

Cyclodextrine als Bausteine supramolekularer Strukturen und Funktionseinheiten

Gerhard Wenz*

Cyclodextrine werden gerne als Bausteine eingesetzt, da sie sich gezielt sowohl kovalent, als auch nichtkovalent verknüpfen lassen. So wurden an ein β -Cyclodextrinmolekül regioselektiv ein, zwei, drei, sieben, vierzehn, achtzehn oder zwanzig Substituenten kovalent gebunden. Cyclodextrine sind zudem organische Wirtmoleküle. In ihrem Innenraum finden ein oder zwei Gastmoleküle Platz. Umgekehrt können ein, zwei oder viele (hundert und mehr) Cyclodextrin-

moleküle auf ein passendes Gastmolekül aufgefädelt werden. Solche supramolekularen Strukturen entstehen meist in Lösung, so daß sie durch hochauflösende spektroskopische Methoden charakterisiert werden können. Sie lassen sich weiter in sonst sehr schwer zugängliche molekulare Architekturen wie Catenane, Rotaxane, Polyrotaxane und Röhren effizient umwandeln. Cyclodextrine können auch recht interessante Funktionen ausüben. So wird ihre Fä-

higkeit zur molekularen Erkennung zur chromatographischen Trennung von komplexen Stoffgemischen, insbesondere von Racematen, genutzt. Auch können Cyclodextrine oder deren Derivate bemerkenswerte katalytische Aktivitäten aufweisen. Schließlich kann man mit Cyclodextrinen die Verfügbarkeit von Wirkstoffen günstig beeinflussen, was sicherlich in nächster Zeit zu vielen Anwendungen führen wird.

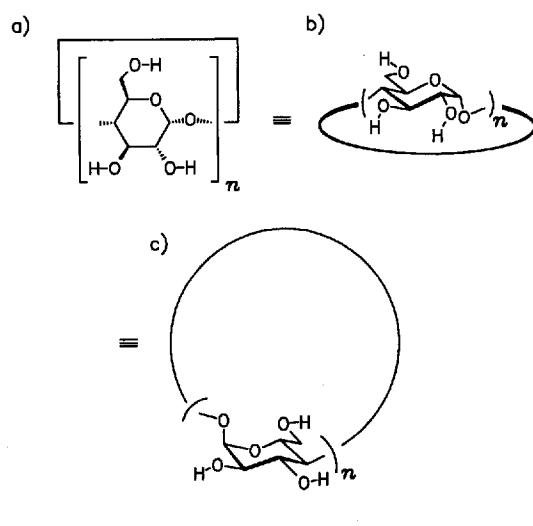
1. Einleitung

Cyclische Oligomere der Amylose werden als Cyclooligoamylosen, Cyclomaltooligosaccharide oder kurz als Cyclodextrine (α -, β -, γ - oder δ -Cyclodextrin **1a**, **1b**, **1c** bzw. **1d**, Schema 1) bezeichnet. Seit ihrer Entdeckung durch Villiers^[1] im Jahre 1891 nimmt das Interesse an diesen ringförmigen Kohlenhydraten ständig zu. Warum?

Cyclodextrine sind für den Synthetiker interessant, weil sie chemisch stabil und regioselektiv modifizierbar sind. Sie sind für die supramolekulare Chemie von großer Bedeutung, da sie eine homologe Reihe wasserlöslicher und chiraler Wirtmoleküle bilden, mit denen man schwache Wechselwirkungen modellhaft studieren kann. Zudem stimuliert ihr niedriger Preis immer neue Anwendungen. So dienen Cyclodextrine zur Solubilisierung oder Verkapselung von Arzneimitteln, Duft- und Aromastoffen. Ihre Gifigkeit ist gering, und sie sind biologisch abbaubar. Nicht zuletzt sind sie auch aus forschungspolitischen Gründen von Interesse, da sie aus dem nachwachsenden Rohstoff Stärke hergestellt werden^[2].

Zuletzt wurde in der *Angewandten Chemie* die Bedeutung der „Cyclodextrin-Einschlußverbindungen in Forschung und Industrie“ im Jahre 1980 von Wolfram Saenger dargelegt^[3]. Da seit-

dem nicht nur sehr viele (etwa 7000^[4]), sondern auch sehr spannende Arbeiten auf diesem Gebiet publiziert wurden, scheint ein neuer Überblick lohnend^[5].



Schema 1. Struktur der Cyclodextrine. a) Projektion 90°, b) 45°, c) 0° zur C₆-Achse.

[*] Prof. Dr. G. Wenz

Polymer-Institut der Universität
Hertzstraße 16, D-76187 Karlsruhe
Telefax: Int. + 721/608-4421

2. Synthese, Struktur und physikalische Eigenschaften der Cyclodextrine

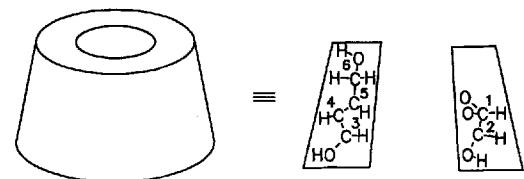
Der enzymatische Abbau von Stärke liefert ein Gemisch cyclischer und linearer Maltooligosaccharide. Als Enzyme dienen Cyclodextrin-glucosyltransferasen (CGTasen) bakteriellen Ursprungs, z.B. aus *Bacillus macerans* oder *alcaliphilic bacilli*^[6]. Sie sind im allgemeinen unspezifisch bezüglich der Ringgröße^[7]. Die Isolierung eines bestimmten Cyclodextrins erfolgt durch Zugabe selektiver Fällungsmittel^[6]. Da die einzelnen Cyclodextrine durch die CGTasen ineinander überführt werden, wird auf diese Art letztlich nur das Cyclodextrinhomologe gebildet, welches dem Reaktionsmedium durch die selektive Fällung laufend entzogen wird. Daher können Cyclodextrine in beachtlichen Ausbeuten und hoher Homologenreinheit (etwa 99%) hergestellt werden (Tabelle 1)^[7, 8]. Wegen des biologischen Ursprungs

Tabelle 1. Synthese von Cyclodextrinen durch enzymatischen Abbau von Stärke.

Cyclodextrin	Fällungsmittel	Ausbeute [%]	Lit.
1a	1-Decanol	40	[8b]
1b	Toluol	50–60	[8a]
1c	Cyclohexadec-8-en-1-on	40–50	[7]

der Cyclodextrine stehen nur die rechtsdrehenden Enantiomere zur Verfügung, die linksdrehenden müssen vollsynthetisch aufgebaut werden. Von einer wirtschaftlichen Totalsynthese ist man jedoch noch weit entfernt. Bisher wurden ausgehend von D-Maltose **D-1a** und **D-1c** in vielen Stufen mit Gesamtausbeuten von ≤ 0.3 % synthetisiert^[9].

Cyclodextrine binden im kristallinen Zustand je nach Ringgröße 6–13 Gew.-% Wasser. Die Strukturen von **1a** · 6 H₂O^[10], **1a** · 7.57 H₂O^[11], **1b** · 12 H₂O^[12], **1c** · 13.3 H₂O^[13] und **1d** · 13.75 H₂O^[14] wurden durch Röntgen- und Neutronenbeugungsuntersuchungen aufgeklärt. Danach ähneln Cyclodextrinmoleküle einem hohlen Kegelstumpf (Torus) und haben näherungsweise C_n-Symmetrie (Schema 2). An der engeren Seite des Torus befinden sich die primären und an der weiteren Seite die sekundären Hydroxygruppen. Wegen der konischen Gestalt und der Abweichungen von der C_n-Symmetrie können die Abmessungen nur mit einem großen Variationsbereich von etwa ± 0.3 Å angegeben werden. Der Innendurchmesser nimmt mit der Zahl der Glukosebausteine zu (4.9 Å für **1a**, 6.2 Å für **1b**



Schema 2. Schematische Darstellung der Gestalt eines Cyclodextrinmoleküls. Im Schnittbild sind jeweils eine Hälfte zweier gegenüberliegender Glucoseeinheiten dargestellt.

und 7.9 Å für **1c**), während die Höhe mit 7.9 Å konstant bleibt^[3, 15]. Alle Glucopyranosebausteine sind relativ starr und liegen in der ⁴C₁-Sesselkonformation vor. Die sekundären Hydroxygruppen OH(2) und OH(3) liegen äquatorial, wobei die OH(2) nach innen und die OH(3) nach außen gerichtet sind. Da der Torus auf der Seite der sekundären Hydroxygruppen doppelt so viele Hydroxygruppen trägt wie auf der der primären, resultiert ein relativ starkes Dipolmoment (berechnet 10–15 D^[16], gefunden ca. 5 D^[17]) in Richtung der C_n-Achse.

Cyclodextrine sind mäßig bis gut in Wasser^[18], Methanol, Ethanol und gut in stark polaren aprotischen Lösungsmitteln (Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), N,N-Dimethylacetamid und Pyridin)^[19] und deren Mischungen^[20] löslich. Die Gestalt eines Cyclodextrinmoleküls in Lösung kann näherungsweise durch Moleküldynamiksimulationen erhalten werden^[21]. Obwohl der Torus durch intramolekulare Wasserstoffbrücken stabilisiert wird, ist er noch so flexibel, daß größere Abweichungen von der regulären Torusgestalt auftreten können^[21]. Im zeitlichen Mittel ist er jedoch C_n-symmetrisch, so daß z.B. im ¹H- oder ¹³C-NMR-Spektrum alle Glucosebausteine gleich erscheinen^[22]. Die vollständige Drehung eines Glucosebausteines um die C(1)-O-C(4')-Bindungen ist aus sterischen Gründen ausgeschlossen. Folglich befinden sich die Protonen H(3) und H(5) immer im Innenraum des Torus, und die Protonen H(1), H(2) und H(4) weisen immer nach außen.

3. Synthese von derivatisierten Cyclodextrinen

Cyclodextrine werden derivatisiert, um das Löslichkeitsprofil zu ändern, um das Komplexierungsvermögen zu modifizieren oder um mit funktionellen Gruppen besondere Aufgaben (z.B. Katalyse) zu erfüllen.



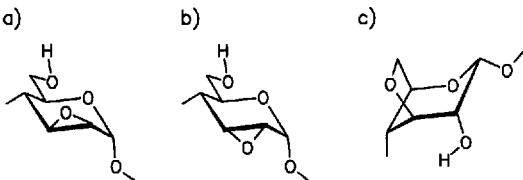
Gerhard Wenz, geboren 1953 in Mainz, studierte von 1972 bis 1979 Chemie an den Universitäten Mainz und Freiburg und promovierte 1984 in Freiburg bei G. Wegner über die Polymerisation von Diacetylenen. Danach arbeitete er jeweils ein Jahr als Assistent am Hermann-Staudinger-Institut, Freiburg, über diskotische polymere Flüssigkristalle und als Postdoktorand bei D. J. Cram an der University of California, Los Angeles, über die Synthese eines Chymotrypsinmodells. 1986 ging er ans Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz, habilitierte sich 1993 an der Universität Mainz für das Fach Organische Chemie und erhielt im selben Jahr eine Professur für Makromolekulare Chemie an der Universität Karlsruhe. Sein Forschungsschwerpunkt ist die supramolekulare Chemie von Polymeren und Kohlenhydraten.

3.1. Überblick über die Reaktionsmöglichkeiten

Wegen der Polyfunktionalität der Cyclodextrine existiert eine Vielzahl von Reaktionsmöglichkeiten^[23]. Umsetzungen an Cyclodextrinmolekülen können unter Spaltung einer O-H-, C-O-, C-H- oder C-C-Bindung ablaufen.

Am besten untersucht ist der elektrophile Angriff auf die OH-Gruppen. Bei der Umsetzung von **1** mit Alkylhalogeniden^[24], Epoxiden^[25], Acylderivaten^[24a, 26], Isocyanaten^[26b] und anorganischen Säurederivaten, wie Sulfonsäurechloriden^[27], Phosphorsäurechloriden^[28], Phosphonsäurechloriden^[29], Silylchloriden^[30] oder Salpetersäure^[31], entstehen Cyclodextrinether oder -ester.

Für die nucleophile Spaltung einer C-O-Bindung muß der Sauerstoff durch einen elektronenziehenden Rest aktiviert werden. So werden bei der Umsetzung von Cyclodextrin-6-O-sulfonaten mit Nucleophilen wie Azid-Ionen^[32], Halogenid-Ionen^[33], Thiolen^[34], Thioharnstoff^[34b] oder Aminen^[35] hauptsächlich die entsprechenden 6-Desoxyderivate erhalten^[36]. 6-Azido-6-desoxycyclodextrine können zu den präparativ wichtigen 6-Amino-6-desoxycyclodextrinen reduziert werden^[35, 37]. Der Angriff von Imidazol an β -Cyclodextrin-2-O-sulfonat liefert das 2-(1-Imidazolyl)desoxy- β -cyclodextrin^[38]. Diese Substitution findet unter Retention statt, was auf einen Nachbargruppeneffekt von OH(3) schließen läßt. Dagegen führt der Angriff wäßriger Basen an Cyclodextrin-2-O-sulfonate zu einer intramolekularen nucleophilen Substitution durch OH(3) zu 2,3-Anhydrocyclodextrinen mit *manno*-Konfiguration (Schema 3 a)^[27b, 39]. Analog führt die intramolekulare



Schema 3. a) 2,3-*manno*-, b) 2,3-*allo*-, c) 3,6-Anhydrocyclodextrine.

Substitution von Sulfonatgruppen in Position 3 durch OH(2) zu 2,3-Anhydrocyclodextrinen mit *allo*-Konfiguration (Schema 3b)^[39c, 40]. Der intramolekulare nucleophile Angriff von OH(3) auf 6-O-Sulfonate^[41] oder 6-Desoxyiodide^[42] führt zu den relativ stabilen 3,6-Anhydrocyclodextrinen (Schema 3c). Ein nucleophiler Angriff an 2,3-*manno*-Anhydrocyclodextrinen öffnet die Epoxygruppe unter Bildung einer in Position 3 substituierten Alloseeinheit^[43].

Ein elektrophiler Angriff kann unter Spaltung der C-O-C-Bindungen zum Abbau von Cyclodextrinmolekülen führen. Gegenüber Säuren in wäßriger Lösung sind Cyclodextrine erstaunlich stabil. Zum Beispiel beträgt die Halbwertszeit von **1b** in 1.15 M HCl bei 80 °C immerhin noch 1.6 h^[44]. Unter aprotischen Bedingungen in Gegenwart eines Reduktionsmittels (z.B. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ /Triethylsilan oder Trimethylsilyltriflat/Triethylsilan) kann die elektrophile Spaltung der C(1)-O-C(4)-Bindung unter Erhalt der Glucosabäusteine und ihrer Substituenten verlaufen. Sie wird daher zur analytischen Bestimmung der Substituentenverteilung in Cyclodextrinderivaten genutzt^[45]. Mit 9-Borabi-

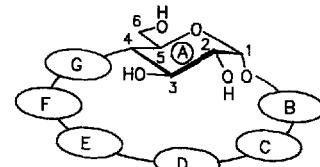
cyclononyltrifluormethansulfonat/Ethyldiboran werden dagegen die C(1)-O(5)-Bindungen gespalten^[46].

Die H-Atome werden – bevorzugt in Position 2 – an Raney-Nickel gegen Deuterium ausgetauscht^[47]. Mit N_2O_4 oder Pt/O_2 wird $\text{CH}_2(6)$ zur Säuregruppe oxidiert^[48].

Mit Periodat werden alle C(2)-C(3)-Bindungen von **1b** unter Bildung eines Derivates von [35]Krone-7 oxidativ gespalten^[49].

3.2. Problematik der Stellungsisomerie

Bei vielen in der Literatur beschriebenen Cyclodextrinderivaten^[23a] handelt es sich um komplexe Substanzgemische, da am Cyclodextringerüst eine große Zahl von Stellungsisomeren möglich ist. Die Zahl der möglichen Stellungen eines Substituenten ergibt sich aus der Zahl der möglichen Positionen an einem Glucosabaustein (drei: 2, 3 und 6) multipliziert mit der Zahl der verschiedenen Glucosabäusteine A, B, C, ... im Cyclodextrin (Schema 4). Mit jedem weiteren Substituenten nimmt die Zahl der Kombinationen stark zu. Die Zahl möglicher Stellungsisomere, N_i , als Funktion der Zahl der Substituenten, N_s , ist in Abbildung 1 für **1b** dargestellt. Sie erreicht bei der Substitution der Hälfte aller Hydroxygruppen ein Maximum mit $N_i = 50\,388^{[24a]}$. Mit der Zahl der Isomere nimmt die Wahrscheinlichkeit ab, ein einheitliches Produkt zu synthetisieren und zu isolieren. Hinzu kommt die Schwierigkeit, daß neben dem Produkt mit dem gewünschten Substitutionsgrad auch



Schema 4. Zur Nomenklatur der Positionen am Cyclodextrinmolekül.

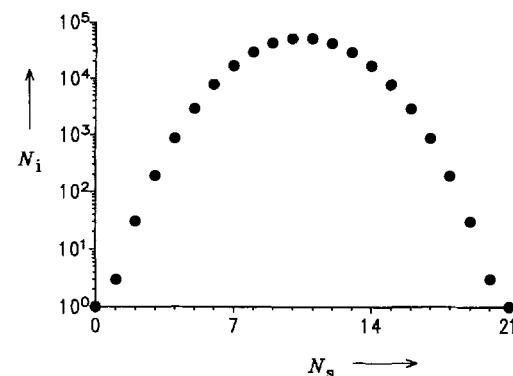


Abb. 1. Zahl der Stellungsisomere, N_i , als Funktion der Zahl gleicher Substituenten, N_s , an **1b**.

Produkte mit kleinerem oder größerem Substitutionsgrad (homologe Derivate) anfallen, welche ebenfalls abzutrennen sind. Deshalb ist die Synthese einheitlicher Cyclodextrinderivate eine anspruchsvolle Aufgabe. Erst seitdem leistungsfähige analytische Methoden^[45c] wie Gaschromatographie nach Abbau^[45], Hochdruckflüssigkeitschromatographie^[50], Massenspektrometrie^[51] und hochauflösende ^{13}C -NMR-Spektroskopie^[52] eingesetzt werden, kann ein eindeutiger Nachweis der Einheitlichkeit

erbracht werden. Mit diesen Methoden wurden einige Reaktionsprodukte, die lange als einheitlich galten, als Substanzgemische entlarvt^[51b, 52, 53].

3.3. Allgemeine Strategien zur regioselektiven Substitution

Die Synthese einheitlicher Cyclodextrinderivate erfordert regioselektive Reagentien, eine optimale Reaktionsführung und eine gute Trennbarkeit der Produkte. Sterisch anspruchsvolle Reagentien reagieren bevorzugt mit den primären Hydroxygruppen OH(6), da diese am leichtesten zugänglich sind. Die sekundären Hydroxygruppen OH(2) haben die höchste Säurestärke ($pK_s = 12.2$)^[122c, 54]. Sie können unter wasserfreien Bedingungen selektiv deprotoniert und mit elektrophilen Reagentien umgesetzt werden^[55]. Die sekundären Hydroxygruppen OH(3) sind am wenigsten reaktiv und können erst nach der Blockierung von OH(2) und OH(6) selektiv erreicht werden^[56].

Durch die Wahl der Reaktionsführung kann die Produktverteilung stark beeinflusst werden. Zur Einführung nur eines Substituenten wird das Reagens im Unterschub verwendet. Eine langsame Reagenszugabe kann ebenfalls von Vorteil sein^[57]. Zur gleichmäßigen Mono- oder Disubstitution aller Glucosobausteine eines Cyclodextrins ist ein großer Reagensüberschuß zu vermeiden, da sonst eine Überreaktion auftritt. Hier ist eine sorgfältige Reaktionskontrolle, etwa durch Dünnschichtchromatographie^[58] oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie, erforderlich, um die optimale Reaktionszeit zu ermitteln. Die Reaktionszeiten von Umsetzungen an Cyclodextrinen sind oft schlecht reproduzierbar. Eine mögliche Ursache ist ein undefinierter Wassergehalt der Reaktionsmischung^[58]. Für die vollständige Substitution aller Hydroxygruppen sind drastische Reaktionsbedingungen, wie ein hoher Reagensüberschuß, eine erhöhte Reaktionstemperatur, lange Reaktionszeiten, sowie ein vollständiger Ausschluß von Wasser nötig^[59].

