

**Templatgesteuerte Synthese**  
**von**  
**tubularen  $\alpha$ -Cyclodextrinsystemen**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades  
des Doktors der Naturwissenschaften  
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III  
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften  
der Universität des Saarlandes

von  
**Diplom Chemiker Sebastian Witt**

Saarbrücken

2013

**Tag des Kolloquiums:** 24.01.2014

**Dekan:** Prof. Dr. Volkhard Helms

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Gerhard Wenz  
Prof. Dr. Andreas Speicher

**Vorsitz:** Prof. Dr. Rolf Hempelmann

**Akad. Mitarbeiter:** Dr. Josef Zapp

# Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit behandelt die templatgesteuerten Synthesen von tubularen  $\alpha$ -Cyclodextrinsystemen:

Der erste Teil beschreibt die Herstellung von tubularen  $\alpha$ -Cyclodextrin Dimeren. Hierzu wurde zunächst ein Bis-1,20-(2-Methylpyridinium)eicosan Templat aus  $\alpha,\omega$ -Dibromeicosan und 2-Picolin synthetisiert. Daraus wurden [3]-Pseudorotaxane auf Basis von zwei  $\alpha$ -CDs und dem kationischen Bola-Amphiphil hergestellt. Die komplexierten  $\alpha$ -CDs wurden anschließend in basischer Lösung mit Epichlorhydrin verknüpft. Abschließend wurde das Templat in heißem DMSO entfernt und die Dimere mittels Ionenaustauschchromatographie isoliert.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Untersuchungen zur Herstellung von organischen „molecular tubes“ (MT) per Olefinmetathese durchgeführt. Hierzu wurden Polyrotaxane auf Basis von  $\alpha$ -Cyclodextrin und Polyethylenglykol 10.000 hergestellt und die Syntheserouten im Bezug auf Ausbeute und Belegungsgrad optimiert. Zudem wurde gefunden, dass durch  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$  eine bis zu zehn prozentige Steigerung des Belegungsgrades, in Abhängigkeit zur Salzkonzentration, beim Auffädelprozess der Polyrotaxane erreicht wird. Die Polyrotaxane wurden in einem LiCl/DMAc Gemisch hochgradig (89 %) mit Allylgruppen substituiert. Abschließend wurde untersucht, ob sich die Olefinmetathese (Grubbs 2) zum Verknüpfen der funktionalisierten Polyrotaxane eignet, was zu Umsätzen von 20 % aller Allylgruppen führte.

## Summary

The present thesis discusses the template-directed synthesis of tubular  $\alpha$ -cyclodextrin systems:

The first part describes the synthesis of tubular  $\alpha$ -cyclodextrin dimers. On this a bis-1,20-(2-methylpyridinium)eicosane template was synthesized out of  $\alpha,\omega$ -dibromo-eicosane and 2-picoline, in order to prepare a [3]-pseudorotaxane, based on two  $\alpha$ -CDs and this cationic bolaamphiphile. Following the complexed  $\alpha$ -CDs were crosslinked by epichlorhydrin in an alkaline solution. After removing the template in hot DMSO solution, the cyclodextrin dimers were finally isolated by ion exchange chromatography.

The second part of this thesis discusses the research of synthesizing molecular tubes (MT). Based on  $\alpha$ -cyclodextrin and polyethylene glycol 10.000, polyrotaxanes were prepared and its routes optimized for yield and coverage. Furthermore, using  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$  during the threading process was found, depending on its concentration, to increase coverage of polyrotaxanes by ten percent. Using  $\text{LiCl}/\text{DMAc}$  solutions, the polyrotaxanes were functionalized by etherification with allyl bromide in a high degree of substitution (89 %). Finally olefin metathesis (Grubbs 2 catalyst) was examined for crosslinking these modified polyrotaxanes, leading to conversions of 20 % of all allyl groups.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ALLGEMEINE EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	Rotaxane.....	1
1.2	Cyclodextrine.....	6
1.3	Templat gesteuerte Synthesen tubularer organischer Strukturen.....	11
<b>2</b>	<b>ZIELSETZUNG .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>TUBULARE <math>\alpha</math>-CYCLODEXTRIN DIMERE.....</b>	<b>16</b>
3.1	Einleitung / Stand der Forschung.....	16
3.1.1	Kationische Bola-Amphiphil – $\alpha$ -Cyclodextrin Komplexe .....	16
3.1.2	$\alpha$ -Cyclodextrindimere .....	22
3.1.3	Epichlorhydrinverknüpfte Cyclodextrine .....	25
3.2	Diskussion der Ergebnisse.....	27
3.2.1	Synthese der Bola-Amphiphile und deren Vorstufen .....	27
3.2.2	Herstellung des 2:1 Komplexes .....	28
3.2.3	Verbrückung der komplexierten $\alpha$ -Cyclodextrine .....	32
3.3	Zusammenfassung und Ausblick.....	41
3.4	Experimenteller Teil .....	42
3.4.1	Materialien .....	42
3.4.2	Methoden und Geräte.....	43
3.4.3	Synthese von 1,20-Dibromeicosan.....	44
3.4.4	Synthese von Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan .....	45
3.4.5	Synthese von Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan-rotaxa-2 $\alpha$ -CD.....	46
3.4.6	Synthese von $\alpha$ -Cyclodextrin Duplexen .....	48
<b>4</b>	<b>UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE TUBULARER <math>\alpha</math>-CD POLYMERE.....</b>	<b>50</b>
4.1	Einleitung / Stand der Technik .....	50
4.1.1	$\alpha$ -Cyclodextrin Polyrotaxane .....	50
4.1.2	Olefinmetathese an $\alpha$ -Cyclodextrin.....	54
4.1.3	Tubulare $\alpha$ -Cyclodextrin Polymere .....	54
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	56
4.2.1	$\alpha$ -CD-PEG10k Rotaxane .....	56
4.2.2	Optimierung des Belegungsgrades der Rotaxane mittels Ca(SCN) <sub>2</sub> .....	59
4.2.3	Derivatisierung der Polyrotaxane .....	62
4.2.4	Untersuchungen zur Olefinmetathese.....	66

4.3	Zusammenfassung und Ausblick.....	69
4.4	Experimenteller Teil .....	70
4.4.1	Materialien .....	70
4.4.2	Methoden und Geräte.....	70
4.4.3	Synthese von Bistosyl-Polyethylenglykol 10.000 .....	72
4.4.4	Synthese von Polyethylenglykol 10k-rotaxa- $\alpha$ -Cyclodextrin .....	73
4.4.5	Synthese von PEG 10k-rotaxa- $\alpha$ -Cyclodextrin mit $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ .....	74
4.4.6	Synthese von PEG 10k-rotaxa-Allyl- $\alpha$ -Cyclodextrin .....	76
4.4.7	Synthese von PEG 10k-rotaxa-Propargyl- $\alpha$ -Cyclodextrin .....	78
4.4.8	Untersuchungen zur $\alpha$ -CD Kupplung per Grubbs Metathese .....	80
<b>5</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>84</b>
	<b>DANKSAGUNGEN.....</b>	<b>89</b>

# 1 Allgemeine Einleitung

## 1.1 Rotaxane

Rotaxane<sup>[1]</sup> wurde erstmals 1960 von *Wassermann*<sup>[2]</sup> als Konzept entworfen und 1969 vom Namensgeber *Schill*<sup>[3]</sup> als „Aggregat von Makrozyklen geeigneter Größe und einer molekularen Achse, an deren beider Enden sich sterisch anspruchsvolle Endgruppen befinden“ beschrieben. Der Name selbst setzt sich aus den beiden lateinischen Wörtern „rota“ (Rad) und „axis“ (Achse) zusammen.

