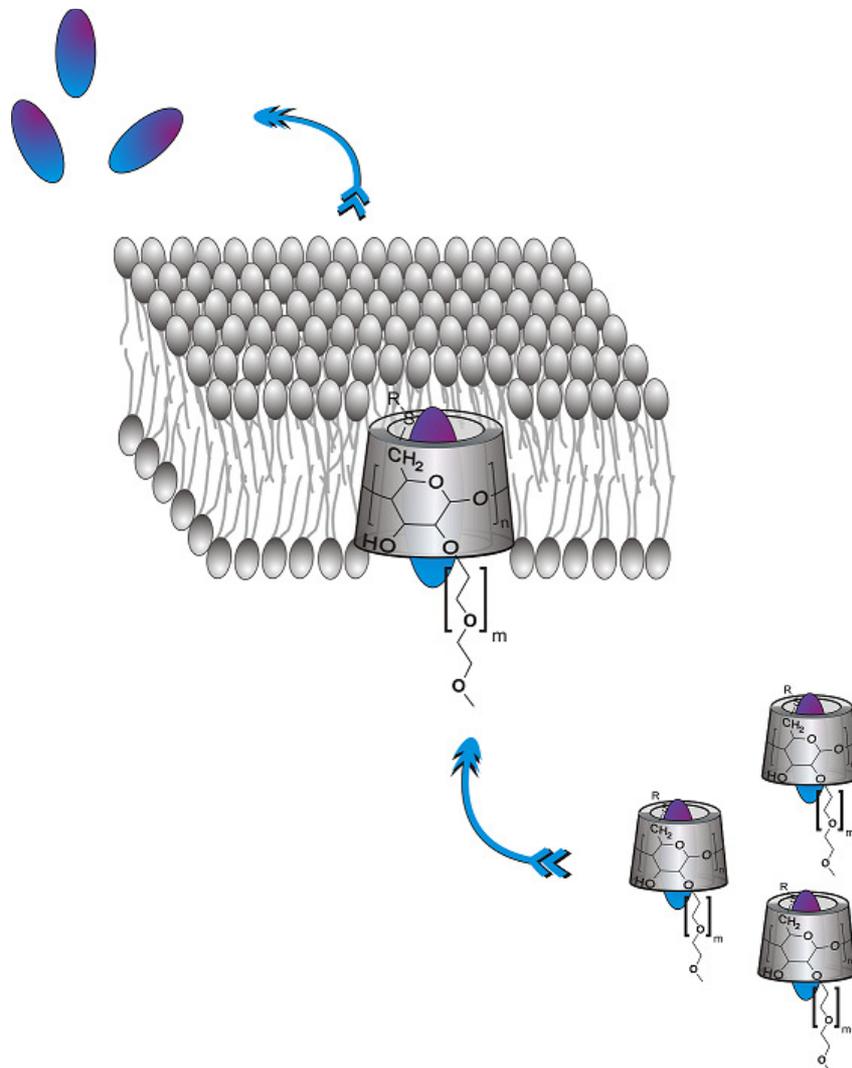


Die Synthese amphiphiler 6-Thioalkyl-Cyclodextrine und Poly(cyclodextrinylacrylamid)e zum Transport hydrophober Farb- und Wirkstoffe

Dissertation



Lisa Franziska Becker

Saarbrücken 2015

**Die Synthese amphiphiler
6-Thioalkyl-Cyclodextrine und
Poly(cyclodextrinylacrylamid)e
zum Transport hydrophober
Farb- und Wirkstoffe**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen
Grades der Doktorin der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen-Fakultät III
(Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften)
der Universität des Saarlandes

von Diplom-Chemikerin

Lisa Franziska Becker

Saarbrücken 2015

Tag des Kolloquiums: 15. Januar 2016
Dekan: Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dirk Bähre
Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Wenz
Dr. Alexander Titz
.....
Vorsitz: Prof. Dr. Johann Jauch
Akad. Mitarbeiter: Dr. Josef Zapp

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 1. Dezember 2011 bis zum 31. Mai 2015 am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. Gerhard Wenz an der Universität des Saarlandes angefertigt.

*„Ob mir durch Geistes Kraft und Mund
Nicht manch Geheimnis würde kund;
Dass ich nicht mehr mit saurem Schweiß
Zu sagen brauche, was ich nicht weiß;
Dass ich erkenne, was die Welt
Im Innersten zusammenhält.“*

(Goethes Faust - Der Tragödie erster Teil)

für meine allerliebste Großmutter

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die Synthese neuer, definierter sowie wasserlöslicher Cyclodextrine (CDs), die durch Komplexbildung in der Lage sind, hydrophobe Gastmoleküle in wässrigem Medium zu solubilisieren.

Die Komplexierung lipophiler Anästhetika wie z. B. *Midazolam* und *Sevofluran* ist mit Erfolg gelungen. Außerdem wurden Farbstoffe wie NILROT und modifizierte BODIPYS erfolgreich eingeschlossen und weitere hydrophobe Wirkstoffe wie *Haloperidol* oder *Testosteron* wasserlöslich gemacht.

In ihrer Herstellung wurden die wasserlöslichen CDs sowohl an primärer als auch sekundärer Seite regioselektiv modifiziert. Es wurden hydrophobe 6-Thioalkyl-CDs verschiedener Kettenlänge und (bi-)funktionelle Ethylenglykolmonomethylether-Spacer erfolgreich synthetisiert, die weiterhin in einer nukleophilen Kupplungsreaktion miteinander verknüpft werden konnten.

Somit konnten wasserlösliche und eindeutig definierte, hydrophile bzw. amphiphile CDs synthetisiert werden, deren LCST im Hinblick auf biologische Anwendungen nicht im Bereich der Körpertemperatur liegt. Stellvertretend für alle hergestellten CDs zeigt **25** bei klinisch relevanten Konzentrationen weder toxische, mutagene noch hämolytische Eigenschaften.

In einem weiteren Themenkomplex wurden Poly(cyclodextrinylacrylamid)e erfolgreich synthetisiert und analysiert, wobei als Copoymere *N*-Isopropylacrylamid (NiPAAm), Hydroxyethylacrylamid (HEAA) und Dimethylacrylamid (DMAA) in unterschiedlichen Verhältnissen verwendet wurden.

Summary

The present work deals with the synthesis of new, well defined and water soluble Cyclodextrins (CDs), which are able to solubilize hydrophobic guest molecules due to complex formation in aqueous media.

Complexation of lipophilic anesthetics e.g. *midazolam* and *sevoflurane* was successfully obtained. In addition, dyes such as NILE RED and modified BODIPYS were successfully solubilized, also as other hydrophobic APIs like *haloperidol* and *testosterone*.

In their preparation, all water-soluble CDs were modified regioselectively at both primary and secondary face. First of all, hydrophobic 6-thioalkyl-CDs with different chain lengths and (bi-)functional ethylene glycol monomethyl ethers were successfully synthesized and linked in a nucleophilic coupling reaction.

Thus new, well defined and water soluble Cyclodextrins (CDs) have been developed, measurements of LCST were applied and in respect to biological applications, it is at no time in range of body temperature. Representing all synthesized hydrophilic CDs, **25** showed neither toxic or mutagenic nor hemolytic properties at clinically relevant concentrations.

Another topic deals with the synthesis of Poly(cyclodextrinylacrylamide)s. All polymers have been successfully synthesized and analyzed; *N*-isopropylacrylamide hydroxyethylacrylamide and dimethylacrylamide were used as comonomers in different ratios.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Cyclodextrine	1
1.1.1	Regioselektive Modifizierung von Cyclodextrinen	4
1.1.2	Amphiphile Cyclodextrine: Arten und Synthese	6
1.1.3	Cyclodextrine als Wirkstofftransporter	10
1.2	Besondere Gastmoleküle für Cyclodextrine	13
1.2.1	Hydrophobe Farbstoffe.....	13
1.2.2	Lipophile Anästhetika	16
1.2.3	Xenon.....	18
1.2.4	Weitere hydrophobe Wirkstoffe	19
1.3	Transport von Cyclodextrin-Gast-Komplexen im Körper	21
2	ZIELSETZUNG	24
3	SYNTHESE HYDROPHOBER 6-THIOALKYL-CYCLODEXTRINE	25
4	SYNTHESE (BI-)FUNKTIONELLER ETHYLENGLYKOL-SPACER.....	27
4.1	Herstellung iodterminaler Ethylenglykole	27
4.2	Synthese bifunktioneller Spacer.....	31
5	SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN WASSERLÖSLICHER CYCLODEXTRINE ..	34
5.1	Kupplungsreaktionen	34
5.1.1	Kritische Lösungstemperaturen	41
5.2	Einschluss von Farbstoffen.....	43
5.2.1	NILROT.....	43
5.2.2	BODIPY-Farbstoffe.....	46
5.3	Einschluss von Anästhetika	49
5.3.1	Toxizitäts- und Transportstudien	59
5.4	Einschluss von Xenon	63
5.4.1	Hyper-CEST-Methode	69
5.5	Einschluss weiterer hydrophober Wirkstoffe	73
6	SYNTHESE UND ANALYSE VON POLY(CYCLODEXTRINYLACRYLAMID)EN ..	75
6.1	Synthese der Monomerbausteine	76
6.2	Polymerisation der Cyclodextrinbausteine	78

6.3	Copolymerisation.....	80
6.4	Bestimmung der Molmasse.....	84
7	AUSBLICK	86
8	EXPERIMENTELLER TEIL	87
8.1	Materialien	87
8.2	Methoden und Geräte	87
8.2.1	NMR-Spektroskopie.....	87
8.2.2	FT-IR-Spektroskopie	88
8.2.3	Massenspektrometrie.....	88
8.2.4	Gelpermeationschromatographie	88
8.2.5	Dünnschichtchromatographie.....	89
8.2.6	Ultra-/Nanofiltration	89
8.2.7	Zentrifugation	89
8.2.8	Lyophilisation.....	89
8.2.9	Bestimmung der kritischen Lösungstemperatur (LCST).....	90
8.2.10	Zytotoxizitätsstudien	90
8.2.11	Transportstudien mit <i>Midazolam</i>	91
8.3	Präparativer Teil	93
8.3.1	Synthese der 6-Thioalkyl-Cyclodextrine	93
8.3.2	Synthese der (bi-)funktionellen Ethylenglykolketten	100
8.3.3	Synthese der wasserlöslichen Cyclodextrine	112
8.3.4	Synthese der Poly(cyclodextrinylacrylamid)e	130
9	ANHANG	139
9.1	Toxizitätsuntersuchungen	139
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	141
11	LITERATURVERZEICHNIS	145
12	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	152
13	TABELLENVERZEICHNIS	157
14	DANKSAGUNG	158
15	LEBENS LAUF	160

1 Einleitung

1.1 Cyclodextrine

Als Cyclodextrine^[1] (CDs) bezeichnet man eine Substanzklasse der cyclischen Oligosaccharide, die aus α -1,4-verknüpften D-Glucose-Einheiten aufgebaut sind. Hierbei bezeichnet man die zyklische Anordnung von sechs Zuckermolekülen als α -CD ($n = 6$), von sieben als β -CD ($n = 7$) und von acht als γ -CD ($n = 8$) (vgl. **Abb. 1-1**):

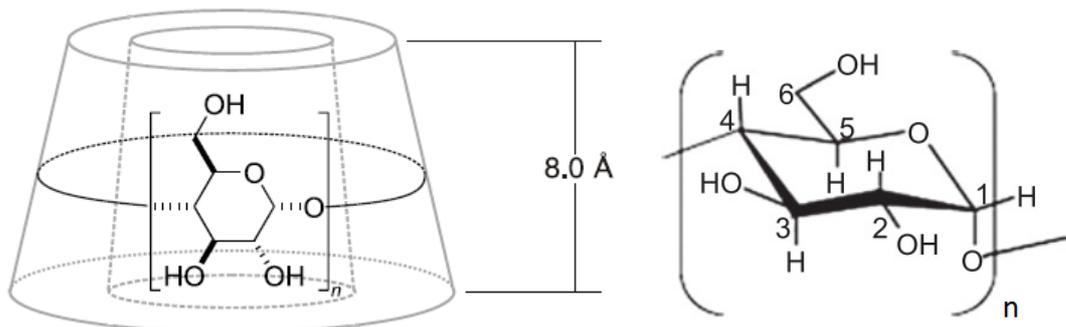


Abbildung 1-1. Allgemeiner räumlicher Aufbau von Cyclodextrinen^[2] (links) und die dreidimensionale Struktur und Nomenklatur der D Glucose-Einheiten^[3] (rechts).

Aufgrund der besonders günstigen Größe ihrer hydrophoben Kavität für viele wasserunlösliche Molekülstrukturen (vgl. **Abb. 1-2**) finden diese konischen Zucker sehr häufig Anwendung im Bereich des Wirkstofftransports.

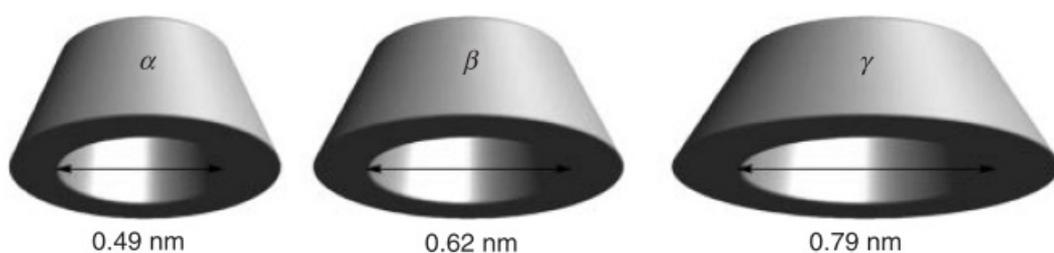


Abbildung 1-2. Innere Abmessungen (Durchmesser ϕ) der am häufigsten verwendeten CDs.^{[2][4]}

Cyclodextrine wurden erstmals 1891 von Villiers^[5] isoliert, aber erst 1903 von Schardinger^[6] als zyklische Oligosaccharide charakterisiert. Beweise zur Ausbildung von Einschlussverbindungen wurden erstmals im Jahre 1932 von Pringsheim^[7] geliefert.

Er diskutiert ausführlich die Struktur von Monosacchariden und die kristallinen Polysaccharide („Polysaccharide erster Art“), sowie von Polysacchariden „kolloidaler Natur“, die er als „Polysaccharide zweiter Art“ bezeichnet und erstmals das Vorkommen von Einschlussverbindungen.

Alle kommerziell erhältlichen CDs sind über den enzymatischen Abbau von Amylose durch das Enzym *Cyclodextrin-Glycosyltransferase*, auch *CGTase* oder *Cyclodextrinase* genannt, zugänglich. Dieses Enzym kann aus Bakterien, wie z. B. *Klebsiella pneumoniae*^[8], *Bacillus circulans*^[9] oder *Bacillus macerans*^[10] gewonnen werden, es baut jedoch die verschiedenen Ringgrößen nicht immer spezifisch ab. Aus diesem Grund werden in einem weiteren Schritt spezielle Fällungsmittel eingesetzt, die in einem Trennungsgang eingesetzt werden, damit so die verschiedenen Ringgrößen voneinander getrennt werden können. Hierbei macht man sich das spezifische Einschlussverhalten der CDs zu Nutze und trennt zunächst mit einer Mischung aus Tetrachlorethylen und Tetrachlorethan alle zyklischen Oligosaccharide aus der Stärkelösung ab, um diese dann in weiteren Schritten einzeln auszufällen. Hierbei wird α -Cyclodextrin mittels Cyclohexan oder 1-Decanol ausgefällt, β -Cyclodextrin wird durch Fluorbenzol oder Toluol abgetrennt und für γ -Cyclodextrin wird als Fällungsmittel Anthracen oder Cyclohexadec-8-en-1-on benutzt.^{[11][12]}

Viele CDs finden heutzutage breite Anwendung u.a. in der kosmetischen und pharmazeutischen Industrie, sowie Biomedizin.^[13] So können sie zum Beispiel als Stabilisatoren in pharmazeutischen Formulierungen^[14] oder als Solubilisationshilfen von Wirkstoffen^[3] eingesetzt werden und damit zu deren Erhöhung der Bioverfügbarkeit^[15] beitragen. Diese Eigenschaften der sog. *Wirt-Gast Chemie*^[16] sollen auch in dieser Arbeit hinreichend genutzt werden (**Abb. 1-3**):

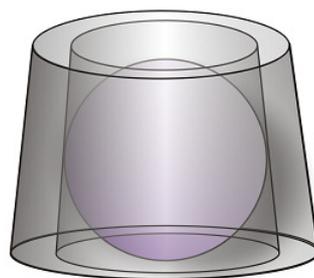


Abbildung 1-3. Wirt-Gast-Komplex aus Cyclodextrin (Kegel) und hydrophobem Molekül (Kreis).

Anhand folgender Kalottenmodelle (**Abb. 1-4**) lassen sich anschaulich Zonen unterschiedlicher Polarität der CDs erkennen, die für das Einschussverhalten und somit die Solubilisierung eines hydrophoben Wirkstoffs, wie im Folgenden beschrieben, eine essentielle Rolle spielen:

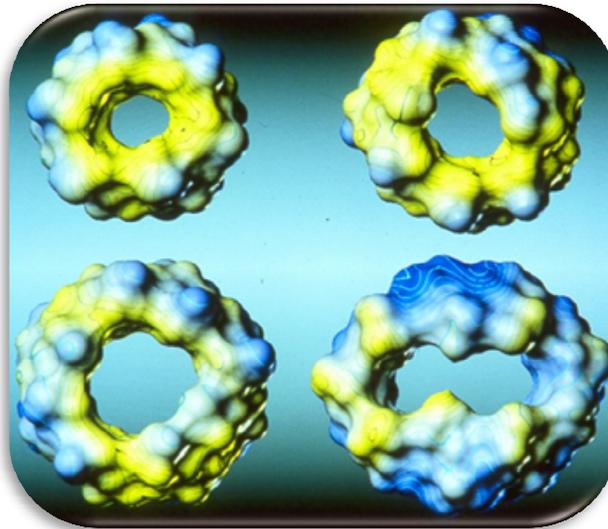


Abbildung 1-4. Kalottenmodelle von α -, β -, γ -, und δ -Cyclodextrin (v. l. oben nach r. unten).^[2]

Alle Cyclodextrine sind nach außen hin polar (*exohydrophil*, hier **blau** dargestellt) und in ihrem Innern apolar (*endolipophil*, hier **gelb** dargestellt). Gerade deshalb eignen sie sich gut als Wirte zum Einschuss von lipophilen Gastmolekülen.^[1]

1.1.1 Regioselektive Modifizierung von Cyclodextrinen

Durch die gezielte Modifizierung von Cyclodextrinen können deren Eigenschaften in Bezug auf das Einschlussvermögen hydrophober Moleküle und deren Löslichkeit in wässrigen und organischen Medien entscheidend verändert werden.^[1]

Hierbei können beide Seiten des Cyclodextrins, die *primäre* und *sekundäre* Seite, jeweils getrennt voneinander funktionalisiert werden und man erhält Cyclodextrine mit unterschiedlichster Struktur und somit auch Polarität (**Abb. 1-5**):

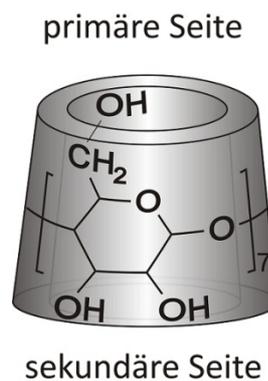


Abbildung 1-5. Primäre und sekundäre Seite am Beispiel eines β -Cyclodextrins.

Wie in obiger **Abbildung 1-5** erkennbar, befinden sich am Beispiel des β -Cyclodextrins an primärer Seite sieben, an sekundärer Seite vierzehn Hydroxygruppen, die modifiziert werden können.

Je nach Modifikation oder Substitution der OH-Gruppen kann sich die Kavität des CDs sowohl in ihrer Form als auch in ihrer Größe stark verändern. Derivate mit (ionischen) Thioethern als Seitengruppen sind beispielsweise dafür bekannt, starke Bindungen mit hydrophoben Molekülen einzugehen und sind somit in der Lage, auch schwer lösliche hydrophobe Wirkstoffe zu solubilisieren.^{[17][18]} Beispiele hierfür sind die bereits kommerziell erhältlichen Derivate *Sugammadex*^[19] und *Captisol*.^[20] Bereits in vorherigen Arbeiten wurden solche Derivate des β -Cyclodextrins erfolgreich synthetisiert, dabei wurde sowohl die primäre als auch die sekundäre Seite des Cyclodextrins modifiziert (**Abb. 1-6**).^[21]

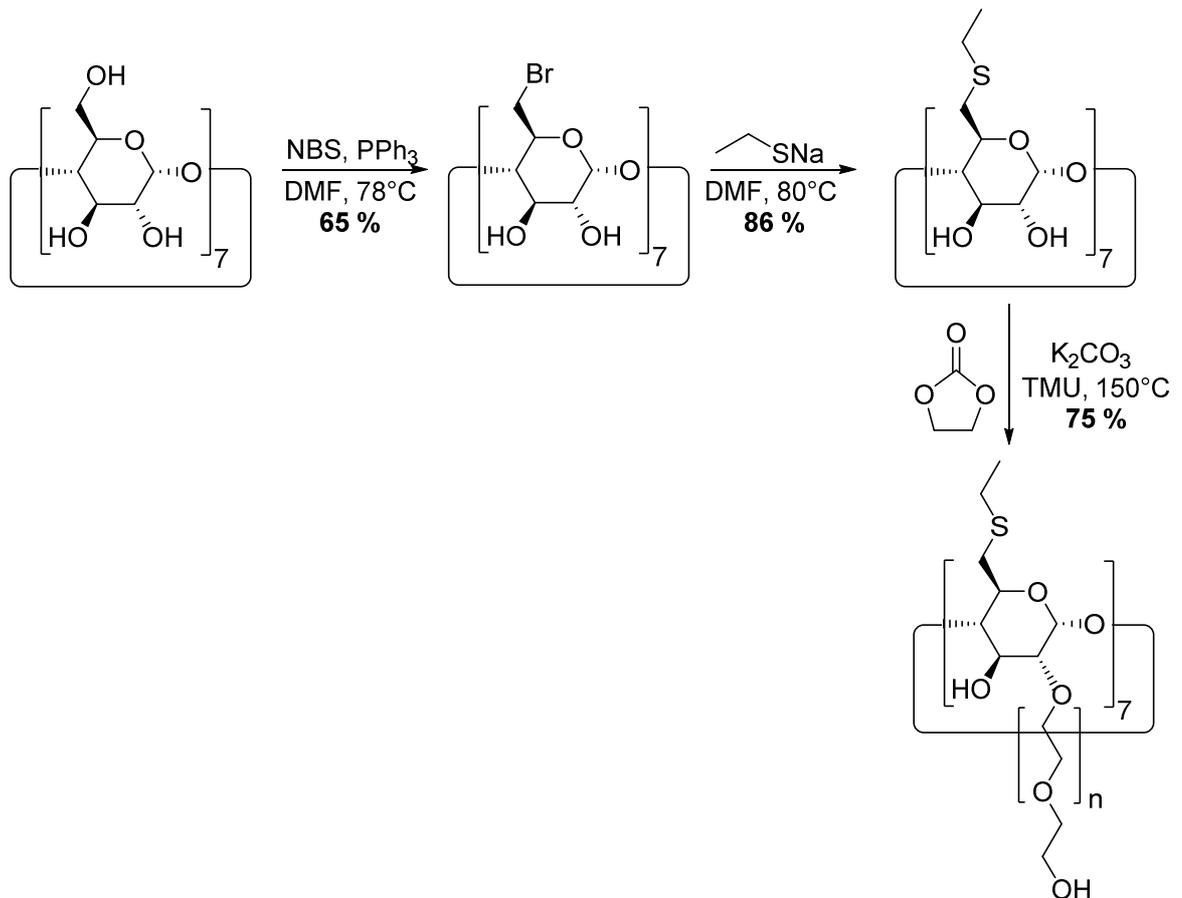


Abbildung 1-6. Dreistufige Synthese zu 6-Thioalkyl- β -Cyclodextrinen in Anlehnung an *Mazzaglia et al.*^[22]

Bereits hier ist erkennbar, dass die sekundär mit Oligoethylenglykol modifizierten 6-Thioalkyl- β -Cyclodextrine nach *Mazzaglia et al.*^[22] in guten Ausbeuten in drei Stufen einfach herzustellen sind. Es handelt sich hierbei um statistische und amphiphile β -Cyclodextrin-Derivate, die in folgender Arbeit weiterentwickelt und deren Synthesestrategie auf andere Cyclodextrine übertragen werden soll. Jene Endprodukte sollen noch intensiver analysiert und zukünftig als Transporter für hydrophobe Wirkstoffe zum Einsatz kommen.

1.1.2 Amphiphile Cyclodextrine: Arten und Synthese

Als *Amphiphilie* wird jene chemische Eigenschaft einer Substanz bezeichnet, die sowohl polare (hydrophile) als auch apolare (lipophile) Gruppen enthält. In der Konsequenz sind jene Substanzen sowohl in polaren Lösungsmitteln wie Wasser als auch in organischen, apolaren Lösungsmitteln löslich.^[23]

Amphiphile Cyclodextrine sind erst seit etwa 25 Jahren bekannt und wurden erstmals im Jahre 1986 von *Kawabata et al.*^[24] synthetisiert. Es folgten Arbeiten von *Ling et al.*^[25] im Jahre 1993 über die Ausbildung flüssigkristalliner Strukturen amphiphiler Verbindungen.

Zunächst können amphiphile CDs aufgrund ihrer äußeren Form unterschieden werden. An primärer Seite monosubstituierte Derivate werden je nach Aussehen des Substituenten auch als *lollipop-shaped (links)* bzw. *cup-and-ball-shaped (rechts)* amphiphile CDs bezeichnet (**Abb.1-7**):

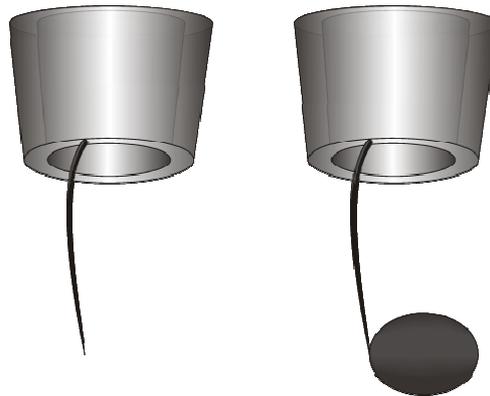


Abbildung 1-7. *Lollipop-*(l.) und *cup-and-ball-shaped* (r.) amphiphile CDs.^[26]

Auch persubstituierte Derivate können aufgrund ihrer äußeren Form in verschiedene Gruppen unterteilt werden. In der Literatur wird zwischen *medusa-like*, *skirt-shaped* und *bouquet-like* amphiphilen CDs unterschieden (**Abb. 1-8**):

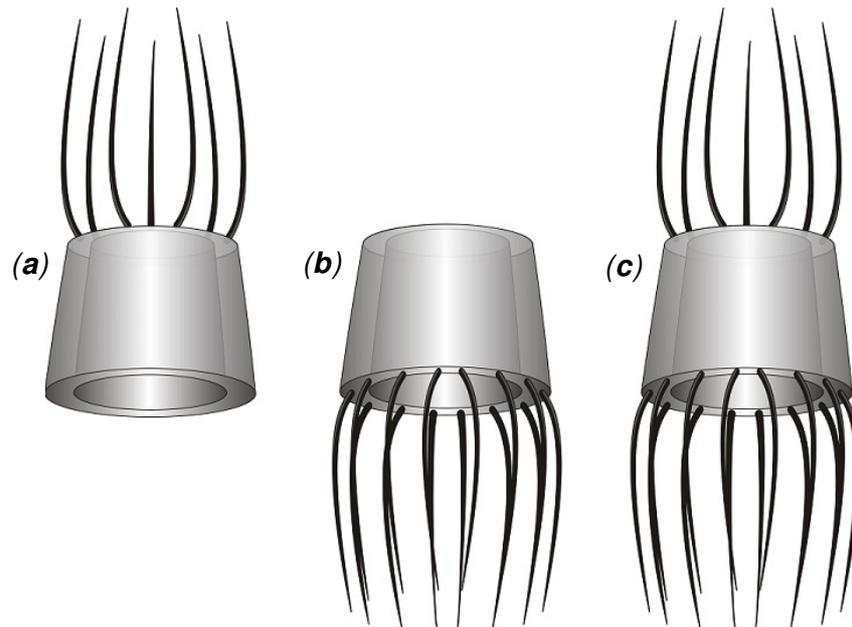


Abbildung 1-8. Formen persubstituierter amphiphiler CDs: **(a)** Medusa-like, **(b)** skirt-shaped und **(c)** bouquet-shaped.^[27]

Medusa-like amphiphile CDs **(a)** sind aufgrund ihrer einfachen Synthese eine häufig vorkommende Variante. Sie können in einer zweistufigen Synthese durch nukleophile Substitution an der primären Seite erhalten werden. Im ersten Schritt werden die primären Hydroxygruppen aktiviert, etwa durch Tosylierung oder Halogenierung,^[28] wonach mittels nukleophiler Substitution mit einem Alkoholat oder Thiolat das Endprodukt erhalten wird.^[25,29]

Skirt-shaped amphiphile CDs **(b)** lassen sich in einer drei- bzw. vierstufigen Synthese darstellen. Hierbei werden zunächst die primären Hydroxygruppen durch eine geeignete Schutzgruppe wie z. B. Silylgruppen geschützt, die sekundäre Seite umgesetzt, um schlussendlich die primäre Seite wieder zu entschützen und die freien Hydroxygruppen zu erhalten.^[30]

Bouquet-shaped amphiphile CDs **(c)** sind sowohl an der primären als auch an der sekundären Seite modifiziert. Sie enthalten meist lange Alkylketten, wobei es sich um langkettige Ester- oder Ethergruppen handelt.^[31] Durch die Modifizierung der CDs sowohl an der primären als auch an der sekundären Seite wird die Wasserlöslichkeit des nun amphiphilen Moleküls stark verringert.

Zum Anderen können amphiphile CDs aufgrund ihrer Ladung unterschieden werden. Allgemein gibt es ionische und nicht-ionische Molekülstrukturen (**Abb. 1-9**):

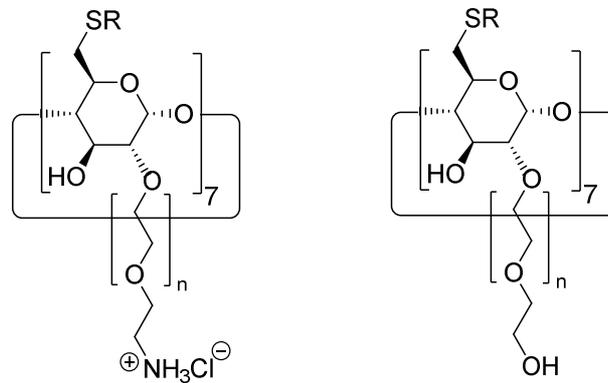


Abbildung 1-9. Ionisches^[32] (l.) bzw. nichtionisches^[22] (r.) amphiphiles CD.

Das in **Abbildung 1-9** dargestellte kationische Derivat mit Thioether als hydrophobem Molekülteil und derivatisiertem Polyethylenglykol (PEG) in 2-Position wurde von *Donohue et al.*^[32] 2002 synthetisiert, das nichtionische amphiphile CD von *Mazzaglia et al.*^[22], wie auch in vorheriger Arbeit bereits adaptiert^[21], im Jahr 2001. Hierbei kann die Alkylkette des Thioethers verschiedene Längen haben. Das ionische Derivat wurde mit einer Kettenlänge von sechs und 16 ($R = C_6H_{13}, C_{16}H_{33}$), das nichtionische Derivat zusätzlich mit Kettenlängen von zwei und zwölf ($R = C_2H_5, C_{12}H_{25}$) synthetisiert. Die PEG-Kette hat im Durchschnitt eine Länge von ein bis drei Einheiten ($n = 0-2$).

Ionische Derivate lassen sich wiederum in anionische und kationische, amphiphile CDs unterteilen (**Abb. 1-10**), nicht-ionische in selektiv modifizierte und persubstituierte CD-Derivate (**Abb. 1-11**).

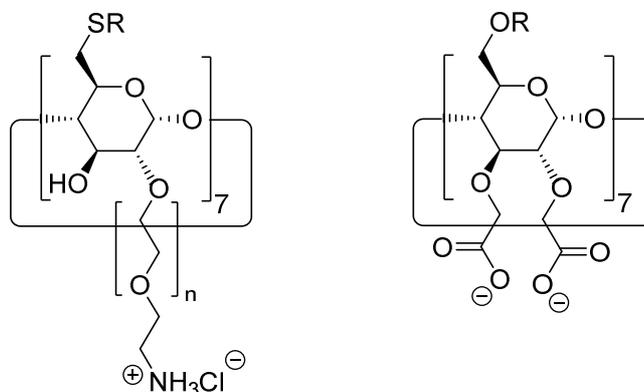


Abbildung 1-10. Kationisches^[32] (l.) bzw. anionisches^[33] (r.) amphiphiles CD.

Anionische, amphiphile CDs wurden u.a. von *Kraus et al.*^[34] durch Derivatisierung der sekundären Seite synthetisiert. Hierbei wurden allylierte CDs eingesetzt, mittels OsO_4 zum Alkohol umgesetzt und anschließend mit TEMPO zur Carbonsäure oxidiert. *Roehri-Stoeckel*^[35] kuppelten Carbonsäureester mittels „Click-Chemie“ an die primäre Seite des CDs. An ein Per-6-Azidoderivat des CDs wurde in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition ein Carbonsäureester mit Acetyleneinheit unter Ausbildung eines Triazolrings gekuppelt.

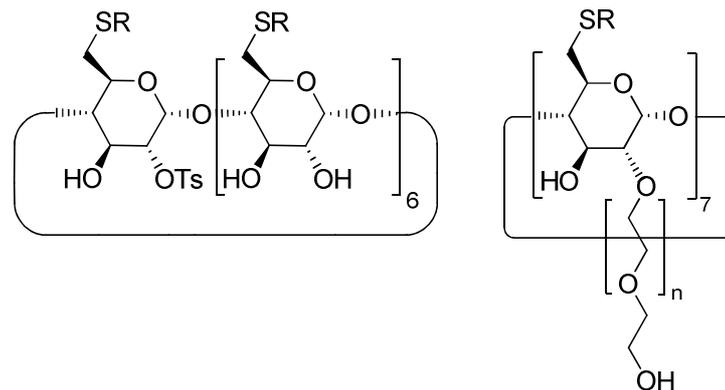


Abbildung 1-11. Mono-^[36](l.) bzw. persubstituiertes^[22](r.) amphiphiles CD.

Monosubstituierte, amphiphile CDs werden durch selektive Reaktion einer Hydroxygruppe, entweder einer primären oder einer sekundären, synthetisiert.

Grund für das große Interesse zur Herstellung solcher Verbindungen ist ihre Anwendung im pharmazeutischen und medizinischen Bereich. Durch das Vorhandensein von polaren sowie apolaren Molekülgruppen erhofft man sich eine verbesserte Interaktion sowohl mit wässrigen Systemen wie Blut, als auch mit biologischen Membranen und hydrophoben Medikamenten^[13] Apolare Gruppen können hierbei langkettige Ester oder Ether sein, als polare Gruppen können ionische Substituenten bzw. Carbonsäurederivate verwendet werden. Auch die Herstellung von Nanopartikeln und anschließende orale Administration sind bereits in der Literatur beschrieben.^[37]

1.1.3 Cyclodextrine als Wirkstofftransporter

Allgemein setzt die Verwendung eines Cyclodextrins als Wirkstofftransporter die Ausbildung eines Wirt-Gast-Komplexes zwischen CD (Wirt) und zu transportierendem Wirkstoff (Gast) voraus und kann anhand folgender Abbildung (**Abb. 1-12**) verdeutlicht werden:

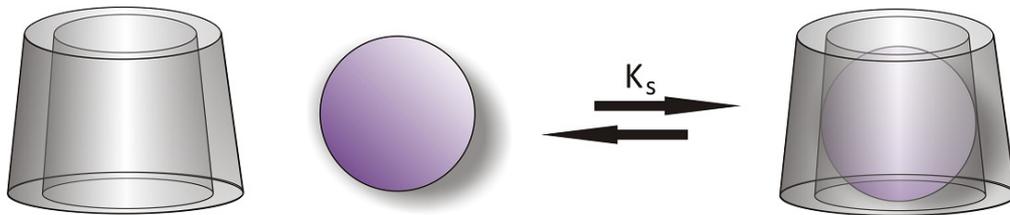


Abbildung 1-12. Ausbildung eines Wirt-Gast-Komplexes, hier dargestellt als Gleichgewichtsreaktion; K_s = Gleichgewichtskonstante.

Der abgebildete Kegelstumpf steht stellvertretend für den CD-Wirt, die farbige Kugel für den zu solubilisierenden Gast. K_s entspricht der Gleichgewichtskonstanten der Komplexbildung für beide Komponenten. Sie steht für die Stärke der Komplexbildung, sagt jedoch nichts über die Menge des gebundenen Wirkstoffs in der Kavität des CDs aus. Hierfür kann der Begriff des *Füllgrads* verwendet werden. Er wird entweder in mol% oder g% angegeben und gibt eindeutig an, wieviel Prozent an CD mit Wirkstoff beladen sind.^[38]

Es gibt bereits viele kommerziell erhältliche nicht amphiphile CD-Wirkstoff-Komplexe, die auf eine lange und weitreichende pharmazeutische Anwendung zurückblicken können (**Tab. 1**).^{[26][39]} Sie finden u.a. Verwendung in Form von Tabletten, Suppositorien, Kaugummi oder zur intravenösen Darreichung:

Tabelle 1. Beispiele von pharmazeutischen Präparaten, die CDs enthalten.^[40]

Wirkstoff	CD	Markenname	Darreichungsform	Land
Alpostadil	α	<i>Prostavastin, Rigidur</i>	Lösung zur intravenösen- Administration	Japan, Europa, USA
Omeprazol	β	<i>Omebeta</i>	Tablette	Europa

Piroxicam	β	<i>Brexin, Floen, Cicladon</i>	Tablette, Suppositorium	Europa, Brasilien
Cephalosporin	β	<i>Meiact</i>	Tablette	Japan
Nicotine	β	<i>Nicorette, Nicogum</i>	Tablette, Kaugummi	Europa
Mitomycin	HP β CD	<i>Mitozytrex</i>	Intravenöse Injektion	Europa, USA
Chloroamphécinol	Me β CD	<i>Clorocil</i>	Augentropfen	Europa
17- β -Estradiol	Me β CD	<i>Aerodiol</i>	Nasenspray	Europa

Auf diese Weise kann auch das lipophile Narkosemedikament *Propofol* (2,6-Diisopropylphenol, vgl. **Abb. 1-18**) durch den Einschluss in ein Sulfobutyl-etherderivat des β -Cyclodextrins oral verfügbar gemacht werden.^[16]

Im Allgemeinen werden bisher jedoch nur wenig amphiphile CDs als Transporter verwendet, wobei diese doch in besonderem Maße die Voraussetzungen zur An- oder Einlagerung in biologische Membranen erfüllen und somit eine neue und vielversprechende Substanzklasse im großen Bereich des Wirkstofftransports (**Abb. 1-13**) darstellen.^[13]

Mazzaglia et al.^[42] verwenden amphiphile 6-Thioalkylcyclodextrine als Transporter für das hydrophobe Phytoöstrogen *Genistein*, *Memisoglu-Bilensoy et al.*^[43] konnten bereits 2005 ein Derivat des Brustkrebsmedikaments *Tamoxifen* in amphiphile β -CD-Nanopartikel einschließen. Oft werden amphiphile CDs in Form von Nanopartikeln dazu genutzt, Wirkstoffe an ihren Wirkort zu transportieren.^[44]

Ein weiteres Anwendungsgebiet meist kationischer amphiphiler CDs ist das weite Feld des „Gene Delivery“;^[45] im Besonderen des *siRNA*-Transports^{[46][47][48]} und der Gentransfektion.^[49]

Viele amphiphile Cyclodextrine lagern sich zudem zu supramolekularen Strukturen zusammen. Dies können Mizellen (**Abb. 1-13**),^[50] Vesikel,^[51] Einfachschichten,^[52] doppelschichtige Vesikel,^{[53][29]} Nanokapseln^[37] oder flüssigkristalline Nanopartikel^[25] sein. Hierbei kann es auch zur Ausbildung von Nanotubes^[34] und Janus-Partikeln^[54]

kommen. Dadurch wird eine Verbesserung des Wirkstoffeinschlusses und somit auch des Transports im wässrigen Milieu erhofft.^[24,46]

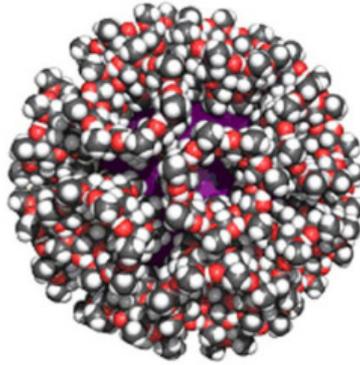


Abbildung 1-13. Kalottenmodell einer Cholesterol-2,6-di-O-methyl-β-cyclodextrin-Mizelle.
(Rückschluss aus dem Länge-Dichte-Profil von Messungen der Neutronen und Röntgenstreuung).^[50]

1.2 Besondere Gastmoleküle für Cyclodextrine

Cyclodextrine sind seit jeher dafür bekannt, hydrophobe Gastmoleküle größen-spezifisch einzuschließen. Hierbei schließt α -Cyclodextrin besonders gut aliphatische Molekülstrukturen^[55] und auch Gase wie beispielsweise *Xenon*^[56] (vgl. **Abb. 1-22**) ein. β -Cyclodextrine sind spezifisch für Sechsringverbindungen oder Käfigstrukturen wie *Adamantan* oder *Carborane*^[57] und γ -Cyclodextrine solubilisieren größere Moleküle wie *Fullerene*,^[58] *Naphthalin*, *Azulen* oder *Tetracen*.^[18]

Im Folgenden werden verschiedene Gastmoleküle beschrieben, die im Verlauf der Arbeit von verschiedenen amphiphilen oder hydrophilen Derivaten des Cyclodextrins solubilisiert und untersucht werden.

1.2.1 Hydrophobe Farbstoffe

1.2.1.1 NILROT

NILROT (**Abb. 1-14**), ein neutraler, hydrophober und solvatochromer Phenoxazin-Farbstoff^[59] ist nur schwer in wässrigen Lösemitteln wie H_2O oder *HEPES*-Puffer löslich ($G_0 = 0.69 \mu M$)^[60] und zeigt aufgrund seiner Solvatochromie einen bathochromen Shift der UV-Absorption mit wachsender Polarität des Lösemittels (vgl. **Abb. 5-6**).

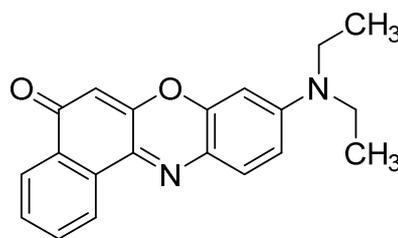


Abbildung 1-14. NILROT, ein solvatochromer Phenoxazin-Farbstoff.^[59]

Zur Anwendung kommt der Farbstoff als Fluoreszenzmarker in Zellen^[61] oder für Vesikel^[62] bzw. allgemein als Marker für biologische Systeme, im Speziellen von Proteinoberflächen^[61] oder intrazellulären Lipidtröpfchen.^[63] *Burgess et al.*^[64] nutzen NILROT als Energietransferkassette zur Erzeugung von Chemolumineszenz ebenfalls zur Markierung biologischer Systeme.

In folgender Abbildung (**Abb. 1-15**) sind photophysikalische Eigenschaften des Farbstoffs zusammengefasst:

$\lambda_{\text{ex}}/\text{nm}$	$\lambda_{\text{max,f}}/\text{nm}$	Φ_f	τ_f/ns	conditions
600	660		0.42	H ₂ O
580	612/650		2.8/0.9	pH 8.7 (tris buffer)
591	657			H ₂ O
550	665	0.018	0.65	H ₂ O
559	629	0.57	3.65	EtOH

Abbildung 1-15. Photophysikalische Eigenschaften des Fluoreszenzfarbstoffs NILROT in verschiedenen Medien.^[65]

Hierbei entspricht die erste Spalte der maximalen Absorptionswellenlänge, es folgen maximale Fluoreszenz-Emissionswellenlänge, Fluoreszenz-Quantenausbeute und Fluoreszenzlebensdauer im entsprechenden Medium.

NILROT wurde bis dato bereits in β - und γ -Cyclodextrine komplexiert. *Srivatsavoy*,^[66] *Hazra*^[60] und *Wagner*^[67] benutzen hierbei jedoch lediglich native Cyclodextrine.

1.2.1.2 BODIPY-Farbstoffe

Die in folgender Abbildung (**Abb. 1-16**) gezeigten Molekülstrukturen zählen zu den sogenannten BODIPY (Bordifluorid-dipyrrinato-Komplex)-Fluoreszenzfarbstoffen:

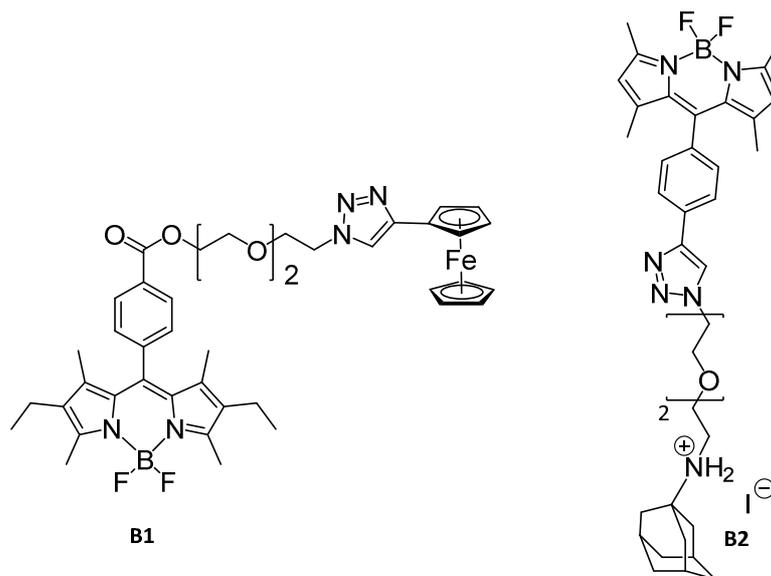


Abbildung 1-16. Ferrocen- und adamantansubstituierter BODIPY **B1** ($G_0 = 0.0 \mu\text{M}$) und **B2** ($G_0 = 280.46 \mu\text{M}$).

Hierbei handelt es sich um 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-Farbstoffe,^[68] die eine starke UV-Absorption sowie eine scharfe Fluoreszenzemission und damit verbundene hohe Quantenausbeuten zeigen. Gegenüber Polarität und pH ihrer Umgebung sind sie weitestgehend unempfindlich und unter physiologischen Bedingungen stabil. Gerade deshalb eignen sich BODIPY-Farbstoffe hervorragend als Fluoreszenzmarker für z. B. *Cholesterol* bei Mikroskopie an lebenden Zellen,^[69] für Proteine^[70] oder DNA.^[71] Ein weiteres Anwendungsgebiet kann die spezifische Detektion von Schwermetallen wie z.B. Quecksilber (Hg^{2+}) sein,^[72] auch in Verbindung mit dem Einschluss in native Cyclodextrine. Weitere Einschlussverbindungen sind mit β -Cyclodextrin nach *Ng et al.*^[73] bekannt.

Die Herstellung der hier untersuchten Farbstoff-Systeme ist in nachfolgendem Schema (**Abb. 1-17**) am Beispiel des adamantansubstituierten BODIPY-Farbstoffs **B2** illustriert:

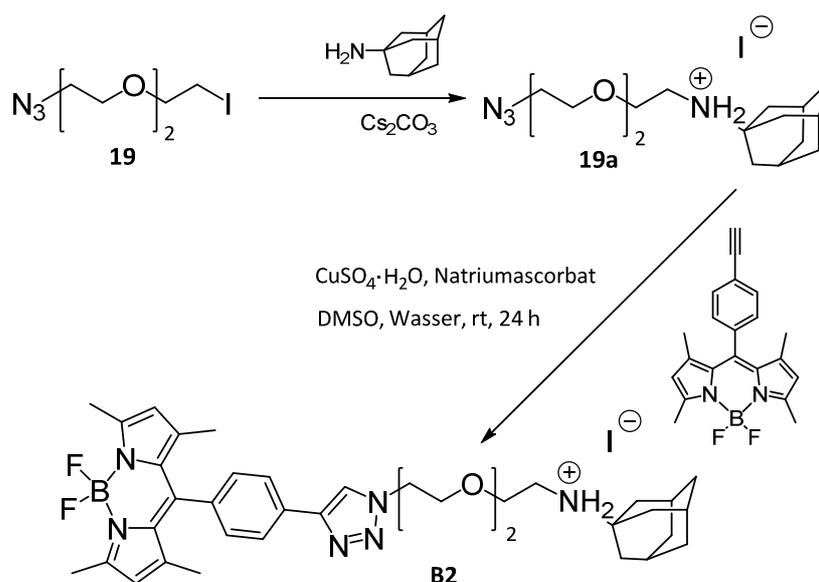


Abbildung 1-17. Syntheseroute des adamantansubstituierten BODIPYS **B2**.

Hierbei wird aus der Ausgangsverbindung, dem bifunktionellen Spacer **19**, in einer nukleophilen Substitutionsreaktion mit 1-Adamantanamin das ebenfalls bifunktionelle Zwischenprodukt **19a** synthetisiert. Dieses wird in einer sogenannten *Click*-Reaktion ([2+3]-Cycloaddition/*Huisgen*-Reaktion)^[74] mit einem bereits alkinfunktionalisierten BODIPY zur Endverbindung **B2** umgesetzt.

1.2.2 Lipophile Anästhetika

1.2.2.1 Injektionsnarkotika

Unter einem *Anästhetikum* versteht man ein Medikament, welches der Erzeugung einer *Anästhesie*, d.h. einem Zustand der Empfindungslosigkeit zum Zweck einer operativen oder diagnostischen Maßnahme dient.^[75]

Bei den folgenden Verbindungen *Propofol* und *Midazolam* (**Abb. 1-18**) handelt es sich um lipophile Wirkstoffe, die beide medizinisch bereits als Narkotikum genutzt werden.

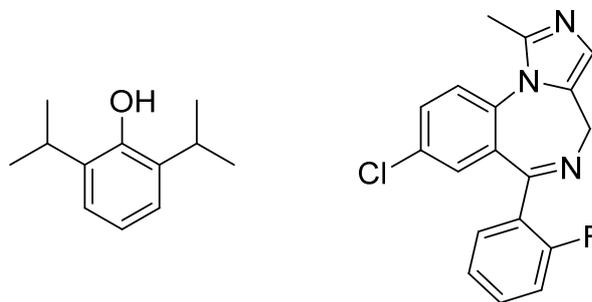


Abbildung 1-18. Struktur der Anästhetika *Propofol* und *Midazolam*.

