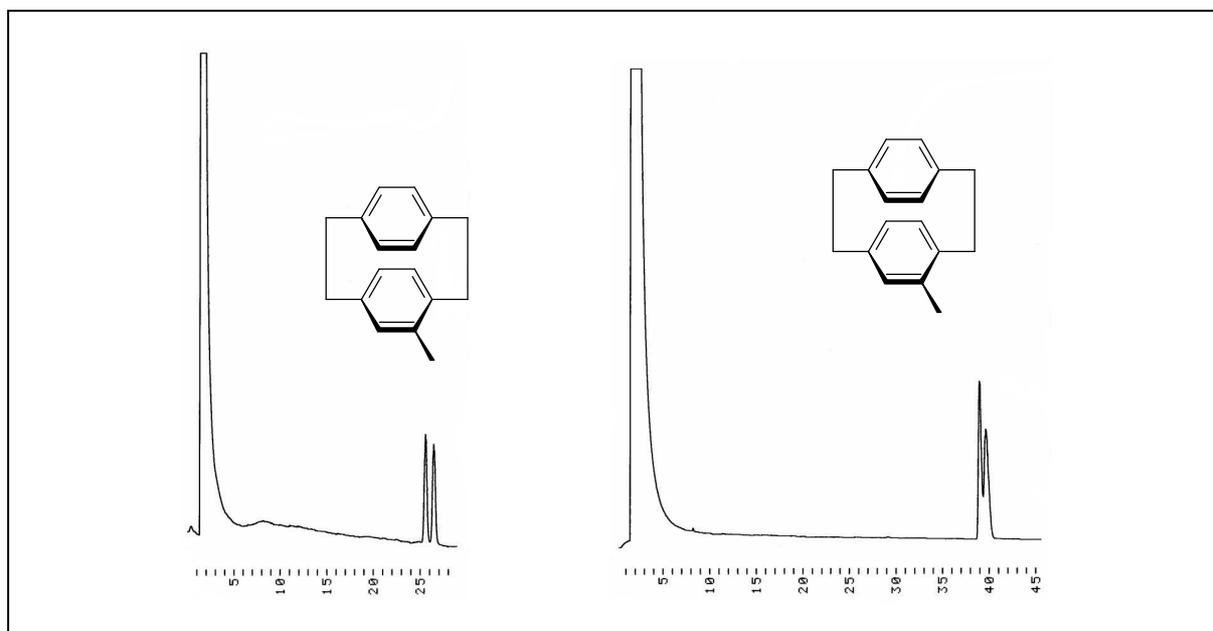


Abb. 81: Vergleich der Enantiomerentrennung von 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) (links, 165 °C) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) (rechts, 135 °C)

Trennungen von Pharmaka

An $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) konnten auch einige Pharmaka getrennt werden, die unterschiedlichen Stoffklassen angehören (**Tab. 18**).

| Pharmaka | $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (19) | | $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (22) | |
|------------------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | (1.04) | 145 | 1 | 135 |
| Ibuprofen-OVinyl | 1 | 150 | 1 | 135 |
| Hexobarbital | 1.06 | 185 | 1 | 155 |
| Mesuximid | (1.03) | 150 | 1 | 125 |
| Ethosuximid | (1.05) | 150 | 1.08 | 120 |
| Phensuximid | 1.03 | 165 | (1.02) | 130 |
| Methyprylon | (1.04) | 150 | 1.05 | 130 |
| Gluthetimid | 1.07 | 160 | 1.03 | 150 |
| Naproxen | (1.02) | 170 | 1 | 170 |
| Ethotoin | 1.21 | 190 | 1.13 | 175 |
| Tiberal | 1.09 | 205 | 1.07 | 190 |
| Ketamin | (1.02) | 165 | 1 | 145 |
| Mephentoin | 1.05 | 160 | 1 | 150 |
| Etidocain | 1 | 190 | 1 | 170 |
| Mepivacain | 1.02 | 195 | 1.10 | 190 |

Tab. 18: Enantiomerentrennungen von Pharmaka

Auch hier fiel auf, dass z.B. Hexobarbital an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) vollständig getrennt werden konnte, während an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) keine Trennung erkennbar war (**Abb. 82**). Auch die Trennung von Ibuprofen als Methylester gelang an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) wesentlich besser als an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**).

$6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) schienen besonders für die Trennung von großen Molekülen geeignet zu sein. Wahrscheinlich wird durch die Hexylen- bzw. Butylen-Brücke eine bestimmte Konformation des Cyclodextrins erzwungen, durch die nur solche Enantiomere getrennt werden, die durch ihre geometrische Struktur in

den Hohlraum des Cyclodextrinderivates hineinpassen. So scheinen für die Diskriminierung der überbrückten Cyclodextrinderivate besonders die Strukturen der heterocyclischen Verbindungen Tiberal, Ethotoin und Gluthetimid günstig zu sein. Tiberal wird aufgrund seiner Aktivität gegen Protozoen zur Bekämpfung von Infektionen im Urogenitaltrakt eingesetzt. Ethotoin findet dagegen als entkrampfendes Mittel Verwendung, während Gluthetimid sedative und hypnotische Eigenschaften besitzt^[264].

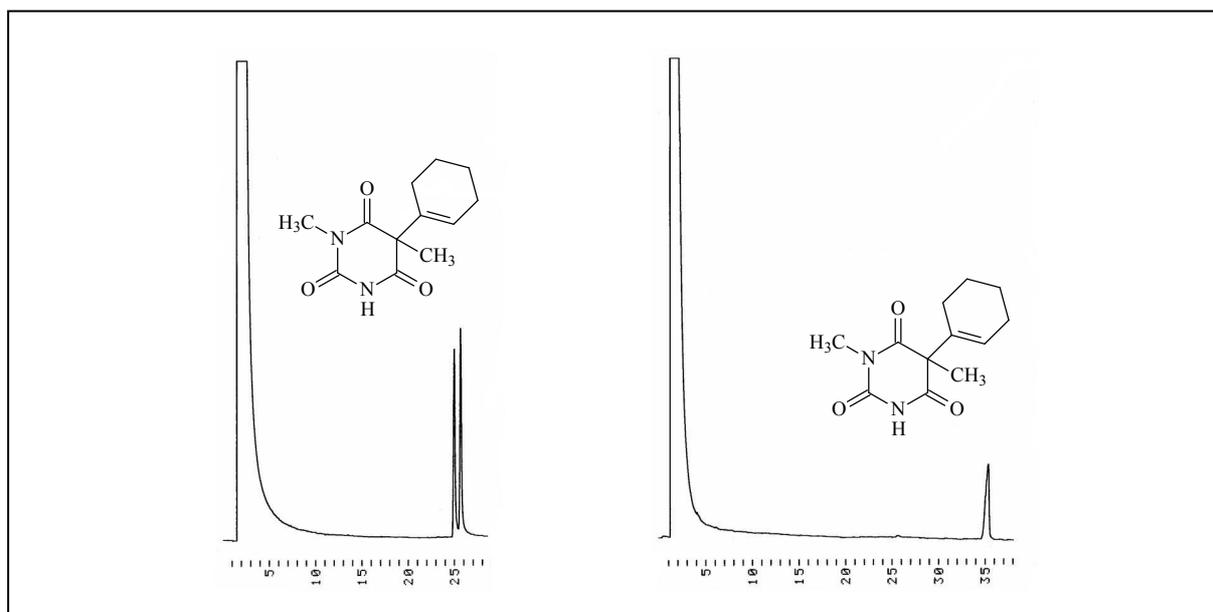


Abb. 82: Vergleich der Enantiomerentrennung von Hexobarbital an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) (links, 175 °C, 1 °C/min) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) (rechts, 155 °C)

An $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) gelangen außerdem sehr gute Trennungen von Ethosuximid und Methyprylon, die an $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) nicht basisliniengetreunt wurden. Auch Mepivacain konnte hier mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.10$ sehr gut getrennt werden und zeigte den großen Einfluss auch von Substituenten an der primären Seite. Mepivacain kann weder an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD noch an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD getrennt werden^[240].

Sowohl $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) als auch $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) waren für die Trennung von Enantiomeren unterschiedlicher Stoffklassen geeignet. Die längere AD-Hexylen-Brücke an der primären Seite von $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) scheint gegenüber dem Butylen-Rest an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) tatsächlich zu einer höheren Flexibilität des Cyclodextringerüsts zu führen. Dadurch ist eine Konformationsänderung bei der Inklusion von Gästen möglich, die zu einer besseren Wechselwirkung zwischen Wirt und

Gast führt. Diese resultiert in Enantiomerentrennungen mit höheren Trennfaktoren, z.B. für die Herbizide Mecoprop und Dichlorprop oder 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan. Andere Trennungen, wie z.B. die der Trögerschen Base oder Hexobarbital sind nur hier möglich.

Die Überbrückung mit einem Butylensubstituenten an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) scheint dagegen zu einer starrerem Struktur des Cyclodextrinderivates zu führen, die möglicherweise eine erweiterte Öffnung auf der sekundären Seite aufweist. Dies führt zu einer Konformation, die die Wechselwirkung zwischen dem Cyclodextrintorus und den unterschiedlichen Enantiomeren verschlechtert. Allerdings kann diese starre Konformation die Trennung einiger Enantiomere auch begünstigen. So ist hier die Trennung von *trans*-Chlordan möglich. Die Trennungen von Mepivacain, Methyprylon und Ethosuximid gelingen hier im Vergleich zu $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) besser. Diese Verbindungen weisen wahrscheinlich eine geometrische Struktur auf, die für diese Form des Cyclodextrintorus besonders günstig ist. Daraus resultiert dann eine besonders gute Wechselwirkung, die zur Trennung der Enantiomere führt.

4.5.2 Untersuchung des Trennvermögens von $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**)

$6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) sollten gegenüber $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) und $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) ganz andere Eigenschaften als chirale stationäre Phasen aufweisen. Hier wurden in definierten Positionen Pentyl- bzw. TBDMS-Gruppen eingeführt, die einen Einfluss auf die Diskriminierung von Enantiomeren haben sollten. Bei der Inklusion von Gastmolekülen sollte die Änderung der Konformation jedoch nicht so eingeschränkt sein wie bei den überbrückten Derivaten. Im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD sollte es außerdem zu einer geringeren Verengung der sekundären Seite kommen. Gegenüber permethyliertem β -Cyclodextrin sollte die Öffnung auf der sekundären Seite jedoch stärker verengt sein. Daraus sollte eine Enantioselektivität resultieren, die sowohl im Vergleich zu permethyliertem β -Cyclodextrin aber auch zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD verändert ist. Die TBDMS- bzw. Pentylsubstitution an der primären Seite von $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) könnte zu unterschiedlichen enantioselektiven Eigenschaften führen. So könnten die Pentylreste in Position 6A und 6D aufgrund ihrer größeren Flexibilität zu einer geringeren Verengung der sekundären Seite führen. Die voluminösen TBDMS-Gruppen könnten dagegen eine größere

Verengung der sekundären Seite ermöglichen. Dadurch könnte hier z.B. die Enantiomerentrennung von kleinen Molekülen verbessert sein. Wohingegen $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6-Me- β -CD (**25**) eine höhere Selektivität gegenüber größeren Enantiomeren zeigen könnte.

Trennungen von Agrochemikalien

An $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) und $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) konnten einige interessante Trennungen erzielt werden (**Tab. 19**). So gelang an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**), wie auch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD die Trennung der Herbizide Mecoprop, Dichlorprop und Fenoprop als Methylester und des untersuchten polychlorierten Biphenyls PCB 91.

| Agrochemikalien | $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (25) | | $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β - CD (32) | |
|--------------------------------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| α -HCH | (1.03) | 135 | 1.04 | 150 |
| <i>trans</i> -Chlordan | 1 | 180 | 1.04 | 170 |
| <i>trans</i> -Heptachlorepoxid | 1.05 | 180 | 1.03 | 145 |
| Mecoprop-OMe | 1.09 | 145 | 1.10 | 140 |
| Dichlorprop-OMe | 1.08 | 145 | 1.09 | 140 |
| Fenoprop-OMe | 1.03 | 145 | 1.02 | 140 |
| PCB 91 | 1 | 170 | 1.02 | 140 |
| <i>cis</i> -Galaxolide | 1 | 160 | 1 | 140 |
| <i>trans</i> -Galaxolide | 1 | 160 | 1 | 160 |
| Tonalide | 1 | 150 | 1 | 150 |
| Trögers Base | 1 | 190 | 1.05 | 180 |

Tab. 19: Enantiomerentrennungen von Agrochemikalien und Pharmaka

Überraschend waren die guten Trennungen von *trans*-Heptachlorepoxid und *trans*-Chlordan (**Abb. 83, links**), die an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD nicht getrennt werden können. Bei der Trögerschen Base, einem tertiären Amin, das durch Kondensation von p-Toluidin mit Formaldehyd darstellbar ist, konnte ein interessanter Effekt beobachtet werden. Zwischen den

Peaks der Enantiomere bildete die Basislinie ein erhöhtes Plateau, was auf Enantiomerisierung hinweist, d.h. es erfolgt die Umwandlung des einen Enantiomers in das andere, während des Aufenthalts in der stationären Phase^[265] (**Abb. 83, rechts**).

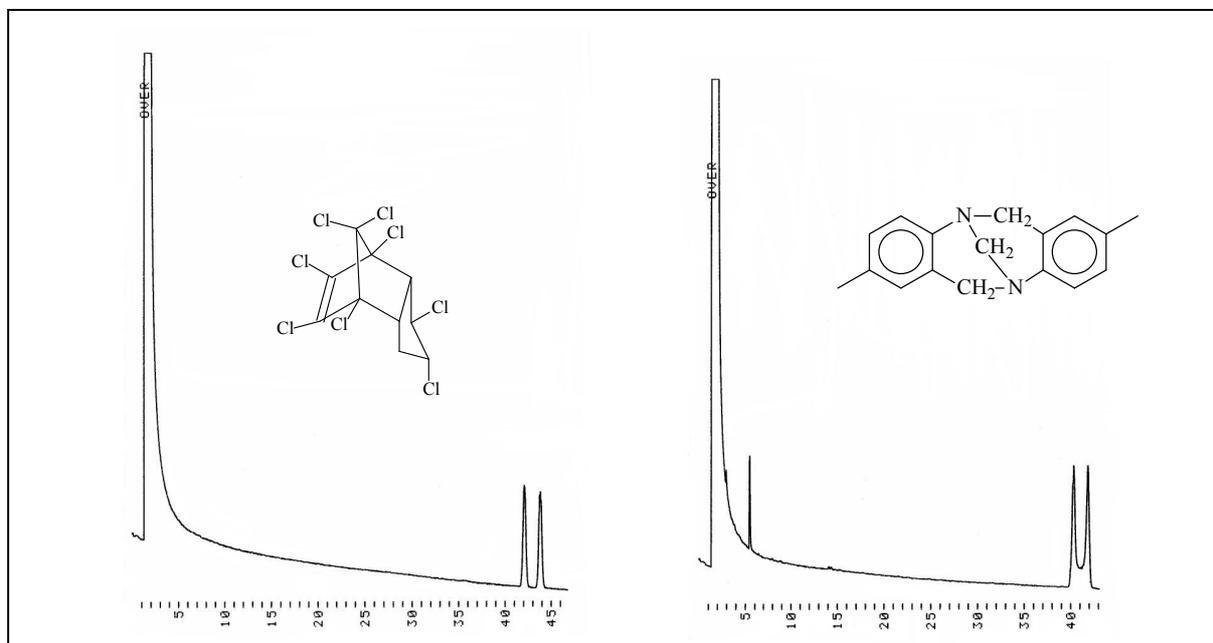


Abb. 83: Enantiomerentrennung von *trans*-Chlordan (links, 170 °C) und der Trögerschen Base (rechts, 180 °C) an 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (**32**)

Für die Enantiomerisierung der Trögerschen Base wird angenommen, dass zunächst durch eine Retro-Hetero-Diels-Alder-Reaktion eine Ringöffnung erfolgt. Dabei entsteht ein reaktives Zwischenprodukt. Durch eine intramolekulare Hetero-Diel-Alder-Reaktion erfolgt dann ein Ringschluss, der zur Enantiomerisierung führt (**Abb. 84**).

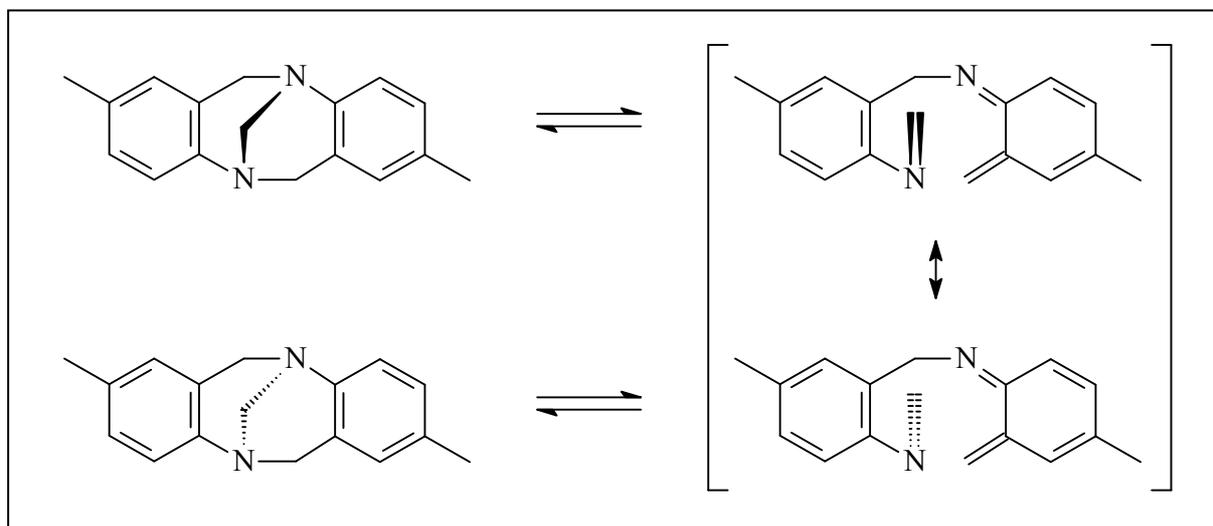


Abb. 84: Mechanismus der Enantiomerisierung^[262]

Die Substitution der primären Hydroxygruppen hat einen Einfluss auf die Enantioselektivität des Cyclodextrinderivates. So konnten an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) die chlororganischen Pestizide *trans*-Heptachlorepoxid und *trans*-Chlordan getrennt werden. Die Trennung des Moschusduftstoffes Galaxolid, der aus zwei Diastereomeren besteht, war dagegen nicht möglich. Diese Trennung ist jedoch an der in primärer Position vollständig mit TBDMS-Gruppen veretherten stationären Phase 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD bei 160 °C möglich. Hier gelingt auch die Trennung von α -HCH besser. Die Silylierung in Position 6A und 6D im Vergleich zu TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD führt zu einer geringeren Verengung der sekundären Seite. Daraus sollte auch eine geringere Vertiefung des Hohlraumes resultieren. Die unterschiedlichen Konformationen der beiden Cyclodextrinderivate sollten Auswirkungen auf die Wechselwirkungen zwischen dem Enantiomer und dem Wirt haben. Daraus würden unterschiedliche Enantioselektivitäten resultieren.

An $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) konnten lediglich die untersuchten Phenoxycarbonsäurederivate und *trans*-Heptachlorepoxid vollständig getrennt werden (**Abb. 85**). Heptachlorepoxid ist ein Abbauprodukt des ehemals weit verbreiteten, in Deutschland aber inzwischen verbotenen Pflanzenschutzmittels Heptachlor. Es entsteht sowohl durch Photolyse als auch durch Metabolisierung von Heptachlor in Organismen^[266].

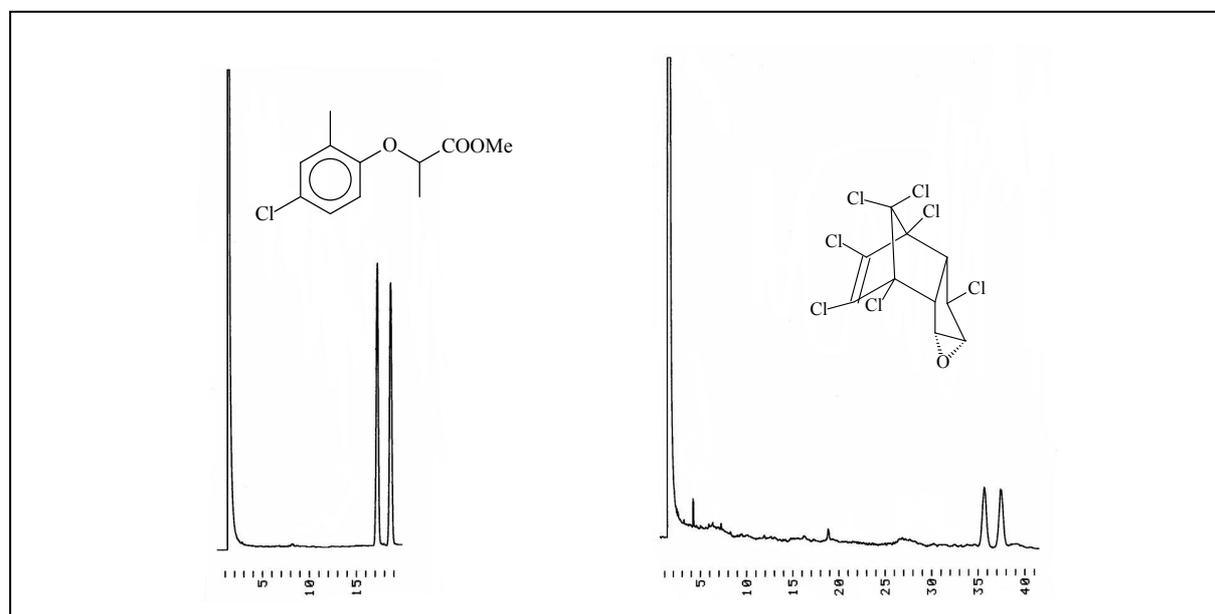


Abb. 85: Enantiomerentrennung von Mecoprop als Methylester (links, 145 °C) und *trans*-Heptachlorepoxid (rechts, 180 °C) an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**)

Im Vergleich zu $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) zeigte diese stationäre Phase eine verschlechterte Enantioselektivität. So war weder die Trennung von *trans*-Chlordan, PCB 91 noch die der Trögerschen Base möglich. Die Enantioselektivität gegenüber α -HCH war deutlich verschlechtert. Die zwei Pentylsubstituenten in der primären Seite sollten aufgrund ihres geringen Volumens im Vergleich zu den TBDMS-Gruppen zu einer geringeren Verengung der sekundären Seite führen. Diese könnte für eine verschlechterte Wechselwirkung zwischen den Enantiomeren und dem Cyclodextrintorus verantwortlich sein.

Trennungen von Alkoholen

Das Substitutionsmuster von $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) war generell nicht für die Trennung von Alkoholen geeignet (**Tab. 20**). Es waren nur einzelne Trennungen möglich, darunter die von Linalool, die mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.04$ innerhalb von 25 min gelang (**Abb. 86, links**). Obwohl die Trennung der Enantiomere von Linalool an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD möglich ist, gelang die Trennung nicht an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**).

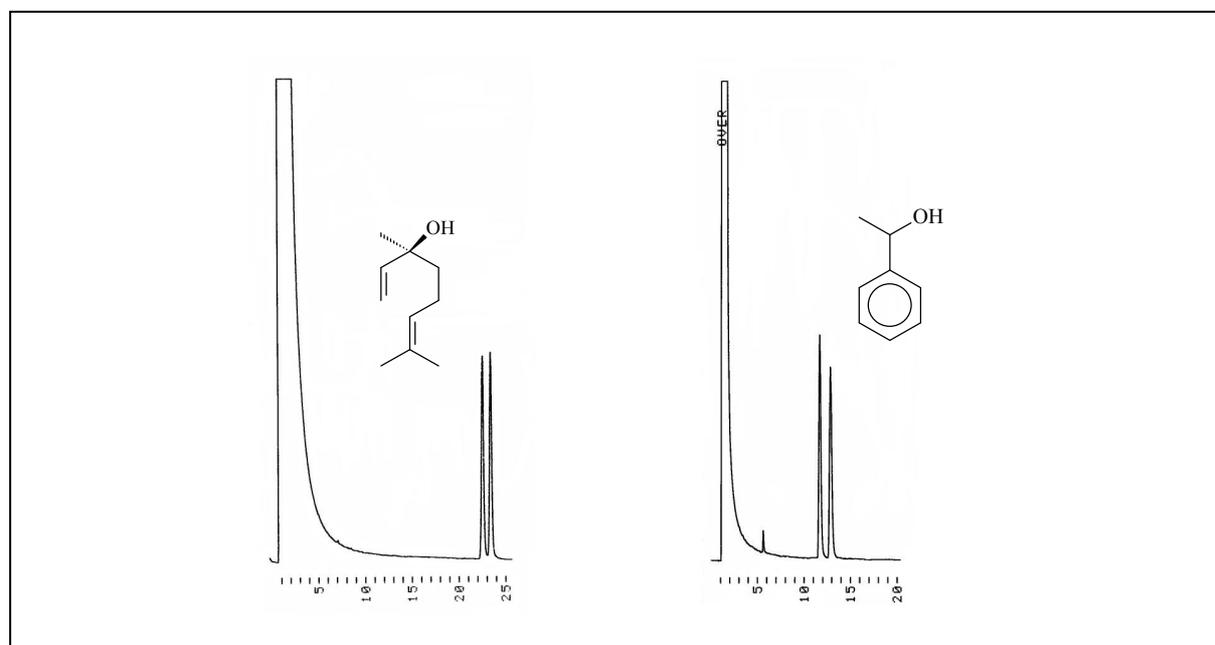


Abb. 86: Enantiomerentrennung von Linalool an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) (links, 60 °C) und 1-Phenylethanol an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) (rechts, 100 °C)

Auch die Trennfaktoren der anderen untersuchten Alkohole waren an dieser Phase schlechter als an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. So wurde beispielsweise 1-Phenylethanol an 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) bei 100 °C mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.06$ getrennt (**Abb. 86, rechts**), während an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD die Trennung bei gleicher Temperatur mit $\alpha = 1.12$ erfolgte und somit bestätigte, dass auch die Substituenten in der primären Seite einen wesentlichen Beitrag zur Diskriminierung von Enantiomeren liefern.

Vermutlich wird die Konformation des gesamten Cyclodextrinmoleküls durch die Substituenten am engeren Eingang des Cyclodextrins stark beeinflusst, d.h. der Konus kann gespreizt oder eher zylindrisch sein.

| Alkohole | 6 ^A ,6 ^D -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (25) | | 6 ^A ,6 ^D -TBDMS-2,3,6*-Me- β - CD (32) | |
|---------------------------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Borneol | 1 | 60 | (1.06) | 100 |
| Isoborneol | 1 | 60 | 1 | 100 |
| Bornylacetat | 1 | 115 | 1 | 100 |
| <i>cis</i> -Carveol | 1.07 | 115 | 1.08 | 115 |
| Citronellol | 1 | 110 | 1 | 90 |
| Hotrienol | 1 | 110 | 1.04 | 90 |
| Lavandulol | 1 | 100 | 1.06 | 90 |
| Linalool | 1.04 | 60 | 1 | 90 |
| Linalylacetat | 1 | 60 | 1 | 80 |
| Menthol | 1 | 75 | (1.03) | 90 |
| Myrtenol | 1 | 60 | 1 | 100 |
| <i>trans</i> -Pinocarveol | (1.03) | 85 | 1 | 100 |
| Terpinen-4-ol | 1 | 115 | (1.02) | 90 |
| α -Terpineol | 1 | 115 | (1.03) | 100 |
| 2-Octanol | 1 | 65 | 1 | 60 |
| 1-Phenylethanol | (1.01) | 110 | 1.06 | 100 |

Tab. 20: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

Trennungen von Aminen und Aminosäuren

$6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) waren nicht für die Trennung von Aminen und Aminosäuren geeignet. Bei den untersuchten Verbindungen gelang lediglich die Trennung von Alanin. Erstaunlich war der Verlust der Enantioselektivität an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**), da an der in Position 6 vollständig silylierten Phase 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD sowohl die Trennung der untersuchten Amine als auch die Trennung von Leucin und Prolin möglich ist. Die Trennung der Enantiomere von Phenylalanin gelingt dagegen nicht an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) wurden die Enantiomere angetrennt.

Trennungen von Carbonsäuren

Sowohl $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) als auch $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) waren vor allem für Trennungen von 2-Hydroxy- und 2-Halogencarbonsäuren geeignet (**Tab. 21**). Die niedrigen Homologe der 2-Hydroxycarbonsäuren konnten hier besonders gut an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) getrennt werden, während die Trennung der 2-Hydroxydodecansäure nicht möglich war. Die Trennungen der Enantiomere von 2-Hydroxycarbonsäuren an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) deuteten darauf hin, dass die Bifunktionalisierung mit Pentyl-Resten der Substitution mit TBDMS-Gruppen bei der Erkennung überlegen war. Allerdings gelangen an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) die Trennungen der höheren 2- und 3-Hydroxycarbonsäuren. **Abb. 87, Mitte** zeigt die Trennung der 2-Hydroxyoctansäure mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.08$, die jedoch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD bei gleicher Temperatur besser gelingt ($\alpha = 1.13$)^[266]. Auch die Trennungen der untersuchten 3-Hydroxycarbonsäuren gelangen an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD besser (jeweils $\alpha = 1.06$). Die niedrigeren 2-Halogencarbonsäuren konnten auch an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) getrennt werden, wie die Trennung der Enantiomere der 2-Bromoctansäure zeigt (**Abb. 87, rechts**). An $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) waren die Trennungen der 2-Halogencarbonsäuren ebenfalls möglich, die, wie bei der 2-Brombuttersäure (**Abb. 87, links**), mit hohen Trennfaktoren gelangen.

| Carbonsäuren-OMe | $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (25) | | $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β - CD (32) | |
|-------------------------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Buttersäure | 1.08 | 45 | 1 | 80 |
| 2-OH-Pentansäure | 1.41 | 45 | 1.08 | 80 |
| 2-OH-iso-Pentansäure | 1.28 | 45 | 1 | 80 |
| 2-OH-Hexansäure | 1.23 | 50 | 1.18 | 80 |
| 2-OH-Octansäure | (1.06) | 115 | 1.08 | 110 |
| 2-OH-Decansäure | 1.03 | 140 | 1.08 | 110 |
| 2-OH-Dodecansäure | 1 | 140 | 1.05 | 130 |
| 3-OH-Dodecansäure | 1 | 140 | 1.03 | 130 |
| 3-OH-Tridecansäure | 1 | 150 | 1.03 | 150 |
| 2-Chlorbuttersäure | 1.18 | 45 | 1 | 65 |
| 2-Brompropionsäure | 1.50 | 45 | 1.21 | 60 |
| 2-Brombuttersäure | 1.56 | 45 | (1.09) | 80 |
| 2-Bromoctansäure | 1.06 | 135 | 1.08 | 120 |
| 3-Methylpentansäure | (1.07) | 35 | 1 | 65 |
| 4-Methylhexansäure | 1 | 40 | 1 | 65 |
| 2-Methyldodecansäure | 1 | 145 | 1 | 130 |
| 2-Methyloctadecansäure | 1 | 190 | 1 | 200 |
| 3-Phenylmilchsäure | 1.07 | 135 | 1.09 | 130 |
| 2-Phenylbuttersäure-OEt | 1 | 130 | 1 | 100 |
| Mandelsäure | 1 | 150 | 1.04 | 110 |

Tab. 21: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren als Methylester

Wie an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD waren auch an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) kaum Trennungen von 2-Methylcarbonsäureestern zu erzielen.

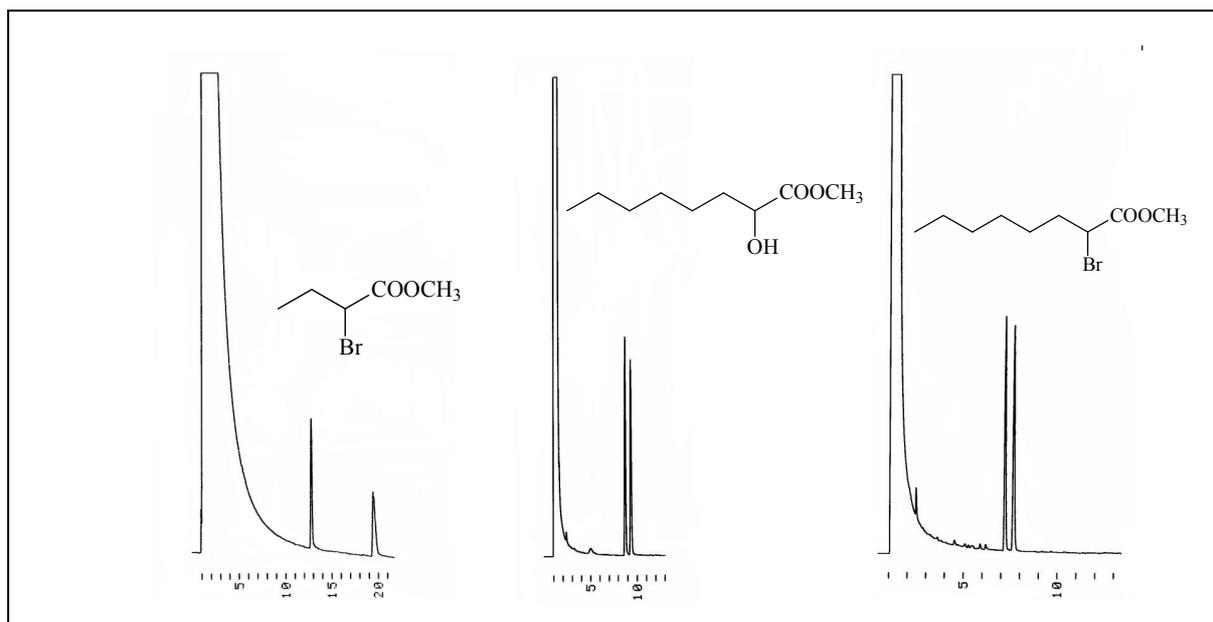


Abb. 87: Enantiomerentrennung von 2-Brombuttersäure-OMe an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) (links, 45 °C), 2-Hydroxyoctansäure-OMe (Mitte, 110 °C) und 2-Bromoctansäure-OMe (rechts, 120 °C) an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**)

Trennungen von Epoxiden

$6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) waren nicht für die Trennungen der untersuchten 1,2-Epoxide geeignet. Hier wurde lediglich 1,2-Epoxyhexan an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) angetrennt.

Trennungen von Ketonen und Aldehyden

Auch für die Trennung von Aldehyden und Ketonen waren weder $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) noch $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) geeignet. Hier war ein Verlust der Enantioselektivität von $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD feststellbar. So war die Trennung von Campher an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.04$ möglich, während die Trennung von Carvon nicht bis zur Basislinie erfolgte, an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) wurde dagegen weder eine Trennung von Campher noch von Carvon beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass die Substitution an der primären Seite einen deutlichen Einfluss auf die Diskriminierung von Enantiomeren hat. Vermutlich durch eine Erweiterung bzw. Verengung der sekundären Seite.

Trennungen von Kohlenwasserstoffen und Ethern

Die chiralen stationären Phasen $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) waren nicht für die Trennung von Kohlenwasserstoffen und dem untersuchten cyclischen Ether *endo*-Brevicomin geeignet. Erstaunlich war jedoch die gute Trennung von Tetraen I an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**), die mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.04$ gelang. An $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) zeigte sich eine deutlich verschlechterte Enantioselektivität (**Abb. 88**).

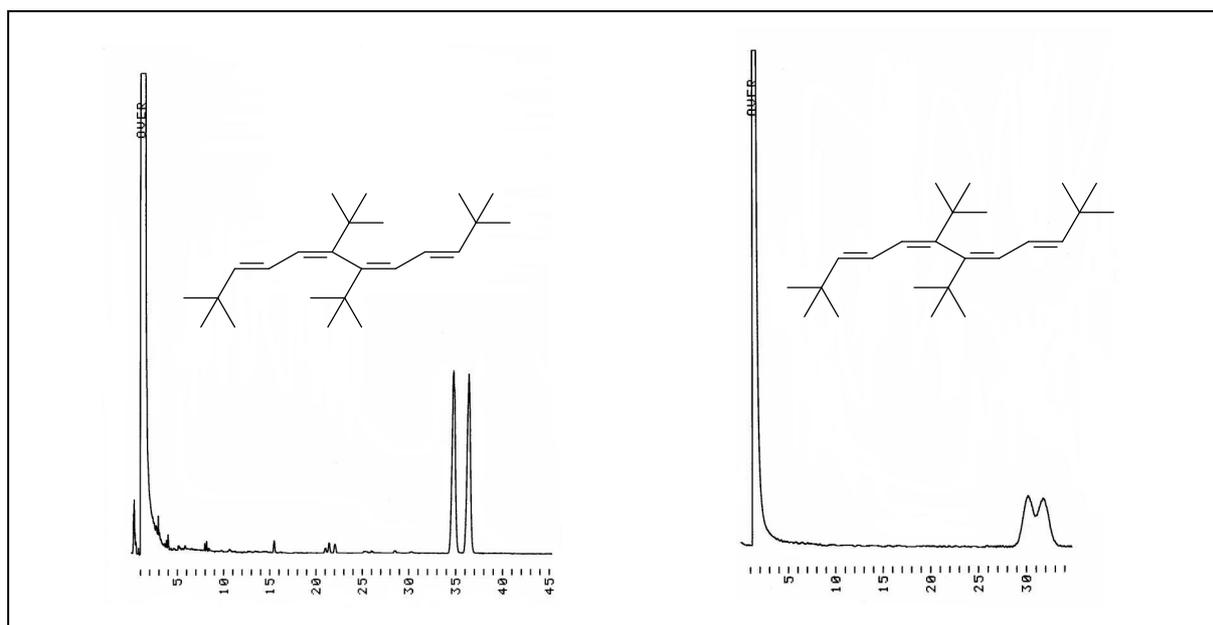


Abb. 88: Vergleichende Enantiomerentrennung von Tetraen I (links, 120 °C) an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) und $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) (rechts, 135 °C)

Abb. 89 zeigt eine geometrische Darstellung des Tetraen I. Beide internen Doppelbindungen an C5 und C7 weisen *cis*-Konfiguration auf. Diese *s-trans*-Konformation ist aufgrund einer sterischen Hinderung stabiler als die *s-cis*-Konformation, wodurch die Rotation um die zentrale Einfachbindung stark eingeschränkt ist. Die externen Doppelbindungen an C-3 und C-9 haben *trans*-Konfiguration. Daraus ergibt sich eine genau entgegengesetzte Substitution um die zentrale Einfachbindung von C-6, C-7, woraus eine 2-zählige Drehachse (C_2 -Symmetrie) resultiert. Jedes Enantiomer geht in eine identische Form über, wenn die *Fischer*-Projektionsformel in der Papierebene um 180 ° gedreht wird. Zusätzlich tritt eine σ_h -Ebene auf, also eine Spiegelebene, die senkrecht zur Hauptdrehachse steht. Dieses symmetrisch gebaute Tetraen gehört somit zur Punktgruppe C_{2h} und ist asymmetrisch.

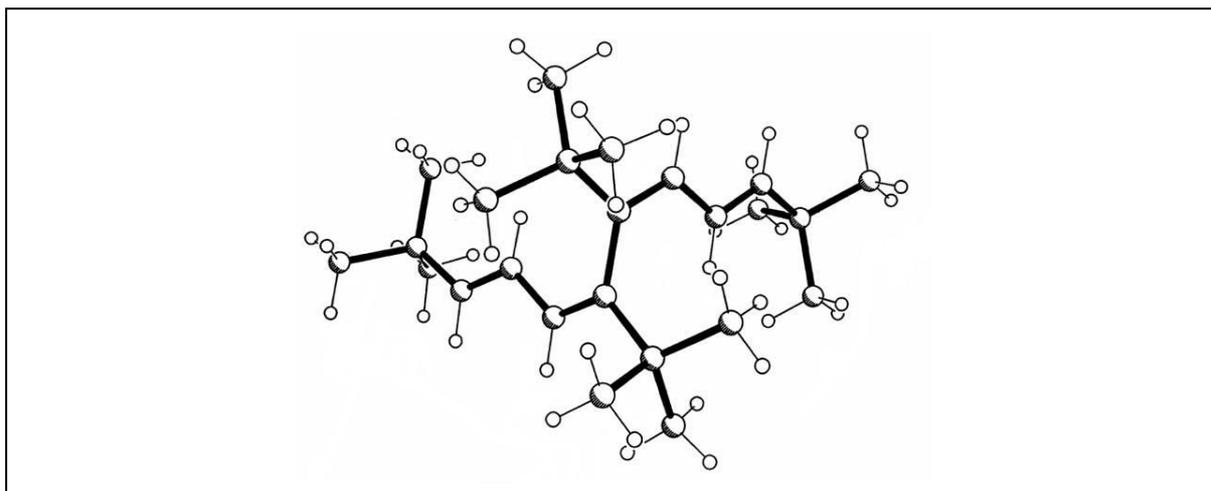


Abb. 89: Geometrische Struktur des Tetraen I

Für die Trennung des Tetraens scheint eine engere Öffnung an der sekundären Seite günstig zu sein. Diese findet sich sowohl an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) als auch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Vermutlich ist dadurch eine bessere Wechselwirkung mit der Oberfläche des Cyclodextrinhohlraumes möglich. Die schlechten Trennungen der untersuchten unpolaren Kohlenwasserstoffe an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) deuten im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ebenfalls auf eine verschlechterte Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast hin.

Trennungen von Lactonen

Diese intramolekularen Ester von Hydroxyfettsäuren spielen als Aromastoffe von Butter und bei vielen Früchten eine Rolle und können an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD in der Reihenfolge ihrer Homologe getrennt werden. Die Homologe konnten auch an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) getrennt werden, jedoch wurden γ -Hexa- und γ -Dodecalacton nicht basisliniengetrennt und stellten somit eine Verschlechterung gegenüber der an der primären Seite vollständig silylierten Verbindung 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD dar. γ -Hexalacton konnte dagegen an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) getrennt werden (**Tab. 22**).

| Lactone | $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (25) | | $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β - CD (32) | |
|------------------------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| γ -Hexalacton | 1.04 | 65 | (1.04) | 90 |
| γ -Heptalacton | - | TP | + | TP |
| γ -Octalacton | - | TP | + | TP |
| γ -Nonalacton | (+) | TP | + | TP |
| γ -Decalacton | (+) | TP | + | TP |
| γ -Undecalacton | (+) | TP | + | TP |
| γ -Dodecalacton | (+) | TP | (+) | TP |
| δ -Hexalacton | (1.01) | 65 | 1 | 90 |

Tab. 22: Enantiomerentrennungen von Lactonen

Trennungen von Paracyclophanen

Einige dieser planar chiralen Verbindungen konnten erstmals an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD getrennt werden^[240]. $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) stellte jedoch keine Verbesserung zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD dar. So konnte auch hier 4-Vinyl-[2.2]-paracyclophan nicht getrennt werden (**Tab. 23**).

| [2.2]-Paracyclophane | $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β - CD (32) | |
|------------------------------|--|--------|
| | α | T [°C] |
| 4-Chloro-[2.2]-paracyclophan | 1.02 | 145 |
| 4-Cyano-[2.2]-paracyclophan | 1 | 170 |
| 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan | 1.02 | 150 |
| 4-Vinyl-[2.2]-paracyclophan | 1 | 160 |

Tab. 23: Enantiomerentrennungen von [2.2]-Paracyclophanen

Trennungen von Pharmaka und Duftstoffen

Tab. 24 zeigt die Trennergebnisse von Pharmaka an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**). Dabei konnten im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD nur leichte Veränderungen festgestellt werden. So gelang auch hier die Trennung von Ibuprofen, sowohl als Methyl- als auch als Vinylester (**Abb. 90, links**), aber auch die der Antiepileptika Etho- und Phensuximid. $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) zeigte somit ebenfalls eine gute Selektivität für diese inhomogene Gruppe von Pharmaka.

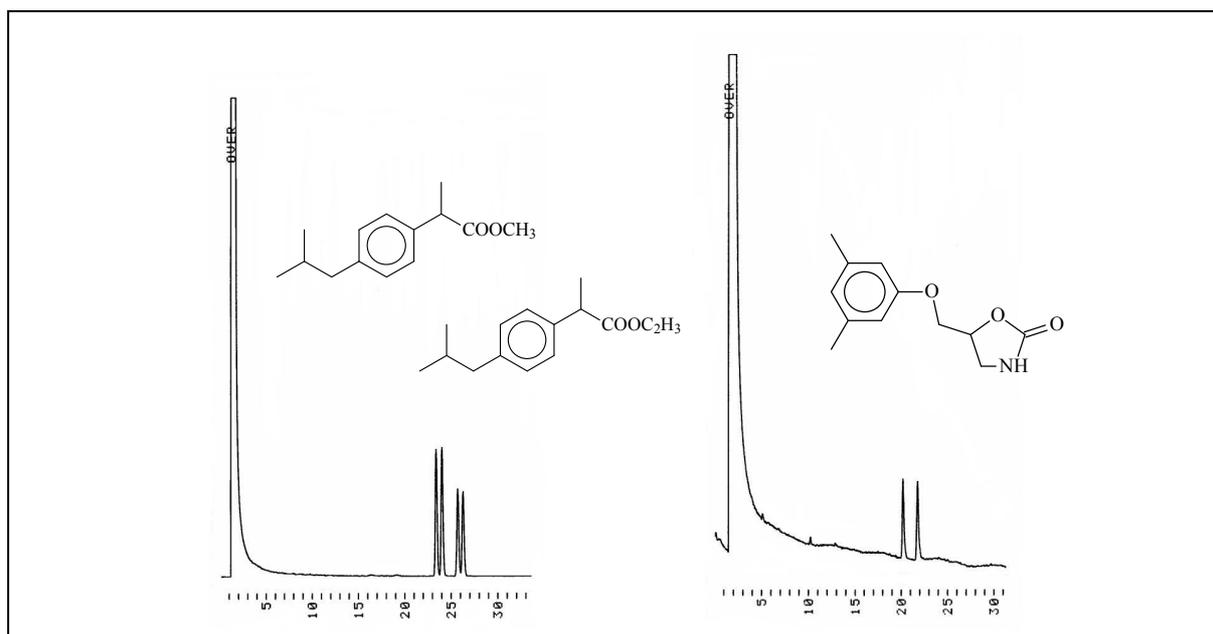


Abb. 90: Enantiomertrennung von Ibuprofen-OMe und Ibuprofen-OVinyl (links, 120 °C) und Metaxalon (rechts, 200 °C) an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**)

Bemerkenswert war die Trennung des Oxazolidinons Metaxalon, das als Skelettmuskelrelaxans eingesetzt wird und die Atemmuskulatur kaum beeinflusst. *Gehrcke* gelang die Trennung der Enantiomere bei 200 °C innerhalb von 60 min ($\alpha = 1.03$)^[240]. An $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) konnte die Retentionszeit bei höherem Trennfaktor ($\alpha = 1.08$), aber gleicher Temperatur, um mehr als die Hälfte reduziert werden und gelang innerhalb von 23 min (**Abb. 90, rechts**).

| Pharmaka und Duftstoffe | $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β - CD (32) | |
|----------------------------|--|--------|
| | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | 1.03 | 120 |
| Ibuprofen-OVinyl | 1.02 | 120 |
| Ethosuximid | 1.11 | 120 |
| Phensuximid | 1.03 | 140 |
| Ethotoin | 1.05 | 170 |
| Etidocain | 1 | 170 |
| Gluthetimid | 1.06 | 160 |
| Ketamin | (1.01) | 150 |
| Mefenorex | 1 | 140 |
| Metaxalon | 1.08 | 200 |
| Methyprylon | 1.08 | 145 |
| Tiberal | 1.08 | 200 |
| <i>cis</i> -Traseolide | 1.04 | 135 |
| <i>trans</i> -Traseolide | 1.19 | 135 |

Tab. 24: Enantiomerentrennungen von Pharmaka

Die TBDMS- bzw. Pentylsubstituenten in Position 6A und 6D der primären Seite der Cyclodextrinderivate $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) scheinen im Vergleich zur vollständigen Substitution mit TBDMS-Gruppen die Öffnung der sekundären Seite tatsächlich weniger stark zu verengen. Daraus resultiert eine geringere Enantioselektivität von $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD.

Die zwei Pentylsubstituenten in der primären Seite haben aufgrund ihres geringeren Volumens im Vergleich zu den TBDMS-Gruppen eine Erweiterung der sekundären Seite und dem entsprechend eine erniedrigte Enantioselektivität zur Folge. Diese Erweiterung der sekundären Seite in beiden bifunktionalisierten Cyclodextrinderivaten führt zu einer verschlechterten Wechselwirkung zwischen den Enantiomeren und dem Cyclodextrintorus. Diese resultiert vermutlich aus den größeren Abständen zwischen Enantiomer und Cyclodextrinhohlraum. Dadurch könnte die Ausbildung spezifischer, für die Diskriminierung der Enantiomere nötiger Wechselwirkungen behindert sein.

4.5.3 Untersuchung des Trennvermögens von $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) und $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29)

$6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) und $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29) sollten ebenfalls hinsichtlich ihrer Eignung als chirale stationäre Phasen untersucht werden. Insbesondere der Vergleich von $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) mit 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD könnte interessante Einblicke in die Rolle der Substituenten in der primären Seite erlauben, da hier lediglich zwei TBDMS-Gruppen in definierter Position durch Pentyl-Reste ersetzt wurden. Außerdem sollte ebenfalls eine Änderung in der Enantioselektivität gegenüber $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (25) feststellbar sein, da hier an C-6 die kleineren Methyl-Reste gegen die voluminöseren TBDMS-Gruppen ausgetauscht sind. $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) sollte eine ähnliche Struktur wie 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD aufweisen. Vermutlich wird die Öffnung der sekundären Seite des Cyclodextrinorotors durch den Austausch zweier TBDMS-Gruppen durch die weniger voluminösen Pentylsubstituenten etwas erweitert. Daraus sollte sich eine im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD veränderte Enantioselektivität ergeben. Die zusätzliche TBDMS-Gruppe an C-3 von $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29) könnte Aufschlüsse über die Funktion von Substituenten an C-3 der sekundären Seite liefern.

Trennungen von Agrochemikalien und Pharmaka

An $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) gelang lediglich die Trennung von Ibuprofen vollständig. Bromocyclen, das an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD basisliniengetrennt wird, wurde nur angetrennt. PCB 91 konnte hier dagegen fast vollständig getrennt werden. Die geringfügige Modifikation, bei der zwei TBDMS-Gruppen gegen Pentyl-Reste ausgetauscht wurden, zeigte also auch hier einen Einfluss auf die enantioselektiven Eigenschaften. Die zusätzliche TBDMS-Gruppe an einer C-3-Hydroxygruppe von $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29) hatte auf die Enantioselektivität nochmals einen negativen Effekt. Von den untersuchten Agrochemikalien und Pharmaka konnte keine Verbindung getrennt werden (Tab. 25).

| Agrochemikalien und Pharmaka | $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3- Me- β -CD (28) | | $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS- 2,3*-Me- β -CD (29) | |
|---------------------------------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | 1.02 | 115 | 1 | 115 |
| Bromocyclen | (1.01) | 150 | 1 | 150 |
| <i>trans</i> -Heptachlorepoxyd | 1 | 170 | 1 | 170 |
| <i>cis</i> -Heptachlorepoxyd | 1 | 170 | 1 | 170 |
| PCB 91 | (1.02) | 170 | 1 | 170 |

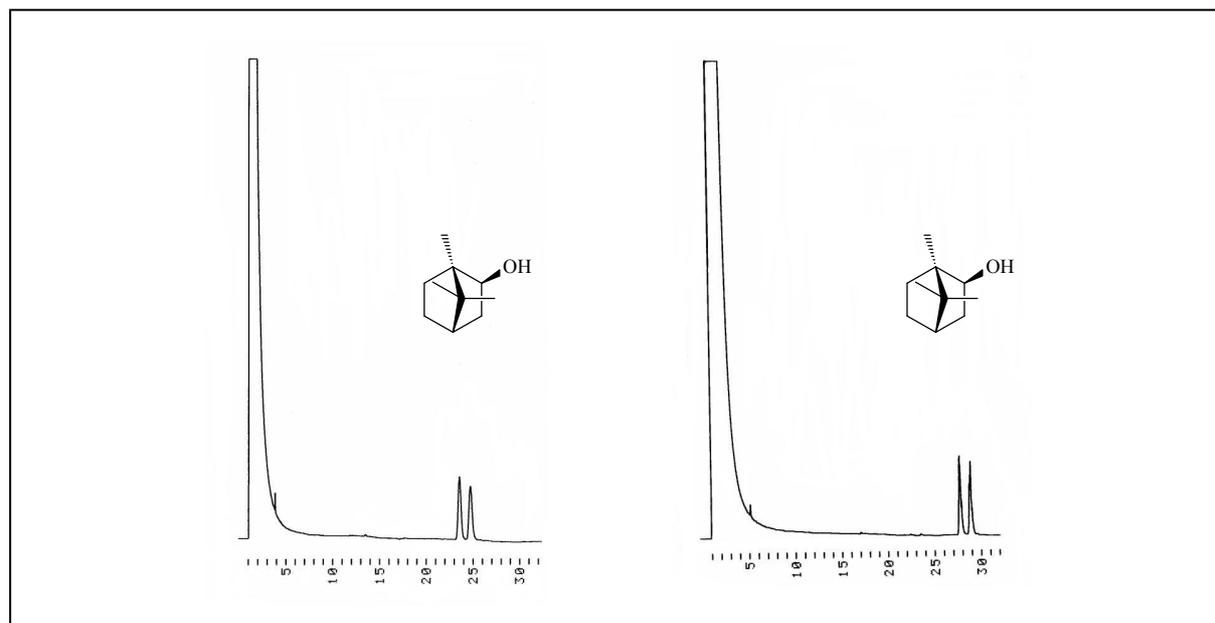
Tab. 25: Enantiomerentrennungen von Agrochemikalien und Pharmaka

Die Pentylsubstitution in Position 6A und 6D führte im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zu einer etwas verschlechterten Enantioselektivität. Die Öffnung der sekundären Seite scheint tatsächlich weniger stark verengt zu sein, so dass eine Wechselwirkung vom Cyclodextrintorus zu den Enantiomeren erschwert wird. $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) zeigte eine im Vergleich zu $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) weiter verschlechterte Enantioselektivität. Vermutlich wird die Öffnung der sekundären Seite durch die zusätzliche voluminöse TBDMS-Gruppe an C-3 blockiert. Ist der Zugang zum Cyclodextrinhohlraum partiell versperrt, sollte eine Diskriminierung dieser großen Moleküle erschwert sein.

Trennungen von Alkoholen

$6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) und $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) eigneten sich, wie auch 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, nicht zur Trennung von 2-Alkanolen (**Tab. 26**). Auch hier gelangen Trennungen hauptsächlich von Terpenalkoholen, wie z.B. von Isoborneol, die bei gleicher Temperatur an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) innerhalb von 25 min und an $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) innerhalb von 30 min mit annähernd gleichem Trennfaktor ($\alpha = 1.05$ bzw. $\alpha = 1.04$) getrennt wurden (**Abb. 91**). Auch hier waren zwischen den beiden synthetisierten Phasen Unterschiede feststellbar. So gelang die Trennung der Enantiomere von Borneol an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) besser, während die Enantiomere von *cis*- und *trans*-Nerolidol an $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) gar nicht getrennt wurden.

| Alkohole | $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) | | $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29) | |
|-------------------------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Borneol | 1.08 | 90 | 1.05 | 90 |
| Isoborneol | 1.05 | 90 | 1.04 | 90 |
| Bornylacetat | 1 | 90 | 1 | 90 |
| Citronellol | (1.01) | 90 | 1 | 90 |
| Lavandulol | 1.09 | 90 | 1.05 | 85 |
| Linalool | 1.03 | 90 | 1.03 | 75 |
| Linalylacetat | 1 | 80 | (1.01) | 75 |
| Menthol | (1.02) | 90 | (1.02) | 85 |
| <i>trans</i> -Nerolidol | 1.02 | 130 | 1 | 130 |
| <i>cis</i> -Nerolidol | 1.03 | 130 | 1 | 130 |
| 2-Heptanol | 1 | 80 | 1 | 75 |
| 3-Octanol | 1 | 80 | 1 | 75 |
| 2-Decanol | 1 | 80 | 1 | 75 |

Tab. 26: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

Abb. 91: Enantiomerentrennung von Isoborneol an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) (links, 90 °C) und $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29) (rechts, 90 °C)

Die zusätzliche TBDMS-Gruppe in der sekundären Seite hatte einen geringeren Einfluss auf die Enantioselektivität als bei den untersuchten Pharmaka und Agrochemikalien. Das geringere Volumen der untersuchten Alkohole macht wahrscheinlich die Inklusion der Enantiomere in den Hohlraum möglich.

Trennungen von Carbonsäuren

Sowohl $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) als auch $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) waren für die Trennung von Carbonsäuren geeignet (**Tab. 27**). Wie die Trennung der 2-Hydroxyhexansäure zeigte, waren die Retentionszeiten und Trennfaktoren vergleichbar (**Abb. 92**). Lediglich die Trennung der 2-Hydroxyisopentansäure gelang an $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) schlechter. Die zusätzliche TBDMS-Gruppe an der sekundären Seite scheint auch hier die Inklusion von voluminöseren Enantiomeren zu behindern.

| Carbonsäuren-OMe | $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) | | $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29) | |
|----------------------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Pentansäure | 1.23 | 70 | 1.19 | 70 |
| 2-OH-iso-Pentansäure | 1.11 | 60 | (1.04) | 60 |
| 2-OH-Hexansäure | 1.17 | 70 | 1.13 | 70 |
| 4-Methylhexansäure | 1 | 70 | 1 | 60 |

Tab. 27: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren als Methylester

Wie auch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD gelang die Trennung der 4-Methylhexansäure weder an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) noch an $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**). $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zeigen kaum Unterschiede. Das bestätigt, dass der Cyclodextrinring nur wenig verändert ist.

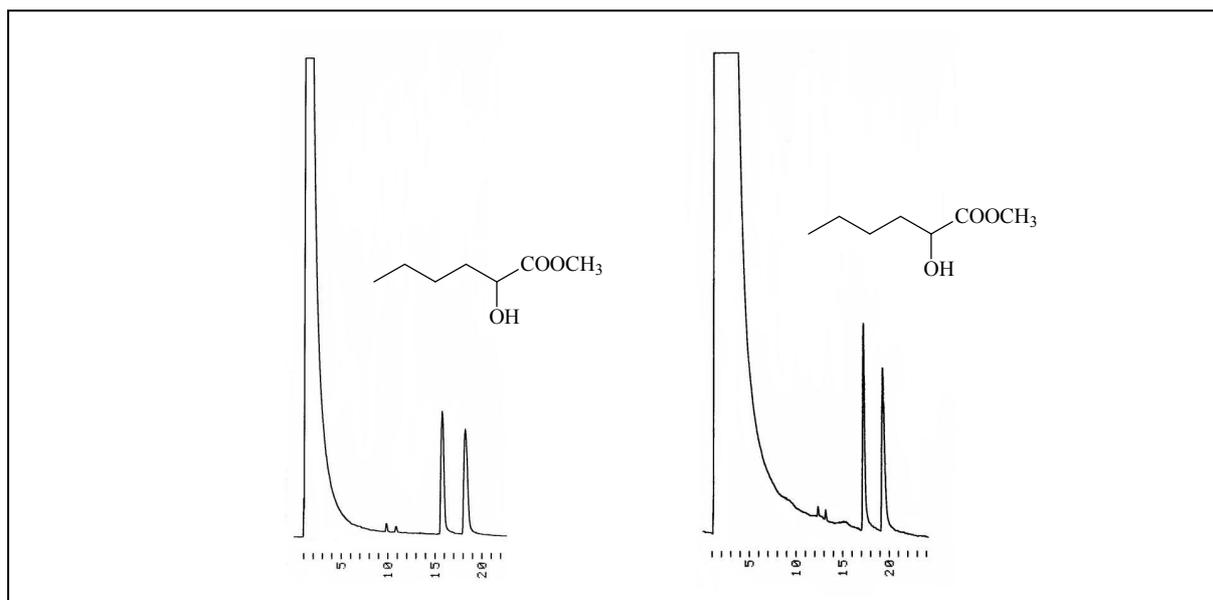


Abb. 92: Vergleich der Enantiomerentrennung von 2-Hydroxyhexansäure-OMe an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) (links, 70 °C) und $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) (rechts, 70 °C)

Trennungen von Ketonen und Aldehyden

An $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) war außer der Trennung von Campher, die jedoch nicht bis zur Basislinie erfolgte, keine Trennung der untersuchten Enantiomere möglich. Überraschenderweise gelang an $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) sowohl die Trennung von Campher ($\alpha = 1.03$ bei 75 °C) als auch von Menthon ($\alpha = 1.07$ bei 80 °C). Hier hatte die zusätzliche TBDMS-Gruppe einen positiven Einfluss auf die Enantioselektivität. Möglicherweise erfolgt hier eine direkte Wechselwirkung zwischen der TBDMS-Gruppe der sekundären Seite und der Carbonylfunktion der getrennten Ketone.

Trennungen von Lactonen und Olefinen

Die Trennungen der untersuchten Hexalactone an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) und $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) unterschieden sich nur unwesentlich von denen an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. An beiden Phasen gelangen die Trennungen von γ -Hexalacton, aber nicht die von δ -Hexalacton (**Tab. 28**). Sowohl an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) als auch an $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) gelang die Trennung von Limonen, die an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD bei einer 1:1-Mischung mit dem achiralen Polysiloxan OV 1701 nicht möglich war. Gehrcke^[240] gelang die Trennung erst bei einer

Verdünnung von 4:1, wodurch die Betriebstemperatur erniedrigt werden konnte. An der verdünnten Phase gelang ebenfalls die Trennung von α -Pinen, die an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) nicht möglich war.

| Substanz | $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (28) | | $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (29) | |
|----------------------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| γ -Hexalacton | 1.05 | 90 | 1.05 | 85 |
| δ -Hexalacton | 1 | 90 | 1 | 85 |
| Limonen | 1.07 | 70 | 1.06 | 60 |
| α -Pinen | 1 | 58 | 1 | 40 |

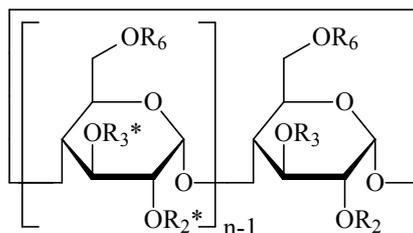
Tab. 28: Enantiomerentrennungen von Lactonen und Olefinen

$6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) zeigte gegenüber $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) wesentliche Unterschiede. So war hier zwar die Trennung von PCB 91 möglich, jedoch nicht die von *trans*-Heptachlorepoxyd. Die Trennungen der untersuchten Alkohole gelangen an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) ebenfalls deutlich besser. Die Ergebnisse waren mit denen an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD vergleichbar. Trotz der nur geringen Änderung im Substitutionsmuster an der primären Seite zeigte sich dennoch eine etwas verschlechterte Enantioselektivität. Diese muss auf den Austausch zweier TBDMS-Gruppen in Position 6 gegen die weniger voluminösen Pentylsubstituenten zurückgeführt werden. Dadurch wird vermutlich die Öffnung der sekundären Seite weniger stark verengt, so dass die Wechselwirkung vom Cyclodextrinrotor zu einigen Enantiomeren verschlechtert ist. Daraus resultiert dann eine verschlechterte Enantioselektivität.

$6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) zeigte eine im Vergleich zu $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) weiter verschlechterte Enantioselektivität. Die voluminöse TBDMS-Gruppe steht vermutlich über der Öffnung der sekundären Seite und blockiert so den Zugang zum Cyclodextrinhohlraum. Dadurch wird die Inklusion großer Moleküle, wie Agrochemikalien und Pharmaka erschwert. Kleinere Moleküle werden dagegen im Vergleich zu $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) mit vergleichbarer Enantioselektivität getrennt. Bei Campher und Menthon erschien sie sogar verbessert. Hier kommt es möglicherweise zu einer direkten Wechselwirkung mit der TBDMS-Gruppe in Position 3.

4.6 Anwendung der synthetisierten monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate in der enantioselektiven Gaschromatographie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende regioselektiv monofunktionalisierten Cyclodextrinderivate synthetisiert und als chirale stationäre Phasen in der enantioselektiven Kapillargaschromatographie untersucht:



| R_2 | R_2^* | R_3 | R_3^* | R_6 | n | Cyclodextrinderivat (Nr.) | OV 1701 [%] ^a |
|-------|---------|-------|---------|-------|-----|--|--------------------------------|
| Me | Me | T | Me | T | 7 | 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (34) | 50 |
| T | Me | Me | Me | T | 7 | 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (41) | 50 |
| Me | Me | Pe | Me | T | 7 | 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (37) | 50 |
| Pe | Me | Me | Me | T | 7 | 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (44) | 50 |
| Me | Me | Ac | Me | T | 7 | 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) | 50 |
| Ac | Me | Me | Me | T | 7 | 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) | 50 |
| Me | Me | Me | Me | T | 7 | 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD/ | 50 |
| Ac | Ac | Ac | Ac | T | 7 | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (1:1) | |
| Me | Me | Pe | Me | Me | 7 | 3'-Pe-2,3,6*-Me- β -CD (40) | 50 |
| Me | Me | Ac | Me | Me | 7 | 3'-Ac-2,3,6*-Me- β -CD (56) | 50 |
| Pe | Pe | Pe | Me | Me | 7 | 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48) | 50 |
| Me | Me | Ac | Pe | Me | 7 | 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) | 50 |
| Pe | Pe | Ac | Pe | Me | 8 | 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) | 60 |
| Pe | Pe | Pe | Bc | Pe | 8 | 2,3',6-Pe-3*-Bc- γ -CD (59) | 60 |
| Pe | Pe | OH | Bc | Pe | 8 | 3'-OH-2,6-Pe-3*-Bc- γ -CD (62) | 60 |
| Pe | Pe | Ac | Bc | Pe | 8 | 3'-Ac-2,6-Pe-3*-Bc- γ -CD (63) | 60 |

Tab. 29: Für die Enantiomerentrennungen synthetisierte monofunktionalisierte Cyclodextrinderivate. T = TBDMS, a) Verdünnung der chiralen stationären Phase (w/w)

4.6.1 Anwendung der Derivate von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD in der enantioselektiven Gaschromatographie

In dieser Gruppe wurden die ausschließlich an der sekundären Seite monofunktionalisierten Derivate von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD hinsichtlich ihrer Eignung als chirale stationäre Phasen in der enantioselektiven Gaschromatographie untersucht und mit der von *Mosandl et al.*^[86] 1992 eingeführten Phase verglichen.

Bicchi et al.^[227] konnten an persubstituierten γ -Cyclodextrinderivaten zeigen, dass sich eine Peracetylierung in Position 3 im Gegensatz zu der in Position 2 positiv auf die Enantioselektivität auswirkt. Die gaschromatographischen Trennungen zeigten für 2-Me-3-Ac-6-THDMS- γ -CD die höchste Enantioselektivität. Dabei muss die unterschiedliche geometrische Ausrichtung der Substituenten an der sekundären Seite für das unterschiedliche Trennverhalten der untersuchten Cyclodextrinderivate verantwortlich sein. Da der Inklusion eine größere Bedeutung zugesprochen wird, als einer Wechselwirkung auf der äußeren Oberfläche der Cyclodextrinderivate, wird davon ausgegangen, dass die Substituenten in Position 3 einer Glucopyranoseeinheit mehr in den Hohlraum des Cyclodextrins hineinragen. Sie sollen so für die Inklusion von Gastmolekülen bzw. für Wechselwirkungen zwischen dem Enantiomer und dem Cyclodextrinhohlraum bedeutend sein. Die Substituenten an C-2 der weiteren Seite des Cyclodextrins sind dagegen so angeordnet, dass sie von dem Cyclodextrinhohlraum wegzeigen. Daher wird ihnen eine Rolle bei der chiralen Erkennung von Gästen auf der Außenseite des Cyclodextrins zugesprochen. Dabei soll es zur Adsorption und zu anderen Wechselwirkungen zwischen dem Enantiomer und der Oberfläche des Cyclodextrins kommen, so dass auch hier eine Diskriminierung von Enantiomeren möglich ist^{[223][227][229][230]}.

Computerberechnungen und kristallographische Untersuchungen zeigen die Ausrichtung der sekundären Hydroxygruppen im Raum^{[222][224]}. Diese liegen auf der weiteren Seite des Cyclodextrintorus in äquatorialer Lage. Die Hydroxygruppen in Position 2 sind nach innen und die der Position 3 nach außen gerichtet (**Abb. 93**). Die Protonen der Position 2 sind nach außen, die der Position 3 nach innen gerichtet. Eine Alkylierung oder Acylierung an C-2 führt allerdings dazu, dass die Substituenten aufgrund des gewinkelten Sauerstoffes nicht in den Cyclodextrinhohlraum hineinragen, sondern entgegengesetzt ausgerichtet sind. Alkyl- oder Acylgruppen an C-3 ragen dann in den Cyclodextrinhohlraum hinein.

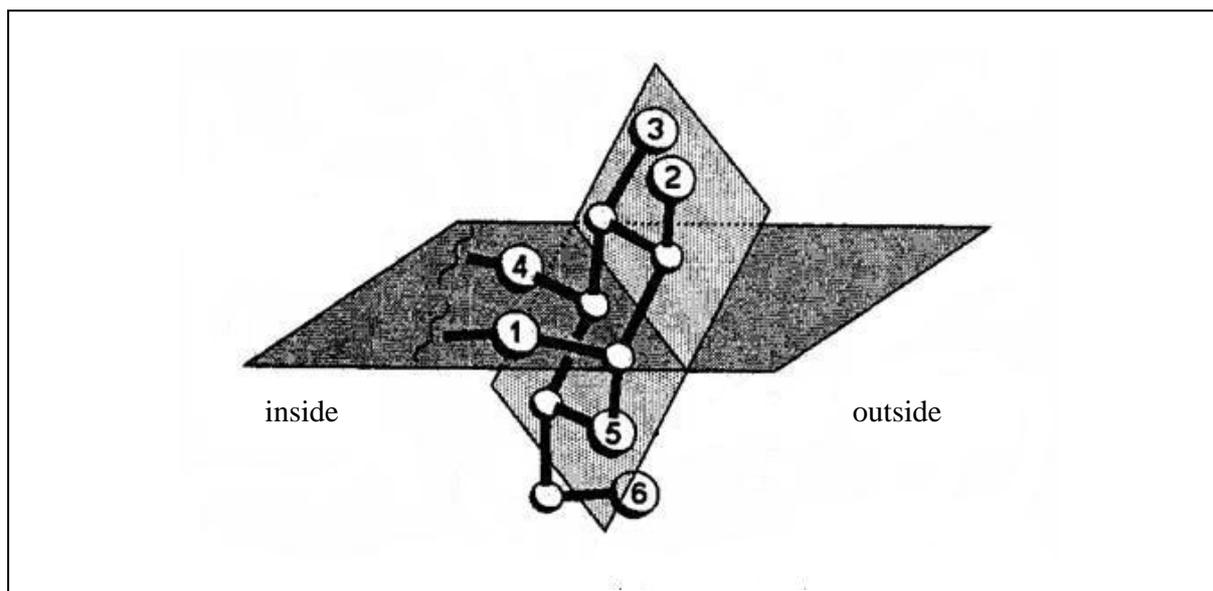


Abb. 93: Orientierung der primären und sekundären Hydroxygruppen einer Glucoseinheit^[220]

Eine Monofunktionalisierung in Position 2 bzw. 3 der sekundären Seite sollte ebenfalls einen Einfluss auf die Enantioselektivität zeigen. Dies könnte außerdem klären, ob C-2 oder C-3 in den Cyclodextrinhohlraum hineinragen. Vor allem voluminöse, sterisch gehinderte Substituenten sollten aufgrund ihrer geringen Flexibilität einen negativen Einfluss auf die Enantioselektivität zeigen, wenn sie in den Cyclodextrinhohlraum hineinragen. Die Monofunktionalisierung sollte zwar nur zu einem partiellen Verschluss der sekundären Seite führen, trotzdem sollte eine Abnahme der enantioselektiven Eigenschaften feststellbar sein. Diese könnte, wie sich bereits bei $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) andeutete, zu einer verschlechterten Inklusion von großen Molekülen führen. Möglicherweise führt eine Monofunktionalisierung mit dieser Gruppe an C-2 jedoch zu einer veränderten Enantioselektivität. Zeigt nämlich der gleiche Substituent vom Cyclodextrinhohlraum weg, sollte die Enantioselektivität weniger verschlechtert sein.

Eine Pentylsubstitution könnte im Vergleich dazu eine deutlich veränderte Enantioselektivität zeigen. Dieser flexible unpolare Pentylrest sollte weniger zu einem Verschluss der Öffnung auf der sekundären Seite führen, sondern möglicherweise die Wechselwirkung zu vor allem unpolaren Enantiomeren begünstigen. Hier könnte dann die Pentylsubstitution an C-3 eine verbesserte Enantioselektivität zeigen. Im Gegensatz dazu könnte die polare Acetylgruppe die Enantioselektivität in Bezug auf polare Gäste verbessern. Diese Gruppe hatte bereits bei *Bicchi et al.*^[227] eine Veränderung der Enantioselektivität zur Folge. Aus diesen Ergebnissen könnten schließlich Aufschlüsse über den Trennmechanismus, bzw. den Einfluss der Substituenten an C-2 und C-3 bei der chiralen Erkennung gewonnen werden.

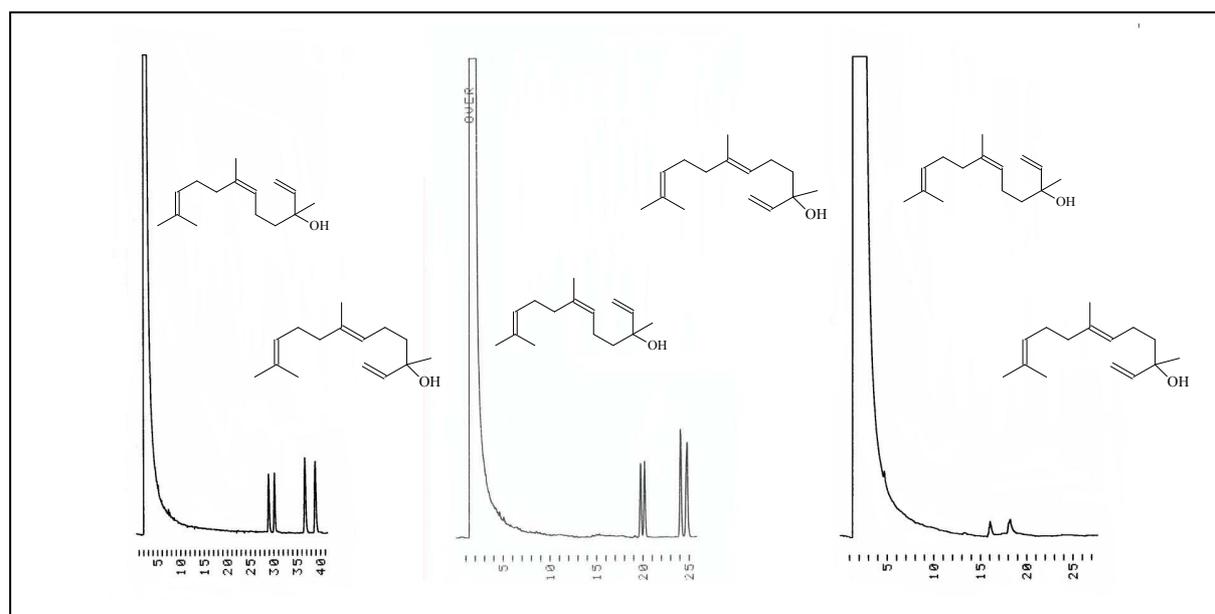
4.6.1.1 Untersuchung des Trennvermögens von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) und 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**)

Die Derivate 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) und 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) weisen an C-2 bzw. C-3 eine Monofunktionalisierung auf, bei der ein Methyl-Rest durch eine TBDMS-Gruppe ausgetauscht wurde. Da die C-2- bzw. C-3-Hydroxygruppen bereits unterschiedlich geometrisch ausgerichtet sind, sollte die unterschiedliche Position der TBDMS-Gruppe an der sekundären Seite Aufschlüsse über den Einfluss der Substituenten in Position 2 bzw. 3 auf die Enantioselektivität zulassen. Bisher wird davon ausgegangen, dass die Substituenten an C-2 aus dem Cyclodextrinhohlraum hinauszeigen, während die Substituenten an C-3 hineinragen. Daher sollte eine Monofunktionalisierung mit diesem voluminösen, sterisch gehinderten Substituenten an C-3 die Öffnung auf der weiteren sekundären Seite partiell blockieren. Die Enantioselektivität könnte dann besonders für große Moleküle deutlich verschlechtert sein. Die Diskriminierung von kleinen lipophilen Molekülen könnte dann aber auch verbessert sein. Eine einzelne TBDMS-Gruppe an C-2 sollte dagegen eine Diskriminierung auch von großen Enantiomeren erlauben.

Trennungen von Alkoholen

Von den untersuchten Terpenalkoholen konnten nur wenige Enantiomere getrennt werden (**Tab. 30**). Gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD war bei beiden synthetisierten Derivaten ein Verlust der Enantioselektivität feststellbar. So konnten an 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) weder Borneol, Isoborneol, Citronellol noch Menthol getrennt werden, die an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mindestens angetrennt werden. Von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) zu 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) wurde ein weiterer Verlust der Enantioselektivität festgestellt. So war die Trennung der Enantiomere von *cis/trans*-Nerolidol sowohl an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.05$ bzw. $\alpha = 1.06$ bei 130 °C) als auch an 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) ($\alpha = 1.02$ bzw. $\alpha = 1.03$ bei 130 °C) möglich, während an 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) bei 125 °C keine Trennung erfolgte (**Abb. 94**).

| Alkohole | 3',6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (34) | | 2',6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (41) | |
|-------------------------|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Borneol | 1.07 | 100 | 1 | 85 |
| Isoborneol | 1.05 | 100 | 1 | 85 |
| Bornylacetat | 1 | 75 | 1 | 80 |
| Citronellol | 1 | 90 | (1.01) | 90 |
| Hotrienol | 1.05 | 100 | 1.05 | 90 |
| Lavandulol | 1.07 | 100 | 1.09 | 95 |
| Lavandulylacetat | (1.02) | 90 | (1.02) | 85 |
| Linalool | 1.05 | 90 | 1.05 | 85 |
| Linalylacetat | 1 | 90 | 1 | 90 |
| Menthol | 1 | 100 | 1 | 90 |
| Menthylacetat | 1 | 75 | (1.04) | 80 |
| <i>trans</i> -Nerolidol | 1.03 | 130 | 1 | 125 |
| <i>cis</i> -Nerolidol | 1.02 | 130 | 1 | 125 |
| Terpinen-4-ol | 1 | 100 | 1 | 85 |

Tab. 30: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

Abb. 94: Vergleichende Enantiomerentrennung von *cis*-/*trans*-Nerolidol an 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD (links, 130 °C), an 3',6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**34**) (Mitte, 130 °C) und 2',6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**41**) (rechts, 125 °C)

Die TBDMS-Gruppe ist aufgrund seines Volumens nur wenig flexibel und könnte die Wechselwirkung des Cyclodextrinhohlraumes mit einem Enantiomer erschweren. So zeigte 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD verschlechterte enantioselektive Eigenschaften. Allerdings führte die Monofunktionalisierung mit einer TBDMS-Gruppe an 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) im Vergleich zu 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) zu einem deutlichen Verlust der Enantioselektivität. Hier scheint der voluminöse Substituent an C-2 die Öffnung der sekundären Seite so zu verschließen, dass eine Inklusion kaum möglich ist. Vermutlich führt eine sterische Hinderung zwischen der TBDMS-Gruppe und der Cyclodextringerüst zu einer veränderten Ausrichtung der Substituenten an C-2 und C-3 im Raum. Dadurch scheint nicht der Substituent an C-3, sondern der an C-2 in den Cyclodextrinhohlraum hineinzuragen. Die Enantioselektivität von 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) ist mit der an 6^A,6^D-Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) vergleichbar. Allerdings mit verändertem Trennergebnis für *cis*-/*trans*-Nerolidol.

Trennungen von Carbonsäuren

3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) zeigte bei den untersuchten höheren 3-Hydroxycarbonsäuren eine vergleichbare Enantioselektivität wie 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Bei 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) hatte die zusätzliche Substitution an C-2 dagegen einen dramatischen Verlust der Enantioselektivität zur Folge. Keine der untersuchten 3-Hydroxycarbonsäuren konnte getrennt werden. Hier gelang lediglich die Trennung der 2-Bromooctansäure, die wiederum nicht an 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) getrennt wurde. Die ebenfalls in α -Position substituierte 2-Hydroxyoctansäure konnte dagegen an 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) nicht in die Enantiomere aufgetrennt werden (**Tab. 31**).