Verhindern die Endgruppen bzw. Stopper des Rotaxans durch ihre Größe oder Ladung die Dissoziation der Verbindung nahezu vollständig, so spricht man von einem Rotaxan. Ist die freie Aktivierungsenergie ( $\Delta G_{\text{diss}}$ ) jedoch kleiner als  $50RT$  [J/mol] und der supramolekulare Komplex damit nur für kurze Zeit stabil, wird die Verbindung laut Konvention als Pseudorotaxan<sup>[4]</sup> bezeichnet.

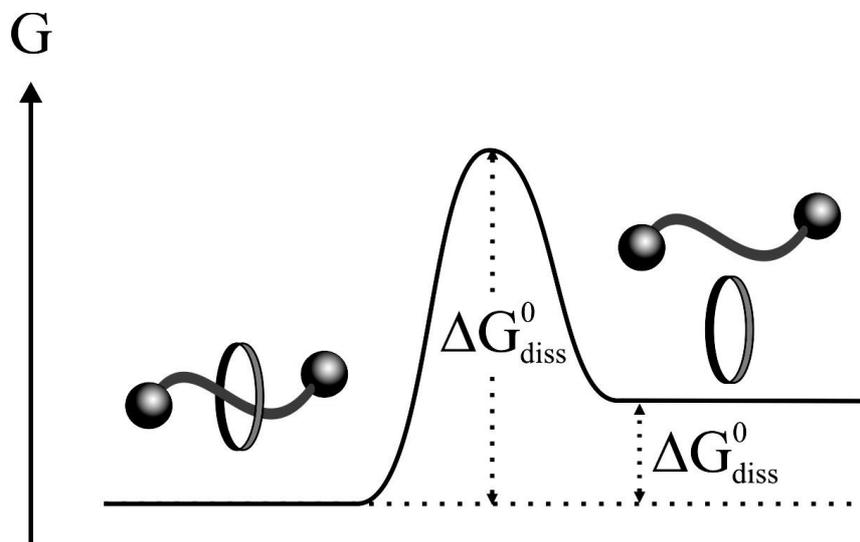


Abbildung 1.1.a: Energiediagramm eines [2]-Rotaxans;  $\Delta G_{\text{diss}}^0$  = freie Aktivierungsenergie

Die Nomenklatur<sup>[5]</sup> der Rotaxane basiert auf der Anzahl der beteiligten Komponenten. Ein [3]-Rotaxan beispielsweise kann sowohl aus einer Achse und zwei Ringen, als auch aus einem Ring und zwei Achsen bestehen (s. Abb. 1.1.b). Befinden sich mehrere Ringe auf einer polymeren Achse so spricht man von einem Polyrotaxan.

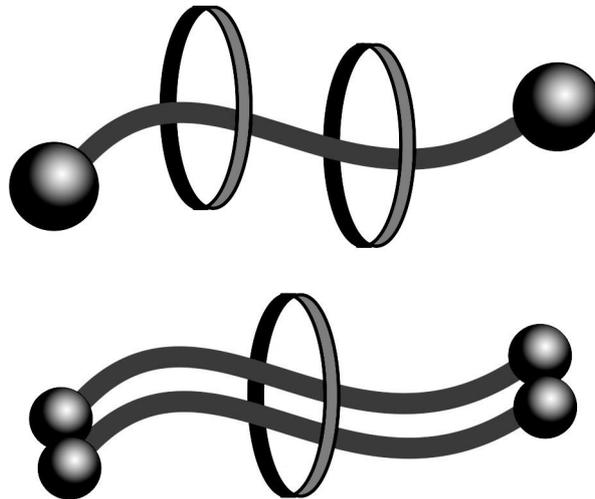


Abbildung 1.1.b: Beispiel für ein [3]-Rotaxan

Gibt es bei der Herstellung von Rotaxanen keinerlei Wechselwirkung zwischen den beteiligten Komponenten und somit keine energetische Verbesserung des Systems, so erhält man im besten Fall eine zufällige Zahl an Komplexen. Sind diese statistischen Produktausbeuten nicht ausreichend, ist es zwingend notwendig, dass die Komponenten miteinander interagieren. Die hieraus resultierenden Bindungsenergien führen zu einer selbstständigen Komplexbildung, die als „Templatsynthese“<sup>[6]</sup> bezeichnet wird. Diese unter anderem bei Kronether<sup>[7]</sup>, Donor-Acceptor<sup>[8]</sup>, Wasserstoffbrücken<sup>[9]</sup> und Übergangsmetallkomplexen<sup>[10]</sup> bewährte Methode, hat sich auch bei (Cyclodextrin-) Rotaxanen durchgesetzt.

Zur Herstellung von Rotaxanen existieren drei verschiedenen Routen: Beim „Clipping“<sup>[11]</sup> werden zwei oder mehr azyklische Verbindungen am Achsenmolekül angelagert und anschließend kovalent miteinander zu einem Ring verknüpft. Die zweite Methode ist das „Slippage“<sup>[12]</sup>, bei dem die Achse inklusive einer Endgruppe den Ring durchdringen muss. Dieser Syntheseweg führt in den meisten Fällen jedoch nur zur

Bildung von Pseudorotaxanen. Die gängigste Route zur Herstellung von Rotaxanen stellt das „Threading“<sup>[11]</sup> (Auffädeln) mit abschließender Abstoppreaktion dar. Hierbei muss analog zum Slippage der Ring zunächst über die Achse gleiten, die finalen Endgruppen werden jedoch erst in einem Folgeschritt mit der Achse verknüpft (s. Abb. 1.1.c).