Propofol, 1,6-Diisopropylphenol, wird bis dato intravenös als Fettemulsion appliziert, da die Löslichkeit in Wasser mit $G_0 = 0.12 \text{ g/L}$ zu niedrig ist. Diese Darreichungsform ist mit wesentlichen Nachteilen behaftet, da sie zum Einen bei der Applikation schmerzhaft ist, zum Anderen eine gute Nährlösung für schnelles Keimwachstum bietet und bei Verabreichung am Patienten mit der Erhöhung der Blutfette (= Hyperlipidämie) einhergeht.^[76] Diese Probleme ließen sich durch Komplexierung in ein Derivat des Cyclodextrins lösen.

Midazolam ist ein Sedativum aus der Gruppe der Benzodiazepine und wirkt angst- und krampflösend sowie muskelrelaxierend. Es zeigt seine beruhigende Wirkung jedoch erst nach 30-60 Minuten, wenn es oral in Form einer Tablette^[77] oder eines Sirups^[78] appliziert wird und hat zudem einen äußerst bitteren Geschmack.^[79] Es wird somit fast ausschließlich zur Prämedikation z. B. vor Operationen eingesetzt. Durch Solubilisierung in einem Cyclodextrin soll es gelingen, den Wirkeintritt zu beschleunigen, somit die Bioverfügbarkeit zu steigern und gleichzeitig durch die

Maskierung des bitteren Geschmacks die „Compliance“ am Patienten, d.h. den sog. Patientenkomfort eindeutig zu erhöhen.^[80] Bisher wurden Cyclodextrine bereits zur Solubilisierung nasaler Applikationen von *Midazolam* genutzt.^[81,82]

1.2.2.2 Inhalationsnarkotika

Folgende Wirkstoffverbindungen (**Abb. 1-19**) *Sevofluran*, *Isofluran* und *Halothan* gehören zur Klasse der volatilen Inhalationsanästhetika^[83] und sind anhand ihrer Molekülstruktur der Gruppe der *Flurane* zuzuordnen.^[84]

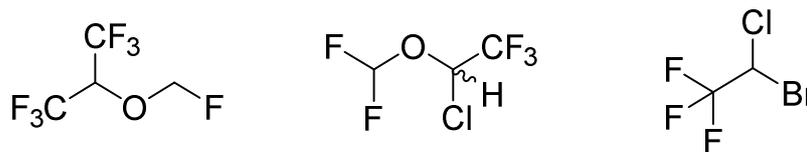


Abbildung 1-19. Struktur der volatilen Narkotika *Sevofluran*, *Isofluran* und *Halothan*.^[84]

Alle oben genannten halogenierten Kohlenwasserstoffe oder Haloether werden oder wurden neben N_2O , *Chloroform* oder *Cyclopropan* aufgrund ihres hohen Dampfdrucks lange Zeit als Inhalationsnarkotika genutzt (vgl. **Abb. 1-20**).^[83]

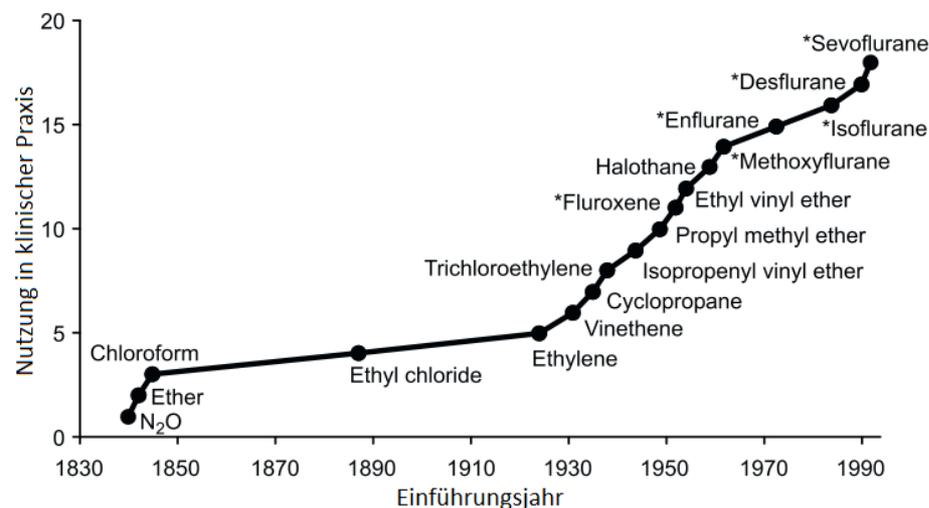


Abbildung 1-20. Geschichte der Inhalationsanästhetika.^[85] (*Verbindungen enthalten Fluorid)

Flurane besitzen mit 48.5 °C für *Isofluran*, 50.2 °C für *Halothan* bzw. 58.8°C für *Sevofluran* einen sehr niedrigen Siedepunkt und sind im wässrigen Medium nur sehr schwer löslich.^[83] Durch den Einschluss in Cyclodextrine wäre eine intravenöse Applikation denkbar und somit eine genauere und einfachere Dosierung möglich. In

dieser Arbeit wird der Einschluss von *Halothan* und *Sevofluran* genau beschrieben, die Untersuchungen von *Isofluran* konnten bis dato noch nicht abgeschlossen werden.

In folgender Abbildung (**Abb. 1-21**) ist der Einschlusskomplex von z. B. *Sevofluran* mit einem 6-Thioalkyl- β -Cyclodextrin dargestellt. Es handelt sich hierbei um einen 1:1-Komplex, d.h. pro CD wird genau ein Molekül *Sevofluran* solubilisiert.

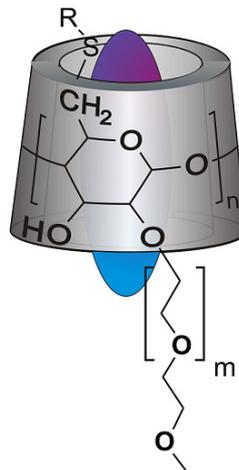


Abbildung 1-21. Wirt-Gast-Komplex: der Einschluss von *Sevofluran* in ein amphiphiles 6-Thioalkyl- β -CD im 1:1-Komplex.

1.2.3 Xenon

Xenon, ein geruchloses und gleichzeitig das seltenste nicht radioaktive Edelgas, wird seit etwa einer Dekade ebenfalls als volatiles Inhalationsanästhetikum genutzt.^[86] Es ist eines der umweltfreundlichsten und verträglichsten Anästhetika und wurde von *Cullen et al.*^[87] vor annähernd 65 Jahren zum ersten Mal beschrieben. Xenon besitzt im Vergleich zu anderen volatilen Narkotika und Propofol die Vorteile, dass bei Anwendung am Patienten der Blutdruck stabiler, der Puls niedriger und ein schnelleres An- und Abfluten des Narkotikums gewährleistet ist.^[88]

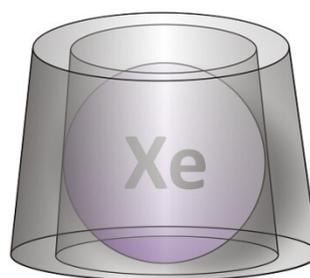


Abbildung 1-22. Abstrakte Darstellung des Einschlusses von *Xenon* in ein CD.^[89]

Obwohl es somit eines der verträglichsten Anästhetika darstellt, kann es aufgrund seiner begrenzten Verfügbarkeit und des daraus resultierenden hohen Preises nur wenig genutzt werden.^[89] Durch den Einschluss in ein Cyclodextrin (**Abb. 1-22**) soll es zukünftig oral oder intravenös applizierbar, somit wesentlich genauer dosierbar und deutlich bezahlbarer werden.

1.2.4 Weitere hydrophobe Wirkstoffe

Zusätzlich zu den in vorherigen Teilkapiteln diskutierten Molekülen werden folgende hydrophobe Wirkstoffe durch die in dieser Arbeit synthetisierte CDs solubilisiert (**Abb. 1-23**):

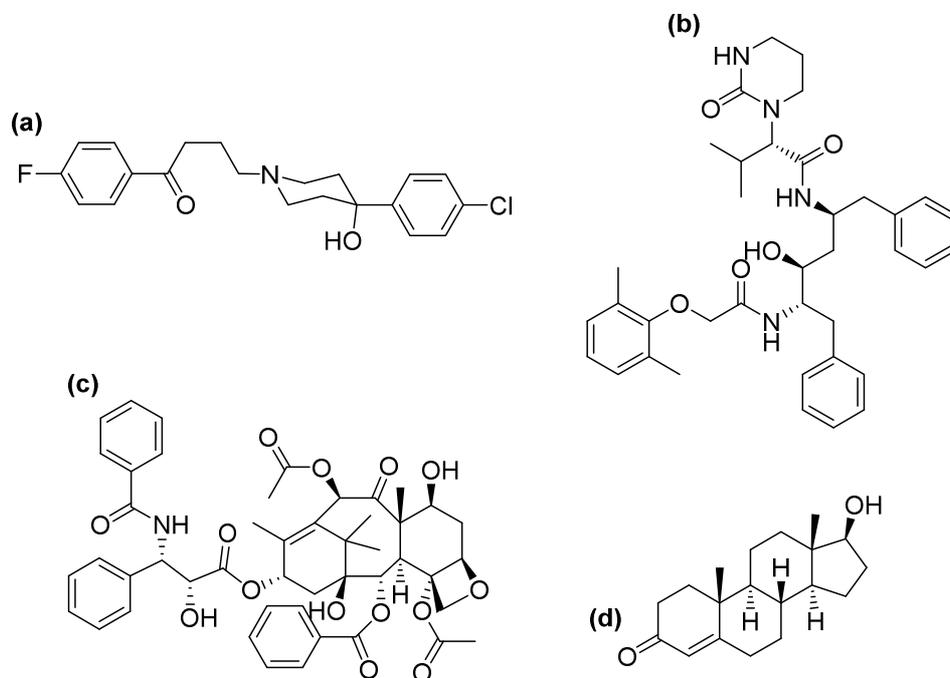


Abbildung 1-23. Haloperidol (a), Lopinavir (b), Paclitaxel (c) und Testosteron (d).

Bei Haloperidol (**Abb. 1-23 (a)**) handelt es sich um ein Neuroleptikum mit geringer Löslichkeit in wässrigen Medien von 0.38 g/L.^[90] Es wurde erstmals im Jahre 1958 von *Hermans* synthetisiert und kann u. a. zur Behandlung von Wahnvorstellungen, körperlicher Unruhe oder Schizophrenie verwendet.^[91] Zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit wird es im Folgenden in Derviate des β -Cyclodextrins eingeschlossen.

Lopinavir (**Abb. 1-23 (b)**) ist ein HIV-Protease Inhibitor aus der Wirkstoffklasse der Virostatika und mit einer Löslichkeit von lediglich $3.6 \cdot 10^{-4}$ g/L schlecht wasserlöslich. Er wird zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendet und zählt somit zu den sogenannten *AIDS-Medikamenten*. Durch Einschluss in Cyclodextrine soll die Wasserlöslichkeit entscheidend verbessert werden.^[92]

Bei *Paclitaxel* (**Abb. 1-23 (c)**), auch *Taxol* genannt, handelt es sich um ein natürliches Diterpenoid, welches aus der Rinde von *Taxus brevifolia*, der westlichen Eibe gewonnen wird. Es findet Anwendung als Zytostatikum und wird zur Behandlung verschiedener Krebsarten wie Darm-, Prostata- oder Brustkrebs genutzt. Die Wasserlöslichkeit ist mit höchstens 6 µg/mL sehr gering und soll deshalb im Folgenden in Derivate des β-Cyclodextrins eingeschlossen werden.^[93]

Testosteron (**Abb. 1-23 (d)**) zählt zur Klasse der Sexualhormone (*Androgene*) und ist mit einer Löslichkeit von 0.02 g/L nur gering wasserlöslich. Es beeinflusst die Ausbildung des männlichen Phänotyps, den Aufbau der Muskelmasse, die Knochendichte sowie den Fett- und Zuckerstoffwechsel. Auf die Haut hat Testosteron eine besondere Wirkung, da es Talgdrüsen stimuliert und das Haarwachstum reguliert.^[94] Durch die Solubilisierung des *Testosterons* durch Cyclodextrine sollen sich neue Anwendungsgebiete ergeben, die Anwendungen in und auf der (Kopf-)Haut betreffen.

1.3 Transport von Cyclodextrin-Gast-Komplexen im Körper

Zugeführte Wirkstoffe sollen im Körper auf schnellstem Weg zu ihrem Wirkort, den Zellen, transportiert werden. Diese sind von einer Lipid-Doppelschicht, der Zellmembran umgeben, die der Wirkstoff passieren muss, um in die Zelle einzudringen (vgl. **Abb. 1-24**). Biologische Membranen sind im Allgemeinen lipophil, ihre Umgebung ist meist ein hydrophiles Milieu (= Blut), weshalb der Wirkstoff bestimmte Voraussetzungen erfüllen muss, um optimal zur Zelle transportiert zu werden und schlussendlich auch aufgenommen werden zu können.

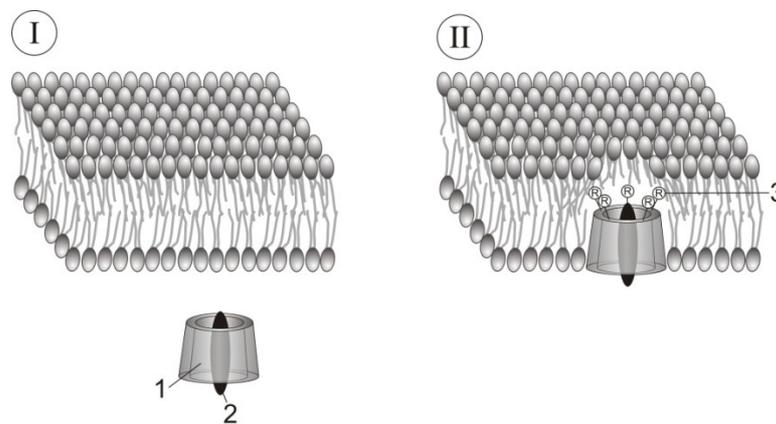


Abbildung 1-24. Phasen des Wirkstofftransports an und in die Zellmembran und den spezifischen Rezeptor; **1** = Cyclodextrin, **2** = Wirkstoff, **3** = Cyclodextrintransporter, **4** = Polymergebundener Cyclodextrintransporter, **5** = Polymergebundener Cyclodextrintransporter mit zellspezifischem Liganden, **6** = Rezeptor für zielgerichteten Transport.^[95]

Um als Wirkstoff optimal bioverfügbar zu sein, sollte er sowohl hydrophil genug sein, um im Blut transportiert zu werden (**Abb. 1-24 (I)**), als auch lipophil genug, um in die Zelle eindringen zu können (**II**).

Hintergrund der Herstellung von Cyclodextrin-(Co)Polymere als *Wirkstofftransporter* ist die Tatsache, dass, wie bereits erwähnt, die aktiven Wirkstoffe im Anschluss an ihre Solubilisierung durch den Cyclodextrin-Wirt zu ihrem eigentlichen Wirkort, der Zelle, transportiert werden. Dort angekommen, kann der Wirkstoffkomplex aufgrund der amphiphilen Struktur des CDs teilweise in die Zellwand der gewünschten Zelle

eindringen und den Wirkstoff abgeben, welcher dann in das Zellinnere vordringen kann (**Abb. 1-25**):

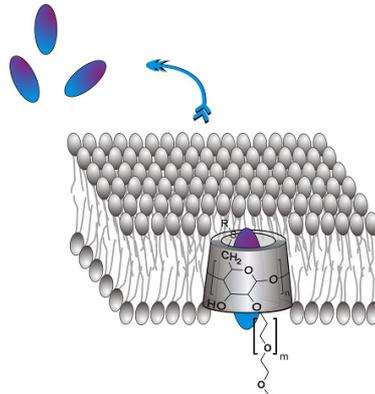


Abbildung 1-25. Kontrollierte Freigabe des Wirkstoffs nach Eindringen des CDs in die Zellwand.

Um nun den kompletten Durchtritt des Cyclodextrins durch die Zellmembran zu verhindern und den leeren *Transporter* zurückzuhalten, soll das amphiphile Cyclodextrin zusätzlich in ein Polymer eingebaut werden (**Abb. 1-26 (III)**).

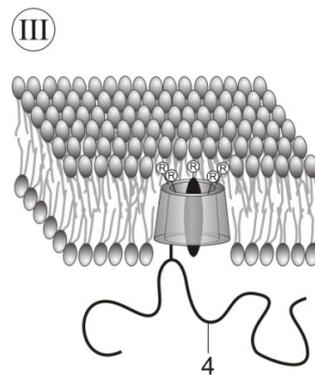


Abbildung 1-26. Polymergebundener Cyclodextrin-Transporter **4** in einer Zellwand verankert und durch das anhängende Polymer davon abgehalten, komplett in die Zelle einzudringen.

Somit entsteht ein polymergebundener *Cyclodextrin-Transporter*, der den Wirkstoff zur Zelle bringen kann, selbst nicht vollständig in die Zelle eindringt, den Wirkstoff jedoch kontrolliert in das Zellinnere freilässt.

Hierbei spielt es zunächst keine Rolle, um welches Polymer es sich handelt. Optimalerweise ist es nicht toxisch, bioabbaubar und leicht mit CDs verknüpfbar bzw. kann aus ihnen hergestellt werden.

Hier liegt die Idee nahe, Cyclodextrin-Monomere, in diesem Fall Acryl-Monomere als

Precursor herzustellen und diese in einer radikalischen Polymerisation zu verknüpfen, wie es in **Kapitel 6** ausführlich beschrieben wird. Nach ausführlichem Test sollen diese natürlich für biologische Anwendungen durch sehr ähnliche, gleich wirksame, jedoch weniger toxische Verbindungen ersetzt werden.

2 Zielsetzung

Das Ziel der vorgelegten Arbeit ist die Synthese und Analyse neuer, definierter sowie wasserlöslicher Cyclodextrin-Wirte, die in der Lage sind, durch Komplexbildung hydrophobe Gastmoleküle in wässrigem Medium zu solubilisieren.

Ein Hauptaugenmerk liegt hierbei auf der Komplexierung lipophiler Anästhetika wie Injektions- und Inhalationsanästhetika, besonders zu erwähnen sei hier das Edelgas *Xenon*. Es sollen außerdem Farbstoffe wie *NILROT* und *BODIPYS* eingeschlossen und weitere hydrophobe Wirkstoffe wie *Haloperidol*, *Liponavir*, *Paclitaxel* und *Testosteron* wasserlöslich gemacht werden. Hierbei soll die Komplexbildung mit den dargestellten Cyclodextrinen mit geeigneten Mitteln untersucht und optimiert werden.

Die wasserlöslichen Cyclodextrin-Wirte sollen sowohl an primärer als auch sekundärer Seite regioselektiv modifiziert werden. Zunächst sollen in einem ersten Schritt hydrophobe 6-Thioalkylcyclodextrine und (bi-)funktionelle Ethylenglykospacer verschiedener Längen synthetisiert werden, die dann in einer nukleophilen Kupplungsreaktion miteinander verknüpft werden. Es sollen somit wasserlösliche hydrophile bzw. amphiphile Cyclodextrin-Wirte (je nach Länge der Thioetherkette) erhalten werden. Besonders wichtig ist hier die Bestimmung der **Lower Critical Solution Temperature** (= **Lcst**) im Hinblick auf biologische Anwendungen.

Desweiteren soll der Transport der erhaltenen Cyclodextrin-Wirkstoffkomplexe an und durch Zellmembranen untersucht und optimiert werden. Zusätzlich werden die Verbindungen auf Toxizität und mutagenes sowie hämolytisches Potential untersucht.

Ein weiterer Themenkomplex ist die Synthese und Analyse von Cyclodextrin-(Co-)Polymeren, den sogenannten Poly(cyclodextrinylacrylamid)en. Als Copolymeren sollen *N*-Isopopylacrylamid (**NiPAAm**), Hydroxyethylacrylamid (**HEAA**) und Dimethylacrylamid (**DMAA**) verwendet werden. Die Analyse der Polymere beinhaltet ihre NMR-spektroskopische Untersuchung, die Bestimmung der **Lcst** sowie die Ermittlung der Molmasse mittels Gelpermeationschromatographie.

3 Synthese hydrophober 6-Thioalkyl-Cyclodextrine

Die Synthese der 6-Thioalkyl-Cyclodextrine erfolgt nach folgendem, zweistufigem Syntheschema (**Abb. 3-1**):

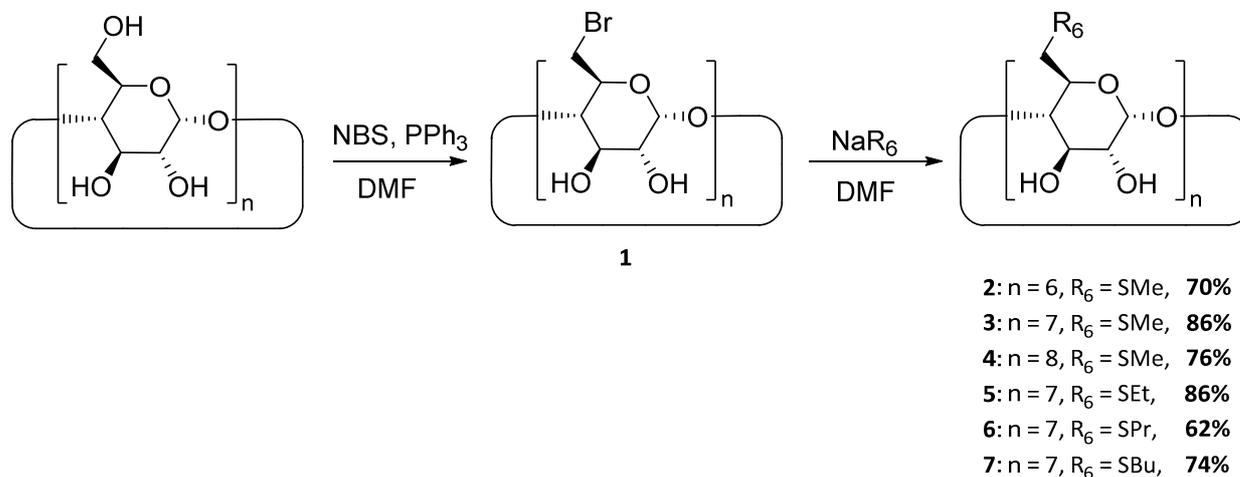


Abbildung 3-1. Syntheseroute zur Darstellung von 6-Thioalkyl-CDs.

Hierbei wird in der ersten Stufe die Umsetzung analog einer Vorschrift von *Chmurski et al.*^[28] zum primär vollständig bromierten Cyclodextrin **1** durchgeführt. Es werden sowohl das α -Derivat, als auch das β - und γ -Derivat hergestellt.

In einem zweiten Schritt erfolgt die Synthese in abgewandelter Form nach *Falvey et al.*^[96] anstelle des beschriebenen Thiols wird jedoch bei allen synthetisierten Methyl-, Ethyl- und Butylthioethern direkt das entsprechende Thiolat eingesetzt, sodass der Schritt der Deprotonierung mit Natriumhydrid entfallen kann. Im Fall des Propylthioethers wird allerdings wie beschrieben, das entsprechende Propylthiol eingesetzt, was die Reaktionszeit somit deutlich verlängert.

Außerdem hat die Verwendung entsprechender Thiolate den großen Vorteil, dass diese in ihrem Geruch deutlich dezenter sind als die entsprechenden Thiole, weshalb die Verwendung der entsprechenden Thiolate denen der Alkylthiole immer vorzuziehen ist.

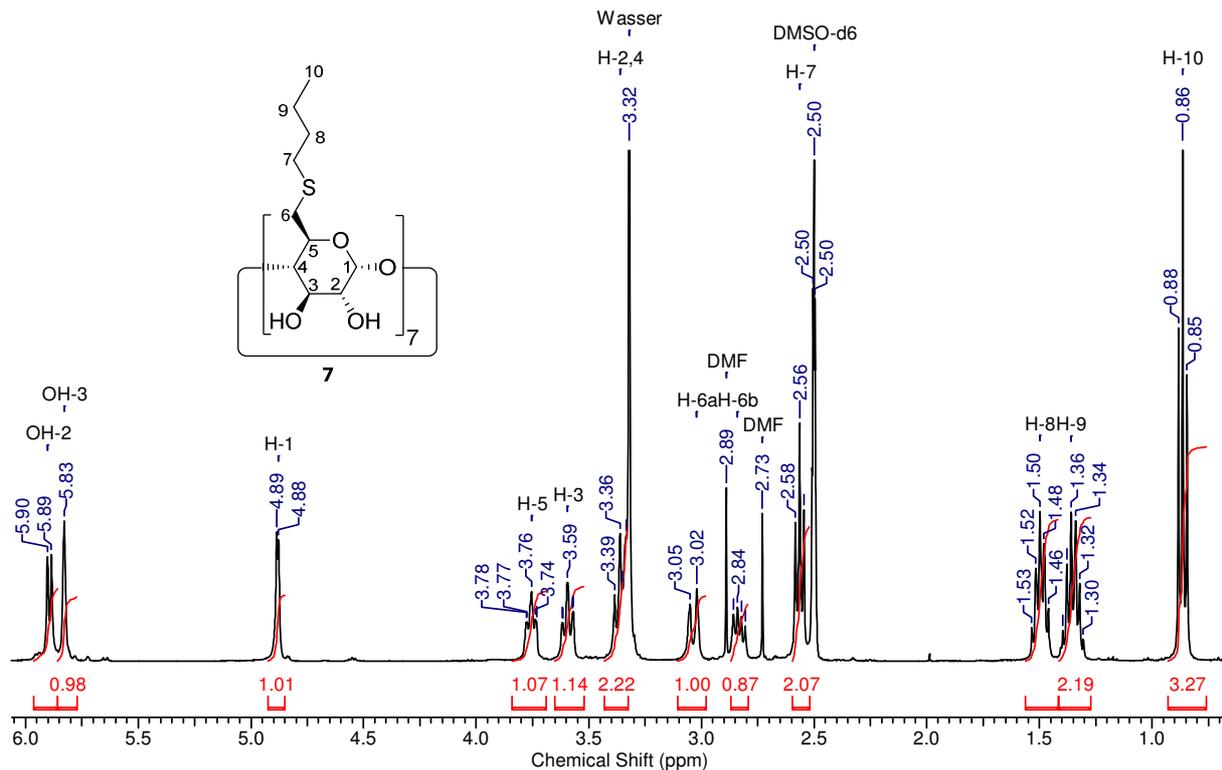


Abbildung 3-2. ^1H -NMR-Spektrum von **7** in DMSO-d_6 .

Anhand des abgebildeten ^1H -NMR-Spektrums (**Abb. 3-2**) ist deutlich erkennbar, dass die entstandenen 6-Alkylthioether, hier am Beispiel des Butylthioethers, durch spektroskopische Methoden eindeutig zu analysieren sind. Die klare Aufspaltung des anomeren Protons H-1 zum Dublett und die Integration der Protonen H-7, 8, 9 und 10 bei Verschiebungen von 0.86 bis 2.57 ppm sprechen hier für die vollständige Umsetzung und vollständige Substitution des Cyclodextrins.

Lösungsversuche der erhaltenen Produkte **2-7** ergeben eine gute Löslichkeit in organischen Lösemitteln wie DMSO, DMF und DCM, in Alkoholen oder Wasser sind alle Produkte jedoch unlöslich und somit noch nicht für den Wirkstofftransport geeignet.

Jedoch stellen sie aufgrund ihres primären Substitutionsmusters gute Precursor für potentielle Wirkstofftransporter dar, da Schwefel im Allgemeinen den Einschluss von hydrophoben Wirkstoffen begünstigt. Durch seine höhere Hydrophobizität im Vergleich zu Sauerstoff ist er in der Lage die Kavität entsprechend der Größe des Gastes aufzuweiten und somit die intermolekulare Bindung zwischen Wirt und Gast zu verstärken.^{[97][18]}

4 Synthese (bi-)funktioneller Ethylenglykol-Spacer

4.1 Herstellung iodterminaler Ethylenglykole

Um die im vorherigen Kapitel diskutierten hydrophoben 6-Thioalkyl-Cyclodextrine wasserlöslich zu machen, werden sie im Folgenden an der sekundären Seite mit verschieden langen Ethylenglykolketten substituiert.

Hierbei erfolgt die Synthese iodterminaler Ethylenglykole und deren einfacher Folgeprodukte nach folgenden Schemata (**Abb. 4-1** bis **4-5**). Es werden jeweils verschieden lange Oligoethylenglykole verwendet, zum einen Triethylenglykol ($n=1$) und Tetraethylenglykol ($n=2$) als kurze Ketten und zum anderen ein Polyethylenglykol mit einer Länge von $n=14$ Ethylenglykoleinheiten und einer Masse von etwa 750 g/mol.

In folgender Abbildung (**Abb. 4-1**) wird ausschließlich das einfach methylierte Ethylenglykol in einer zweistufigen Synthese nach *Bar-Nir et al.*^[98] bzw. *Ouchi et al.*^[99] zum einfach iodierten Ethylenglykol **13** umgesetzt. Es wird in einem weiteren Schritt in einer nukleophilen Substitutionsreaktion (S_N) über das terminale Iodatom (als gute Abgangsgruppe) an die zuvor synthetisierten 6-Thioalkyl-Cyclodextrine angekuppelt, um diese schlussendlich hydrophiler zu machen. Hierbei erfolgt im ersten Schritt die Tosylierung mit Ausbeuten von bis zu 97% beim Triethylenglykolderivat **9**, die anschließende Iodierung liefert ebenfalls gute Ausbeuten von bis zu 82%.

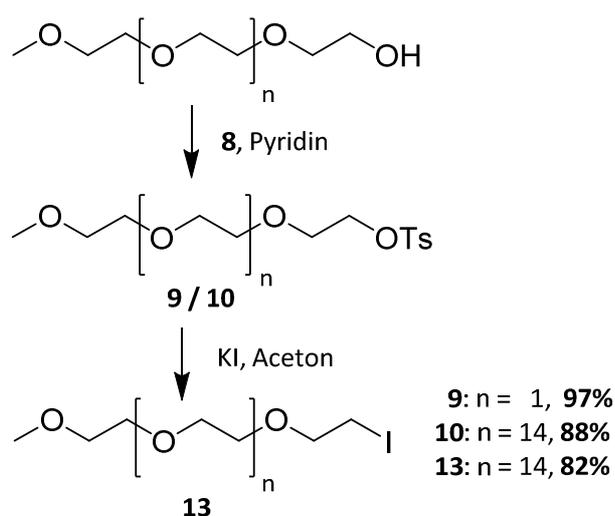


Abbildung 4-1. Einfache Iodierung der Ethylenglykole in einer zweistufigen Synthese nach *Bar-Nir*^[98] bzw. *Ouchi et al.*^[99]

Zusätzlich zur obigen Darstellung iodterminaler Ethylenglykole kann eine direkte Umsetzung in lediglich einer Synthesestufe nach *Qiu et al.*^[100] erfolgen und wird nach folgender Syntheseroute (**Abb. 4-2**) durchgeführt:

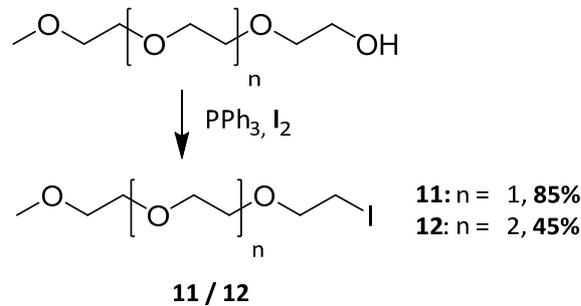


Abbildung 4-2. Einstufige Synthese des iodterminalen Ethylenglykols nach *Qiu et al.*^[100]

Hierbei ist, mit Ausnahme von Synthese von **12**, lediglich mit geringen Ausbeuteverlusten zu rechnen, jedoch gleicht sich dies durch die Einsparung einer Synthesestufe nahezu aus. Die Abtrennung des überschüssigen Triphenylphosphins stellt zunächst eine herausfordernde Aufgabe dar, die schlussendlich jedoch durch (Mikro-)Destillation oder Säulenchromatographie (je nach Länge des Ethylenglykols) bewältigt werden kann und Ausbeuten bis zu 85% (Triethylenglykolderivat **11**) liefert.

Am Beispiel des iodterminalen Triethylenglykolderivats **11** ist in folgendem ¹H-NMR Spektrum (**Abb. 4-3**) in CDCl₃ deutlich die Umsetzung zum Produkt zu erkennen. Die beiden Protonen H-7 sind im Vergleich zum Eduktspektrum ($\delta(\text{H-7}) = 4.14 \text{ ppm}$) deutlich ins Hochfeld verschoben und immer noch sehr gut aufgelöst, was für eine vollständige Umsetzung von Derivat **9** zu **11** spricht.

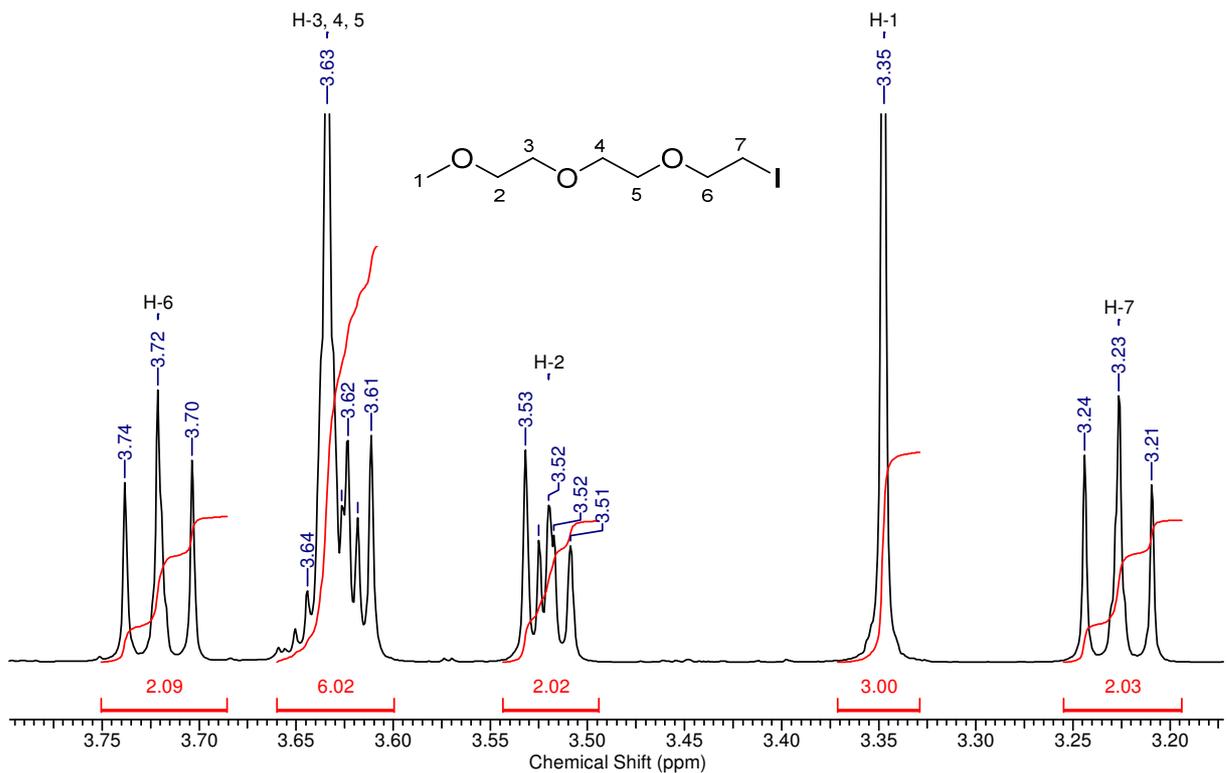


Abbildung 4-3. ^1H -NMR-Spektrum von **11** in CDCl_3 .

Das oben dargestellte Triethylglykolderivat **11** kann nun in je einem weiteren Syntheseschritt am iodterminalen Ende azido- bzw. aminofunktionalisiert werden (**Abb. 4-4**). Hierbei erfolgt zunächst eine nukleophile Substitution nach *Sun et al.*^[101] des Iods durch Azid zu Verbindung **14**, diese kann in einem weiteren Reaktionsschritt, in einer einfachen STAUDINGER-Reaktion, zum entsprechend aminofunktionalisierten Ethylenglykol **15** umgesetzt werden.

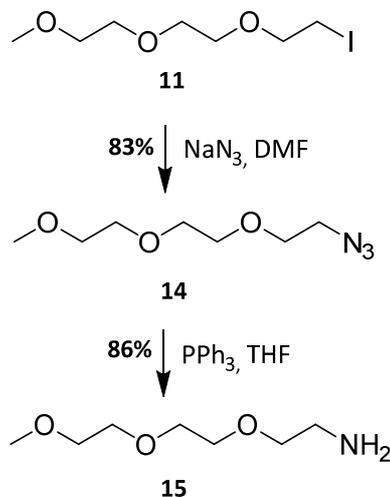


Abbildung 4-4. Synthetische Darstellung monoaminofunktionalisierter Ethylenglykole.

Mit Ausbeuten bis zu 86% und sehr einfachen Reaktionsbedingungen werden hier Ethylenglykol-Spacer geschaffen, die entweder in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition^[74] (Click-Reaktion) oder einer Amidkupplung an Cyclodextrine angebunden werden können, um diese hydrophiler und somit wasserlöslich zu machen.

4.2 Synthese bifunktioneller Spacer

Im folgenden Syntheschema (**Abb. 4-5**) handelt es sich um die Darstellung eines unsymmetrisch substituierten bifunktionellen Spacers, d.h. eines Ethylenglykolderivats, das an beiden Enden jeweils unterschiedliche, funktionelle Gruppen trägt.

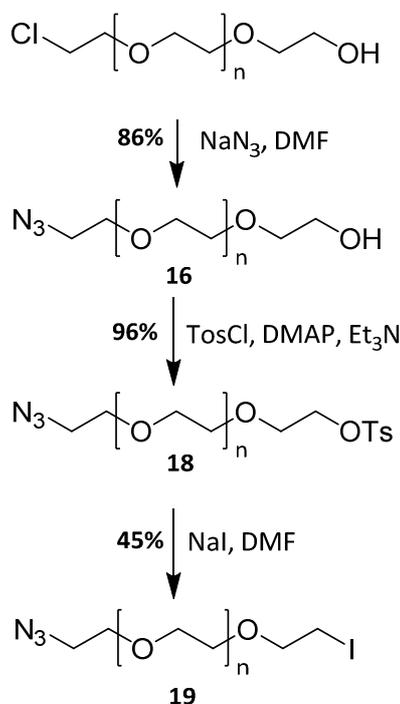


Abbildung 4-5. Herstellung eines unsymmetrisch substituierten bifunktionellen Spacers nach *Deng et al.*^[102]

Analog zu *Deng et al.*^[102] wird ein Ethylenglykolderivat hergestellt, das einerseits eine Azidofunktion trägt, die beispielsweise später in einer CLICK-Reaktion umgesetzt werden kann, andererseits ist sie iodterminiert, was zur Umsetzung in einer nukleophilen Substitution prädestiniert ist. Über diese Seite erfolgt auch die Kupplung an die zuvor synthetisierten 6-Thioalkylcyclodextrine, die dadurch wasserlöslich gemacht werden.

Wie bereits anhand der Synthese des einfach iodterminierten Spacers beschrieben, wird hier die Iodfunktionalität nach *Bar-Nir et al.*^[98] in zwei Stufen über die Tosylierung eingeführt. Diese Route findet Anwendung, da sich am Ethylenglykol bereits andere Gruppen ($-\text{N}_3$) befinden, die empfindlich gegenüber Triphenylphosphin oder anderen Reagenzien sind.^{[103][104]} Das Azid wird in einem ersten Reaktionsschritt

aus dem verwendeten Edukt mittels nukleophiler Substitution (Azid ersetzt Chlorid) synthetisiert. Auch hier werden Ausbeuten von bis zu 96% erreicht und die Aufreinigung über Säulenchromatographie oder Nanofiltration erweist sich als gut praktikabel.

Alternativ zur Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid kann diese nach *Bauer et al.*^[105] mittels Methansulfonsäurechlorid erfolgen. Hier wird das Zwischenprodukt *IN SITU* hergestellt und im gleichen Reaktionsschritt in eine Azidofunktion umgewandelt. Die Synthese von **17** aus Tetraethylglykol wurde nach folgender Methode (**Abb. 4-6**) durchgeführt:

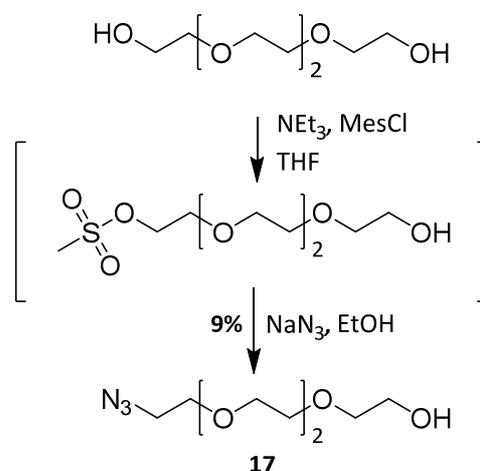


Abbildung 4-6. Herstellung von **17** nach *Bauer et al.*^[105]

Die Synthese erweist sich als unkompliziert, eine Ausbeute von lediglich 9% spricht jedoch nicht für diese Methode, weshalb sie im Folgenden nicht mehr zur Anwendung kommt.

Zusätzlich wurden zwei weitere bifunktionelle Spacer **21** und **23** ausgehend von Verbindung **16** bzw. **19** synthetisiert (**Abb. 4-7**). Verbindung **21** wird in einer zweistufigen Syntheseroute aus **19** über das BOC-geschützte Derivat synthetisiert. Die Schützung des Ethylenglykols mit *N*-Di-*tert*-butoxycarbonylamin erfolgte nach einer Vorschrift von *Kraus et al.*^[33] Desweiteren wird Verbindung **22** aus **16** in einer einfachen STAUDINGER-Reaktion erhalten, um dann in einem weiteren Schritt durch Schützung der Hydroxygruppe zu **23** umgesetzt zu werden. Dies ist, wie in **Kapitel 5**

erläutert, zur Kupplung an das gewünschte hydrophobe 6-Thioalkyl-Cyclodextrinderivat nötig, um ungewünschte Nebenreaktionen zu verhindern.

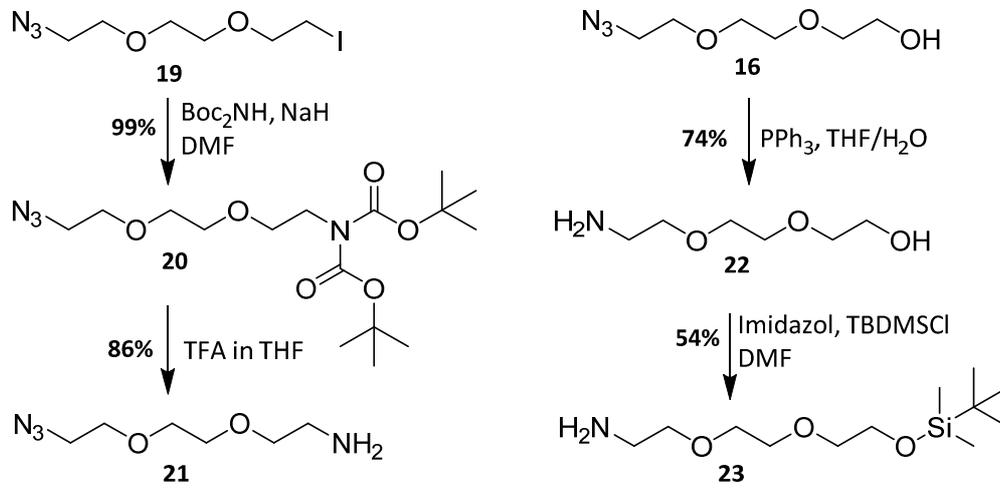


Abbildung 4-7. Darstellung weiterer bifunktioneller Spacer nach Kraus *et al.*^[33]

5 Synthese und Eigenschaften wasserlöslicher Cyclodextrine^[106]

Die in den vorherigen Kapiteln hergestellten 6-Thioalkyl-CDs (**Kap. 3**) sowie (bi-)funktionellen Spacer (**Kap. 4**) werden nun im Folgenden miteinander verknüpft. Dies hat zum Ziel wasserlösliche Wirkstofftransporter, auch CARRIER genannt, herzustellen. Diese sind in der Lage, hydrophobe Moleküle zu solubilisieren und sind zugleich selbst so hydrophil, um im Blut, einem hydrophilen Medium löslich und auch nach Beladung des Gastes löslich zu bleiben. So trägt dieser sogenannte WIRT-GAST-KOMPLEX^[107] grundlegend dazu bei, die Bioverfügbarkeit des eingeschlossenen Wirkstoffes zu erhöhen und einen Transport im wässrigen Medium zu ermöglichen.

5.1 Kupplungsreaktionen

Zur Herstellung wasserlöslicher, amphiphiler und einheitlicher 6-Thioalkyl-Cyclodextrine wird folgendes Syntheschema zur Derivatisierung der sekundären Seite angewendet (**Abb. 5-1**):

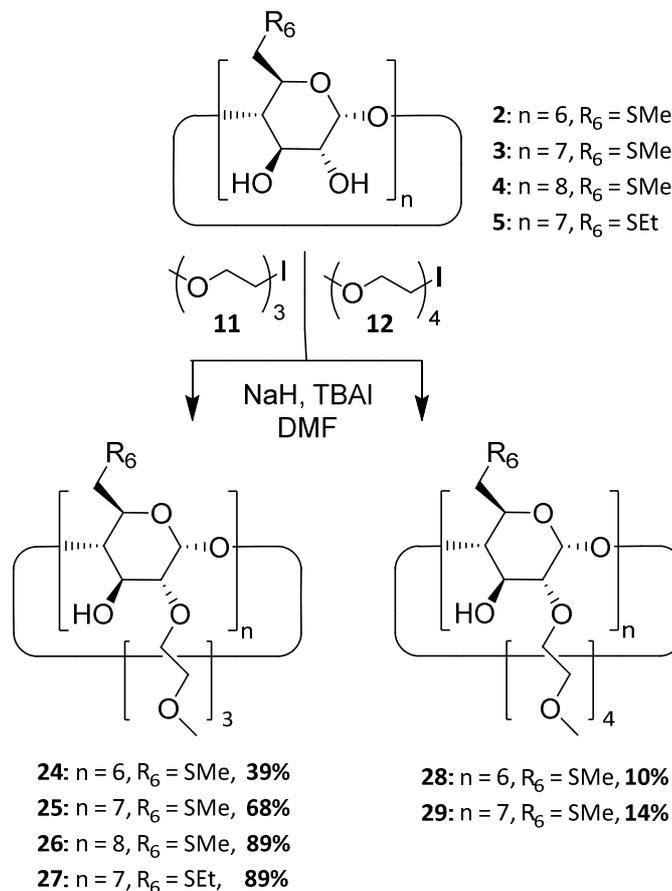


Abbildung 5-1. Derivatisierung der 6-Thioalkyl-CDs zu einheitlichen Produkten **24** bis **29**.^[98,108]

Die Umsetzung der 6-Thioalkyl-CDs zu den Produkten **24** bis **29** erfolgt jeweils in Anlehnung an *Bar Nir et al.*^[98] und *Becker et al.*^[108] Hierbei wurde die Reaktion immer nach gleichen Reaktionsbedingungen mit Natriumhydrid und *n*-Butylammoniumiodid in absolutem DMF durchgeführt. Das terminale Iod des Spacers gilt als gute Abgangsgruppe und die Ethylenglykolgruppe wird in einer nukleophilen Substitutionsreaktion an die sekundäre Hydroxygruppe OH-2 des Cyclodextrins angeheftet. Das hierbei entstehende Natriumiodid wird in einem separaten Aufreinigungsschritt durch Ultrafiltration entfernt.

Auch anhand dieses Reaktionsschemas (**Abb. 5-1**) wird deutlich, wie unterschiedlich die Cyclodextrine in Abhängigkeit ihrer Ringgröße reagieren. Wo ein α -CD-Derivat 4 d Reaktionszeit zur Umsetzung braucht, benötigt ein äquivalentes β -CD bis zu 6 d, und das entsprechende γ -CD-Derivat noch länger, um ähnliche Umsätze zu erzielen.

Auch die Länge der Ethylenglykolkette spielt eine entscheidende Rolle, denn je länger die Kette ist, desto länger ist hier die Reaktionszeit. Tetraethylglykolketten benötigen im Schnitt einen Tag länger zur Umsetzung als Triethylglykolketten.

Im Folgenden wird die statistische Veretherung der in **Kapitel 3** vorgestellten 6-Thioalkyl-CDs nach *Mazzaglia et al.*^[22] beschrieben (**Abb. 5-2**).

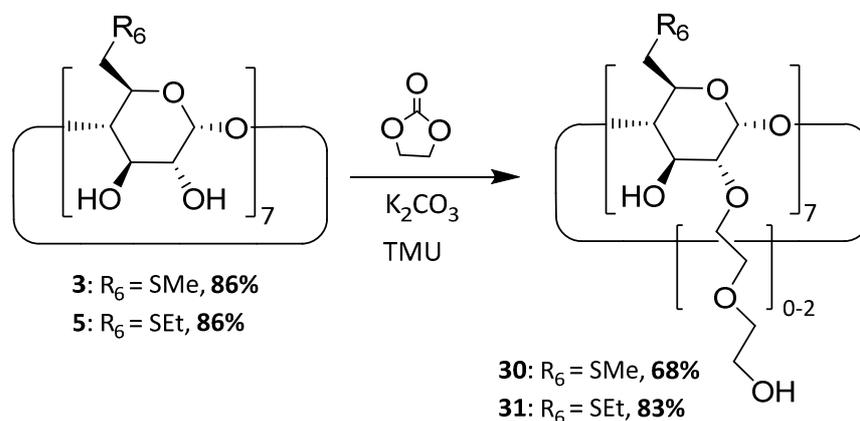


Abbildung 5-2. Syntheseroute zu wasserlöslichen und amphiphilen, sekundär statistisch modifizierten 6-Thioalkyl-CDs.^[22]

Hierbei handelt es sich bei den Produkten **30** und **31** um statistische, also nicht einheitliche Produkte. Dies hat zum Vorteil, dass sie unkompliziert in einem Syntheseschritt hergestellt werden können.

Die sekundäre Hydroxygruppe in 2-Position wird hierbei mit Ethylenglykolketten derivatisiert, was eine verbesserte Wasserlöslichkeit zur Folge hat.