Auch hier führt die Monofunktionalisierung an C-2 im Vergleich zu der an C-3 zu einem höheren Verlust der enantioselektiven Eigenschaften. Bisher wird angenommen, dass durch die Substituenten an C-2 eine Diskriminierung von Enantiomeren auf der äußeren Oberfläche des Cyclodextringerüsts ermöglicht wird. Das würde jedoch bedeuten, dass eine TBDMS-Gruppe an C-2 diese Wechselwirkung vollständig verhindern könnte. Dies scheint jedoch unwahrscheinlich, da die Veränderung der äußeren Oberfläche relativ klein ausfällt und so eine Enantiomerentrennung trotzdem möglich sein sollte. Liegt der Substituent dagegen direkt über der Öffnung der sekundären Seite, sollte die Enantioselektivität deutlich verändert sein.

| Carbonsäuren-OMe | 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (34) | | 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (41) | |
|---------------------------|--------------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Octansäure | 1.09 | 100 | 1 | 90 |
| 3-OH-Decansäure | 1 | 150 | 1 | 135 |
| 3-OH-Dodecansäure | 1.03 | 150 | 1 | 150 |
| 3-OH-Tridecansäure | 1.03 | 150 | 1 | 150 |
| 3-OH-Tetradecansäure | 1.02 | 150 | 1 | 150 |
| 2-Bromoctansäure | 1 | 100 | 1.10 | 95 |
| 2-Cyclopentenylmalonsäure | 1 | 110 | 1 | 100 |
| 2-Cyclohexenylmalonsäure | 1.02 | 110 | 1 | 115 |

Tab. 31: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren als Methylester

Trennungen von Ketonen

Auch hier hatte die zusätzliche TBDMS-Gruppe in 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) einen Verlust der Enantioselektivität zur Folge (**Tab. 32**). Keine der untersuchten Verbindungen konnte getrennt werden. An 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) waren die Trennungen der Enantiomere dagegen nur unwesentlich schlechter als an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Überraschend war jedoch, dass hier die Trennung von Campher bis zur Basislinie und damit besser gelang als an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, an der bei längerer Retentionszeit keine Basislinientrennung erfolgt (**Abb. 95**).

| Ketone | 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (34) | | 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (41) | |
|-----------------------|--------------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 3-n-Butylcyclohexanon | (1.02) | 80 | 1 | 80 |
| Campher | 1.05 | 90 | 1 | 85 |
| Carvon | 1.03 | 90 | 1 | 85 |
| Menthon | 1.09 | 80 | 1 | 80 |
| Isomenthon | 1.01 | 80 | 1 | 80 |

Tab. 32: Enantiomerentrennungen von Ketonen

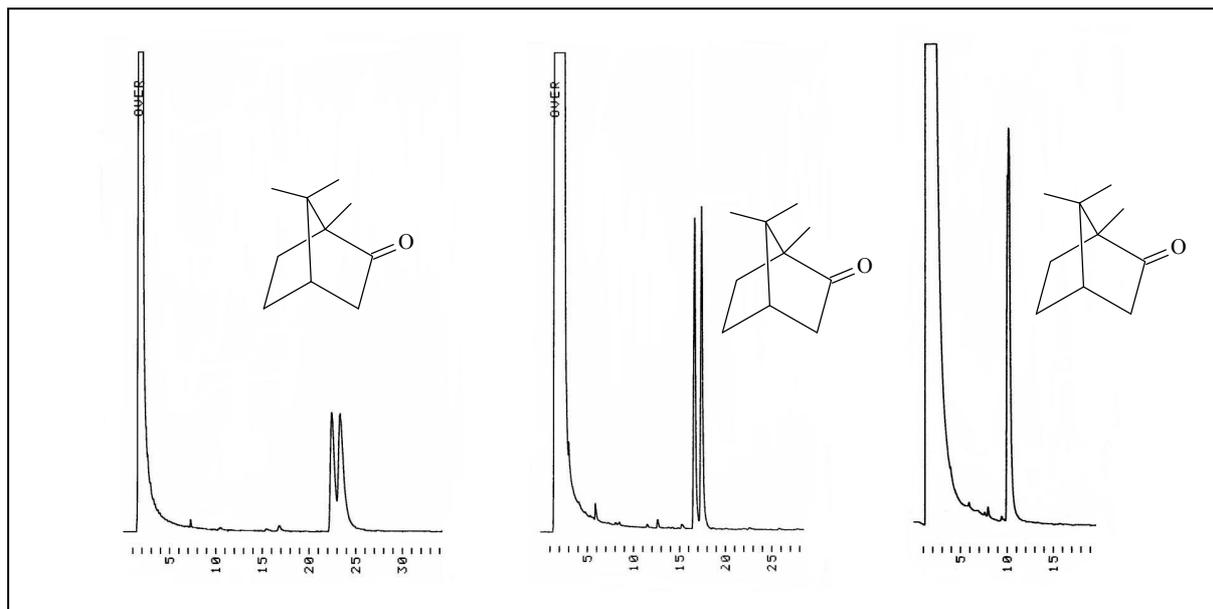


Abb. 95: Vergleichende Enantiomerentrennung von Campher an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (links, 90 °C), an 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) (Mitte, 90 °C) und 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) (rechts, 85 °C)

Die an der sekundären Seite nach innen gerichtete TBDMS-Gruppe scheint tatsächlich zu einer Blockierung dieser Seite zu führen. Daraus resultiert ein fast vollständiger Verlust der Enantioselektivität. Allerdings scheint hier die an C-2 und nicht die an C-3 gebundene TBDMS-Gruppe in den Cyclodextrinhohlraum zu ragen. Die gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD verbesserte Trennung von Campher an 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) wurde bereits an 6^A,6^D-Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) beobachtet und ist möglicherweise auf eine verbesserte Wechselwirkung des Kohlenstoffgerüsts vom Campher mit dem lipophilen *tert*-Butylrest der TBDMS-Gruppe zurückzuführen.

Trennungen von Lactonen

Für die Strukturen der γ - und δ -Lactone war das Substitutionsmuster von 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) ebenfalls nicht geeignet, lediglich die niedrigeren Homologe der γ -Lactone konnten getrennt werden. 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) zeigte dagegen wieder eine ähnliche Enantioselektivität wie 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Auch hier war nur die Trennung der Enantiomere von δ -Hexalacton nicht möglich.

Trennungen von Pharmaka und Agrochemikalien

An 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) war auch bei diesen inhomogenen Stoffklassen ein völliger Verlust der Enantioselektivität feststellbar. Keine der untersuchten Verbindungen konnte getrennt werden (**Tab. 33**).

| Pharmaka und Agrochemikalien | 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (34) | | 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (41) | |
|------------------------------|--------------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | 1.02 | 115 | 1 | 115 |
| Ibuprofen-OVinyl | (1.01) | 130 | 1 | 115 |
| α -HCH | 1.05 | 150 | 1 | 150 |
| <i>trans</i> -Chlordan | 1 | 180 | 1 | 180 |
| PCB 91 | 1.02 | 170 | 1 | 170 |
| <i>trans</i> -Galaxolide | 1 | 150 | 1 | 145 |
| <i>cis</i> -Galaxolide | 1 | 150 | 1 | 150 |

Tab. 33: Enantiomerentrennungen von Agrochemikalien und Pharmaka

Wie die aufgenommenen Chromatogramme von PCB 91 bei 170 °C zeigten, erfolgte bei der zusätzlichen Silylierung einer C-3-Hydroxygruppe zu 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) ($\alpha = 1.02$) im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD nur eine leichte Verschlechterung der Enantioselektivität ($\alpha = 1.03$). An 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) war keine Trennung möglich (**Abb. 96**). Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind eine Gruppe unpolarer Chlor-Verbindungen, die sich in ihrem Chlorierungsgrad und in der Position der Chloratome an den Benzolringen unterscheiden. Insgesamt sind 209 Einzelverbindungen bekannt^[268]. Ihre Verwendung ist wegen der schädigenden Wirkung auf die Umwelt seit 1989 verboten. Trotzdem sind sie darin aufgrund ihrer Persistenz noch weit verbreitet^[269]. Auch die Trennung der Enantiomere von α -HCH und Ibuprofen waren an 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) mit denen von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD vergleichbar. Die Moschus-Duftstoffe Galaxolide konnten hier jedoch, trotz Trennung an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, nicht getrennt werden.

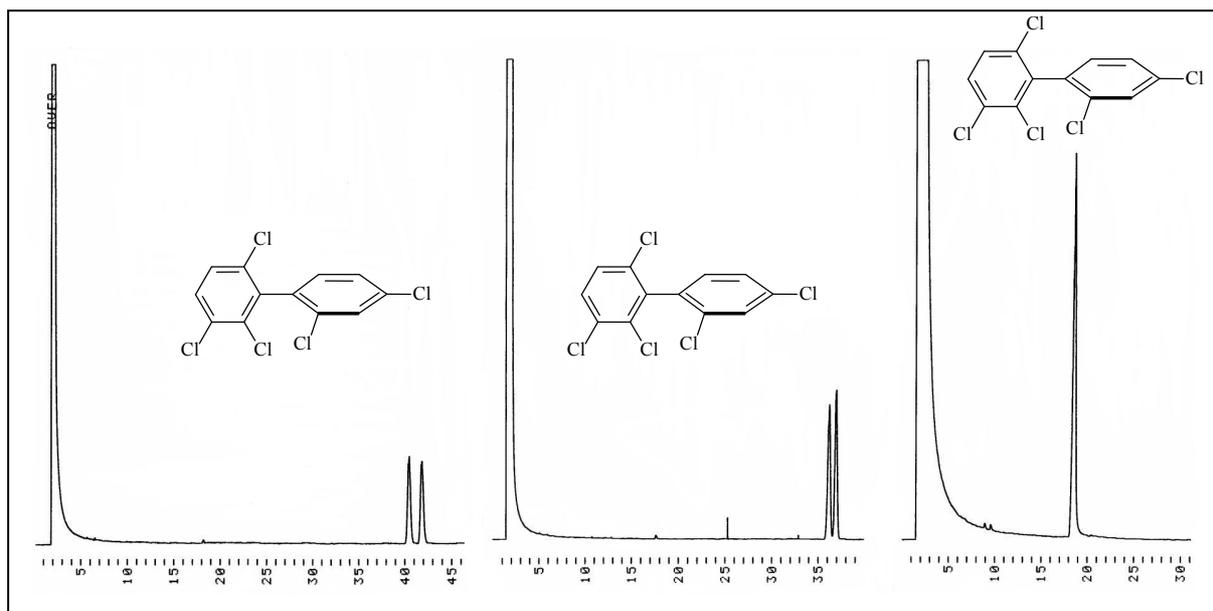


Abb. 96: Vergleichende Enantiomerentrennung von PCB 91 an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (links, 170 °C), an 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) (Mitte, 170 °C) und 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) (rechts, 170 °C)

Bei den untersuchten Pharmaka und Agrochemikalien handelt es sich überwiegend um relativ große Moleküle. Ein Verschluss der Öffnung an der sekundären Seite durch einen voluminösen Substituenten an C-2 könnte zu dem hier beobachteten vollständigen Verlust der Enantioselektivität führen. Der gleiche Substituent an der scheinbar nach außen gerichteten C-3-Hydroxygruppe könnte die Inklusion zwar beeinträchtigen, hätte aber nicht den vollständigen Verlust der Enantioselektivität zur Folge.

Trennungen von anderen Substanzen

Keine der untersuchten Verbindungen aus der Klasse der [2.2]-Paracyclophane, Olefine oder 1,2-Epoxide konnte an 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) und 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) getrennt werden. An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ist dagegen die Trennung aller Verbindungen bis zur Basislinie möglich.

Die C-2- bzw. C-3-Hydroxygruppen sind geometrisch unterschiedlich angeordnet, die in Position 2 sind nach innen, die der Position 3 nach außen gerichtet. Die Substituenten an diesen Hydroxygruppen sind entgegengesetzt ausgerichtet. Insofern sollte eine große unflexible TBDMS-Gruppe an C-3 zu einem deutlichen Verlust der enantioselektiven

Eigenschaften führen. Tatsächlich hatte jedoch eine Monofunktionalisierung in Position 2 von 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) einen fast vollständigen Verlust der Enantioselektivität zur Folge. Hier scheint also die TBDMS-Gruppe an C-2 zu einem Verschluss der weiteren sekundären Seite zu führen. Dadurch sollte die Inklusion vieler Enantiomere in den Hohlraum und schließlich auch deren die Diskriminierung nicht mehr möglich sein.

3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) zeigte dagegen eine höhere Enantioselektivität, die mit 6^A,6^D-Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) vergleichbar, im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD jedoch leicht verschlechtert war. Die TBDMS-Gruppe führt möglicherweise aufgrund seiner geringen Flexibilität zu einer leichten Verengung der Öffnung auf der sekundären Seite. Diese resultiert dann in einer verschlechterten Inklusion von Gastmolekülen und deren Diskriminierung. Allerdings ist die Trennung von Campher verbessert. Dies könnte auf eine direkte Wechselwirkung auf der Oberfläche der weiteren Öffnung mit der TBDMS-Gruppe hindeuten.

Vermutlich führt eine sterische Hinderung zwischen dem Cyclodextrintorus und der voluminösen TBDMS-Gruppe an C-2 bzw. C-3 zu einer veränderten Ausrichtung der Substituenten im Raum. Dadurch ist nicht der C-2- sondern der C-3-Substituent nach außen gerichtet und ermöglicht so die Wechselwirkung des Cyclodextrinhohlraumes mit den Enantiomeren und deren chirale Erkennung.

Der C-2-Substituent könnte jedoch auch für eine verschlechterte Wechselwirkung der Enantiomere mit der äußeren Oberfläche des Cyclodextringerüsts verantwortlich sein. Daraus könnte ebenfalls eine verschlechterte Enantioselektivität resultieren. Dies scheint jedoch unwahrscheinlich, da die Ergebnisse der persubstituierten und bifunktionalisierten Verbindungen die Vermutung nahe legen, dass die chirale Erkennung hauptsächlich durch Wechselwirkungen zwischen der sekundären Seite des Cyclodextrinderivates und dem Enantiomer erfolgt. Außerdem wäre bei einer Adsorption auf der Außenseite des Cyclodextrintorus kein dramatischer Verlust an Enantioselektivität zu erwarten. Hier würde es zwar durch die TBDMS-Gruppe ebenfalls zu einer partiellen Veränderung der Oberfläche kommen, diese sollte aber nur geringe Enantioselektivitätsänderungen zur Folge haben.

4.6.1.2 Untersuchung des Trennvermögens von 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**)

und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (44)

Bei den Derivaten 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (37) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (44) wurde jeweils an C-2 bzw. C-3 der sekundären Hydroxygruppen ein Methyl-Rest gegen einen Pentylsubstituenten ausgetauscht. Dieser Substituent könnte aufgrund seiner Größe einen ähnlichen Effekt auf die Enantioselektivität haben, wie der Austausch eines Methyl-Restes gegen eine TBDMS-Gruppe. Hierbei kann bei einer zusätzlichen Silylgruppe in Position 2 teilweise ein völliger Verlust der Enantioselektivität festgestellt werden. Möglicherweise führt die größere Flexibilität des Pentylsubstituenten aber auch zu einem deutlich veränderten Verhalten. Denkbar ist, dass die Pentylsubstitution an C-3 zu einer verbesserten Enantioselektivität gegenüber unpolaren Verbindungen führt. Dies könnte der Fall sein, wenn der Pentylrest in die Öffnung der sekundären Seite hineinragt. Dabei sollte die Flexibilität des Substituenten die Inklusion großer Enantiomere nicht behindern. Möglicherweise wird sogar die Inklusion von unpolaren Gästen durch eine Wechselwirkung mit dem unpolaren Pentylrestes begünstigt. Zeigt der Pentylsubstituent an C-2 tatsächlich aus dem Cyclodextrin heraus, sollten hier nur geringe Veränderungen im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD feststellbar sein.

Trennungen von Agrochemikalien und Duftstoffe

Die untersuchten Agrochemikalien konnten an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (37) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (44) jeweils mit nahezu gleichen Retentionszeiten und Trennfaktoren getrennt werden (Tab. 34). Wie die Trennungen des Xenobiotikums Bromocyclen das in Europa gegen parasitären Befall von Haustieren eingesetzt wurde und enantioselektiv metabolisiert wird, zeigen ^[270], gab es auch im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD kaum Unterschiede (Abb. 97). An allen drei Phasen erfolgten die Trennungen mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.02$. Lediglich die Retentionszeiten waren unterschiedlich. Während an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (37) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (44) die Enantiomere innerhalb von 35 bzw. 38 min. eluierten, waren an 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD 41 min. nötig. Der polychlorierte Kohlenwasserstoff Heptachlor, der an 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD nicht getrennt werden kann, wurde auch an diesen beiden neuen monofunktionalisierten chiralen Phasen nicht getrennt.

Agrochemikalien

3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me-β-

2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me-β-

| und Duftstoffe | CD (37) | | CD (44) | |
|-----------------------|----------|--------|----------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| α -HCH | 1.16 | 145 | 1.13 | 145 |
| <i>cis</i> -Chlordane | 1.03 | 180 | 1.03 | 180 |
| Heptachlor | 1 | 160 | 1 | 165 |
| Bromocyclen | 1.02 | 140 | 1.02 | 140 |
| Galaxolide | 1.37 | 160 | 1.33 | 160 |
| Galaxolide | 1.29 | 160 | 1.26 | 160 |
| PCB 91 | 1.03 | 170 | 1.03 | 170 |
| Mecoprop-OMe | 1.12 | 150 | 1.11 | 150 |
| Dichlorprop-OMe | 1.11 | 150 | 1.10 | 150 |
| Fenoprop-OMe | 1.02 | 150 | 1.03 | 150 |

Tab. 34: Enantiomerentrennungen von Agrochemikalien

Das Trichlor-Derivat der Phenoxypropionsäure Fenoprop konnte sowohl an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD als auch an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) getrennt werden. Die von *Gehrcke* untersuchte gemischt alkylierte Phase 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD war dagegen für die Trennung von Fenoprop nicht geeignet^[240]. Dies macht deutlich, dass auch der Grad der Funktionalisierung einen Einfluss auf die Enantioselektivität ausübt.

Die Pentylsubstitution sowohl in Position 2 als auch in Position 3 zeigte vergleichbare Enantioselektivitäten. Vermutlich ist dafür die hohe Beweglichkeit der Pentyl-Gruppe verantwortlich. Die hohe Flexibilität dieses Substituenten führt hier nicht zum Verschluss der sekundären Seite, so dass eine Inklusion von Enantiomeren weiter möglich ist. Allerdings erschienen auch die Trennungen dieser großen meist unpolaren Verbindungen nicht verbessert. Die vergleichbaren Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass der Pentylrest an C-2 als auch an C-3 eine ähnliche Ausrichtung im Raum aufweist.

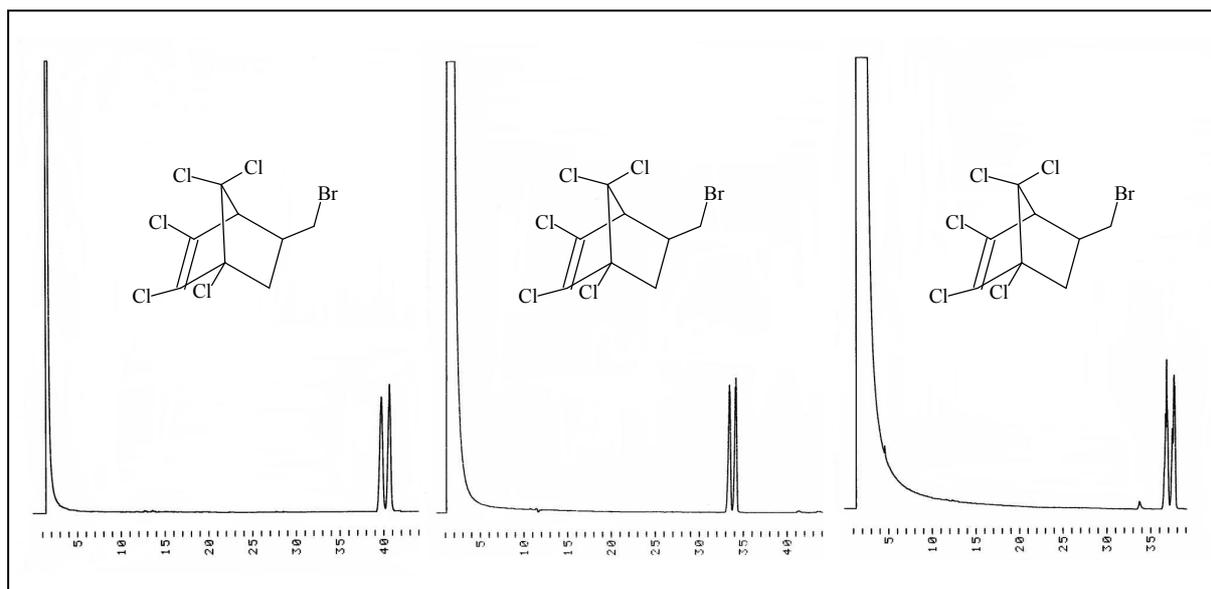


Abb. 97: Vergleichende Enantiomerentrennung von Bromocyclen an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (140 °C, links), an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) (140 °C, Mitte) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) (140 °C, rechts)

Trennungen von Alkoholen

Die Trennfaktoren der untersuchten Terpenalkohole waren sowohl an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) als auch an 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) vergleichbar (**Tab. 35**).

| Alkohole | 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (37) | | 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (44) | |
|-------------------------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Lavandulol | 1.13 | 100 | 1.11 | 100 |
| Linalool | 1.06 | 100 | 1.06 | 100 |
| Menthol | 1 | 100 | 1 | 100 |
| <i>trans</i> -Nerolidol | 1.06 | 130 | 1.06 | 130 |
| <i>cis</i> -Nerolidol | 1.04 | 130 | 1.04 | 130 |

Tab. 35: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

Auch konnten hier kaum Unterschiede zu den entsprechenden Trennungen an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD festgestellt werden. Allerdings kann Menthol an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD angetrennt und an 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD^[240] vollständig getrennt werden, während

weder an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) noch an 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) eine Trennung möglich war. Auch hier zeigte sich, dass kleinste Veränderungen im Substitutionsmuster eine große Wirkung haben können.

Trennungen von Carbonsäuren

3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) zeigten auch bei den Trennungen der Enantiomere von Carbonsäuren kaum Unterschiede (**Tab. 36**). Auch hier waren nur leichte Verschlechterungen gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD feststellbar. So wurden die untersuchten Methylester der 3-Hydroxycarbonsäuren mit gleichem Trennfaktor ($\alpha = 1.05$) getrennt, während die Trennung der 3-Phenylmilchsäure an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.23$ etwas besser gelingt als an den monofunktionalisierten Phasen (jeweils $\alpha = 1.18$).

| Carbonsäuren-OMe | 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (37) | | 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (44) | |
|---------------------------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 3-OH-Dodecansäure | 1.05 | 160 | 1.05 | 160 |
| 3-OH-Tridecansäure | 1.05 | 160 | 1.05 | 160 |
| 3-Phenylmilchsäure | 1.18 | 130 | 1.18 | 130 |
| 2-Phenylbuttersäure-OEt | (1.02) | 110 | (1.02) | 95 |
| 2-Cyclopentenylmalonsäure | 1 | 100 | 1 | 100 |
| 2-Cyclohexenylmalonsäure | 1.04 | 110 | 1.04 | 110 |
| 2-Cycloheptenylmalonsäure | (1.02) | 120 | (1.02) | 120 |

Tab. 36: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren als Methylester

Trennungen von Epoxiden

Wie 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD waren auch 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) nicht für die Trennung von Epoxiden geeignet. An der gemischt alkylierten Phase 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD ist dagegen die Trennung von 1,2-Epoxyoctan ($\alpha = 1.04$ bei 90 °C) und 1,2-Epoxydecan ($\alpha = 1.03$ bei 110 °C) bis zur Basislinie möglich^[240].

Trennungen von Ketonen und Aldehyden

3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) waren nicht für die Trennung von Ketonen und Aldehyden geeignet. Die beiden in Position 2 und 3 monofunktionalisierten Phasen zeigten bei Campher keine Enantioselektivität. Die Trennung war weder an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) noch an 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) möglich. An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD wird Campher dagegen angetrennt und nach *Gehrcke*^[240] ist an 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD eine vollständige Trennung ($\alpha = 1.04$) möglich. Auch die Trennung von Citronellal ist an 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD ($\alpha = 1.03$)^[241] aber weder an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**), 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) noch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD möglich.

Trennungen von Lactonen

An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD können die γ -Lactone in der Reihenfolge ihrer Homologe getrennt werden. Das gleiche wurde für 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) beobachtet. Bei den niedrigeren Homologen der δ -Lactone konnten sowohl an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) als auch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD keine Unterschiede festgestellt werden (**Abb. 98**). So konnte an keiner Phase δ -Hexalacton separiert werden. Eine veränderte Enantioselektivität wurde dagegen bei der Trennung von δ -Decalacton beobachtet. Während an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) keine Basislinientrennung erfolgte, war sie an 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) möglich. An dem von *Gehrcke*^[240] untersuchten 6-TBDMS-2-Me-3-Pe- β -CD wurden die untersuchten γ -Lactone ebenfalls getrennt, die δ -Lactone wiesen dagegen Besonderheiten auf. Neben δ -Hexalacton konnten auch δ -Deca- und δ -Undecalacton nicht getrennt werden, δ -Octa- und δ -Nonalacton wurden nicht basisliniengetrennt.

Die beiden monofunktionalisierten Derivate 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) zeigten auch hier nur geringe Unterschiede. Die verbesserte Trennung von δ -Decalacton an 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) könnte auf eine verbesserte Wechselwirkung mit dem Alkoxy-Sauerstoffatom von C-2 hindeuten. Aufgrund der größeren Distanz sollte eine Wechselwirkung mit dem C-3-Alkoxy-Sauerstoffatom schwerer sein, bzw. zu einer leicht verschlechterten Enantioselektivität führen.

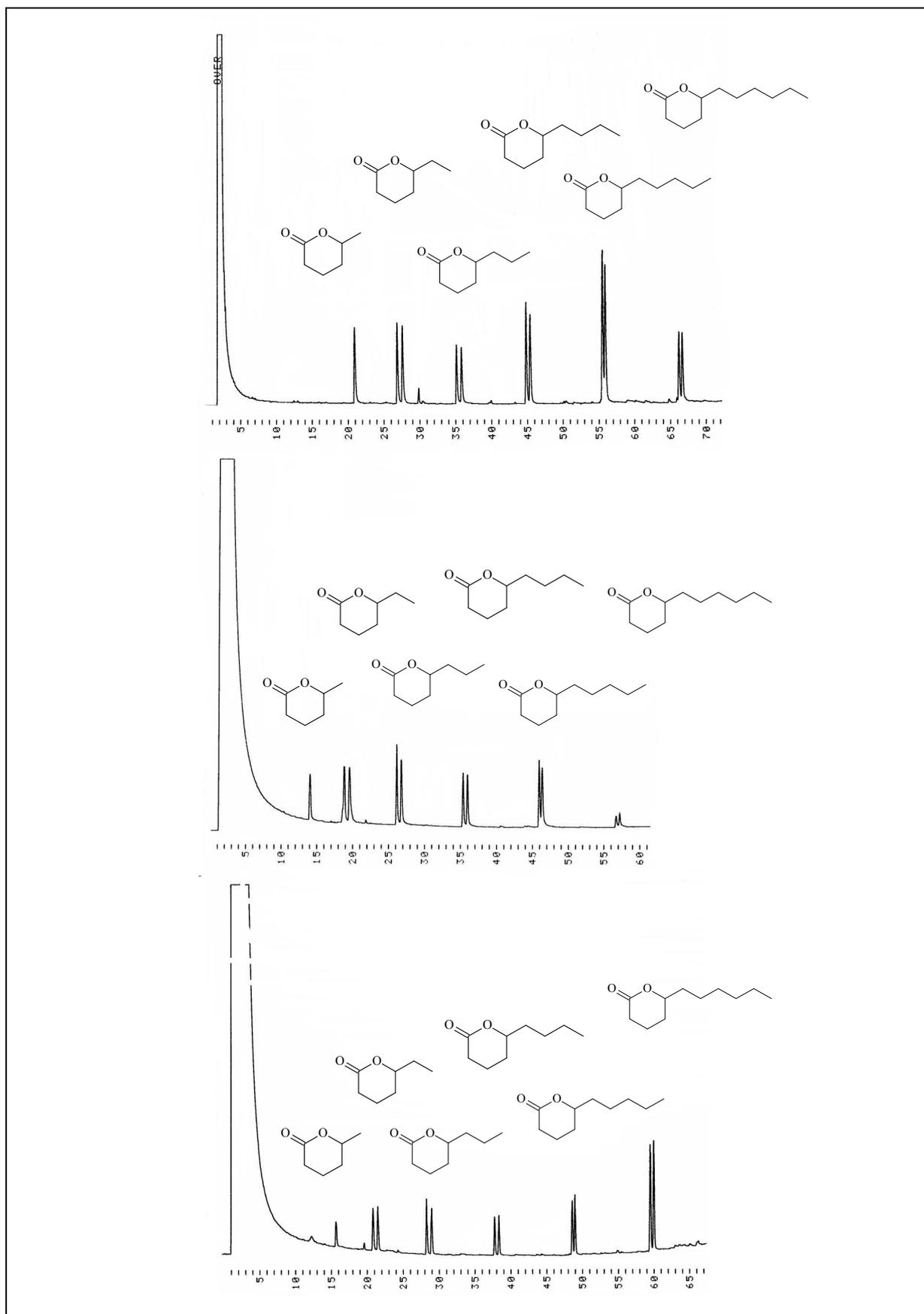


Abb. 98: Vergleichende Enantiomerentrennung der δ -Lactone an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben), an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (37) (Mitte) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (44) (unten), alle 90 °C, 1 °C/min

Trennungen von Pharmaka

Hierfür eignet sich besonders gut 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD als chirale stationäre Phase. Auch an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) konnten eine ganze Reihe von Verbindungen dieser inhomogenen Stoffklassen getrennt werden (**Tab. 37**).

| Pharmaka | 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β - CD (37) | | 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β - CD (44) | |
|------------------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | 1.04 | 130 | 1.03 | 130 |
| Ibuprofen-OVinyl | 1.03 | 130 | 1.02 | 130 |
| Hexobarbital | 1.18 | 185 | 1.17 | 180 |
| Mesuximid | 1.03 | 140 | 1.03 | 140 |
| Ethosuximid | 1.10 | 140 | 1.10 | 140 |
| Phensuximid | 1.06 | 150 | 1.07 | 150 |
| Methyprylon | 1.12 | 140 | 1.10 | 140 |
| Gluthetimid | 1.03 | 160 | 1.03 | 160 |
| Ketamin | 1 | 180 | 1 | 175 |
| Mephentoin | 1 | 170 | 1 | 175 |

Tab. 37: Enantiomerentrennungen von Pharmaka

Dazu gehörten auch die Succinimide Me-, Etho- und Phensuximid. Bei gleichem Temperaturprogramm zeigte 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eine etwas verschlechterte Enantioselektivität, Mesuximid wurde nicht basisliniengetrennt (**Abb. 99**). Die Enantioselektivität von 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) war dagegen gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD leicht verbessert, so konnten die untersuchten Succinimide innerhalb von 30 min vollständig getrennt eluiert werden. Möglicherweise kann diese leicht verbesserte Enantioselektivität auf eine verbesserte Wechselwirkung mit dem C-2-Alkoxy-Sauerstoffatom zurückgeführt werden.

Das Narkotikum Ketamin konnte wie an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD auch an den monofunktionalisierten Phasen nicht getrennt werden.

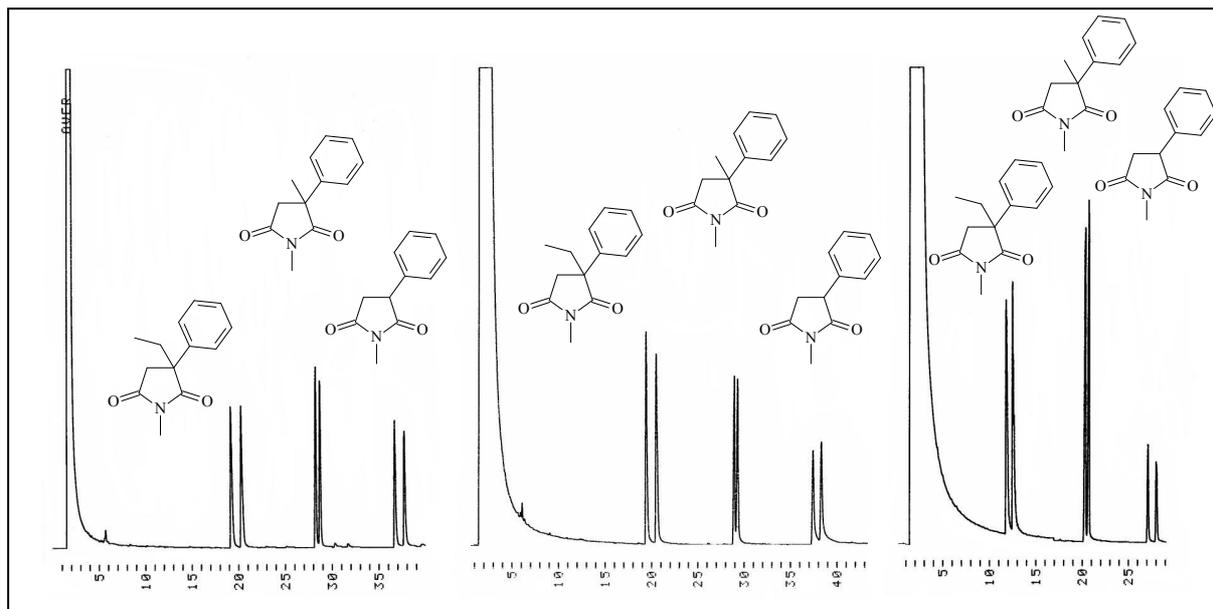


Abb. 99: Vergleichende Enantiomerentrennung von Ethosuximid, Mesuximid und Phensuximid an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (links, 130 °C, 1 °C/min), an 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) (Mitte, 130 °C, 1 °C/min) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) (rechts, 140 °C, 1 °C/min)

Die Monofunktionalisierung mit einem Pentylrest in Position 2 hatte hier nicht, wie bei 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**), eine Verschlechterung der Enantioselektivität gegenüber der Monofunktionalisierung in Position 3 zur Folge. Die beiden Phasen 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) zeigten bei allen untersuchten Stoffklassen vergleichbare Enantioselektivitäten. Ein Grund dafür könnte die Flexibilität des Pentylrestes sein, der gegenüber der voluminösen TBDMS-Gruppe, eine höhere Beweglichkeit aufweist und so nicht die Öffnung der sekundären Seite blockiert. Das könnte außerdem darauf hindeuten, dass die Pentylreste an C-2 bzw. C-3 jeweils gleich im Raum ausgerichtet sind, so dass die Inklusion und Diskriminierung von Enantiomeren kaum verändert ist. Vermutlich zeigen die Pentylsubstituenten nicht in die jeweils entgegengesetzte Richtung, sondern stehen senkrecht über der Öffnung der sekundären Seite. Bei einigen untersuchten δ -Lactonen und Pharmaka zeigte 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) im Vergleich zu 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) eine teilweise leicht verbesserte Enantioselektivität. Vermutlich ist hier eine bessere Wechselwirkung mit dem nach innen gerichteten Alkoxy-Sauerstoffatom an C-2 möglich. Die Pentylsubstitution sollte zu einer leicht veränderten Konformation dieser Glucopyranoseeinheit führen, so dass das C-2-Alkoxy-Sauerstoffatom eine günstigere Wechselwirkung zu diesen Enantiomeren ermöglicht.

Daraus könnte auch eine veränderte Lage des C-3-Alkoxy-Sauerstoffatoms resultieren, die zu einer verschlechterten Enantioselektivität führt.

4.6.1.3 Trennungen an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38), 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD

Das 6-*O*-silylierte Derivat 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD wird vor allem für die Trennung von polychlorierten Xenobiotika, atropisomeren Biphenylen, Cyclophanen und chiralen Pharmaka eingesetzt^{[271]-[273]}. Dagegen eignet sich 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD besonders gut zur Analyse chiraler Verbindungen in ätherischen Ölen^{[86][274]}. Es zeigt sich außerdem, dass viele relativ polare Stoffklassen, wie Alkohole, Lactone, TFA-Aminosäuren und Carbonsäureester an 3-*O*-acylierten Cyclodextrinderivaten besser getrennt werden als an per-*O*-alkylierten Derivaten^{[139]-[141]}. *Bicchi* et al. versuchten diese unterschiedlichen Eigenschaften in einer Phase zu kombinieren und synthetisierten 6-THDMS-3-Ac-2-Me- γ -CD und 6-THDMS-3-Me-2-Ac- γ -CD^[227]. Beim Vergleich der Enantioselektivitäten zeigte die 3-*O*-acylierte stationäre Phase verbesserte Eigenschaften.

Die dargestellten Derivate 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38)^[248] und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) weisen jeweils eine Monofunktionalisierung an C-2 bzw. C-3 der sekundären Seite auf, bei der ein Methyl-Rest gegen eine Acetyl-Gruppe ausgetauscht wurde. Aufgrund der hohen Polarität des Acetylrestes sollte hier ebenfalls eine Veränderung der Enantioselektivität feststellbar sein. Von Interesse ist außerdem, ob die unterschiedliche Position der Monofunktionalisierung ebenfalls einen Effekt auf die Enantioselektivität hat. Stereoelektronische Effekte, also elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den Dipolen des C-2- bzw. C-3-Alkoxy-Sauerstoffatoms und dem Carbonyl-Sauerstoffatom könnten dazu führen, dass die Acetylreste unterschiedlich ausgerichtet sind. Das Carbonyl-Sauerstoffatom des Acetylrestes an C-2 könnte dann nach außen gerichtet sein, so dass der Methylrest über der Öffnung der sekundären Seite liegt. An C-3 könnte das Carbonyl-Sauerstoffatom des Acetylrestes jedoch in die Öffnung der sekundären Seite hineinragen, so dass hier die Polarität der Oberfläche partiell erhöht ist. Dies könnte sich auf die Enantioselektivität positiv auswirken. Zusätzlich wurde eine stationäre Phase untersucht die zu gleichen Teilen aus 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD besteht. Hier sollte untersucht werden, ob sich die Trenneigenschaften der Einzelphasen in dem Gemisch möglicherweise additiv verhalten.

Trennungen von Umweltchemikalien

Hier zeigte sich eine verbesserte Selektivität von 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) gegenüber den Phasen 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD aber auch gegenüber der Mischphase 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD sowie der in Position 2 monofunktionalisierten Phase 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) (Tab. 38).

| Umweltchemikalien | 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD | |
|--------------------------------|--|--------|--|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| α -HCH | 1.52 | 150 | 1.11 | 150 | 1.16 | 150 |
| <i>cis</i> -Chlordan | 1.06 | 170 | 1.03 | 170 | 1 | 170 |
| <i>trans</i> -Chlordan | 1.05 | 170 | 1 | 170 | 1 | 170 |
| Chlorden | 1 | 150 | 1 | 155 | 1 | 155 |
| Oxychlordan | 1.02 | 170 | 1 | 170 | 1 | 170 |
| Aldrin 3 | 1.03 | 155 | 1 | 155 | 1.02 | 150 |
| Heptachlor | 1 | 150 | (1.01) | 150 | 1 | 150 |
| <i>trans</i> -Heptachlorepoxyd | (1.01) | 160 | (1.01) | 160 | 1 | 170 |
| <i>cis</i> -Heptachlorepoxyd | (1.01) | 160 | (1.01) | 160 | 1 | 170 |
| Bromocyclen | 1.03 | 155 | (1.02) | 150 | (1.01) | 150 |
| Galaxolide | 1.42 | 160 | 1.35 | 160 | 1.21 | 160 |
| Galaxolide | 1.35 | 160 | 1.28 | 160 | 1.22 | 160 |
| PCB 91 | 1.03 | 170 | 1.03 | 170 | (1.02) | 170 |
| Mecoprop-OMe | 1.18 | 140 | 1.13 | 140 | 1.08 | 140 |
| Dichlorprop-OMe | 1.15 | 140 | 1.12 | 140 | 1.06 | 140 |
| Malaoxan | 1 | 170 | 1 | 170 | 1 | 160 |

Tab. 38: Enantiomerentrennungen von Agrochemikalien

So erfolgte beispielsweise die Trennung von α -Hexachlorcyclohexan (α -HCH), das chirale Congener des Umweltgiftes Lindan (γ -HCH), bei 150 °C an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (α = 1.20), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (α = 1.14) und der Mischphase (α = 1.16) mit ähnlichen Trennfaktoren. Während die Trennung an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) etwas

verschlechtert ($\alpha = 1.11$) war, zeigte 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**)^[248] bei gleicher Temperatur eine stark verbesserte Enantioselektivität ($\alpha = 1.52$) (**Abb. 100**). An allen Phasen eluierte das (+)-Enantiomer vor dem (-)-Enantiomer.

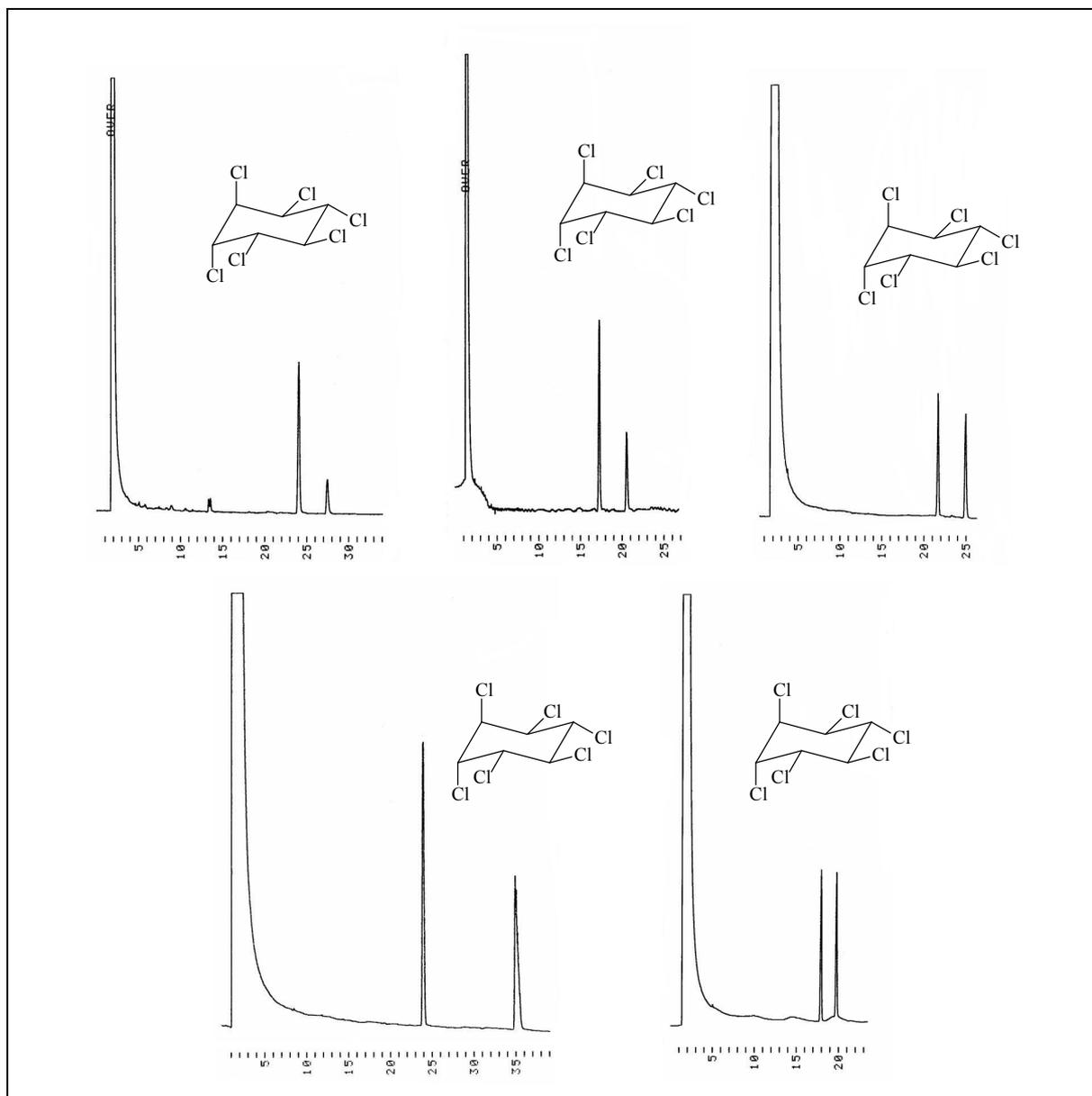


Abb. 100: Vergleichende Enantiomerentrennung von α -HCH an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben links, 150 °C), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (oben Mitte, 150 °C), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben rechts, 150 °C), 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) (unten links, 150 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) (unten rechts, 150 °C)

α -HCH ist der Hauptbestandteil des technischen HCH, das weltweit als Insektizid eingesetzt wurde. Zwischen 1948 und 1997 wurden ca. 6.5 Mt α -HCH in die Umwelt eingebracht.

Obwohl α -HCH heute nicht mehr eingesetzt wird, konnten an der kanadischen Ostküste und dem arktischen Meer hohe Konzentrationen von bis zu 170 pg/m^3 gemessen werden. In Zentralamerika, im Landesinnern und der Westküste Nordamerikas wurden dagegen nur Konzentrationen von $25 - 80 \text{ pg/m}^3$ nachgewiesen^[275]. Nachdem der Gebrauch von technischem α -HCH eingestellt wurde, konnte in den Weltmeeren eine schnelle Konzentrationsabnahme beobachtet werden. Durch die niedrige Temperatur des arktischen Meeres wurde hier jedoch die Verdunstung von α -HCH verlangsamt und führte so zu einer Anreicherung in kalten Gewässern. Der Labradorstrom sorgt dennoch für eine stetige Verteilung an der Ostküste Nordamerikas. Dies konnte durch die Enantiomerenverteilung von α -HCH verifiziert werden. Messungen ergaben, dass das (+)-Enantiomer vor allem in der Luft der kontinentalen Bereiche, der Rocky Mountains und an der Pazifikküste angereichert ist. Niedrige Wassertemperaturen begünstigen den Abbau bzw. die Verdunstung des (+)-Enantiomers. So wurde für (+)- α -HCH im östlichen arktischen Meer eine Halbwertszeit von 5.9 Jahren bestimmt. Das (-)-Enantiomer weist dagegen eine Halbwertszeit von 23.1 Jahren auf^[275]. So überrascht es nicht, dass die Enantiomerenverteilung an der kanadischen Atlantikküste und den großen Seen Nordamerikas durch die Verbreitung des Labradorstroms ein entgegengesetztes Bild zeigt.

Auch die Enantiomerentrennungen der polychlorierten polycyclischen Pesticide *cis*- und *trans*-Chlordan, die aktive Bestandteile des technischen Chlordans, einer Multikomponenten-Mischung mit Breitbandwirkung als Kontakt-, Magen- und Atmungsinsektizide darstellen, waren verbessert. Die Trennung von *cis*-Chlordan war weder an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD noch der 1:1-Mischphase möglich. An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.04$) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) ($\alpha = 1.03$) war bei $170 \text{ }^\circ\text{C}$ zwar eine Trennung möglich, jedoch zeigte 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) auch hier eine höhere Selektivität. So gelang hier die Trennung mit einem höheren Trennfaktor von $\alpha = 1.06$. Die Trennung von *trans*-Chlordan war dagegen nur an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) möglich. Auch Oxychlordan, der Hauptmetabolit des Chlordans wurde an der monofunktionalisierten Phase 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) getrennt. Die Trennung gelang auch an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, nicht aber an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD, 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) bzw. der 1:1-Mischphase aus 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD. Auch für Bromocyclen war die Enantioselektivität an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) stark verbessert. Hier erfolgte eine Trennung bei $155 \text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb von 20 min, an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD war eine Retentionszeit von 40 min ($T = 140 \text{ }^\circ\text{C}$) zur vollständigen Trennung nötig,

während an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD keine, an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) und der Mischphase nur eine unvollständige Trennung möglich war.

Die Mischphase aus 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (1:1) zeigte gegenüber den beiden Einzelphasen, aber auch gegenüber den beiden monofunktionalisierten Phasen einen starken Selektivitätsverlust. Die Mischung zweier Phasen führte somit nicht automatisch zur Addition der Trenneigenschaften.

Der Austausch einer Methylgruppe gegen einen Acetylrest in Position 3 in 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) führte zum Erhalt der guten enantioselektiven Eigenschaften von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Zusätzlich erschienen einige Trennungen, wie die von α -HCH, Bromocyclen oder *cis*-Chlordan stark verbessert. 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) zeigte aber auch ganz neue Eigenschaften, so war hier die Trennung von *trans*-Chlordan möglich. Die in Position 2 monofunktionalisierte stationäre Phase 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) zeigte dagegen eine leicht verschlechterte Enantioselektivität im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. So war hier weder eine Trennung von Aldrin 3 noch von Oxychlordan möglich. Gegenüber 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD zeigte sich jedoch eine verbesserte Enantioselektivität. Die unterschiedlichen enantioselektiven Eigenschaften von 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) weisen darauf hin, dass die Acetylreste unterschiedlich ausgerichtet sind. Vermutlich ist die polare Carbonylfunktion des Acetylrestes an C-2 nach außen gerichtet, so dass der Methylrest an der Öffnung der sekundären Seite steht. Möglicherweise führt dies zu einer geringen Verengung der sekundären Seite. Dadurch könnte eine Inklusion von Gastmolekülen erschwert sein. An C-3 könnte die Carbonylfunktion des Acetylrestes dagegen in der Öffnung der sekundären Seite stehen, wodurch die Polarität hier partiell erhöht ist. Die Inklusion und Diskriminierung von Enantiomeren könnte begünstigt sein, wenn hier eine Wechselwirkung zu polaren Substituenten erfolgt. Die Trennung der Phenoxy-carbonsäurederivate Mecoprop und Dichlorprop gelangen an beiden monofunktionalisierten Phasen mit vergleichbarer Qualität. Möglicherweise könnte dies darauf hindeuten, dass die Carbonylfunktion des Acetylrestes an C-3 tatsächlich nach innen gerichtet ist. In diesem Fall sollte die Distanz zu dem Carbonyl-Sauerstoffatom an C-3 vergleichbar sein mit der zu dem Alkoxy-Sauerstoffatom an C-2 von 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**). Eine Wechselwirkung wäre also in beiden Fällen möglich.

Trennungen von Alkoholen

3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) zeigte hier teilweise ebenfalls stark erhöhte Enantioselektivität (**Tab. 39**). Obwohl die Trennung von 4-Methyl-1-phenyl-1,3-pentandiol als TFA-Derivat weder an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD, der 1:1-Mischphase noch an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) gelang, war hier eine Trennung bei 110 °C ($\alpha = 1.04$) möglich (**Abb. 101**). Anscheinend ist für die Trennung gerade eine partielle Polarisierung an der Öffnung günstig.

| Alkohole | 3'-Ac-6-TBDMS- 2,3*-Me- β -CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS- 2*,3-Me- β -CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS- 2,3-Me- β -CD | |
|----------------------------------|---|--------|---|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Borneol | 1.05 | 95 | 1.10 | 90 | 1.09 | 90 |
| Isoborneol | (1.03) | 95 | 1.07 | 90 | 1.05 | 90 |
| Citronellol | (1.02) | 95 | (1.01) | 90 | 1 | 90 |
| Hotrienol | 1.08 | 95 | 1.09 | 90 | 1.08 | 90 |
| Lavandulol | 1.06 | 100 | 1.13 | 100 | 1.08 | 100 |
| Linalool | 1.05 | 90 | 1.06 | 90 | 1.06 | 90 |
| Linalylacetat | 1.03 | 70 | 1.02 | 75 | 1 | 95 |
| Menthol | 1 | 105 | (1.02) | 90 | (1.03) | 90 |
| Menthylacetat | 1.24 | 105 | 1.05 | 100 | 1.20 | 100 |
| Myrtenol | 1 | 95 | 1 | 90 | 1 | 90 |
| <i>trans</i> -Nerolidol | 1.05 | 125 | 1.04 | 130 | 1.03 | 130 |
| <i>cis</i> -Nerolidol | 1.06 | 125 | 1.06 | 130 | 1.03 | 130 |
| 1-Phenylethanol | 1.05 | 100 | 1.10 | 100 | 1.13 | 95 |
| 4-Methyl-1-phenyl-1,3-pentandiol | 1.04 | 110 | 1 | 110 | 1 | 110 |
| Terpinen-4-ol | 1 | 85 | 1 | 80 | 1 | 85 |
| <i>cis</i> -Verbenol | 1.03 | 85 | 1.13 | 80 | 1.15 | 80 |

Tab. 39: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

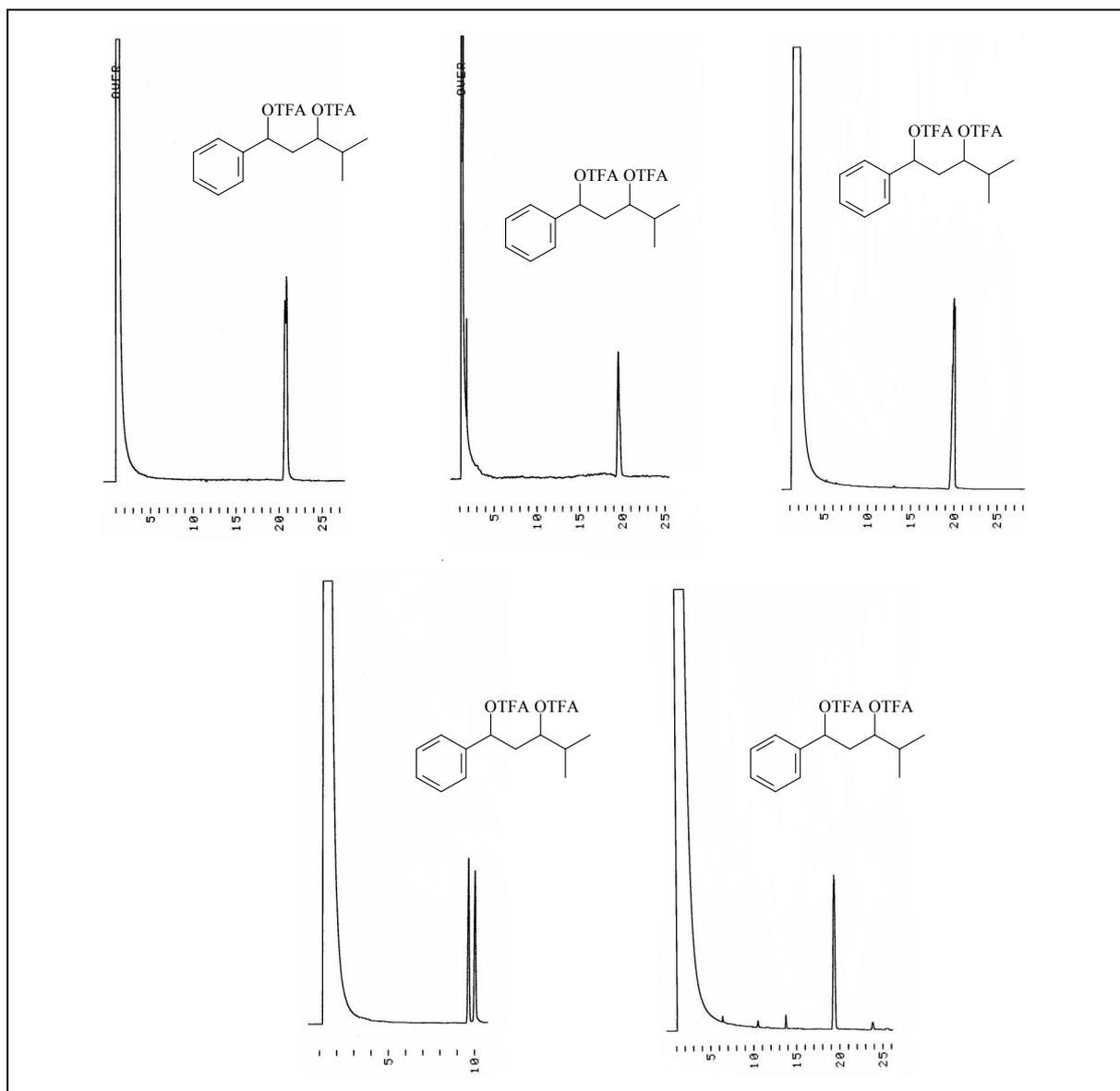


Abb. 101: Vergleichende Enantiomertrennung von 4-Methyl-1-phenyl-1,3-pentandiol/TFA an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben links, 110 °C), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (oben Mitte, 110 °C), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben rechts, 110 °C), 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) (unten links, 110 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) (unten rechts, 110 °C)

Die Trennung von Citronellol, die trotz der Vielzahl an Phasen immer noch Probleme bereitet, war auch an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) nicht vollständig. An der Mischphase erfolgte keine Trennung. Es fällt auf, dass 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) sowohl Eigenschaften von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD aber auch von 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD aufweist. So ist die Trennung von *cis*- und *trans*-Nerolidol an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD nur schlecht bzw. gar nicht möglich ($\alpha = 1$ bzw. $\alpha = (1.01)$) bei

130 °C). An 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.05$ bzw. $\alpha = 1.05$ bei 130 °C) und 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ($\alpha = 1.05$ bzw. $\alpha = 1.06$ bei 125 °C), aber auch an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) ($\alpha = 1.04$ bzw. $\alpha = 1.06$ bei 130 °C) war eine Trennung möglich. Die Enantioselektivität an der 1:1-Mischung ($\alpha = 1.03$ bzw. $\alpha = 1.03$ bei 130 °C) war dagegen etwas verschlechtert. Andererseits erfolgte an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD die Trennung der Enantiomere von Linalylacetat nicht bis zur Basislinie ($\alpha = (1.01)$ bei 85 °C). An 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ($\alpha = 1.03$ bei 70 °C) und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD ($\alpha = 1.04$ bei 70 °C) aber auch an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) ($\alpha = 1.02$ bei 75 °C) war dagegen eine Trennung möglich.

Die 1:1-Mischung aus 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD war nicht für die Trennung von Linalylacetat geeignet und zeigte damit gegenüber den einzelnen regioselektiv persubstituierten Phasen eine Verschlechterung der enantioselektiven Eigenschaften. Erstaunlich war jedoch, dass die Trennungen von Borneol und Isoborneol sowohl an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) als auch an der 1:1-Mischphase besser gelangen als an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**), an der die Trennung von Isoborneol nicht basisliniengetrennt erfolgte.

Auch hier zeigte 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) mit der Trennung von 4-Methyl-1-phenyl-1,3-pentandiol enantioselektive Eigenschaften, die an keiner der Mutterphasen beobachtet werden konnten. Ansonsten konnten auch hier Eigenschaften beider Phasen kombiniert werden. So war die Trennung von *cis*-/*trans*-Nerolidol an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD stark verbessert^[248]. Die Trennung von Linalylacetat war dagegen mit 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD vergleichbar. Diese Trennung gelingt an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD schlechter. Auffällig ist, dass die Trenneigenschaften von 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) im Vergleich zu 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) teilweise verbessert waren. Dabei handelte es sich hauptsächlich um cyclische Alkohole wie Borneol, Isoborneol, *cis*-Verbenol und 1-Phenylethanol. Vermutlich erfolgt die chirale Erkennung der Enantiomere direkt an der Öffnung der sekundären Seite. Dabei könnte sich eine Wechselwirkung der lipophilen Kohlenwasserstoffreste der Alkohole mit dem Methylrest des Acetylsubstituenten an C-2 positiv auf die Diskriminierung auswirken. An 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ist diese Wechselwirkung dagegen nicht möglich. Hier kommt es statt dessen zu einer Abstoßung mit dem Carbonylsauerstoffatom des Acetylrestes. Daraus könnte eine veränderte Inklusion und Diskriminierung der Enantiomeren resultieren. Denkbar ist dann eine Inklusion der lipophilen Kohlenwasserstoffreste der Alkohole in den Hohlraum des Cyclodextrinderivates. Dann könnte die etwas flexiblere Carbonylfunktion an

C-3 oder das C-2-Alkoxy-Sauerstoffatom für eine Wechselwirkung zu der Hydroxygruppe der Alkohole verantwortlich sein. Möglicherweise könnte dies aber auch ein Hinweis darauf sein, dass die chirale Trennung auf der äußeren Oberfläche des Cyclodextringerüsts erfolgt. Hier wäre sowohl eine Wechselwirkung zwischen den lipophilen Kohlenwasserstoffgerüsten zwischen Cyclodextrinderivat und Alkohol möglich, als auch zwischen der Hydroxygruppe des Alkohols und des Acetylrestes. Eine Wechselwirkung zum C-3-Alkoxy-Sauerstoffatom könnte ebenfalls eine veränderte Enantioselektivität zur Folge haben. Die offenkettigen Alkohole wurden sowohl an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) als auch an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) mit ähnlichen Ergebnissen getrennt. Vermutlich ermöglicht die höhere Flexibilität des Kohlenstoffgerüsts dieser Alkohole sich der unterschiedlichen Strukturen anzupassen.

Trennungen von Aminen und Aminosäuren

An 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) wurden alle untersuchten Aminosäuren, außer Serin gut (**Tab. 40**) und damit besser getrennt als an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**). Ausgesprochen gut wurde Alanin ($\alpha = 2.03$) bei 90 °C mit einer Retentionszeit von 11 min getrennt. Die Trennung war damit sogar besser als an der für Aminosäuretrennungen etablierten Phase 3-Bc-2,6-Pe- γ -CD (Lipodex E[®]) ($\alpha = 1.12$ bei 95 °C). Bemerkenswert war auch die Trennung von Phenylalanin an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**), die ebenfalls an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD aber nicht an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD möglich ist. Hier erwies sich die Monofunktionalisierung in Position 3 ebenfalls der Substitution in Position 2 überlegen, da an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) Phenylalanin nicht getrennt wurde. Die 1:1-Mischphase war ebenfalls für die Trennung von Phenylalanin geeignet (**Abb. 102**). Im Vergleich zeigte sich das Substitutionsmuster von Lipodex E[®] jedoch als überlegen. Die Trennungen von Alanin und Threonin waren bei vergleichbaren Temperaturen an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) zwar verbessert, dennoch gelingen die Trennungen der Enantiomere insbesondere von Serin, Asparaginsäure und Glutaminsäure an Lipodex E[®] besser. Wie bereits beobachtet wurde^{[139]-[141]}, scheinen in Position 3 acylierte Derivate eine besonders hohe Enantioselektivität für Aminosäuren aufzuweisen, was durch 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) bestätigt wurde, an dem die Enantiomerentrennungen besser gelangen als an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**).

| Amine/TFA Aminosäuren- OMe/TFA | 3'-Ac-6-TBDMS- 2,3*-Me-β-CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS- 2*,3-Me-β-CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β-CD/6-TBDMS- 2,3-Me-β-CD | |
|--------------------------------------|--|--------|--|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-Aminoocetan | 1.07 | 125 | 1 | 125 | 1.14 | 130 |
| Alanin | 2.03 | 90 | 1.33 | 80 | 1.09 | 100 |
| Asparaginsäure | 1.09 | 100 | 1.03 | 100 | 1 | 110 |
| Cystein | 1.04 | 125 | 1 | 125 | 1.04 | 130 |
| Glutaminsäure | 1.04 | 120 | 1 | 125 | 1 | 130 |
| Isoleucin | 1.10 | 100 | 1 | 100 | 1.06 | 110 |
| Leucin | 1.14 | 90 | (1.01) | 90 | 1.04 | 90 |
| Methionin | 1.12 | 130 | 1 | 130 | 1 | 140 |
| Phenylalanin | 1.04 | 130 | 1 | 130 | 1.07 | 130 |
| Prolin | 1.20 | 110 | 1.05 | 110 | (1.02) | 110 |
| Serin | 1 | 120 | 1 | 120 | 1 | 125 |
| Threonin | 1.21 | 100 | 1.04 | 90 | 1.22 | 110 |
| <i>allo</i> -Threonin | 1.27 | 100 | 1.04 | 90 | 1.32 | 110 |
| Valin | 1.34 | 90 | 1.01 | 90 | 1.10 | 90 |

Tab. 40: Enantiomerentrennungen von Aminosäuren als OMe/TFA-Derivate

Der in Position 3 substituierte Acetylrest der Phase 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**38**) führt im Vergleich zu 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**45**), 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD und 6-TBDMS-2,3-Ac-β-CD zu einer verbesserten Enantioselektivität. Vermutlich ist hier eine Inklusion der Enantiomere möglich, bei der es zusätzlich zu einer Wechselwirkung mit dem Carbonyl-Sauerstoffatom des Acetylrestes kommt. Liegt der Acetylsubstituent dagegen in Position 2, kommt es möglicherweise zu einer schlechteren Wechselwirkung mit dem Alkoxy-Sauerstoffatom an C-2. Auch der in die Öffnung der sekundären Seite ragende Methylrest der Acetylgruppe könnte für eine schlechtere Diskriminierung verantwortlich sein.

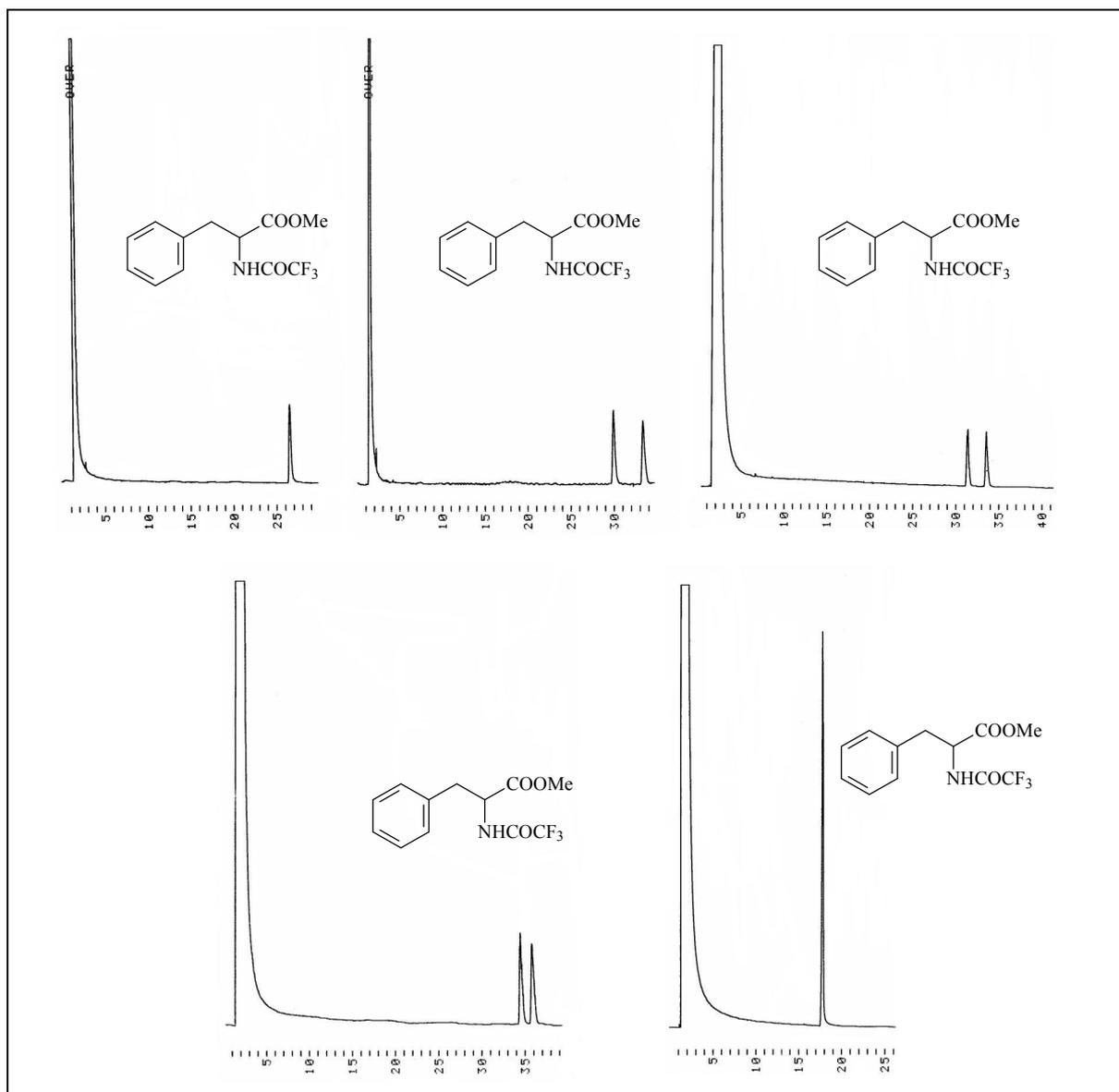


Abb. 102: Vergleichende Enantiomerentrennung von Phenylalanin-OMe/TFA an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben links, 105 °C), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (oben Mitte, 130 °C), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben rechts, 130 °C), 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) (unten links, 130 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) (unten rechts, 130 °C)

Trennungen von Carbonsäuren

Sehr gut gelang auch die Trennung der Enantiomere der 2-Hydroxycarbonsäuren an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) (**Tab. 41**). So wurde 2-Hydroxypentansäure ($\alpha = 1.37$) hier besser getrennt als an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.25$ ^[240]) und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD ($\alpha = 1.24$ ^[240]) auch bei den höheren Homologen war 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) den

persubstituierten Phasen überlegen. Die Enantioselektivität war dagegen bei den 2-Methylcarbonsäureestern nicht verbessert, hier konnten lediglich die niedrigeren Homologe getrennt werden. Hier ist das unpolare Substitutionsmuster von 2,6-Me-3-Pe- β -CD deutlich besser geeignet als die Substitution mit dem polaren Acetyl-Rest, wie auch Untersuchungen an 6-TBDMS-3-Ac-2-Me- β -CD bestätigten^[240].

| Carbonsäuren | 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD | |
|----------------------|---|--------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Buttersäure | 1.29 | 75 | 1.28 | 70 | 1.42 | 75 |
| 2-OH-Pentansäure | 1.37 | 75 | 1.32 | 70 | 1.28 | 75 |
| 2-OH-iso-Pentansäure | 1.07 | 65 | 1.15 | 60 | 1.16 | 60 |
| 2-OH-Hexansäure | 1.29 | 85 | 1.19 | 85 | 1.17 | 80 |
| 2-OH-iso-Hexansäure | 1.13 | 75 | 1.05 | 70 | 1.06 | 80 |
| 2-OH-Decansäure | 1.12 | 130 | 1.05 | 130 | 1.05 | 130 |
| 3-Phenylmilchsäure | 1.20 | 120 | 1.21 | 120 | 1.13 | 120 |
| Phenylbernsteinsäure | 1.03 | 135 | 1.02 | 125 | (1.01) | 130 |
| 2-Methylbutansäure | 1.16 | 45 | 1.02 | 50 | 1.02 | 50 |
| 3-Methylpentansäure | 1.05 | 45 | 1.03 | 50 | 1.02 | 50 |
| 4-Methylhexansäure | 1.05 | 45 | 1.04 | 50 | 1.02 | 50 |
| 2-Methyldecansäure | 1 | 120 | 1 | 120 | 1 | 120 |
| 10-Methyldecansäure | 1 | 120 | (1.01) | 110 | 1 | 120 |

Tab. 41: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren als Methylester

Die ähnlich unpolaren Phenylcarbonsäurederivate können an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD nur schlecht getrennt werden. An den unpolaren Cyclodextrinderivaten 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) gelang die Trennung der Enantiomere der Phenylbernsteinsäure mit nahezu gleichem Trennfaktor, während die Mischphase additive Eigenschaften zeigte. Hier war keine Basislinientrennung möglich (Abb. 103). Die beiden monofunktionalisierten Phasen 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) weisen nur eine partielle Polarisierung an der Öffnung der sekundären Seite auf. Diese reicht hier offensichtlich nicht aus, die Inklusion

von unpolaren Gästen zu erschweren. Auch hier erwies sich die Monofunktionalisierung in Position 3 günstiger als die Peracetylierung. 6-TBDMS-3-Ac-2-Me- β -CD war nicht für die Trennung der Phenylbernsteinsäure geeignet^[240].

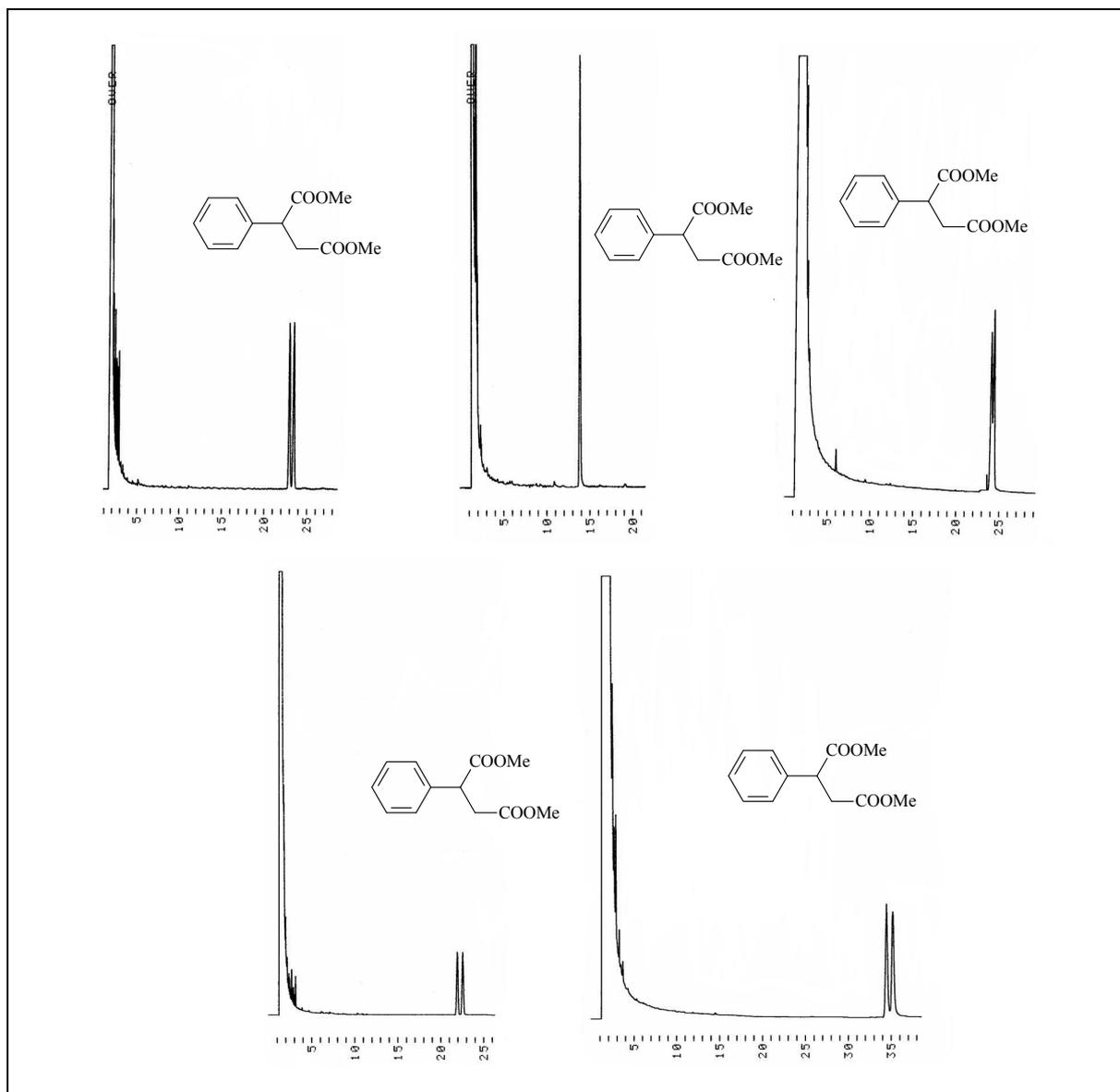


Abb. 103: Vergleichende Enantiomerentrennung von Phenylbernsteinsäure-OMe an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben links, 135 °C), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (oben Mitte, 135 °C), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben rechts, 130 °C), 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) (unten links, 135 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) (unten rechts, 125 °C)

Trennungen von Ketonen und Aldehyden

Generell war 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) für die Enantiomerentrennungen von Ketonen und Aldehyden geeignet. Dabei gelangen besonders gute Trennungen von Campher ($\alpha = 1.08$), α -Ionon ($\alpha = 1.18$) und α -Damascon ($\alpha = 1.10$) (**Tab. 42**).

| Ketone/Aldehyde | 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD | |
|--------------------|---|--------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Campher | 1.08 | 90 | (1.03) | 90 | 1.06 | 90 |
| Carvon | 1.03 | 100 | (1.02) | 100 | (1.02) | 95 |
| Citronellal | 1.04 | 95 | 1 | 90 | (1.02) | 85 |
| α -Damascon | 1.10 | 110 | 1.06 | 110 | 1.03 | 105 |
| Fenchon | 1 | 80 | 1.02 | 80 | 1.03 | 70 |
| α -Ionon | 1.18 | 115 | 1.11 | 115 | 1.04 | 110 |
| Menthon | 1.09 | 95 | 1.15 | 90 | 1.03 | 80 |
| Isomenthon | 1.17 | 95 | 1.04 | 90 | 1.15 | 80 |

Tab. 42: Enantiomerentrennungen von Aldehyden und Ketonen

Die Elutionsfolge von α -Ionon ist an allen untersuchten Phasen unterschiedlich, während an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) zuerst das (S)-Enantiomer eluierte, wird an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD das (R)-Enantiomer vor dem (S)-Enantiomer eluiert. Die Trennung an der 1:1-Mischphase zeigte gegenüber den persubstituierten Phasen ebenfalls einen additiven Effekt und erschien somit aufgrund der unterschiedlichen Elutionsfolge verschlechtert (**Abb. 104**). An 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) gelang außerdem die Basislinientrennung von Citronellal ($\alpha = 1.04$) und unterscheidet sich damit nur unwesentlich von 6-TBDMS-3-Ac-2-Me- β -CD, an der die Trennung bereits gegenüber 2,6-Me-3-Pe- β -CD und 2,6-Me-3-Pe- γ -CD verbessert werden konnte^[240]. In dem Substitutionsmuster von 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) sind die enantioselektiven Eigenschaften von 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD erhalten geblieben, an dem die Trennung von Citronellal ebenfalls möglich ist. Dagegen waren 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) nicht für die Trennung geeignet, an der Mischphase

erfolgte keine Basislinientrennung. Die gleichen Eigenschaften konnten für Carvon und Campher festgestellt werden. α -Damascon wird dagegen nicht an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD getrennt, an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD gelingt sie dagegen erfolgreich. Hier war die Trennung ebenfalls an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) möglich, während die Trennung an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) und der Mischphase zwar gelang, aber mit verschlechtertem Trennfaktor.

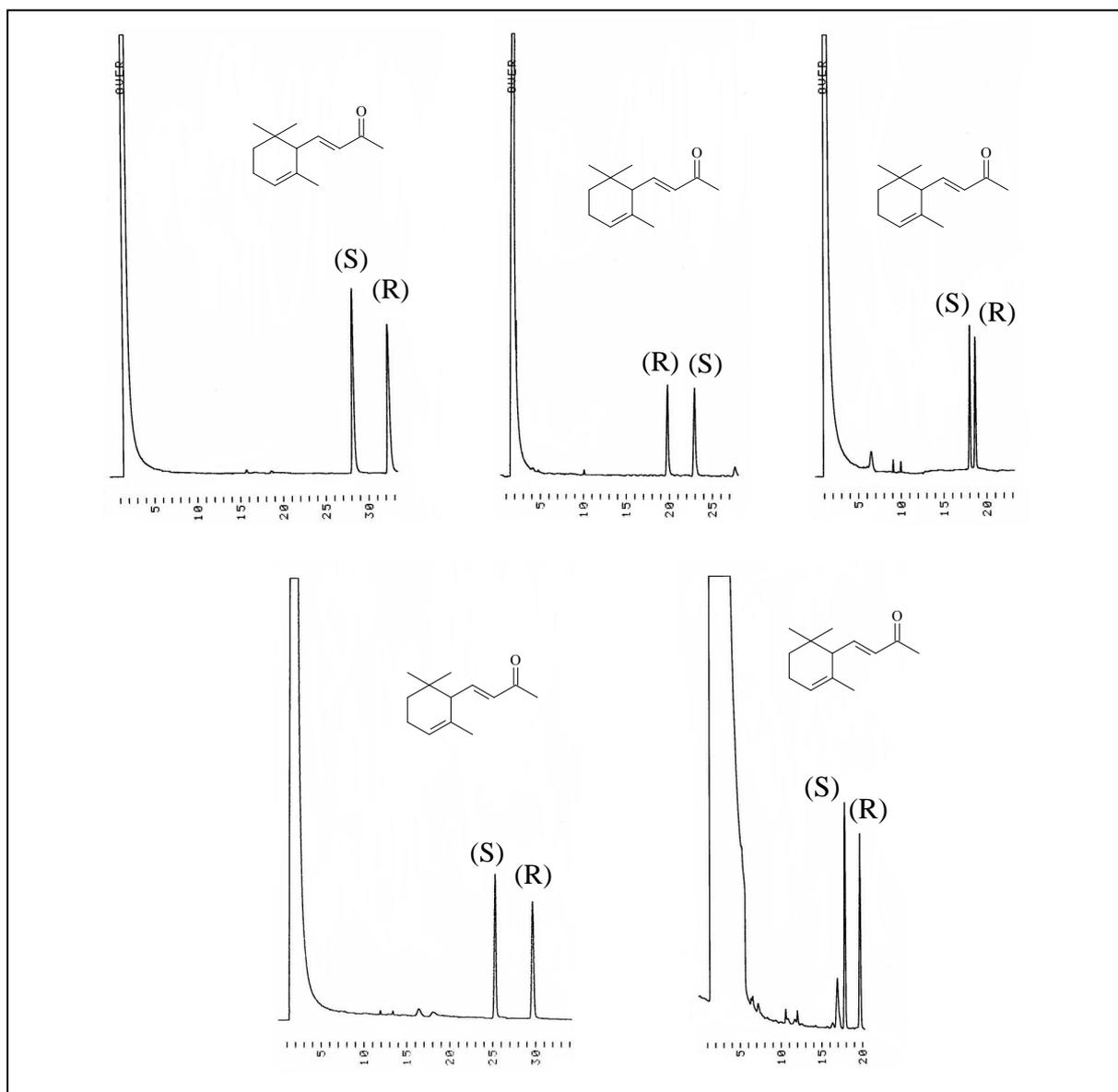


Abb. 104: Vergleichende Enantiomertrennung von α -Ionon an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben links, 110 °C), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (oben Mitte, 105 °C), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben rechts, 110 °C), 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) (unten links, 115 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) (unten rechts, 115 °C)

Überraschend war dagegen die gute Trennung von Fenchon sowohl an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**45**), an 6-TBDMS-2,3-Ac-β-CD als auch an der Mischphase. Die Trennung war weder an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**38**) noch an der persubstituierten Phasen 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD möglich (**Abb. 105**). Die Trennung von Fenchon ist also nur durch eine Polarisierung auf der äußeren Oberfläche möglich. Das könnte darauf hindeuten, dass hier tatsächlich eine chirale Erkennung auf der äußeren Oberfläche des Cyclodextrinderivates erfolgt.