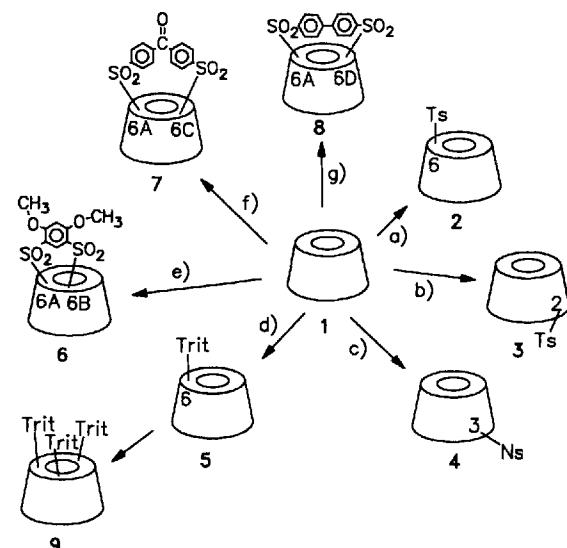
Da im allgemeinen Cyclodextrinmischung entstehen, ist in der Regel eine chromatographische Trennung erforderlich. Homologe Derivate können nur dann chromatographisch getrennt werden, wenn der Substituent eine deutlich andere Polarität aufweist als das Cyclodextrin. Daher ist die Trennung von Derivaten mit hydrophoben Substituenten (z.B. Butyl-^[58], Benzoyl-^[52] oder Tosyl-^[60]) einfacher als die von Derivaten mit wenig hydrophoben Substituenten (z.B. Hydroxypropyl-^[25b] oder Methyl-^[50a, 53]).

Im folgenden sollen Methoden der regioselektiven Derivatisierung, geordnet nach steigendem Substitutionsgrad, zusammengefaßt werden. Dabei wird zwischen aktivierenden und blockierenden Substituenten unterschieden.

3.4. Mono-, di- und trisubstituierte Cyclodextrine

Befinden sich ein, zwei oder drei Substituenten an einem Cyclodextrin erhält man wegen der niedrigen Symmetrie sehr komplexe NMR-Spektren, welche nur durch mehrdimensionale Methoden wie ^1H - ^1H - oder ^1H - ^{13}C -COSY zugeordnet werden können^[39b, 61].

Die wichtigsten Cyclodextrine mit *einem* aktivierenden Substituenten (Schema 5) sind die Cyclodextrintosylate. Durch



Schema 5. Gezielte Einführung von einem, zwei oder drei Substituenten an Cyclodextrinen. a) TsCl/Py [37, 60], b) 3-Nitrophenyltoluolsulfonat/DMF/H₂O (pH 10) [27a, 62], c) NaCl/McCN/H₂O (pH 12) [39c, 40, 69b], d) TritCl/Py [37, 64b, 70], e) [67], f) und g) [66b]. Ts = 4-Toluolsulfonyl, Ns = 2-Naphthalinsulfonyl, Trit = Triphenylmethyl, Py = Pyridin.

Umsetzung von **1a, b** mit Tosylchlorid in Pyridin erhält man in 10–30% Ausbeute die 6-*O*-Tosylate **2a** bzw. **2b**^[37, 60]. (Die Ringgrößen 6, 7, 8 sind im Text einheitlich mit **a**, **b**, **c** gekennzeichnet.) Dagegen liefert die Veresterung mit 3-Nitrophenyltosylat in DMF/Wasser bei pH = 10 die 2-*O*-Tosylate **3a** bzw. **3b**^[27a, 39b, 62]. Bei der Reaktion von **1a, b** mit Tosylchlorid in wässriger NaOH wird **3a** bzw. **2b**^[35] erhalten^[27a]. Möglicherweise liegt jeweils eine topochemische Reaktionskontrolle vor: Das Reagens wird im Cyclodextrin eingeschlossen. Findet die Veresterung bevorzugt in der Einschlußverbindung statt, wird je nach Orientierung des Reagens im Cyclodextrin der Angriff einer Position bevorzugt. Bei der Reaktion von Dibutylzinnoxid mit **1** entstehen cyclische 2,3-*O*-Stannate, welche mit Tosylchlorid selektiv (30% Ausbeute) zu den 2-*O*-Tosylaten **3** umgesetzt werden können^[63]. Die selektive Deprotonierung von OH(2) in **1b** mit NaH und die anschließende Umsetzung mit Tosylchlorid führt zu **3b**^[55]. Die Position 3 von **1** lässt sich mit 2-Naphthalinsulfonsäurechlorid in Acetonitril/Wasser bei pH = 12 aktivieren, wobei die 3-*O*-(2-Naphthalinsulfonate) **4a**^[40a], **4b**^[40b] bzw. **4c**^[39c] entstehen. Die Veretherung von **1a, b** mit dem sterisch anspruchsvollen Tritylchlorid liefert die einfach blockierten 6-*O*-Tritylcyclodextrine **5a**^[37] bzw. **5b**^[64]. Ebenso kann **1b** bei niedriger Temperatur mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid regioselektiv zu 6-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl- β -cyclodextrin umgesetzt werden^[65].

Disubstituierte Cyclodextrine erhält man am einfachsten durch Überbrückung des Cyclodextrinmoleküls mit difunktionalen Reagentien. Tabushi et al. setzten **1b** mit Arendisulfonsäurechloriden um und erhielten je nach Abstand der Sulfonylchloridgruppen A,B-, A,C- oder A,D-disubstituierte Cyclodextrinsulfonate **6**, **7** bzw. **8** in bis zu 40% Ausbeute^[66]. Solche Derivate werden als überdachte (capped) Cyclodextrine bezeichnet. Die Einführung von Methoxygruppen am Arylrest kann die Stabilität von Disulfonaten erhöhen und damit ihre Abtrennung erleichtern^[67]. Die Reaktion von Cyclodextrinen

mit monofunktionellen Säurechloriden führt zu Gemischen von mono-, di- und höher substituierten Cyclodextrinen, welche durch präparative Umkehrphasenchromatographie getrennt werden können. Je nach Reaktionsbedingungen werden die Substituenten in die Positionen O(6)^[68], O(2)^[27b, 40a] oder O(3)^[40b] gelenkt.

Die Synthese und Isolierung *trisubstituierter* Cyclodextrine ist wegen der großen Zahl an Stellungsisomeren und Homologen recht schwierig. Nach Tosylierung von **1b** erhält man das 6^A,6^C,6^E-Tri-O-tosyl- β -cyclodextrin in nur 2.6% Ausbeute^[69]. Die Tritylierung von **1a** liefert das 6^A,6^C,6^E-Tri-O-tritylderivat **9** in immerhin 23% Ausbeute^[70]. Auch ein bemerkenswerter anderer Weg sei hier erwähnt: Cottaz und Driguez erhielten durch enzymatische Cyclotrimerisierung von 6-O-Methylmaltose das 6^A,6^C,6^E-Tri-O-methyl- α -cyclodextrin in 43% Ausbeute^[71].

3.5. Cyclodextrine mit einheitlich mono-, di- oder trisubstituierten Glucosebausteinen

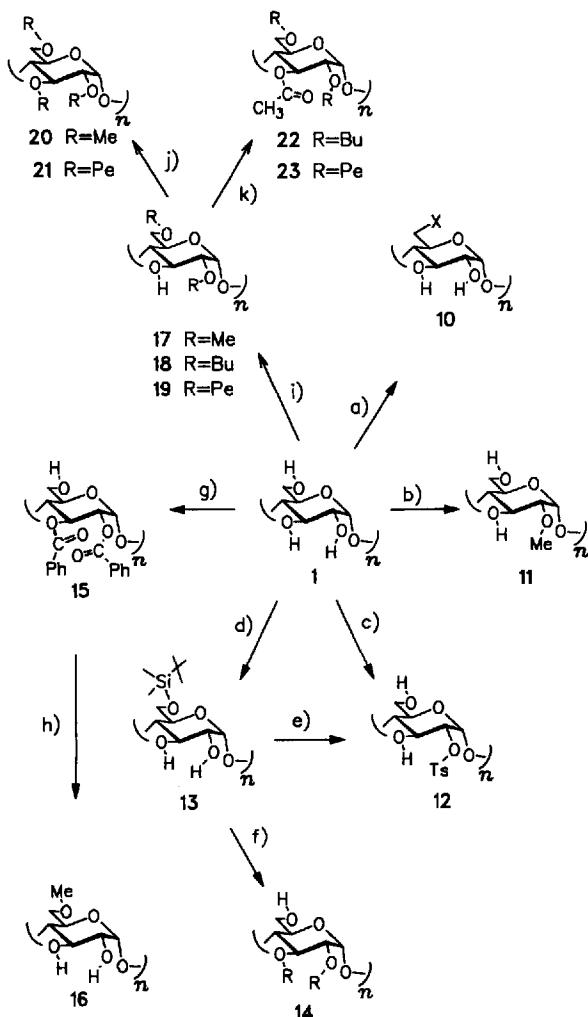
Da bei Cyclodextrinen mit einheitlich substituierten Glucosebausteinen die C_n -Symmetrie erhalten ist, kristallisieren diese in der Regel besser und zeigen einfachere NMR-Spektren als die unsymmetrischen Derivate.

Die vollständige Tosylierung aller primären Hydroxygruppen ist schwierig, da infolge der zunehmenden Substituentenhäufung bereits die ersten sekundären Hydroxygruppen angegriffen werden, bevor die letzte primäre Hydroxygruppe reagiert hat^[41]. Reaktionen, bei denen eine Zwischenstufe mit sterisch anspruchsvollen Substituenten durchlaufen, letztlich aber nur ein kleiner Substituent angeknüpft wird, sind günstiger. So wurden **1a** und **1b** mit Triphenylphosphoran/Brom oder Iod in die Per(6-desoxy-6-halogen)cyclodextrine **10a** bzw. **10b** in 80 bzw. 88% Ausbeute überführt (Schema 6)^[42].

Selektive Deprotonierung aller Hydroxygruppen OH(2) von **1b** mit NaH und Veretherung mit Methyliodid führt zu Heptakis(2-O-methyl)- β -cyclodextrin **11b**^[55]. Analog wurde das Hep takis(2-O-tosyl)- β -cyclodextrin **12b** hergestellt^[55]. Die Blockierung aller Hydroxygruppen in Position 6 gelingt mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (Bildung von **13**)^[30, 33, 65]. Die verbleibenden Hydroxygruppen können sowohl selektiv an OH(2) benzyliert^[72] oder tosyliert^[73] als auch vollständig alkyliert^[33, 74] werden. Nach Abspaltung der TBDMs-Gruppe sind somit die 2-O-Tosylate **12** und die 2,3-Di-O-alkylether **14** zugänglich.

Zur Synthese des an allen OH(2) und OH(3) blockierten Cyclodextrins **15** spalteten Lehn et al. von Per(2,3,6-tri-O-benzoyl)cyclodextrin die reaktiveren Estergruppen in Position 6 mit iPrOK ab^[24a]. Durch Methylierung der Hydroxygruppen OH(6) mit Diazomethan und anschließende Abspaltung der Benzoylreste erhält man Per(6-O-methyl)cyclodextrine **16**^[24a].

Zur Alkylierung aller OH(2) und OH(6) wird **1** mit Alkylhalogeniden oder Alkylsulfaten und einem Hydroxid umgesetzt. So erhält man mit Dimethylsulfat, Ba(OH)₂ · 8 H₂O und BaO in DMF/DMSO die Per(2,6-di-O-methyl)cyclodextrine **17**^[24, 75]; analog sind mit Diethylsulfat die entsprechenden Ethylderivate zugänglich^[51b, 76]. Zur Einführung längerer Alkylketten an die Positionen 2 und 6 hat sich die Umsetzung von **1** mit primären Alkylbromiden und NaOH in DMSO bewährt (**18, 19**)^[58].



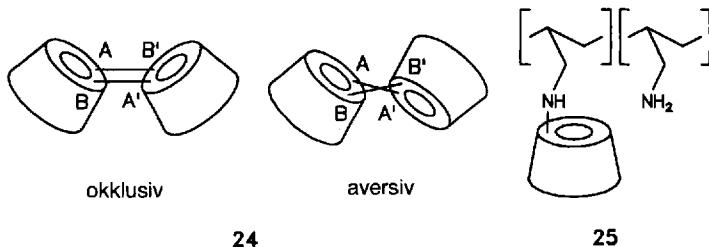
Schema 6. Homogene, regioselektive Derivatisierung aller Glucosebausteine eines Cyclodextrins. a) $\text{PPh}_3/\text{X}_2/\text{DMF}$ mit $\text{X} = \text{Br}, \text{I}$ [42], b) $\text{NaH}/\text{DMSO}, \text{MeI}$ [55], c) $\text{NaH}/\text{DMSO}, \text{TsCl}$ [55], d) $\text{TBDMSCl}/\text{Py}$ [30, 33, 65], e) $\text{TsCl}/\text{DMAP}/\text{Py}$ [73], f) $\text{NaH}/\text{R}_1/\text{DMF}$ ($\text{R}_1 = \text{Me}, \text{Pe}$), Bu_4NF [33, 74], g) $\text{PhCOCl}/\text{Py}, \text{iPrOK}/\text{iPrOH}$ [24a], h) $\text{CH}_3\text{N}_2/\text{CHCl}_3, \text{KOH}/\text{EtOH}$ [24a], i) $\text{BaO}/\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}/\text{R}_2\text{SO}_4/\text{DMSO}/\text{DMF}$ für $\text{R}_1 = \text{Me}$ [24a, 75], Et [51b, 76], Bz [56], sonst $\text{NaOH}/\text{RBr}/\text{DMSO}$ ($\text{R}_1 = \text{Pr}, \text{Bu}, \text{Dodec}$) [58], j) RBr oder $\text{RI}/\text{NaH}/\text{DMF}$ [24b, 77] oder THF [59] ($\text{R}_1 = \text{Me}, \text{Pe}$), k) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{DMAP}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ [78a, c, e] oder $\text{R}'\text{COCl}/\text{Py}$ ($\text{R}' = \text{Ph}, \text{iBu}$) [52, 78b], $\text{TBDMSCl} = \text{tert}$ -Butyldimethylsilylchlorid, Ts = 4-Toluolsulfonyl, Bz = Benzyl, Pr = Propyl, Bu = Butyl, Pe = Pentyl, Dodec = Dodecyl, Ph = Phenyl, Py = Pyridin, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

Während bei der Methylierung und Ethylierung schwer trennbare^[50, 53] Gemische der Isomere und homologer Substitutionsprodukte^[51a, b] anfallen, können die längerkettigen Per(2,6-di-O-alkyl)-Derivate, insbesondere die Per(2,6-di-O-butyl)cyclodextrine **18** einfach in reiner Form isoliert werden^[58]. Letztere sind im Gegensatz zu **1** in den meisten organischen Lösungsmitteln, sogar in Hexan, löslich, in Wasser dagegen unlöslich^[58].

Per(2,6-di-O-alkyl)cyclodextrine werden in einem weiteren Schritt unter völligem Wasserausschluß vollständig zu Per(2,3,6-tri-O-alkyl)cyclodextrinen (z.B. den Permethyl-**20** oder den Perpentylderivaten **21**) alkyliert^[24b, 59, 77]. Per(3-O-methyl)cyclodextrine sind mit der Benzylgruppe als Schutzgruppe für OH(2) und OH(6) zugänglich^[56]. Die Acylierung von Per(2,6-di-O-alkyl)cyclodextrinen führt zu Per(3-O-acyl-2,6-di-O-alkyl)cyclodextrinen wie **22** oder **23**^[52, 78].

3.6. Cyclodextrinhaltige Oligomere und Polymere

Die Reaktion von monofunktionellen Cyclodextrinderivaten (z.B. **2a, b**) mit difunktionellen Nucleophilen (α, ω -Diaminen, α, ω -Disulfiden oder α, ω -Dicarbonsäuren) führt zu einfach verbrückten Cyclodextrindimeren^[79]. Ein doppelt verbrücktes Cyclodextrindimer, **24**, wurde von Breslow et al. aus $6^A, 6^B$ -Diiod- β -cyclodextrin und einem difunktionellen Nucleophil erhalten.



Das Dimer **24** existiert in zwei stabilen Konformationen: In der okklusiven Konformation sind beide Ringe zueinander gewendet, in der aversiven voneinander abgewendet^[80].

Zur Synthese von linearen Cyclodextrinpolymeren wurde Polyallylamin teilweise mit **2b** zu **25** polymeranalog umgesetzt^[81], oder vinylsubstituierte Cyclodextrine wurden radikalisch polymerisiert^[82].

3.7. Statistisch substituierte monomere und polymere Cyclodextrine für technische Anwendungen

Es gibt viele Gründe, möglichst einheitliche Cyclodextrinderivate zu synthetisieren: Sie sind reproduzierbarer zugänglich, können besser kristallisieren und sind einfacher zu identifizieren als Gemische. Dennoch können statistische Gemische auch Vorteile bieten. Zum einen lassen sie sich mit wesentlich kleinerem Aufwand herstellen. Oft kann die Reaktion in Wasser statt in teuren inerten Lösungsmitteln (z.B. DMSO) durchgeführt werden. Auch aufwendige chromatographische Trennprozeduren entfallen. Zum anderen sind statistisch substituierte Cyclodextrine wegen ihrer schlechteren Kristallisierungsfähigkeit meist besser löslich als einheitliche^[50a]. Daher fanden bisher nur uneinheitliche Derivate eine industrielle Anwendung (siehe Abschnitt 8)^[5c].

Die Hydroxypropylcyclodextrine sind die bislang technisch interessantesten statistisch substituierten Derivate. Sie werden in großen Mengen durch Addition von Propylenoxid an **1** in wässriger Natronlauge^[25a, 83] hergestellt und sind hervorragend wasserlöslich. Es werden je nach Bedingungen bis zu zwei Hydroxygruppen pro Glucosebaustein verertherert. Die Produktverteilung in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen wurde sehr eingehend von Pitha et al. untersucht^[51a, 84]. Das Substitutionsmuster an der Glucoseeinheit wird am besten durch Abbauanalyse ermittelt^[45a, 45c]. Durch Kontrolle des pH-Wertes können die Substituenten vorzugsweise in bestimmte Positionen gelenkt werden^[25b].

Die Methylierung von Cyclodextrinen mit Dimethylsulfat in wässriger Lösung führt ebenfalls zu einem statistischen Gemisch von *O*-Methylcyclodextrinen mit einem Substitutionsgrad von

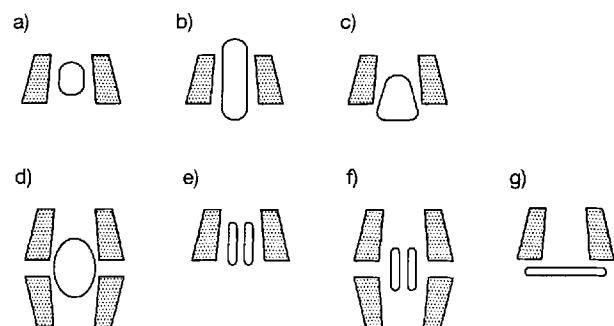
1–2 pro Glucoseeinheit^[85]. Durch enzymatische Anknüpfung von Maltoseoligomeren an **1** gelangt man zu Gemischen verzweigter Cyclodextrine, welche ebenso wie die Hydroxypropylcyclodextrine hervorragend wasserlöslich sind^[51c, 86]. Die Reaktion von difunktionellen Reagentien wie Epichlorhydrin^[87], Diisocyanaten^[88] oder Disäurechloriden^[89] mit **1** liefert je nach Reaktionsbedingungen lösliche^[87b, 90] oder unlösliche^[91] verzweigte Produkte.