Dies geschieht in einer Art ringöffnenden Polymerisationsreaktion. Hierbei wird nach *Mazzaglia*^[22] die Hydroxygruppe in 2-Position zunächst durch K_2CO_3 nahezu selektiv deprotoniert um dann nukleophil an der Carbonylgruppe des Ethylencarbonats anzugreifen. Es kommt zu einer Ringöffnung und gleichzeitig zur Abspaltung von CO_2 , was die Triebkraft der ablaufenden Reaktion darstellt. Ein Alternativmechanismus, der hier wahrscheinlicher scheint, ist der nukleophile Angriff der Hydroxygruppe an der Carbonylgruppe des Ethylencarbonats mit anschließender Deprotonierung der Hydroxygruppe durch K_2CO_3 unter gleichzeitiger Ringöffnung und CO_2 -Abspaltung.

Die Regioselektivität der Reaktion wird durch die Wahl der Base bestimmt. Hier wird K_2CO_3 verwendet, was die Deprotonierung der Hydroxygruppe in 2-Position stark begünstigt. Natürlich werden auch einige OH-3 Gruppen deprotoniert und es kommt zu einer geringen Umsetzung an Position 3, was auch im NMR durch die geringfügig niedrigere Integration der Hydroxygruppe in 3-Position ersichtlich ist.

Löslichkeitsversuche der erhaltenen Produkte ergeben eine gute Löslichkeit in organischen Lösemitteln wie DMSO und TMU. Des Weiteren ist **31** gut löslich in MeOH, jedoch nicht in EtOH, in $CHCl_3$ löst sich das Produkt nur teilweise und in Wasser ist das erhaltene Produkt sehr gut löslich. Beim Lösen in Wasser bildet sich eine Art Schaumschicht auf der Wasseroberfläche aus, was eindeutig für die Amphiphilie des Produkts **31** spricht.

Folgende Abbildung (**Abb. 5-3**) zeigt das 1H -NMR-Spektrum des aufgereinigten Produkts **30** (oben) im Vergleich zu einem einheitlichen Derivat **25** (unten). Deutlich zu erkennen ist die starke Verbreiterung aller Signale (oben), was klar für die Umsetzung zu einem statistischen Produkt spricht. Hierbei wird ebenfalls klar, dass einheitliche Produkte wie z.B. **25** in ihrer Analyse sowohl durch ihre bessere Reproduzierbarkeit als auch durch die einfachere und schnellere Auswertung jener Analysen wesentlich weniger zeitaufwändig in ihrer Darstellung sind.

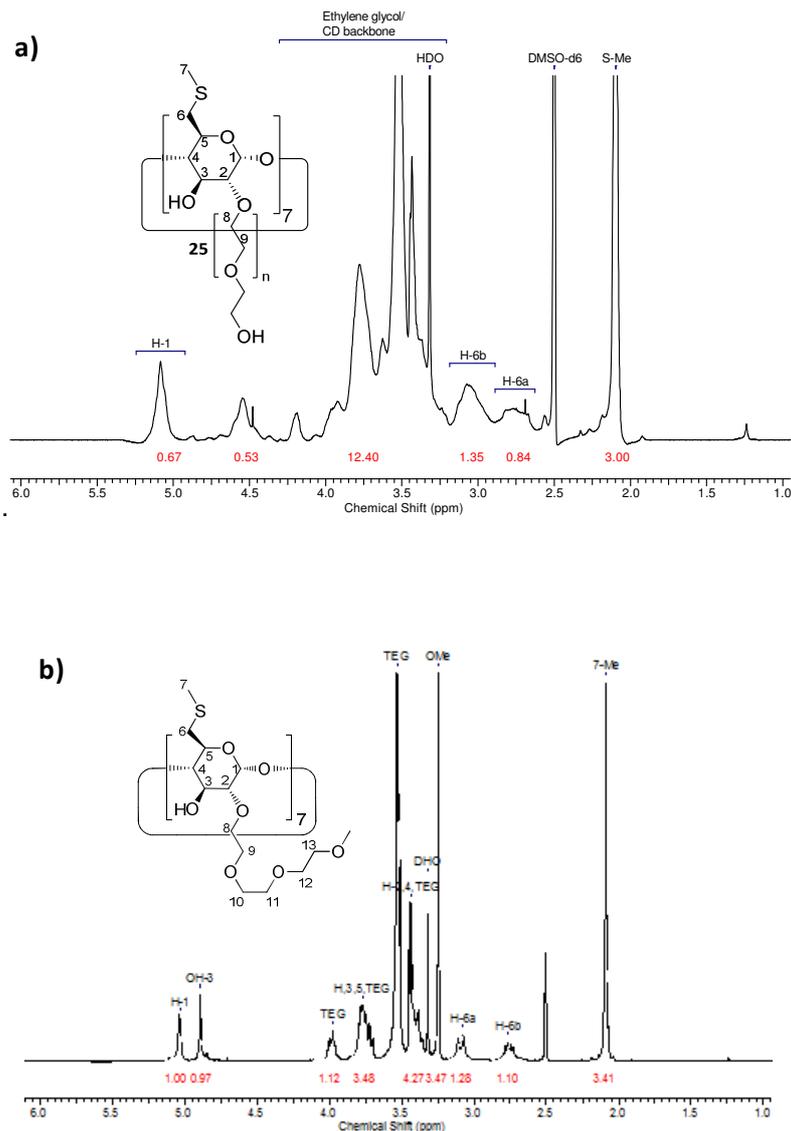


Abbildung 5-3. ¹H NMR-Spektrum von **a)** dem statistischen Derivat **30** und **b)** dem entsprechenden einheitlichen Derivat **25** in DMSO-d₆.

Eine Integration der Signalhaufen zwischen 3.25 und 4.25 ppm des statistischen CDs **25** schließt die Signale des Cyclodextrin-Rückgrats (H-2 bis H-5) sowie die Signale der Ethylenglykolgruppen ein. Berechnet man nun daraus die Anzahl der angelagerten Ethylenglykolketten, so ergibt sich für n bei jeder Umsetzung ein geringfügig unterschiedlicher Wert (vgl. **Tab. 2**).

Im Allgemeinen kann man jedoch sagen, dass sich aus dem jeweiligen Protonenspektrum der statistischen Derivate der Wert für n immer auf eine Zahl zwischen eins und zwei berechnen lässt. Somit sind insgesamt 2-3 Ethylenglykolgruppen pro Glukoseeinheit an der sekundären Seite des Cyclodextrins angelagert (**Tab. 2**).

Außerdem ist aus der Tabelle ersichtlich, dass eine Variation der Reaktionszeit, der Temperatur oder der Äquivalentanzahl an Ethylencarbonat kaum signifikante Unterschiede in der Produktbildung liefert. Alle Molmassen bewegen sich in einem Bereich von 1700 bis 2300 g/mol. **30b** verdeutlicht, dass längere Reaktionszeiten (hier 16 h) nicht unbedingt zu höheren Umsätzen führen.

Tabelle 2. Synthesevarianten statistischer Derivate **30/31** im Vergleich mit **25** (letzte Zeile).

Substanz	R ₆ =	Lösemittel	Ethylencarbonat [eq]	t [h]	T [°C]	n [EG]	M [g/mol]
31a (libe035)	SEt	TMU	50 (s)*	4.0	150/rt	1.35	2169
31b (libe038)	SEt	TMU	49 (l)*	6.0	150	1.64	2258
31c (libe046)	SEt	TMU	98 (l)	6.0	150	1.36	2170
31d (libe054)	SEt	TMU	50 (l)	5.0	150	1.21	2126
30a (libe064)	SMe	TMU	50 (l)	4.0	130	1.14	2005
30b (libe071)	SMe	TMU	50 (l)	16.0	130	0.25	1730
25	SMe	DMF		48.0	rt	2	2367.11

*l = liquid/flüssig, s = solid/fest.

Hier sind wiederum klar die Vorteile des einheitlichen Derivats in Bezug auf Reproduzierbarkeit und Analyse zu erkennen. Die Molmasse des einheitlichen Derivats **25** kann eindeutig zu 2367.11 g/mol bestimmt werden, die aller statistischen Derivate **30** und **31** kann lediglich aus dem ¹H-NMR-Spektrum errechnet und niemals genau reproduziert werden.

Eine weitere Bestimmungsmethode für die Molmasse der statistischen CDs **30** und **31**

ist Gelpermeationschromatographie (GPC). Hierbei kann jedoch aufgrund der geringen Molmasse der CDs und dem Nichtvorhandensein einer geeigneten Säule sowie geeigneten Standards für CDs kein genauer Wert für die Masse der erhaltenen Produkte bestimmt werden. Es kann jedoch sichergestellt werden, dass es sich aufgrund der Anzahl der erhaltenen Signale um mehrere Produkte verschiedener Molmassen handeln muss, die nebeneinander vorliegen und diese in etwa einem Bereich von bis zu 2500 g/mol liegen. Ein hinreichend genauer Wert kann jedoch nur entweder, wie bereits oben beschrieben, aus dem Protonenspektrum oder aus dem ESI-Massenspektrum (**Abb. 5-4**) erhalten werden.

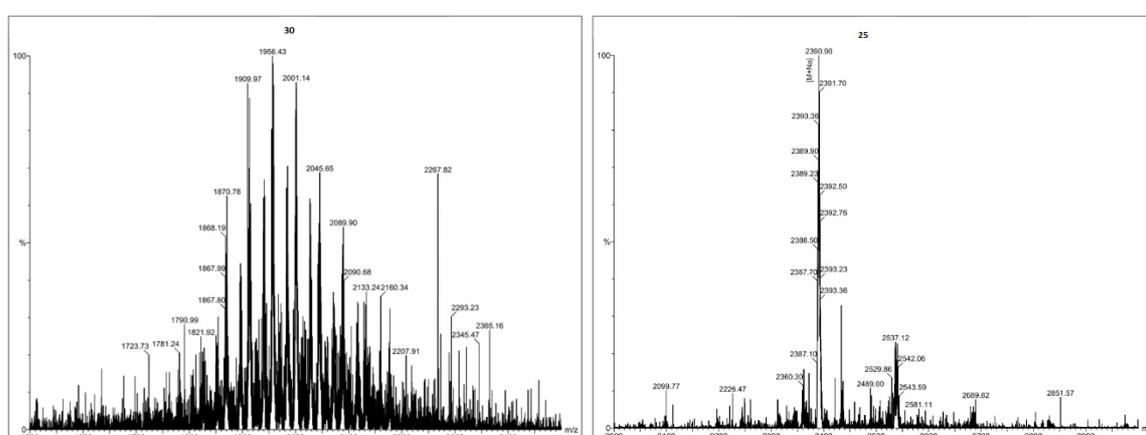


Abbildung 5-4. ESI-MS Spektren der CD-Derivate **30** (links) und **25** (rechts).

Anhand obiger Abbildung (**Abb. 5-4**) ist zu erkennen, dass es sich links um ein statistisches CD-Derivat handelt. Die Form der Signale ähnelt stark einer *Gauß-Kurve* und die mittlere Molmasse M_{av} beträgt etwa 1950 g/mol (nach Berechnung des Mittelwertes). Mit der berechneten Masse aus Gelpermeationschromatographie und der aus dem ^1H -Spektren von knapp über 2000 g/mol liegen somit alle Werte in etwa einem Molmassenbereich.

Rechts (**Abb. 5-4**) ist das Massenspektrum des wasserlöslichen und einheitlichen CD-Derivats **25** abgebildet. Man sieht deutlich, dass es sich im Gegensatz zum linken Spektrum um eine einheitliche Verbindung handelt und der Molmassenpeak bei 2390.90 g/mol ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) klar das Hauptsignal ist. Lediglich bei 2537.12 g/mol ist ein weiterer Molmassenpeak mit jedoch deutlich niedrigerer Intensität zu erkennen, was einer achtfachen, also einfachen Übersubstitution an der sekundären Seite mit einer

Ethylenglykolgruppe entspricht. Dies ist auch im Protonenspektrum der Verbindung (**Abb. 5-3 b**) zu erkennen, da die Integration der Hydroxygruppe in 3-Position nicht genau den Wert eins hat sondern leicht darunter.

Neben Verbindung **24-31** wurden zudem weitere, teils statistische, teils einheitliche, sekundär modifizierte und wasserlösliche 6-Thioalkyl-CDs **32-40** hergestellt, deren Synthesen in Anlehnung an das bereits veröffentlichten Patent^[106] beschrieben und durchgeführt werden.

32 wird aus dem bereits primär thiomethylierten β -CD **3** in einer Veresterung mit Bernsteinsäureanhydrid hergestellt und stellt ein sekundär statistisch derivatisiertes Derivat dar. **33** ist ebenfalls sekundär statistisch modifiziert und wird ebenfalls aus **3** in einer CDI-Kupplung (mit 1,1'-Carbonyldiimidazol) mit Ethylendiamin an das 2-OH des CDs hergestellt. So auch Verbindung **34**, hierbei dient **5** als wasserunlösliche, bereits primär thiosubstituierte Ausgangsverbindung und wird durch sekundäre und einheitliche Funktionalisierung mit dem funktionellen Spacer **15** in einer weiteren CDI-Kupplung wasserlöslich gemacht. Die Herstellung der Verbindungen **35-39** ist anhand des untenstehenden Syntheschemas (**Abb. 5-5**) beschrieben:

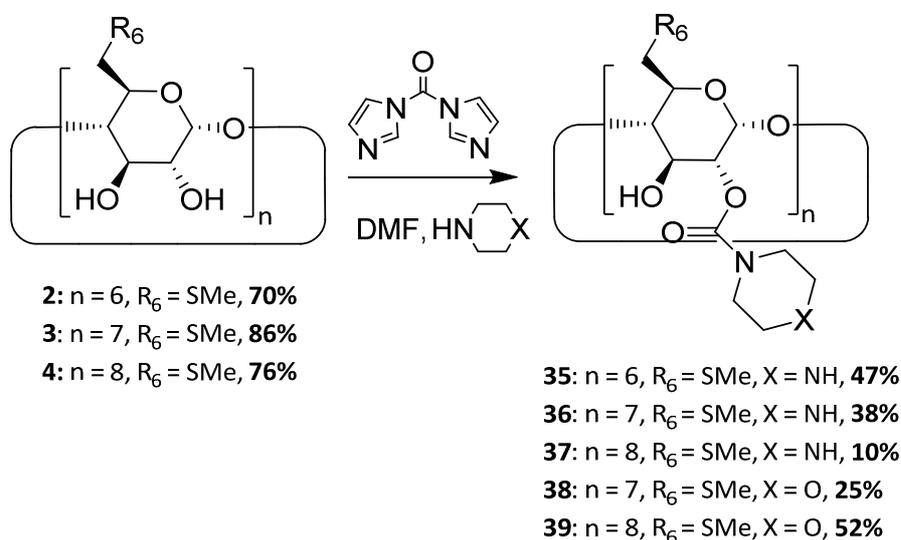


Abbildung 5-5. Synthese weiterer, einheitlich sekundär modifizierter und wasserlöslicher 6-Thioalkyl-CDs **35-39**.

Hierbei handelt es sich um Kupplungsreaktionen, bei denen Morpholin bzw. Piperazin mit Hilfe von CDI an die 2-Hydroxygruppe des bereits thiomethylierten CDs gekuppelt wird und

so das CD wasserlöslich macht. Verbindung **40** wird analog (vgl. **Abb. 5-5**) hergestellt, jedoch wird hierbei als Edukt anstatt Morpholin/Piperazin das lineare Taurin eingesetzt.

5.1.1 Kritische Lösungstemperaturen

Als kritische Lösungstemperatur bezeichnet man die Temperatur, unter oder über der alle Komponenten gerade noch vollständig mischbar sind.^[109] Man unterscheidet hierbei in untere kritische Lösungstemperatur (**Lower Critical Solution Temperature = LCST**) und obere kritische Lösungstemperatur (**Upper Critical Solution Temperature = UCST**), wobei letztere einem normalen Löslichkeitsverhalten entspricht, nämlich dem Ansteigen der Löslichkeit mit steigender Temperatur. *Yan et al.*^[110] beschreibt Cyclodextrine, die mit Oligoethylenglykolketten modifiziert wurden und genau dieses Phänomen der *umgekehrten Löslichkeit* zeigen.

Auch die in dieser Arbeit synthetisierten wasserlöslichen 6-Thioalkyl-CDs zeigen ein umgekehrtes Löslichkeitsverhalten, d.h. ihre Löslichkeit nimmt mit steigender Temperatur ab. Diese kritische Temperatur wird im Folgenden mit LCST bezeichnet und über dieser sind die Substanzen im wässrigen Medium (*HEPES* oder $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$) nicht mehr vollständig löslich. Am Beispiel der Substanzen **25** und **30** kann diese kritische Lösungstemperatur bzw. der Temperaturbereich anhand einer Messung der Transmission gegen die Temperatur im UV-Spektrometer (**Abb. 5-6**) sichtbar gemacht werden.

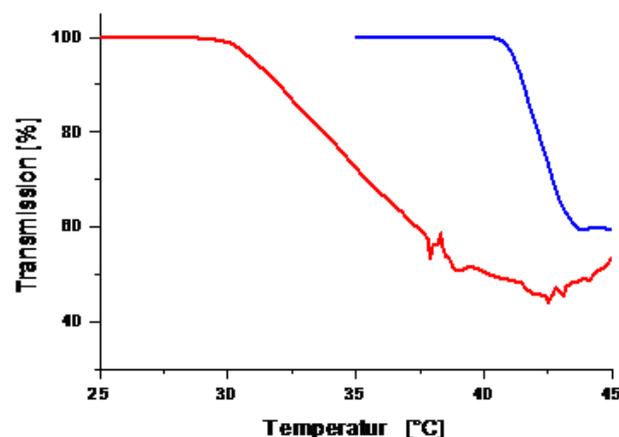


Abbildung 5-6. Transmission ($\lambda = 670 \text{ nm}$) in wässriger Lösung (1 gew.%) von **30** und **25** in Abhängigkeit der Temperatur.

Hierbei wird deutlich, dass die Transmission T mit steigender Temperatur abnimmt, was bedeutet, dass aus der klaren Lösung durch eine Art *Ausflocken* eine milchige Suspension wird. Die Substanz fällt somit als Feststoff aus, T sinkt jedoch nicht vollständig bis auf 0% ab, da durch diese Ausflockung und die somit entstandenen Partikel, die in der Lösung schweben, immer wieder kurzfristig Transmission möglich ist.

Das statistische Derivat **30** zeigt einen flachen Kurvenverlauf und somit einen breiten LCST-Bereich, der bei 30 °C beginnt und sich bis zu einem Wert von etwa 43 °C fortsetzt. Das einheitliche Derivat **25** jedoch zeigt einen steileren Kurvenverlauf, was für einen präzisen LCST-Punkt von genau 42 °C spricht und somit auch für die Einheitlichkeit der hergestellten Substanz.

Im Folgenden sind die unteren kritischen Lösungstemperaturen der hergestellten Cyclodextrinwirte aufgeführt (**Tab. 3**):

Tabelle 3. Liste einiger CD Derivate und ihrer kritischen Lösungstemperatur (LCST).

	Ringgröße	R ₆	R ₂	LCST [°C]
24	6	SMe	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ Me	43
28	6	SMe	(CH ₂ CH ₂ O) ₄ Me	65
25	7	SMe	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ Me	42
27	7	SEt	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ Me	61
29	7	SMe	(CH ₂ CH ₂ O) ₄ Me	54
26	8	SMe	(CH ₂ CH ₂ O) ₃ Me	49

Anhand obiger Tabelle (**Tab. 3**) ist deutlich zu erkennen, dass die kritische Lösungstemperatur stark von der Substanzstruktur abhängt. Sowohl bei Substitution mit Tri- als auch mit Tetraethylenglykol sinkt die LCST mit steigender Ringgröße von α- auf β-Cyclodextrin ab. Beim Sprung zum γ-CD steigt sie bei Substitution mit Triethylenglykol wieder um mehrere Grad an, was eher ungewöhnlich scheint und wahrscheinlich auf eventuelle Verunreinigungen zurückzuführen ist. Im Vergleich der

sekundären Substituenten kann man sagen, dass die LCST mit steigender Länge der Ethylenglykolkette R_2 um über 10°C ansteigt, mit steigender Länge des primären Thioethers R_6 (hier um ein Kohlenstoffatom) sogar um nahezu 20°C von 42°C auf 61°C . Dies ist nur dadurch erklärbar, dass das primäre Substitutionsmuster mehr Einfluss auf die kritische Löslichkeit des Cyclodextrins zu nehmen scheint als die Länge der Ethylenglykolkette.

5.2 Einschluss von Farbstoffen

5.2.1 NILROT

Aufgrund ihrer Polarität sind alle im vorherigen Kapitel diskutierten (amphiphilen) hydrophilen Cyclodextrinderivate **24** bis **31** potentielle Wirte für hydrophobe Substanzen, da sie exohydrophil und endolipophil sind, d.h. somit wasserunlösliche, hydrophobe Substanzen in ihrem Innern einschließen können und sie mittels ihrer wasserlöslichen, hydrophilen Hülle wasserlöslich machen.^{[17][18]}

NILROT (vgl. **Abb. 1-14**), ein hydrophober, solvatochromer Phenoxazin-Farbstoff ist demnach ein potentieller Gast für eben diese Cyclodextrinwirte. Er ist nur schwer in wässrigen Lösemitteln wie H_2O oder HEPES-Puffer löslich ($G_0 = 0.69 \mu\text{M}$)^[60] und zeigt aufgrund seiner Solvatochromie einen bathochromen Shift der UV-Absorption mit wachsender Polarität des Lösemittels (**Abb. 5-7**).^[59]



Abbildung 5-7. Nilrot gelöst in polaren (*links*) und apolaren (*rechts*) Lösemitteln: H_2O , AcOH, MeOH, EtOH, $^i\text{PrOH}$, DMF, Acetonitril, EE, *tert*-Butyl-methylether, THF, 1,4-Dioxan, Aceton, Chloroform, DCM, Toluol, Tetrachlormethan, Cyclohexan und Hexan (v.l. n.r.).

Wie in oberer Abbildung (**Abb. 5-6**) zu erkennen, zeigt das linke Reagenzglas keine Färbung, da die Löslichkeit in H_2O zu gering ist, um den solvatochromen Effekt mit

bloßem Auge erkennen zu können. Mit Hilfe der in **Kapitel 5.1** synthetisierten Cyclodextrine sollte es nun möglich sein, den Farbstoff im wässrigen Medium zu solubilisieren.

Wie in folgender **Abbildung 5-8** deutlich zu erkennen, ist die Solubilisierung von NILROT durch die Zugabe von **31** bzw. einem weiteren, anionischen Cyclodextrin (Heptakis[6-deoxy-6-(2-mercaptoethansulfonsäure)]- β -CD) vollständig gelungen.



Abbildung 5-8. Wässrige Lösung von NILROT in **31** (links) und anionischem CD (rechts) in Abhängigkeit der CD-Konzentration (v. l. n. r. abfallend)

Im Vergleich zu kommerziell erhältlichen Cyclodextrinen wie HP β CD und RAME β sind die oben genannten Derivate und zusätzlich Verbindung **31** somit Alternativen bzgl. ihrer Solubilisierung und des Bindungsverhaltens zu NILROT (**Tab. 4**).

Tabelle 4. K_s und λ_{max} -Werte für Cyclodextrin-NILROT-Komplexe u.g. Substanzen in $H_2O_{dest.}$

	HP β CD	RAME β	31	30	Anionisches CD
K_s [M^{-1}]	5236 ^a	10099 ^a	11172 ^a	22982 ^a	39528 ^a
λ_{abs} [nm]	581 ^b	582 ^b	552 ^b	568 ^b	585 ^b
λ_{em} [nm]	637 ^b	634 ^b	618 ^b	636 ^b	643 ^b

^aUV Messungen ^bFluoreszenzmessungen

Es ist deutlich erkennbar, dass sowohl die statistischen Derivate **31** und **30** als auch das anionische Cyclodextrin höhere Bindungskonstanten liefern als die untersuchten kommerziell erhältlichen CDs. Bei **31** ist außerdem eine hypsochrome Verschiebung der Absorption und somit auch der Emission (zu niedrigeren Wellenlängen hin) erkennbar, welche wahrscheinlich durch Ladungsunterschiede aufgrund der statistischen Substitution an sekundärer Seite des CDs zu erklären ist. Verschiebungen um wenige Nanometer in Absorption und Emission lassen sich bei jedem eingesetzten

CD erkennen, was hier auf die unterschiedlichen Substitutionsmuster an primärer und sekundärer Seite der Wirtmoleküle zurückzuführen ist.

Wie bereits aus **Tabelle 3** ersichtlich, wurden die Bindungskonstanten K_s mit Hilfe von UV-Spektroskopie bestimmt. In folgenden Abbildungen ist beispielhaft das UV Spektrum von NILROT solubilisiert in **31** (**Abb. 5-9**) und die dadurch resultierende verbesserte Löslichkeit des Farbstoffs (**Abb. 5-10**) dargestellt:

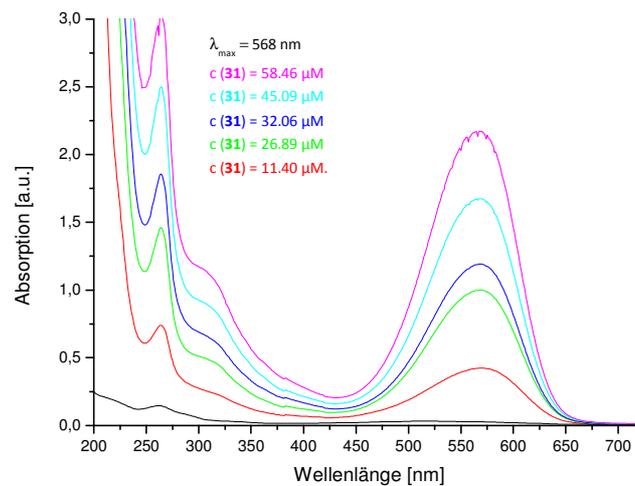


Abbildung 5-9. UV-Vis-Spektrum von NILROT im Komplex mit **31** in H_2O bei rt

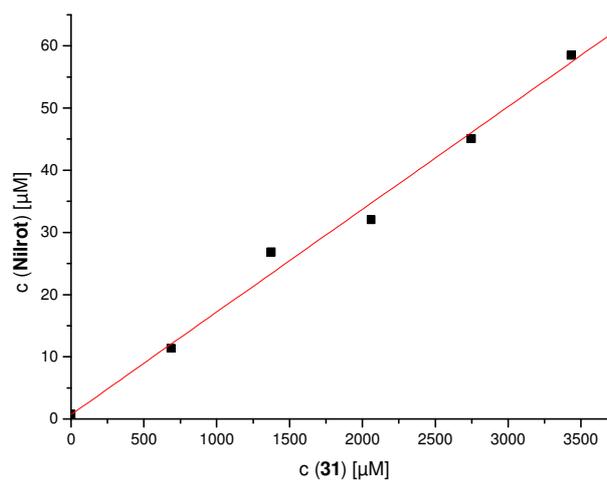


Abbildung 5-10. Löslichkeit von NILROT in der Kavität von CD-Derivat **31** in H_2O bei rt.

In obiger Abbildung wurde die Löslichkeit von NILROT in Wasser und bei rt als Funktion verschiedener Konzentrationen von **31** untersucht. Die Messungen zeigen deutlich eine höhere Solubilisierung von NILROT in Wirt **31** als in anderen kommerziell erhältlichen Cyclodextrinen wie RAME β oder HP β CD (vgl. **Tab.3**).

Somit sind sowohl Wirt **31** als auch **32** potentiell gute Kandidaten zur Solubilisierung des Farbstoffs NILROT. Im Laufe der Untersuchungen wurde auch Verbindung **25** als Wirt verwendet, hier konnte jedoch keine signifikante Erhöhung der Solubilisierungsrate von NILROT im Vergleich zu kommerziell erhältlichen Cyclodextrinen beobachtet werden.

5.2.2 BODIPY-Farbstoffe

Zusätzlich zu NILROT können auch andere hydrophobe Farbstoffe potentielle Gäste für die neu synthetisierten und wasserlöslichen 6-Thioalkyl-Cyclodextrine sein.

Hierzu zählen auch die sogenannten BODIPY (Bordifluorid-dipyrrinato-Komplex)-Fluoreszenzfarbstoffe, wobei ein ferrocen- und ein adamantansubstituierter BODIPY (**Abb. 5-11**) im Folgenden auf ihr Einschussverhalten untersucht wurden.

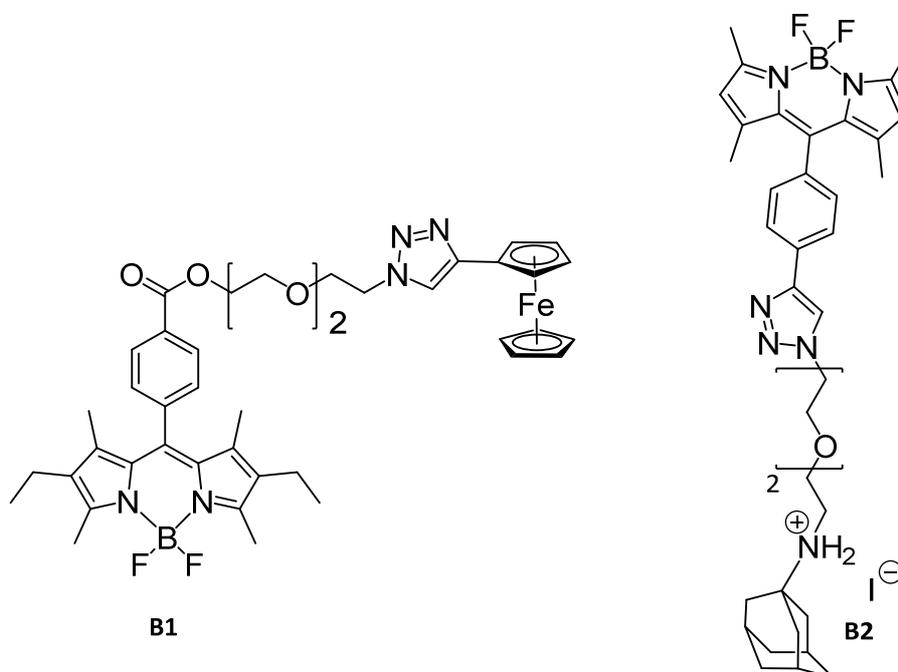


Abbildung 5-11. Ferrocen- und adamantansubstituierter BODIPY **B1** ($G_0 = 0.0 \mu\text{M}$) und **B2** ($G_0 = 280.46 \mu\text{M}$).

Beide Farbstoffe wurden in Zusammenarbeit mit DR. MARCEL ALBRECHT untersucht und von ihm selbst synthetisiert. Sie sind nur schwer wasserlöslich und haben demnach sehr niedrige Quantenausbeuten ϕ in H_2O , was sich durch den Einschluss in die bereits erwähnten Cyclodextrin-Wirte und die somit erhöhte Wasserlöslichkeit verbessern ließe. Sowohl *Ferrocen* als auch *Adamantan* werden bevorzugt von β -Cyclodextrin eingeschlossen, weshalb hier nur Gastmoleküle mit dieser Ringgröße zum Einsatz kommen.

Löslichkeitsversuche beider BODIPY-Farbstoffe **B1** und **B2** wurden mit dem einheitlichen Derivat **25** und dem statistischen Derivat **30** durchgeführt. Hier am Beispiel des Wirt-Gast-Systems **30** – **B2** wird eine deutlich verbesserte Löslichkeit in HEPES (bei physiologischem pH) und bei rt beobachtet (**Abb. 5-12**):

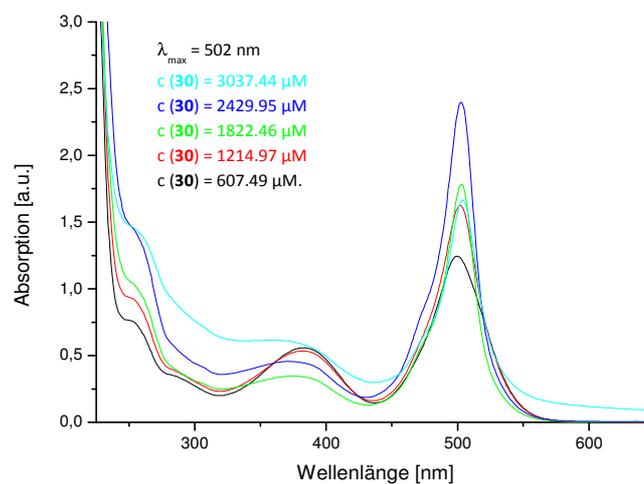


Abbildung 5-12. UV-Vis-Spektrum von **B2** in der Kavität von CD-Derivat **30** in HEPES bei rt.

Zusätzlich wurden Fluoreszenzmessungen mit Bestimmung der Quantenausbeute ϕ durchgeführt (**Abb. 5-13**). Hierbei konnte für **B2** in ersten Versuchen ein Wert für ϕ von 0.24 in HEPES bestimmt werden.

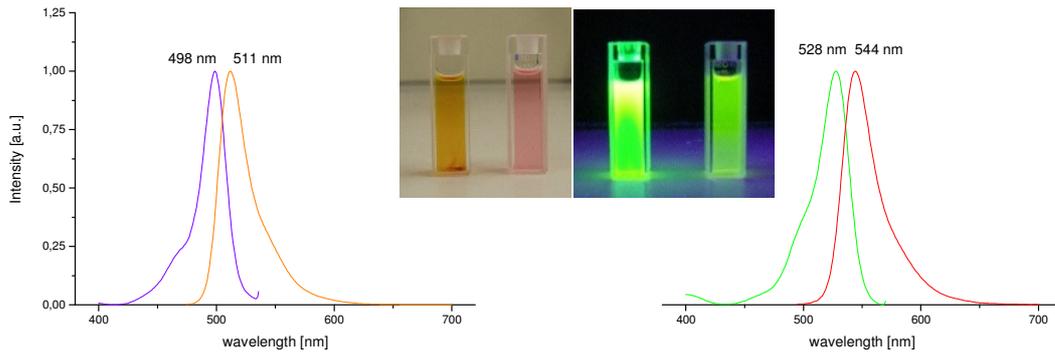


Abbildung 5-13. Links: Absorptions- und Fluoreszenzspektrum von **B2**. Mitte: **B2/B1** in EtOH (*links*) und unter UV-Bestrahlung; $\lambda = 366$ nm (*rechts*). Rechts: Absorptions- und Fluoreszenzspektrum von **B1** in HEPES/EtOH.

Diese Beobachtung entspricht bis dato nicht dem gewünschten Effekt, da sich hier eine Art *Quenching*, also eine Erniedrigung der Quantenausbeute zeigt. Dies lässt sich wahrscheinlich durch den spezifischen Einschluss der Adamantan-Triethylenglykol-Einheit erklären, die zumindest auch teilweise für die Fluoreszenz verantwortlich ist.

Dennoch sind die untersuchten Komplexe der Cyclodextrine **25** und **30** mit den BODIPYS **B1** und **B2** vielversprechende Systeme, die in Zukunft dazu beitragen können, die Transportprozesse zu/in biologischen Barrieren zu visualisieren.

5.3 Einschluss von Anästhetika

Im Rahmen des BMBF-Forschungsprojektes *LipoTrans* wurden die in **Kapitel 5** ausgiebig beschriebenen Cyclodextrine **24** bis **31** dahingegen untersucht, ob sie als potentielle Wirkstofftransporter für die Anästhetika *Propofol*, *Midazolam* und/oder *Sevofluran* (**Abb. 5-14**, siehe auch **Kapitel 1.1.2**) geeignet sind:

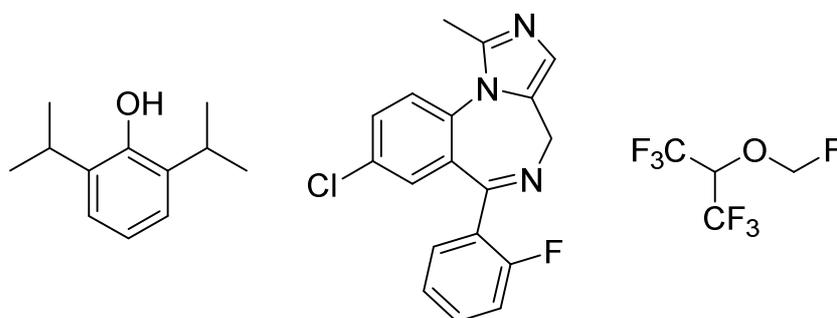


Abbildung 5-14. Strukturformeln der Anästhetika *Propofol*, *Midazolam* & *Sevofluran*.

Die Bestimmung der Bindungskonstanten K_s und den sich daraus berechneten Belegungsgrad x wurde für *Sevofluran* mittels Messungen der GC-Headspace, für *Propofol* und *Midazolam* mittels Messungen der HPLC bestimmt. Hierbei wurde zu Vergleichszwecken zunächst das Bindungsverhalten der Anästhetika in nativen und kommerziell erhältlichen Cyclodextrinen (**Tab. 5**) untersucht und ist hier stellvertretend für alle drei für *Sevofluran* aufgeführt:

Tabelle 5. Bindungsverhalten v. *Sevofluran* in nativen/kommerziell erhältlichen CDs (T = 25°C).

Wirt	K_s [L/mol]	Belegungsgrad x [mol%]
α -CD	18	9 ^a
β -CD	150	45 ^a
γ -CD	9	5 ^a
DIME β	713	79 ^a
TRIME β	27	13 ^a

^aGC Headspace

Aus obiger Tabelle (**Tab. 5**) ist eindeutig ersichtlich, dass der Belegungsgrad bei

nativen Cyclodextrinen, d.h. die Menge an Cyclodextrin, die mit *Sevofluran* gefüllt (belegt) ist, meist gering ausfällt. Ausnahme ist hier lediglich DIME β mit $x = 79$ mol%. Die Bindungskonstanten, die stellvertretend für die Bindungsstärke stehen, sind bei allen CDs sehr niedrig.

Somit ist es wichtig und auch notwendig, geeignete Wirte für *Propofol*, *Midazolam* und *Sevofluran* zu finden, um ihren Transport in wässrigen Medien (z.B im Blut) zu verbessern.

Zur Bestimmung der Bindungskonstanten eines Sevoflurankomplexes bedient man sich der Methode der *GC-Headspace Messung*, da es sich bei *Sevofluran* und auch *Halothan* (vgl. **Abb. 5-16**) um leichtflüchtige Flüssigkeiten mit sehr hohem Dampfdruck handelt. Dabei wird die Abnahme des relativen Dampfdrucks des Anästhetikums (y -Achse) in der Gasphase in Abhängigkeit der Wirkkonzentration (x -Achse) gemessen. Die untere Abbildung (**Abb. 5-15**) zeigt die Messkurve der Komplexbildung von *Sevofluran* mit **25**:

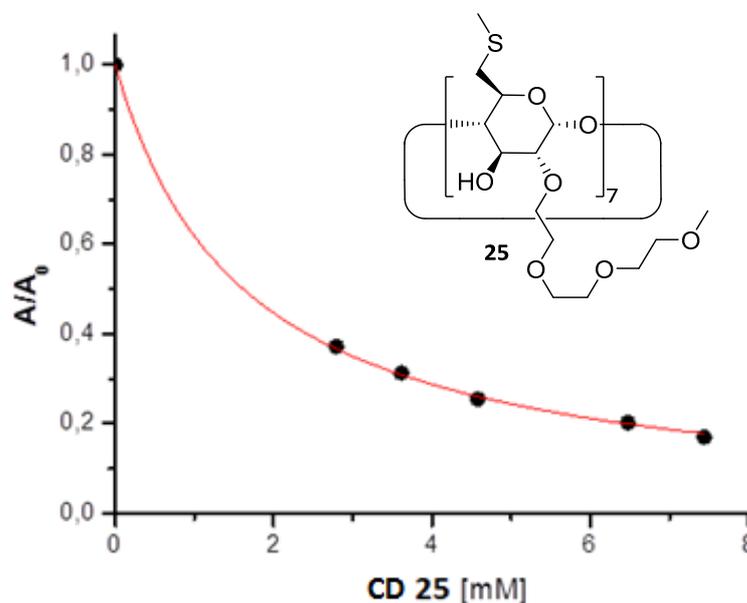


Abbildung 5-15. Verlust des relativen Dampfdrucks A/A_0 als Funktion der Wirkkonzentration **25** mit GC-Headspace vermessen; die Kurve wurde entsprechend **Formel 1 (1)** angepasst.

Formel 1. Formel zur Berechnung des Füllgrades in einem CD-Komplex.

$$\frac{A}{A_0} = \frac{1}{1 + \frac{K_S}{1 + f k_H} [CD]_0} \quad (1)$$

$$x = \frac{[CD \cdot G]}{[CD]_0} = \frac{K_S}{K_S + \frac{1}{[G]}} \quad (2)$$

$$[G] = \frac{p}{RTk_H} \quad (3)$$

Desweiteren wurden nahezu alle Cyclodextrine **24** bis **31** vermessen und die Ergebnisse in folgender Tabelle (**Tab. 6**) zusammengefasst:

Tabelle 6. Bindungsverhalten von *Sevofluran* in den neu synthetisierten Wirten bei T = 25°C.

Wirt	K _s [L/mol]	Belegungsgrad x [mol%]
24	57	17 ^a
25	2583	89 ^a
27	286	61 ^a
28	9	3 ^a
29	825	72 ^a
30	2278	88 ^a
31	264	45 ^a

^aGC Headspace

Hier ist deutlich erkennbar, dass die Wirte **25** und **30** mit Belegungsgraden von 89 und 88 mol% klar als Favoriten herausstechen. Auch **27** und **29** sind noch als gute Wirte für *Sevofluran* zu bezeichnen. **24** und **28** sind α-Cyclodextrine und aufgrund der zu kleinen Kavität für *Sevofluran* nicht geeignet.

Im Folgenden wird für weitere Untersuchungen das einheitliche Derivat **25** (und nicht das statistische CD **30**) ausgewählt, da dies in seiner Synthese und Analyse viel

einfacher und mit konstanter Molmasse herzustellen ist. **Tabelle 7** zeigt das Bindungsverhalten *Sevofluran* in **25** bei Variation der Temperatur und des Mediums:

Tabelle 7. Bindungsverhalten von *Sevofluran* in Wirt **25** in verschiedenen Medien und bei rt, 25°C und Körpertemperatur (37°C).

Medium	Temperatur [°C]	Belegungsgrad x		K_s [L/mol]
Isotonische HEPES-Lsg.	21	90 mol%	7.6 g%	2811
Isotonische HEPES -Lsg.	25	89 mol%	7.5 g%	2583
Serum	25	85 mol%	7.2 g%	1809
5 % Albumin	23	87 mol%	7.4 g%	2182
Isotonische HEPES -Lsg.	37	76 mol%	6.4 g%	1452
5 % Albumin	37	75 mol%	6.4 g%	1406
Serum	37	75 mol%	6.3 g%	1354

*) 5 gew.%

Der Belegungsgrad und die Bindungskonstante K_s bleiben trotz Variation des Mediums in nächster Näherung gleich, lediglich bei steigender Temperatur scheinen beide Werte minimal kleiner zu werden. Dies ist durch die bei höheren Temperaturen auftretende höhere Flexibilität des Wirtmoleküls zu erklären. Diese ist dafür verantwortlich, dass sowohl die Stärke der Bindung (K_s) und die Menge des eingeschlossenen Gastes (x) variieren können.

Im Folgenden werden alle synthetisierten Triethylenglykolderivate als potentielle Wirte für insgesamt vier Anästhetika untersucht (**Tab. 8**). Hierbei wird zusätzlich zu den drei bereits beschriebenen Gästen das ebenfalls leicht flüchtige Anästhetikum *Halothan* (**Abb. 5-16**) ähnlich *Sevofluran*, untersucht.

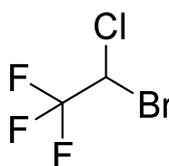


Abbildung 5-16. *Halothan*.

Hierbei wird ebenfalls die sogenannte Methode *GC- Headspace* verwendet. Die Bindungskonstanten K_s und Füllgrade x für *Midazolam* und *Propofol* werden mittels Messungen der HPLC untersucht.

Tabelle 8. Bindungsverhalten volatiler Anästhetika. R_6 =SMe, $c=1$ gew.%, $T=25^\circ\text{C}$.

Wirt	Füllgrad		K [L/mol]	Gast
24 [α -CD]	17 mol%	1.6 g%	57	Sevofluran ^a
25 [β -CD]	89 mol%	7.5 g%	2583	Sevofluran ^a
25 [β -CD]	53 mol%	7.2 g%	27715	Midazolam ^b
25 [β -CD]	1 mol%	(< 1 g%)	7	Propofol ^b
25 [β -CD]	97 mol%	8.2 g%)	8208	Halothan ^a
26 [γ -CD]	29 mol%	3.5 g%)	10422	Midazolam ^b

^aGC Headspace, ^bHPLC Messungen

Hier wird klar, dass *Propofol* in keinen der Wirte **24**, **25** oder **26** optimal eingeschlossen werden kann. Mit einem Füllgrad von < 1 gew.% muss hier nach weiteren, geeigneteren Wirten gesucht werden. Aus späteren Untersuchungen geht hervor, dass *Propofol* hydrophile Wirte, wie z. B. Heptakis[6-deoxy-6-(2-mercaptoethan-sulfonsäure)]- β -CD bevorzugt und hier Füllgrade bis zu 89 mol% (7.3 gew.%) erreicht werden.

Im Folgenden wird der Einfluss der primären Substituenten des Cyclodextrins untersucht (**Tab. 9**). Hier wurden Thioether verschiedener Kettenlänge synthetisiert und deren Einfluss auf das Bindungsverhalten der bekannten Gäste untersucht.

Tabelle 9. Einfluss primärer Substituenten auf das Bindungsverhalten volatiler Anästhetika.

Wirt	R_6	n (EG)	Füllgrad	K_s [L/mol]	Gast	
25 [β -CD]	SMe	3	89 mol%	7.5 g%	2583	Sevofluran ^a
25 [β -CD]	SMe	3	97 mol%	8.2 g%	8208	Halothan ^a
25 [β -CD]	SMe	3	53 mol%	7.2 g%	27715	Midazolam ^b

27 [β -CD]	SEt	3	88 mol%	7.2 g%	2169	Sevofluran ^a
27 [β -CD]	SEt	3	92 mol%	7.5 g%	3444	Halothan ^a
27 [β -CD]	SEt	3	39 mol%	5.2 g%	16050	Midazolam ^b
30 [β -CD]	SMe	1-3	88 mol%	8.7 g%	2050	Sevofluran ^a
31 [β -CD]	SEt	1-3	45 mol%	4.3 g%	238	Sevofluran ^a

^aGC Headspace, ^bHPLC Messungen.

Mit 97 mol% ist Verbindung **25** eindeutig bester Wirt für *Halothan* und auch *Sevofluran* (89 mol%). Vergleicht man nun die Wirte mit Thioethyl und Thiomethylkette bei gleichem Gast, stellt sich heraus, dass hier der Füllgrad mit wachsender Kettenlänge geringfügig abnimmt. Auch bei den statistischen Derivaten **30** und **31** ist eine deutliche Abnahme des Füllgrades und der Bindungskonstanten mit wachsender Etherkette erkennbar. Hierbei gilt dies für alle hier untersuchten Gäste.

Somit sollte an primärer Seite des Cyclodextrins ein möglichst kurzer Thioether gewählt werden, wenn möglich der Methylthioether.

Auch die sekundäre Substitution scheint eine wichtige Rolle beim Bindungsverhalten der volatilen Substanzen zu spielen und wird durch Variation der Länge der Ethylenglykolketten im Folgenden (**Tab. 10**) untersucht.

Tabelle 10. Einfluss des sekundären Substitutionsmusters, R₆=SMe.

Wirt	n (EG)	Füllgrad	K _s [L/mol]	Gast	
25 [β -CD]	3	89 mol%	7.5 g%	2583	Sevofluran ^a
29 [β -CD]	4	72 mol%	5.4 g%	827	Sevofluran ^a
30 [β -CD]	1-3	88 mol%	8.7 g%	2050	Sevofluran ^a

^aGC Headspace.

Schlussendlich kann auch hier ein deutlicher Einfluss des sekundären Substitutionsmusters festgestellt werden. Je länger die Ethylenglykolkette ist, desto kleiner werden Füllgrad und Bindungskonstante. Ob der Wirt ein statistisches oder

einheitliches CD darstellt, scheint weniger wichtig zu sein. Verbindung **25** ist hier bester Wirt für den Gast *Sevofluran*.

Zusammenfassend lässt sich das wasserlösliche 6-Thiomethyl- β -Cyclodextrin **25** als geeigneter Wirt für die Substanzen *Sevofluran*, *Halothan* und *Midazolam* bezeichnen. Mit Füllgraden von nur knapp unter 100 mol% bei *Sevofluran* und *Halothan* wurde hier tatsächlich ein optimaler Wirt konzipiert und auch synthetisiert.

Für *Midazolam* stellt **25** mit 53 mol% eine akzeptable Alternative zu stark ionischen Wirten dar, die den Nachteil der hohen Ionenstärke und der damit verbundenen Toxizität in lebenden Organismen haben. Weiterhin wurden bezüglich *Midazolam* weitere Wirte untersucht, die im Folgenden mit ihren Einschlussverhalten (**Tab. 11**) aufgeführt sind:

Tabelle 11. Einschlussverhalten von *Midazolam* in ausgewählten Cyclodextrin-Wirten in *HEPES*.

Wirt	Füllgrad	K _s [L/mol]	Gast	
25	53 mol%	7.4 g%	16256	Midazolam ^b
26	29 mol%	3.5 g%	6113	Midazolam ^b
27	39 mol%	5.2 g%	9414	Midazolam ^b
30	32 mol%	5.4 g%	11337	Midazolam ^b
31	21 mol%	3.2 g%	3920	Midazolam ^b
32	10 mol%	1.7 g%	1661	Midazolam ^b
33	11 mol%	1.9 g%	1865	Midazolam ^b
34	31 mol%	3.7 g%	6422	Midazolam ^b

^bHPLC Messungen.

Aus obiger Tabelle wird ersichtlich, dass auch hier kein besserer Wirt für *Midazolam* gefunden werden konnte. Verbindung **25** bleibt mit einem Füllgrad von 53 mol% und einer Bindungskonstante von 16256 L/mol geeignetster Wirt. Lediglich Verbindung **27**, das wasserlösliche 6-Thioethyl- β -Cyclodextrinderivat kommt mit einem Füllgrad von 39 mol% nah an das Bindungsverhalten des Methylderivats heran, die

Bindungskonstante ist mit lediglich 9414 L/mol jedoch sehr gering. Verbindung **30** bindet *Midazolam* mit einer Konstanten von 11337 L/mol fester, jedoch beträgt der Füllgrad hier lediglich 32 mol%.

Im Folgenden sind zusammenfassend alle untersuchten Wirt-Gast-Komplexe mit *Sevofluran* (Tab. 12), *Halothan* (Tab. 13) und *Propofol* (Tab. 14) sowie deren Charakterisierung dargestellt:

Tabelle 12. Übersicht zum Einschussverhalten von *Sevofluran* in allen neu synthetisierten Cyclodextrin-Wirten in *HEPES*.