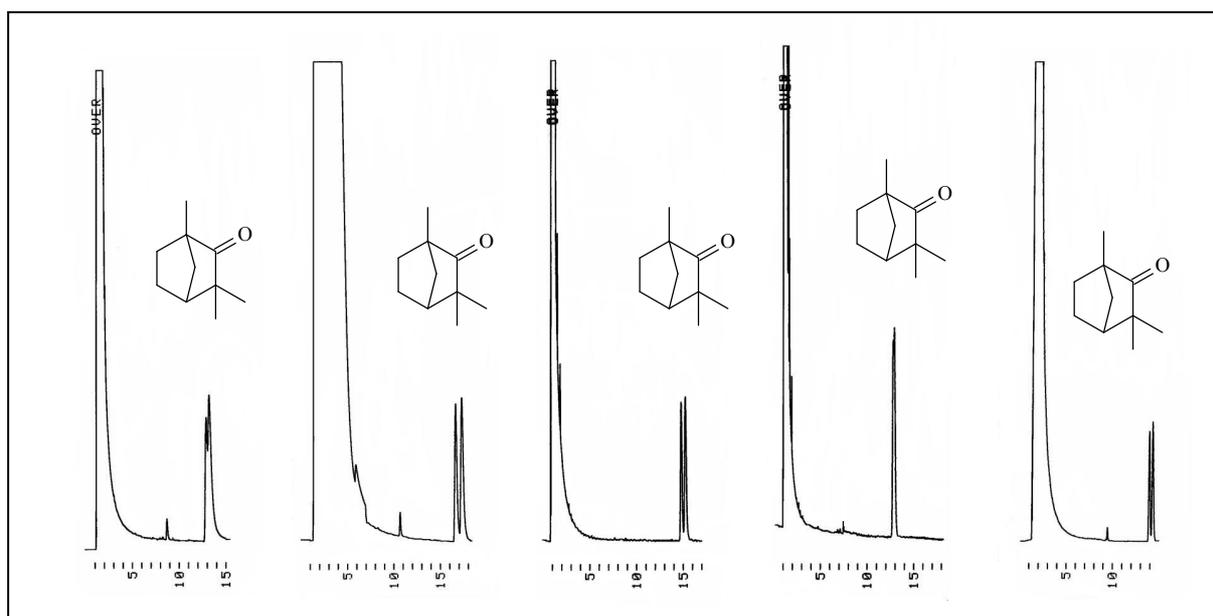


Abb. 105: Vergleichende Enantiomertrennung von Fenchon an 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD (links, 80 °C), 6-TBDMS-2,3-Ac-β-CD (Mitte links, 55 °C), 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD/6-TBDMS-2,3-Me-β-CD (Mitte, 70 °C), 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**38**) (Mitte rechts, 80 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**45**) (rechts, 80°C)

Trennungen von Lactonen

Bereits Mosandl et al.^[276] untersuchte die Enantioselektivität von 6-TBDMS-2,3-Ac-β-CD für γ- und δ-Lactone und konnte die γ-Homologen von C-6 bis C-12 und die δ-Homologen mit Ausnahme von C-7 von C-6 bis C-14 trennen. Die Elutionsfolge der γ-Lactone entsprach dabei jedoch nicht der Reihenfolge steigender Homologe. So eluierte zuerst ein Enantiomer des γ-Hexalactons, dann beide Enantiomere des Heptalactons, gefolgt vom zweiten Hexalactonenantiomer (**Abb. 106**). An 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD eluieren die γ-Lactone dagegen in der Reihenfolge steigender Homologe, wie auch an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**45**) (**Tab. 43**). An 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**38**) war die Trennung der

Enantiomere ebenfalls in der Reihenfolge steigender Homologe möglich, wobei die Selektivität stark verbessert war. Die 1:1-Mischphase zeigte eine ähnliche Elutionsfolge wie 6-TBDMS-3-Ac-2-Me- β -CD^[240]. Auch hier waren γ -Hexa- und γ -Heptalacton ineinander verzahnt. Auch die Trennungen der δ -Lactonen zeigten interessante Eigenschaften. Die Trennung von δ -Hexalacton war weder an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD noch an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) möglich. An 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD gelingt zwar die Trennung von δ -Hexalacton, dafür aber nicht die von δ -Heptalacton. Die höheren Homologe wurden sowohl an den persubstituierten als auch an dem an C-3 monofunktionalisierten Derivat getrennt. Das ebenfalls in Position 3 acylierte 6-TBDMS-3-Ac-2-Me- β -CD^[239] trennt dagegen lediglich δ -Hexa- und δ -Heptalacton, die höheren Homologen wurden nicht getrennt, womit sich die Monofunktionalisierung wiederum als günstiger erweist als die Persubstitution in Position 3. Die Mischphase zeigte hier die gleichen Eigenschaften wie 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD. Auch hier war zwar die Trennung von δ -Hexalacton aber nicht die von δ -Heptalacton möglich. Die höheren Homologe wurden ebenfalls getrennt.

| Lactone | 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD | |
|------------------------|---|--------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| γ -Hexalacton | 1.16 | 100 | 1.06 | 100 | 1.18 | 130 |
| γ -Heptalacton | 1.21 | 125 | 1.10 | 115 | 1.07 | 130 |
| γ -Octalacton | 1.14 | 130 | 1.07 | 130 | 1.08 | 130 |
| γ -Nonalacton | 1.14 | 140 | 1.02 | 130 | 1.03 | 140 |
| γ -Decalacton | 1.12 | 140 | 1.04 | 130 | 1.04 | 140 |
| δ -Hexalacton | 1 | 135 | 1 | 100 | 1.13 | 130 |
| δ -Heptalacton | 1.07 | 135 | 1.03 | 130 | 1 | 130 |
| δ -Octalacton | 1.07 | 135 | 1.03 | 135 | 1.07 | 135 |
| δ -Nonalacton | 1.07 | 135 | (1.02) | 130 | 1.04 | 130 |
| δ -Decalacton | 1.04 | 145 | (1.01) | 140 | 1.04 | 145 |
| δ -Undecalacton | 1.07 | 145 | (1.02) | 140 | 1.03 | 145 |
| δ -Dodecalacton | 1.08 | 145 | (1.01) | 140 | 1.03 | 145 |

Tab. 43: Enantiomerentrennungen von Lactonen

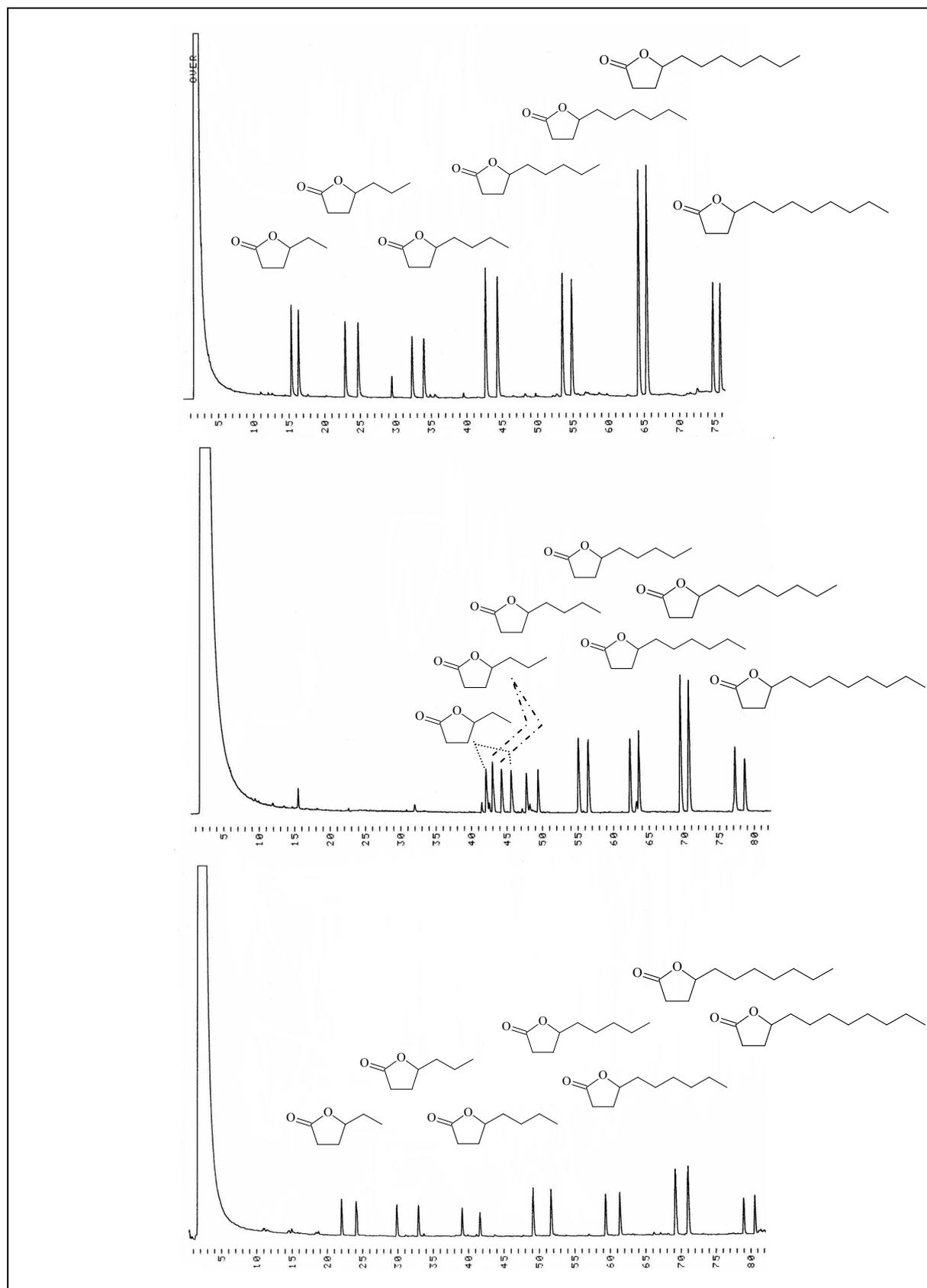


Abb. 106: Vergleichende Enantiomertrennung von γ -Lactonen an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben, 90 °C, 1 °C/min), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (Mitte, 90 °C, 1 °C/min) und 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) (unten, 90 °C, 1 °C/min)

Trennungen von Kohlenwasserstoffen und Olefinen

3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ist auch bei der verwendeten 1:1-Mischung mit dem achiralen Polysiloxan OV 1701 einsetzbar, *Gehrcke*^[240] konnte an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD die Trennung von Olefinen erst bei einer höheren Verdünnung der stationären Phase mit Polysiloxan erzielen. An 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) gelang eine ganze Reihe von Trennungen, die z.B. bei α -Pinen, β -Phellandren und α -Thujen sogar mit besseren Ergebnissen erfolgten als an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Allerdings waren die Trennungen von Camphen und α -Phellandren schlechter. α -Phellandren wurde im Vergleich zu 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) dagegen besser getrennt (**Tab. 44**).

| Olefine Kohlenwasserstoffe | 3'-Ac-6-TBDMS- 2,3*-Me- β -CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS- 2*,3-Me- β -CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS- 2,3-Me- β -CD | |
|---|--|--------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Camphen | (1.03) | 50 | (1.06) | 58 | (1.06) | 52 |
| Δ 3-Caren | 1.06 | 55 | 1.08 | 62 | 1.06 | 50 |
| α -Copaen | 1 | 100 | 1 | 100 | 1 | 100 |
| β -Elemen | 1.05 | 100 | 1.04 | 100 | 1.02 | 95 |
| δ -Elemen | 1.03 | 100 | 1.08 | 100 | 1.05 | 100 |
| Limonen | 1.12 | 55 | 1.13 | 62 | 1.11 | 50 |
| α -Phellandren | (1.02) | 55 | 1.04 | 55 | 1.02 | 50 |
| β -Phellandren | 1.07 | 55 | 1.11 | 58 | 1.07 | 50 |
| α -Pinen | 1.10 | 50 | 1.12 | 55 | 1.07 | 50 |
| β -Pinen | 1.08 | 50 | 1.07 | 55 | 1.08 | 50 |
| α -Thujen | 1.05 | 50 | (1.01) | 50 | (1.02) | 50 |
| 2-Phenylbutan | 1 | 70 | 1 | 70 | 1 | 70 |
| 2,3-di-(t.butyl)-buta-1,3- dien | 1 | 70 | 1 | 70 | 1 | 70 |
| 3,4-di-(t.butyl)-2,5- dimethyl-hexa-2,4-dien | 1 | 70 | 1 | 85 | 1 | 70 |

Tab. 44: Enantiomerentrennungen von Kohlenwasserstoffen

Hier scheinen die monofunktionalisierte Phase 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) die Eigenschaften von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD übernommen zu haben. So zeigt **Abb. 107** die Trennung von β -Elemen, die nicht an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD aber an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.03$ bei 100 °C) gelingt.

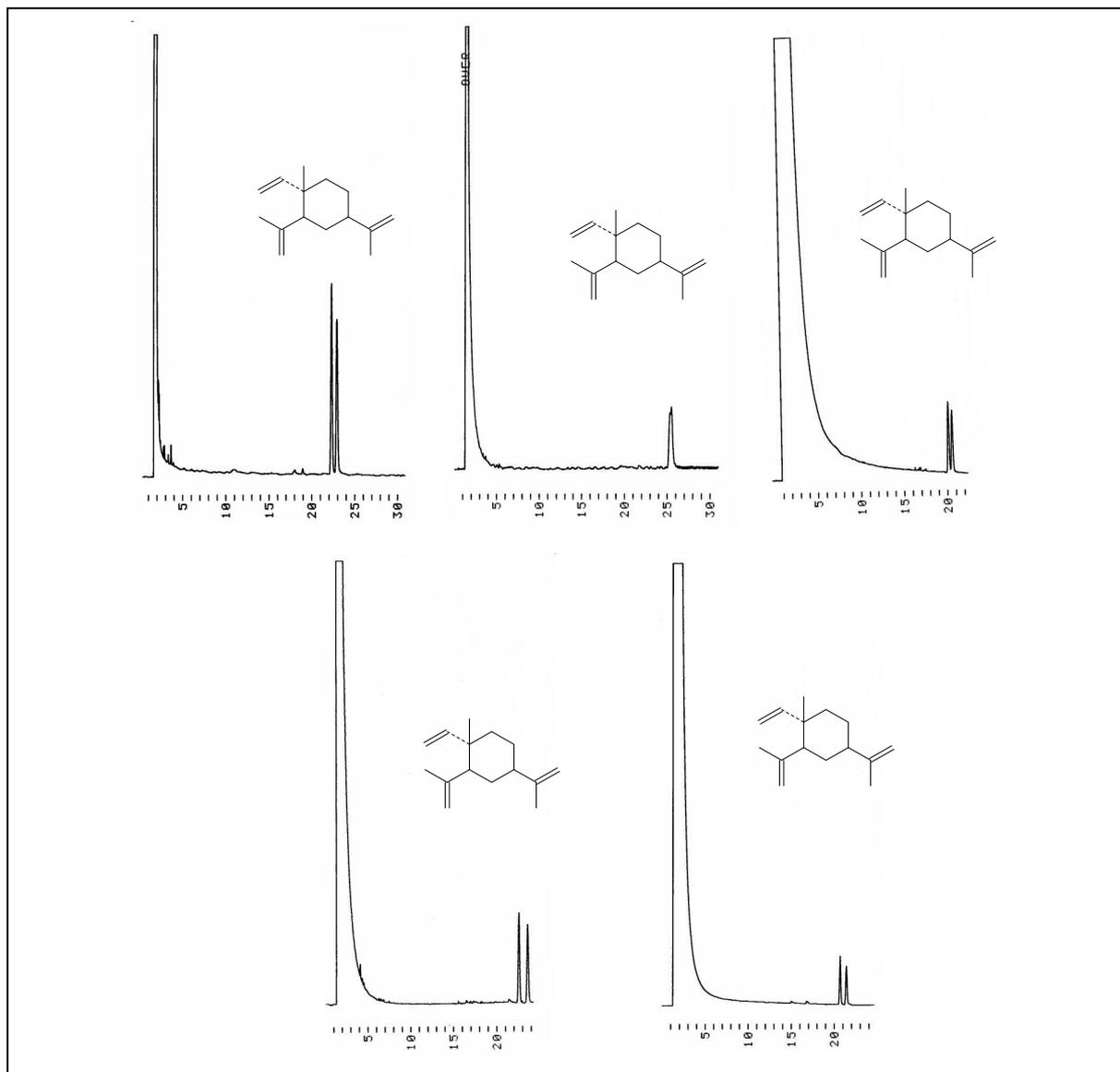


Abb. 107: Vergleichende Enantiomerentrennung von β -Elemen an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben links, 100 °C), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (oben Mitte, 100 °C), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (oben rechts, 95 °C), 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) (unten links, 100 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) (unten rechts, 100 °C)

Die aus diesen Phasen hergestellte Mischphase zeigte dagegen wieder ein additives Verhalten ($\alpha = 1.02$ bei 95 °C). Die Trennung war besser als an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD, aber

schlechter als an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ($\alpha = 1.05$ bei 100 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) ($\alpha = 1.04$ bei 100 °C) zeigten dagegen beide bei gleicher Temperatur eine verbesserte Trennung, die in vergleichbarer Retentionszeit erfolgte.

2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) zeigte im Vergleich zu 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) teilweise eine verbesserte Enantioselektivität. So wurde δ -Elemen und α -Phellandren besser, α -Thujen dagegen schlechter getrennt. Vermutlich ist für die Trennung der Kohlenwasserstoffe vor allem eine relativ unpolare Oberfläche an der sekundären Seite günstig. Die Polarität wird durch die Monofunktionalisierung nur partiell verändert. Dabei führt jedoch die höhere Polarität der Carbonylfunktion des C-3-Acetylsubstituenten in der Öffnung der sekundären Seite zu einer verschlechterten Wechselwirkung zwischen den Enantiomeren der Kohlenwasserstoffe mit dem Cyclodextrinhohlraum. An 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) scheint die polare Carbonylfunktion der C-2-Acetylgruppe an der äußeren Oberfläche der Öffnung zu liegen, so dass es hier eine bessere Wechselwirkung möglich ist.

Trennung von Paracyclophanen

Die Trennung von 4-Formyl-[2.2]-paracyclophan zeigte auch hier an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ($\alpha = 1.03$ bei 185 °C) wieder die Eigenschaften von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.03$ bei 185 °C), da an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD keine Trennung erfolgte. An 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) war keine Basislinientrennung möglich, während an der Mischphase ($\alpha = 1.01$ bei 185 °C) zwar eine Trennung gelang, jedoch schlechter als an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD erschien (**Tab. 45**). Einige der untersuchten [2.2]-Paracyclophane konnten an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) getrennt werden, zeigten jedoch keine Verbesserung zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan konnte trotz einer Trennung an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.02$ bei 160 °C) nicht an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) getrennt werden. Sie gelang dafür an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) vollständig und an der Mischphase nicht bis zur Basislinie. Für die Diskriminierung der Enantiomere von 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan scheint also eine Polarisierung an der Öffnung der sekundären Seite ungünstig zu sein. Das spricht dafür, dass hier tatsächlich eine Inklusion der Enantiomere in den Cyclodextrinhohlraum erfolgt.

| Paracyclophane | 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD | |
|--------------------------------|---|--------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 4-Allyloxy-[2.2]-paracyclophan | 1.02 | 165 | 1.02 | 155 | (1.02) | 160 |
| 4-Bromo-[2.2]-paracyclophan | 1 | 170 | 1 | 160 | 1 | 155 |
| 4-Chloro-[2.2]-paracyclophan | 1 | 160 | 1 | 160 | 1 | 155 |
| 4-Cyano-[2.2]-paracyclophan | 1.02 | 175 | (1.02) | 175 | (1.01) | 170 |
| 4-Ethynyl-[2.2]-paracyclophan | 1 | 165 | 1 | 155 | 1 | 160 |
| 4-Formyl-[2.2]-paracyclophan | 1.03 | 185 | (1.02) | 185 | 1.01 | 185 |
| 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan | 1 | 150 | 1.03 | 145 | (1.01) | 150 |
| 4-Vinyl-[2.2]-paracyclophan | (1.01) | 155 | 1 | 155 | 1 | 160 |

Tab. 45: Enantiomerentrennungen von [2.2]-Paracyclophanen

Trennungen von Pharmaka

6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eignet sich besonders für die Trennung von Pharmaka, die unterschiedlichsten Stoffklassen angehören. 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) zeigte eine ähnlich hohe Enantioselektivität, die teilweise sogar verbessert war (**Tab. 46**). So wurde beispielsweise Phensuximid sowohl an den persubstituierten Phasen 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.04$), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD ($\alpha = 1.03$) und der 1:1-Mischung ($\alpha = 1.04$), aber auch an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) ($\alpha = 1.03$) getrennt. An 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) war die Trennung bei gleicher Temperatur und Retentionszeit stark verbessert ($\alpha = 1.09$)^[248] (**Abb. 108**). Auch die Trennung von Ibuprofen als Vinylester war an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ($\alpha = 1.06$) gegenüber den anderen stationären Phasen verbessert. Die positiven Trenneigenschaften des Substitutionsmusters von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD sind bei 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) erhalten geblieben, 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD zeigte keinen Einfluss. So war an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD u.a. die Trennung von Hexobarbital und Gluthetimid möglich, nicht aber an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD.

| Pharmaka | 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) | | 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) | | 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD | |
|------------------|---|--------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | 1.03 | 130 | 1.03 | 130 | 1.02 | 125 |
| Ibuprofen-OVinyl | 1.06 | 125 | 1.02 | 135 | (1.01) | 125 |
| Hexobarbital | 1.21 | 180 | 1.16 | 180 | 1.09 | 180 |
| Mesuximid | 1.05 | 155 | (1.02) | 155 | 1.04 | 155 |
| Ethosuximid | (1.09) | 145 | 1.08 | 145 | 1.08 | 145 |
| Phensuximid | 1.09 | 170 | 1.03 | 170 | 1.04 | 170 |
| Methyprylon | (1.03) | 145 | 1.09 | 145 | 1.04 | 145 |
| Gluthetimid | 1.03 | 170 | 1.03 | 160 | (1.02) | 170 |
| Ethotoin | 1.21 | 195 | 1.16 | 195 | 1.12 | 195 |
| Malaoxan | 1 | 170 | 1 | 170 | 1 | 160 |
| Mepivacain | 1 | 195 | 1 | 195 | 1 | 195 |

Tab. 46: Enantiomerentrennungen von Pharmaka

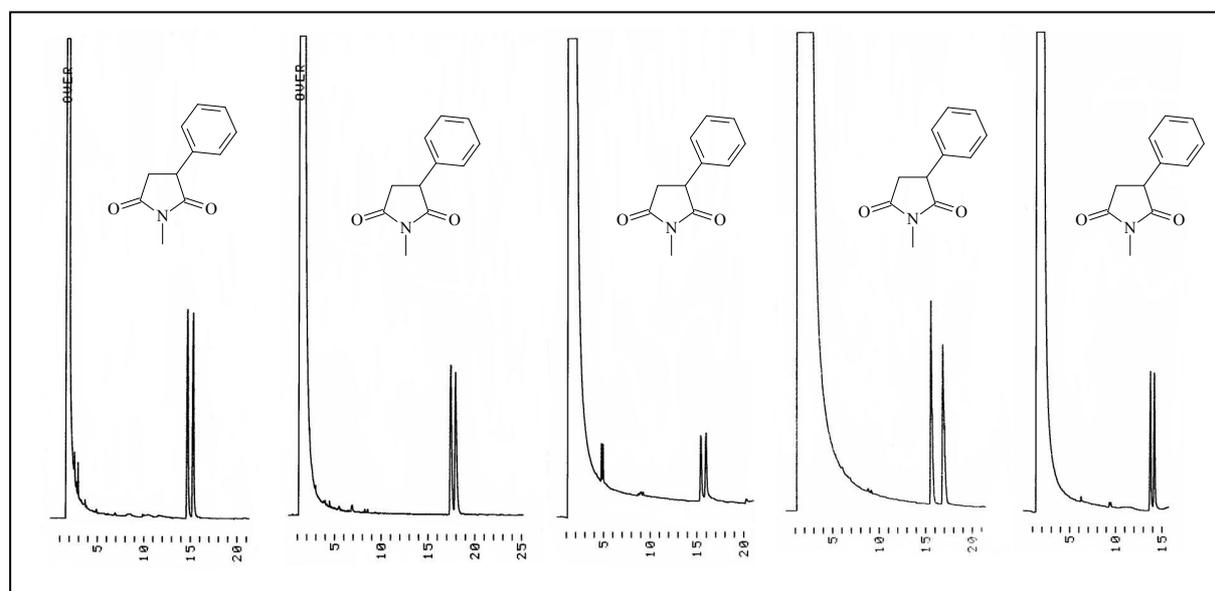


Abb. 108: Vergleichende Enantiomerentrennung von Phensuximid an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (links, 170 °C), 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD (Mitte links, 165 °C), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD/6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (Mitte, 170 °C), 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (38) (Mitte rechts, 170 °C) und 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45) (rechts, 170 °C)

Die Trennung von Hexobarbital an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ($\alpha = 1.21$) war bei gleicher Temperatur gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD ($\alpha = 1.10$) sogar verbessert. Die Mischphase ($\alpha = 1.09$) zeigte hier eine ähnliche Enantioselektivität wie 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Gluthetimid konnte nicht basisliniengetrennt werden und zeigte also eine verbesserte Trennung zu 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD, aber eine Verschlechterung zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Andererseits gelingt an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD ($\alpha = 1.03$) die Trennung von Malaoxan, die weder an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**), 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**), 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD noch an der 1:1-Mischung aus 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD gelang.

3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) zeigte im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eine teilweise deutlich verbesserte Enantioselektivität. Somit konnten also erstmals die enantioselektiven Eigenschaften von zwei etablierten chiralen stationären Phasen miteinander kombiniert werden. Diese in Position 3' monofunktionalisierte Phase zeigte zusätzlich ganz neue enantioselektive Eigenschaften. So gelangen die Trennungen von α -HCH, Phensuximid, einiger Aminosäuren und Lactone mit deutlich verbesserten Trennfaktoren. Andere Enantiomere, wie die von *trans*-Chlordan und die des TFA-Derivates 4-Methyl-1-phenyl-1,3-pentandiol konnten nur an dieser Phase getrennt werden, nicht aber an den Mutterphasen. Wieder andere Enantiomerentrennungen gelangen nur an einer der Mutterphasen und 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**). So war die Trennung vieler großer Moleküle, wie Paracyclophane, Pharmaka und polychlorierter Verbindungen aber auch die der Phenylbernsteinsäure nur an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**), nicht aber an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD möglich. Elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den Dipolen des C-3-Alkoxy-Sauerstoffatoms und dem Carbonyl-Sauerstoffatom des Acetylrestes führen vermutlich zu einer Ausrichtung dieser Carbonylgruppe in Richtung Cyclodextrinhohlraum. Daraus resultiert dann eine partiellen Polarisierung an der Innenseite der Öffnung an der sekundären Seite. Der Methylrest ragt in die entgegen gesetzte Richtung aus dem Cyclodextrinhohlraum heraus. Diese scheint die Öffnung nicht zu versperren, so dass auch die Inklusion von großen Molekülen möglich bleibt. Die Polarisierung ermöglicht offensichtlich sogar eine Wechselwirkung mit den funktionellen Gruppen der Gäste. Diese führt zu einer besseren Diskriminierung und somit zu einer verbesserten Enantioselektivität von 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**).

Anderere Enantiomerentrennungen vor allem terpenoider Verbindungen oder Epoxystyrol und Phenylalanin gelangen an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD und 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**),

nicht aber an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. Hier scheint gerade die Acetylgruppe für die Diskriminierung der Enantiomere entscheidend zu sein. Vermutlich kommt es zu einer direkten Wechselwirkung zwischen funktioneller Gruppe des Gastes und der Carbonylfunktion des Acetylsubstituenten an C-3. Einige dieser Trennungen gelangen an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) deutlich schlechter. Stereoelektronische Effekte zwischen den Dipolen des C-2-Alkoxy-Sauerstoffatoms und dem Carbonyl-Sauerstoffatom sollten dazu führen, dass das Carbonyl-Sauerstoffatom des Acetylrestes an C-2 nach außen gerichtet ist, so dass der Methylrest an der Öffnung der sekundären Seite liegt. Dadurch weist die Öffnung von 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) im Vergleich zu 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) eine geringere Polarität auf. Daraus könnte eine verschlechterte Wechselwirkung mit den Enantiomeren resultieren.

Auffällig war, dass die Trenneigenschaften von 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) im Vergleich zu 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) bei einigen cyclischen Verbindungen, wie Borneol, Isoborneol, *cis*-Verbenol oder Fenchon verbessert waren. Möglicherweise wirkt sich eine Wechselwirkung der lipophilen Kohlenwasserstoffreste mit dem Methylrest des Acetylsubstituenten an C-2 positiv auf die Diskriminierung aus. An 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) ist diese Wechselwirkung dagegen nicht möglich, da hier der polare Carbonyl-Sauerstoff liegt. Hier kommt es statt dessen zu einer Abstoßung, woraus eine veränderte Inklusion und Diskriminierung von Enantiomeren resultieren könnte. Die chirale Erkennung könnte aber auch durch eine Inklusion der lipophilen Kohlenwasserstoffreste der Gäste in den Cyclodextrinhohlraum erfolgen. Dann könnte die sterisch flexiblere Carbonylfunktion an C-3 für eine stärkere Wechselwirkung zu der Hydroxygruppe der Alkohole verantwortlich sein. Das C-2-Alkoxy-Sauerstoffatom ist dagegen weniger flexibel und könnte die für eine chirale Diskriminierung entscheidende Wechselwirkung ermöglichen.

Möglicherweise erfolgt die chirale Erkennung aber auch auf äußeren Oberfläche des Cyclodextringerüsts. Hier wäre sowohl eine Wechselwirkung zwischen den lipophilen Kohlenwasserstoffgerüsten zwischen Cyclodextrinderivat und Gast möglich, als auch zwischen den funktionellen Gruppen und des Acetylrestes. Eine Wechselwirkung zum C-3-Alkoxy-Sauerstoffatom würde eine veränderte Enantioselektivität zur Folge haben. Die offenkettigen Verbindungen wurden sowohl an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) als auch an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) mit ähnlichen Ergebnissen getrennt. Die höhere Flexibilität eines offenkettigen Kohlenstoffgerüsts ermöglicht anscheinend die Überbrückung zu den unterschiedlich entfernten Acetylgruppen an C-2 und C-3. Große Moleküle wurden an 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) mit ähnlicher Enantioselektivität

getrennt wie an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD. Hier könnten die C-2-Acetylsubstituenten die Inklusion der überwiegend großen Gäste erschweren. Möglicherweise führt die Stellung des Methylrestes der Acetylgruppe über der Öffnung des Cyclodextrinhohlraumes zu einer verschlechterten Inklusion.

Die Mischphase aus 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD zeigt tatsächlich ein additives Verhalten. Bei Enantiomerenpaaren, die eine unterschiedliche Elutionsfolge aufweisen, führt dies jedoch zu einer Verschlechterung der enantioselektiven Eigenschaften.

4.6.2 Trennungen an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) und 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56)

Die dargestellten Derivate 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) und 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) weisen jeweils eine Monofunktionalisierung an C-3 der sekundären Seite auf, bei der ein Methyl-Rest gegen eine Acetylgruppe bzw. einen Pentylrest ausgetauscht wurde. Aufgrund der höheren bzw. niedrigeren Polarität gegenüber permethyliertem β -Cyclodextrin sollten beide Derivate eine veränderte Enantioselektivität aufweisen. Während die Pentylsubstitution die Inklusion von unpolaren Gästen begünstigen könnte, sollte die Acetylgruppe vor allem für polare Enantiomere geeignet sein.

Trennungen von Agrochemikalien

Beide monofunktionalisierten permethylierten Phasen eigneten sich nur bedingt für die Trennung von Agrochemikalien (Tab. 47). An 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) gelang lediglich die Trennungen von α -HCH und die der Phenoxycarbonsäurederivate Mecoprop und Dichlorprop (Abb. 109), die auch an permethyliertem 2,3,6-Me- β -CD möglich sind. Fenoprop konnte nicht basisliniengetrennt werden. An 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) wurde dagegen die vollständige Trennung von Fenoprop ($\alpha = 1.03$) und zusätzlich die von *cis*- und *trans*-Chlordan erzielt. Mecoprop und Dichlorprop wurden bei vergleichbarer Retentionszeit an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) ($\alpha = 1.09$, $\alpha = 1.09$) besser getrennt als an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) (Abb. 109) ($\alpha = 1.05$, $\alpha = 1.04$). Die Trennungen von Mecoprop, Dichlorprop und Fenoprop sind allerdings mit vergleichbaren Trennfaktoren auch an permethyliertem β -Cyclodextrin möglich.

| Agrochemikalien | 3'-Pe-2,3*,6-Me-β-CD (40) | | 3'-Ac-2,3*,6-Me-β-CD (56) | |
|--------------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| α-HCH | 1.03 | 150 | 1.13 | 150 |
| <i>trans</i> -Chlordan | 1.04 | 185 | 1 | 170 |
| <i>cis</i> -Chlordan | 1.03 | 185 | 1 | 170 |
| Heptachlor | 1 | 185 | 1 | 180 |
| <i>trans</i> -Heptachlorepoxyd | 1 | 185 | 1 | 170 |
| <i>cis</i> -Heptachlorepoxyd | 1 | 185 | 1 | 170 |
| Oxychlordan | 1 | 185 | 1 | 170 |
| Bromocyclen | 1 | 155 | 1 | 150 |
| Mecoprop-OMe | 1.09 | 150 | 1.05 | 140 |
| Dichlorprop-OMe | 1.09 | 150 | 1.04 | 140 |
| Fenoprop-OMe | 1.03 | 150 | (1.01) | 140 |
| PCB 91 | 1 | 170 | 1 | 180 |

Tab. 47: Enantiomerentrennungen von Agrochemikalien

Die Substitution mit einem unpolaren Alkylrest scheint also hier für die Trennung der eher unpolaren Agrochemikalien günstiger zu sein, als die mit dem polaren Acetylrest an 3'-Ac-2,3*,6-Me-β-CD (**56**). Bei den pentylsubstituierten und acetylierten monofunktionalisierten 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD-Derivaten konnten diese Unterschiede nicht festgestellt werden. Permethyliertes β-Cyclodextrin weist im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me-β-CD eine erweiterte Öffnung auf der sekundären Seite auf. Vermutlich werden spezifische Wechselwirkungen innerhalb des Cyclodextrinhohlraumes mit den Gastmolekülen aufgrund größerer Distanzen erschwert. Die Diskriminierung von Enantiomeren wäre dann, wie hier beobachtet, verschlechtert. Die Erweiterung der sekundären Seite führt aber auch zu einer geringeren Tiefe des Hohlraumes^[239]. Dadurch ist die Diskriminierung von großen Molekülen vermutlich nicht tief im Innern des Cyclodextrintorus möglich, sondern erfolgt direkt an der Öffnung der sekundären Seite. Möglicherweise führt die Pentylsubstitution zu einer partiellen Vergrößerung der Oberfläche, so dass die chirale Erkennung der unpolaren Chlordan-Isomere möglich wird. Die dagegen polare Acetylgruppe ist dafür ungeeignet. Das kleinere Volumen von α-HCH führt dagegen zu einer Trennung an beiden monofunktionalisierten Phasen.

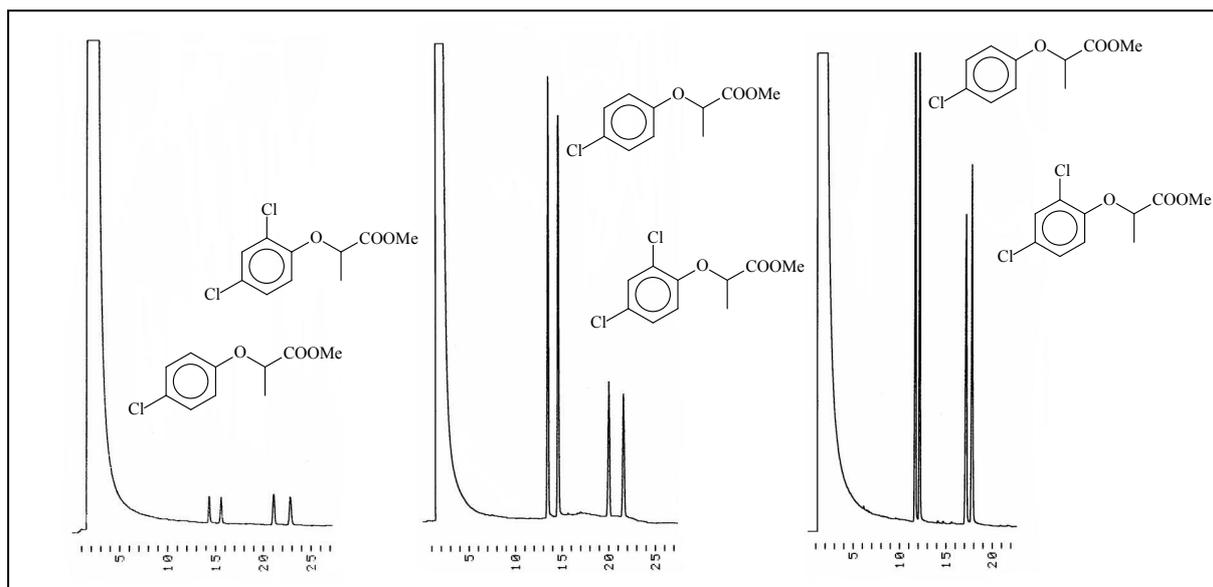


Abb. 109: Vergleichende Enantiomertrennung von Mecoprop und Dichlorprop an 2,3,6-Me- β -CD (links, 135 °C), 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) (Mitte, 150 °C) und 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) (rechts, 140 °C)

Trennungen von Alkoholen

An 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) gelang nur die Trennung von Lavandulol vollständig. Auch hier war die unpolare Substitution mit einem unpolaren Pentylrest in 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) besser geeignet. An dieser Phase wurden *trans*-Nerolidol und Lavandulol besser getrennt (**Tab. 48**).

| Alkohole | 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) | | 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) | |
|-------------------------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Isoborneol | 1 | 100 | 1 | 90 |
| Lavandulol | 1.07 | 95 | 1.04 | 85 |
| Linalool | 1 | 90 | 1 | 70 |
| Menthol | 1 | 100 | (1.01) | 90 |
| <i>trans</i> -Nerolidol | 1.04 | 130 | (1.02) | 120 |
| <i>cis</i> -Nerolidol | (1.02) | 130 | (1.02) | 120 |
| 1-Phenylethanol | 1.09 | 125 | (1.06) | 100 |

Tab. 48: Enantiomertrennungen von Alkoholen

Linalool konnte an keiner der monofunktionalisierten stationären Phasen getrennt werden. Die Trennung von Linalool gelang dagegen an einer 50 m langen fused silica Kapillarsäule mit einem Durchmesser von 320 μm und 10 % 2,3,6-Me- β -CD in Polysiloxan^[277]. An der gleichen Phase konnte auch 1-Phenylethanol ($\alpha = 1.047$ bei 120 °C) getrennt werden, dessen Basislinientrennung nur an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) gelang.

Trennungen von Aminen und Aminosäuren

Aufgrund der unpolaren Pentylsubstitution war 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) nicht zur Trennung der Enantiomere von Aminen geeignet (**Tab. 49**). Die Aminosäure Phenylalanin konnte an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) getrennt werden, die am polareren 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) nicht gelang. Die untersuchten nichtaromatischen Aminosäuren konnten dagegen an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) getrennt werden. Alanin ($\alpha = 1.29$) und Valin ($\alpha = 1.14$) (**Abb. 110**) wurden bei vergleichsweise niedrigen Temperaturen innerhalb von 8 min vollständig getrennt. Auch die Trennung der untersuchten Amine als TFA-Derivate an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) war mit hohen Trennfaktoren möglich. **Abb. 110** zeigt die Trennung von 1-Cyclohexylethylamin ($\alpha = 1.10$), die innerhalb von 13 min gelang.

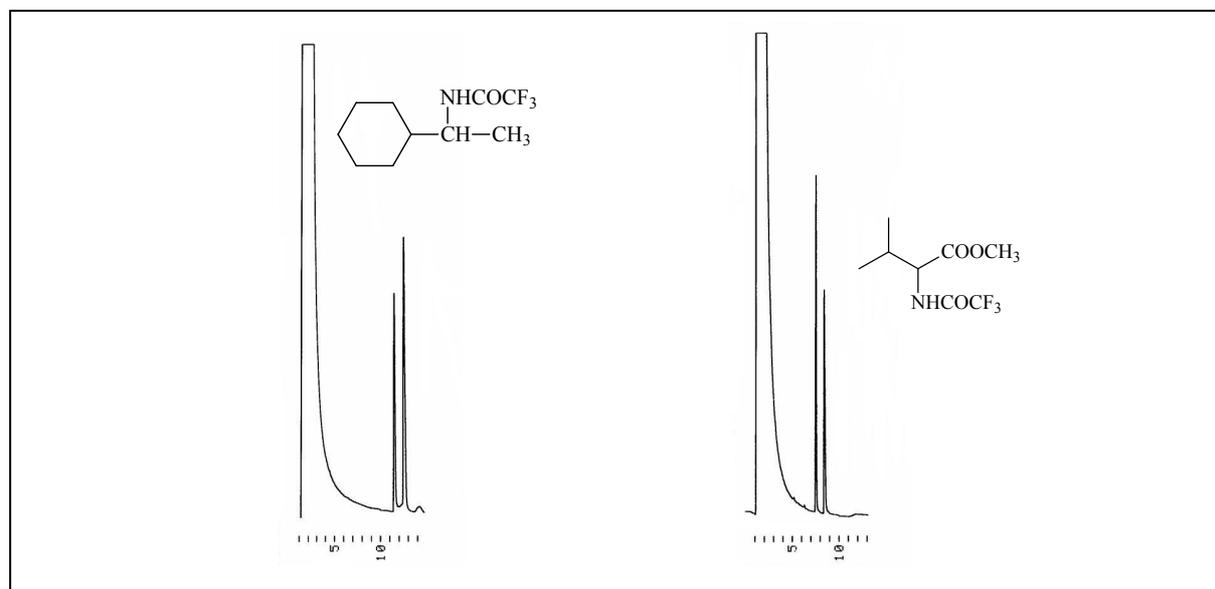


Abb. 110: Enantiomerentrennungen von Cyclohexylethylamin-TFA (links, 120 °C) und Valin-OMe/TFA (rechts, 90 °C) an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**)

Hier scheint vor allem eine direkte Wechselwirkung der Enantiomere mit dem Carbonyl-Sauerstoffatom des Acetylrestes an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) für die guten Trennungen verantwortlich zu sein. Der Pentylsubstituent an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) führt dagegen zu keiner Wechselwirkung, die in einer Trennung resultiert. Die einzige Ausnahme ist Phenylalanin. Hier scheint eine direkte Wechselwirkung mit dem unpolaren Pentylrest zu erfolgen, die zu einer Trennung führt. Die nach innen gerichtete Carbonylfunktion an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) ist dagegen nicht geeignet. Entweder kommt es dabei zu einer starken Wechselwirkung oder einer Abstoßung zwischen dieser Gruppe und der funktionellen Gruppe von Phenylalanin, so dass eine chirale Erkennung nicht mehr möglich ist.

| Amine-TFA Aminosäuren-OMe/TFA | 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) | | 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) | |
|----------------------------------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-Aminoocetan | 1 | 95 | 1.05 | 90 |
| Cyclohexylethylamin | 1 | 130 | 1.10 | 120 |
| Alanin | 1 | 80 | 1.29 | 80 |
| Leucin | 1 | 90 | 1.03 | 90 |
| Phenylalanin | 1.03 | 130 | 1 | 130 |
| Valin | 1 | 90 | 1.14 | 90 |

Tab. 49: Enantiomerentrennungen von Aminen und Aminosäuren

Trennungen von Carbonsäuren

Permethyliertes β -Cyclodextrin eignet sich u.a. hervorragend für die Trennung von Hydroxycarbonsäuren^[275]. Diese Enantioselektivität ist sowohl an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) als auch an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) erhalten geblieben (**Tab. 50**). Die Trennungen der 2-Hydroxycarbonsäuren gelangen an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) besser als an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**). So konnte 2-Hydroxyisopentansäure an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) nicht getrennt werden, während an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) keine Basislinientrennung erreicht wurde. Die Trennung der 2-Hydroxyhexansäure war bei vergleichbarer Retentionszeit ebenfalls an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) ($\alpha = 1.21$) deutlich besser als an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) ($\alpha = 1.11$). Die untersuchte 3-Hydroxydodecansäure konnte weder an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) noch an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) getrennt werden. Phenylbernsteinsäure aber auch 3-

Phenylmilchsäure wurden dagegen an der monofunktionalisierten Phase 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) besser getrennt als an der polarerer Phase 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**). So wird Phenylmilchsäure bei höherer Temperatur mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.09$ gegenüber einem Trennfaktor von $\alpha = 1.06$ an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) getrennt. Allerdings erfolgte die Elution hier schon nach 15 min (**Abb. 111**).

| Carbonsäuren-OMe | 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) | | 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) | |
|---------------------------|---|--------|---|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Pentansäure | 1.14 | 95 | 1.34 | 65 |
| 2-OH-iso-Pentansäure | 1 | 95 | (1.06) | 60 |
| 2-OH-Hexansäure | 1.11 | 95 | 1.21 | 80 |
| 2-OH-Decansäure | 1.02 | 130 | 1.05 | 130 |
| 3-OH-Dodecansäure | 1 | 130 | 1 | 120 |
| 3-Phenylmilchsäure | 1.09 | 135 | 1.06 | 125 |
| Phenylbernsteinsäure | (1.01) | 130 | 1 | 130 |
| 2-Methyldecansäure | (1.02) | 120 | 1 | 120 |
| 10-Methyldodecansäure | 1 | 110 | 1 | 110 |
| 2-Cyclopentenylmalonsäure | 1 | 130 | 1 | 115 |
| 2-Cyclohexenylmalonsäure | (1.02) | 130 | 1 | 115 |

Tab. 50: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren

3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) zeigte eine höhere Enantioselektivität gegenüber Methylcarbonsäuren als die polare Phase 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**). So konnte 2-Methyldecansäure an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) bis fast zur Basislinie getrennt werden, während an 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) bei gleicher Temperatur keine Trennung erkennbar war.

Wie auch bei den Aminosäuren und Aminen zeigte sich hier eine ausgeprägte Abhängigkeit der Enantioselektivität von der Polarität des Cyclodextrinderivates. Dadurch scheint eine Inklusion der Gastmoleküle eher von geringerer Bedeutung zu sein. Wichtiger ist die passende Polarität von Wirt und Gast. Möglicherweise ist das eine Folge der Erweiterung der sekundären Seite durch die Methylsubstitution der primären Hydroxygruppen.

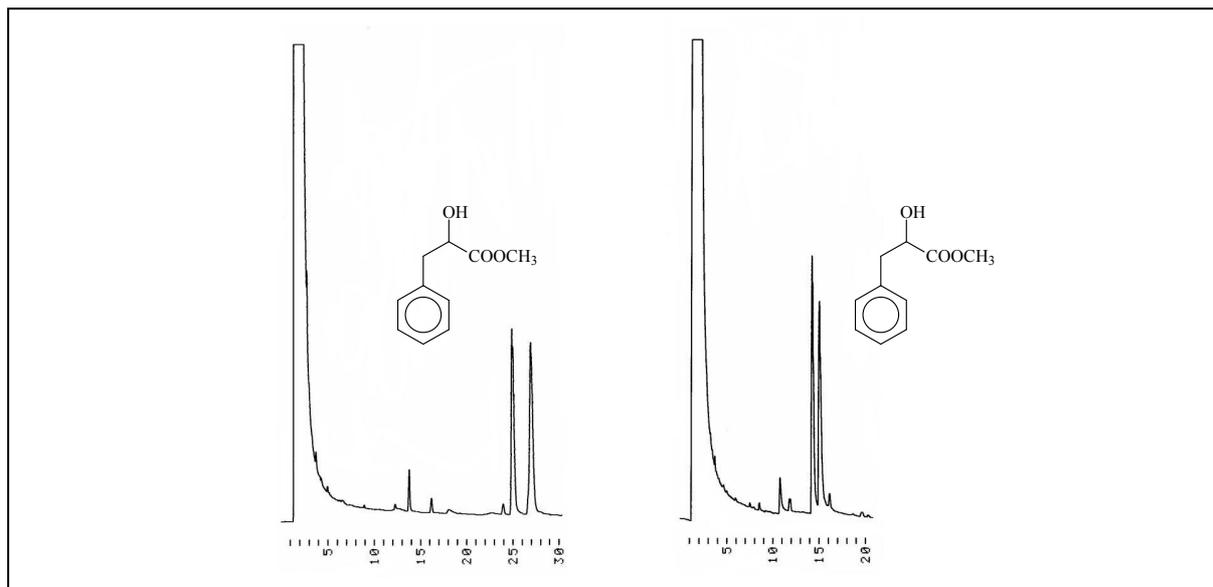


Abb. 111: Vergleichende Enantiomerentrennung von 3-Phenylmilchsäure-OMe an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) (links, 135 °C) und 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) (rechts, 125 °C)

Trennungen von Ketonen, Lactonen und Epoxiden

Weder 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) noch 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) waren für die Trennung der untersuchten Enantiomere von Aldehyden, Ketonen und Lactonen geeignet. Lediglich γ -Hexalacton konnte an beiden Phasen angetrennt werden. Auch die Trennung von Epoxystyrol war an keiner der untersuchten Phasen möglich. Hier zeigte sich, dass bereits der Austausch eines einzelnen Substituenten einen großen Einfluss auf die Enantioselektivität haben kann. Die Trennung von Epoxystyrol ist dagegen mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.07^{[275]}$ an der permethylierten Phase 2,3,6-Me- β -CD möglich.

Trennungen von Paracyclophanen

3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) war nicht für die Trennung von [2.2]-Paracyclophanen geeignet. 4-Formyl-[2.2]-paracyclophan konnte angetrennt werden, während die Enantiomere an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) vollständig getrennt wurden (**Tab. 51**). 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) zeigte auch für diese Stoffklasse gegenüber der acetylierten Phase 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) eine deutlich höhere Enantioselektivität. Die partielle Polarisierung an der sekundären Seite von 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) führte zu einem fast völligen Verlust der Enantioselektivität.

| [2.2]-Paracyclophane | 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) | | 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) | |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 4-Allyloxy-[2.2]-paracyclophan | (1.02) | 180 | 1 | 180 |
| 4-Bromo-[2.2]-paracyclophan | 1 | 170 | 1 | 170 |
| 4-Chloro-[2.2]-paracyclophan | (1.01) | 170 | 1 | 150 |
| 4-Cyano-[2.2]-paracyclophan | 1.03 | 190 | 1 | 180 |
| 4-Ethynyl-[2.2]-paracyclophan | 1 | 165 | 1 | 170 |
| 4-Formyl-[2.2]-paracyclophan | 1.03 | 190 | (1.02) | 180 |
| 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan | 1.03 | 165 | 1 | 180 |

Tab. 51: Enantiomerentrennungen von [2.2]-Paracyclophanen

Trennungen von Pharmaka

An 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) konnte eine ganze Reihe unterschiedlicher Pharmaka getrennt werden, darunter das Derivat der Barbitursäure Hexobarbital und Gluthetimid, aber auch die Succinimide Mesuximid und Phensuximid (**Tab. 52**).

| Pharmaka | 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (40) | | 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (56) | |
|------------------|--------------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | 1.04 | 130 | 1 | 130 |
| Ibuprofen-OVinyl | 1.03 | 130 | 1 | 130 |
| Hexobarbital | 1.12 | 185 | 1.08 | 180 |
| Mesuximid | (1.02) | 145 | 1.04 | 140 |
| Ethosuximid | 1.07 | 140 | (1.06) | 140 |
| Phensuximid | 1.02 | 160 | 1.03 | 160 |
| Methyprylon | 1.05 | 165 | (1.04) | 150 |
| Gluthetimid | 1.04 | 185 | 1.03 | 165 |
| Ethotoin | 1.17 | 195 | 1.09 | 190 |
| Mepivacain | 1 | 185 | 1 | 170 |

Tab. 52: Enantiomerentrennungen von Pharmaka

Die Enantiomere von Ethotoin wurden ebenfalls gut getrennt (**Abb. 112, rechts**). Diese Trennung gelang auch an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**). Allerdings war dafür fast die doppelte Retentionszeit nötig (**Abb. 112, Mitte**). Trotzdem war 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) besser für die Trennung dieser Stoffgruppe geeignet. So konnten hier auch die Methyl- bzw. Vinylester von Ibuprofen (**Abb. 112, links**), Ethosuximid und Methyprylon getrennt werden.

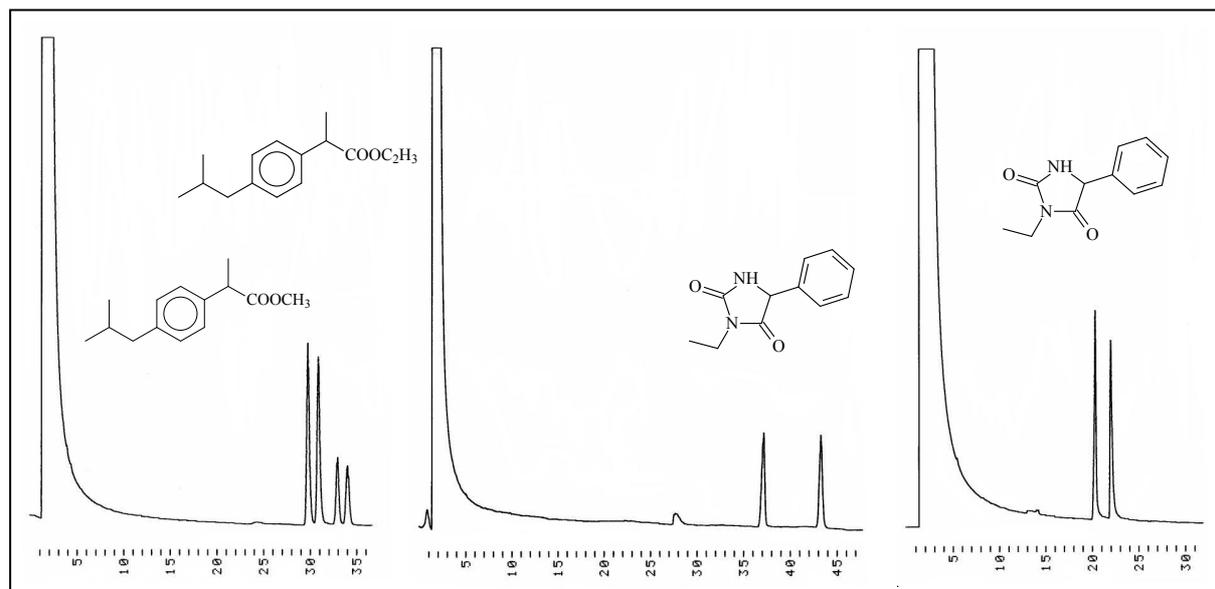


Abb. 112: Enantiomerentrennungen von Ibuprofen als Methylester und Vinylester (links, 130 °C) und Ethotoin (Mitte, 195 °C) an 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) und 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) (rechts, 190 °C)

Permethyliertes β -Cyclodextrin weist eine im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD geringere Vertiefung des Hohlraumes mit gleichzeitiger Erweiterung der Öffnung auf der sekundären Seite auf. Dies könnte zu einer verschlechterten Wechselwirkung zwischen dem Cyclodextrintorus und den Enantiomeren führen. Der Austausch einer Methyl- gegen eine Acetylgruppe zeigte eine besonders gute Enantioselektivität gegenüber polaren Gästen. Die Pentylsubstitution begünstigte dagegen die Diskriminierung von unpolaren Enantiomeren. Vermutlich kommt es bei diesen Derivaten zu einer direkten Wechselwirkung der Enantiomere mit den Substituenten an der Öffnung der sekundären Seite. Die Inklusion in den Cyclodextrintorus scheint dabei eine untergeordnete Rolle zu spielen.

4.6.3 Trennungen an 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48), 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70)

In dieser Gruppe wurden die in Position 3 monofunktionalisierten Derivate 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48), 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) hinsichtlich ihrer Eignung als chirale stationäre Phasen untersucht und mit den analogen persubstituierten Phasen 6-Me-2,3-Pe- β -CD, 2,6-Me-3-Pe- β -CD und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD verglichen. Da die monofunktionalisierten Derivate von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD einen größeren Einfluss der Position 3 zeigten, wurden lediglich in dieser Position Substitutionen vorgenommen.

Trennungen von Agrochemikalien und Pharmaka

Keine der drei monofunktionalisierten Phasen zeigte eine ausgeprägte Enantioselektivität für diese inhomogene Stoffklasse. So konnte an 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48) lediglich α -HCH vollständig getrennt werden, dessen Trennung auch an 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) gelang. Der Methylester von Ibuprofen konnte nicht an 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) getrennt werden, dessen Trennung an der peralkylierten Phase 2,6-Me-3-Pe- β -CD bei 135 °C ($\alpha = 1.04^{[265]}$) möglich ist. Sowohl an 2,6-Me-3-Pe- β -CD als auch an seinem monofunktionalisierten Derivat gelang die Trennung von Mecoprop, während an 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) keine der untersuchten Verbindungen getrennt werden konnte (Tab. 53).

Die drei monofunktionalisierten Phasen zeigten einen deutlichen Verlust an enantioselektiven Eigenschaften. Diese sollte auf die Monofunktionalisierung zurückzuführen sein. Es scheint unwahrscheinlich, dass der Methyl- bzw. Acetylsubstituent in Position 3 selbst eine Wechselwirkung zu dem Enantiomer verhindert. Vermutlich erfolgt eine Änderung in der Struktur der sekundären Seite, die dann wiederum eine Inklusion bzw. Diskriminierung erschwert. Der einzelne Methyl- bzw. Acetylsubstituent liegt zwischen Pentylsubstituenten in Position 3. An 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48) könnte die Methylsubstitution zu einer Lücke an C-3' führen. Die zwischen den Pentylresten wirkenden Van-der-Waals-Kräfte könnten zu einer Verengung der Öffnung auf der sekundären Seite führen. Der Acetylsubstituent an C-3' von 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) sollte dagegen aufgrund von Abstoßungskräften zu einer Vergrößerung dieser Lücke an C-3' führen. Die Verteilung der Pentylsubstituenten um die Öffnung der sekundären Seite wäre stark gestört. Eine Wechselwirkung mit Enantiomeren wäre erschwert.

| Agrochemikalien Pharmaka | 3',6-Me-2,3*-Pe- β - CD (48) | | 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) | | 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--------|---|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| α -HCH | 1.03 | 150 | 1.13 | 150 | 1 | 150 |
| Bromocyclen | 1 | 50 | 1 | 150 | 1 | 140 |
| <i>trans</i> -Chlordan | 1 | 170 | 1 | 175 | 1 | 170 |
| Mecoprop-OMe | 1 | 125 | 1.06 | 120 | 1 | 140 |
| Dichlorprop-OMe | 1 | 125 | 1.05 | 120 | 1 | 140 |
| Ibuprofen-OMe | (1.03) | 130 | 1 | 130 | 1 | 130 |
| Ibuprofen-OVinyl | (1.02) | 130 | 1 | 130 | 1 | 130 |
| Mesuximid | 1 | 140 | 1 | 140 | 1 | 140 |
| Ethosuximid | 1 | 140 | 1 | 140 | 1 | 140 |

Tab. 53: Enantiomerentrennungen von Pharmaka und Agrochemikalien

Trennungen von Alkoholen

Sowohl an 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) als auch an 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) war ein starker Verlust der Enantioselektivität feststellbar (**Tab. 54**). Von den untersuchten Alkoholen konnten lediglich Lavandulol, Linalool und 1-Phenylethanol an 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) getrennt werden. An 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) konnte keiner der untersuchten Terpenalkohole getrennt werden, obwohl deren Trennungen mit Ausnahme von Citronellol an 2,6-Me-3-Pe- β -CD möglich sind. An 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) gelang bei den Terpenalkoholen lediglich die Trennung von Menthol, auch hier war an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD die Trennung aller untersuchten terpenoider Alkohole möglich. Sowohl an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD ($\alpha = 1.07$ bei 100 °C^[259]) als auch an deren monofunktionalisiertem Derivat ($\alpha = 1.07$ bei 90°C) gelang die Trennung von 1-Phenylethanol an 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**). Möglicherweise führt der polare Acetylrest bzw. ein Methylsubstituent an C-3 zwischen den Pentylsubstituenten zu einer ungleichmäßigen Verteilung dieser Reste um die Öffnung der sekundären Seite. Dadurch könnte die Ausbildung von Einlagerungskomplexen erschwert sein.

| Alkohole | 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48) | | 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) | | 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) | |
|-----------------|-----------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Borneol | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 90 |
| Isoborneol | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 90 |
| Citronellol | 1 | 80 | 1 | 90 | 1 | 90 |
| Lavandulol | 1.02 | 60 | 1 | 90 | 1 | 90 |
| Linalool | 1.04 | 60 | 1 | 90 | 1 | 80 |
| Linalylacetat | 1 | 80 | 1 | 80 | 1 | 80 |
| Menthol | 1 | 80 | 1 | 90 | 1.04 | 80 |
| Menthylacetat | 1 | 80 | 1 | 80 | 1 | 75 |
| 3-Octanol | 1 | 60 | 1 | 60 | 1.04 | 60 |
| 1-Phenylethanol | 1.10 | 100 | 1 | 90 | 1.07 | 90 |

Tab. 54: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

Trennungen von Carbonsäuren

3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) zeigte wie alle Derivate von 2,6-Me-3-Pe- β -CD eine hohe Enantioselektivität für 2-Hydroxycarbonsäuren und erlaubte aufgrund seiner niedrigen Betriebstemperatur sogar die Analyse der niederen Vertreter dieser Stoffklasse. Lediglich 2-Hydroxyisopentansäure konnte nicht getrennt werden, dagegen war die Trennung der Enantiomere der 2-Hydroxyisohexansäure mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.09$ möglich (**Tab. 55**). **Abb. 113** zeigt die Enantiomerentrennung der Methylester der 2-Hydroxybuttersäure, 2-Hydroxyhexansäure und 2-Hydroxyoctansäure, die innerhalb von 17 min gelangen.

3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) zeigte auch gegenüber den untersuchten 2-Bromcarbonsäuren enantioselektive Eigenschaften. Für 2-Brompropionsäure und 2-Brombuttersäure gelangen zwar gute Trennungen, gegenüber 2,6-Me-3-Pe- β -CD sind sie jedoch verschlechtert. An der persubstituierten Phase gelang auch die Trennung der 3-Phenylmilchsäure ($\alpha = 1.07$ bei 135 °C^[267]), die an dem monofunktionalisiertem 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) nicht möglich war.

| Carbonsäuren-OMe | 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48) | | 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) | | 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) | |
|----------------------------|-----------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Buttersäure | 1.10 | 44 | 1.12 | 50 | 1.21 | 50 |
| 2-OH-Pentansäure | 1.31 | 50 | 1.29 | 60 | 1.24 | 60 |
| 2-OH-iso-Pentansäure | 1.19 | 50 | 1 | 60 | 1.07 | 50 |
| 2-OH-Hexansäure | 1.24 | 50 | 1.20 | 80 | 1.11 | 75 |
| 2-OH-iso-Hexansäure | 1.06 | 50 | 1.09 | 60 | 1.13 | 60 |
| 2-OH-Octansäure | 1.05 | 80 | 1.16 | 100 | 1.03 | 90 |
| 2-OH-Decansäure | 1.03 | 130 | 1.09 | 120 | 1 | 130 |
| 3-OH-Decansäure | 1 | 80 | 1 | 100 | 1 | 100 |
| 3-Phenylmilchsäure | 1 | 125 | (1.01) | 130 | 1 | 130 |
| Phenylbernsteinsäure | 1 | 125 | 1 | 135 | 1 | 130 |
| 2-Chlorbuttersäure | 1.17 | 44 | (1.07) | 40 | 1 | 50 |
| 2-Brompropionsäure | 1.49 | 44 | 1.20 | 40 | 1.13 | 40 |
| 2-Brombuttersäure | 1 | 44 | 1.27 | 55 | 1.07 | 50 |
| 2-Bromoctansäure | 1.06 | 130 | 1.11 | 120 | 1 | 120 |
| 3-Methylpentansäure | 1.05 | 40 | 1 | 50 | 1.04 | 50 |
| 4-Methylhexansäure | 1 | 40 | 1 | 50 | 1 | 60 |
| 2-Methyldecansäure | 1 | 125 | 1 | 130 | 1 | 130 |
| 2-Cyclopentenyl-malonsäure | 1 | 100 | 1 | 110 | 1 | 110 |
| 2-Cyclohexenyl-malonsäure | 1 | 130 | 1 | 110 | 1 | 110 |

Tab. 55: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren

An 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48) konnte neben den niederen 2-Hydroxycarbonsäuren auch die 2-Hydroxydecansäure getrennt werden (Abb. 114). Diese Trennung gelang an 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) dagegen nicht. Die niedrigeren Homologe konnten hier ebenfalls getrennt werden (Abb. 114). Dabei war die Trennung der Enantiomere der 2-Hydroxyhexansäure verglichen mit 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) bei gleicher Retentionszeit etwas schlechter, während die Trennung der 2-Hydroxyisohexansäure verbessert war.

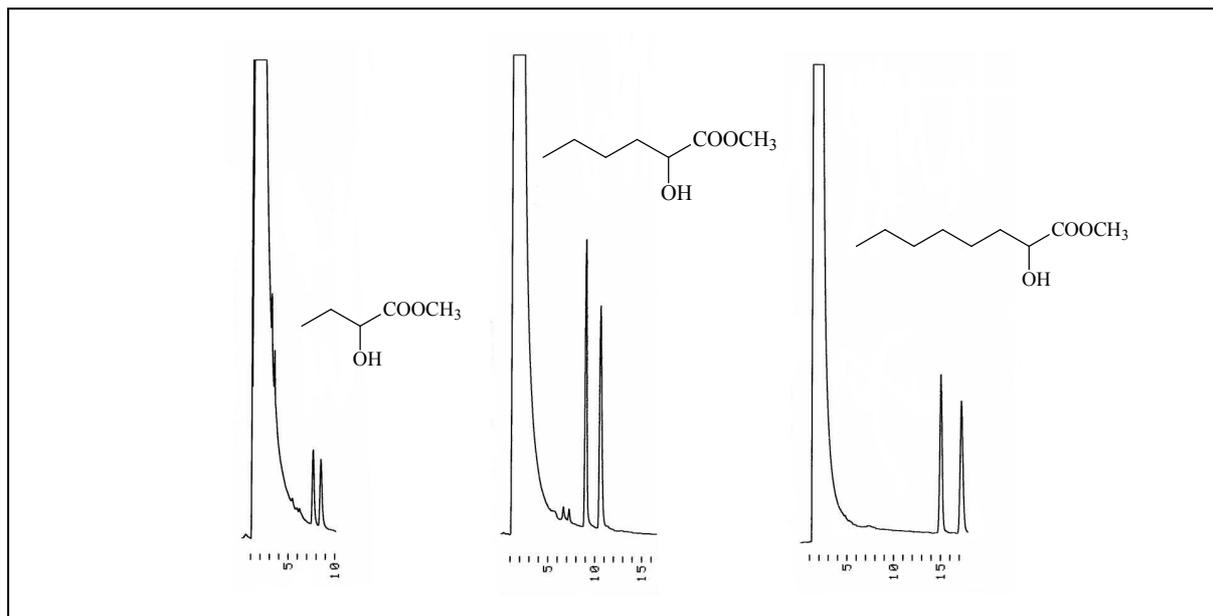


Abb. 113: Enantiomerentrennungen von 2-Hydroxybuttersäure-OMe (links, 50 °C), 2-Hydroxyhexansäure-OMe (Mitte, 80 °C) 2-Hydroxyoctansäure-OMe (rechts, 100 °C) an 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**)

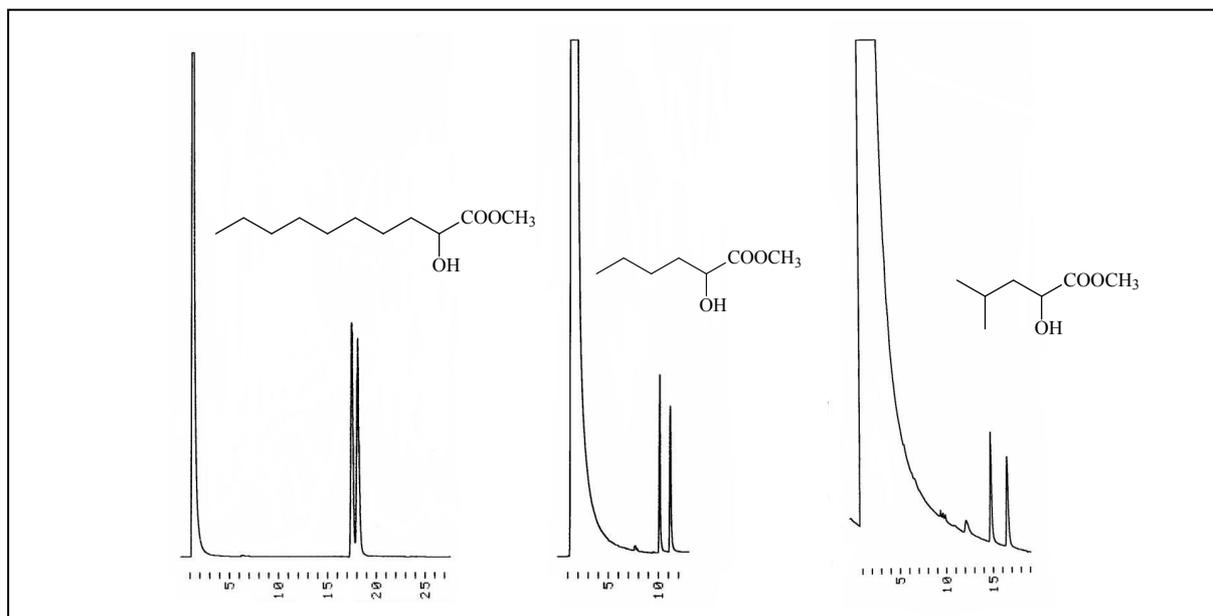


Abb. 114: Enantiomerentrennungen von 2-Hydroxydecansäure-OMe (links, 130 °C) an 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) und 2-Hydroxyhexansäure-OMe (Mitte, 75 °C) 2-Hydroxyisohexansäure-OMe (rechts, 60 °C) an 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**)

Die Monofunktionalisierung in Position 3 hat an den drei monofunktionalisierten Derivaten bei dieser Stoffklasse keinen rapiden Verlust der Enantioselektivität zur Folge. Bei den

untersuchten und getrennten Verbindungen handelt es sich um offenkettige Vertreter dieser Stoffklasse. Möglicherweise kann dadurch auch eine "Störung" im Substitutionsmuster der sekundären Seite überbrückt werden. Der Acetylrest von 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) könnte dann sogar für eine Wechselwirkung mit der funktionellen Gruppe der Carbonsäuren genutzt werden. Voluminösere Phenyl-Derivate konnten an keiner der monofunktionalisierten Phasen getrennt werden. Vermutlich ist hier eine gleichmäßige Verteilung der Substituenten um die Öffnung der sekundären Seite günstiger.

Trennungen von Ketonen

An 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) war gegenüber 2,6-Me-3-Pe- β -CD ebenfalls ein völliger Verlust an Enantioselektivität feststellbar (**Tab. 56**). Obwohl bereits 2,6-Me-3-Pe- β -CD keine besondere Enantioselektivität für diese Gruppe aufweist, gelang dennoch die Trennung von Citronellal mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.02$ ^[240]. An 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) waren ebenfalls keine Trennungen möglich. 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) war für diese Stoffklasse besser geeignet. Gegenüber der persubstituierten Phase ergab sich dennoch eine Verschlechterung. **Abb. 115** zeigt die Trennung von Carvon an 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**), die mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.02$ gelang.

| Ketone | 3',6-Me-2,3*-Pe- β - CD (48) | | 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) | | 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) | |
|-------------|--|--------|---|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Campher | 1 | 80 | 1 | 90 | 1 | 80 |
| Carvon | 1 | 90 | 1 | 90 | 1.02 | 75 |
| Citronellal | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 80 |
| Menthon | 1 | 90 | 1 | 80 | 1.05 | 70 |
| Isomenthon | 1 | 90 | 1 | 80 | 1.05 | 70 |

Tab. 56: Enantiomerentrennungen von Ketonen

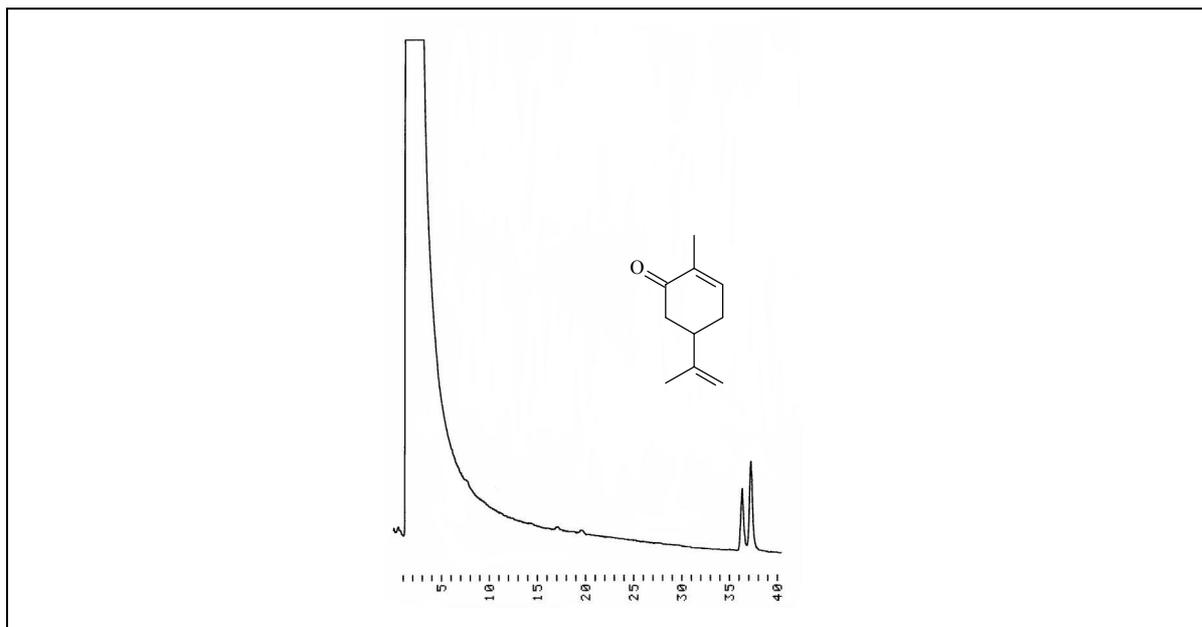


Abb. 115: Enantiomerentrennung von Carvon an 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**), 75 °C

Trennungen von Lactonen

Die untersuchten γ - und δ -Lactone konnten an 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) nicht getrennt werden und war somit nicht für die Trennung von Lactonen geeignet (**Tab. 57**).

| Lactone | 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48) | | 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) | | 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) | |
|-----------------------|--|--------|---|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| γ -Hexalacton | 1 | 100 | (1.03) | 100 | 1.08 | 90 |
| γ -Heptalacton | 1 | 100 | (1.01) | 100 | 1.03 | 100 |
| γ -Octalacton | 1 | 100 | (1.03) | 120 | 1.02 | 105 |
| γ -Nonalacton | 1 | 105 | (1.04) | 120 | (1.01) | 110 |
| γ -Decalacton | 1 | 105 | (1.02) | 130 | (1.01) | 110 |
| δ -Hexalacton | 1 | 100 | 1 | 120 | 1 | 100 |
| δ -Heptalacton | 1 | 100 | 1 | 120 | 1 | 105 |
| δ -Octalacton | 1 | 100 | 1 | 120 | 1 | 110 |
| δ -Nonalacton | 1 | 100 | 1 | 120 | 1 | 110 |

Tab. 57: Enantiomerentrennungen von Lactonen

Die Homologe der γ -Lactone lassen sich mit Ausnahme der höheren Homologe an anderen Derivaten von 2,6-Me-3-Pe- β -CD vollständig trennen.

An 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) gelang dagegen nur eine unvollständige Trennung der Enantiomere der γ -Lactone. Die Trennung der δ -Lactone ist auch an anderen persubstituierten Derivaten von 2,6-Me-3-Pe- β -CD problematisch, so dass die nicht erfolgte Trennung hier nicht weiter überrascht. 6-Me-2,3-Pe- γ -CD ist ebenfalls nicht für die Trennungen von δ -Lactonen und nur eingeschränkt für γ -Lactone geeignet. An 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) war für die untersuchten δ -Lactone ebenfalls keine Enantioselektivität erkennbar. Die niedrigeren Homologe der γ -Lactone konnten dagegen getrennt werden, die höheren Homologe wurden nicht mehr basisliniengetrennt.

Trennungen von anderen Substanzen

2,6-Me-3-Pe- β -CD und seine bisher synthetisierten und untersuchten persubstituierten Derivate sind für die Aminosäureanalytik nicht geeignet. Es gelingen nur einzelne Trennungen, darunter die von Alanin, die auch an dem monofunktionalisiertem Derivat 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) möglich war (**Tab. 58**). Phenylalanin konnte nur angetrennt werden. Die Trennung von 2-Aminoocetan als TFA-Derivat gelingt an 2,6-Me-3-Pe- β -CD nur unwesentlich besser, wobei keine Basislinientrennung erzielt wird. Die untersuchten Olefine werden dagegen an 2,6-Me-3-Pe- β -CD deutlich besser getrennt. An 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) war keine Trennung möglich. 2,6-Me-3-Pe- β -CD ist für seine hohe Enantioselektivität für Epoxide bekannt, die an 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) jedoch nicht mehr vorhanden ist. Keines der untersuchten Epoxide konnte in die Enantiomere getrennt werden.

Auch 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) zeigten eine deutlich verschlechterte Enantioselektivität. Die an 6-Me-2,3-Pe- γ -CD trennbaren Aminosäuren Phenylalanin und Alanin konnten an dem monofunktionalisiertem Derivat gar nicht bzw. nur angetrennt werden. Auch die Trennung von Limonen gelang, im Gegensatz zu 6-Me-2,3-Pe- γ -CD, nicht vollständig. Die anderen untersuchten Olefine und Epoxide konnten an 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) ebenfalls nicht getrennt werden. Die persubstituierte Phase ist dagegen auch zur Trennung dieser Stoffklassen geeignet. Dabei handelt es sich hauptsächlich um unpolare Verbindungen und sollte durch eine unpolare Substitution an der Öffnung der sekundären Seite begünstigt werden. Eine partielle Polarisierung führt möglicherweise zu

einer verminderten Wechselwirkung zwischen Gast und Cyclodextrinderivat. Allerdings war auch die unpolarere Methylsubstitution an 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) nicht für die Trennung der untersuchten Olefine und Epoxide geeignet. Hier konnte außer der von Alanin keine vollständige Trennung erreicht werden.

| Substanz | 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48) | | 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) | | 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) | |
|------------------------------|-----------------------------------|--------|--------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Alanin-OMe/TFA | 1.09 | 60 | 1.27 | 80 | (1.03) | 60 |
| Phenylalanin-OMe/TFA | (1.03) | 130 | (1.05) | 130 | 1 | 125 |
| Leucin-OMe/TFA | 1 | 90 | 1 | 90 | 1.10 | 80 |
| Isoleucin-OMe/TFA | 1 | 90 | 1 | 90 | 1.08 | 85 |
| Valin-OMe/TFA | (1.03) | 70 | 1.24 | 80 | 1.08 | 80 |
| 2-Aminoocctan/TFA | 1 | 90 | 1 | 90 | 1.03 | 90 |
| 4-Methyl-[2.2]-paracyclophan | 1 | 150 | 1 | 150 | 1 | 150 |
| α -Thujen | 1 | 44 | 1 | 40 | (1.03) | 40 |
| β -Pinen | 1 | 44 | 1 | 40 | 1 | 40 |
| Limonen | 1 | 50 | 1 | 60 | (1.05) | 50 |
| 1,2-Epoxydecan | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 90 |
| 1,2-Epoxyundecan | 1 | 90 | 1 | 90 | 1 | 90 |
| Epoxystryol | 1 | 105 | 1 | 100 | 1 | 90 |

Tab. 58: Enantiomerentrennungen von verschiedenen Substanzen

Die persubstituierten Mutterphasen 6-Me-2,3-Pe- β -CD, 2,6-Me-3-Pe- β -CD und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD weisen alle an C-3 Pentylsubstituenten auf. Vermutlich führt die Substitution eines Pentyl- gegen einen kürzeren Methyl- oder Acetylrest zu einer veränderten Verteilung der hydrophoben Alkylketten an der Öffnung der sekundären Seite. Bei 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) würde dies zu einer Lücke im Bereich der hydrophoben Alkylketten führen. Diese ungleichmäßige Verteilung könnte möglicherweise aufgrund der wirkenden Van-der-Waals-Kräfte zwischen den Pentylsubstituenten zu einer Verengung der sekundären Seite führen. Dadurch könnte die Inklusion und Diskriminierung von Enantiomeren gestört sein.

Der polare Acetylrest könnte dagegen aufgrund elektrostatischer Abstoßungskräfte die Lücke in dem Pentylgerüst vergrößern. Auch hier sollte es dann zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Alkylketten um die Öffnung der sekundären Seite kommen. Diese könnte auch hier zu einer verschlechterten Enantioselektivität führen.

4.6.4 Trennungen an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59), 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63)

In dieser Gruppe wurden drei monofunktionalisierte Derivate von Lipodex E[®] hinsichtlich ihrer Eignung als chirale stationäre Phasen untersucht und mit der persubstituierten Phase Lipodex E[®] (3-Bc-2,6-Pe- γ -CD) verglichen. Die Derivate weisen unterschiedliche Polaritäten auf, so ist 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59) unpolarer als Lipodex E[®], während 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) polarer sind. Dadurch sollten sich Unterschiede in der Enantioselektivität ergeben, die beispielsweise bei dem gegenüber 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD polarerem 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD positive Auswirkungen zeigte. An 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) wurden wie bei den zuvor untersuchten Derivaten von 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (48), 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (53) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (70) kürzere Substituenten an C-3' in das Gerüst eingebaut. Das könnte auch hier zu einer veränderten Verteilung der Butyryl- und Pentylsubstituenten um die Öffnung der sekundären Seite und zu einem deutlichen Verlust der enantioselektiven Eigenschaften führen.

Trennungen von Agrochemikalien

Wie Lipodex E[®] waren auch die drei synthetisierten monofunktionalisierten Derivate nicht für die Analyse von Agrochemikalien geeignet. α -HCH war die einzige Verbindung, die, allerdings mit unterschiedlicher Qualität, an allen Phasen vollständig getrennt wurde. Während die Trennfaktoren an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59) ($\alpha = 1.09$) und 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) ($\alpha = 1.11$) mit dem an Lipodex E[®] ($\alpha = 1.10$) vergleichbar waren, war die Trennung an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) ($\alpha = 1.05$) deutlich schlechter. Eine leichte Verbesserung zeigte sich allerdings an 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62), an der sowohl Bromocyclen als auch Mecoprop angetrennt wurden, was somit auf eine höhere

Enantioselektivität hinwies als bei Lipodex E[®]. Vermutlich wird das Gerüst aus Butyryl- und Pentylresten an der Öffnung der sekundären Seite stärker durch polare Acyl- als durch lipophile Alkylreste verändert. Die freie Hydroxygruppe an 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) sollte ebenfalls einen Einfluss auf die Verteilung der Substituenten an der Öffnung der sekundären Seite haben. Diese hat aber eine geringere Veränderung der Enantioselektivität zur Folge. Möglicherweise kann die Hydroxygruppe zur Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung genutzt werden, so dass hier eine neue Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast ausgebildet wird.

Trennungen von Alkoholen

Lipodex E[®] ist für die Enantiomertrennung von Alkoholen geeignet, die Enantioselektivität ging an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) jedoch fast vollständig verloren. Lediglich Borneol und Menthol konnten angetrennt werden (**Tab. 59**). Der kurze Acetylrest scheint tatsächlich die Anordnung der Substituenten zu verändern. Vermutlich führt dies zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Substituenten an der Öffnung der sekundären Seite.