4. Supramolekulare Strukturen aus Cyclodextrinen

Durch definierte nichtkovalente Bindungen zwischen mehreren Molekülen entsteht ein Übermolekül, eine supramolekulare Struktur^[92]. Wirt-Gast-Komplexe^[93] sind wichtige Beispiele dafür. Das Wirtmolekül bietet dem Gastmolekül eine passende Mikroumgebung, die im allgemeinen die Form einer Cavität hat. Treibende Kraft der Komplexbildung können Coulomb-, Dipol-Dipol-, van-der-Waals- und solvatophile Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wirt und Gast sein^[94]. Die Außensphäre des Wirtes sollte kompatibel mit dem gewünschten Lösungsmittel sein, um eine Aggregation oder Unlöslichkeit zu vermeiden. Im folgenden werden Cyclodextrinderivate entsprechend ihrer Lösungsmittelkompatibilität als „exohydrophile“, „exolipophile“ oder „amphiphile“ Wirtes unterschieden und Beispiele für supramolekulare Strukturen beschrieben.

4.1. Cyclodextrine als exohydrophile Wirt

Cyclodextrinmoleküle sind außen hydrophil und können in wässriger Lösung mit Gastmolekülen Addukte bilden^[3, 95]. Diese Addukte können aus einem oder mehreren Cyclodextrin- oder Gastmolekülen bestehen. Befindet sich der Gast im Inneren der Cavität, werden die Addukte nach Cramer als *Einschlußverbindungen* bezeichnet^[96]. Dabei kann der Gast vom Wirt vollständig oder partiell umschlossen sein. Ein langer, dünner Gast kann eine axiale, ein runder dicker Gast eine sandwichartige Einschlußverbindung bilden (Schema 7a–f)^[97]. Befindet sich das Gastmolekül außerhalb der Cavität, heißen die Addukte *Anlagerungsverbindungen* (Schema 7g). Die Packung der Cyclodextrinaddukte hängt maßgeblich von den Abmessungen des Gastes relativ zu denen der Cavität ab. In der Regel sind Cyclo-



Schema 7. Topologie von Cyclodextrinaddukten. a) vollständiger, b) axialer, c) partieller, d) sandwichartiger Einschluß, e) 1:2-, f) 2:2-Einschlußverbindungen, g) deckelartige Anlagerungsverbindung.

dextrin-Einschlußverbindungen um so stabiler, je besser die Cavität durch den hydrophoben Teil des Gastes ausgefüllt wird.

Um eine möglichst knappe Darstellung der überaus reichlichen Literatur zu ermöglichen, sollen im folgenden zunächst die Methoden zur Herstellung und Charakterisierung der Cyclodextrinaddukte aufgezeigt und dann Regeln für das Packungsverhalten abgeleitet werden.

4.1.1. Herstellung von Cyclodextrinaddukten

Die Addukte werden im allgemeinen in Wasser hergestellt. Es genügt, wenn sich dabei beide Partner zu einem kleinen Teil lösen. Andere Lösungsmittel wie DMSO sind ungünstiger, da die Stabilität der Addukte darin wesentlich geringer ist^[198]. Selbst der Zusatz von kleinen Mengen kurzkettiger Alkohole zu Wasser erniedrigt die Stabilität erheblich^[199, 200]. Die Addukte sind um so besser in Wasser löslich, je mehr hydrophile Substituenten sich am Gast oder am Cyclodextrin befinden. So sind die Addukte aus Paraffinen und **1a** in Wasser fast unlöslich^[19, 201], die von kurzkettigen Alkoholen^[202], Säuren^[203] oder α, ω -Diolen^[204] dagegen gut wasserlöslich. Hydrophil substituierte Cyclodextrine, z.B. Sulfopropyl- α -cyclodextrin^[205] oder Hydroxypropylcyclodextrin^[25b], können selbst völlig hydrophobe Moleküle (z.B. Paraffine, Toluol) in Wasser solubilisieren. Die Adduktbildungsgeschwindigkeit wird in heterogenen Systemen durch die Geschwindigkeit des Lösens bestimmt. In homogener Lösung ist sie dagegen sehr groß, die Addukte werden meist in wenigen Mikro- bis Millisekunden gebildet^[206].

4.1.2. Methoden zur Bestimmung der Topographie der Addukte

Präzise Informationen über die Topographie der Cyclodextrinaddukte erhält man durch die Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen (Tabelle 2)^[207]. Vom Gastmolekül kann nicht nur

Tabelle 2. Topographie von Cyclodextrinaddukten, durch Röntgenstrukturanalyse bestimmt.

Wirt	Gast	W:G	Typ	Lit.
1a	4-Iodanilin	1:1	vollständig	[107 a]
1a	4-Nitrophenol	1:1	vollständig	[107 b]
1a	3-Nitrophenol	1:1	partiell	[107 c]
1a	[Rh(cod)(NH ₃) ₂]PF ₆ [a]	1:1	partiell	[107 i]
1a	Ferrocen	2:1	Sandwich	[107 p, q]
1b	1,4-Butandiol	1:1	axial	[107 r]
1b	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	1:1	vollständig	[107 g]
1b	Hexamethyltetramin	1:1	vollständig	[107 h]
1b	2-(3-Phenoxyphenyl)propionsäure	1:1	axial	[107 m, n]
17b	4-Nitrophenol	1:1	Anlagerung	[107 j]
1c	[12]Krone-4	1:1	vollständig	[107 l]
1c	[12]Krone-4 · NaCl	3:3:1	Sandwich	[107 o]
1c	1-Propanol	undefiniert	lose	[107 d]

[a] cod = 1,5-Cyclooctadien.

die Lage zur Cavität, sondern auch die Beweglichkeit vermessen werden. Die Neutronenbeugung liefert zusätzlich die Positionen und Bewegungen der Protonen.

Auch in Lösung kann die Topographie von Cyclodextrinaddukten ermittelt werden. Bei der Wechselwirkung des Gastes mit dem Cyclodextrin können charakteristische Verschiebungen der ¹H- oder ¹³C-NMR-Signale auftreten, die Schlüsse auf die Pak-

kung zulassen^[108]. Eindeutiger ist die Bestimmung des Kern-Overhauser-Effektes^[109], dessen Größe ein Maß für die Abstände der Protonen von Wirt und Gast ist. Da die Lage fast jedes Cyclodextrinprotons im Molekül gut definiert ist, kann auf die Lage des Gastes im Cyclodextrin geschlossen werden.

Auch der durch das Cyclodextrin in einem achiralen Gast induzierte Circulardichroismus gibt Auskunft über die Topographie des Adduktes, sofern die Lage des Übergangsdipolmomentes des Gastes bekannt ist^[108b, 110]. Ein positiver Circular-dichroismus zeigt an, daß das Übergangsdipolmoment in der Cavität in Richtung der C_n-Achse (axial) liegt^[110a, 111]. Ein negativer Circulardichroismus deutet darauf hin, daß sich das Übergangsdipolmoment entweder in der Cavität senkrecht zur C_n-Achse oder außerhalb parallel dazu befindet^[112]. Die Nachbarschaft zweier Chromophore, eingeschlossen in einem Cyclodextrinmolekül, kann die Bildung von Excimeren^[113] oder Exciplexen^[114] begünstigen, welche durch Fluoreszenzspektroskopie nachgewiesen werden^[115].

4.1.3. Methoden zur Bestimmung der thermodynamischen Stabilität der Addukte

Die Bildung der Addukte wird durch das Massenwirkungsgesetz beschrieben. Die Gleichgewichtskonstante K_s, auch Stabilitätskonstante genannt, ist ein Maß für die thermodynamische Stabilität der Cyclodextrinaddukte. Jede physikalische Eigenschaft des Wirtes oder Gastes, die sich mit der Bildung des Adduktes ändert, kann prinzipiell zur Bestimmung von K_s herangezogen werden^[116].

Die Wahl der Meßmethode richtet sich nach dem zu erwartenden Wert von K_s. Die Methode muß um so empfindlicher sein, je größer K_s ist, da mit steigendem K_s die Konzentrationen der freien Spezies immer kleiner werden. Im folgenden seien die Meßgrößen, geordnet nach zunehmender Empfindlichkeit, aufgezählt: Löslichkeit^[117], Dampfdruck^[105b], Lage der ¹³C- und ¹H-NMR-Signale^[109e, 118], Circulardichroismus^[119], optische Absorption^[120], Acidität^[121], Leitfähigkeit^[121b, 122], Fluoreszenz^[123]. All diesen Meßgrößen ist jedoch gemeinsam, nur bei wenigen Systemen eine auswertbare Signalveränderung als Folge der Wechselwirkung zu liefern. Recht universell und präzise ist dagegen die Bestimmung der Wärmetönung mit einem Mikrokalorimeter^[104, 124]. Die Auswertung der Konzentrationsabhängigkeit der Wärmetönung liefert die Bindungskonstante, die Enthalpie- und die Entropieänderung bei der Bildung eines Adduktes^[104, 116b]. Auch die Verdrängung eines eingeschlossenen Sondenmoleküls durch ein Gastmolekül kann zur Bestimmung von K_s genutzt werden^[117b, 125]. Als Sondenmoleküle wurden für α -Cyclodextrin Methylorange (Detektion mit optischer Absorption)^[117b] und 3-Nitrophenylacetat (Solvolysegeschwindigkeit^[126]), für β -Cyclodextrin Phenolphthalein^[102, 125a], Methylorange^[127] (optische Absorption), Napthalinderivate (Fluoreszenz)^[128] und 3-Nitrophenylacetat (Solvolysegeschwindigkeit^[129]) verwendet.

4.1.4. Methoden zur Bestimmung der Kinetik der Adduktbildung

Informationen über die Kinetik der Adduktbildung erhält man mit Hilfe der Temperatursprung-^[106a, 130] oder der Stop-

ped-flow-Methode^[131], wobei hier der Umsatz als Änderung der optischen Absorption oder der Leitfähigkeit detektiert wird. Daneben liefert die dynamische NMR-Spektroskopie zumindest qualitative Aussagen. Je nachdem, ob getrennte^[132] oder gemittelte Signale^[109c, 118e, 133] gemessen werden, ist die Adduktbildung langsam oder schnell relativ zur NMR-Zeitskala.

4.1.5. Einschluß von monomeren Gastmolekülen

In α -Cyclodextrin **1a** passen am besten unverzweigte Alkylketten. Die Stabilitätskonstante K_s steigt mit zunehmender Kettenlänge k stark an und erreicht Werte bis zu $K_s = 10^4 \text{ M}^{-1}$ (Abb. 2). Dies zeigt, daß die hydrophobe Wechselwirkung die

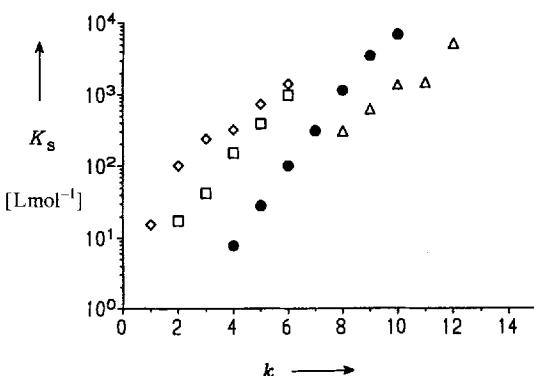


Abb. 2. Stabilitätskonstante K_s der Einschlußverbindungen von $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_4\text{-COOH}$ (\diamond), $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_k\text{-COO}^-$ [134a] (\square), $\text{HO-(CH}_2\text{)}_k\text{-OH}$ [104] (\bullet) und $-\text{OOC-(CH}_2\text{)}_k\text{-COO}^-$ [132b] (\triangle) in **1a** als Funktion der Spacerlänge k .

maßgebliche treibende Kraft ist. Hydrophile neutrale Gruppen an den Enden langer Alkylketten beeinflussen die Stabilität nur wenig, wohl deshalb, weil sie in der Einschlußverbindung außerhalb der Cavität angeordnet sind. Geladene terminale Substituenten erniedrigen die Stabilität^[104, 121b, 131b, 132b, 134]. Befinden sich Substituenten an beiden Enden der Alkylkette, so können diese die Einschlußkinetik ganz entscheidend beeinflussen. Beispielsweise verläuft das Einschließen von 1,10-Decandiol oder Decamethylendiamin^[135] so schnell, daß im NMR-Spektrum eine Signalmittelung zu beobachten ist. Für 1,1'-Decamethylendipyridinium^[132a] oder 1,10-Decandicarbonsäure^[132b] ist der Vorgang dagegen so langsam, daß diese Mitteilung ausbleibt. Charakteristisch ist hier die Signalverdoppelung in den NMR-Spektren für die Kerne der Paraffinkette infolge der Aufhebung der Spiegelsymmetrie durch den Einschluß in den asymmetrischen Wirt^[132a]. Beim Decamethylenbis(trimethylammonium) sind die Endgruppen bereits so groß, daß der Einschluß in **1a** mehrere Minuten in Anspruch nimmt^[135]. Die ionischen Endgruppen können demnach den Einschluß- oder Dissoziationsvorgang sterisch behindern. Beim Durchtritt des Ions durch den Ring muß dessen Hydrathülle abgestreift werden. Dies zeigt auch recht klar, daß sich axiale Einschlußverbindungen (Schema 7b) bilden. Der axiale Einschluß von Alkylketten wurde auch durch NOE-Messungen^[132b] und Röntgenstrukturanalyse^[107] bestätigt.

Während Benzol für **1a** bereits zu groß ist, werden Benzolderivate (z.B. *p*-Dibrombenzol, $K_s = 913 \text{ M}^{-1}$) von **1a** eingeschlossen^[117b, 136]. Das Cyclodextrin schiebt sich dabei haupt-

sächlich über einen Substituenten und wird zu einer Ellipse deformiert^[137]. 4,4'-Bis(aminomethyl)biphenyl ist bereits zu dick für **1a** ($K_s = 8 \text{ M}^{-1}$)^[138], wohl deshalb, weil hier die beiden Benzolringe nicht coplanar sind. Dagegen bilden Azobenzolderivate (z.B. Methylorange, $K_s = 10^5 \text{ M}^{-1}$)^[120b] mit **1a** recht stabile, axiale Einschlußverbindungen^[139], wahrscheinlich weil sie planar und eingeschnürt sind.

In β -Cyclodextrin **1b** passen bereits sperrige Derivate von Benzol (z.B. 4-*tert*-Butylphenol, $K_s = 36\,300 \text{ M}^{-1}$)^[140] oder Naphthalin^[141] und Perfluoralkylketten^[122a]. Besser als die flachen Arene füllen annähernd zylindrische Moleküle den Innenraum von **1b**. So bilden Derivate von Adamantan^[127] und Ferrocen^[142] sowie Übergangsmetallkomplexe cyclischer Diene^[143, 144] mit **1b** stabile Einschlußverbindungen. Die dünnen linearen Alkylderivate werden zwar von **1b** etwa gleich gut eingeschlossen wie von **1a**, jedoch sind wegen der losen Packung kaum spektroskopische Veränderungen zu beobachten. Der Einschluß läßt sich daher nur indirekt, beispielsweise durch Verdrängung eines Sondenmoleküls, detektieren^[102, 125a].

γ -Cyclodextrin **1c** ist bereits weit genug, um polyannellierten Ringsystemen wie Pyren^[145], Benzpyren^[119c] oder Steroiden^[146] Platz zu bieten. [12]Krone-4 und deren Alkalimetallkomplexe werden sandwichartig eingeschlossen^[107], o., 147]. Sogar Coronen^[148] und Buckminsterfullerenen C_{60} ^[149] bilden stabile Einschlußverbindungen mit zwei Molekülen **1c** (Schema 7d). Außerdem können in **1c** auch zwei Gastmoleküle (z.B. Anthracenderivate^[115, 150]) gleichzeitig aufgenommen werden (Schema 7e, f).

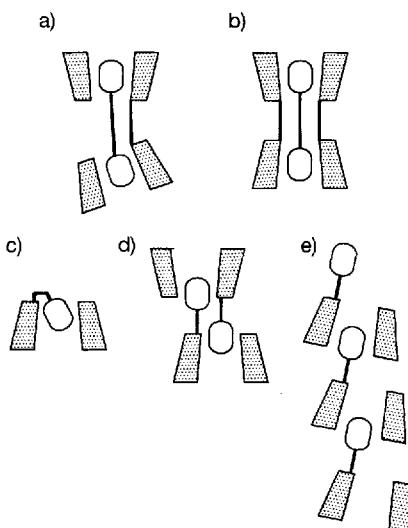
Amylose, das polymere Analogon der Cyclodextine, bildet oft sehr ähnliche Einschlußverbindungen wie diese^[151]. Anders als bei den Cyclodextinen ist der Innendurchmesser der Amylosehelix nicht definiert. Die Konformation der Amylose kann sich der Raumerfüllung des Gastmoleküls anpassen^[152]. Folglich ist die Selektivität der Amylose viel geringer als die der Cyclodextine.

4.1.6. Kovalent verknüpfte Cyclodextrin- und Gastmoleküle

Die kovalente Verbindung von Bausteinen eröffnet zusätzliche Gestaltungsmöglichkeiten beim Aufbau supramolekularer Strukturen. So können zwei Cyclodextrin- oder zwei Gastmoleküle miteinander oder ein Cyclodextrin- mit einem Gastmolekül verknüpft werden.

Harada et al. und Breslow et al. beschrieben das Bindungsvermögen von einfach^[179a, 153] und doppelt^[180] verbrückten Cyclodextrindimeren (Schema 8a und 8b). Solche Moleküle heißen ditope Wirte^[192b], da sie in der Lage sind, zwei hydrophobe Gastmoleküle oder ein Gastmolekül mit zwei hydrophoben Bindungsstellen (ditopes Gastmolekül) einzuschließen. Im letzteren Fall können extrem hohe Stabilitätskonstanten ($K_s \leq 10^{10} \text{ M}^{-1}$) auftreten. Da solche Systeme zudem ein hohes Erkennungsvermögen für Gastmoleküle aufweisen, wurden sie als künstliche Rezeptormoleküle bezeichnet^[80].

Eine besondere Situation liegt vor, wenn ein Cyclodextrin mit einem Gastmolekül kovalent verbunden ist. Denn diese Cyclodextrin-Gast-Konjugate können sich intramolekular zu monomeren oder intermolekular zu dimeren und polymeren^[34a, 35, 154] Einschlußverbindungen (Schema 8c–e) organisieren. Ein kovalent gebundenes Gastmolekül kann durch ein



Schema 8. Topologie der Einschlußverbindungen kovalent verknüpfter Wirt- und Gästeketten. a) und b) ditoper Wirt + ditoper Gast, c) monomerer, d) dimerer und e) polymerer Komplex eines Wirt-Gast-Konjugates.

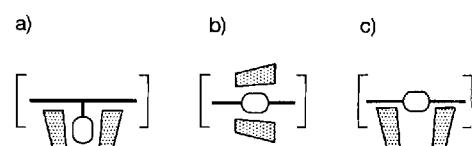
freies Gastmolekül aus dem Cyclodextrin-Innenraum verdrängt werden. Da dieser Verdrängungsvorgang mit Hilfe der optischen Absorption^[155], der Fluoreszenz^[156] oder dem Circular-dichroismus^[157] spektroskopisch detektiert werden kann, sind solche Cyclodextrin-Gast-Konjugate als Sensormoleküle, z.B. für Steroide, geeignet^[155b, 156].

4.1.7. Einschluß von polymeren Gastmolekülen

Ein Polymer wird von vielen Molekülen einer Wirtverbindung komplexiert, wenn es dafür viele Bindungsstellen aufweist, wenn es also als polytopes Gastmolekül wirkt. Die Bindungsstellen können sich sowohl in der Hauptkette als auch in den Seitenketten befinden. Da sie mit Cyclodextrinen sowohl Einschluß- als auch Anlagerungsverbindungen bilden können, sind mehrere Anordnungen möglich (Schema 9). Der axiale Einschluß der Polymerhauptkette (Schema 9 b) hat dabei eine besondere Topographie: Die Ringe sind auf eine Kette aufgefädelt. Das heißt, ein aufgefädelter Ring steht nicht im dynamischen Austausch mit den freien Ringen, solange er sich nicht am Kettenende aufhält. Die aufgefädelten Ringe können nur längs der Kette wandern oder um diese rotieren. Sie befinden sich daher, bezogen auf die Polymerkette, in einem beschränkten, eindimensionalen Raum.

