

# Cyclodextrin-Einschlußverbindungen in Forschung und Industrie

Von Wolfram Saenger<sup>[\*]</sup>

$\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin sind aus sechs, sieben bzw. acht Glucoseeinheiten bestehende, ringförmige Oligosaccharide, die in großtechnischem Maßstab aus Stärke gewonnen werden können. Sie bilden Einschlußverbindungen mit kleineren Molekülen, die in ihren 5–8 Å weiten Hohlraum hineinpassen. Diese (kristallinen) Komplexe sind für die Forschung interessant, da sie im Gegensatz zu den klassischen Clathraten bereits in wäßriger Lösung existieren und sich an ihnen die in biologischen Systemen so wichtigen hydrophoben Wechselwirkungen studieren lassen. Cyclodextrine dienen außerdem als Modelle für die polymere Stärke und, als kristalline Polyiodid-Komplexe, für die „blaue Iod-Stärke“. Da Cyclodextrine mehrere chemische Reaktionen katalysieren, sind sie und ihre Derivate mit funktionellen Gruppen wertvolle Enzymmodelle. Bei der Herstellung von Pharmaka, Schädlingsbekämpfungsmitteln, Nahrungsmitteln und Toilettenartikeln lassen sich Cyclodextrine vorteilhaft verwenden, da die in ihnen eingeschlossenen (mikro-verkapselten) Wirk- und Aromastoffe vor Licht und atmosphärischen Einflüssen geschützt sind und sich in pulverisierter Form leicht handhaben und aufbewahren lassen. In Wasser schlecht lösliche Substanzen werden in Gegenwart von Cyclodextrinen besser löslich, Cremes und Emulsionen können stabilisiert, das Wachstum und der Ernteertrag von Getreide gesteigert werden. Cyclodextrine lassen sich für vielfältige Zwecke chemisch modifizieren; polymerisiertes oder an polymere Träger gebundenes Cyclodextrin wird bereits in der Gelinklusions- und Affinitätschromatographie verwendet.

## 1. Einleitung

Wie die steigende Zahl von Veröffentlichungen und Patenten über Einschlußverbindungen zeigt, ist das allgemeine Interesse an ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften in den letzten beiden Jahrzehnten beträchtlich gewachsen. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, daß Einschlußverbindungen in der Grundlagenforschung Erkenntnisse über nicht-kovalente zwischenmolekulare Kräfte ermöglichen und als Modelle zum Studium topochemischer Probleme und der Wirkungsweise von Enzymen dienen. Andererseits werden Einschlußverbindungen in Laboratorium, Industrie und Haushalt als Ionenaustauscher, als Hilfsmittel bei chemischen Reaktionen oder zur Mikro-Verkapselung von empfindlichen Wirk- und Aromastoffen angewendet.

Das wesentliche Merkmal der Einschlußverbindungen ist, daß eine Wirtkomponente in ihren Hohlraum Gastkomponenten aufnimmt, ohne kovalente Bindungen zu knüpfen. Bekannte anorganische Wirtkomponenten sind Montmorillonite, Kaolinite, Zeolithe, Uranglimmer, Übergangsmetallchalkogenide, Graphit und die von Wasser gebildeten Clathrate<sup>[1–6]</sup>; als organische Wirtkomponenten seien Harnstoff, Desoxycholsäure, Tri-*o*-thymotid, *Dianins* Verbindung, Hydrochinon, Kronenether und Cyclodextrine genannt<sup>[1, 7–18]</sup>; auch biologische Makromoleküle wie die ionophoren Antibiotica, Stärke und Enzyme können Gastkomponenten (Substrate) aufnehmen<sup>[1, 8, 19–21]</sup>. In diesem Beitrag werden nur Einschlußverbindungen mit Cyclodextrinen besprochen, da sich an ihnen beispielhaft die Möglichkeiten zeigen lassen, die diese Klasse von Verbindungen dem Chemiker in Forschung und Industrie bieten.

Cyclodextrine wurden erstmals 1891 von Villiers als Abbauprodukte der Stärke isoliert<sup>[22]</sup>, aber erst 1904 von Schar-

dinger<sup>[23, 24]</sup> als cyclische Oligosaccharide charakterisiert. Aus diesem Grund werden Cyclodextrine (englisch „cycloamyloses“) von manchen Autoren besonders der älteren Literatur als Schardinger-Dextrine bezeichnet. Freudenberg et al. beschrieben 1938 den Aufbau der Cyclodextrine aus  $\alpha(1\rightarrow4)$ -verbundenen Glucoseeinheiten<sup>[25]</sup>; die Molekulargewichte der am häufigsten vorkommenden  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrine konnten jedoch erst viel später bestimmt werden<sup>[26–28]</sup> (Abb. 1 und 2, Tabelle 1). Freudenberg et al. erkannten die Fähigkeit der Cyclodextrine, Einschlußverbindungen zu bilden<sup>[28]</sup>, und arbeiteten wie auch French et al.<sup>[25, 29]</sup> Vorschriften zur Reindarstellung der Cyclodextrine aus. Die Bildung der Cyclodextrin-Gast-Komplexe wurde systematisch von Cramer et al. untersucht<sup>[8, 13, 30]</sup>, der auch die katalytische Wirkung der Cyclodextrine auf manche Reaktionen entdeckte<sup>[31]</sup> und die Racematspaltung mit Cyclodextrinen be-

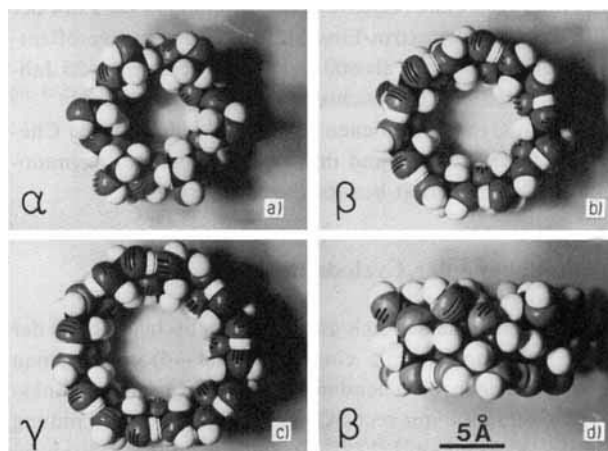


Abb. 1. a)  $\alpha$ -Cyclodextrin von der O(6)-Seite, b) und c)  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -Cyclodextrin von der O(2)-, O(3)-Seite gesehen, mit geschlossenem Ring von O(3)···O(2)-Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Glucoseeinheiten; d) Seitenansicht des  $\beta$ -Cyclodextrins (CPK-Modelle). Alle Cyclodextrine haben eine Ringhöhe von ca. 8 Å (vgl. Abb. 2).

[\*] Prof. Dr. W. Saenger

Abteilung Chemie, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin  
Hermann-Rein-Strasse 3, D-3400 Göttingen

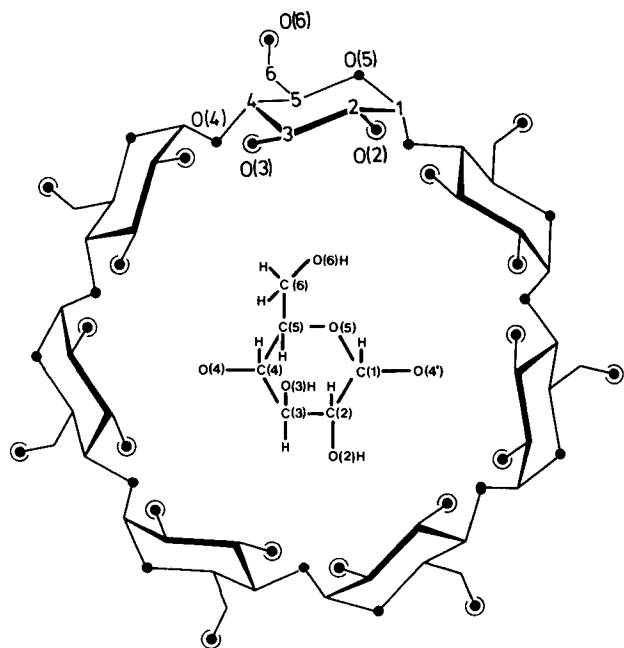


Abb. 2. Chemische Struktur und Numerierung der Atome, gezeigt am  $\beta$ -Cyclodextrin; • Sauerstoffatome, ○ Hydroxygruppen.

Tabelle 1. Einige physikalische Eigenschaften der Cyclodextrine. Höhe der Cyclodextrin-Ringe: 7,9–8 Å (gemessen an CPK-Modellen).

Cyclodextrin	Anzahl der Glucose-einheiten	Molekulargewicht	Löslichkeit in Wasser [a]	$[\alpha]_D^{25}$ (nach [29])	Hohlraum-Durchmesser [Å] [b]	Außen-Durchmesser [Å] [b]
$\alpha$	6	972	14,5	$150,5 \pm 0,5$	4,7–5,2	$14,6 \pm 0,4$
$\beta$	7	1135	1,85	$162,5 \pm 0,5$	6,0–6,4	$15,4 \pm 0,4$
$\gamma$	8	1297	23,2	$177,4 \pm 0,5$	7,5–8,3	$17,5 \pm 0,4$
Löslichkeit [c] in						
T	Wasser	Ethanol	n-Propanol	Glycerin	Dimethylformamid	Dimethylsulfoxid
25 °C	1,79	0,1	0,1	4,3	sehr gut löslich	
45 °C	3,1	0,1	0,1	0,8		

[a] g/100 ml Lösung bei Raumtemperatur (nach [29]). [b] Gemessen an CPK-Modellen (siehe Abb. 1); kleiner Wert gilt für Ring von H-Atomen an C(5), großer Wert für Ring von H-Atomen an C(3). [c] g  $\beta$ -Cyclodextrin/100 ml Lösung (nach [36]).

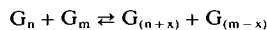
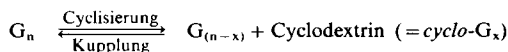
schrieb<sup>[32]</sup>. Diese Experimente legten den Grundstein für die hier behandelte Chemie.

Der vorliegende Beitrag kann sich nur auf einige allgemein interessierende Aspekte konzentrieren, da die Zahl der allein über Cyclodextrin-Einschlußverbindungen veröffentlichten Arbeiten mehr als 600 beträgt. In den letzten 25 Jahren sind mehrere Übersichtsartikel und Bücher<sup>[1, 8–17, 33–36]</sup> auf diesem Gebiet erschienen; ein Buch<sup>[37]</sup>, das nur die Chemie der Cyclodextrine und ihre Anwendung als Enzymmodelle beschreibt, zitiert bereits über 300 Arbeiten.

## 2. Darstellung der Cyclodextrine

Cyclodextrine lassen sich durch enzymatischen Abbau der Stärke gewinnen<sup>[23–25, 29]</sup>, einem aus  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -verbundenen Glucoseeinheiten bestehenden Polysaccharid, das als linksgängige Schraube mit sechs Glucoseeinheiten pro Windung vorliegt (V-Amylose<sup>[38, 39, 20]</sup>). Cyclodextrin-Glycosyltransferasen, eine Spezies der Amylasen, können eine Windung der Stärke-Schraube ablösen und die beiden Enden des Fragments zu cyclischen Molekülen zusammenfügen. Es gibt sicher viele Organismen, die Glycosyl-Transferasen enthal-

ten<sup>[40]</sup>, doch wurden bisher nur Enzyme aus *Bacillus mace-rans*<sup>[10, 24]</sup>, *Bacillus megaterium*<sup>[41]</sup>, einem alkalischen Bacillus<sup>[42]</sup>, *Krebsiella pneumoniae M 5 al*<sup>[43]</sup> und *Bacillus stercorophilus*<sup>[44]</sup> genauer untersucht. All diese Glycosyl-Transferasen wirken nach dem Schema



und können daher zur Darstellung interessanter neuer Oligo- und Polysaccharide verwendet werden<sup>[45, 46]</sup> (G = Glucoseeinheit).

Da die Enzyme nie ganz spezifisch nach der Länge schneiden, entstehen Cyclodextrine mit 6–12 Glucoseeinheiten pro Ring<sup>[47]</sup>. Ein fünfgliedriges Cyclodextrin ist aus Spannungsgründen unwahrscheinlich<sup>[48]</sup> und wurde nie beobachtet. Die Hauptfraktionen enthalten  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin (mit 6, 7 bzw. 8 Glucoseeinheiten), deren Anteile von der Art des verwendeten Enzyms abhängen und durch Zugabe organischer Verbindungen beeinflusst werden können<sup>[10, 34]</sup>.

Als gutes Enzym zur technischen Produktion von  $\beta$ -Cyclodextrin hat sich die Glycosyl-Transferase aus *Bacillus No.*

38-2 erwiesen. Sie ist noch bei 80 °C und bei pH 6–10 wirksam, unter Bedingungen also, die vor Schädigung durch andere Mikroorganismen schützen<sup>[34]</sup>. Dabei werden etwa 80% der Stärke in  $\beta$ -Cyclodextrin umwandelt, mit wenig anderen Cyclodextrinen im Medium<sup>[40]</sup>. Ein großer Vorteil dieser Methode ist, daß keine der oft toxischen organischen Verbindungen zugesetzt werden muß, um gute Ausbeuten an  $\beta$ -Cyclodextrin zu erhalten.

## 3. Biochemische Eigenschaften und Toxizität

Die pharmazeutischen und nahrungsmittelchemischen Anwendungsmöglichkeiten für die süßlich schmeckenden Cyclodextrine hängen entscheidend von ihren Einwirkungen auf Organismen ab. Die zunächst für Ratten festgestellte Toxizität von  $\beta$ -Cyclodextrin (Thomas und French; zitiert in<sup>[10]</sup>) beruhte wahrscheinlich darauf, daß das  $\beta$ -Cyclodextrin nicht ganz rein war. 1963 wurde an Ratten gefunden, daß  $^{14}\text{C}$ -markiertes  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclodextrin ähnlich wie  $^{14}\text{C}$ -Stärke in Gewebe und Organe eingebaut wird<sup>[49]</sup>. Bemerkenswert war, daß der  $^{14}\text{C}$ -Pegel des ausgeatmeten  $^{14}\text{CO}_2$  bei Füt-

terung mit  $^{14}\text{C}$ -Stärke nach ca. 1 h das Maximum erreichte, während bei  $^{14}\text{C}$ - $\beta$ -Cyclodextrin das Maximum erst nach ca. 9 h auftrat; bezogen auf eingesetztes Kohlenhydrat war die Gesamtmenge an ausgeatmetem  $^{14}\text{CO}_2$  in beiden Versuchen etwa gleich (Abb. 3). Die Cyclodextrine werden weniger

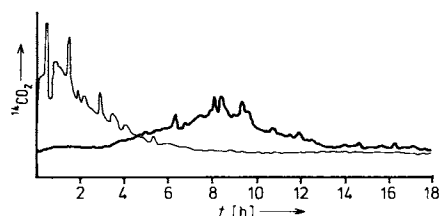


Abb. 3. Von Ratten ausgeatmetes  $^{14}\text{CO}_2$  nach Fütterung mit  $^{14}\text{C}$ -markierter Stärke (—) und  $^{14}\text{C}$ -markiertem  $\beta$ -Cyclodextrin (---) (nach [49]).

rasch umgesetzt als Stärke, da sie durch  $\alpha$ -1,4-Glucano-Hydrazase langsamer als lineare Dextrine gespalten<sup>[10]</sup> und durch Enzyme, die Endgruppen angreifen, nicht hydrolysiert werden. Der Metabolismus von abgebauten Cyclodextrinen und Stärke ist jedoch vergleichbar.

Tests für akute Toxizität von  $\beta$ -Cyclodextrin an Mäusen und Ratten ergaben so hohe  $\text{LD}_{50}$ -Werte (Tabelle 2<sup>[50]</sup>), daß kaum von einer schädlichen Wirkung gesprochen werden kann. Ähnlich sind Langzeit-Tests zu deuten, die über 6–9 Monate an Ratten, Kaninchen und Beagle-Hunden durchgeführt wurden<sup>[51–53]</sup>. Bei Fütterung von 0,2, 0,4 und 0,6 g  $\beta$ -Cyclodextrin/kg Körpergewicht über 6 Monate an Ratten und Hunde konnten keine anatomischen und histopathologischen Veränderungen festgestellt werden; embryotoxische oder teratogene Effekte sowie Mutationen bei Ratten waren nicht zu beobachten<sup>[53]</sup>. Andere Untersuchungen an Ratten zeigten, daß bei täglicher subcutaner, intraperitonealer oder intravenöser Gabe von 0,45 g  $\beta$ -Cyclodextrin/kg Körpergewicht Nekrose in der Niere auftritt. Bei Dosen von 0,1 g/kg, die 1-, 2-, 4- oder 7mal täglich verabreicht wurden, konnten keine Schädigungen festgestellt werden, während tägliche Dosen von 0,9 g/kg innerhalb von 4 d zum Tod führten<sup>[54]</sup>.

Tabelle 2. Akute Toxizität von  $\beta$ -Cyclodextrin (nach [50]).

	$\text{LD}_{50}$ [g/kg]	
	Maus (♂ und ♀)	Ratte (♂ und ♀)
oral	> 12,5	> 12
subcutan	> 0,9	> 1,5
intraperitoneal	> 0,9	> 1,2

Alle Toxizitäts-Tests haben ergeben, daß oral verabreichtes Cyclodextrin ungefährlich ist. Nach Berichten der FAO gilt enzymatisch modifizierte Stärke – und darum handelt es sich bei Cyclodextrinen – ebenfalls als toxikologisch unbedenklich<sup>[55]</sup>.

Die biochemischen Eigenschaften der Cyclodextrine lassen sich detaillierter bestimmen, wenn sie gereinigten Enzymen als Substrate angeboten werden. Cyclodextrine werden von Glucano-Transferase aus *Klebsiella pneumoniae*<sup>[56]</sup>, von Cyclodextrinasen in Taka-Diastase<sup>[57]</sup> und von Amylasen aus *Aspergillus niger* und *oryzae* sowie *Bacillus polymyxa*<sup>[34]</sup> umgesetzt. Sie sind weitgehend resistent gegen Amylasen aus *Bacillus subtilis* und aus menschlichem Speichel<sup>[34]</sup> sowie allgemein gegen Amylasen, die lineare Polysaccharide vom

Ende her abbauen. Cyclodextrine wirken schließlich als kompetitive Inhibitoren für Phosphorylase<sup>[34,58]</sup> und  $\beta$ -Amylase<sup>[34,59]</sup> aus Kartoffeln, für Pankreas-Amylase (die drei  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküle gleichzeitig im aktiven Zentrum binden kann<sup>[60–62]</sup>) und für Pullulanase aus *Aerobacter aerogenes*<sup>[63]</sup>.

#### 4. Darstellung von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen

Die bemerkenswerteste Eigenschaft der Cyclodextrine ist ihre Fähigkeit, Einschlußverbindungen mit einer Vielfalt von Molekülen zu bilden, die offenbar nur eine Bedingung erfüllen müssen – in den Cyclodextrin-Hohlraum entweder ganz oder wenigstens teilweise hineinzupassen. Die Darstellung der Cyclodextrin-Gast-Komplexe richtet sich nach den Eigenschaften der Gastkomponente<sup>[8,30,34]</sup>.

1. Wasserlösliche Substanzen werden direkt in heißen oder kalten konzentrierten wäßrigen Lösungen der Cyclodextrine in äquimolaren Mengen oder bis zum zehnfachen Überschuß gelöst. Die Einschlußverbindungen kristallisieren sofort oder beim langsamen Abkühlen bzw. Eindunsten.

2. Substanzen, die nicht in Wasser löslich sind, werden in Ether, Chloroform, Benzol etc. gelöst und einer wäßrigen, konzentrierten Cyclodextrinlösung über- oder unterschichtet oder damit geschüttelt. Kristalle bilden sich bei Schichtung an der Phasengrenze oder als Präzipitat. Um anhaftende Substanz zu entfernen, muß die Einschlußverbindung mit einem organischen Lösungsmittel gewaschen werden.