Im Vergleich dazu war die Enantioselektivität für diese Stoffklasse an 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) verbessert, so konnten Borneol, Menthol und 1-Phenylethanol vollständig getrennt und Isoborneol, Neomenthol und α -Terpineol angetrennt werden. Das unpolare Cyclodextrinderivat 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) ergab hier den positivsten Einfluss auf die Enantiomertrennungen und war gegenüber Lipodex E[®] (60 % in Polysiloxan OV 1701) teilweise sogar verbessert. Im Gegensatz dazu sind Borneol, Isoborneol und Neomenthol an Lipodex E[®] nicht basisliniengetreunt. Allerdings gelingen die Trennungen von Linalylacetat und α -Terpineol an Lipodex E[®] besser als an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**). Vermutlich spielt bei der chiralen Erkennung von Alkoholen die Wechselwirkung zwischen dem lipophilen Kohlenwasserstoffgerüst des Alkohols und den lipophilen Substituenten an C-2 und C-3 eine Rolle. Zwischen der polaren Hydroxygruppe der Alkohole und den polaren Esterfunktionen der C-3-Acylgruppen könnte dann eine Wechselwirkung erfolgen. Der zusätzliche Pentylrest an C-3 von 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) sollte dagegen zu einer gleichmäßigen Verteilung der Substituenten an der Öffnung der sekundären Seite führen. Die Lipophilie könnte etwas erhöht sein, so dass sich eine verbesserte Wechselwirkung zu Kohlenwasserstoffgerüsten positiv auf die Enantioselektivität auswirken würde.

| Alkohole | 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59) | | 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) | | 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) | |
|---------------------|------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Borneol | 1.04 | 70 | 1.03 | 85 | (1.01) | 75 |
| Isoborneol | 1.03 | 70 | (1.02) | 80 | 1 | 75 |
| <i>cis</i> -Carveol | 1 | 75 | 1 | 85 | 1 | 80 |
| Citronellol | 1 | 70 | 1 | 80 | 1 | 80 |
| Lavandulol | (1.01) | 75 | 1 | 100 | 1 | 80 |
| Linalool | 1.06 | 55 | 1 | 75 | 1 | 80 |
| Linalylacetat | 1 | 70 | 1 | 85 | 1 | 80 |
| Menthol | 1.04 | 75 | 1.03 | 85 | (1.01) | 80 |
| Neomenthol | 1.02 | 70 | (1.03) | 85 | 1 | 80 |
| 1-Phenylethanol | 1.04 | 95 | 1.04 | 95 | 1 | 100 |
| 2-Octanol | 1 | 80 | 1 | 85 | 1 | 80 |
| Terpinen-4-ol | 1 | 75 | 1 | 85 | 1 | 80 |
| α -Terpineol | (1.02) | 75 | (1.01) | 85 | 1 | 80 |

Tab. 59: Enantiomerentrennungen von Alkoholen

Fehlt ein Butyrylrest wie an 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**), kann möglicherweise eine zusätzliche Bindung zur Hydroxygruppe ausgebildet werden. Das Gerüst aus Pentyl- und Butyrylresten an C-2 und C-3 könnte die Öffnung an der sekundären Seite zwar etwas verengen, die Oberfläche der Öffnung wäre aber kaum verändert. Die Veränderung würde sich hauptsächlich weiter im Innern des Cyclodextrins bemerkbar machen.

Trennungen von Aminosäuren

Aufgrund seiner hohen Enantioselektivität hat sich Lipodex E[®] in der Aminosäureanalytik als chirale stationäre Phase durchgesetzt. Die drei monofunktionalisierten Derivate erwiesen sich ebenfalls als geeignet. Allerdings zeigten die Phasen auch hier Unterschiede in der Enantioselektivität (**Tab. 60**). Während an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) die Trennungen von Cystein und Phenylalanin nicht möglich waren, war 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) nicht für Phenylalanin und Leucin geeignet. Cystein wurde hier dagegen gut getrennt ($\alpha = 1.04$).

Die Trennung ist mit der an Lipodex E[®] ($\alpha = 1.05$) vergleichbar. An 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) war ebenfalls die Trennung von Cystein nicht möglich.

| Aminosäuren- OMe/TFA | 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ - CD (59) | | 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) | | 3'-Ac-3*-Bc-2,6- Pe- γ -CD (63) | |
|-------------------------|---|--------|---|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Alanin | 1.10 | 85 | 1.06 | 85 | 1.08 | 85 |
| Asparaginsäure | 1.32 | 110 | 1 | 110 | 1 | 110 |
| Cystein | 1 | 100 | 1.04 | 120 | 1 | 120 |
| Glutaminsäure | 1.12 | 115 | 1.14 | 115 | 1.11 | 115 |
| Isoleucin | 1.22 | 90 | 1.20 | 90 | 1.10 | 90 |
| Leucin | 1.19 | 90 | 1 | 90 | 1.06 | 90 |
| Methionin | 1.09 | 110 | 1.04 | 125 | 1.03 | 120 |
| Phenylalanin | (1.02) | 115 | 1 | 125 | 1 | 125 |
| Prolin | 1.22 | 110 | 1.09 | 130 | 1.06 | 120 |
| Serin | 1.11 | 95 | 1.05 | 105 | 1.07 | 110 |
| Threonin | 1.06 | 90 | 1.07 | 100 | 1.04 | 100 |
| allo-Threonin | 1.35 | 105 | 1.33 | 110 | 1.16 | 115 |
| Valin | 1.20 | 90 | 1.09 | 90 | 1.09 | 90 |

Tab. 60: Enantiomerentrennungen von Aminosäuren-OMe/TFA

Bei Phenylalanin gelang im Gegensatz zu Lipodex[®] keine Basislinientrennung. Generell zeigte 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) die geringsten Abweichungen zu Lipodex E[®], allerdings gab es hier auch keine Verbesserung. Die Trennungen an 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) waren mit wenigen Ausnahmen, wie beispielsweise Threonin, nur mit gegenüber Lipodex E[®] und 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) schlechteren Trennfaktoren möglich. **Abb. 116** zeigt die Trennung von Alanin an Lipodex E[®] und den monofunktionalisierten Derivaten.

An Lipodex E[®] und 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) erfolgten die Trennungen bereits innerhalb von 8 min, an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) waren dagegen bereits 10 min nötig. An 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) war die Trennung auch nach 15 min noch schlechter.

Auffällig ist, dass vor allem die unpolaren Aminosäuren an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) im Vergleich zu 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) besser

getrennt wurden. Dies könnte tatsächlich auf eine günstigere Wechselwirkung zwischen dem lipophilen Kohlenwasserstoffgerüst der Aminosäuren und der im Vergleich zu 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) lipophileren Öffnung an der sekundären Seite hinweisen.

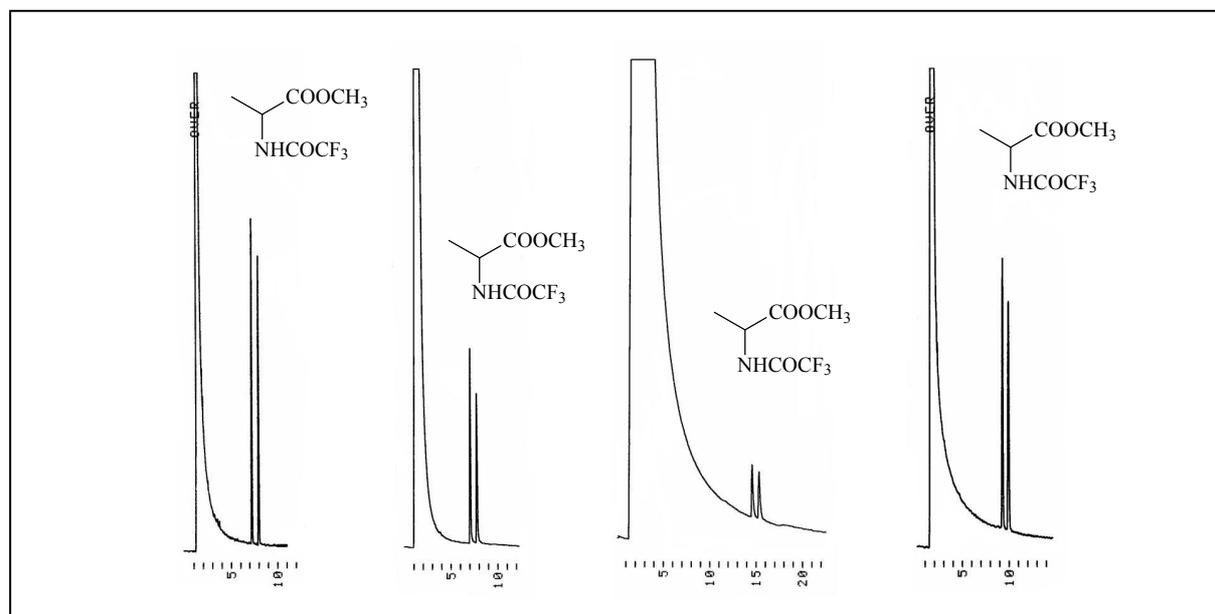


Abb. 116: Vergleichende Enantiomerentrennung von Alanin-OME/TFA an Lipodex E (links, 95 °C), 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) (Mitte links, 85 °C), 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) (Mitte rechts, 85 °C) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) (rechts, 85 °C)

Trennungen von Carbonsäuren

An Lipodex E[®] können die niedrigeren Homologe der 2-Hydroxycarbonsäuren getrennt werden, dagegen sind Trennungen von aromatischen Carbonsäuren und 3-Hydroxycarbonsäuren nicht möglich. Die synthetisierten monofunktionalisierten Derivate waren ebenfalls nur für die Enantiomerentrennungen der niedrigeren 2-Hydroxycarbonsäuren geeignet. Jedoch zeigten sich interessante Unterschiede (**Tab. 61**). So zeigte 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) auch hier die geringste Enantioselektivität und trennte nur die Enantiomere der 2-Hydroxyisopentansäure. Die homologe 2-Hydroxyisohexansäure konnte angetrennt werden. Unverzweigte 2-Hydroxycarbonsäuren wurden nicht getrennt. Auch hier scheint sich zu bestätigen, dass die Struktur der sekundären Seite stark verändert ist. Vermutlich ist die Enantioselektivität von einer regelmäßigen Verteilung der Substituenten an der Öffnung der sekundären Seite abhängig. An 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) waren die gleichen Trennungen möglich wie an Lipodex E[®], allerdings mit einer verbesserten Auflösung für die 2-

Hydroxypentansäure ($\alpha = 1.12$), die an Lipodex E[®] nur mit einem schlechteren Trennfaktor von $\alpha = 1.04$ erfolgte. Auffällig war die gute Trennung der 2-Hydroxyisohexansäure an 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**), die weder an Lipodex E[®] noch an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) gelingt und somit eine Erhöhung der Enantioselektivität gegenüber 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) aufweist, an der die Enantiomere lediglich angetrennt wurden. Dafür war jedoch die Trennung der 2-Hydroxypentansäure nicht möglich, die an Lipodex E[®] und 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) gelingt, während von den monofunktionalisierten Phasen 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) wiederum am besten für die Trennung der 2-Hydroxyisopentansäure geeignet war.

| Carbonsäuren | 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59) | | 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) | | 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) | |
|-------------------------------|---|--------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-OH-Pentansäure | 1.12 | 70 | 1 | 70 | 1 | 70 |
| 2-OH-iso-Pentansäure | 1.20 | 70 | 1.24 | 70 | 1.12 | 70 |
| 2-OH-Hexansäure | 1.07 | 70 | (1.01) | 70 | 1 | 70 |
| 2-OH-iso-Hexansäure | 1 | 70 | 1.05 | 70 | (1.01) | 70 |
| 2-OH-Octansäure | (1.02) | 85 | 1.02 | 85 | 1 | 85 |
| 2-OH-Decansäure | 1 | 130 | 1 | 130 | 1 | 135 |
| 3-OH-Decansäure | 1 | 130 | 1 | 130 | 1 | 135 |
| 3-Phenylmilchsäure | 1 | 120 | 1 | 125 | 1 | 125 |
| 2-Phenylbuttersäure-OEt | 1 | 95 | 1 | 105 | 1 | 110 |
| Phenylbernsteinsäure | 1 | 130 | 1 | 130 | 1 | 135 |
| Mandelsäure | 1 | 120 | 1 | 125 | 1 | 125 |
| 2-Cyclohexenylmalon- säure | 1 | 120 | 1 | 125 | 1 | 125 |
| 2-Methyldecansäure | 1 | 115 | 1 | 115 | 1 | 115 |

Tab. 61: Enantiomerentrennungen von Carbonsäuren-OMe

Trennungen von Halogen-Carbonsäuren

Die monofunktionalisierten Derivate zeigten wie auch Lipodex E[®] eine hohe Enantioselektivität für 2-Brom- und 2-Chlorcarbonsäuren, wobei die Enantioselektivität bei

den niedrigen Homologen am höchsten war (**Tab. 62**). Auch hier zeigten sich zwischen den einzelnen Phasen interessante Unterschiede.

| Halogen-Carbonsäuren | 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59) | | 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) | | 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) | |
|----------------------|------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| 2-Chlorpropionsäure | 2.96 | 54 | 1.83 | 60 | 1.58 | 60 |
| 2-Chlorbuttersäure | 1.70 | 75 | 2.01 | 75 | 1.32 | 80 |
| 2-Brompropionsäure | 1.62 | 60 | 1.43 | 60 | 1.29 | 60 |
| 2-Brombuttersäure | 1.59 | 80 | 1.54 | 80 | 1.27 | 80 |
| 2-Bromoctansäure | 1.11 | 95 | 1.09 | 105 | 1.03 | 100 |

Tab. 62: Enantiomerentrennungen von Halogen-Carbonsäuren

So ergaben die Trennungen an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) die kleinsten Trennfaktoren, während die Trennungen mit Ausnahme der 2-Chlorbuttersäure an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) am besten gelangen und mit denen an Lipodex E[®] vergleichbar waren. Die Enantiomere der 2-Chlorbuttersäure wurden an 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) ($\alpha = 2.01$) mit dem größten Trennfaktor getrennt. Diese Trennung gelang damit sogar besser als an Lipodex E[®] ($\alpha = 1.83$). Die Hydroxygruppe an C-3 führt scheinbar zu einer geringen Veränderung an der Öffnung der sekundären Seite. Diese ist möglicherweise etwas verengt, so dass für kleine lipophile Moleküle eine Wechselwirkung mit der Hydroxygruppe begünstigt und eine verbesserte Enantioselektivität beobachtet wird. Die beste Enantiomerentrennung wurde mit 2-Chlorpropionsäure an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) ($\alpha = 2.96$) erzielt und war damit ebenfalls gegenüber Lipodex E[®] ($\alpha = 2.76$) verbessert (**Abb. 117**).

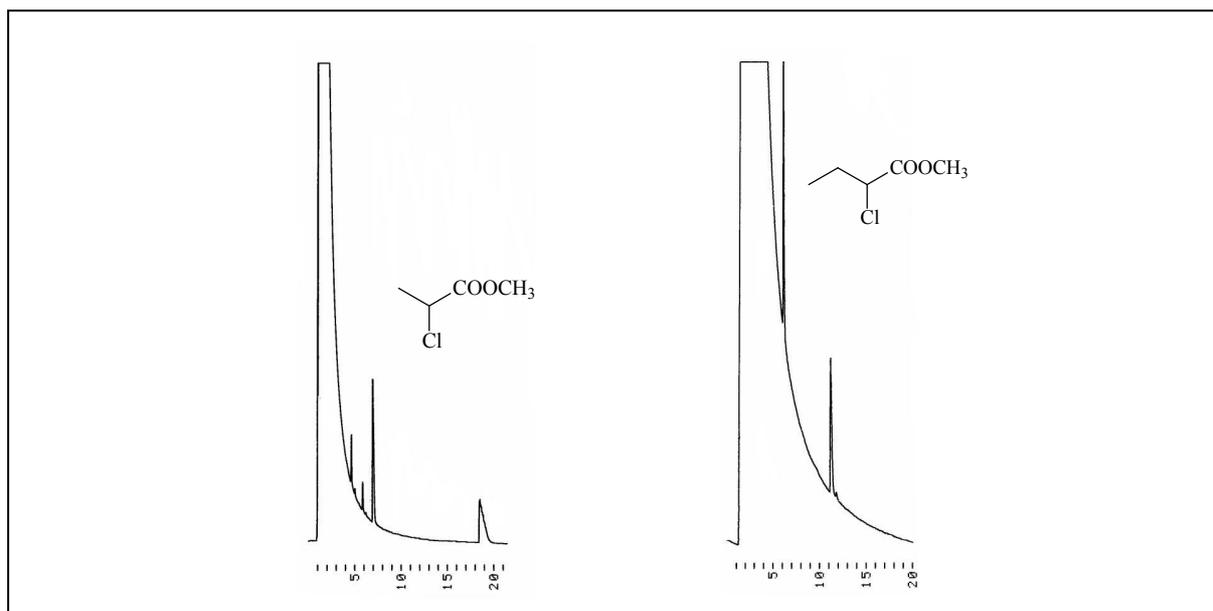


Abb. 117: Enantiomerentrennung von 2-Chlorpropionsäure-OMe an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) (links, 54 °C) und 2-Chlorbuttersäure-OMe an 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) (rechts, 75 °C)

Trennungen von Ketonen und Aldehyden

Auch hier war das unpolare 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) den polaren Derivaten 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) überlegen und in seiner Enantioselektivität mit dem von Lipodex E[®] vergleichbar (**Tab. 63**).

| Ketone/Aldehyde | 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59) | | 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) | | 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) | |
|-----------------|---|--------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Campher | 1.15 | 75 | 1.09 | 90 | 1.08 | 80 |
| Carvon | 1.03 | 75 | 1.02 | 75 | 1 | 85 |
| Citronellal | 1 | 75 | 1 | 75 | 1 | 80 |
| Fenchon | 1.06 | 75 | 1.04 | 75 | 1.03 | 70 |
| α -Ionon | 1.06 | 95 | 1.04 | 75 | 1.03 | 70 |
| Menthon | 1.13 | 75 | 1.11 | 80 | 1.05 | 75 |
| Isomenthon | 1.16 | 75 | 1.14 | 80 | 1.05 | 75 |

Tab. 63: Enantiomerentrennungen von Aldehyden und Ketonen

Die schlechtesten Trennungen wurden auch hier an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) beobachtet. So wurde Carvon an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) nicht getrennt. Dagegen gelang die Trennung sowohl an den monofunktionalisierten Phasen 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) ($\alpha = 1.03$) und 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) ($\alpha = 1.02$) als auch an Lipodex E[®] ($\alpha = 1.02$), wobei an allen drei Phasen das (+)-Enantiomer vor dem (-)-Enantiomer eluierte. **Abb. 118** zeigt die Trennungen von Isomenthon und Menthon, die trotz ähnlicher Trennfaktoren an Lipodex E[®] ($\alpha = 1.18$, $\alpha = 1.15$), 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) ($\alpha = 1.16$, $\alpha = 1.13$) und 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) ($\alpha = 1.14$, $\alpha = 1.11$) Unterschiede zeigen. So eluierte je ein Enantiomer von Isomenthon und Menthon an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) zusammen, während die Trennung an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) ($\alpha = 1.05$) schlechter war. Citronellal konnte wie auch an Lipodex E[®], an keiner der untersuchten Phasen getrennt werden.

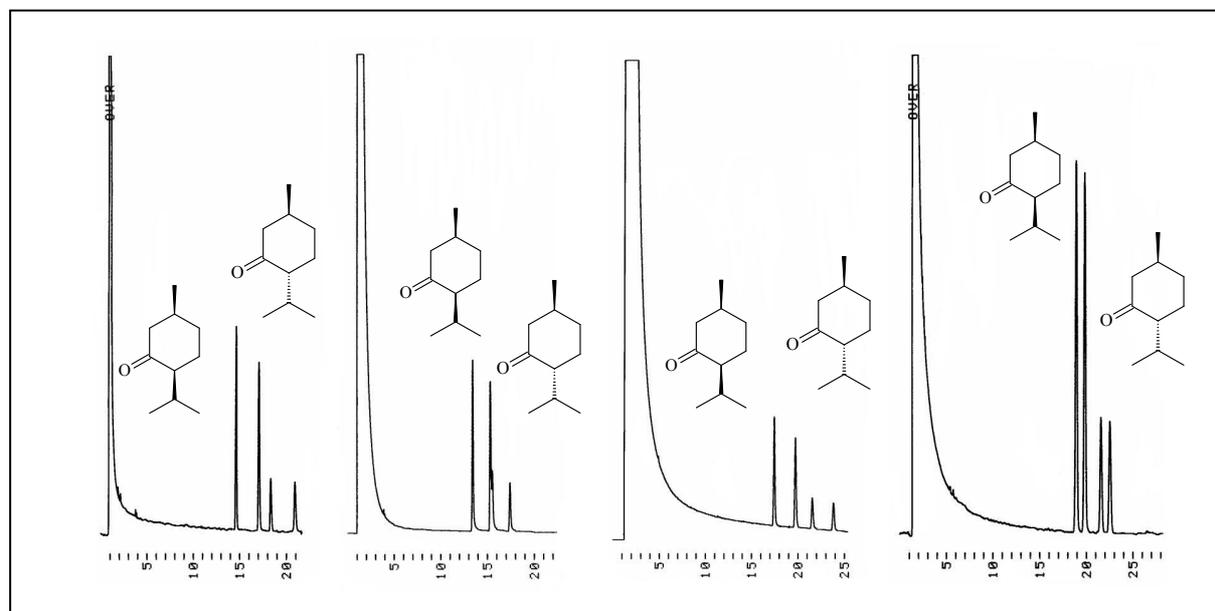


Abb. 118: Vergleichende Enantiomertrennung von Isomenthon und Menthon an Lipodex E (links, 75 °C), 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) (Mitte links, 75 °C), 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) (Mitte rechts, 80 °C) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) (rechts, 75 °C)

3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) und 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) zeigten im Vergleich zu Lipodex E[®] die geringsten Veränderungen in der Enantioselektivität. Die unpolarere 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) war der polareren Phase 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) jedoch überlegen. Die Pentylsubstitution an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) scheint die Verteilung der Butyryl- und Pentylsubstituenten an der Öffnung der sekundären Seite nur wenig zu verändern. Die Esterfunktion scheint für die chirale Erkennung keine Bedeutung zu haben. An 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) könnte dagegen die Öffnung der sekundären Seite etwas

verengt sein. Oberflächlich erscheint die Verteilung der Butyryl- und Pentylsubstituenten an der Öffnung jedoch gleichmäßig. Eine chirale Erkennung wäre zwar möglich, aber etwas erschwert.

Trennungen von Lactonen

Die Enantiomere der γ -Lactone können sowohl an Lipodex E[®], als auch an den monofunktionalisierten Derivaten ab γ -Octalacton in der Reihenfolge der Homologe getrennt werden (Tab. 64).

| Lactone | 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59) | | 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) | | 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) | |
|------------------------|------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| γ -Hexalacton | 1.19 | 104 | 1.08 | 120 | 1.08 | 110 |
| γ -Heptalacton | 1.11 | 115 | 1.11 | 125 | 1.12 | 115 |
| γ -Octalacton | 1.14 | 115 | 1.08 | 125 | 1.08 | 115 |
| γ -Nonalacton | 1.07 | 125 | 1.05 | 130 | 1.03 | 125 |
| γ -Decalacton | 1.06 | 125 | 1.04 | 130 | 1.03 | 125 |
| δ -Hexalacton | 1.10 | 115 | 1.06 | 125 | 1.06 | 115 |
| δ -Heptalacton | 1.09 | 125 | 1.06 | 130 | 1.07 | 125 |
| δ -Octalacton | 1.04 | 125 | 1.07 | 130 | 1.04 | 125 |
| δ -Nonalacton | (1.02) | 125 | 1.04 | 130 | (1.02) | 125 |
| δ -Decalacton | (1.01) | 135 | 1.03 | 135 | (1.01) | 140 |
| δ -Undecalacton | (1.01) | 135 | 1.03 | 135 | 1 | 140 |
| δ -Dodecalacton | (1.01) | 135 | 1.03 | 135 | 1 | 140 |

Tab. 64: Enantiomerentrennungen von Lactonen

γ -Hexa- und γ -Heptalacton eluierten verzahnt ineinander. Allerdings wies 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) auch hier wieder die geringste Enantioselektivität auf. Die Enantiomerentrennungen der δ -Homologe zeigten ebenfalls Unterschiede. Diese machen deutlich, dass sich bereits kleine Veränderungen im Substitutionsmuster der sekundären Seite auf den Trennmechanismus auswirken können. An Lipodex E[®] werden δ -Hepta- und δ -

Octalacton ineinander verzahnt getrennt. Zuerst eluiert ein Enantiomer von δ -Heptalacton, dann beide Enantiomere von δ -Octalacton, gefolgt von dem zweiten Enantiomer des δ -Heptalactons (**Abb. 119**). An 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) wurden die Enantiomere dagegen in der Reihenfolge ihrer Homologe getrennt. An der letzteren stationären Phase gelang die Trennung der höheren Homologe nicht oder nicht vollständig, was dagegen bei Lipodex E[®], 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) und 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) möglich war. An 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) eluierte zunächst ein Enantiomer von δ -Heptalacton und δ -Octalacton, gefolgt von dem zweiten Enantiomer des δ -Heptalactons und dann des δ -Octalactons.

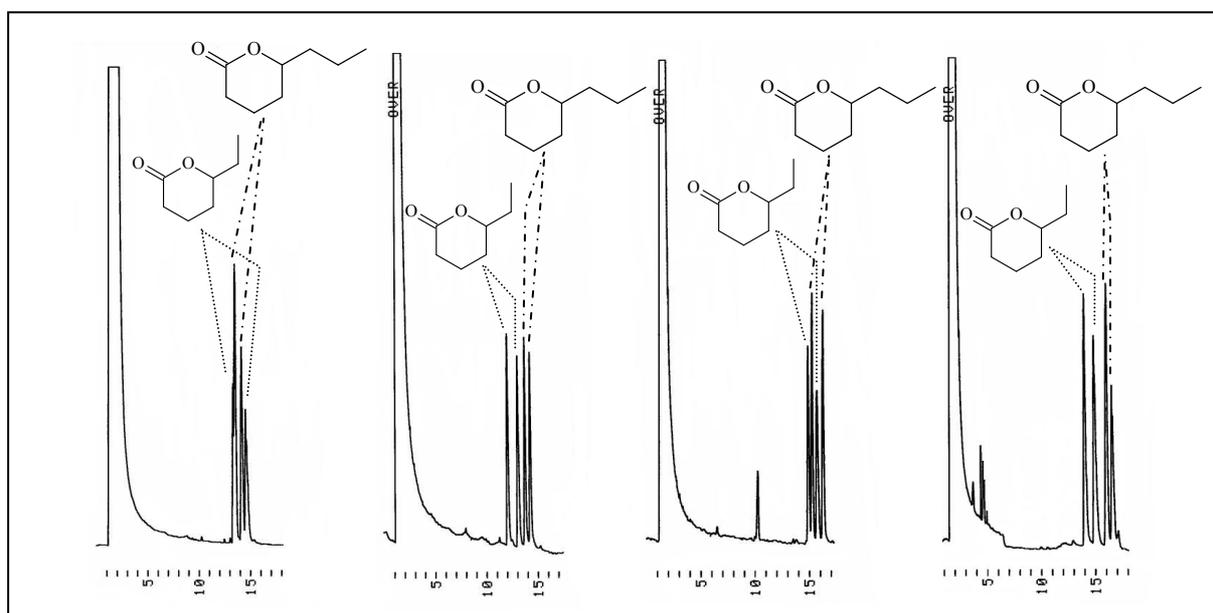


Abb. 119: Vergleichende Enantiomerentrennung von δ -Hepta- und δ -Octalacton an Lipodex E (links, 125 °C), 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) (Mitte links, 125 °C), 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) (Mitte rechts, 130 °C) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) (rechts, 125 °C)

Trennungen von Pharmaka

Lipodex E[®] zeigte für diese inhomogene Gruppe keine besondere Enantioselektivität. So konnten von den untersuchten Verbindungen nur Ethosuximid ($\alpha = 1.05$) und Phensuximid ($\alpha = 1.04$) getrennt werden (**Tab. 65**). Während die Trennungen an 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) und 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) kaum verschlechtert waren, konnten Ethosuximid und Phensuximid an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) nur angetrennt werden. Es zeigte sich auch hier, dass die Monofunktionalisierung mit einem Acetyl-Rest in Position 3 an Lipodex E einen negativen Einfluss auf die Enantioselektivität hat. Diese war jedoch an 3'-OH-3*-Bc-

2,6-Pe- γ -CD (**62**) deutlich verändert. So konnten die Enantiomere von Methyprylon angetrennt werden, deren Trennung an Lipodex E[®] nicht gelingt. Möglicherweise ermöglicht die freie Hydroxygruppe an C-3' eine direkte Wechselwirkung mit den funktionellen Gruppen von Methyprylon.

| Pharmaka | 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (59) | | 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (62) | | 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (63) | |
|------------------|---|--------|--|--------|--|--------|
| | α | T [°C] | α | T [°C] | α | T [°C] |
| Ibuprofen-OMe | 1 | 130 | 1 | 135 | 1 | 135 |
| Ibuprofen-OVinyl | 1 | 130 | 1 | 135 | 1 | 135 |
| Mesuximid | 1 | 145 | 1 | 150 | 1 | 150 |
| Ethosuximid | 1.04 | 125 | 1.02 | 130 | (1.01) | 125 |
| Phensuximid | 1.03 | 155 | 1.04 | 155 | (1.02) | 155 |
| Methyprylon | 1 | 145 | (1.02) | 150 | 1 | 150 |

Tab. 65: Enantiomerentrennungen von Pharmaka

Die Pentylsubstitution an C-3 von 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) bewirkte bei allen Stoffklassen im Vergleich zu Lipodex E[®] eine am wenigsten veränderte Enantioselektivität. Der Pentylrest ist um ein Kohlenstoffatom verlängert, weist dagegen keine Esterfunktion auf. Dies scheint die Verteilung der übrigen Substituenten um die Öffnung der sekundären Seite kaum zu beeinflussen. Daraus resultiert eine im Vergleich zu Lipodex E[®] wenig veränderte Enantioselektivität. Einige Verbindungen können hier jedoch etwas besser getrennt werden, wie z.B. einige Alkohole. Die partiell höhere Lipophilie könnte die Wechselwirkung zu lipophileren Kohlenwasserstoffgerüsten begünstigen. Daraus könnte eine höhere Enantioselektivität resultieren, wie sie hier teilweise beobachtet wurde.

3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) zeigte bei allen Stoffklassen die geringste Enantioselektivität und ist teilweise dramatisch verschlechtert. Der Acetylrest hat zwar wie die Butyrylreste ebenfalls eine Esterfunktion, ist aber um zwei Kohlenstoffatome verkürzt. Dadurch könnte an der Oberfläche der sekundären Seite eine Lücke entstehen, die zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Substituenten an dieser Öffnung führt. Vermutlich ist dadurch zwar die Wechselwirkung zu Enantiomeren möglich, die chirale Erkennung an dieser Seite jedoch erschwert. Daraus würde eine verschlechterte Enantioselektivität resultieren.

Eine freie Hydroxygruppe an C-3 von 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) zeigte im Vergleich zu 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) dagegen wesentlich bessere Trennergebnisse. Möglicherweise kann hier die entstandene Lücke durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Kohlenwasserstoffketten wieder geschlossen werden. Dies könnte eine leichte Verengung der sekundären Seite zur Folge haben. Dadurch würde die Verteilung der Substituenten auf der Oberfläche der Öffnung wieder gleichmäßig erscheinen. Erst im Innern des Cyclodextrins, also an den Esterfunktionen würde sich diese Veränderung bemerkbar machen. Die freie Hydroxygruppe könnte aber auch eine Wechselwirkung, durch Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, zu polare Gruppen der Enantiomere begünstigen.

Die unterschiedlichen Trenneigenschaften der einzelnen monofunktionalisierten Derivate zeigen, dass sich kürzere Substituenten negativ auf die Enantioselektivität auswirken. Die Polarität dieser Substituenten scheint dagegen von untergeordneter Rolle zu sein. Möglicherweise ist die Enantioselektivität bei Cyclodextrinderivaten mit langen Alkyl- oder Acylgruppen an der sekundären Seite weniger von einer Inklusion in den Cyclodextrinhohlraum abhängig, sondern vielmehr von der Form der Öffnung. Die Verkürzung eines einzelnen Substituenten würde zu einer Lücke und somit zu einer ungleichmäßigen Verteilung der restlichen Substituenten führen. Das Fehlen eines Substituenten könnte dagegen ausgeglichen werden und lediglich eine leichte Verengung der Öffnung zur Folge haben. Diese Veränderung hätte jedoch geringere Auswirkungen auf die Enantioselektivität, da die Öffnung oberflächlich eine gleichmäßige Struktur aufweist. Die Enantioselektivität ist dann weniger stark verändert.

Kapitel 5 Zusammenfassung

Lipophile Cyclodextrinderivate wurden 1988 erfolgreich in die enantioselektive Kapillargaschromatographie eingeführt und zählen heute zu den erfolgreichsten chiralen stationären Phasen. Seither wurden eine ganze Reihe alkylierter und acylierter Cyclodextrinderivate entwickelt, die aufgrund ihrer unterschiedlichsten enantioselektiven Eigenschaften die Enantiomertrennung bei nahezu allen ausreichend flüchtigen Substanzen erlauben. Dabei bieten die unterschiedlich reaktiven primären und sekundären Hydroxygruppen der Cyclodextrine große Variationsmöglichkeiten hinsichtlich des Substitutionsmusters. Bereits geringe Unterschiede können hier die Enantioselektivität stark beeinflussen. Dies wird trotz der bereits vorhandenen Phasen auch in Zukunft die Entwicklung neuer Cyclodextrinderivate für die enantioselektive Kapillargaschromatographie erfordern. Ziel dieser Arbeit war die Darstellung persubstituierter, bifunktionalisierter und monofunktionalisierter Cyclodextrinderivate und Untersuchung ihrer Enantioselektivitäten als polysiloxanverdünnte chirale stationäre Phasen in der Kapillargaschromatographie.

Zur Darstellung der regioselektiv persubstituierten Phasen 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) und 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**) wurde das nach Fügedi^[107] synthetisierte 6-TBDMS- β -CD (**1**) mit Ethyliodid bzw. Trideuteromethyliodid umgesetzt. Die Pentylsubstitution der sekundären Hydroxygruppen in 6-TBDMS- γ -CD (**10**) und anschließende Desilylierung der primären Hydroxygruppen der Glucose-Einheiten lieferte 2,3-Pe- γ -CD (**12**), das durch Veretherung mit Trideuteromethyliodid bzw. Ethyliodid zu 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) umgesetzt wurde (**Abb. 120**).

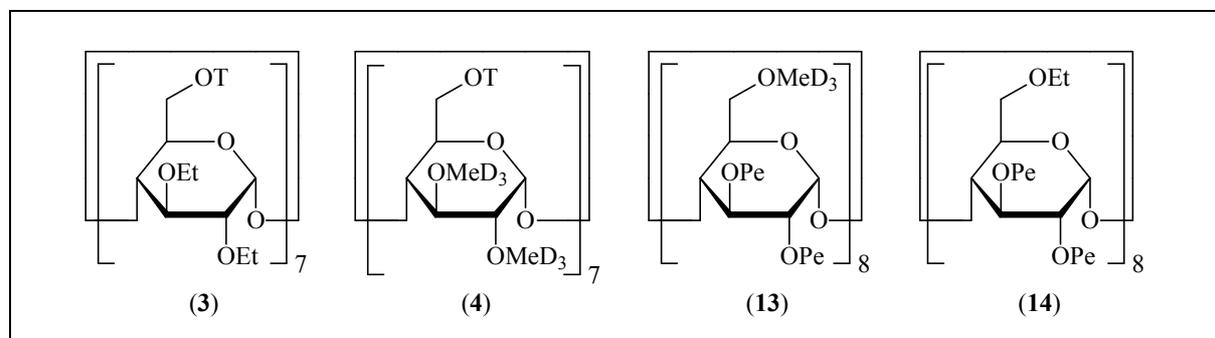


Abb. 120: Persubstituierte Cyclodextrinderivate

Die Trennleistungen der dargestellten Phasen waren von unterschiedlicher Qualität. So gelangen die Trennungen an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**), 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**), 6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) und 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) mit ähnlichen Enantioselektivitäten wie an den etablierten Phasen 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD. Bemerkenswert waren die Trennungen von 2-Hydroxyhexansäure und Linalool an 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**), die im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD verbessert waren.

Die Substitution der sekundären Seite durch größere Substituenten führte zu einer Verengung bzw. Vertiefung der Öffnung an der sekundären Seite. Dies war vor allem für offenkettige Verbindungen günstig, so dass hier verbesserte Enantioselektivitäten beobachtet wurden. Die Substitution der primären Seite durch größere Substituenten führte aufgrund der sterischen Hinderung zwischen diesen Substituenten zu einer Verengung der sekundären Seite und gleichzeitig zu einer Vertiefung des Cyclodextrinhohlraumes. Dadurch wurde die chirale Erkennung erschwert. Die mit der Verengung der sekundären Seite abnehmende Enantioselektivität zeigte, dass die Diskriminierung von Enantiomeren überwiegend innerhalb des Cyclodextrinhohlraumes und nicht auf der äußeren Oberfläche des Cyclodextrintorus erfolgt.

Die Darstellung der bifunktionalisierten Cyclodextrinderivate erfolgte durch die Umsetzung von perbenzyliertem β -Cyclodextrin mit Diisobutylaluminiumhydrid, wobei das in Position 6A und 6D entschützte 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) erhalten wurde. Die Reaktion mit 1,6-Dibromhexan bzw. 1,4-Dibrombutan führte zu den mit einem Hexylen- bzw. Butylen-Rest überbrückten Derivaten 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Bn- β -CD (**17**) und 6^A,6^D-But-2,3,6*-Bn- β -CD (**20**). Die Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak ergab die debenzylierten Produkte 6^A,6^D-Hex- β -CD (**18**) und 6^A,6^D-But- β -CD (**21**), die durch Methylierung schließlich zu den permethylierten überbrückten Produkten 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) und 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) umgesetzt wurden (**Abb. 121**).

An den überbrückten Phasen 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) und 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) gelangen eine Reihe von Enantiomerentrennungen. 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) wies eine höhere Enantioselektivität auf als 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**), an der Trennungen häufig schlechter oder aber gar nicht möglich waren.

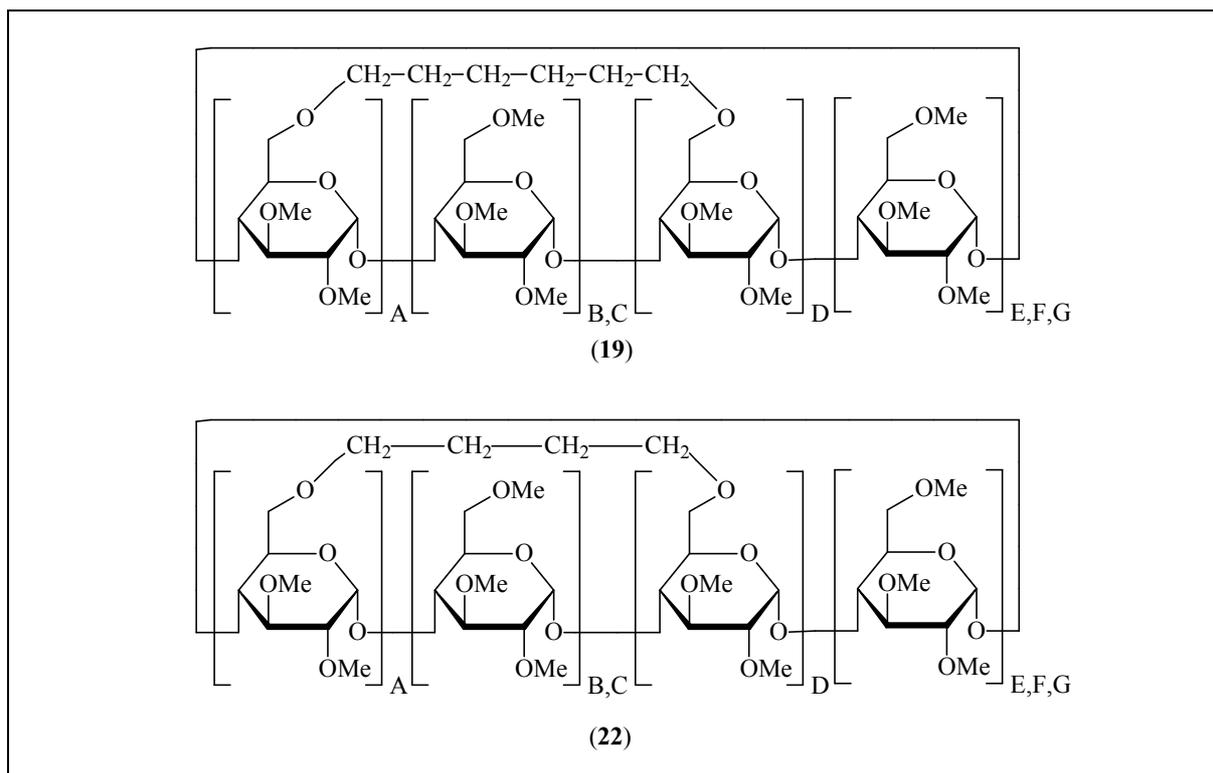


Abb. 121: Überbrückte bifunktionalisierte Cyclodextrinderivate

Der Zugang zu dem Cyclodextrinhohlraum war durch die Überbrückung versperrt. Eine Inklusion und chirale Erkennung von Enantiomeren war also nur über die sekundäre Seite möglich. Die längere AD-Hexylen-Brücke an der primären Seite von $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) führte gegenüber dem Butylen-Rest an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) zu einer höheren Flexibilität des Cyclodextringerüsts. Dadurch war eine Konformationsänderung bei der Inklusion von Gästen möglich, die zu einer höheren Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast führte. Eine Enantiomerentrennung war dann mit verbesserter Enantioselektivität möglich. Die starrere Konformation an $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) war allerdings für die Trennung einiger Enantiomere, wie *trans*-Chlordan, Mepivacain, Methyprylon und Ethosuximid im Vergleich zu $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) besser.

Die Pentylierung von $6^A,6^D$ -OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) und anschließende Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak lieferte das lediglich in Position 6A und 6D alkylierte Produkt $6^A,6^D$ -Pe- β -CD (**24**), das dann zu $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) methyliert wurde. Zur Silylierung der restlichen fünf primären Hydroxygruppen in $6^A,6^D$ -Pe- β -CD (**24**) wurden diese mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Pyridin^[107] zu $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS- β -CD (**26**) umgesetzt, das nach Methylierung der sekundären Hydroxygruppen $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-

2,3-Me- β -CD (**28**) ergab. Die weitere Silylierung von $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS- β -CD (**26**) lieferte das an einer C-2-Hydroxygruppe einfach übersilylierte $6^A,6^D$ -Pe-2',6*-TBDMS- β -CD (**27**), aus dem nach Methylierung der restlichen sekundären Hydroxygruppen $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) erhalten wurde. Auch hier konnte eine Silylwanderung von der 2'-Position in die 3'-Position beobachtet werden. Die Silylierung der beiden entschützten Hydroxygruppen in $6^A,6^D$ -OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid führte dagegen zu $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Bn- β -CD (**30**), aus dem nach Reduktion und Methylierung der neunzehn debenzylierten primären und sekundären Hydroxygruppen $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) erhalten wurde (**Abb. 122**).

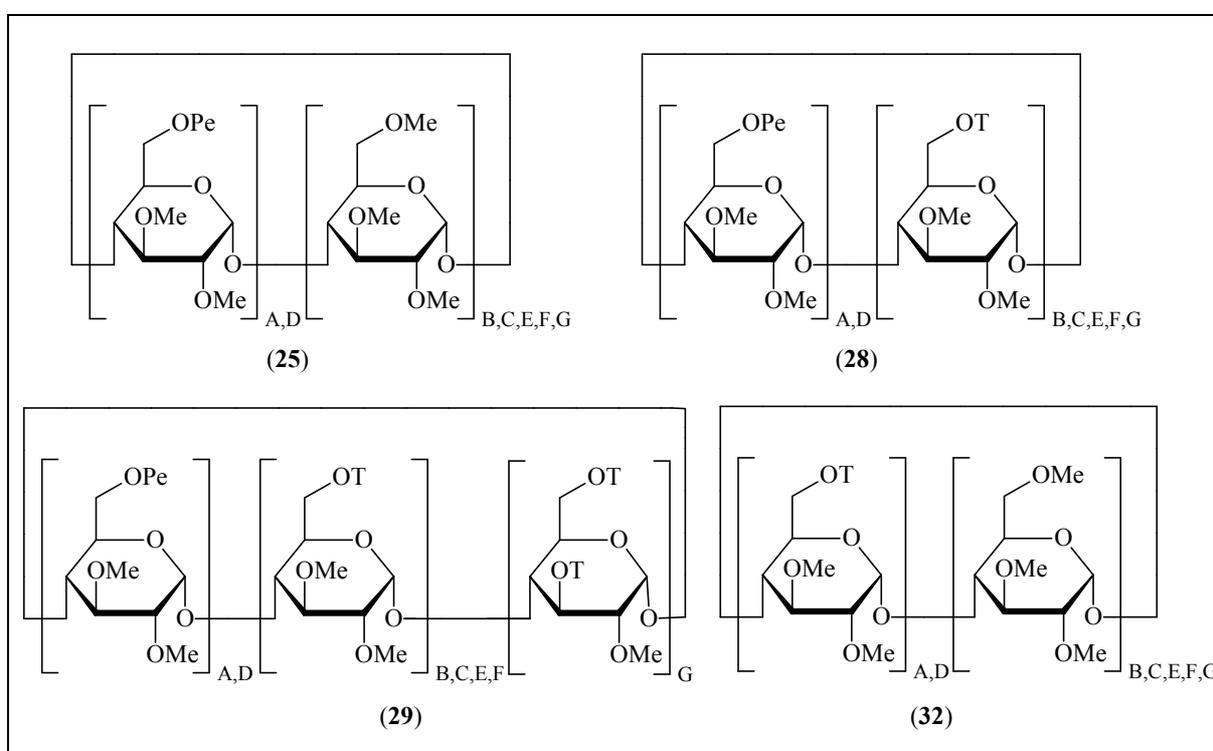


Abb. 122: Bifunktionalisierte Cyclodextrinderivate

$6^A,6^D$ -Pe-2,3,6-Me- β -CD (**25**) und $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6-Me- β -CD (**32**) waren ebenfalls für die enantioselektive Gaschromatographie geeignet und zeigten besonders hohe Enantioselektivitäten für 2-Hydroxy- und 2-Halogencarbonsäuren. An $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6-Me- β -CD (**32**) waren die Trennungen von *trans*-Heptachlorepid und *trans*-Chlordan möglich, die an der in Position 6 vollständig silylierten Phase 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD nicht gelangen. $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6-Me- β -CD (**32**) zeigte außerdem den Effekt der Enantiomerisierung der Trägerschen Base in der stationären Phase^[262]. An dieser Phase war, verglichen mit 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, die Trennung von Metaxalon stark verbessert. An

$6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) gelangen die Trennungen einiger Alkohole und Carbonsäurederivate mit guten Ergebnissen. Die zusätzliche TBDMS-Gruppe in Position 3' von $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) führte dagegen zu einem fast vollständigen Verlust der Enantioselektivität. Hier konnte lediglich bei den Trennungen von Campher und Menthon eine erhöhte Enantioselektivität festgestellt werden, die an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) nicht gelingen.

Die Substituenten der primären Seite hatten einen direkten Einfluss auf die Weite der sekundären Seite, die für die chirale Erkennung von Enantiomeren von entscheidender Bedeutung war. Die dargestellten bifunktionalisierten Derivate wiesen im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD eine erweiterte Öffnung auf, woraus verschlechterte Enantioselektivitäten resultierten. Die Pentylsubstituenten in der primären Seite an $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) führten aufgrund ihres geringeren Volumens im Vergleich zu den TBDMS-Gruppen an $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**) zu einer erweiterten Öffnung an der sekundären Seite. Diese war an $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD nur wenig erweitert und zeigte eine nur wenig verschlechterte Enantioselektivität. Die Erweiterung der sekundären Seite könnte zu einer verschlechterten Wechselwirkung zwischen den Enantiomeren und dem Cyclodextrintorus führen. Die verschlechterte Enantioselektivität resultiert vermutlich aus den größeren Abständen zwischen Enantiomer und Cyclodextrintorus.

Zur Monofunktionalisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD in Position 3' wurde einfach übersilyliertes 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) unter basischen Bedingungen mit Methyljodid umgesetzt, wobei unter Silylwanderung von der Position 2' nach 3' das umgelagerte 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**) zugänglich wurde. Nach vollständiger Desilylierung und erneuter Silylierung der primären Hydroxygruppen wurde 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**36**) erhalten, das in Position 3' eine freie Hydroxygruppe aufwies. Die Alkylierung mit Pentyljodid bzw. die Acylierung mit Essigsäureanhydrid ergab das in Position 3' pentylsubstituierte 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) bzw. acetylierte 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**)^[248]. Die Methylierung von 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) unter schwach basischen Bedingungen mit Trifluormethansulfonsäuremethylester und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in Dichlormethan^[247] führte zu 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**). Die Desilylierung und erneute Einführung der TBDMS-Gruppe in Position 6 ergab 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**43**), mit einer freien Hydroxygruppe in Position 2'. Die Alkylierung mit Pentyljodid bzw. die Acylierung mit Essigsäureanhydrid lieferte das in Position 2'

pentylierte 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) bzw. acetylierte 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) (Abb. 123).

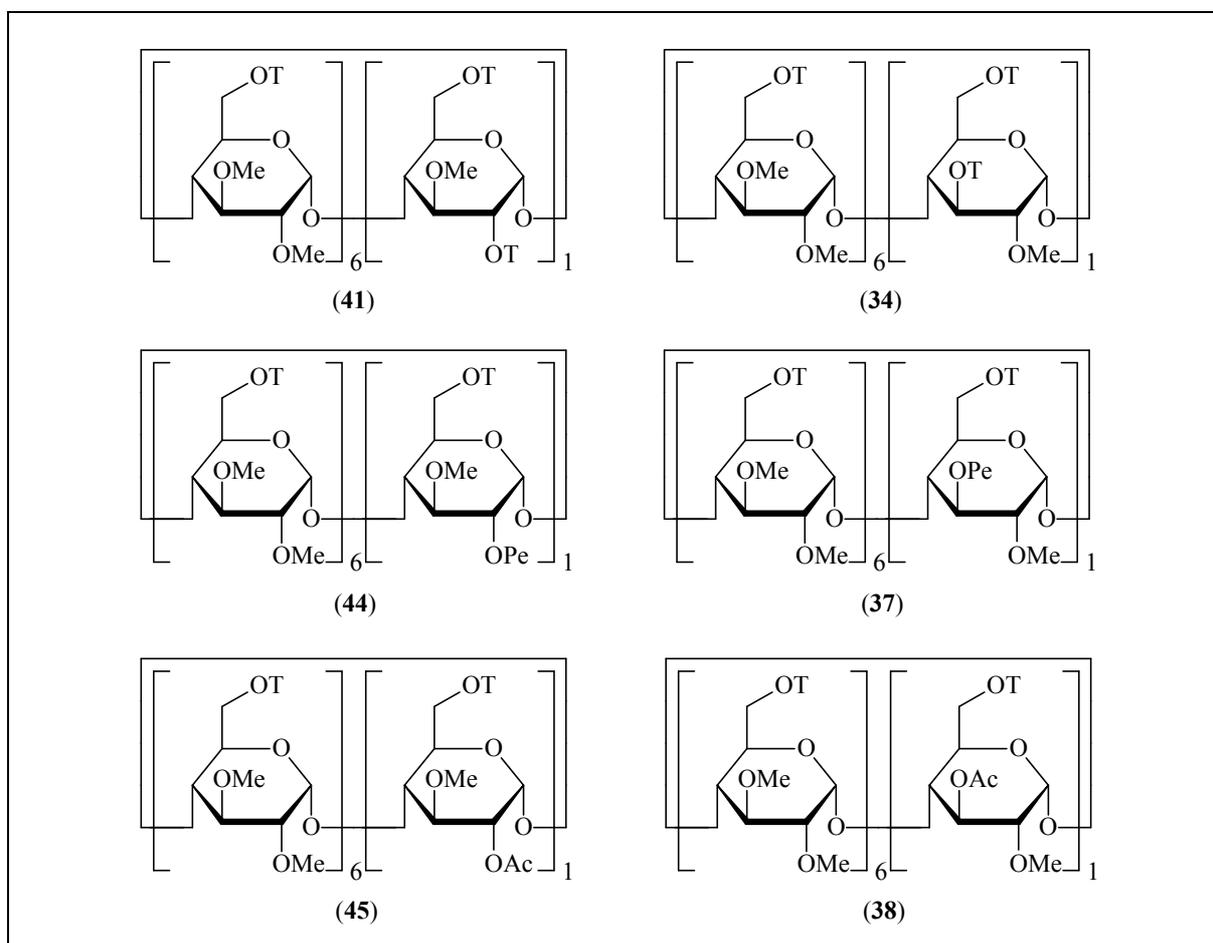


Abb. 123: Monofunktionalisierte Derivate von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD

Die Monofunktionalisierung von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD in Position 2 und 3 mit TBDMS-Gruppen führte bei beiden synthetisierten Derivaten zu einem Verlust der Enantioselektivität, wobei der Enantioselektivitätsverlust bei der in Position 2 silylierten Phase stärker ausfiel, so dass hier kaum Trennungen möglich waren. 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) und 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) wiesen dagegen eine vergleichbare Enantioselektivität auf wie 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) zeigte sowohl im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD als auch zu 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD eine erhöhte Enantioselektivität, wie die Trennungen der γ -Lactone und α -HCH zeigten. Auch Trennungen von 4-Methyl-1-phenyl-1,3-pentandiol und *trans*-Chlordan waren möglich, die weder an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD noch an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD gelangen. Dabei konnten in 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) die positiven Eigenschaften von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und

6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD vereinigt werden. Die Trennungen von Bromocyclen, Oxychloridan, α -Damascon, β -Elemen, Hexobarbital und Gluthetimid an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD waren an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD nicht möglich. Bei der Trennung von α -Ionon konnte die gleiche Elutionsfolge an 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) und 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD festgestellt werden, während sich an 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD die Elutionsfolge umkehrte. Die Trennungen von Linalylacetat, Citronellal und Phenylalanin zeigten dagegen den Beitrag zur Enantioselektivität von 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD. Diese Enantiomere konnten an 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD nicht getrennt werden. 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) und eine 1:1-Mischung aus 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD zeigten meist deutliche Verluste an Enantioselektivität.

Die 3'-Monofunktionalisierungen hatten im Vergleich zu denen in 2'-Position einen überwiegend positiven Einfluss auf die Enantioselektivität. Die flexiblen Pentylsubstituenten zeigten die geringsten Unterschiede im enantioselektiven Verhalten und haben vermutlich die gleiche Ausrichtung im Raum. Sterische und elektrosterische Effekte führten zu einer unterschiedlichen Ausrichtung der TBDMS- und Acetylreste in 3'- bzw. 2'-Position. Während die TBDMS-Gruppe in Position 2 den Zugang zum Cyclodextrinhohlraum versperrte, war der *tert*-Butylrest der 3'-TBDMS-Gruppe mehr nach außen gerichtet. Die Inklusion von Enantiomeren war dadurch zwar möglich, aber im Vergleich zu 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD verschlechtert. Die Carbonylfunktion des 3'-Acetylrestes steht direkt an der Öffnung der sekundären Seite und führte zu einer erhöhten Enantioselektivität. In 2'-Position war die Carbonylfunktion des Acetylrestes dagegen nach außen gerichtet. Der Methylrest stand somit über der Öffnung der sekundären Seite und behinderte die Inklusion von Enantiomeren.

Die Monofunktionalisierung von permethyliertem β -Cyclodextrin mit einem Pentyl- bzw. Acetyl-Rest wurde über zwei unterschiedliche Wege erreicht. Die Darstellung von 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) erfolgte über 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) als Ausgangsverbindung. Nach Desilylierung und anschließender Methylierung der primären Hydroxygruppen konnte das Produkt erhalten werden. Die Darstellung von 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) erfolgte dagegen über 2,6-Me- β -CD (**49**), das durch Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan^[249] in Position 3 zu 3'-TBDMS-2,6-Me- β -CD (**50**) monofunktionalisiert werden konnte. Anschließend erfolgte eine Methylierung und Desilylierung, so dass permethyliertes 3'-OH-2,3*,6-Me- β -CD (**55**) mit einer freien Hydroxygruppe in Position 3' erhalten wurde. Die Acylierung mit Essigsäureanhydrid ergab 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) (**Abb. 124**).

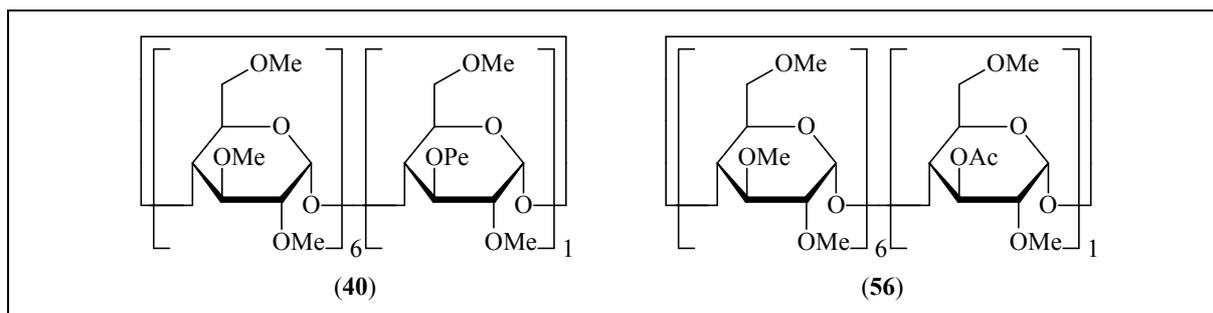


Abb. 124: Monofunktionalisierte Derivate von 2,3,6-Me- β -CD

3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) und 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) waren ebenfalls für Enantiomerentrennungen geeignet. Dabei zeigte sich, dass 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) für die Trennungen der unpolaren Agrochemikalien, Alkohole und Phenylcarbonsäuren besser geeignet war als 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**), welches dagegen gegenüber den polaren Aminosäuren, Aminen und 2-Hydroxycarbonsäuren eine höhere Enantioselektivität zeigte.

Die Pentylierung von 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) führte zu dem ebenfalls umgelagerten 3',6-TBDMS-2,3*-Pe- β -CD (**46**). Nach Desilylierung und vollständiger Methylierung mit Methyljodid wurde 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) erhalten. Zur Monofunktionalisierung von 2,6-Me-3-Pe- β -CD in Position 3' wurden die sechs freien Hydroxygruppen in 3'-TBDMS-2,6-Me- β -CD (**50**) mit Pentyljodid alkyliert. Nach Abspaltung der einzelnen TBDMS-Gruppe in Position 3' wurde 3'-OH-2,6-Me-3-Pe- β -CD (**52**) erhalten, deren freie Hydroxygruppe in Position 3' mit Essigsäureanhydrid zu 3'-Ac-2,6-Me-3-Pe- β -CD (**53**) verestert werden konnte. Die Monofunktionalisierung der Derivate von 3-Bc-2,6-Pe- γ -CD (Lipodex E[®]) erfolgte über das in Position 2 und 6 persubstituierte 2,6-Pe- γ -CD (**57**) und sollte zu drei unterschiedlichen Analoga führen. Durch Pentylierung einer einzelnen Hydroxygruppen in Position 3' und anschließender Veresterung mit Buttersäure und Buttersäureanhydrid wurde 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) erhalten. Die Silylierung einer einzelnen Hydroxygruppe in Position 3' zu 3'-TBDMS-2,6-Pe- γ -CD (**60**) gelang mit *tert*-Butyldimethylsilyltrimethylsulfonat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan^[249]. Die Acylierung der freien Hydroxygruppen zu 3'-TBDMS-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**61**) konnte mit Buttersäureanhydrid und DMAP als Katalysator erfolgreich durchgeführt werden. Die anschließende Desilylierung zu 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) ermöglichte dann die Acylierung mit Essigsäureanhydrid und DMAP zu 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**). Nach Silylierung der primären Hydroxygruppen in nativem γ -Cyclodextrin und regioselektiver Pentylsubstitution der C-2-Hydroxygruppen konnte 6-TBDMS-2-Pe- γ -CD (**64**) erhalten werden. Die Desilylierung und regioselektive Methylierung der primären

Hydroxygruppen führte schließlich zu 6-Me-2-Pe- γ -CD (**66**), mit dem durch Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin in Dichlormethan^[249] erfolgreich eine Monofunktionalisierung in Position 3 vorgenommen wurde. Die Pentylierung der Position 3 und Desilylierung führte dann zu 3'-OH-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**69**), das mit Essigsäureanhydrid zu 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) verestert wurde (**Abb. 125**).

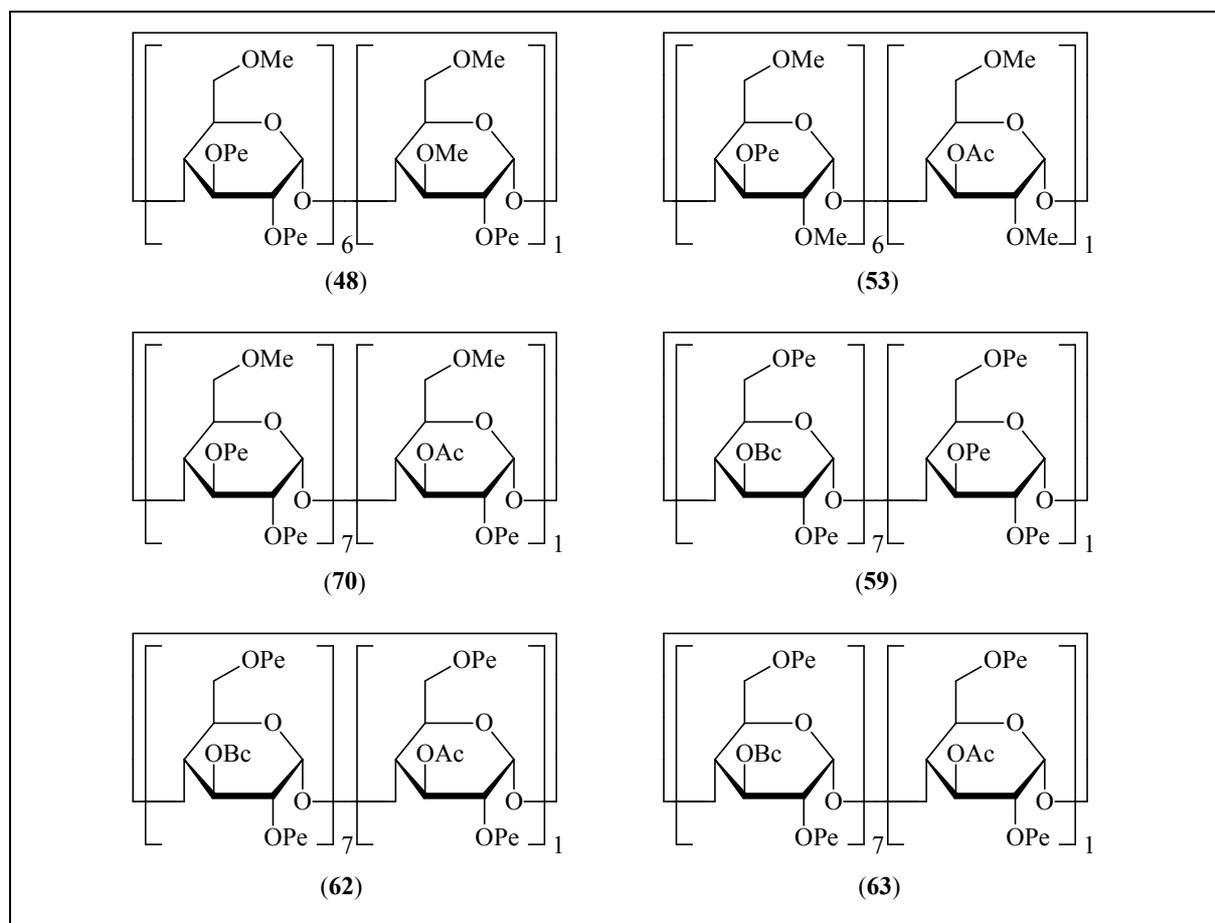


Abb. 125: Monofunktionalisierte Derivate von 6-Me-2,3-Pe- β -CD, 2,6-Me-3-Pe- β -CD, Lipodex E und 6-Me-2,3-Pe- γ -CD

3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**), 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) und 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) waren als chirale stationäre Phasen geeignet. Allerdings zeigte sich gegenüber den Mutterphasen ein deutlicher Selektivitätsverlust. Lediglich die Trennungen der 2-Hydroxycarbonsäuren waren an 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) und 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) mit ähnlicher Qualität möglich.

Auch 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**), 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) und 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) zeigten enantioselektive Eigenschaften. Diese Cyclodextrinderivate zeigten im Vergleich zu Lipodex E[®] jedoch Unterschiede. Während die Trennungen an 3*-Bc-2,3',6-Pe-

γ -CD (**59**) kaum beeinflusst wurden, waren die Trennungen an 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) häufig verschlechtert. Teilweise war ein vollständiger Verlust der Enantioselektivität zu beobachten. 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) ergab gegenüber Alkoholen und Halogen-Carbonsäuren eine verbesserte und bei Aminosäuren eine kaum veränderte Enantioselektivität. An 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) war die Enantioselektivität ebenfalls in Einzelfällen erhöht. So gelangen hier bessere Trennungen von 2-Hydroxyisohexansäure, -isopentansäure, Bromocyclen, Methyprylon und Mecoprop, während die Aminosäuren schlechter getrennt wurden.

Die 3'-Monofunktionalisierungen führten zu einer veränderten Verteilung der restlichen C-2- und C-3-Substituenten an der Öffnung der sekundären Seite. Diese ungleichmäßige Verteilung könnte aufgrund der wirkenden Anziehungs- bzw. Abstoßungskräfte zu einer Verengung der sekundären Seite führen. Dadurch wurde die Inklusion und Diskriminierung von Enantiomeren gestört. Fehlte dagegen ein Substituent oder war ein längerer Substituent eingebaut, erschien die Verteilung der Substituenten um die Öffnung der sekundären Seite wieder gleichmäßiger. Die Enantioselektivität war weniger stark verändert.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die chirale Erkennung von Enantiomeren hauptsächlich durch Inklusion in den Cyclodextrinhohlraum über die sekundäre Seite erfolgt. Eine Adsorption auf der äußeren Oberfläche des Cyclodextringerüsts spielte nur eine untergeordnete Rolle. Für die Diskriminierung von Enantiomeren war neben einer Konformationsänderung auch die Weite der sekundären Seite von entscheidender Bedeutung. Unterschiedliche Substitutionen in der primären Seite führten zu einer veränderten Enantioselektivität und bestätigten den Einfluss dieser Substituenten auf die Weite der sekundären Seite. Die Substituenten der Positionen 2 und 3 hatten unterschiedliche Einflüsse auf den Trennmechanismus. Monofunktionalisierungen zeigten, dass eine chirale Trennung durch 3'-Substituenten im Vergleich zu 2'-Substituenten positiv beeinflusst werden konnte. Sterische Effekte hatten dabei Einfluss auf die Orientierung der C-3- und C-2-Substituenten im Raum. Wurde durch die Monofunktionalisierung die Anordnung der restlichen Substituenten an der sekundären Seite gestört, konnte ein Enantioselektivitätsverlust beobachtet werden.

Außerdem wurde mit 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) eine stationäre Phase hergestellt, in der die Trenneigenschaften von 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD und 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD vereinigt werden konnten. Zusätzlich zeigten sich bei unterschiedlichen Stoffklassen stark verbesserte und ganz neue enantioselektive Eigenschaften.

Summary

In 1988 lipophilic cyclodextrin derivatives were introduced in enantioselective gas chromatography. They belong to the most successful chiral stationary phases. Since then a great number of acylated and alkylated cyclodextrin derivatives with different enantioselectivities were developed, which allow the enantioseparation of most volatile chiral compounds. The different reactivities of the primary and the secondary hydroxy groups of the cyclodextrins enables a great variety of substitution patterns. Small changes may strongly influence the enantioselectivity. As new structures are evolving on a daily basis by synthesis or as natural products, the pace and development of new cyclodextrin derivatives enantioselective capillary gas chromatography is under increasing pressure. Therefore, in the present study, persubstituted, bifunctionalized and monofunctionalized cyclodextrin derivatives were synthesized and evaluated as polysiloxane diluted chiral stationary phases in capillary gas chromatography.

For the synthesis of the regioselectively persubstituted 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) and 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**), 6-TBDMS- β -CD (**1**), prepared by the method of Fügedi^[107], was treated with iodoethane or iodotrideuteromethane, respectively. The pentyl substitution of the secondary hydroxyl groups of 6-TBDMS- γ -CD (**10**) and the following desilylation of the primary hydroxyl groups of the glucose units yielded 2,3-Pe- γ -CD (**12**). The treatment with iodotrideuteromethane or iodoethane afforded MeD₃-2,3-Pe- γ -CD (**13**) and 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) (Fig. 120).

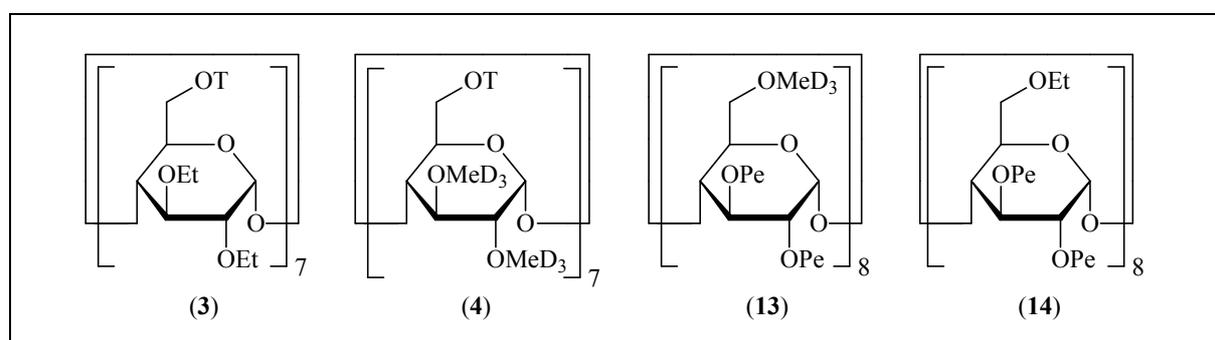


Fig. 120: Persubstituted cyclodextrin derivatives

The newly synthesized chiral selectors displayed different separation capabilities, but the separations on 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**), 6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD (**3**), 6-MeD₃-2,3-Pe-

γ -CD (**13**) and 6-Et-2,3-Pe- γ -CD (**14**) showed close similarities to the established phases 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD and 6-Me-2,3-Pe- γ -CD. Remarkable, that the separations of 2-hydroxyhexanoic acid and linalool on 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**) were improved in comparison with 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD.

The substitution of the secondary side with more bulky substituents led to narrowing or deepening the opening at the secondary side. This seemed to be beneficial for open-chain compounds, for which improved enantioselectivities were observed. The substitution of the primary side with more voluminous substituents led to narrowing of the opening at the secondary side and simultaneously to a deepening of the cyclodextrin cavity because of steric hindrance between these substituents. The decreased enantioselectivity by narrowing the secondary side showed that the discrimination of enantiomers occurred predominantly inside the cyclodextrin cavity and not at the outer surface.

Synthesis of bifunctional cyclodextrin derivatives was possible by treatment of per-O-benzylated β -cyclodextrin with diisobutylaluminium hydride which resulted in 6A and 6D deprotected $6^A,6^D$ -OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**). The reaction with 1,6-dibromohexane and 1,4-dibromobutane yielded hexylene and butylene bridged derivatives $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Bn- β -CD (**17**) and $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Bn- β -CD (**20**), respectively. Reduction with sodium in liquid ammonia gave the debenzylated products $6^A,6^D$ -Hex- β -CD (**18**) and $6^A,6^D$ -But- β -CD (**21**) which were substituted to the permethylated capped products $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) and $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) (**Fig. 121**).

With these capped phases $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) and $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**), not without surprise, a lot of enantiomer separations were achieved. $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) showed higher enantioselectivity than $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**).

The access to the primary side of the cyclodextrin cavity is blocked by the capping. Inclusion and chiral recognition are only possible at the secondary side. The longer AD-hexylene bridge at the primary side of $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**) in comparison to the butylene residue at $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) led to a more flexible cyclodextrin torus. Therefore, conformational changes by guest inclusion are possible which resulted in a stronger interaction between host and guest. But the more rigid conformation of $6^A,6^D$ -But-2,3,6*-Me- β -CD (**22**) was more effective for the separation of enantiomers like *trans*-chlordane, mepivacain, methyprylon and ethosuximide which showed improved separations in comparison to $6^A,6^D$ -Hex-2,3,6*-Me- β -CD (**19**).

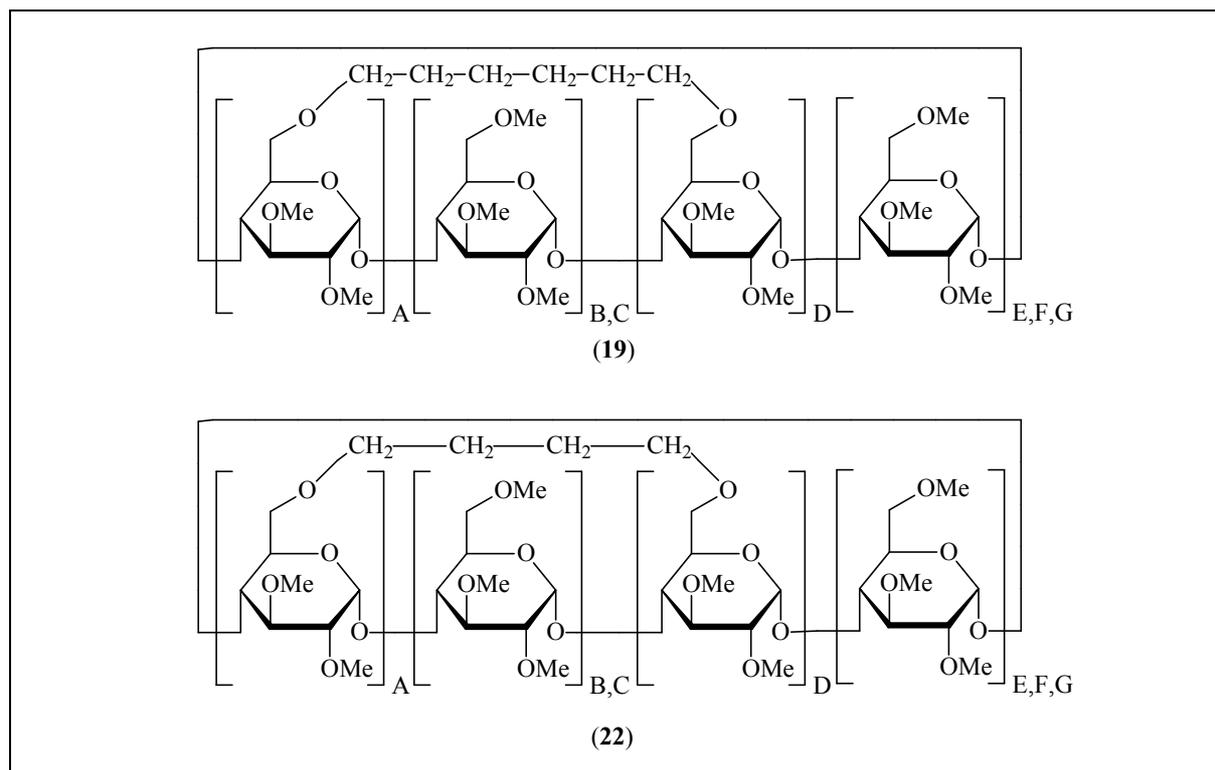


Fig. 121: Capped bifunctionalized cyclodextrin derivatives

Pentylation of $6^A,6^D\text{-OH-2,3,6}^*\text{-Bn-}\beta\text{-CD}$ (**16**), following reduction with sodium in liquid ammonia yielded $6^A,6^D\text{-Pe-}\beta\text{-CD}$ (**24**), alkylated only in position 6A and 6D, which was methylated to $6^A,6^D\text{-Pe-2,3,6}^*\text{-Me-}\beta\text{-CD}$ (**25**). Silylation of the remaining five primary hydroxy groups of $6^A,6^D\text{-Pe-}\beta\text{-CD}$ (**24**) with *tert*-butyldimethylsilyl chloride in pyridine^[107] led to $6^A,6^D\text{-Pe-6}^*\text{-TBDMS-}\beta\text{-CD}$ (**26**). Methylation of the secondary hydroxy groups gave $6^A,6^D\text{-Pe-6}^*\text{-TBDMS-2,3-Me-}\beta\text{-CD}$ (**28**). Further silylation of $6^A,6^D\text{-Pe-6}^*\text{-TBDMS-}\beta\text{-CD}$ (**26**) yielded $6^A,6^D\text{-Pe-2',6}^*\text{-TBDMS-}\beta\text{-CD}$ (**27**) with only one silylated hydroxy group in position 2. Methylation of the remaining secondary hydroxyl groups gave $6^A,6^D\text{-Pe-3',6}^*\text{-TBDMS-2,3}^*\text{-Me-}\beta\text{-CD}$ (**29**). As expected, migration of the single silyl group from position 2 to 3 took place. Silylation of both deprotected hydroxyl groups in $6^A,6^D\text{-OH-2,3,6}^*\text{-Bn-}\beta\text{-CD}$ (**16**) with *tert*-butyldimethylsilyl chloride led to $6^A,6^D\text{-TBDMS-2,3,6}^*\text{-Bn-}\beta\text{-CD}$ (**30**). After reduction and methylation of the nineteen debenzylated primary and secondary hydroxy groups $6^A,6^D\text{-TBDMS-2,3,6}^*\text{-Me-}\beta\text{-CD}$ (**32**) was obtained (**Fig. 122**).

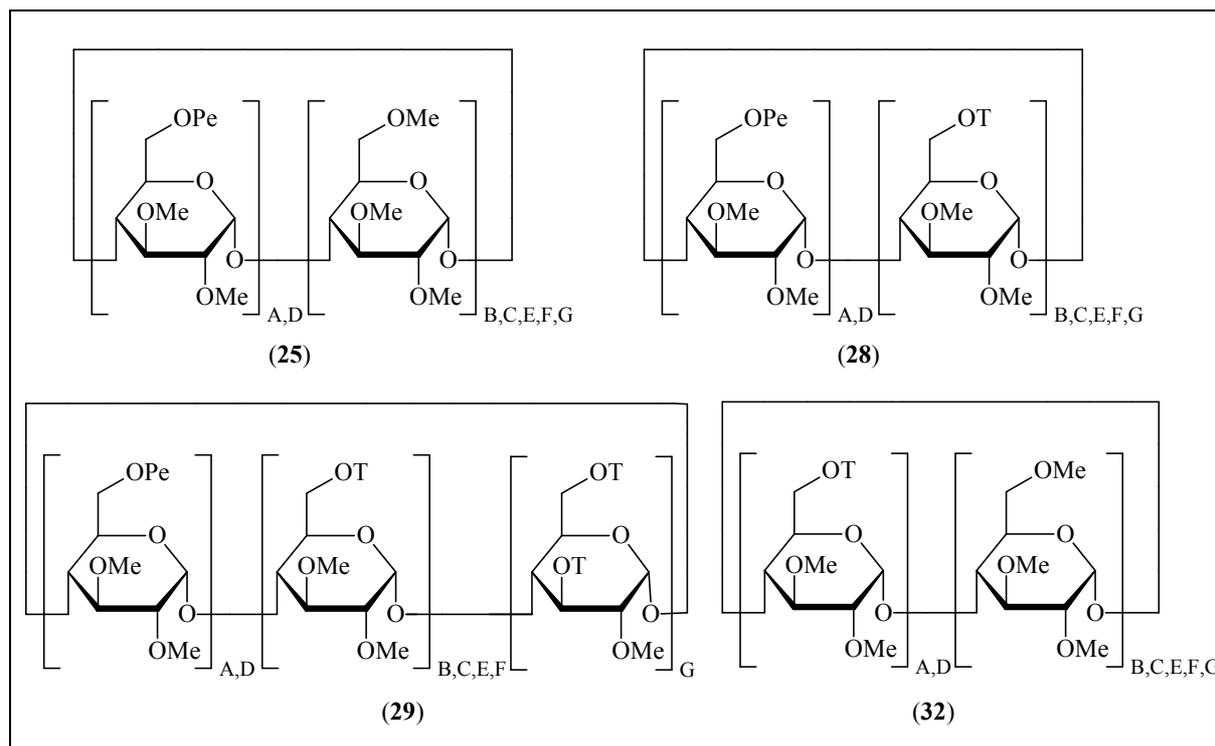


Fig. 122: Bifunctionalized cyclodextrin derivatives

$6^A,6^D$ -Pe-2,3,6-Me- β -CD (**25**) and $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6-Me- β -CD (**32**) were also suitable for enantioselective gas chromatography and showed specifically high enantioselectivities for 2-hydroxy- and 2-halogenated carboxylic acids. Using $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6-Me- β -CD (**32**) separations of *trans*-heptachloroepoxide and *trans*-chlordane were achieved, while the same separations failed when position 6 was completely silylated to 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6-Me- β -CD (**32**) showed interconversion of the enantiomers of Troeger's base in the stationary phase^[262]. In comparison to 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD on this phase the separation of metaxalone was highly improved. At $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) the separation of some alcohols and derivatives of carboxylic acids showed good results. The additional TBDMS group in position 3' of $6^A,6^D$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**) resulted in a nearly complete loss of enantioselectivity. Here only separations of camphor and menthol which could not be separated on $6^A,6^D$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) showed increased separation factors.

It appears that the substituents of the primary side show a strong influence on the dimensions of the secondary side and are of crucial importance for chiral recognition. In comparison to 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD the synthesized bifunctionalized derivatives showed decreased enantioselectivity. Because of their smaller size the pentyl substitution at the primary side of $6^A,6^D$ -Pe-2,3,6*-Me- β -CD (**25**) resulted in a wider opening at the secondary side in

comparison to the TBDMS groups of $6^A,6^D$ -TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD (**32**). The molecular dimensions of $6^A,6^D$ -Pe-6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**) are nearly the same as in 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD and thus, these stationary phases showed comparable enantioselectivities.

For monofunctionalization of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD at position 2, 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) with one single silyl group in position 2 was treated under basic conditions with iodomethane, which induced a migration of the single silyl group from position 2' to 3' (ref.) to the rearranged 3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**34**). After complete desilylation and resilylation of the primary hydroxy groups, 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**36**) was obtained with one single hydroxy group in position 3'. Alkylation with iodopentane or acylation with acetic anhydride yielded 3'-pentyl-substituted 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) and acetylated 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**), respectively. Methylation of 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) under weak basic conditions with methyl trifluoromethanesulfonate and 2,6-di-*tert*-butylpyridine in dichloromethane^[248] led to 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**). Desilylation and introduction of the TBDMS-groups in position 6 gave 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**43**) with one single hydroxy group in position 2'. Alkylation with iodopentane or acylation with acetic anhydride yielded in position 2' pentyl-substituted 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) and acetylated 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**), respectively (**Fig. 123**).