Zur Herstellung von Einschlußverbindungen mit Polymeren wurden radikalische Polymerisationen^[158], Polykondensationen^[159] und Polyadditionen^[160] in Gegenwart von Cyclodextrinen oder hydrophilen Cyclodextrinderivaten durchgeführt. Die resultierenden polymeren Addukte konnten wegen ihrer schlechten Löslichkeit und strukturellen Heterogenität nicht ausreichend charakterisiert werden, so daß ihre Topographie bis heute unklar ist.

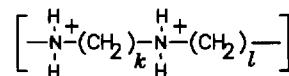
Bei der Wechselwirkung von Poly(styrolsulfonsäure)^[161] oder Poly(*N*-alkyl-4-vinylpyridiniumbromiden)^[130] mit Cyclodextrinen werden wahrscheinlich die Seitenketten eingeschlossen (Schema 9 a). Aus Polyethylenoxid und **1a**^[162], Polypropylenoxid und **1b**^[163] oder Polymethylvinylether und **1c**^[164]



Schema 9. Topologie von Einschlußverbindungen aus Cyclodextrinen und polymeren Gastmolekülen. a) Einschluß einer Seitenkette, b) axaler Einschluß der Hauptkette und c) Anlagerung an die Hauptkette.

entstehen nach Harada et al. ab einer Kettenlänge von etwa zehn Monomereinheiten schwerlösliche Addukte. Die Adduktbildung ist hochspezifisch. So bildet Polyethylenoxid nur mit **1a** diese Addukte, nicht aber mit **1b** oder **1c** usw. Die Addukte enthalten zwei Ethylenoxideinheiten bzw. drei Ethyleneinheiten pro Cyclodextrinmolekül. Die Länge dieser zwei bzw. drei Monomereinheiten (7.5 Å) ist nahezu identisch mit der Höhe eines Cyclodextrinmoleküls. Daher liegt die Vermutung nahe, daß die Polymerketten parallel zu Cyclodextrinstapeln verlaufen. Auch das Röntgendiffraktogramm des kristallinen Adduktes aus Polyethylenoxid und **1a** weist auf eine kanalartige Stapelung der Cyclodextrinmoleküle hin, wie sie beim axialen Einschluß langer Gastmoleküle (z.B. Polyiodid^[3, 165]) gefunden wird. Durch Terminierung der Polymerketten mit sperrigen 3,5-Dinitrobenzoyl- oder 2,4-Dinitrophenylgruppen wird die Bildung der Addukte unterbunden. Folglich müssen tatsächlich axiale Einschlußverbindungen der Polymerhauptkette (gemäß Schema 9 b) vorliegen.

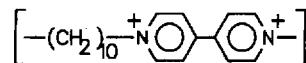
Zur Synthese wasserlöslicher polymerer Einschlußverbindungen untersuchten wir Polymere mit alternierenden hydrophoben und hydrophilen Segmenten. Die hydrophoben Segmente (Oligomethyleneeinheiten) sind als Bindungsstellen für **1a** vorgesehen. Die hydrophilen (sekundäre oder quartäre Ammoniumgruppen) gewährleisten die Wasserlöslichkeit. Die protonierten Poly(imino oligomethylen)-Verbindungen **26**^[166] sowie die polymeren quartären Ammoniumverbindungen **27**^[167] und **28**^[168] sind so gut wasserlöslich, daß die Wechselwirkung mit **1a**



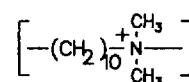
26A $k = l = 6$

26B $k = l = 11$

26C $k = 10, l = 3$



27



28

in homogener Phase stattfindet. Im ¹H-NMR-Spektrum treten neue Signale auf, die den eingeschlossenen Oligomethyleneeinheiten und den okkupierten Ringen zuzuordnen sind. Die induzierten Signalverschiebungen sind konzentrationsunabhängig und ähneln denen monomerer Modellverbindungen (z.B. Decamethylendiamin^[135] oder 1,1'-Decamethylendipyridinium^[132a]

in **1a**). Die beobachtete Signalverdopplung im Bereich aliphatischer Protonen ist charakteristisch für den axialen Einschluß der Kette^[132a]. Verglichen mit der Bildung monomerer Einschlußverbindungen dauert die Umsetzung von **1a** mit den Polymeren **26**, **27** und **28** erstaunlich lange. Es wurden von uns Umsetzungszeiten von einer Stunde bis sechs Monaten gemessen. Die Geschwindigkeit der Umsetzung nimmt stark mit zunehmendem Raumbedarf der kationischen Gruppen ab, was den axialen Einschluß der Kette bestätigt.

Die in **1a** eingeschlossenen Polymere **26C** und **28** werden so langsam wieder freigesetzt, daß überschüssige freie Cyclodextrinmoleküle durch Dialyse oder Gelpermeationschromatographie (GPC) leicht abgetrennt werden können. Das langsame Freisetzen von **1a** ist ebenso wie das langsame Auffädeln auf eine geringe Wanderungsgeschwindigkeit der Ringe entlang der Polymerkette zurückzuführen. Wahrscheinlich werden die Ringe **1a** durch die sperrigen Hydrathüllen an den kationischen Gruppen an der Wanderung gehindert.

Der Endumsatz des Einschlusses nimmt, wie bei monomeren Gastmolekülen, stark mit der Länge der hydrophoben Segmente zu. Während bei einer Länge von sechs Methylengruppen (Polymer **26A**) noch kein Einschluß stattfindet, werden alle wasserlöslichen Polymere mit mehr als neun Methylengruppen eingeschlossen^[166–168]. Beispielsweise wird das Polymer **26B** (45 mM Lösung in Wasser) nach Zusatz einer äquimolaren Menge **1a** zu 68 % komplexiert^[1166]. Durch einen Überschuß an **1a** kann eine nahezu vollständige Belegung der Kette erreicht werden. Die treibende Kraft für das Auffädeln von **1a** auf die Polymerkette ist ein Enthalpiegewinn. So beträgt die Bildungsenthalpie der polymeren Einschlußverbindung **1a** · **26B** $\Delta H = -20 \text{ kJ mol}^{-1}$ ^[1169]. Dieser Wert liegt im Bereich der Bildungsenthalpien analoger monomerer Systeme^[104].

Unser Befund, daß für den Einschluß eines Polymers in **1a** eine Mindestlänge der Alkylsegmente von zehn Methylengruppen erforderlich ist, steht in scheinbarem Widerspruch zu den Ergebnissen von Harada et al., welche bereits für Ethylensegmente einen Einschluß in **1a** finden^[162]. Wahrscheinlich sind beide Systeme topographisch sehr verschieden. In unseren Systemen bilden die Ammonium-Ionen sterische Barrieren, welche die aufgefädelen Ringe separieren. In den neutralen Systemen von Harada sind dagegen die Ringe auf der Kette dicht gepackt und über Wasserstoffbrücken miteinander verbunden^[170].

Das Auffädeln des größeren Wirtes **1b** auf die Polymere **26C** oder **28** kann weder ¹H-NMR-spektroskopisch noch mikrokalorimetrisch nachgewiesen werden. Zum Nachweis des Einschlusses des Polymers **28** in **1b** nutzten wir, daß aufgefädelen Ringe einander nicht passieren können. Dazu wurde das Polymer **28** in wäßriger Lösung nacheinander mit **1b** und **1a** umgesetzt und anschließend die freien Ringe durch Dialyse abgetrennt. Im Produkt ist die Kette mit bis zu 60 % **1b** und 7.5 % **1a** belegt. Folglich fädeln die Ringe **1b** tatsächlich schneller auf die Polymerkette und werden von den „langsamen“ Ringen **1a** am Abgleiten gehindert^[168, 169].

4.2. Cyclodextrine als exolipophile Werte

Das Bindungsvermögen lipophiler Cyclodextrine wurde erstmals von Menger und Dulany untersucht^[171]. Sie fanden, daß

ein polares Gastmolekül wie 4-Nitrophenol von Heptakis(3-O-butyl-2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin in organischen Lösungsmitteln komplexiert wird. Anders als bei den hydrophilen Systemen nimmt hier die Stabilitätskonstante K_s mit abnehmender Lösungsmittelpolarität zu. In unpolaren Lösungsmitteln wie Heptan wird für 4-Nitrophenol eine recht hohe Stabilitätskonstante von $K_s = 2600 \text{ M}^{-1}$ erhalten^[171]. Als maßgebliche treibende Kräfte für die Komplexbildung wurden Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen verantwortlich gemacht^[171]. Somit verhält sich dieser Cyclodextrinether als exolipophiler Wirt. Nach innen gerichtete polare Substituenten erhöhen das Komplexierungsvermögen lipophiler Cyclodextrine. So werden mit 4-Nitrophenol in Cyclohexan für Per(2,3,6-tri-O-pentyl)- β -cyclodextrin **21b** $K_s = 3560 \text{ M}^{-1}$, für Per(2,6-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin **19b** $K_s = 6000 \text{ M}^{-1}$ und für Per(3-O-acetyl-2,6-di-O-pentyl)- β -cyclodextrin **23b** $K_s > 10000 \text{ M}^{-1}$ ^[171] erhalten.

Die Komplexierung von Kationen durch lipophile Cyclodextrine (Per(2,3,6-tri-O-acetyl)- und Per(2,3,6-tri-O-phenylcarbamoyl)- β -cyclodextrin) in organischen Lösungsmitteln wurde erstmals von Komiya et al. nachgewiesen^[126b]. Die Quantifizierung des Komplexierungsvermögens durch Pikratextraktion^[172] ergab allerdings, daß Per(di-O-alkyl)-, Per(tri-O-alkyl)- und Per(tri-O-acyl)cyclodextrine nur sehr schwach mit Kationen wechselwirken. Dagegen bilden Per(3-O-acyl-2,6-di-O-alkyl)cyclodextrine recht stabile Komplexe mit Alkalimetall-Ionen. Sie sind darin sogar gängigen Kronenethern^[173] überlegen, erreichen aber nicht deren Spezifität (Abb. 3)^[1174]. Selbst

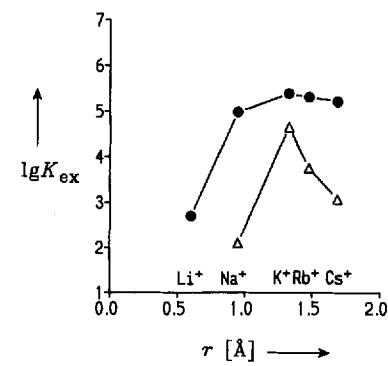
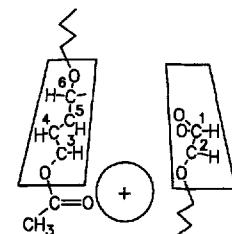


Abb. 3. Komplexierungsvermögen (Pikratextraktionskonstante K_s) als Funktion des Kationenradius r für **23b** in Toluol [174] (●), Dibenzo[18]kronen-6 in Benzol [173] (△).

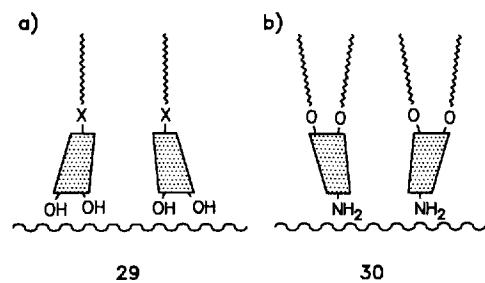
sehr große Kationen wie das Tetramethylammonium-Ion oder 4,4'-Bipyridinium-Dikationen^[78c] werden von **22b** komplexiert. Das gute Komplexierungsvermögen von **22b** und **23b** ist auf die Estercarbonylgruppen zurückzuführen, die gemäß der *trans*-Regel^[175] vorzugsweise zur C_7 -Achse gerichtet sind (Schema 10). Carbonylsauerstoffatome sind dafür bekannt, mit Kationen starke Wechselwirkungen einzugehen^[176].



Schema 10. Mögliche Anordnung eines Alkalimetall-Ions in einem Per(3-O-acetyl-2,6-di-O-alkyl)cyclodextrin.

4.3. Cyclodextrine als Bausteine von Mono- und Multischichtsystemen

Neben Wirt-Gast-Komplexen wurden auch andere supramolekulare Strukturen wie Monoschichten und Multischichten aus Cyclodextrinbausteinen erzeugt. Kawabata et al. zeigten erstmals, daß sich die amphiphilen Cyclodextrine **29** und **30** auf der Wasser-Luft-Grenzfläche zu stabilen, kristallanalogen Monoschichten organisieren^[177]. Der Flächenbedarf *A* eines Moleküls auf der Wasseroberfläche nimmt mit steigender Ringgröße zu (**29a**: *A* = 173, **29b**: *A* = 210, **29c**: *A* = 281 Å²), hängt aber kaum von der Länge der Alkylketten ab. Folglich schwimmen die Cyclodextrinringe flach auf der Wasseroberfläche, wobei die sekundären Hydroxygruppen zum Wasser hin orientiert sind (Schema 11). Dagegen bildet das amphiphile Cyclodextrin **30** Monoschichten, bei denen die primären funktionellen Gruppen dem Wasser zugewandt sind^[32c].



Schema 11. Anordnung von Cyclodextrinen an der Wasser/Luft-Grenzfläche. X = S, NH [177, 32c].

In Monoschichten aus Cyclodextrinen können noch Gastmoleküle (z.B. Azofarbstoffe) eingebaut werden. Da der Flächenbedarf pro Wirtmolekül dabei nicht zunimmt, muß sich das Gastmolekül im Inneren des Wirtes aufhalten^[177b, 178]. Diese Monoschichten werden samt der eingeschlossenen Gastmoleküle mit der Langmuir-Blodgett-Technik auf planare hydrophobe Substrate wie Glasträger, vorbeschichtet mit Cadmiumicosanat, übertragen^[177]. Auf diese Weise können Multischichten aus einer definierten Zahl von Moleküllagen auf dem Substrat erzeugt werden. Die in die Multischicht eingebauten Gastmoleküle haben noch genügend Freiraum, um photochemisch isomerisierbar zu sein. So wurden eingeschlossene Azobenzoleinheiten durch Licht zwischen der *trans*- und der *cis*-Konfiguration hin- und hergeschaltet^[179]. Solche Systeme könnten daher als Informationsspeicher dienen^[180].

Monoschichten können auch durch Adsorption erzeugt werden^[181]. So wurden Cyclodextrine mit Thiolgruppen als Monoschichten auf einer Goldoberfläche adsorbiert^[182]. Die Bildung von Einschlußverbindungen an diesen Monoschichten lässt sich oberflächenanalytisch (z.B. mit der Plasmonenspektroskopie) nachweisen^[182]. Anwendungen dieser Systeme als Sensoren sind denkbar.

5. Aufbau molekularer Architekturen durch supramolekulare Positionierung

Das große Interesse, das die supramolekulare Chemie in den letzten Jahren gefunden hat, entspringt der Idee, diffizile mole-

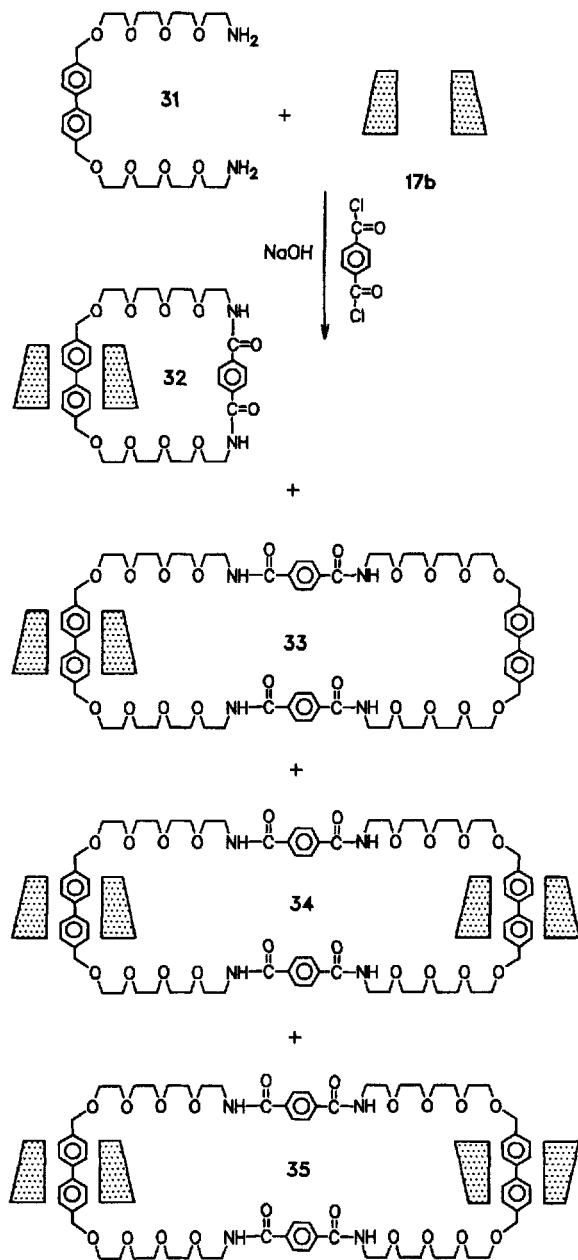
kulare Gebilde nach dem Baukastenprinzip zu konstruieren. An die Stelle des klassischen schrittweisen Aufbaus von Strukturen mit Hilfe kovalenter Bindungen tritt die gezielte Positionierung großer Bausteine durch Nebenvalenzkräfte und deren kovalente Fixierung^[183]. Während zu klassischen organischen Synthesen eine Vielzahl von Reaktionen beherrscht werden muß, um funktionelle Gruppen erzeugen, verknüpfen, umwandeln, schützen und abspalten zu können, werden in der supramolekularen Synthese vorhersagbare Formen der Selbstorganisation gebraucht, mit denen Bausteine für eine kovalente Verknüpfung in definierter Weise zueinander in Position gebracht werden können. Die große Leistungsfähigkeit der supramolekularen Vorgehensweise wurde mit der effizienten Synthese von Catenanen^[122a, 184], Rotaxanen^[185], Polyrotaxanen^[186] und Knoten^[187] durch Sauvage, Stoddart und andere demonstriert^[92a]. Im folgenden soll dargelegt werden, unter welchen Voraussetzungen aus Cyclodextrin-Einschlußverbindungen Catenane, Rotaxane und Röhren aufgebaut werden können.

5.1. Synthese von Catenanen

Bereits im Jahre 1957 versuchten Lüttringhaus, Cramer, Prinzbach und Henglein durch Ringschluß eines langen, in **1a** eingeschlossenen Gastes ein [2]Catenan zu synthetisieren^[188]. Dieser Versuch schlug fehl, möglicherweise weil das Gastmolekül (mit 28 Bindungslängen) zu kurz war, um die Wand des Cyclodextrins umringen zu können. Erst 35 Jahre später gelang Stoddart et al. die Synthese zweier [2]Catenane **32** und **33** und zweier [3]Catenane **34** und **35** aus der Einschlußverbindung des Bitolylderivates **31** in Heptakis(2,6-di-*O*-methyl)- β -cyclodextrin **17b**^[189] (Schema 12). Zur Verknüpfung des Gastmoleküls zum Cyclus wurde die Reaktion terminaler Aminogruppen mit Terephthaloyldichlorid ausgewählt, da sie auch in wäßriger Lösung mit guter Ausbeute abläuft. Die entstehenden Catenane können wegen ihrer Amphiphilie einfach vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden. Somit konnten die Erfordernisse für die Bildung der Einschlußverbindung, die gewünschte Reaktion und die Abtrennung der Zielverbindung gut in Einklang gebracht werden. Enttäuschend war die geringe Ausbeute am Catenan **32** von nur 3% trotz der hohen Stabilität von **17b** · **31** ($K_s > 10000 \text{ M}^{-1}$). Möglicherweise ist in **17b** · **31** die Reaktivität der Aminogruppen herabgesetzt, obwohl die Länge des Gastes **31** 35 Bindungslängen beträgt. Erstaunlicherweise können auch die Catenane mit den 84gliedrigen Ringen, **33**, **34** und **35**, in Ausbeuten von ca. 1% nachgewiesen werden, obwohl zu ihrer Bildung vier statt zwei Bindungen geknüpft werden müssen.