3. Die beiden ersten Verfahren eignen sich zur Präparation von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen im Laboratoriumsmaßstab. Zur industriellen Darstellung bietet sich das Knet-Verfahren an, bei dem zu einem Brei aus Cyclodextrin und der 2- bis 5fachen Menge Wasser die flüssige oder gelöste Gastkomponente gegeben wird. Beim Verrühren in einer Mischmaschine nimmt die Viskosität des Gemischs im allgemeinen mit der Zeit zu, und es entsteht ein Teig, der sich trocknen, pulvern und waschen läßt. Wenn die Einschlußverbindungen leicht wasserlöslich sind oder sich beim Trock-

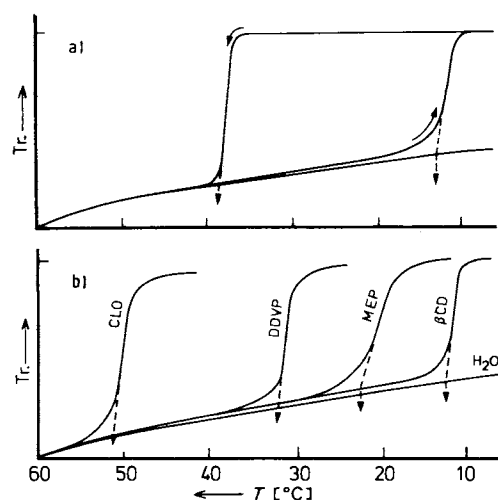


Abb. 4. Trübungskurven a) für 3proz. wäßrige  $\beta$ -Cyclodextrinlösungen und b) für diese Lösungen mit Zusätzen.  $\beta\text{CD}$ : nur  $\beta$ -Cyclodextrin; MEP: + 0,45% 3-Methyl-1-pentin-3-ol; DDVP: + 0,582% O-(2,2-Dichlorovinyl)-O,O-dimethylphosphat + 25% Ethanol; CLO: + 0,57% Clofibrin-Säure (nach [64]). Aufgetragen ist die Trübung (Tr.) gegen die Temperatur.  $\text{H}_2\text{O}$  gibt die Null-Linie (reines Wasser) an; die Hysterese in a) zeigt, daß bei Kristallisation von  $\beta$ -Cyclodextrin Übersättigung (Unterkühlung) auftritt.

nen zersetzen, ist es günstig, sie zu lyophilisieren. Dabei werden sie in fein-dispersiver Form erhalten, die wegen der guten Löslichkeit vor allem bei pharmazeutischer Anwendung vorteilhaft ist.

Die Kristallisation von  $\beta$ -Cyclodextrin und von  $\beta$ -Cyclodextrin-Einschlußverbindungen aus wäßriger Lösung wurde anhand der Trübung beim Abkühlen studiert<sup>[64, 65]</sup> (Abb. 4). Bis zu 2proz.  $\beta$ -Cyclodextrinlösungen sind im untersuchten Temperaturbereich (2–60 °C) einphasig, während sich bei 3% Konzentration unterhalb 13 °C Kristalle abscheiden. Der Prozeß ist reversibel, doch besteht eine beträchtliche Hysteresis (Abb. 4a). Ähnliche Experimente mit  $\beta$ -Cyclodextrin und Gastmolekülen ergaben, daß das Einsetzen der Trübung im allgemeinen stark von der Konzentration des Gastmoleküls abhängt (vgl. Abb. 4b).

## 5. Charakterisierung der Einschlußverbindungen

### 5.1. Einschlußverbindungen als Festkörper

Bei der Darstellung von Cyclodextrin-Einschlußverbindungen könnte die Gastkomponente im Hohlraum eingeschlossen werden und einen echten Komplex bilden oder sich lediglich von außen an das Cyclodextrin-Molekül anlagern.

Eine erste systematische Untersuchung zeigte, daß für den Einschluß von 54 Gastkomponenten in  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin das Gesetz der konstanten Proportionen gilt<sup>[30]</sup>. Unabhängig vom Molverhältnis Gast/Cyclodextrin in wäßriger Lösung (oder im Gemisch mit Ether) kristallisierten stets Komplexe mit konstantem Gast/Cyclodextrin-Verhältnis aus. Es betrug nur in wenigen Fällen 1:1 und variierte manchmal auch in der Reihe  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Cyclodextrin. Die Konstanz der Verhältnisse war jedoch immer gewahrt und deutete auf echten Einschluß hin.

Die Einschlußkomplexe lassen sich schnell und direkt durch physikalische Methoden nachweisen. Von kristallinen Substanzen können Röntgen-Pulverdiagramme hergestellt werden. Entspricht das Beugungsmuster nicht dem der reinen Komponenten, so kann ein echter Einschlußkomplex existieren (Abb. 5)<sup>[66, 68]</sup>.

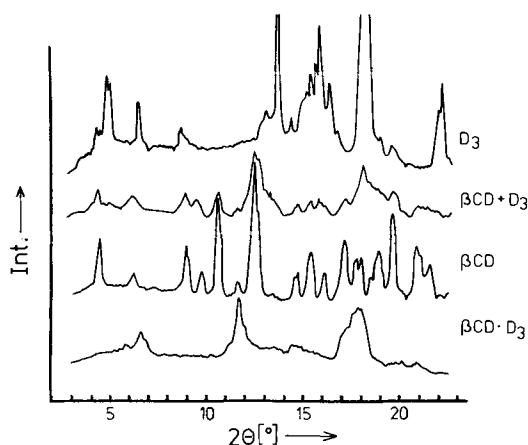


Abb. 5. Röntgenbeugungs-Diagramm von kristallinem  $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ CD), von Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol, D<sub>3</sub>), von einer Mischung ( $\beta$ CD + D<sub>3</sub>) und vom Komplex ( $\beta$ CD · D<sub>3</sub>). Die Intensitätsmaxima von  $\beta$ CD + D<sub>3</sub> entsprechen weitgehend denen von  $\beta$ CD und von D<sub>3</sub>, während sich die Maxima im Komplex  $\beta$ CD · D<sub>3</sub> unterscheiden und auf echten Einschluß im Gegensatz zur Mischung hinweisen (nach [257]).

Eine andere Methode zum Nachweis von Einschlußverbindungen ist das Thermomikro-Abtrenn-Transfer- und Auftragsverfahren von Substanzen (TAS)<sup>[65, 69]</sup>. Einige mg des Komplexes werden mit etwas Wasserdampf-abgebendem Silicagel oder mit Stärke in ein Proberöhrchen gefüllt und dessen Öffnung zu einer Kapillare ausgezogen. Das Röhrchen wird langsam erhitzt; vor die Kapillaroöffnung hält man eine Dünnschichtplatte, die man mit steigender Temperatur bewegt. Der entweichende Wasserdampf nimmt flüchtige Stoffe mit, die von der Chromatographie-Platte absorbiert werden. Bei Einschlußverbindungen wird die Gastkomponente erst bei erheblich höherer Temperatur ausgetrieben. Typisch ist Majoranöl, das als reine Substanz oder im Gemisch mit  $\beta$ -Cyclodextrin bei 100 °C entweicht, während sich beim  $\beta$ -Cyclodextrinkomplex das Öl erst ab 160 °C chromatographisch nachweisen läßt.

Ähnlich kann die Dünnschicht-Chromatographie angewendet werden, wenn ein Laufmittel gefunden wird, in dem der Komplex genügend stabil ist<sup>[65]</sup>. Die freie Gastkomponente oder ein Gast/Cyclodextrin-Gemisch wird einen wesentlich höheren R<sub>F</sub>-Wert zeigen als ein Einschlußkomplex. Da sich stets ein Gleichgewicht zwischen assoziierten und dissoziierten Komponenten einstellt, kann die Gastkomponente dennoch etwas wandern, doch ist sie insgesamt retardiert.

Bei sublimierbaren Gastmolekülen bietet sich zur Überprüfung der Komplexbildung die Vakuumsublimation an<sup>[65]</sup>. So verdampft Salicylsäure bei 150 °C/5 Torr, der Komplex mit  $\beta$ -Cyclodextrin dagegen nicht.

IR-spektroskopische Verfahren eignen sich im allgemeinen nicht, um den Einschluß von Verbindungen nachzuweisen. Einerseits ändern sich die Banden des Cyclodextrins bei Bildung eines Komplexes nur wenig, andererseits ist der Anteil des Gastmoleküls am Komplex kleiner als 25%, und Banden, die dem Gastmolekül zugeordnet werden könnten, werden leicht von Banden des Cyclodextrins und des stets vorhandenen Kristallwassers überdeckt.

Den besten Nachweis der Komplexbildung erbringen Einkristall-Röntgenstrukturanalysen. Hierbei können die genauen geometrischen Verhältnisse von Gast- und Wirtmolekülen ermittelt und Wechselwirkungen erkannt werden, doch ist diese Methode für Routineuntersuchungen zu aufwendig. In Abschnitt 6.1.2 wird ausführlicher auf einige Resultate der Röntgen-Strukturanalyse eingegangen.

### 5.2. Einschlußverbindungen in Lösung

Während sich Clathrate im allgemeinen aufgrund des besonderen Kristallgitters der Wirtkomponenten nur im festen Zustand bilden, entstehen die Cyclodextrinkomplexe schon in wäßriger Lösung. Sie lassen sich daher elegant mit spektroskopischen oder kalorimetrischen Methoden untersuchen.

Absorbiert eine Gastkomponente Licht im VIS- oder UV-Bereich<sup>[70–77]</sup>, fluoresziert sie<sup>[78–81]</sup> oder ist sie ein Radikal<sup>[82–85]</sup>, so kann die Bildung eines Einschlußkomplexes durch Titration mit Cyclodextrin verfolgt werden (Abb. 6). Ähnlich läßt sich die Änderung des Circular dichroismus (CD) der Gastkomponente bei Zusatz von Cyclodextrin ausnutzen. Interessant ist hierbei, daß selbst achirale Moleküle, die keine CD-Banden aufweisen, durch die Chiralität des einschließenden Cyclodextrins CD-aktiv werden<sup>[74–77, 86–97]</sup>. In letzter

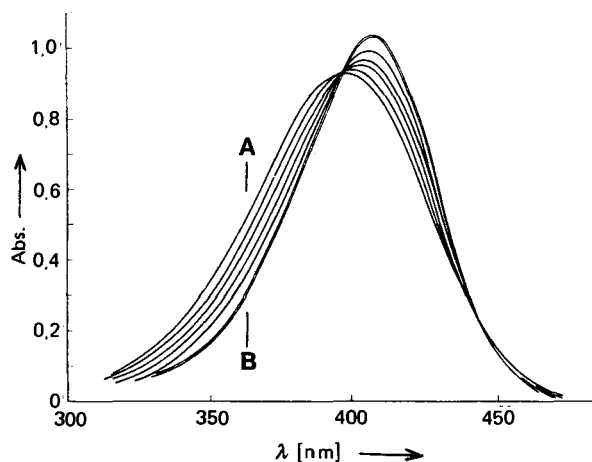


Abb. 6. Spektrum des *p*-Nitrophenolat-Ions ( $5 \times 10^{-5}$  mol/l, pH=11, 20 °C) bei steigender  $\alpha$ -Cyclodextrin-Zugabe: von A nach B: 0,  $10^{-4}$ ,  $2.5 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-3}$ ,  $10^{-2}$  mol/l (nach [73]).

Zeit haben NMR-Methoden sehr zum Verständnis der Gast/Cyclodextrin-Wechselwirkungen beigetragen. Die anfänglichen qualitativen Daten<sup>[97,98]</sup> wurden mit der Entwicklung der hochauflösenden Spektrometer so verfeinert, daß quantitative Aussagen über thermodynamische und kinetische Parameter der Komplexbildung möglich wurden<sup>[99-102,74-76]</sup>. Wesentlich hierbei ist, daß sich atomare Wechselwirkungen zwischen Gast und Wirt erkennen lassen und damit die geometrischen Verhältnisse aufgeklärt werden können. Während also die Röntgen-Strukturanalyse atomare Details des statischen Komplexes im Festkörper widerspiegelt, kann durch die NMR-Spektroskopie die Dynamik in der Lösung studiert werden<sup>[100-102]</sup> (Abb. 7).

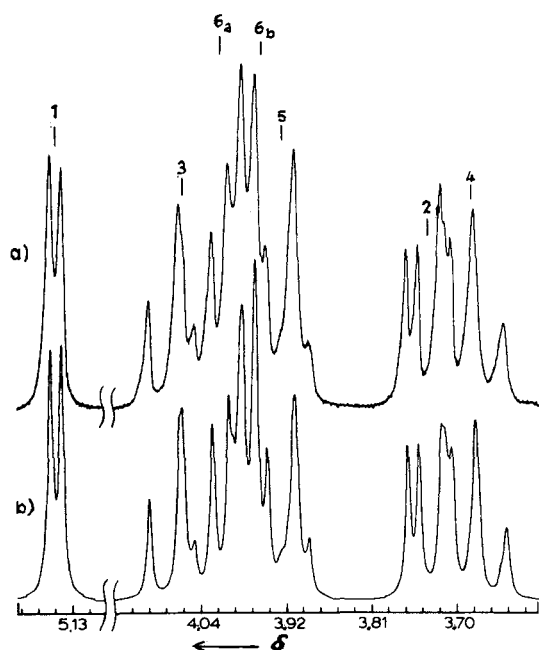


Abb. 7. a) 220 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von 0.1 M  $\alpha$ -Cyclodextrin in  $\text{D}_2\text{O}$  (68 °C, pD=7.5) und b) computersimuliertes Spektrum (nach [101]). Die Zahlen bezeichnen die H-Atome (siehe Abb. 2).

Außerdem läßt sich der Einschluß eines Gastmoleküls durch Änderung seiner Leitfähigkeit<sup>[67-94,103,106-108]</sup> und seiner polarographischen Eigenschaften<sup>[109,110]</sup>, durch die scheinbare Änderung seiner Basizität<sup>[76,77]</sup>, durch Erhöhung

oder Erniedrigung seiner Löslichkeit in Gegenwart von Cyclodextrin<sup>[111,112]</sup> oder durch Messung der Ultraschall-Relaxation<sup>[113]</sup> verfolgen. Eine wichtige Methode zur direkten Bestimmung der thermodynamischen Parameter der Komplexbildung ist die Mikrokalorimetrie<sup>[114-116]</sup>.

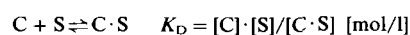
## 6. Cyclodextrine als Modellverbindungen

### 6.1. Der Einschlußprozeß und die Struktur der Cyclodextrinkomplexe

Die Komplexbildung der Cyclodextrine mit Gastmolekülen ist Gegenstand einer umfangreichen Literatur<sup>[8,10-14,73-116]</sup>. Das Interesse an diesem Vorgang ist so groß, weil hier zwei Komponenten ohne spezifische Wechselwirkungen assoziieren und weil Parallelen zu vielen biochemischen Vorgängen gezogen werden können.

#### 6.1.1. Thermodynamik und Kinetik des Einschlußprozesses

Die Bildung des Komplexes (C·S) aus den Komponenten Cyclodextrin (C) und Gast (Substrat, S) nach

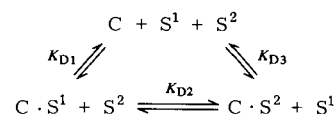


läßt sich durch die Dissoziationskonstante  $K_D$  quantitativ beschreiben. Heute stehen zur Bestimmung von  $K_D$  je nach Art des Substrats die zuvor genannten Methoden<sup>[73-116]</sup> und die Konkurrenz eines Substrats bei der durch Cyclodextrine katalysierten Esterhydrolyse<sup>[117-121]</sup> zur Verfügung. Am verbreitetsten sind Untersuchungen, die die Lichtabsorption ausnutzen (Abb. 6) und  $K_D$  aus einer Auftragung der Absorptionsänderung des Substrats (bei konstanter Wellenlänge) gegen die Cyclodextrin-Konzentration nach *Benesi* und *Hildebrand*<sup>[122]</sup> ermitteln. Isobestische Punkte lassen auf ein 1:1-Gleichgewicht schließen. Bei einem 2:1-Einschluß nach dem Schema



wie er für Methylorange in wäßriger Lösung gefunden<sup>[73]</sup> und später kristallographisch nachgewiesen wurde<sup>[123]</sup>, stellt sich bei niedriger Cyclodextrin-Konzentration ein isobestischer Punkt für  $K_{D1}$  ein. Bei weiterer Zugabe von Cyclodextrin bildet sich ein neuer isobestischer Punkt für  $K_{D2}$ , weil das langgestreckte Methylorangemolekül zwei Cyclodextrinringen Platz bietet.

Werden dem Cyclodextrin gleichzeitig zwei verschiedene Substratmoleküle  $\text{S}^1$  und  $\text{S}^2$  angeboten, so können sie um das Cyclodextrin konkurrieren:



Dieses Schema kann ausgenutzt werden, um  $K_D$  für ein Substrat, das kein meßbares Signal liefert, indirekt zu ermitteln<sup>[73,124]</sup>. Die Cyclodextrine verhalten sich wie Enzyme, die Substrat und auch Inhibitoren kompetitiv in ihr aktives Zentrum aufnehmen können. Die bevorzugte Bindung einer der Komponenten wird in beiden Fällen durch die Dissoziationskonstanten  $K_D$  bestimmt.

In Tabelle 3 sind  $K_D$ -Werte für einige Cyclodextrin-Einschlußverbindungen zusammengestellt. Sie liegen allgemein im Bereich um  $10^{-3}$  mol/l und sind charakteristisch für schwache intermolekulare Wechselwirkungen. Es ist bemerkenswert, daß keine offensichtliche Korrelation zwischen chemischen Eigenschaften (funktionellen Gruppen) des Gastmoleküls und Dissoziationskonstanten besteht. Der Einschluß hängt demnach nicht primär vom Charakter des Gasts ab.

Tabelle 3. Thermodynamische Parameter für einige Cyclodextrin-Einschlußverbindungen bei 25 °C (weitere  $K_D$ - und  $\Delta H$ -Werte siehe Tabelle 4 und 5).

Substrat	Cyclo-dextrin	$K_D$ [mol/l]	$\Delta H$ [kcal/mol]	$\Delta S$ [cal · mol <sup>-1</sup> · K <sup>-1</sup> ]	Methode [a]	Lit.
<i>p</i> -Nitrophenol	$\alpha$	$2.6 \times 10^{-3}$ [b]	- 4.2	- 2.8	Sp	[73]
<i>p</i> -Nitrophenolat	$\alpha$	$0.27 \times 10^{-3}$ [b]	- 7.2	- 8.7	Sp	[73]
	$\alpha$		- 9.04	- 14.97	Ka	[314]
	$\alpha$	$8 \times 10^{-3}$	- 7.3	- 15	Ka	[115]
Perchlorsäure	$\alpha$	$2.5 \times 10^{-2}$	- 7.5	- 17	Ka	[115]
Natriumperchlorat	$\alpha$	$5 \times 10^{-2}$	- 9.7	- 23	Ka	[115]
Aniliniumperchlorat	$\alpha$	$3 \times 10^{-2}$	- 12.3	- 35	Ka	[115]
Benzoesäure	$\alpha$	$10^{-3}$	- 9.6	- 18	Ka	[115]
4-Aminobenzoesäure	$\alpha$	$1.6 \times 10^{-1}$	- 11.6	- 26	Ka	[115]
2-Aminobenzoesäure	$\alpha$	$10^{-5}$	- 0.3	21	Ka	[115]
Diisopropyl-phosphorfluoridat	$\alpha$	$2.1 \times 10^{-1}$	- 7.3	- 21	Ki	[315]
<i>m</i> -Chlorphenylacetat	$\beta$	$3.5 \times 10^{-3}$	- 1	8	Ki	[118]
<i>m</i> -Ethylphenylacetat	$\beta$	$2.2 \times 10^{-3}$	- 4.6	- 3	Ki	[118]
Benzoylessigsäure	$\beta$	$9.8 \times 10^{-3}$ [c]	- 5.7	- 8.6	Ki	[121]

[a] Sp, Ka, Ki bedeuten spektroskopische, kalorimetrische bzw. kinetische Methoden. [b] Bei 14 °C. [c] Bei 50.3 °C.

Aus der Temperaturabhängigkeit der Dissoziationskonstante lassen sich die thermodynamischen Parameter Enthalpie ( $\Delta H$ ) und Entropie ( $\Delta S$ ) ermitteln. Stets gilt, daß  $\Delta H$  ne-

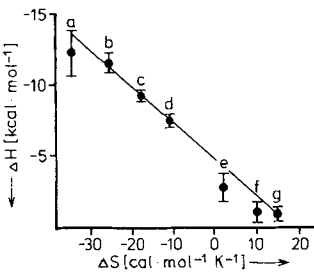


Abb. 8.  $\Delta H/\Delta S$ -Kompensation für einige der in Tabelle 3 aufgeführten Substrate (nach [115]). a bis g bedeutet Aniliniumperchlorat, 4-Aminobenzoesäure, Benzoesäure, Hydrozimsäure, Pyridin, L-Tyrosin, L-Phenylalanin. Die lineare Beziehung läßt eine Beteiligung des Wassers bei der Komplexbildung erkennen; aus der Neigung der Geraden wird eine „Isoäquilibrium-Temperatur“ von 265 K bestimmt.

gativ ist, d. h. bei Erhöhung der Temperatur dissoziiert der Komplex.  $\Delta S$  kann positiv und negativ sein – ein Hinweis darauf, daß je nach Gastmolekül mehrere Kräfte bei der Komplexbildung zusammenwirken. Sehr genaue  $\Delta H$ - und  $\Delta S$ -Werte können aus kalorimetrischen Messungen direkt erhalten werden<sup>[114–116]</sup>. Trägt man (nach<sup>[125]</sup>) für verschiedene Gastmoleküle  $\Delta H$  gegen  $\Delta S$  auf, so läßt sich eine lineare Beziehung (Kompensation) erkennen, und aus der Steigung der Gerade kann eine „Isoäquilibrium“-Temperatur

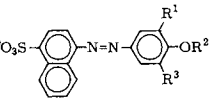
bestimmt werden (Abb. 8)<sup>[75,115,126]</sup>. Da eine Kompensation allgemein mit der Teilnahme von Wassermolekülen an einer Komplexbildung korreliert wird<sup>[125]</sup>, muß angenommen werden, daß das Gastmolekül bei Eintritt in den Cyclodextrin-Hohlraum seine Hydrathülle verliert, und daß auch Wassermoleküle aus dem „leeren“ Cyclodextrin-Hohlraum ausgestoßen werden.