The monofunctionalized derivatives of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD with TBDMS groups in position 2 and 3 showed a loss of enantioselectivity which was much higher for the derivative with 2-silyl-substitution where only a few separations were possible. Enantioselectivities of 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) and 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**44**) were comparable to those of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. In comparison to 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD and 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD, 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) in general showed enhanced selectivity as shown the separations of γ -lactones and α -HCH. Separations were also possible in the case of 4-methyl-1-phenyl-1,3-pentanediol and *trans*-chlordane which could neither be separated by 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD nor 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD. The synthesis of 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) combined the positive characteristics of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD and 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD. The separations of bromocyclene, oxychlordane, α -damascone, β -elemene, hexobarbital and glutetimide are possible with 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD but not with 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD. The separation of α -ionone showed the same elution order at 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) and 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD while 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD showed opposite elution order. The separations of

linalyl acetate, citronellal and phenylalanine showed the contribution of enantioselectivity of 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD. These enantiomers could not be separated on 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD. 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**45**) and a 1:1 mixture of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD and 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD resulted in a significant loss of enantioselectivity.

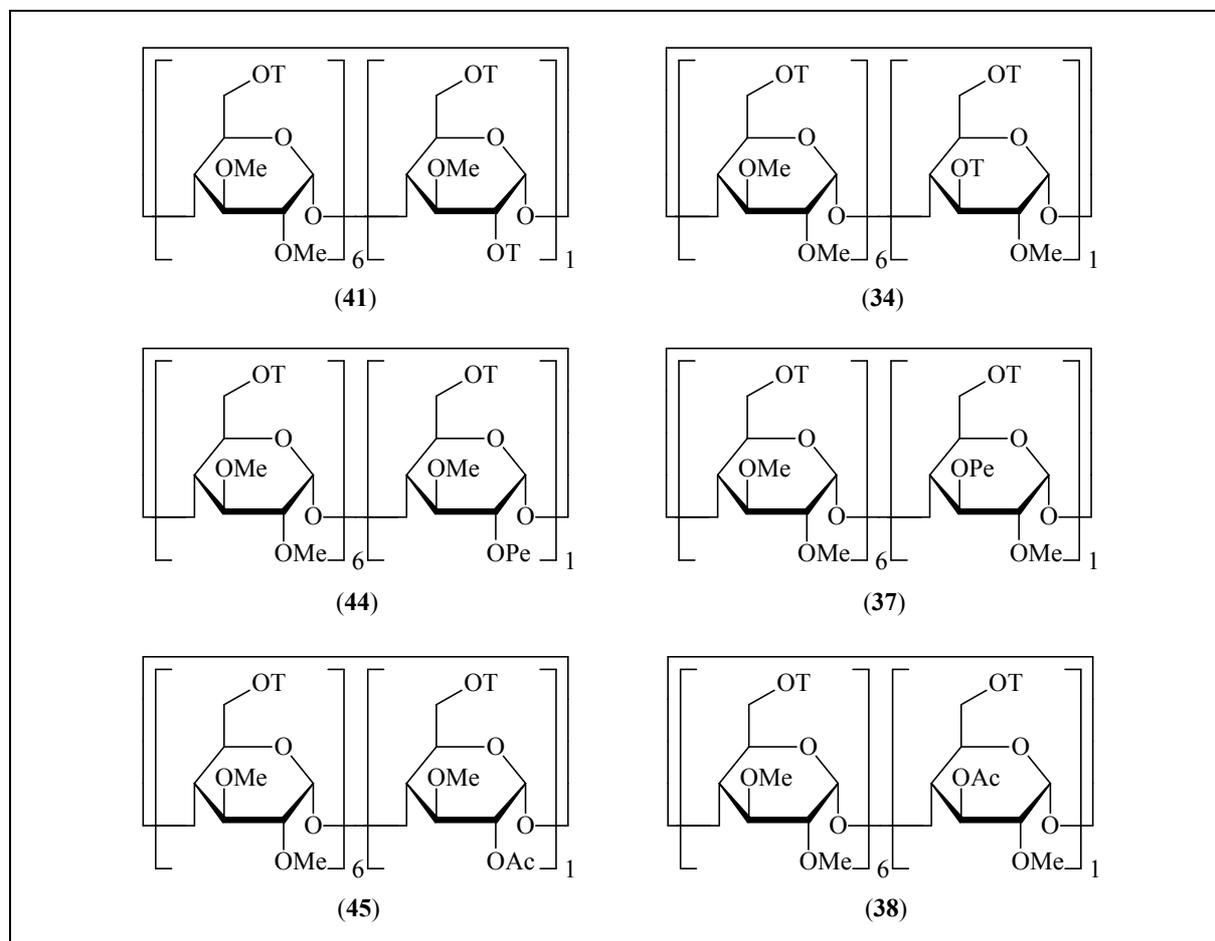


Fig. 123: Monofunctionalized derivatives of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD

3'-monofunctionalization in comparison to that in 2'-position resulted in a predominantly positive influence on enantioselectivity. The more flexible pentyl substituents caused only minor differences in the enantioselective behaviour. Possibly steric and electrosterical effects result in different orientations of the TBDMS and acetyl residues in 3'- and 2'-position, respectively. While the TBDMS group in position 2 blocked the entrance to the cyclodextrin cavity the *tert*-butyl residue of the 3'-TBDMS group is orientated to the outer side. The inclusion of enantiomers, although lower in comparison to 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, was possible.

Monofunctionalized permethylated β -cyclodextrins with one pentyl or acetyl residue were obtained by two different strategies. The synthesis of 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) was achieved starting from 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) after desilylation and the following methylation of the primary hydroxyl groups. The synthesis of 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) was performed starting from 2,6-Me- β -CD (**49**) through monofunctionalization in position 3' with *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethane sulfonate and 2,6-lutidine in dichloromethane^[249] to yield 3'-TBDMS-2,6-Me- β -CD (**50**). Methylation and desilylation gave permethylated 3'-OH-2,3*,6-Me- β -CD (**55**) with one single hydroxyl group in position 3'. Reaction with acetic anhydride afforded 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) (**Fig. 124**).

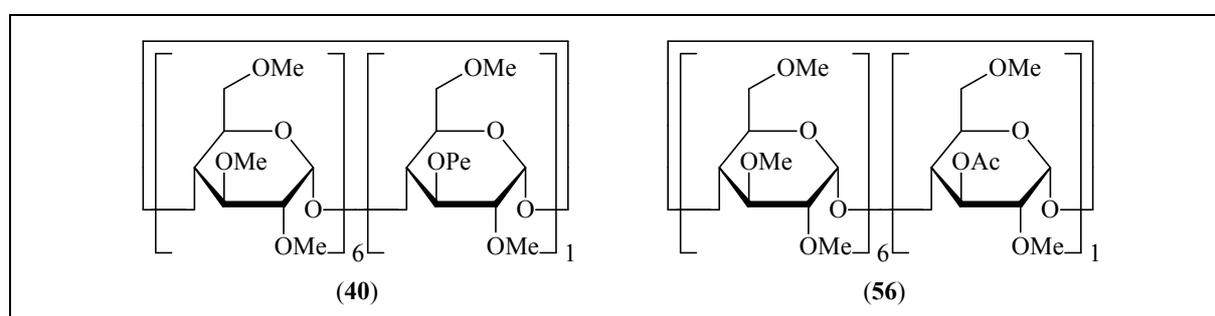


Fig. 124: Monofunctionalized derivatives of 2,3,6-Me- β -CD

3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) and 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) were suitable for enantiomer separations. It showed that 3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD (**40**) were more suitable for unpolar agrochemicals, alcohols and phenyl carboxylic acids than 3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD (**56**) which showed better separation capabilities for polar amino acids, amines and 2-hydroxy carboxylic acids.

Pentylation of 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) led to the rearranged 3',6-TBDMS-2,3*-Pe- β -CD (**46**). After desilylation and complete methylation with iodomethane 3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**) was obtained. For the monofunctionalization of 2,6-Me-3-Pe- β -CD in position 3' the six hydroxy groups of 3'-TBDMS-2,6-Me- β -CD (**50**) were alkylated with iodopentane. After deprotecting the single TBDMS group in 3-position, 3'-OH-2,6-Me-3-Pe- β -CD (**52**) reacted with acetic anhydride to 3'-Ac-2,6-Me-3-Pe- β -CD (**53**).

For the monofunctionalization of 3-Bc-2,6-Pe- γ -CD (Lipodex E[®]) 2,6-Pe- γ -CD (**57**) was applied to obtain three different analogues. Pentylation of one single hydroxy group in position 3' followed by treatment with butyric acid and butyric acid anhydride yielded 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**). Silylation of one single hydroxy group in position 3' with *tert*-

butyldimethylsilyltrifluoromethane sulfonate^[249] led to 3'-TBDMS-2,6-Pe- γ -CD (**60**). Acylation of the free hydroxy groups resulted in 3'-TBDMS-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**61**). Desilylation to 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) was followed by acetylation to 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**). After silylation of the primary hydroxy groups in native γ -cyclodextrin and regioselective pentyl-substitution of the C-2 hydroxy groups 6-TBDMS-2-Pe- γ -CD (**64**) was obtained. Desilylation and regioselective methylation of the primary hydroxy groups led to 6-Me-2-Pe- γ -CD (**66**) which was treated with *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethane sulfonate to for successful monofunctionalization in position 3'. Pentylation of the position 3 and desilylation gave 3'-OH-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**69**) which was treated with acetic anhydride to obtain 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) (**Fig. 125**).

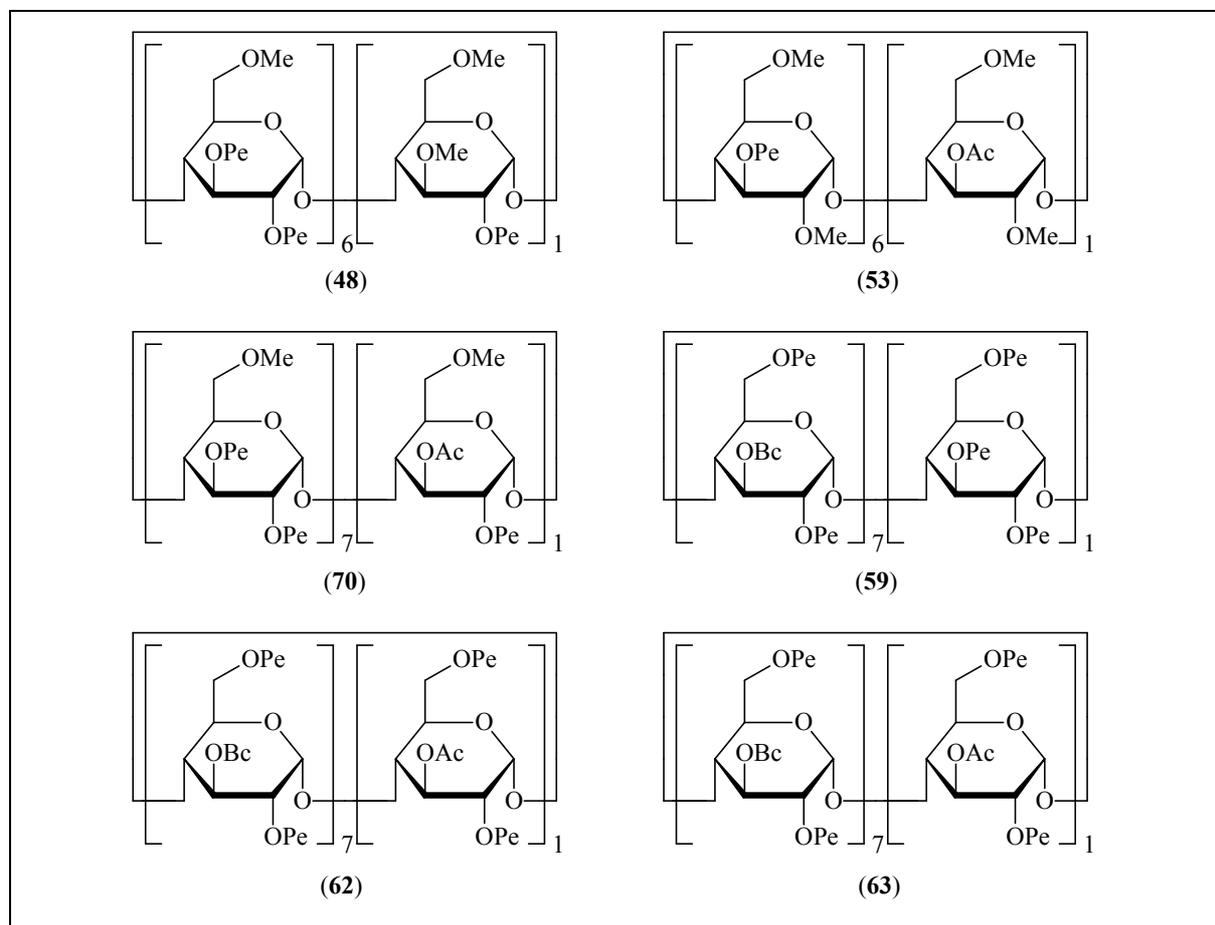


Fig. 125: Monofunctionalized derivatives of 6-Me-2,3-Pe- β -CD, 2,6-Me-3-Pe- β -CD, Lipodex E and 6-Me-2,3-Pe- γ -CD

3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD (**48**), 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) and 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**) were also suitable as chiral stationary phases, however as compared to the "mother phases" a significant loss of enantioselectivity was observed. Only the separations of 2-

hydroxy carboxylic acids were possible on 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) and 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me- β -CD (**53**) with comparable results.

3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**), 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) and 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) exhibited some enantioselective capabilities. But these cyclodextrin derivatives showed differences in comparison to Lipodex E[®]. While the separations on 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) were comparable, the selectivities on 3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**63**) were mostly decreased. In some cases a total loss of enantioselectivity was observed. The separations of alcohols and halogenated carboxylic acids were improved at using 3*-Bc-2,3',6-Pe- γ -CD (**59**) and for amino acids comparable with Lipodex E.

The 3'-monofunctionalization could result in an irregular distribution of the remaining C-2 and C-3 substituents at the opening of the secondary side. This irregular distribution could be caused by narrowing of the secondary side because of resulting attractive and repulsive interactions. As a result, the inclusion and discrimination of enantiomers were disturbed. The absence of one substituent or the introduction of one longer substituent seemed to result in a more regular distribution of the substituents at the opening of the secondary side. The enantioselectivity changed dramatically.

In the present work it could be shown that chiral recognition of enantiomers is mainly caused by inclusion in the cyclodextrin cavity on the secondary side. Adsorption at the outer surface of the cyclodextrin does not seem to make any difference. For the discrimination of enantiomers a conformational change and a change in the dimensions of the secondary side are of importance. Different substitution patterns at the primary side changed the enantioselectivity and confirmed the influence of these substituents. The substituents in position 2 and 3 showed unpredictable influences on the selectivity. Monofunctionalizations demonstrated that a chiral separation could be positively influenced by 3'-substituents in comparison to 2'-substituents.

With 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**38**) a stationary phase was synthesized where the separation capabilities of 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD and 6-TBDMS-2,3-Ac- β -CD are combined. This new chiral selector displayed considerably improved and new enantioselectivities for different compound classes.

Kapitel 6 Experimenteller Teil

6.1 Reagenzien, Messgeräte und Methoden

Schutzgas

Reaktionen, die in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt wurden, erfolgten, wenn nicht anders vermerkt, in einer Argonatmosphäre. β - und γ -Cyclodextrin (*Wacker-Chemie*) und hydrophile Cyclodextrinderivate wurden vor der Reaktion an einer Gefriertrocknungsanlage Modell Beta A der Firma *Christ* gefriergetrocknet.

Lösungsmittel und Reagenzien

Alle wasserfreien Lösungsmittel wurden von der Firma *Fluka* (p.a. absolut) bezogen. Die verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen *Fluka*, *Aldrich*, *Acros Organics*, *Merck* und *Lancaster* bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Das als 60 %ige Suspension vorliegende Natriumhydrid wurde vor dem Einsatz mit destilliertem Pentan gründlich gewaschen und getrocknet.

Dünnschichtchromatographie

Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen der Cyclodextrinderivate wurden auf Aluminiumfolien mit aufgebrachtem Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma *Merck* durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Eintauchen in 10 %ige ethanolische Schwefelsäure und anschließender Hitzebehandlung.

Polarimetrie

Die angegebenen spezifischen Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 341 der Firma *Perkin-Elmer* bei 589 nm (Na-D-Linie) und einer Küvettenlänge von 1 dm bestimmt.

Gaschromatographie

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden an den Geräten GC 6000 Mega Series 2, Fractovap 2101 AC, 2150 und 4160 der Firma *Carlo Erba* durchgeführt, die mit Split-Injektoren und Flammenionisationsdetektoren (FID) ausgestattet waren und mit Wasserstoff als Trägergas bei einem Säulendruck von 0.5 bar betrieben wurden. Der Injektor und der

Detektor wurden bei einer Temperatur von 200 °C bzw. 250 °C betrieben. Die Aufzeichnung erfolgte mit einem Integrator D-2500 von *Merck-Hitachi*.

Massenspektrometrie

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

NMR-Spektroskopie

Die ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden an den Geräten WM 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100.62 MHz) und DRX 500 (^1H : 500 MHz, ^{13}C : 125.77 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen, wobei als Lösungsmittel deuteriertes Chloroform, Methanol, Dimethylsulfoxid bzw. Benzol eingesetzt wurden. Tetramethylsilan (^1H : $\delta = 0.00$ ppm) und die nicht deuterierten Lösungsmittel wurden dabei als interne Standards verwendet. Wurde Chloroform als Lösungsmittel verwendet, wurde das CHCl_3 -Signal (^1H : $\delta = 7.26$ ppm, ^{13}C : $\delta = 77.0$ ppm), bei Methanol das CH_3 -Signal (^1H : $\delta = 3.35$ ppm, ^{13}C : $\delta = 49.3$ ppm), bei Dimethylsulfoxid das CH_3 -Signal (^1H : $\delta = 2.49$ ppm, ^{13}C : $\delta = 39.7$ ppm) und bei Benzol das CH-Signal (^1H : $\delta = 7.27$ ppm, ^{13}C : $\delta = 128.0$ ppm) als Referenzsignal verwendet.

Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome wurde durch ^1H - ^1H - und ^1H - ^{13}C -Korrelationsspektren (COSY) unterstützt. Die Integrale sind bei symmetrisch substituierten Cyclodextrin- und Cyclofructinderivaten auf eine Glucoseeinheit bezogen. Bei ^{13}C -Spektren wurde die PENDANT-Aufnahmetechnik gewählt. Die Auswertung der Kopplungskonstanten J erfolgte, soweit möglich, nach erster Ordnung. Für die Aufspaltungen der ^1H -Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, t = Triplett, dt = doppeltes Triplett, m = Multipllett.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms "Win-NMR". Aufgrund der Auflösung der Meßpunkte sind die mit diesem Programm ermittelten Kopplungskonstanten mit einem Fehler von ± 0.5 Hz behaftet.

Belegung der Kapillarsäulen

Es wurden fused-silica-Kapillarsäulen der Firma MicroQuartz (München) mit einer Länge von 25 m und einem Innendurchmesser von 250 μm verwendet. Die Vorbehandlung erfolgte nach der Methode von *Grob*^{[250][251]}, die Belegung der Kapillarsäulen nach der Methode von

Bouche und *Verzele*^[252]. Alle eingesetzten Reagenzien waren von analysenreiner Qualität (p.a.).

Leaching

Zunächst wurde 1 ml 2 %ige Salzsäure mit einem Druck von 2 bar durch die Säule gepresst. Anschließend wurden beide Enden der Kapillare zugeschmolzen und 6 h bei 220 °C im GC-Ofen erhitzt.

Dehydratisierung

Beide Enden der zugeschmolzenen Kapillare wurden gekürzt, dann wurde erneut 1 ml 2 %ige Salzsäure und anschließend 1.5 ml Methanol durch die Kapillare gepresst. Danach wurde die Kapillare 30 min im Stickstoffstrom getrocknet und dann 2 h im GC-Ofen unter Stickstoff-Trägergasstrom bei 250 °C ausgeheizt.

Desaktivierung

Beide Enden der Kapillare wurden um ca. 5 cm gekürzt. Danach wurde eine homogene Lösung aus 100 µl Pentan und 100 µl 1,3-Diphenyl-1,1,3,3-tetramethyldisilazan (DPTMDS) durch die Kapillare gedrückt. Beide Enden der Kapillare wurden zugeschmolzen und dann 6 h bei 330 °C im GC-Ofen erhitzt. Nach dem Öffnen beider Enden, wurde 1 ml Methanol und im direkten Anschluß 1.5 ml Diethylether durch die Kapillare gedrückt und anschließend 30 min im Stickstoffstrom getrocknet.

Belegung

Das Polysiloxan OV 1701 und das Cyclodextrin- bzw. Cyclofructinderivat wurden jeweils in einer Konzentration von 2 mg/ml in Pentan oder Dichlormethan gelöst und in dem gewünschten Verhältnis blasenfrei in die Kapillare gepresst. Ein Ende der Kapillare wurde mit Wasserglas und Salzsäuredampf verschlossen und dann über Nacht getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt, wobei die stationäre Phase als dünner Film im Inneren der Kapillare zurückblieb. Bei einer Belegungskonzentration von 0.2 % (w/v) wurden Kapillarsäulen mit einer Filmdicke von 0.125 µm hergestellt.

6.2 Darstellung der Cyclodextrinderivate

6.2.1 Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS- β -CD, 1)^[107]

In 50 ml trockenem Pyridin wurden 4 g (3.52 mmol) gefriergetrocknetes β -Cyclodextrin gelöst und anschließend unter Eiskühlung mit 3 g (19.9 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und nach 2 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde nach 24 h durch Gießen des Ansatzes auf 150 ml Eiswasser abgebrochen. Der entstandene weiße Niederschlag wurde über einen Büchner-Trichter abgesaugt, portionsweise mit 100 ml kaltem Wasser gewaschen und in 100 ml Chloroform aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an 600 g Kieselgel unter Flashbedingungen (Eluent: Chloroform/Methanol 8:1 bis 2:1, schrittweise).

$C_{84}H_{168}O_{35}Si_7$: $M = 1934.83 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 4.92 g (70.91 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 2:1) = 0.80

$[\alpha]_D^{20} = +108.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1955.84 [M+Na]^+$, $1971.81 [M+K]^+$

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

δ (ppm) = 0.01, 0.02 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.84 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 3.52 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.3 \text{ Hz}$, H-4], 3.59 [m, 1 H, H-5], 3.61 [dd, 1H, $^3J_{2,1} = 3.5 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.1 \text{ Hz}$, H-2], 3.68 [d, 1 H, $^3J_{6b,6a} = 10.7 \text{ Hz}$, H-6b], 3.87 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 2.7 \text{ Hz}$, $^2J_{6a,6b} = 11.3 \text{ Hz}$, H-6a], 4.00 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.2 \text{ Hz}$, H-3], 4.85 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5 \text{ Hz}$, H-1], 5.25, 6.70 [2 s, 2 H, 2,3-OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -4.78, -4.66 [$Si(CH_3)_2$], 18.68 [$SiC(CH_3)_3$], 26.32 [$SiC(CH_3)_3$], 62.05 [C-6], 72.98 [C-5], 73.82 [C-3], 73.62 [C-2], 82.80 [C-4], 102.44 [C-1]

6.2.2 Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-ethyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-Et- β -CD, 2)

In 22 ml trockenem THF wurden unter Eiskühlung 997 mg (0.515 mmol) 6-TBDMS- β -CD (**1**) und 1,2 g (50 mmol) Natriumhydrid gelöst. Anschließend wurden 8.0 ml (99.10 mmol) Ethyliodid hinzugegeben und der Reaktionsansatz dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 48 h wurde überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt. Der Reaktionsansatz wurde unter Vakuum eingeengt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Anschließend wurde mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet und anschließend unter Flashbedingungen säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Diethylether 10:1).

$C_{112}H_{224}O_{35}Si_7$: $M = 2327.58 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 183 mg (15.1 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 8:1) = 0.49

$[\alpha]_D^{20} = +80.0$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF: m/z = 2349.09 $[M+Na]^+$, 2365.03 $[M+K]^+$

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

δ (ppm) = 0.01, 0.02 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.85 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.21 [m, 6 H, 2 x β - CH_3], 3.13 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.8 \text{ Hz}$, H-2], 3.53 [d, 1 H, $^3J_{5,4} = 9.5 \text{ Hz}$, H-5], 3.61 [d, 1 H, $^2J_{6b,6a} = 11.4 \text{ Hz}$, H-6b], 3.62-3.67 [m, 2 H, α - CH_2a , H-3], 3.68-3.74 [m, 1 H, α - CH_2b], 3.75-3.81 [m, 2 H, α' - CH_2b , H-4], 4.04 [m, 1 H, α' - CH_2a], 4.16 [dd, 1 H, $^3J_{6a,6b} = 11.4$, $^3J_{6a,5} = 1.6 \text{ Hz}$, H-6a], 5.21 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5 \text{ Hz}$, H-1]

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

δ (ppm) = -4.78, -4.39 [$Si(CH_3)_2$], 16.10, 16.14 [2 x β - CH_3], 18.66 [$SiC(CH_3)_3$], 26.32 [$SiC(CH_3)_3$], 62.70 [C-6], 66.83 [α - CH_2], 69.29 [α' - CH_2], 72.68 [C-5], 77.96 [C-4], 80.53 [C-3], 80.61 [C-2], 98.47 [C-1]

6.2.3 Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-trideuteromethyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-MeD₃- β -CD, 3)

In 15 ml trockenem THF wurden unter Eiskühlung 617 mg (0.319 mmol) 6-TBDMS- β -CD (**1**) und 120 mg (5.00 mmol) Natriumhydrid gelöst. Anschließend wurden 1.5 ml (23.80 mmol) Trideuteromethyliodid hinzugegeben und der Reaktionsansatz dann langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 15 h wurde überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt. Der Reaktionsansatz wurde unter Vakuum eingeengt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Anschließend wurde mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet und anschließend säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 60 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Ethylacetat 2:1).

C₉₈H₁₅₄D₄₂O₃₅Si₇: M = 2173.47 g/mol

Ausbeute: 535 mg (75 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Ethylacetat 1:1) = 0.57

$[\alpha]_D^{20} = +94.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF: m/z = 2193.5 [M+Na]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.01, 0.02 [2 s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.86 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 3.04 [dd, 1 H, ³J_{2,1} = 3.6 Hz, ³J_{2,3} = 9.8 Hz, H-2], 3.51 [dd, 1 H, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 9.4 Hz, H-3], 3.57 [d, ³J_{5,4} = 9.4 Hz, H-5], 3.63 [d, 1 H, ³J_{6b,6a} = 11.0 Hz, H-6b], 3.71 [dd, 1 H, ³J_{4,3} = ³J_{4,5} = 9.1 Hz, H-4], 4.09 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 2.3 Hz, ³J_{6a,6b} = 11.4 Hz, H-6a], 5.17 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, H-1]

¹³C-NMR (100,62 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = -4.81, -4.47 [Si(CH₃)₂], 18.67 [SiC(CH₃)₃], 26.29 [SiC(CH₃)₃], 58.61, 61.47 [2,3-OCD₃], 62.69 [C-6], 72.55 [C-5], 79.06 [C-4], 82.29 [C-3], 82.48 [C-2], 98.49 [C-1]

6.2.4 Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 4)

Eine Lösung aus 1.054 g (0.54 mmol) 6-TBDMS- β -CD (**1**) in 20 ml trockenem THF wurde unter Eiskühlung mit 270 mg (11.25 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 11.7 ml (187.53 mmol) Methyljodid hinzugegeben und der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach 20 h wurde unter Eiskühlung überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedunstet und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan gewaschen, und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 90 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1 bis 1:1, schrittweise).

$C_{98}H_{196}O_{35}Si_7$: $M = 2131.21 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.004 g (86.5 % d. Th.) gelblicher, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) = 0.36

$[\alpha]_D^{21} = +90.4$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

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

δ (ppm) = 0.01, 0.02 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.85 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 3.04 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz, H-2], 3.48 [s, 3 H, OCH_3], 3.50 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = 9.6$ Hz, H-3], 3.57 – 3.68 [m, 5 H, OCH_3 , H-5, H-6b], 3.70 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = 9.1$ Hz, H-4], 4.10 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.9$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.5$ Hz, H-6a], 5.17 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -4.78, -4.44 [$Si(CH_3)_2$], 18.70 [$SiC(CH_3)_3$], 23.32 [$SiC(CH_3)_3$], 59.03, 61.90 [2 x OCH_3], 62.71 [C-6], 72.58 [C-5], 79.06 [C-4], 82.43 [C-3], 82.61 [C-2], 98.50 [C-1]

6.2.5 Heptakis(2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (2,3-Me- β -CD, 5)

200 mg (0.094 mmol) 6-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**4**) und 200 mg (0.634 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat wurden in 20 ml trockenem THF und trockenem DMF (1:1) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde durch Codestillation mit 50 ml 1-Butanol/Toluol (1:1) eingengt, in 50 ml Methanol aufgenommen und zur Entfernung der Ammoniumsalze mit dem Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt. Nach vollständiger Reaktion des Ionenaustauschers wurde das Rohprodukt abfiltriert und eingengt. Anschließend erfolgte unter Flashbedingungen eine säulenchromatographische Aufreinigung an 20 g Kieselgel (Eluent: Chloroform/Methanol 6:1 bis 4:1, schrittweise).

$C_{56}H_{98}O_{35}$: $M = 1331.37$ g/mol
Ausbeute: 407 mg (65.22 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Chloroform/Methanol 4:1) = 0.21

$[\alpha]_D^{21} = +134.2$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$)

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

δ (ppm) = 3.19 [dd, 1 H, $^3J_{2,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{2,1} = 3.5$ Hz, H-2], 3.48 – 3.49 [m 2 H, H-3, H-5], 3.50 [s, 3 H, OCH_3], 3.62 [s, 3 H, OCH_3], 3.80 – 3.84 [m, 2 H, H-4, H-6b], 3.99 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 10.4$ Hz, H-6a], 4.56 [s, 1 H, 6-OH], 5.07 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 59.01, 61.71 [2 x OCH_3], 61.92 [C-6], 72.79 [C-4], 80.61 [C-5], 82.03 [C-3], 82.36 [C-2], 99.17 [C-1]

**6.2.6 Heptakis(6-*O*-*tert*-butyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin
(6-tBu-2,3-Me- β -CD, 6)**

Eine Lösung aus 200 mg (0.150 mmol) 2,3-Me- β -CD (5) in 15 ml trockenem DMF wurde unter Eiskühlung portionsweise mit 412 mg (17.2 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden 6 ml (50.2 mmol) 2-Iod-2-methylpropan langsam hinzuge tropft und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 48 h wurden erneut unter Eiskühlung 100 mg (4.17 mmol) Natriumhydrid und 1 ml (8.37 mmol) 2-Iod-2-methylpropan hinzugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach einer Reaktionsdauer von insgesamt 7 d konnte keine Umsetzung beobachtet werden.

**6.2.7 Heptakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin
(6-TBDMS-2,3-Pe- β -CD, 7)**

Eine Lösung aus 1.046 g (0.541 mmol) 6-TBDMS- β -CD (1) und 25 ml trockenem DMF wurde unter Eiskühlung mit 1.8 g (75.00 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 11.5 ml (87.68 mmol) Iodpentan langsam hinzuge tropft und der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 20 h wurde unter Eiskühlung überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt und das Reaktionsgemisch eingengt. Der Rückstand wurde dann in Chloroform aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 120 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Toluol 2:1 bis 1:1, schrittweise).

$C_{154}H_{308}O_{35}Si_7$: $M = 2916.71 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.13 g (71.66 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Toluol/Petrolether 2:1) = 0.77

$[\alpha]_D^{22} = +74.2$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

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

δ (ppm) = 0.0, 0.01 [2 s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.86 – 0.90 [m, 15 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, $\varepsilon\text{-CH}_3$, $\varepsilon'\text{-CH}_3$], 1.24 – 1.34 [m, 8 H, $\delta\text{-CH}_2$, $\delta'\text{-CH}_2$, $\gamma\text{-CH}_2$, $\gamma'\text{-CH}_2$], 1.58 – 1.63 [m, 4 H, $\beta\text{-CH}_2$, $\beta'\text{-CH}_2$], 3.08 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2], 3.51 – 3.68 [m, 6 H, $\alpha\text{-CH}_2$, $\alpha'\text{-CH}_2\text{a}$, H-6b, H-5, H-3], 3.79 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.1$ Hz, H-4], 3.96 [q, 1 H, $\alpha'\text{-CH}_2\text{b}$], 4.17 [d, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 10.4$ Hz, H-6a], 5.21 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -4.76, -4.34 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.47, 14.50 [$\varepsilon\text{-CH}_3$, $\varepsilon'\text{-CH}_3$], 18.69 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 23.05, 23.28 [$\delta\text{-CH}_2$, $\delta'\text{-CH}_2$], 26.37 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.64, 28.81 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\gamma'\text{-CH}_2$], 30.39, 30.71 [$\beta\text{-CH}_2$, $\beta'\text{-CH}_2$], 62.76 [C-6], 71.85, 74.43 [$\alpha\text{-CH}_2$, $\alpha'\text{-CH}_2$], 72.69 [C-5], 77.81 [C-4], 80.78 [C-3], 80.93 [C-2], 98.17 [C-1]

6.2.8 Heptakis(2,3-di-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (2,3-Pe- β -CD, 8)

409 mg (0.140 mmol) 6-TBMS-2,3-Pe- β -CD (**7**) und 230 mg (0.73 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat wurden in 12 ml trockenem THF und trockenem DMF (1:1) gelöst und 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde durch Co-Destillation mit 50 ml 1-Butanol/Toluol (1:1) eingengt, und anschließend in einem Lösungsmittelgemisch aus 150 ml Methanol und 40 ml Chloroform aufgenommen und zur Entfernung der Ammoniumsalze mit dem Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt und am Rotationsverdampfer langsam bei 40 °C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Rohprodukt abfiltriert und eingengt. Anschließend erfolgte unter Flashbedingungen eine säulenchromatographische Aufreinigung an 20 g Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 10:1).

$\text{C}_{112}\text{H}_{210}\text{O}_{35}$: $M = 2116.87$ g/mol

Ausbeute: 535 mg (75 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ 6:1) = 0.45

$[\alpha]_D^{22} = +107.3$ ($c = 0.8$, CHCl_3)

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

δ (ppm) = 0.80 – 0.94 [m, 6 H, $\varepsilon\text{-CH}_3$, $\varepsilon'\text{-CH}_3$], 1.18 – 1.37 [m, 8 H, $\delta\text{-CH}_2$, $\delta'\text{-CH}_2$, $\gamma\text{-CH}_2$, $\gamma'\text{-CH}_2$], 1.48 – 1.64 [m, 4 H, $\beta\text{-CH}_2$, $\beta'\text{-CH}_2$], 3.20 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.2$ Hz, H-2], 3.44 – 3.68 [m 5 H, $\alpha\text{-CH}_2$, $\alpha'\text{-CH}_2\text{a}$, H-3, H-4], 3.73 [m, 2 H, H-5, H-6b], 3.88 [q, 1 H, $\alpha'\text{-CH}_2\text{b}$], 3.96 [d, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 9.7$ Hz, H-6a], 4.21 [s, 1 H, 6-OH], 5.09 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.07 [$\varepsilon\text{-CH}_3$, $\varepsilon'\text{-CH}_3$], 22.61, 22.77 [$\delta\text{-CH}_2$, $\delta'\text{-CH}_2$], 28.22, 28.34 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\gamma'\text{-CH}_2$], 29.94, 30.17 [$\beta\text{-CH}_2$, $\beta'\text{-CH}_2$], 61.82 [C-6], 71.60, 73.92 [$\alpha\text{-CH}_2$, $\alpha'\text{-CH}_2$], 72.73 [C-5], 78.72 [C-4], 79.94 [C-2], 80.44 [C-3], 97.81 [C-1]

6.2.9 Heptakis(6-*O-tert*-butyl-2,3-di-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (6-tBu-2,3-Pe- β -CD, 9)

Eine Lösung aus 48 mg (22.7 μmol) 2,3-Pe- β -CD (**8**) in 5 ml trockenem DMF und 4 ml trockenem THF wurde unter Eiskühlung mit 122 mg (5.08 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 20 min wurden langsam 0.5 ml (4.18 mmol) 2-Iod-2-methylpropan hinzugetropft und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurden nochmals unter Eiskühlung 20 mg (0.83 mmol) Natriumhydrid und 0.5 ml (4.18 mmol) 2-Iod-2-methylpropan hinzugegeben und gerührt. Eine Umsetzung konnte nicht beobachtet werden.

6.2.10 Octakis(6-*O-tert*-butyldimethylsilyl)- γ -cyclodextrin (6-TBDMS- γ -CD, 10)^[107]

In 120 ml trockenem Pyridin wurden 7 g (54 mmol) γ -Cyclodextrin gelöst und anschließend unter Eiskühlung mit 7.2 g (47.8 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und nach 2 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 und 48 h wurden nochmals unter Eiskühlung jeweils 0.5 g (3.3 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid hinzugegeben. Nach insgesamt 5 Tagen wurde der Reaktionsansatz auf 150 ml Eiswasser gegossen und der entstandene weiße Niederschlag über einen Büchner-Trichter abgesaugt, portionsweise mit kaltem Wasser gewaschen und in Chloroform aufgenommen. Der Reaktionsansatz wurde dann am Rotationsverdampfer eingengt und um alle Pyridinreste zu entfernen, wurde zweimal mit

Toluol codestilliert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 600 g Kieselgel (Eluent: Chloroform/Methanol 8:1 bis 3:1, schrittweise).

$C_{96}H_{192}O_{40}Si_8$: $M = 2211.22$ g/mol
 Ausbeute: 8.45 g (70.83% d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff
 DC: R_F (Chloroform/Methanol/Wasser 50:20:1) = 0.53

$[\alpha]_D^{23} = +114.6$ (c = 0.9, $CHCl_3$)

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

δ (ppm) = 0.00, 0.01 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.84 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 3.48 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.3$ Hz, H-4], 3.58 – 3.63 [m, 2 H, H-2, H-5], 3.79 [dd, 1 H, $^2J_{6b,6a} = 11.2$ Hz, H-6b], 3.91 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 3.3$ Hz, $^2J_{6a,6b} = 11.2$ Hz, H-6a], 3.97 [dd, 1 H, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, H-3], 4.88 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1], 5.36, 6.35 [2 s, 2 H, 2,3-OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -5.14, -4.98 [$Si(CH_3)_2$], 18.28 [$SiC(CH_3)_3$], 25.94 [$SiC(CH_3)_3$], 61.84 [C-6], 71.96, 72.73, 74.02 [C-2, C-3, C-5], 82.20 [C-4], 102.39 [C-1]

6.2.11 Octakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (6-TBDMS-2,3-Pe- γ -CD, 11)

5.45 g (2.46 mmol) 6-TBDMS- γ -CD (**10**) wurden in 50 ml trockenem DMF gelöst und unter Rühren und Eiskühlung portionsweise mit 5 g (208 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 40 ml (305 mmol) Iodpentan tropfenweise hinzugegeben und nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde überschüssiges Natriumhydrid unter Eiskühlung durch Zugabe von Methanol zersetzt und die Reaktionsmischung in Chloroform aufgenommen. Das Gemisch wurde dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde unter Flashbedingungen an 550 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Petrolether/Toluol 1:1).

$C_{176}H_{352}O_{40}Si_8$: $M = 3333.36 \text{ g/mol}$
Ausbeute: 6.24 g (76.01 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Toluol/Petrolether 2:1) = 0.82

$$[\alpha]_D^{23} = +74.4 \text{ (c = 0.7, CHCl}_3\text{)}$$

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

δ (ppm) = 0.01, 0.02 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.86 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 0.79 – 0.88 [m, 6 H, ϵ - CH_3 , ϵ' - CH_3], 1.23 – 1.47 [m, 8 H, δ - CH_2 , δ' - CH_2 , γ - CH_2 , γ' - CH_2], 1.59 – 1.74 [m, 4 H, β - CH_2 , β' - CH_2], 3.07 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.8 \text{ Hz}$, H-2], 3.52 – 3.66 [m, 6 H, α - CH_2 , α' - CH_2a , H-6b, H-5, H-3], 3.70 [dd, 1 H, $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 9.1 \text{ Hz}$, H-4], 3.98 [dt, 1 H, α' - CH_2b], 4.16 [d, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 10.4 \text{ Hz}$, H-6a], 5.24 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5 \text{ Hz}$, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = -4.28, -4.53 [$Si(CH_3)_2$], 14.47 [ϵ - CH_3 , ϵ' - CH_3], 18.25 [$SiC(CH_3)_3$], 23.05, 23.28 [δ - CH_2 , δ' - CH_2], 26.05 [$SiC(CH_3)_3$], 28.63, 28.92 [γ - CH_2 , γ' - CH_2], 30.34, 30.67 [β - CH_2 , β' - CH_2], 62.89 [C-6], 72.12, 74.36 [α - CH_2 , α' - CH_2], 72.80 [C-5], 81.25 [C-4, C-3, C-2], 98.40 [C-1]

6.2.12 Octakis(2,3-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (2,3-Pe- γ -CD, 12)

1.3 g (390 μmol) 6-TBDMS-2,3-Pe- γ -CD (**11**) wurden in 20 ml trockenem DMF und 13 ml trockenem THF gelöst und mit 1.9 g (6.02 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in einem Lösungsmittelgemisch aus 100 ml Methanol und 20 ml Chloroform aufgenommen und zur Entfernung der Ammoniumsalze mit dem Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert und eingengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 100 g Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol 11:1).

$C_{128}H_{240}O_{40}$: $M = 2419.28 \text{ g/mol}$
Ausbeute: 910 mg (96.5 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Dichlormethan/Methanol 6:1) = 0.50

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = + 106.4 \text{ (} c = 0.8, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2440.72 \text{ [M+Na]}^+, 2456.68 \text{ [M+K]}^+$

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

δ (ppm) = 0.81 – 0.96 [m, 6 H, $\epsilon\text{-CH}_3$, $\epsilon'\text{-CH}_3$], 1.27 – 1.42 [m, 8 H, $\delta\text{-CH}_2$, $\delta'\text{-CH}_2$, $\gamma\text{-CH}_2$, $\gamma'\text{-CH}_2$], 1.51 – 1.71 [m, 4 H, $\beta\text{-CH}_2$, $\beta'\text{-CH}_2$], 3.24 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.7 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 8.8 \text{ Hz}$, H-2], 3.55 – 3.68 [m, 6 H, $\alpha\text{-CH}_2$, H-3, H-4, H-5, H-6b], 3.79 – 3.92 [m, 3 H, $\alpha'\text{-CH}_2$, H-6a], 5.10 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.8 \text{ Hz}$, H-1], 5.30 [s, 1 H, 6-OH]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.08 [$\epsilon\text{-CH}_3$, $\epsilon'\text{-CH}_3$], 22.63, 22.79 [$\delta\text{-CH}_2$, $\delta'\text{-CH}_2$], 28.24, 28.36 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\gamma'\text{-CH}_2$], 29.96, 30.18 [$\beta\text{-CH}_2$, $\beta'\text{-CH}_2$], 61.37 [C-6], 71.67, 73.89 [$\alpha\text{-CH}_2$, $\alpha'\text{-CH}_2$], 72.71 [C-5], 78.79 [C-4], 79.91 [C-2], 80.37 [C-3], 97.81 [C-1]

6.2.13 Octakis(6-*O*-trideuteromethyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (6-MeD₃-2,3-Pe- γ -CD, 13)

Eine Lösung aus 104 mg (42.99 μmol) 2,3-Pe- γ -CD (**12**) und 8 ml trockenem THF wurde unter Eiskühlung portionsweise mit 142 mg (5.92 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 0.6 ml (9.6 mmol) Trideuteromethyliodid tropfenweise hinzugegeben und nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde das überschüssige Natriumhydrid bei 0°C durch Zugabe von Methanol zersetzt. Der Reaktionsansatz wurde dann in Chloroform aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 5 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 20:1).

$\text{C}_{136}\text{H}_{232}\text{D}_{24}\text{O}_{40}$: $M = 2555.65 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 87 mg (79.19 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_{F} (Dichlormethan/Methanol 20:1) = 0.27

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 22.3 \text{ (} c = 0.2, \text{Pentan)}$$

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2576.91 [M+Na]^+$, $2592.85 [M+K]^+$

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

δ (ppm) = 0.79 – 0.96 [m, 6 H, ϵ - CH_3 , ϵ' - CH_3], 1.24 – 1.41 [m, 8 H, δ - CH_2 , δ' - CH_2 , γ - CH_2 , γ' - CH_2], 1.52 – 1.64 [m, 4 H, β - CH_2 , β' - CH_2], 3.23 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.5$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.8$ Hz, H-2], 3.46 [d, 1 H, $^2J_{6b,6a} = 10.1$ Hz, H-6b], 3.51 – 3.71 [m, 6 H, α - CH_2 , α' - CH_2a , H-3, H-4, H-5], 3.79 – 3.94 [m, 2 H, α' - CH_2b , H-6a], 5.19 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 14.47 [ϵ - CH_3 , ϵ' - CH_3], 23.03, 23.23 [δ - CH_2 , δ' - CH_2], 28.59, 28.83 [γ - CH_2 , γ' - CH_2], 30.28, 30.60 [β - CH_2 , β' - CH_2], 71.43 [C-5], 71.64 [C-6], 72.09, 74.56 [α - CH_2 , α' - CH_2], 78.53 [C-4], 80.83 [C-2, C-3], 98.68 [C-1]

6.2.14 Octakis(6-*O*-ethyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (6-Et-2,3-Pe- γ -CD, 14)

Eine Lösung aus 94 mg (38.85 μ mol) 2,3-Pe- γ -CD (**12**) in 8 ml trockenem THF wurde unter Eiskühlung portionsweise mit 148 mg (6.17 mmol) Natriumhydrid versetzt. Anschließend wurden 0.8 ml (9.85 mmol) Ethyliodid tropfenweise hinzugegeben, nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde überschüssiges Natriumhydrid unter Eiskühlung durch Zugabe von Methanol zersetzt. Der Reaktionsansatz wurde dann in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 10 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 60:1).

$C_{144}H_{272}O_{40}$: $M = 2643.71$ g/mol

Ausbeute: 75 mg (73.03 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Dichlormethan/Methanol 30:1) = 0.61

$[\alpha]_D^{20} = +12.9$ ($c = 0.2$, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2665.31 [M+Na]^+$, $2681.26 [M+K]^+$

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

δ (ppm) = 0.84 – 0.93 [m, 6 H, $\varepsilon\text{-CH}_3$, $\varepsilon'\text{-CH}_3$], 1.17 [t, 3 H, Et- CH_3], 1.29 – 1.45 [m, 8 H, $\delta\text{-CH}_2$, $\delta'\text{-CH}_2$, $\gamma\text{-CH}_2$, $\gamma'\text{-CH}_2$], 1.51 – 1.69 [m, 4 H, $\beta\text{-CH}_2$, $\beta'\text{-CH}_2$], 3.21 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.3$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.6$ Hz, H-2], 3.45 – 3.74 [m, 9 H, $\alpha\text{-CH}_2$, $\alpha'\text{-CH}_2\text{a}$, H-3, H-4, H-5, H-6b, Et- CH_2], 3.92 [m, 2 H, $\alpha'\text{-CH}_2\text{b}$, H-6a], 5.21 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.2$ Hz, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.47, 14.49 [$\varepsilon\text{-CH}_3$, $\varepsilon'\text{-CH}_3$], 15.58 [Et- CH_3], 23.04, 23.24 [$\delta\text{-CH}_2$, $\delta'\text{-CH}_2$], 28.59, 28.85 [$\gamma\text{-CH}_2$, $\gamma'\text{-CH}_2$], 30.30, 30.62 [$\beta\text{-CH}_2$, $\beta'\text{-CH}_2$], 66.82 [Et- CH_2], 69.72 [$\alpha\text{-CH}_2$], 71.49 [C-5], 72.06 [$\alpha'\text{-CH}_2$], 74.50 [C-6], 78.84 [C-4], 80.85, 80.90 [C-2, C-3], 98.65 [C-1]

6.2.15 Heptakis(2,3,6-tri-*O*-benzyl)- β -cyclodextrin (2,3,6-Bn- β -CD, 15)^[129]

In einem 250 ml-Stickstoffkolben wurden 2.25 g (1.982 mmol) gefriergetrocknetes β -Cyclodextrin in 110 ml trockenem DMF gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 3.4 g (141.67 mmol) Natriumhydrid und anschließend tropfenweise mit 7 ml (58,93 mmol) Benzylbromid versetzt. Nach 30 min wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde unter Eiskühlung das überschüssige Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt. Das Gemisch wurde in Chloroform aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Zur Vorreinigung wurde eine Säulenfiltration an 500 g Kieselgel vorgenommen. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 500 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 6:1 bis 4:1, schrittweise).

$\text{C}_{189}\text{H}_{196}\text{O}_{35}$: $M = 3027.59$ g/mol

Ausbeute: 6.42 g (96,27 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) = 0.34

$[\alpha]_D^{20} = + 30.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 3048.0$ [$M+\text{Na}$]⁺

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

δ (ppm) = 3.44 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, H-2], 3.51 [d, 1 H, $^2J_{6b,6a} = 10.4$ Hz, H-6b], 3.93 – 4.01 [m, 4 H, H-3, H-4, H-5, H-6a], 4.31 – 4.48 [m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-Bn-6}$, $\text{CH}_2\text{-Bn-2}$], 4.73, 5.04 [2 d, 2 H, $^2J_{\text{CH}_2\text{-Bn-3a},\text{CH}_2\text{-Bn-3b}} = 11.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn-3}$], 5.15 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1], 7.07 – 7.20 [m, 15 H, H_{ar}]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 69.69 [C-6], 71.89 [C-4], 73.05 [$\text{CH}_2\text{-Bn-2}$], 73.66 [$\text{CH}_2\text{-Bn-6}$], 75.79 [$\text{CH}_2\text{-Bn-3}$], 79.07 [C-5], 79.20 [C-2], 81.29 [C-3], 98.83 [C-1], 127.30 – 128.67 [15 C_{Ar}]

**6.2.16 Pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-benzyl)bis^{A,D}(2,3-di-*O*-benzyl)- β -cyclodextrin
(6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn- β -CD, 16)**

Unter Argonatmosphäre wurden 2.23 g (0.736 mmol) 2,3,6-Bn- β -CD (**15**) in 150 ml trockenem Toluol gelöst, mit 70 ml (103,5 mmol, 1.5 M in Toluol) Diisobutylaluminiumhydrid versetzt und für 4 h bei 30 °C gerührt^[200]. Zum Abbrechen der Reaktion, wurde der Ansatz auf dem Eisbad abgekühlt und dann tropfenweise mit 100 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann über Celite abgesaugt und mit 600 ml heißem Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wurde dreimal mit je 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte unter Flashbedingungen an 200 g Kieselgel (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 14:1 bis 6:1, schrittweise).

$\text{C}_{175}\text{H}_{184}\text{O}_{35}$: $M = 2847.34$ g/mol

Ausbeute: 1.53 g (72.9 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) = 0.24

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.7$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2868.40$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, 2884.30 [$\text{M}+\text{K}$]⁺

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

δ (ppm) = 3.31 – 4.05 [m, 42 H, 7 x H-2, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b], 4.34 – 4.68 [m, 24 H, 5 x $\text{CH}_2\text{-Bn-6}$, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-2}$], 4.75 – 5.49 [m, 14 H, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-3}$], 4.81 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.2$ Hz, H-1], 4.90 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.2$ Hz, H-1], 4.92 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.2$ Hz, H-1], 4.94 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1], 4.95 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1], 5.46 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.8$ Hz, H-1], 5.50 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1], 7.08 – 7.26 [m, 95 H, 19 x H_{Ar}]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 62.04 [C-6^{A} , C-6^{D}], 69.51 – 69.87 [C-6^{B} , C-6^{C} , C-6^{E} , C-6^{F} , C-6^{G}], 72.09 – 73.07 [7 x C-4, 7 x C-5], 73.29 – 73.83 [7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-2}$, 5 x $\text{CH}_2\text{-Bn-6}$], 74.86 – 76.57 [7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-3}$], 76.30 – 79.54 [7 x C-2, 7 x C-3], 97.93 – 99.63 [7 x C-1], 138.30 – 139.87 [C_{Ar}]

6.2.17 Pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-benzyl)^A,6^D-*O*-hexylen-bis^{A,D}(2,3-di-*O*-benzyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Bn- β -CD, 17)

Eine Lösung aus 400 mg (0.149 mmol) 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) in 6 ml trockenem DMF wurde bei 0°C mit 200 mg (8.33 mmol) Natriumhydrid versetzt und gerührt. Nach 30 min wurden langsam 213 μl (1.40 mmol) 1,6-Dibromhexan tropfenweise hinzugegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann über Nacht gerührt. Anschließend wurde überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, dann in Chloroform aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 25:1 bis 15:1, schrittweise).

$\text{C}_{181}\text{H}_{194}\text{O}_{35}$: $M = 2929.64$ g/mol

Ausbeute: 84 mg (20.3 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_{F} (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) = 0.49

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.9$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2950.15$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺, 2966.09 [$\text{M}+\text{K}$]⁺

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

δ (ppm) = 1.04 – 1.17 [m, 4 H, 2 x $\gamma\text{-CH}_2$], 1.33 – 1.44 [m, 4 H, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 3.08 – 3.68 [m, 46 H, 7 x H-2, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 4.20 – 5.37 [m, 38 H, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-2}$, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-3}$, 5 x $\text{CH}_2\text{-Bn-6}$], 4.85 – 4.89 [m, 2 H, 2 x H-1], 4.96 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.16$ Hz, H-1], 5.01 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.16$ Hz, H-1], 5.22 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.62 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.50$ Hz, H-1], 6.88 – 7.29 [m, 95 H, 19 x H_{Ar}]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 24.24 – 25.97 [2 x $\gamma\text{-CH}_2$], 30.88 – 31.50 [2 x $\beta\text{-CH}_2$], 68.19 – 71.03 [7 x C-6], 71.92 – 72.02 [7 x C-4, 7 x C-5, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 73.01 – 73.78 [7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-2}$, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-3}$, 5 x $\text{CH}_2\text{-Bn-6}$], 79.21 – 81.76 [7 x C-2, 7 x C-3], 98.87 – 99.86 [7 x C-1], 126.67 – 128.72 [C_{Ar}]

6.2.18 $6^{\text{A}},6^{\text{D}}\text{-O-Hexylen-}\beta\text{-cyclodextrin}$ ($6^{\text{A}},6^{\text{D}}\text{-Hex-}\beta\text{-CD}$, **18**)

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 20 ml trockenes THF vorgelegt und auf -80 °C abgekühlt. Anschließend wurden ca. 70 ml Ammoniak einkondensiert und dann 200 mg (68 μmol) $6^{\text{A}},6^{\text{D}}\text{-Hex-2,3,6}^*\text{-Bn-}\beta\text{-CD}$ (**17**) in 2 ml trockenem THF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann so lange mit Natrium versetzt, bis sich keine Farbveränderung mehr zeigte und dann 3 h bei -75 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf -40 °C erwärmt und portionsweise mit Ammoniumchlorid versetzt, bis sich die Reaktionslösung vollständig entfärbt hatte. Dann wurde das Gemisch mit 20 ml Methanol versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Entfernung der Ammoniumsalze wurde das Gemisch mit Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt und vorsichtig bei 40 °C am Rotationsverdampfer gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, eingeengt und gefriergetrocknet.

$\text{C}_{48}\text{H}_{80}\text{O}_{35}$: $M = 1217.13$ g/mol

Ausbeute: 22 mg (26.48 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.6$ ($c = 0.3$, DMSO)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1238.99$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 1254.99 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4):

δ (ppm) = 1.35 – 1.39 [m, 4 H, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 1.53 – 1.66 [m, 4 H, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 3.08 – 3.14 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.41 – 4.16 [m, 39 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 4.92 – 4.96 [m, 7 H, 7 x H-1], 5.27 – 5.89 [m, 19 H, 19 x OH]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, MeOH- d_4):

δ (ppm) = 27.52 – 28.39 [2 x $\gamma\text{-CH}_2$], 29.65 – 30.25 [2 x $\beta\text{-CH}_2$], 61.61 – 62.60 [7 x C-6], 70.02 – 70.83 [2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 74.10 – 75.02 [7 x C-4, 7 x C-5], 82.46 – 83.44 [7 x C-2, 7 x C-3], 104.28 – 104.47 [7 x C-1]

6.2.19 Pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-methyl)-6^A,6^D-*O*-hexylen-bis^{A,D}(2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me- β -CD, 19)

22 mg (18 μmol) 6^A,6^D-Hex- β -CD (**18**) wurden in 5 ml trockenem DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 31 mg (1.29 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 30 min wurden tropfenweise 21 μl (337 μmol) Methyljodid hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 48 h wurde überschüssiges Natriumhydrid unter Eiskühlung mit Methanol zersetzt. Der Reaktionsansatz wurde in Chloroform aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 5 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1).

$\text{C}_{67}\text{H}_{118}\text{O}_{35}$: $M = 1483.63 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 15 mg (55.93 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 30:1) = 0.15

R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) = 0.23

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.4$ ($c = 0.2$, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1505.94$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1521.91 $[\text{M}+\text{K}]^+$

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

δ (ppm) = 1.23 – 1.27 [m, 2 H, $\gamma\text{-CH}_2$], 1.34 – 1.39 [m, 2 H, $\gamma\text{-CH}_2$], 1.56 – 1.65 [m, 4 H, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 3.12 – 3.22 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.37 – 4.30 [m, 96 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 19 x OCH_3 , 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 5.03 – 5.06 [m, 3 H, 3 x H-1], 5.06 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.10 – 5.12 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.16 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 4.10$ Hz, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 26.31 [2 x $\gamma\text{-CH}_2$], 29.81 [2 x $\beta\text{-CH}_2$], 57.84 – 61.15 [7 x 2- OCH_3 , 7 x 3- OCH_3 , 5 x 6- OCH_3], 70.35 – 73.35 [7 x C-5, 7 x C-6, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 81.87 – 83.45 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 98.92 – 100.27 [7 x C-1]

6.2.20 Pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-benzyl)-6^A,6^D-*O*-butylen-bis^{A,D}(2,3-di-*O*-benzyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-But-2,3,6*-Bn- β -CD, 20)

Eine Lösung aus 1.2 g (421 μmol) 6^A,6^D-OH-2,3,6-Bn- β -CD (**16**) in 20 ml trockenem DMF wurde bei 0°C mit 1.01 g (42.08 mmol) Natriumhydrid versetzt und gerührt. Nach 30 min wurden 600 μl (5.06 mmol) 1,4-Dibrombutan tropfenweise hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt und dann über Nacht gerührt. Anschließend wurde überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde in Chloroform aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 90 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 25:1 bis 15:1, schrittweise).

$\text{C}_{179}\text{H}_{190}\text{O}_{35}$: $M = 2901.40$ g/mol

Ausbeute: 201 mg (16.39 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Toluol/Essigsäureethylester 25:1) = 0.13

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.9$ ($c = 0.6$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2922.31$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2938.31 $[\text{M}+\text{K}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 1.19 – 1.47 [m, 4 H, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 3.04 – 4.04 [m, 46 H, 7 x H-2, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 4.33 – 5.18 [m, 45 H, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-2}$, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-3}$, 5 x $\text{CH}_2\text{-Bn-6}$, 7 x H-1], 6.92 – 7.20 [m, 95 H, 19 x H_{Ar}]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, DMSO-d_6):

δ (ppm) = 39.10 – 41.76 [2 x $\beta\text{-CH}_2$], 71.26 – 74.19 [7 x C-4, 7 x C-5, 7 x C-6, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-2}$, 7 x $\text{CH}_2\text{-Bn-3}$, 5 x $\text{CH}_2\text{-Bn-6}$], 79.24 – 82.69 [7 x C-2, 7 x C-3], 97.58 – 99.17 [7 x C-1], 127.02 – 128.16 [C_{Ar}]

6.2.21 $6^{\text{A}},6^{\text{D}}\text{-O-Butylen-}\beta\text{-cyclodextrin}$ ($6^{\text{A}},6^{\text{D}}\text{-But-}\beta\text{-CD}$, 21)

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 20 ml trockenes THF vorgelegt und auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurden ca. 30 ml Ammoniak einkondensiert und dann 200 mg (6.9 μmol) $6^{\text{A}},6^{\text{D}}\text{-But-2,3,6*}\text{-Bn-}\beta\text{-CD}$ (**20**) in 2 ml trockenem THF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde so lange mit Natrium versetzt, bis sich keine Farbveränderung mehr zeigte und dann 2 h bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und portionsweise mit Ammoniumchlorid versetzt, bis sich die Reaktionslösung vollständig entfärbt hatte. Dann wurde das Gemisch mit 20 ml Methanol versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Entfernung der Ammoniumsalze wurde das Gemisch mit Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt und vorsichtig bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ am Rotationsverdampfer gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, eingeeengt und gefriergetrocknet.

$\text{C}_{46}\text{H}_{76}\text{O}_{35}$: $M = 1189.09\text{ g/mol}$

Ausbeute: 22 mg (27.16 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.8$ ($c = 0.4$, DMSO)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH-d_4):

δ (ppm) = 1.52 – 1.69 [m, 4 H, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 3.18 – 6.04 [m, 72 H, 7 x H-1, 7 x H-2, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$, 19 x OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, MeOH- d_4):

δ (ppm) = 29.42 – 30.32 [2 x β -CH $_2$], 61.23 – 62.58 [7 x C-6], 70.04 – 70.89 [2 x α -CH $_2$], 74.01 – 75.11 [7 x C-4, 7 x C-5], 82.38 – 83.46 [7 x C-2, 7 x C-3], 103.79 – 104.02 [7 x C-1]

6.2.22 Pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-methyl)-6^A,6^D-*O*-butylen-bis^{A,D}(2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-But-2,3,6*-Me- β -CD, 22)

In einem 50 ml-Stickstoffkolben wurden 16 mg (13 μmol) 6^A,6^D-But- β -CD (**21**) in 3 ml trockenem DMF und 3 ml trockenem THF gelöst und unter Eiskühlung mit 61 mg (2.54 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 30 min wurden tropfenweise 100 μl (1.6 mmol) Methyljodid hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 48 h wurde überschüssiges Natriumhydrid unter Eiskühlung mit Methanol zersetzt, das Reaktionsgemisch in Wasser aufgenommen und dreimal mit je 20 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 3 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 30:1).

$\text{C}_{65}\text{H}_{114}\text{O}_{35}$: $M = 1455.58 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 4 mg (20.46 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 30:1) = 0.26

$[\alpha]_D^{20} = +12.8$ ($c = 0.2$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1477.70$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1493.63 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 1.28 – 1.35 [m, 2H, 2 x β -CH $_2$], 3.18 – 3.43 [m, 49 H, 7 x H-2, 7 x 2-OCH $_3$, 7 x 3-OCH $_3$], 3.73 – 4.32 [m, 54 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 5 x 6-OCH $_3$, 2 x α -CH $_2$], 5.21 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78 \text{ Hz}$, H-1], 5.23 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 4.10 \text{ Hz}$, H-1], 5.24 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15 \text{ Hz}$, H-1], 5.28 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78 \text{ Hz}$, H-1], 5.31 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.46 \text{ Hz}$, H-1], 5.36 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47 \text{ Hz}$, H-1], 5.46 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 4.09 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 29.08 – 31.24 [2 x β - CH_2], 56.29 – 63.77 [7 x 2- OCH_3 , 7 x 3- OCH_3 , 5 x 6- OCH_3], 71.53 – 73.75 [7 x C-5, 7 x C-6, 2 x α - CH_2], 82.07 – 84.56 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 98.42 – 101.20 [7 x C-1]

6.2.23 Pentakis^{B,C,E,F,G}(6-tri-*O*-benzyl)-bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-benzyl)- β -cyclodex-trin (6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Bn- β -CD, 23)

Zu einer Lösung von 459 mg (161.2 μmol) 6^A,6^D-OH-2,3,6-Bn- β -CD (**16**) in 8 ml trockenem DMF wurden unter Eiskühlung 300 mg (12.5 mmol) Natriumhydrid gegeben. Nach 10 min wurden dann langsam 0.3 ml (2.29 mmol) Iodpentaan hinzugetropft und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde überschüssiges Natriumhydrid unter Eiskühlung durch Zugabe von Methanol zersetzt und der Reaktionsansatz in Wasser aufgenommen. Anschließend wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Zur vollständigen Entfernung des DMF wurde dreimal mit Toluol codestilliert und der Rückstand im Ölpumpenvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an 70 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 bis 4:1, schrittweise).

$\text{C}_{185}\text{H}_{204}\text{O}_{35}$: M = 2987.63 g/mol

Ausbeute: 381 mg (79.21 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) = 0.58

R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) = 0.19

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +56.6$ (c = 0.5, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: m/z = 3008.32 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 3025.29 $[\text{M}+\text{K}]^+$

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

δ (ppm) = 0.97 – 1.01 [m, 6 H, 2 x ϵ - CH_3], 1.37 – 1.49 [m, 8 H, 2 x γ - CH_2 , 2 x δ - CH_2], 1.73 – 1.76 [m, 4 H, 2 x β - CH_2], 3.61 – 3.74 [m, 11 H, 7 x H-2, 2 x α - CH_2], 3.92 – 3.95 [m, 2 H, 2 x H-6a], 4.02 – 4.11 [m, 5 H, 5 x H-6a], 4.37 – 4.78 [m, 52 H, 7 x CH_2 -Bn-2, 5 x CH_2 -Bn-6, 7 x

H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 5.09 – 5.12 [m, 7 H, 7 x CH₂-Bn-3b], 5.45 – 5.50 [m, 7 H, 7 x CH₂-Bn-3a], 5.63 – 5.64 [m, 5 H, 5 x H-1], 5.68 - 5.69 [m, 2 H, 2 x H-1], 6.94 – 7.68 [m, 95 H, 19 x H_{Ar}]

¹³C-NMR (100,62 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 14.71 [2 x ε-CH₃], 23.29 [2 x δ-CH₂], 29.25 – 30.46 [2 x γ-CH₂, 2 x β-CH₂], 70.66 – 76.19 [7 x C-6, 7 x C-5, 2 x α-CH₂, 7 x CH₂-Bn-2, 7 x CH₂-Bn-3, 5 x CH₂-Bn-6], 80.27 – 81.98 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 98.67 – 99.92 [7 x C-1], 127.48 – 129.05 [C_{Ar}]

6.2.24 Bis^{A,D}(6-*O*-pentyl)-β-cyclodextrin (6^A,6^D-Pe-β-CD, **24**)

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 20 ml trockenes THF vorgelegt und auf -80 °C abgekühlt. Anschließend wurden ca. 15 ml Ammoniak einkondensiert und dann 360 mg (120.4 μmol) 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Bn-β-CD (**23**) in 2 ml trockenem THF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann so lange mit Natrium versetzt, bis sich keine Farbveränderung mehr zeigte und dann 2 h bei -70 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf -40 °C erwärmt und portionsweise mit Ammoniumchlorid versetzt, bis sich die Reaktionslösung vollständig entfärbt hatte. Dann wurde das Gemisch mit 10 ml Methanol versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Entfernung der Ammoniumsalze wurde das Gemisch mit Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt und vorsichtig gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, eingengt und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

C₅₂H₉₀O₃₅: M = 1275.27 g/mol

Ausbeute: 143 mg (93.16 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.8$ (c = 0.3, DMSO)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) = 0.84 – 0.87 [m, 6 H, 2 x ε-CH₃], 1.23 – 1.29 [m, 8 H, 2 x γ-CH₂, 2 x δ-CH₂], 1.42 – 1.51 [m, 4 H, 2 x β-CH₂], 3.15 – 3.39 [m, 21 H, 7 x H-2, 7 x H-3, 7 x H-6a], 3.51 – 3.73 [m, H, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b, 2 x α-CH₂], 5.68 - 5.69 [m, 7 H, 7 x H-1], 5.78 – 6.05 [m, 19 H, 19 x OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 13.81 [2 x ϵ -CH $_3$], 21.84 [2 x δ -CH $_2$], 27.75 – 28.87 [2 x γ -CH $_2$, 2 x β -CH $_2$], 36.94 [2 x α -CH $_2$], 70.19 – 73.34 [7 x C-6, 7 x C-5, 7 x C-3, 7 x C-4], 81.17 – 82.36 [7 x C-2], 101.23 – 103.17 [7 x C-1]

6.2.25 Pentakis^{B,C,E,F,G}(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me- β -CD, 25)

Eine Lösung aus 32 mg (25 μmol) 6^A,6^D-Pe- β -CD (**24**) und 3 ml trockenem DMF wurde unter Eiskühlung mit 36 mg (1.5 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 10 min wurden tropfenweise 0.1 ml (1.6 mmol) Methyljodid hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 Tagen wurde überschüssiges Natriumhydrid unter Eiskühlung durch Zugabe von Methanol zersetzt. Der Reaktionsansatz wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Dann wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Zur Entfernung der DMF-Reste im Rohprodukt wurde dreimal mit Toluol codestilliert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 3 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 50:1).

C $_{71}$ H $_{128}$ O $_{35}$: M = 1541.78 g/mol

Ausbeute: 19 mg (49.4 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 30:1) = 0.29

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51.7$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1563.71 [M+Na]⁺, 1579.69 [M+K]⁺

^1H -NMR (500 MHz, C $_6$ D $_6$):

δ (ppm) = 0.88 – 0.91 [m, 6 H, 2 x ϵ -CH $_3$], 1.28 – 1.35 [m, 4 H, 2 x δ -CH $_2$], 1.37 – 1.47 [m, 4 H, 2 x γ -CH $_2$], 1.62 – 1.73 [m, 4 H, 2 x β -CH $_2$], 3.20 – 3.27 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.32 – 3.33 [m, 15 H, 5 x 6-OCH $_3$], 3.39 – 3.41 [m, 21 H, 7 x 2-OCH $_3$], 3.57 – 3.63 [m, 4 H, 2 x α -CH $_2$], 3.76 – 3.80 [m, 21 H, 7 x 3-OCH $_3$], 3.82 – 3.91 [m, 21 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-6a], 4.13 – 4.18 [m, 12 H, 7 x H-5, 5 x H-6b], 4.28 – 4.31 [m, 2 H, 2 x H-6b], 5.32 [dd, 2 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, 2

x H-1], 5.33 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.79$ Hz, H-1], 5.35 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.46$ Hz, H-1], 5.37 [dd, 2 H, $^3J_{1,2} = 3.31$ Hz, 2 x H-1], 5.38 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.87$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 13.17 [2 x ϵ - CH_3], 22.94 [2 x δ - CH_2], 28.98 [2 x γ - CH_2], 30.15 [2 x β - CH_2], 58.34 – 61.77 [7 x 2-O CH_3 , 7 x 3-O CH_3 , 5 x 6-O CH_3], 71.70 – 73.35 [7 x C-5, 7 x C-6, 2 x α - CH_2], 82.66 – 83.19 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 99.48 – 101.17 [7 x C-1]

6.2.26 Pentakis^{B,C,E,F,G}(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-Pe-6*-TBDMS- β -CD, 26)

Zu einer Lösung aus 102 mg (80 μmol) 6^A6^D-Pe- β -CD (**25**) in 3 ml trockenem Pyridin wurden unter Eiskühlung 164 mg (1.09 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid gegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach jeweils 24 h und 47 h wurden weitere 200 mg (1.32 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid unter Eiskühlung hinzugegeben. Nach insgesamt 4 d wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Zur vollständigen Entfernung der Pyridinreste, wurde der Ansatz dreimal mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 10 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 5:1 bis 2:1, schrittweise).

$\text{C}_{82}\text{H}_{160}\text{O}_{35}\text{Si}_5$: $M = 1846.58$ g/mol

Ausbeute: 36 mg (40.37 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 2:1) = 0.54

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +42.3$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1867.93$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1883.88 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.15 – 0.22 [m, 30 H, 5 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.87 – 0.90 [m, 6 H, 2 x ϵ - CH_3], 1.01 – 1.03 [m, 45 H, 5 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.26 – 1.36 [m, 8 H, 2 x δ - CH_2 , 2 x γ - CH_2], 1.58 – 1.64 [m, 4 H, 2

x β -CH₂], 3.46 – 4.25 [m, 39 H, 7 x H-2, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 2 x α -CH₂], 4.39 – 4.46 [m, 7 H, 7 x H-5], 4.85 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.79 Hz, H-1], 4.87 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.78 Hz, H-1], 4.98 – 5.00 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.03 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.78 Hz, H-1], 5.11 – 5.13 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.82 – 6.17 [m, 14 H, 14 x OH]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = -5.29 - -4.68 [5 x Si(CH₃)₂], 14.18 – 14.29 [2 x ϵ -CH₃], 18.16 – 18.28 [5 x SiC(CH₃)₃], 22.89 – 22.91 [2 x δ -CH₂], 26.02 – 26.22 [5 x SiC(CH₃)₃], 28.80 – 28.88 [2 x γ -CH₂, 2 x β -CH₂], 62.14 – 62.43 [7 x C-6], 69.29 – 69.95 [2 x α -CH₂], 71.98 – 74.57 [7 x C-3, 7 x C-4, 7 x C-5], 82.67 – 83.41 [7 x C-2], 102.79 – 102.98 [7 x C-1]

6.2.27 Tetrakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)-bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-Pe-2',6*-TBDMS- β -CD, 27)

Zu einer Lösung aus 102 mg (80 μ mol) 6^A6^D-Pe- β -CD (**25**) in 3 ml trockenem Pyridin wurden unter Eiskühlung 164 mg (1.09 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid gegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach jeweils 24 h und 47 h wurden weitere 200 mg (1.32 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid unter Eiskühlung hinzugegeben. Nach insgesamt 4 d wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Zur vollständigen Entfernung der Pyridinreste, wurde der Ansatz dreimal mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 10 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 7:1 bis 4:1, schrittweise).

C₈₈H₁₇₄O₃₅Si₆: M = 1960.82 g/mol

Ausbeute: 32 mg (24.67 % d. Th.) farbloser, glasartiger Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 5:1) = 0.27

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39.5$ (c = 0.5, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1981.92 [M+Na]⁺, 1998.93 [M+K]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = = 0.15 – 0.35 [m, 36 H, 6 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.87 – 0.94 [m, 6 H, 2 x $\epsilon\text{-CH}_3$], 0.99 – 1.08 [m, 54 H, 6 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.23 – 1.34 [m, 8 H, 2 x $\delta\text{-CH}_2$, 2 x $\gamma\text{-CH}_2$], 1.59 – 1.70 [m, 4 H, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 3.42 – 4.33 [m, 39 H, 7 x H-2, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 4.43 – 4.49 [m, 7 H, 7 x H-5], 4.82 – 5.26 [m, 7 H, 7 x H-1], 5.81 – 6.31 [m, 13 H, 13 x OH]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = = -5.16 - -4.28 [6 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.04 – 14.26 [2 x $\epsilon\text{-CH}_3$], 18.27 – 18.41 [6 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 21.97 – 22.64 [2 x $\delta\text{-CH}_2$], 27.06 – 27.81 [6 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 29.67 – 30.22 [2 x $\gamma\text{-CH}_2$, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 61.27 – 62.13 [7 x C-6], 70.04 – 77.57 [2 x $\alpha\text{-CH}_2$, 7 x C-3, 7 x C-4, 7 x C-5], 81.62 – 82.19 [7 x C-2], 101.97 – 102.82 [7 x C-1]

6.2.28 Pentakis^{B,C,E,F,G}(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD, 28)

Eine Lösung aus 25 mg (13.5 μmol) 6^A6^D-Pe-6*-TBDMS- β -CD (**26**) und 4 ml trockenem DMF wurde unter Eiskühlung mit 20 mg (833 μmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 min wurden 40 μl (641 μmol) Methyljodid tropfenweise hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurden nochmals 10 mg (416 μmol) Natriumhydrid und 20 μl (321 μmol) Methyljodid unter Eiskühlung hinzugegeben und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach insgesamt 70 h wurde unter Eiskühlung überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt und der Ansatz in Wasser aufgenommen. Anschließend wurde mit Diethylether extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde abfiltriert, eingengt und zur vollständigen Entfernung der DMF-Reste dreimal mit Toluol codestilliert. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch unter Flashbedingungen 3 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 50:1).

$\text{C}_{96}\text{H}_{188}\text{O}_{35}\text{Si}_5$: $M = 2042.93$ g/mol

Ausbeute: 22 mg (79.54 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 50:1) = 0.38

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.5 \text{ (c = 0.2, Pentan)}$$

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2064.73$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2080.69 $[\text{M}+\text{K}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.26 – 0.28 [m, 30 H, 5 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.92 – 0.95 [m, 6 H, 2 x $\epsilon\text{-CH}_3$], 1.08 – 1.10 [m, 45 H, 5 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.34 – 1.41 [m, 4 H, 2 x $\delta\text{-CH}_2$], 1.44 – 1.51 [m, 4 H, 2 x $\gamma\text{-CH}_2$], 1.69 – 1.79 [m, 4 H, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 3.22 – 3.32 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.38 – 3.42 [m, 21 H, 7 x 2-OCH₃], 3.67 – 3.69 [m, 4 H, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 3.76 – 3.81 [m, 21 H, 7 x 3-OCH₃], 3.87 – 4.07 [m, 28 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.21 – 4.25 [m, 2 H, 2 x H-6a], 4.38 – 4.50 [m, 5 H, 5 x H-6a], 5.43 – 5.49 [m, 7 H, 7 x H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = -5.26 – -4.72 [5 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.13 – 14.27 [2 x $\epsilon\text{-CH}_3$], 18.13 – 18.22 [5 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 23.63 – 23.89 [2 x $\delta\text{-CH}_2$], 25.83 – 26.03 [5 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.34 – 28.98 [2 x $\gamma\text{-CH}_2$, 2 x $\beta\text{-CH}_2$], 58.21 – 59.86 [7 x 2-OCH₃], 60.14 – 61.28 [7 x 3-OCH₃], 61.98 – 72.63 [7 x C-5, 7 x C-6, 2 x $\alpha\text{-CH}_2$], 79.81 – 82.36 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 99.17 – 100.21 [7 x C-1]

6.2.29 Tetrakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)mono(3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-methyl)-bis^{A,D}(6-*O*-pentyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 29)

Eine Lösung aus 25 mg (12.7 μmol) 6^A6^D-Pe-2',6*-TBDMS- β -CD (**27**) und 4 ml trockenem DMF wurde unter Eiskühlung mit 20 mg (833 μmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 min wurden 40 μl (641 μmol) Methyljodid tropfenweise hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurden nochmals 10 mg (417 μmol) Natriumhydrid und 20 μl Methyljodid (321 μmol) unter Eiskühlung hinzugegeben und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach insgesamt 70 h wurde unter Eiskühlung überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt und der Ansatz in Wasser aufgenommen. Anschließend wurde mit Diethylether extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde abfiltriert, eingengt und zur vollständigen Entfernung der DMF-Reste dreimal mit Toluol codestilliert. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt

säulenchromatographisch unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1).

$C_{101}H_{200}O_{35}Si_6$: $M = 2143.16 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 11 mg (40.26 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 4:1) = 0.21

$[\alpha]_D^{20} = +14.9$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2162.4 [M+Na]^+$,

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.16 – 0.46 [m, 36 H, 6 x $Si(CH_3)_2$], 0.91 – 0.99 [m, 6 H, 2 x ϵ - CH_3], 1.06 – 1.15 [m, 54 H, 6 x $SiC(CH_3)_3$], 1.31 – 1.42 [m, 4 H, 2 x δ - CH_2], 1.43 – 1.51 [m, 4 H, 2 x γ - CH_2], 1.66 – 1.79 [m, 4 H, 2 x β - CH_2], 3.23 – 3.30 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.35 – 3.46 [m, 21 H, 7 x 2-O CH_3], 3.65 – 3.86 [m, 22 H, 2 x α - CH_2 , 7 x 3-O CH_3], 3.90 – 4.16 [m, 28 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.32 – 4.95 [m, 7 H, 7 x H-6a], 5.39 – 5.59 [m, 5 H, 5 x H-1], 5.63 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78 \text{ Hz}$, H-1], 5.67 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -5.14 – -3.82 [6 x $Si(CH_3)_2$], 14.05 – 14.31 [2 x ϵ - CH_3], 18.25 – 18.30 [6 x $SiC(CH_3)_3$], 23.61 – 23.79 [2 x δ - CH_2], 25.81 – 25.92 [6 x $SiC(CH_3)_3$], 28.94 – 29.17 [2 x γ - CH_2 , 2 x β - CH_2], 59.18 – 60.25 [7 x 2-O CH_3], 60.97 – 61.31 [7 x 3-O CH_3], 62.16 – 74.73 [7 x C-5, 7 x C-6, 2 x α - CH_2], 79.71 – 82.27 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 97.73 – 101.64 [7 x C-1]

6.2.30 Pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-O-benzyl)-bis^{A,D}(6-O-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Bn- β -CD, 30)

Eine Lösung aus 1.5 g (52.68 μmol) 6^A,6^D-OH-2,3,6*-Bn- β -CD (**16**) in 25 ml trockenem Pyridin wurde unter Eiskühlung mit 510 mg (3.38 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und nach 2 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Unter Eiskühlung wurden nochmals 500 mg (3.32 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid

hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 48 h wurde der Reaktionsansatz auf 20 ml kaltes Wasser gegeben und in Chloroform aufgenommen. Anschließend wurde die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 150 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:1).

$C_{187}H_{212}O_{35}Si_2$: $M = 3075.83 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 1.39 g (91.45 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1) = 0.68

$[\alpha]_D^{20} = +34.5$ (c = 1.0, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: m/z = 3096.25 $[M+Na]^+$, 3112.18 $[M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.01 – 0.03 [m, 12 H, 2 x $Si(CH_3)_2$], 0.88 – 0.89 [m, 18 H, 2 x $SiC(CH_3)_3$], 3.30 – 3.71 [m, 21 H, 7 x H-2, 7 x H-6a, 7 x CH_2Bn-2a], 3.81 – 4.29 [m, 35 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b, 7 x $CH_2-Bn-2b$], 4.39 – 4.58 [m, 10 H, 5 x $CH_2-Bn-6a$, 5 x $CH_2-Bn-6b$], 4.75 – 4.83 [m, 7 H, 7 x $CH_2-Bn-3b$], 5.04 – 5.23 [m, 10 H, 7 x $CH_2-Bn-3a$, 3 x H-1], 5.24 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.16 \text{ Hz}$, H-1], 5.27 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.46 \text{ Hz}$, H-1], 5.32 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.16 \text{ Hz}$, H-1], 5.41 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15 \text{ Hz}$, H-1], 7.09 – 7.31 [m, 95 H, 19 x H_{Ar}]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.76 – -4.47 [2 x $Si(CH_3)_2$], 18.75 [2 x $SiC(CH_3)_3$], 26.35 – 26.39 [2 x $SiC(CH_3)_3$], 69.65 – 75.94 [7 x C-6, 7 x C-5, 7 x CH_2-Bn-2 , 7 x CH_2-Bn-3 , 5 x CH_2-Bn-6], 78.81 – 81.54 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 98.03 – 99.50 [7 x C-1], 127.28 – 129.43 [C_{Ar}]

6.2.31 Bis^{A,D}(6-*O*-*tert*-butyldimethyldisilyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-TBDMS- β -CD, 31)

In einem 250 ml-Dreihalskolben wurden 25 ml trockenem THF vorgelegt und auf -80 °C abgekühlt. Anschließend wurden ca. 50 ml Ammoniak einkondensiert und 510 mg (16.58 μmol) 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Bn- β -CD (**30**) in 2 ml trockenem THF hinzugegeben. Das

Reaktionsgemisch wurde dann so lange mit Natrium versetzt, bis sich keine Farbveränderung mehr zeigte und 1 h bei -70 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf -40 °C erwärmt und portionsweise mit Ammoniumchlorid versetzt, bis sich die Reaktionslösung vollständig entfärbt hatte. Danach wurde das Gemisch mit 20 ml Methanol versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Entfernung der Ammoniumsalze wurde das Gemisch mit Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt und vorsichtig bei 40 °C am Rotationsverdampfer gerührt. Nach vollständigem Austausch wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, eingeengt und gefriergetrocknet.