5.2. Synthese von [2]Rotaxanen

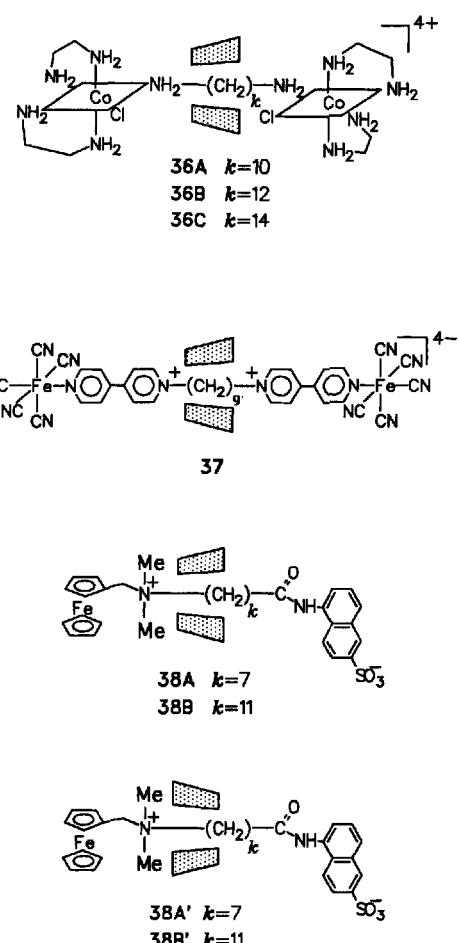
Im Jahre 1981 setzten Ogino und Ohata α, ω -Alkandiyl diamine, eingeschlossen in **1a** oder **1b**, auf beiden Seiten mit sterisch anspruchsvollen Cobalt(II)-Komplexen zu [2]Rotaxanen **36** um (Schema 13)^[190]. Die Ausbeute nimmt mit steigender Ringgröße ab, mit der Länge der Alkylkette *k* zu und erreicht bei *k* = 12 ein Maximum mit 19 % der Theorie (Tabelle 3)^[190b]. Bei zu kleiner Kettenlänge, *k* = 8, werden die Aminogruppen wahrscheinlich zu stark durch den Wirt abgeschirmt, bei zu großer

Schema 12. Synthese von [2]- und [3]Catenanen aus **17b** [189].

assoziiieren die Alkylgruppen womöglich. Als Lösungsmittel diente DMSO. Da die Stabilitätskonstanten darin sehr gering sind^[191], müssen sehr hohe Konzentrationen an Wirt und Guest eingesetzt werden.

In ähnlicher Weise erhielten Wylie und Macartney durch Umsetzung der Einschlußverbindung aus 1,1'-Nonamethylenbis-(4,4'-bipyridinium) und **1a** mit einem sterisch anspruchsvollen Eisen(II)-cyanokomplex in wäßriger Lösung das [2]Rotaxan **37**^[192]. Da der entstehende Eisenkomplexe nicht kinetisch stabil ist ($k_d = 1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$), findet ein sehr langsamer Austausch zwischen dem Rotaxan **37** und der freien hantelförmigen Verbindung und **1a** statt^[192].

Stabile Rotaxane entstehen nur bei kovalenter Anknüpfung der Sperrgruppen an ein eingeschlossenes Guestmolekül. Ishaq und Kaifer gelangten durch Knüpfen einer Amidbindung zu einer Mischung der beiden isomeren [2]Rotaxane **38A** und **38A'**



Schema 13. Hydrophile [2]Rotaxane aus Cyclodextrinen [190–193].

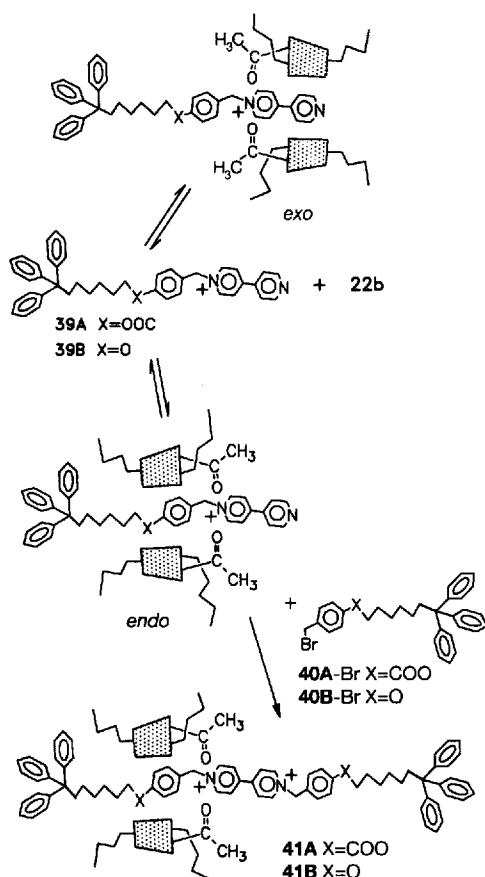
Tabelle 3. Synthese von [2]Rotaxanen nach Ogino und Ohata [190 b].

Wirt	k in $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_k-\text{NH}_2$	[2]Rotaxan	Ausbeute [%]
1a	8	-	0
1a	10	36A	5.7
1a	12	36B	19
1a	14	36C	12
1b	12	36D	6.7

sowie **38B** und **38B'** in 15% Ausbeute^[193]. Erstaunlicherweise ist das Isomer **38A** stabil, also ein Rotaxan, während **38A'** langsam in die Hantel und **1a** dissoziert^[194]. Folglich hängt die sterische Hinderung beim Abfädeln von der Orientierung des Cyclodextrins ab.

Bei diesen Rotaxansynthesen besteht die Schwierigkeit, die Bedingungen für die Verknüpfungsreaktion und für die Wirt-Gast-Wechselwirkung in Einklang zu bringen. Wasser ist zwar das optimale Lösungsmittel für die Bildung von Einschlußverbindungen, aber als Reaktionsmedium für das Anknüpfen der Sperrgruppen nur wenig geeignet, da die Reagentien darin meist schlecht löslich sind und durch Hydrolyse verbraucht werden. Daher lag es nahe, den Aufbau von [2]Rotaxanen in inertnen organischen Lösungsmitteln mit exolipophilen Cyclodextrinen zu versuchen. Tatsächlich sind Per(3-O-acyl-2,6-di-O-alkyl)cyclodextrine, z.B. **22b**, in der Lage, Gäste wie die einseitig ge-

spernten 4,4'-Bipyridinium-Ionen **39** zu komplexieren (Schema 14). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurden zwei Orientierungen des Wirtes **22b** bezüglich des Gastes, die *exo*- und die *endo*-



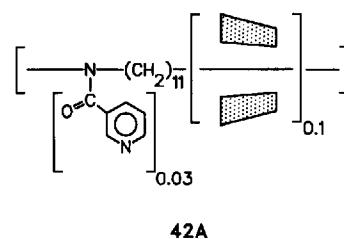
Schema 14. Synthese von lipophilen [2]Rotaxanen aus den *endo*-Komplexen von einseitig gesperrten Bipyridinium-Ionen [78e, 108e].

Form, unterschieden^[108e]. Durch Anknüpfen der Sperrgruppe **40 A** (als Bromid) an den Komplex **22 b · 39 A** entsteht in 19% Ausbeute das lipophile [2]Rotaxan **41 A**^[78e]. Für die Bausteine **39 B** und **40 B** ist die Ausbeute am analogen [2]Rotaxan **41 B** sogar noch höher ($^1\text{H-NMR}$: 50%, isoliert: 36%)^[108e]. Beide [2]Rotaxane **41** zeigen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine ausgeprägte Signalverdoppelung für die Protonen der Hantelachse. Diese Signalverdoppelung und NOE-Untersuchungen zeigen, daß sich das Cyclodextrinmolekül nicht etwa in der Mitte der Hantel, sondern bevorzugt auf einer Hälfte aufhält. Beide Hälften der Hantel wurden durch Deuterierung der benzylischen Methylengruppe der Sperrgruppe **40 B** unterscheidbar gemacht. Damit wurde gezeigt, daß sich der Wirt im Rotaxan einheitlich auf der Seite des ursprünglichen Gastmoleküls **39 B** befindet. Folglich reagiert nur der *endo*-Komplex mit **40-Br**. Beim *exo*-Komplex ist die endständige Pyridingruppe wahrscheinlich durch den Wirt gegen einen Angriff des Benzylbromids abgeschirmt^[108e]. Diese selektive Umsetzung einer Wirt-Gast-Verbindung bestimmter Orientierung könnte zum gezielten Aufbau von [2]Rotaxanen mit einer unsymmetrischen Hantelkomponente genutzt werden.

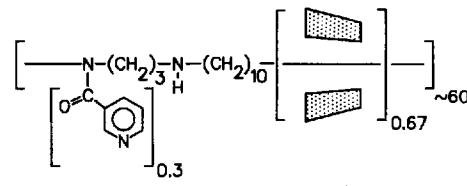
5.3. Synthese von Polyrotaxanen

Polyrotaxane können durch Reaktion axialer polymerer Einschlußverbindungen mit Sperrgruppen oder durch polymeranaloge Umsetzung reaktiver Polymere mit monomeren Einschlußverbindungen erzeugt werden. Im ersten Fall sind die Rotaxanachsen Bestandteil der Polymerhauptkette (Hauptketten-Polyrotaxane), im zweiten zweigen sie als Seitenketten von dieser ab (Seitenketten-Polyrotaxane).

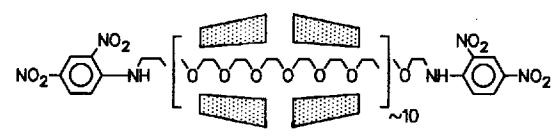
Ausgehend von den Einschlußverbindungen der Polyamine **26 B** und **26 C** mit **1 a** erhielten wir durch partielle polymeranaloge Umsetzung der Aminogruppen mit Nicotinoylchlorid in guten Ausbeuten die wasserlöslichen Hauptketten-Polyrotaxane **42** (Schema 15)^[1166], die zweckmäßig durch Dialyse gereinigt



42A



42B



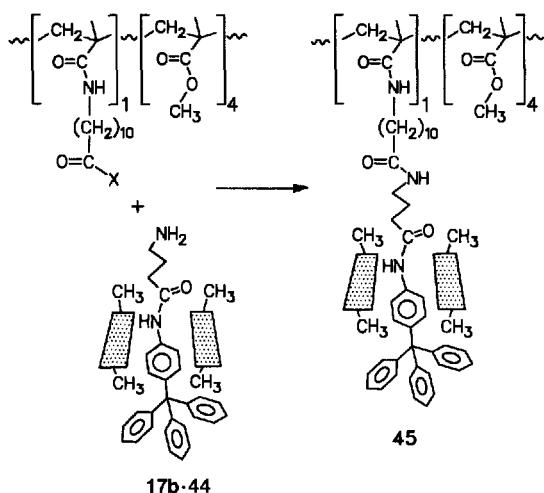
43

Schema 15. Hauptketten-Polyrotaxane aus **1 a** [166, 195].

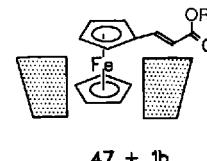
wurden. Etwa vierzig Ringe konnten bei **42 B** permanent auf der Kette gehalten werden. Nicotinoylgruppen sind zum Blockieren der größeren Ringe **1 b** bereits zu klein. Es müssen an ihrer Stelle größere Substituenten wie 2,4-Dinitro-5-aminophenylgruppen verwendet werden^[1169]. Durch Reaktion der endständigen Aminogruppen eines in **1 a** eingeschlossenen Polyethylenoxids mit Sangers Reagens wurde von Harada et al. das Polyrotaxan **43** mit etwa zwanzig Ringen auf der Kette synthetisiert^[1195]. Dieses ist in Wasser bei pH > 12 und in DMSO löslich. Seine Abtrennung erfolgte durch GPC.

Zur Synthese eines Seitenketten-Polyrotaxans (Schema 16) wurde von Ritter et al. die Einschlußverbindung des einseitig gesperrten Gastmoleküls **44** in **17 b** mit den Seitengruppen eines reaktiven Kammpolymers umgesetzt^[1196]. Zur Reinigung wurde das polymere Produkt **45** mehrfach umgefällt.

AUFSÄTZE

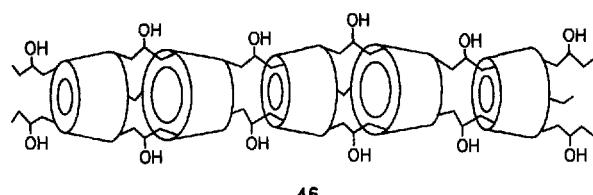
Schema 16. Seitenketten-Polyrotaxan aus 17b [196]. X = OCO₂Et.

von Carbonsäuren^[200], Phosphorsäuren^[201] und Schwefelsäure^[202]. Dabei wirkt eine deprotonierte sekundäre Hydroxygruppe, wahrscheinlich OH(2), als Nucleophil, da diese die höchste Acidität aufweist. Aus dieser Hydroxygruppe bildet sich ein Cyclodextrinester, der anschließend zum Cyclodextrin und der freien Säure hydrolysiert wird^[140, 203]. Die katalytische Aktivität des Cyclodextrins ist um so größer, je stabiler die Einschlußverbindung ist^[204] und je näher sich darin eine OH(2)- und die Estergruppe des Gastes kommen^[140]. Die Optimierung der Struktur des Gastes führte zu Carbonsäureestern, die von **1b** extrem schnell gespalten werden. So wird die Verseifung des Ferrocenylesters **47** (Schema 17) durch **1b** auf das



5.4. Synthese von röhrenförmigen Polymeren

Bisher wurden nur Synthesen beschrieben, bei denen eine chemische Reaktion an einem eingeschlossenen Gastmolekül durchgeführt wurde. Im folgenden soll die kovalente Verknüpfung aufgefädelter Ringe zu röhrenförmigen (tubularen) Polymeren beschrieben werden. Der polymere „Faden“ hat dabei die Aufgabe, die Ringe stapelartig anzzuordnen. Harada et al.

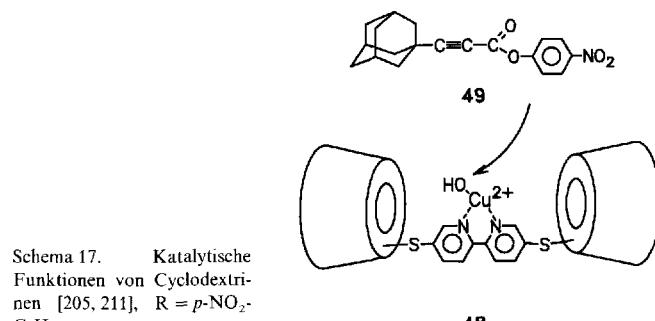


setzten das Polyrotaxan **43**, gelöst in 10proz. NaOH, mit Epichlorhydrin um^[197]. Durch GPC konnten sie zeigen, daß nur eine Vernetzung längs der Polymerkette unter Bildung von Hydroxypropylenbrücken stattfand. Anschließend wurden die Sperrgruppen mit 25proz. NaOH abgespalten und der Faden durch GPC entfernt. Zurück blieb die Röhre **46**, bestehend aus etwa 15 mehrfach verbrückten Cyclodextrineinheiten^[197].

6. Wirt-Gast-Katalyse

Die definierte räumliche Beziehung zwischen den Bausteinen einer supramolekularen Struktur ermöglicht Reaktionen unter topochemischer^[198] Kontrolle. Insbesondere die Beeinflussung von Reaktionen am Gast durch den Wirt (Wirt-Gast-Katalyse) hat große Bedeutung erlangt. Im folgenden sollen die wichtigsten katalytischen Funktionen von Cyclodextrinen dargelegt werden^[199].

Verläuft die Katalyse über eine vorübergehende kovalente Verknüpfung von Wirt und Gast, spricht man von *kovalenter Katalyse*. Am meisten untersucht ist die katalytische Aktivität der Cyclodextrine bei der Verseifung von Estern. So beschleunigen Cyclodextrine die alkalische (pH > 11) Verseifung der Ester

Schema 17. Katalytische Funktionen von Cyclodextrinen [205, 211], R = p-NO₂-C₆H₄.

10⁵fache beschleunigt^[205]. Das Cyclodextrin wird dabei allerdings verbraucht, da die Spaltung des entstehenden Cyclodextrinesters sehr langsam ist.

Cyclodextrine ($pK_s = 12.2$) sind erst ab $\text{pH} > 11$ in der Ester-spaltung katalytisch aktiv. Wünschenswert wäre eine Katalyse bei niedrigeren pH-Werten. Daher wurden funktionelle Gruppen an Cyclodextrinen angebracht, die bereits bei einem niedrigeren pH-Wert deprotoniert werden. Mit dem Imidazolrest ($pK_s = 7.04$)^[206] konnte die katalytische Aktivität des Cyclodextrins nicht nur bedeutend gesteigert, sondern auch das pH-Optimum zu $\text{pH} = 8$ verschoben werden^[38, 203, 207]. Die Aktivität hängt von der Stellung der Imidazolgruppe am Cyclodextrinmolekül ab. Eine Imidazolgruppe an der Seite der sekundären OH-Gruppen bewirkt eine größere Geschwindigkeitszunahme als eine an der Seite der primären OH-Gruppen^[38, 207e]. Die höchste Aktivität, eine 1100fache Erhöhung der Geschwindigkeit der Hydrolyse von 4-Nitrophenylacetat, wurde von Toda et al. für ein Heptakis(2,6-di-O-methyl)- β -cyclodextrin mit einer 4-Imidazoylethylgruppe an O(3) gefunden^[207c]. Mit ihm wurde die hundertfache Substratmenge umgesetzt. Folglich wird auch das kovalente Intermediat wieder schnell gespalten.

An aminfunktionalisierte Cyclodextrine können Übergangsmetall-Ionen wie Zn^{2+} oder Cu^{2+} koordiniert werden, um damit Metalloenzyme nachzuahmen. Damit wurde die Spaltung von Estern^[208], cyclischen Phosphaten^[209] und die Hydratisie-

rung von Kohlendioxid^[210] katalysiert. Kürzlich wurde gar ein ditoper Katalysator, **48**, vorgestellt, welcher die Hydrolysegeschwindigkeit bei passenden Estern wie **49** bei pH = 7 bis auf das 220 000fache steigern kann^[211]. Leider beschränken sich alle bisher beschriebenen großen Beschleunigungen auf die Verseifung weniger aktivierter Ester (z.B. *p*-Nitrophenolate), so daß an eine Anwendung dieser Katalysatoren noch nicht zu denken ist^[212]. Cyclodextrine können neben der Verseifung von Estern auch andere Reaktionen beschleunigen. So beschleunigen Pyridoxamin-substituierte Cyclodextrine die Reduktion von α -Ketocarbonsäuren^[67]. Mit Hilfe von Porphyrin-substituierten Cyclodextrinen lassen sich Alkene epoxidieren^[213].

Cyclodextrine können auch Reaktionen an eingeschlossenen Gastmolekülen beschleunigen, ohne eine kovalente Bindung zu bilden. Sie wirken dabei wie ein „Reaktionsgefäß“. So wird die elektrophile Substitution an Arenen (z.B. die Chlorierung^[214], die Carboxylierung^[215] und die Azokupplung^[216]) durch Cyclodextrine beschleunigt. Offenbar wird der σ -Komplex in der Einschlußverbindung durch die Donorwirkung des Cyclodextrins stabilisiert. Dies kann so weit gehen, daß der σ -Komplex spektroskopisch nachweisbar wird^[217]. Meist führt der Einschluß zu einer Verringerung des Anteils an *ortho*- und *meta*-Produkten, was auf eine Abschirmung dieser Positionen durch den Wirt zurückzuführen ist^[214, 218]. Bei einer Reihe anderer Reaktionen wurde ebenfalls die Regio-^[219] oder die Enantioselektivität^[220] durch den Einschluß eines Eduktes in Cyclodextrine beeinflußt.