Die thermodynamischen Parameter ergeben ein makroskopisches Bild des Einschlußprozesses, das durch kinetische Daten detaillierter beschrieben werden kann. Die Geschwindigkeitskonstanten  $k_D$  für Dissoziation und  $k_R$  für Rekombination des Cyclodextrin · Substrat-Komplexes C · S



lassen sich durch Relaxations-<sup>[73,113]</sup> und Mischverfahren<sup>[73]</sup> ermitteln und sind in den Tabellen 4 und 5 zusammengestellt.

Tabelle 4. Thermodynamische und kinetische Parameter für die Komplexbildung von  $\alpha$ -Cyclodextrin mit *p*-Nitrophenol und *p*-Nitrophenolat sowie mit Azofarbstoffen des Typs 4-(4-Hydroxyphenylazo)-1-naphthalinsulfonat (nach [73]).

						
Substrat	$K_D$ [mol/l]	$\Delta H$ [kcal/mol]	$k_R$ [mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	$k_D$ [s <sup>-1</sup> ]		
O <sub>2</sub> N C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH	$2.6 \times 10^{-3}$	-4.2	$\cong 4 \times 10^7$	$\cong 10^5$		
O <sub>2</sub> N C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O <sup>⊖</sup>	$0.27 \times 10^{-3}$	-7.2	$1.4 \times 10^8$	$3.1 \times 10^4$		
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>				
H	H	H	$3.7 \times 10^{-3}$	-7.0	$1.3 \times 10^7$	$5.5 \times 10^4$
H	⊖	H	$1.55 \times 10^{-3}$	-6.3	$1.7 \times 10^5$	$2.6 \times 10^2$
CH <sub>3</sub>	⊖	H	$2.1 \times 10^{-3}$	-5.8	$1.5 \times 10^2$	$2.8 \times 10^{-1}$
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	⊖	H	$3.5 \times 10^{-3}$	-7.7	2.8	$1 \times 10^{-2}$
CH <sub>3</sub>	⊖	CH <sub>3</sub>	kein Einschluß			

Die in Tabelle 4 aufgeführten Farbstoffe des Typs 4-(4-Hydroxyphenylazo)-1-naphthalinsulfonat geben 1:1-Komplexe mit  $\alpha$ -Cyclodextrin, da nur die Phenylgruppe in den Hohlraum eindringen kann. Während die Thermodynamik ( $K_D$ ) keine wesentlichen Unterschiede in der Komplexbildung der Azofarbstoffe erkennen läßt und damit ähnliche zwischenmolekulare Gast/Wirt-Wechselwirkungen andeutet, zeigt die Kinetik, daß mit zunehmendem Volumen des zur Hydroxygruppe *ortho*-ständigen Substituenten (H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) der Einschluß- und Dissoziationsprozeß um das 10<sup>5</sup>-fache verlangsamt wird. Dies kann damit erklärt werden, daß sich die Hydroxyphenylgruppe in den  $\alpha$ -Cyclodextrinring ein- und ausfädeln muß; außerdem könnten die hydrophoben Methyl- und Ethylgruppen die Hydrathülle um die Hydroxygruppe stabilisieren und so die sterische Hinderung verstärken. Die Komplexbildung kann in mehrere Schritte unterteilt werden<sup>[73]</sup>: 1. Annäherung des Substrats an  $\alpha$ -Cyclodextrin; 2. Entfernen der Wassermoleküle aus dem  $\alpha$ -Cyclodextrin-Hohlraum und um die Hydroxyphenylgruppe; 3. Aufnahme dieser Wassermoleküle in das umgebende Wasser (Entropiegewinn); 4. Wechselwirkungen zwischen  $\alpha$ -Cyclodextrin und Substrat durch van-der-Waals-Kräfte und möglicherweise Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen; 5. Rekonstitution der Hydratstruktur um den fertigen Komplex.

Tabelle 5. Thermodynamische und kinetische Parameter für die Komplexbildung von  $\beta$ -Cyclodextrin mit einigen Anionen (nach [113]).

Substrat	$K_D$ [mol/l]	$k_R$ [mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	$k_D$ [s <sup>-1</sup> ]
Cl <sup>-</sup>	0.39	$5.4 \times 10^7$	$2.1 \times 10^7$
Br <sup>-</sup>	0.15	$4.5 \times 10^7$	$6.9 \times 10^6$
I <sup>-</sup>	0.055	$6.5 \times 10^7$	$3.6 \times 10^6$
SCN <sup>-</sup>	0.10	$4.4 \times 10^7$	$4.4 \times 10^6$
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.18	$4.5 \times 10^7$	$8.2 \times 10^6$
ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0.037	$2.0 \times 10^9$	$7.4 \times 10^7$

Parameter der Bildung von Einschlußverbindungen aus  $\beta$ -Cyclodextrin und Salzen sind in Tabelle 5 zusammengestellt<sup>[113]</sup>. Da die Substratmoleküle so klein sind, daß keine sterischen Hinderungen auftreten, entstehen die Komplexe schneller als bei den Azofarbstoffen; die Reaktionen sind dennoch nicht diffusionskontrolliert. Weil das Abstreifen der Hydrathülle um die Anionen nicht geschwindigkeitsbestimmend sein konnte, wurde eine (langsamere) Konformationsänderung des  $\beta$ -Cyclodextrins bei Einschluß gefolgert. Eine solche Änderung, verursacht durch Rotation einer Glucoseeinheit, konnte für  $\alpha$ -Cyclodextrin direkt kinetisch<sup>[113]</sup>, spektroskopisch<sup>[127]</sup> und kristallographisch<sup>[128-131]</sup> nachgewiesen werden, nicht aber für das starrere  $\beta$ -Cyclodextrin. Wie in Abschnitt 6.1.2 ausgeführt wird, könnte aber Rotation der O(6)H-Gruppen um die C(5)—C(6)-Bindungen als Konformationsänderung in Betracht gezogen werden.

#### 6.1.2. Strukturen der Cyclodextrin-Einschlußverbindungen

Die Cyclodextrine können als „leere“ Moleküle oder als Einschlußkomplexe aus Wasser kristallisiert und Röntgenkristallographisch untersucht werden. Je nach Größe und ionischem oder molekularem Charakter des Substrats bilden sich Kanal- oder Käfigstrukturen, bei denen die Cyclodextrinmoleküle geldrollenartig gestapelt oder gegeneinander versetzt angeordnet sind<sup>[132]</sup> (Abb. 9).

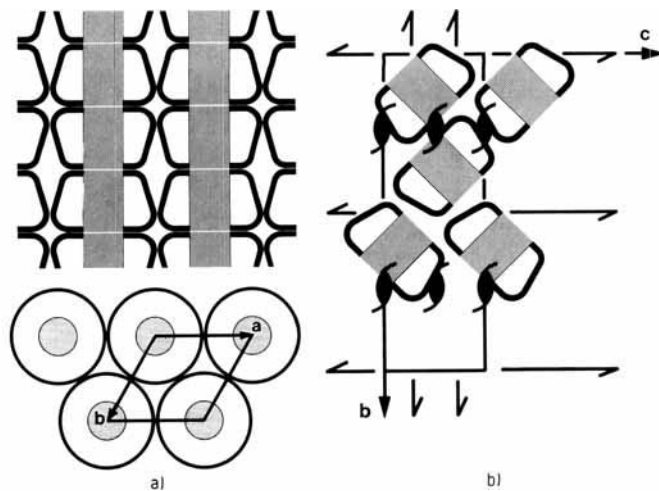
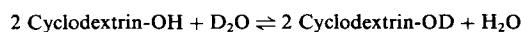


Abb. 9. Schematische Darstellung der Anordnung von Cyclodextrinmolekülen in Kristallen. Die Hohlräume sind schraffiert. a) Kanalstruktur in An- und Aufsicht (hexagonale Packung der Stapel). b) Käfigstruktur (Raumgruppe P2,2,2). Die linsenförmigen Gebilde und die Pfeile bedeuten kristallographische Schraubenachsen. Welche Struktur entsteht, hängt von Größe und Art (ionisch oder molekular) der Gastmoleküle ab (nach [132]).

Außer den in Abbildung 10 und 11 gezeigten  $\alpha$ -Cyclodextrinkomplexen mit Wasser<sup>[128]</sup>, Methanol<sup>[129]</sup> und Polyiodid<sup>[133]</sup> wurden Komplexe mit Iod<sup>[134]</sup>, Krypton<sup>[135]</sup>, *n*-Propanol<sup>[136]</sup>, *p*-Iodanilin<sup>[137,138]</sup>, Dimethylsulfoxid und Methanol<sup>[139]</sup>, *m*-Nitrophenol<sup>[140]</sup>, Methylorange<sup>[123]</sup> und Kaliumacetat<sup>[141]</sup> analysiert. Für  $\beta$ -Cyclodextrin wurden die Kristallstrukturen der Komplexe mit Wasser<sup>[142]</sup>, *n*-Propanol<sup>[143]</sup>, *p*-Iodphenol<sup>[143]</sup>, 2,5-Diiodbenzoesäure<sup>[144]</sup> und *p*-Nitroacetanilid<sup>[145]</sup> bestimmt, und für  $\gamma$ -Cyclodextrin sind kürzlich Strukturen von Komplexen mit Propanol/Wasser<sup>[146]</sup> und mit Wasser<sup>[147]</sup> beschrieben worden.

Eine vergleichende Durchsicht der Kristallstrukturanalysen der  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrinkomplexe zeigt, daß die Cyclodextrine stets in einer „runden“, leicht konischen Form vorliegen, deren engere Öffnung die O(6)H-Gruppen enthält, während die weitere Öffnung von O(2)H- und O(3)H-Gruppen besetzt ist. Die Glucoseeinheiten nehmen stets C1-Sesselskonformation ein, die C(6)—O(6)-Bindungen sind vorzugsweise vom Mittelpunkt des Ringes weggerichtet (Torsionswinkel O(5)—C(5)—C(6)—O(6) ist (–)-*gauche*), doch können sich diese Bindungen bei der Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen O(6)H-Gruppe und Gastmolekül nach „innen“ drehen (Torsionswinkel O(5)—C(5)—C(6)—O(6) (+)-*gauche*).

Zwischen sekundären Hydroxygruppen benachbarter Glucoseeinheiten bestehen intramolekulare Wasserstoffbrücken O(3)—H $\cdots$ O(2), die die Cyclodextrin-Makrocyclen versteifen (Abb. 2 und 10) und die  $\nu_{OH}$ -Bande im IR-Spektrum im Vergleich zu normalen alkoholischen OH-Banden deutlich verbreitern<sup>[97,148]</sup>. Wie der <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch verfolgte Deuterium-Austausch zeigte, sind diese Wasserstoffbrücken selbst in Dimethylsulfoxid-Lösungen recht stabil<sup>[148,149]</sup>. Die nach der Gleichung



erhaltenen Gleichgewichtskonstanten, 0.75 und 0.65 für  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Cyclodextrin, sind kleiner als für Amylose (0.85) und deuten an, daß die Wechselwirkungen in Amylose (Polymer)

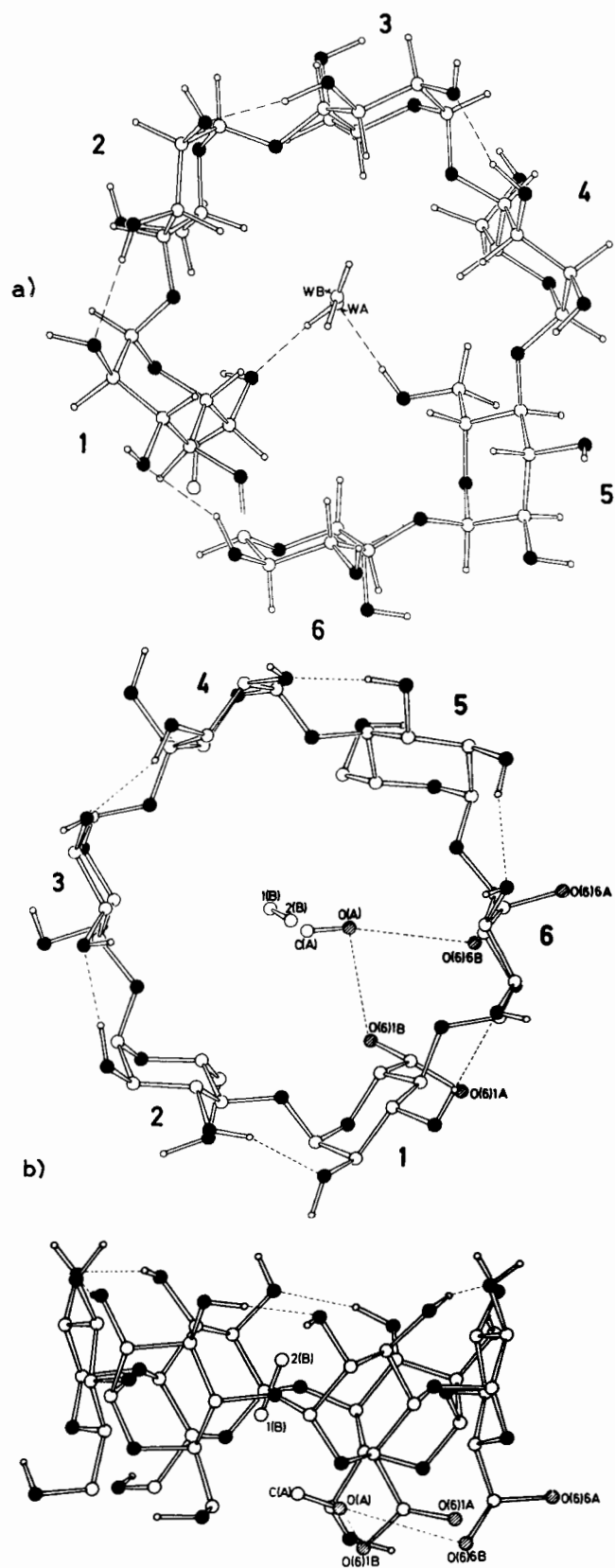


Abb. 10. Ergebnisse von Röntgen-Strukturanalysen der Käfigstrukturen von a)  $\alpha$ -Cyclodextrin  $\cdot$  6H<sub>2</sub>O (nach [128]) und b)  $\alpha$ -Cyclodextrin  $\cdot$  CH<sub>3</sub>OH  $\cdot$  4H<sub>2</sub>O (nach [129]).  $\circ$  = H,  $\bigcirc$  = C,  $\bullet$  = O;  $\oplus$  in (b) bedeutet ungeordnete OH-Gruppen an C(6) und in Methanol. H-Atome an C sind in (b) nicht gezeichnet. O  $\cdots$  O-Wasserstoffbrücken (---) bilden in (b) einen Ring zwischen O(2)H- und O(3)H-Gruppen benachbarter Glucoseeinheiten; in (a) ist dieser Ring an der nach „innen“ rotierten, mit 5 bezeichneten Glucoseeinheit unterbrochen. (a) enthält zwei Wassermoleküle (WA, WB). (b) ein Methanolmolekül in zwei statistisch besetzten Lagen [O(A) C(A); 1(B) 2(B)]; jeweils eins dieser Moleküle ist durch Wasserstoffbrücken zu O(6)H-Gruppen (in (+)-gauche-Konformation) gebunden. Nicht gezeigt sind die „außerhalb“ liegenden je vier Wassermoleküle.

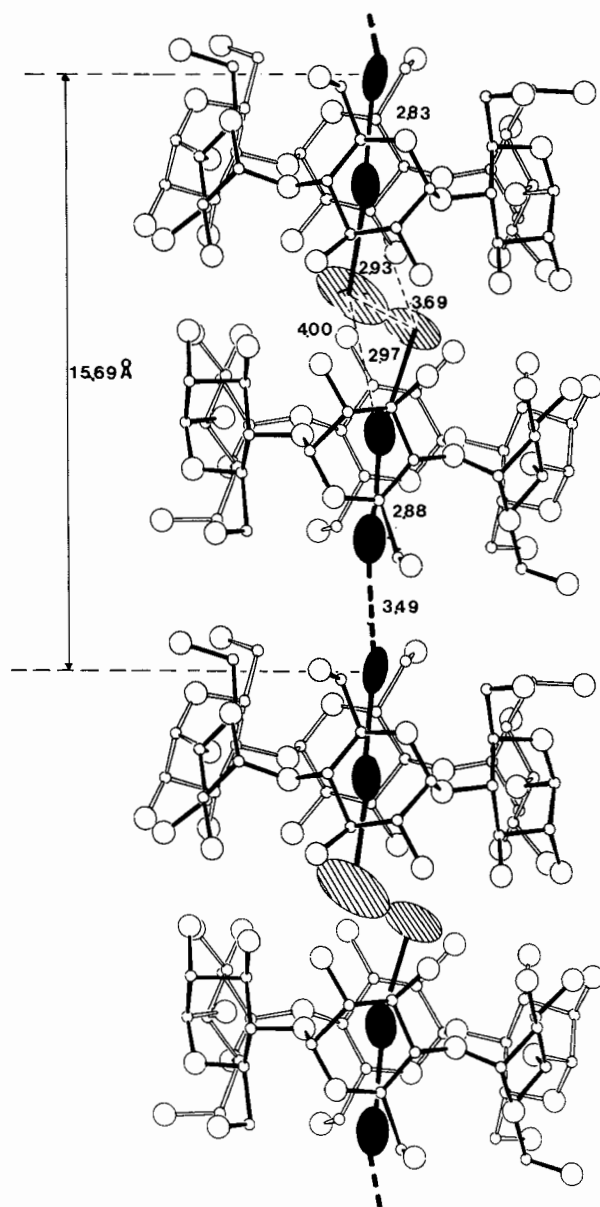


Abb. 11. Stark vereinfachte Seitenansicht der Kanalstruktur des Komplexes ( $\alpha$ -Cyclodextrin)<sub>2</sub>  $\cdot$  LiI<sub>3</sub>  $\cdot$  I<sub>2</sub>  $\cdot$  8H<sub>2</sub>O.  $\circ$  = C,  $\bigcirc$  = O,  $\bullet$  = I,  $\oplus$  = ungeordnetes Iod, Iod-Atome als thermische Ellipsoide dargestellt. Wassermoleküle, Kationen, Wasserstoffatome und Wasserstoffbrücken, die zwischen O(2)H-, O(3)H- und O(6)H-Gruppen bestehen, wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen (nach [133]). I...I-Abstände sowie die Translationsperiode entlang der Kanalachse sind (in Å) eingetragen. Der mittlere I...I-Abstand, 3,14 Å, stimmt mit den  $\approx$  3,1 Å aus dem Iod-Stärke-Komplex [166] und aus anderen  $\alpha$ -Cyclodextrin  $\cdot$  Polyiodid-Komplexen [316] überein.

und  $\alpha$ -Cyclodextrin weniger stark als in  $\beta$ -Cyclodextrin sind. Wie die Röntgendaten zeigen, sind die mittleren O(2)  $\cdots$  O(3)-Abstände im  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin (3,00, 2,86 bzw. 2,81 Å) deutlich verschieden und lassen weniger starke Wechselwirkungen und somit größere Flexibilität im  $\alpha$ - relativ zu  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin erkennen – eine Aussage, die mit den Deuteriumaustausch-Studien und mit theoretischen<sup>[48]</sup> sowie spektroskopischen Daten<sup>[127]</sup> übereinstimmt.

Die Wechselwirkungen der Gastmoleküle mit dem umgebenden Cyclodextrin sind im allgemeinen schwach und beruhen im wesentlichen auf van-der-Waals- und Dispersionskräften. Aus diesem Grund sind kleine Gastmoleküle im Cyclodextrin-Hohlraum oft statistisch ungeordnet<sup>[129, 135, 136, 142]</sup>



<sup>144, 146, 147</sup>], selbst wenn Wasserstoffbrückenbindungen zu den O(6)H-Gruppen gebildet werden. Offenbar ist das Gastmolekül bestrebt, den Cyclodextrin-Hohlraum zu erfüllen, und wenn dies aus räumlichen Gründen nicht möglich ist, beginnt es zu „rasseln“.