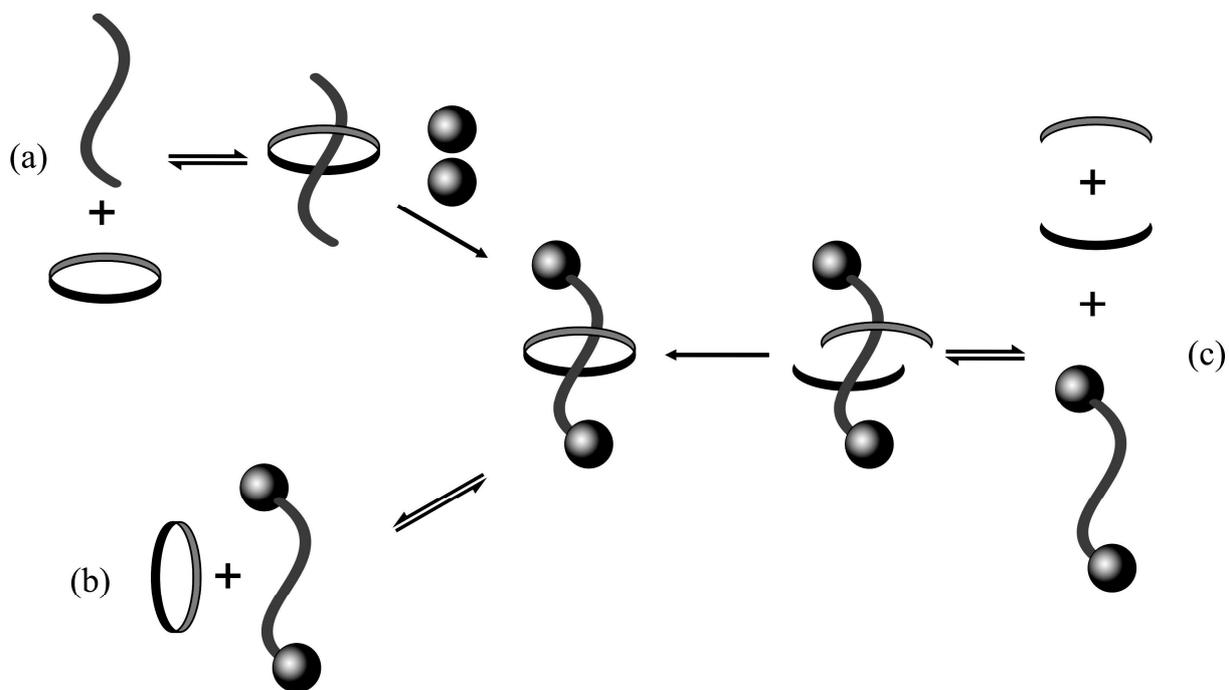
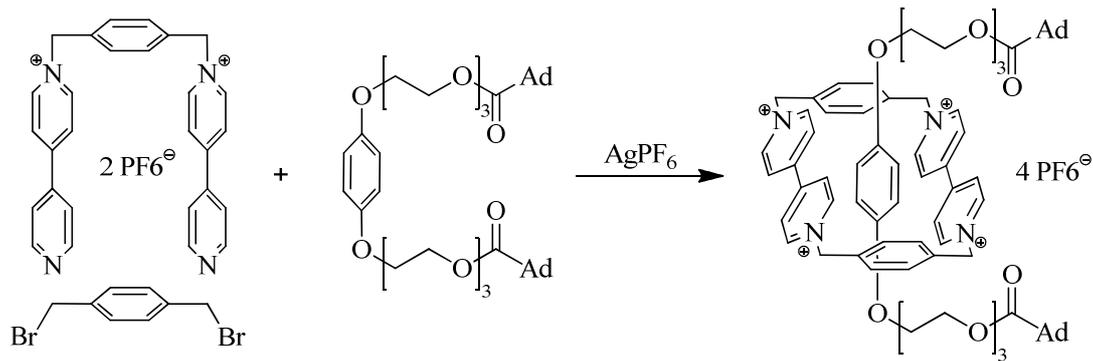


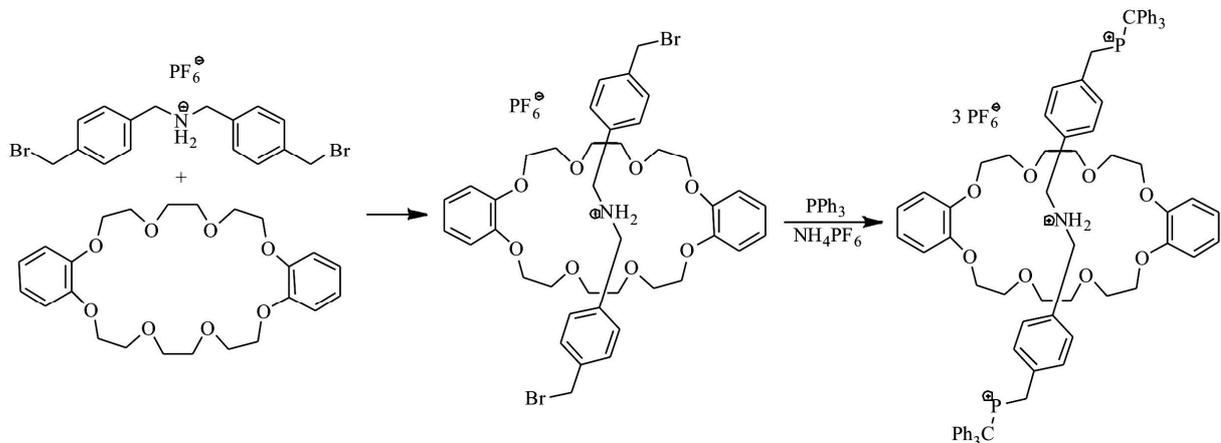
Abbildung 1.1.c: verschiedene Methoden zur Herstellung von Rotaxanen:

(a) Threading / Abstopfung; (b) Slippage; (c) Clipping

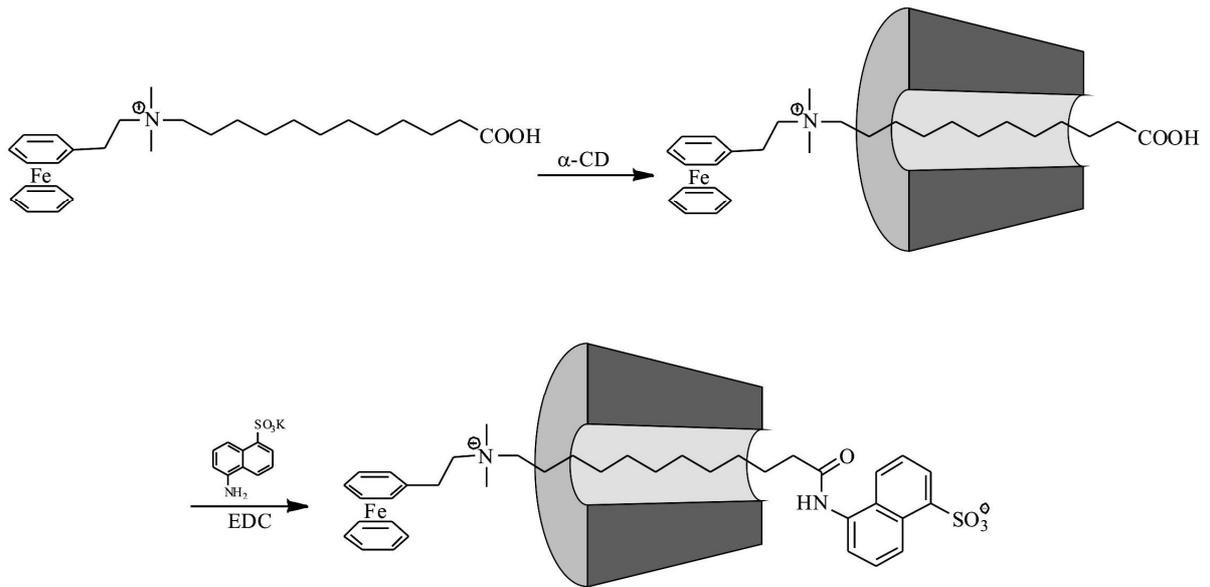
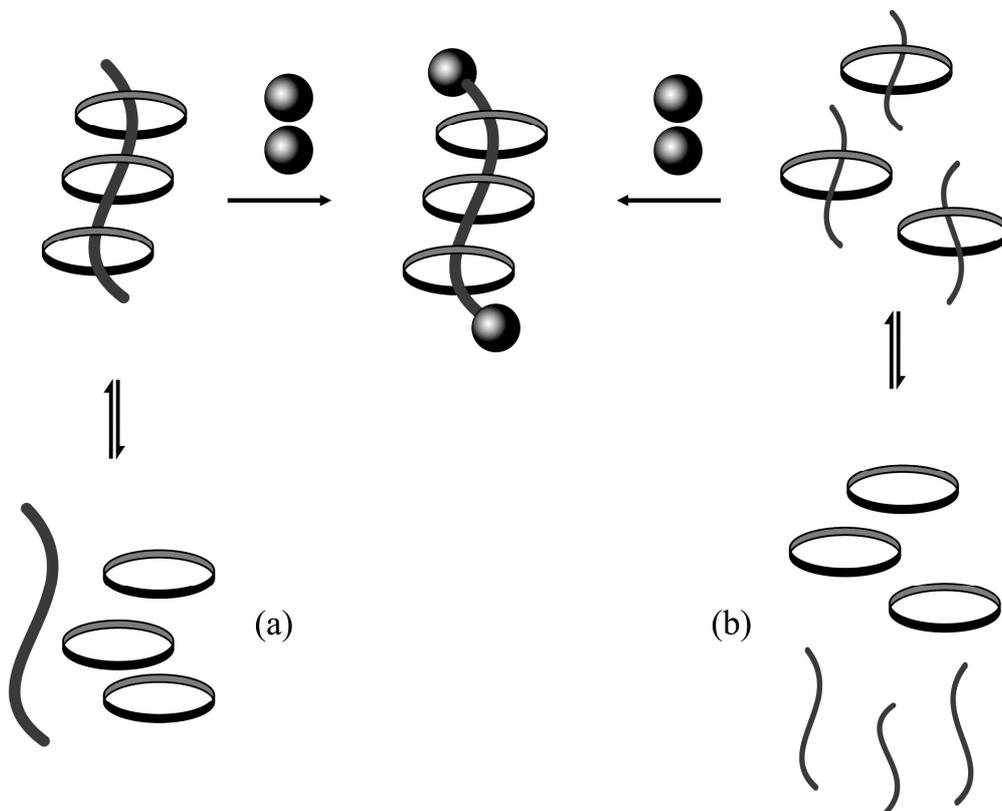
So stellte *Ashton*<sup>[13]</sup> 1991 per „Clipping“ ein Rotaxan auf Basis eines  $\pi$ -Donor /  $\pi$ -Akzeptor-Templates her. Hierzu komplexierte er den Polyetherfaden mit dessen Hydroquinoleinheit mit zwei Bipyridinium-Einheiten, welche über eine Paraphenyldimethylgruppe verknüpft waren. Der Ringschluss wurde dann durch eine weitere Paraphenyldimethylgruppe zu einem tetrakationischen Cyclophan vollendet (s. Abb. 1.1.d).

Abbildung 1.1.d: Rotaxan nach Ashton<sup>[13]</sup> 1991

Ein Rotaxan auf der Basis einer Ion-Dipol-Wechselwirkung wurde 2002 von *Chiu*<sup>[14]</sup> hergestellt. Hierbei fädelt er einen Kronether auf zwei durch ein Ammoniumion verknüpfte Paraphenylendimethylgruppen. Nach abgeschlossenem „Threading“ wurde der Komplex mit Triphenylphosphan abgestoppt (s. Abb. 1.1.e).

Abbildung 1.1.e: Rotaxan nach Chiu<sup>[14]</sup> 2002

Eine der ersten Templatsynthesen auf Basis einer hydrophoben Wechselwirkung wurde 1991 von *Isnin*<sup>[15]</sup> publiziert. Er fädelt hierzu ein  $\alpha$ -Cyclodextrin auf ein Dodecansäure-(ferrocenylethyl)-dimethyl-ammoniumsalz und stoppte den Komplex mit Kalium-5-amino-2-naphthalinsulfonat ab (s. Abb. 1.1.f).

Abbildung 1.1.f: Rotaxan nach Isnin<sup>[15]</sup> 1991Abbildung 1.1.g: Herstellung für Polyrotaxane: (a) Polymer-Threading / Abstopfung;  
(b) Monomer-Threading / Polymerisation / Abstopfung

Auch bei der Synthese von Polyrotaxanen hat sich die „Threading“ Methode durchgesetzt, bei der in einem geeigneten Lösemittel zahlreiche Ringe über eine lineare Polymerachse gefädelt werden. Wie Abbildung 1.1.g zeigt, ist die Polymerisation mehrerer kleiner (Pseudo-) Rotaxane<sup>[16]</sup> bzw. komplexierter Monomere<sup>[17]</sup> ebenfalls bekannt, führt allerdings nur zu geringen Ausbeuten. Die Ursache hierfür liegt in der meist geringen Stabilität der monomeren Komplexe in den zur Polymerisation benötigten Lösemitteln.