Wirt	Füllgrad	K _s [L/mol]	Gast	
24	17 mol%	1.6 g%	57	Sevofluran ^a
25	89 mol%	7.5 g%	2583	Sevofluran ^a
27	88 mol%	7.2 g%	2410	Sevofluran ^a
28	3 mol%	0.2 g%	9	Sevofluran ^a
29	72 mol%	5.4 g%	827	Sevofluran ^a
30	88 mol%	8.7 g%	2278	Sevofluran ^a
31	45 mol%	4.3 g%	264	Sevofluran ^a
32	72 mol%	7.1 g%	829	Sevofluran ^a
33	74 mol%	7.6 g%	920	Sevofluran ^a
34	29 mol%	2.2 g%	132	Sevofluran ^a
35	- kein Einschluss -			Sevofluran ^a
36	9 mol%	0.9 g%	32	Sevofluran ^a

^aGC Headspace.

Tabelle 13. Übersicht zum Einschlussverhalten von *Halothan* in ausgewählten Cyclodextrin-Wirten in *HEPES*.

Wirt	Füllgrad		K_s [L/mol]	Gast
Rameß (DS 1.6)	33 mol%	5.9 g%	139	Halothan ^a
25	97 mol%	8.2 g%	8208	Halothan ^a
27	92 mol%	7.5 g%	3444	Halothan ^a
32	92 mol%	9.5 g%	3383	Halothan ^a

^aGC Headspace.

Tabelle 14. Übersicht zum Einschlussverhalten von *Propofol* in ausgewählten Cyclodextrin-Wirten in *HEPES*.

Wirt	Füllgrad		K_s [L/mol]	Gast
25	1 mol%	<1 g%	7	Propofol ^b
30	2 mol%	<1 g%	23	Propofol ^b
34	11 mol%	1 g%	114	Propofol ^b
Rameß (DS 1.8)	67 mol%	9 g%	1148	Propofol ^b

^bHPLC Messung

Zusammenfassend lässt sich zum Einschlussverhalten der oben genannten Anästhetika sagen, dass sowohl für *Sevofluran* als auch für *Halothan* geeignete Wirte synthetisiert werden konnten, die die Moleküle optimal einschließen. Verbindung **25**, **27** und **30** solubilisieren *Sevofluran* mit Füllgraden von nur knapp unter 90% und Bindungskonstanten von bis zu 2583 L/mol. *Halothan* hat mit Verbindung **25** seinen optimalen Wirt gefunden, der das volatile Anästhetikum mit 97 mol% einschließt. Auch **27** und **32** sind mit einem Füllgrad von jeweils 92 mol% als sehr gute Wirte zu bezeichnen, Verbindung **32** zeigt hier mit 9.5 g% das höchste Einschlussverhalten bezüglich der Molmassenverhältnisse von Wirt und Gast.

Für *Propofol* konnte bis dato leider noch kein passendes, nicht-ionisches Cyclodextrin-derivat mit primärer Thioether- und sekundärer Oligoethylenglykolstruktur

hergestellt werden. Die in **Tab. 14** dargestellten Wirte **25**, **30** und **34** schließen *Propofol* nur unzureichend ein, sowohl die Bindungskonstante als auch die Füllgrade liegen weit unter denen von *Sevofluran*, *Halothan* und *Midazolam*. Das statistische Rameß (DS 1.8) sowie das ionische Natriumsalz des Sulfobutylether- β -CDs schließen *Propofol* mit Füllgraden von 65 bzw. 67 mol% gut ein, die Bindungskonstanten sind mit 1764 L/mol und 1148 L/mol ebenfalls als gut zu bewerten. Hierbei bringen die Derivate jedoch einerseits mit der statistischen Verteilung der Methylgruppen sowie der ionischen Struktur beim Natriumsalz einer Carbonsäure entscheidende Nachteile mit sich. Generell sind statistische Derivate ungeeignet für Bindungsstudien, da diese nie vollständig reproduzierbar sind. Ionische Derivate sind für lebende Organismen ebenfalls ungeeignet, da diese zelltoxisch wirken und somit als CARRIER nicht eingesetzt werden können.

Somit bleibt zunächst noch offen, welche Cyclodextrinderivate sowohl die Anforderungen der Anwendung in lebenden Zellen als auch die Reproduzierbarkeit mit gutem Einschlussverhalten von *Propofol* vereinbaren können. Eventuell können neue Cyclodextrin-Polymere (vgl. **Kapitel 6**) diese Eigenschaften miteinander vereinen und so potentielle Wirte zur Solubilisierung von *Propofol* sein.

5.3.1 Toxizitäts- und Transportstudien

5.3.1.1 Zytotoxizitätsstudien

Im Rahmen des interdisziplinären, *BMBF*-finanzierten Projektes *LipoTrans* wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. Förster an der Uniklinik in Würzburg Zytotoxizitätsuntersuchungen der beschriebenen Cyclodextrine **25**, **27**, **30** und **31** repräsentativ für alle in dieser Arbeit synthetisierten Derivate durchgeführt. Hierbei wurden diese auf zwei verschiedenen Zelllinien (Caco-2 und humane, primäre Fibroblasten) für unterschiedliche Zeiträume untersucht, hier am Beispiel von **25** (**Abb. 5-17** und **5-18**).

Bei Caco-2-Zellen handelt es sich um humane Darmkrebszellen (colorectal adenocarcinoma), bei den Fibroblasten um menschliche Bindegewebszellen.

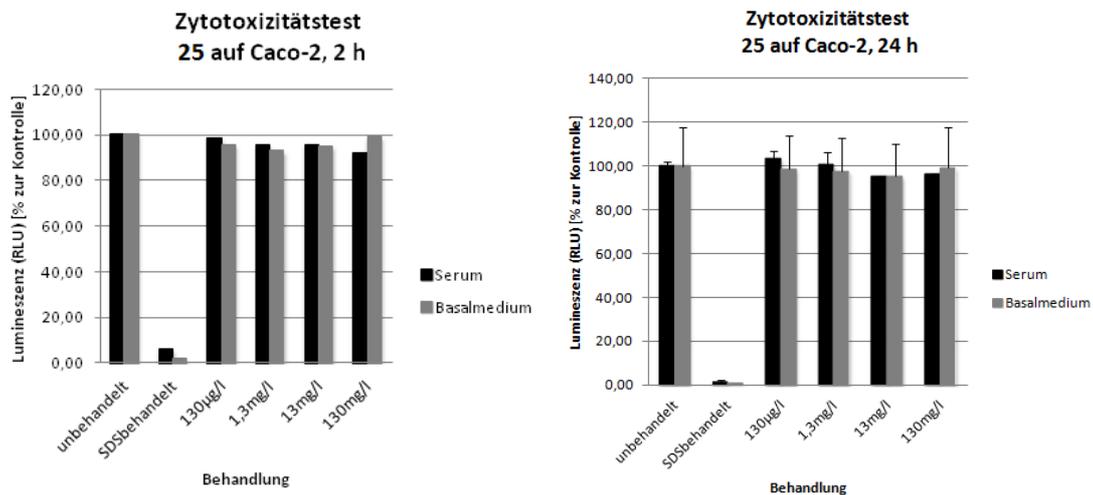


Abbildung 5-17. Zytotoxizität von **25** nach 2 und 24 h auf Caco2-Zellen.

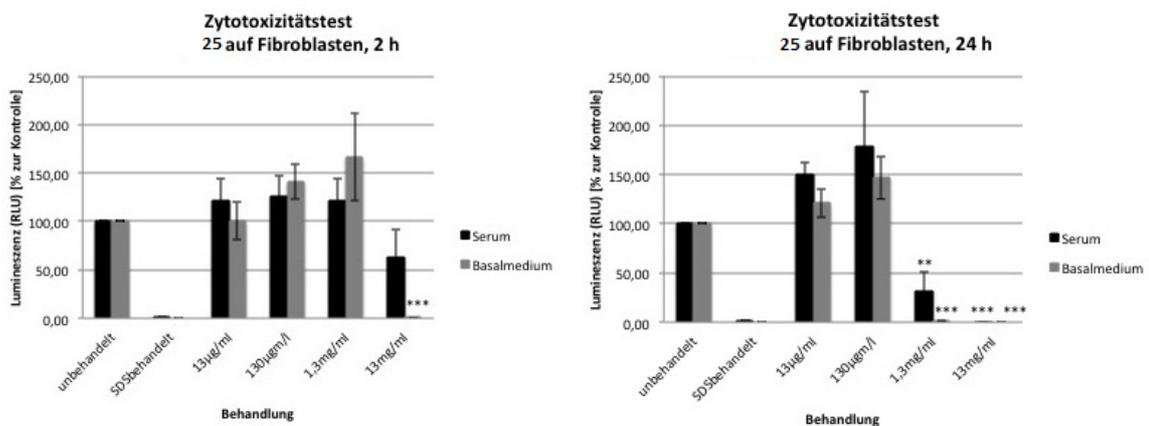


Abbildung 5-18. Zytotoxizität von **25** nach 2 und 24 h auf humane Fibroblasten.

Als zytotoxisch wurde gemäß *DIN EN ISO 10993-5* eine mehr als 30%ige Abweichung der Messwerte behandelter Zellen gegenüber der unbehandelten Kontrolle definiert. Nach der Behandlung der Zelllinie Caco-2 konnten bei keiner der getesteten Konzentrationen von **25**, **27**, **30** und **31** weder nach 2 h noch nach 24 h Inkubationszeit zytotoxische Effekte detektiert werden.

Bei primären Fibroblasten wurden nach 2 h mit der höchsten Konzentration von 13 mg/mL **25** starke zytotoxische Effekte beobachtet, wenn die Substanz in Basalmedium gelöst wurde, diese Konzentration liegt jedoch **100-fach über** dem klinisch relevanten Bereich. Serum wirkte protektiv auf die Zellen und reduzierte die zytotoxischen Effekte. Nach 24-stündiger Inkubation ergaben sich bereits ab einer 10-fach niedrigeren Konzentration von 1.3 mg/mL zytotoxische Effekte auf primäre Fibroblasten, unabhängig vom Lösungsmittel; diese Konzentration liegt allerdings immer noch **10-fach über** dem klinisch relevanten Bereich.

Nach 2 h mit einer Konzentration von 1.3 mg/mL **27** konnten starke zytotoxische Effekte beobachtet werden, wenn die Substanz in Basalmedium gelöst wurde. Serum wirkte protektiv auf die Zellen und reduzierte die zytotoxischen Effekte. Nach 24-stündiger Inkubation ergaben sich bereits ab einer 10-fach niedrigeren Konzentration von 130 ng/mL, gelöst in Basalmedium, zytotoxische Effekte auf primäre Fibroblasten; diese Konzentration liegt im klinisch relevanten Bereich.

Ähnliche Beobachtungen konnten auch bei Substanz **30** gemacht werden. Auch hier wirkte die Testsubstanz in der maximalen Konzentration von 13 mg/mL sowohl nach 2- als auch nach 24-stündiger Inkubation zytotoxisch auf humane primäre Fibroblasten. In Basalmedium konnten nach 24-stündiger Inkubation bereits bei 1.3 mg/mL **30** toxische Effekte beobachtet werden, nicht jedoch in Serum. Somit wirkt auch hier Serum protektiv auf die Zellen.

Substanz **31** wirkte bei einer maximalen Einsatzkonzentration von 13 mg/mL nach 24-stündiger Inkubation sowohl in Basalmedium als auch in Serum zytotoxisch auf primäre humane Fibroblasten. Nach 2-stündiger Inkubation von **31** konnten keine zytotoxischen Effekte beobachtet werden.

5.3.1.2 Mutagenes oder hämolytisches Potential

Substanz **25** wurde zusätzlich von *Fresenius Kabi Deutschland GmbH* auf eventuell vorhandenes mutagenes oder hämolytisches Potential getestet.

Hierbei wurde beim Test auf Mutagenität ein Rückmutationstest durchgeführt, der jedoch keinerlei mutagenes Potential feststellen ließ. Ein vorhandenes hämolytisches Potential konnte mittels eines *in vitro* Hämolyse-Tests in humanem Blut ausgeschlossen werden.

5.3.1.3 Transportstudien mit Midazolam

Im Folgenden wurde das Transportverhalten des Wirkstoffes *Midazolam*, komplexiert durch das Cyclodextrin **25** untersucht (**Abb. 5-19** und **5-20**). Hierzu wurde ein Darmepithelbarriere-Modell mit Hilfe der Dickdarmkarzinomzelllinie Caco-2 eingesetzt. Zur Prüfung der Barriere-Integrität erfolgte die regelmäßige Messung des transepithelialen elektrischen Widerstandes (TEER = transepithelialelectricalresistance). Ab einem TEER > 200 Ω/cm^2 haben die Darmepithelzellen durch Ausbildung von Adhärenzverbindungen und Tight Junctions eine ausreichende Barriere ausgebildet und können zum Durchführen von Resorptionsstudien eingesetzt werden.

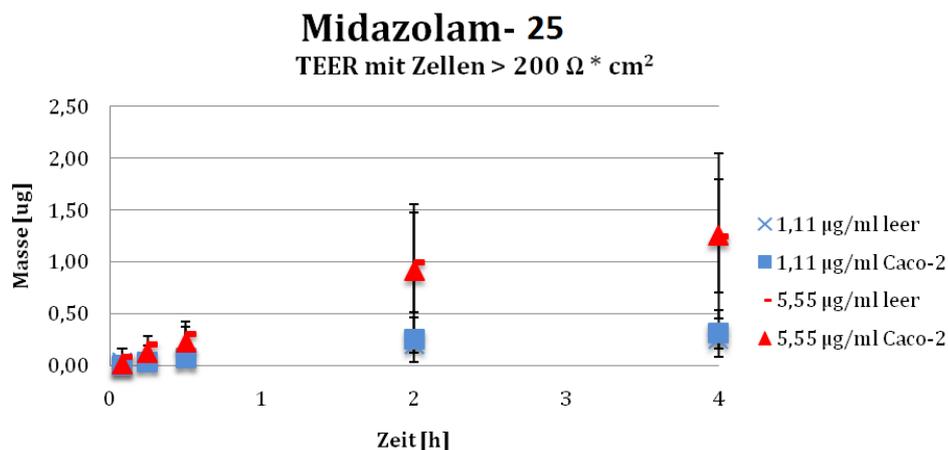


Abbildung 5-19. Transport von *Midazolam* durch die Caco-2-Darmbarriere (■▲ und Leer-Inserts (x,-) in Abhängigkeit der Zeit (insgesamt 4 Stunden).

Probenzüge erfolgten nach 5, 15, 30, 120 und 240 Minuten. Vergleichend wurde das Transportverhalten bei den Einsatzkonzentrationen von 1.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ und 5.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ *Midazolam* untersucht.

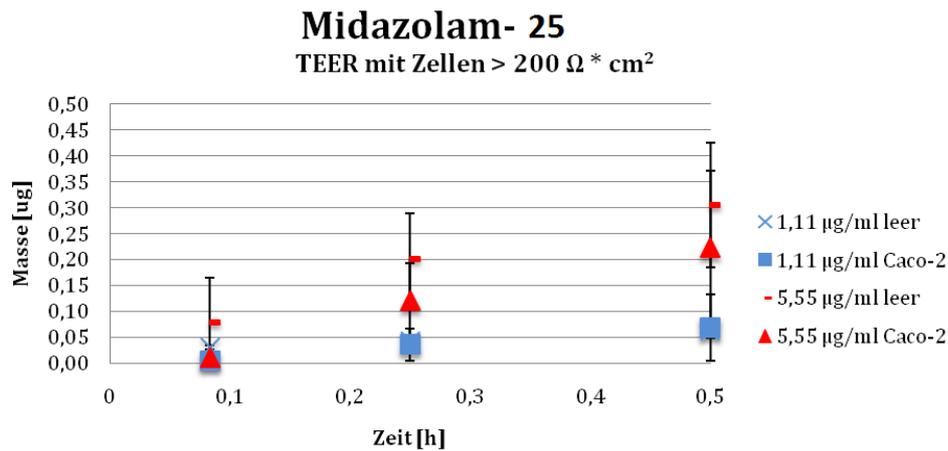


Abbildung 5-20. Transport von *Midazolam* durch die Caco-2-Darmbarriere (■▲ und Leer-Inserts (x,-), In Abhängigkeit der Zeit (insgesamt 30 Minuten).

Die getesteten Konzentrationen des Wirkstoffkomplexes richten sich nach den klinisch relevanten Plasmakonzentrationen des Anästhetikums *Midazolam* und werden für die spätere perorale Applikation in einer 10x und 50x höheren Konzentration eingesetzt. Der Füllgrad von **25** für *Midazolam* beträgt 7.4 g%. Somit ergaben sich folgende getestete Wirkstoff- bzw. Komplexkonzentrationen (**Tab. 15**):

Tabelle 15. Wirkstoff- bzw. Komplexkonzentrationen von *Midazolam* im Komplex.

	c (Komplex) [µg/mL]	c (Midazolam) im Komplex [µg/mL]	Konzentrationserhöhung im Vergleich zur klinisch relevanten Konzentration
c ₁	15	1.11	10 x
c ₂	75	5.55	50 x

Wie in **Abb. 5-19** und **5-20** zu sehen, konnte ein gerichteter Transport des Wirkstoffes *Midazolam*, komplexiert durch **25** von der apikalen zur basolateralen Seite durch die Darmepithelbarriere-Modelle beobachtet werden. Im Vergleich zu den mit Zellen besiedelten Inserts (Caco-2-Modelle) erfolgt der Durchtritt der Testsubstanz *Midazolam* durch die nicht mit Zellen besiedelten Leer-Inserts durch Diffusion und somit mit einer höheren Geschwindigkeit. Ebenfalls erfolgte der Transport von *Midazolam* bei der höheren Einsatzkonzentration von 5.55 µg/mL mit einer höheren Geschwindigkeit als bei der niedrigeren Einsatzkonzentration von 1.11 µg/mL.

5.4 Einschluss von Xenon

Wie bereits in **Kapitel 5.3** eingehend diskutiert, sind wasserlösliche 6-Thioalkyl-Cyclodextrine geeignete Wirte zur Solubilisierung hydrophober, volatiler Anästhetika wie *Sevofluran* oder *Halothan*. Aus diesem Grund liegt die Idee nahe, auch den Einschluss hydrophober Gase wie das inerte Edelgas *Xenon* in Betracht zu ziehen.^[111] Hierbei ist *Xenon* nur in sehr geringem Maße ($G_0 = 0.010519$ mL/L bei 25°C ^[112]) wasserlöslich und soll im Folgenden durch den Einschluss in ein Derivat des α -Cyclodextrins wasserlöslich gemacht werden.

In untenstehender Abbildung (**Abb. 5-21**) sind reine ^{129}Xe -NMR-Spektren in verschiedenen Lösemitteln dargestellt. In enger Zusammenarbeit mit DR. JOSEF ZAPP vom Institut für pharmazeutische Biologie (Lehrstuhlinhaberin: PROF. DR. ALEXANDRA K. KIEMER) konnte innerhalb kürzester Zeit zum Einen reines *Xenon* in Cyclohexan (**Abb. 5-20 oben**) und zum Anderen *Xenon* im Komplex mit Derivaten des α -Cyclodextrins (**Abb. 5-20 mittig, unten**) bereits in wässriger Lösung ($\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ -Gemisch 8:2 v/v bzw. reines D_2O) im NMR sichtbar gemacht werden:

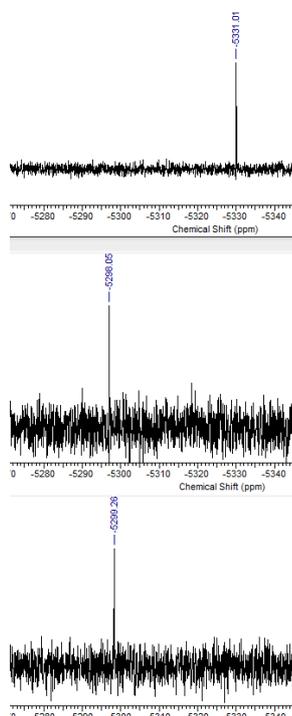


Abbildung 5-21. Vergleich dreier Ausschnitte aus ^{129}Xe -NMR-Spektren: ^{129}Xe gelöst in Cyclohexan (*oben*), ^{129}Xe -Einschluss in Hexakis[6-deoxy-6(2-sulfanyl-ethansulfonsäure)]- α -CD (*mittig*) und ^{129}Xe Einschluss in **24** (*unten*) in wässriger Lösung.

In obiger Abbildung (**Abb. 5-21**) sind deutlich ^{129}Xe -Singulett-Signale bei einer chemischen Verschiebung um -5200 bis -5400 ppm zu erkennen. Diese hohe negative Verschiebung ist darauf zurückzuführen, dass bei obigen spektroskopischen Aufnahmen *Xenon*-Gas ($\text{Xe}(\text{g})$) aus der Gasphase als Referenz verwendet wurde.

Die chemische Verschiebung von *Xenon* wird nach IUPAC häufig nach XeOF_4 referenziert^{[113][114]} (vgl. **Abb. 5-22**), häufiger wird jedoch $\text{Xe}(\text{g})$ verwendet, was einen Unterschied von 5386 ppm ausmacht:

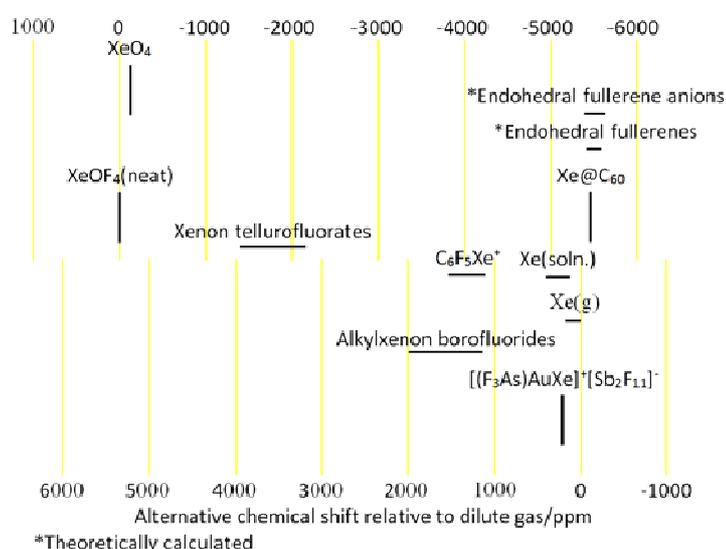


Abbildung 5-22. Chemische Verschiebung von *Xenon* nach IUPAC.^[113]

Zur weiteren Untersuchung wurden im Folgenden Proben verschiedener Wirte an das Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin versendet und in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von DR. LEIF SCHRÖDER weitere spektroskopische Messungen mit hyperpolarisiertem *Xenon* durchgeführt.

In folgender Abbildung (**Abb. 5-23**) ist die chemische Verschiebung in Abhängigkeit der Konzentration zweier Cyclodextrine aufgrund des Einschusses von *Xenon* beschrieben.

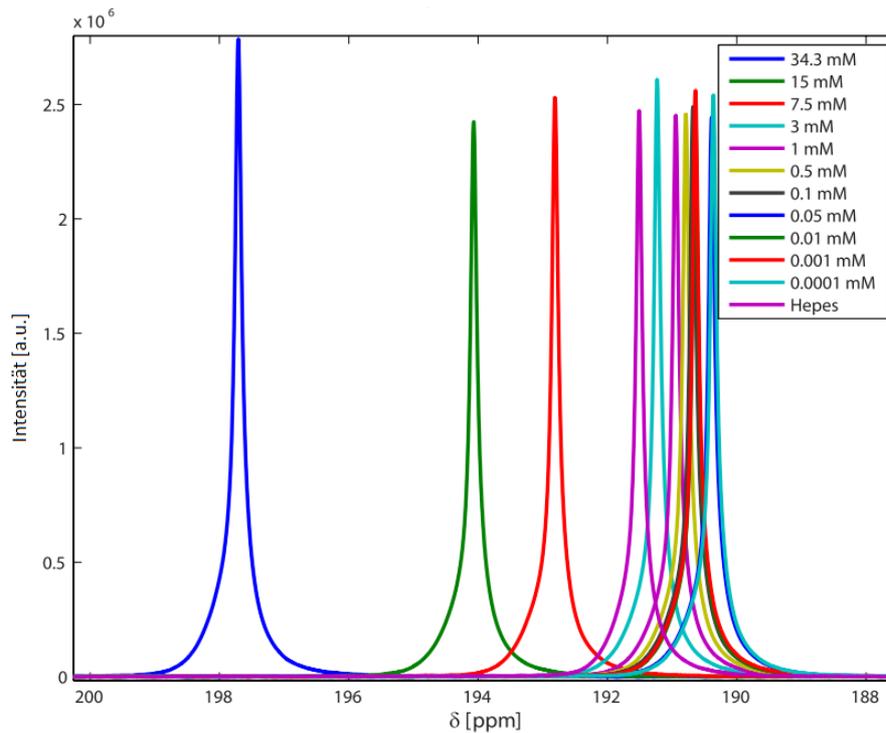


Abbildung 5-23. Änderung der chemischen Verschiebung des Signals an gelöstem *Xenon* in Abhängigkeit der Konzentration von Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -CD.

Bedingungen: *Xenon* (5%) bei 298K und pH = 7.3 in 10 mM HEPES und 100 mM NaCl.

Aus obiger Abbildung (**Abb. 5-23**) ist eine Abhängigkeit zwischen Konzentration des erwähnten α -CD-*Xenon*-Komplexes und der chemischen Verschiebung des gelösten *Xenons* erkennbar. Dies spricht für den Einschluss des Gases in die Kavität des Cyclodextrins, quantitative Aussagen über Menge an *Xenon* können bisher noch nicht getroffen werden, da hierzu die Resonanz von eingeschlossenem *Xenon* detektierbar sein müsste. Je größer die Änderung der chemischen Verschiebung ist, desto mehr Gas scheint jedoch gebunden zu werden.

In folgender Abbildung (**Abb. 5-24**) wird somit die chemische Verschiebung des *Xenons* als Funktion der CD-Konzentration aufgetragen, sowohl normal (*oben*) als auch logarithmisch (*unten*). Die normale Auftragung lässt einen linearen Verlauf erahnen, die logarithmische zeigt einen exponentiellen Verlauf:

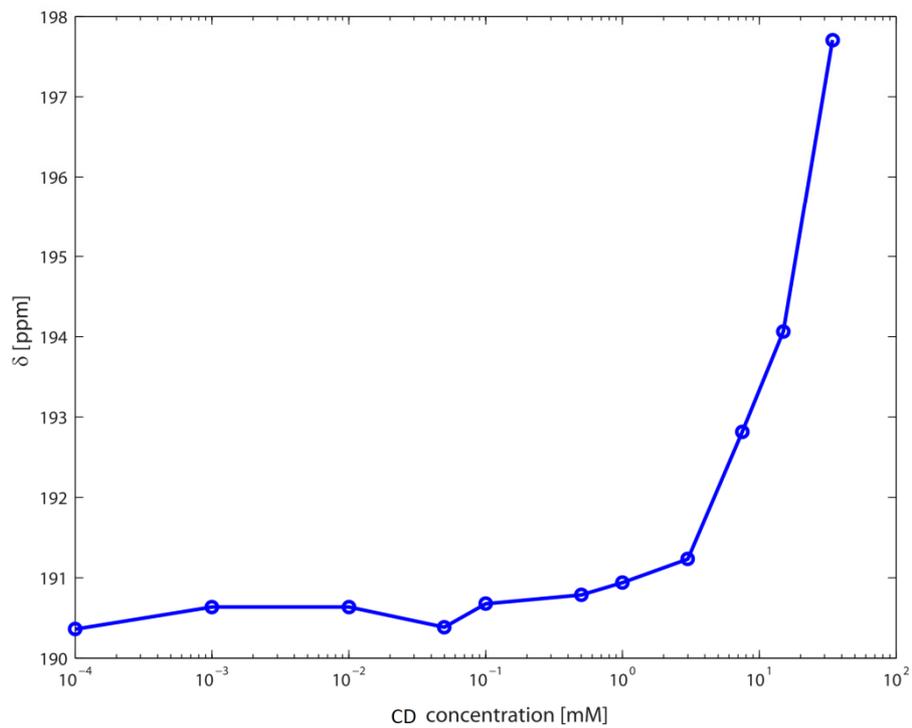
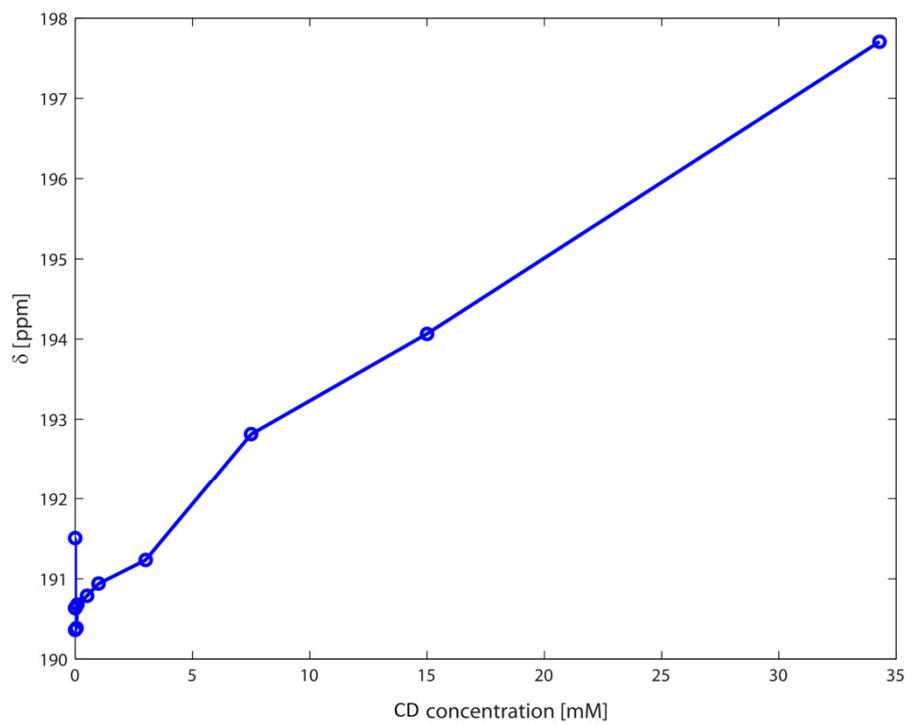


Abbildung 5-24. Änderung der chemischen Verschiebung des *Xenon*-Signals in Abhängigkeit der CD-Konzentration (CD: Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -CD), normale (*oben*) und logarithmische (*unten*) Auftragung.

Analog zu **Abbildung 5-23** zeigt unsere Abbildung (**Abb. 5-25**) eine Abhängigkeit zwischen der Captisol®-Konzentration und der chemischen Verschiebung des gelösten *Xenons*:

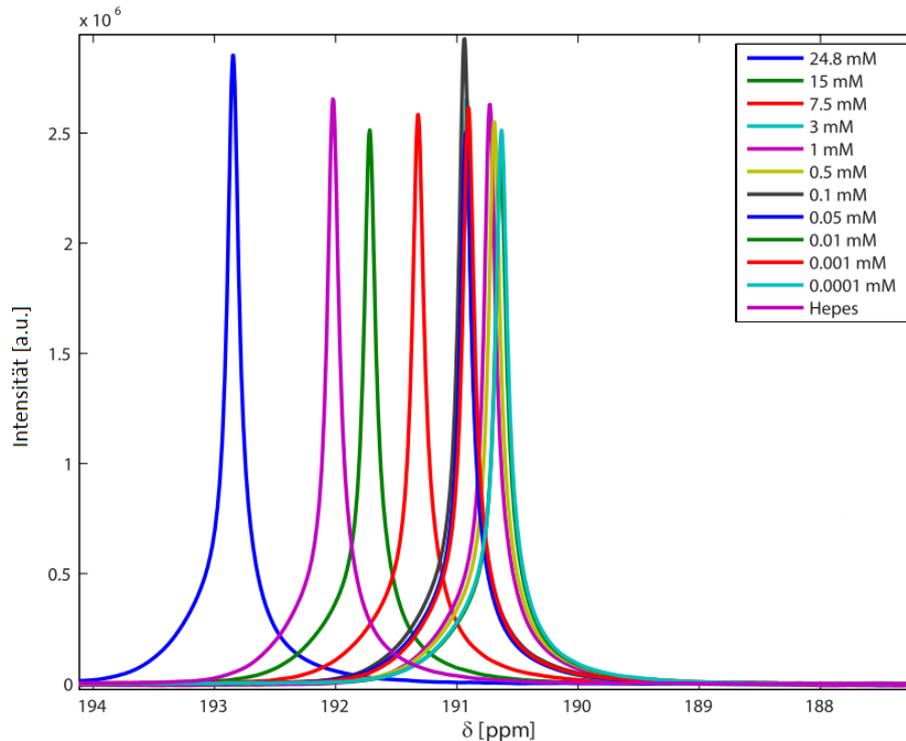


Abbildung 5-25. Änderung der chemischen Verschiebung des Signals an gelöstem *Xenon* in Abhängigkeit der Konzentration von Captisol®.

Bedingungen: *Xenon* (5%) bei 298K und pH = 7.3 in 10 mM HEPES und 100 mM NaCl.

In folgender Abbildung (**Abb. 5-26**) wird wiederum die chemische Verschiebung des *Xenons* als Funktion der Captisol®-Konzentration aufgetragen, sowohl normal (*oben*) als auch logarithmisch (*unten*). Die normale Auftragung lässt einen linearen Verlauf erahnen, die logarithmische zeigt Ansätze eines exponentiellen Verlaufs:

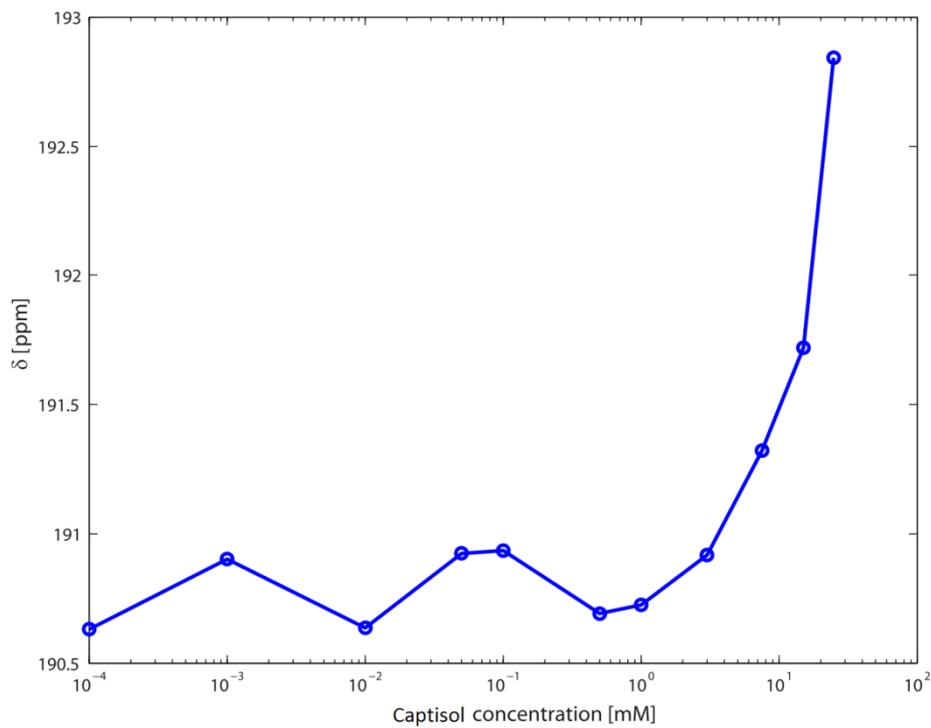
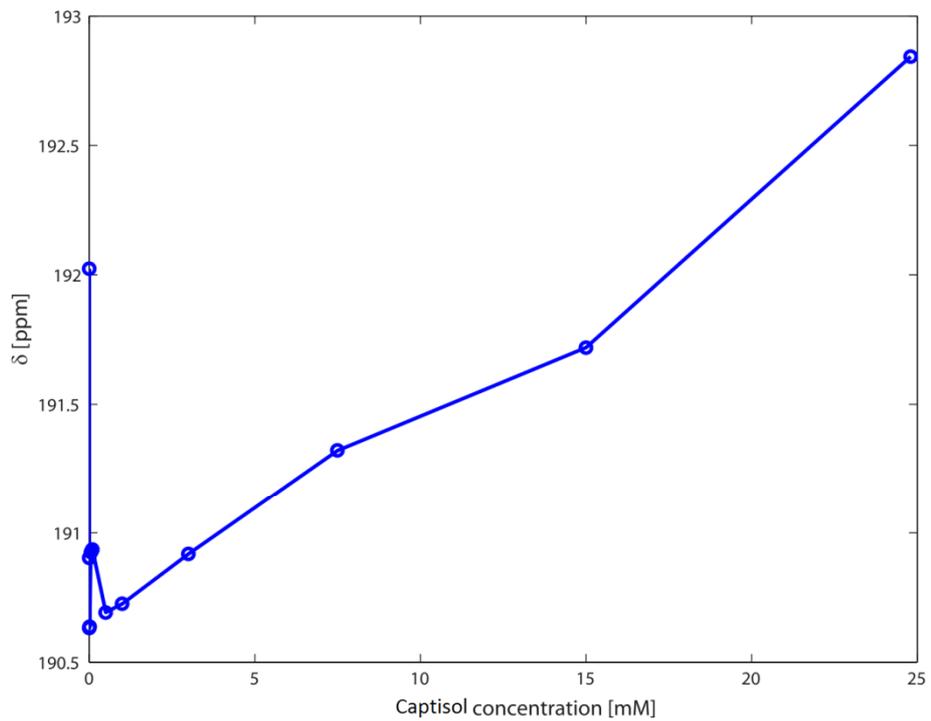


Abbildung 5-26. Änderung der chemischen Verschiebung des *Xenon*-Signals in Abhängigkeit der Captisol-Konzentration: normale (*oben*) und logarithmische (*unten*) Auftragung.

5.4.1 Hyper-CEST-Methode

Bei der *Hyper-CEST-Methode* handelt es sich um **C**hemical **E**xchange **S**aturation **T**ransfer mit hyperpolarisiertem *Xenon*. *Hyperpolarisation* bedeutet hierbei die geordnete Ausrichtung der Kernspins weit über das thermische Gleichgewicht hinaus, was durch optisches Pumpen des Alkalimetalls Rubidium realisiert wird. Die dadurch erhaltene Elektronenspin-Polarisation der Rubidium-Atome kann durch Hyperfeinwechselwirkungen während Kollisionen mit Xenonatomen auf die Xenonkerne übertragen werden.^[115] Hierbei spricht man häufig von *Spin Exchange Optical Pumping* (**Abb. 5-27** - rechts).

Auf elektronischer Ebene *bedeutet Hyperpolarisation* eine Überpopulation bzw. einen signifikanten Überschuss einer einzigen Spin-Orientierung im Vergleich zur thermischen Polarisierung (**Abb. 5-27** - links).^[116] Hierbei ist im linken Teil der unteren Abbildung die Verteilung der Spins auf die Energieniveaus in einem hyperpolarisierten Spinensemble (*oben*) und einem thermisch polarisierten Spinensemble (*unten*) dargestellt.

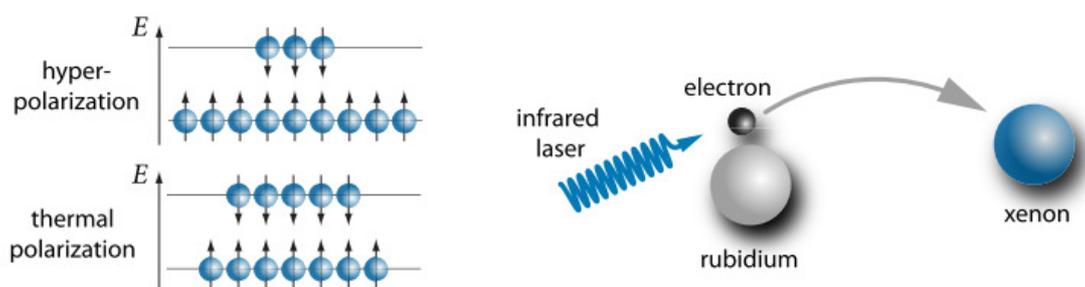


Abbildung 5-27. *Hyperpolarisation* auf elektronischer Ebene (*links*) und das Prinzip des Spin Exchange Optical Pumpings (*rechts*).^{[115][116]}

Bei folgender Abbildung (**Abb. 5-28**) handelt es sich grundlegend um eine Darstellung der ^{129}Xe -NMR-Spektroskopie mit hyperpolarisiertem *Xenon* unter Ausnutzung von Sättigungstransfer durch chemischen Austausch (Hyper-CEST). Sie stellt eine relativ neue und vielversprechende Methode zum Nachweis von molekularen Zielstrukturen in geringen Konzentrationen mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten dar.^[117]

Abbildung 5-24 zeigt *Xenon*-Hyper-CEST Spektren in Gegenwart von Cyclodextrin-Wirten unterschiedlicher Größe und Substitution an primärer und sekundärer Seite:

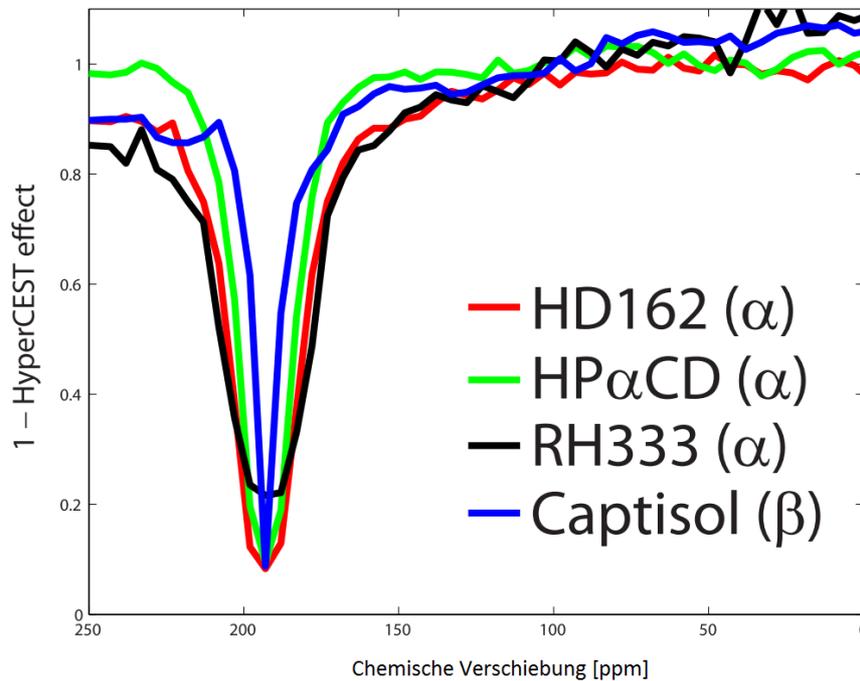


Abbildung 5-28. Änderung der chemischen Verschiebung von gelöstem *Xenon* in Gegenwart von Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -CD, HP α CD, Carboxymethyl- α -CD und Sulfobutylether- β -CD (Captisol®).

Aus **Abb. 5-28** wird deutlich, dass sich die Signalbreite mit Variation des Cyclodextrin-Wirtes jeweils leicht verändert. Dies kann verschiedene Austauschraten als Ursache haben, d.h. je breiter das Signal, desto schneller der Austausch.

In folgender Abbildung (**Abb. 5-29**) ist ebenfalls die chemische Verschiebung gelösten *Xenons* in verschiedene Cyclodextrine gezeigt. Hierbei sind deutlich zwei Signale zu erkennen, zum Einen ein Signal um 0 ppm, welches dem Gas-Signal von *Xenon* entspricht und zum Anderen bei 193-198 ppm je nach Ringgröße und Beschaffenheit des Cyclodextrin-Wirtes, bei welchem es sich um das Signal des gelösten *Xenons* handelt. Die Verbreiterung der Signale um 0 ppm rühren wohl daher, da es sich bei den Cyclodextrin-Wirten um amphiphile Moleküle handelt, die zur Schaumbildung neigen. Hierbei kommt es auch im NMR-Rohr zu Lufteinschlüssen, die ein zweites Signal (hier als sehr breites Signal über mehrere ppm) hervorrufen. Beim scharfen

Signal um 195 ppm handelt es sich um das eigentliche *Xenon*-Signal in Lösung in Anwesenheit des entsprechenden CD-Wirts. Hierbei scheint die Breite des Signals etwas über die Bindungsstärke des CD-*Xenon*-Komplexes, die Signalhöhe über die Menge an gebundenem Gas auszusagen. Je breiter das Signal, desto schwächer erscheint die Bindung, da ein schnellerer Austausch stattfindet, je intensiver (also höher) das Signal, desto mehr Gas ist folglich solubilisiert.

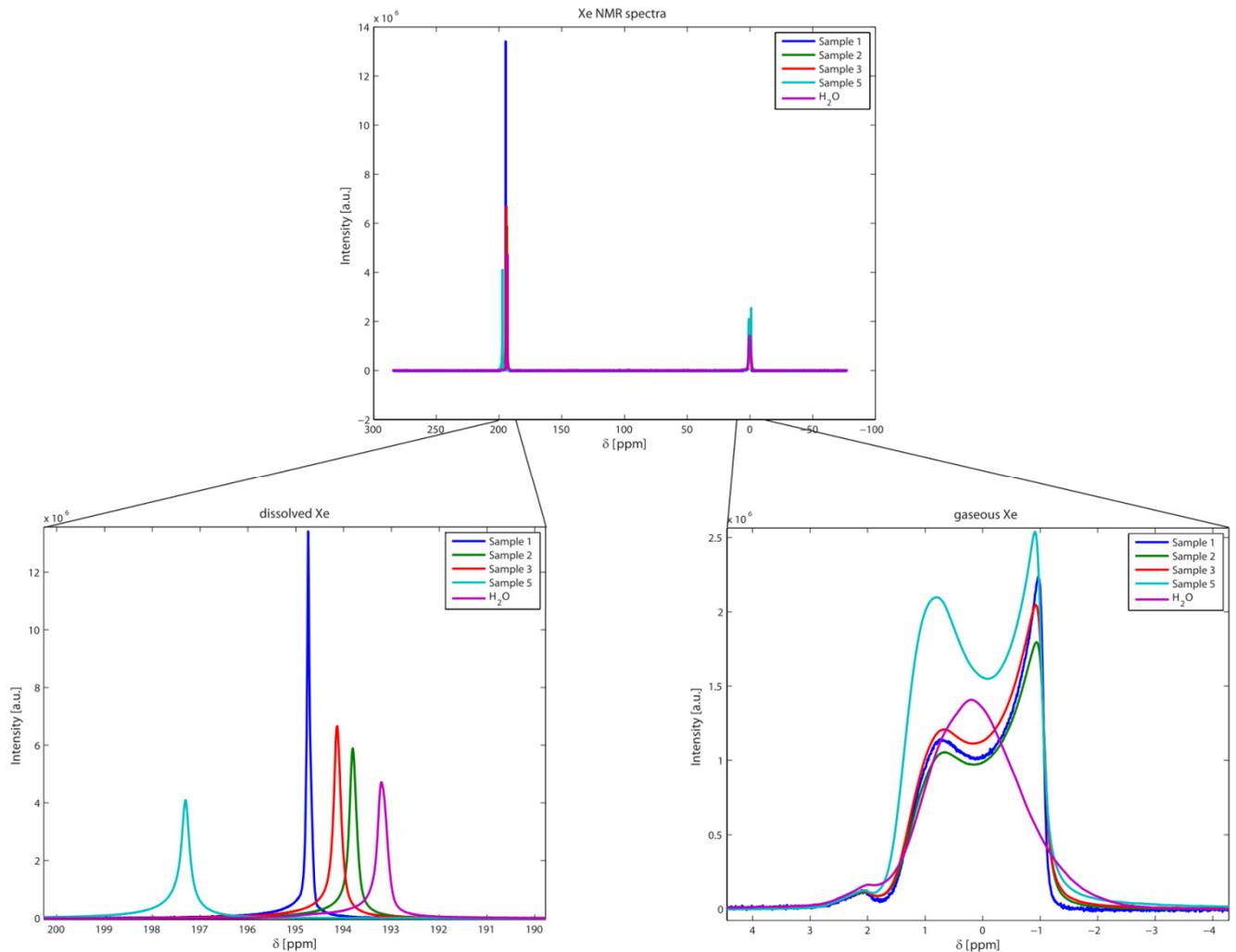


Abbildung 5-29. Änderung der chemischen Verschiebung beim Einschluss von *Xenon* in Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -CD, Sulfobutylether- β -CD (Captisol®), HP α CD, **24** und H₂O.

Somit scheint Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -Cyclodextrin (sample 1) im Vergleich zu anderen getesteten Wirten am meisten *Xenon* zu solubilisieren, **24** (sample 5) scheint das Gas allerdings stark zu binden. Obwohl hier kein gesondertes Signal für solubiliertes *Xenon* bzw. den Komplex erkennbar ist,

stimmt dies mit den bereits diskutierten Ergebnissen aus vorherigen Kapiteln überein, da Schwefel an primärer Seite (siehe **24**) die Bindungsstärke zwischen Wirt und Gast auch hier entscheidend zu erhöhen schreint. Hierbei können sowohl der pH-Wert als auch die Ionenstärke der Lösung eine entscheidende Rolle spielen und die Bindungsstärke verändern. Bei **24** handelt es sich um ein α -Cyclodextrin, welches an primärer Seite mit sechs Thiomethylketten derivatisiert, an sekundärer Seite zusätzlich zur besseren Wasserlöslichkeit mit Triethylglykolketten substituiert ist. Schwefel trägt hierbei, wie bereits allgemein diskutiert, zur Erhöhung der Bindungsstärke zwischen Wirt und Gast bei, was mit der höheren Größe des Schwefelatoms im Vergleich zu Sauerstoff (im nativen Cyclodextrin) zu begründen ist.

5.5 Einschluss weiterer hydrophober Wirkstoffe

Neben den Anästhetika *Propofol*, *Midazolam*, *Sevofluran* und *Halothan* wurden weitere hydrophobe Wirkstoffe mit Hilfe des synthetisierten Cyclodextrin-Carriers **25** solubilisiert. Die erhaltenen Daten sind zusammen mit Bindungsdaten bzgl. bekannter, kommerziell erhältlicher Cyclodextrine in nachfolgender Tabelle (**Tab. 16**) aufgeführt:

Tabelle 16. Einschluss weiterer, hydrophober Wirkstoffe in **25** in H₂O/HEPES.

Wirt	Füllgrad [mol%]	K [L/mol]	Gast
25	2.6	27158	Haloperidol ^{b,1}
HPβCD	1.0	245	Haloperidol ^{b,1}
25	6.5	69713	Lopinavir ^{b,1}
HPβCD	0.1	1051	Lopinavir ^{b,1}
25	0.58	5793	Paclitaxel ^{b,2}
Rameβ	< 0.1	961	Paclitaxel ^{b,2}
25	43	9132	Testosteron ^{b,2}
β-CD	6.5	846	Testosteron ^{b,2}

^bHPLC Messungen, ¹HEPES, ²H₂O als Lösemittel.