Durch den gemeinsamen Einschluß zweier Gastmoleküle (vgl. Schema 7e) werden diese komprimiert, was insbesondere pericyclische Reaktionen begünstigt. So werden durch **1b** und **1c** inter-^[221] und intramolekulare [4 + 2]-Diels-Alder-Reaktionen^[222] oder [2 + 2]-Photodimerisierungen^[113b, 150b, 223] beschleunigt und die Ausbeuten erhöht. Auch werden die Regio- und die Enantioselektivität beeinflußt^[222, 221b].

7. Physikalische Funktionen supramolekularer Strukturen aus Cyclodextrinen

Neben den bisher besprochenen chemischen Funktionen supramolekularer Strukturen sind auch physikalische Funktionen wie die Erkennung^[92b] und die Translokation (Retention oder Transport)^[224] von Gastmolekülen zu nennen. Das Zusammenspiel beider Funktionen ist von hohem praktischen Interesse, da es die Trennung von Verbindungen ermöglicht.

7.1. Molekulare Erkennung

Bildet ein Wirt mit zwei ähnlichen Gästen unterschiedlich stabile Komplexe, so spricht man von molekularer Erkennung. Cyclodextrine können nicht nur die Dicke und die Länge eines Gastmoleküls erkennen, sondern wegen ihrer Chiralität auch enantiomere Gastmoleküle voneinander unterscheiden. Diastereomere Wirt-Gast-Komplexe sind sowohl mit hydrophilen^[28, 141b, 225] als auch mit lipophilen Cyclodextrinen^[226] bekannt. Die für die chirale Erkennung maßgeblichen Wechselwirkungen wurden mit dem Computer simuliert^[21b, 226, 27].

7.2. Selektive Retention von Gastmolekülen an immobilisierten Cyclodextrinen

Um einen Gast aus einem Stoffstrom zurückhalten zu können, muß der Wirt an einen festen Träger gebunden sein. Je stärker ein Gast mit dem immobilisierten Wirt wechselwirkt, desto langsamer wird er sich im Stoffstrom vorwärtsbewegen. Von Armstrong et al. wurden erstmals hydrophile Cyclodextrine an Kieselgel immobilisiert und daran eine Vielzahl von Gastmolekülen, insbesondere Racemate, flüssigkeitschromatographisch getrennt^[228]. König, Wenz et al. zeigten, daß sich lipophile Cyclodextrine (z.B. **21a**^[229], **21b**^[230], **21c**^[231], **23a**^[232] oder **23b**^[233]), aufgetragen in Kapillaren, hervorragend als stationäre Phasen zur gaschromatographischen Trennung von Enantiomeren eignen. Auch die polareren, permethylierten Cyclodextrine **20** zeigen in einem lipophilen Medium sehr gute Trennleistungen^[234]. Immobilisiertes Permethyl- β -cyclodextrin ist auch für die Chromatographie mit überkritischen Flüssigkeiten einsetzbar, mit der auch nichtflüchtige Substanzen hochauflösend getrennt werden können^[234d, e]. Die chromatographische Trennung an cyclodextrinhaltigen stationären Phasen entwickelte sich zu einer breit anwendbaren Analysenmethode^[235] für praktisch wichtige Substanzen wie Aromastoffe^[236], Pheromone^[237], Anästhetika^[238], Pharmaka^[239], Agrochemikalien^[240] und Umweltgifte^[241].

7.3. Transport von Gastmolekülen mit mobilen Cyclodextrinen

Der Transport eines Gastmoleküls in oder durch eine flüssige Phase beruht meist auf der Erhöhung der Löslichkeit durch die Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes. Dieser Transport kann zur Phasentransferkatalyse chemischer Reaktionen^[26a, 242] oder zur Trennung verschiedener Gastmoleküle genutzt werden^[243]. So wurden mit hydrophilen Cyclodextrinen hydrophobe Gastmoleküle durch eine wässrige Phase^[242a, c, 243], mit lipophilen Cyclodextrinen ionische Gastmoleküle durch eine lipophile Phase^[26a] und mit einem amphiphilen Derivat Kationen durch eine Liposomenmembran^[244] transportiert. Mit geladenen Cyclodextrinen können eingeschlossene neutrale Gastmoleküle in einem elektrischen Feld transportiert werden^[245].

8. Anwendungen

Cyclodextrine und deren Derivate werden bereits weltweit für die Formulierung von Pharmaka^[83a, 246] und Kosmetika, in der Lebensmitteltechnologie^[247] und im technischen Bereich^[248] eingesetzt. Mit Ausnahme des letzten Bereiches unterliegen diese Anwendungen meist noch den Prüfungen der nationalen Zulassungsbehörden. Für Cyclodextrine, insbesondere für Hydroxypropyl- β -cyclodextrin, wurden daher bereits umfangreiche Studien über die Toxizität, Mutagenität, Teratogenität und Carcinogenität angefertigt^[249]. Dabei wurden bisher keine auffälligen Gefahrenmomente gefunden. Einzig eine Schädigung der menschlichen Erythrocyten wurde für hohe Konzentrationen an **1a**, **1b** und **1c** festgestellt^[250]. Selbst diese

kann jedoch durch Verwendung der Hydroxypropylidenate vermieden werden^[17]. Zur Zeit sind Cyclodextrine bereits in Japan und Ungarn generell sowie in Dänemark und Frankreich in Einzelfällen als Zusätze für Lebensmittel zugelassen. Cyclodextrine sind der oft ähnlich wirkenden Stärke überlegen, da sie kein Nährboden für Mikroorganismen sind.

Bei den meisten Anwendungen wird die Bildung von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen zur Modifizierung von physikalischen oder chemischen Eigenschaften der Gastmoleküle eingesetzt. Analytische Anwendungen wurden bereits erwähnt. Cyclodextrine können sowohl zur Erhöhung als auch zur Erniedrigung der Verfügbarkeit eines Wirkstoffes dienen und diesen vor Abbau schützen.

8.1. Erhöhung der Verfügbarkeit von Wirkstoffen

Durch den Einschluß hydrophober Wirkstoffe in Cyclodextrine kann die Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe gesteigert werden. Mit der Erhöhung der Löslichkeit erreicht man eine vereinfachte Formulierung und eine verbesserte Aufnahme der Wirkstoffe^[251]. Gegenüber den ebenfalls zu diesem Zweck verwendeten Tensiden besitzen Cyclodextrine den Vorteil, daß sie für empfindliche biologische Systeme wie die Zellmembranen von Erythrocyten besser verträglich sind^[249]. Hydroxypropylcyclodextrine dienen z.B. der Solubilisierung von parenteral verabreichten Arzneimitteln^[252]. Besonderes Interesse hat die Solubilisierung von Insulin^[253] und Steroid-Hormonen^[154] sowie von antiviralen Wirkstoffen^[255] für die nasale Applikation gefunden.

Lipophile Cyclodextrine, z.B. **22b**, beschleunigen bereits in kleinen Mengen das Abbinden von Cyanacrylat-Klebstoffen. Die Beschleunigung dieser Polymerisation beruht wahrscheinlich auf der Solubilisierung ionischer Initiatoren^[256].

8.2. Erniedrigung oder Verzögerung der Verfügbarkeit von Wirkstoffen

Die Bildung von schlecht löslichen Cyclodextrin-Einschlußverbindungen, insbesondere ausgehend von **1b**, kann zur Abtrennung unerwünschter Stoffe (z.B. Cholesterin aus Flüssig-Ei^[247], Arenen aus Abwässern^[257] oder Nicotin und Kondensat aus Zigarettenrauch^[258]) und zur Verkapselung von Wirkstoffen genutzt werden. Die Verkapselung eines Wirkstoffes verzögert dessen Freigabe und verlängert damit die Wirkungsdauer^[259]. Auch der Dampfdruck von Gastmolekülen kann durch den Einschluß in Cyclodextrine erniedrigt werden. Zum einen ermöglicht dies die wohldosierte, lang anhaltende Freigabe von angenehmen Aromen (Kamillen-, Rosen-, Limonen-, Zitronen- oder Pfefferminzöl)^[260]. Dazu können die Cyclodextrine auch an Gebrauchsgütern (z.B. an Textilien) immobilisiert werden^[261]. Zum anderen können störende Geruchsstoffe (z.B. Stoffwechselprodukte oder Mercaptane in Haarpflegemitteln) durch Cyclodextrine maskiert werden^[262]. Sogar die Viskosität von polymeren Verdickungsmitteln lässt sich mit Cyclodextrinen steuern: Unter Zusatz von **1** entstehen gut verarbeitbare, niedrigviskose Lösungen assoziierender Polymere. Wahrscheinlich werden durch den Einschluß von Seitenketten Polymer-Poly-

mer-Wechselwirkungen unterdrückt. Sobald man jedoch den Wirt durch einen monomeren Gast absättigt, werden die Seitenketten freigesetzt und die Polymere bilden hochviskose Lösungen^[248].

8.3. Stabilisierung von Wirkstoffen

Insbesondere im kristallinen Zustand bieten Cyclodextrine dem eingeschlossenen Gastmolekül Schutz vor dem Abbau durch Autoxidation, Photolyse oder Hydrolyse. Zum Beispiel können durch den Einschluß in Cyclodextrine empfindliche Aromastoffe wie die aus Zwiebel, Dill, Knoblauch und Meerrettich^[262] oder Vitamine^[263] über lange Zeit stabilisiert werden.

9. Ausblick

Die Entwicklung auf dem Cyclodextrinengebiet wird auch in den nächsten Jahren stürmisch weitergehen, insbesondere dann, wenn Cyclodextrine für weitere Anwendungen im Lebensmittel- und Pharmabereich zugelassen werden.

Bei der Synthese von Cyclodextrinderivaten wird es in Zukunft darauf ankommen, einfachere und besser reproduzierbare Verfahren auszuarbeiten. Zur Charakterisierung der Struktur müssen alle verfügbaren Methoden der Chromatographie und der Spektroskopie herangezogen werden. Für die Bestimmung der Stöchiometrie und Stabilität von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen wäre eine Standardisierung der Meß- und Auswerteverfahren hilfreich, um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Unter den verfügbaren Meßmethoden kommen der ¹H-NMR-Spektroskopie und der Mikrokalorimetrie besondere Bedeutung zu, da diese weitgehend universell einsetzbar sind.

Faszinierend wird sein, die hier gezogenen und auch tatsächlich existierenden Grenzen zwischen präparativer, physikalischer, theoretischer, makromolekularer, biomimetischer, analytischer und pharmakologischer Chemie zu überschreiten. So sind katalytisch aktive Catenane und Rotaxane denkbar. Auch könnten Rotaxane oder Cyclodextrinkatalysatoren in größere supramolekulare Strukturen, z.B. Monoschichten oder Vesikel, eingebaut werden, um darin interessante Funktionen auszuüben. In röhrenförmigen Polymeren könnten Polymere definierter Länge synthetisiert werden. Das langsame Abfädeln von Polymerketten könnte zur programmierten Freisetzung mehrerer Wirkstoffe genutzt werden. Schließlich wäre der Brückenschlag zum großen Vorbild, der Biochemie, schon wegen des gemeinsamen Lösungsmittels Wasser praktikabel und durchaus lohnend. Der Phantasie sind keine Grenzen gesetzt!

Mein Dank gilt den Mitarbeitern in meiner Arbeitsgruppe und in der von Prof. W. A. König, Universität Hamburg, für Diskussionen und die Durchsicht des Manuskriptes. Außerdem bin ich der Wacker-Chemie GmbH, München, und der Henkel KGaA, Düsseldorf, sowie dem Bundesministerium für Forschung und Technologie (Projekt BEO 22/0319055 A) und dem Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz, für die bereitwillige Unterstützung meiner Arbeit auf diesem Gebiet dankbar.

Eingegangen am 21. Dezember 1992 [A 936]

- [1] A. Villiers, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1891**, *112*, 536.
- [2] *Nachwachsende Rohstoffe – Perspektiven für die Chemie* (Hrsg.: M. Eggersdorfer, S. Warwel, G. Wulff), VCH, Weinheim, **1993**.
- [3] W. Saenger, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 343; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344.
- [4] Am 30. August 1993 waren vom Chemical Abstract Service 7131 Arbeiten registriert, die seit dem Jahr 1979 über Cyclodextrine veröffentlicht worden waren.
- [5] Andere Übersichtsartikel: a) M. L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer, Berlin, **1978**; b) J. Szejtli, *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akadémia Kiadó, Budapest, **1982**; c) „Cyclodextrin Technology“: J. Szejtli in *Topics in Inclusion Science* (Hrsg.: J. E. D. Davies), Kluwer, Dordrecht, **1988**; d) R. J. Clarke, J. H. Coates, S. F. Lincoln, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1988**, *46*, 205.
- [6] Lit. [5c], S. 26.
- [7] Erst in jüngerer Zeit wurden CG-Tasen isoliert, die bevorzugt eine Ringgröße erzeugen: a) *New Trends in Cyclodextrins and Derivatives* (Hrsg.: D. Duchêne), Editions de Santé, Paris, **1991**; b) G. Schmid in [7a], S. 25.
- [8] a) H. Vakaliu, M. Miskolci-Torok, J. Szejtli, M. Jarai, G. Seres (Chinoin), HU-B 16098, **1977** [*Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 91923]; b) E. Flaschel, J. P. Landert, A. Renken in *Proc. 1st Int. Symp. on Cyclodextrins* (Hrsg.: J. Szejtli), Reidel, Dordrecht, **1982**, S. 41.
- [9] a) Y. Takahashi, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 277; b) *ibid.* **1987**, *169*, 127.
- [10] P. C. Manor, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3630.
- [11] K. K. Chacko, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1708.
- [12] a) K. Lindner, W. Saenger, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 694; b) *Carbohydr. Res.* **1982**, *99*, 103; c) C. Betzel, W. Saenger, B. E. Hingerty, G. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7545; d) V. Zabel, W. Saenger, S. A. Mason, *ibid.* **1986**, *108*, 3664.
- [13] K. Harata, *Chem. Lett.* **1984**, 641.
- [14] T. Fujiwara, N. Tanaka, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1990**, 739.
- [15] W. Saenger in *Inclusion Compounds* (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Academic Press, London, **1984**, S. 231.
- [16] a) M. Kitagawa, H. Hoshi, M. Sakurai, Y. Inoue, R. Chujo, *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, c1; b) M. Sakurai, M. Kitagawa, Y. Inoue, R. Chujo, *ibid.* **1990**, *198*, 181.
- [17] G. Wenz, C. Apel, unveröffentlicht.
- [18] M. J. Jozwiakowski, K. A. Connors, *Carbohydr. Res.* **1985**, *143*, 51.
- [19] D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, E. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 353.
- [20] A. K. Chatjigakis, C. Donze, A. W. Coleman, P. Cardot, *Anal. Chem.* **1992**, *64*, 1632.
- [21] a) J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren, *J. Mol. Biol.* **1988**, *203*, 241; b) K. B. Lipkowitz, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6357; c) W. Linert, P. Margl, I. Lukovits, *Comput. Chem.* **1992**, *16*, 61.
- [22] a) D. J. Wood, F. E. Hruska, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1735; b) M. Vincendon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1981**, 129; c) R. I. Gelb, L. M. Schwartz, D. A. Laufer, *Bioorg. Chem.* **1982**, *11*, 274.
- [23] Übersichten: a) A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1417; b) M. Yalpani, *ibid.* **1985**, *41*, 2957.
- [24] a) J. Boger, R. J. Corcoran, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2190; b) J. Szejtli, A. Liptak, I. Jodal, P. Fügedi, P. Nanasi, A. Neszmelyi, *Starch/Stärke* **1980**, *32*, 165.
- [25] a) B. W. Müller, U. Brauns, *Pharm. Res.* **1985**, 309; b) C. T. Rao, B. Lindberg, J. Lindberg, J. Pitha, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1327.
- [26] a) N. Kunieda, H. Taguchi, S. Shiode, M. Kinoshita, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1982**, *3*, 395; b) M. Komiyama, H. Yamamoto, H. Hirai, *Chem. Lett.* **1984**, 1081; c) H. Yoshihi, N. Kunieda, M. Kinoshita, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1985**, 263.
- [27] a) K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3331; b) K. Fujita, T. Ishizu, K. Osbiro, K. Obe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2960.
- [28] K. Kano, K. Yoshiyasu, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, *17*, 1278.
- [29] T. Eiki, T. Horiguchi, Y. Karawazaki, W. Tagaki, *Mem. Fac. Eng. Osaka City Univ.* **1984**, *24*, 573.
- [30] a) K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura, *Carbohydr. Res.* **1989**, *187*, 203; b) P. Fügedi, *ibid.* **1989**, *192*, 366.
- [31] S. Bulusu, T. Axenrod, B. Liang, Y. He, L. Yuan, *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 1018.
- [32] a) Y. Kuroda, O. Kobayashi, Y. Suzuki, H. Ogoshi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7225; b) Z. Szurmai, A. Liptak, J. Szejtli, *Starch/Stärke* **1990**, *42*, 447; c) H. Parrot-Lopez, C. C. Ling, P. Zhang, A. Baszkin, G. Albrecht, C. D. Rango, A. W. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5479.
- [33] K. Takeo, K. Uemura, H. Mitoh, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 293.
- [34] a) S. Kamitori, K. Hirotsu, T. Higuchi, K. Fujita, H. Yamamura, T. Imoto, J. Tabushi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, *7*; b) J. Defaye, A. Gadelle, A. Guiller, R. Darcy, T. O'Sullivan, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 251.
- [35] R. C. Petter, J. S. Salek, C. T. Sikorski, G. Kumaravel, F.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3860.
- [36] Als Nebenprodukt kann das 3,6-Anhydroderivat entstehen: G. Wenz, G. Nelles, unveröffentlicht.
- [37] L. D. Melton, K. N. Slessor, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 29.
- [38] K. R. Rao, T. N. Srinivasan, N. Bhanumathi, P. B. Sattur, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 10.
- [39] a) R. Breslow, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1390; b) H. Ikeda, Y. Nagano, Y.-Q. Du, T. Ikeda, F. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5045; c) T. Tahara, K. Fujita, T. Koga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1409; d) A. R. Khan, L. Barton, V. T. D'Souza, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1112; e) A. W. Coleman, P. Zhang, C.-C. Ling, J. Mahuteau, H. Parrot-Lopez, M. Miocque, *Supramol. Chem.* **1992**, *1*, 11.
- [40] a) K. Fujita, S. Nagamura, T. Tahara, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3233; b) K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, *ibid.* **1986**, *108*, 2030.
- [41] P. R. Ashton, P. Ellwood, I. Staton, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 80.
- [42] A. Gadelle, J. Defaye, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 94; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 78.
- [43] a) R. Breslow, S. Chung, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4353; b) H. Ikeda, Y. Nagano, Y.-Q. Du, T. Ikeda, F. Toda, *ibid.* **1993**, im Druck.
- [44] Lit. [5c], S. 19.
- [45] a) P. Mischnick, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 233; b) P. Mischnick, R. Krebs, *ibid.* **1989**, *187*, 197; c) P. Mischnick in [7a], S. 249.
- [46] A. Hernandez, M. Alonso-Lopez, M. Martin-Lomas, C. Pascual, S. Penades, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5457.
- [47] F. Djedaini, J. Desalos, B. Perly, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1990**, *28*, 785.
- [48] B. Casu, G. Scovenna, A. J. Cifonelli, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* **1978**, *63*, 13.
- [49] J. Szejtli, L. Kandra, *J. Inclusion Phenom.* **1987**, *5*, 639.
- [50] a) Y. Kubota, T. Tanimoto, S. Horiyama, K. Koizumi, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 159; b) T. Tanimoto, Y. Kubota, N. Nakanishi, K. Koizumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 318.
- [51] a) J. Pitha, L. Szabo, H. M. Fales, *Carbohydr. Res.* **1987**, *168*, 191; b) T. Irie, K. Fukunaga, J. Pitha, K. Uekama, H. M. Fales, E. A. Sokolowski, *ibid.* **1989**, *192*, 167; c) Y. Kubota, T. Tanimoto, S. Horiyama, K. Koizumi, *ibid.* **1989**, *192*, 159; d) K. Koizumi, T. Tanimoto, Y. Okada, N. Nakanishi, N. Kato, Y. Tagaki, H. Hashimoto, *ibid.* **1991**, *215*, 127.
- [52] C. M. Spencer, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 1323.
- [53] K. Koizumi, Y. Kubota, T. Utamura, S. Horiyama, *J. Chromatogr.* **1986**, *368*, 329.
- [54] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, J. J. Bradshaw, D. A. Laufer, *Bioorg. Chem.* **1980**, *9*, 299.
- [55] D. Rong, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4275.
- [56] J. Canceill, L. Jullien, L. Lacombe, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 791.
- [57] B. Pöpping, A. Deratani, *Makromol. Chem. Rapid. Commun.* **1992**, *13*, 237.
- [58] G. Wenz, *Carbohydr. Res.* **1991**, *214*, 257.
- [59] G. Wenz, P. Mischnick, P. Krebs, M. Richters, W. A. König, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1990**, *13*, 724.
- [60] S. F. Lincoln, J. H. Coates, C. J. Easton, S. J. van Eyk, B. M. May, P. Singh, M. A. Stile, M. L. Williams (Australian Commercial Research and Development Ltd.), WO-B 9002141, **1990** [*Chem. Abstr.* **1991**, *114*, 88647].
- [61] B. Perly, F. Djedaini, P. Berthault in [7a], S. 179.
- [62] A. Ueno, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3451.
- [63] T. Murakami, K. Harata, S. Morimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 321.
- [64] a) M. Tanaka, Y. Kawaguchi, T. Niimae, T. Shono, *J. Chromatogr.* **1984**, *314*, 193; b) S. Cottaz, H. Driguez, *Synthesis* **1989**, *10*, 755.
- [65] P. Fügedi, P. Nanasi, *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 173.
- [66] a) I. Tabushi, K. Shimokawa, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1527; b) I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5267.
- [67] R. Breslow, J. W. Canary, M. Varney, S. T. Waddell, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5212.
- [68] K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5533.
- [69] a) K. Fujita, T. Tahara, T. Koga, *Chem. Lett.* **1989**, *821*; b) K. Fujita, T. Tahara, H. Yamamura, T. Imoto, T. Koga, T. Fujioka, K. Mihashi, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 877.
- [70] J. Boger, D. G. Brenner, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7630.
- [71] S. Cottaz, H. Driguez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, *16*, 1088.
- [72] a) *Minutes of the 6th International Symposium on Cyclodextrins* (Hrsg.: A. R. Hedges), Editions de Santé, Paris, **1992**; b) D. Icheln, T. Runge, B. Gehrcke, W. A. König in [72a], S. 616.
- [73] A. W. Coleman, P. Zhang, H. Parrot-Lopez, C. C. Ling, M. Miocque, L. Mascrier, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3997.
- [74] W. A. König, D. Icheln, T. Runge, I. Pförr, A. Krebs, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1990**, *13*, 702.
- [75] B. Casu, M. Reggiani, G. R. Sanderson, *Carbohydr. Res.* **1979**, *76*, 59.
- [76] K. Uekama, N. Hirashima, Y. Horiuchi, F. Hirayama, T. Iijutsu, M. Ueno, *J. Pharm. Sci.* **1987**, *76*, 660.
- [77] F. M. Menger, M. A. Dulany, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 267.