## 1.2 Cyclodextrine

Cyclodextrine (CD) sind zyklische Oligosaccharide, die erstmals 1891 von *Villiers*<sup>[18]</sup> entdeckt und 1903 von *Schardinger*<sup>[19]</sup> strukturell aufgeklärt wurden. Dabei handelt es sich um  $\alpha$ -(1→4)-glykosidisch verknüpfte Glucopyranoseeinheiten<sup>[20]</sup>, die durch den enzymatischen Abbau mit so genannten Cyclodextrin-Glycosyltransferasen<sup>[21]</sup> (CGTasen) aus Amylose gewonnen und mittels spezifischer Fällungsmittel voneinander getrennt werden. Unter Zuhilfenahme des griechischen Alphabets werden die Cyclodextrine nach steigender Zahl ihrer Glukoseeinheiten, beginnend mit  $\alpha$ -CD (6 Einheiten), namentlich unterschieden. Da derzeit nur für  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin spezifische Fällungsmittel bekannt sind, werden nur diese gewerblich vertrieben.

Diese drei Cyclodextrine sind aufgrund ihrer speziellen toroidalen, kegelstumpffartigen Struktur von besonderem wissenschaftlichem, als auch industriellem Interesse.

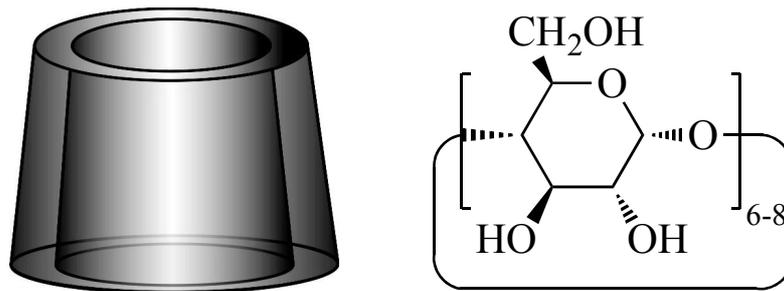


Abbildung 1.2.a: schematische Darstellung der Form und Strukturformel eines CDs

Neben der räumlichen Struktur liegt die Besonderheit des Cyclodextrins in seiner Bipolarität: Die Außenhülle des Moleküls ist aufgrund der primären Hydroxylgruppen am engen Ende und der sekundären Hydroxylgruppen am weiten Ende polar, was zu einer guten Wasserlöslichkeit führt. Die Kavität hingegen zeigt durch ihre apolaren Wasserstoffatome und die etherähnlichen Strukturen einen hydrophoben Charakter. Diese Eigenschaft ermöglicht dem Cyclodextrin die Bildung von Einschlussverbindungen mit apolaren Gastmolekülen in polaren Lösemitteln.

Treibende Kräfte dieser Wirt-Gast-Komplexe sind hauptsächlich hydrophobe und van-der-Waals Wechselwirkungen<sup>[22]</sup>. In manchen Fällen sind allerdings auch Dipol-Dipol- und Ladungstransfer Wechselwirkungen bekannt<sup>[23]</sup>. Bei kleinen Gastmolekülen in Wasser spielt zudem die Entropiezunahme durch die aus der Kavität verdrängten Wassermoleküle sowie die eventuell abgestreifte Hydrathülle des Gastmoleküls eine Rolle<sup>[24]</sup>. Die Komplexstabilität ist dabei stark von der so genannten „Dickenerkennung“ des jeweiligen Cyclodextrins und dessen/deren Gastmolekül(e) abhängig: Je ähnlicher die Querschnittsfläche des Gastes zum Innendurchmesser des Wirtes ist, umso besser ist die Stabilität. Ist der Gast zu „dick“ kommt eine Komplexierung aufgrund der sterischen Hinderung nicht zu Stande. Mit sinkender Querschnittsfläche des Gastes jedoch werden die Wechselwirkungen und somit die Stabilität zwischen den Komplexpartnern immer geringer<sup>[4, 25]</sup>. Dies erklärt beispielweise wieso es  $\gamma$ -Cyclodextrinen mit ihrer Querschnittsfläche von  $43 \text{ \AA}^2$  im Vergleich zu  $\alpha$ -CD ( $15 \text{ \AA}^2$ ) nicht möglich ist mit unverzweigten, linearen Gästen 1:1 Komplexe zu bilden. Im Verhältnis 1:2, sogenannten Doppelstrangkomplexen, ist eine Stabilisierung jedoch möglich<sup>[26, 27]</sup>.

Bei Polyrotaxanen ist es dank des „Raumausfüllungs-Quotienten“  $\Phi$  möglich vorab zu berechnen, ob es sich bei einem Polymer um einen geeigneten Komplexpartner für das Cyclodextrin handelt:

$$\Phi = \text{Querschnittsfläche des Polymers} / \text{minimale Querschnittsfläche des CD}^{[4]}$$

Hierbei sollte der Quotient, wie bei bekannten stabilen Polyrotaxanen, zwischen 0,9 und 1,2 liegen. Da diese theoretischen Werte eine sehr gute Übereinstimmung mit den experimentellen Daten aufweisen, ist davon auszugehen, dass die maximale Raumausfüllung eines der wichtigsten Kriterien bei der Komplexierung von Polymeren darstellt.

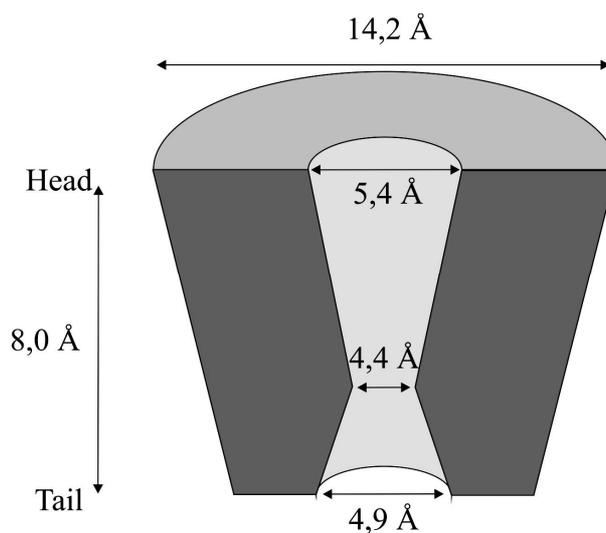


Abbildung 1.2.b: idealisierter Querschnitt eines  $\alpha$ -CDs

Mit einem Innendurchmesser von 4,4 Å an der schmalsten Stelle eignet sich  $\alpha$ -Cyclodextrin zum Einschließen von linearen, aliphatischen Kohlenwasserstoffen sowie anderen niedermolekularen Gästen<sup>[28]</sup>.