Hier ist eindeutig zu erkennen, dass Wirt **25** alle hydrophoben Wirkstoffe, namentlich *Haloperidol*, *Lopinavir*, *Paclitaxel* und *Testosteron* (**Abb. 5-26**) in höherem Maße solubilisiert als bekannte, kommerziell erhältliche Cyclodextrine wie Hydroxypropyl-β-CD, randomly methylated β-CD oder natives β-CD. Besonders *Lopinavir* und *Testosteron* zeigen hier mit einem Füllgrad von bis zu 43 mol% auch gute Bindungskonstanten.

Haloperidol und *Paclitaxel* zeigen leicht erhöhte Füllgrade und lediglich einen geringen, aber erwähnenswerten Anstieg der Bindungsstärke zwischen Wirt und Gast.

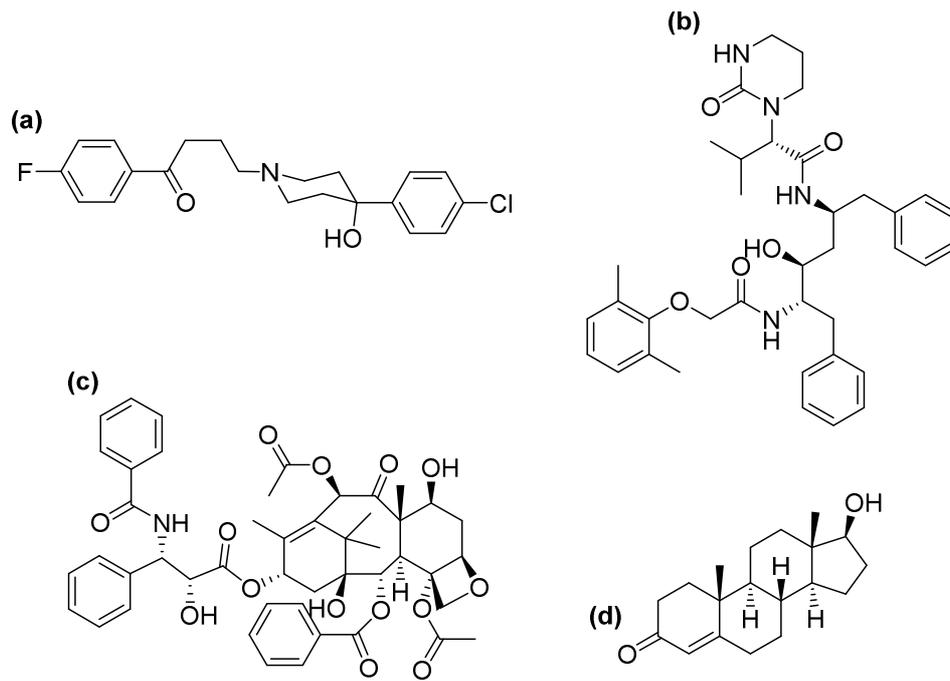


Abbildung 5-30. Haloperidol (a), Lopinavir (b), Paclitaxel (c) und Testosteron (d).

Somit scheint die Kavität des neu geschaffenen Cyclodextrins **25** in besonderem Maße zum Einschluss hydrophober Wirkstoffe jeglicher Art geeignet. Die Größe der oben genannten Wirkstoffe scheint zudem nicht immer ausschließlich für eine starke Bindung verantwortlich zu sein, da beispielsweise *Lopinavir* ($M = 628.81 \text{ g/mol}$) und *Paclitaxel* ($M = 853.92 \text{ g/mol}$) eine sehr hohe Molmasse und somit auch deutlich größer sind als die Kavität von **25** es eigentlich vorgibt.

6 Synthese und Analyse von Poly(cyclodextrinylacrylamid)en

Zusätzlich zu den in **Kapitel 5** beschriebenen hydrophilen oder amphiphilen Cyclodextrin-Wirten werden im Folgenden Cyclodextrin-(Co)polymere hergestellt, die zukünftig ebenfalls zur Solubilisierung hydrophober Wirkstoffe verwendet werden sollen (**Abb. 6-1**):

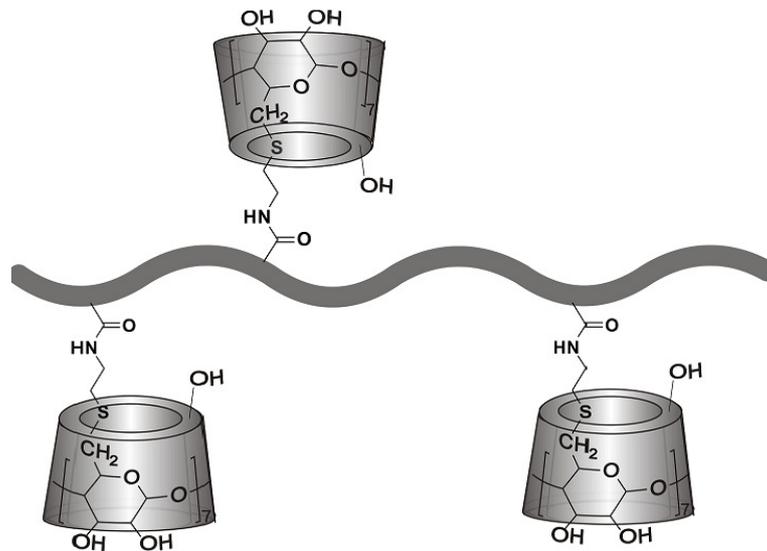


Abbildung 6-1. Darstellung von Poly(cyclodextrinylacrylamid)en.

Hierbei spielt es zunächst keine Rolle um welches Polymer es sich handelt. Optimalerweise soll es nicht toxisch, bioabbaubar und leicht mit CDs knüpfbar sein bzw. aus ihnen hergestellt werden können.

Hier liegt zunächst die Idee nahe, Cyclodextrin-Monomere, in diesem Fall Acryl-Monomere als Precursor herzustellen und diese in einer radikalischen Polymerisation zu verknüpfen, wie es in nun folgenden **Kapiteln 6.1 - 6.3** eingehend beschrieben wird. Nach ausführlicher Testung sollen diese jedoch für biologische Anwendungen durch sehr ähnliche, jedoch weniger toxische Verbindungen ersetzt werden.

6.1 Synthese der Monomerbausteine

Um aus gewöhnlichen, nativen Cyclodextrinen Monomerbausteine herzustellen, die in einer radikalischen Reaktion zu einem Polymer verknüpft werden können, wird zunächst in einer dreistufigen Reaktion aus nativem β -Cyclodextrin ein CD-Monomer hergestellt (**Abb. 6-2**):

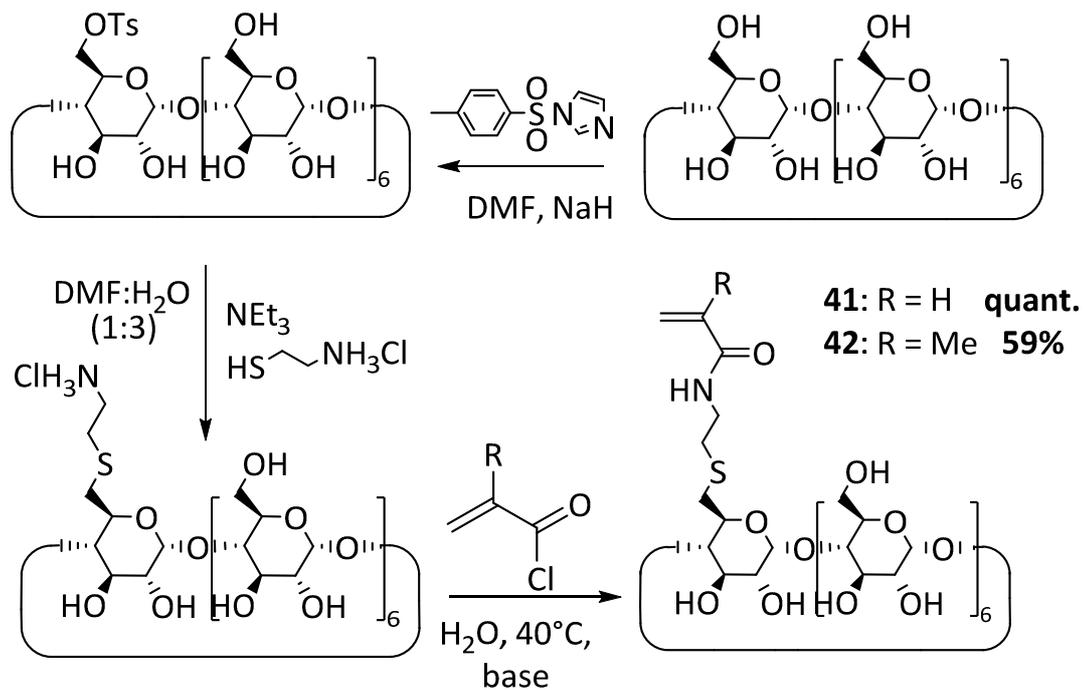


Abbildung 6-2. Synthese der Monomerbausteine **41** und **42**.

Hierbei wird ein Acryl- (**41**) oder Methacrylrest (**42**) an die primäre Seite des Cyclodextrins angeknüpft. Zunächst wird im ersten Schritt eine primäre Hydroxygruppe durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäureimidazol tosyliert und somit aktiviert. In einem zweiten Schritt erfolgt eine nukleophile Substitution mit Cysteaminhydrochlorid zu Mono[6'-deoxy-6'-cysteaminy]- β -Cyclodextrin. Im Anschluss daran wird in einer Art Veresterung mit (Meth-)Acryloylchlorid das jeweilige Derivat **41** oder **42** hergestellt und u. a. mittels NMR-Spektroskopie analysiert (vgl. **Abb. 6-3**).

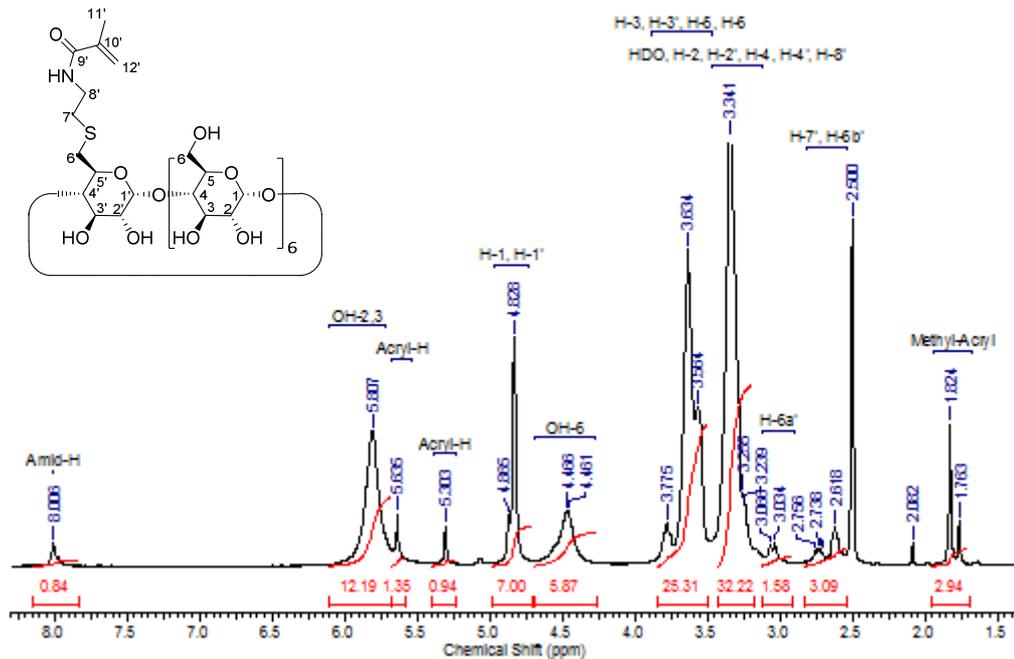


Abbildung 6-3: ^1H -NMR-Spektrum von Precursor **42** in DMSO-d_6 .

In obiger **Abbildung 6-3** ist ein Protonenspektrum des Methacryl-Derivats **42** in DMSO-d_6 dargestellt. Bei einer Verschiebung von 8.01 ppm ist deutlich das Amid-Proton zu erkennen. Die drei Protonen der Acryl-Doppelbindung lassen sich bei Verschiebungen von 5.33 (Integration von zwei) und 5.30 ppm (Integration von eins) klar identifizieren. Die Methylgruppe an der Acryldoppelbindung erscheint deutlich als Singulett bei 1.62 ppm.

Bei Acrylderivat **41** erfolgt die Umsetzung *quantitativ*, beim Methacryl-Cyclodextrin **42** können gute Ausbeuten bis zu **59%** erreicht werden.

6.2 Polymerisation der Cyclodextrinbausteine

Die in **Kapitel 6.1** beschriebenen Monomerbausteine **41** und **42** sollen nun im Folgenden in einer radikalischen Polymerisationsreaktion im wässrigen Medium zu einem Cyclodextrin-Homopolymer umgesetzt werden (**Abb. 6-4**).

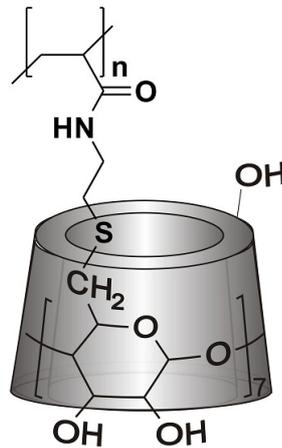


Abbildung 6-4. Darstellung eines Cyclodextrin-Homopolymers bestehend aus CD-Acrylbausteinen.

Die Reaktion wird nach folgendem Reaktionsschema ablaufen (**Abb. 6-5**):

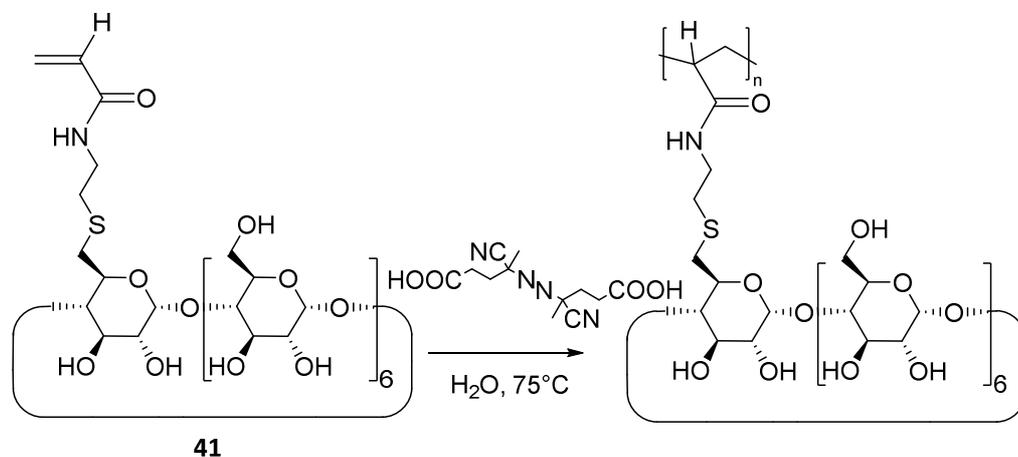


Abbildung 6-5. Polymerisation des Cyclodextrin-Monomerbausteins **41**.

Hierbei wird der Radikalstarter 4-4'-Azobis(4'-cyanovaleriansäure) (ABCVA) verwendet, der katalytisch eingesetzt und aufgrund der beiden Carbonsäurereste im Vergleich zu Azobis(isobutyronitril) (AIBN) sehr gut wasserlöslich ist. Die Reaktionszeit wird bis auf 26 Tage ausgedehnt, die Reaktionstemperatur beträgt 75°C.

Nach vollständiger Analyse der erhaltenen Produkte stellt sich jedoch heraus, dass in keiner durchgeführten Polymerisation ein längerkettiges Polymer entstanden ist. Untersuchungen der Gelpermeationschromatographie zeigen, dass lediglich Oligomere entstanden sind (etwa bis zu zehn verknüpfte Monomere), die jedoch ebenfalls Vorteile in der Anwendung bieten, da kurzkettige Oligomere als Wirkstofftransporter in biologischer Anwendung im menschlichen Körper aller Wahrscheinlichkeit nach nierengängig sind und so renal ausgeschieden werden können. Hierzu wurden bisher jedoch noch keine Untersuchungen durchgeführt.

Eine Begründung für die Bildung der Oligomere ist der sterische Anspruch der Monomere. Hierbei geht man davon aus, dass die Cyclodextrine bei der Polymerisation als eine Art Seitenketten am Acrylrest hängen und sterisch viel Platz beanspruchen. Sind nun einige wenige (Meth)Acrylbausteine polymerisiert, ordnen sich die Cyclodextrin-Seitenketten zu einer Art Knäuel zusammen und verhindern so eine weitere Polymerisation (**Abb. 6-6**).

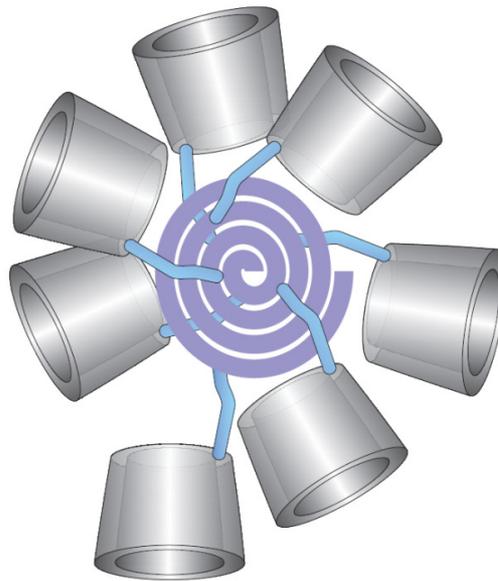


Abbildung 6-6. Ausbildung einer Oligomer-Knäuelstruktur aufgrund sterischer Ansprüche des Cyclodextrinrests des Monomerbausteins.

Um dieses Problem zu lösen und einen vorzeitigen Abbruch der Polymerisation zu verhindern, werden im Folgenden Co-Monomere im Überschuss eingesetzt, die den sterischen Anspruch der Cyclodextrinseitenkette ausgleichen können.

6.3 Copolymerisation

Wie bereits erwähnt, ist eine Homopolymerisation der (Meth-)Acrylmonomere **41** oder **42** aufgrund des zu hohen sterischen Anspruchs der Cyclodextrinseitenketten nicht möglich. Deshalb soll eine Copolymerisation mit kommerziell erhältlichen Acryl-Comonomeren, hier am Beispiel von Comonomer *N*-Isopropylacrylamid (NiPAAm) und **41** (**Abb. 6-7**) gezeigt, durchgeführt werden:

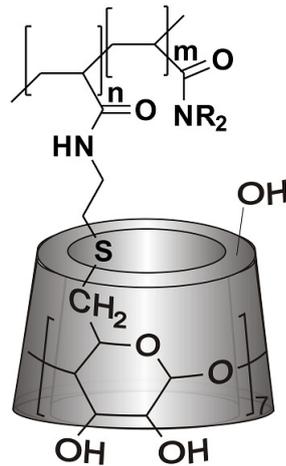


Abbildung 6-7. Darstellung eines Cyclodextrin-Copolymers bestehend aus CD-Acrylbausteinen und Comonomeren.

Die Reaktion wird nach folgendem Schema ablaufen (**Abb. 6-8**):

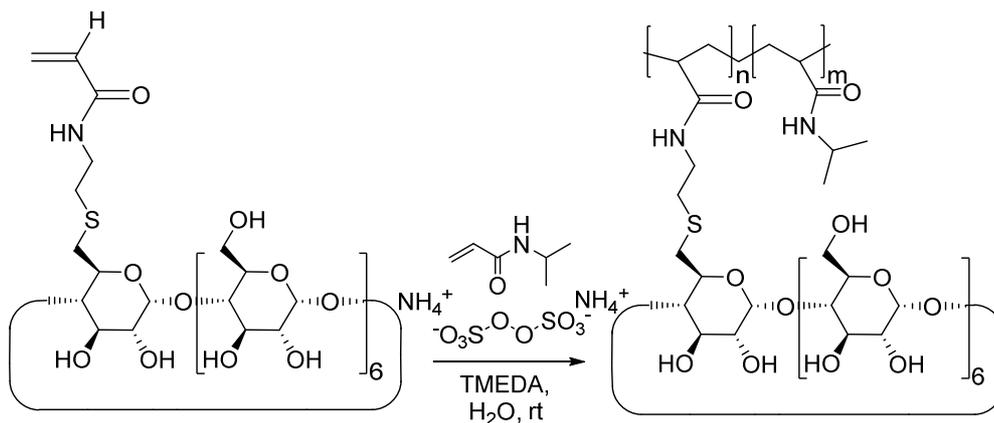


Abbildung 6-8. Copolymerisation von **41** mit NiPAAm zu **43**.

Als Comonomere werden neben NiPAAm außerdem Hydroxyethylacrylamid (HEAA) oder Dimethylacrylamid (DMAA) eingesetzt (**Abb. 6-9**):

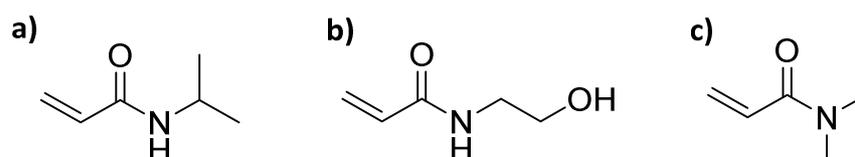


Abbildung 6-9. Vewendete Comonomere NiPAAm (a), HEAA (b) und DMAA (c).

Diese werden zusammen mit den bereits synthetisierten Cyclodextrinbausteinen **41** oder **42** in einer radikalischen (Co)Polymerisationsreaktion in wässriger Lösung mit TMEDA und APS bei rt angelehnt nach *Harada et al.*^[118] umgesetzt. Als Redox-initiatorsystem wird hierbei APS/TMEDA eingesetzt. APS dient hierbei als Initiator, TMEDA als Aktivator, der den Zerfall des Initiators als Elektronendonator fördert, bei der Bildung des freien OH-Radikals entsteht Schwefelsäure.^[119] Die Verhältnisse an Comonomer zu Cyclodextrin werden in verschiedenen Ansätzen variiert, niedrigste CD-Konzentration ist 5 mol%, höchste Konzentration soll 20 mol% sein.

Es ist zu beachten, dass (Poly)NiPAAm ein LCST-Verhalten zeigt, d.h. bei etwa 32°C eine umgekehrte Löslichkeit besitzt.^[120] Diese bleibt auch im hergestellten Copolymer bestehen, je nach Menge des eingebauten NiPAAm weicht diese jedoch mehr oder weniger stark nach unten ab.

In folgender Tabelle (**Tab. 17**) sind die erhaltenen Analyseergebnisse verschiedener Copolymerisationen von **41** mit allen drei Comonomeren dargestellt:

Tabelle 17. Copolymerisation von **41** mit den verschiedenen Comonomeren: eingesetzte Verhältnisse und dabei erhaltene Analyseergebnisse.

Co-Monomere	Acryl Cyclodextrin				
	Umsatz	DS	eingesetzter CD-Gehalt	LCST*	Substanz
NiPAAm	76%	0.03 ^a	5 mol%	40 °C	43a
NiPAAm	62%	0.04 ^a	10 mol%	37.5-38 °C	43b
NiPAAm	73%	0.22 ^b	15 mol%	keine LCST	43c
NiPAAm	61%	0.14 ^a	20 mol%	37 °C	43d

HEAA	54%	0.02 ^b	5 mol%	-	44
DMAA	77%	0.06 ^b	5 mol%	-	45

^aDS aus NMR-Spektrum in DMSO-d₆ bestimmt; ^bDS aus NMR-Spektrum in D₂O bestimmt.
 *LCST (pNiPAAm) = 32.72 °C.

Je nach Menge des eingesetzten CD-Monomers werden verschiedene Substitutionsgrade (DS) für das synthetisierte Polymer erhalten, eine kritische Lösungstemperatur ist nur bei den Copolymeren mit NiPAAm zu beobachten. Substanz **43c** zeigt keine LCST, was durch einen hohen DS von 0.22 zu begründen ist. Durch die, relativ zu den anderen Verbindungen hohe Anzahl an Cyclodextrinen im Polymer, wird die umgekehrte Löslichkeit hier unterdrückt. Im Gegensatz zur Literatur^{[121][122]} gilt in obiger Tabelle: „Je höher der Substitutionsgrad (je mehr CD in das Copolymer eingebaut wurde), desto niedriger ist die LCST.“ Diese Abhängigkeit kann durch die räumliche Anordnung des Polymers (z.B. zu einer Art Knäuel) erklärt werden.

Nachfolgend sind alle Ergebnisse der Copolymerisation der genannten Comonomere mit dem hergestellten Methacryl-CD **42** aufgeführt (**Tab. 18**):

Tabelle 18. Copolymerisation von **42** mit den verschiedenen Comonomeren: eingesetzte Verhältnisse und dabei erhaltene Analyseergebnisse.

Co-Monomere	Methacryl Cyclodextrine				
	Umsatz	DS	eingesetzter CD-Gehalt	LCST**	Substanz
NiPAAm	72%	0.03 ^b	5 mol%	34 °C	46
HEAA	63%	0.05 ^b	5 mol%	-	47
DMAA	91%	0.05 ^b	5 mol%	-	48

^bDS aus NMR-Spektrum in D₂O bestimmt;

** LCST (pNiPAAm) = 32.72 °C.

Aus obiger Tabelle sind (**Tab. 18**) geht hervor, dass der Umsatz mit Comonomer DMAA bei gleicher Menge an Cyclodextrin den höchsten Umsatz von 91% zeigt. Es

folgen NiPAAm mit 72% und HEAA mit 63%. Diese Ergebnisse decken sich mit den Umsätzen mit Acryl-CD **41** (**Tab. 17**).

Der Substitutionsgrad ist bei allen erhaltenen Copolymeren **46-48** ähnlich, lediglich **46** weicht mit einem DS von 0.03 im Vergleich zu den Copolymeren mit HEA (**47**) und DMAA (**48**) mit 0.05 leicht nach unten ab. Vergleicht man die kritische Lösungstemperatur von **43a** mit **46**, so ist ein Abfall von 6°C zu beobachten, was sich durch den zusätzlichen Einbau der Methylgruppe erklären lässt. Dies beeinflusst die Löslichkeit des erhaltenen Copolymers stark.

In einer weiteren Polymerisation von **42** mit NiPAAm zu gleichen Verhältnissen wie in **Tab. 14** wurde die Reaktionszeit stark verlängert um eventuelle Auswirkungen auf den Substitutionsgrad und den Umsatz zu erkennen. Nach drei Tagen konnte lediglich eine Umsatzsteigerung von 3% auf 75% beobachtet werden, es konnte jedoch ein deutlich erhöhter Einbau des Cyclodextrins festgestellt werden, da sich der Substitutionsgrad von 0.03 auf 0.07 erhöhte. Eine Veränderung der Lcst konnte ebenfalls beobachtet werden, ein Anstieg von 34 auf 39.5°C stimmt mit Dokumentationen aus der Literatur^{[121][122]} überein.

6.4 Bestimmung der Molmasse

In einem weiteren Analyseschritt wird mittels organischer Gelpermeationschromatographie die Molmasse der erhaltenen Polymere **43-48** bestimmt (Tab. 19):

Tabelle 19. Molmassen aller erhaltenen Copolymere bestimmt mittels GPC-Analyse.

Acryl	Polymer	DS	Copolymer	M_w	M_n	PDI
	43a	0.03 ^a	NiPAAm	123 kDa	82 kDa	1.49
	43b	0.04 ^a	NiPAAm	105 kDa	62 kDa	1.70
	43c	0.22 ^b	NiPAAm	124 kDa	86 kDa	1.45
	43d	0.14 ^a	NiPAAm	66 kDa	43 kDa	1.54
	44	0.02 ^b	HEAA	104 kDa	63 kDa	1.64
	45	0.06 ^b	DMAA	113 kDa	65 kDa	1.73
Methacryl	46	0.03 ^b	NiPAAm	137 kDa	107 kDa	1.28
	47	0.05 ^b	HEAA	90 kDa	53 kDa	1.72
	48	0.05 ^b	DMAA	83 kDa	46 kDa	1.79

^aDS aus NMR-Spektrum in DMSO-d₆ bestimmt; ^bDS aus NMR-Spektrum in D₂O bestimmt.

Alle hier bestimmten Molmassen bewegen sich im Bereich von 66 bis 137 kDa, die Polydispersitäten (PDI) im Rahmen von 1.28 bis 1.79. Typisch für radikalische Polymerisationsreaktionen sind PDI-Werte im Bereich von 1.5 bis 2.0, was im Vergleich zu lebenden Polymerisationen etwas verbreiterten Molmassenverteilungen (hier zwischen *Poisson*- und *Schulz-Flory*-Verteilung) entspricht (vgl. **Abb. 6-10**).

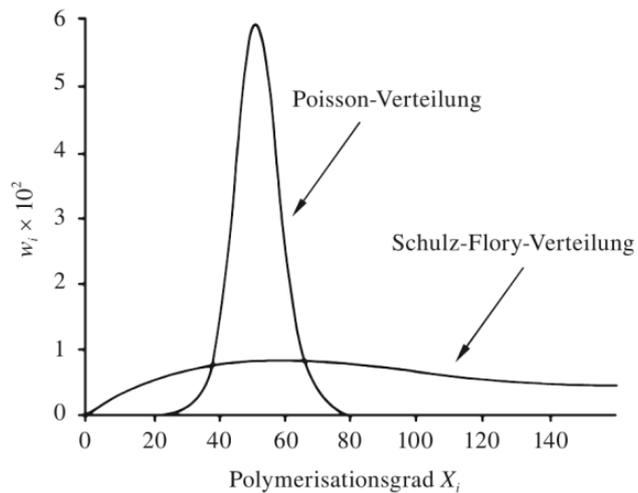


Abbildung 6-10. Schematische Darstellung der *Poisson*- und *Schulz-Flory*-Verteilungskurven.

w_i = Massenanteil des Polymerisationsgrades X_i am Gesamtpräparat.^[123]

Mit Ausnahme von Copolymer **48** mit einer Molmassenverteilung von 1.79 bewegen sich alle anderen Copolymere am oberen Rand dieses Bereichs, Copolymer **46** hat mit einem PDI von 1.28 sogar eine sehr viel engere Molmassenverteilung als eigentlich bei radikalischen Polymerisationen zu erwarten ist.

Im Verlauf der Synthesen und deren Analyse wurde ebenfalls eine *RAFT-Polymerisation* (vgl. **Kap. 8.3.4.2** im experimentellen Teil) durchgeführt. Aus der NMR-spektroskopischen Analyse des Endproduktes geht jedoch hervor, dass nur eine geringfügige Umsetzung stattfand, weshalb die Ergebnisse hier nicht weiter diskutiert werden können und keine Molmasse mittels GPC bestimmt wurde.

7 Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit ist es erstmals gelungen, vollständig definierte, wasserlösliche 6-Thioalkylcyclodextrine zu synthetisieren, die an sekundärer Seite mit Ethylenglykolketten verschiedener Länge modifiziert wurden. Dadurch ist ihre Synthese sehr gut reproduzierbar und sie eignen sich nicht zuletzt dadurch sehr gut als Transporter für hydrophobe Molekülstrukturen. Ihr überaus großes Potential hydrophobe Verbindungen zu solubilisieren sollte zukünftig noch tiefergehend untersucht und durch den Einschluss weiterer Farb- oder Wirkstoffe stetig ausgebaut werden. Besonders die Untersuchungen zu *Xenon* als hydrophobem Gast sind äußerst vielversprechend, zugleich hochinteressant und sollten auch im Hinblick auf biologische Anwendungen fortgesetzt werden.

Zudem sollten weitere Transportstudien der Cyclodextrinwirkstoffkomplexe auch unter Verwendung verschiedene Gäste durchgeführt und optimiert werden. Auch hier lässt sich großes Potential erkennen, da die verwendeten Wirte bei klinisch relevanten Konzentrationen weder toxische, mutagene noch hämolytische Eigenschaften aufweisen und somit eine Verwendung auch im (menschlichen) Körper in Betracht gezogen werden kann.

Die Synthese der Cyclodextrin(co-)polymere besonders in Bezug auf die RAFT-Polymerisation sollte weiter optimiert und analysiert werden, da auch hier großes Potential zur Verwendungs als Wirkstofftransporter besteht. Diese Behauptung soll durch den Einschluss von hydrophoben Wirkstoffmolekülen zukünftig bewiesen und untermauert werden.

8 Experimenteller Teil

8.1 Materialien

Die zur Synthese verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *Acros Organics*, *Alfa Aesar*, *Fisher Scientific*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma-Aldrich*, *TCl*, *Wacker* sowie dem Chemikalienlager der Universität des Saarlandes (*ZChL*) bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Absolute Lösungsmittel wurden entsprechend den Standardverfahren getrocknet und entweder direkt eingesetzt oder über Molsieb aufbewahrt.

Alle chemischen Umsetzungen wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt und es wurden Magnetheizrührer sowie Temperaturfühler der Firma *Heidolph* verwendet.

8.2 Methoden und Geräte

Die Charakterisierung der Syntheseprodukte erfolgte mittels NMR- und FT-IR-Spektroskopie, Elementaranalyse, Massenspektrometrie, sowie Gelpermeationschromatographie. Die Reaktionsverfolgung wurde mittels Dünnschichtchromatographie durchgeführt, die Aufreinigung vieler Endprodukte durch Ultra- bzw. Nanofiltration. Zur Entfernung wässriger Lösemittelgemische wurden einige Substanzen lyophilisiert.

8.2.1 NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der ^1H -, ^{13}C -, H,H-COSY- und HSQC-NMR-Spektren erfolgte an einem Spektrometer des Typs *Magnet System 400 MHz Ultra shield plus* (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz) der Firma *Bruker BioSpin*, *Rheinstetten* bei Raumtemperatur. Die ^{129}Xe -Spektren der Wirt-Gast-Komplexe wurden an einem Spektrometer *Avance 500* (^{129}Xe : 139.14 MHz) ebenfalls der Firma *Bruker BioSpin* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in parts per million (ppm) relativ zu Tetramethylsilan (TMS) bzw. gasförmigem *Xenon* [$\text{Xe}(\text{g})$] als Referenzsubstanzen angegeben.

Die Auswertung der Resonanzspektren wurde mit dem Modul *SpecManager* des Programms *ACDLabs 10.0* der Firma *Advanced Chemistry Development Inc., Toronto*,

Ontario, Canada durchgeführt. Als interner Standard dienen jeweils die Resonanzen der nicht vollständig deuterierten Lösemittel.

Die Protonen bzw. Kohlenstoffatome der Glukoseeinheiten sind mit 1,2,3 etc. gekennzeichnet, beginnend mit dem anomeren Zentrum des Moleküls. Signale von Atomen, die unter Einfluss eines Substituenten stehen oder ähnliche Strukturelemente beschreiben, werden mit 1', 2', 3' etc. gekennzeichnet.

Die Multiplizitäten werden hierbei durch die Kürzel *s* für Singulett, *d* für Dublett, *t* für Triplett, *q* für Quartett, *qi* für Quintett, *sx* für Sextett, *dd* für Dublett von Dublett, *sh* für Signalhaufen und *m* für Multiplett beschrieben. Die Abkürzung *bs* dient der Beschreibung eines breiten Signals.

8.2.2 FT-IR-Spektroskopie

Die Charakterisierung mittels FT-IR-Spektroskopie wurde an einem FT-IR-Spektrometer *Tensor 27* der Firma *Bruker Optik GmbH, Ettlingen* durchgeführt und mittels der Software *OPUS 4.2* der gleichen Firma ausgewertet.

8.2.3 Massenspektrometrie

Alle Massenspektren wurden entweder an einem LC/MS-Gerät *Micromass ZQ-4000* der Firma *Waters GmbH, Eschborn* im Arbeitskreis von Herrn Prof. Wenz oder an einem FT-ICR- Massenspektrometer *Solarix 7.0 Tesla FTMS* der Firma *Bruker, Bremen* bzw. ESI-Massenspektrometer *API 2000 Triple Quad* der Firma *ABSciex, Ontario, Canada* im Arbeitskreis von Herrn Prof. Volmer aufgenommen.

8.2.4 Gelpermeationschromatographie

Messungen der Gelpermeationschromatographie wurden im organischen Medium (DMAc mit 2 g/L LiBr) aufgenommen. Es wurde hierzu eine Säule *GRAM* (=Polyester-Copolymer-Netzwerk) der Firma *PSS, Mainz* verwendet.

Zur Detektion wurde ein RI Detektor *RI 101* der Firma *Shodex, München* herangezogen, der Fluss wurde mit einer Pumpe *GPC Solvent Pump VE1121* der Firma *Viscotek,*

Töging am Inn auf 1 mL/min eingestellt und die Molmassen wurden relativ zu Polystyrolstandards bei einer Temperatur von 70°C ermittelt.

8.2.5 Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen für Normalphasensysteme wurden mit Fertigfolien der Firma *Sigma-Aldrich* (Silica on TLC Alu foils), *Deutschland* durchgeführt. Für „reversed phase“-Systeme verwendete man Fertigfolien der Firma *Macherey-Nagel* (Alugram® RP-18W/UV₂₅₄), *Düren*. Die Cyclodextrinderivate wurden entweder durch Eintauchen in eine schwefelsaure Ethanol-Lösung und anschließender Erwärmung mit einem Heißluftfön oder durch Eintauchen in eine Cer(IV)ammoniummolybdat- bzw. Kaliumpermanganat-Lösung sichtbar gemacht.

8.2.6 Ultra-/Nanofiltration

Die Reinigung vieler Cyclodextrinderivate erfolgte mittels kontinuierlicher Ultra- bzw. Nanofiltration gegen entionisiertes Wasser. Hierzu wurden Zellen namens *Mini Mate TFF Capsule* (*Omega* 650 Da, 1 kDa) der Firma *Pall, Crailsheim* und Zellen namens *Vivaflow 200* (2000 MWCO, *Hydrosart*) der Firma *Sartorius, Göttingen* verwendet.

8.2.7 Zentrifugation

Zur Abtrennung sehr feinpulveriger Cyclodextrinderivate nach der vollständigen Aufreinigung wurde eine Zentrifuge *Rotina35* der Firma *Hettich Zentrifugen, Tuttlingen* verwendet.

8.2.8 Lyophilisation

Zur Gefriertrocknung wurde eine *Lyophille Alpha 1-4* der Firma *Christ, Osterode am Harz* verwendet.

8.2.9 Bestimmung der kritischen Lösungstemperatur (Lcst)

Zur Bestimmung der kritischen Lösungstemperatur (= Lower Critical Solution Temperature) wurde zunächst eine wässrige Lösung des zu untersuchenden Derivats hergestellt. Bei den beschriebenen Cyclodextrinen wurde eine 1 gew.%-ige Lösung in HEPES-Puffer verwendet, bei den untersuchten Polymeren eine bis zu 5 gew.%-ige Lösung in H₂O_{dest.} (V ≤ 5 mL). Hierbei wurde ein Teil der Lösung in ein NMR-Röhren gefüllt und offen in einem Wasserbad befestigt, welches langsam hochgeheizt wurde. Die Temperatur wurde hierbei mit einem Messthermometer abgelesen, die Messung insgesamt dreimal wiederholt und der Mittelwert der erhaltenen Temperaturen gebildet.

8.2.10 Zytotoxizitätsstudien

Für die Zytotoxizitätsstudien wurde der Einfluss der Testsubstanzen auf die Zellviabilität mit Hilfe des *CellTiter-Glo*[®] Assays (Promega, # G7571) gemäß Herstelleranleitung an humanen primären Dermisfibroblasten (Passage 3-7) und an der Dickdarmtumorzelllinie Caco-2 (DSMZ, #ACC-169; Passage 6-9) überprüft. Die Testung erfolgte nach Erreichen von etwa 80 % Konfluenz (~2-4 Tage) und einer Aussaatdichte von 5x10³ Zellen pro Well im 96-Well-Plattenformat. Das Messprinzip des *CellTiter-Glo*[®] Lumineszenz Zellviabilitätsassays beruht auf der Bestimmung der Zahl der metabolisch aktiven Zellen durch die Quantifizierung von zelleigenem ATP. Dieses wird von der Ultra-Glo[™] rekombinanten Luziferase verbraucht, um Beetle Luziferin in Oxyluziferin umzusetzen. Die bei dieser Reaktion frei werdende Lumineszenz wird in einem Plattenleser (*TECAN infinite M200*) bei einer Extinktionswellenlänge von 328 nm und einer Emissionswellenlänge von 537 nm vermessen.

Die getesteten Konzentrationen der Hilfsstoffe **25**, **27**, **30** und **31** orientierten sich an experimentell ermittelten Füllgraden der beiden Anästhetika Midazolam und Sevofluran (beide <10 gew.%) und deren klinisch eingesetzten Plasmakonzentrationen. Eine erste Testreihe wurde an Caco-2 Zellen im relevanten Konzentrationsbereich, d.h. 10 x niedriger und bis zu 100 x über der klinisch

relevanten Konzentration, durchgeführt. Für primäre Fibroblasten wurde dieser Bereich um zwei weitere Zehnerpotenzen erhöht.

Somit ergab sich der Konzentrationsbereich:

- i. für Caco-2: 130 ng/mL – 1.3 µg/mL – 13 µg/mL – 130 µg/mL
- ii. für primäre Fibroblasten: 13 µg/mL – 130 µg/mL – 1.3 mg/mL – 13 mg/mL.

Beide Substanzen wurden jeweils in Standardbasalmedium (Caco-2: MEM, Fibroblasten: DMEM; gibco®) und humanem Serum gelöst und die Zellen für 2 h und 24 h mit den o.g. Konzentrationen behandelt. Für die Viabilitätsuntersuchung wurden die Testsubstanzen durch Waschen mit PBS-Puffer (*Sigma Aldrich*®) entfernt, die Zellen in jedem Well mit 100 µL Basalmedium und 100 µL *CellTiter-Glo*® Reagenz überschichtet und die Lumineszenz nach 2-minütigem Schütteln und einer 10-minütigen Inkubation bei Raumtemperatur im *TECAN*-Plattenleser gemessen. Als zytotoxisch wurde gemäß DIN EN ISO 10993-5 eine mehr als 30%ige Abweichung der Messwerte behandelter Zellen gegenüber der unbehandelten Kontrolle definiert.

8.2.11 Transportstudien mit *Midazolam*

Für die Transportstudien wurde ein Darmepithelbarriere-Modell mit Hilfe der Dickdarmkarzinomzelllinie *Caco-2* eingesetzt, welche bis zu einer maximalen Passagenzahl von 25 verwendet wurden. Die *Caco-2*-Zellen wurden in einer Aussaatdichte von 8×10^4 Zellen/cm² auf PET-12-Well-Inserts (*Greiner*, #667610) mit einem Porendurchmesser von 1 µm ausgesät, welche zuvor mit Kollagen-I (100 µg/mL in 0.1% Essigsäure) beschichtet wurden. Zum Aufbau funktioneller Darmbarriere-Modelle wurden die Zellen für 14 d im Brutschrank (37 °C, 5% CO₂, 95% rel. Luftfeuchte) kultiviert und dreimal wöchentlich mit 1 mL *Caco-2*-Medium (*MEM-Earle* mit stabilem Glutamin (*Life Technologies*, #41090-028) + 20% FCS + 1% Na-Pyruvat + 1% Non-Essential Amino Acids) apikal und 2 mL basolateral versorgt. Zur Prüfung der Barriere-Integrität erfolgte die regelmäßige Messung des transepithelialen elektrischen Widerstandes (TEER = transepithelialelectricalresistance) mit dem *TEER Millicell ERS-2 Epithelial Volt-Ohm Meter* der Firma *Millipore*, *Schwalbach* sowie durch Permeabilitätsmessungen mit Hilfe von FITC-Dextranmolekülen einer Größe von 4

kDa. Ab einem TEER $> 200 \Omega / \text{cm}^2$ haben die Darmepithelzellen durch Ausbildung von Adhärenzverbindungen und Tight Junctions eine ausreichende Barriere ausgebildet und können zum Durchführen von Resorptionsstudien eingesetzt werden.

Die getesteten Konzentrationen des Wirkstoffkomplexes richten sich nach den klinisch relevanten Plasmakonzentrationen des Anästhetikums Midazolam und werden für die spätere perorale Applikation in einer 10 x und 50 x höheren Konzentration eingesetzt. Der Füllgrad von **25** für Midazolam beträgt 7.4 g%. Somit ergaben sich folgende getestete Wirkstoff- bzw. Komplexkonzentrationen (**Tab. 20**):

Tabelle 20. Wirkstoff und Komplexkonzentrationen der verwendeten Substanzen.

		c (Midazolam) im Komplex [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	Konzentrationserhöhung im Vergleich zur klinisch relevanten Konzentration
c₁	15	1.11	10 x
c₂	75	5.55	50 x

Das Transportverhalten von Midazolam komplexiert mit **25**, gelöst in MEM-Basalmedium (ohne FCS) wurde von der apikalen zur basolateralen Seite (Blutseite durch humanes Serum simuliert) der Darmmodelle über 4 h untersucht. Probenzüge auf der Akzeptorseite erfolgten jeweils nach 5, 15, 30, 120 und 240 Minuten. Hierbei wurden jeweils 100 μL Probenvolumen entnommen und durch frisches Serum ersetzt. Zur Bilanzierung erfolgten ebenfalls Probenzüge auf Donorseite zu Versuchsbeginn $t=0$ Minuten und am Ende der Studie nach 240 Minuten. Die quantitative Analyse des Midazolamgehalts in den Versuchsproben (Serum bzw. MEM-Basalmedium) wurde mit Hilfe einer *HPLC-ESI-MS/MS*-Methode durch Dr. Katalin Pàpai von der Firma *Sapiotec, Würzburg* bestimmt.

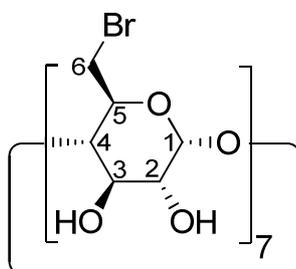
Alle dargestellten Ergebnisse basieren auf mindestens drei unabhängigen biologischen Versuchen d.h. bei jedem Versuch wurden Zelllinien einer anderen Passage verwendet. Die graphischen Darstellungen zeigen den arithmetischen Mittelwert mit Standardabweichung.

8.3 Präparativer Teil

8.3.1 Synthese der 6-Thioalkyl-Cyclodextrine

Die Synthese aller vollständig primär substituierten 6-Thioalkyl-Cyclodextrine (des α -, β - und γ -Cyclodextrins) erfolgte nach *Chmurski et al.*^[28] in einer leicht abgewandelten Form. Hierbei erfolgte zunächst die Umsetzung des nativen Cyclodextrins zum vollständig bromierten Derivat **1**, was hier der Übersicht wegen lediglich am Beispiel des β -Cyclodextrins beschrieben wird:

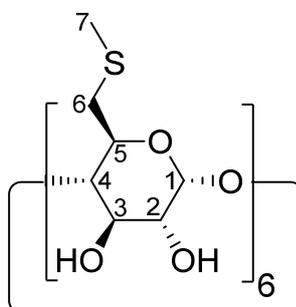
1 Heptakis(6-deoxy-6-brom)- β -Cyclodextrin^[28]



11.34 g (10.00 mmol) getrocknetes β -Cyclodextrin werden in 300 mL absolutem DMF gelöst und 36.74 g (140.00 mmol, 14 eq) PPh_3 sowie 24.94 g NBS (140.0 mmol, 14 eq) zugegeben, wobei eine stark exotherme Reaktion stattfindet. Die orangefarbene Reaktionslösung wird über Nacht bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen der roten Lösung wird die Reaktion mit 150 mL EtOH abgebrochen und für weitere 30 min bei rt gerührt. Das Lösemittel wird im HV auf die Hälfte eingeeengt und in wenig EtOH aufgenommen. Nun wird mittels Eisbad auf 15°C abgekühlt und der pH-Wert mit 23 mL einer gesättigten NaOMe-Lösung auf etwa 9 eingestellt. Anschließend wird in 2 L Eiswasser gefällt und die rosafarbene Suspension über Nacht bei rt gerührt. Nach Filtration unter vermindertem Druck wird mit viel Wasser gewaschen, der erhaltene Feststoff zur weiteren Aufreinigung in Ethanol suspendiert und für mehrere Stunden gerührt. Abschließend wird nach Filtration im HV getrocknet und ein farbloser Feststoff (14.80 g, **94%**) erhalten.

TLC (RP):	R_f (EE/ ⁱ PrOH/NH ₄ OH/H ₂ O 7:7:5:2 v/v) = 0.20.
¹ H-NMR:	δ /ppm (DMSO-d ₆ , 400 MHz) = 3.33-3.41 (m, 2H, H-2,4), 3.61-3.70 (m, 2H, H-3,6b), 3.82 (m, 1H, H-5), 4.00 (d, 1H, H-6a, ³ J = 8 Hz), 4.98 (d, 1H, H-1, ³ J = 4 Hz), 5.88 (m, 1H, OH-3), 6.01 (d, 1H, OH-2, ³ J=8 Hz).
¹³ C-NMR:	δ /ppm (DMSO-d ₆ , 100 MHz) = 34.4 (C-6), 71.0 (C-5), 72.0 (C-2), 72.3 (C-3), 84.6 (C-4), 102.1 (C-1).

2 Hexakis(6-deoxy-6-methylsulfanyl)- α -Cyclodextrin



2.00 g (1.48 mmol) Hexakis(6-deoxy-6-brom)- α -Cyclodextrin werden unter starkem Rühren zu einer Lösung aus 120 mL absolutem DMF und 2.63 g (37.53 mmol, 25 eq) Natriummethanthiolat gegeben. Die leicht rosafarbene Reaktionslösung wird für 4 d bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird das Rohprodukt unter vermindertem Druck eingeeengt, anschließend in 300 mL Eiswasser gefällt und über Nacht bei rt gerührt. Nach Zentrifugation wird ein farbloser Feststoff als Bodensatz erhalten. Zur weiteren Aufreinigung wird der erhaltene Feststoff zweimal in 100 mL Ethanol suspendiert, für 15 min zum Rückfluss erhitzt und abschließend im HV getrocknet, wobei ein farbloser Feststoff (1.20 g, **70%**) erhalten wird.

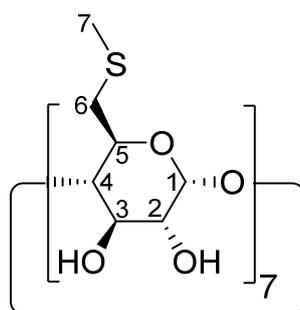
TLC (RP):	R_f (EE/ ⁱ PrOH/NH ₄ OH/H ₂ O 7:7:5:4 v/v) = 0.34.
¹ H-NMR:	δ /ppm (DMSO-d ₆ , 400 MHz) = 2.08 (s, 3H, H-7), 2.72-2.78 (m, 1H, H-6b), 3.10 (d, 1H, H-6a, ² J _{6a,6b} = 13.3 Hz), 3.34-3.39 (m, 2H, H-

2,4), 3.74-3.82 (m, 2H, H-3,5), 4.86 (d, 1H, H-1, $^3J_{1,2} = 2.3$ Hz), 5.58 (s, 1H, OH-3), 5.73 (d, 1H, OH-2, $^3J_{\text{OH-2},2} = 5.7$ Hz).