Die Struktur von  $\alpha$ -Cyclodextrin-Hexahydrat (Abb. 10a) ist außergewöhnlich. Während in den  $\alpha$ -Cyclodextrinkomplexen mit eingeschlossenem Methanol, Krypton und *n*-Propanol die Gastmoleküle statistisch ungeordnet mehrere Lagen einnehmen und  $\alpha$ -Cyclodextrin eine „runde“ Struktur mit einem Ring von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den O(2)H- und O(3)H-Gruppen hat, ist  $\alpha$ -Cyclodextrin bei Wasser als Gastmolekül etwas kollabiert; zwei der O(3)···O(2)-Brücken sind geöffnet, und eine Glucoseeinheit ist nach „innen“ rotiert, um eine O(6)-H···H<sub>2</sub>O-Wasserstoffbrücke zu ermöglichen. Diese Rotation bewirkt eine sterische Spannung im Makrocyclus<sup>[128]</sup>; das  $\alpha$ -Cyclodextrinmolekül hat in diesem Komplex eine höhere Energie als in allen anderen Komplexen.

NMR-Studien haben gezeigt, daß aromatische Gastmoleküle wie *p*-Iodanilin und *p*-Nitrophenol in wäßriger Lösung mit den H-Atomen an C(3) und C(5) im Innenraum der Cyclodextrine wechselwirken<sup>[101, 149, 150]</sup> und einen Komplex bilden, der eine ähnliche Struktur aufweist wie im kristallinen Zustand<sup>[137, 138, 140]</sup>. Nitrophenol tritt mit der Nitrogruppe von der O(2),O(3)-Seite in den Hohlraum ein, kann in  $\beta$ -Cyclodextrin weiter eindringen als in  $\alpha$ -Cyclodextrin und ist in  $\alpha$ -Cyclodextrin stärker fixiert. Aus <sup>2</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Daten an deuterierten Zimtsäure-Derivaten konnte abgeleitet werden, daß das Substrat im Komplex beweglicher ist als Cyclodextrin, und daß nur eine schwache Gast/Wirt-Wechselwirkung besteht<sup>[100]</sup>.

### 6.1.3. Die treibende Kraft der Komplexbildung

Seit Kenntnis der Cyclodextrin-Einschlußverbindungen wurden die zur Komplexbildung führenden zwischenmolekularen Wechselwirkungen diskutiert<sup>[8, 10, 37, 73, 130, 151]</sup>. Es hat sich gezeigt, daß mehrere Kräfte gleichzeitig wirken, die je nach Substrat verschieden stark beteiligt sind.

Die Abhängigkeit der Bindungskonstante von der Polarisierbarkeit des Substrats<sup>[118, 152]</sup> deutet darauf hin, daß allgemein van-der-Waals-Kräfte vorherrschen; die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Gast und (vorzugsweise) O(6)H-Gruppen des Cyclodextrins konnte direkt kristallographisch gezeigt werden. Daneben sind hydrophobe Wechselwirkungen<sup>[153, 73, 154]</sup> beteiligt, denn das Gastmolekül muß bei Einschluß in den Cyclodextrin-Hohlraum die dort befindlichen Wassermoleküle ausstoßen und seine eigene Hydrathülle abstreifen. Die freigewordenen Wassermoleküle werden vom umgebenden Wasser aufgenommen, gewinnen Freiheitsgrade und tragen durch Entropiezunahme zur Stabilität der Komplexe bei.

Da der Einschluß von den chemischen Eigenschaften des Gastmoleküls weitgehend unabhängig ist, wurde weiter vorgeschlagen, daß Kräfte, die dem Cyclodextrin selbst innewohnen, zur Assoziation beitragen. Als solche Kraft könnte das im „leeren“ Cyclodextrin eingeschlossene Wasser angesehen werden, das sich in ungünstiger, hydrophober Umgebung befindet, sein (tetraedrisches) Wasserstoffbrücken-Potential nicht zu sättigen vermag und daher „aktiviert“ ist<sup>[154, 142]</sup>. Bei Ausstoßung müßte also nicht nur der Entro-

pie-, sondern auch der Potentialenergie-Gewinn die Komplexbildung begünstigen<sup>[118, 119]</sup>.

Außerdem wurde für das im „leeren“ Zustand verspannte  $\alpha$ -Cyclodextrin (Abb. 10a)<sup>[128]</sup> ein Energiegewinn gefordert, wenn es sich bei Bildung eines Komplexes entspannt und den Ring von Wasserstoffbrücken zwischen den O(2)H- und O(3)H-Gruppen benachbarter Glucoseeinheiten bildet<sup>[130]</sup>. Dieser Energiegewinn ist nur bei  $\alpha$ -Cyclodextrin möglich, da „leeres“  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin nicht gespannt sind<sup>[142, 147]</sup>.

Obwohl neuere Experimente<sup>[152, 154–156]</sup> und theoretische Überlegungen<sup>[157, 158]</sup> zeigen, daß wahrscheinlich van-der-Waals-Kräfte und hydrophobe Wechselwirkungen bei der Komplexbildung überwiegen, dürften sich die anderen diskutierten, im „leeren“ Cyclodextrin-Hydrat selbst begründeten Kräfte je nach Art des eingeschlossenen Gastmoleküls verschieden stark beteiligen. In jedem Fall aber ist die den Cyclodextrinen eigene, ringförmige Struktur entscheidend, da sich Einschlußkomplexe nur bilden, wenn Gast- und Wirkkomponente räumlich gut ineinanderpassen.

## 6.2. Cyclodextrine als Stärkemodelle

Da Cyclodextrine eine aus der Stärkehelix herausgeschnittene und geschlossene Windung repräsentieren, lag es nahe, sie als Stärkemodelle zu verwenden. IR-spektroskopische Studien zeigten, daß Stärke und Cyclodextrine ähnliche C1-Glucosekonformationen aufweisen<sup>[159]</sup>; durch Potentialenergie-Berechnungen, die auf den aus kristallographischen Daten bestimmten Dimensionen des  $\alpha$ -Cyclodextrins basierten, konnten Informationen über die möglichen Helixformen des Stärkemoleküls gewonnen werden<sup>[160]</sup>. Detailliertere Untersuchungen, die bei der Konstruktion zwei-, vier-, sechs-, sieben- und achtfacher Helices von einer flexiblen Glucoseeinheit ausgingen, um den beobachteten Polymorphismus der Stärke zu erklären<sup>[161]</sup>, sind nun dank der kürzlich bestimmten Kristallstrukturen von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin besser gesichert. Schließlich sollte erwähnt werden, daß die Interpretation von Stärke-Röntgenfasersdiagrammen ohne Kenntnis der Cyclodextrinstrukturen kaum möglich gewesen wäre<sup>[38, 39, 161, 162]</sup>.

## 6.3. Cyclodextrin-Polyiodid-Einschlußverbindungen als Modelle für den blauen Iod-Stärke-Komplex

Der blaue Iod-Stärke-Komplex ist seit 1814 bekannt<sup>[163]</sup> und wurde wegen seiner ungewöhnlichen Farbeigenschaften aus praktischem wie auch aus theoretischem Interesse eingehend untersucht<sup>[20, 164, 165]</sup>. Durch Röntgenbeugung an Fasern des Iod-Stärke-Komplexes ließen sich nur die Dimensionen der Stärkehelix und die Einlagerung von Polyiodidketten mit einem mittleren I···I-Abstand von 3.1 Å in den kanalartigen Hohlraum in der Helix feststellen<sup>[166]</sup>; die Art der Iod-Stärke-Wechselwirkungen blieb jedoch unbekannt und Gegenstand kontroverser Diskussionen<sup>[20, 166]</sup>.

Aus einer Lösung von  $\alpha$ -Cyclodextrin, Iod und Iodid entstehen fast schwarze, metallisch glänzende Kristalle. Sie enthalten Stapel von  $\alpha$ -Cyclodextrinmolekülen, in deren nun kanalartigem Hohlraum analog zum Stärke-Iod-Komplex<sup>[166]</sup> Polyiodid eingeschlossen ist (Abb. 11). Die Anord-

nung der  $\alpha$ -Cyclodextrin-Polyiodid-Stapel im Kristall ist von den Gegen-Kationen abhängig<sup>[167]</sup>, da diese sich an Hydroxygruppen oder Wassermoleküle koordinieren können und somit die Packung benachbarter Stapel beeinflussen<sup>[133]</sup>. In den im Detail untersuchten  $\alpha$ -Cyclodextrin-Polyiodid-Komplexen mit  $\text{Li}^+$  und  $\text{Cd}^{2+}$  als Gegenionen sind die Polyiodid-Ketten unterschiedlich; im  $\text{Li}^+$ -Komplex lassen sie sich als alternierendes  $\text{I}_2 \cdots \text{I}_3 \cdots \text{I}_2 \cdots \text{I}_3$  interpretieren, während im  $\text{Cd}^{2+}$ -Komplex  $\text{I}_5 \cdots \text{I}_5 \cdots \text{I}_5$  vorliegt. Die  $\text{I}_2$ -,  $\text{I}_3$ - oder  $\text{I}_5$ -Einheiten zeigen untereinander starke Wechselwirkungen, da die längsten  $\text{I} \cdots \text{I}$ -Abstände,  $\approx 3.5 \text{ \AA}$ , etwa  $0.8 \text{ \AA}$  kleiner sind als die Summe der van-der-Waals-Radien für Iod. Daraus wurde gefolgert, daß die tiefe Farbe dieser Komplexe auf Charge Transfer innerhalb der Iodketten beruht und zwischen Iod und umgebendem  $\alpha$ -Cyclodextrin lediglich  $\text{H} \cdots \text{I}$ -van-der-Waals-Kontakte mit den nach „innen“ stehenden H-Atomen an C(3) und C(5) vorherrschen. Die zuvor aus spektroskopischen Daten geforderten  $\text{I} \cdots \text{O}$ -Charge-Transfer-Wechselwirkungen<sup>[168, 169]</sup> können mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die  $\alpha$ -Cyclodextrin-Polyiodid-Komplexe mit  $\text{Li}^+$ - und  $\text{Cd}^{2+}$ -Gegenionen und der Iod-Stärke-Komplex wurden durch Resonanz-Raman-<sup>[170, 171]</sup> und Mößbauer-Spektroskopie<sup>[171]</sup> miteinander verglichen. Demnach enthält Iod-Stärke weder isoliertes  $\text{I}_2$  noch  $\text{I}_3$  in nachweisbaren Mengen, sondern miteinander in Wechselwirkung befindliche  $\text{I}_2$ -,  $\text{I}_3$ - oder  $\text{I}_5$ -Einheiten, ähnlich wie die als Modell verwendeten  $\alpha$ -Cyclodextrin-Polyiodid-Komplexe.

#### 6.4. Cyclodextrine als Enzymmodelle

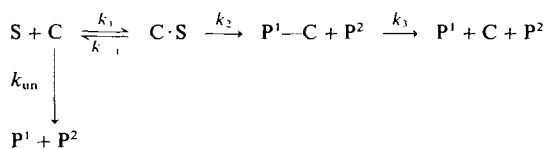
Racemische Mandelsäureester werden in Gegenwart von Cyclodextrin 1.38mal schneller hydrolysiert als ohne Cyclodextrin. Bei diesem Vorgang findet teilweise optische Aktivierung statt<sup>[172]</sup>; die Cyclodextrine haben also ähnlich wie Enzyme spezifische katalytische Eigenschaften. Dieser Befund führte zu einer intensiven Prüfung der Cyclodextrine als Enzymmodelle, deren Resultate kürzlich in einer Monographie<sup>[37]</sup> (siehe auch <sup>[12]</sup>) zusammengefaßt wurden.

Tabelle 6 zeigt einige von Cyclodextrinen beschleunigte chemische Reaktionen. Die Katalysen können in zwei Grup-

Tabelle 6. Reaktionen, die durch Cyclodextrine katalysiert werden (nach [37]).  $f_{\text{max}}$  = maximaler Beschleunigungsfaktor bezogen auf unkatalysierte Reaktion. K, N, U bezeichnen Katalysen, die über kovalent gebundene Zwischenstufen bzw. nicht über solche Zwischenstufen bzw. auf noch unbekanntem Weg verlaufen.

Reaktionen	Substrate	$f_{\text{max}}$	Art der Katalyse
Esterhydrolyse	Phenylester	300	K
(asymmetrische Induktion)	Mandelsäureester	1.4	U
Amidhydrolyse	Penicilline	89	K
	N-Acylimidazole	50	K
	Acetanilide	16	K
Spaltung von Phosphor- und Phosphonsäureestern	Pyrophosphatester	>200	K
	Methylphosphonsäurediarylester	66	K
Spaltung von Carbonaten	Arylcarbonate	19	N
Intramolekulare Acylwanderung	2-Hydroxymethyl-4-nitrophenylpivalat	6	N
Decarboxylierung	Glyoxylat-Ion	4	N
	Cyanacetat-Ion	44	N
Oxidation	$\alpha$ -Hydroxyketone	3	N

pen eingeteilt werden, je nachdem ob das Cyclodextrin ein kovalent gebundenes Zwischenprodukt bildet oder nicht. Allgemein kann für den ersten Fall formuliert werden<sup>[118, 119]</sup>:



Dabei ist  $k_{\text{un}}$  die Geschwindigkeitskonstante der ohne Cyclodextrin (C) ablaufenden, unkatalysierten Reaktion, während  $k_1$  die Geschwindigkeit der „Enzym-Substrat“-Komplexbildung ( $\text{C} \cdot \text{S}$ ) wiedergibt.  $k_2$  beschreibt die Bildung des kovalenten Zwischenprodukts  $\text{P}^1 - \text{C}$ , das nach  $k_3$  zu Cyclodextrin und Endprodukt hydrolysiert wird. Im zweiten Fall beruht die Katalyse auf einem „Mikrosolvens“-Effekt des „mikroheterogenen“ Hohlraums<sup>[18]</sup> im Cyclodextrin; das Zwischenprodukt  $\text{P}^1 - \text{C}$  entfällt, alle anderen Reaktionsschritte sind analog. Da ein Einschlußkomplex ( $\text{C} \cdot \text{S}$ ) gebildet wird, aus dem das Substrat reagiert, müssen sich die Reaktionsgeschwindigkeiten mit steigender Cyclodextrinkonzentration asymptotisch einem Grenzwert nähern (analog zur Michaelis-Menten-Kinetik<sup>[173]</sup>)<sup>[118, 174, 182]</sup>, und außerdem muß bei Zugabe eines inerten Moleküls, das mit dem Substrat um die Bindungsstelle im Cyclodextrin konkurrieren kann, Inhibition auftreten<sup>[118, 167, 173, 175]</sup>. Beide Vorgänge konnten in vie-

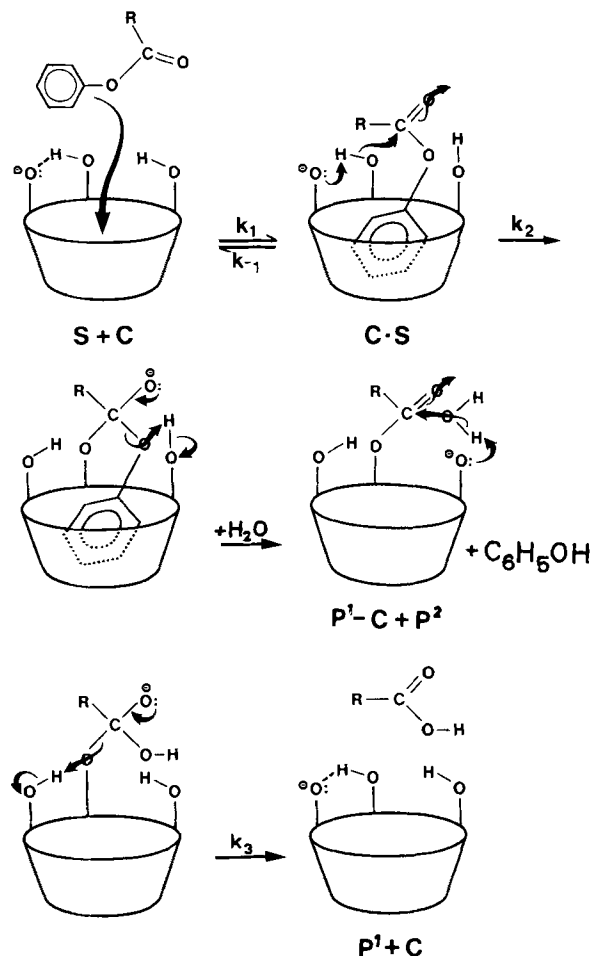


Abb. 12. Schematische Darstellung der durch Cyclodextrin (C) katalysierten Hydrolyse von Phenylacetat (S) zu Essigsäure ( $\text{P}^1$ ) und Phenol ( $\text{P}^2$ ).

len Fällen bei Cyclodextrin-katalysierten Reaktionen studiert werden und zeigen, daß sie typisch für enzymatische Reaktionen sind, daß Cyclodextrine gute Enzymmodelle sind.

Besonders eingehend wurde die Hydrolyse von Phenyl-estern in Gegenwart von Cyclodextrinen untersucht<sup>[118, 119, 177]</sup>, da über das analoge biochemische System – Esterspaltung durch Chymotrypsin – sehr viele Details bekannt sind<sup>[173]</sup>.

Phenylacetate werden in Gegenwart von Cyclodextrin am besten bei pH ≈ 11 hydrolysiert<sup>[119, 37]</sup>; dies deutet an, daß Cyclodextrin mit deprotonierten sekundären Hydroxygruppen als eigentlich aktiven Spezies die Carboxygruppe des Substrats nucleophil angreift (Abb. 12). Der überraschend niedrige  $pK_a$ -Wert dieser Hydroxygruppen (≈ 12.2) konnte durch unabhängige Messungen sichergestellt werden<sup>[119, 183]</sup> und beruht wahrscheinlich auf einer Stabilisierung der negativen Ladung durch induktiven Effekt und Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den benachbarten O(2)H- und O(3)H-Gruppen. Die Mitwirkung der primären O(6)H-Gruppen konnte durch an dieser Stelle permesyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin<sup>[184]</sup> ausgeschlossen werden<sup>[119]</sup>.

An *meta*- und *para*-substituierten Phenylacetaten ließ sich erkennen, daß die Katalyse, ausgedrückt durch das Verhältnis  $k_2/k_{un}$ , sehr stark von der Geometrie des Substrats abhängt<sup>[118]</sup>. Für *para*- und *meta*-Tolylacetat wurden  $k_2/k_{un}$ -Werte von 3.3 bzw. 95 (bei pH = 10.6 und 25 °C) gemessen und für das mit größeren Substituenten versehene Paar *para*- und *meta-tert*-Butylphenylacetat unter den gleichen Bedingungen 1.1 bzw. 260. Diese Daten wurden damit erklärt, daß der Substituent axial in den Cyclodextrin-Hohlraum eindringt und die Acetatgruppe bei *para*-Substitution weitgehend axial orientiert. Dagegen wird in *meta*-Stellung des Substituenten die Acetatgruppe in Nachbarschaft der O(2)H- und O(3)H-Gruppen gezwungen, so daß eine sterisch günstige Wechselwirkung eintreten kann.

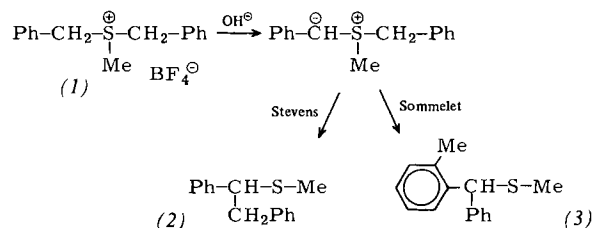
Angriff des O(2)- oder O(3)-Substituenten führt zum Zwischenprodukt  $P^1-C$ , das in mehreren Fällen isoliert werden konnte<sup>[119, 185, 186]</sup>. Die Freigabe des Cyclodextrins aus  $P^1-C$  durch Hydrolyse (Schritt  $k_3$ ) kann je nach Substrat einige 100mal langsamer sein<sup>[119, 185]</sup> als die Bildung ( $k_2$ ) von  $P^1-C$ ; dies bedingt, daß Cyclodextrine keine idealen Enzyme sind. Der erste Schritt der Katalyse ist für Chymotrypsin und Cyclodextrin vergleichbar, doch muß beachtet werden, daß Cyclodextrin im stark alkalischen, Chymotrypsin aber im neutralen Gebiet (pH ≈ 8) optimale Wirksamkeit zeigen, und daß Schritt  $k_3$  beim Enzym sehr schnell verläuft, aber langsam beim Cyclodextrin. Das Enzym Chymotrypsin hat sich in langer Evolution auf die Hydrolyse von Estern und Amiden (Peptidbindungen) spezialisiert, während Cyclodextrine viele Reaktionen in bescheidenem Maß beschleunigen können (Tabelle 6).