$C_{54}H_{98}O_{35}Si_2$: $M = 1363.51 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 214 mg (94.66 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Methanol) = 0.65

$[\alpha]_D^{20} = +44.7$ ($c = 0.7$, DMSO)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1385.29 [M+Na]^+$, $1401.26 [M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, MeOH- d_3):

δ (ppm) = 0.08 – 0.09 [m, 12 H, 2 x Si(CH₃)₂], 0.91 – 0.93 [m, 18 H, 2 x SiC(CH₃)₃], 3.44 – 3.59 [m, 14 H, 7 x H-2, 7 x H-5], 3.73 – 4.01 [m, 28 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-6a, 7 x H-6b], 4.94 – 4.99 [m, 7 H, 7 x H-1], 5.64 – 5.70 [m, 19 H, 19 x OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, MeOH- d_3):

δ (ppm) = -4.94 – -4.91 [2 x Si(CH₃)₂], 18.22 – 18.27 [2 x SiC(CH₃)₃], 26.62 – 26.69 [2 x SiC(CH₃)₃], 60.02 – 61.05 [7 x C-6], 70.08 – 73.36 [7 x C-5, 7 x C-3, 7 x C-4], 81.19 – 81.97 [7 x C-2], 101.47 – 102.38 [7 x C-1]

6.2.32 Bis^{A,D}(6-*O*-*tert*-butyldimethyldisilyl-2,3-di-*O*-methyl)-pentakis^{B,C,E,F,G}(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me- β -CD, 32)

Eine Lösung aus 40 mg (2.93 μ mol) 6^A,6^D-TBDMS- β -CD (31) in 8 ml trockenem DMF wurde bei 0°C mit 97 mg (4.04 mmol) Natriumhydrid versetzt und gerührt. Nach 30 min wurden 0.3 ml (4.81 mmol) Methyljodid tropfenweise hinzugegeben und langsam auf

Raumtemperatur erwärmt und 72 h gerührt. Überschüssiges Natriumhydrid wurde dann durch Zugabe von Methanol unter Eiskühlung zersetzt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt, in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 1 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Petrolether 2:1 bis 5:1, schrittweise).

$C_{73}H_{136}O_{35}Si_2$: $M = 1630.01 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 16 mg (33.5 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Essigsäureethylester/Petrolether 5:1) = 0.64

$[\alpha]_D^{20} = + 5.9$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1651.71 [M+Na]^+$, $1667.80 [M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.21 – 0.23 [m, 12 H, 2 x $Si(CH_3)_2$], 1.06 – 1.07 [m, 18 H, 2 x $SiC(CH_3)_3$], 3.19 – 3.27 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.31 – 3.33 [m, 15 H, 5 x 6-OCH₃], 3.38 – 3.42 [m, 21 H, 7 x 2-OCH₃], 3.76 – 3.81 [m, 21 H, 7 x 3-OCH₃], 3.84 – 4.18 [m, 33 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 5 x H-6a, 7 x H-6b], 4.45 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 11.20 \text{ Hz}$, $^2J_{6a,6b} = 2.98 \text{ Hz}$, H-6a], 4.49 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 11.20 \text{ Hz}$, $^2J_{6a,6b} = 2.99 \text{ Hz}$, H-6a], 5.31 – 5.33 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.35 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47 \text{ Hz}$, H-1], 5.42 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15 \text{ Hz}$, H-1], 5.43 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.16 \text{ Hz}$, H-1], 5.49 – 5.51 [m, 2 H, 2 x H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -5.05 – -4.81 [2 x $Si(CH_3)_2$], 18.72 – 18.75 [2 x $SiC(CH_3)_3$], 26.26 – 26.68 [2 x $SiC(CH_3)_3$], 58.33 – 61.81 [7 x 2-OCH₃, 7 x 3-OCH₃, 5 x 6-OCH₃], 71.93 – 72.78 [7 x C-5, 7 x C-6], 81.69 – 83.35 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 99.26 – 100.53 [7 x C-1]

6.2.33 Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)mono(2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- β -cyclodextrin (2',6-TBDMS- β -CD, 33)

In 150 ml trockenem Pyridin wurden 7 g (6.17 mmol) gefriergetrocknetes β -Cyclodextrin gelöst und anschließend unter Eiskühlung mit 8.5 g (56.4 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und anschließend langsam auf RT erwärmt. Nach 15 und 38 h wurden jeweils unter Eiskühlung nochmals 0.5 g (3.3 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid hinzugegeben und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 Tagen wurde der Reaktionsansatz auf 300 ml Eiswasser gegossen. Der entstandene weiße Niederschlag wurde über einen Büchner-Trichter abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und in Chloroform aufgenommen. Anschließend wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Um alle Pyridinreste zu entfernen, wurde zweimal mit Toluol codestilliert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 1000 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 9:1 bis 4:1, schrittweise).

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

Ausbeute: 3.06 g (24.21 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 4:1) = 0.68

$[\alpha]_D^{20} = +132.5$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$)

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

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.15 – 0.23 [m, 42 H, 7 x $Si(CH_3)_2$], 0.39, 0.45 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.99 – 1.05 [m, 63 H, 7 x $SiC(CH_3)_3$], 1.11 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 3.65 – 4.54 [m, 42 H, 7 x H-2, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b], 4.94 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15$ Hz, H-1], 5.00 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15$ Hz, H-1], 5.03 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.08 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 2.83$ Hz, H-1], 5.13 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.22 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.27 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 2.21$ Hz, H-1], 5.84 – 6.37 [m, 13 H, 13 x OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.94 - -4.16 [8 x Si(CH₃)₂], 18.65 – 19.21 [8 x Si(CH₃)₃], 26.24 – 26.51 [8 x Si(CH₃)₃], 61.21 – 62.26 [7 x C-6], 72.77 – 82.70 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4, 7 x C-5], 101.35 – 102.70 [7 x C-1]

6.2.34 Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)mono(3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (3',6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 34)

1.30 g (634 μmol) 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) wurden in 20 ml trockenem THF gelöst und unter Eiskühlung mit 580 mg (24 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 min wurden 3.1 ml Methyljodid (49.69 mmol) langsam hinzugegossen, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Dann wurden unter Eiskühlung erneut 0.3 ml Methyljodid (4.81 mmol) hinzugegossen, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung überschüssiges Natriumhydrid mit Methanol zersetzt und das Reaktionsgemisch in Wasser aufgenommen. Das Gemisch wurde dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Nach Trocknung an der Ölpumpe wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 120 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 5:1 bis 2:1, schrittweise).

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

Ausbeute: 1.158 g (82.3 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) = 0.49

$[\alpha]_D^{21} = +66.8$ ($c = 0.9$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2252.11$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2268.06 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.19 – 0.31 [m, 42 H, 7 x Si(CH₃)₂], 0.42, 0.50 [2 s, 6 H, Si(CH₃)₂], 1.06 – 1.12 [m, 63 H, 7 x Si(CH₃)₃], 1.14 [s, 9 H, Si(CH₃)₃], 3.13 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.30 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.30 \text{ Hz}$, H-2], 3.25 – 3.35 [m, 9 H, 2-OCH₃, 6 x H-2], 3.39 – 3.40 [m, 9 H, 3 x 2-OCH₃], 3.41 [s, 3 H,

2-OCH₃], 3.44 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.47 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.78 – 3.83 [m, 18 H, 6 x 3-OCH₃], 3.88 – 4.11 [m, 27 H, 6 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.33 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 2.36 Hz, ²J_{6a,6b} = 11.20 Hz, H-6a], 4.37 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 2.21 Hz, ²J_{6a,6b} = 11.35 Hz, H-6a], 4.39 – 4.44 [m, 4 H, H-3, 3 x H-6a], 4.47 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 2.37 Hz, ²J_{6a,6b} = 11.19 Hz, H-6a], 4.53 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 1.98 Hz, ²J_{6a,6b} = 11.36 Hz, H-6a], 4.85 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 2.21 Hz, ²J_{6a,6b} = 11.35 Hz, H-6a], 5.41 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.45 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.15 Hz, H-1], 5.49 – 5.51 [m, 3 H, 3 x H-1], 5.59 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.19 Hz, H-1], 5.62 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = -4.79 – -4.39 [8 x Si(CH₃)₂], 18.69 – 18.80 [8 x SiC(CH₃)₃], 26.20 – 26.77 [8 x SiC(CH₃)₃], 58.15 – 60.04 [7 x 2-OCH₃], 61.10 – 61.91 [6 x 3-OCH₃], 62.89 – 63.58 [7 x C-6], 72.81 – 73.05 [7 x C-5, C-3], 82.46 – 83.20 [7 x C-2, 6 x C-3, 7 x C-4], 97.41, 99.19 [C-1], 99.19 – 99.65 [6 x C-1]

6.2.35 Hexakis(2,3-di-*O*-methyl)mono(2-*O*-methyl)-β-cyclodextrin (3'-OH-2,3*-Me-β-CD, 35)

In 8 ml trockenem THF wurden 541 mg (242 μmol) 3',6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**34**) gelöst, portionsweise mit 230 mg (729 μmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 d wurde der Reaktionsansatz eingengt, in 20 ml Methanol aufgenommen und zur Entfernung der Ammoniumsalze mit Mischbettionenaustauscher Amberlite MB-3 versetzt. Nach vollständiger Reaktion des Ionenaustauschers wurde das Rohprodukt abfiltriert und eingengt. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 3:1).

C₅₅H₉₆O₃₅: M = 1317.35 g/mol

Ausbeute: 312 mg (97.68 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 3:1) = 0.33

[α]_D²⁰ = + 142.3 (c = 0.8, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1337.3 [M+Na]⁺, 1353.2 [M+K]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Pyridin- d_6):

δ (ppm) = 3.32 – 3.41 [m, 6 H, 6 x H-2], 3.46 – 3.55 [m, 22 H, 7 x 2-OCH₃, H-2], 3.61 – 3.88 [m, 18 H, 6 x 3-OCH₃], 3.94 – 4.51 [m, 35 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b], 5.56 – 5.64 [m, 7 H, 7 x H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, Pyridin- d_6):

δ (ppm) = 58.12 – 59.60 [7 x 2-OCH₃], 61.49 – 61.68 [6 x 3-OCH₃], 61.58 – 61.63 [7 x C-6], 73.37 – 73.89 [7 x C-5], 81.08 – 83.14 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-5], 99.28 – 100.30 [7 x C-1]

6.2.36 Mono(6-*O-tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-methyl)hexakis(6-*O-tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 36)

Unter Eiskühlung wurde eine Lösung aus 300 mg (0.228 mmol) 3'-OH-2,3*-Me- β -CD (**35**) in 8 ml trockenem Pyridin portionsweise mit 289 mg (1.977 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und in Diethylether aufgenommen. Dann wurde die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Restliches Pyridin wurde durch zweimalige Codestillation mit Toluol und anschließender Trocknung im Ölpumpenvakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde dann unter Flashbedingungen an 30 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 2:1).

$\text{C}_{97}\text{H}_{194}\text{O}_{35}\text{Si}_7$: $M = 2117.18 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 245 mg (50.83 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) = 0.27

$[\alpha]_D^{20} = +84.2$ ($c = 0.9$, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2138.26$ [M+Na]⁺, 2154.17 [M+K]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.25 – 0.27 [m, 42 H, 7 x Si(CH₃)₂], 1.07 – 1.11 [m, 63 H, 7 x SiC(CH₃)₃], 3.17 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.47 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.46 \text{ Hz}$, H-2], 3.25 – 3.30 [m, 9 H, 2,3-OCH₃, 6 x H-2], 3.36

[s, 3 H, 2,3-OCH₃], 3.39 [s, 3 H, 2,3-OCH₃], 3.41 – 3.42 [m, 9 H, 3 x 2,3-OCH₃], 3.60 [s, 3 H, 2,3-OCH₃], 3.65 [s, 3 H, 2,3-OCH₃], 3.77 [s, 3 H, 2,3OCH₃], 3.78 – 3.80 [s, 12 H, 4 x 2,3-OCH₃], 3.87 – 4.09 [m, 28 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.28 – 4.49 [m, 6 H, 6 x H-6a], 4.54 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 2.21 Hz, ²J_{6a,6b} = 11.35 Hz, H-6a], 4.62 [dd, 1 H, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 9.14 Hz, H-3], 5.22 [s, 1 H, 3'-OH], 5.26 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.41 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.45 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.47 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.79 Hz, H-1], 5.13 [m, 3 H, 3 x H-1]

¹³C-NMR (100,61 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = -4.82 – -4.49 [7 x Si(CH₃)₂], 26.24 – 26.29 [7 x SiC(CH₃)₃], 58.15 – 59.75 [7 x 2-OCH₃], 61.67 – 61.88 [6 x 3-OCH₃], 62.57 – 63.23 [7 x C-6], 72.72 – 73.32 [7 x C-3], 80.01 – 82.30 [7 x C-2, 7 x C-4, 7 x C-5], 99.31 – 100.86 [7 x C-1]

**6.2.37 Mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)-β-cyclodextrin
(3'-*Pe*-6-TBDMS-2,3*-*Me*-β-CD, 37)**

Eine Lösung aus 98 mg (46.3 μmol) 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**36**) in 3 ml trockenem DMF wurde unter Eiskühlung mit 71 mg (3.0 mmol) Natriumhydrid und anschließend mit 0.1 ml (762 μmol) Iodpentan tropfenweise versetzt. Die Reaktion wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt und in Wasser aufgenommen. Dann wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Danach wurde abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Um restliches DMF zu entfernen, wurde zweimal mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch an 10 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1).

C₁₀₂H₂₀₄O₃₅Si₇: M = 2187.32 g/mol

Ausbeute: 79 mg (78.22 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 2:1) = 0.71

[α]_D²⁰ = + 27.4 (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2208.60 [M+Na]^+$, $2224.51 [M+K]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.25 – 0.27 [m, 42 H, 7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.90 [t, 3 H, $\epsilon\text{-CH}_3$] 1.08 – 1.10 [m, 63 H, 7 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.38 – 1.40 [m, 2 H, $\delta\text{-CH}_2$], 1.67 – 1.75 [m, 2 H, $\gamma\text{-CH}_2$], 1.79 – 1.88 [m, 2 H, $\beta\text{-CH}_2$], 3.26 – 3.30 [m, 6 H, 6 x H-2], 3.31 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.46$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.77$ Hz, H-2], 3.40 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.40 – 3.42 [m, 12 H, 4 x 2-OCH₃], 3.43 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.47 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.76 – 3.78 [m, 10 H, 3 x 3-OCH₃, $\alpha\text{-CH}_2\text{a}$], 3.79 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.81 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.84 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.85 – 4.59 [m, 36 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b, 7 x H-6a, $\alpha\text{-CH}_2\text{a}$], 5.47 – 5.51 [m, 6 H, 6 x H-1], 5.55 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.80 – -4.40 [7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.37 [$\epsilon\text{-CH}_3$], 18.64 – 18.67 [7 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 23.13 [$\delta\text{-CH}_2$], 26.22 – 26.34 [7 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.83 [$\gamma\text{-CH}_2$], 30.59 [$\beta\text{-CH}_2$], 58.46 – 58.91 [7 x 2-OCH₃], 61.66 – 61.74 [6 x 3-OCH₃], 63.04– 63.09 [7 x C-6], 72.79 – 72.88 [7 x C-3, $\alpha\text{-CH}_2$], 80.45 – 83.36 [7 x C-2, 7 x C-4, 7 x C-5], 102.67 – 104.80 [7 x C-1]

6.2.38 Mono(3-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-methyl)hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD, 38)

Eine Lösung aus 52 mg (24.5 μmol) 3'-OH-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**36**) in 2 ml trockenem Pyridin wurden nacheinander mit 4 mg (32.7 μmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin und 0.4 ml (4.23 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Die Lösung wurde unter Lichtausschluss 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Zur Entfernung aller Pyridinreste wurde das Rohprodukt mehrmals mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wurde das Rohprodukt unter Flashbedingungen an 4 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1 bis 3:1, schrittweise).

$C_{99}H_{196}O_{36}Si_7$: $M = 2159.22$ g/mol
Ausbeute: 44 mg (83.18 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) = 0.61

$[\alpha]_D^{20} = +49.8$ (c = 0.9, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2181.05$ $[M+Na]^+$, 2196.95 $[M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.23 – 0.29 [m, 42 H, 7 x $Si(CH_3)_2$], 1.08 – 1.10 [m, 63 H, 7 x $SiC(CH_3)_3$], 2.01 [s, 3 H, $COCH_3$], 3.18 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.16$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.46$ Hz, H-2], 3.23 – 3.30 [m, 8 H, 2-O CH_3 , 5 x H-2], 3.32 [s, 3 H, 2-O CH_3], 3.35 – 3.38 [m, 4 H, 2-O CH_3 , H-2], 3.40 [s, 3 H, 2-O CH_3], 3.41 [s, 3 H, 2-O CH_3], 3.42 [s, 3 H, 2-O CH_3], 3.44 [s, 3 H, 2-O CH_3], 3.74 [s, 3 H, 3-O CH_3], 3.75 [s, 3 H, 3-O CH_3], 3.76 [s, 3 H, 3-O CH_3], 3.77 [s, 3 H, 3-O CH_3], 3.77 [s, 3 H, 3-O CH_3], 3.80 [s, 3 H, 3-O CH_3], 3.92 – 4.17 [m, 27 H, 6 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.19 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.35$ Hz, $^3J_{6a,5} = 1.89$ Hz, H-6a], 4.30 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.35$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.21$ Hz, H-6a], 4.35 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.51$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.99$ Hz, H-6a], 4.42 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.45$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.36$ Hz, H-6a], 4.49 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.35$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.52$ Hz, H-6a], 4.56 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.35$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.36$ Hz, H-6a], 4.60 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.35$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.56$ Hz, H-6a], 5.33 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15$ Hz, H-1], 5.44 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 5.49 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.51 – 5.52 [m, 4 H, 4 x H-1], 6.04 [t, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.93$ Hz, H-3]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.72 – -4.41 [7 x $Si(CH_3)_2$], 18.63 – 18.79 [7 x $SiC(CH_3)_3$], 21.39 [$COCH_3$], 26.19 – 26.33 [7 x $SiC(CH_3)_3$], 58.25 – 58.82 [7 x 2-O CH_3], 61.61 – 61.86 [6 x 3-O CH_3], 62.57 – 63.11 [7 x C-6], 72.67 – 73.01 [C-3, 7 x C-5], 79.82 – 83.47 [7 x C-2, 6 x C-3, 7 x C-4], 98.86 – 100.10 [7 x C-1]

**6.2.39 Hexakis(2,3-di-*O*-methyl)mono(2-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin
(3'-Pe-2,3*-Me- β -CD, 39)**

In 2 ml trockenem THF wurden 14 mg (6.4 μ mol) 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**37**) gelöst, mit 85 mg (269.4 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 24 h wurde der Reaktionsansatz eingengt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Anschließend wurde die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde abfiltriert, eingengt und säulenchromatographisch an 1 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 4:1 bis 3:1, schrittweise).

$C_{60}H_{103}O_{35}$: $M = 1384.46$ g/mol

Ausbeute: 7 mg (79 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 4:1) = 0.26

$[\alpha]_D^{20} = +51.8$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1409.5$ $[M+Na]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.92 [t, 3 H, ϵ -CH₃], 1.22 – 1.40 [m, 2 H, δ -CH₂], 1.54 – 1.67 [m, 2 H, γ -CH₂], 1.77 – 1.89 [m, 2 H, β -CH₂], 2.78– 3.03 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.31 – 4.33 [m, 76 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b, 7 x H-6a, 7 x 2-OCH₃, 6 x 3-OCH₃, α -CH₂], 5.44 – 5.58 [m, 7 H, 7 x H-1], 6.16 [m, 7 H, 7 x 6-OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 14.32 [ϵ -CH₃], 22.97 [δ -CH₂], 28.34 [γ -CH₂], 30.17 [β -CH₂], 58.32 – 58.86 [7 x 2-OCH₃], 60.74 – 61.93 [6 x 3-OCH₃], 63.14– 63.79 [7 x C-6], 73.10 – 83.36 [7 x C-3, 7 x C-2, 7 x C-4, 7 x C-5, α -CH₂], 100.27 – 101.38 [7 x C-1]

6.2.40 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)mono(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (3'-Pe-2,3*,6-Me- β -CD, 40)

In 2.5 ml trockenem THF wurden 11 mg (7.9 μ mol) 3'-Pe-2,3*-Me- β -CD (**39**) gelöst und unter Eiskühlung mit 39 mg (163 μ mol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 min wurden tropfenweise 30 μ l (481 μ mol) Methyljodid hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde die Reaktion unter Eiskühlung durch Zugabe von Methanol abgebrochen und in Diethylether aufgenommen. Anschließend wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 1 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 50:1).

C₆₇H₁₁₇O₃₅: M = 1479.62 g/mol

Ausbeute: 10 mg (85.03 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 40:1) = 0.31

$[\alpha]_D^{20} = +44.7$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1506.5 [M+Na]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.91 [t, 3 H, ϵ -CH₃] 1.32 – 1.44 [m, 2 H, δ -CH₂], 1.67 – 1.74 [m, 2 H, γ -CH₂], 1.78 – 1.86 [m, 2 H, β -CH₂], 3.21 – 3.30 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.32 – 3.33 [m, 21 H, 7 x 2-OCH₃], 3.35 – 3.38 [m, 21 H, 7 x 6-OCH₃], 3.75 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.76 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.77 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.78 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.79 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.80 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.82 – 4.18 [m, 35 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b, 7 x H-6a], 5.29 – 5.37 [m, 7 H, 7 x H-1]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 14.39 [ϵ -CH₃], 23.13 [δ -CH₂], 28.83 [γ -CH₂], 30.57 [β -CH₂], 58.32 – 58.99 [7 x 2-OCH₃, 7 x 6-OCH₃], 61.66 – 61.80 [6 x 3-OCH₃], 71.73 – 72.51 [7 x C-5, 7 x C-6], 74.25 [α -CH₂], 80.68 – 81.78 [7 x C-3, 7 x C-4], 82.67 – 83.18 [7 x C-2], 99.12 – 99.74 [7 x C-1]

**6.2.41 Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)mono(2,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-*O*-methyl)- β -cyclodextrin
(2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 41)**

1.50 mg (732 μ mol) 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) wurden in 6 ml trockenem Dichlormethan gelöst und dann mit 3.75 ml (17.07 mmol) 2,6-Di-*tert*-butylpyridin und 1.5 ml (13.65 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester^[247] versetzt und 3 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde überschüssiger Trifluormethansulfonsäuremethylester durch Zugabe von Methanol zersetzt und in Diethylether aufgenommen. Dann wurde die organische Phase mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde abfiltriert, am Rotationsverdampfer eingeengt und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde unter Flashbedingungen an 100 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 8:1 bis 4:1, schrittweise).

C₁₀₃H₂₀₈O₃₅Si₈: M = 2231.35 g/mol

Ausbeute: 614 mg (37.67 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) = 0.37

$[\alpha]_D^{20} = +82.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2251.61 [M+Na]⁺, 2267.55 [M+K]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.24 – 0.31 [m, 42 H, 7 x Si(CH₃)₂], 0.33, 0.46 [2 s, 6 H, Si(CH₃)₂], 1.08 – 1.11 [m, 63 H, 7 x SiC(CH₃)₃], 1.12 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 3.21 – 3.31 [m, 6 H, 6 x H-2], 3.36 – 3.44 [s, 18 H, 6 x 2-OCH₃], 3.72 – 3.81 [m, 21 H, 7 x 3-OCH₃], 3.84 – 4.10 [m, 29 H, H-2, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.29 – 4.35 [m, 3 H, 3 x H-6a], 4.39 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 2.68 Hz, ²J_{6a,6b} = 10.69 Hz, H-6a], 4.45 – 4.50 [m, 2 H, 2 x H-6a], 4.74 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 2.34 Hz, ²J_{6a,6b} = 11.17 Hz, H-6a], 5.30 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.15 Hz, H-1], 5.45 – 5.47 [m, 3 H, 3 x H-1], 5.50 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.46 Hz, H-1], 5.52 – 5.54 [m, 2 H, 2 x H-1]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = -4.49 – -4.39 [8 x Si(CH₃)₂], 18.69 – 18.74 [8 x SiC(CH₃)₃], 26.27 – 26.34 [8 x SiC(CH₃)₃], 58.26 – 59.14 [7 x 2-OCH₃], 61.49 – 61.96 [6 x 3-OCH₃], 62.89 – 63.18 [7 x C-

6], 72.68 – 73.39 [C-2, 7 x C-5], 79.45 – 80.85 [7 x C-4], 82.46 – 83.63 [6 x C-2, 7 x C-3], 99.34– 99.99 [6 x C-1], 101.66 [C-1]

**6.2.42 Hexakis(2,3-di-*O*-methyl)mono(3-*O*-methyl)- β -cyclodextrin
(2'-OH-2*,3-Me- β -CD, 42)**

Eine Lösung aus 590 mg (264 μ mol) 2',6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**41**) in 3 ml trockenem THF und 3 ml DMF wurde unter Rühren mit 176 mg (558 μ mol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Nach 24 h wurde der Reaktionsansatz in Wasser aufgenommen und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Zur vollständigen Entfernung der DMF-Reste wurde mehrmals mit Toluol codestilliert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 25 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 5:1 bis 2:1, schrittweise).

C₅₅H₉₆O₃₅: M = 1317.35 g/mol

Ausbeute: 246 mg (70.3 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

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

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +146.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1339.85 [M+Na]⁺, 1355.81 [M+K]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆):

δ (ppm) = 3.01 – 3.06 [m, 5 H, 5 x H-2], 3.11 [dd, 1 H, ³J_{2,1} = 3.47 Hz, ³J_{2,3} = 9.77 Hz, H-2], 3.23 [dd, 1 H, ³J_{2,1} = 3.78 Hz, ³J_{2,3} = 9.78 Hz, H-2], 3.38 – 3.41 [m, 25 H, 6 x 2-OCH₃, 7 x H-3], 3.39 – 3.63 [m, 42 H, 7 x 3-OCH₃, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 3.71 – 3.80 [m, 7 H, 7 x H-6a], 4.36 [d, 1 H, ³J_{OH,2} = 9.9 Hz, 2-OH], 4.46 – 4.54 [m, 7 H, 7 x 6-OH], 4.87 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.16 Hz, H-1], 5.09 – 5.13 [m, 6 H, 6 x H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 57.58 – 57.78 [6 x 2-OCH₃], 59.22 – 60.21 [7 x C-6], 60.43 – 60.76 [6 x 3-OCH₃], 71.71 – 71.82 [7 x C-5], 78.54 – 79.16 [7 x C-4], 81.37 – 83.62 [7 x C-2, 7 x C-3], 97.30 – 97.70 [7 x C-1]

6.2.43 Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 43)

200 mg (151.8 μmol) 2'-OH-2*,3-Me- β -CD (**42**) wurden in 4 ml trockenem Pyridin gelöst und unter Eiskühlung portionsweise mit 232 mg (15.39 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Nach 2 h wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 Tage gerührt. Anschließend wurde der Ansatz in Diethylether aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Zur Entfernung der Pyridin-Reste wurde dreimal mit Toluol codestilliert und dann im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 25 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1)

$\text{C}_{97}\text{H}_{194}\text{O}_{35}\text{Si}_7$: $M = 2117.18 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 272 mg (84.6 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) = 0.23

$[\alpha]_D^{20} = +85.8$ ($c = 1$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2136.4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.22 – 0.27 [m, 42 H, 7 x Si(CH₃)₂], 1.04 – 1.09 [m, 63 H, 7 x SiC(CH₃)₃], 3.18 – 3.29 [m, 10 H, 7 x H-2, 2-OCH₃], 3.39 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.40 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.41 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.42 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.43 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.53 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.75 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.76 – 3.79 [m, 12 H, 4 x 3-OCH₃], 3.80 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.84 – 4.19 [m, 28 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.28 – 4.51 [m, 7 H, H-6a], 4.71 [s, 1 H, 2'-OH], 5.34 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15 \text{ Hz}$, H-1], 5.37 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15 \text{ Hz}$, H-1], 5.43 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78 \text{ Hz}$, H-1],

5.45 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.48 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 5.49 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 5.53 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1],

^{13}C -NMR (100,61 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.94 – -4.49 [7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.58 – 18.82 [7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 26.18 – 26.29 [7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 57.75 – 58.96 [6 x 2-OCH₃], 61.09 – 61.91 [7 x 3-OCH₃], 62.12 – 63.41 [7 x C-6], 72.62 – 73.58 [7 x C-5], 78.65 – 80.86 [7 x C-4], 82.37 – 83.72 [7 x C-2, 7 x C-3], 99.42 – 100.11 [7 x C-1]

6.2.44 Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)mono(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-*O*-methyl-2-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD, 44)

Zu einer Lösung aus 79 mg (37.3 μmol) 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (**43**) in 2 ml trockenem DMF wurden unter Eiskühlung 50 mg (2.08 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Nach 20 min wurden dann 50 μl (381 μmol) Iodpentan hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 22 h wurde die Reaktion unter Eiskühlung durch Zugabe von Methanol abgebrochen und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 8 g Kieselgel (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 4:1).

$\text{C}_{102}\text{H}_{204}\text{O}_{35}\text{Si}_7$: $M = 2187.32$ g/mol

Ausbeute: 46 mg (56.4 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 3:1) = 0.27

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.9$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2207.0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.26 – 0.29 [m, 42 H, 7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.90 [t, 3 H, ϵ -CH₃] 1.08 – 1.10 [m, 63 H, 7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.29 – 1.35 [m, 2 H, δ -CH₂], 1.38 – 1.48 [m, 2 H, γ -CH₂], 1.65 – 1.75 [m, 2 H, β -

CH₂], 3.24 – 3.29 [m, 6 H, 6 x H-2], 3.39 – 3.44 [m, 19 H, H-2, 6 x 2-OCH₃], 3.50 – 3.54 [m, 1 H, α-CH₂a] 3.78 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.79 – 3.81 [m, 19 H, 6 x 3-OCH₃, α-CH₂b], 3.90 – 4.16 [m, 28 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.29 – 4.35 [m, 2 H, 2 x H-6a], 4.39 – 4.46 [m, 4 H, 4 x H-6a], 4.62 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 11.66 Hz, ²J_{6a,6b} = 2.21 Hz, H-6a], 5.48 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.49 – 5.52 [m, 6 H, 6 x H-1]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = -4.76 – -4.42 [7 x Si(CH₃)₂], 14.32 [ε-CH₃], 18.62 – 18.75 [7 x SiC(CH₃)₃], 22.88 [δ-CH₂], 26.25 – 26.32 [7 x SiC(CH₃)₃], 28.58 [γ-CH₂], 30.28 [β-CH₂], 58.42 – 58.87 [6 x 2-OCH₃], 61.62 – 62.10 [7 x 3-OCH₃], 62.82– 63.23 [7 x C-6], 71.24 [α-CH₂], 72.77 – 73.10 [7 x C-5], 79.94 – 80.59 [7 x C-4], 82.50 – 82.86 [7 x C-3], 83.35 – 83.52 [7 x C-2], 99.32 – 99.87 [7 x C-1]

6.2.45 Mono(2-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3-*O*-methyl)hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-methyl)-β-cyclodextrin (2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD, 45)

49 mg (23.1 μmol) 2'-OH-6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**42**) wurden unter Rühren in 2 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 4 mg (32.7 μmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin und 0.4 ml (4.23 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Lichtausschluss 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Diethylether aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt und dann zur Entfernung aller Pyridin-Reste mehrmals mit Toluol codestilliert. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt im Ölpumpenvakuum getrocknet und dann unter Flashbedingungen an 4 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester 3:1).

C₉₉H₁₉₆O₃₆Si₇: M = 2159.22 g/mol

Ausbeute: 39 mg (78.2 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) = 0.71

[α]_D²⁰ = + 94.8 (c = 0.8, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2179.4 [M+Na]^+$, $2195.3 [M+K]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.24 – 0.32 [m, 42 H, 7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 1.06 – 1.13 [m, 63 H, 7 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.93 [s, 3 H, COCH_3], 3.18 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.47$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.78$ Hz, H-2], 3.25 – 3.30 [m, 5 H, 5 x H-2], 3.34 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.38 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.39 – 3.42 [m, 12 H, 4 x 2-OCH₃], 3.64 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.69 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.78 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.79 – 3.81 [m, 12 H, 4 x 3-OCH₃], 3.88 – 4.10 [m, 28 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.25 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.51$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.96$ Hz, H-6a], 4.32 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 10.88$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.05$ Hz, H-6a], 4.36 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.51$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.68$ Hz, H-6a], 4.40 – 4.42 [m, 2 H, 2 x H-6a], 4.47 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.51$ Hz, $^3J_{6a,5} = 2.37$ Hz, H-6a], 4.59 [dd, 1 H, $^2J_{6a,6b} = 11.19$ Hz, $^3J_{6a,5} = 1.73$ Hz, H-6a], 4.91 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.32$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.62$ Hz, H-2], 5.44 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.79$ Hz, H-1], 5.46 – 5.48 [m, 3 H, 3 x H-1], 5.50 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.50$ Hz, H-1], 5.52 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.81 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.77 – -4.43 [7 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.62 – 18.76 [7 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 20.71 [COCH_3], 26.19 – 26.33 [7 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 58.41 – 58.78 [6 x 2-OCH₃], 61.55 – 61.82 [7 x 3-OCH₃], 62.96 – 63.18 [7 x C-6], 72.81 – 73.23 [7 x C-5], 75.63 [C-2], 79.77 – 80.85 [7 x C-4], 82.04 – 83.54 [6 x C-2, 7 x C-3], 98.45 – 99.93 [7 x C-1]

6.2.46 Hexakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,3-di-*O*-pentyl)mono(3,6-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (3',6-TBDMS-2,3*-Pe- β -CD, 46)

364 mg (178 μmol) 2',6-TBDMS- β -CD (**33**) wurden in 7 ml trockenem DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 343 mg (14.3 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 min wurden tropfenweise 2.9 ml (22.11 mmol) Iodpentan hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 48 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Methanol abgebrochen und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Um alle DMF-Reste zu entfernen, wurde zweimal mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Toluol/Petrolether 1:2).

$C_{155}H_{312}O_{35}Si_8$: $M = 2960.85\text{g/mol}$
Ausbeute: 74 mg (14.04 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Toluol/Petrolether 1:1) = 0.59

$[\alpha]_D^{20} = +38.7$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2982.27 [M+Na]^+$, $2999.19 [M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.26 – 0.37 [m, 48 H, 8 x $Si(CH_3)_2$], 0.94 – 1.03 [m, 39 H, 13 x ϵ - CH_3], 1.09 – 1.13 [m, 72 H, 8 x $SiC(CH_3)_3$], 1.36 – 1.54 [m, 52 H, 13 x γ - CH_2 , 13 x δ - CH_2], 1.74 – 1.94 [m, 26 H, 13 x β - CH_2], 3.41 – 3.53 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.61 – 4.31 [m, 48 H, 7 x H-3, 7 x H-5, 7 x H-6b, 1 x H-6a, 13 x α - CH_2a , 13 x α - CH_2b], 4.54 – 4.79 [m, 6 H, 6 x H-6a], 5.52 – 5.85 [m, 7 H, 7 x H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.76 – -4.21 [8 x $Si(CH_3)_2$], 14.37 – 14.46 [13 x ϵ - CH_3], 18.73 – 19.42 [8 x $SiC(CH_3)_3$], 23.10 – 23.41 [13 x δ - CH_2], 26.28 – 26.71 [8 x $SiC(CH_3)_3$], 28.65 – 29.04 [13 x γ - CH_2], 30.53 – 30.96 [13 x β - CH_2], 65.40 – 66.20 [7 x C-6], 72.17 – 73.01 [13 x α - CH_2 , 7 x C-5], 78.81 – 81.49 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 101.83 – 104.81 [7 x C-1]

6.2.47 Hexakis(2,3-di-*O*-pentyl)mono(2-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (3'-OH-2,3*-Pe- β -CD, 47)

Eine Lösung aus 57 mg (19.2 μmol) 3',6-TBDMS-2,3*-Pe- β -CD (**46**) in 4 ml trockenem THF wurde mit 231 mg (732.1 μmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Nach 24 h wurde die Reaktionslösung eingengt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Anschließend wurde dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch an 4 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Chlorform/Methanol 10:1).

$C_{107}H_{200}O_{35}$: $M = 2046.74 \text{ g/mol}$
Ausbeute: 31 mg (78.90 % d. Th.) glasiger, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Chloroform/Methanol 6:1) = 0.45

$[\alpha]_D^{20} = +45.3$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

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

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.84 – 1.12 [m, 39 H, 13 x ϵ - CH_3], 1.36 – 1.47 [m, 52 H, 13 x γ - CH_2 , 13 x δ - CH_2], 1.64 – 1.88 [m, 26 H, 13 x β - CH_2], 3.27 – 3.44 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.62 – 4.50 [m, 61 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b, 7 x H-6a, 13 x α - CH_2a , 13 x α - CH_2b], 5.27 – 5.42 [m, 7 H, 7 x H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 14.64 – 15.12 [13 x ϵ - CH_3], 22.59 – 22.77 [13 x δ - CH_2], 28.22 – 28.38 [13 x γ - CH_2], 29.95 – 30.15 [13 x β - CH_2], 61.68 – 62.05 [7 x C-6], 71.59 – 73.76 [13 x α - CH_2 , 7 x C-5], 78.27 – 80.47 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 97.18 – 99.37 [7 x C-1]

6.2.48 Hexakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)mono(3,6-di-*O*-methyl-2-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (3',6-Me-2,3*-Pe- β -CD, 48)

In 3 ml trockenem DMF wurden 22 mg (10.7 μmol) 3'-OH-2,3*-Pe- β -CD (**47**) gelöst und unter Eiskühlung mit 28 mg (1.17 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 min wurden 0.1 ml (1.60 mmol) Methyljodid tropfenweise hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Diethylether aufgenommen und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt an 2 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1 bis 2:1, schrittweise).

| | |
|--------------------------|---|
| $C_{115}H_{216}O_{35}$: | $M = 2158.96 \text{ g/mol}$ |
| Ausbeute: | 8 mg (34.6 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff |
| DC: | R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 1:1) = 0.33 R_F (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1) = 0.38 |

$$[\alpha]_D^{20} = + 11.8 \text{ (c = 0.2, Pentan)}$$

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2180.57 [M+Na]^+$, $2196.52 [M+K]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 1.01 – 1.13 [m, 39 H, 13 x ϵ - CH_3], 1.44 – 1.64 [m, 52 H, 13 x γ - CH_2 , 13 x δ - CH_2], 1.94 – 2.07 [m, 26 H, 13 x β - CH_2], 3.49 – 3.55 [m, 25 H, 7 x H-2, 7 x 6- OCH_3], 3.57 – 3.95 [m, 26 H, 13 x α - CH_2], 3.99 [s, 3 H, 3- OCH_3], 4.04 – 4.28 [m, 28 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b], 4.37 – 4.48 [m, 7 H, 7 x H-6a], 5.56 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47 \text{ Hz}$, H-1], 5.58 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47 \text{ Hz}$, H-1], 5.61 – 5.64 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.65 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.46 \text{ Hz}$, H-1], 5.67 – 5.68 [m, 2 H, 2 x H-2]

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 14.73 – 14.82 [13 x ϵ - CH_3], 23.32 – 23.72 [13 x δ - CH_2], 27.58 – 29.36 [13 x γ - CH_2], 30.57 – 31.25 [13 x β - CH_2], 58.49 – 60.24 [7 x 6- OCH_3], 61.97 [3- OCH_3], 71.45 – 75.07 [7 x C-5, 7 x C-6, 13 x α - CH_2], 80.43 – 82.19 [7 x C-2, 7 x C-3, 7 x C-4], 98.81 – 99.68 [7 x C-1]

6.2.49 Heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin (2,6-Me- β -CD, 49)

Bei Raumtemperatur wurden 4 g (3.52 mmol) gefriergetrocknetes β -CD in trockenem DMF gelöst und dann mit 6 g (39.13 mmol) Bariumoxid und 3.4 g (10.78 mmol) Bariumhydroxid-Octahydrat versetzt. Nach 7 h wurden 4.6 ml (73.73 mmol) Methyljodid tropfenweise hinzugegeben und 6 Tage gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch über Celite abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Um das restliche DMF zu entfernen, wurde mehrmals mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch an 80 g Kieselgel (Eluent: Toluol/Ethanol 5:1).

$C_{56}H_{98}O_{35}$: $M = 1331.37 \text{ g/mol}$
Ausbeute: 2.24 g (47.76 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Toluol/Methanol 3:1) = 0.38

$[\alpha]_D^{20} = +31.7$ ($c = 0.4$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1353.4 [M+Na]^+$, $1369.3 [M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 3.21 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.78 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.46 \text{ Hz}$, H-2], 3.30 [s, 3 H, 6-OCH₃], 3.52 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.61 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.62 \text{ Hz}$, H-3], 3.76 [d, 1 H, $^3J_{6b,6a} = 10.40 \text{ Hz}$, H-6b], 3.84 [dd, 1 H, $^3J_{6a,6b} = 10.56 \text{ Hz}$, $^2J_{6a,5} = 4.73 \text{ Hz}$, H-6a], 4.10 [dd, 1 H, $^3J_{5,6a} = 3.78 \text{ Hz}$, $^3J_{5,4} = 10.09 \text{ Hz}$, H-5], 4.44 [dd, 1 H, $^3J_{4,5} = 9.15 \text{ Hz}$, H-4], 4.94 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 58.71 [6-OCH₃], 60.42 [2-OCH₃], 71.08 [C-5], 71.74 [C-6], 74.42 [C-4], 82.86 [C-2], 84.66 [C-3], 102.35 [C-1]

6.2.50 Mono(3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,6-di-*O*-methyl)hexakis(2,6-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (3'-TBDMS-2,6-Me- β -CD, 50)

1.06 g (796.2 μmol) 2,6-Me- β -CD (**49**) wurden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 200 μl (871 μmol) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat^[249] und 300 μl (2.58 mmol) 2,6-Dimethylpyridin versetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 4 h wurden nochmals unter Eiskühlung 200 μl (871 μmol) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 300 μl (2.58 mmol) 2,6-Dimethylpyridin hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach insgesamt 7 h wurde überschüssiges *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat durch Zugabe von Wasser zersetzt und der Reaktionsansatz in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wurde das Rohprodukt eingeeengt und nach Trocknung im Ölpumpenvakuum säulenchromatographisch an 140 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Toluol/Methanol 20:1 bis 11:1, schrittweise).

$C_{62}H_{112}O_{35}Si$: $M = 1445.64$ g/mol
Ausbeute: 308 mg (26.78 % d. Th.) weißer, glasartiger Feststoff
DC: R_F (Toluol/Methanol 3:1) = 0.31

$[\alpha]_D^{20} = +27.2$ ($c = 0.7$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1467.2$ $[M+Na]^+$, 1481.2 $[M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.07 – 0.25 [m, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 0.99 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 2.78 – 3.27 [m, 28 H, 7 x H-2, 7 x 6-OCH₃], 3.30 – 3.83 [m, 41 H, 6 x H-3, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 7 x 2-OCH₃], 3.85 – 4.12 [m, 8 H, H-3, 7 x H-5], 4.26 – 4.54 [m, 7 H, H-4], 4.85 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 4.91 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 4.96 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 4.99 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.14 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.24 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.16$ Hz, H-1], 5.28 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.76 [$Si(CH_3)_2$], 14.32 [$SiC(CH_3)_3$], 26.98 [$SiC(CH_3)_3$], 58.02 – 59.21 [7 x 6-OCH₃], 60.28 – 61.48 [7 x 2-OCH₃], 71.39 – 72.07 [7 x C-5, 7 x C-6], 73.54 – 75.07 [7 x C-4], 82.78 83.26 [7 x C-2, 7 x C-3], 101.31 – 103.46 [C-1]

6.2.51 Mono(3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,6-di-*O*-methyl)hexakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (3'-TBDMS-2,6-Me-3*-Pe- β -CD, 51)

Eine Lösung aus 180 mg (124.5 μ mol) 3'-TBDMS-2,6-Me- β -CD (**50**) in 5 ml trockenem DMF wurde unter Eiskühlung mit 198 mg (8.25 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 15 min wurden tropfenweise 400 μ l (3.05 mmol) Iodpentan hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde nach 3 Tagen durch Zugabe von Methanol abgebrochen und das Rohprodukt in Diethylether aufgenommen. Anschließend wurde die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde abfiltriert und eingengt. Zur vollständigen Entfernung der DMF-Reste wurde mehrmals mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt

wurde säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Petrolether 1:1 bis 3:1, schrittweise).

$C_{92}H_{172}O_{35}Si$: $M = 1866.44 \text{ g/mol}$
Ausbeute: 59 mg (25.39 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Essigsäureethylester/Petrolether 3:1) = 0.21

$[\alpha]_D^{20} = +31.8$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1887.2 [M+Na]^+$, $1903.2 [M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.26 [s, 3 H, $Si(CH_3)_2$], 0.36 [s, 3 H, $Si(CH_3)_2$], 0.90 – 0.97 [m, 18 H, 6 x ϵ - CH_3], 1.11 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 1.26 – 1.45 [m, 24 H, 6 x γ - CH_2 , 6 x δ - CH_2], 1.66 – 1.87 [m, 12 H, 6 x β - CH_2], 3.16 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.78 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 8.52 \text{ Hz}$, H-2], 3.19 – 3.28 [m, 5 H, 5 x H-2], 3.03 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.79 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 8.83 \text{ Hz}$, H-2], 3.34 – 3.42 [m, 42 H, 7 x 6-O CH_3 , 7 x 2-O CH_3], 3.65 – 4.29 [m, 47 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 6 x α - CH_2], 5.36 – 5.37 [m, 3 H, 3 x H-1], 5.40 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78 \text{ Hz}$, H-1], 5.42 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47 \text{ Hz}$, H-1], 5.50 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47 \text{ Hz}$, H-1], 5.60 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.82 [$Si(CH_3)_2$], 13.68 – 14.85 [6 x ϵ - CH_3], 18.26 [$SiC(CH_3)_3$], 23.41 – 23.43 [6 x δ - CH_2], 26.88 [$SiC(CH_3)_3$], 28.55 – 29.72 [6 x γ - CH_2], 29.75 – 30.89 [6 x β - CH_2], 58.05 – 59.48 [7 x 6-O CH_3 , 7 x 2-O CH_3], 71.73 – 74.60 [7 x C-5, 7 x C-6, 6 x α - CH_2], 80.34 – 81.50 [7 x C-4, 7 x C-3], 83.08 – 83.32 [7 x C-2], 98.58 – 99.44 [C-1]

6.2.52 Mono(2,6-di-*O*-methyl)hexakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (3'-OH-2,6-Me-3*-Pe- β -CD, 52)

50 mg (26.7 μmol) 3'-TBDMS-2,6-Me-3*-Pe- β -CD (**51**) wurden in 2 ml THF/DMF (1:1) gelöst und mit 217 mg (688 μmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht gerührt und dann in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und

abfiltriert. Anschließend wurde eingengt und mit Toluol codestilliert. Nach vollständiger Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 10 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Petrolether 3:1 bis 5:1, schrittweise).

$C_{86}H_{158}O_{35}$: $M = 1752.18 \text{ g/mol}$
Ausbeute: 22 mg (46.87 % d. Th.) glasartiger Feststoff
DC: R_F (Essigsäureethylester/Petrolether 5:1) = 0.12

$[\alpha]_D^{20} = +33.4$ ($c = 0.6$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1772.8 [M+Na]^+$, $1788.8 [M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 1.03 – 1.12 [m, 18 H, 6 x ϵ -CH₃], 1.46 – 1.56 [m, 24 H, 6 x γ -CH₂, 6 x δ -CH₂], 1.78 – 1.96 [m, 12 H, 6 x β -CH₂], 3.20 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.44 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.29 \text{ Hz}$, H-2], 3.31 – 3.75 [m, 48 H, 6 x H-2, 7 x 6-OCH₃, 7 x 2-OCH₃], 3.86 – 4.43 [m, 47 H, 7 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6a, 7 x H-6b, 6 x α -CH₂], 5.17 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.56 \text{ Hz}$, H-1], 5.22 [s, 1 H, 3'-OH], 5.39 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.56 \text{ Hz}$, H-1], 5.49 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.81 \text{ Hz}$, H-1], 5.52 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.56 \text{ Hz}$, H-1], 5.55 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.31 \text{ Hz}$, H-1], 5.58 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.82 \text{ Hz}$, H-1], 5.60 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 4.06 \text{ Hz}$, H-1], 5.63 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.81 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 14.07 – 15.12 [6 x ϵ -CH₃], 22.99 – 24.03 [6 x δ -CH₂], 28.75 – 29.80 [6 x γ -CH₂], 30.75 – 31.79 [6 x β -CH₂], 59.11 – 60.24 [7 x 6-OCH₃, 7 x 2-OCH₃], 72.92 – 74.13 [7 x C-5, 7 x C-6, 6 x α -CH₂], 80.38 – 81.74 [7 x C-4, 7 x C-3], 82.97 – 83.92 [7 x C-2], 99.30 – 101.18 [C-1]

6.2.53 Mono(3-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-methyl)hexakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin (3'-Ac-2,6-Me-3*-Pe- β -CD, 53)

Eine Lösung aus 15 mg 8.5 μmol) 3'-OH-2,6-Me-3*-Pe- β -CD (52) in 1 ml trockenem Pyridin wurde mit 4 mg (32.7 μmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin und 200 μl (2.12 mmol)

Essigsäureanhydrid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde unter Lichtausschluss über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Um Pyridinreste vollständig zu entfernen, wurde mehrmals mit Toluol codestilliert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 5 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester/Petrolether 2:1 bis 3:1, schrittweise).

$C_{88}H_{160}O_{36}$: $M = 1794.22$ g/mol
Ausbeute: 9 mg (58.59 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff
DC: R_F (Essigsäureethylester/Petrolether 5:1) = 0.29

$[\alpha]_D^{20} = +7.2$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1816.26$ $[M+Na]^+$, 1833.24 $[M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.79 – 0.91 [m, 18 H, 6 x ϵ -CH₃], 1.14 – 1.41 [m, 24 H, 6 x γ -CH₂, 6 x δ -CH₂], 1.64 – 1.82 [m, 12 H, 6 x β -CH₂], 1.95 [s, 1 H, COCH₃], 3.01 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.47$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.77$ Hz, H-2], 3.13 – 3.36 [m, 48 H, 6 x H-2, 7 x 6-OCH₃, 7 x 2-OCH₃], 3.62 – 3.85 [m, 13 H, 7 x H-6b, 6 x α -CH₂], 3.86 – 4.02 [m, 21 H, 6 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5], 4.07 – 4.27 [m, 6 H, 6 x H-6a], 4.31 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 10.86$, $^2J_{6a,6b} = 3.95$, H-6a], 5.01 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.46$ Hz, H-1], 5.31 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.36 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 5.41 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.42 – 5.44 [m, 3 H, 3 x H-1], 5.89 [t, 1 H, $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4} = 9.77$ Hz, H-3]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 13.99 – 14.70 [6 x ϵ -CH₃], 21.62 [COCH₃], 23.38 – 23.47 [6 x δ -CH₂], 29.05 – 29.13 [6 x γ -CH₂], 30.42 – 30.53 [6 x β -CH₂], 59.03 – 59.41 [7 x 6-OCH₃, 7 x 2-OCH₃], 72.89 – 74.28 [C-3, 7 x C-5, 7 x C-6, 6 x α -CH₂], 80.24 – 81.38 [6 x C-3, 7 x C-4], 81.93 – 82.67 [7 x C-2], 98.65 – 100.57 [C-1]

6.2.54 Mono(3-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-2,6-di-*O*-methyl)hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (3'-TBDMS-2,3*,6-Me- β -CD, 54)

Eine Lösung aus 150 mg (103.7 μ mol) 3'-TBDMS-2,6-Me- β -CD in 3 ml trockenem THF wurde unter Eiskühlung mit 180 mg (7.5 mmol) Natriumhydrid versetzt und 300 μ l (4.81 mmol) Methyljodid zugegeben. Dann wurde der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde überschüssiges Natriumhydrid mit Methanol zersetzt und der Ansatz in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat und abfiltriert. Nach dem Einengen wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 90:1).

$C_{68}H_{124}O_{35}Si$: $M = 1529.78$ g/mol

Ausbeute: 103 mg (64.89 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 20:1) = 0.60

$[\alpha]_D^{20} = +42.6$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1551.0$ $[M+Na]^+$, 1567.0 $[M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.23, 0.38 [2 s, 6 H, $Si(CH_3)_2$], 1,13 [s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$], 3.09 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.49$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.15$ Hz, H-2], 3.18 – 3.34 [m, 27 H, 6 x H-2, 7 x 2-OCH₃], 3.37 – 3.40 [m, 21 H, 7 x 6-OCH₃], 3.64 – 4.20 [m, 50 H, 6 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 5 x H-6a, 7 x H-6b, 6 x 3-OCH₃], 4.26 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 10.88$ Hz, $^2J_{6a,6b} = 4.26$ Hz, H-6a], 4.35 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = 8.52$ Hz, H-3], 4.53 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 11.04$ Hz, $^2J_{6a,6b} = 3.78$ Hz, H-6a], 5.27 – 5.29 [m, 3 H, 3 x H-1], 5.31 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.34 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 5.44 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.47 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -3.98 [$Si(CH_3)_2$], 18.93 [$SiC(CH_3)_3$], 26.90 [$SiC(CH_3)_3$], 57.74 – 59.31 [7 x 2-OCH₃, 7 x 6-OCH₃], 61.46 – 62.09 [6 x 3-OCH₃], 71.22 – 72.96 [7 x C-3, 7 x C-6], 79.90 – 83.71 [7 x C-2, 7 x C-4, 7 x C-5], 97.76 – 100.03 [7 x C-1]

**6.2.55 Mono(2,6-di-*O*-methyl)hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin
(3'-OH-2,3*,6-Me- β -CD, 55)**

80 mg (52.2 μ mol) 3'-TBDMS-2,6-Me- β -CD (**54**) wurden in 2 ml DMF/THF (1:1) gelöst und mit 216 mg (685 μ mol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrfach mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde dann unter Flashbedingungen säulenchromatographisch an 10 g Kielselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 40:1).

$C_{62}H_{110}O_{35}$: $M = 1415.52$ g/mol

Ausbeute: 66 mg (89.17 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 20:1) = 0.39

$[\alpha]_D^{20} = +44.3$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1436.9$ $[M+Na]^+$, 1452.9 $[M+K]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 3.05 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.78$ Hz, $^3J_{2,3} = 9.14$ Hz, H-2], 3.18 – 3.38 [m, 27 H, 6 x H-2, 6 x 2-OCH₃, 7 x 6-OCH₃], 3.55 [s, 3 H, 2-OCH₃], 3.59 [s, 3 H, 3-OCH₃], 3.73 – 3.91 [m, 36 H, 7 x H-4, 7 x H-5, 7 x H-6b, 5 x 3-OCH₃], 4.00 [dd, 1 H, $^3J_{6a,5} = 10.72$ Hz, $^2J_{6a,6b} = 4.42$ Hz, H-6a], 4.03 – 4.11 [m, 6 H, 6 x H-6a], 4.12 – 4.21 [m, 6 H, 6 x H-3], 4.52 [dd, 1 H, $^3J_{3,2} = 9.30$ Hz, H-3], 5.04 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.79$ Hz, H-1], 5.09 [s, 1 H, 3-OH], 5.20 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.46$ Hz, H-1], 5.27 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 5.29 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.78$ Hz, H-1], 5.31 – 5.33 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.36 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.46$ Hz, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 58.36 – 60.02 [7 x 2-OCH₃, 7 x 6-OCH₃], 61.93 – 62.09 [6 x 3-OCH₃], 71.15 – 72.65 [7 x C-3, 7 x C-6], 81.58 – 83.36 [7 x C-2, 7 x C-4, 7 x C-5], 99.99 – 101.18 [7 x C-1]

6.2.56 Mono(3-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-methyl)hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- β -cyclodextrin (3'-Ac-2,3*,6-Me- β -CD, 56)

47 mg (33.2 μ mol) 3'-OH-2,3*,6-Me- β -CD (**55**) wurden in 2 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 6 mg (49 μ mol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin und 400 μ l (4.23 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde unter Lichtausschluss für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Um Pyridin-Reste vollständig zu entfernen, wurde dreimal mit Toluol codestilliert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 5 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 50:1).

$C_{64}H_{112}O_{36}$: $M = 1457.55$ g/mol

Ausbeute: 47 mg (97.13 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 20:1) = 0.65

$[\alpha]_D^{20} = +25.6$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1478.8$ [M+Na]⁺, 1494.8 [M+K]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 1.98 [s, 3 H, COCH₃], 3.08 [dd, 1 H, ³J_{2,1} = 3.15 Hz, ³J_{2,3} = 9.78 Hz, H-2], 3.17 – 3.39 [m, 30 H, 6 x H-2, 7 x 2-OCH₃, 7 x 6-OCH₃], 3.67 – 4.30 [m, 48 H, 6 x H-3, 7 x H-4, 7 x H-5, 6 x H-6a, 7 x H-6b, 5 x 3-OCH₃], 4.35 [dd, 1 H, ³J_{6a,5} = 10.86 Hz, ²J_{6a,6b} = 3.63 Hz, H-6a], 5.09 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.16 Hz, H-1], 5.28 – 5.31 [m, 3 H, 3 x H-1], 5.32 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.34 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.79 Hz, H-1], 5.38 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.96 [t, 1 H, ³J_{3,2} = 9.77 Hz, H-3]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 21.61 [COCH₃], 58.44 – 59.21 [7 x 2-OCH₃, 7 x 6-OCH₃], 61.89 – 62.14 [6 x 3-OCH₃], 71.73 – 72.74 [C-3, 7 x C-5, 7 x C-6], 80.03 – 84.01 [7 x C-2, 6 x C-3, 7 x C-4], 99.52 – 100.42 [7 x C-1], 150.25 [COCH₃]

6.2.57 Octakis(2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (2,6-Pe- γ -CD, 57)

1.5 g (1.16 mmol) gefriergetrocknetes γ -Cyclodextrin wurden in 25 ml trockenem DMSO gelöst und mit 2.5 g (62.5 mmol) fein pulverisiertem Natriumhydroxid versetzt. Anschließend wurden 10.5 ml (80.06 mmol) Iodpentaan hinzugetropft und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz in 100 ml Wasser gegeben und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 100 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 9:1).

$C_{128}H_{240}O_{40}$: $M = 2419.25 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 906 mg (32.36 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Toluol/Essigsäureethylester 3:1) = 0.65

$[\alpha]_D^{20} = +81.4$ ($c = 0.6$, $CHCl_3$)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2439.7 [M+Na]^+$

1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.85 – 0.95 [m, 6 H, ϵ -CH₃, ϵ' -CH₃], 1.23 – 1.47 [m, 8 H, γ -CH₂, γ' -CH₂, δ -CH₂, δ' -CH₂], 1.56 – 1.80 [m, 4 H, β -CH₂, β' -CH₂], 3.43 [dd, 1 H, $^3J_{2,1} = 3.82 \text{ Hz}$, $^3J_{2,3} = 9.41 \text{ Hz}$, H-2], 3.56 – 3.82 [m, 3 H, H-4, α -CH₂], 3.92 [d, 1 H, H-6b], 4.03 – 4.09 [d, 2 H, H-5, H-6a], 4.13 – 4.23 [m, 2 H, α' -CH₂], 4.35 [m, 1 H, H-3], 5.18 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.81 \text{ Hz}$, H-1]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 14.24, 14.35 [ϵ -CH₃, ϵ' -CH₃], 22.83, 22.97 [δ -CH₂, δ' -CH₂], 28.66, 28.93 [γ -CH₂, γ' -CH₂], 29.94, 30.16 [β -CH₂, β' -CH₂], 70.15 [C-6], 71.45 [C-5], 71.76 [α -CH₂], 73.41 [α' -CH₂], 74.10 [C-3], 81.74 [C-4], 84.22 [C-2], 102.67 [C-1]

6.2.58 Heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)mono(2,3,6-tri-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (2,3',6-Pe- γ -CD, 58)

Zu einer Lösung aus 1.52 g (628 μ mol) 2,6-Pe- γ -CD (**57**) in 10 ml trockenem DMF wurden unter Eiskühlung 240 mg (10 mmol) Natriumhydrid portionsweise zugegeben. Nach 20 min wurden tropfenweise 18 μ l (137 μ mol) Iodpentan zugetropft und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 24 h wurde die Reaktion unter Eiskühlung durch Zugabe von Methanol abgebrochen und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde abfiltriert, eingengt und zur Entfernung der DMF-Reste mit Toluol codestilliert. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an 60 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 12:1 bis 10:1, schrittweise).

C₁₃₃H₂₅₀O₄₀: M = 2489.38 g/mol

Ausbeute: 249 mg (15.9 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) = 0.40

$[\alpha]_D^{20} = +76.3$ (c = 0.5, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2510.70 [M+Na]⁺, 2528.14 [M+K]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.86 – 0.94 [m, 51 H, 8 x ϵ -CH₃, 8 x ϵ' -CH₃, ϵ'' -CH₃], 1.25 – 1.45 [m, 68 H, 8 x γ -CH₂, 8 x γ' -CH₂, γ'' -CH₂, 8 x δ -CH₂, 8 x δ' -CH₂, δ'' -CH₂], 1.66 – 1.73 [m, 34 H, 8 x β -CH₂, 8 x β' -CH₂, β'' -CH₂], 3.32 [dd, 1 H, ³J_{2,1} = 3.78 Hz, ³J_{2,3} = 9.62 Hz, H-2], 3.39 – 3.49 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.54 – 4.23 [m, 74 H, 8 x H-3, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α -CH₂, 8 x α' -CH₂, α'' -CH₂], 5.16 – 5.19 [m, 5 H, 5 x H-1], 5.22 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.78 Hz, H-1], 5.25 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.78 Hz, H-1], 5.31 – 5.49 [m, 7 H, 7 x 3-OH], 5.67 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.78 Hz, H-1],

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 14.24 – 14.36 [8 x ϵ -CH₃, 8 x ϵ' -CH₃, ϵ'' -CH₃], 22.83 – 22.97 [8 x δ -CH₂, 8 x δ' -CH₂, δ'' -CH₂], 28.39 – 28.92 [8 x γ -CH₂, 8 x γ' -CH₂, γ'' -CH₂], 29.95 – 30.15 [8 x β -CH₂, 8 x β' -CH₂, β'' -CH₂], 69.89 – 70.68 [8 x C-6], 71.54 – 74.16 [8 x C-4, 8 x C-5, 8 x α -CH₂, 8 x α' -CH₂, α'' -CH₂], 81.68 – 84.47 [8 x C-3, 8 x C-2], 102.21 – 103.37 [8 x C-1]

6.2.59 Heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)mono(2,3,6-tri-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (2,3',6-Pe-3*-Bc- γ -CD, 59)

Eine Lösung aus 72 mg (28.9 μ mol) 2,3',6-Pe- γ -CD in 1 ml Buttersäure/Buttersäureanhydrid (1/1, v/v), wurden mit 14 mg (5.2 μ mol) Eisen(III)chlorid versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz in Diethylether aufgenommen mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das flüssige Rohprodukt wurde an 5 g Kieselgel filtriert (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 5:1) und schließlich an 3 g Kieselgel säulenchromatographisch unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 7:1).

C₁₆₁H₂₉₂O₄₇: M = 2980.06 g/mol

Ausbeute: 21 mg (24.4 % d. Th.) farbloses, viskoses Öl

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 5:1) = 0.19

$[\alpha]_D^{20} = +19.3$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: m/z = 3001.08 [M+Na]⁺, 3017.04 [M+K]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.91 – 1.05 [m, 72 H, 8 x ϵ -CH₃, 8 x ϵ' -CH₃, ϵ'' -CH₃, 7 x δ -CH₃Bc], 1.35 – 1.55 [m, 68 H, 8 x γ -CH₂, 8 x γ' -CH₂, γ'' -CH₂, 8 x δ -CH₂, 8 x δ' -CH₂, δ'' -CH₂], 1.60 – 1.77 [m, 34 H, 8 x β -CH₂, 8 x β' -CH₂, β'' -CH₂], 1.80 – 1.86 [m, 14 H, 7 x γ -CH₂Bc], 2.30 – 2.42 [m, 7 H, 7 x β -CH_{2a}Bc], 2.52 – 2.64 [m, 7 H, 7 x β -CH_{2a}Bc], 3.35 – 3.91 [m, 50 H, 8 x H-2, 8 x H-6b, 8 x α -CH₂, 8 x α' -CH₂, α'' -CH₂], 4.08 [t, 1 H, ³J_{3,2} = ³J_{3,4} = 8.83 Hz, H-3], 4.20 – 4.50 [m, 24 H, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a], 5.37 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.16 Hz, H-1], 5.48 – 5.53 [m, 7 H, 7 x H-1], 5.75 – 5.93 [m, 7 H, 7 x H-3]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 14.08 – 14.38 [8 x ϵ -CH₃, 8 x ϵ' -CH₃, ϵ'' -CH₃], 17.87 – 18.84 [7 x δ -CH₃Bc, 7 x γ -CH₂Bc], 22.95 – 23.03 [8 x δ -CH₂, 8 x δ' -CH₂, δ'' -CH₂], 28.58 – 29.03 [8 x γ -CH₂, 8 x γ' -CH₂, γ'' -CH₂, 8 x β -CH₂, 8 x β' -CH₂, β'' -CH₂], 30.17 – 30.30 [7 x β -CH₂Bc], 70.18 – 72.84 [8 x C-2, 8 x C-3, 8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α -CH₂, 8 x α' -CH₂, α'' -CH₂], 97.38 – 98.50 [8 x C-1]

6.2.60 Mono(3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,6-tri-*O*-pentyl)heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3'-TBDMS-2,6-Pe- γ -CD, 60)

800 mg (331 μ mol) 2,6-Pe- γ -CD wurden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung nacheinander mit 160 μ l (1.37 mmol) 2,6-Dimethylpyridin und 130 μ l (574 μ mol) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat versetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h wurden nochmals unter Eiskühlung 100 μ l (442 μ mol) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat^[249] und 100 μ l (856 μ mol) 2,6-Dimethylpyridin hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach insgesamt 8 h wurde überschüssiges *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat durch Zugabe von Wasser zersetzt und der Reaktionsansatz in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wurde das Rohprodukt eingeeengt und nach Trocknung im Ölpumpenvakuum säulenchromatographisch an 140 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 12:1 bis 10:1, schrittweise).

| | |
|---|---|
| C ₁₃₄ H ₂₅₄ O ₄₀ Si: | M = 2533.51 g/mol |
| Ausbeute: | 248 mg (29.60 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff |
| DC: | R _F (Toluol/Essigsäureethylester 5:1) = 0.44 |

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +69.1 \text{ (c = 0.5, CHCl}_3\text{)}$$

MALDI-TOF-MS: m/z = 2555.0 [M+Na]⁺, 2570.9 [M+K]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.19, 0.35 [2 s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.58 – 0.73 [m, 48 H, 8 x ϵ -CH₃, 8 x ϵ' -CH₃], 0.96 [s, 9 H, SiC(CH₃)₃], 1.01 – 1.22 [m, 64 H, 8 x γ -CH₂, 8 x γ' -CH₂, 8 x δ -CH₂, 8 x δ' -CH₂], 1.34 – 1.52 [m, 32 H, 8 x β -CH₂, 8 x β' -CH₂], 3.03 [dd, 1 H, ³J_{2,1} = 3.15 Hz, ³J_{2,3} = 9.46 Hz, H-2], 3.11 – 3.24 [m, 7 H, 7 x H-2], 3.27 – 4.05 [m, 72 H, 8 x H-3, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α -CH₂, 8 x α' -CH₂], 4.91 – 5.35 [m, 15 H, 8 x H-1, 7 x 3-OH]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = -5.26 [Si(CH₃)₂], 14.49 – 14.60 [8 x ϵ -CH₃, 8 x ϵ' -CH₃], 18.59 [SiC(CH₃)₃], 23.07 – 23.22 [8 x δ -CH₂, 8 x δ' -CH₂], 28.63 [SiC(CH₃)₃], 29.17 – 30.41 [8 x γ -CH₂, 8 x γ' -CH₂, 8 x

β -CH₂, 8 x β' -CH₂], 70.38 – 74.33 [8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α -CH₂, 8 x α' -CH₂], 81.96 – 84.46 [8 x C-3, 8 x C-2], 101.78 – 102.73 [8 x C-1]

6.2.61 Mono(3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,6-tri-*O*-pentyl)heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3'-TBDMS-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD, 61)

240 mg (95 μ mol) 3'-TBDMS-2,6-Pe- γ -CD (**60**) wurden in 5 ml trockenem Pyridin gelöst und dann mit 5 ml (30.4 mmol) Buttersäureanhydrid und 21 mg (172 μ mol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin versetzt. Das Gemisch wurde unter Lichtausschluss über Nacht bei 50 °C gerührt und dann in Wasser aufgenommen. Anschließend wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen. Dann wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Um das restliche Pyridin vollständig zu entfernen, wurde mehrmals mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch an 40 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 7:1).

C₁₆₂H₂₉₆O₄₇Si: M = 3024.14 g/mol

Ausbeute: 73 mg (25.48 % d. Th.) farbloses, viskoses Öl

DC: R_F (Toluol/Essigsäureethylester 5:1) = 0.49

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +58.8$ (c = 0.5, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 3044.3 [M+Na]⁺, 3060.8 [M+K]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.27, 0.32 [2 s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.83 – 1.12 [m, 81 H, 8 x ϵ -CH₃, 8 x ϵ' -CH₃, 7 x δ -CH₃Bc, SiC(CH₃)₃], 1.18 – 1.97 [m, 116 H, 8 x γ -CH₂, 8 x γ' -CH₂, 8 x δ -CH₂, 8 x δ' -CH₂, 8 x β -CH₂, 8 x β' -CH₂, 7 x γ -CH₂Bc], 2.23 – 2.77 [m, 14 H, 7 x β -CH₂Bc], 3.23 – 4.08 [m, 72 H, 8 x H-2, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α -CH₂, 8 x α' -CH₂], 5.23 – 5.52 [m, 7 H, 7 x H-1], 5.56 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.46 Hz, H-1], 5.72 – 5.87 [m, 8 H, 8 x H-3]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = -4.76 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.41 – 14.59 [8 x ε - CH_3 , 8 x ε' - CH_3], 17.89 – 18.89 [7 x δ - CH_3Bu , 7 x γ - CH_2Bc , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 22.52 – 23.58 [8 x δ - CH_2 , 8 x δ' - CH_2], 26.70 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 29.30 – 30.48 [8 x γ - CH_2 , 8 x γ' - CH_2 , 8 x β - CH_2 , 8 x β' - CH_2 , 7 x β - CH_2Bc], 70.38 – 72.09 [8 x C-2, 8 x C-3, 8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α - CH_2 , 8 x α' - CH_2], 96.46 – 98.77 [8 x C-1]

6.2.62 Mono(2,6-tri-*O*-pentyl)heptakis(2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD, 62)

20 mg (6.6 μmol) 3'-TBDMS-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**61**) wurden in 2 ml trockenem THF gelöst und mit 17 mg (54 μmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und dann in Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch unter Flashbedingungen an 2.5 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 5:1).

$\text{C}_{156}\text{H}_{282}\text{O}_{47}$: $M = 2909.88$ g/mol

Ausbeute: 6 mg (31.19 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Toluol/Essigsäureethylester 5:1) = 0.23

$[\alpha]_D^{20} = +74.3$ ($c = 0.7$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2932.26$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 2947.72 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.84 – 1.08 [m, 72 H, 8 x ε - CH_3 , 8 x ε' - CH_3 , 7 x δ - CH_3Bc], 1.30 – 1.98 [m, 116 H, 8 x γ - CH_2 , 8 x γ' - CH_2 , 8 x δ - CH_2 , 8 x δ' - CH_2 , 8 x β - CH_2 , 8 x β' - CH_2 , 7 x γ - CH_2Bc], 2.21 – 2.69 [m, 14 H, 7 x β - CH_2Bc], 3.24– 3.97 [m, 72 H, 8 x H-2, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α - CH_2 , 8 x α' - CH_2], 5.32 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.42 – 5.45 [m, 4 H, 3 x H-1, 3-OH], 5.46 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.46$ Hz, H-1], 5.51 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.15$ Hz, H-1], 5.55 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.47$ Hz, H-1], 5.57 [d, 1 H, $^3J_{1,2} = 3.50$ Hz, H-1], 5.73 – 5.88 [m, 8 H, 8 x H-3]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 14.36 – 14.68 [8 x ϵ - CH_3 , 8 x ϵ' - CH_3], 18.61 – 19.35 [7 x δ - CH_3Bc , 7 x γ - CH_2Bc], 22.47 – 23.24 [8 x δ - CH_2 , 8 x δ' - CH_2], 29.30 – 30.42 [8 x γ - CH_2 , 8 x γ' - CH_2 , 8 x β - CH_2 , 8 x β' - CH_2 , 7 x β - CH_2Bc], 70.52 – 72.15 [8 x C-2, 8 x C-3, 8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α - CH_2 , 8 x α' - CH_2], 97.64 – 98.82 [8 x C-1]

6.2.63 Mono(3-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-pentyl)heptakis(3-*O*-butyryl-2,6-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3'-Ac-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD, 63)

6 mg (2 μmol) 3'-OH-3*-Bc-2,6-Pe- γ -CD (**62**) wurden in 1 ml Pyridin gelöst und unter Lichtausschluss mit 11 mg (90 μmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin und 0.2 ml (2.12 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und über Nacht gerührt. Dann wurde der Reaktionsansatz in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Um die Pyridin-Reste vollständig zu entfernen, wurde mehrmals mit Toluol codestilliert und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 1 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Toluol/Essigsäureethylester 5:1).

$\text{C}_{158}\text{H}_{284}\text{O}_{48}$: $M = 2951.92 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 5 mg (82.23 % d. Th.) farbloses, viskoses Öl

DC: R_F (Toluol/Essigsäureethylester 5:1) = 0.13

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 5.6$ ($c = 0.2$, Pentan)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2974.81$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2991.25 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -NMR (500 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 0.60 – 0.79 [m, 72 H, 8 x ϵ - CH_3 , 8 x ϵ' - CH_3 , 7 x δ - CH_3Bc], 0.99 – 1.92 [m, 119 H, 8 x γ - CH_2 , 8 x γ' - CH_2 , 8 x δ - CH_2 , 8 x δ' - CH_2 , 8 x β - CH_2 , 8 x β' - CH_2 , 7 x γ - CH_2Bc , COCH_3], 2.02 – 2.41 [m, 14 H, 7 x β - CH_2Bc], 3.11– 4.31 [m, 72 H, 8 x H-2, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α - CH_2 , 8 x α' - CH_2], 5.18 – 5.29 [m, 7 H, 7 x H-1, 3-OH], 5.46 – 5.59 [m, 8 H, 8 x H-3]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 14.28 – 14.53 [8 x ϵ - CH_3 , 8 x ϵ' - CH_3], 18.59 – 19.21 [7 x δ - CH_3Bc , 7 x γ - CH_2Bc], 20.64 [COCH_3], 22.39 – 23.17 [8 x δ - CH_2 , 8 x δ' - CH_2], 29.41 – 30.56 [8 x γ - CH_2 , 8 x γ' - CH_2 , 8 x β - CH_2 , 8 x β' - CH_2 , 7 x β - CH_2Bc], 70.43 – 72.29 [8 x C-2, 8 x C-3, 8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α - CH_2 , 8 x α' - CH_2], 98.73 – 99.21 [8 x C-1]

6.2.64 Octakis(6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (6-TBDMS-2-Pe- γ -CD, 64)

Eine Lösung aus 1.01 g (457 μmol) 6-TBDMS- γ -CD (**10**) in 15 ml trockenem DMSO wurde mit 1.5 g (37.5 mmol) pulverisiertem Natriumhydroxid versetzt. Nach 30 min wurden 4 ml (30.5 mmol) Iodpentan hinzugegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedunstet. Zur Entfernung der DMSO-Reste wurde mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann säulenchromatographisch an 120 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Toluol/ Essigsäureethylester 60:1 bis 40:1, schrittweise).

$\text{C}_{136}\text{H}_{272}\text{O}_{40}\text{Si}_8$: $M = 2772.32$ g/mol

Ausbeute: 312 mg (24.76 Th.) farbloses, viskoses Öl

DC: R_F (Toluol / Essigsäureethylester 10:1) = 0.58

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +61.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 2793.81$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 2809.79 $[\text{M}+\text{K}]^+$

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

δ (ppm) = 0.01 [s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.85 [s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.91 [t, 3 H, 3 H, $J_{\delta,\epsilon} = 7.0$ Hz, ϵ - CH_3], 1.28 – 1.38 [m, 4 H, γ - CH_2 , δ - CH_2], 1.62 [m, 2 H, β - CH_2], 3.24 [dd, 1 H, $J_{2,1} = 3.5$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, H-2], 3.40 [dd, 1 H, $J_{4,3} = 9.4$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H-4], 3.53 – 3.72 [m, 3 H, α - CH_2 , H-5, H-6b], 3.90 – 4.05 [m, 3 H, $J_{6a,5} = 3.4$ Hz, $J_{6a,6b} = 11.3$ Hz, α - CH_2 , H-3, H-6a], 5.01 [d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1], 5.02 [s, 1 H, 3-OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = - 4.81, - 4.56 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.40 [ϵ - CH_3], 18.66 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 22.86 [δ - CH_2], 26.32 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.45 [γ - CH_2], 29.88 [β - CH_2], 62.30 [C-6], 72.18 [C-5], 73.40 [α - CH_2], 74.78 [C-3], 81.42 [C-2], 90.90 [C-4], 101.36 [C-1]

6.2.65 Octakis(2-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (2-Pe- γ -CD, 65)

298 mg (107 μmol) 6-TBDMS-2-Pe- γ -CD (**64**) wurden in 4 ml DMF/THF (1:1) gelöst und mit 360 mg (1.14 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann wurde eingengt und zur vollständigen Entfernung der DMF-Reste mehrmals mit Toluol codestilliert. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt an 20 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Chloroform/Methanol 7:1 bis 4:1, schrittweise).

$\text{C}_{88}\text{H}_{160}\text{O}_{40}$: $M = 1857.94 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 149 mg (74.90 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Chloroform/Methanol 7:2) = 0.24

$[\alpha]_D^{20} = +91.3$ ($c = 0.5$, CHCl_3)

MALDI-TOF-MS: $m/z = 1879.8$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 1895.8 [$\text{M}+\text{K}$] $^+$

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

δ (ppm) = 1.03 [t, 3 H, $J_{\delta,\epsilon} = 7.1 \text{ Hz}$, ϵ - CH_3], 1.34 – 1.48 [m, 4 H, γ - CH_2 , δ - CH_2], 1.72 [m, 2 H, β - CH_2], 3.40 [dd, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.2 \text{ Hz}$, H-4], 3.45 [dd, 1 H, $J_{2,1} = 3.6 \text{ Hz}$, $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$, H-2], 3.73 [m, 1 H, α - CH_2], 3.81 – 3.91 [m, 2 H, H-5, H-6b], 3.98 [dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.3 \text{ Hz}$, H-6a], 4.03 [dd, 1 H, $J_{3,2} = 9.5 \text{ Hz}$, H-3], 4.11 [m, 1 H, α - CH_2], 4.65 [s, 1 H, 6-OH], 5.02 [d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6 \text{ Hz}$, H-1], 5.03 [s, 1 H, 3-OH]

^{13}C -NMR (100,62 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 14.38 [ϵ - CH_3], 22.84 [δ - CH_2], 28.85 [γ - CH_2], 29.88 [β - CH_2], 61.72 [C-6], 72.06 [C-5], 73.53 [α - CH_2], 74.04 [C-3], 81.02 [C-2], 84.15 [C-4], 102.37 [C-1]

6.2.66 Octakis(6-*O*-methyl-2-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (6-Me-2-Pe- γ -CD, 66)

291 mg (157 μ mol) 2-Pe- γ -CD (**65**) wurden bei Raumtemperatur in 7 ml trockenem DMF gelöst und mit 477 mg (3.11 mmol) Bariumoxid, 161 mg (510 μ mol) Bariumhydroxid-Octahydrat und 100 μ l (1.60 mmol) Methyljodid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht gerührt und dann in Chloroform aufgenommen. Anschließend wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Um DMF vollständig zu entfernen, wurde mehrfach mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch an 30 g Kieselgel unter Flashbedingungen (Eluent: Dichlormethan/Methanol 40:1).

C₉₆H₁₇₆O₄₀: M = 1970.41 g/mol

Ausbeute: 158 mg (51.20 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Dichlormethan/Methanol 40:1) = 0.20

$[\alpha]_D^{20} = +59.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 1990.9 [M+Na]⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 0.93 [t, 3 H, J _{δ,ϵ} = 7.0 Hz, ϵ -CH₃], 1.30 – 1.42 [m, 4 H, γ -CH₂, δ -CH₂], 1.54 – 1.67 [m, 2 H, β -CH₂], 3.40 [dd, 1 H, J_{2,1} = 3.7 Hz, J_{2,3} = 9.2 Hz, H-2], 3.42 [s, 3 H, 6-OCH₃], 3.40 [m, 1 H, H-4], 3.57 – 3.71 [m, 3 H, α -CH₂, H-6b, H-6a], 3.80 [m, 1 H, H-5], 3.98 [dd, 1 H, J_{3,2} = J_{3,4} = 9.2 Hz, H-3], 4.02 [m, 1 H, α -CH₂], 4.98 [d, 1 H, J_{1,2} = 3.7 Hz, H-1], 5.12 [s, 1 H, 3-OH]

¹³C-NMR (100,62 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 14.38 [ϵ -CH₃], 22.38 [δ -CH₂], 28.35 [γ -CH₂], 29.78 [β -CH₂], 59.36 [6-OCH₃], 70.76 [C-5], 71.42 [C-6], 73.55 [α -CH₂], 73.72 [C-3], 81.32 [C-2], 83.69 [C-4], 102.38 [C-1]

6.2.67 Mono(3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-6-*O*-methyl-2-*O*-pentyl)heptakis(6-*O*-methyl-2-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3'-TBDMS-6-Me-2-Pe- γ -CD, 67)

400 mg (203 μ mol) 6-Me-2-Pe- γ -CD (**66**) wurden in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 60 μ l (263 μ mol) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat^[249] und 80 μ l (687 μ mol) 2,6-Dimethylpyridin versetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h wurden nochmals unter Eiskühlung 100 μ l (438 μ mol) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 100 μ l 2,6-Dimethylpyridin (859 μ mol) hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 7 h wurde überschüssiges *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat durch Zugabe von Wasser zersetzt und der Reaktionsansatz in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wurde das Rohprodukt eingeeengt und nach Trocknung im Ölpumpenvakuum säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 40:1).