^{13}C -NMR: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.1 (C-7), 35.2 (C-6), 71.1 (C-5), 71.9 (C-2), 72.9 (C-3), 85.6 (C-4), 101.8 (C-1).

ESI-MS: $m/z = 1175.97$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Molpeak).

3 Heptakis(6-deoxy-6-methylsulfanyl)- β -Cyclodextrin



18.90 g (12 mmol) **1** werden unter starkem Rühren zu einer Lösung aus 250 mL absolutem DMF und 17.66 g (252 mmol, 21 eq) Natriummethanthiolat gegeben. Die Reaktionslösung wird für 4 d bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird das Rohprodukt unter vermindertem Druck eingeengt, anschließend in 1.25 L Eiswasser gefällt und 2 h bei rt gerührt. Nach Zentrifugation wird ein nahezu farbloser Feststoff als Bodensatz erhalten. Zur weiteren Aufreinigung wird der Feststoff insgesamt viermal in 300 mL Ethanol suspendiert, für 15 min zum Rückfluss erhitzt, warm unter vermindertem Druck filtriert und abschließend im HV bei 70 °C getrocknet, wobei ein farbloser Feststoff (13.86 g, **86%**) erhalten wird.

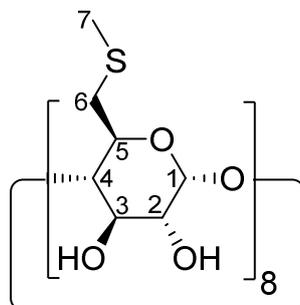
TLC (RP): R_f (EE/ i PrOH/ $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 7:7:5:2 v/v) = 0.56.

^1H -NMR: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.09 (s, 3H, H-7), 2.71 (dd, 1H, H-6b, $^3J_{6b,6a} = 14$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.4$ Hz), 3.14 (d, 1H, H-6a, $^2J_{6a,6b} = 12.5$ Hz), 3.29-3.32 (m, 2H, H-2,4), 3.61 (t, 1H, H-3, $^3J = 9.6$ Hz), 3.78 (t, 1H, H-5, $^3J = 10$ Hz), 4.90 (d, 1H, H-1, $^3J = 3.5$ Hz), 5.86 (d, 1H, OH-3, $^3J_{\text{OH-3},3} = 1.8$ Hz), 5.97 (d, 1H, OH-2, $^3J_{\text{OH-2},2} = 6.8$ Hz).

^{13}C -NMR: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 15.9 (C-7), 35.1 (C-6), 71.0 (C-5), 72.3 (C-2), 72.6 (C-3), 85.3 (C-4), 102.1 (C-1).

ESI-MS: $m/z = 1367.28$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4 Octakis(6-deoxy-6-methylsulfanyl)- γ -Cyclodextrin



4.57 g (2.54 mmol) Octakis(6-deoxy-6-brom)- γ -Cyclodextrin unter starkem Rühren zu einer Lösung aus 100 mL absolutem DMF und 4.28 g (61.0 mmol, 24 eq) Natriumethanthiolat gegeben. Die Reaktionslösung wird für 4 d bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird das Rohprodukt unter vermindertem Druck eingeeengt, anschließend in 1.30 L Eiswasser gefällt und 2 h bei rt gerührt. Nach Zentrifugation wird ein nahezu farbloser Feststoff als Bodensatz erhalten. Zur weiteren Aufreinigung kann der Feststoff in Ethanol suspendiert, für 15 min zum Rückfluss erhitzt und warm unter vermindertem Druck abfiltriert werden. Abschließend wird im HV getrocknet, wobei ein farbloser Feststoff (2.96 g, **76%**) erhalten wird.

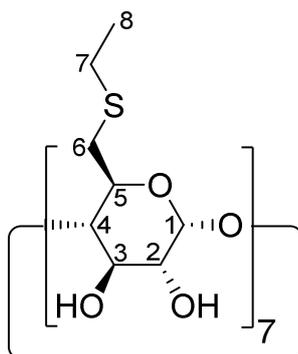
TLC (RP): R_f (EE/ i PrOH/ $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 7:7:5:4 v/v) = 0.26.

^1H -NMR: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.09 (s, 3H, H-7), 2.69 (dd, 1H, H-6b, $^3J_{6b,6a} = 14.3$ Hz, $^3J_{6b,5} = 8.3$ Hz), 3.13 (d, 1H, H-6a, $^2J_{6a,6b} = 12.8$ Hz), 3.27-3.31 (m, 1H, H-4), 3.34-3.37 (m, 1-H, H-2), 3.57 (t, 1H, H-3, $^3J_{3,2} = 5.6$ Hz, $^3J_{3,4} = 5.6$ Hz), 3.72 (t, 1H, H-5, $^3J_{5,6a} = 8.6$ Hz, $^3J_{5,6b} = 8.6$ Hz), 4.93 (bs, 1H, H-1), 5.92 (bs, 2H, OH-2,3).

^{13}C -NMR: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.1 (C-7), 35.1 (C-6), 71.5 (C-5), 72.5 (C-2), 72.6 (C-3), 84.9 (C-4), 102.2 (C-1).

ESI-MS: $m/z = 1559.95$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5 Heptakis(6-deoxy-6-ethylsulfanyl)- β -Cyclodextrin



4.00 g (2.54 mmol) **1** werden unter starkem Rühren zu einer Lösung aus 100 mL absolutem DMF und 4.49 g (53.38 mmol, 21 eq) Natriumethanthiolat gegeben. Die leicht rosafarbene Reaktionslösung wird für 120 h bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen wird das erhaltene Rohprodukt in 1.3 L Eiswasser gefällt und für 2.5 h bei rt gerührt. Nach Filtration unter vermindertem Druck wird ein Feststoff erhalten, der zur weiteren Aufreinigung in wenig Ethanol suspendiert und für mehrere Stunden zum Rückfluss erhitzt wird. Abschließend wird das Produkt nach Filtration im HV getrocknet und ein farbloser Feststoff (3.15 g, **86%**) erhalten.

TLC (RP): R_f (EE/ⁱPrOH/NH₄OH/H₂O 7:7:5:2 v/v) = 0.50.

¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 400 MHz) = 1.17 (t, 3H, H-8, ^{2/3}J = 6.0 Hz), 2.59 (q, 2H, H-7, ²J = 6.0 Hz, ³J = 12.0 Hz), 2.78-2.83 (dd, 1H, H-6b, ²J = 6.0 Hz, ³J = 11.2 Hz), 3.09 (d, 1H, H-6a, ³J = 9.6 Hz), 3.35-3.37 (m, 2H, H-2,4), 3.61 (t, 1H, H-3, ^{2/3}J = 7.2 Hz), 3.76-3.79 (m, 1H, H-5), 4.89 (d, 1H, H-1, ³J = 2.8 Hz), 5.86 (bs, 1H, OH-3), 5.94 (bs, 1H, OH-2).

¹³C-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 100 MHz) = 14.9 (C-8), 26.3 (C-7), 32.9 (C-6), 71.4 (C-5), 72.3 (C-2), 72.6 (C-3), 84.9 (C-4), 102.0 (C-1).

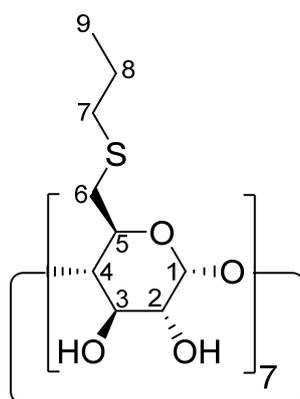
ESI-MS: m/z = 1465.43 [M+Na]⁺.

CHN: für C₅₆H₉₈O₂₈S₇ (M = 1443.82 g/mol)

berechnet: C (46.58 %), H (6.84 %)

gefunden: C (47.22 %), H (6.81 %).

6 Heptakis(6-deoxy-6-propylsulfanyl)- β -Cyclodextrin



0.53 g (13.33 mmol) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, *Sigma-Aldrich*) werden in 20 mL absolutem DMF vorgelegt, 1.21 mL (1.02 g, 13.33 mmol) Propylthiol zugegeben (heftige Reaktion unter Gasentwicklung!) und 1 h bei rt gerührt. 1.00 g (0.64 mmol) **1** werden unter starkem Rühren zugegeben und mit 15 mL DMF nachgespült. Die Reaktionslösung wird für 4 d bei 90 °C gerührt, das Rohprodukt nach Abkühlen der Lösung in 400 mL Eiswasser gefällt und ca. 30 min gerührt. Nach Zentrifugation wird ein bräunlicher Feststoff als Bodensatz erhalten. Zur weiteren Aufreinigung wird der erhaltene Feststoff in *n*-Hexan suspendiert und zum Rückfluss erhitzt. Abschließend wird das Produkt nach erneuter Zentrifugation im HV getrocknet, wobei ein farbloser Feststoff (0.61 g, **62%**) erhalten wird.

TLC (RP): R_f (EE/ⁱPrOH/NH₄OH/H₂O 7:7:5:2 v/v) = 0.37.

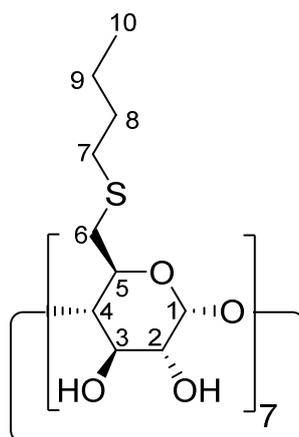
¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 400 MHz) = 0.92 (dd, 3H, H-9, ^{2/3}J = 7.4 Hz), 1.49-1.58 (sx, 2H, H-8, ³J = 7.2 Hz), 2.52-2.56 (dd, 2H, H-7, ^{2/3}J = 7.2 Hz), 2.81-2.86 (dd, 1H, H-6b, ²J = 7.2 Hz, ³J = 14 Hz), 3.01-3.04 (m, 1H, H-6a), 3.34-3.39 (m, 2H, H-2,4), 3.61 (m, 1H, H-3), 3.74-3.79 (m, 1H, H-5), 4.89 (d, 1H, H-1, ³J = 3.6 Hz), 5.84 (bs, 1H, OH-3), 5.92 (bs, 1H, OH-2).

¹³C-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 100 MHz) = 13.2 (C-8), 22.6 (C-7), 33.2 (C-6), 34.5 (C-9), 71.3 (C-5), 72.2 (C-2), 72.5 (C-3), 84.6 (C-4), 102.0 (C-1).

ESI-MS: m/z = 1563.78 [M+Na]⁺

m/z = 1487.95 [M+Na-1 Propylsulfanylkette]⁺ (*Molpeak*).

7 Heptakis(6-deoxy-6-butylsulfanyl)- β -Cyclodextrin



1.00 g (0.63 mmol) **1** werden unter starkem Rühren und zu einer Lösung aus 50 mL absolutem DMF und 1.50 g (13.33 mmol, 21 eq) Natrium-1-butanthiolat gegeben. Die gelbliche Reaktionslösung wird für 4 d bei 80 °C und einen Tag bei rt gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird das Rohprodukt in 500 mL Eiswasser gefällt und für weitere 30 min gerührt. Nach Filtration unter vermindertem Druck wird ein nahezu farbloser Feststoff erhalten. Zur weiteren Aufreinigung wird der Feststoff in *n*-Hexan suspendiert und für mehrere Stunden zum Rückfluss erhitzt. Abschließend wird nach erneuter Filtration im HV getrocknet und ein farbloser Feststoff (0.76 g, **74%**) erhalten.

TLC (RP): R_f (EE/ⁱPrOH/NH₄OH/H₂O 7:7:5:3 v/v) = 0.14.

¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-*d*₆, 400 MHz) = 0.87 (dd, 3H, H-10, ^{2/3}*J* = 7.2 Hz), 1.30-1.40 (sx, 2H, H-9, ³*J* = 7.2 Hz), 1.46-1.53 (qi, 2H, H-8, ³*J* = 7.2 Hz), 2.57 (dd, 2H, H-7, ^{2/3}*J* = 7.2 Hz), 2.84 (dd, 1H, H-6b, ²*J* = 7.6 Hz, ³*J* = 14 Hz), 3.04 (d, 1H, H-6a, ³*J* = 12 Hz), 3.33-3.39 (m, 2H, H-2,4), 3.57-3.62 (m, 1H, H-3), 3.73-3.78 (m, 1H, H-5), 4.89 (d, 1H, H-1, ³*J* = 3.2 Hz), 5.83 (bs, 1H, OH-3), 5.90 (d, 1H, OH-2, ³*J* = 6.8 Hz).

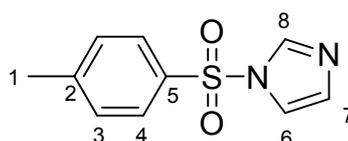
¹³C-NMR: δ /ppm (DMSO-*d*₆, 100 MHz) = 13.6 (C-10), 21.4 (C-9), 31.6 (C-8), 32.3 (C-7), 33.3 (C-6), 71.4 (C-5), 72.2 (C-2), 72.6 (C-3), 84.6 (C-4), 101.9 (C-1).

ESI-MS: m/z = 1661.97 [M+Na]⁺ (Molpeak).

8.3.2 Synthese der (bi-)funktionellen Ethylenglykolketten

Zur Solubilisierung der sehr hydrophoben und somit wasserunlöslichen 6-Thioalkyl-Cyclodextrine wurden im Folgenden verschiedene funktionalisierte Ethylenglykole (= Spacer) synthetisiert, die durch ihre Kupplung an das jeweilige Cyclodextrin eine deutliche Verbesserung der Wasserlöslichkeit bewirken.

8 *p*-Toluolsulfonsäureimidazol^[124]

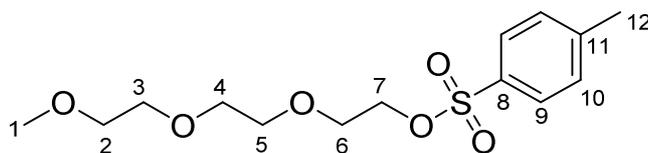


Unter Schutzgasatmosphäre werden 30.0 g (157.5 mmol, 1 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 150 mL DCM gelöst. Es werden 24.0 g (354 mmol, 2.25 eq) Imidazol in 150 mL DCM gelöst langsam zugetropft und die Lösung zusätzlich mittels Eisbad gekühlt. Über Nacht wird die entstandene Reaktionslösung bei rt gerührt und das Rohprodukt anschließend durch Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck erhalten. Zur weiteren Aufreinigung wird in 400 mL Hexan gefällt, unter vermindertem Druck filtriert und das Produkt im HV getrocknet, wobei ein farblos kristalliner Feststoff (32.5 g, **93%**) erhalten wird.

¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 400 MHz) = 2.40 (s, 3H, H-1), 7.11-7.12 (m, 1H, H-7), 7.49 (d, 2H, H-3, ³J = 8.0 Hz), 7.74 (t, 1H, H-6, J = 1.6 Hz), 7.96-7.98 (m, 2H, H-4), 8.35 (m, 1H, H-8).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[124]

9 Triethylglykolmonomethylether-*p*-methylbenzolsulfonat^[99]



Zu einer Lösung aus 1.75 g (43.6 mmol, 1.7 eq) Natriumhydroxid in 15 mL Wasser werden 5.00 g (30.5 mmol, 1 eq) Triethylglykolmonomethylether in 15 mL THF unter Rühren zugegeben. Nun wird auf 0 °C abgekühlt und über einen Zeitraum von 2 h eine Lösung aus 5.80 g (30.5 mmol, 1 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 15 mL THF langsam zugetropft. Es wird für weitere 2 h unter Eiskühlung gerührt, anschließend 50 mL Eiswasser zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit 80 mL DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit H₂O_{dest.} und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck und Trocknen im HV wird ein farbloses Öl (7.18 g, **97%**) erhalten.

TLC: R_f (DCM) = 0.40.

¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 400 MHz) = 2.43 (s, 3H, H-12), 3.35 (s, 3H, H-1), 3.52-3.50 (m, 2H, H-2), 3.57-3.60 (m, 6H, H-3,4,5), 3.67 (t, 2H, H-6, $J = 4.8$ Hz), 4.14 (t, 2H, H-7, $J = 4.8$ Hz), 7.32 (d, 2H, H-10, $^3J = 7.8$ Hz), 7.78 (d, 2H, H-9, $^3J = 8.3$ Hz).

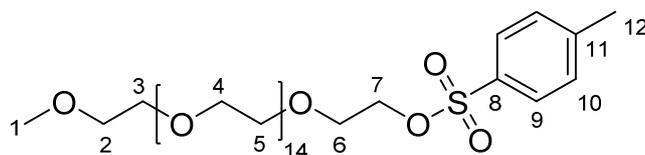
¹³C-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 100 MHz) = 21.5 (C-12), 58.9 (C-1), 68.5 (C-6), 69.1 (C-7), 70.4, 70.4, 70.6 (C-3,4,5), 71.8 (C-2), 127.9 (C-9), 129.7 (C-10), 132.9 (C-8), 144.7 (C-11).

ESI-MS: $m/z = 341.094$ [M+Na]⁺

$m/z = 356.83$ [M+K]⁺

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[99]

10 Polyethylenglykolmonomethylether-*p*-methylbenzolsulfonat^[104]

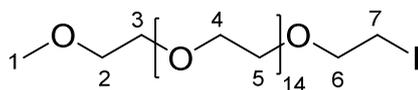


Zu einer Lösung aus 10.9 g (14.5 mmol, 1 eq) frisch destilliertem Polyethylenglykolmonomethylether ($M_{av}=750$ Da) in 25 mL DCM werden nach Abkühlen auf 0 °C und unter Schutzgasatmosphäre 5.16 g (62.5 mmol, 4.5 eq) Pyridin und 8.29 g (43.5 mmol, 3 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid unter Rühren zugegeben. Es wird für weitere 4 h bei 0 °C und über Nacht bei rt gerührt. Anschließend werden 100 mL $H_2O_{dest.}$ zugegeben und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 6 N HCl und ein weiteres Mal mit $H_2O_{dest.}$ gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels und Trocknen im HV wird ein gelbliches, sehr viskoses Öl (11.45 g, **88%**) erhalten.

¹H-NMR: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.41 (s, 3H, H-12), 3.23 (s, 3H, H-1), 3.40-3.44 (m, 7H, PEG), 3.46-3.50 (m, 57H, PEG), 3.55-3.58 (m, 2H, H-6), 4.09-4.11 (m, 2H, H-7), 7.48 (m, 3H, H-10 + TsCl), 7.78 (d, 2H, H-9, $^3J = 8$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 957.64$ $[M+Na]^+$ (Gauß-Kurve: statistische Verteilung).

13 Methoxypolyethylenglykolidiodid^[98]



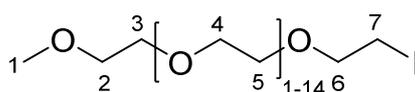
Zu einer Suspension aus 1.99 g (12 mmol) Kaliumiodid in 50 mL Aceton werden 3.00 g (3.33 mmol) **10**, in 30 mL Aceton gelöst, langsam zugetropft und über Nacht unter Rühren zum Sieden erhitzt. Es wird eine weitere Nacht bei rt gerührt, das entstandene Rohprodukt vom Lösemittel befreit und in 450 mL Chloroform

aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit 200 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ und zweimal mit 200 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen um das entstandene Tosylsalz zu entfernen. Nach Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck und anschließender Lyophilisation wird ein dunkelrotes Öl (2.36 g, **82%**) erhalten. Das Produkt kann nun für weitere Synthesen verwendet werden, ein weiterer Aufreinigungsschritt kann eine Nanofiltration gegen Wasser sein um alle Salzreste zu entfernen und ein farbloses Öl zu erhalten.

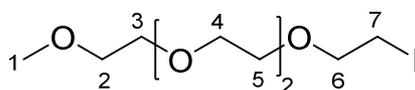
$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 400 MHz) = 3.21 (t, 2H, H-7, $^3J = 6.8$ Hz), 3.33 (s, 3H, H-1), 3.49-3.51 (m, 2H, H-2), 3.58-3.61 (m, 62H, H-3,4,5 PEG), 3.69-3.72 (t, 2H, H-6, $^3J = 6.8$ Hz).

Desweiteren können iodierte Ethylenglykole nach einer Methode von *Qiu et al.*^[100] synthetisiert werden. Diese verläuft in einer einstufigen Synthese direkt aus dem Alkohol. Beispielhaft ist hier die Synthesevorschrift und Analytik des Tetraethylglykolderivats dargestellt, es wurden jedoch zusätzlich sowohl das Triethylglykol- als auch das Polyethylglykolderivat hergestellt (siehe unten):

11 1-Iod-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethan
13 Methoxypolyethylenglykolid^[100]



12 1-Iod-2-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethan^[100]



Unter Schutzgasatmosphäre werden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.50 g (12 mmol, 1 eq) Tetraethylglykolmonomethylether in 15 mL Et_2O 7.87 g (30 mmol, 2.5 eq) PPh_3 zugegeben und zur Verbesserung der Löslichkeit 15 mL Acetonitril zugegeben. Anschließend werden 2.21 g (32.41 mmol) Imidazol zugegeben und 1 h

bei 0 °C gerührt. Es folgt die Zugabe von 8.53 g (33.61 mmol) Iod, wodurch nach heftig exothermer Reaktion eine gelblich-orangefarbene Suspension entsteht, die mit weiteren 15 mL Et₂O verdünnt wird. Es wird über Nacht bei rt gerührt, die Reaktion mit etwa 50 mL Et₂O unter Laboratmosphäre abgebrochen und die organische Phase mehrfach mit Na₂S₂O₃, - sowie CuSO₄-Lösung und H₂O_{dest.} extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und man erhält nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck und Destillation über eine Mikrodestille ein farbloses Öl (1.73 g, **45%**).

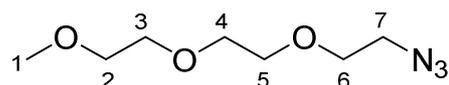
¹H-NMR: δ/ppm (CDCl₃, 400 MHz) = 3.26 (t, 2H, H-7, *J* = 7.0 Hz), 3.38 (s, 3H, H-1), 3.54-3.56 (m, 2H, H-2), 3.64-3.69 (m, 10H, H-3,4,5), 3.76 (t, 2H, H-6, *J* = 6.8 Hz).

¹³C-NMR: δ/ppm (CDCl₃, 100 MHz) = 58.9 (C-1), 70.1 (C-6), 70.4 (C-7), 70.5, 70.5, 70.5 (C-4, 5), 71.8, 71.8 (C-2,3).

ESI-MS: *m/z* = 340.8 [M+Na]⁺

m/z = 318.9 [M+H]⁺.

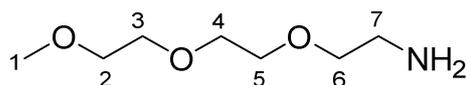
14 1-Azido-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethan^[101]



Unter Schutzgasatmosphäre werden 25.0 g (78.5 mmol, 1 eq) **9** in 150 mL DMF gelöst und mit 20.0 g (307 mmol, 3.9 eq) Natriumazid versetzt. Es wird ein Tag bei 60 °C gerührt und nach Abkühlen und zum vollständigen Abbruch der Reaktion in 1.2 L Eiswasser gegossen und 30 min gerührt. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 200 mL Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Da noch viel Produkt in der wässrigen Phase zurückbleibt, wird der Extraktionsschritt ein zweites Mal wie oben beschrieben wiederholt. Insgesamt werden 12.4 g, **83%** eines farblosen Öls erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 400 MHz) = 3.37 (s, 3H, H-1), 3.38 (m, 2H, H-7), 3.54-3.56 (m, 2H, H-2), 3.64-3.68 (m, 8H, H-3,4,5,6).
- $^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 100 MHz) = 50.6 (C-7), 58.9 (C-1), 69.9 (C-2), 70.5, 70.6, 70.6 (C-3,4,5), 71.9 (C-6).

15 1-Amino-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethan

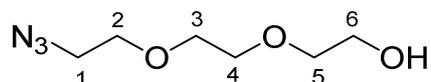


Unter Schutzgasatmosphäre werden 6.00 g (31.7 mmol) **14** in 40 mL THF gelöst und mit 8.92 g (34 mmol) PPh_3 versetzt (starke Gasentwicklung!). Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei rt gerührt und durch Zugabe von 50 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ wird die Reaktion abgebrochen und weitere 24 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mit Toluol und mit DCM extrahiert um ungewünschte Nebenprodukte zu entfernen. Die wässrige Phase wird bis zur Trockne eingeeengt und das erhaltene farblose Öl (4.42 g, **86%**) über Nacht im HV getrocknet.

- $^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 400 MHz) = 2.83 (t, 2H, H-7, $J = 5.2$ Hz), 3.35 (s, 3H, H-1), 3.48 (t, 2H, H-6, $J = 5.2$ Hz), 3.51-3.53 (m, 2H, H-2), 3.59-3.65 (m, 6H, H-3,4,5).
- $^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 100 MHz) = 41.6 (C-7), 58.9 (C-1), 70.2 (C-2), 70.2, 70.4, 70.5 (C-3,4,5), 73.1 (C-6).
- ESI-MS: $m/z = 163.80$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Die folgende dreistufige Synthese eines bifunktionellen Spacers erfolgte nach *Deng et al.*^[102] und ist bereits literaturbeschrieben:

16 2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethanol



Unter Schutzgasatmosphäre werden 5.00 g (30 mmol, 1 eq) 2-(2-(2-Chlorethoxy)ethoxy)ethanol und 3.90 g (60 mmol, 2 eq) Natriumazid in 40 mL DMF gelöst und über Nacht bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird mit H₂O_{dest.} gewaschen und dreimal mit jeweils 75 mL EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck abgezogen. Zur weiteren Trocknung wird das entstandene Produkt lyophilisiert und ein blass gelbes Öl (4.51 g, **86%**) erhalten.

¹H-NMR: δ/ppm (CDCl₃, 400 MHz) = 2.61-2.62 (m, 1H, OH), 3.36-3.38 (t, 2H, H-1, *J* = 8 Hz), 3.57-3.60 (m, 2H, H-6), 3.63-3.69 (m, 6H, H-2,3,4), 3.69-3.71 (m, 2H, H-5).

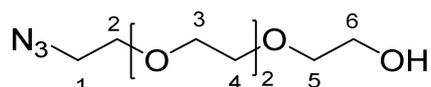
FT-IR: ν/cm⁻¹ = 2096 (-N₃), 2868 (-CH), 3404 (br, -OH).

ESI-MS: *m/z* = 147.77 [M-N₂+H]⁺.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[102]

Eine weitere Methode zur Herstellung des Monoazids von Ethylenglykolen ist die Umsetzung mittels Methansulfonylchlorid nach *Bauer et al.*^[105], welche im Folgenden am Beispiel eines Tetraethylglykols dargestellt ist:

17 2-(2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethanol



Unter Schutzgasatmosphäre werden 54.38 g (280 mmol, 2.8 eq) Tetraethylglykol in 160 mL THF vorgelegt und 30 mL destilliertes Triethylamin zugegeben. Unter

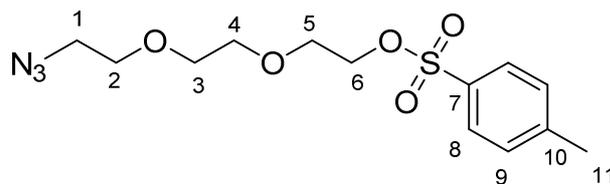
Eiskühlung werden 11.46 g (100 mmol, 1 eq) Methansulfonylchlorid langsam zugetropft und über Nacht bei rt gerührt. Es entsteht ein farbloser Feststoff, der nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck in 160 mL Ethanol aufgenommen wird. Es werden 13.00 g (200 mmol, 2 eq) Natriumazid zugegeben und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf rt und Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt in Et₂O aufgenommen, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen des Lösemittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch über Silica (Hexan/EE 1:1 v/v) vollständig aufgereinigt und ein farbloses Öl (5.20 g, 9%) erhalten.

¹H-NMR: δ/ppm (CDCl₃, 400 MHz) = 2.48-2.52 (m, 1H, OH), 3.40 (t, 2H, H-1, *J* = 5.0 Hz), 3.61-3.63 (m, 2H, H-6), 3.67-3.70 (m, 10H, H-2,3,4), 3.72-3.76 (m, 2H, H-5).

¹³C-NMR: δ/ppm (CDCl₃, 100 MHz) = 50.6 (C-1), 61.7 (C-6), 70.0 (C-5), 70.3, 70.6, 70.7, 70.7 (C-3,4), 72.5 (C-2).

FT-IR: ν/cm⁻¹ = 2096 (-N₃), 3423 (-OH).

18 2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethyl-*p*-methylbenzolsulfonat



Unter Schutzgasatmosphäre werden 2.00 g (11.4 mmol, 1 eq) **16**, 12.7 mL (91.2 mmol, 8 eq) Triethylamin und 0.154 g (1.30 mmol, 0.11 eq) DMAP in 60 mL THF gelöst. Danach wird mittels Eisbad gekühlt und langsam 8.80 g (45.6 mmol, 4 eq) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Nach Erwärmen auf rt wird die Reaktionslösung mit H₂O_{dest.} gewaschen und dreimal mit jeweils 150 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit jeweils 500 mL 1 M HCl und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des

Lösemittels unter vermindertem Druck und Lyophilisation wird ein bräunlich gelbes Öl (3.59 g, **96%**) erhalten.

TLC: R_f (EE/Hexan 1:2 v/v) = 0.16.

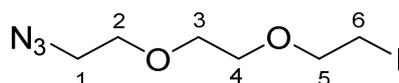
$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 400 MHz) = 2.46 (s, 3H, H-11), 3.37 (t, 2H, H-1, $J = 4.8$ Hz), 3.61 (s, 4, H-3,4), 3.65 (t, 2H, H-2, $J = 5.2$ Hz), 3.71 (t, 2H, H-5, $J = 5.2$ Hz), 4.17 (t, 2H, H-6, $J = 4.8$ Hz), 7.35 (d, 2H, H-9, $^3J = 8.0$ Hz), 7.80 (d, 2H, H-8, $^3J = 8.8$ Hz).

FT-IR: $\nu/\text{cm}^{-1} = 2098$ ($-\text{N}_3$), 2870 ($-\text{CH}$).

ESI-MS: $m/z = 301.92$ [$\text{M}-\text{N}_2+\text{H}$] $^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[102]

19 1-Azido-2-(2-(2-iodethoxy)ethoxy)ethan



Unter Schutzgasatmosphäre werden 1.00 g (3.04 mmol, 1 eq) **18** und 1.37 g (9.11 mmol, 3 eq) Natriumiodid in 25 mL DMF gelöst und 3 d bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingengt und mit $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ gewaschen. Es wird dreimal mit je 150 mL EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Zur weiteren Aufreinigung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch über Silica (EE/Hexan 1:7 v/v) vollständig aufgereinigt und ein nahezu farbloses Öl (480 mg, **45%**) erhalten.

TLC: R_f (EE/Hexan 1:6 v/v) = 0.26.

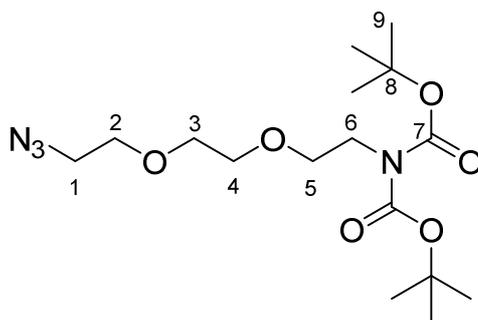
$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 400 MHz) = 3.28 (t, 2H, H-6, $J = 7.0$ Hz), 3.41 (t, 2H, H-1, $J = 5.0$ Hz), 3.69-3.72 (m, 6H, H-2,3,4), 3.78 (t, 2H, H-5, $J = 7.0$ Hz).

FT-IR: $\nu/\text{cm}^{-1} = 2098$ ($-\text{N}_3$), 2865 ($-\text{CH}$).

ESI-MS: $m/z = 242.16 [M-N_3+H]^+$
 $m/z = 258.06 [M-N_2]^+$.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[102]

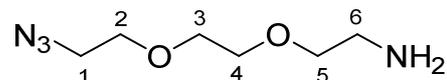
20 2-(2-(2-Azidoethoxy)ethoxy)ethyl)-*N*-di-*tert*-Butoxycarbonylamin^[125]



Es werden 2.67 g (18.42 mmol, 1.5 eq) *N*-di-*tert*-Butoxycarbonylamin und 638 mg (15.96 mmol, 1.3 eq) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, *Sigma-Aldrich*) unter Schutzgasatmosphäre in 20 mL DMF suspendiert und für 1 h bei rt gerührt (sehr starke Schaumbildung!). Nun werden 3.5 g (12.28 mmol, 1 eq) **19** zugegeben und über Nacht bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktionslösung auf 100 mL H₂O_{dest.} geschüttet und zweimal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält ein gelbes Öl (4.55 g, **99%**).

¹H-NMR: δ /ppm (CDCl₃, 400 MHz) = 1.48 (s, 9H, H-9a), 1.50 (s, 12H, H-9b + HDO), 3.37-3.41 (m, 2H, H-1), 3.60-3.69 (m, 8H, H-2,3,4,6), 3.80 (t, 2H, H-5, $J = 6.0$ Hz).

¹³C-NMR: δ /ppm (CDCl₃, 100 MHz) = 28.0 (C-9a), 28.4 (C-9b), 45.2 (C-6), 50.7 (C-1), 69.3 (C-5), 70.0, 70.3, 70.6 (C-2,3,4), 81.9 (C-8a), 82.3 (C-8b), 149.7 (C-7a), 152.6 (C-7b).

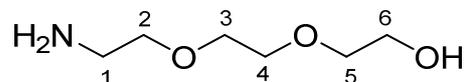
21 2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)-1-azidoethan^[126]

Zu einer Lösung aus 4.00 g (10.7 mmol, 1 eq) **20** in 50 mL THF werden unter Schutzgasatmosphäre 12 mL (17.9 mg, 0.16 mmol) TFA gegeben und über Nacht bei rt gerührt. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Silica mittels DCM/MeOH-Gradient (10:1→1:10 v/v) aufgereinigt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck und weiterer Trocknung durch Lyophilisation erhält man ein nahezu farbloses Öl (1.60 g, **86%**).

¹H-NMR: δ /ppm (CDCl₃, 400 MHz) = 3.20 (bs, 2H, H-6), 3.41 (t, 2H, H-1, $J = 4.8$ Hz), 3.65-3.74 (m, 8H, H-2,3,4,5), 7.73 (bs, 3H, -NH³⁺).

¹³C-NMR: δ /ppm (CDCl₃, 100 MHz) = 39.8 (C-6), 50.5 (C-1), 66.5 (C-5), 69.7, 70.1, 70.2 (C-2,3,4).

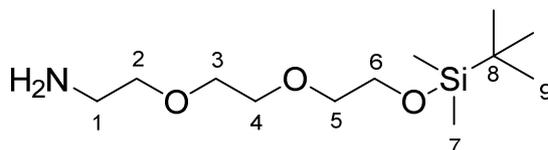
ESI-MS: $m/z = 174.9$ [M+H]⁺
 $m/z = 135.2$ [M-N₃+H]⁺
 $m/z = 58.1$ [M+3H]³⁺.

22 2-(2-(2-Aminoethoxy)ethoxy)ethanol

Zu einer Lösung aus 1.00 g (5.71 mmol, 1 eq) **16** in 60 mL THF/H₂O (3/1 v/v) werden unter Schutzgasatmosphäre 2.69 g (10.3 mmol, 1.8 eq) PPh₃ zugegeben und über Nacht bei rt gerührt. Anschließend wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch über Silica mittels DCM/MeOH-Gradient (1:1→1:100 v/v) vollständig aufgereinigt. Nach Entfernen des Lösemittels unter vermindertem Druck wird ein farbloses Öl (628 mg, **74%**) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$:	δ/ppm (CDCl_3 , 400 MHz) = 2.16 (bs, 3H, $-\text{NH}_3^+$), 2.88 (t, 2H, H-1, J = 5.2 Hz), 3.56 (dd, 2H, H-6, J = 5.2 Hz), 3.60-3.70 (m, 6H, H-2,3,4), 3.72-3.74 (m, 2H, H-5).
$^{13}\text{C-NMR}$:	δ/ppm (CDCl_3 , 100 MHz) = 41.5 (C-1), 61.6 (C-6), 70.1, 70.4 (C-2, 5), 72.6, 73.1 (C-3, 4).
ESI-MS:	m/z = 150.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (und höhere Molmassen).
FT-IR:	ν/cm^{-1} = 1597 ($-\text{NH}_2$), 3298 ($-\text{NH}_2$), 3362 ($-\text{NH}_2$).

23 2-(2-(2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethoxy)ethanolamin



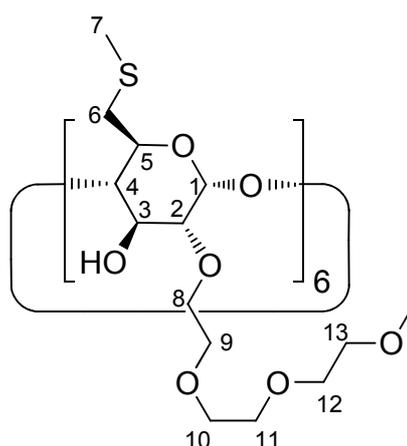
Zu einer Lösung aus 600 mg (4.02 mmol, 1 eq) **22** in 10 mL DMF werden unter Schutzgasatmosphäre 821 mg (12.1 mmol, 3 eq) Imidazol und 727 mg (4.82 mmol, 1.2 eq) TBDMS-Chlorid zugegeben und über Nacht bei rt gerührt. Anschließend wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt in DCM aufgenommen und mit $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ gewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend dreimal mit je 15 mL DCM reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt anschließend lyophilisiert. Man erhält ein nahezu farbloses Öl (570 mg, **54%**).

$^1\text{H-NMR}$:	δ/ppm (DMSO-d_6 , 400 MHz) = 0.04 (s, 6H, H-7), 0.86 (s, 9H, H-9), 2.70 (t, 1H, H-1a, J = 5.8 Hz), 3.17-3.25 (m, 1H, H-1b), 3.38-3.46 (m, 4H, H-3,5), 3.49-3.55 (m, 4H, H-2,4), 3.67-3.70 (t, 2H, H-6, J = 5.0 Hz).
$^{13}\text{C-NMR}$:	δ/ppm (DMSO-d_6 , 100 MHz) = -5.27 (C-7), 18.0 (C-8), 25.8 (C-9), 37.1 (C-1), 62.3 (C-6), 68.9, 69.6, 69.9 (C-2,3,4), 71.9 (C-5).

8.3.3 Synthese der wasserlöslichen Cyclodextrine

Durch die Kupplung der 6-Thioalkyl-Cyclodextrine mit den eben beschriebenen Spacern entstehen, wie im Folgenden beschrieben, gut wasserlösliche (amphiphile) Cyclodextrinderivate.

24 Hexakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-2-(2'-(2''-(2'''-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)]- α -Cyclodextrin



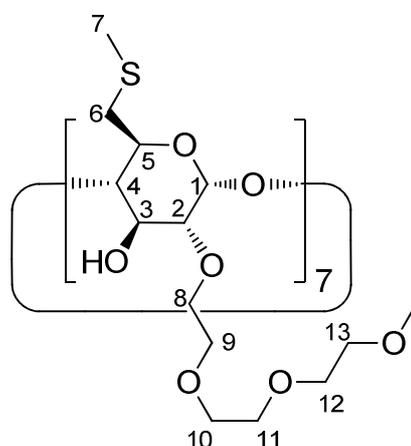
0.421 g (10.5 mmol) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, *Sigma-Aldrich*) werden unter Schutzgasatmosphäre zweimal mit 10 mL *n*-Pentan gewaschen und bei rt eine Stunde lang gerührt. Nach Zugabe von 0.97 g (0.84 mmol) **2**, gelöst in 50 mL DMF, werden 2.87 g (10.5 mmol) **11** und 3 mg (0.008 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid zugegeben und die entstandene Reaktionsmischung bei 60 °C unter Schutzgasatmosphäre für 6 d gerührt. Durch Zugabe von 10 mL Methanol wird die Reaktion abgebrochen und für weitere 30 min gerührt. Die Lösemittel werden in einer Vakuumdestillation (Badtemperatur 70 °C, 1 mbar) vollständig entfernt, der Rückstand in 40 mL Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl neutralisiert. Das Rohprodukt wird mittels Crossflow-Nanofiltration (650 Da, *Pall Minimate TFF Capsule*) gegen Wasser vollständig aufgereinigt und nach Gefriertrocknung ein gelbliches Öl (660 mg, **39%**) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.07 (s, 3H, H-7), 2.74-2.79 (m, 1H, H-6b), 3.05-3.08 (m, 1H, H-6a), 3.23 (s, 3H, O-CH₃), 3.34-3.37 (m,

1H, H-2), 3.41-3.42 (m, 2H, H-9), 3.43-3.45 (m, 1H, H-4), 3.50-3.55 (m, 10H, H-10,11,12,13), 3.71-3.77 (m, 1H, H-8b), 3.81-3.86 (m, 1H, H-3), 3.78-3.80 (m, 1H, H-5), 3.89-3.95 (m, 1H, H-8a), 4.61 (bs, 1H, OH-3), 5.00 (bs, 1H, H-1).

¹³C-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 100 MHz) = 16.2 (C-7), 35.1 (C-6), 58.1 (O-CH₃), 69.5-69.9 (C-10,11,12,13), 70.7 (C-5), 70.8 (C-8), 71.3 (C-9), 72.8 (C-3), 80.2 (C-2), 85.9 (C-4), 100.2 (C-1).

25 Heptakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-2-(2'-(2''-(2'''-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)]- β -Cyclodextrin



2.60 g (65 mmol) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, Sigma-Aldrich) werden unter Schutzgasatmosphäre zweimal mit 25 mL *n*-Pentan gewaschen und bei rt eine Stunde lang gerührt. Nach Zugabe von 6.25 g (4.64 mmol) **3**, gelöst in 130 mL DMF, werden 17.8 g (65 mmol) **11** und 17.5 mg (0.05 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid zugegeben und die entstandene Reaktionsmischung bei 60 °C unter Schutzgasatmosphäre für höchstens 6 d gerührt. Durch Zugabe von 50 mL Methanol wird die Reaktion abgebrochen und für weitere 30 min gerührt. Die Lösemittel werden in einer Vakuumdestillation (Badtemperatur 70 °C, 1 mbar) vollständig entfernt, der Rückstand in 200 mL Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl neutralisiert. Das Rohprodukt wird durch Kutscher-Stuedel-Extraktion aus EE bei 70°C isoliert. Die organische Phase wird im HV aufkonzentriert und der Rückstand säulenchromatographisch über 1.0 kg Silica (60 Å, 70-230 Maschenweite, Fluka)

mittels EE/Methanol-Gradient (100/0 → 90/10 → 0/100 v/v) fraktioniert. Nach Entfernen des Eluenten durch Vakuumdestillation und Trocknen im HV (0.03 mbar) für drei Tage bei 60°C wird das Produkt (7.50 g, **68%**) als leicht gelbliches Öl erhalten.

TLC: R_f (EtOAc/MeOH 9/1 v/v) = 0.06

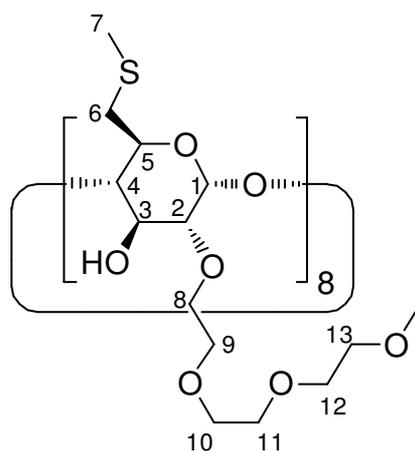
R_f (MeOH) = 0.57.

$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.08 (s, 3H, H-7), 2.75 (dd, 1H, H-6b, $^3J = 14.1$ Hz, 7.8 Hz), 3.07-3.10 (m, 1H, H-6a), 3.24 (s, 3H, O-CH₃), 3.38-3.44 (m, 3H, H-2,9), 3.50 (m, 1H, H-4), 3.53 (s, 8H, H-8a,9), 3.69-3.79 (m, 3H, H-3,5,8b), 3.96-4.01 (m, 1H, H-8a), 4.89 (s, 1H, OH-3), 5.03 (d, 1H, H-1, $^3J = 3.3$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.0 (C-7), 35.0 (C-6), 58.0 (C-10), 69.8-69.6 (C-8,9), 71.3 (C-2,3,5), 85.5 (C-4), 100.5 (C-1).

ESI-MS: $m/z = 2390.90$ [M+Na]⁺.

26 Octakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-2-(2'-(2''-(2'''-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)]- γ -Cyclodextrin



0.418 g (10.4 mmol) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, Sigma-Aldrich) werden unter Schutzgasatmosphäre zweimal mit 10 mL *n*-Pentan gewaschen und bei rt eine Stunde lang gerührt. Nach Zugabe von 1.01 g (0.65 mmol) **4**, gelöst in 50 mL DMF, werden 2.90 g (10.6 mmol) **11** und 3 mg (0.008 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid

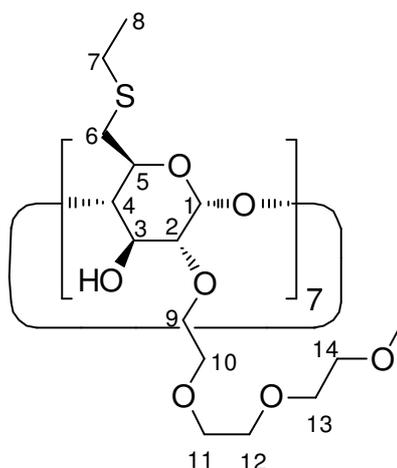
zugegeben und die entstandene Reaktionsmischung bei 60 °C unter Schutzgasatmosphäre für 4 d gerührt. Durch Zugabe von 10 mL Methanol wird die Reaktion abgebrochen und für weitere 30 min gerührt. Die Lösemittel werden in einer Vakuumdestillation (Badtemperatur 70 °C, 1 mbar) vollständig entfernt, der Rückstand in 50 mL Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl neutralisiert. Das Rohprodukt wird mittels Crossflow-Ultrafiltration (1 kDa, *Pall Minimate TFF Capsule*) gegen Wasser vollständig aufgereinigt und nach Gefriertrocknung ein gelbliches Öl (1.57 g, **89%**) erhalten.

TLC: R_f (EE:¹PrOH:NH₄OH:H₂O 7:7:5:2 v/v) = 0.82.

¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 400 MHz) = 2.09 (s, 3H, H-7), 2.71-2.76 (m, 1H, H-6b), 3.05-3.10 (m, 1H, H-6a), 3.23 (s, 3H, O-CH₃), 3.35-3.38 (m, 1H, H-4), 3.38-3.41 (m, 2H, H-2), 3.41-3.44 (m, 1H, H-9), 3.50-3.53 (m, 8H, H-10,11,12,13), 3.68-3.70 (m, 1H, H-3), 3.73-3.76 (m, 1H, H-5), 3.76-3.80 (m, 1H, H-8b), 3.92-3.96 (m, 1H, H-8a), 4.84 (bs, 1H, OH-3), 5.10 (d, 1H, H-1, ³J = 3.0 Hz).

¹³C-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 100 MHz) = 16.1 (C-7), 35.1 (C-6), 58.0 (O-CH₃), 69.5-69.9 (C-10,11,12,13), 70.7 (C-5), 71.0 (C-8), 71.3 (C-9), 72.3 (C-3), 80.7 (C-2), 84.1 (C-4), 99.8 (C-1).

ESI-MS: m/z = 2729.32 [M+Na]⁺.

27 Heptakis[6-deoxy-6-ethylsulfanyl-2-(2'-(2''-(2'''-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)]- **β -Cyclodextrin**

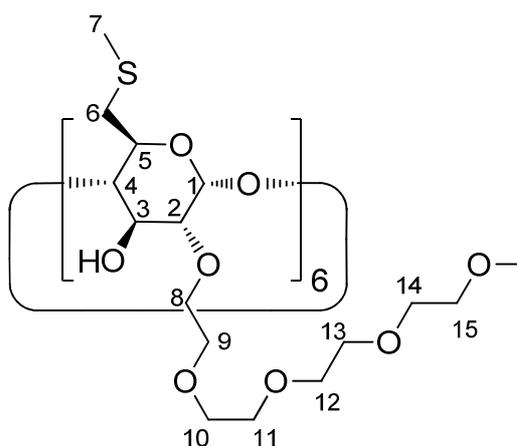
0.358 g (9.70 mmol) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, *Sigma-Aldrich*) werden unter Schutzgasatmosphäre zweimal mit 10 mL *n*-Pentan gewaschen und bei rt eine Stunde lang gerührt. Nach Zugabe von 1.00 g (0.69 mmol) **5**, gelöst in 40 mL DMF, werden 2.66 g (9.70 mmol) **11** und 3 mg (0.008 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid zugegeben und die entstandene Reaktionsmischung bei rt unter Schutzgasatmosphäre für 3 d gerührt. Durch Zugabe von 10 mL Methanol wird die Reaktion abgebrochen und für weitere 30 min gerührt. Die Lösemittel werden in einer Vakuumdestillation (Badtemperatur 70 °C, 1 mbar) vollständig entfernt, der Rückstand in 40 mL Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl neutralisiert. Das Rohprodukt wird mittels Crossflow-Ultrafiltration (1 kDa, *Pall Minimate TFF Capsule*) gegen Wasser vollständig aufgereinigt und nach Gefriertrocknung ein gelbliches Öl (1.51 g, **89%**) erhalten.

¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-*d*₆, 400 MHz) = 1.63 (t, 3H, H-8, ^{2/3}*J* = 7.4 Hz), 2.58 (q, 2H, H-7), 2.82-2.86 (m, 1H, H-6b), 3.03-3.06 (m, 1H, H-6a), 3.24 (s, 3H, O-CH₃), 3.39-3.44 (m, 4H, -CH₂-CH₂-O), 3.50-3.53 (m, 8H, -CH₂-CH₂-O), 3.72-3.78 (m, 3H, -CH₂-CH₂-O), 3.97-3.99 (m, 1H, H-9a), 4.87 (bs, 1H, OH-3), 5.03 (bs, 1H, H-1).

^{13}C -NMR: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 14.8 (C-8), 26.4 (C-7), 32.7 (C-6), 58.1 (O-CH₃), 69.6-69.9 (C-11,12,13,14), 70.7 (C-5), 71.1 (C-9), 71.3 (C-10), 72.5 (C-3), 80.6 (C-2), 85.1 (C-4), 100.4 (C-1).

ESI-MS: $m/z = 2489.00$ [M+Na]⁺.