- [78] a) W. A. König, G. Wenz, S. Lutz, E. von der Bey (Macherey-Nagel), DE-B 3810737, 1988 [*Chem. Abstr.* 1989, 113, 24434x]; b) D. R. Alston, P. R. Ashton, T. H. Lilley, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, A. M. Z. Slawin, D. J. Williams, *Carbohydr. Res.* 1989, 192, 259; c) E. von der Bey, M. Gottlieb, G. Wenz in *Minutes of the 5th International Symposium on Cyclodextrins* (Hrsg.: D. Duchêne), Editions de Santé, Paris, 1990, S. 82; d) H. G. Schmarr, B. Maas, A. Mosandl, S. Bihler, H. P. Neukom, K. Grob, *J. High Resolut. Chromatogr.* 1991, 14, 317; e) G. Wenz, E. von der Bey, L. Schmidt, *Angew. Chem.* 1992, 104, 758; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 783.
- [79] a) A. Harada, M. Furue, S.-J. Nozakura, *Polym. J. Tokyo* 1980, 12, 29; b) K. Fujita, S. Ejima, T. Imoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1277; c) J. H. Coates, C. J. Easton, S. J. van Eyk, S. F. Lincoln, B. I. May, C. B. Whalland, M. L. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 2619; d) R. C. Petter, C. T. Sikorski, D. H. Waldeck, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 2325.
- [80] R. Breslow, S. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 9659.
- [81] T. Seo, T. Kajihara, T. Iijima, *Makromol. Chem.* 1987, 188, 2071.
- [82] a) A. Harada, M. Furue, S.-I. Nozakura, *Macromolecules* 1976, 9, 701; b) Y. Kawakami, H. Kamiya, Y. Yamashita, *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* 1986, 74, 291.
- [83] a) U. Brauns, B. W. W. Müller (Janssen Pharmaceutica), EP-B 0149197 B1, 1984 [*Chem. Abstr.* 1985, 103, 166168f]; b) L. Szente, C. E. Strattan in [7a], S. 55.
- [84] a) B. Lindberg, J. Pitha (Janssen Pharmaceutica), WO-B 9012035, 1990 [*Chem. Abstr.* 1991, 114, 143910e]; b) J. Pitha, C. Rao, B. Lindberg, P. Sefers, *Carbohydr. Res.* 1990, 200, 429.
- [85] a) K. Hattori, K. Takahashi (Japan Maize Products), JP-B 62/59601 A2, 1987 [*Chem. Abstr.* 1987, 107, 60951y]; b) K. Yamamoto, A. Matsuda, Y. Tsuchiyama, M. Sato, Y. Yagi, T. Ishikura (Sannaku Co., Ltd.), JP-B 63041505, 1988 [*Chem. Abstr.* 1988, 108, 206598].
- [86] a) Y. Yamamoto, Y. Inoue, R. Chujo, S. Kobayashi, *Carbohydr. Res.* 1987, 166, 156; b) H. Hashimoto in [7a], S. 97.
- [87] a) J. Szejtli, E. Fenyvesi, B. Zsadon, *Starch/Stärke* 1978, 30, 127; b) T. Cserhati, G. Oros, E. Fenyvesi, J. Szejtli, *J. Inclusion Phenom.* 1984, 1, 395.
- [88] H. Hirai, M. Komiyama, H. Yamamoto, *J. Inclusion Phenom.* 1984, 2, 655.
- [89] H. Zemel, M. B. Koch (UOP Inc.), US-A 4958015, 1990 [*Chem. Abstr.* 1991, 114, 45364k].
- [90] B. F. L. Sebille, A. L. E. Deratani, N. Thuaud, G. R. Lelievre (Centre National de la Recherche Scientifique), FR-B 2671087, 1992 [*Chem. Abstr.* 1993, 118, 171408y].
- [91] B. Zsadon, M. Szilasi, F. Tudos, E. Fenyvesi, J. Szejtli, *Starch/Stärke* 1979, 31, 11.
- [92] a) J.-M. Lehn, *Science* 1985, 227, 849; b) *Angew. Chem.* 1988, 100, 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 89; c) *ibid.* 1990, 102, 1347 bzw. 1990, 29, 1304; d) J. Rebek, Jr., *ibid.* 1990, 102, 245 bzw. 1990, 29, 261; e) F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie*, 2. Aufl., Teubner, Stuttgart, 1992; *Supramolecular Chemistry*, Wiley, New York, 1991.
- [93] a) D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* 1974, 183, 803; b) *Acc. Chem. Res.* 1978, 11, 8.
- [94] H.-J. Schneider, *Angew. Chem.* 1991, 103, 1419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1417.
- [95] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* 1938, 71, 1596.
- [96] a) F. Cramer, *Chem. Ber.* 1951, 84, 851; b) F. Cramer, F. M. Henglein, *ibid.* 1957, 90, 2561.
- [97] Dic hier verwendete Klassifizierung berücksichtigt nur die Anordnung des Gastmoleküls zum Wirtmolekül und kann daher sowohl für den kristallinen als auch für den gelösten Zustand angewendet werden. Einschlüsseverbindungen können auch noch hinsichtlich der Anordnung der Cyclodextrinmoleküle im Kristall klassifiziert werden: siehe Lit. [15].
- [98] B. Siegel, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 6869.
- [99] K. A. Connors, M. J. Mulski, A. Paulson, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1794.
- [100] Nur in Ausnahmefällen führte die Zugabe kleiner Mengen an Alkoholen aufgrund spezifischer Wechselwirkungen zu einer Stabilitätszähmung: a) G. Nelson, G. Patonay, I. M. Warner, *J. Inclusion Phenom.* 1988, 6, 277; b) G. Nelson, I. M. Warner, *J. Phys. Chem.* 1990, 94, 576.
- [101] A. Wishnia, S. J. Lappi, *J. Mol. Biol.* 1974, 82, 77.
- [102] A. Buvari, J. Szejtli, L. Barcza, *J. Inclusion Phenom.* 1983, 1, 151.
- [103] H. Schlenk, D. M. Sand, *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2312.
- [104] M. Bastos, L. E. Briggner, I. Shehatta, I. Wadsoe, *J. Chem. Thermodyn.* 1990, 22, 1181.
- [105] a) J. N. J. J. Lammers, J. L. Koole, J. Hurkmans, *Starch/Stärke* 1971, 23, 167; b) J. N. J. J. Lammers, J. L. Koole, A. J. G. van Diemen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1972, 91, 483.
- [106] a) F. Cramer, W. Saenger, H.-C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 14; b) N. Yoshida, A. Seiyama, M. Fujimoto, *J. Phys. Chem.* 1990, 94, 4246.
- [107] a) K. Harata, H. Ueda, *Nature* 1975, 253, 190; b) K. Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1977, 50, 1416; c) K. Harata, H. Ueda, J. Tanaka, *ibid.* 1978, 51, 1627; d) K. Lindner, W. Saenger, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1980, 92, 933; e) K. Harata, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, H. Ogino, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1981, 54, 1954; f) K. Harata, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, *ibid.* 1982, 55, 3904; g) K. Harata, *ibid.* 1982, 55, 2315; h) *ibid.* 1984, 57, 2596; i) D. R. Alston, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 1985, 97, 771; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 786; j) K. Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 1939; k) D. R. Alston, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1602; l) K. Hirotsu, S. Kamitori, T. Higuchi, *ibid.* 1986, 690; m) J. A. Hamilton, L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 5833; n) *ibid.* 1988, 110, 4379; o) S. Kamitori, K. Hirotsu, T. Higuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1988, 61, 3825; p) Y. Odagaki, K. Hirotsu, T. Higuchi, A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 4, 1230; q) B. Klingert, G. Rihs, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1991, 10, 255; r) T. Steiner, G. Koellner, W. Saenger, *Carbohydr. Res.* 1992, 228, 321.
- [108] a) M. Sakurai, H. Hoshi, Y. Inoue, R. Chujo, *Chem. Phys. Lett.* 1989, 163, 217; b) N. Kobayashi, T. Osa, *Carbohydr. Res.* 1989, 192, 147; c) M. Sakurai, M. Kitagawa, H. Hoshi, Y. Inoue, R. Chujo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 2067; d) D. Wouessidjewe, A. Crassous, D. Duchêne, A. Coleman, N. Rysanek, G. Tsoucaris, B. Perly, F. Djedaini, *Carbohydr. Res.* 1989, 192, 313; e) G. Wenz, F. Wolf, *New J. Chem.* 1993, 17, 729.
- [109] a) Y. Yamamoto, M. Onda, M. Kitagawa, Y. Inoue, R. Chujo, *Carbohydr. Res.* 1987, 167, C11; b) Y. Inoue, Y. Kanda, Y. Yamamoto, R. Chujo, S. Kobayashi, *ibid.* 1989, 194, C8; c) C. Jaime, J. Redondo, F. Sanchez-Ferrando, A. Virgili, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4772; d) H. Parrot-Lopez, F. Djedaini, B. Perly, A. W. Coleman, H. Galons, M. Micoque, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1860; e) F. Djedaini, B. Perly in [7a], S. 215.
- [110] a) K. Harata, H. Ueda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1975, 48, 375; b) M. Ata, Y. Kubuzono, Y. Suzuki, M. Aoyagi, Y. Gondo, *ibid.* 1989, 62, 3706; c) M. Kamiya, S. Mitsuhashi, M. Makino, H. Yoshioka, *J. Phys. Chem.* 1992, 96, 95.
- [111] M. Kajtar, C. Horvath-Toro, E. Kuthi, J. Szejtli, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 1982, 110, 327.
- [112] M. Kodaka, *J. Phys. Chem.* 1991, 95, 2110.
- [113] a) A. Ueno, K. Takahashi, T. Osa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 921; b) T. Tamaki, T. Kokubu, *J. Inclusion Phenom.* 1984, 2, 815.
- [114] a) S. Hamai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1982, 55, 2721; b) G. S. Cox, N. J. Turro, N. C. Yang, M.-J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 422; c) S. Hamai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, 64, 431.
- [115] T. Tamaki, *Chem. Lett.* 1984, 53.
- [116] a) K. A. Connors, *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, New York, 1987; b) T. Wiseman, S. Williston, J. F. Brandts, L.-N. Lin, *Anal. Biochem.* 1989, 179, 131.
- [117] a) T. Higuchi, K. A. Connors, *Adv. Anal. Instrum.* 1965, 4, 117; b) K. A. Connors, D. A. Pendegast, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 7607; c) Y. Wu, K. Ishibashi, T. Deguchi, I. Sanemasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1990, 63, 3450.
- [118] a) G. Longhi, G. Zerbi, G. Peterlini, L. Ricard, S. Abbate, *Carbohydr. Res.* 1987, 161, 1; b) B. Casu, A. Gremi, A. Naggi, G. Torri, M. Virtuani, B. Focher, *ibid.* 1990, 200, 101; c) F. Garcia-Tellado, S. Goswami, S. K. Chang, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7393; d) F. Djedaini, B. Perly, *Magn. Reson. Chem.* 1990, 28, 372; e) J. Lehmann, E. Kleinpeter, J. Krech, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1991, 10, 233.
- [119] a) K. Harata, K. Tsuda, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, *J. Inclusion Phenom.* 1988, 6, 135; b) H. Yamaguchi, M. Higashi, J. Nakayama, M. Hoshino, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1990, 9, 253; c) G. Patonay, M. I. Warner, *ibid.* 1991, 11, 313; d) K. Harata, *ibid.* 1992, 13, 77.
- [120] a) H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 2703; b) W. Broser, W. Lautsch, *Z. Naturforsch. B* 1953, 8, 711; c) L. Barcza, A. Buvari-Barcza, *Carbohydr. Res.* 1989, 192, 103; d) N. Yoshida, T. Shirai, M. Fujimoto, *ibid.* 1989, 192, 291.
- [121] a) R. I. Gelb, L. M. Schwartz, R. F. Johnson, D. A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 1869; b) I. Satake, T. Ikenoue, T. Takeshita, K. Hayakawa, T. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1985, 58, 2746.
- [122] a) R. Palepu, V. C. Reinsborough, *Can. J. Chem.* 1989, 67, 1550; b) E. Saint Aman, D. Serve, *J. Colloid Interface Sci.* 1990, 138, 365; c) C. D. Lavandier, M. P. Pelletier, V. C. Reinsborough, *Aust. J. Chem.* 1991, 44, 457.
- [123] a) N. J. Turro, T. Okubo, C.-J. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3954; b) G. Nelson, G. Patonay, I. M. Warner, *Appl. Spectrosc.* 1987, 41, 1235; c) F. V. Bright, G. C. Catena, J. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1343; d) J. M. Schütte, T. Ndou, A. M. d. la Pena, K. L. Greene, C. Williamson, I. M. Warner, *J. Phys. Chem.* 1991, 95, 4897; e) H.-J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1996.
- [124] a) G. Barone, G. Castronovo, V. Di Ruocco, V. Elia, C. Giancola, *Carbohydr. Res.* 1989, 192, 331; b) E. Siimer, M. Kobo, M. Kurvits, *Thermochim. Acta* 1990, 170, 89; c) A. F. Danil de Namor, R. Traboulssi, D. F. V. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8442; d) S. Takagi, M. Fujisawa, T. Kimura, *Thermochim. Acta* 1991, 183, 289.
- [125] a) K. Sasaki, S. D. Christian, E. E. Tucker, *Fluid Phase Equilib.* 1989, 49, 281; b) J. S. Alper, R. I. Gelb, D. A. Laufer, L. M. Schwartz, *Anal. Chim. Acta* 1989, 220, 171.
- [126] R. L. VanEeten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 3242.
- [127] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* 1989, 7, 537.