Vollkommen apolare Moleküle, wie beispielweise lineare Alkane, bilden mit  $\alpha$ -Cyclodextrin sogenannte Kanaleinschlussverbindungen: Mehrere Cyclodextrine lagern hierbei eine Vielzahl von Gästen in einer Art tubularem System ein. Diese Röhrenverbände können sich dabei parallel zueinander in kristallähnlichen Strukturen zusammenlagern (s. Abb. 1.2.c), was aufgrund der starken Wasserstoffbrücken zwischen den Cyclodextrinen zu einer starken Abnahme der Wasserlöslichkeit führt.

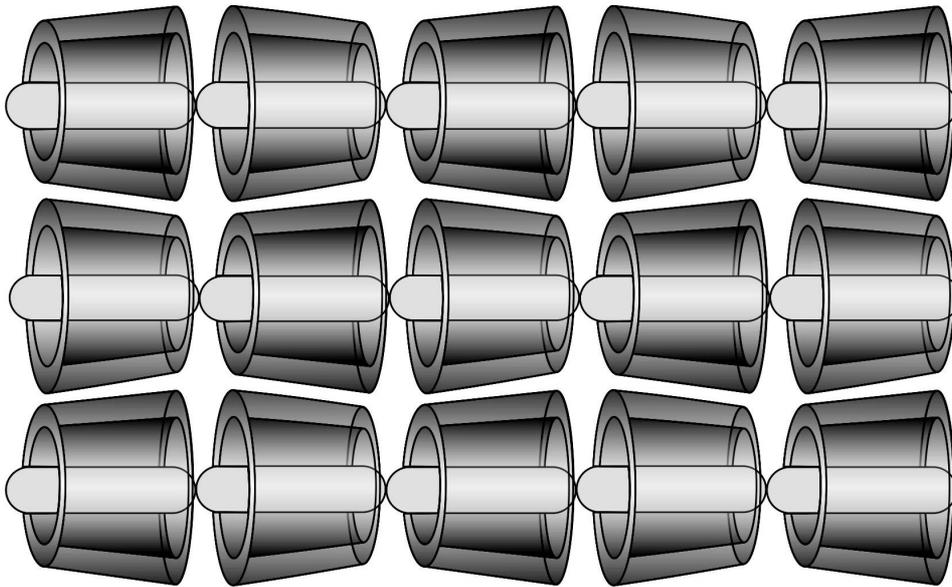


Abbildung 1.2.c: Kanaleinschlussverbindung hydrophober Gäste von Cyclodextrinen mit kristallähnlicher Struktur

Das erste Cyclodextrin-Rotaxan wurde 1981 von *Ogino*<sup>[29]</sup> publiziert. Seitdem besteht an Cyclodextrin-Rotaxanen wegen der leichten Verfügbarkeit der Cyclodextrine und deren Modifikationsvielfalt zur Verbesserung der Komplexierung, ein reges Interesse.

Die Synthese dieser Rotaxane beschränkt sich, aufgrund der oben genannten Eigenschaften des Cyclodextrins, bei der Wahl des Lösemittels fast ausschließlich auf Wasser. Außerdem darf die Tatsache, dass der gebildete Komplex die Wasserlöslichkeit herabsetzen könnte nicht außer Acht gelassen werden.

Zu den bekanntesten Herstellungsrouten von Cyclodextrinpolyrotaxanen, ausgehend von Polyethylenglykol (PEG), zählen die drei Reaktionen von *Harada*<sup>[30]</sup>, *Ooya*<sup>[31]</sup> und *Zhao*<sup>[32]</sup>. Die ersten beiden basieren auf einem Bisamin-Polyethylenglycol (BA-PEG) auf welches in einer wässrigen Lösung die  $\alpha$ -Cyclodextrine (CD) aufgefädelt werden. Die Abstoppreaktion des PEG-CD Komplexes findet in Dimethylformamid (DMF) statt. Während *Harada* 2,4-Dinitro-fluorbenzol verwendet, verknüpft *Ooya* die endständigen Amine mit einem L-Phenylalinderivat zu einer Amidbindung. *Zhao* hingegen nutzt PEG-ditosylat um die Cyclodextrine in Wasser aufzufädeln und stoppt in DMF mit 3,5-Dimethylphenol über eine Etherkupplung ab (vgl. Abb. 1.2.d).

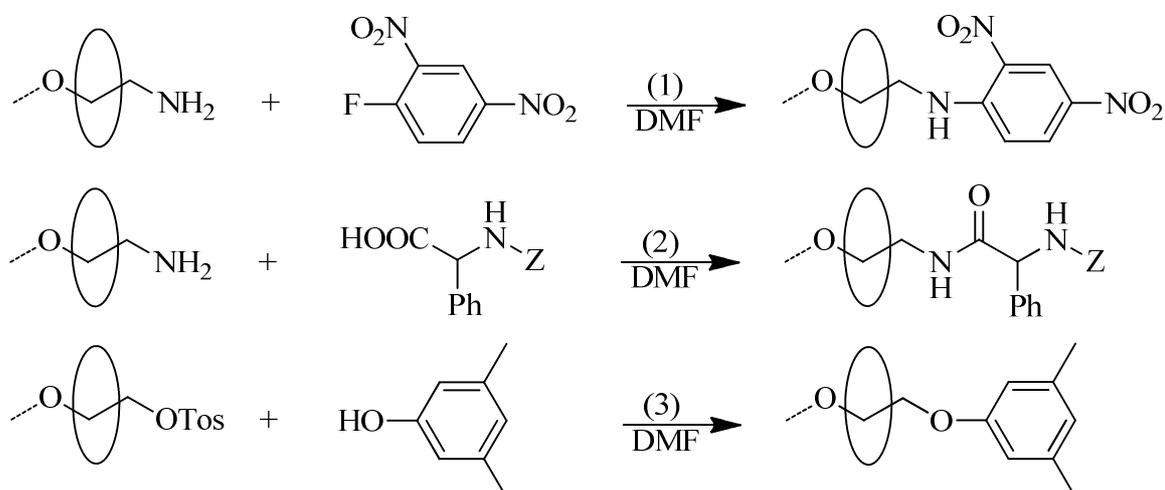


Abbildung 1.2.d: Rotaxansyntheserouten: (1) Harada<sup>[30]</sup>, (2) Ooya<sup>[31]</sup>, (3) Zhao<sup>[32]</sup>

### 1.3 Templat gesteuerte Synthesen tubularer organischer Strukturen

In der Literatur sind zahlreiche Moleküle bekannt, die in der Lage sind durch Selbstorganisation röhrenartige Strukturen oder Aggregate zu bilden. In seinem Review von 2005 fasst *Block*<sup>[33]</sup> solch nachgewiesene tubulare Polymere und Packungen zusammen. Diese reichen von Helices<sup>[34, 35]</sup>, helikalen diskotischen Polymeren<sup>[36]</sup>, geldrollenartig gestapelten Ringen<sup>[37]</sup>, über zyklische Peptide<sup>[38]</sup> und Cyclorhamnopyranose<sup>[39]</sup>, bis hin zu amphiphilen Komponenten.