28 Hexakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-2-(2'-(2''-(2'''-(2''''-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)]- α -Cyclodextrin

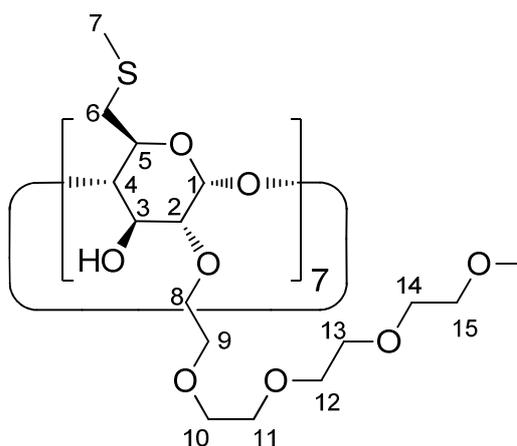


0.420 g (10.4 mmol) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, *Sigma-Aldrich*) werden unter Schutzgasatmosphäre zweimal mit 10 mL *n*-Pentan gewaschen und bei rt eine Stunde lang gerührt. Nach Zugabe von 1.00 g (0.87 mmol) **2**, gelöst in 50 mL DMF, werden 2.25 g (10.4 mmol) **12** und 3 mg (0.008 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid zugegeben und die entstandene Reaktionsmischung bei 80 °C unter Schutzgasatmosphäre für 7 d gerührt. Durch Zugabe von 10 mL Methanol wird die Reaktion abgebrochen und für weitere 30 min gerührt. Die Lösemittel werden in einer Vakuumdestillation (Badtemperatur 70 °C, 1 mbar) vollständig entfernt, der Rückstand in 50 mL Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl neutralisiert. Das Rohprodukt wird mittels Crossflow-Ultrafiltration (1 kDa, *Pall Minimate TFF Capsule*) gegen Wasser vollständig aufgereinigt und nach Gefriertrocknung ein bräunlich gelbes Öl (204 mg, **10%**) erhalten.

TLC: R_f (EE:¹PrOH:NH₄OH:H₂O 7:7:5:2 v/v) = 0.58.

- $^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.09 (s, 3H, H-7), 2.75-2.81 (m, 1H, H-6b), 3.07-3.10 (m, 1H, H-6a), 3.25 (s, 3H, O-CH₃), 3.35-3.36 (m, 1H, H-2), 3.42-3.45 (m, 2H, H-15), 3.52-3.53 (m, 12H, H-9,10,11,12,13,14), 3.74-3.77 (m, 1H, H-8b), 3.77-3.81 (m, 1H, H-5), 3.81-3.85 (m, 1H, H-3), 3.94-3.98 (m, 1H, H-8a), 4.64 (s, 1H, OH-3), 5.02 (d, 1H, H-1, $^3J = 3.0$ Hz).
- $^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.2 (C-7), 35.2 (C-6), 58.1 (O-CH₃), 69.6-69.8 (C-10,11,12,13,14,15), 70.7 (C-5), 70.8 (C-8), 71.3 (C-9), 72.8 (C-3), 80.1 (C-2), 85.9 (C-4), 100.2 (C-1).
- ESI-MS: $m/z = 2316.49$ [M+Na]⁺.

29 Heptakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-2-(2'-(2''-(2'''-(2''''-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)ethyl)]- β -Cyclodextrin



0.360 g (8.92 mmol) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, *Sigma-Aldrich*) werden unter Schutzgasatmosphäre zweimal mit 10 mL *n*-Pentan gewaschen und bei rt eine Stunde lang gerührt. Nach Zugabe von 1.01 g (0.74 mmol) **3**, gelöst in 50 mL DMF, werden 2.84 g (8.92 mmol) **12** und 3 mg (0.008 mmol) Tetra-*n*-butylammoniumiodid zugegeben und die entstandene Reaktionsmischung bei 80 °C unter Schutzgasatmosphäre für 7 d gerührt. Durch Zugabe von 10 mL Methanol wird die Reaktion abgebrochen und für weitere 30 min gerührt. Die Lösemittel werden in einer Vakuumdestillation (Badtemperatur 70 °C, 1 mbar) vollständig entfernt, der Rückstand in 50 mL Wasser aufgenommen und durch Zugabe von 1 M HCl

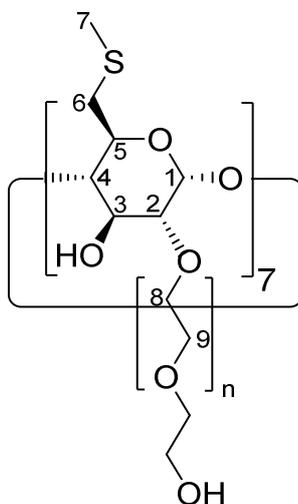
neutralisiert. Das Rohprodukt wird mittels Crossflow-Nanofiltration (1 kDa, *Pall Minimate TFF Capsule*) gegen Wasser vollständig aufgereinigt und nach Gefriertrocknung ein bräunlich gelbes Öl (277 mg, **14%**) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.08 (s, 3H, H-7), 2.69-2.78 (m, 1H, H-6b), 3.06-3.10 (m, 1H, H-6a), 3.24 (s, 3H, O-CH₃), 3.38-3.44 (m, 4H, H-2,4,15), 3.50-3.53 (m, 12H, H-9,10,11,12,13,14), 3.70-3.78 (m, 1H, H-8b), 3.94-4.00 (m, 1H, H-8a), 4.89 (s, 1H, OH-3), 5.03 (d, 1H, H-1, $^3J = 3.0$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.0 (C-7), 35.1 (C-6), 58.1 (O-CH₃), 69.8-69.6 (C-10,11,12,13,14,15), 70.7 (C-5), 70.8 (C-8), 71.3 (C-9), 72.6 (C-3), 80.6 (C-2), 85.6 (C-4), 100.6 (C-1).

ESI-MS: $m/z = 2699.55$ [M+Na]⁺.

30 Heptakis-[6-deoxy-6-methylthio-2-oligo(ethylenglykol)]- β -Cyclodextrin



1.24 g (0.92 mmol) **3** werden unter Schutzgasatmosphäre in 30 mL TMU gelöst. 131 mg (0.95 mmol) K₂CO₃ werden zugegeben und eine Stunde bei rt gerührt. Nach Zugabe von 3.1 mL (46.1 mmol, 50 eq) Ethylencarbonat wird über Nacht bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen und Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und das gelöste Rohprodukt mittels Crossflow-Nanofiltration (650 Da, *Pall Minimate TFF Capsule*) gegen Wasser

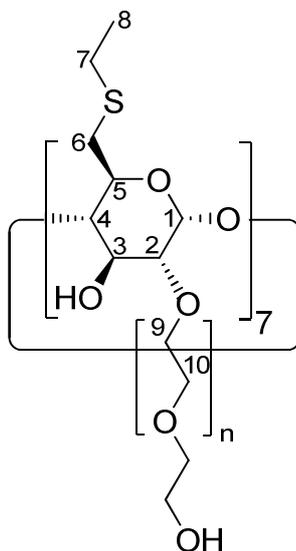
vollständig aufgereinigt (alternativ: *Druck-Stahlzelle/deep end*, Cut off: 1kDa). Nach Gefriertrocknung wird eine farblose Watte (1.08 g, **68%**) als Endprodukt erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 400 MHz) = 2.19 (bs, 3H, H-7), 2.71-3.10 (m, 2H, H-6a,b), 3.38-4.53 (m, 8H, H-2,3,4,5,8,9), 5.01 (bs, 1H, H-1), 5.52 (bs, 0.16H, freies OH-3).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 100 MHz) = 17.1 (C-7), 35.6 (C-6), 61.1-61.9 (C-8,9), 71.2-73.2 (C-2,3,4,5), 101.4 (C-1).

ESI-MS: $m/z \sim 1750$ $[\text{M}]^+$ (*Gauß-Verteilung, variierend*).

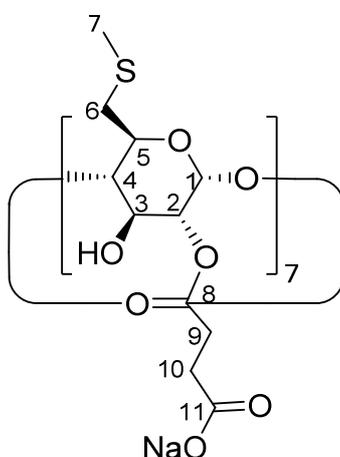
31 Heptakis[6-deoxy-6-ethylthio-2-oligo(ethylenglykol)]- β -Cyclodextrin



1.00 g (0.69 mmol, 1 eq) **5** werden unter Schutzgasatmosphäre in 20 mL TMU gelöst. 100 mg (0.69 mmol, 1 eq) K_2CO_3 werden zugegeben und weitere 10 min gerührt. Nach Zugabe von 3.05 g (34.6 mmol, 50 eq) Ethylencarbonat wird für 4 h bei 150 °C gerührt, danach über Nacht bei rt. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und das gelöste Rohprodukt mittels Crossflow-Nanofiltration (650 Da, *Pall Minimate TFF Capsule*) gegen Wasser vollständig aufgereinigt (alternativ: *Druck-Stahlzelle/deep end*, Cut off: 1 kDa). Nach Gefriertrocknung wird ein leicht gelblicher Feststoff (1.35 g, **83%**) als Endprodukt erhalten.

- $^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 400 MHz) = 1.25 (bs, 21H, H-8), 2.61 (bs, 14H, H-7), 3.06 (bs, 14H, H-6), 3.35-3.88 (m, 151H, H-2,3,4,5,9,10), 5.10 (bs, 7H, H-1).
- $^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (CDCl_3 , 100 MHz) = 14.9 (C-8), 27.4 (C-7), 33.3 (C-6), 61.4 (C-9a,10a), 70.2-70.5 (C-3,5,9b,10b), 72.5-72.7 (C-2,4), 105.3 (C-1).
- ESI-MS: $m/z \sim 2200$ $[\text{M}]^+$ (*Gauß-Verteilung, variierend*).

32 Heptakis(6-deoxy-6-methylsulfanyl-2-succinyl)- β -Cyclodextrin^{[127][128]}



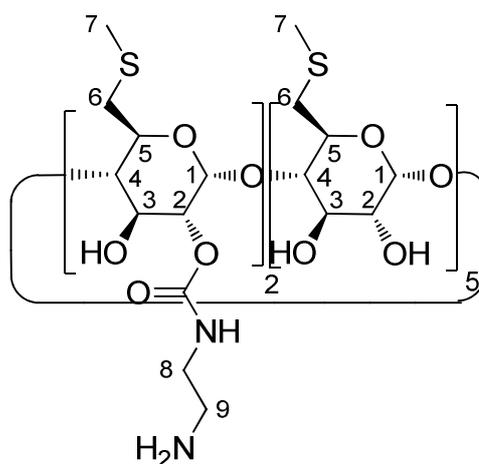
Unter Schutzgasatmosphäre werden 500 mg (0.37 mmol, 1 eq) **3** in 20 mL DMF gelöst und 97.0 mg (2.42 mmol, 6.5 eq) NaH (60 gew.% Dispersion in Mineralöl, *Sigma-Aldrich*), in 10 mL DMF suspendiert, zugegeben. Es wird für 1 h bei rt gerührt und anschließend 243 mg (2.42 mmol, 6.5 eq) Bernsteinsäureanhydrid, gelöst in 20 mL DMF, zugegeben. Nun wird die Reaktionslösung auf 60 °C erhitzt und für 5 d gerührt. Das Lösemittel wird nun unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt in etwa 100 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest}}$ aufgenommen. Der pH wird mittels 1 M NaOH auf 9 eingestellt, zur vollständigen Aufreinigung folgt eine Crossflow-Nanofiltration (1 kDa, *Pall Minimate TFF Capsule*) gegen Wasser mit anschließender Lyophilisation, bei der ein farbloser Feststoff (627 mg, **82%**) erhalten wird.

- $^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO-d_6 , 400 MHz) = 0.75-0.85 (m, 2H, H-9), 1.20 (m, 2H, H-10), 2.09 (bs, 3H, H-7), 2.21-2.32 (bs, 1H, H-6a), 2.34-2.49 (bs,

1H, H-6b), 2.69-3.32 (bs, 2H, H-2,4), 3.51-3.86 (m, 2H, H-3,5), 4.48-5.15 (sh, 2H, H-1,OH-3).

ESI-MS:
 $m/z = 1567.52 [M-5 \text{ Succinylketten} + \text{Na}]^+$
 $m/z = 1667.78 [M-4 \text{ Succinylketten} + \text{Na}]^+$
 $m/z = 1769.74 [M-3 \text{ Succinylketten} + \text{Na}]^+$
 $m/z = 1867.47 [M-2 \text{ Succinylketten} + \text{Na}]^+$
 $m/z = 1968.45 [M-1 \text{ Succinylkette} + \text{Na}]^+$
 $m/z = 2066.90 [M+\text{Na}]^+$
 $m/z = 2169.76 [M+1 \text{ Succinylketten} + \text{Na}]^+$
 $m/z = 2267.11 [M+2 \text{ Succinylketten} + \text{Na}]^+$
 $m/z = 2368.02 [M+3 \text{ Succinylketten} + \text{Na}]^+$.

33 Heptakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-di(2-(2'-aminoethyl)carbamoil)]- β -Cyclodextrin



0.50 g (0.38 mmol) **3** werden in 20 mL absolutem DMF gelöst und 0.845 g (5.21 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol zugefügt. Die entstandene Lösung wird unter Schutzgasatmosphäre bei rt für 2 h gerührt. Dann werden 0.313 g (5.21 mmol) Ethylendiamin zugegeben und die Reaktionslösung wiederum für 3 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf rt wird das Rohprodukt in 150 mL Eiswasser gefällt und der pH-Wert durch Zugabe von 1 M HCl auf 3 eingestellt. Die Lösung wird gefiltert und mittels Crossflow-Nanofiltration gegen Wasser (650 Da, *Pall Minimate*

TFF Capsule) vollständig aufgereinigt. Nach Gefriertrocknung wird ein farbloser Feststoff (95 mg, **13%**) erhalten.

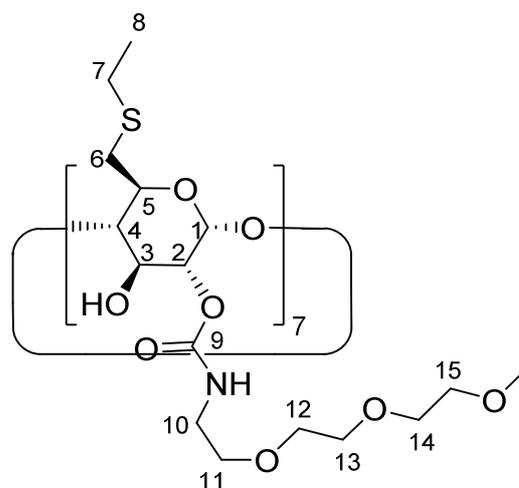
TLC: R_f (EE:¹PrOH:NH₄OH:H₂O 7:7:5:2 v/v) = 0.41.

¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 400 MHz) = 0.75-0.92 (m, 2H, H-9), 1.03-1.23 (m, 2H, H-8), 2.09 (d, 3H, H-7, ⁴J = 1.5 Hz), 2.68-2.77 (m, 1H, H-6b), 3.14 (d, 1H, H-6a, ³J = 14.1 Hz), 3.34 (bs, 2H, H-2,4), 3.62 (d, 1H, H-3, ³J = 7.0 Hz), 3.80 (bs, 1H, H-5), 4.90 (s, 1H, H-1), 5.99 (bs, 2H, OH-3,NH).

ESI-MS: m/z = 1540.06 [M+Na]⁺.

FT-IR: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ = 1253 (C-N and/or N-H), 1524 (C-N-H), 1707 (C=O), 3276 (OH).

34 Heptakis[6-deoxy-2-ethylsulfanyl-2-(2'-(2'-(2'-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl-carbamoyl)]- β -Cyclodextrin^[129]



Unter Schutzgasatmosphäre werden 1.00 g (0.69 mmol, 1 eq) **5** in 70 mL DMF gelöst, 1.57 g (9.70 mmol, 14 eq) **1**, 1'-Carbonyldiimidazol zugegeben und für 20 min bei rt gerührt. Nach Zugabe von 1.58 g (9.70 mmol, 14 eq) **15** wird für 2 d bei 60 °C gerührt und nach Abkühlen das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wird in wenig H₂O_{dest.} aufgenommen und über Nacht bei rt gerührt. Zur vollständigen Aufreinigung erfolgt eine Crossflow Ultrafiltration gegen Wasser (1 kDa, *Pall*

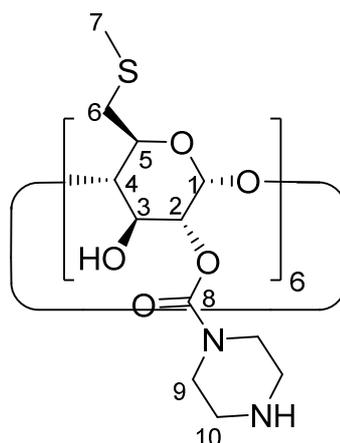
Minimate TFF Capsule), nach Lyophilisation wird ein gelbliches Öl (985 mg, **53%**) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 1.11 (bs, 3H, H-8), 2.59 (bs, 2H, H-7), 2.81 (bs, 1H*, CD-backbone), 3.06-3.15 (m, 3H*, CD backbone), 3.24 (bs, 3H, O-CH₃), 3.37-3.51 (m, 30H*, HDO, CD-backbone, TEG), 3.69-4.37 (bs, 2H*, CD-backbone, TEG), 3.98 (bs, 1H*, CD-backbone), 4.96-5.28 (m, 1H, H-1).

*)Durch ein sehr hohes Grundrauschen und schlechte Auflösung, sind sehr breite Signale entstanden, wodurch sich die Protonen am CD-Rückgrat nicht eindeutig zuordnen lassen.

FT-IR: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 1246 (C-O-C), 1530 (NH-CO), 1717 (C=O), 3314 (-NH).

35 Hexakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-(2-piperazinocarboxyl)]- α -Cyclodextrin

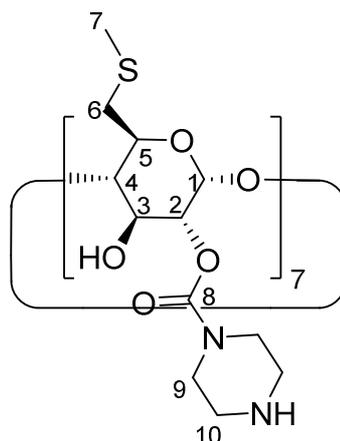


Unter Schutzgasatmosphäre werden zu einer Lösung aus 375 mg (0.33 mmol, 1 eq) **2** in 30 mL DMF 632 mg (3.90 mmol, 12 eq) **1**, 1'-Carbonyldiimidazol gegeben und die Lösung für 2 h bei rt gerührt. Anschließend werden 336 mg (3.90 mmol, 12 eq) Piperazin hinzugefügt und für 2 d bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktionslösung auf 150 mL Eiswasser gegeben und der erhaltene Feststoff durch Filtration abgetrennt. Das erhaltene Filtrat wird zur vollständigen Aufreinigung gegen H₂O_{dest.} ultrafiltriert (CutOff 1 kDa) und anschließend lyophilisiert. Zurück bleibt ein gelblicher Feststoff (280 mg, **47%**).

$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.13 (s, 3H, H-7), 2.62 (m, 3H, H-6a,6b,-NH), 3.14 (m, 9H, H-2,9,10), 3.84 (m, 1H, H-4), 4.12 (m, 1H, H-3), 4.52 (bs, 1H, H-5), 5.01 (m, 1H, H-1), 5.27 (s, 1H, OH-3).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.6 (C-7), 36.0 (C-2), 45.1 (C-10), 45.3 (C-9), 45.5 (C-6), 70.9 (C-3), 98.1 (C-1), C-4, C-5 und C-8 liegen im Grundrauschen.

36 Heptakis[6-deoxy-6-methylsulfonyl-(2-piperazinocarboxyl)]- β -Cyclodextrin



Unter Schutzgasatmosphäre werden zu einer Lösung aus 500 mg (0.37 mmol, 1 eq) **3** in 40 mL DMF 844 mg (5.20 mmol, 14 eq) 1, 1'-Carbonyldiimidazol gegeben und die Lösung für 2 h bei rt gerührt. Anschließend werden 448 mg (5.20 mmol, 14 eq) Piperazin hinzugefügt und für 3 d bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktionslösung auf 150 mL Eiswasser gegeben und der erhaltene Feststoff durch Zentrifugation abgetrennt. Die zurückbleibende Lösung wird zur vollständigen Aufreinigung gegen $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ ultrafiltriert (CutOff 1 kDa) und anschließend lyophilisiert. Zurück bleibt ein gelblicher Feststoff (300 mg, **38%**).

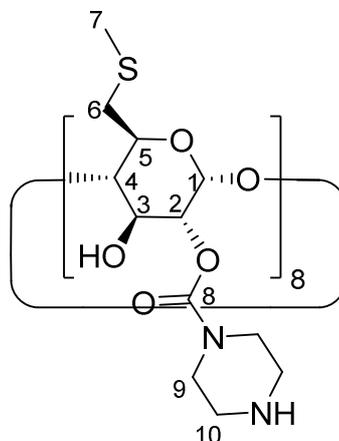
$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.12 (s, 3H, H-7), 2.63 (m, 3H, H-6a,6b,-NH), 3.25 (bs, 9H, H-2,9,10), 3.83 (bs, 2H, H-3,4), 4.33 (bs, 1H, H-5), 5.04 (bs, 2H, H-1,OH-3).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.7 (C-7), 44.7 (C-10), 45.2 (C-9), 45.3 (C-6), 188.0 (C-8); C-1, 2, 3, 4 und -5 liegen im Grundrauschen.

ESI-MS: $m/z = 1178.05 [M+2 \text{ Seitenketten}+2H]^{2+}$

FT-IR: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1} = 1684 (-C=O), 3295 (-OH).$

37 Octakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-(2-piperazinocarboxyl)]- γ -Cyclodextrin

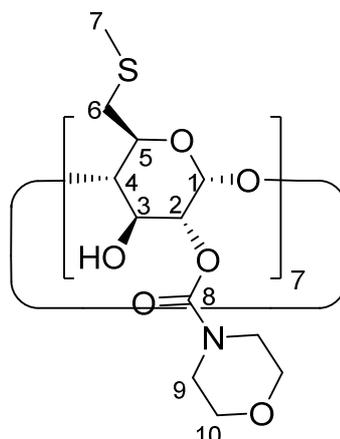


Unter Schutzgasatmosphäre werden zu einer Lösung aus 500 mg (0.33 mmol, 1 eq) **4** in 40 mL DMF 844 mg (5.20 mmol, 16 eq) 1, 1'-Carbonyldiimidazol gegeben und die Lösung für 2 h bei rt gerührt. Anschließend werden 224 mg (2.60 mmol, 8 eq) Piperazin hinzugefügt und für 4 d bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktionslösung auf 150 mL Eiswasser gegeben und der erhaltene Feststoff durch Zentrifugation abgetrennt. Die zurückbleibende Lösung wird zur vollständigen Aufreinigung gegen $H_2O_{\text{dest.}}$ ultrafiltriert (CutOff 1 kDa) und anschließend lyophilisiert. Es wird ein gelblicher Feststoff (80 mg, **10%**) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.11 (s, 3H, H-7), 2.64 (bs, 3H, H-6a,6b,-NH), 3.27 (m, 9H, H-2,9,10), 3.84 (bs, 2H, H-3,4), 4.36 (bs, 1H, H-5), 4.98 (bs, 1H, H-1), 5.89 (bs, 1H, OH-3).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.4 (C-7), 44.8 (C-10), 45.0 (C-9), 45.2 (C-6), 191.1 (C-8); C-1, 2, 3, 4 und -5 liegen im Grundrauschen.

FT-IR: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1} = 1682 (-C=O), 3306 (-OH).$

38 Heptakis[6-deoxy-6-methylsulfonyl-(2-morpholinocarboxyl)]- **β -Cyclodextrin**

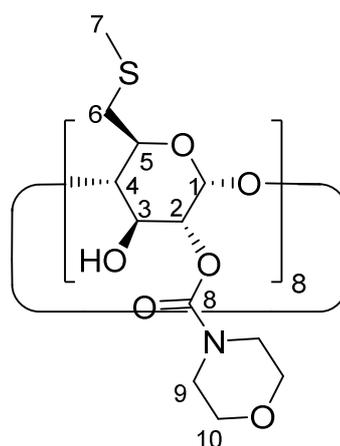
Unter Schutzgasatmosphäre werden zu einer Lösung aus 500 mg (0.37 mmol, 1 eq) **3** in 20 mL DMF 844 mg (5.20 mmol, 14 eq) 1, 1'-Carbonyldiimidazol gegeben und die Lösung für 2 h bei rt gerührt. Anschließend werden 0.453 mL (5.20 mmol, 14 eq) Morpholin hinzugefügt und für 3 d bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktionslösung auf 150 mL Eiswasser gegeben und der erhaltene Feststoff durch Zentrifugation abgetrennt. Die zurückbleibende Lösung wird zur vollständigen Aufreinigung gegen H₂O_{dest.} ultrafiltriert (CutOff 1 kDa) und anschließend lyophilisiert. Zurück bleibt ein gelber Feststoff (200 mg, **25%**).

¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 400 MHz) = 2.12 (s, 3H, H-7), 2.76-3.12 (m, 2H, H-6a,b), 3.54 (m, 8H, H-9,10), 3.88 (bs, 2H, H-2,4), 4.36 (bs, 1H, H-3), 5.05 (m, 2H, H-1,5), 5.86 (bs, 1H, OH-3).

¹³C-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 100 MHz) = 16.5 (C-7), 43.9 (C-9), 45.9 (C-6), 65.7 (C-10), 145.0 (C-8); C-1, 2, 3, 4 und 5 liegen im Grundrauschen.

FT-IR: $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ = 1692 (-C=O), 3269 (-OH).

39 Octakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-(2-morpholinocarboxyl)]- γ -Cyclodextrin



Unter Schutzgasatmosphäre werden zu einer Lösung aus 500 mg (0.33 mmol, 1 eq) **4** in 20 mL DMF 844 mg (5.20 mmol, 16 eq) **1**, 1'-Carbonyldiimidazol gegeben und die Lösung für 2 h bei rt gerührt. Anschließend werden 0.453 mL (5.20 mmol, 16 eq) Morpholin hinzugefügt und für 3 d bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktionslösung auf 150 mL Eiswasser gegeben und der erhaltene Feststoff durch Zentrifugation abgetrennt. Die zurückbleibende Lösung wird lyophilisiert und ein gelblicher Feststoff (410 mg, **52%**) erhalten.

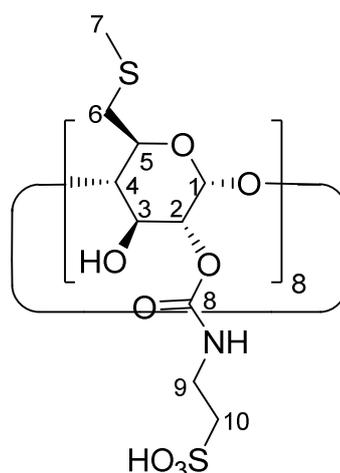
$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz) = 2.11 (s, 3H, H-7), 2.95 (m, 2H, H-6a,6b), 3.54 (m, 8H, H-9,10), 3.87 (bs, 2H, H-2,4), 4.40 (bs, 1H, H-3), 4.99 (m, 2H, H-1,5), 5.87 (bs, 1H, OH-3).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ/ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz) = 16.4 (C-7), 43.8 (C-6), 65.7 (C-10), 74.1 (C-2); C-1, 3, 4, 5, 8 und -9 liegen im Grundrauschen.

FT-IR: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 1682 (-C=O).

ESI-MS: m/z = 2440.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 m/z = 1220.0 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

40 Octakis[6-deoxy-6-methylsulfanyl-(2-taurinocarboxyl)]- γ -Cyclodextrin



Zu einer Lösung aus 500 mg (0.33 mmol, 1 eq) **4** in 20 mL DMF werden 632 mg (3.90 mmol, 12 eq) 1, 1'-Carbonyldiimidazol gelöst in 20 mL H₂O_{dest.} gegeben und für 2 h bei rt gerührt. Parallel dazu werden 661 mg (5.28 mmol, 16 eq) Taurin in etwas DMF gelöst, mit etwa 0.7 mL Triethylamin versetzt und ebenfalls gerührt. Anschließend werden die beiden Lösungen zusammengegeben und für 24 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf rt wird die Reaktionslösung auf 150 mL Eiswasser gegeben die erhaltene wässrige Lösung zur vollständigen Aufreinigung gegen H₂O_{dest.} ultrafiltriert (CutOff 1 kDa). Nach Lyophilisation wird ein nahezu farbloser Feststoff (960 mg, **quant.**) erhalten.

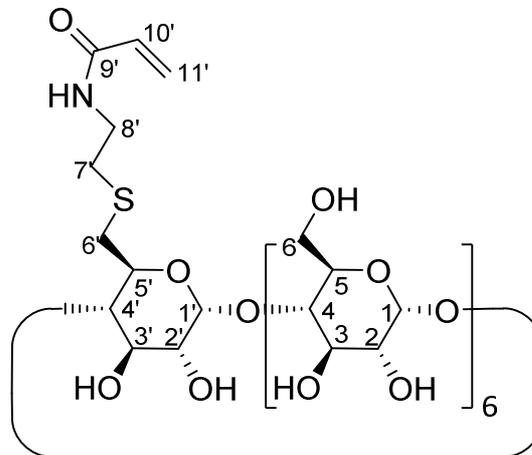
¹H-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 400 MHz) = 2.11 (s, 3H, H-7), 2.77 (m, 3H, H-6a,6b), 3.40 (m, 5H, H-2,9,10), 3.82 (bs, 2H, H-3,4), 4.34 (bs, 1H, H-5), 5.03 (bs, 1H, H-1), 5.78 (bs, 1H, OH-3).

¹³C-NMR: δ /ppm (DMSO-d₆, 100 MHz) = 16.4 (C-7), 36.1 (C-9), 47.6 (C-10); C-1, 2, 3, 4, 5, 6 und -8 liegen im Grundrauschen.

8.3.4 Synthese der Poly(cyclodextrinylacrylamide)

8.3.4.1 Synthese der Monomerbausteine

41 Mono-[6'-deoxy-6'-acrylcysteamino]- β -Cyclodextrin



Zur einer Lösung aus 1.00 g (0.81 mmol, 1 eq) Mono(6-deoxy-6-cysteamino)- β -Cyclodextrin in 50 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ werden 680 mg (8.12 mmol, 10 eq) NaHCO_3 gegeben, 90 min bei rt gerührt und der pH mit 1 M NaOH auf 9-10 eingestellt. Anschließend werden 270 μL (3.26 mmol, 4 eq) Acryloylchlorid zugetropft und über Nacht bei rt stark gerührt. Die Reaktionslösung wird zum Ausfällen des Produktes in 400 mL kaltes Aceton getropft und der feine Niederschlag unter vermindertem Druck abfiltriert. Nach Lyophilisation wird ein farbloser Feststoff (1.19 g, **quant.**) erhalten.

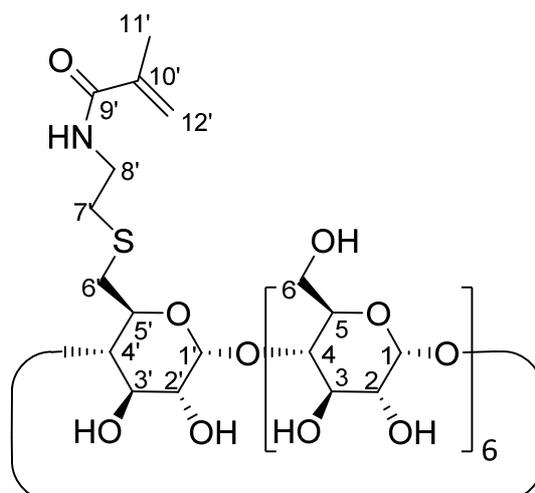
$^1\text{H-NMR}$: δ/ppm DMSO- d_6 / D_2O , 400 MHz) = 2.60 (m, 1H, H-6'b), 2.68-2.73 (m, 1H, H-7'), 3.00 (d, 1H, H-6'a, $J = 12$ Hz), 3.21-3.35 (m, 15H, H-2,2',4,4',8'), 3.52-3.76 (m, 25H, H-3,3',5,6a,6b), 4.81 (s, 6H, H-1), 4.86 (s, 1H, H-1'), 5.31-6.17 (sh, 3H, H-10',11'), 7.92 (s, 1H, -NH).

ESI-MS: $m/z = 1270.00$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

FT-ICR-MS: $m/z = 647.69$ $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$.

FT-IR: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 832$ (Allyl), 1656 ($-\text{C}=\text{O}$), 3274 ($-\text{OH}$).

42 Mono-[6'-deoxy-6'-methacrylcysteamino]- β -Cyclodextrin



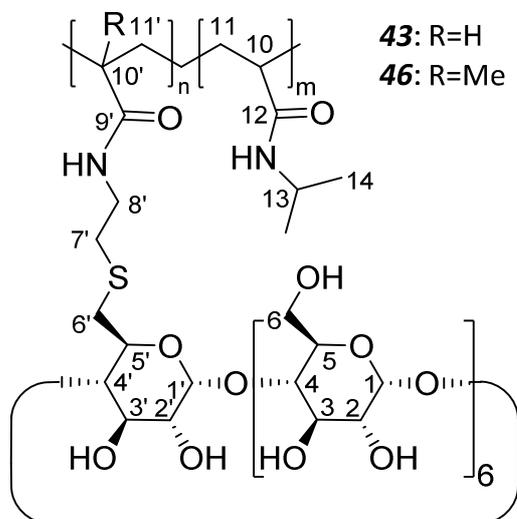
Zur einer Lösung aus 1.00 g (0.81 mmol, 1 eq) Mono(6-deoxy-6-cysteamino)- β -Cyclodextrin in 50 mL $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest}}$ werden 680 mg (8.12 mmol, 10 eq) NaHCO_3 gegeben, 2 h bei rt gerührt und der pH mit 1 M NaOH auf 9-10 eingestellt. Anschließend werden 315 μL (3.25 mmol, 4 eq) Methacryloylchlorid zugetropft und für 2 d bei 40 °C stark gerührt. Die Reaktionslösung wird zum Ausfällen des Produktes in 250 mL kaltes Aceton getropft und der feine Niederschlag unter vermindertem Druck abfiltriert. Nach Lyophilisation wird ein farbloser Feststoff (600 mg, **59%**) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm DMSO-d}_6$, 400 MHz) = 1.82 (s, 3H, H-11'), 2.62 (m, 1H, H-6'b), 2.70-2.76 (m, 1H, H-7'), 3.05 (d, 1H, H-6'a, $J = 12$ Hz), 3.24-3.34 (m, 32H, HDO, H-2,2',4,4',8'), 3.56-3.78 (m, 25H, H-3,3', 5,6a,6b), 4.47 (bs, 6H, OH-6), 4.83 (s, 6H, H-1), 4.86 (s, 1H, H-1'), 5.30 (bs, 1H, H-12'a), 5.63 (bs, 1H, H-12'b), 5.81 (bs, 14H, OH-2,3), 8.01 (m, 1H, -NH).

FT-ICR-MS: $m/z = 653.69$ $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$.

FT-IR: $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 832$ (Allyl), 1622 (-C=O), 3274 (-OH).

8.3.4.2 Synthese der (Co-)Polymere

Copolymerisation mit *N*-Isopropylacrylamid (NiPAAm)

Vorschrift ist beispielhaft für ein CD-Monomer-Verhältnis von 1:20 (5 mol% CD):

43a Unter Schutzgasatmosphäre werden 14 mg (0.06 mmol) APS vorgelegt, 500 mg (0.40 mmol, 0.05 eq) **41** und 0.91 g (8.01 mmol, 1 eq) NiPAAm in wenig H₂O_{dest.} gelöst und unter Rühren bei rt zugegeben. Durch drei sich anschließende Entgasungszyklen (*Einfrieren-Vakuum-Auftauen-Schutzgas*) wird jeglicher Sauerstoff innerhalb der Apparatur entfernt. Anschließend wird nach Zugabe von 0.1 mL TMEDA die Reaktionslösung für 4 h bei rt gerührt. Durch Nachrühren unter Laboratmosphäre wird die Reaktion abgebrochen, die Reaktionslösung filtriert und zur vollständigen Aufreinigung gegen H₂O_{dest.} ultrafiltriert (CutOff 2 kDa). Nach Lyophilisation wird ein glänzender, farblos-milchiger Feststoff (1.07 g, **76%**) erhalten.

¹H-NMR: δ /ppm D₂O, 400 MHz) = 1.13 (s, 6H, H-14), 1.42-1.70 (m, 2.05H, H-11,11'), 2.00-2.21 (m, 1.02H, H-10,10'), 2.62-2.67 (m, 0.12H, H-6a',7',8'), 3.06 (s, 0.03H, H-6b'), 3.56-3.64 (m, 0.37H, H-2,2', 4,4'), 3.88 (bs, 1.59H^{*}, H-3,3',5,5',6, NiPAAm), 5.05 (bs, 0.17H, H-1,1'), 7.67 (s, 0.02H, -NH).

^{*}) aufgrund geringfügiger Verunreinigungen ist hier eine leicht erhöhte Integration zu beobachten, der eigentliche Wert entspricht 0.63H.

DS: 0.03 (**43a**)

0.04 (**43b**)

0.22 (**43c**)

0.14 (**43d**).

GPC (DMAc/LiBr):: $M_w = 123$ kDa (**43a**)

$M_w = 105$ kDa (**43b**)

$M_w = 124$ kDa (**43c**)

$M_w = 66$ kDa (**43d**).

46 Unter Schutzgasatmosphäre werden 14 mg (0.06 mmol) APS vorgelegt, 450 mg (0.36 mmol, 0.05 eq) **42** und 0.81 g (7.13 mmol, 1 eq) NiPAAm in wenig $H_2O_{dest.}$ gelöst und unter Rühren bei rt zugegeben. Durch drei sich anschließende Entgasungszyklen (*Einfrieren-Vakuum-Auftauen*) wird jeglicher Sauerstoff innerhalb der Apparatur entfernt. Anschließend wird nach Zugabe von 0.1 mL TMEDA die Reaktionslösung über Nacht bei rt gerührt. Durch Nachrühren unter Laboratmosphäre wird die Reaktion abgebrochen, die Reaktionslösung filtriert und zur vollständigen Aufreinigung gegen $H_2O_{dest.}$ ultrafiltriert (CutOff 2 kDa). Nach Lyophilisation wird ein farblos-milchiger Feststoff (915 mg, **72%**) erhalten.

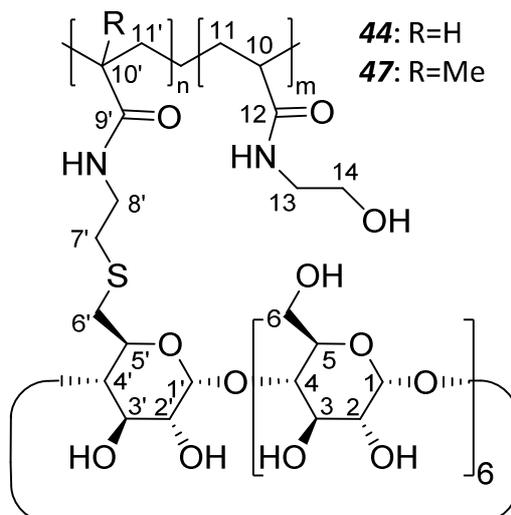
1H -NMR: δ/ppm D_2O , 400 MHz) = 1.13 (s, 6H, H-14), 1.29-1.70 (m, 2.05H, H-11,11'), 1.99-2.10 (m, 1H, H-10), 2.91 (s, 0.03H, H-6a'), 3.12-3.19 (m, 0.03H, H-6b'), 3.57-3.64 (m, 0.34H, H-2,2',4,4'), 3.74-3.89 (m, 1.52H, H-3,3',5,5',6, NiPAAm), 5.05 (bs, 0.20H, H-1,1'), 7.69-7.77 (m, 0.03H, -NH).

DS: 0.03.

GPC (DMAc/LiBr): $M_w = 137$ kDa.

H-7' und H-8' liegen im Grundrauschen und können mit einer Integration von jeweils 0.06 nicht einzeln detektiert werden. 10'-Me liegt mit einer Integration von 0.09 innerhalb des Polymer-Backbones H-10,10',11 und 11' im Hochfeld.

Copolymerisation mit Hydroxyethylacrylamid (HEAA)



Vorschrift ist beispielhaft für ein CD-Monomer-Verhältnis von 1:20 (5 mol% CD):

44 Unter Schutzgasatmosphäre werden 14 mg (0.06 mmol) APS vorgelegt, 500 mg (0.40 mmol, 0.05 eq) **41** in wenig H₂O_{dest.} gelöst und 0.92 g (8.01 mmol, 1 eq) HEAA über ein Septum und unter Rühren bei rt zugegeben. Durch drei sich anschließende Entgasungszyklen (*Einfrieren-Vakuum-Auftauen-Schutzgas*) wird jeglicher Sauerstoff innerhalb der Apparatur entfernt. Anschließen wird nach Zugabe von 0.1 mL TMEDA die Reaktionslösung über Nacht bei rt gerührt. Durch Nachrühren unter Laboratmosphäre wird die Reaktion abgebrochen, die Reaktionslösung filtriert und zur vollständigen Aufreinigung gegen H₂O_{dest.} ultrafiltriert (CutOff 2 kDa). Nach Lyophilisation wird ein farbloser Feststoff (0.78 g, **54%**) erhalten.

¹H-NMR: δ/ppm D₂O, 400 MHz) = 1.64-2.01 (m, 2H, H-11,11'), 2.43 (bs, 1H, H-10,10'), 3.53-3.64 (m, 0.66H, CD-backbone), 3.79 (s, 2H, H-13), 3.84-3.95 (m, 0.92H, CD-backbone), 4.17-4.19 (m, 2H, H-14), 5.06 (bs, 0.16H, H-1,1').

DS: 0.02.

GPC (DMAc/LiBr): M_w = 104 kDa .

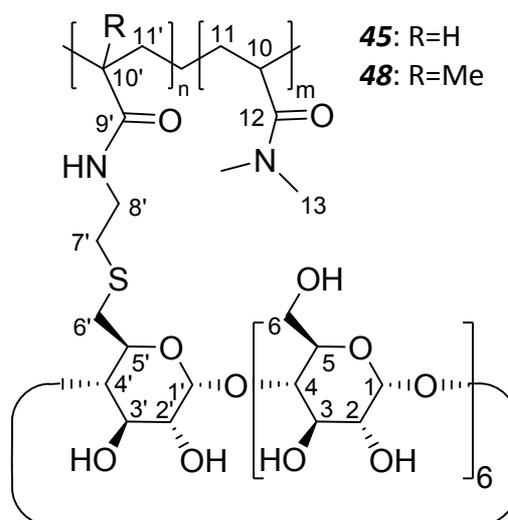
47 Unter Schutzgasatmosphäre werden 14 mg (0.06 mmol) APS vorgelegt, 250 mg (0.20 mmol, 0.05 eq) **42** in wenig $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ gelöst und 0.46 g (3.97 mmol, 1 eq) HEAA über ein Septum und unter Rühren bei rt zugegeben. Durch drei sich anschließende Entgasungszyklen (*Einfrieren-Vakuum-Auftauen*) wird jeglicher Sauerstoff innerhalb der Apparatur entfernt. Anschließen wird nach Zugabe von 0.1 mL TMEDA die Reaktionslösung über Nacht bei rt gerührt. Durch Nachrühren unter Laboratmosphäre wird die Reaktion abgebrochen, die Reaktionslösung filtriert und zur vollständigen Aufreinigung gegen $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ ultrafiltriert (CutOff 2 kDa). Nach Lyophilisation wird ein farblos-milchiger Feststoff (453 mg, **63%**) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm D}_2\text{O}$, 400 MHz) = 1.64-1.99 (m, 2.14H, H-11,11', 10'-Me), 2.43 (m, 1H, H-10), 3.57-3.65 (m, 0.88H, CD-backbone), 3.79 (s, 2H, H-13), 3.83-3.97 (m, 1.24H, CD-backbone), 4.18-4.19 (m, 2H, H-14), 5.06 (bs, 0.32H, H-1,1').

DS: 0.05.

GPC (DMAc/LiBr): $M_w = 90$ kDa.

Copolymerisation mit Dimethylacrylamid (DMAA)

Vorschriften beispielhaft für ein CD-Monomer-Verhältnis von 1:20 (5 mol% CD):

45 Unter Schutzgasatmosphäre werden 14 mg (0.06 mmol) APS vorgelegt, 500 mg (0.40 mmol, 0.05 eq) **41** in wenig $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ gelöst und 0.79 g (7.96 mmol, 1 eq) DMAA über ein Septum und unter Rühren bei rt zugegeben. Durch drei sich anschließende Entgasungszyklen (*Einfrieren-Vakuum-Auftauen-Schutzgas*) wird jeglicher Sauerstoff innerhalb der Apparatur entfernt. Anschließend wird nach Zugabe von 0.1 mL TMEDA die Reaktionslösung über Nacht bei rt gerührt. Durch Nachrühren unter Laboratmosphäre wird die Reaktion abgebrochen, die Reaktionslösung filtriert und zur vollständigen Aufreinigung gegen $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ ultrafiltriert (CutOff 2 kDa). Nach Lyophilisation wird ein farbloser Feststoff (1.01 g, **77%**) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$: $\delta/\text{ppm D}_2\text{O}$, 400 MHz) = 1.36 (bs, 1H, H-10,10'), 1.61 (bs, 2H, H-11,11'), 2.62-2.73 (m, 1.69H*, CD-backbone), 2.91 (s, 5.59H*, H-13), 2.98-3.02 (m, 2.01H*, CD-backbone), 3.12 (bs, 0.77H, CD-backbone), 3.55-3.65 (m, 0.57H, H-2,2'), 3.83-3.93 (m, 0.95H, H-3,3', 5,5'), 5.05 (bs, 0.45H, H-1,1').

*) aufgrund geringfügiger Verunreinigungen ist hier eine leicht erhöhte Integration zu beobachten.

DS: 0.06.

GPC (DMAc/LiBr): $M_w = 113$ kDa.

48 Unter Schutzgasatmosphäre werden 14 mg (0.06 mmol) APS vorgelegt, 125 mg (0.10 mmol, 0.05 eq) **42** in wenig H₂O_{dest.} gelöst und 195 mg (1.98 mmol, 1 eq) DMAA über ein Septum und unter Rühren bei rt zugegeben. Durch drei sich anschließende Entgasungszyklen (*Einfrieren-Vakuum-Auftauen*) wird jeglicher Sauerstoff innerhalb der Apparatur entfernt. Anschließend wird nach Zugabe von 0.1 mL TMEDA die Reaktionslösung für 4 h bei rt gerührt. Durch Nachrühren unter Laboratmosphäre wird die Reaktion abgebrochen, die Reaktionslösung filtriert und zur vollständigen Aufreinigung gegen H₂O_{dest.} ultrafiltriert (CutOff 2 kDa). Nach Lyophilisation wird ein farblos-milchiger Feststoff (305 mg, **91%**) erhalten.

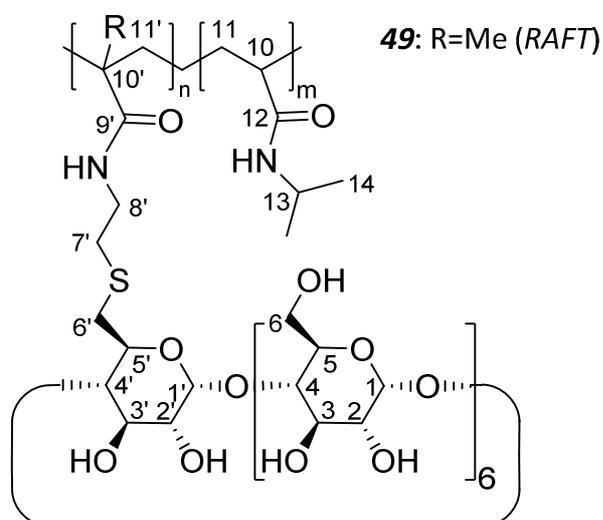
¹H-NMR: δ/ppm D₂O, 400 MHz) = 1.37 (bs, 1H, H-10,10'), 1.62 (bs, 2H, H-11,11'), 2.33-2.81 (m, 1.86H, 31H*, 10'-Me), 2.91 (s, 5.6H, H-13), 2.98-3.02 (m, 1.43H, 26H*), 3.07-3.20 (m, 0.97H, 18H*), 3.55-3.65 (m, 0.54H, H-2,2'), 3.83-3.96 (m, 0.90H, H-3,3',5,5'), 5.06 (bs, 0.45H, H-1,1').

*) aufgrund geringfügiger Verunreinigungen ist hier eine leicht erhöhte Integration zu beobachten.

DS: 0.05.

GPC (DMAc/LiBr): M_w = 83 kDa.

RAFT-Polymerisation

Copolymerisation mit *N*-Isopropylacrylamid (NiPAAm)

49 Unter Schutzgasatmosphäre werden 19.2 mg (0.06 mmol, 0.0075 eq) 2,2'-Azodi[2-(2-imidazolin-2-yl)propan]-dihydrochlorid und 84.0 mg (0.30 mmol, 0.0375 eq) *S,S'*-Bis(α,α' -dimethyl- α'' -essigsäure)-trithiocarbonat (CTA), in wenig $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ gelöst, vorgelegt und 500 mg (0.36 mmol, 5 mol%) **42** sowie 897 mg (7.93 mmol, 1 eq) NiPAAm in wenig $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ gelöst und unter Rühren bei rt zugegeben. Durch drei sich anschließende Entgasungszyklen (*Einfrieren-Vakuum-Auftauen*) wird jeglicher Sauerstoff innerhalb der Apparatur entfernt. Die Reaktionslösung wird anschließend für 3 d bei 35°C gerührt. Durch kurzes Nachrühren unter Laboratmosphäre wird die Reaktion abgebrochen, die Reaktionslösung filtriert und zur vollständigen Aufreinigung gegen $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ ultrafiltriert (CutOff 2 kDa). Nach Lyophilisation wird ein farbloser Feststoff (208 mg, **14%**) erhalten.

Wie bereits in **Kapitel 6.4** erwähnt, konnte hier kein vollständiger Umsatz erreicht werden, weshalb die NMR-spektroskopische Analyse des Reaktionsproduktes und die Bestimmung der Molmasse mittels GPC leider (noch) nicht eindeutig möglich ist.