Man hat versucht, die Spaltung des Zwischenprodukts  $P^1-C$  zu erleichtern, indem O(2) oder O(3) des Cyclodextrins mit verschiedenen Gruppen substituiert wurden, um das aktive Zentrum des Chymotrypsins zu simulieren, in welchem Serin- und Histidin-Seitenketten einander gegenüberstehen und Teil eines „Charge-Relais“-Systems sind<sup>[173, 187]</sup>. Substitution (wahrscheinlich an C(6)) von Cyclodextrin mit Imidazolyl war wenig wirkungsvoll<sup>[188]</sup>, doch führte der Einbau des Histaminrestes an C(3) zu einem Cyclodextrin-Derivat, das (bei pH = 8.37 und 25 °C) bei der Hydrolyse von *p*-Nitrophenylacetat wesentlich effektiver war

als unsubstituiertes Cyclodextrin<sup>[189]</sup>. Weitere Substitutionen mit basischen Gruppen beschleunigten die Hydrolyse erheblich<sup>[189, 191]</sup>. Ähnlich wie Esterhydrolysen werden Amidhydrolysen von Cyclodextrin katalysiert, Beispiele sind Penicillin-Derivate<sup>[181]</sup>, Acetanilide<sup>[182]</sup> und *N*-Acylimidazol<sup>[185]</sup>. Die Spaltung von Diarylpyrophosphat verläuft unter Mitwirkung von  $Ca^{2+}$  ebenfalls über ein Zwischenprodukt vom Typ  $P^1-C$  (phosphoryliertes Cyclodextrin<sup>[175]</sup>), das präparativ dargestellt und seinerseits als Enzymmodell für die Hydrolyse von *p*-Nitrophenyl-tetrahydropyranylether und zum Austausch von Tritium in der Methylengruppe von *p-tert*-Butylphenacyl-alkohol verwendet wurde<sup>[192]</sup>. Kovalente Zwischenprodukte  $P^1-C$  werden auch bei den Hydrolysen von Methylphosphonsäure-diarylethern, Diarylcarbonaten<sup>[193]</sup>, Organophosphorverbindungen und Thiophosphaten<sup>[194]</sup> beobachtet.

Wenn die Katalyse mit Cyclodextrin nicht über ein Zwischenprodukt  $P^1-C$  führt, spielen der „Mikrosolvens“-Effekt<sup>[8, 37]</sup> wie auch die sterischen Gegebenheiten des Einschlußkomplexes, an dem sich die chemische Reaktion vollzieht, eine wesentliche Rolle. Typische Beispiele für den „Mikrosolvens“-Effekt sind Decarboxylierungen aktivierter Carbonsäuren wie 2-Cyan-2-phenylpropionsäure<sup>[195–197]</sup>, substituerter Acetessigsäuren<sup>[196]</sup> und Trihalogenessigsäuren<sup>[196]</sup>. Dazu gehören auch die Oxidation von  $\alpha$ -Hydroxyketonen zu  $\alpha$ -Diketonen<sup>[189]</sup>, die Hydrolyse von 2,4-Dinitrobenzolsulfonat<sup>[199]</sup> und die Abspaltung von HCl aus dem Insektizid Trichlorphon (*O*-(2,2,2-Trichlor-1-hydroxyethyl)-*O*,*O*-dimethylphosphat)<sup>[200]</sup>. Eine Hemmung von Reaktionen (negative Katalyse) wurde beobachtet beim Zerfall von Hydroperoxid in Wasser<sup>[201]</sup>, von Alkylethern wie Methyl- und Ethylbenzozaten sowie *trans*-Zimtsäure-ethylester<sup>[119, 176, 183]</sup>. Diesem Effekt werden wir bei der Anwendung der Cyclodextrine zur Mikro-Verkapselung chemisch instabiler Verbindungen wieder begegnen (Abschnitt 9.1).

Auch Umlagerungen werden von Cyclodextrinen beeinflusst, da das komplexierte Substrat eine andere Raumerfüllung aufweist als das freie Substrat. Die Benzidin-Umlagerung von Hydrazobenzol, die einen Sandwich-artigen Übergangszustand erfordert, wird durch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclodextrin um etwa den Faktor 10 verlangsamt<sup>[202]</sup>. Interessant ist die Umlagerung von Dibenzylmethylsulfonium-tetrafluoroborat (1) in alkalischem Medium. In Abwesenheit von Cyclodextrin entstehen über ein Ylid durch Stevens- und Sommelet-Reaktionen die Produkte (2) bzw. (3) im Verhältnis 0.38:1. In Gegenwart von Cyclodextrin jedoch wird das (2)/(3)-Verhältnis zu 1.5:1 verschoben<sup>[203]</sup>.



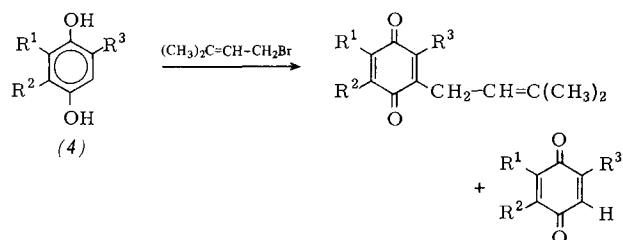
Ein noch größerer Effekt wurde bei der Chlorierung von Anisol mit HOCl in Gegenwart von  $\alpha$ -Cyclodextrin gefunden<sup>[204, 205]</sup>. Ohne Zusatz von Cyclodextrin werden *para*- und *ortho*-isomere Chloranisele im Verhältnis 1.48:1 gebildet. Dieses Verhältnis steigt mit zunehmender  $\alpha$ -Cyclodextrin-Konzentration auf 21.6:1 an. Die Bildung von *ortho*-Chlor-

anisol wird unter 1% gedrückt, wenn statt des freien Cyclodextrins ein Polymer – dargestellt aus  $\alpha$ -Cyclodextrin mit (Chlormethyl)oxiran (Epichlorhydrin) unter basischen Bedingungen – verwendet wird<sup>[205]</sup>. Die HOCl-Chlorierung beruht wahrscheinlich auf der Bildung eines an C(3)-hypochlorierten Cyclodextrins, das eingeschlossenes Anisol angreift. Die Reaktion ist zweiter Ordnung ohne, aber erster Ordnung mit Cyclodextrin. Ähnlich kann der Verlauf der Reimer-Tiemann-Reaktion, bei der aus Phenol und Chloroform unter alkalischen Bedingungen *para*- und *ortho*-formyliertes Phenol entstehen, gesteuert werden<sup>[206]</sup>: Steigende Mengen  $\beta$ -Cyclodextrin verschieben das *para/ortho*-Verhältnis, das ohne Cyclodextrin bei 0.95:1 liegt, auf 19:1.

Auch die Fries-Umlagerung von Phenylacetat wird von Cyclodextrin beeinflusst<sup>[207]</sup>. Bei Bestrahlung des Substrats entstehen *para*- und *ortho*-Hydroxyacetophenon im Verhältnis 1:1 zusammen mit dem Hydrolyseprodukt, Phenol. Zugabe von  $\beta$ -Cyclodextrin verschiebt das *para/ortho*-Verhältnis zu 6.2:1, steigert die Umwandlungsgeschwindigkeit auf das 3.5fache und unterdrückt die Bildung von Phenol.

Substitution von Cyclodextrinen mit 1,4-Diaminoethan<sup>[208]</sup>, Polyaminen<sup>[209]</sup> und Pyridin-carbaldehydoxim<sup>[210]</sup> führt zu Derivaten, die Metallionen zu komplexieren vermögen und als Modelle für Metalloenzyme angesehen werden können. Eine andere Modifizierung der Cyclodextrine ist die Überbrückung einer Seite, so daß der Innenraum hydrophober wird und die Komplexbildung mit dem Substrat zunimmt<sup>[211, 80]</sup>.

Die Bedeutung der Cyclodextrine für präparative chemische Arbeiten wurde in einigen kürzlich erschienenen Publikationen unterstrichen. Die Allylierungs-Oxidations-Reaktion von Hydrochinon-Derivaten (4) verläuft in Gegenwart



von  $\beta$ -Cyclodextrin mit Ausbeuten zwischen 71 und 86% je nach Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , während die Ausbeuten ohne Cyclodextrin 12–35% betragen<sup>[212]</sup>. Die Reaktion wurde auf die Darstellung von Derivaten der Vitamine  $K_1$  und  $K_2$  angewendet, die in einem Schritt in Ausbeuten von 40–60% entstanden (ohne Cyclodextrin 12–22%)<sup>[213]</sup>. Weiter ist die Umwandlung von Prostaglandin  $A_1$  zum  $B_1$ -Isomer von Interesse, die durch  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclodextrin beschleunigt wird<sup>[214, 215]</sup>.

## 7. Chemische Modifizierung der Cyclodextrine

Wie bereits in Abschnitt 6 und in <sup>[216]</sup> beschrieben, wurden viele Cyclodextrin-Derivate dargestellt, die anstelle der primären oder sekundären Hydroxygruppen funktionelle Gruppen enthalten, die von Imidazol, Polyaminen, Histamin, Hydroxamsäuren etc. abgeleitet sind. Ausgangsstoff hierfür ist oft monosubstituiertes 6-*O-p*-Toluolsulfonylcyclodextrin, das nach <sup>[217]</sup> hergestellt und in 6-Azido- oder 6-Halogen-6-desoxy-cyclodextrin und andere Produkte umgewandelt werden kann.

Alle primären Hydroxygruppen reagieren mit *p*-Toluolsulfonylchlorid<sup>[184, 218, 219]</sup> oder, besser, mit Mesitylsulfonylchlorid<sup>[220]</sup>; die Produkte lassen sich weiter umsetzen. In einer neueren Arbeit wird perbenzoyliertes  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Cyclodextrin verwendet<sup>[221]</sup>, um 6-Amino-, 6-Azido-, 6-Methoxy-, 6-Amino-2,3-dimethoxy- oder 6-Azido-2,3-dimethoxy-Substituenten einzuführen sowie die entsprechenden 2,3-Dibenzoylderivate mit 6-Azido-, 6-Amino- und 6-Methoxy-Substitution darzustellen, die für weitere Derivatisierung geeignet sind. Tritylierung der O(6)H-Gruppen ermöglichte die Synthese von symmetrischem Triamino- $\alpha$ -cyclodextrin<sup>[222]</sup>. Methylierung von Heptakis(6-brom-6-desoxy)- $\beta$ -cyclodextrin mit Dimethylsulfat/Ba(OH)<sub>2</sub> führt zum 2-*O*-Methylderivat, das nach Austausch der 6-Bromatome gegen Benzoat und Hydrolyse in 2-*O*-Methyl- $\beta$ -cyclodextrin umgewandelt werden kann<sup>[223]</sup>. Alkylierung von  $\beta$ -Cyclodextrin mit 3-Brompropen ergibt Heptakis(2,6-*O*-diallyl)- $\beta$ -cyclodextrin, das sich an allen sieben Glucoseeinheiten 3-*O*-alkylieren läßt<sup>[224]</sup>.

Von anderen quantitativen wie auch nicht quantitativen Substitutionen der Cyclodextrine sollen die folgenden genannt werden: Die in <sup>[34]</sup> tabellierten Aminierungen [Cyclodextrin-(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(NH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(NCH<sub>3</sub>(CHO))<sub>n</sub>]; Veresterungen [Cyclodextrin-(ONO<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(OSO<sub>3</sub>H)<sub>n</sub>, -(OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, -(OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>n</sub>, -(OCOR)<sub>n</sub>, -(OCO(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-COOH)<sub>n</sub>]; Veretherungen [Cyclodextrin-(OCH<sub>3</sub>)<sub>n</sub>, -(OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Na)<sub>n</sub>, -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>R)<sub>n</sub>, -(OCH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH)<sub>n</sub>, -(O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>R)<sub>n</sub>, -(O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>3</sub>H)<sub>n</sub>], und die in Abschnitt 8 besprochenen Vernetzungen zu Cyclodextrin-Polymeren.

Cyclodextrine sind im alkalischen Medium recht stabil, werden aber von starken Säuren hydrolytisch gespalten. Die Öffnung des Makrocyclus verläuft etwa 3- bis 5mal langsamer als der Abbau der entstandenen linearen Oligosaccharide<sup>[225–229]</sup>. Die Oligosaccharide wurden charakterisiert<sup>[227]</sup> und die thermodynamischen Parameter der stark von Temperatur und Säurekonzentration abhängigen Reaktion ermittelt<sup>[229]</sup>. Kühlt man  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösungen in Gegenwart von HCl, HBr oder HI ab, so kristallisiert ein stabiler Komplex, der etwa zwei Äquivalente Säure pro  $\beta$ -Cyclodextrin gebunden enthält<sup>[230]</sup>. Der HI-Komplex läßt sich als ( $\beta$ -Cyclodextrin·HI·H<sub>2</sub>O)·HI·7H<sub>2</sub>O mit nur einem eingeschlossenen und einem „außerhalb“ befindlichen HI formulieren<sup>[142]</sup>.

Die  $\gamma$ -Radiolyse von  $\beta$ -Cyclodextrin in sauerstofffreier Lösung verläuft radikalisch und wird wahrscheinlich durch Abspaltung eines Wasserstoffatoms von C(5) initiiert<sup>[231]</sup>. Das entstandene Glucose-Radikal öffnet die C(1)–O(5)-Bindung; die C(1)–O(4)-Bindung zur benachbarten Glucose wird gebrochen, und es entsteht ein lineares Heptasaccharid mit der geöffneten Glucoseeinheit als reduzierendem Ende. Diese Einheit wird hydrolytisch abgespalten, so daß ein Hexasaccharid und, in einer Folgereaktion, kürzere Oligosaccharide erhalten werden. Die  $\gamma$ -Radiolyse von  $\beta$ -Cyclodextrin im festen Zustand ist in <sup>[232]</sup> beschrieben.

Cyclodextrine, die perlenartig auf ein lineares Polymer aufgezo-gen sind, mit dem sie keine kovalenten Bindungen bilden, wurden in zwei Fällen präpariert. Läßt man Vinyl-derivate in Dimethylformamid<sup>[233]</sup> oder Chloride zweibasiger Säuren in Wasser<sup>[234]</sup> bei erhöhter Temperatur in Gegenwart von  $\beta$ -Cyclodextrin reagieren, so polymerisieren freie wie vom  $\beta$ -Cyclodextrin eingeschlossene Reagentien zu linearen Gebilden, die teilweise von Cyclodextrin umschlossen sind.

Im Fall der Vinylpolymerisation betrug der Cyclodextrinanteil maximal 72 Gew.-%.

## 8. Cyclodextrin-Polymere

Die besonderen Eigenschaften der Cyclodextrine bleiben weitgehend erhalten, wenn diese zu Polymer-Verbänden zusammengefügt werden. Bei genügend hohem Vernetzungsgrad werden überdies die in eine Matrix eingebundenen Cyclodextrine unlöslich<sup>[235, 236]</sup>. Erste Arbeiten berichten über die Vernetzung von Heptaamino- $\beta$ -cyclodextrin durch Hexamethyldiisocyanat<sup>[237]</sup>; später wurde die direkte Blockpolymerisation von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrinen durch di- oder polyfunktionelle Reagentien<sup>[238–240]</sup> sowie eine Perlpolymerisation<sup>[241]</sup> beschrieben. Werden Cyclodextrine mit Polyethern verknüpft, so entstehen wasserlösliche Polymere<sup>[242–245]</sup>; die Polymerisation von  $\beta$ -Cyclodextrin-acrylester (durch Acylierung des Cyclodextrins mit eingeschlossenem *m*-Nitrophenylacrylat gewonnen) ergab ein Makromolekül (Molekulargewicht  $10^4$ – $10^5$ ), das wasserlöslich ist und, da es nur einen Verknüpfungspunkt pro Cyclodextrin aufweist, fast die gleichen Eigenschaften zeigt wie freies Cyclodextrin<sup>[246, 247]</sup>. Außerdem können die Cyclodextrine auch an ein polymeres Harz wie Sepharose 6B gebunden werden<sup>[248]</sup>.

Die für das Quellvermögen charakteristischen physikalischen Daten dieser Polymere können bestimmt<sup>[235, 240, 246, 247]</sup> und eine „scheinbare Hohlraumkonzentration“ („apparent void concentration“) ermittelt werden, die die Konzentration des Cyclodextrins (mol Cyclodextrin/g Harz) ausdrückt<sup>[249]</sup>. Polymerisierte Cyclodextrine werden bevorzugt als Chromatographie-Material verwendet („Gelinklusionschromatographie“)<sup>[249]</sup>. Für aromatische Aminosäuren wurde mit einem  $\beta$ -Cyclodextrin-Polymer bei 10–20 ml/h Durchfluß ein HETP-Optimum (HETP = „height equivalents of a theoretical plate“) von 0.7–0.8 mm bei Raumtemperatur gefunden<sup>[235]</sup>. Einige Anwendungen der Gelinklusionschromatographie werden in Abschnitt 9 beschrieben.

Das Komplexierungsverhalten von monomerem und polymer fixiertem Cyclodextrin kann sich unterscheiden. Während kleine Gasmoleküle, die 1:1-Komplexe bilden, im Polymer schlechter als im Monomer gebunden werden, wurde für größere Gastmoleküle, die mit zwei Cyclodextrinen reagieren können, stabilere Komplexe nachgewiesen als mit freiem Cyclodextrin. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die hohe lokale Konzentration des Cyclodextrins im Polymer eine Kooperation zwischen benachbarten Molekülen ermöglicht<sup>[250]</sup>.

## 9. Anwendung der Cyclodextrine

In den letzten Jahren hat die Anwendung der Cyclodextrine zunehmend an Bedeutung gewonnen, wie insbesondere aus der steigenden Anzahl von Patenten hervorgeht. Da der Einschluß einer Mikro-Verkapselung entspricht, kann er vor allem zur Stabilisierung empfindlicher und zur besseren Handhabung und Dosierung toxischer Substanzen beitragen. Weiterhin sind die Cyclodextrine, polymer gebunden, sehr gut zur Säulenchromatographie geeignet; eine erstaunliche mögliche Verwendung in der Landwirtschaft wurde kürzlich gefunden.

### 9.1. Mikro-Verkapselung

In Einschlußkomplexen ist jedes Gastmolekül individuell von Cyclodextrin umschlossen und damit, mikroskopisch gesehen, verkapselt. Da hierdurch die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Gastmoleküle vorteilhaft verändert werden können, wurden Versuche unternommen, die Mikro-Verkapselung durch Cyclodextrine in Industrien einzuführen, die Arznei-, Nahrungs- und Pflanzenschutzmittel sowie Toilettenartikel herstellen. Durch die industriell anwendbaren Cyclodextrinkomplexe können folgende Verbesserungen erreicht werden<sup>[15–17, 34–36]</sup>:

- I) Stabilisierung licht- oder sauerstoffempfindlicher Substanzen
- II) Änderung der chemischen Reaktivität von Gastmolekülen
  - a) Reaktive Substanzen werden durch Einschluß geschützt und können gefahrlos mit anderen Substanzen gemischt werden.
  - b) Reaktionen können durch Einschluß funktioneller Gruppen selektiv gemacht werden.
  - c) Reaktionen können gefördert oder unterdrückt werden (siehe I).
- III) Fixierung leicht flüchtiger Substanzen
  - a) Lagerung und Handhabung werden erleichtert, besonders bei toxischen Substanzen.
  - b) Die notwendige Menge an flüchtigen Substanzen kann verringert werden, da keine oder wenig Verdunstung auftritt.
  - c) Aromastoffe und physiologisch wirksame Substanzen lassen sich besser dosieren.
- IV) Änderung der physikochemischen Eigenschaften von Gastmolekülen
  - a) In Wasser schlecht lösliche Substanzen werden bei Zugabe von Cyclodextrinen besser löslich oder können leichter emulgiert werden.
  - b) Gepulverte, gefriergetrocknete Cyclodextrinkomplexe liegen feindispersiv vor und sind leichter löslich als in Wasser schwer lösliche unkomplexierte Gastmoleküle.
  - c) Pigmente können maskiert oder Farbtöne von Substanzen geändert werden, da sich bei Einschluß im allgemeinen das Spektrum eines Moleküls ändert.
  - d) Unangenehmer Geschmack kann unterdrückt werden.