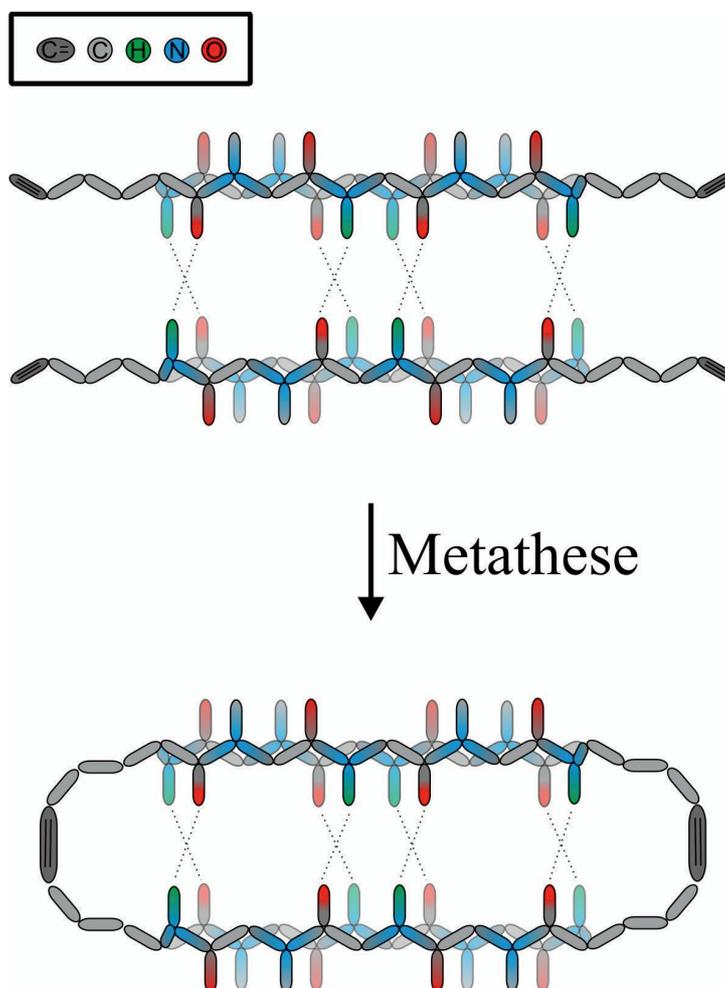


Abbildung 1.3.a: Clark<sup>[40]</sup> 1999, schematische Darstellung der Verbrückung zweier tubular komplexierter, zyklischer Peptide per Olefinmetathese

Durch kovalentes Verbrücken solcher zyklischen Peptide<sup>[38, 41]</sup> lassen sich aus diesen selbstorganisierten Strukturen stabile organische tubulare Dimere synthetisieren.

So gelang es beispielsweise *Clark*<sup>[40]</sup> 1999 zwei zyklische Peptide durch Wasserstoffbrückenbindungen sandwichartig zu organisieren und die beiden Moleküle anschließend per Olefinmetathese kovalent zu koppeln (s. Abb. 1.3.a).

Eine weitere Methode um tubulare Komponenten, wie Helices<sup>[42]</sup> und Cyclodextrine<sup>[43]</sup> zu stabilisieren und zu verknüpfen stellen (polymere) Template dar.

*Harada*<sup>[44]</sup> publizierte 1993 die erste Templatsynthese für tubulare Cyclodextrinpolymere. Hierbei fädelt er zunächst in Wasser  $\alpha$ -Cyclodextrin auf Bisamin-Polyethylenglykol auf und stoppte den Komplex anschließend in DMF mit 2,4-Dinitrobenzol Gruppen ab. Die aufgefädelten Cyclodextrine verknüpfte er in basischer Lösung mit Epichlorhydrin und entfernte abschließend, nach Abspaltung der Endgruppen, das Polymertemplet.

Da Template auch die Länge der CD-Polymere kontrollieren können, gelten diese Routen seitdem als die vielversprechensten Synthesen, um stabile und definierte organische tubulare Strukturen herzustellen.

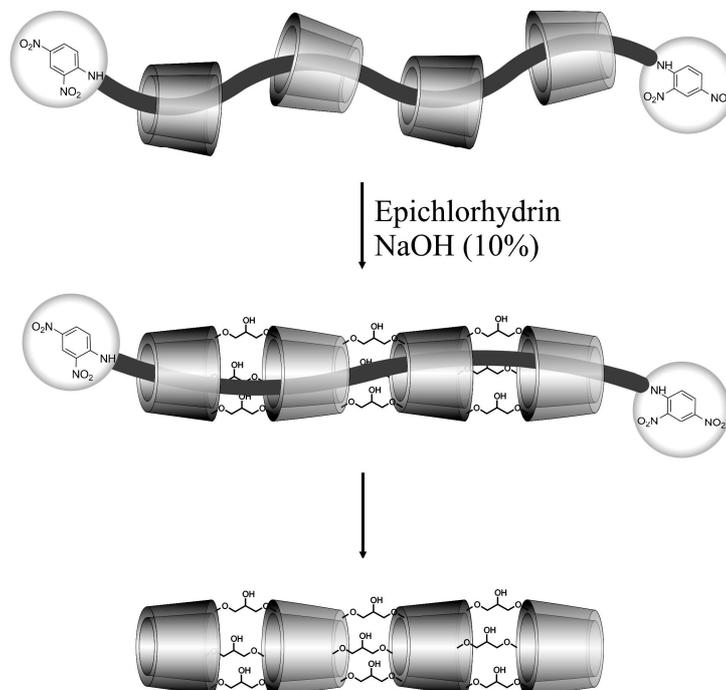


Abbildung 1.3.b: Harada<sup>[44]</sup>, schematische Syntheseroute für  $\alpha$ -CD-Polymere

## 2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die templatgesteuerte Synthese von tubularen  $\alpha$ -Cyclodextrin Dimeren (Kapitel 3) und tubularen  $\alpha$ -CD Polymeren (Kapitel 4).

Zur Herstellung von tubularen  $\alpha$ -CD Dimeren gilt es zunächst die Synthese eines geeigneten Templats auf Basis von kationischen Bola-Amphiphilen zu finden. Dieses muss in der Lage sein mit  $\alpha$ -Cyclodextrin stabile [3]-Pseudorotaxane in Wasser zu bilden. Die Komplexierung soll hierbei mittels der „Slippage“ Methode durchgeführt werden. Hierzu müssen zunächst geeignete Vorstufen für die Komplexierung gefunden werden, die zeitlich und kostenmäßig akzeptabel sind. Zudem gilt es eine praktikable Isolierungsmethode für den Komplex zu finden, die sowohl hohe Ausbeuten als auch Komplexstabilität gewährleistet.