- [128] a) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7855; b) J. W. Park, H. J. Song, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 6454; c) M. D. Johnson, V. C. Reinsborough, *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 1961.
- [129] O. S. Tee, J. J. Hoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8318.
- [130] T. Okubo, M. Kuroda, *Macromolecules* **1989**, *22*, 3936.
- [131] a) M. Fujimoto, N. Yoshida, A. Seiyama, *Chem. Lett.* **1984**, *703*; b) T. Okubo, Y. Maeda, H. Kitano, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 3721.
- [132] a) H. Saito, H. Yonemura, H. Nakamura, T. Matsuo, *Chem. Lett.* **1990**, *535*; b) M. Watanabe, H. Nakamura, T. Matsuo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 164.
- [133] a) R. I. Gelb, L. M. Schwartz, D. A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5875; b) N. Yoshida, A. Seiyama, M. Fujimoto, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4254.
- [134] a) A. Aversa, W. Etter, R. I. Gelb, L. M. Schwartz, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1990**, *9*, 277; b) S. Takagi, M. Fujisawa, T. Kimura, *Chem. Express* **1991**, *6*, 93.
- [135] Bei pH = 9, G. Wenz, B. Keller, unveröffentlicht.
- [136] K. A. Connors in *The Bioorganic Chemistry of Enzymatic Catalysis: An Homage to Myron L. Bender* (Hrsg.: V. T. D'Souza, J. Feder), CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **1992**, S. 13.
- [137] W. Saenger, K. Beyer, P. C. Manor, *Acta Crystallogr. B* **1976**, *32*, 120.
- [138] A. Meister, Dissertation, Mainz, **1991**.
- [139] K. Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1493.
- [140] Y. Matsui, T. Nishioka, T. Fujita, *Top. Curr. Chem.* **1985**, *128*, 61.
- [141] a) N. Kobayashi, S. Minato, T. Osa, *Makromol. Chem.* **1983**, *184*, 2123; b) Y. Yamashoji, M. Tanaka, T. Shono, *Chem. Lett.* **1990**, 945.
- [142] S. McCormack, N. R. Russell, J. F. Cassidy, *Electrochim. Acta* **1992**, *37*, 1939.
- [143] A. Harada, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, *16*, 1229.
- [144] Überblick über eingeschlossene Metallkomplexe: J. F. Stoddart, R. Zarzycki, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1988**, *107*, 515.
- [145] A. Munoz de la Pena, T. Ndou, J. B. Zung, I. M. Warner, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 3330.
- [146] a) M. Kempfle, R. Müller, R. Palluk, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **1984**, *317*, 700; b) A. Ueno, I. Suzuki, T. Osa, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 2461.
- [147] S. Kamitori, K. Hirotsu, T. Higuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2409.
- [148] S. Hamai, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1991**, *11*, 55.
- [149] T. Andersson, K. Nilsson, M. Sundahl, G. Westman, O. Wennerstroem, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, *8*, 604.
- [150] a) N. Kobayashi, A. Ueno, T. Osa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 340; b) T. Tamaki, T. Kokuku, K. Ichimura, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1485.
- [151] J. Szejtli, E. Banky Elöd, *Starch/Stärke* **1978**, *30*, 85.
- [152] a) G. Wulff, S. Kubik, *Makromol. Chem.* **1992**, *193*, 1071; b) *Carbohydr. Res.* **1992**, *237*, 1.
- [153] R. Breslow, N. Greenspoon, T. Guo, R. Zarzycki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8296.
- [154] K. Hirotsu, T. Higuchi, K. Fujita, T. Ueda, A. Shinoda, T. Imoto, I. Tabushi, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1143.
- [155] a) A. Ueno, F. Moriwaki, T. Matsue, T. Osa, *Makromol. Chem. Rapid. Commun.* **1985**, *6*, 231; b) A. Ueno, T. Kuwabara, A. Nakamura, F. Toda, *Nature* **1992**, *356*, 136.
- [156] a) A. Ueno, S. Minato, I. Suzuki, M. Fukushima, M. Ohkubo, T. Osa, F. Hamada, K. Murai, *Chem. Lett.* **1990**, 605; b) A. Ueno, I. Suzuki, T. Osa, *Anal. Chem.* **1990**, *62*, 2461.
- [157] Q. Chen, I. Suzuki, T. Osa, A. Ueno, *Makromol. Chem. Rapid. Commun.* **1991**, *12*, 113.
- [158] M. Maciejewski, A. Gwidzowski, P. Peczak, A. Pietrzak, *J. Macromol. Sci. Chem. A* **1979**, *13*, 87.
- [159] N. Ogata, K. Sanui, J. Wada, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* **1976**, *14*, 459.
- [160] H. Chakihara, N. Kunieda, M. Kinoshita, *Mem. Fac. Eng. Osaka City Univ.* **1987**, *28*, 121.
- [161] T. Seo, T. Kajihara, T. Iijima, *Makromol. Chem.* **1990**, *191*, 1665.
- [162] A. Harada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2821.
- [163] A. Harada, M. Kamachi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *19*, 1322.
- [164] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Chem. Lett.* **1993**, 237.
- [165] M. Noltemeyer, W. Saenger, *Nature* **1976**, *259*, 629.
- [166] G. Wenz, B. Keller, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 197.
- [167] B. Keller, G. Wenz in [72a], S. 192.
- [168] G. Wenz, B. Keller, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **1993**, *34*, 62.
- [169] G. Wenz, B. Keller, unveröffentlicht.
- [170] Werden diese Wasserstoffbrücken durch Substituenten am Wirt verhindert, bleibt die Komplexierung von Polyethylenoxid aus: A. Harada, private Mitteilung, 1992.
- [171] a) *Proceedings of the 4th International Symposium on Cyclodextrins* (Hrsg.: O. Huber, J. Szejtli), Kluwer, Dordrecht, **1988**; G. Wenz, E. von der Bey in [171a] S. 133.
- [172] H. K. Fransdorff, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4684.
- [173] Y. Takeda, *Top. Curr. Chem.* **1984**, *121*, 1.
- [174] a) *Minutes of the 5th International Symposium on Cyclodextrins* (Hrsg.: D. Duchêne), Editions de Santé, Paris, **1990**; b) A. Hochgesand, G. Wenz in [174a], S. 322.
- [175] R. Huisgen, H. Ott, *Tetrahedron* **1959**, *6*, 253.
- [176] a) R. J. M. Nolte, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1416; b) L. Echegoyen, G. W. Gokel, M. S. Kim, E. M. Eyring, S. Petrucci, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 3854.
- [177] a) Y. Kawabata, M. Matsumoto, M. Tanaka, H. Takahashi, Y. Irinatsu, S. Tamura, W. Tagaki, H. Nakahara, K. Fukuda, *Chem. Lett.* **1986**, 1933; b) Y. Kawabata, M. Takanaka, Y. Ishizuka, M. Matsumoto, T. Nakamura, A. Yabe, H. Nakanishi, H. Takahashi, S. Tamura, W. Tagaki, H. Nakahara, K. Fukuda, *ibid.* **1987**, 1307; c) Y. Kawabata, M. Matsumoto, M. Tanaka, T. Nakamura, E. Manda, *Thin Solid Films* **1988**, *159*, 353; d) Y. Kawabata, *7th Symposium on Future Electron Devices* **1988**, 109.
- [178] S. Taneva, K. Argia, Y. Okahata, *Langmuir* **1989**, *5*, 111.
- [179] A. Yabe, Y. Kawahata, H. Niino, M. Matsumoto, A. Ouchi, H. Takahashi, S. Tamura, W. Tagaki, H. Nakahara, K. Fukuda, *Thin Solid Films* **1988**, *160*, 33.
- [180] Y. Kawabata, M. Matsumoto, M. Tanaka, Y. Ishizuka, H. Nakanishi (Agency of Industrial Sciences and Technology), DE-B 3710569 A1, **1987** [*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 131 146].
- [181] C. D. Bain, E. B. Troughton, Y.-T. Tao, J. Evall, G. M. Whitesides, R. G. Nuzzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 321.
- [182] C. Chung, Dissertation, Iowa State University, Ames, IA, USA, *Report 1991 (Energy Res. Abstr.)* **1991**, *16*, Nr. 14982 [*Chem. Abstr.* **1992**, *115*, 287853g].
- [183] D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, *7*, 445.
- [184] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. M. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043; b) P. R. Ashton, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, C. Vicent, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1404; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1396; c) P. R. Ashton, C. L. Brown, E. J. T. Chrystal, K. P. Parry, M. Pietraszkiewicz, N. Spencer, J. F. Stoddart, *ibid.* **1991**, *103*, 1058 bzw. **1991**, *30*, 1042; d) P. R. Ashton, C. L. Brown, E. J. T. Chrystal, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, K. P. Parry, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *ibid.* **1991**, *103*, 1055 bzw. **1991**, *30*, 1039; e) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795.
- [185] a) P. L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiewicz, L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193; b) P. R. Ashton, D. Philp, N. Spencer, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1124; c) P. R. Ashton, M. R. Johnston, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, J. W. Wheeler, *ibid.* **1992**, 1128; d) J. C. Chambron, V. Heitz, J. P. Sauvage, *ibid.* **1992**, 1131.
- [186] a) H. W. Gibson, Y. X. Shen, *Macromolecules* **1992**, *25*, 2058; b) H. W. Gibson, H. Marand, *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 11.
- [187] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 189; b) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. P. Kintzinger, P. Maltese, C. Pascard, J. Guilhem, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 931.
- [188] a) A. Lüttringhaus, F. Cramer, H. Prinzbach, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 137; b) A. Lüttringhaus, F. Cramer, H. Prinzbach, F. M. Henglein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *613*, 185.
- [189] D. Armspach, P. R. Ashton, C. P. Moore, N. Spencer, J. F. Stoddart, T. J. Wear, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 944; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 854.
- [190] a) H. Ogino, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1303; b) H. Ogino, K. Ohata, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3312.
- [191] Für **1a**: Decamethylendiamin beträgt $K_s = 3 \text{ M}^{-1}$: A. Mcister, Dissertation, Mainz, **1991**.
- [192] R. S. Wylie, D. H. Macartney, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3136.
- [193] R. Isnin, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8188.
- [194] J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 860; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 846.
- [195] A. Harada, J. L. M. Kamachi, *Nature* **1992**, *356*, 325.
- [196] M. Born, H. Ritter, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1991**, *12*, 471.
- [197] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1993**, *364*, 516.
- [198] Der Begriff stammt aus der Festkörperchemie und beschreibt die Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit durch die Packung der Reaktanten: a) G. H. J. Schmidt in *Solid-State Photochemistry* (Hrsg.: D. Ginsburg), Verlag Chemie, Weinheim, **1976**, S. 2; b) G. Wegner, *Z. Naturforsch. B* **1969**, *24*, 824.
- [199] Übersichtsartikel zur weiteren Information: a) D. W. Griffiths, M. L. Bender, *Adv. Catal.* **1973**, *23*, 209; b) I. Tabushi, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 269; c) R. Breslow in *Inclusion Compounds*, Vol. 3 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol), Academic Press, London, **1984**, S. 473; d) O. S. Tee, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 181.
- [200] a) F. Cramer, G. Mackensen, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 641; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 601; b) R. L. Van Etten, G. A. Clowes, J. F. Sebastian, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3253; c) O. Tee, C. Mazza, X. Du, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3603.
- [201] a) N. Hennrich, F. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *87*, 1121; b) M. Komiya-ma, *Carbohydr. Res.* **1989**, *192*, 97; c) A. C. Hengge, W. W. Cleland, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1972.
- [202] J. M. Dabis, D. R. Cameron, J. M. Kubanek, L. Mizubayu, G. R. J. Thatcher, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2205.

- [203] a) V. T. D'Souza, M. L. Bender, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 146; b) R. L. VanEtten, G. A. Clowes, J. F. Sebastian, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3253.
- [204] Es sind allerdings auch Fälle bekannt, in denen die Katalyse *nicht* auf dem Einschluß des Gastes beruht: siehe Lit. [129].
- [205] a) R. Breslow, M. F. Czarniecki, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7771; b) G. L. Trainor, R. Breslow, *ibid.* **1981**, *103*, 154; c) R. Breslow, G. Trainor, A. Ueno, *ibid.* **1983**, *105*, 2739.
- [206] M. L. Bender, B. W. Turnquest, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1656.
- [207] a) T. Ikeda, R. Kojin, C.-J. Yoon, H. Ikeda, M. Iijima, K. Hattori, F. Toda, *J. Inclusion Phenom.* **1984**, *2*, 669; b) T. Ikeda, R. Kojin, C.-J. Yoon, H. Ikeda, M. Iijima, F. Toda, *ibid.* **1987**, *5*, 93; c) H. Ikeda, R. Kojin, C.-J. Yoon, T. Ikeda, F. Toda, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1989**, *7*, 117.
- [208] a) M. I. Rosenthal, A. W. Czarnik, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1991**, *10*, 119; b) H. J. Schneider, F. Xiao, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, *5*, 540; c) A. W. Czarnik, E. U. Akkaya, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, *5*, 387; d) A. W. Czarnik, *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, *5*, 540.
- [209] Y. Matsumoto, M. Komiyama, *J. Mol. Catal.* **1990**, *61*, 129.
- [210] I. Tabushi, Y. Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4580.
- [211] R. Breslow, B. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5882.
- [212] F. M. Menger, M. Ladika, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3145.
- [213] a) Y. Kuroda, T. Hiroshige, H. Ogoshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *22*, 1594; b) S. Mosseri, J. C. Mialocq, B. Perly, P. Hamblight, *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 2196.
- [214] R. Breslow, P. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3085.
- [215] M. Komiyama, H. Hirai, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 174.
- [216] H. Ye, D. Rong, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5231.
- [217] H. Ye, W. Tong, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6271.
- [218] a) M. Komiyama, H. Hirai, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2018; b) M. Komiyama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 2031.
- [219] a) M. S. Syamala, V. Ramamurthy, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7232; b) M. S. Syamala, B. N. Rao, V. Ramamurthy, *ibid.* **1988**, *44*, 7234; c) J.-T. Lee, H. Alper, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1854.
- [220] a) N. Kunieda, S. Yamane, H. Taguchi, M. Kinoshita, *Makromol. Chem. Rapid. Commun.* **1983**, *4*, 57; b) R. Fornasier, F. Reniero, P. Scrimin, U. Tonellato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, *1121*; c) M. Barra, R. H. de Rossi, E. B. de Vargas, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5004; d) Y. Zhang, W. Xu, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1291; e) M. Barra, R. H. de Rossi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5020; f) K. Hattori, K. Takahashi, M. Uematsu, N. Sakai, *Chem. Lett.* **1990**, *1463*; g) S. Colonna, A. Manfredi, R. Annunziata, N. Gaggero, L. Casella, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5862; h) H. Sakuraba, Y. Tananaka, F. Toda, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1991**, *11*, 195.
- [221] a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816; b) H.-J. Schneider, N. K. Sangwan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1787; c) *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 924; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 896; d) D. L. Wernick, A. Yazbek, J. Levy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *14*, 956.
- [222] D. D. Sternbach, D. M. Rossana, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5853.
- [223] J. N. Moorthy, K. Venkatesan, R. G. Wiess, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3292.
- [224] B. Dietrich, T. M. Fyles, M. W. Hosseini, J.-M. Lehn, K. C. Kaye, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 691.
- [225] a) K. Harata, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 497; b) K. Harata, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1990**, *5*, 799; c) H. Dodziuk, J. Sitkowski, L. Stefaniak, J. Jurczak, D. Sybilkska, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, *3*, 207.
- [226] J. E. H. Köhler, M. Hohla, M. Richters, W. A. König, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 362; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 319.
- [227] a) A. Venema, H. Henderiks, R. Van Geest, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1991**, *14*, 676; b) K. B. Lipkowitz, S. Raghothama, J.-A. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1554; c) N. K. de Vries, B. Coussens, R. J. Meier, G. Heemels, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1992**, *15*, 499.
- [228] a) D. W. Armstrong, *J. Liq. Chromatogr.* **1984**, *7*, 353; b) W. L. Hinze, T. E. Riehl, D. W. Armstrong, W. DeMonde, A. Alak, *Anal. Chem.* **1985**, *57*, 237; c) D. W. Armstrong, T. J. Ward, R. D. Armstrong, E. Beesley, *Science* **1986**, *232*, 1132; d) D. M. Han, Y. I. Han, D. W. Armstrong, *J. Chromatogr.* **1988**, *441*, 376; e) D. W. Armstrong, X. Yang, S. M. Han, R. A. Menges, *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 2594.
- [229] a) W. A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lübbecke, B. Brassat, G. Wenz, *J. Chromatogr.* **1988**, *447*, 193; b) W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 989; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 979.
- [230] a) J. Ehlers, W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, H. tom Dieck, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1614; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1556; b) W. A. König, S. Lutz, M. Hagen, R. Krebber, G. Wenz, K. Baldenius, H. tom Dieck, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1989**, *12*, 35.
- [231] D. Kappes, H. Gerlach, P. Zbinden, M. Dobler, W. A. König, R. Krebber, G. Wenz, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1744; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1657.
- [232] a) W. A. König, S. Lutz, C. Colberg, N. Schmidt, G. Wenz, E. von der Bey, A. Mosandl, C. Günther, A. Kustermann, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1988**, *11*, 621; b) W. A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lübbecke, B. Brassat, E. von der Bey, G. Wenz, *Starch/Stärke* **1988**, *40*, 472.
- [233] a) W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, E. v. d. Bey, *HRC & CC, J. High Resolut. Chromatogr. Commun.* **1988**, *11*, 506; b) A. Mosandl, U. Hener, U. Hagenauer-Hener, A. Kustermann, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1989**, *12*, 532.
- [234] a) V. Schurig, H.-P. Nowotny, D. Schmalzing, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 736; b) H.-P. Nowotny, D. Schmalzing, D. Wistuba, V. Schurig, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1989**, *12*, 383; c) V. Schurig, M. Jung, D. Schmalzing, M. Schleimer, J. Duvekot, J. C. Buyten, J. A. Peene, P. Mussche, *ibid.* **1990**, *13*, 470; d) V. Schurig, Z. Juvancz, G. J. Nicholson, D. Schmalzing, *ibid.* **1991**, *14*, 58; e) V. Schurig, D. Schmalzing, M. Schleimer, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 994; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 987.
- [235] a) M. L. Hilton, D. W. Armstrong in [7a], S. 515; b) V. Schurig, H.-P. Nowotny, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 939; c) W. A. König, *Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins*, Hüthig, Heidelberg, **1992**; d) S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.* **1992**, 1457.
- [236] a) A. Mosandl, *J. Chromatogr.* **1992**, *624*, 267; b) W. A. König, B. Gehrcke, D. Icheln, P. Evers, J. Dönnecke, W. Wang, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1992**, *15*, 367; c) W. A. König, A. Krüger, D. Icheln, T. Runge, *ibid.* **1992**, *15*, 184.
- [237] a) W. Boland, W. A. König, R. Krebber, D. G. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1288; b) S. Schulz, W. Francke, W. A. König, V. Schurig, K. Mori, R. Kittmann, D. Schneider, *J. Chem. Ecol.* **1990**, *16*, 3511.
- [238] J. Meinwald, W. R. Thompson, D. L. Pearson, W. A. König, T. Runge, W. Francke, *Science* **1991**, *251*, 560.
- [239] a) A. Berthold, H. L. Jin, T. E. Beesley, J. D. Duncan, D. W. Armstrong, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1990**, *8*, 123; b) W. A. König, S. Lutz, P. Evers, J. Knabe, *J. Chromatogr.* **1990**, *503*, 256.
- [240] W. A. König, D. Icheln, T. Runge, B. Pfaffenberger, P. Ludwig, H. Hühnerfuss, *J. High Resolut. Chromatogr.* **1991**, *14*, 530.
- [241] a) J. Faller, H. Hühnerfuss, W. A. König, P. Ludwig, *Mar. Pollut. Bull.* **1991**, *22*, 82; b) R. Kallenborn, H. Hühnerfuss, W. A. König, *Angew. Chem.* **1991**, *30*, 328, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *103*, 320.
- [242] a) A. Z. Trifonov, T. T. Nikiforov, *J. Mol. Catal.* **1984**, *24*, 15; b) L. Fenichel, P. Bakó, L. Toke, L. Szente, J. Szejtli in [171a], S. 113; c) S. Shimizu, Y. Sasaki, C. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 176.
- [243] D. W. Armstrong, H. L. Jin, *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 2237.
- [244] M. J. Pregel, L. Jullien, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 169; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1637.
- [245] Y. Kawaguchi, M. Tanaka, M. Nakae, K. Funazo, T. Shono, *Anal. Chem.* **1983**, *55*, 1852.
- [246] a) P. Chiesi, V. Servadio (G. Bianchetti), EP-B 0153998, **1984** [*Chem. Abstr.* **1985**, *102*, 226056j]; b) W. A. J. J. Hermens, F. W. H. M. Merkur, EP-B 0349091 B1, **1990**, [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 65253f].
- [247] J. Cully, H.-R. Vollbrecht (SKW Trostberg AG), DE-A 4013367 A1, **1990**, [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 40116n].
- [248] E. K. Eisenhart, R. F. Merritt, E. A. Johnson (Rohm and Haas Co.), EP-A 0460896 A2, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 85880y].
- [249] M. E. Brewster in [7a], S. 313.
- [250] Y. Ohtani, T. Irie, K. Uekama, K. Fukunaga, J. Pitha, *Eur. J. Biochem.* **1989**, *186*, 17.
- [251] Lit. [5c], S. 186.
- [252] Von der Firma Schwarz Pharma, Monheim, wird eine Einschlußverbindung unter dem Namen Prostaglandin E1 vertrieben.
- [253] H. Arima, K. Wakamatsu, H. Aritomi, T. Irie, K. Uekama in [174a], S. 487.
- [254] B. Pfannemüller, W. Burchard, *Makromol. Chem.* **1969**, *121*, 1.
- [255] W. Al-Nakib, P. G. Higgins, G. I. Barrow, D. A. J. Tyrell, K. Andries, G. V. den Bussche, N. Taylor, P. A. J. Janssen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 522.
- [256] G. Wenz, K. Engelskirchen, H. Fischer, H. C. Nicolaisen, S. Harris (Henkel KGaA, Düsseldorf, Max-Planck-Gesellschaft, Göttingen), DE-A 4009621 A1, **1990**, [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 42807n].
- [257] a) J. C. Fetzer (Chevron Research and Technology Company), US-A 5190663, **1992** [*Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 240099n]; b) J. Kiji, H. Konishi, T. Okano, T. Terashima, K. Motomura, *Angew. Makromol. Chem.* **1992**, *199*, 207.
- [258] K. Murakawa, H. Muraoka, H. Kiyama, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho 85156761* [*Chem. Abstr.* **1985**, *104*, 111337].
- [259] a) J. Szefl, *J. Inclusion Phenom.* **1983**, *1*, 135; b) H. G. Hassan, H. Renck, B. Lindberg, H. Lindquist, B. Aackerman, *Acta Anaestesiol. Scand.* **1985**, *29*, 380.
- [260] T. Osato, S. Takeuchi, S. Esumi, C. Higashikaze (Institute of Physical and Chemical Research; Kaken Chemical Co.), JP-B 55038338, **1980** [*Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 95580w].
- [261] a) D. Knittel, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *Textilveredlung* **1991**, *26*, 92; b) D. Knittel, H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *B + W Forum Bekleidung und Textil* **1992**, *12*, 34.
- [262] Lit. [5c], S. 307.
- [263] a) J. Szefl, E. Bolla-Puszta, P. Szabó, T. Ferenczy, *Pharmazie* **1980**, *35*, 779; b) M. T. Lengyel, J. Szefl, *J. Inclusion Phenom.* **1985**, *3*, 1.