C₁₀₂H₁₉₀O₄₀Si: M = 2084.66 g/mol

Ausbeute: 122 mg (28.83 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

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

$[\alpha]_D^{20} = +28.3$ (c = 0.5, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2106.5 [M+Na]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.01, 0.06 [2 s, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.85 – 1.17 [m, 33 H, 8 x ϵ -CH₃, SiC(CH₃)₃], 1.22 – 1.47 [m, 32 H, 8 x γ -CH₂, 8 x δ -CH₂], 1.55 – 1.87 [m, 16 H, 8 x β -CH₂], 3.29 – 4.77 [m, 88 H, 8 x H-2, 8 x H-3, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α -CH₂, 8 x 6-OCH₃], 5.04 – 5.63 [m, 15 H, 8 x H-1, 7 x 3-OH]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = -4.53 [Si(CH₃)₂], 14.58 [8 x ϵ -CH₃], 18.77 [SiC(CH₃)₃], 21.91 – 23.33 [8 x δ -CH₂], 26.14 [SiC(CH₃)₃], 26.15 – 30.13 [8 x γ -CH₂, 8 x β -CH₂], 58.43 – 59.64 [8 x 6-OCH₃], 71.36 – 75.11 [8 x C-3, 8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α -CH₂], 102.07 – 103.56 [8 x C-1]

6.2.68 Mono(3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-6-*O*-methyl-2-*O*-pentyl)heptakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3'-TBDMS-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD, 68)

100 mg (48 μ mol) 3'-TBDMS-6-Me-2-Pe- γ -CD (**67**) wurden in 3 ml trockenem DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 234 mg (9.75 mmol) Natriumhydrid versetzt. Nach 30 min wurden 300 μ l (2.29 mmol) Iodpenta tropfenweise hinzugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 5 h wurden unter Eiskühlung erneut 100 mg (4.17 mmol) Natriumhydrid und 150 μ l (1.15 mmol) Iodpenta hinzugegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Dann wurde überschüssiges Natriumhydrid durch Zugabe von Methanol zersetzt und der Reaktionsansatz in Diethylether aufgenommen. Anschließend wurde die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Der Rückstand wurde eingeeengt und dann unter Flashbedingungen an 15 g Kieselgel gereinigt (Eluent: Dichlormethan/Methanol 80:1 bis 50:1, schrittweise).

C₁₃₇H₂₆₀O₄₀Si: M = 2575.59 g/mol

Ausbeute: 33 mg (26.71 % d. Th.) farbloses, viskoses Öl

DC: R_F (Dichlormethan/Methanol 40:1) = 0.26

$[\alpha]_D^{20} = + 36.4$ (c = 0.5, CHCl₃)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2595.1 [M+Na]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.28 – 0.36 [ms, 6 H, Si(CH₃)₂], 0.93 – 1.15 [m, 54 H, 8 x ϵ -CH₃, 7 x ϵ' -CH₃, SiC(CH₃)₃], 1.28 – 1.52 [m, 60 H, 8 x γ -CH₂, 7 x γ' -CH₂, 8 x δ -CH₂, 7 x δ' -CH₂], 1.64 – 1.92 [m, 30 H, 8 x β -CH₂, 7 x β' -CH₂], 3.32 – 4.57 [m, 102 H, 8 x H-2, 8 x H-3, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α -CH₂, 7 x α' -CH₂, 8 x 6-OCH₃], 5.45 – 5.5.67 [m, 8 H, 8 x H-1]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = -4.34 [Si(CH₃)₂], 14.64 – 14.71 [8 x ϵ -CH₃], 18.99 [SiC(CH₃)₃], 21.64 – 29.28 [8 x β -CH₂, 7 x β' -CH₂, 8 x γ -CH₂, 7 x γ' -CH₂, 8 x δ -CH₂, 7 x δ' -CH₂, 7 x ϵ' -CH₃, SiC(CH₃)₃], 58.72 – 59.79 [8 x 6-OCH₃], 70.83 – 75.99 [8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α -CH₂, 7 x α' -CH₂], 78.17 – 82.99 [8 x C-2, 8 x C-3], 97.96 – 99.15 [8 x C-1]

6.2.69 Mono(6-*O*-methyl-2-*O*-pentyl)heptakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3'-OH-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD, 69)

25 mg (9.7 μ mol) 3'-TBDMS-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**68**) wurden in 2 ml DMF/THF (1:1) gelöst und unter Rühren mit 115 mg (364 μ mol) Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat versetzt. Nach 24 h wurde der Reaktionsansatz in Wasser aufgenommen und mehrmals mit Diethylether gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingengt. Zur vollständigen Entfernung der DMF-Reste wurde das Rohprodukt dreimal mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch unter Flashbedingungen gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester 2.5:1 bis 1:1, schrittweise).

C₁₃₁H₂₄₆O₄₀: M = 2461.33 g/mol

Ausbeute: 7 mg (29.30 % d. Th.) farbloses, viskoses Öl

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 1:2) = 0.52

$[\alpha]_D^{20} = +39.7$ (c = 0.5, CHCl₃)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.82 – 1.01 [m, 45 H, 8 x ϵ -CH₃, 7 x ϵ' -CH₃], 1.22 – 1.52 [m, 60 H, 8 x γ -CH₂, 7 x γ' -CH₂, 8 x δ -CH₂, 7 x δ' -CH₂], 1.59 – 1.93 [m, 30 H, 8 x β -CH₂, 7 x β' -CH₂], 3.33 – 3.49 [m, 32 H, 8 x H-2, 8 x 6-OCH₃], 3.53 – 4.36 [m, 70 H, 8 x H-3, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α -CH₂, 7 x α' -CH₂], 5.09 [s, 1 H, 3'-OH], 5.39 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.18 Hz, H-1], 5.43 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.15 Hz, H-1], 5.56 – 5.57 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.67 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.70 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.73 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.76 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.46 Hz, H-1]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 14.64 – 14.71 [8 x ϵ -CH₃, 7 x ϵ' -CH₃], 23.30 – 23.56 [8 x δ -CH₂, 7 x δ' -CH₂], 28.93 – 29.23 [8 x γ -CH₂, 7 x γ' -CH₂], 30.73 – 31.10 [8 x β -CH₂, 7 x β' -CH₂], 59.05 – 60.13 [8 x 6-OCH₃], 72.02 – 74.68 [8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α -CH₂, 7 x α' -CH₂], 81.33 – 81.68 [8 x C-2, 8 x C-3], 98.46 – 99.53 [8 x C-1]

6.2.70 Mono(3-*O*-acetyl-6-*O*-methyl-2-*O*-pentyl)heptakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- γ -cyclodextrin (3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD, 70)

7 mg (2.8 μ mol) 3'-OH-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**69**) wurden in 500 μ l trockenem Pyridin gelöst und mit 100 μ l (1.06 mmol) Essigsäureanhydrid und 9 mg (74 μ mol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridin versetzt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz über Nacht gerührt, dann mit Wasser versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeengt. Zur vollständigen Entfernung der Pyridin-Reste wurde das Rohprodukt mit Toluol codestilliert und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wurde der Rückstand säulenchromatographisch an 1 g Kieselgel unter Flashbedingungen gereinigt (Petrolether/Essigsäureethylester 2.5:1 bis 1:1, schrittweise).

C₁₃₃H₂₄₈O₄₁: M = 2503.37 g/mol

Ausbeute: 5 mg (70.22 % d. Th.) weißer, kristalliner Feststoff

DC: R_F (Petrolether/Essigsäureethylester 1:2) = 0.54

$[\alpha]_D^{20} = +19.1$ (c = 0.2, Pentan)

MALDI-TOF-MS: m/z = 2524.96 [M+Na]⁺, 2540.93 [M+K]⁺

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆):

δ (ppm) = 0.52 – 0.89 [m, 45 H, 8 x ϵ -CH₃, 7 x ϵ' -CH₃], 0.93 – 1.26 [m, 60 H, 8 x γ -CH₂, 7 x γ' -CH₂, 8 x δ -CH₂, 7 x δ' -CH₂], 1.35 – 1.70 [m, 33 H, 8 x β -CH₂, 7 x β' -CH₂, 3-COCH₃], 3.09 – 3.26 [m, 32 H, 8 x H-2, 8 x 6-OCH₃], 3.30 – 4.09 [m, 70 H, 8 x H-3, 8 x H-4, 8 x H-5, 8 x H-6a, 8 x H-6b, 8 x α -CH₂, 7 x α' -CH₂], 5.22 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.478 Hz, H-1], 5.32 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.34 – 5.39 [m, 2 H, 2 x H-1], 5.41 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.15 Hz, H-1], 5.46 [d, 1 H, ³J_{1,2} = 3.47 Hz, H-1], 5.49 – 5.51 [m, 2 H, 2 x H-2]

¹³C-NMR (100,62 MHz, C₆D₆):

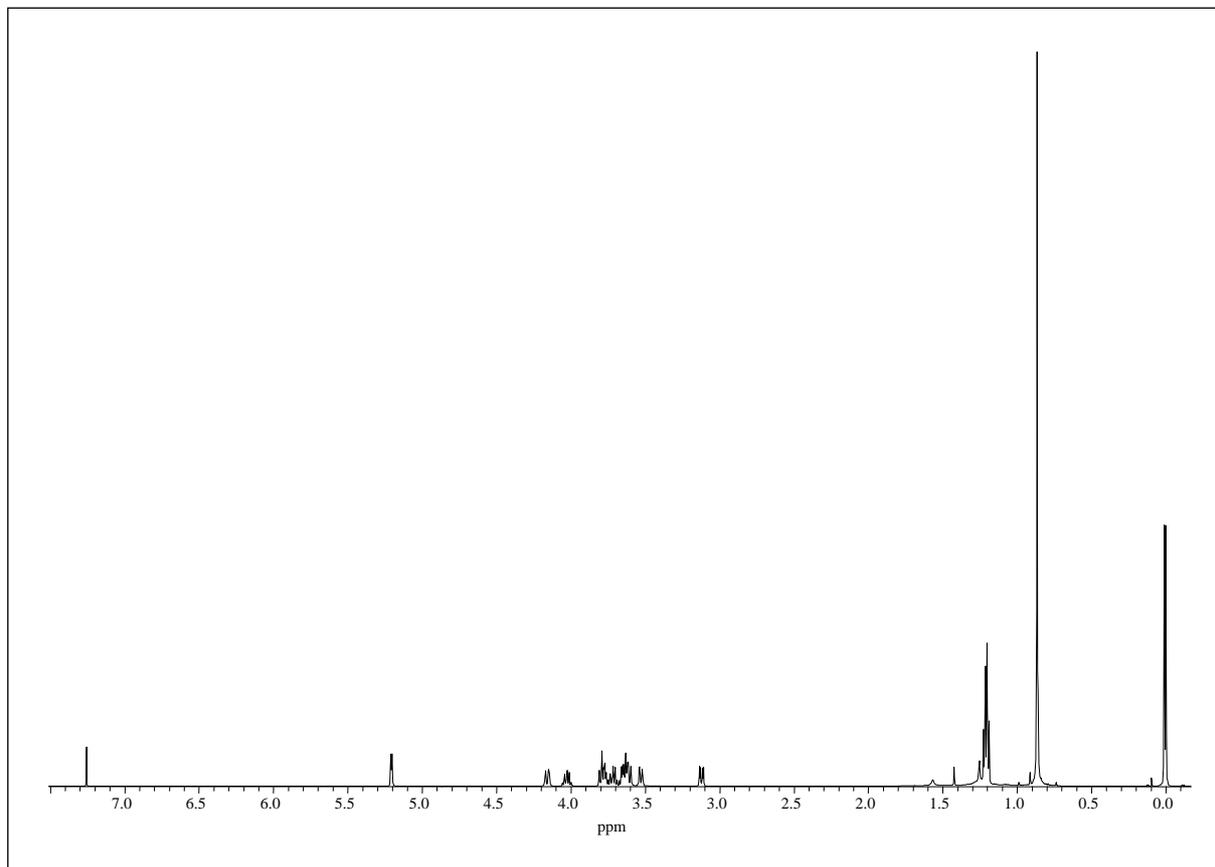
δ (ppm) = 13.97 – 14.59 [8 x ϵ -CH₃, 7 x ϵ' -CH₃], 20.64 [3-COCH₃], 23.16 – 23.59 [8 x δ -CH₂, 7 x δ' -CH₂], 29.16 – 29.94 [8 x γ -CH₂, 7 x γ' -CH₂], 30.68 – 31.14 [8 x β -CH₂, 7 x β' -CH₂], 59.02 – 60.07 [8 x 6-OCH₃], 71.38 – 74.94 [8 x C-4, 8 x C-5, 8 x C-6, 8 x α -CH₂, 7 x α' -CH₂], 79.86 – 82.48 [8 x C-2, 8 x C-3], 98.41 – 99.72 [8 x C-1]

Derivatisierung von Aminosäuren

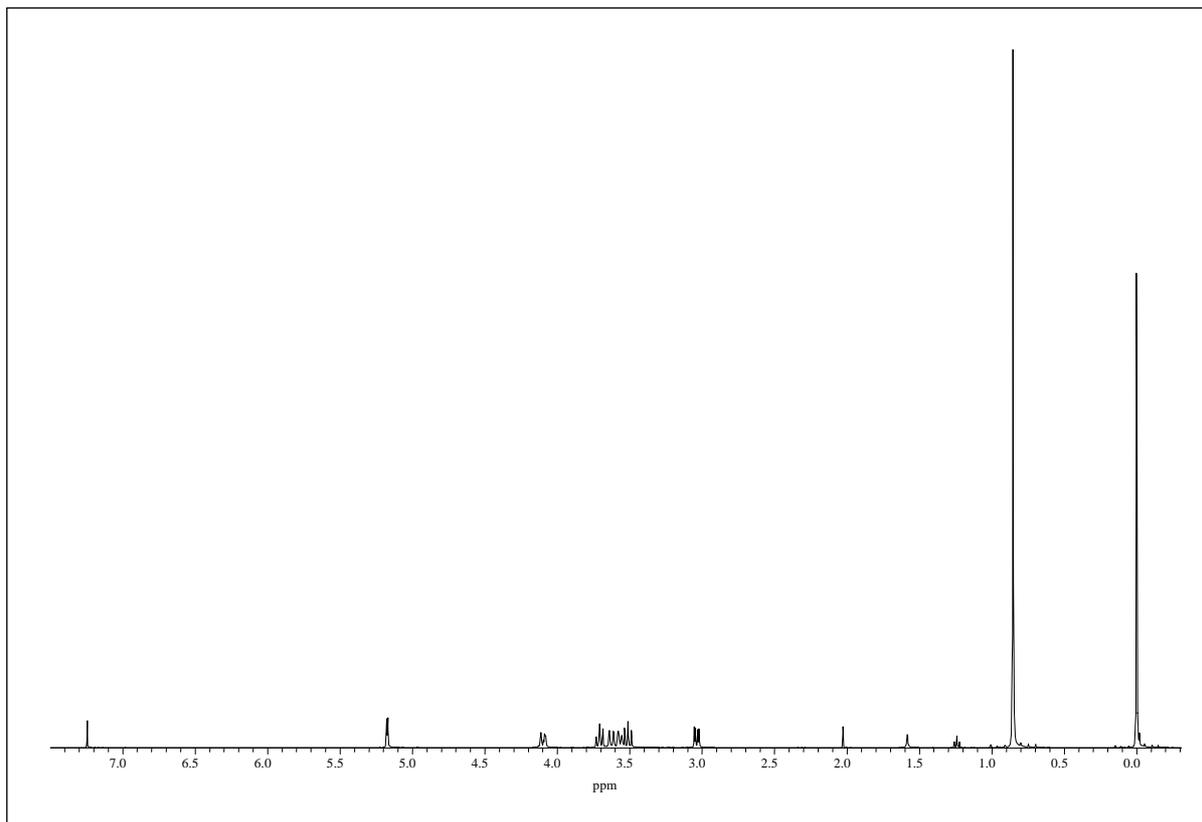
Zur Veresterung wurden ca. 1 mg Aminosäure in einem Schraubdeckelgläschen mit 0.5 ml 1.5 N methanolischer Salzsäure versetzt und 10 min bei 100 °C im Trockenschrank erhitzt. Das Reagenz wurde im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand in 250 µl Dichlormethan aufgenommen. Das Gemisch wurde dann zur Trifluoracetylierung mit 50 µl Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und 5 min bei 100 °C im Trockenschrank erhitzt. Anschließend wurde das Reagenz vorsichtig im Stickstoffstrom entfernt und der Rückstand in Hexan oder Dichlormethan aufgenommen.

Kapitel 7 Spektrenanhang

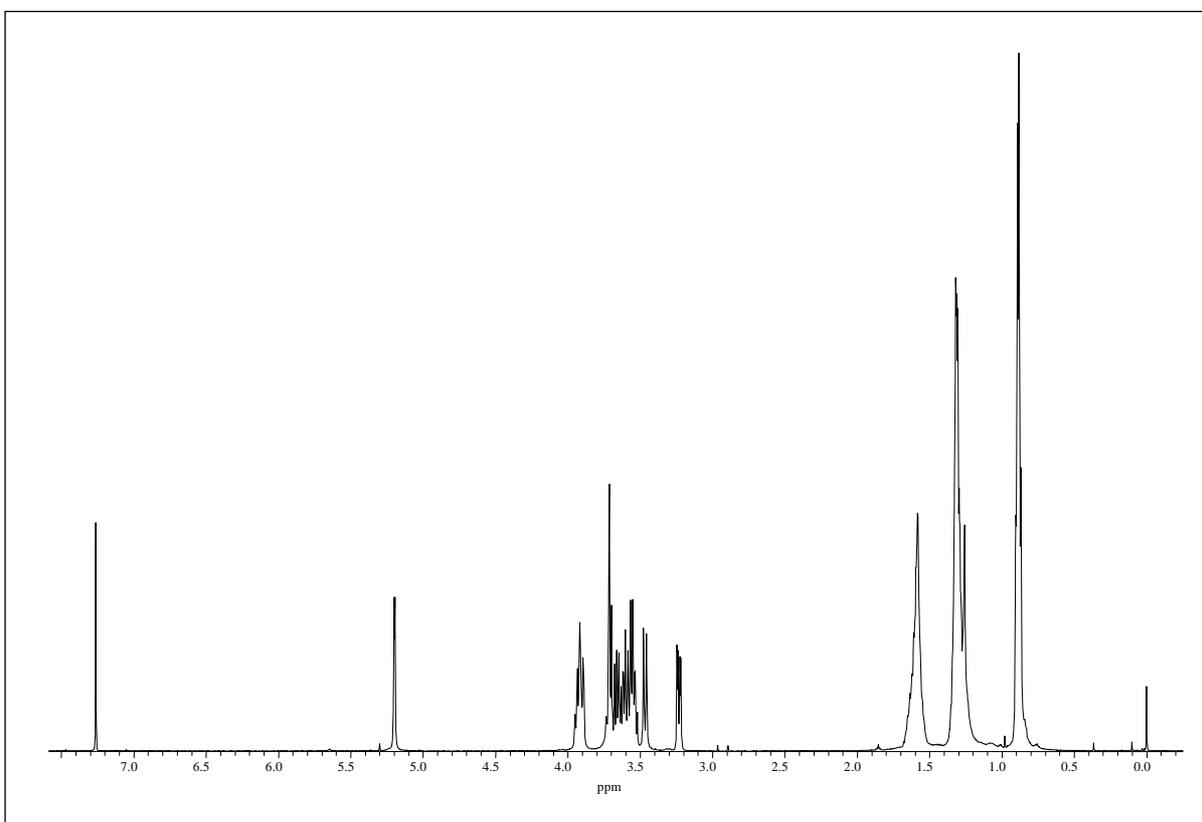
7.1. ^1H -NMR-Spektren der Zielverbindungen



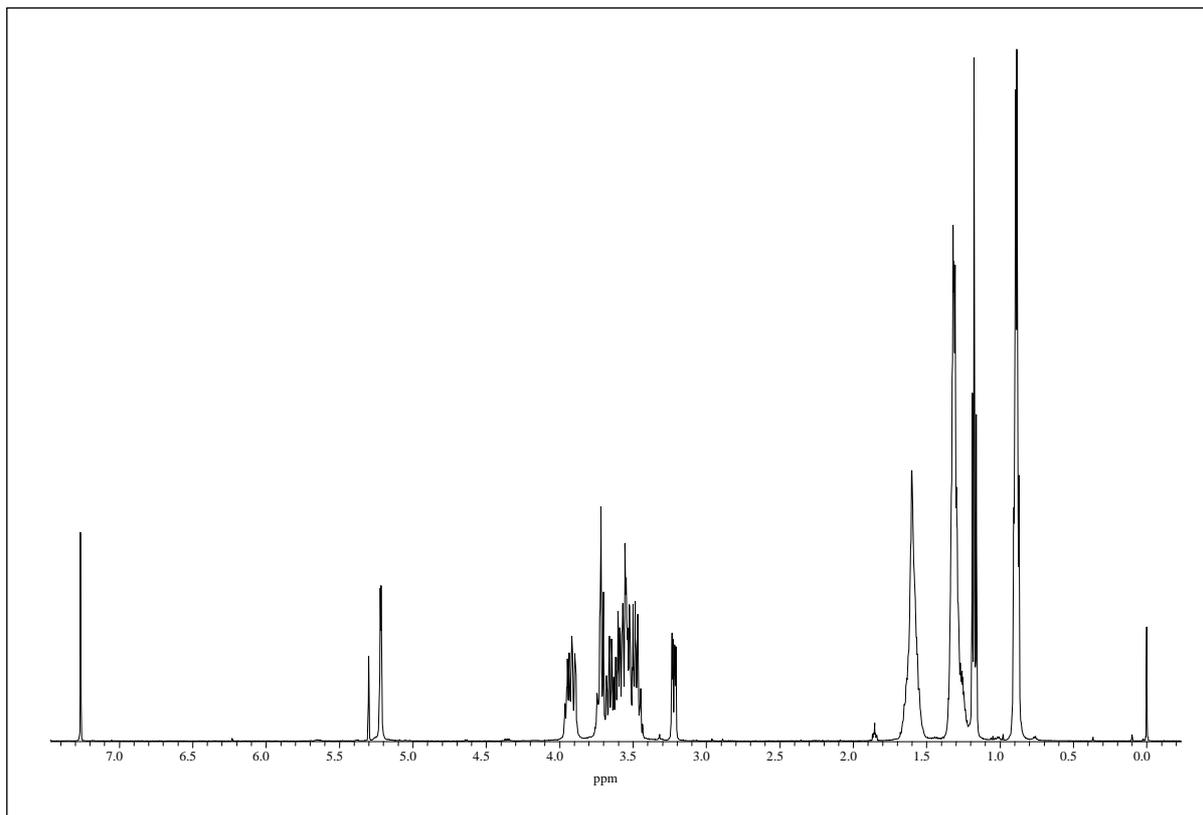
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) von 6-TBDMS-2,3-Et- β -CD (**2**)



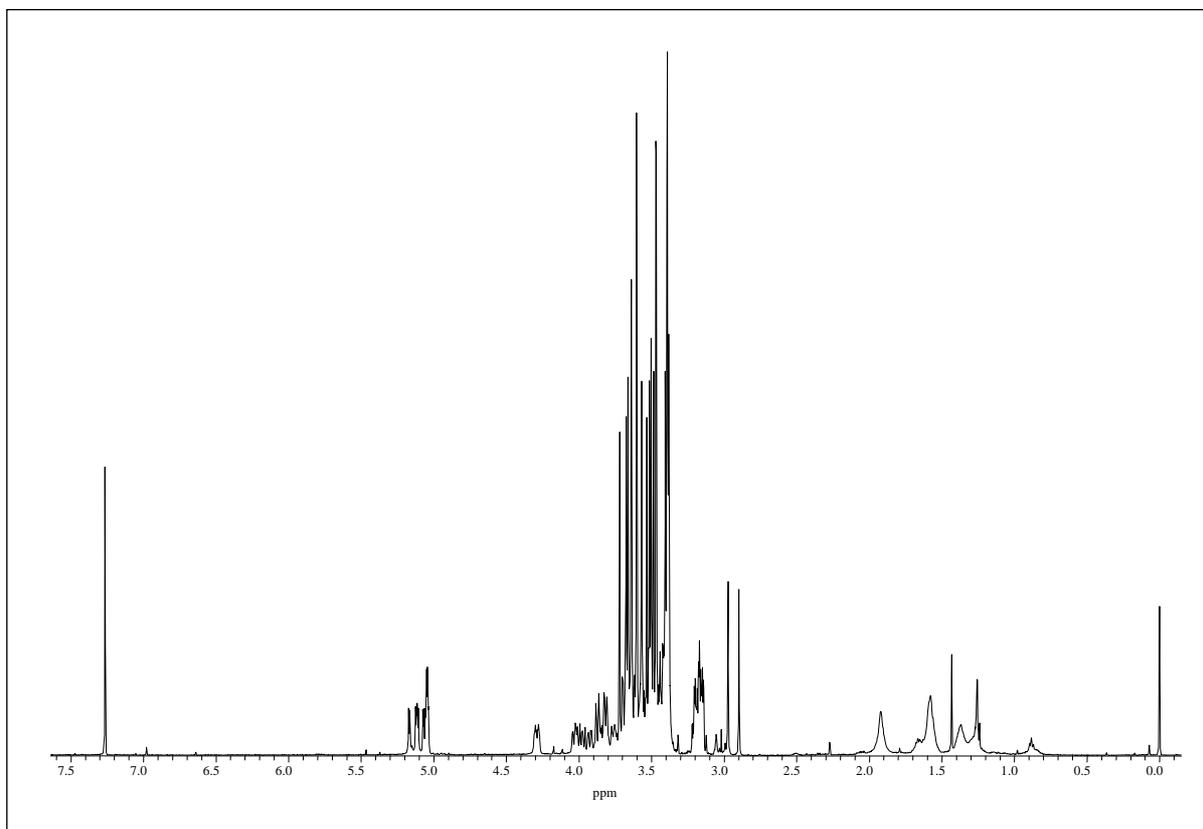
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) von 6-TBDMS-2,3-MeD₃-β-CD (**3**)



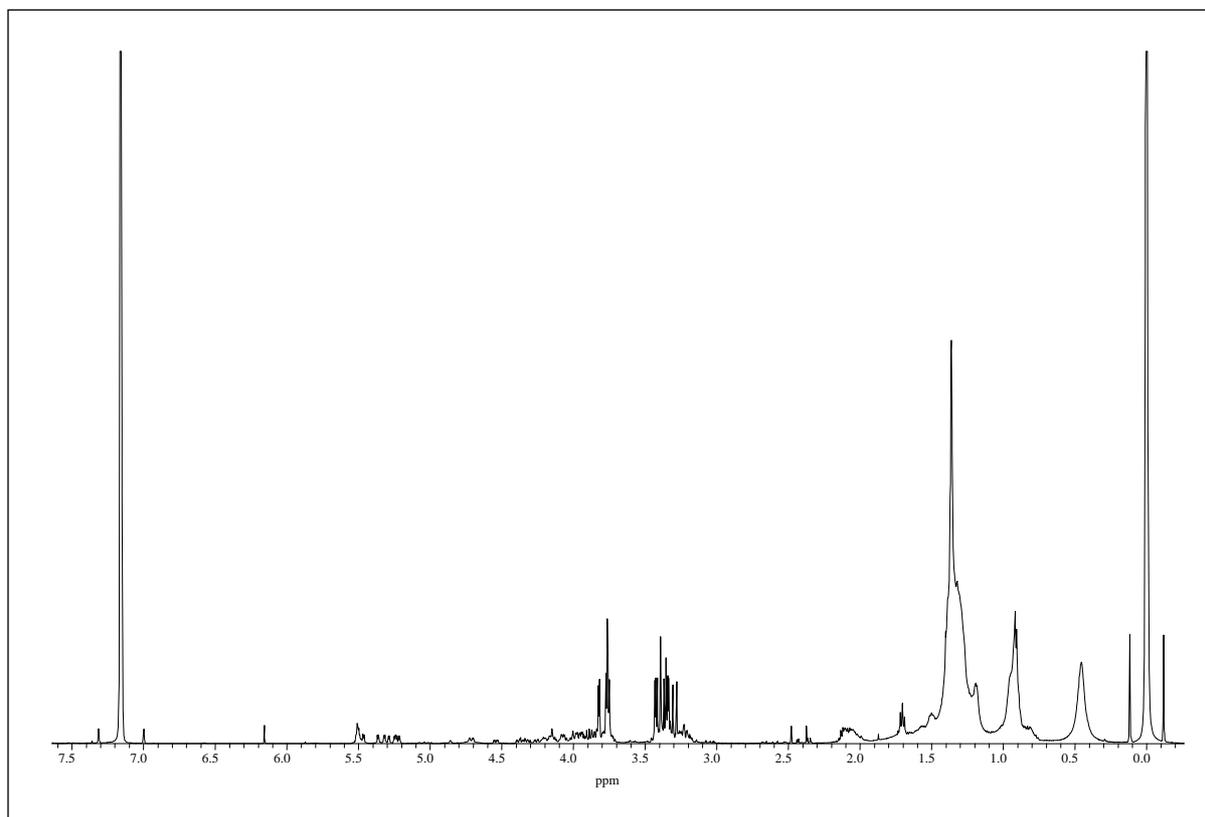
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) von 6-MeD₃-2,3-Pe-γ-CD (**13**)



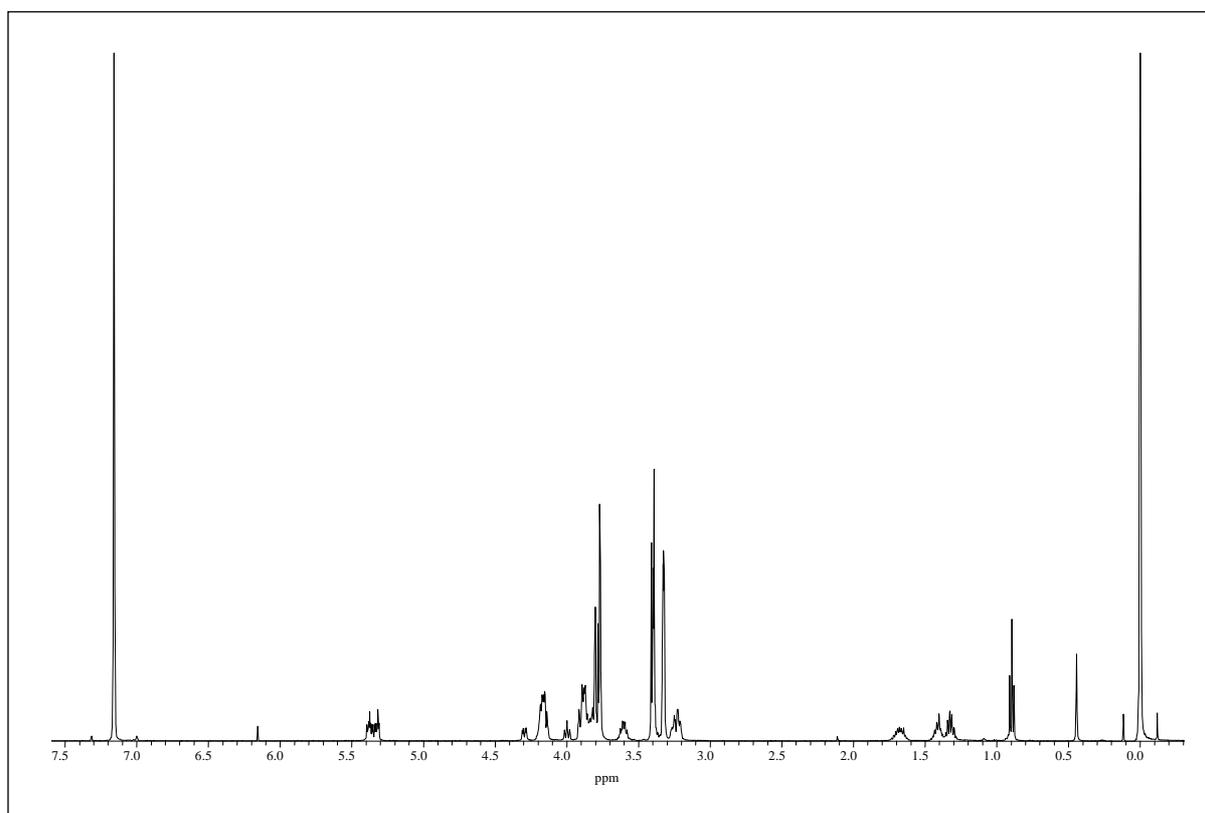
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) von 6-Et-2,3-Pe-γ-CD (**14**)



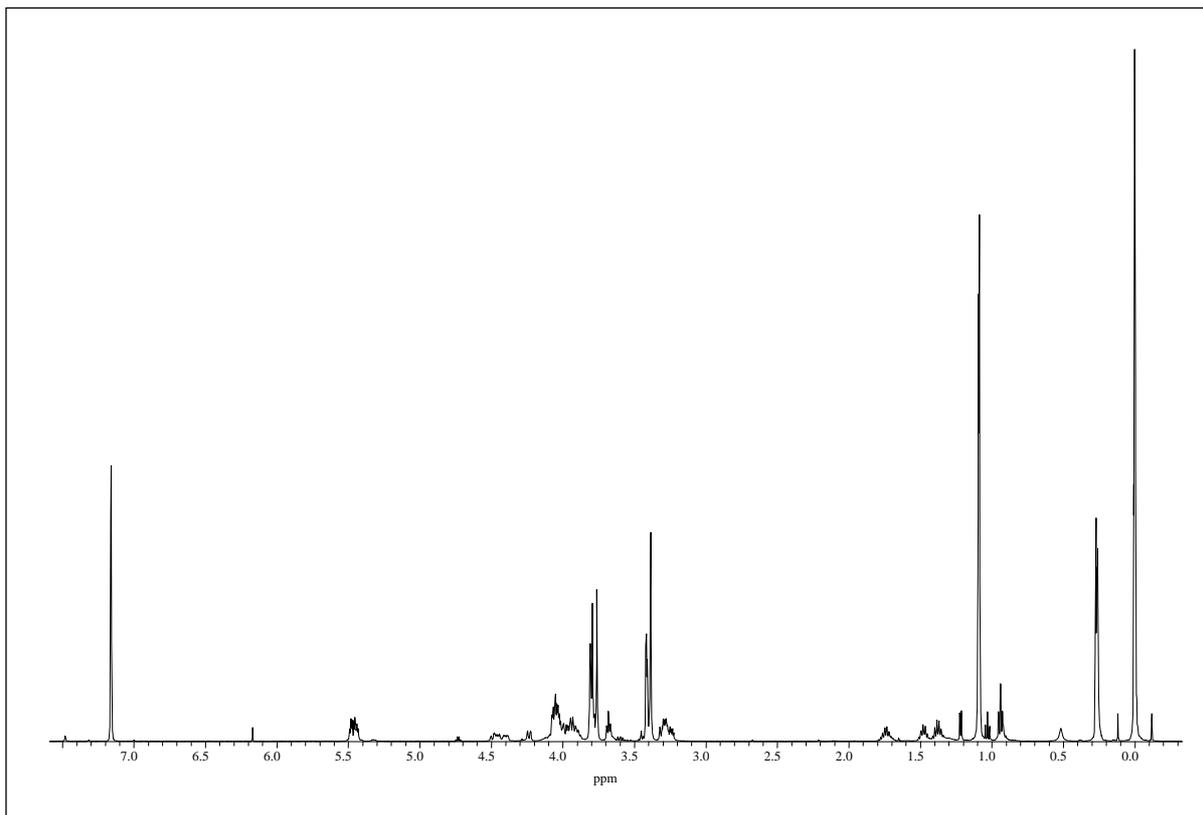
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) von 6^A,6^D-Hex-2,3,6*-Me-β-CD (**19**)



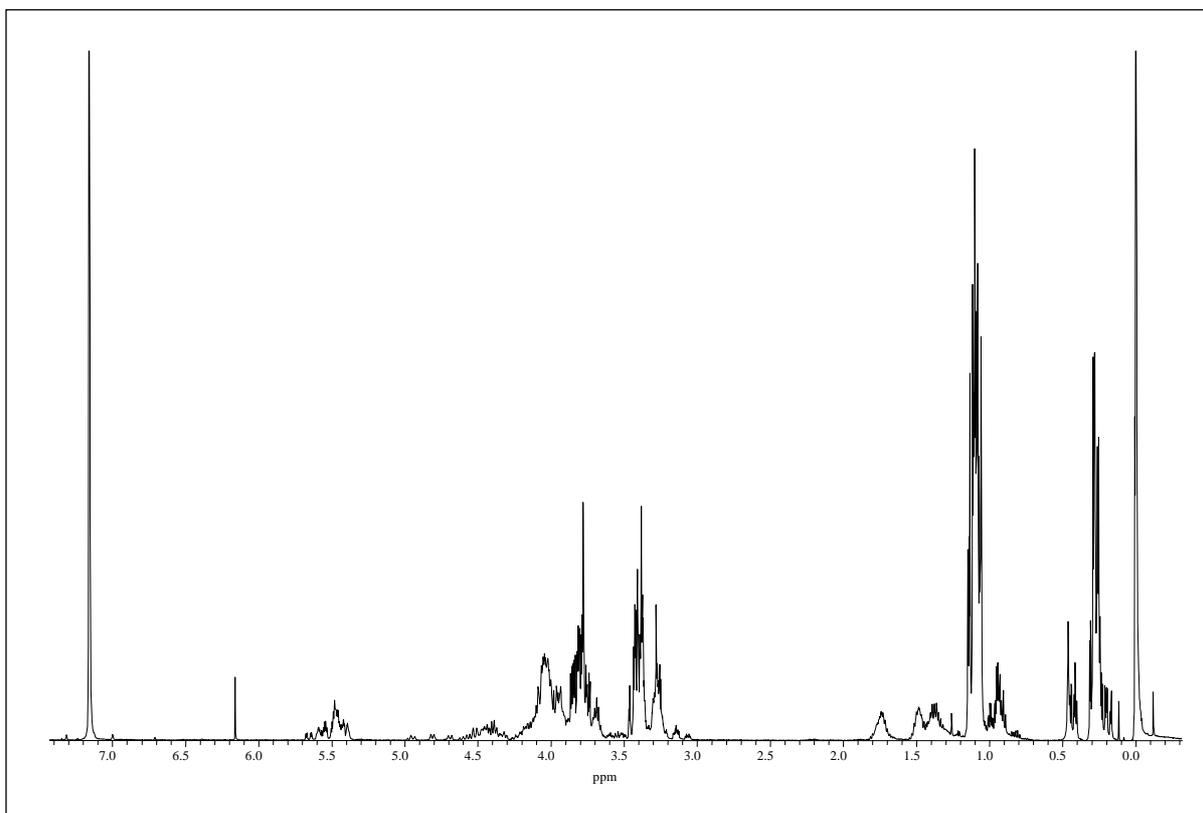
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 6^A,6^D-But-2,3,6*-Me-β-CD (22)



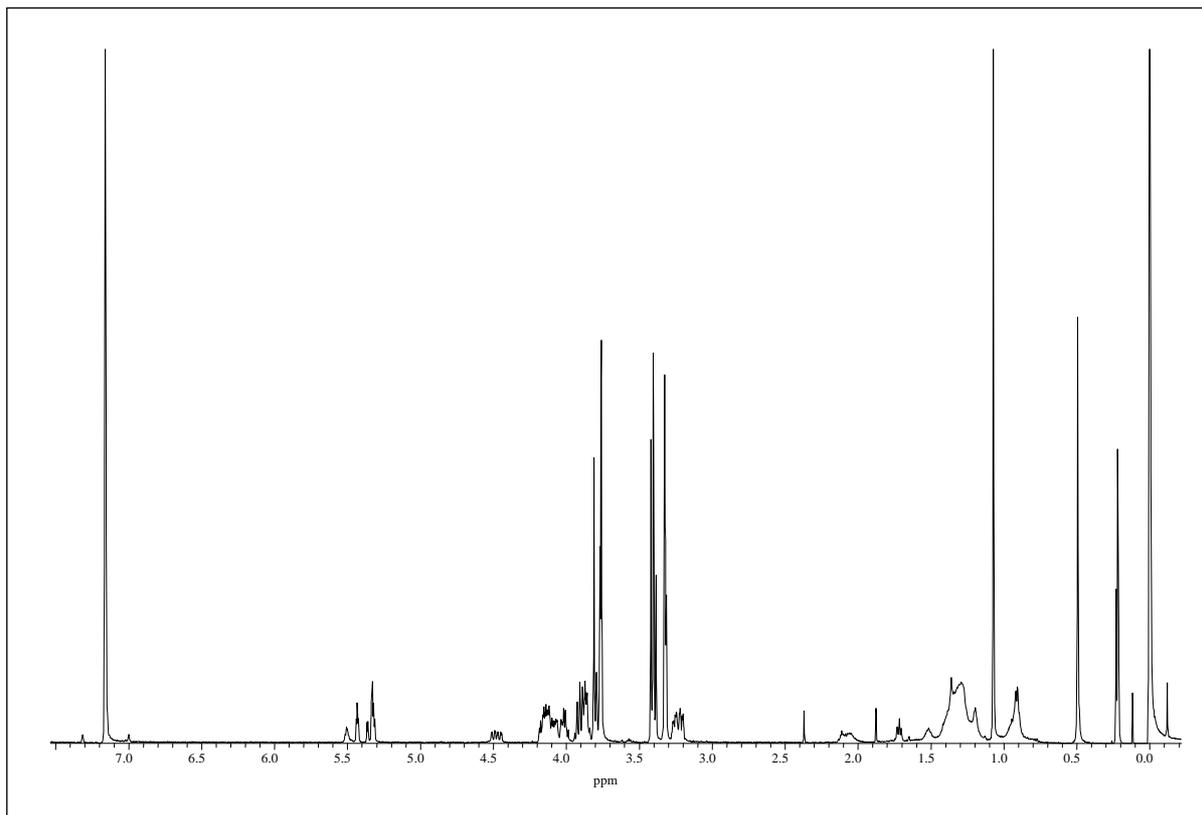
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 6^A,6^D-Pe-2,3,6*-Me-β-CD (25)



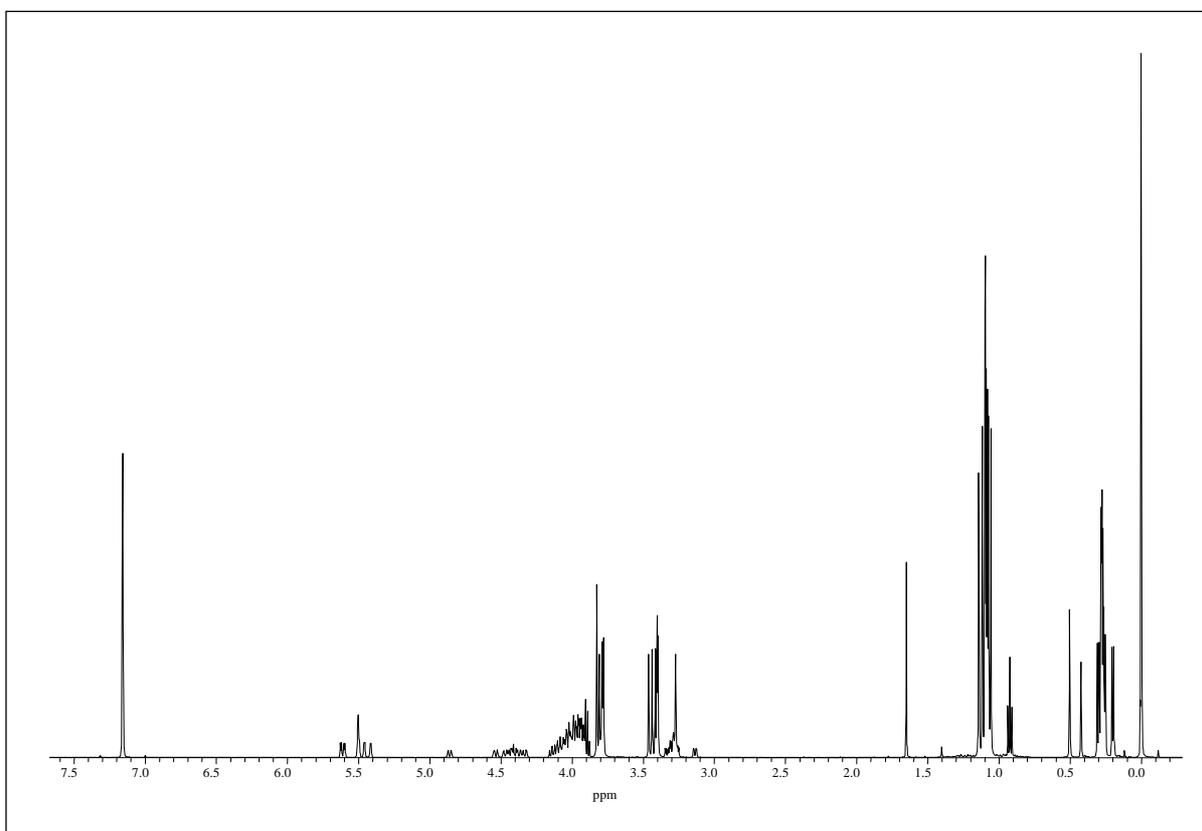
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) von $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-6*-TBDMS-2,3-Me- β -CD (**28**)



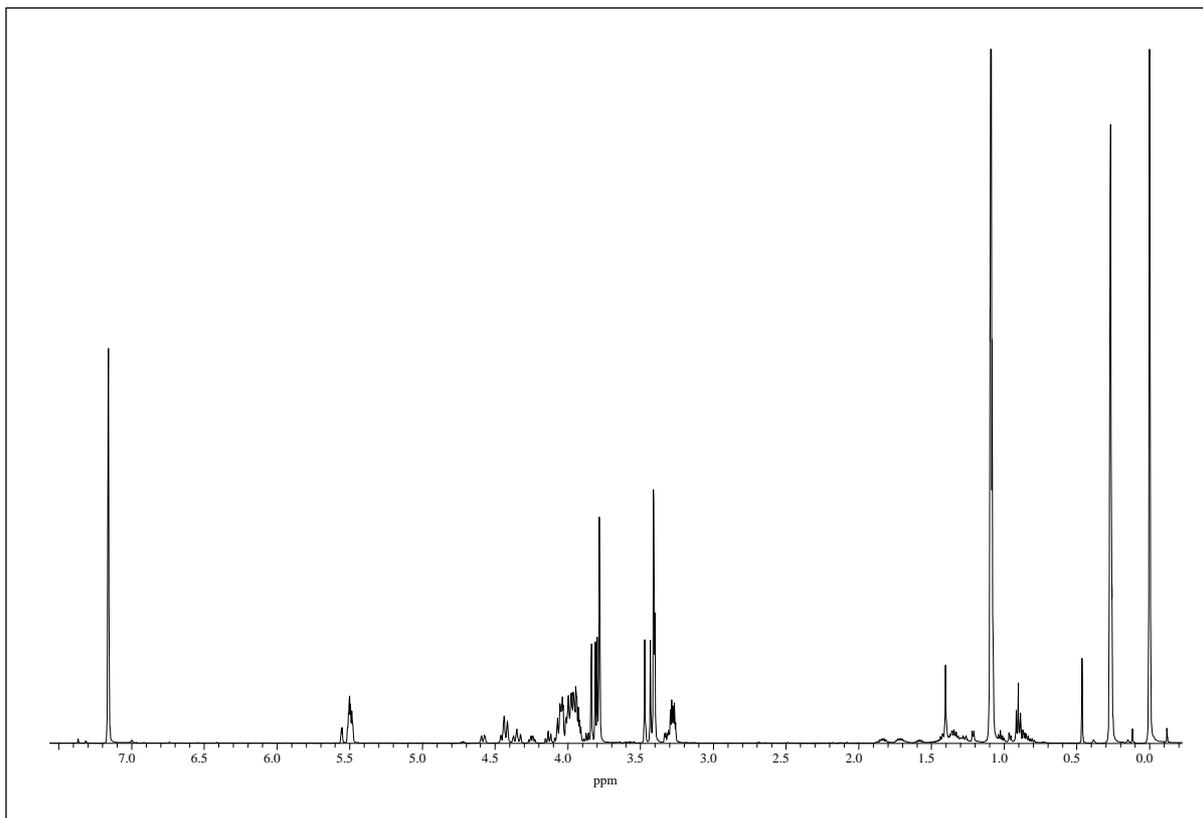
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) von $6^{\text{A}},6^{\text{D}}$ -Pe-3',6*-TBDMS-2,3*-Me- β -CD (**29**)



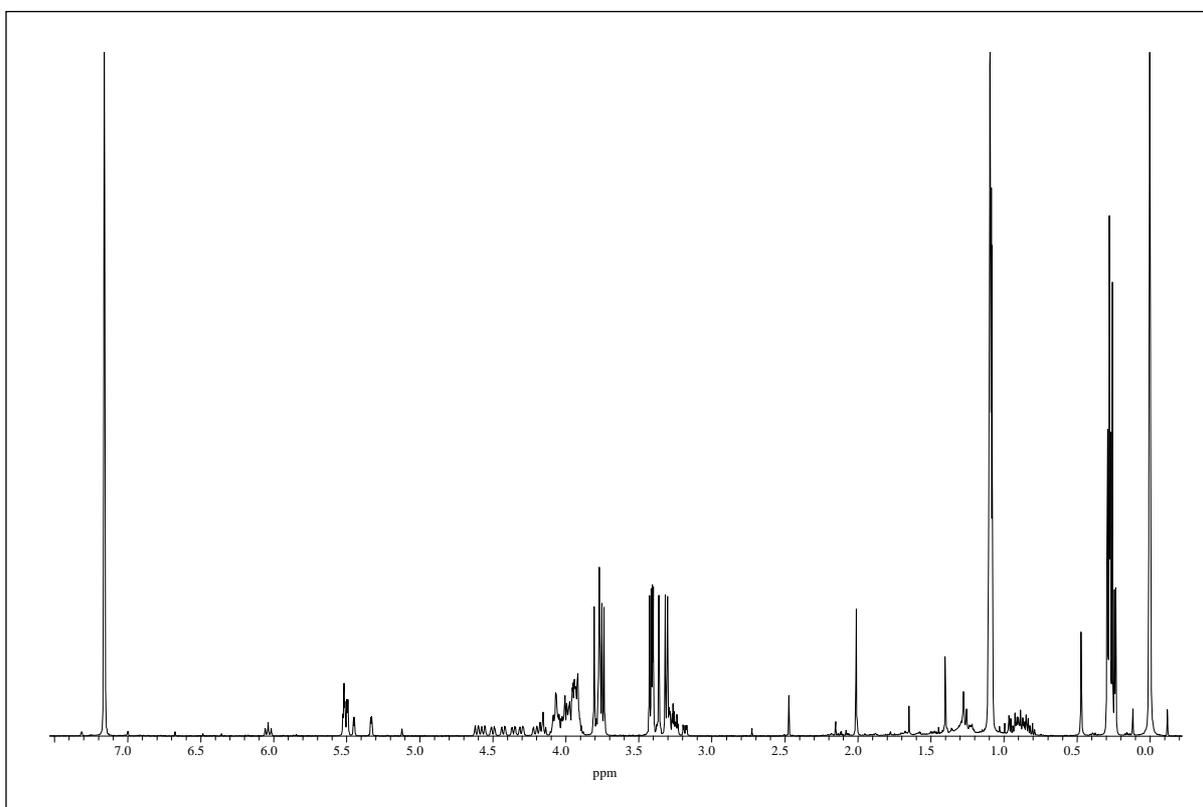
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 6^A,6^D-TBDMS-2,3,6*-Me-β-CD (32)



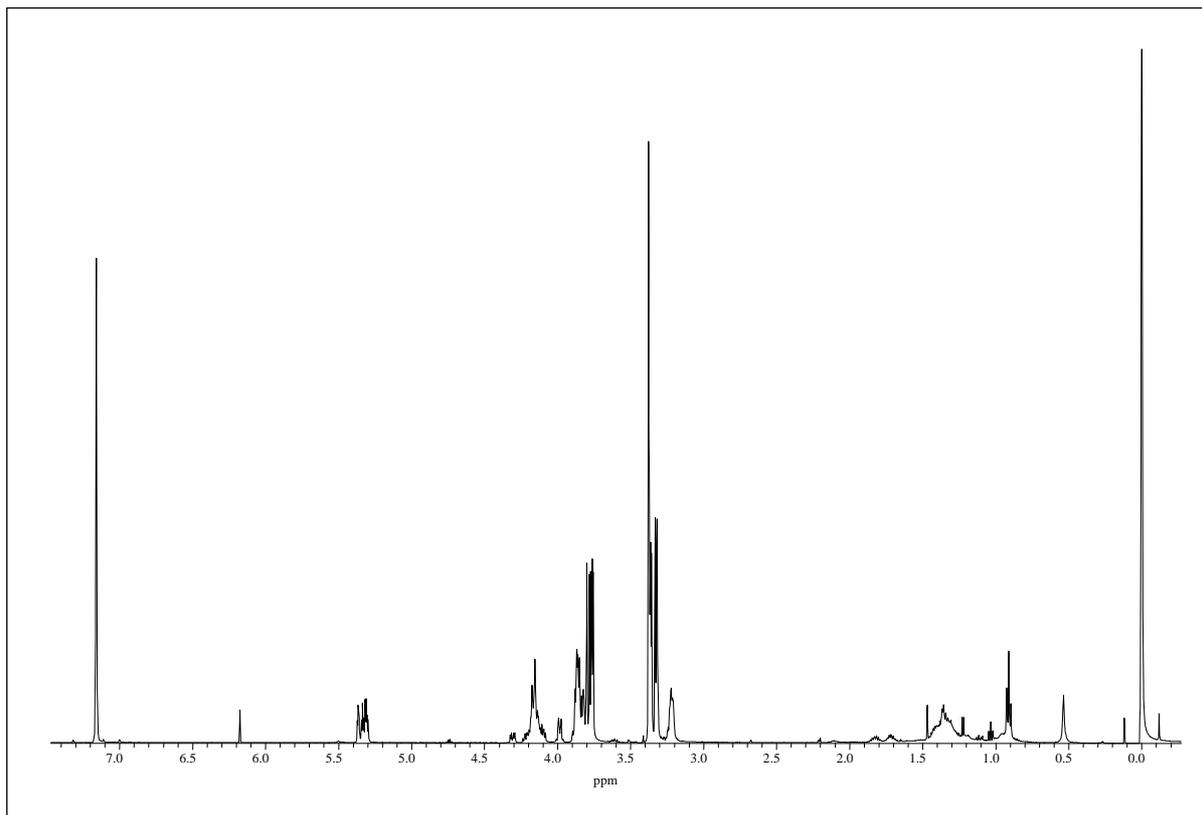
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3',6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (34)



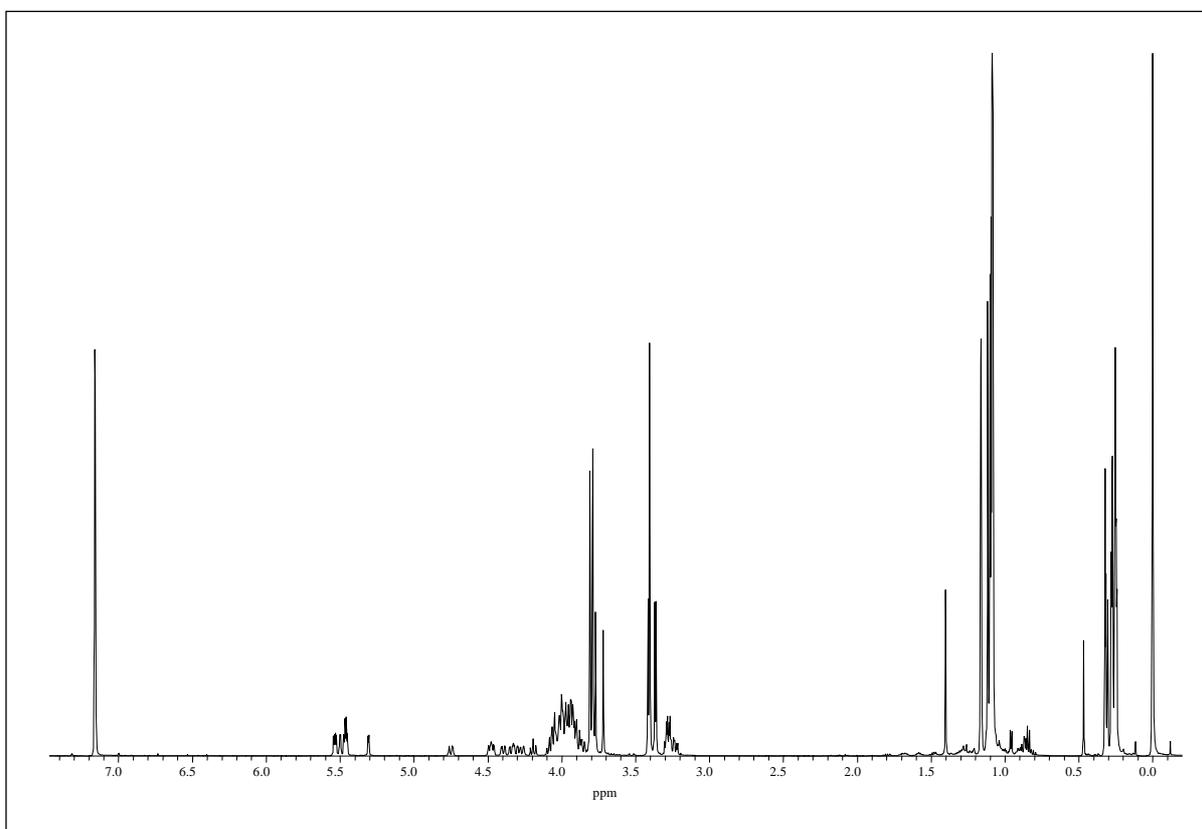
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3'-Pe-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**37**)



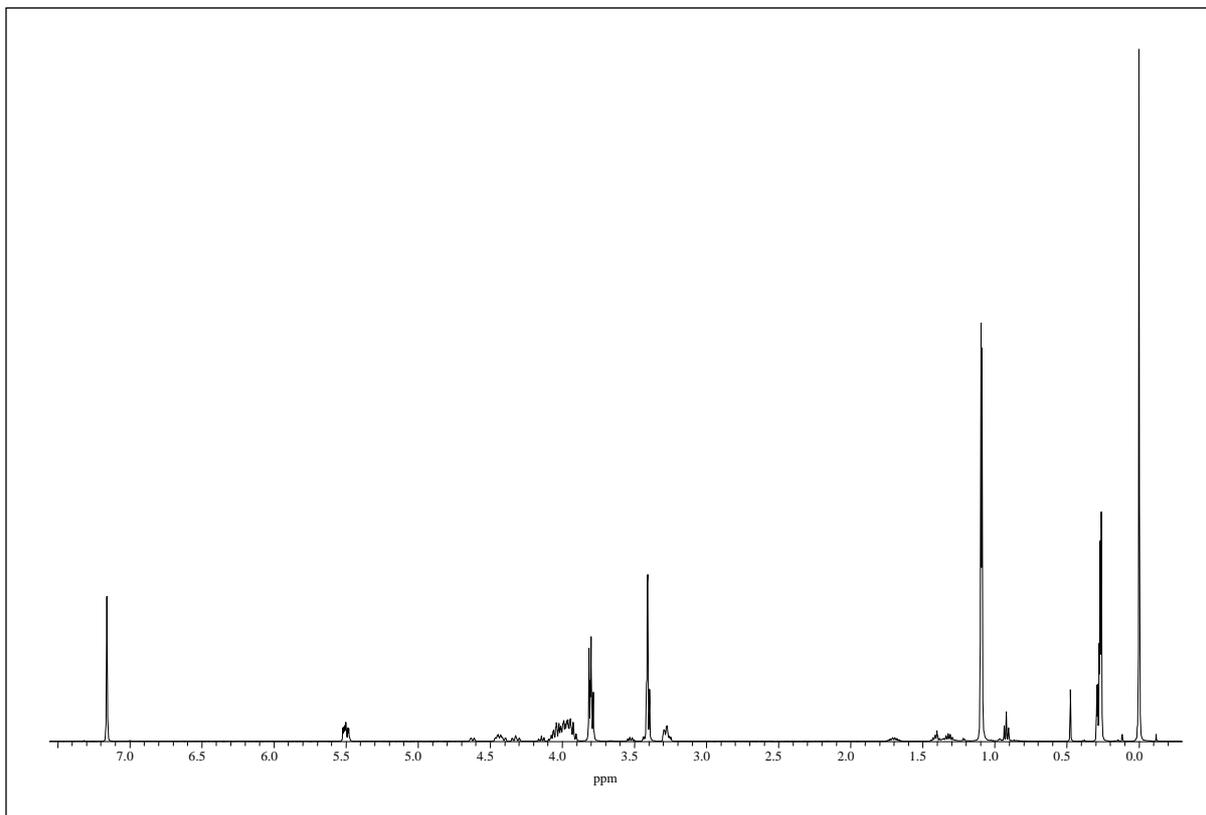
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3'-Ac-6-TBDMS-2,3*-Me-β-CD (**38**)



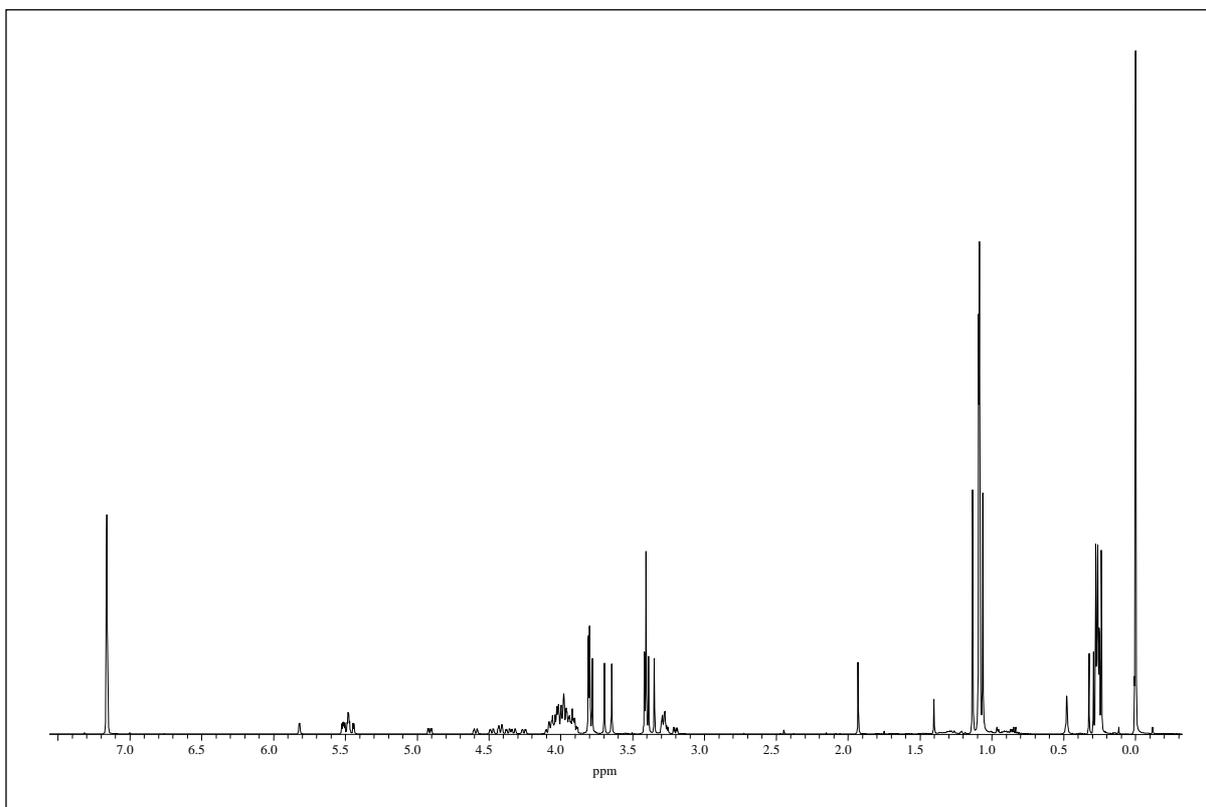
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3'-Pe-2,3*,6-Me-β-CD (**40**)



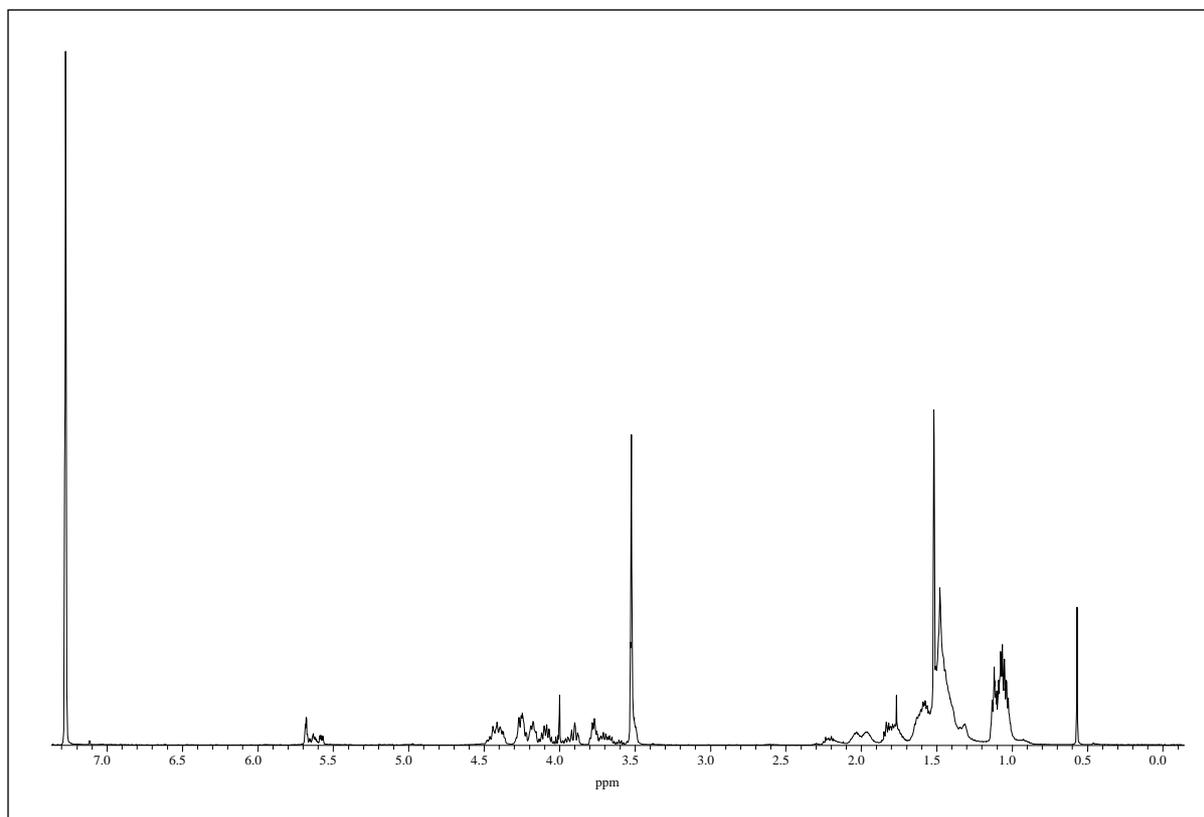
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 2',6-TBDMS-2*,3-Me-β-CD (**41**)



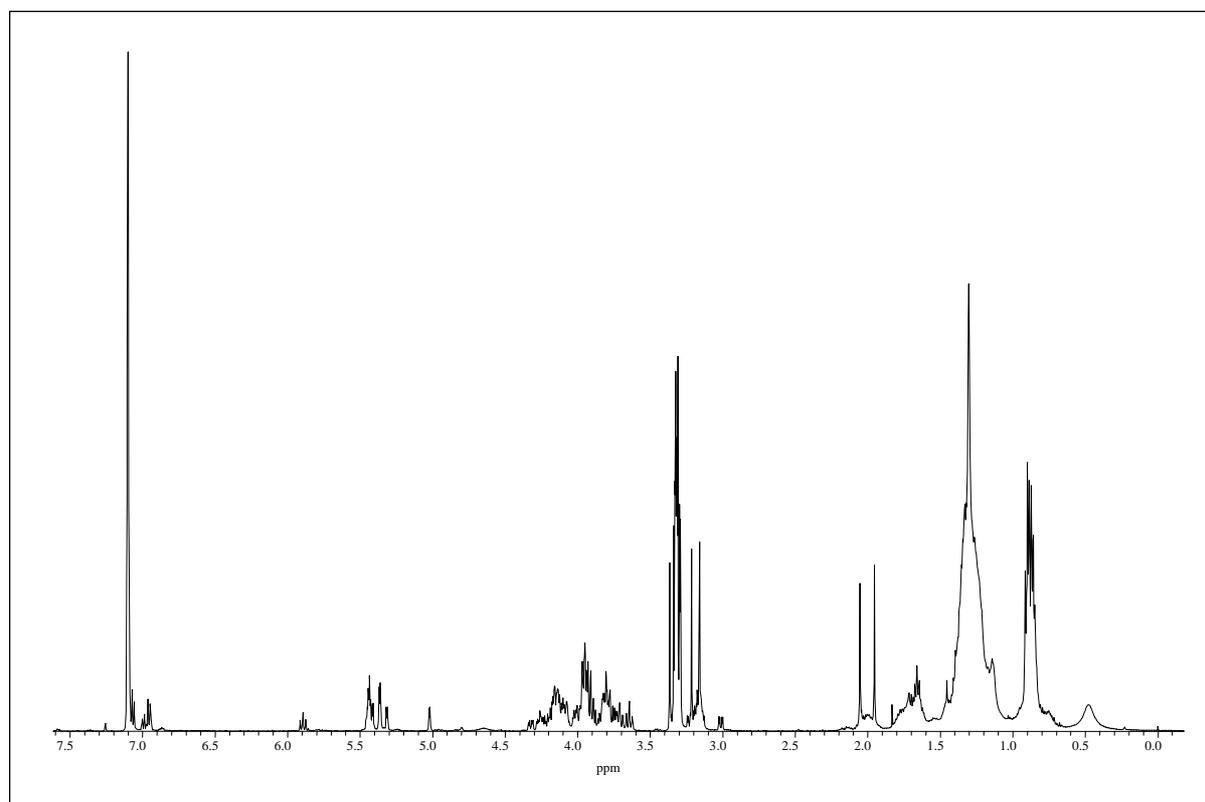
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) von 2'-Pe-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (44)



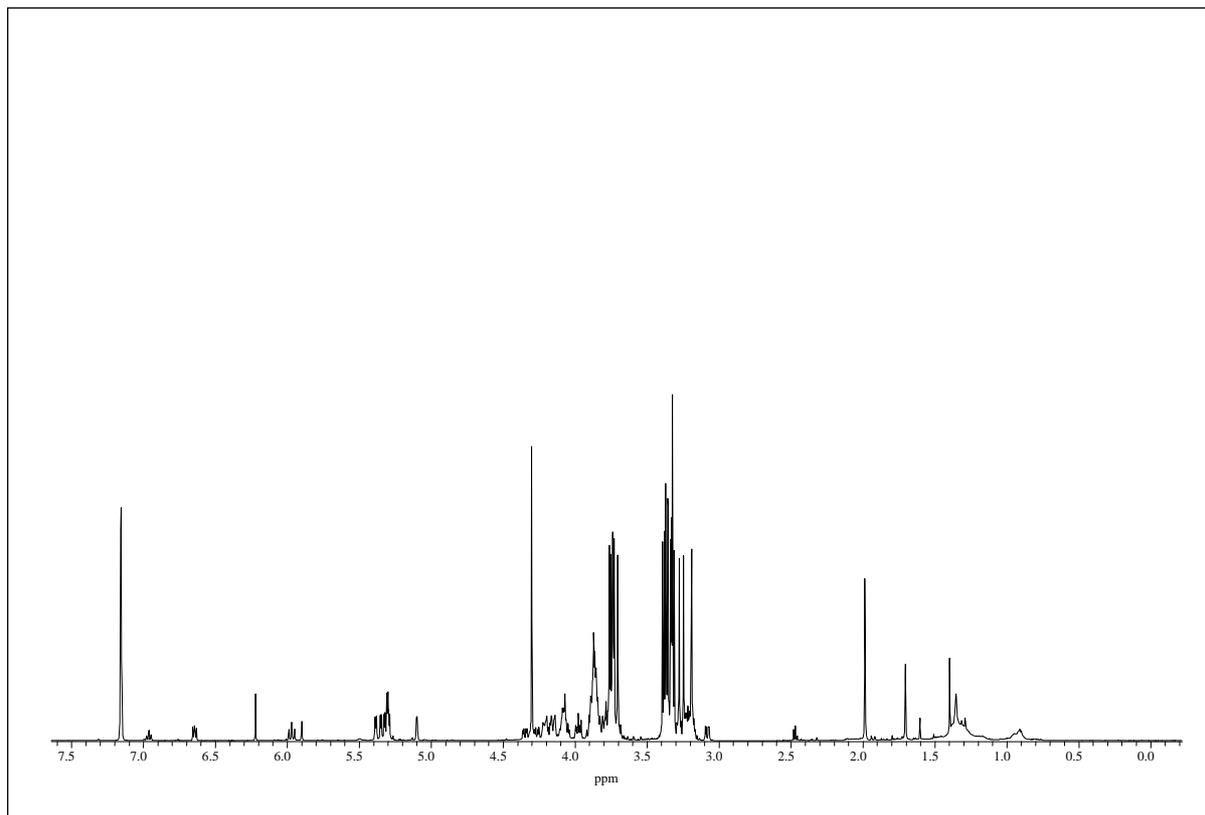
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) von 2'-Ac-6-TBDMS-2*,3-Me- β -CD (45)



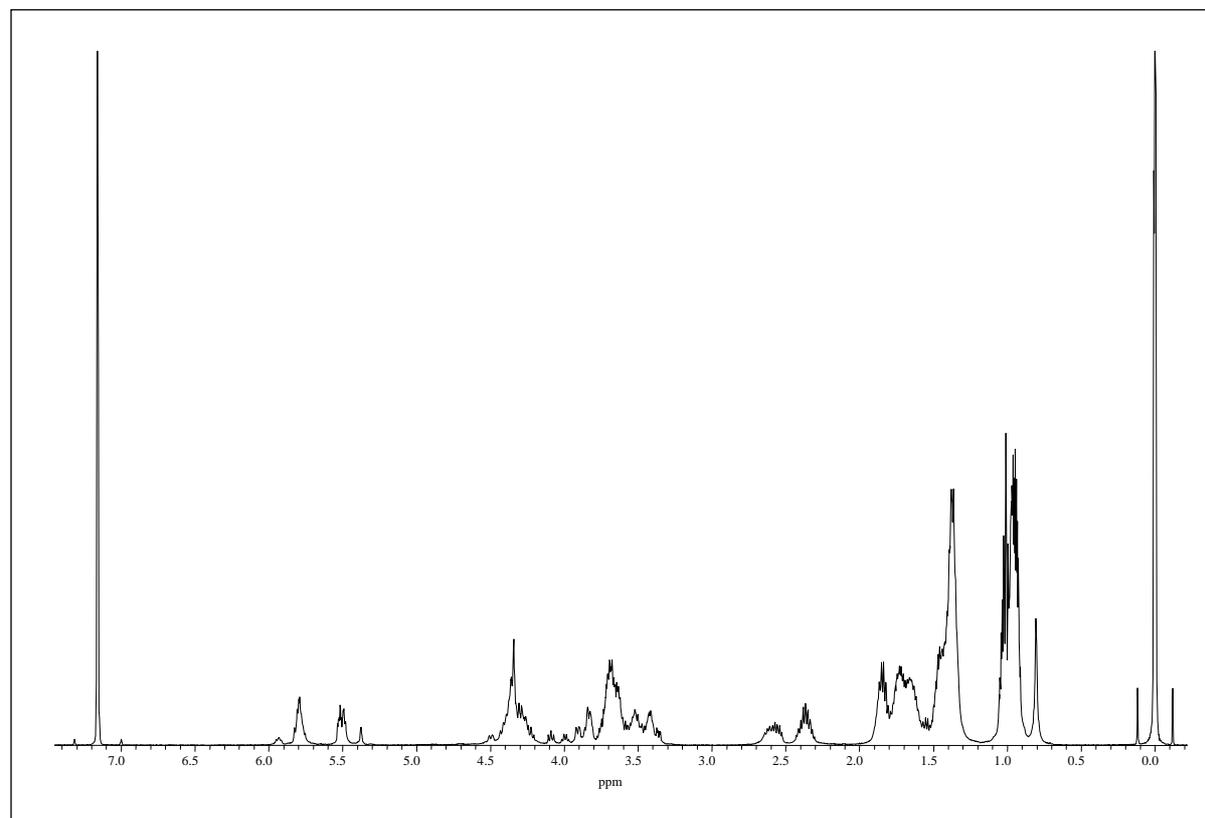
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3',6-Me-2,3*-Pe-β-CD (**48**)



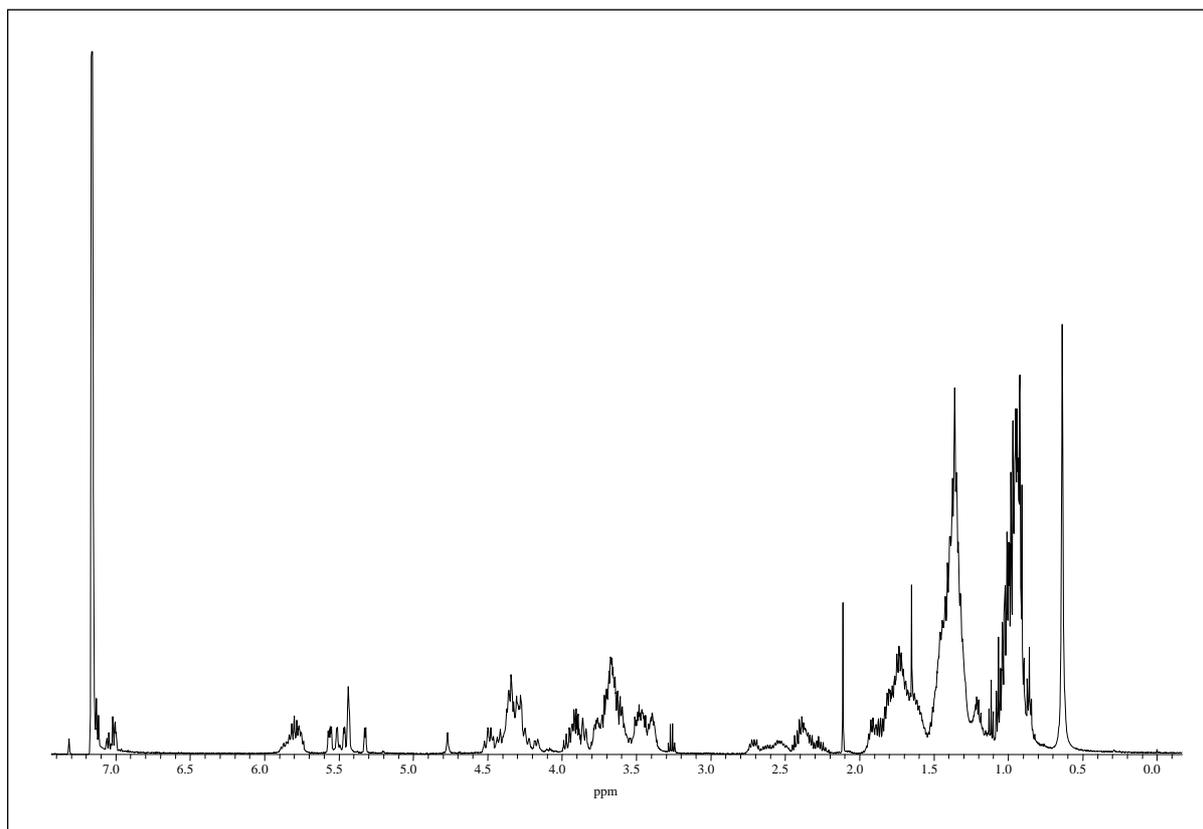
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3'-Ac-3*-Pe-2,6-Me-β-CD (**53**)



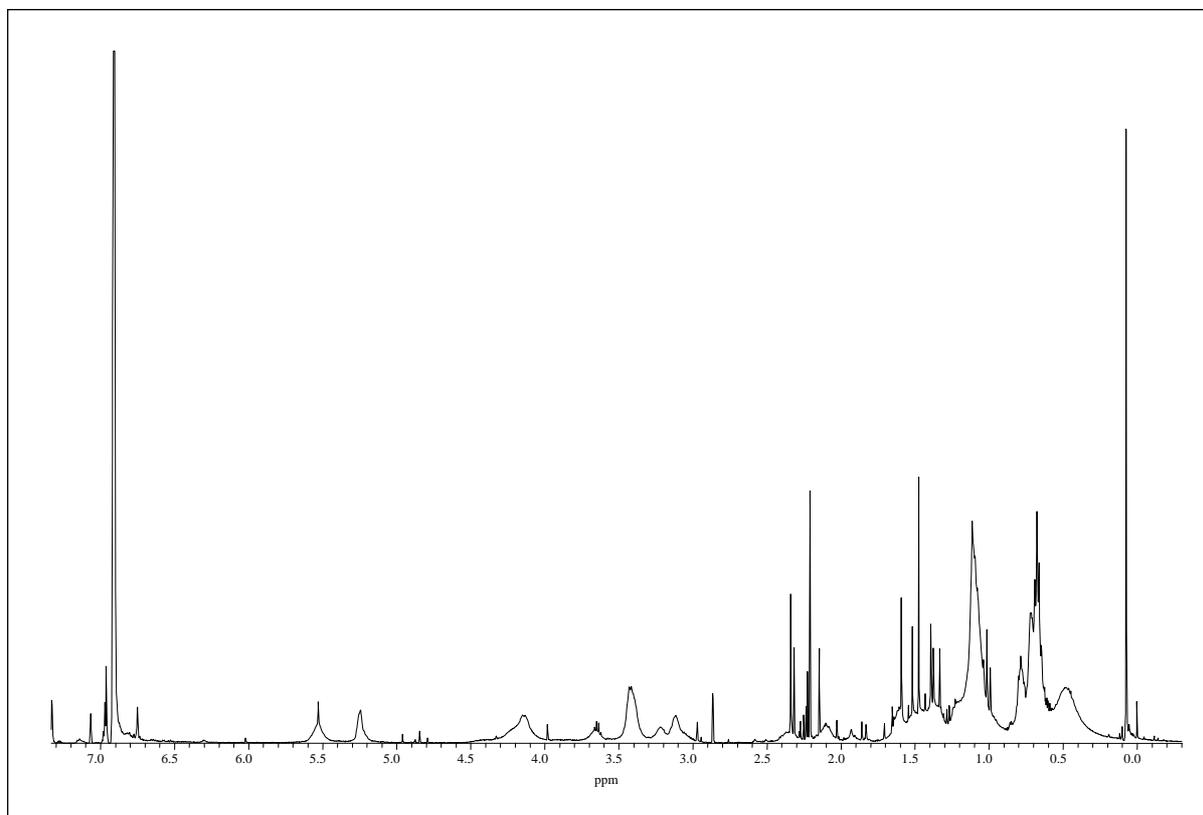
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3'-Ac-2,3*,6-Me-β-CD (**56**)