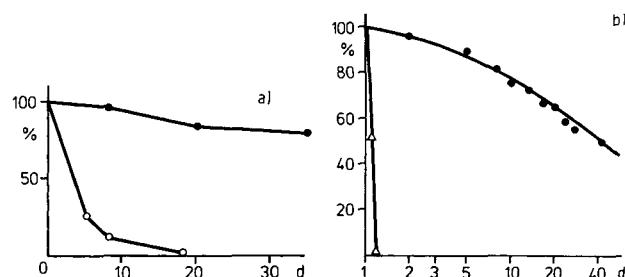


Abb. 13. Stabilisierung von Wirkstoffen durch  $\beta$ -Cyclodextrin. a) Zerfall von Allethrin (einem Pyrethrin) in Talkmischung (○) und als  $\beta$ -Cyclodextrinkomplex (●). Die Proben wurden auf Glasplatten gesprüht und dem Sonnenlicht ausgesetzt (nach [252]); b) Zerfall von Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) im freien Zustand oder im Gemisch mit  $\beta$ -Cyclodextrin (Δ) und als  $\beta$ -Cyclodextrinkomplex (●), bei 80 °C (nach [257]).

Um diese Anwendungen zu erläutern, seien einige Beispiele genannt.

ad I: Wirksamster Bestandteil des „dalmatinischen Insektenspulvers“ aus *flores pyrethri* sind Pyrethrine, d. h. Derivate des Chrysanthemum-monocarbonsäureesters und deren synthetische Analoga<sup>[251]</sup>. Sie wirken stark toxisch auf Insekten, sind aber harmlos gegenüber Warmblütlern. Die Pyrethrine sind gelbliche, lichtempfindliche Öle und deshalb in ihrer Anwendung beschränkt. Einschluß in  $\beta$ -Cyclodextrin ergibt bequem zu handhabende Pulver, die weitgehend stabil und für Insekten selbst längere Zeit nach der Anwendung toxisch sind (Abb. 13a, Tabelle 7<sup>[34, 252]</sup>). In reiner Form ist auch das Insektizid DDVP (*O*-(2,2-Dichlorvinyl)-*O*,*O*-dimethylphosphat) instabil, läßt sich aber nach Einschluß in  $\beta$ -Cyclodextrin gut anwenden<sup>[253]</sup>.

Tabelle 7. Abnahme der Wirkung von Resmethrin und Pyrethrin (in freier Form und mit  $\beta$ -Cyclodextrin komplexiert) gegen Kiefern-Raupen *Dendrolimus spectabilis* Butler. Kiefernäste wurden in wäßrige Lösungen der angegebenen Dosis eingetaucht (nach [252]).

Wirkstoff	Anwendungsform	Dosis [%]	Vernichtete Raupen [%] nach		
			0	1	2
			Wochen		
Resmethrin	Emulgierbares	0.1	100	0	0
	Konzentrat	0.05	100	0	0
	Einschluß-	0.1	100	90	90
	Komplex	0.05	100	100	40
Pyrethrine	Emulgierbares	0.1	90	10	0
	Konzentrat	0.05	50	0	0
	Einschluß-	0.1	90	100	90
	Komplex	0.05	100	100	40

Ähnlich wie diese Insektizide können andere ungesättigte, an Luft und Licht unbeständige Verbindungen durch Mikro-Verkapselung lagerfähig gemacht werden. Zu nennen ist hier das sehr labile Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol), dessen  $\beta$ -Cyclodextrinkomplex<sup>[254-256]</sup> in seinen chemischen, physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften im Detail untersucht wurde<sup>[257]</sup>. Der Komplex ist thermisch wesentlich stabiler als reines Vitamin D<sub>3</sub> (Abb. 13b), die in einer Warburg-Apparatur gemessene Sauerstoff-Aufnahme bei Komplexbildung selbst nach 20 Tagen gering und die Lichtempfindlichkeit erheblich kleiner als bei unkomplexiertem Vitamin D<sub>3</sub>. Ähnlich günstige Eigenschaften der Cyclodextrinkomplexe wurden für die Prostaglandine I<sub>2</sub> (Prostacyclin)<sup>[258]</sup>, F<sub>2a</sub><sup>[259]</sup>, E<sub>2</sub> (Dinoprost)<sup>[35, 260]</sup> und E<sub>1</sub> festgestellt. Prostaglandin E<sub>1</sub> wird als  $\alpha$ -Cyclodextrinkomplex bereits von der Firma Ono Pharmaceuticals Co., Ltd. (Japan) auf den Markt gebracht<sup>[261-265]</sup> und wurde klinisch getestet<sup>[266]</sup>.

Ein stabilisierender Einfluß des  $\beta$ -Cyclodextrins wurde auch für Benzocain<sup>[267]</sup>, Procain, Atropin, Aspirin, Phenylbutazon<sup>[268]</sup>, Salicylsäure, Ascaridol, Chaulmoograsäureethylester<sup>[269]</sup> und Linolsäure<sup>[269, 270]</sup> festgestellt. Indomethazin wird von  $\beta$ -, nicht aber von  $\alpha$ -Cyclodextrin stabilisiert<sup>[271]</sup>. Azapropazon<sup>[271]</sup> und das Insektizid Trichlorphon<sup>[34, 200, 272]</sup> werden dagegen durch  $\beta$ -Cyclodextrin beschleunigt deaktiviert. Ähnlich fördert  $\beta$ -Cyclodextrin die Isomerisierung von Prostaglandin A<sub>1</sub> in Prostaglandin B<sub>1</sub><sup>[215]</sup> und die Dechlorierung von Chlorpromazin<sup>[273]</sup>. Der Cyclodextrin-Einschluß beeinflusst auch die Stabilität von Phenothiazinen<sup>[274]</sup>.

Die Stabilisierung von Aromastoffen durch Cyclodextrine ist für die Nahrungsmittel- und Toilettenartikel-Industrie

wichtig<sup>[34, 36, 275-277]</sup>. So wird das gegen Oxidation empfindliche Anethol bei Einschluß in  $\beta$ -Cyclodextrin weitgehend resistent, und die in Kamille, Zwiebel, Dill, Knoblauch, Kümmel, Meerrettich und Senf enthaltenen ölartigen Aromastoffe können durch Einschluß in  $\beta$ -Cyclodextrin als pulverförmige, leicht zu handhabende Substanzen stabilisiert werden. Interessant ist hierbei, daß sowohl Haupt- als auch NebenkompONENTEN gleichermaßen komplexieren und damit Geschmack und Geruch in allen Nuancen erhalten bleiben<sup>[34, 36]</sup>. Die Konservierung von Aromastoffen wird auch bei Toilettenartikeln wie Badezusätzen<sup>[278]</sup> und Zahnpasta (Neohesperidin-dihydrochalkon<sup>[279]</sup>) angewendet.

ad II: Hier ist vor allem die Stabilisierung von Nitroglycerin durch Einschluß in  $\beta$ -Cyclodextrin zu nennen<sup>[280]</sup>. Das kristalline Addukt ist leicht zu tablettieren und nicht mehr explosiv. Weitere Anwendungen wurden bereits beschrieben (siehe I).

ad III: Einschluß von Ethylen in Cyclodextrin führt zu einem leicht verwendbaren Pulver, das zur Steuerung des Pflanzenwachstums dienen kann<sup>[281]</sup>. Der bittere Geschmack von Protein-Hydrolysaten läßt sich durch Cyclodextrin unterdrücken<sup>[282]</sup>, die erwähnten leicht flüchtigen Aromastoffe (siehe I) sind durch Einschluß zu fixieren. Allicin, der antibakterielle, antifungizide, übelriechende, wenig stabile Wirkstoff aus Knoblauch, kann weitgehend durch Einschluß in  $\beta$ -Cyclodextrin „neutralisiert“<sup>[283]</sup>, das leicht flüchtige Insektizid DDVP (siehe I) gegen atmosphärische Einflüsse und Licht stabilisiert und im Cyclodextrin-Hohlraum festgehalten werden.

ad IV: Beimischungen von 1–3% Cyclodextrin stabilisieren Emulsionen. Dies wurde für Mayonnaise aus Speiseöl gezeigt, die bei Zusatz von  $\beta$ -Cyclodextrin ohne Ei geschlagen werden kann; Cremes aus Margarine oder Butter lassen sich

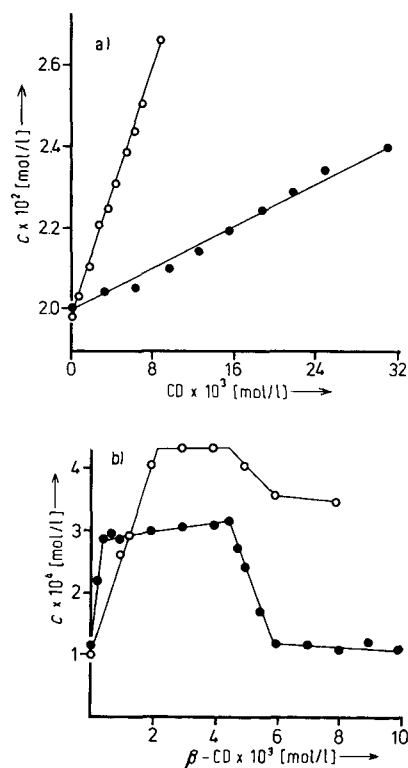


Abb. 14. Erhöhung der Löslichkeit von in Wasser schwer löslichen Substanzen durch Zugabe von Cyclodextrinen. a) Aspirin mit  $\alpha$ - (●) und  $\beta$ -Cyclodextrin (○) bei 30 °C (nach [289]); b) Cortisonacetat (○) und Testosteron (●) mit  $\beta$ -Cyclodextrin bei 30 °C (nach [287]).

durch  $\beta$ -Cyclodextrin festigen<sup>[284]</sup>. Ähnlich kann Schnee aus Eiweiß bei Zugabe von  $\beta$ -Cyclodextrin mit deutlich besserer Ausbeute ( $\text{cm}^3$  Schaum pro g Eiweiß) hergestellt werden; dieses geschlagene Eiweiß ist über Monate hinaus stabiler (bei  $-15^\circ\text{C}$ ) als Eiweiß ohne Cyclodextrin<sup>[285]</sup>.

Für den Einfluß von Cyclodextrinen auf die Löslichkeit von in Wasser schwer löslichen Stoffen gibt es viele Beispiele. Mit steigender Cyclodextrinzugabe kann die Löslichkeit einer Gastkomponente linear ansteigen; in manchen Fällen wird ein Löslichkeitsmaximum durchlaufen (Abb. 14). Die wichtigsten derartigen Studien betreffen die Wasserlöslichkeit von Fettsäuren<sup>[111, 270, 286]</sup>, von Aminen wie Procain, Lidocain, Meperdin, Adipherin, den Steroiden Cortisonacetat und Testosteron<sup>[287]</sup>, von Hydroxybenzoesäuren<sup>[112]</sup>, einem Anthranilsäure-Derivat<sup>[288]</sup>, von Benzocain, Aspirin, *p*-Aminobenzoesäure, Tetracyclin, Sulfadiazin, Morphin, Vanillin, Ephedrin, Sorbinsäure<sup>[289]</sup>, mehreren Phenyl-substituierten Carbonsäuren<sup>[290]</sup>, von Ketoprofen und anderen fiebersenkenden Mitteln<sup>[291, 292, 106]</sup>, Vitamin  $\text{D}_3$ <sup>[36]</sup>, Cumarin-Antikoagulantien<sup>[293]</sup>, Sulfonamiden<sup>[294]</sup> und Barbituraten<sup>[295]</sup>. Pulverförmige Cyclodextrinkomplexe lösen sich oft nicht nur leichter, sondern auch wesentlich schneller als die Gastkomponenten<sup>[296]</sup> (Abb. 15). Selbst wenn sich die Komplexe nicht

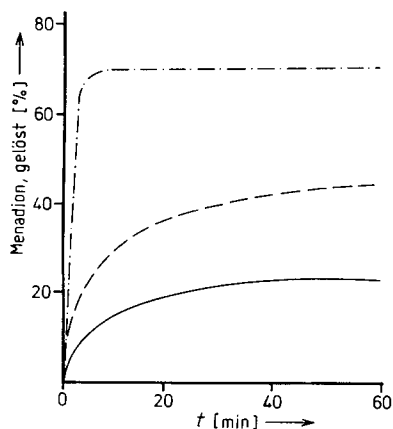


Abb. 15. Lösungsgeschwindigkeit von Menadion (—), Menadion/ $\beta$ -Cyclodextrin-Gemisch (---) und Menadion· $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex (---) in Wasser,  $\text{pH} = 7.5$ ,  $37^\circ\text{C}$  (nach [296]).

lösen, werden sie vom Organismus wegen der feinen Verteilung sehr gut resorbiert. Dies führt zu einer raschen und in vielen Fällen gesteigerten Wirksamkeit. Tests mit Kaninchen und Hunden zeigten, daß die fiebersenkenden Mittel Flufenamsäure, Ibuprofen und Ketoprofen, oral als  $\beta$ -Cyclodextrinkomplexe verabreicht, wesentlich schneller im Blut und Urin nachzuweisen waren als wenn sie in freier Form gegeben wurden<sup>[297]</sup> (Abb. 16). Bei Anwendung des von  $\beta$ -Cyclodextrin eingeschlossenen Rheumamittels Indomethazin wurde keine beschleunigte, wohl aber eine intensivere Wirkung gefunden, und die ulcerogene Eigenschaft wurde fast vollständig unterdrückt<sup>[36, 298]</sup>. An T-markierter Stearinsäure und  $^{14}\text{C}$ -markierter Icosatriensäure, in freier Form und als  $\beta$ -Cyclodextrinkomplex an Ratten verfüttert, konnte die Verteilung der Radioaktivität in Harn, Blut und Lymphe verfolgt werden. Auch hier wurden die Cyclodextrinkomplexe rascher und effektiver aufgenommen als die unkomplexierten Verbindungen<sup>[35]</sup>.

Es ist bekannt, daß eine Überdosis an Arzneimitteln, darunter Barbituraten, durch Bauchfell-Dialyse teilweise ent-

fernt werden kann. Ratten wurde eine physiologische Kochsalzlösung entsprechend 15% des Körpergewichts mit (1.5%) und ohne Zugabe von  $\beta$ -Cyclodextrin in das Bauchfell gespritzt; gleichzeitig wurde eine Phenobarbitallösung (100

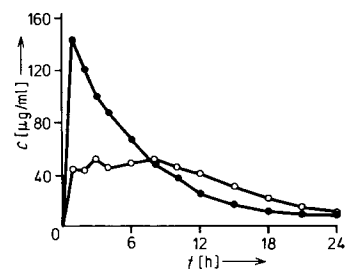


Abb. 16. Ketoprofen-Konzentration im Blut von Kaninchen nach oraler Gabe von 100 mg. Lyophilisierter Ketoprofen- $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex (●), lyophilisiertes Ketoprofen (○) (nach [297]).

mg/kg Körpergewicht) in eine sublinguale Ader injiziert. Im Abstand von 15 min aus dem Bauchfell entnommene Proben zeigten, daß die Cyclodextrinlösungen etwa dreimal soviel Barbiturat aufnahmen wie die Vergleichslösungen.

Außerdem ermöglichen Cyclodextrine die chromatographische Trennung von A-, B- und E-Prostaglandinen<sup>[300]</sup> sowie die elegante einstufige Synthese von Vitamin- $\text{K}_1$ - und - $\text{K}_2$ -Derivaten<sup>[214]</sup>.

Eine andere Anwendungsmöglichkeit für Cyclodextrine wurde durch die Beobachtung erschlossen, daß sie die Fluoreszenz-Intensität von Dansylderivaten drastisch steigern können<sup>[301]</sup>. Da diese Derivate in der Peptidanalyse eine große Rolle spielen, kann hier die Nachweisgrenze erheblich gesenkt werden.

## 9.2. Cyclodextrin-Polymere für die Gelinklusionschromatographie

Die in Abschnitt 8 beschriebenen Cyclodextrin-Polymere werden bevorzugt als Füllmaterial in der Säulenchromatographie verwendet (Gelinclusionschromatographie<sup>[249, 302]</sup>). Im Vergleich zum üblicherweise benutzten Sephadex haben Cyclodextrin-Polymere den Vorteil, daß sie Moleküle geeigneter Größe stark retardieren und Moleküle mit ähnlichen Molekulargewichten oder sogar Isomere trennen können. Beispiele hierfür sind *o*- und *p*-Nitrophenol<sup>[239]</sup> sowie Benzoe- und *o*-Chlorbenzoesäure<sup>[249]</sup>, die sich mit Sephadex nicht, mit Cyclodextrin-Polymeren aber gut trennen lassen. Ähnliche Trennungen gelangen bei Aminosäuren – insbesondere solchen mit aromatischen Seitengruppen<sup>[235, 239]</sup>. Erfolgreich verlief auch die Chromatographie von Nucleosiden und Nucleotiden an Cyclodextrin-Polymeren, die in Abhängigkeit vom pH-Wert nach der Position der Phosphatgruppe am Zuckerrest selektierten<sup>[303, 304]</sup>. Es gelang sogar, Diastereomere des Cr-ATP-Komplexes an einem Cyclodextrin-Polymer zu trennen<sup>[305]</sup>. Oligonucleotide sowie RNA-Fragmente und intakte tRNA lassen sich schlecht an diesen Polymeren chromatographieren, doch werden gute Ergebnisse erhalten, wenn Diethylaminoethyl-Gruppen eingebaut werden, die zusätzlich als Anionenaustauscher wirken<sup>[306]</sup>. Auch Phenole werden gut von Cyclodextrin-Polymeren gebunden<sup>[236]</sup>

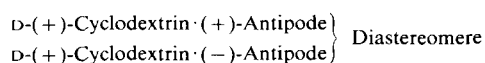
und könnten so aus Zigarettenrauch gefiltert werden. Die unterschiedliche Affinität von unverzweigten und verzweigten Paraffinen zu löslichen, mit Epichlorhydrin vernetzten Cyclodextrin-Harzen<sup>[307,308,236]</sup> ließe sich in Erdöl-Raffinerien ausnutzen; ein ähnlicher Effekt wurde vor rund vier Jahrzehnten bei Harnstoffaddukten gefunden.

Die polymer verknüpften Cyclodextrine lassen sich vorteilhaft zur Affinitätschromatographie von Amylasen verwenden, die Cyclodextrine als Inhibitoren binden, aber nicht umsetzen. Als Beispiel sei  $\beta$ -Amylase aus Kartoffeln angeführt, die von einer mit  $\alpha$ -Cyclodextrin-Sepharose gefüllten Säule retardiert wurde, während die nahe verwandte  $\alpha$ -Amylase die Säule ungehindert passierte. Elution der  $\beta$ -Amylase fand nach der Trennung mit  $\alpha$ -Cyclodextrin statt<sup>[248]</sup>.

Die Cyclodextrine üben ihre katalytische Wirkung auch im Polymer-Verband aus. Wie bereits für die Chlorierung von Anisol beschrieben<sup>[205]</sup> (siehe Abschnitt 6.4), steuert polymerisiertes  $\beta$ -Cyclodextrin das *o/p*-Verhältnis noch effektiver als das Monomer; ebenso werden *p*-Nitrophenylester von Fettsäuren in Gegenwart eines  $\beta$ -Cyclodextrin-Polymers bis zu dreimal rascher hydrolysiert als in Gegenwart von freiem  $\beta$ -Cyclodextrin<sup>[246]</sup>.

### 9.3. Racematspaltung mit Cyclodextrin

Eine Anwendung der Cyclodextrine, die vor allem in Verbindung mit Cyclodextrin-Polymeren erfolgversprechend sein dürfte, ist die Spaltung von Racematen durch Komplexbildung, die bereits 1959 beschrieben wurde<sup>[32]</sup>. Da Cyclodextrine selbst optisch aktive Moleküle sind, bilden sie mit jedem eingeschlossenen Racemat ein Diastereomeren-Paar, dessen beide Komponenten verschiedene physikalische Eigenschaften aufweisen:



Vermischt man eine Cyclodextrin-Lösung im 5- bis 10fachen Überschuß mit einem Racemat, so wird der eine Cyclodextrin-Antipode-Komplex bevorzugt präzipitieren, so daß partielle Racematspaltung auftritt. Dies wurde zunächst für die Ester der Mandel-, Phenylchloroessig- und Atrolactinsäure sowie für 2,2'- und 4,4'-Dichlorbenzoin, Zimtsäuredibromid (2,3-Dibrom-3-phenylpropionsäure), Dibrombernsteinsäure gezeigt<sup>[32]</sup>, wobei 3–10% Enantiomerenreinheit resultierte. Wesentlich bessere Ausbeuten mit bis zu 84% Enantiomerenreinheit des eingeschlossenen Antipoden wurden bei der Trennung von racemischen Isopropylmethylphosphinaten und deren Ethylanaloga mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclodextrin erhalten<sup>[309]</sup>. Auch Racemate chiraler Sulfinylverbindungen wie Sulfoxide, Sulfinate und Thiosulfinat-S-ester ließen sich durch Einschluß in  $\beta$ -Cyclodextrin in ihre Antipoden spalten, wobei im allgemeinen etwa 15%, beim Isopropylmethansulfinit bis zu 68% Enantiomerenreinheit in einem Trennschritt erzielt wurden<sup>[310]</sup>.