9 Anhang

9.1 Toxizitätsuntersuchungen

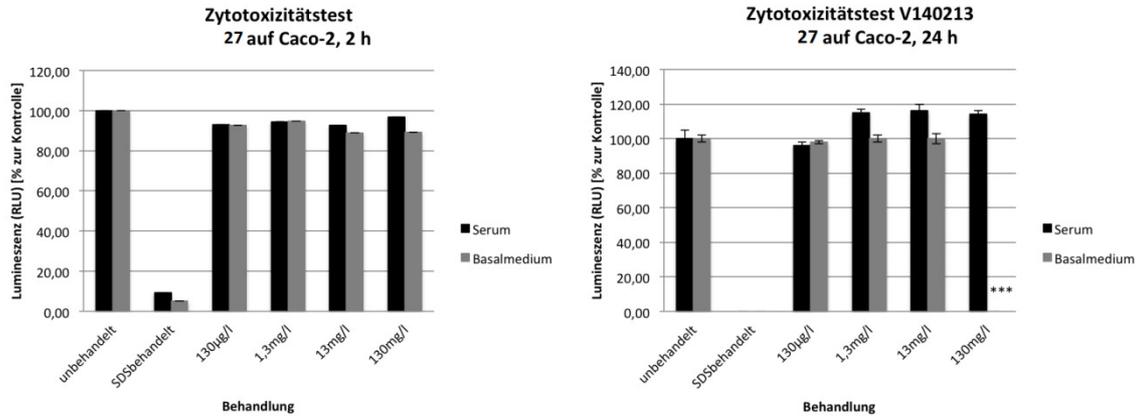


Abbildung 9-1. Zytotoxizität von 27 nach 2 und 24 h auf Caco-2-Zellen.

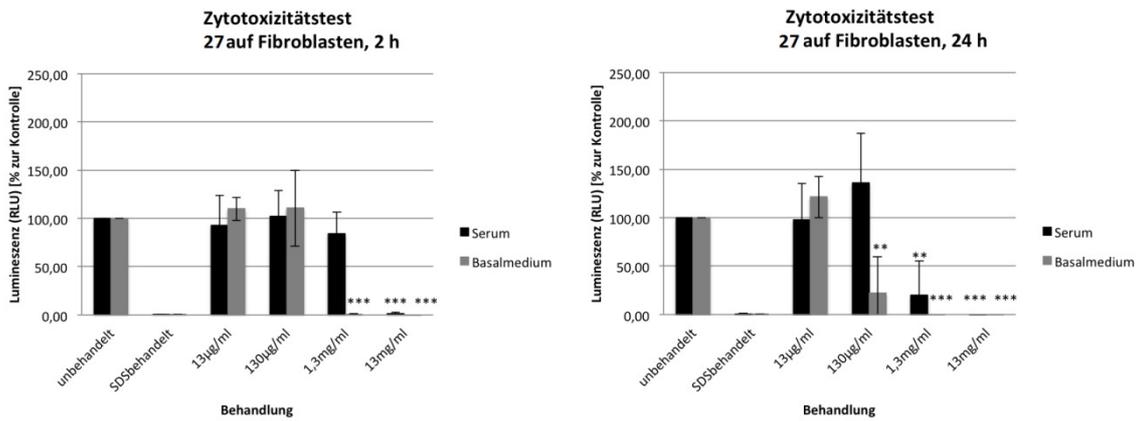


Abbildung 9-2. Zytotoxizität von 27 nach 2 und 24 h auf humane Fibroblasten.

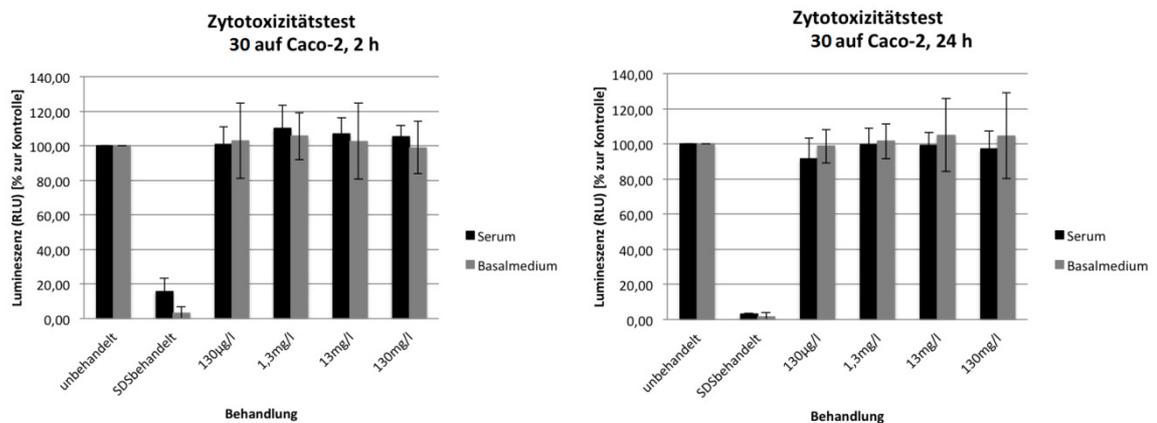


Abbildung 9-3. Zytotoxizität von 30 nach 2 und 24 h auf Caco-2-Zellen.

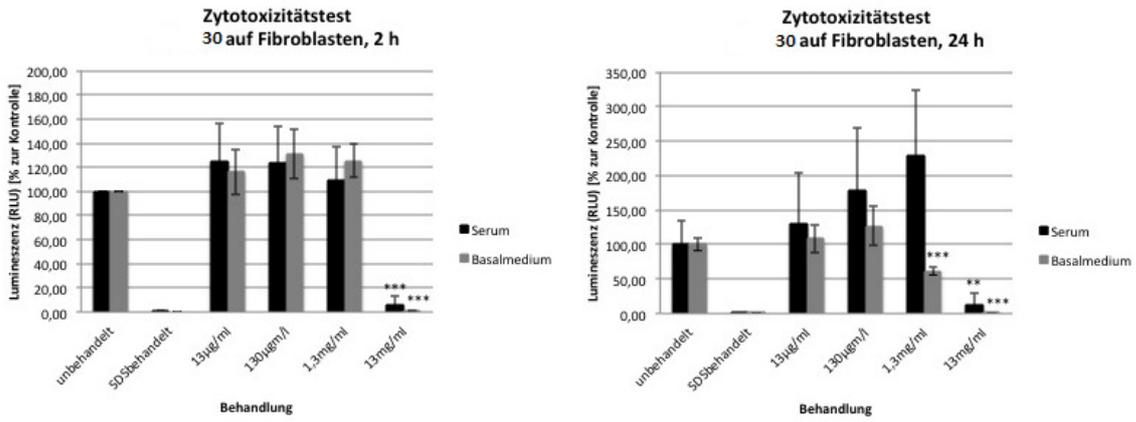


Abbildung 9-4. Zytotoxizität von 30 nach 2 und 24 h auf humane Fibroblasten.

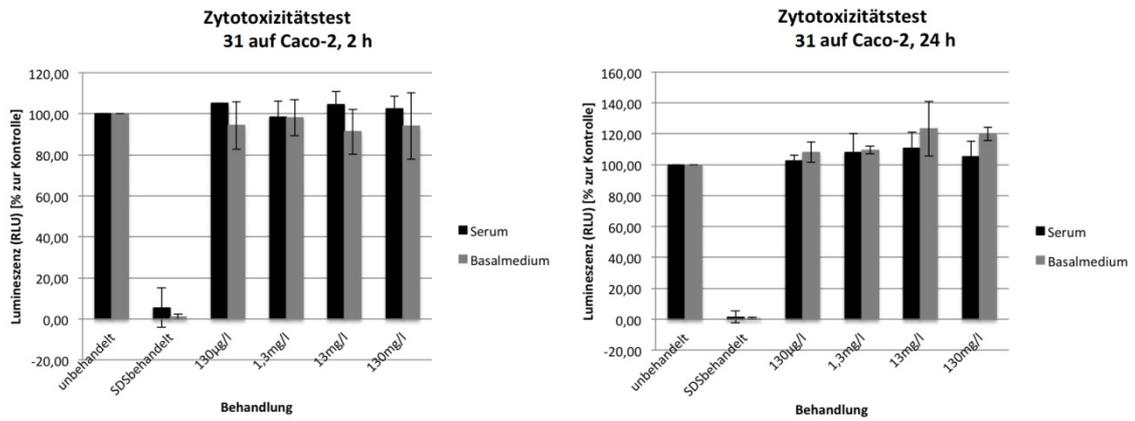


Abbildung 9-5. Zytotoxizität von 31 nach 2 und 24 h auf Caco-2-Zellen

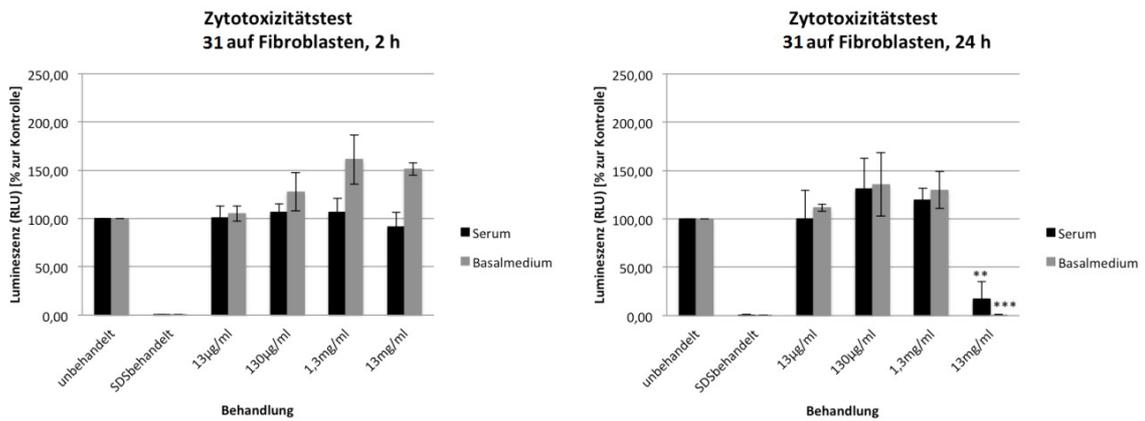


Abbildung 9-6. Zytotoxizität von 31 nach 2 und 24 h auf humane Fibroblasten.

10 Abkürzungsverzeichnis

δ	Chemische Verschiebung [ppm]
°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
AcOH	Essigsäure
Å	Ångström = 10^{-10} m
APS	Ammoniumperoxodisulfat
bs (NMR)	Breites Signal
bzgl.	bezüglich
c	Stoffmengenkonzentration [mol/L]
CD	Cyclodextrin
CDCl₃	deutertes Chloroform
CDI	1, 1'-Carbonyldiimidazol
CHCl₃	Chloroform
CHN	Elementaranalyse
COSY	Correlated Spectroscopy
CTA	C hain T ransfer A gent (verwendet bei RAFT-Polymerisation)
d (NMR)	Dublett
Da	Dalton
DCM	Dichlormethan
dd (NMR)	Dublett von Dublett
DMAc	<i>N, N</i> -Dimethylacetamid
DMAA	<i>N, N</i> -Dimethylacrylamid
DMF	<i>N, N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
D₂O	Deuteriumoxid
DMAP	<i>N, N</i> -Dimethylaminopyridin

DMSO-d₆	deutერიertes Dimethylsulfoxid
DS	D egree of S ubstitution = Substitutionsgrad
EE	Essigsäureethylester
Eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation
EtOH	Ethanol
Et₂O	Diethylether
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GPC	Gelpermeationschromatographie
h	Stunde(n)
HCl	Salzsäure
HEAA	<i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)acrylamid
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)ethansulfonsäure (<i>Puffer</i>)
H₂O	Wasser
HPβCD	Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin
HV	Hochvakuum
ⁱPrOH	<i>n</i> -Isopropanol
K₂CO₃	Kaliumcarbonat
L	Liter
LCST	L ower C ritical S olution T emperature; untere kritische Löslichkeit
LiBr	Lithiumbromid
M	Molare Masse [g/mol]
m	Molarität, -molar
m (NMR)	Multipllett
m	Masse [g]
MeβCD	Methyliertes β-Cyclodextrin

MeOH	Methanol
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm = 10^{-6} g
MgSO₄	Magnesiumsulfat
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mmol	Millimol
M_n	Zahlenmittel der Molmasse
MS	Massenspektrometrie
n	Stoffmenge [mol]
N	chem. Normalität, -normal
NaH	Natriumhydrid
NaHCO₃	Natriumhydrogencarbonat
NaCl	Kochsalz
NaOH	Natronlauge
NaOMe	Natriummethanolat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NH₄OH	Ammoniumhydroxid
NiPAAm	<i>N</i> -Isopropylacrylamid
nm	Nanometer = 10^{-9} m
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
N₂O	Distickstoffmonoxid = Lachgas (Narkosemittel)
OsO₄	Osmiumtetroxid
PDI	Polydispersität = Molmassenverteilung = $\frac{M_w}{M_n}$
PEG	Polyethylenglykol
pH	negativ dekadischer Logarithmus der H ⁺ -Konzentration

PPh₃	Triphenylphosphin
ppm	Parts per million = 10 ⁻⁶
q (NMR)	Quartett
qi (NMR)	Quintett
RAFT	R eversible A ddition- F ragmentation C hain T ransfer (= kontrollierte, freie, radikalische Polymerisation)
RAMEβ	randomly methylated β-Cyclodextrin
R_f	Retentionsfaktor
rt	Raumtemperatur
s (NMR)	Singulett
sh (NMR)	Signalhaufen
sog.	sogenannt(e)(s)
sx (NMR)	Sextett
t (NMR)	Triplett
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Dünnschichtchromatographie (= T hin L ayer C hromatography)
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin
TMU	1, 1, 3, 3-Tetramethylurea
V	Volumen [L]

11 Literaturverzeichnis

- [1] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.
- [2] G. Wenz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 851–870.
- [3] a L. Laza-Knoerr, R. Gref, P. Couvreur, *J. Drug Target.* **2010**, *18*, 645–656.
- [4] S. Guieu, M. Sollogoub, in *Mod. Synth. Methods Carbohydr. Chem. From Monosaccharides to Complex Glycoconjugates* (Eds.: D.B. Werz, S. Vidal), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., **2014**, pp. 241–283.
- [5] A. Villiers, *Compt. Rend.* **1891**, *112*, 536.
- [6] F. Z. Schardinger, *Unters. Nahr. u. Genussm.* **1903**, *6*, 865.
- [7] H. Pringsheim, *Chem. Saccharides McGraw Hill New York* **1932**, 280.
- [8] H. Bender, *Carbohydr. Res.* **1983**, *124*, 225–233.
- [9] H. Bender, *Carbohydr. Res.* **1990**, *206*, 257–267.
- [10] J. A. DePinto, L. L. Campbell, *Biochemistry* **1968**, *7*, 121–125.
- [11] F. Cramer, F.-M. Henglein, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 308–310.
- [12] J. Szejtli, in *Top. Incl. Sci.* (Ed.: J.E.D. Davies), Kluwer, **1988**, p. 26.
- [13] E. Bilensoy, *Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics and Biomedicine*, Wiley VCH, **2011**.
- [14] M. E. Brewster, T. Loftsson, *Pharmazie* **2002**, *57*, 94–101.
- [15] R. L. Carrier, L. A. Miller, I. Ahmed, *J. Control. Release* **2007**, *123*, 78–99.
- [16] G. Wenz, *Clin. Drug Invest.* **2000**, *19*, Suppl., 21–25.
- [17] C. Thiele, D. Auerbach, G. Jung, G. Wenz, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2011**, *69*, 303–307.
- [18] H. M. Wang, G. Wenz, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2390–2399.
- [19] H. D. de Boer, J. van Egmond, F. van de Pol, A. Bom, L. Booij, *Br. J. Anaesth.* **2006**, *96*, 473–479.
- [20] V. J. Stella, Q. He, *Toxicol. Pathol.* **2008**, *36*, 30–42.
- [21] L. F. Becker, *Diplomarbeit Univ. des Saarlandes* **2011**.
- [22] A. Mazzaglia, R. Donohue, B. J. Ravoo, R. Darcy, *European J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1715–1721.
- [23] F. Sallas, R. Darcy, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 947.

- [24] Y. Kawabata, M. Matsumoto, M. Tanaka, H. Takahashi, Y. Irinatsu, S. Tamura, W. Tagaki, H. Nakahara, K. Fukuda, *Chem. Lett.* **1986**, 1933–1934.
- [25] C.-C. Ling, R. Darcy, W. Risse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 438–440.
- [26] F. Perret, H. Parrot-Lopez, in *Cyclodextrins Pharm. Cosmet. Biomed.*, John Wiley & Sons, Inc., **2011**, pp. 197–233.
- [27] R. H. De Rossi, O. F. Silva, R. V Vico, C. J. Gonzalez, *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 755–765.
- [28] K. Chmurski, J. Defaye, *Supramol. Chem.* **2000**, *12*, 221–224.
- [29] B. J. Ravoo, R. Darcy, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2000**, *39*, 4324–4326.
- [30] M. Wazynska, A. Temeriusz, K. Chmurski, R. Bilewicz, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9119–9123.
- [31] M. J. Pregel, L. Jullien, J. M. Lehn, *Angew. Chemie-International Ed. English* **1992**, *31*, 1637–1640.
- [32] R. Donohue, A. Mazzaglia, B. J. Ravoo, R. Darcy, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2002**, 2864–2865.
- [33] T. Kraus, M. Buděšínský, Cisarova Ivana, J. Závada, *European J. Org. Chem.* **2004**, 4060–4069.
- [34] T. Kraus, M. Buděšínský, I. Císařová, J. Závada, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 1715–1717.
- [35] C. Roehri-Stoeckel, O. Dangles, R. Brouillard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1551–1554.
- [36] H. Law, I. Baussanne, J. M. García Fernández, J. Defaye, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 451–453.
- [37] H. Ünal, I. d'Angelo, E. Pagano, F. Borrelli, A. Izzo, F. Ungaro, F. Quaglia, E. Bilensoy, *J. Nanoparticle Res.* **2015**, *17*, DOI 10.1007/s11051-014-2838-8.
- [38] L. F. Becker, D. H. Schwarz, G. Wenz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2920–2927.
- [39] M. E. Brewster, T. Loftsson, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 645–666.
- [40] K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045–2076.
- [41] M. K. M. Babu, T. N. Godiwala, *Pharm. Dev. Tech.* **2005**, *9*, 265–275.
- [42] R. Stancanelli, M. Guardo, C. Cannava, G. Guglielmo, P. Ficarra, V. Villari, N. Micali, A. Mazzaglia, *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 3141–3149.
- [43] E. Memisoglu-Bilensoy, I. Vural, A. Bochot, J. M. Renoir, D. Duchene, a. A. Hincal, *J.*

- Control. Release* **2005**, *104*, 489–496.
- [44] E. Bilensoy, A. A. Hincal, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2009**, *6*, 1161–1173.
- [45] N. Mourtzis, M. Paravatou, I. M. Mavridis, M. L. Roberts, K. Yannakopoulou, *Chemistry* **2008**, *14*, 4188–200.
- [46] A. M. O'Mahony, J. Ogier, R. Darcy, J. F. Cryan, C. M. O'Driscoll, *PLoS One* **2013**, *8*, e66413.
- [47] A. M. O'Mahony, J. Ogier, S. Desgranges, J. F. Cryan, R. Darcy, C. M. O'Driscoll, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4954.
- [48] M. Gooding, M. Malhotra, D. J. McCarthy, B. M. D. C. Godinho, J. F. Cryan, R. Darcy, C. M. O'Driscoll, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2015**, DOI 10.1016/j.ejps.2015.02.007.
- [49] N. Guilloteau, C. Bienvenu, C. Charrat, J. L. Jiménez Blanco, A. Díaz-Moscoso, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, P. Vierling, C. Di Giorgio, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29135.29144.
- [50] M. Roux, B. Perly, F. Djedaïni-Pilard, *Eur. Biophys. J.* **2007**, *36*, 861–867.
- [51] T. Sun, Q. Guo, C. Zhang, J. Hao, P. Xing, J. Su, S. Li, A. Hao, G. Liu, *Langmuir* **2012**, *28*, 8625–8636.
- [52] M. Bauer, C. Fajolles, T. Charitat, H. Wacklin, J. Daillant, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 15263–15270.
- [53] P. Falvey, C. W. Lim, R. Darcy, T. Revermann, U. Karst, M. Giesbers, A. T. M. Marcelis, A. Lazar, A. W. Coleman, D. N. Reinhoudt, et al., *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 1171–1180.
- [54] B. Hamelin, L. Jullien, A. Laschewsky, C. Hervé du Penhoat, *Chem. – A Eur. J.* **1999**, *5*, 546–556.
- [55] A. Harada, T. Nishiyama, Y. Kawaguchi, M. Okada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1997**, *30*, 7115–7118.
- [56] Y.-Q. Song, B. M. Goodson, R. E. Taylor, D. D. Laws, G. Navon, A. Pines, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1997**, *36*, 2368–2370.
- [57] K. Sadrerafi, E. E. Moore, M. W. Lee, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2015**, *83*, 159–166.
- [58] H. M. Wang, G. Wenz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1644–1651.
- [59] Ghanadzadeh Gilani, M. Moghadam, M. S. Zakerhamidi, *Dye. Pigment.* **2012**, *92*, 1052–1057.

- [60] P. Hazra, D. Chakrabarty, A. Chakraborty, N. Sarkar, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *388*, 150–157.
- [61] D. L. Sackett, J. Wolff, *Anal. Biochem.* **1987**, *167*, 228–234.
- [62] D. Nolan, R. Darcy, B. J. Ravoo, *Langmuir* **2003**, *19*, 4469–4472.
- [63] P. Greenspan, E. P. Mayer, S. D. Fowler, *J. Cell Biol.* **1985**, *100*, 965–973.
- [64] J. Han, J. Jose, E. Mei, K. Burgess, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 1684–1687.
- [65] R. N. Dsouza, U. Pischel, W. M. Nau, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2011**, *111*, 7941–7980.
- [66] V. J. P. Srivatsavoy, *J. Lumin.* **1999**, *82*, 17–23.
- [67] B. D. Wagner, N. Stojanovic, G. Leclair, C. K. Jankowski, *J. Incl. Phenom.* **2003**, *45*, 275–283.
- [68] A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.
- [69] M. Hölttä-Vuori, R.-L. Uronen, J. Repakova, E. Salonen, I. Vattulainen, P. Panula, Z. Li, R. Bittman, E. Ikonen, *Traffic* **2008**, *9*, 1839–49.
- [70] M. -c. Yee, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053–29059.
- [71] M. L. Metzker, J. Lu, R. A. Gibbs, *Science (80-)*. **1996**, *271*, 1420–1422.
- [72] S. Saha, H. Agarwalla, H. Gupta, M. Baidya, E. Suresh, S. K. Ghosh, A. Das, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 15097–105.
- [73] W.-J. Shi, R. Menting, E. a Ermilov, P.-C. Lo, B. Röder, D. K. P. Ng, *Chem. Commun. (Camb)*. **2013**, *49*, 5277–9.
- [74] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew Chem Int Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [75] H. A. Adams, E. Kochs, C. Krier, *AINS. Anästhesiologie, Intensivmed. Notfallmedizin, Schmerztherapie* **2015**, *36*, 262–267.
- [76] K. McKeage, C. Perry, *CNS Drugs* **2003**, *17*, 235–272.
- [77] M. P. Ratnaparkhi, G. P. Mohanta, L. Upadhyay, **2008**.
- [78] C. J. Coté, I. T. Cohen, S. Suresh, M. Rabb, J. B. Rose, B. C. Weldon, P. J. Davis, G. B. Bikhazi, H. W. Karl, K. a Hummer, et al., *Anesth. Analg.* **2002**, *94*, 37–43, table of contents.
- [79] C. Goho, *Pediatr. Dent.* **2001**, *23*, 365–6.
- [80] T. L. Yaksh, J. W. Allen, *Anesth. Analg.* **2004**, *98*, 1536–1545, table of contents.

-
- [81] T. Loftsson, H. Gudmundsdottir, J. F. Sigurjonsdottir, H. H. Sigurdsson, S. D. Sigfusson, M. Masson, E. Stefansson, *Int J Pharm* **2001**, *212*, 29–40.
- [82] H. Gudmundsdottir, J. F. Sigurjonsdottir, M. Masson, O. Fjalldal, E. Stefansson, T. Loftsson, *Pharmazie* **2001**, *56*, 963–966.
- [83] M. Loscar, P. Conzen, *Anaesthesist* **2004**, *53*, 183–198.
- [84] L. Delgado-Herrera, R. D. Ostroff, S. A. Rogers, *CNS Drug Rev.* **2001**, *7*, 48–120.
- [85] R. I. Mazze, T. J. Ebert, E. D. Kharasch, *Anesth. News Spec. Rep.* **1998**, *24*, 1–8.
- [86] P. Conzen, *Anaesthesist* **2010**, *59*, 881–2.
- [87] S. C. Cullen, E. G. Gross, *Science* **1951**, *113*, 580–582.
- [88] T. Goto, *Anesth. Analg.* **2015**, DOI 10.1213/ANE.0000000000000914.
- [89] K. Peter, *Anaesthesist* **2000**, *49*, 869–874.
- [90] P. Granger, *L'Encephale* **1999**, *25*, 59–66.
- [91] E. H. Z. Wang, V. H. Mabasa, G. W. Loh, M. H. H. Ensom, *Neurocrit. Care* **2012**, *16*, 170–183.
- [92] O. A. Adaramoye, O. O. Akanni, O. M. Adewumi, S. E. Owumi, *J. Exp. Clin. Med.* **2015**, *40*, 51–57.
- [93] R. T. Liggins, W. L. Hunter, H. M. Burt, *J. Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 1458–63.
- [94] D. Kopera, *J. für Klin. Endokrinol. und Stoffwechsel* **2015**, *8*, 16–19.
- [95] G. Wenz, *Teilprojektantrag Zu "Cyclodextrin-Komplexe Zur Beschleunigung Des Transportes Lipophiler Wirkstoffe" (BMBF-Lipo Trans: 13N11801)*, **2011**.
- [96] P. Falvey, C. W. Lim, R. Darcy, T. Revermann, U. Karst, M. Giesbers, A. T. M. Marcelis, A. Lazar, A. W. Coleman, D. N. Reinhoudt, et al., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1171–1180.
- [97] G. Wenz, C. Strassnig, C. Thiele, A. Engelke, B. Morgenstern, K. Hegetschweiler, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7202–7211.
- [98] B. B.-A. a Bar-Nir, J. F. Kadla, *Carbohydr. Polym.* **2009**, *76*, 60–67.
- [99] M. Ouchi, Y. Inoue, Y. Liu, S. Nagamune, S. Nakamura, K. Wada, T. Hakushi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1260–1262.
- [100] X.-L. Qiu, G. Li, G. Wu, J. Zhu, L. Zhou, P.-L. Chen, A. R. Chamberlin, W.-H. Lee, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1757–1767.
- [101] J. Sun, G. M. Stone, N. P. Balsara, R. N. Zuckermann, *Macromolecules* **2012**, *45*, 5151–5156.

- [102] L. Deng, O. Norberg, S. Uppalapati, M. Yan, O. Ramström, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3188–3198.
- [103] I. Y. Ouchi Mikio, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1260–1262.
- [104] T. Zhao, H. W. Beckham, *Macromolecules* **2003**, *36*, 9859–9865.
- [105] D. M. Bauer, I. Ahmed, A. Vigovskaya, L. Fruk, *Bioconjug. Chem.* **2013**, *24*, 1094–1101.
- [106] L. F. Becker, D. H. Schwarz, G. Wenz, A. Appelt-Menzel, M. Metzger, *Novel Water Soluble 6-Thioalkyl-Cyclodextrins and Uses Thereof*, **2015**, PCT/EP2015/061686.
- [107] G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803–822.
- [108] M. M. Becker, B. J. Ravoo, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4369–4371.
- [109] G. Book, *Int. Union Pure Appl. Chem. Compend. Chem. Terminol.* **2014**.
- [110] J. T. Yan, W. Li, X. Q. Zhang, K. Liu, P. Y. Wu, A. F. Zhang, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 17424–17428.
- [111] K. Bartik, M. Luhmer, S. J. Heyes, R. Ottinger, J. Reisse, *J. Magn. Reson. Ser. B* **1995**, *109*, 164–168.
- [112] L. H. Gevantman, *CRC Handb. Chem. and Phys.* **2013**, 5–149.
- [113] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. C. de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Int. Union Pure Appl. Chem. Compend. Chem. Terminol.* **2002**, *1*.
- [114] D. Raftery, *Annu. Reports NMR Spectrosc.* **2006**, *57*, 205–270.
- [115] C. Witte, V. Martos, H. M. Rose, S. Reinke, S. Klippel, L. Schröder, C. P. R. Hackenberger, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 2806–2810.
- [116] L. Schröder, *Phys. Medica* **2013**, *29*, 3–16.
- [117] J. Döpfert, *Fast and Sensitive NMR Encoding for Reversibly Bound Xenon*, Freie Universität Berlin, **2015**.
- [118] Y. Zheng, A. Hashidzume, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Langmuir* **2011**, *27*, 13790–13795.
- [119] Y. Murali Mohan, P. S. Keshava Murthy, K. Mohana Raju, *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *101*, 3202–3214.
- [120] H. Ohashi, Y. Hiraoka, T. Yamaguchi, *Macromolecules* **2006**, *39*, 2614–2620.
- [121] S. Choi, M. Munteanu, H. Ritter, *J. Polym. Res.* **2009**, *16*, 389–394.
- [122] H. Ohashi, Y. Hiraoka, T. Yamaguchi, *Macromolecules* **2006**, *39*, 2614–2620.
- [123] B. Tieke, *Makromolekulare Chemie - Eine Einführung*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

KGaA., **2014**.

- [124] W. H. Tang, S.-C. C. Ng, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 3195–3200.
- [125] H. Seo, I. Choi, J. Lee, S. Kim, D.-E. Kim, S. K. Kim, W.-S. Yeo, *Chemistry* **2011**, *17*, 5804–7.
- [126] G. Schmidt, C. Timm, A. Grube, C. a Volk, M. Köck, *Chemistry* **2012**, *18*, 8180–9.
- [127] V. Cucinotta, A. Giuffrida, G. Maccarrone, M. Messina, A. Puglisi, A. Torrisi, G. Vecchio, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2005**, *37*, 1009–1014.
- [128] H. Kim, Y. Choi, J. Lim, S. Paik, S. Jung, *Chirality* **2009**, *21*, 937–942.
- [129] J. a. Chung, J. W. Wollack, M. L. Hovlid, A. Okesli, Y. Chen, J. D. Mueller, M. D. Distefano, T. A. Taton, *Anal. Biochem.* **2009**, *386*, 1–8.

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1. Allgemeiner räumlicher Aufbau von Cyclodextrinen ^[2] (<i>links</i>) und die dreidimensionale Struktur und Nomenklatur der D Glucose-Einheiten ^[3] (<i>rechts</i>).	1
Abbildung 1-2. Innere Abmessungen (Durchmesser ϕ) der am häufigsten verwendeten CDs. ^{[2][4]}	1
Abbildung 1-3. Wirt-Gast-Komplex aus Cyclodextrin (Kegel) und hydrophobem Molekül (Kreis).	2
Abbildung 1-4. Kalottenmodelle von α -, β -, γ -, und δ -Cyclodextrin (v. l. oben nach r. unten). ^[2]	3
Abbildung 1-5. <i>Primäre</i> und <i>sekundäre</i> Seite am Beispiel eines β -Cyclodextrins.	4
Abbildung 1-6. Dreistufige Synthese zu 6-Thioalkyl- β -Cyclodextrinen in Anlehnung an <i>Mazzaglia et al.</i> ^[22]	5
Abbildung 1-7. <i>Lollipop</i> -(l.) und <i>cup-and-ball-shaped</i> (r.) amphiphile CDs. ^[26]	6
Abbildung 1-8. Formen persubstituierter amphiphiler CDs: (a) Medusa-like, (b) skirt-shaped und (c) bouquet-shaped. ^[27]	7
Abbildung 1-9. Ionisches ^[32] (l.) bzw. nichtionisches ^[22] (r.) amphiphiles CD.....	8
Abbildung 1-10. Kationisches ^[32] (l.) bzw. anionisches ^[33] (r.) amphiphiles CD.....	8
Abbildung 1-11. Mono- ^[36] (l.) bzw. persubstituiertes ^[22] (r.) amphiphiles CD.	9
Abbildung 1-12. Ausbildung eines Wirt-Gast-Komplexes, hier dargestellt als Gleichgewichtsreaktion; K_s = Gleichgewichtskonstante.	10
Abbildung 1-13. Kalottenmodell einer Cholesterol-2,6-di-O-methyl- β -cyclodextrin-Mizelle. (Rückschluss aus dem Länge-Dichte-Profil von Messungen der Neutronen und Röntgenstreuung). ^[50]	12
Abbildung 1-14. NILROT, ein solvatochromer Phenoxazin-Farbstoff. ^[59]	13
Abbildung 1-15. Photophysikalische Eigenschaften des Fluoreszenzfarbstoffs NILROT in verschiedenen Medien. ^[65]	14
Abbildung 1-16. Ferrocen- und adamantansubstituierter BODIPY B1 ($G_0 = 0.0 \mu\text{M}$) und B2 ($G_0 = 280.46 \mu\text{M}$).	14
Abbildung 1-17. Syntheseroute des adamantansubstituierten BODIPYS B2	15
Abbildung 1-18. Struktur der Anästhetika <i>Propofol</i> und <i>Midazolam</i>	16

Abbildung 1-19. Struktur der volatilen Narkotika <i>Sevofluran</i> , <i>Isofluran</i> und <i>Halothan</i> . ^[84]	17
Abbildung 1-20. Geschichte der Inhalationsanästhetika. ^[85] (*Verbindungen enthalten Fluorid).....	17
Abbildung 1-21. Wirt-Gast-Komplex: der Einschluss von <i>Sevofluran</i> in ein amphiphiles 6-Thioalkyl- β -CD im 1:1-Komplex.	18
Abbildung 1-22. Abstrakte Darstellung des Einschusses von <i>Xenon</i> in ein CD. ^[89]	18
Abbildung 1-23. <i>Haloperidol (a)</i> , <i>Lopinavir (b)</i> , <i>Paclitaxel (c)</i> und <i>Testosteron (d)</i>	19
Abbildung 1-24. Phasen des Wirkstofftransports an und in die Zellmembran und den spezifischen Rezeptor; 1 = Cyclodextrin, 2 = Wirkstoff, 3 = Cyclodextrintransporter, 4 = Polymergebundener Cyclodextrintransporter, 5 = Polymergebundener Cyclodextrintransporter mit zellspezifischem Liganden, 6 = Rezeptor für zielgerichteten Transport. ^[95]	21
Abbildung 1-25. Kontrollierte Freigabe des Wirkstoffs nach Eindringen des CDs in die Zellwand.....	22
Abbildung 1-26. Polymergebundener Cyclodextrin-Transporter 4 in einer Zellwand verankert und durch das anhängende Polymer davon abgehalten, komplett in die Zelle einzudringen. 22	
Abbildung 3-1. Syntheseroute zur Darstellung von 6-Thioalkyl-CDs.	25
Abbildung 3-2. ¹ H-NMR-Spektrum von 7 in DMSO-d ₆	26
Abbildung 4-1. Einfache Iodierung der Ethylenglykole in einer zweistufigen Synthese nach <i>Bar-Nir</i> ^[98] bzw. <i>Ouchi et al.</i> ^[99]	27
Abbildung 4-2. Einstufige Synthese des iodterminalen Ethylenglykols nach <i>Qiu et al.</i> ^[100]	28
Abbildung 4-3. ¹ H-NMR-Spektrum von 11 in CDCl ₃	29
Abbildung 4-4. Synthetische Darstellung monoaminofunktionalisierter Ethylenglykole.	29
Abbildung 4-5. Herstellung eines unsymmetrisch substituierten bifunktionellen Spacers nach <i>Deng et al.</i> ^[102]	31
Abbildung 4-6. Herstellung von 17 nach <i>Bauer et al.</i> ^[105]	32
Abbildung 4-7. Darstellung weiterer bifunktioneller Spacer nach <i>Kraus et al.</i> ^[33]	33
Abbildung 5-1. Derivatisierung der 6-Thioalkyl-CDs zu einheitlichen Produkten 24 bis 29 . ^[98,108]	34
Abbildung 5-2. Syntheseroute zu wasserlöslichen und amphiphilen, sekundär statistisch modifizierten 6-Thioalkyl-CDs. ^[22]	35

Abbildung 5-3. ^1H NMR-Spektrum von a) dem statistischen Derivat 30 und b) dem entsprechenden einheitlichen Derivat 25 in DMSO-d_6	37
Abbildung 5-4. ESI-MS Spektren der CD-Derivate 30 (<i>links</i>) und 25 (<i>rechts</i>).	39
Abbildung 5-5. Synthese weiterer, einheitlich sekundär modifizierter und wasserlöslicher 6-Thioalkyl-CDs 35-39	40
Abbildung 5-6. Transmission ($\lambda = 670 \text{ nm}$) in wässriger Lösung (1 gew.%) von 30 und 25 in Abhängigkeit der Temperatur.	41
Abbildung 5-7. Nilrot gelöst in polaren (<i>links</i>) und apolaren (<i>rechts</i>) Lösemitteln: H_2O , AcOH, MeOH, EtOH, $^i\text{PrOH}$, DMF, Acetonitril, EE, <i>tert</i> -Butyl-methylether, THF, 1,4-Dioxan, Aceton, Chloroform, DCM, Toluol, Tetrachlormethan, Cyclohexan und Hexan (v.l .n.r.).....	43
Abbildung 5-8. Wässrige Lösung von NILROT in 31 (<i>links</i>) und anionischem CD (<i>rechts</i>) in Abhängigkeit der CD-Konzentration (v. l. n. r. abfallend)	44
Abbildung 5-9. UV-Vis-Spektrum von NILROT im Komplex mit 31 in H_2O bei rt.....	45
Abbildung 5-10. Löslichkeit von NILROT in der Kavität von CD-Derivat 31 in H_2O bei rt.....	45
Abbildung 5-11. Ferrocen- und adamantansubstituierter BODIPY B1 ($G_0 = 0.0 \mu\text{M}$) und B2 ($G_0 = 280.46 \mu\text{M}$).	46
Abbildung 5-12. UV-Vis-Spektrum von B2 in der Kavität von CD-Derivat 30 in HEPES bei rt. .	47
Abbildung 5-13. <i>Links:</i> Absorptions- und Fluoreszenzspektrum von B2 . <i>Mitte:</i> B2/B1 in EtOH (<i>links</i>) und unter UV-Bestrahlung; $\lambda = 366 \text{ nm}$ (<i>rechts</i>). <i>Rechts:</i> Absorptions- und Fluoreszenzspektrum von B1 in HEPES/EtOH.	48
Abbildung 5-14. Strukturformeln der Anästhetika <i>Propofol</i> , <i>Midazolam</i> & <i>Sevofluran</i>	49
Abbildung 5-15. Verlust des relativen Dampfdrucks A/A_0 als Funktion der Wirkkonzentration 25 mit GC-Headspace vermessen; die Kurve wurde entsprechend Formel 1 (1) angepasst....	50
Abbildung 5-16. <i>Halothan</i>	52
Abbildung 5-17. Zytotoxizität von 25 nach 2 und 24 h auf Caco2-Zellen.....	59
Abbildung 5-18. Zytotoxizität von 25 nach 2 und 24 h auf humane Fibroblasten.	59
Abbildung 5-19. Transport von <i>Midazolam</i> durch die Caco-2-Darmbarriere (■, ▲) und Leer-Inserts (x,-) in Abhängigkeit der Zeit (insgesamt 4 Stunden).	61
Abbildung 5-20. Transport von <i>Midazolam</i> durch die Caco-2-Darmbarriere (■, ▲) und Leer-Inserts (x,-), In Abhängigkeit der Zeit (insgesamt 30 Minuten).	62

Abbildung 5-21. Vergleich dreier Ausschnitte aus ^{129}Xe -NMR-Spektren: ^{129}Xe gelöst in Cyclohexan (<i>oben</i>), ^{129}Xe -Einschluss in Hexakis[6-deoxy-6(2-sulfanyl-ethansulfonsäure)]- α -CD (<i>mittig</i>) und ^{129}Xe Einschluss in 24 (<i>unten</i>) in wässriger Lösung.....	63
Abbildung 5-22. Chemische Verschiebung von <i>Xenon</i> nach IUPAC. ^[113]	64
Abbildung 5-23. Änderung der chemischen Verschiebung des Signals an gelöstem <i>Xenon</i> in Abhängigkeit der Konzentration von Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -CD. <u>Bedingungen:</u> <i>Xenon</i> (5%) bei 298K und pH = 7.3 in 10 mM HEPES und 100 mM NaCl.	65
Abbildung 5-24. Änderung der chemischen Verschiebung des <i>Xenon</i> -Signals in Abhängigkeit der CD-Konzentration (CD: Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -CD), normale (<i>oben</i>) und logarithmische (<i>unten</i>) Auftragung.....	66
Abbildung 5-25. Änderung der chemischen Verschiebung des Signals an gelöstem <i>Xenon</i> in Abhängigkeit der Konzentration von Captisol®. <u>Bedingungen:</u> <i>Xenon</i> (5%) bei 298K und pH = 7.3 in 10 mM HEPES und 100 mM NaCl.	67
Abbildung 5-26. Änderung der chemischen Verschiebung des <i>Xenon</i> -Signals in Abhängigkeit der Captisol-Konzentration: normale (<i>oben</i>) und logarithmische (<i>unten</i>) Auftragung.....	68
Abbildung 5-27. <i>Hyperpolarisation</i> auf elektronischer Ebene (<i>links</i>) und das Prinzip des Spin Exchange Optical Pumpings (<i>rechts</i>). ^{[115][116]}	69
Abbildung 5-28. Änderung der chemischen Verschiebung von gelöstem <i>Xenon</i> in Gegenwart von Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -CD, HP α CD, Carboxymethyl- α -CD und Sulfobutylether- β -CD (Captisol®).	70
Abbildung 5-29. Änderung der chemischen Verschiebung beim Einschluss von <i>Xenon</i> in Hexakis-[6-deoxy-6(2-sulfanylethansulfonsäure)]- α -CD, Sulfobutylether- β -CD (Captisol®), HP α CD, 24 und H ₂ O.	71
Abbildung 5-30. Haloperidol (a), Lopinavir (b), Paclitaxel (c) und Testosteron (d).....	74
Abbildung 6-1. Darstellung von Poly(cyclodextrinylacrylamid)en.....	75
Abbildung 6-2. Synthese der Monomerbausteine 41 und 42	76
Abbildung 6-3: ^1H -NMR-Spektrum von Precursor 42 in DMSO- d_6	77
Abbildung 6-4. Darstellung eines Cyclodextrin-Homopolymers bestehend aus CD-Acrylbausteinen.....	78
Abbildung 6-5. Polymerisation des Cyclodextrin-Monomerbausteins 41	78
Abbildung 6-6. Ausbildung einer Oligomer-Knäuelstruktur aufgrund sterischer Ansprüche des Cyclodextrinrests des Monomerbausteins.	79

Abbildung 6-7. Darstellung eines Cyclodextrin-Copolymers bestehend aus CD-Acrylbausteinen und Comonomeren.	80
Abbildung 6-8. Copolymerisation von 41 mit NiPAAm zu 43	80
Abbildung 6-9. Vewendete Comonomere NiPAAm (a), HEAA (b) und DMAA (c).	81
Abbildung 6-10. Schematische Darstellung der <i>Poisson</i> - und <i>Schulz-Flory</i> -Verteilungskurven. w_i = Massenanteil des Polymerisationsgrades X_i am Gesamtpräparat. ^[123]	85
Abbildung 9-1. Zytotoxizität von 27 nach 2 und 24 h auf Caco-2-Zellen.	139
Abbildung 9-2. Zytotoxizität von 27 nach 2 und 24 h auf humane Fibroblasten.	139
Abbildung 9-3. Zytotoxizität von 30 nach 2 und 24 h auf Caco-2-Zellen.	139
Abbildung 9-4. Zytotoxizität von 30 nach 2 und 24 h auf humane Fibroblasten.	140
Abbildung 9-5. Zytotoxizität von 31 nach 2 und 24 h auf Caco-2-Zellen.	140
Abbildung 9-6. Zytotoxizität von 31 nach 2 und 24 h auf humane Fibroblasten.	140

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Beispiele von pharmazeutischen Präparaten, die CDs enthalten. ^[17]	10
Tabelle 2. Synthesevarianten statistischer Derivate 30/31 im Vergleich mit 25 (letzte Zeile).	38
Tabelle 3. Liste einiger CD Derivate und ihrer kritischen Lösungstemperatur (<i>LCST</i>).	42
Tabelle 4. K_s und λ_{\max} -Werte für Cyclodextrin-NILROT-Komplexe u.g. Substanzen in H_2O_{dest} . ..	44
Tabelle 5. Bindungsverhalten von Sevofluran in nativen und kommerziell erhältlichen CDs ($T = 25^\circ\text{C}$).	49
Tabelle 6. Bindungsverhalten von <i>Sevofluran</i> in den neu synthetisierten Wirten bei $T = 25^\circ\text{C}$	51
Tabelle 7. Bindungsverhalten von <i>Sevofluran</i> in Wirt 25 in verschiedenen Medien und bei rt , 25°C und Körpertemperatur (37°C).	52
Tabelle 8. Bindungsverhalten volatiler Anästhetika. $R_6=\text{SMe}$, $c=1$ gew.%, $T=25^\circ\text{C}$	53
Tabelle 9. Einfluss primärer Substituenten auf das Bindungsverhalten volatiler Anästhetika.	53
Tabelle 10. Einfluss des sekundären Substitutionsmusters, $R_6=\text{SMe}$	54
Tabelle 11. Einschlussverhalten von <i>Midazolam</i> in ausgewählten Cyclodextrin-Wirten in <i>HEPES</i>	55
Tabelle 12. Übersicht zum Einschlussverhalten von <i>Sevofluran</i> in allen neu synthetisierten Cyclodextrin-Wirten in <i>HEPES</i>	56
Tabelle 13. Wirkstoff- bzw. Komplexkonzentrationen von <i>Midazolam</i> im Komplex.	62
Tabelle 14. Einschluss weiterer, hydrophober Wirkstoffe in 25 in $H_2O/HEPES$	73
Tabelle 15. Copolymerisation von 42 mit den verschiedenen Comonomeren: eingesetzte Verhältnisse und dabei erhaltene Analyseergebnisse.....	82
Tabelle 16. Molmassen aller erhaltenen Copolymere bestimmt mittels GPC-Analyse.	84
Tabelle 17. Wirkstoff und Komplexkonzentrationen der verwendeten Substanzen.	92

14 Danksagung

Gerne möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mich in jeglicher Form unterstützt haben:

Ein großes Dankeschön gilt Herrn PROF. DR. GERHARD WENZ für die herausfordernde wie vielseitige Themenstellung, die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen, seine Unterstützung durch ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und die kritische Durchsicht dieses Manuskripts.

Auch danke ich Herrn PROF. DR. CLAUS-MICHAEL LEHR in seiner Funktion als wissenschaftlicher Begleiter und Herrn DR. ALEXANDER TITZ für sein Interesse und die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ich danke außerdem meinen Laborkollegen MICHAEL HAHN, DANIELA HAUSEN, DENNIS SCHWARZ, DR. GERGELY KALI und DANIEL FERNSCHILD für den angenehmen Laboralltag, die allseits gute Stimmung und auch die lustigen Momente im Labor, sowie ihre stetige Diskussionsbereitschaft bei wissenschaftlichen Fragestellungen und Problemen.

Ich danke JUTTA GANZ und BLANDINE BOßMANN herzlich für die Messungen der Gelpermeations- und Gaschromatographie, ANNEGRET ENGELKE für die Bestimmung der Bindungskonstanten und Teilchengrößen mittels ITC, UV-Vis, HPLC und DLS-Messungen sowie DR. YULIN QI und DEVID HERO für die Aufnahme der Cyclodextrin-Massenspektren. Auch danke ich Devid für seine zeitintensiven Arbeiten bezüglich der Optimierung der Cyclodextrinsynthesen und deren Upscalingversuche. DR. MARCEL ALBRECHT danke ich für die Visualisierung meiner Zielverbindungen zu tollen Bildern.

Mein Dank gilt Herrn DR. JOSEF ZAPP für seine Mühen bzgl. der Entwicklung einer Messroutine für *Xenon*-NMR-Spektren. Hier war es eine besondere Leistung in kürzester Zeit so wunderbare Spektren zu erhalten. Außerdem danke ich ihm in seiner Funktion als Mitglied der Prüfungskommission.

Bei JOACHIM KRIESAMER und THOMAS SCHERER bedanke ich mich in besonderer Weise für ihre ausdauernde Unterstützung, sei es bei der Reparatur von Laborutensilien, der Herstellung jener, jeglicher technischer Beratung oder jener lustigen und informativen Gespräche während gemeinsamer Mittagspausen in der Bastelstube.

Nicht zuletzt danke ich LEIF SCHRÖDER und seinem Arbeitskreis aus Berlin für seine Studien zum *Xenon*-Einschluss unserer Cyclodextrine und die gute Zusammenarbeit.

Ich danke dem gesamten KONSORTIUM des BMBF-Projekts *LipoTrans* für ihre Zusammenarbeit und die vielen Diskussionsrunden, sei es bei Projekttreffen oder im Telefongespräch.

Auch danke ich der *PatentVerwertungsAgentur* der Universität des Saarlandes, allen voran FRAU COMTESSE und der PATENTAGENTUR SCHIWECK für ihre gute Zusammenarbeit bzgl. der Kreation unseres Patents und der erfolgreichen Anmeldung.

Ich danke natürlich all meinen FORSCHUNGSSTUDENTEN für ihre Mühen, ihr Durchhaltevermögen und die vielen guten Beiträge, die sie zu dieser Arbeit geleistet haben.

Dem aktuellen sowie den ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises, namentlich JUTTA GANZ, BLANDINE BOBMANN, ANNEGRET ENGELKE, DENNIS MEIER, JESSICA HILSCHMANN, PUI IENG CHU, JAN WICHTER, DR. MELANIE SCHNABEL, ANDREAS LIPPACH, DR. JENNIFER AX, DR. CHRISTIAN TEUCHERT, DR. SEBASTIAN WITTI, JESSICA BRUNKE, DAVID HAFNER, DR. MARCEL ALBRECHT, MICHAEL HAHN, DANIELA HAUSEN, TANJA SEIBERT, DANIEL FERNSCHILD, DENNIS SCHWARZ, DR. GERGELY KALI, HARLEY EISENBARTH, DR. HAIMING WANG, MANUEL KEIL, LISA MARKENSTEIN, DEVID HERO, YAN NAN ZANG, GERTI RADÜNZ und PETRA THINNES gilt mein Dank für das sehr angenehme Betriebsklima und die gute Zusammenarbeit.

Bei MARCEL, MICHEL und JAN möchte ich mich in besonderem Maße für ihre stetige Unterstützung und ihre nunmehr langjährige Freundschaft bedanken. Die interessanten und ermutigenden Gespräche sowie fachlichen Diskussionen, sei es bei Kaffee in der Küche oder im Labor waren mir besonders in schwierigen Zeiten eine sehr große Hilfe und mentale Stütze. Ohne diese und ihren immerwährenden Rückhalt wäre diese Arbeit so nicht zustande gekommen. Vielen Dank Jungs!

Abschließend bedanke ich mich bei meinen ELTERN und ganz besonders bei meinem FREUND, die mich während meiner Promotion immer und ausdauernd und in jeglicher Hinsicht unterstützt haben, mir in stressigen Zeiten stets zur Seite standen und ohne die diese Arbeit sicherlich nicht möglich gewesen wäre.

Ein herzliches Dankeschön an alle!