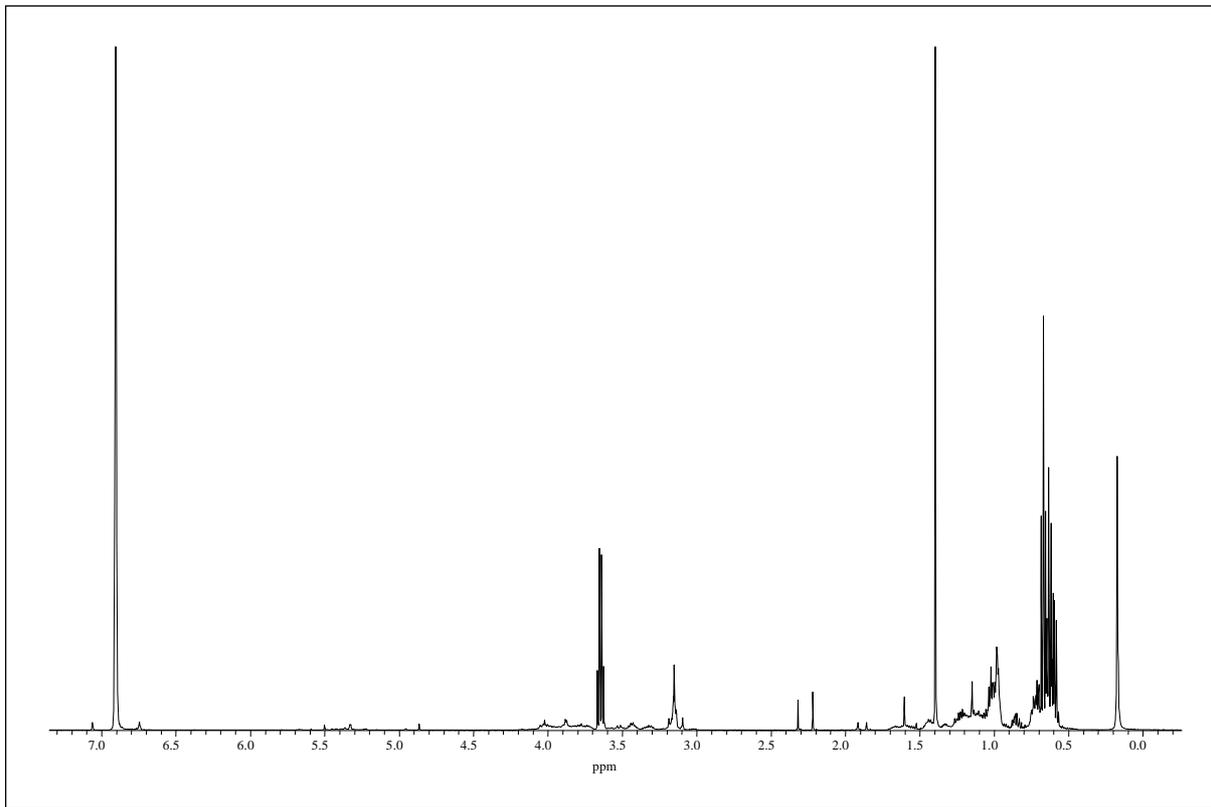
¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3*-Bu-2,3',6-Pe-γ-CD (**59**)



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3'-OH-3*-Bu-2,6-Pe- γ -CD (**62**)



¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆) von 3'-Ac-3*-Bu-2,6-Pe- γ -CD (**63**)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6) von 3'-Ac-6-Me-2,3*-Pe- γ -CD (**70**)

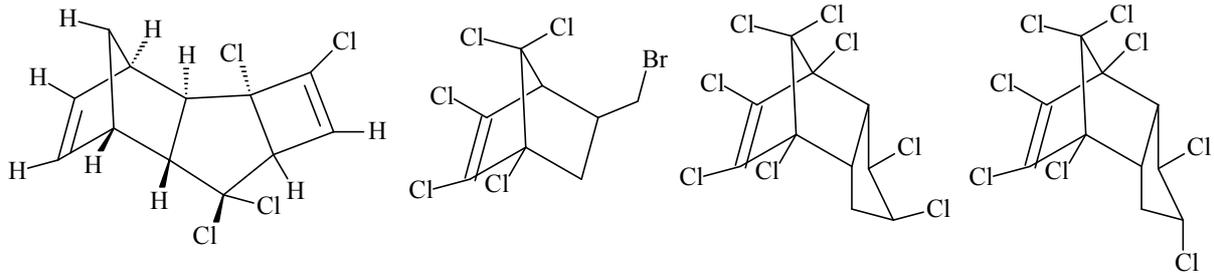
Kapitel 8 Gefahrstoffanhang

| Stoffbezeichnung | Gefahrensymbol | R-Sätze | S-Sätze |
|--|----------------|----------------------|------------------------|
| Aceton | F | 11 | 9-16-23.2-33 |
| Ammoniak | T, N | 10-23-34-50 | 9-16-26-36/37/39-45-61 |
| Ammoniumchlorid | Xn | 22-36 | 22 |
| Benzylbromid | Xi | 36/37/38 | - |
| Bortrifluorid-Diethylether-Komplex | C, F | 15-34 | 16-23.2-26-28.1-36 |
| Buttersäure | C | 34 | 26-36 |
| Buttersäureanhydrid | C | 34 | 23.2-26 |
| <i>tert</i> -Butyldimethylchlorsilan | C | 10-34 | 26-36/37/39-45 |
| <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-trifluormethansulfonat | Xi | 10-36/37/38 | - |
| Celite | Xn | 20/40 | 22 |
| Chloroform | Xn | 22-38-40-48/20/22 | 36/37 |
| Chloroform-D ₁ | Xn | 22-38-40-48/20/22 | 36/37 |
| Cyclohexan | F | 11 | 9-16-33 |
| 1,4-Dibrombutan | Xi | 36/38 | 26 |
| 1,6-Dibromhexan | Xi | 36/38 | 26 |
| 2,6-Di- <i>tert</i> -butylpyridin | Xi | 36/37/38 | 26-36/37/39 |
| Dichlormethan | Xn | 40 | 23.2-24/25-36/37 |
| Diethylether | F+ | 12-19 | 9-16-29-33 |
| Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (1.5 M) | F, T | 17-23/24/25-34-14/15 | 16-43-36/37/39-45 |
| 4-(Dimethylamino)-pyridin | T | 25-36/38 | 44 |
| N,N-Dimethylformamid | T | 61-E20/21-36 | 53-45 |
| 2,6-Dimethylpyridin | Xn | 10-22 | 24/25 |
| Dimethylsulfoxid-D ₆ | Xi | 36/38 | 26 |
| Eisen(III)-chlorid | Xn | 22-38-41 | 26 |
| Essigsäureanhydrid | C | 10-34 | 26 |
| Essigsäureethylester | F | 11 | 16-23.2-29-33 |

| | | | |
|---------------------------------------|-------|-------------------|-------------------------|
| Ethanol | F | 11 | 7-16 |
| Iodethan | Xi | 10-36/37/38 | 23.2-26 |
| Iodmethan | T | 21-23/25-37/38-40 | 36/37-38-45 |
| Iodmethan-D ₃ | T | 21-23/25-37/38-40 | 36/37-38-45 |
| 1-Iodpentan | Xi | 10-36/37/38 | 26-36 |
| Magnesiumsulfat | - | - | - |
| Methanol | T, F | 11-23/25 | 7-16-24-45 |
| Methanol-D ₄ | T, F | 11-23/25 | 7-16-24-45 |
| Natrium | F, C | 14/15-34 | 5.3-8-43.7-45 |
| Natriumhydrid-Suspension | F, C | 15-34 | 7/8-26-36/37/39-43.6-45 |
| Natriumhydroxid | C | 35 | 26-37/39-45 |
| Natriumsulfat | - | - | - |
| Petrolether | F, Xn | 11-52/53-65 | 9-16-23.2-24-33-62 |
| Pyridin | F, Xn | 11-20/21/22 | 26-28.1 |
| Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat | - | - | - |
| Tetrahydrofuran | Xi, F | 11-19-36/37 | 16-29-33 |
| Toluol | Xn, F | 11-20 | 16-25-29-33 |
| Trifluormethansulfonsäure-methylester | T, C | 10-23/24/25-34 | 26-36/37/39-45 |

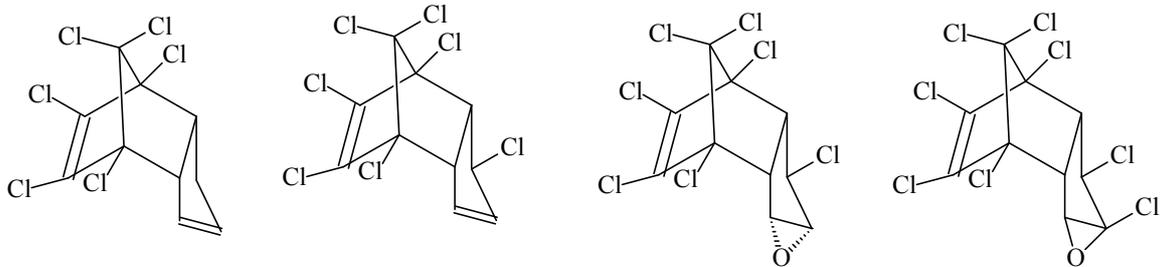
Kapitel 9 Strukturen der nicht mit systematischen Namen bezeichneten Verbindungen

9.1 Agrochemikalien



Aldrin 3

Bromocyclen

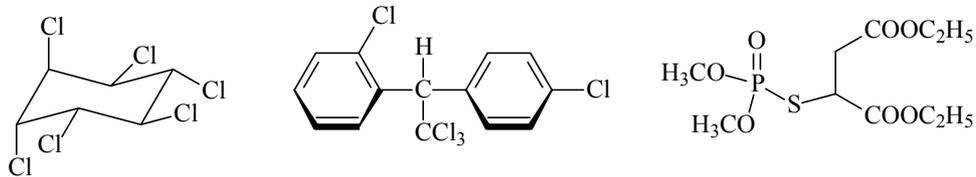
cis-Chlordan*trans*-Chlordan

Chlorden

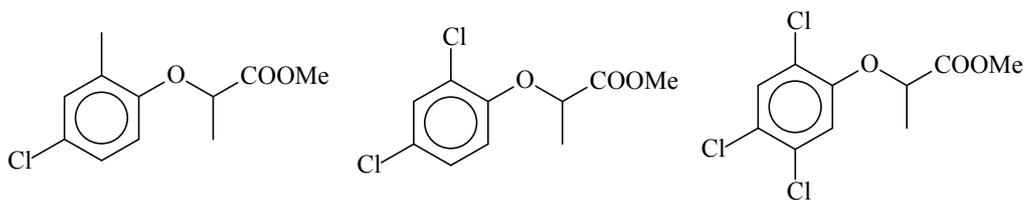
Heptachlor

trans-Heptachlorepoxid

Oxychlordan

 α -HCH*o,p'*-DDT

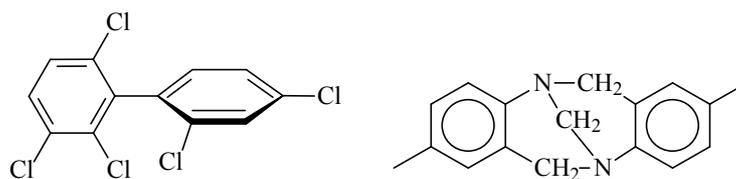
Malaoxan



Mecoprop

Dichlorprop

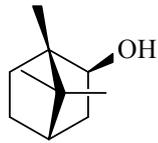
Fenoprop



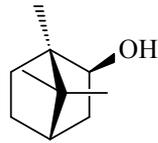
PCB 91

Trögers Base

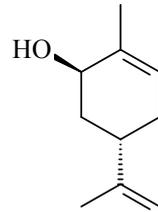
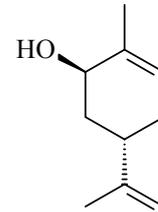
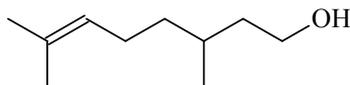
9.2 Alkohole



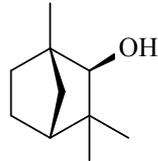
Borneol



Isoborneol

*cis*-Carveol*trans*-Carveol

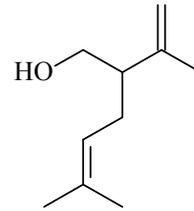
Citronellol



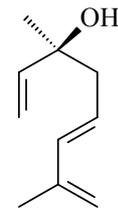
Fenchol



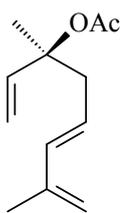
Hotrienol



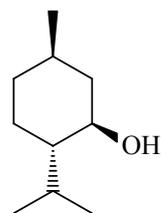
Lavandulol



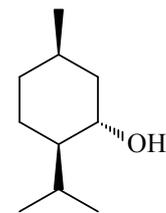
Linalool



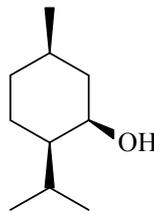
Linalylacetat



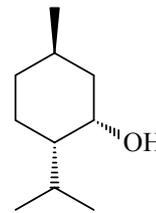
Menthol



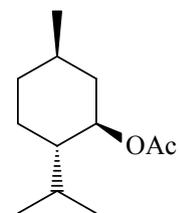
Isomenthol



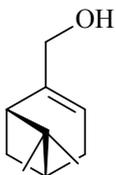
Neoisimenthol



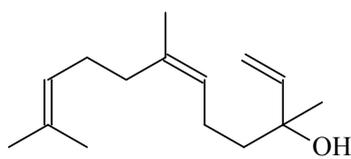
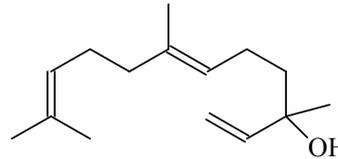
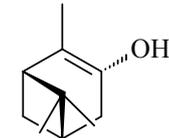
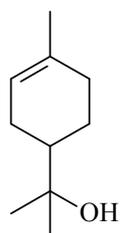
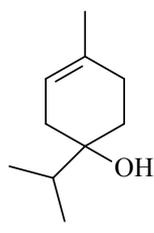
Neomenthol



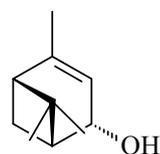
Menthylacetat



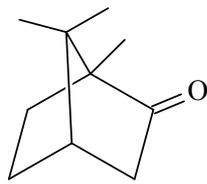
Myrtenol

*cis*-Nerolidol*trans*-Nerolidol*trans*-Pinocarveol α -Terpineol

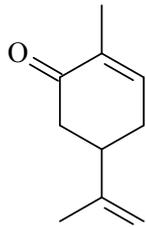
Terpinen-4-ol

*cis*-Verbenol

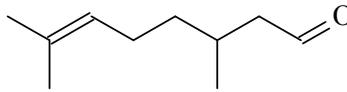
9.3 Ketone und Aldehyde



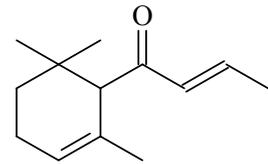
Campher



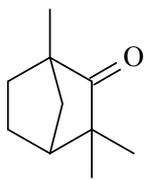
Carvon



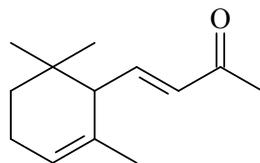
Citronellal



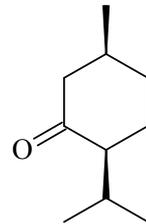
α -Damascon



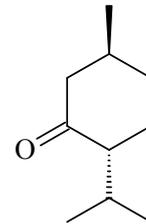
Fenchon



α -Ionon

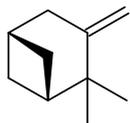


Isomenthon

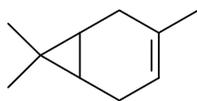


Menthon

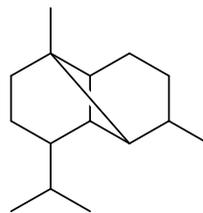
9.4 Kohlenwasserstoffe und Olefine



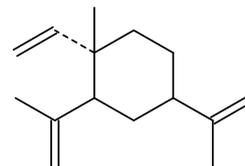
Camphen



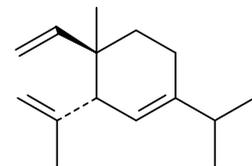
Δ -3-Caren



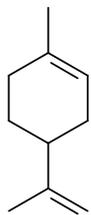
α -Copaen



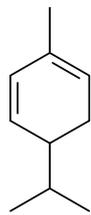
β -Elemen



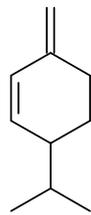
δ -Elemen



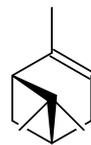
Limonen



α -Phellandren



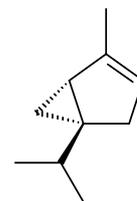
β -Phellandren



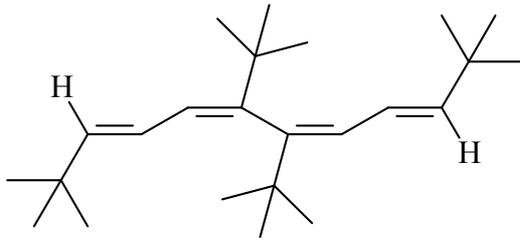
α -Pinen



β -Pinen

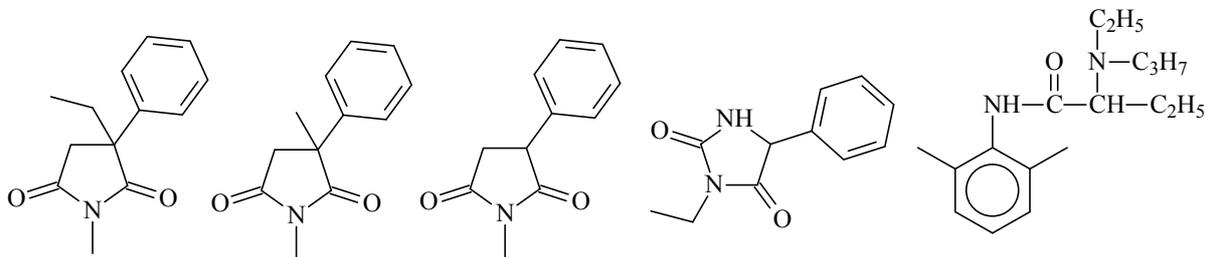


α -Thujen



Tetraen I

9.5 Pharmaka



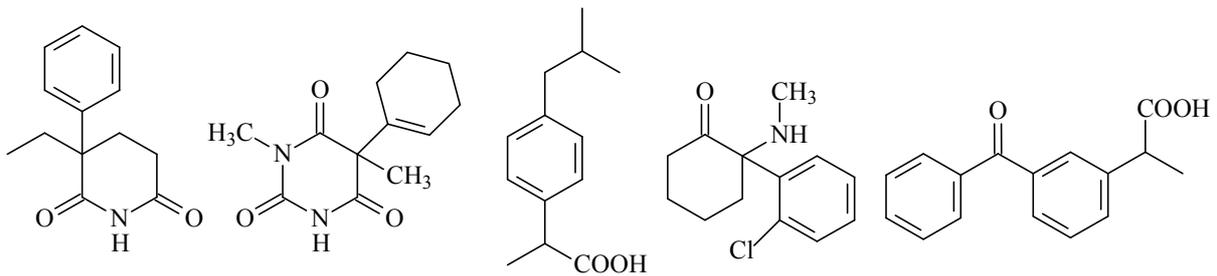
Ethosuximid

Mesuximid

Phensuximid

Ethotoin

Etidocain



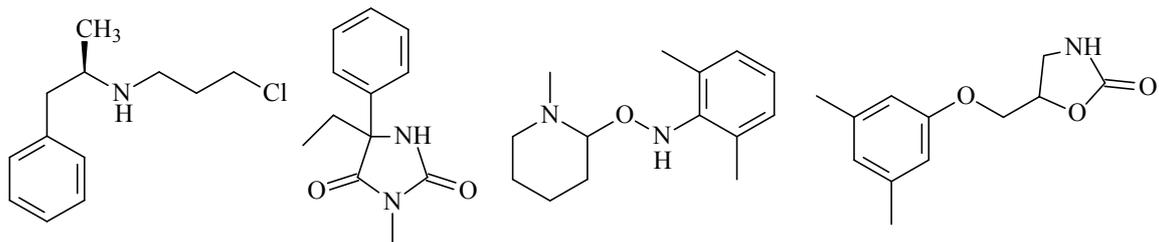
Gluthetimid

Hexobarbital

Ibuprofen

Ketamin

Ketoprofen

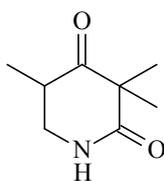


Mefenorex

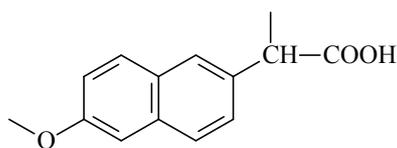
Mephentyoin

Mepivacain

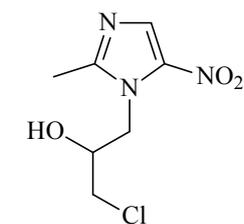
Metaxalon



Methyprylon

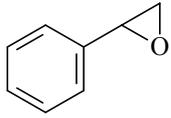


Naproxen

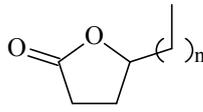


Tiberal

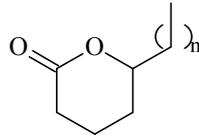
9.6 Verschiedene Verbindungen



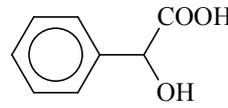
Epoxystyrol



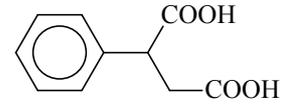
γ -Lactone



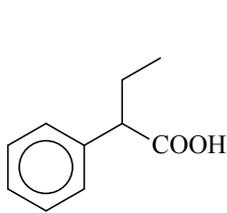
δ -Lactone



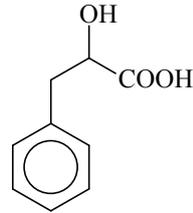
Mandelsäure



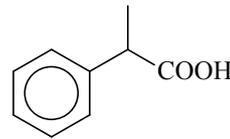
Phenylbernsteinsäure



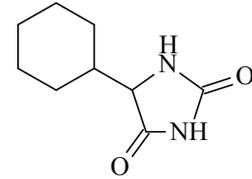
2-Phenylbuttersäure



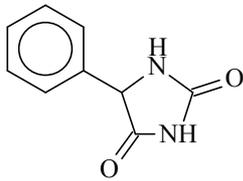
3-Phenylmilchsäure



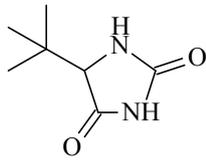
2-Phenylpropionsäure



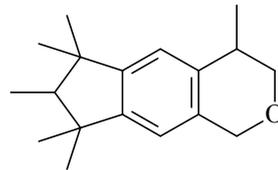
Cyclohexylhydantoin



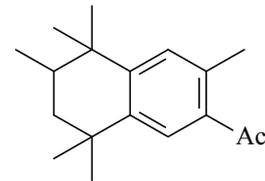
Phenylhydantoin



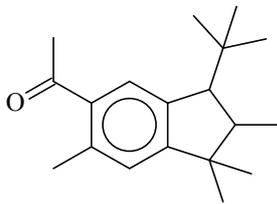
tert-Butylhydantoin



Galaxolid



Tonalid



Traseolid

Kapitel 10 Literaturverzeichnis

- [1] R.A. Hegstrom, D.K. Kondepuli
Spektr. Wiss. **1990**, 3, 56-67
Händigkeit im Universum
- [2] H. Beyer, W. Walter
Lehrbuch der Organischen Chemie, 23. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, **1998**
- [3] A. de Meijere
Vorlesungsskript Organische Chemie, Universität Hamburg, ohne Jahresangabe
- [4] J.B. Biot
Bull. Soc. Philomath. Paris **1815**, 190
- [5] L. Pasteur
Ann. Chim. Chimie et Physique **1848**, 24, 442-459
Sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et la sens de la polarisation rotatoire
- [6] K. Roth, S. Hoeft-Schleeh
CHIUZ **1995**, 6, 338-344
Pasteur und die Weinsäure
- [7] J.A. Le Bel
Bull. Soc. Chim. France **1874**, 22, 337-347
Sur les relations qui existent entre les formules atomique des corps organiques et le pouvoir rotatoire de leurs dissolutions
- [8] J.-H. Van't Hoff
Bull. Soc. Chim. France **1875**, 23, 295-301
Sur les formules de structure dans l'espace
- [9] Lord Kelvin
Baltimore Lectures 1884, 436, 619, C.J. Clay & Sons, London, **1904**

- [10] J.M. Bijvoet, A.F. Peerdeman, A.J. van Bommel
Nature **1951**, *168*, 271-272
Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Ray
- [11] E. Fischer
Berichte **1890**, *23*, 371-394
Synthese der Mannose und Lävulose
- [12] E. Fischer
Berichte **1907**, *40*, 102-106
Über die Bezeichnung von optischen Antipoden durch die Buchstaben *d* und *l*
- [13] W. Kuhn
Z. Elektrochem. **1952**, *56*, 506
- [14] R.S. Kahn, C. Ingold, V. Prelog
Angew. Chem. **1966**, *78*, 413-447
Spezifikation der molekularen Chiralität
- [15] V. Prelog, G. Helmchen
Angew. Chem. **1982**, *94*, 614-631
Grundlage des CIP-Systems und Vorschläge für eine Revision
- [16] D. Wald
VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1985**
Gruppentheorie für Chemiker
- [17] R. Kuhn, in K. Freudenberg
Stereochemistry, Deuticke, Leipzig, **1933**, 803
- [18] S.F. Mason
New J. Chem. **1986**, *10*, 739-747
Biomolecular Handedness from Pasteur to Parity non-Conservation

-
- [19] G.E. Tranter
Nachr. Chem. Techn. Lab. **1986**, *34*, 866-876
Paritätsverletzung: Ursache der biomolekularen Chiralität
- [20] J. Retey
CHIUZ **1979**, *13*, 65-77
Stereospezifität von Enzymreaktionen
- [21] E. Fischer
Berichte **1894**, *27*, 2985-2993
Einfluss der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme
- [22] B.M. Silber, N.H.G. Holford, S. Riegelman
J. Pharm. Sci. **1982**, *71*, 699-704
Stereoselective disposition and glucoronidation of Propranolol in humans
- [23] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Aufl., Bibliographisches Institut & F.A. Brockhaus AG, Zürich, **1987**
- [24] G. Blaschke, H.P. Kraft, K. Fickentscher, F. Kohler
Arzneim.-Forsch. **1979**, *29*, 1640-1642
Chromatographic racemic separation of thalidomide and teratogenic activity of its enantiomers
- [25] A. Richards, R. McCague
Chem. Ind. **1997**, 422-425
The impact of chiral technology on the pharmaceutical industry
- [26] D. Enders, R.W. Hoffmann
CHIUZ **1985**, *6*, 177-190
Asymmetrische Synthesen
- [27] D. Seebach
Angew. Chem. **1990**, *102*, 1363-1409
-

Organische Synthese – wohin?

- [28] F. Trotta, G. Cravotto, S. Rossignoli
J. Incl. Phenom. **2002**, *44*, 293-296
Asymmetric Synthesis in the presence of Cyclodextrins
- [29] B. Hoppe, J. Martens
CHIUZ **1984**, *18*, 73-86
Aminosäuren-Herstellung und Gewinnung
- [30] D. Seebach, H.-O. Kalinowski
Nachr. Chem. Techn. Lab. **1976**, *24*, 415-418
Enantiomerenreine Naturstoffe und Pharmaka aus billigen Vorläufern (Chiral Pool)
- [31] J. Ehlers, W.A. König, S. Lutz, G. Wenz, H. tom Dieck
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1988**, *27*, 1556
Gaschromatographische Trennung enantiomerer Olefine
- [32] W.A. König, S. Lutz, G. Wenz, G. Görden, C. Neumann, A. Gäbler, W. Boland
Angew. Chem. **1989**, *101*, 180-181
Gaschromatographische Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung von Epoxyalkoholen
- [33] K.-U. Baldenius, H. tom Dieck, W.A. König, D. Icheln, T. Runge
Angew. Chem. **1992**, *104*, 338-340
Enantioselektive Synthesen cyclopentanoider Verbindungen aus Isopren und Piperiden
- [34] W.A. König, S. Lutz, P. Evers, J. Knabe
J. Chromatogr. **1990**, *503*, 256-259
Enantiomer Separation of chiral Barbiturates and of α -lipoic acid by Capillary Gas Chromatography with modified Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases
- [35] G. Snatzke
CHIUZ **1981**, *15*, 78-87
Chiroptische Methoden in der Stereochemie I

-
- [36] G. Snatzke
CHIUZ **1982**, *16*, 160-168
Chiroptische Methoden in der Stereochemie II
- [37] A.F. Casey
Trends in Anal. Chem. 1993, *4*, 185-189
Chiral Discrimination by NMR Spectroscopy
- [38] J.B. Biot
Compt. Rend. **1835**, *13*, 457
- [39] J.B. Biot
Ann. Chim. Phys. **1838**, *69*, 212
- [40] A. Villiers
Chem. Centrbl. **1891**, 830-831
Gärung der Stärke durch das Buttersäureferment
- [41] F. Schardinger
Z. Unters. Nahr.-Genussm. Gebrauchsgegenstände, **1903**, *6*, 865-880
Über thermophile Bakterien aus verschiedenen Speisen und Milch, sowie über einige Umsetzungsprodukte derselben in kohlenhydrathaltigen Nährlösungen, darunter Polysaccharide (Dextrine) aus Stärke
- [42] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius
Ber. Dtsch. Chem. Ges., **1938**, *71*, 1596-1600
Über Schardinger-Dextrine aus Stärke
- [43] K. Freudenberg, F. Cramer
Z. Naturforschg., **1948**, *3b*, 464
Die Konstitution der Schardinger-Dextrine α , β und γ
- [44] H. Ueda, M. Wakisaka, H. Nagase, T. Takaha, S. Okada
J. Incl. Phenom. **2002**, *44*, 403-405
Physicochemical Properties of Large-Ring Cyclodextrins (CD₁₈ ~ CD₂₁)
-

- [45] Y. Takahashi, T. Ogawa
Carbohydr. Res. **1987**, *164*, 277-296
Total Synthesis of Cyclomaltohexaose
- [46] Y. Takahashi, T. Ogawa
Carbohydr. Res. **1987**, *169*, 127-149
Total Synthesis of Cyclomaltooctaose and an Isomer of Cylomaltohexaose,
Cyclo{→6)-[α-D-Manp-(1→4)]5-α-D-Glcp-(1→}
- [47] J. Szejtli, "Cyclodextrin Technology", in J.E.D. Davies (Hrsg.)
Topics in Inclusion Science, Kluwer, Dordrecht, **1988**, 26
- [48] D. Duchêne (Hrsg.)
New Trends in Cyclodextrins and Derivatives
Editions de Santé, Paris, **1991**
- [49] W.A. König
Gas Chromatographic Enantiomer Separation with modified Cyclodextrins
Hüthig Verlag, Heidelberg, **1992**
- [50] S.M. Han
Biomed. Chromatogr. **1997**, *11*, 259-271
Direct enantiomeric Seorations by high Performance Liquid Chromatography using
Cyclodextrins
- [51] 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
elektrophoresis
- [52] V. Schurig, Z. Juvancz, G.J. Nicholson, D. Schmalzing
J. High Resolut. Chromatogr. **1991**, *14*, 58-62
Separation of Enantiomers on Immobilized Polysiloxane-anchored Permethy-β-cyclodextrin
(CHIRASIL-DEX) by Supercritical Fluid Chromatography

-
- [53] J. Dönnecke, W.A. König, O. Gyllenhaal, J. Vessmann, C. Schulze
J. Microcolumn Sep. **1994**, *17*, 779-783
Enantiomer Separation by SFC and GC on Immobilized Octakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- γ -cyclodextrin
- [54] B. Chankvetadze, G. Endresz, G. Blaschke
Chem. Soc. Rev. **1996**, 141-153
Charged Cyclodextrin Derivatives as Chiral Selectors in Capillary Electrophoresis
- [55] 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
- [56] 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
- [57] 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
- [58] 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
- [59] 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
-

- [60] H. Riering, M. Sieber
J. Chromatogr. A **1996**, 728, 171-177
Covalently bonded permethylated cyclodextrins, new selectors for enantiomeric separations by liquid chromatography
- [61] H. Hashimoto
J. Incl. Phenom. **2002**, 44, 57-62
Present Status of Industrial Application of Cyclodextrins in Japan
- [62] J. Falbe, M. Regnitz (Hrsg.)
Römpp Lexikon Chemie, 10. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996-1999**
- [63] J. Cully, H.-R. Vollbrecht
(SKW Trostberg AG), DE-A 4013367 A1, **1990** [*Chem. Abstr.* **1992**, 116, 40116n]
- [64] T. Osato, S. Takeuchi, S. Esumi, C. Higashikaze
(Institute of Physical and Chemical Research, Kaken Chemical Co.), JP-B 55038338, **1980** [*Chem. Abstr.* **1980**, 93, 95580w]
- [65] J. Szejtli, "Cyclodextrin Technology", in J.E.D. Davies (Hrsg.)
Topics in Inclusion Science, Kluwer, Dordrecht, **1988**, 307
- [66] D. Knittel, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer
Textilveredelung **1991**, 26, 92-95
Improvement of Natural and Synthetic Fibers by fixing of Cyclodextrin Derivatives
- [67] P.L. Nostro, L. Fratoni, P. Baglioni
J. Incl. Phenom. **2002**, 44, 423-427
Modification of Cellulosic Fabric with β -Cyclodextrin for Textile Finishing Applications
- [68] J. Szejtli, "Cyclodextrin Technology", in J.E.D. Davies (Hrsg.)
Topics in Inclusion Science, Kluwer, Dordrecht, **1988**, 186
- [69] J. Szejtli
J. Incl. Phenom. **1983**, 1, 135-150

Dimethyl- β -Cyclodextrin as parenteral drug carrier

- [70] H.G. Hassan, H. Renck, B. Lindberg, H. Lindquist, B. Ackermann
Acta Anaesthesiol. Scand. **1985**, *29*, 380-383
Effects of adjuvants to local anesthetics on their duration. II. Studies of some substituted dextrans and other macromolecules in rat infraorbital nerve block
- [71] E. Stefansson, T. Loftsson
J. Incl. Phenom. **2002**, *44*, 23-27
Cyclodextrins in Eye Drop Formulations
- [72] T. Hishiya, T. Akiyama, H. Asanuma, M. Komiyama
J. Incl. Phenom. **2002**, *44*, 365-367
Molecular Imprinting of Cyclodextrins Leading to Synthetic Antibodies
- [73] 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
- [74] H. Frank, G.J. Nicholson, E. Bayer
J. Chromatogr. Sci. **1977**, *15*, 174-176
Rapid Gas Chromatographic Separation of Amino Acid Enantiomers with a novel Chiral Stationary Phase
- [75] W.A. König, I. Benecke, S. Sievers
J. Chromatogr. Sci. **1981**, *217*, 71-79
New Results in the Gas Chromatographic Separation of Enantiomers of Hydroxy Acids and Carbohydrates
- [76] W.A. König
The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography
A. Hüthig Verlag, Heidelberg, **1987**
- [77] W.A. König, S. Lutz, G. Wenz
Angew. Chem. **1988**, *100*, 989-990

Modifizierte Cyclodextrine – neue, hoehenantioselektive Trennphasen für die Gaschromatographie

- [78] V. Schurig, H.-P. Nowotny
J. Chromatogr. **1988**, *441*, 155-163
Separation of Enantiomers on Diluted Permethylated β -Cyclodextrin by High-Resolution Gas Chromatography
- [79] H.-P. Nowotny, D. Schmalzing, D. Wistuba, V. Schurig
J. High Res. Chromatogr. **1989**, *12*, 383-393
Extending the Scope of Enantiomer Separation on Diluted Methylated β -Cyclodextrin Derivatives by High-Resolution Gas Chromatography
- [80] W.A. König, S. Lutz, M. Hagen, R. Krebber, G. Wenz, K. Baldenius, J. Ehlers, H. tom Dieck
J. High Res. Chromatogr. **1989**, *12*, 35-39
Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography Part IV: Octakis(2,3,6-tri-O-pentyl)- β -cyclodextrin
- [81] W.A. König
J. High Res. Chromatogr. **1993**, *16*, 569-586
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [82] W.A. König, D. Icheln, T. Runge, I. Pforr, A. Krebs
J. High Res. Chromatogr. **1990**, *13*, 702-707
Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography Part VII: Cyclodextrins with an Inverse Substitution Pattern – Synthesis and Enantioselectivity
- [83] W.A. König
J. High Res. Chromatogr. **1993**, *16*, 312-323
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [84] W.A. König
J. High Res. Chromatogr. **1993**, *16*, 338-347

Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases

- [85] W.A. König
J. High Res. Chromatogr. **1993**, *16*, 347-352
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [86] A. Dietrich, B. Maas, V. Karl, P. Kreis, D. Lehmann, B. Weber, A. Mosandl
J. High Res. Chromatogr. **1992**, *15*, 590-593
Stereoisomeric Flavour 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
- [87] B. Maas, A. Dietrich, A. Mosandl
J. High Res. Chromatogr. **1994**, *17*, 109-115
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [88] B. Maas, A. Dietrich, A. Mosandl
J. High Res. Chromatogr. **1994**, *17*, 169-173
Collection of Enantiomeric Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [89] T.W. Greene, P.G.M. Wuts
Protective groups in organic synthesis
J. Wiley, New York, **1991**
- [90] P. Collins, R. Ferrier
Monosaccharides
J. Wiley, Chichester, **1995**
- [91] A.P. Croft, R.A. Bartsch
Tetrahedron **1983**, *39*, 1417-1474
Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins

- [92] G. Wenz
Angew. Chem. **1994**, *106*, 851-870
Cyclodextrine als Bausteine supramolekularer Strukturen und Funktionseinheiten
- [93] A.R. Khan, P. Forgo, K.J. Stine, V.T. D'Souza
Chem. Rev. **1998**, *98*, 1977-1996
Methods for selective Modifications of Cyclodextrins
- [94] P.S. Bansal, C.L. Francis, N.K. Hart, S.A. Henderson, D. Oakenfull, A.D. Robertson, G.W. Simpson
Aust. J. Chem. **1998**, *51*, 915-923
Regioselective Alkylation of β -Cyclodextrin
- [95] R.I. Gelb, L.M. Schwartz, D.A. Laufer
Bioorg. Chem. **1982**, *11*, 274-280
Acid dissociation of cyclohexaamylose and cycloheptaamylose
- [96] R.I. Gelb, L.M. Schwartz, J.J. Bradshaw, D.A. Laufer
Bioorg. Chem. **1980**, *9*, 299-304
Acid dissociation of cyclohexaamylose and cycloheptaamylose
- [97] D. Rong, V.T. D'Souza
Tetrahedron Lett. **1990**, *31*, 4275-4278
A convenient Method for Functionalization of the 2-Position of Cyclodextrins
- [98] L. Canceill, L. Jullien, L. Lacombe, J.-M. Lehn
Helv. Chim. Acta **1992**, *75*, 791-812
Synthesis of Bouquet-Shaped Molecules Based on a β -Cyclodextrin Core
- [99] K. Takeo, K. Uemura, H. Mitoh
J. Carbohydr. Chem. **1988**, *7*, 293-308
Derivatives of α -Cyclodextrin and the Synthesis of 6-O- α -D-Glucopyranosyl- α -cyclodextrin
- [100] F. Cramer, G. Mackensen, K. Kense
Chem. Ber. **1996**, *102*, 494-508
ORD-Spektren und Konformation der Glucose-Einheit in Cyclodextrinen

-
- [101] J. Boger, R.J. Corcoran, J.-M. Lehn
Helv. Chim. Acta **1978**, *61*, 2190-2218
Cyclodextrin Chemistry. Selective Modification of all Primary Hydroxyl Groups of α - and β -Cyclodextrins
- [102] J. Szejtli, A. Liptak, I. Jodal, P. Fügedi, P. Nanasi, A. Neszmelyi
Starch/Stärke **1980**, *32*, 165-169
Synthesis and Carbon-13 NMR Spectroscopy of methylated β -Cyclodextrins
- [103] N. Kunieda, H. Taguchi, S. Shioda, M. Kinoshita
Makromil. Chem. Rapid Commun. **1982**, *3*, 395-398
Free Radical Polymerization of Acrylamide in the Two-Phase System Using a Lipophilic β -Cyclodextrin as an Initiator-Carrier
- [104] M. Komiyama, H. Yamamoto, H. Hirai
Chem. Lett. **1984**, 1081-1084
Complex Formation of modified Cyclodextrins with organic Salts in organic Solvents
- [105] H. Ryoshi, N. Kunieda, M. Kinoshito
Makromol. Chem. **1986**, *187*, 263-271
Two-phase (water/organic) free radical polymerization of water-soluble vinyl monomers using lipophilic acylated β -Cyclodextrins as initiator carrier
- [106] K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura
Carbohydr. Res. **1989**, *187*, 203-221
Selective Chemical Modification of Cyclomalto-Oligo-Saccharides via *ter.*-Butyldimethylsilylation
- [107] P. Fügedi
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 366-369
Synthesis of Heptakis(6-*O*-*ter.*-butyldimethylsilyl)cyclomaltoheptaose and Oktakis(6-*O*-*ter.*-butyldimethylsilyl)cyclomaltooktaose
- [108] K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda
Tetrahedron Lett. **1984**, *25*, 3331-3334
Monotosylated α - and β -cyclodextrins prepared in an alkaline aqueous solution
-

- [109] K. Fujita, T. Ishizu, K. Oshiro, K. Obe
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1989**, *62*, 2960-2962
2^A,2^B-, 2^A,2^C-, and 2^A,2^D-Bis-O-(p-tolylsulfonyl)- β -cyclodextrin
- [110] B.W.W. Müller, U. Brauns
Pharm. Res. **1985**, 309-310
Change of phase-solubility behavior by gamma-cyclodextrin derivatization
- [111] C.T. Rao, B. Lindberg, J. Lindberg, J. Pitha
J. Org. Chem. **1991**, *56*, 1327-1329
Substitution in β -cyclodextrin directed by Basicity: Preparation of 2-O- and 6-O-[(R)- and (S)-2-Hydroxypropyl] Derivatives
- [112] A.W. Coleman, P. Zhang, C. Ling
Carbohydr. Res. **1992**, *224*, 307-309
The use of chlorodimethylhexylsilane for protecting the hydroxyl groups in cyclomaltoheptaose
- [113] W. Lautsch, R. Wiechert, H. Lehmann
Kolloid-Zeitschr. **1954**, *135*, 134-136
Tosyl- und Methyl-Derivate der Cyclodextrine (I)
- [114] D. French
Adv. Carbohydr. Chem. **1957**, *12*, 189-260
The Schardinger Dextrines
- [115] K. Fujita, K. Otha, K. Masunari, K. Obe, H. Yamamura
Tetrahedron Lett. **1992**, *33*, 5519-5520
Selective Preparation of hexakis(6-O-arenesulfonyl)- α -cyclodextrin
- [116] H. Yamamura, T. Ezuka, Y. Kawase, M. Kawai, Y. Butsugan, K. Fujita
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1993**, 636-637
Preparation of octakis(3,6-anhydro)- γ -cyclodextrin and characterization of its cation binding ability

-
- [117] H. Yamamura, Y. Kawase, M. Kawai, Y. Butsugan
Bull. Chem. Soc. Jpn **1993**, *66*, 585-588
Preparation of Polytosylated γ -cyclodextrin
- [118] H. Yamamura, K. Fujita
Chem. Pharm. Bull. **1991**, *39*, 2505-2508
Preparation of Heptakis(6-O-(p-tosyl))- β -cyclodextrin and Heptakis(6-O-(p-tosyl)-2-O-(p-tosyl))- β -cyclodextrin and their conversion to Heptakis(3,6-anhydro)- β -cyclodextrin
- [119] Produktinformation der Firma Fluka
- [120] S. Kamitori, K. Hirotsu, T. Higuchi, K. Fujita, H. Yamamura, T. Imoto, I. Tabushi
J. chem. Soc., Perkin Trans. **1987**, *2*, 7-14
Structural Study of Monosubstituted β -Cyclodextrins. Crystal Structures of Phenylthio- β -cyclodextrin and Phenylsulphinyl- β -cyclodextrin and Stereoscopic Study of Related Compounds in Aqueous Solution
- [121] J. Defaye, A. Gadelle, A. Guiller, R. Darcy, T. O'Sullivan
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 251-258
Branched Thiocyclomalto-Oligosaccharides: Synthesis and Properties of 6-S- α - and 6-S- β -D-Glucopyranosyl-6-thiocyclomaltoheptaose
- [122] 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 -cyclodextrin
- [123] Y. Kuroda, O. Kobayashi, Y. Suzuki, H. Ogoshi
Tetrahedron Lett. **1989**, *30*, 7225-7228
5^A5^D-Dicarboxy- β -cyclodextrin Derivatives – A route for Regioselectively Difunctionalized Permethyl- β -cyclodextrin
- [124] Z. Szurmai, A. Liptak, J. Szejtli
Starch/Stärke **1990**, *42*, 447-449
Halogen Azide Displacement to prepare some Symmetrically Substituted β -Cyclodextrin Derivatives
-

- [125] H. Parrot-Lopez, C.-C. Ling, P. Zhang, A. Baszkin, G. Albrecht, C. de Rango, A.W. Coleman
J. Am. Chem. Soc. **1992**, *114*, 5479-5480
Self-Assembling Systems of the Amphiphilic Cationic Per-6-amino- β -cyclodextrin 2,3-Di-O-alkyl Ethers
- [126] B. Casu, G. Scovenna, A.J. Cifonelli, A.S. Perlin
Carbohydr. Res. **1978**, *63*, 13-27
Infrared Spectra of glycosaminoglycans in deuterium oxide and deuterium chloride solution: quantitative evaluation of uronic acid and acetamidodeoxyhexose moieties
- [127] E.J. Corey, A. Venkateswarlu
J. Am. Chem. Soc. **1972**, *94*, 6190-6191
Protection of Hydroxyl Groups as *tert.*-Butyldimethylsilyl Derivatives
- [128] I. Ciuanu, F. Kerek
Carbohydr. Res. **1984**, *131*, 209-217
A simple Method of Preparing Alkylated Sugars
- [129] T. Sato, H. Nakamura, Y. Ohno, T. Endo
Carbohydrate Res. **1990**, *199*, 31-35
Synthesis of 1,4-anhydro-2,3,6-tri-O-benzyl- α -glucopyranose by cis-ring-closure of a glycosyl chloride
- [130] E.F.V. Scriven
Chem. Soc. Rev. **1983**, *12*, 129-161
4-Dialkalaminyridines: Super Acylation and Alkylation Catalysts
- [131] 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
- [132] A.W. Coleman, P. Zhang, H. Parrot-Lopez, C.-C. Ling, M. Miocque, L. Maecrier
Tetrahedron Lett. **1991**, *32*, 3997-3998
The first selective per-Tosylation of the Secondary OH-2 of β -Cyclodextrin

-
- [133] G. Weseloh
Dissertation, Universität Hamburg, **1996**
Kapillarelektrophorese und Cyclodextrinderivate – Synthese und Anwendung neutraler und ionischer Cyclodextrine und die Entwicklung einer neuen Methode zur Untersuchung der konfigurativen Stabilität axial-chiraler Biphenyle
- [134] F. Menger, M. Dulany
Tetrahedron Lett. **1985**, 26, 267-270
Chemistry of Heptane-soluble Cyclodextrin Derivatives
- [135] B. Casu, M. Reggiani, G.R. Sanderson
Carbohydr. Res. **1979**, 76, 59-66
Methylated Cycloamyloses (Cyclodextrines) and their Inclusion Properties
- [136] C.M. Spencer, J.F. Stoddart, R. Zarzycycki
J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1987**, 2, 1323-1336
Structural Mapping of an Unsymmetrical Chemically Modified Cyclodextrin by High-field Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
- [137] K. Takeo
Carbohydr. Res. **1990**, 200, 481-485
A convenient preparation of per-2,6-di-O-methylcyclomalto-oligosaccharides
- [138] G. Wenz
Carbohydr. Res. **1991**, 214, 257-265
Synthesis and characterisation of some lipophilic per(2,6-di-O-alkyl)cyclomalto-oligosaccharides
- [139] W.A. König, S. Lutz, G. Wenz, E. von der Bey
J. High Resolut. Chromatogr. Commun. **1988**, 11, 506-509
Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography Part II: Heptakis(3-O-acetyl-2,6-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin
- [140] W.A. König, S. Lutz, C. Colberg, N. Schmidt, G. Wenz, E. von der Bey, A. Mosandl, C. Günther, A. Kustermann
J. High Resolut. Chromatogr. Commun. **1988**, 11, 621-625
-

Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases in Capillary Gas Chromatography Part III:
Hexakis(3-O-acetyl-2,6-di-O-pentyl)- α -cyclodextrin

- [141] 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
- [142] G. Yi, J.S. Bradshaw, B.E. Rossiter, A. Malik, W. Li, M.L. Lee
J. Org. Chem. **1993**, *58*, 4844-4850
New permethyl-substituted β -cyclodextrin polysiloxanes for use as chiral stationary Phases in
open tubular column Chromatography
- [143] 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 chiral
stationary phases in open tubular column chromatography
- [144] P.R. Ashton, S.E. Boyd, G. Gattuso, E.Y. Hartwell, R. Königer, N. Spencer, J.F.
Stoddart
J. Org. Chem. **1995**, *60*, 3898-3903
A novel approach to the synthesis of some chemically-modified Cyclodextrins
- [145] D. Icheln, B. Gehrcke, Y. Piprek, P. Mischnick, W.A. König, M.A. Dessoy, A.F.
Morel
Carbohydr. Res. **1996**, *280*, 237-250
Migration of secondary tert-butyldimethylsilyl groups in cyclomaltoheptaose and -octaose
derivatives
- [146] A. Ueno, R. Breslow
Tetrahedron Lett. **1982**, *23*, 3451-3454
Selective Sulfonation of a secondary Hydroxyl Group of β -Cyclodextrin
- [147] H. Ikeda, Y. Nagano, Y.-Q. Du, T. Ikeda, F. Toda
Tetrahedron Lett. **1990**, *31*, 5045-5048
Modifications of the secondary hydroxyl side of α -cyclodextrins and NMR studies of them

-
- [148] A. Fragoso, R. Cao, R. Villalonga
J. Carbohydr. Res. **1995**, *14*, 1379-1386
Superoxide dismutase mimetic activity of the metal (II) complexes of a dithiocarbamate derivatives of β -Cyclodextrin
- [149] K. Teranishi, F. Ueno
Tetrahedron Lett. 2002, *43*, 2393-2397
Regioselective silylation of C-2 hydroxyl group of α -cyclodextrin dependent on reaction temperatur
- [150] S. Hanessian, A. Benalil, C. Laferrière
J. Org. Chem. **60**, 4786-4797
The Synthesis of Functionalized Cyclodextrins As Scaffolds and Templates for Molecular Diversity, Catalysis and Inclusion Phenomena
- [151] G. Hohenfeld
Diplomarbeit, Universität Hamburg, **1996**
- [152] J. Dönnecke
Dissertation, Universität Hamburg, **1996**
Synthese und Immobilisierung selektiv modifizierter Cyclodextrinderivate für die enantioselektive GC, SFC und LC
- [153] 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
- [154] H. Dittmann, W. A. König
J. High Res. Chromatogr. **2000**, *23*, 583-589
Synthesis and Silica-Based Immobilization of Monofunctionalized Heptakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin for Enantioselective Capillary-HPLC
- [155] T. Tahara, K. Fujita, T. Koga
Bull. Chem. Soc. Jpn **1990**, *63*, 1409-1412
Simple and convenient Method for Synthesis of 3-O-Sulfonyl- γ -cyclodextrin
-

- [156] K. Fujita, S. Nagamura, T. Tahara, T. Koga
J. Am. Chem. Soc. **1985**, *107*, 3233-3235
Regiospecific Sulfonation of Secondary Hydroxyl Groups of α -Cyclodextrin. Ist Application to Preparation of 2A2B-, 2A2C- and 2A2D-Disulfonates
- [157] K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga
J. Am. Chem. Soc. **1986**, *108*, 2030-2034
Regiospecific Sulfonation onto C-3 Hydroxyls of β -Cyclodextrin. Preparation and Enzyme-Based Structural Assignment of 3A3C- and 3A3D-Disulfonates
- [158] K.A. Martin, A.W. Czarnik
Tetrahedron Lett. **1994**, *35*, 6781-6782
Facile Preparation of the β -Cyclodextrinyl Aldehyde
- [159] L.D. Melton, K.N. Slessor
Carbohydr. Res. **1971**, *18*, 29-37
Synthesis of monosubstituted cyclohexaamylose
- [160] X.-M. Gao, L.H. Tong, Y. Inoue, A. Tai
Synth. Commun. **1995**, *25*, 703-710
Synthesis and characterization of novel multifunctional host compounds. 4. cyclodextrin derivatives bearing chromophores
- [161] J.B. Huff, C. Bienarz
J. Org. Chem. **1994**, *59*, 7511-7516
Synthesis and Reactivity of 6- β -Cyclodextrin Monoaldehyde: An Electrophilic Cyclodextrin for the Derivatization of Macromolecules under mild Conditions
- [162] J. Yoon, S. Hong, K.A. Martin, A.W. Czarnik
J. Org. Chem. **1995**, *60*, 2792-2795
A General Method for the Synthesis of Cyclodextrinyl Aldehydes and Carboxylic Acids
- [163] J.M. Garcia Fernandez, C. Ortiz Mellet, S. Maciejewski, J. Defaye
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1996**, 2741-2752
Thioureido- β -cyclodextrins as molecular carriers

-
- [164] F. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, F. Hamada, K. Murai
Tetrahedron **1987**, *43*, 1571-1578
Excimer formation in inclusion complexes of modified cyclodextrins
- [165] K. Tsujihara, H. Kurita, M. Kawazu
Bull. Chem. Soc. Jpn **1977**, *50*, 1567-1571
The Highly Selective Sulfonylation of Cycloheptaamylose and Synthesis of its Pure Amino Derivatives
- [166] I. Tabushi, N. Shimizu
Jpn. Kokai Tokyo Koho 78, 102, 985, Sept 7, **1978**
(*Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 39196b)
- [167] 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
- [168] D.W. Griffiths, M.L. Bender
Adv. Catal. **1973**, *23*, 209-261
Cycloamyloses as Catalysts
- [169] B. Siegel
J. Inorg. Nucl. Chem. **1979**, *41*, 609-610
Preparation and redox properties of a cyclodextrin based ferredoxin model
- [170] M.J. Cornwell, J.B. Huff, C. Bienarz
Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 8371-8374
A One-Step Synthesis of Cyclodextrin Monoaldehydes
- [171] M. Tanaka, Y. Kawaguchi, T. Niinae, T. Shono
J. Chromatogr. **1984**, *314*, 193-200
Preparation and retention behaviour of chemically bonded methylated-Cyclodextrin stationary phases for liquid chromatography

- [172] S. Cottaz, H. Driguez
Synthesis **1989**, *10*, 755-758
A convenient Synthesis of S-(α -D)- and S-(β -D)-Glucopyranosyl-6-thiomaltodextrins
- [173] Z. Chen, J.S. Bradshaw, M.L. Lee
Tetrahedron Lett. **1996**, *37*, 6831-6834
A convenient Synthesis of Mono-6-hydroxy Permethyated β -Cyclodextrin via *tert*-
Butyldimethylation
- [174] S. Tian
Dissertation, University of Missouri – St. Louis, **1997**
- [175] K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto
Tetrahedron Lett. **1984**, *25*, 5533-5536
6A6B-, 6A6C- and 6A6D-Ditosylates of β -Cyclodextrins
- [176] K. Fujita, T. Ishizu, K. Oshiro, K. Obe
Bull. Chem. Soc. Jpn **1989**, *62*, 2960-2962
2^A,2^B-, 2^A,2^C- and 2^A,2^D-Bis-O-(p-tolylsulfonyl)- β -Cyclodextrin
- [177] K. Fujita, S. Nagamura, T. Imoto, T. Tahara, T. Koga
J. Am. Chem. Soc. **1985**, *107*, 3233-3235
Regiospecific Sulfonation of Secondary Hydroxyl Groups of α -Cyclodextrin. It's Application
to Preparation of 2A2B-, 2A2C- and 2A2D-Disulfonates
- [178] K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga
J. Am. Chem. Soc. **1986**, *108*, 2030-2034
Regiospecific Sulfonation onto C-3 Hydroxyls of β -Cyclodextrin. Preparation and Enzyme-
Based Structural Assignment of 3A,3C and 3A,3D Disulfonates
- [179] R. Breslow, J.B. Doherty, G. Guillot, C.L. Hersh
J. Am. Chem. Soc. **1978**, *100*, 3227-3229
Beta-Cyclodextrinylbisimidazole, a model for ribonuclease
- [180] R. Breslow, P. Bovy, C.L. Hersh
J. Am. Chem. Soc. **1980**, *102*, 2115-2117

Reversing the Selectivity of Cyclodextrin Bisimidazole Ribonuclease Mimics by Changing the Catalyst Geometry

- [181] I. Tabushi, T. Nabeshima
J. Org. Chem. **1985**, *50*, 2638-2643
Regiospecific A,B Capping onto β -Cyclodextrin. Characteristic Remote Substituent Effect on ^{13}C NMR Chemical Shift and specific Taka-amylase Hydrolysis
- [182] I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima
J. Am. Chem. Soc. **1984**, *106*, 5267-5270
Characterization of Regiospecific A,C- and A,D-Disulfonate Capping of β -Cyclodextrin. Capping as an efficient Production Technique
- [183] G. Yi, J.S. Bradshaw, B.E. Rossiter, S.L. Rees, A. Malik, W. Li, M.L. Lee
J. Org. Chem. **1993**, *58*, 4844-4850
New Permethyl-Substituted β -Cyclodextrin Polysiloxanes for Use as Chiral Stationary Phases in Open Tubular Column Chromatography
- [184] I. Tabushi, T. Nabeshima, K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto
J. Org. Chem. **1985**, *50*, 2638-2643
Regiospecific A,B Capping onto β -Cyclodextrin. Characteristic Remote Substituent Effect on ^{13}C NMR Chemical Shift and specific Taka-amylase Hydrolysis
- [185] I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokata, L.C. Yuan
J. Am. Chem. Soc. **1981**, *103*, 711-712
Regiospecific A,C- and A,D-Disulfonate Capping of β -Cyclodextrin
- [186] I. Tabushi, L.C. Yuan
J. Am. Chem. Soc. **1981**, *103*, 3574-3575
Photochemistry of Stilbene-Capped Cyclodextrins. Exclusive Ring Closure of Cis Cap and Direct Evidence for Trans A,D Structure
- [187] R. Breslow
Acc. Chem. Res. **1995**, *28*, 146-153
Biomimetic Chemistry and Artificial Enzymes: Catalyses by Design

- [188] I. Tabushi
Acc. Chem. Res. **1982**, *15*, 66-72
Cyclodextrin Catalysis as a model for Enzyme action
- [189] M.F. Aquavella, M.F. Evans, S.W. Farrah, L.J. Nevoret, C.J. Abelt
J. Org. Chem. **1994**, *59*, 2894-2897
Synthesis of Water-Soluble Dicyanoanthracene as a Cap for β -Cyclodextrin
- [190] A.M. Aquino, C.J. Abelt, K.L. Berger, C.M. Darragh, S.E. Kelley, M.V. Cossette
J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 5819-5824
Synthesis and Photochemistry of some Anthraquinone-Substituted β -Cyclodextrins
- [191] R. Breslow, J.W. Canary, M. Varney, S.T. Waddell, D.J. Yang
J. Am. Chem. Soc. **1990**, *112*, 5212-5219
Artificial Transaminases Linking Pyridoxamine to Binding Cavities: Controlling the Geometry
- [192] I. Tabushi, K. Shimkawa, K. Fujita
Tetrahedron Lett. **1977**, *18*, 1527
- [193] I. Tabushi, L.C. Yuan, K. Fujita
Tetrahedron Lett. **1977**, *18*, 2503
- [194] R. Breslow, A.W. Czarnik
J. Am. Chem. Soc. **1983**, *105*, 1390-1391
Transaminations by Pyridoxamine Selectively Attached at C-3 in β -Cyclodextrin
- [195] P.R. Ashton, R. Koeniger, J.F. Stoddart, D. Alker, V.D. Harding
J. Org. Chem. **1996**, *61*, 903-908
Amino Acid Derivatives of β -Cyclodextrin
- [196] T.J. Michalski, A. Kendler, M.L. Bender
J. Inclus. Phenom. **1983**, *1*, 125

-
- [197] Z. Chen, J.S. Bradshaw, G.-L. Yi, D. Pyo, D.R. Black, S.S. Zimmermann, M.L. Lee, W. Tong, V.T. D'Souza
J. Org. Chem. **1996**, *61*, 8949-8955
Self-Inclusion Complexes Derived from Cyclodextrins: Synthesis and Characterization of 6A,6B-Bis-o-(p-(allyloxy)phenyl)-Substituted β -Cyclodextrins
- [198] G.-L. Yi, J.S. Bradshaw, B.E. Rossiter, A. Malik, H. Yun, M.L. Lee
Heterocycl. Chem. **1995**, *32*, 621-626
Copolymeric Cyclodextrin Polysiloxane Stationary Phases Prepared from 6^A,6^C- and 6^A,6^D-Dialkenyl-substituted β -Cyclodextrin
- [199] Z. Chen, J.S. Bradshaw, Y.-F. Shen, Y. Habata, M.L. Lee
J. Org. Chem. **1997**, *62*, 8529-8534
Novel Method to Prepare Dihydroxy Permethylated β -Cyclodextrin Isomeric Intermediates for Bifunctional Enzyme Mimics
- [200] A.J. Pearce, P. Sinay
Angew. Chem. **2000**, *112*, 3756-3758
Diisobutylaluminium-Promoted Regioselective De-O-benylation of Perbenzylated Cyclodextrins: A Powerful New Strategy for the Preparation of Selectively Modified Cyclodextrins
- [201] K. Fujita, Y. Egashira, T. Imoto, T. Fujioka, K. Mihashi, K. Tahara, T. Koga
Chem. Lett. **1989**, 429-432
Regiospecifically Bifunctional Cyclodextrins having two Amino Groups at the Secondary Hydroxyl Side
- [202] T. Irie, K. Fukunaga, A. Yoshida, K. Uekama, H.M. Fales, J. Pitha
Pharm. Res. **1988**, *5*, 713-717
Amorphous Water-Soluble Cyclodextrin Derivatives: 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Hydroxyisobutyl and Carboxamidomethyl Derivatives of β -Cyclodextrin
- [203] T. Moriya, H. Kurita, T. Otake, H. Mori, M. Morimoto
M. Eur. Pat. 532026, **1993** (*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 30337)
-

- [204] R.I. Gelb, L.M. Schwartz, D.A. Laufer
Bioorg. Chem. **1982**, *11*, 274-280
Acid dissociation of cyclohexaamylose and cycloheptaamylose
- [205] D.J. Wood, F.E. Hruska, W. Saenger
J. Am Chem. Soc. **1977**, *99*, 1735-1740
¹H NMR Study of the Inclusion of Aromatic Molecules in α -Cyclodextrin
- [206] M. Vincendon
Bull. Soc. Chim. Fr. **1981**, 129-134
Spectres de MNR ¹H et ¹³C des cyclodextrins en solution dans la DMSO: effets de solvant et de température
- [207] H. Bartsch
Dissertation, Universität Hamburg, **1998**
MALDI-TOF-Massenspektrometrie – Neue quantitative Methoden zur Bestimmung von Cyclodextrinen, quartären Ammoniumverbindungen und ethoxylierten Kosmetikrohstoffen
- [208] H. Bartsch, W.A. König, M. Straßner, U. Hintze
Carbohydr. Res. **1996**, *286*, 41-53
Quantitative determination of native and methylated cyclodextrins by Matrix-assisted-laser-desorption / ionization time-of-flight mass-spectrometry
- [209] J.W. Metzger, M. Jung, D. Schmalzing, E. Bayer, V. Schurig
Carbohydr. Res. **1991**, *222*, 23-35
Analysis of cyclomalto-oligosaccharides (cyclodextrines) and derivatives thereof by ion-spray mass spectrometry
- [210] M. Przybylski, M.O. Glockner
Angew. Chem. **1996**, *108*, 878-899
Elektrospray-Massenspektrometrie von Biomakromolekülkomplexen mit nichtkovalenten Wechselwirkungen – neue analytische Perspektiven für supramolekulare Chemie und molekulare Erkennungsprozesse
- [211] J.B. Fenn, M. Mann, C.K. Meng, S.F. Wong, C.M. Whitehouse
Science **1989**, *246*, 64-71

Electrospray Ionization for Mass Spectrometry of Large Biomolecules

- [212] T. Irie, K. Fukunaga, J. Pitha, K. Uekama, H.M. Fales, E.A. Sokolowski
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 167-172
Alkylation of cyclomalto-oligosaccharides (cyclodextrines) with dialkyl sulfate-barium hydroxide: heterogeneity of products and the market effect of the size of the macrocycle
- [213] P.R. Ashton, J.F. Stoddart, R. Zarzycki
Tetrahedron Lett. **1988**, *29*, 2103-2106
Mass spectrometric investigation of adduct formation by methylated cyclodextrins
- [214] K. Harada, M. Suzuki, H. Kambara
Org. Mass Spectr. **1982**, *17*, 386-391
Diethanolamine Assisted Secondary ion Mass Spectrometry of Naturally Occuring Complex Oligosaccharides
- [215] H. Björndal, C.G. Hellerqvist, B. Lindberg, S. Svensson
Angew. Chem. **1970**, *16*, 643-652
Gas-Flüssigkeits-Chromatographie und Massenspektrometrie bei der Methylierungsanalyse von Polysacchariden
- [216] P.J. Harris, R.J. Henry, A.B. Blakeney, B.A. Stone
Carbohydr. Res. **1984**, *127*, 59-73
An Improved Procedure for the Methylation Analysis of Oligosaccharides and Polysaccharides
- [217] P. Mischnick
Carbohydr. Res. **1989**, *192*, 233-241
Determination of the Patterns of Substitution of Hydroxyethyl- and Hydroxypropyl-Cyclomaltoheptaose
- [218] P. Mischnick, in D. Duchêne (Hrsg.)
Editions de Santé, Paris, **1991**, 249
New Trends in Cyclodextrins and Derivatives

- [219] T. Runge
Dissertation, Universität Hamburg, **1994**
Synthese von 6-Desoxycyclodextrinderivaten und 3-*O*-acylsubstituierten Lipodex E®-
Analoga und deren Anwendung als chirale Selektoren in der Kapillar-Gaschromatographie
- [220] M.V. Rekharsky, Y. Inoue
J. Am. Chem. Soc. **2002**, *124*, 813-826
Complexation and Chiral Recognition Thermodynamics of 6-Amino-6-deoxy- β -cyclodextrin
with Anionic, Cationic, and Neutral Chiral Guests: Counterbalance between van der Waals
and Coulombic Interactions
- [221] A.R. Kratzky, D.C. Fara, H. Yang, M. Karelson, T. Suzuki, V.P. Solov'ev, A. Vernek
J. Chem. Inf. Comput. Sci. **2003**, A-M
Quantitative Structure-Property Relationship Modeling of β -Cyclodextrin Complexation Free
Energy
- [222] K.B. Lipkowitz
Chem. Rev. **1998**, *98*, 1829-1873
Applications of Computational Chemistry to the Study of Cyclodextrins
- [223] C.F. Poole
Elsevier Science B.V., Amsterdam, **2003**
The Essence of Chromatography
- [224] K. Harata
Chem. Rev. **1998**, *98*, 1803-1827
Structural Aspects of Stereodifferentiation in the Solid State
- [225] K. Kano, Y. Kato, M. Kodera
J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1996**, *2*, 1211-1217
Mechanism for Chiral Recognition of Binaphthyl Derivatives by Cyclodextrins
- [226] A. Shitangkoon, G. Vigh
J. Chromatogr. A, **1996**, *738*, 31-42

-
- [227] C. Bicchi, C. Brunelli, G. Cravotto, P. Rubiolo, M. Galli
J. Sep. Sci., **2002**, *25*, 125-134
Cyclodextrin derivatives in GC separation of racemates of different volatility
Part XVIII: 2-Methyl-3-acetyl- and 2-acetyl-3-methyl-6-*O*-*t*-hexyldimethylsilyl- γ -
cyclodextrin derivatives
- [228] C. Bicchi, G. Cravotto, A. D'Amato, P. Rubiolo, A. Galli, M. Galli
J. Microcol. Sep., **1999**, *11*, 487-500
- [229] I. Spanik, P. Oswald, J. Krupcik, E. Benicka, P. Sandra, D.W. Armstrong
J. Sep. Sci., **2002**, *25*, 45-54
Evaluation of non-polar interactions in chiral recognitions by alkylated β - and γ -cyclodextrin
chiral stationary phases
- [230] G. Cravotto, G. Palmisano, L. Panza, S. Tagliapietra
J. Carbohydr. Chem., **2000**, *19*(9), 1235-1245
Synthesis of selectively permethylated γ -cyclodextrins. A new set of chiral stationary phases in
capillary GC
- [231] K. Harata
J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1990**, *2*, 799-804
Role of Hydrogen Bond and Spatial Fitting in the Chiral Recognition by Cyclodextrins.
Crystal Structures of Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- α -cyclodextrin Inclusion Complexes with
(*R*)- and (*S*)-1-Phenylethanol
- [232] K. Harata, K. Uekama
Bull. Chem. Soc. Jpn. **1987**, *60*, 497-502
The Structure of Cyclodextrin Complex. XIX. Crystal Structures of Hexakis(2,3,6-tri-*O*-
methyl)- α -cyclodextrin Complexes with (*S*)- and (*R*)-Mandelic Acid. Chiral Recognition
through the Induced-Fit Conformational Change of the Macrocyclic Ring
- [233] A. Grandeury, S. Petit, G. Gouhier, V. Agasse, G. Coquerel
Tetrahedron: Asymmetry **2003**, *14*, 2143-2152
Enantioseparation of 1-(bromophenyl)ethanol by crystallization of host-guest complexes with
permethylated β -cyclodextrin: crystal structures and mechanisms of chiral recognition
-

- [234] J.E.H. Köhler, M. Hohla, M. Richters, W.A. König
Angew. Chem. **1992**, *104*, 362-364
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1992**, *31*, 319
Cyclodextrinderivate als chirale Selektoren–Untersuchung der Wechselwirkung mit (R,S)-Methyl-2-chlorpropionate durch enantioselektive Gaschromatographie, NMR-Spektroskopie und Moleküldynamiksimulationen
- [235] J.E.H. Köhler, M. Hohla, M. Richters, W.A. König
Chem. Ber. **1994**, *127*, 119-126
A Molecular-Dynamics Simulation of the Complex Formation between Methyl (R)/(S)-2-Chlorpropionate and Heptakis(3-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-pentyl)- β -cyclodextrin
- [236] R. Carpignano, M. Marzona, E. Cattaneo, S. Quranta
Anal. Chim. Acta **1997**, *348*, 489-493
QSAR Study of Inclusion Complexes of Heterocyclic Compounds with β -Cyclodextrin
- [237] L. Liu, Q.-X. Guo
J. Phys. Chem. B **1999**, *103*, 3461-3467
Novel Prediction for the Driving Force and Guest Orientation in the Complexation of α - and β -Cyclodextrin with Benzene Derivatives
- [238] M.V. Rekharsky, Y. Inoue
Chem. Rev. **1998**, *98*, 1875-1917
Complexation Thermodynamics of Cyclodextrins
- [239] F. Kobor, K. Angermund, G. Schomburg
J. High Res. Chromatogr. **1993**, *16*, 299-311
Molecular Modelling Experiments on Chiral Recognition in GC with Specially Derivatized Cyclodextrins as Selectors
- [240] B. Gehrcke
Dissertation, Universität Hamburg, **1995**
Neue Substitutionsmuster: Enantioselektivität und Anwendung
- [241] T. Tanimoto, M. Tanaka, T. Yuno, K. Koizumi
Carbohydr. Res. **1992**, *223*, 1-10

-
- Preparation of the di-*O*-triphenylmethyl-(trityl)cyclomaltohexaoses and –cycloheptaoses and characterization of three positional isomers of each by the “hex-5-enose degradation“
- [242] T. Tanimoto, T. Sakaki, K. Koizumi
Chem. Pharm. Bull. **1993**, *41*, 866-869
Preparation of Di-*O*-triphenylmethyl-(trityl)cyclomalto-octaoses and Isolation and Characterization by “Hex-5-enose Degradation“ of Four Positional Isomers
- [243] G.O. Aspinall, L. Khondo, J.A. Kinnear
Carbohydr. Res. **1988**, *179*, 211-221
The Hex-5-enose Degradation: Cleavage of Modified Glycosiduronic Acid Linkages in Methylated Khaya Ivorensis Gum
- [244] G.O. Aspinall, R.C. Carpenter, L. Khondo
Carbohydr. Res. **1987**, *165*, 281-298
Formation of 6-Deoxy-6-iodohexopyranosides as Substrates for the Hex-5-enose Degradation
- [245] P. Garegg, B. Samuelsson
J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1980**, *1*, 2866-2869
Novel Reagent System for Converting a Hydroxy-Group into an Iodo-Group in Carbohydrates with Inversion of Configuration. Part 2
- [246] 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
- [247] P. Prehm
Carbohydr. Res. **1980**, *78*, 372-374
Methylation of carbohydrates by methyl trifluoromethanesulfonate in trimethylphosphate
- [248] M. Junge, W.A. König
J. Sep. Sci. **2003**, *26*, 1607-1614
Selectivity tuning of cyclodextrin derivatives by specific substitution
-

- [249] E.J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D.H. Hua
Tetrahedron Lett. **1981**, 3455-3458
Studies with Trialkylsilyltriflates: New Synthesis and Application
- [250] K. Grob
Hüthig Verlag, Heidelberg **1986**
Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography
- [251] K. Grob, G. Grob, K. Grob jr.
J. High Res. Chromatogr. Chem. Comm. **1979**, 2, 31-35
Deactivation of Glass Columns
- [252] J. Bouche, M. Verzele
J. Gas Chromatogr. **1968**, 6, 501-505
A static Coating Procedure for Glass Capillary Columns
- [253] H. Casabianca et al
J. High Res. Chromatogr. **1998**, 21, 107-112
Enantiomeric Distribution Studies of Linalool and Linalyl Acetate
- [254] A. Mosandl, V. Schubert
Z. Lebensm. Unters. Forsch. **1990**, 190, 506-510
Stereoisomere Aromastoffe
- [255] P. Kreis et al
Pharm. Ztg. Wiss. **1993**, 5/6, 149-155
Methodenvergleich zur Stereodifferenzierung von Linalool und Linalylacetat in ätherischen Ölen von *Lavandula angustifolia*
- [256] C. Frank et al
J. Agric. Food Chem. **1995**, 43, 1634-1637
GC-IRMS in the Authenticity Control of the Essential Oil of *Coriandrum sativum* L
- [257] A.-K. Borg-Karlson, J. Tengo, I. Valterova, R. Unelius, T. Taghizadeh, T. Tolasch, W. Francke

-
- J. Chem. Ecol.* **2003**, *29*(1), 1-14
(S)-(+)-linalool, a mate attractant pheromone component in the bee *Colletes cunicularius*
- [258] D. Icheln
Dissertation, Universität Hamburg, 1993
Synthese selektiv substituierter Cyclodextrine und ihre Anwendung in der enantioselektiven Kapillargaschromatographie
- [259] Forum
J. High Res. Chromatogr. **1993**, *16*, 312-323
Collection of Enantiomer Separation Factors Obtained by Capillary Gas Chromatography on Chiral Stationary Phases
- [260] J.M. Schneiderheinze, D.W. Armstrong, A. Berthod
Chirality **1999**, *11*, 330-337
Plant and soil enantioselective biodegradation of racemic phenoxyalkanoic herbicides
- [261] W.J.M. Hegeman, R.W.P.M. Laane
Reviews in Environmental Contamination and Toxicology
Enantiomeric Enrichment of Chiral Pesticides in the Environment
- [262] O. Trapp, V. Schurig
J. Am. Chem. Soc. 2000, *122*, 1424-1430
Stereointegrity of Träger's Base: Gas-Chromatographic Determination of the Enantiomerization Barrier
- [263] W. Vetter, V. Schurig
J. Chromatogr. A **1997**, *774*, 143-175
Enantioselective determination of chiral organochlorine compounds in biota by gas chromatography on modified cyclodextrins
- [264] M. Hoffer, E. Grunberg
J. Med. Chem. **1974**, *17*, 1019-1020
Synthesis and Antiprotozoel Activity of 1-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-Substituted Nitroimidazoles
-

- [265] W.A. König, D. Icheln, I. Hardt
J. High Res. Chromatogr. **1991**, *14*, 694-695
Unusual Retention Behavior of Methyl Lactate and Methyl 2-Hydroxybutyrate Enantiomers on a Modified Cyclodextrin
- [266] T.F. Bidleman, R.L. Falconer
Environ. Sci. Technol. **1999**, *33(9)*, 206A-209A
Using Enantiomers to trace Pesticide Emissions
- [267] W. A. König, B. Gehrcke
J. High Res. Chromatogr. **1993**, *16*, 175-181
Gas Chromatographic Enantiomer , Separation with Modified Cyclodextrins: Carboxylic Acid Esters and Epoxides
- [268] Fresenius
Z. Anal. Chem. **1980**, *302*, 20
- [269] F.-X. Reichl
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1997**
Taschenatlas der Toxikologie
- [270] W.A. König, I.H. Hardt, B. Gehrcke, D.H. Hochmuth, H. Hühnerfuss, B. Pfaffenberger, G. Rimkus
Angew. Chem. **1994**, *106*, 2175-2177
Optisch aktive Referenzsubstanzen für die Umweltanalytik durch präparative enantioselektive Gaschromatographie
- [271] I.H. Hardt, C. Wolf, B. Gehrcke, D.H. Hochmuth, B. Pfaffenberger, H. Hühnerfuss, W.A. König
J. High Res. Chromatogr. **1994**, *17*, 859-864
Gas Chromatographic Enantiomer Separation of Agrochemicals and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) using Modified Cyclodextrins
- [272] W.A. König, B. Gehrcke, D.H. Hochmuth, C. Mlynek, H. Hopf
Tetrahedron: Asymmetry **1994**, *5*, 347-350
Resolution of Chiral [2.2]Paracyclophanes by Enantioselective Gas Chromatography

- [273] B. Knoche, B. Gehrcke, W.A. König, I.W. Wainer
Chirality **1996**, *8*, 30-34
Determination of the Enantiomeric Composition of Mexiletine and its four hydroxylated Metabolites in Urine by enantioselective Capillary Gas Chromatography
- [274] P. Kreis, A. Mosandl
Flavour Fragr. **1992**, *7*, 199-203
- [275] L. Shen, F. Wania, Y.D. Lei, C. Teixeira, D.C.G. Muir, T.F. Bidleman
Environ. Sci. Technol. **2004**, *38*, 965-975
Hexachlorocyclohexanes in the North American Atmosphere
- [276] A. Dietrich, B. Maas, G. Brand, V. Karl, A. Kaunzinger, A. Mosandl
J. High Res. Chromatogr. **1992**, *15*, 769-772
Stereoisomeric Flavour Compounds, Part LX: Diluted Modified Cyclodextrins as Chiral Stationary Phases – The Influence of the Polysiloxane Solvent
- [277] W. Keim, A. Köhnes, W. Meltzow
J. High Res. Chromatogr. **1991**, *14*, 507-529
Enantiomer Separation by Gas Chromatography on Cyclodextrin Chiral Stationary Phases

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W.A. König für die interessante und abwechslungsreiche Themenstellung, seine Unterstützung und für das fortwährende Interesse am Verlauf dieser Arbeit danken. Außerdem danke ich ihm für die Möglichkeit an zahlreichen nationalen und internationalen Tagungen teilzunehmen.

Herrn Prof. Dr. Wittko Francke danke ich für die nette “Übernahme“ und tatkräftige Unterstützung.

Frau Prof. Dr. Chia-Li Wu und ihrem Arbeitskreis danke ich für die mehr als freundliche Aufnahme an der Tamkang University in Tamshui, Taiwan und die theoretische und praktische Einführung in das Sammeln von Lebermoosen.

Herrn Prof. Dr. William Kitching und seinem Arbeitskreis danke ich für die freundliche Aufnahme an der University of Queensland in Brisbane, Australien und die Einführung in die Geheimnisse der Spiroacetale.

Für die Aufnahme zahlreicher MALDI-TOF-Massenspektren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Nicolai Nagorny und Frau Dr. Julia Pruns.

Herrn Dr. Volker Sinnwell und seinem NMR-Team danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren, sowie seiner hilfreichen Unterstützung bei spektroskopischen Problemen.

Frau Dr. Claudia Paul und Frau Mino Khedmati-Moghaddam möchte ich für die Einführung in das Belegen von Kapillarsäulen danken.

Ich danke allen Mitgliedern des Arbeitskreises für die gute Zusammenarbeit und angenehme Atmosphäre. Mein besonderer Dank gilt Adewale Adio, Hassan Iznaguen, Dennis Lass und Dr. Frank Werner.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre liebevolle und tatkräftige Unterstützung während des gesamten Studiums.

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Melanie Junge
Geburtsdatum: 16. Januar 1975

Schulausbildung:

1981 – 1985: Grundschule Rahewinkel
1985 – 1995: Gymnasium Lohbrügge

Hochschulausbildung:

1. Oktober 1995: Immatrikulation an der Universität Hamburg für den Studiengang "Diplom-Chemie"
12. April 2001: Diplom Chemie
Mai 2001 – Oktober 2003: Doktorarbeit an der Universität Hamburg im Arbeitskreis von Prof. Dr. W.A. König, Institut für Organische Chemie

Berufliche Tätigkeit:

Oktober 2001 – Oktober 2004: Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Organische Chemie, Universität Hamburg