Die katalytische Wirkung von  $\alpha$ -Cyclodextrin auf ein Racemat wurde für (*S*)-(+)- und (*R*)-(–)-Sarin (Isopropylmethylphosphonofluoridat) untersucht<sup>[311]</sup>. Auch hier findet teilweise Racematspaltung durch bevorzugte Hydrolyse eines Antipoden statt. Während die Dissoziationskonstanten zeigen, daß (*S*)-(+)-Sarin etwa 7mal besser von  $\alpha$ -Cyclodextrin gebunden wird als (*R*)-(–)-Sarin, lassen die Geschwin-

digkeitskonstanten, die den nucleophilen Angriff der sekundären Hydroxygruppen (O(2)H oder O(3)H) des  $\alpha$ -Cyclodextrins auf das Phosphoratom des Sarins angeben, erkennen, daß (*R*)-(–)-Sarin 36mal schneller als (*S*)-(+)-Sarin reagiert. Es wird klar, daß höhere Affinität nicht gleichbedeutend ist mit schnellerer Reaktion – ein Resultat, das sich auch bei der Cyclodextrin-katalysierten Hydrolyse von substituierten Phenylacetaten ergab<sup>[118]</sup>.

### 9.4. Cyclodextrine in der Landwirtschaft

Wie in Abschnitt 9.1 erwähnt, können Cyclodextrine benutzt werden, um zersetzliche oder leicht flüchtige Insektizide und Herbizide molekular zu verkapseln und so für die Anwendung zu stabilisieren.

Erstaunlicherweise lassen sich Cyclodextrine auch zur Ertragssteigerung von Getreide verwenden<sup>[312]</sup>. Werden Getreidekörner vor der Aussaat mit wäßriger  $\beta$ -Cyclodextrin-Lösung behandelt, so verlangsamt sich die Keimung um etwa zehn Tage, da manche Amylasen, die das Stärkedepot der Körner abbauen, wenigstens teilweise inhibiert werden. Die jungen Pflanzen sind zunächst kleiner als Pflanzen aus unbehandelten Samenkörnern, wachsen aber bald schneller und kräftiger und bringen schließlich 20–45% mehr Ertrag. Das Cyclodextrin wirkt sich auch günstig aus auf die übliche Behandlung der Aussaat mit Herbiziden, die nicht nur das Wachstum des Unkrauts unterdrücken, sondern auch das des Getreides verringern. Die Verzögerung der Keimung wie auch das spätere kräftigere Wachstum der Pflanzen heben den nachteiligen Einfluß der Herbizide weitgehend auf.

## 10. Ausblick

Dank ihrer beinahe universellen Komplexbereitschaft mit kleinen Molekülen von 5–8 Å Durchmesser steht den Cyclodextrinen eine Fülle von Anwendungsgebieten offen. In der Forschung werden in den nächsten Jahren weiterhin die Vorgänge bei der Entstehung der Cyclodextrine aus Stärke sowie Modifizierung, Komplexbildung und katalytische Eigenschaften interessieren, in der Anwendung wird man sich auf die Mikro-Verkapselung von empfindlichen Aromastoffen, Pharmazeutika, Herbiziden und Insektiziden und auf die Chromatographie an Cyclodextrin-Polymeren konzentrieren. Für industrielle Zwecke ist der derzeitige Preis für  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclodextrin (36 bzw. 25 DM/5 g<sup>[313]</sup>) viel zu hoch, doch ist bei einer Mindestproduktion von 200 t pro Jahr damit zu rechnen, daß Cyclodextrine für technische Anwendungen erschwinglich werden<sup>[317]</sup>. Es bleibt zu hoffen, daß der chemische Erfindergeist bald so viele zusätzliche Anwendungsgebiete für die Cyclodextrine finden wird, daß sich ihre großtechnische Produktion lohnt.

*Professor Friedrich Cramer, einem der Pioniere der Cyclodextrin-Forschung, sage ich herzlichen Dank für großzügige Förderung und interessierte Anteilnahme während der Ausführung der hier beschriebenen eigenen Studien. Diese wurden beschleunigt durch begeisterte Mitarbeit von K. Beyer, Dr. B. Hingerty, K. Lindner, Dr. P. C. Manor und Dr. M. Noltemeyer, die dankenswerterweise durch Stipendien der Max-Planck-Gesellschaft, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Alexander-von-Humboldt-Stiftung und der NATO unterstützt wurden. Ich danke Dr. Takaji Fujiwara, Osaka University, für*



die Übersetzung der japanisch abgefaßten Arbeit<sup>[34]</sup>, Dr. Mifune, Teijin Co. (Tokyo), sowie Dr. Szejtli, Chinoin (Budapest), für freimütigen Informationsaustausch. Weiter bin ich der Yamada Science Foundation für einen vierwöchigen Aufenthalt in Osaka verpflichtet, der wesentlich zur Abfassung dieses Aufsatzes beitrug.

Eingegangen am 23. Januar 1980 [A 316]

- [1] L. Mandelcorn: Non-Stoichiometric Compounds. Academic Press, New York 1964.
- [2] A. Weiss, K. Hartl, U. Hofmann, Z. Naturforsch. B 12, 351 (1957).
- [3] G. A. Jeffrey, R. K. McMullan, Prog. Inorg. Chem. 8, 43 (1967).
- [4] W. Eitel: Silicate Science. 5 Bände. Academic Press, New York 1964–1966.
- [5] N. V. Belov: Crystal Chemistry of Large Cation Silicates. Consultants Bureau, New York 1963.
- [6] D. W. Breck, J. Chem. Educ. 41, 678 (1964).
- [7] W. Schlenk jr., Fortschr. Chem. Forsch. 2, 92 (1951); Chem. Unserer Zeit 3, 120 (1969); Justus Liebigs Ann. Chem. 1973, 1145.
- [8] F. Cramer: Einschlußverbindungen. Springer, Heidelberg 1954.
- [9] W. Saenger, Umschau 74, 635 (1974).
- [10] D. French, Adv. Carbohydr. Chem. 12, 189 (1957).
- [11] J. A. Thoma, L. Stewart in R. L. Whistler, E. F. Paschall: Starch, Chemistry and Technology. Academic Press, New York 1965, S. 209 ff.
- [12] D. W. Griffiths, M. L. Bender, Adv. Catal. 23, 209 (1973).
- [13] F. Cramer, H. Hettler, Naturwissenschaften 54, 625 (1967).
- [14] R. J. Bergeron, J. Chem. Educ. 54, 204 (1977).
- [15] K. H. Frömming, Pharm. Unserer Zeit 2, 109 (1973).
- [16] S. G. Frank, J. Pharm. Sci. 64, 1585 (1975).
- [17] J. Szejtli, Stärke 30, 427 (1978).
- [18] F. Vögile, E. Weber, Angew. Chem. 91, 813 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 753 (1979); F. Vögile, Chimia 33, 239 (1979).
- [19] Yu. A. Ovchinnikov, V. T. Ivanov, A. M. Shkrob: Membrane-Active Complexones. B. B. A. Library, Vol. 12. Elsevier, Amsterdam 1974.
- [20] W. Banks, C. T. Greenwood: Starch and its Compounds. University Press, Edinburgh 1975.
- [21] R. E. Dickerson, I. Geis: The Structure and Action of Proteins. Harper & Row, New York 1969; Struktur und Funktion der Proteine. Verlag Chemie, Weinheim 1971.
- [22] A. Villiers, C. R. Acad. Sci. 112, 536 (1891).
- [23] F. Schardinger, Wien. Klin. Wochenschr. 17, 207 (1904).
- [24] F. Schardinger, Zentralbl. Bakteriell. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. II 29, 188 (1911).
- [25] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 71, 1596 (1938); K. Freudenberg, E. Plankenhorn, H. Knauber, Chem. Ind. (London) 1947, 731; Justus Liebigs Ann. Chem. 558, 1 (1947).
- [26] D. French, M. Levine, J. Pazur, J. Am. Chem. Soc. 71, 356 (1949).
- [27] D. French, R. E. Rundle, J. Am. Chem. Soc. 64, 1651 (1942).
- [28] K. Freudenberg, F. Cramer, Z. Naturforsch. B 3, 464 (1948).
- [29] D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, E. Norberg, J. Am. Chem. Soc. 71, 353 (1949).
- [30] F. Cramer, F. M. Henglein, Chem. Ber. 90, 2561 (1957).
- [31] F. Cramer, Chem. Ber. 86, 1576 (1953).
- [32] F. Cramer, W. Dietsche, Chem. Ber. 92, 378 (1959).
- [33] W. Saenger in B. Pullman: Environmental Effects on Molecular Structure and Properties. D. Reidel, Dordrecht 1976, S. 265 ff.
- [34] A. Mifune, A. Shima, J. Synth. Org. Chem. Jap. 35, 116 (1977).
- [35] J. Szejtli, Stärke 29, 26 (1976).
- [36] Firmenschrift:  $\beta$ -Cyclodextrin. Chinoin Pharmazeutische und Chemische Fabriken Ltd., Laboratorium für biochemische Forschung, Budapest 1979.
- [37] M. L. Bender, M. Komiyama: Cyclodextrin Chemistry. Springer, Berlin 1978.
- [38] W. T. Winter, A. Sarko, Biopolymers 13, 1447, 1461 (1974).
- [39] V. G. Murphy, B. Zaslow, A. D. French, Biopolymers 14, 1487 (1975).
- [40] K. Horikoshi, Process Biochem. 1979, 26.
- [41] S. Kitahata, N. Tsuyama, S. Okada, Agric. Biol. Chem. 39, 387 (1974); S. Kitahata, S. Okada, J. Biochem. 79, 641 (1976).
- [42] N. Nakamura, K. Horikoshi, Agric. Biol. Chem. 40, 753 (1976).
- [43] H. Bender, Arch. Microbiol. 111, 271 (1977); 113, 49 (1977).
- [44] M. Shirosaka, H. Fumiya, Amylase Symp. Proc. 8, 43 (1973).
- [45] S. Chiba, S. Okada, S. Kitahata, T. Shimomura, Agric. Biol. Chem. 39, 2353 (1975).
- [46] H. Bender, Carbohydr. Res. 65, 85 (1978).
- [47] A. O. Pulley, D. French, Biochem. Biophys. Res. Commun. 5, 11 (1961).
- [48] P. R. Sundarajan, V. S. R. Rao, Carbohydr. Res. 13, 351 (1970).
- [49] G. H. Andersen, F. J. Robbins, F. J. Domingues, R. G. Moores, C. L. Long, Toxicol. Appl. Pharmacol. 5, 257 (1963).
- [50] A. Mifune, J. Synth. Org. Chem. Jap. 32, 889 (1974); Firmenschrift:  $\beta$ -Cyclodextrin-Katalog, Teijin Co. (Japan).
- [51] Firmenschrift Industrial Bio-Test Laboratories, persönliche Mitteilung 1968, zit. in [34].
- [52] T. Makita, N. Koshima, Y. Hashimoto, H. Ide, M. Tsuji, Y. Hujisaki, Pharmacometrics 10, 499 (1975).
- [53] J. Szejtli, G. Sebestyén, Stärke 31, 385 (1979); Firmenschrift Chinoin International Toxicology Report, Budapest 1978.
- [54] D. W. Frank, J. E. Gray, R. N. Weaver, Am. J. Pathol. 83, 367 (1976).
- [55] FAO Nutrition Meetings, Series No. 46, A. WHO/Food AAD/70.36.
- [56] H. Bender, Arch. Microbiol. 113, 49 (1977).
- [57] E. Ben-Gershom, Nature 175, 593 (1955).
- [58] B. Pfannemüller, Stärke 20, 351 (1968).
- [59] J. A. Thoma, D. E. Koshland, Jr., J. Am. Chem. Soc. 82, 3329 (1960).
- [60] M. Ohnishi, J. Biochem. (Tokyo) 69, 181 (1971).
- [61] S. Mora, I. Simon, P. Elodi, Mol. Cell. Biochem. 4, 205 (1974).
- [62] I. Simon, S. Mora, P. Elodi, Mol. Cell. Biochem. 4, 211 (1974).
- [63] J. J. Marshall, FEBS Lett. 37, 269 (1973).
- [64] J. Szejtli, Zs. Budai, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 99, 433 (1979).
- [65] J. Szejtli, Stärke 30, 427 (1978).
- [66] K. Takeo, T. Kuge, Agric. Biol. Chem. 33, 1174 (1969); 34, 568 (1970).
- [67] J. Szejtli, E. Bánky-Elöd, A. Stadler, P. Tétényi, I. Héthelyi, L. Kernöczy, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 99, 447 (1979).
- [68] J. Szejtli, Zs. Budai, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 94, 383 (1977).
- [69] L. Kernöczy, P. Tétényi, E. Mincsovics, J. Szejtli, Q. J. Crude Drug Res. 16, 153 (1978).
- [70] W. Broser, W. Lautsch, Z. Naturforsch. B 8, 711 (1953).
- [71] W. Lautsch, W. Broser, W. Biedermann, H. Gnietel, Angew. Chem. 66, 123 (1954).
- [72] J. A. Thoma, D. French, J. Am. Chem. Soc. 80, 6142 (1958).
- [73] F. Cramer, W. Saenger, H.-Ch. Spatz, J. Am. Chem. Soc. 89, 14 (1967).
- [74] K. Uekama, M. Otagiri, Y. Kanie, S. Tanaka, K. Ikeda, Chem. Pharm. Bull. 23, 1421 (1975).
- [75] M. Otagiri, T. Miyaji, K. Uekama, K. Ikeda, Chem. Pharm. Bull. 24, 1146 (1976).
- [76] T. Miyaji, Y. Kuroko, K. Uekama, K. Ikeda, Chem. Pharm. Bull. 24, 1155 (1976).
- [77] K. A. Connors, J. M. Lipari, J. Pharm. Sci. 65, 379 (1976).
- [78] R. J. Bergeron, P. McPhie, Bioorg. Chem. 6, 465 (1977).
- [79] C. L. Seliskar, L. Brand, Science 171, 799 (1971).
- [80] I. Tabushi, K. Fujita, L. C. Yuan, Tetrahedron Lett. 1977, 2503.
- [81] H. Kondo, H. Nakatani, K. Hiromi, Carbohydr. Res. 52, 1 (1976).
- [82] H. E. Edwards, J. K. Thomas, Carbohydr. Res. 65, 173 (1978).
- [83] R. M. Paton, E. T. Kaiser, J. Am. Chem. Soc. 92, 4723 (1970).
- [84] J. Martinie, J. Michon, A. Rassat, J. Am. Chem. Soc. 97, 1818 (1975).
- [85] J. Michon, A. Rassat, J. Am. Chem. Soc. 101, 995 (1979).
- [86] K. Flohr, R. M. Paton, E. T. Kaiser, J. Am. Chem. Soc. 97, 1209 (1975).
- [87] R. J. Bergeron, D. M. Pillor, G. Gibelty, W. P. Roberts, J. Am. Chem. Soc. 7, 263 (1978).
- [88] K. Harata, Bull. Chem. Soc. Jpn. 51, 2737 (1978).
- [89] K. Nishida, S. Ishida, H. Watanabe, Colloid Polym. Sci. 254, 481 (1976).
- [90] K. Harata, H. Uedaira, Bull. Chem. Soc. Jpn. 48, 375 (1975).
- [91] H. Yamaguchi, N. Ikeda, F. Hirayama, K. Uekama, Chem. Phys. Lett. 55, 75 (1978).
- [92] N. Ikeda, H. Yamaguchi, Chem. Phys. Lett. 56, 167 (1978).
- [93] H. Yamaguchi, N. Ikeda, K. Uekama, F. Hirayama, Z. Phys. Chem. (Frankfurt am Main) 109, 173 (1978).
- [94] N. Matsuura, S. Takenaka, N. Tokura, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1977, 1419.
- [95] C. Formoso, Biochem. Biophys. Res. Commun. 50, 999 (1973); Biopolymers 13, 909 (1974).
- [96] K. Uekama, F. Hirayama, S. Yamasaki, M. Otagiri, K. Ikeda, Chem. Lett. 1977, 1389.
- [97] B. Casu, M. Reggiani, G. G. Gallo, A. Vigevari, Tetrahedron 22, 3061 (1966); Carbohydr. Res. 12, 157 (1970).
- [98] P. V. Demarco, A. L. Thakkar, Chem. Commun. 1970, 2.
- [99] K. Uekama, F. Hirayama, N. Matsuo, H. Koinuma, Chem. Lett. 1978, 703.
- [100] J. P. Behr, J. M. Lehn, J. Am. Chem. Soc. 98, 1743 (1976).
- [101] D. J. Wood, F. E. Hruska, W. Saenger, J. Am. Chem. Soc. 99, 1735 (1977).
- [102] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, R. F. Johnson, D. A. Laufer, J. Am. Chem. Soc. 101, 1869 (1979).
- [103] R. I. Gelb, L. M. Schwartz, C. T. Murray, D. A. Laufer, J. Am. Chem. Soc. 100, 3553 (1978).
- [104] K. Takeo, K. Hirose, T. Kuge, Chem. Lett. 1973, 1233.
- [105] R. J. Bergeron, M. A. Channing, K. A. McGovern, J. Am. Chem. Soc. 100, 2878 (1978).
- [106] J. F. Wojcik, R. P. Rohrbach, J. Phys. Chem. 79, 2251 (1975).
- [107] T. Okubo, H. Kitano, N. Ise, J. Phys. Chem. 80, 2661 (1976).
- [108] B. Siegel, D. Eberlein, D. Rifkin, K. A. Davis, J. Am. Chem. Soc. 101, 775 (1979).
- [109] S. Yamaguchi, T. Tsukamoto, Nippon Kagaku Kaishi 1976, 1856.
- [110] T. Ota, T. Matsue, M. Fujihara, Heterocycles 6, 1833 (1977).
- [111] H. Schlenk, D. M. Sand, J. Am. Chem. Soc. 83, 2312 (1961).
- [112] J. Cohen, J. L. Lach, J. Pharm. Sci. 52, 132 (1963).

- [113] R. P. Rohrbach, L. J. Rodriguez, E. M. Eyring, J. F. Wojcik, *J. Phys. Chem.* 81, 944 (1977).
- [114] H. Kondo, H. Nakatani, K. Hiromi, *J. Biochem.* 79, 393 (1976); *Carbohydr. Res.* 52, 1 (1976).
- [115] E. A. Lewis, L. D. Hansen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1973, 2081.
- [116] G. E. Hardee, M. Otagiri, J. H. Perrin, *Acta Pharm. Suec.* 15, 188 (1978).
- [117] M. Komiyama, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 2259 (1978).
- [118] R. L. Van Etten, J. F. Sebastian, G. A. Clowes, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3242 (1967).
- [119] R. L. Van Etten, G. A. Clowes, J. F. Sebastian, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3253 (1967).
- [120] D. L. Van der Jagt, F. L. Killian, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1016 (1970).
- [121] T. S. Straub, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8881 (1972).
- [122] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2703 (1949).
- [123] K. Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 1493 (1976).
- [124] K. Mochida, A. Kagita, Y. Matsui, Y. Date, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 46, 3703 (1973).
- [125] R. Lumry, S. Rajender, *Biopolymers* 9, 1125 (1970).
- [126] K. Ikeda, K. Uekama, M. Otagiri, *Chem. Pharm. Bull.* 23, 201 (1975).
- [127] D. A. Rees, *J. Chem. Soc. B* 1970, 877.
- [128] P. C. Manor, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3630 (1974).
- [129] B. Hingerty, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3357 (1976); *Nature* 255, 396 (1975).
- [130] W. Saenger, M. Noltemeyer, P. C. Manor, B. Hingerty, B. Klar, *Bioorg. Chem.* 5, 187 (1976).
- [131] B. Klar, B. Hingerty, W. Saenger, *Acta Crystallogr.*, im Druck.
- [132] R. K. McMullan, W. Saenger, J. Fayos, D. Mootz, *Carbohydr. Res.* 31, 37 (1973).
- [133] M. Noltemeyer, W. Saenger, *Nature* 259, 629 (1976); *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [134] R. K. McMullan, W. Saenger, J. Fayos, D. Mootz, *Carbohydr. Res.* 31, 211 (1973).
- [135] W. Saenger, M. Noltemeyer, *Chem. Ber.* 109, 503 (1976); *Angew. Chem.* 86, 594 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 552 (1974).
- [136] W. Saenger, R. K. McMullan, J. Fayos, D. Mootz, *Acta Crystallogr. B* 30, 2019 (1974).
- [137] W. Saenger, K. Beyer, P. C. Manor, *Acta Crystallogr. B* 32, 120 (1976).
- [138] K. Harata, H. Uedaira, *Nature* 253, 190 (1975).
- [139] K. Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51, 1644 (1978).
- [140] K. Harata, H. Uedaira, J. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51, 1627 (1978).
- [141] A. Hybl, R. E. Rundle, D. E. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 2779 (1965).
- [142] K. Lindner, W. Saenger, *Angew. Chem.* 90, 738 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 694 (1978).
- [143] J. J. Stezowski, K. H. Jogun, E. Eckle, K. Bartels, *Nature* 274, 617 (1978).
- [144] J. A. Hamilton, M. N. Sabesan, L. K. Steinrauf, A. Geddes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 73, 659 (1976).
- [145] M. M. Harding, J. M. MacLennan, R. M. Paton, *Nature* 274, 621 (1978).
- [146] K. Lindner, W. Saenger, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 92, 933 (1980).
- [147] J. M. McLennan, J. J. Stezowski, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 92, 926 (1980).
- [148] B. Casu, M. Reggiani, G. G. Gallo, A. Vigevani, *Chem. Soc. Spec. Publ.* 23, 217 (1968).
- [149] R. J. Bergeron, M. A. Channing, *Bioorg. Chem.* 5, 437 (1976).
- [150] R. J. Bergeron, R. Rowan III, *Bioorg. Chem.* 5, 425 (1976).
- [151] W. Broser, *Z. Naturforsch. B* 8, 722 (1953).
- [152] R. J. Bergeron, M. A. Channing, G. J. Gibely, D. M. Pillor, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 5146 (1977).
- [153] G. Nemethy, H. A. Scheraga, *J. Chem. Phys.* 36, 3401 (1962).
- [154] M. Komiyama, M. L. Bender, *J. Chem. Phys.* 100, 2259 (1978).
- [155] E. S. Hall, H. J. Ache, *J. Phys. Chem.* 83, 1805 (1979).
- [156] R. J. Bergeron, D. M. Pillor, G. Gibely, W. P. Roberts, *Bioorg. Chem.* 7, 263 (1978).
- [157] K. Harata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 2066 (1976).
- [158] I. Tabushi, Y.-I. Kiyosuke, T. Sugimoto, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 916 (1978).
- [159] B. Casu, M. Reggiani, *J. Polym. Sci. C* 7, 171 (1964).
- [160] V. S. R. Rao, P. R. Sundarajan, C. Ramakrishnan, G. N. Ramachandran in G. N. Ramachandran: Conformation of Biopolymers. Academic Press, London 1967, S. 721 ff.
- [161] A. D. French, V. G. Murphy, *Polymer* 18, 489 (1977); *Cereal Foods World* 22, 61 (1977); *Carbohydr. Res.* 27, 391 (1973).
- [162] P. Zugenmaier, A. Sarko, *Biopolymers* 12, 435 (1973); 15, 2121 (1976).
- [163] C. de Claubry, *Ann. Chim. Paris* 90, 87 (1814).
- [164] J. F. Kennedy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 29, 398 (1974).
- [165] J. Holló, J. Szejtli in: Starch and its Derivatives. 4. Aufl. Chaucer Press, London 1968, S. 203 ff.
- [166] R. E. Rundle, R. R. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* 65, 554 (1943); R. E. Rundle, D. French, *ibid.* 65, 558, 1707 (1943); R. E. Rundle, F. C. Edwards, *ibid.* 65, 2200 (1943).
- [167] F. Cramer, U. Bergmann, P. C. Manor, M. Noltemeyer, W. Saenger, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 1976, 1169.
- [168] B. Pfannmüller, H. Meyerhöffer, R. C. Schulz, *Makromol. Chem.* 121, 147 (1969).
- [169] C. T. Greenwood, H. Rossotti, *J. Polym. Sci.* 27, 481 (1958).
- [170] M. Mizuno, J. Tanaka, Nagoya University, persönliche Mitteilung; ACS/CSJ Chemical Congress, Symposium on Low Dimensional Solids, Hawaii 1979.
- [171] R. C. Teitelbaum, S. L. Ruby, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 3215 (1978).
- [172] F. Cramer, W. Dietsche, *Chem. Ber.* 92, 1739 (1959); *Chem. Ind. (London)* 1958, 892.
- [173] A. L. Lehninger: Biochemistry. 2. Aufl. Worth Publ., New York 1975; Biochemie. 2. Aufl. Verlag Chemie, Weinheim 1977.
- [174] F. Cramer, *Angew. Chem.* 73, 49 (1961).
- [175] N. Hennrich, F. Cramer, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1121 (1965).
- [176] J. L. Lach, T.-F. Chin, *J. Pharm. Sci.* 53, 924 (1964).
- [177] M. L. Bender, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 29, 301 (1967).
- [178] C. Van Hooijdonk, C. C. Groos, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 89, 845 (1970).
- [179] C. Van Hooijdonk, J. C. A. E. Breebaart-Hansen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 89, 289 (1970).
- [180] K. Flohr, R. M. Paton, E. T. Kaiser, *Chem. Commun.* 1971, 1621.
- [181] D. E. Tutt, M. A. Schwartz, *Chem. Commun.* 1970, 113; *J. Am. Chem. Soc.* 93, 767 (1971).
- [182] M. Komiyama, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8021 (1977).
- [183] T.-F. Chin, P.-H. Chung, J. L. Lach, *J. Pharm. Sci.* 57, 44 (1968).
- [184] W. Lautsch, R. Wiechert, H. Lehmann, *Kolloid Z.* 135, 134 (1954).
- [185] M. Komiyama, M. L. Bender, *Bioorg. Chem.* 6, 323 (1977).
- [186] Y. Kuromo, V. Stamoudis, M. L. Bender, *Bioorg. Chem.* 5, 393 (1976).
- [187] M. Komiyama, E. J. Breaux, M. L. Bender, *Bioorg. Chem.* 6, 127 (1977).
- [188] F. Cramer, G. Mackensen, *Angew. Chem.* 78, 641 (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5, 601 (1966); *Chem. Ber.* 103, 2138 (1970).
- [189] Y. Iwakura, K. Uno, F. Toda, S. Onozuka, K. Hattori, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4432 (1975).
- [190] W. B. Gruhn, M. L. Bender, *Bioorg. Chem.* 3, 324 (1974).
- [191] C. Van Hooijdonk, D. C. de Korte, M. A. C. Reuland-Meereboer, *Recl. J. R. Neth. Chem. Soc.* 96, 25 (1977).
- [192] B. Siegel, A. Pinter, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 2309 (1977).
- [193] H. J. Brass, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 5391 (1973).
- [194] K. Mochida, Y. Matsui, Y. Ota, K. Arakawa, Y. Date, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49, 3119 (1976).
- [195] T. S. Straub, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8875 (1972).
- [196] F. Cramer, W. Kampe, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1115 (1965).
- [197] Der in [196] vorgeschlagene Mechanismus – Mitwirkung einer Wasserstoffbrücke zwischen Cyclodextrin und Oxo- oder Cyangruppe des Substrats – wird in [37] (dort S. 53) wegen der Unempfindlichkeit der Reaktion gegenüber Geometrie des Substrats und pH-Wert sowie der Abwesenheit einer Puffer-Katalyse [195] für unwahrscheinlich gehalten; stattdessen wird ein nicht-spezifischer Mikrosolvans-Effekt vorgeschlagen.
- [198] F. Cramer, *Chem. Ber.* 86, 1576 (1953).
- [199] W. I. Congdon, M. L. Bender, *Bioorg. Chem.* 1, 424 (1971).
- [200] J. Szejtli, E. Bánky-Elöd, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 91, 67 (1976).
- [201] Y. Matsui, H. Naruse, K. Mochida, Y. Date, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 43, 1910 (1970).
- [202] Y. Matsui, K. Mochida, O. Fukumoto, Y. Date, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48, 3645 (1975).
- [203] M. Mitani, T. Tsuchida, K. Koyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 869.
- [204] R. Breslow, P. Campbell, *Bioorg. Chem.* 1, 140 (1971).
- [205] R. Breslow, H. Kohn, B. Siegel, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1645.
- [206] M. Ohara, J. Fukuda, *Pharmazie* 33, 467 (1978).
- [207] M. Ohara, K. Watanabe, *Angew. Chem.* 87, 880 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 820 (1975).
- [208] R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1075 (1970).
- [209] I. Tabushi, N. Shimizu, T. Sugimoto, M. Shiozuka, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 7100 (1977).
- [210] Y. Matsui, T. Yokoi, K. Mochida, *Chem. Lett.* 1976, 1037.
- [211] I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7855 (1976).
- [212] I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Fujita, H. Kawakubo, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2083.
- [213] I. Tabushi, K. Yamamura, K. Fujita, H. Kawakubo, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 1019 (1979).
- [214] F. Hirayama, K. Uekama, *Chem. Pharm. Bull.* 27, 435 (1979).
- [215] K. Uekama, F. Hirayama, M. Daiguji, *Chem. Lett.* 1978, 327.
- [216] T. Kuge, K. Takeo, *J. Jap. Soc. Starch. Sci.* 21, 151 (1974).
- [217] L. D. Melton, K. N. Slessor, *Carbohydr. Res.* 18, 29 (1971).
- [218] F. Cramer, G. Mackensen, K. Senses, *Chem. Ber.* 102, 494 (1969).
- [219] S. Umezawa, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 41, 464 (1968).
- [220] K. Tsujihara, H. Kurita, M. Kawazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 1567 (1977).
- [221] J. Boger, R. J. Corcoran, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 61, 2190 (1978).
- [222] J. Boger, J. R. Knowles, *Ciba Found. Symp.* 1968 (neue Serie). Excerpta Medica, New York 1968.
- [223] K. Takeo, T. Kuge, *Stärke* 28, 226 (1976).
- [224] R. J. Bergeron, M. P. Melley, *Bioorg. Chem.* 5, 121 (1976).

- [225] M. A. Swanson, C. F. Cori, J. Biol. Chem. 172, 797 (1972).
- [226] K. Myrback, T. Järnström, Ark. Kemi 1, 129 (1949); K. Myrback, ibid. 1, 161 (1949).
- [227] D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, J. Am. Chem. Soc. 71, 356 (1949).
- [228] S. Veibel, S. Hjorth, Acta Chem. Scand. 6, 1355 (1952).
- [229] J. Szejtli, Zs. Budai, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 91, 73 (1976).
- [230] J. Szejtli, Stärke 29, 410 (1977).
- [231] T. Komiya, T. Yamada, S. Nara, Agric. Biol. Chem. 40, 1917, 2095 (1976).
- [232] G. O. Phillips, M. Young, J. Chem. Soc. A 1966, 383.
- [233] M. Maciejewski, A. Gwizdowski, P. Peczak, A. Pietrzak, J. Macromol. Sci. Chem. A 13, 87 (1979).
- [234] N. Ogata, 815. Japanische Kogiren Vorlesung (1975), zitiert in [34].
- [235] B. Zsádon, M. Szilasi, K. H. Otta, F. Tüdös, E. Fenyvesi, J. Szejtli, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 100, 265 (1979).
- [236] J. Szejtli, E. Fenyvesi, B. Zsádon, Stärke 30, 127 (1978).
- [237] W. Lautsch, R. Wiechert, Kolloid Z. 153, 103 (1957).
- [238] S. A. Buckler, R. F. M. Stamford, R. I. Moshi, US-Pat. 344248 (1964).
- [239] Société des Produits Nestlé S.A., Holl. Pat.-Anm. 6505361 (1964).
- [240] J. Solms, R. H. Egli, Helv. Chim. Acta 48, 1125 (1965).
- [241] N. Wiedenhof, C. L. van Panthaleon van Eck, J. N. J. J. Lammers, Brit. Pat. 1244990 (1968); N. Wiedenhof, J. N. J. J. Lammers, C. L. van Panthaleon van Eck, Stärke 21, 119 (1969).
- [242] R. E. Gramera, R. J. Caimi, Franz. Pat. 1548917 (1966).
- [243] L. C. Case, L. K. Case, US-Pat. 3502601 (1962); US-Pat. 3501471 (1967).
- [244] C. K. Johnson, US-Pat. 3654261 (1968).
- [245] S. M. Parmerter, E. E. Allen, Jr., D. H. Le Roy, US-Pat. 3453259 (1967).
- [246] M. Furue, A. Harada, S.-I. Nozakura, J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed. 13, 357 (1975).
- [247] A. Harada, M. Furue, S.-I. Nozakura, Macromolecules 9, 701 (1976).
- [248] P. Vretblad, FEBS Lett. 47, 86 (1974).
- [249] N. Wiedenhof, Stärke 21, 163 (1969).
- [250] A. Harada, M. Furue, S.-I. Nozakura, Macromolecules 9, 705 (1976); 10, 676 (1977).
- [251] R. P. Miskus, R. L. Lyon in J. E. Casida: Pyrethrum, the Natural Insecticide. Academic Press, New York 1973, S. 281ff.
- [252] I. Yamamoto, T. Unai, Y. Suzuki, Y. Katsuda, J. Pesticide Sci. 1, 41 (1976).
- [253] Teijin Co., Esuesu Seiyaku, Jap. Kokai 74 134,844 (1974).
- [254] H. Ikura, K. Takeuchi, S. Nakabachi, Jap. Kokai 76 128,417 (1976).
- [255] A. Shima, H. Ikura, Jap. Kokai 77 130,901 (1977).
- [256] J. Szejtli, É. Bolla, G. Nagy, Gy. Körmöczy, Zs. Nagy, Ung. Pat. CI-1878 (1978).
- [257] J. Szejtli, É. Bolla, P. Szabó, T. Ferenczy, Pharmazie, im Druck.
- [258] J. Szejtli, M. Szejtli, Gy. Cseh, I. Stadler, DOS 2840142 (1979); Ung. Pat.-Anm. 1770 (1977).
- [259] K. Uekama, F. Hirayama, Chem. Pharm. Bull. 26, 1195 (1978).
- [260] S. G. Frank, M. J. Cho, J. Pharm. Sci. 67, 1665 (1978).
- [261] Ono Pharmaceuticals Co., Jap. Pat. 4739057 (1972); Jap. Kokoku 50-3362 (1975); Jap. Kokai 47-39057 (1972); 50-35319 (1975); 50-35324 (1975).
- [262] M. Hayashi, A. Ishihara, Jap. Pat. 50 119/70 (1971).
- [263] Y. Hitachi, K. Inaba, Jap. Kokai 7426,416 (1974), Ono Pharmaceuticals Co.
- [264] N. Hayasaki, T. Tsutomu, T. Matsumoto, K. Inaba, DOS 2353797 (1974), Ono Pharmaceuticals Co.
- [265] Sterling Drug, Inc., US-Pat. 2170954 (1975).
- [266] S. Sakaguchi, A. Kusaba, Y. Mishima, K. Kamiya, A. Nishimura, K. Furukawa, S. Shionoya, M. Kawashima, T. Katsumara, A. Sakuma, VASA 7, 263 (1978).
- [267] J. L. Lach, T.-F. Chin, J. Pharm. Sci. 53, 924 (1964).
- [268] K. Koizumi, J. Tatsumi, M. Ohae, H. Kumagai, T. Hayata, Yakugaku Zasshi 89, 1594 (1969); K. Koizumi, K. Fujimura, ibid. 92, 32 (1972).
- [269] K. H. Frömming, R. Sandman, I. Weyermann, Dtsch. Apoth.-Ztg. 112, 707 (1972).
- [270] H. Schlenk, D. M. Sand, J. A. Tillotson, J. Am. Chem. Soc. 77, 3587 (1955); US-Pat. 2827452 (1958).
- [271] Y. Hamada, N. Nambu, T. Nagai, Chem. Pharm. Bull. 23, 1205 (1975).
- [272] K. Noda, K. Furuya, S. Miyata, S. Tosu, T. Yonecia, DOS 2356098 (1974).
- [273] K. Uekama, T. Irie, F. Hirayama, Chem. Lett. 1978, 1109.
- [274] M. Otagiri, K. Uekama, K. Ikeda, Chem. Pharm. Bull. 23, 188 (1975).
- [275] J. Szejtli, L. Szenté, Gy. Körmöczy, P. Tétényi, Á. Dávid, T. Zilahi, A. Kelemen, J. Harshegyi, Ung. Pat.-Anm. (1978).
- [276] Teijin Co., Takasagokoryo, Jap. Kokai 7582,262 (1975).
- [277] Hausu Syokuhin, Jap. Kokai 75 101,564 (1975).
- [278] Teijin Co., Tsumurajuntendo, Jap. Kokai 7564,418 (1975); Teijin Co., Tsumurajuntendo, Takasagokoryo, Jap. Kokai 7463,126 (1974).
- [279] Sanstar Hamigaki, Jap. Kokai 7535,349 (1975).
- [280] E. Akito, Y. Nakajima, M. Horioka, Jap. Kokai 75 129,520 (1975).
- [281] Teijin Co., Jap. Kokai 7558,226 (1975).
- [282] Y. Suzuki, Jap. Kokai 75 69,100 (1975).
- [283] J. Szejtli, L. Szenté, G. Kulcsár, Gy. Körmöczy, Ung. Pat.-Anm. (1978).
- [284] Teijin Co., Ribon Syokuhin; Teijin, Kyupi, Patente angemeldet, zitiert in [34].
- [285] Teijin Co., Kyupi, Jap. Kokai 74102,870 (1974).
- [286] J. Szejtli, E. Banky-Elöd, Stärke 27, 368 (1975).
- [287] J. L. Lach, W. A. Pauli, J. Pharm. Sci. 55, 32 (1966).
- [288] S. Kawamura, M. Murakami, H. Kawata, J. Terao, Jap. Kokai 7594,108 (1975); Chem. Abstr. 83, 197823p (1975).
- [289] J. L. Lach, J. Cohen, J. Pharm. Sci. 52, 137 (1963).
- [290] W. A. Pauli, J. L. Lach, J. Pharm. Sci. 54, 1745 (1965).
- [291] M. Kurozumi, N. Nambu, T. Nagai, Chem. Pharm. Bull. 23, 3062 (1975).
- [292] K. Ikeda, K. Uekama, M. Otagiri, M. Hatano, J. Pharm. Sci. 63, 1186 (1974).
- [293] M. Otagiri, J. G. Fokkens, G. E. Hardee, J. H. Perrin, Pharm. Acta Helv. 53, 241 (1978).
- [294] K. Uekama, F. Hirayama, M. Otagiri, Y. Otagiri, K. Ikeda, Chem. Pharm. Bull. 26, 1162 (1978).
- [295] A. L. Thakkar, P. B. Kuehn, J. H. Perrin, W. L. Wilham, J. Pharm. Sci. 61, 1841 (1972).
- [296] K. H. Frömming, I. Weyermann, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 290 (1972).
- [297] N. Nambu, M. Shimoda, Y. Takahashi, H. Ueda, T. Nagai, Chem. Pharm. Bull. 26, 2952 (1978).
- [298] J. Szejtli, L. Szenté, Á. Dávid, S. Virág, Gy. Sebestyén, A. Mándi, Ung. Pat.-Anm. CI-1679 (1976).
- [299] J. H. Perrin, F. P. Field, D. A. Hansen, R. A. Mufson, G. Torosian, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 19, 373 (1978).
- [300] K. Uekama, F. Hirayama, K. Ikeda, K. Inaba, J. Pharm. Sci. 66, 706 (1977).
- [301] T. Kinoshita, F. Iinuma, A. Tsuji, Biochem. Biophys. Res. Commun. 51, 666 (1973); Chem. Pharm. Bull. 22, 2413, 2421, 2735 (1974).
- [302] N. Wiedenhof, R. G. Trieling, Stärke 23, 129 (1971).
- [303] J. L. Hoffman, R. M. Bock, Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 26, 501 (1967).
- [304] J. L. Hoffman, Anal. Chem. 33, 209 (1970).
- [305] R. D. Cornelius, W. W. Cleland, Abstr. Am. Chem. Soc. Meeting, Biol. Chem. 13, Sept. 1977.
- [306] J. L. Hoffman, J. Macromol. Sci. Chem. 7, 1147 (1973).
- [307] J. N. J. J. Lammers, J. L. Koole, A. J. G. van Diemen, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 91, 483 (1972).
- [308] J. N. J. J. Lammers, A. J. G. van Diemen, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 91, 733 (1972).
- [309] H. P. Benschop, G. R. Van den Berg, Chem. Commun. 1970, 1431.
- [310] M. Mikolajczyk, J. Drabowicz, J. Am. Chem. Soc. 100, 2510 (1978).
- [311] C. Van Hooidek, J. C. A. E. Breebart-Hansen, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 89, 289 (1970).
- [312] J. Szejtli, M. Tétényi, noch unveröffentlicht.
- [313] SERVA-Feinbiochemica, Heidelberg (1978).
- [314] K. Takeo, T. Kuge, Stärke 24, 331 (1972).
- [315] C. Van Hooidek, J. C. A. E. Breebart-Hansen, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 90, 680 (1971).
- [316] H. von Dietrich, F. Cramer, Chem. Ber. 87, 806 (1954).
- [317] J. Szejtli, persönliche Mitteilung.