Die Bola-Amphiphile müssen hierzu mit Endgruppen versehen werden, die über eine ausreichend geringe freie Aktivierungsenergie  $E_a$  und Sterik verfügen, um eine Komplexierung zu gewährleisten. Die Aktivierungsenergie muss jedoch gleichzeitig groß genug sein, um ein Abfädeln der  $\alpha$ -Cyclodextrine bei Raumtemperatur zu verhindern. Zudem muss der Stopper in seiner kationischen Form genügend hydrophil sein, um das Templat wasserlöslich zu halten, da nur in diesem Medium überhaupt eine Rotaxanbildung mit  $\alpha$ -Cyclodextrin möglich ist.

Abschließend sollen, nach erfolgreicher Synthese des [3]-Pseudorotaxans, die komplexierten  $\alpha$ -Cyclodextrine tubular verknüpft werden. Die Verbückung der CDs soll, angelehnt an die MT-Synthese von *Harada*<sup>[44]</sup> 1993, mit Epichlorhydrin im wässrigen Medium durchgeführt werden. Schlussendlich gilt es eine geeignete Methode zur Entfernung des Templats sowie einen Reinigungsprozess zur Isolierung des  $\alpha$ -Cyclodextrindimers zu realisieren.

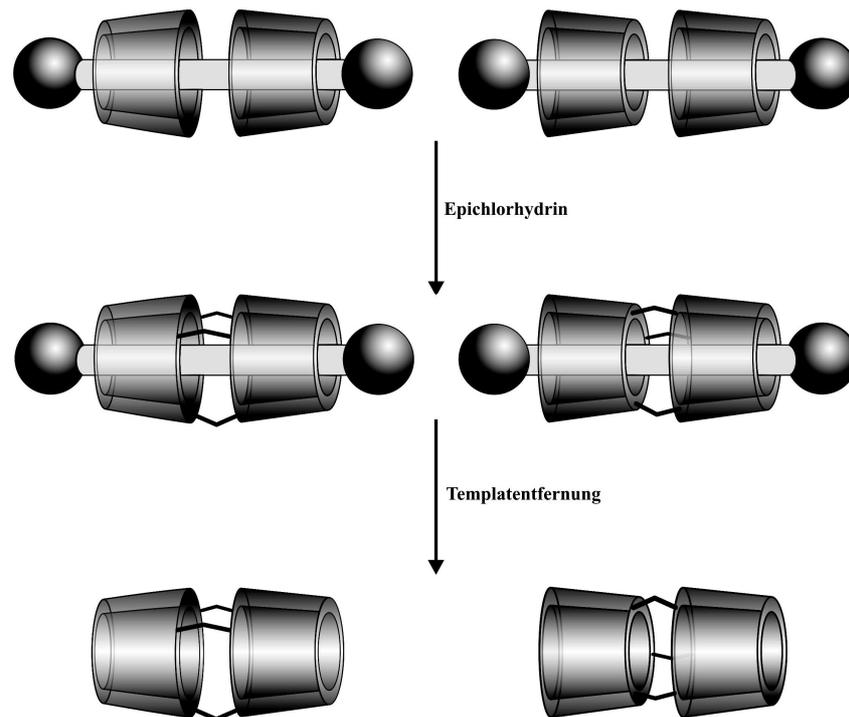


Abbildung 2.1.3.a: Allgemeine Syntheseroute zur Herstellung von  $\alpha$ -CD Dimeren

Im Rahmen des DFG Projektes „*New Approaches to Cyclodextrin-Based Organic Nanotubes*“ sollen aus  $\alpha$ -Cyclodextrinen hochmolekulare organische MTs hergestellt werden:

Hierfür sollen in dieser Arbeit hochgradig allylierte Polyrotaxane auf Basis von Polyethylenglykol 10.000 (PEG10k) und  $\alpha$ -CD hergestellt werden. Zunächst muss hierzu eine geeignete Syntheseroute für  $\alpha$ -CD-PEG10k Polyrotaxane im Bezug auf Ausbeute, Belegung und Reproduzierbarkeit gefunden und optimiert werden. Danach sollen die komplexierten  $\alpha$ -CDs möglichst hochgradig allyliert werden, um einerseits eine hohe Verbrückungszahl zu ermöglichen, als auch andererseits eine optimale Löslichkeit in einem für die Olefinmetathese geeigneten LM zu gewährleisten. Abschließend soll untersucht werden, ob die allylierten  $\alpha$ -Cyclodextrine eines Komplexes untereinander mittels Olefinmetathese zu CD-Polymeren verknüpft werden können.

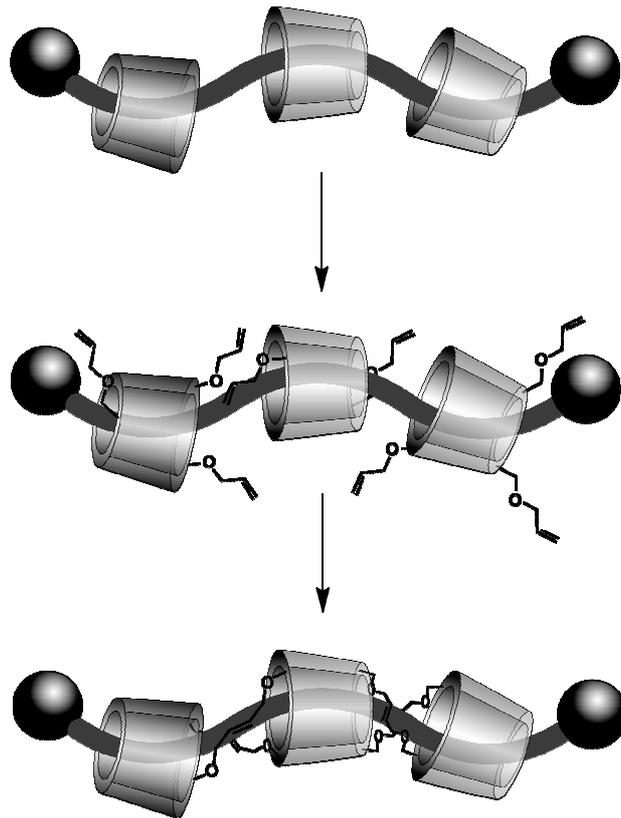


Abbildung 2.b: Schematische Darstellung der geplanten Syntheseroute von tubularen CD-Polymeren

## 3 Tubulare $\alpha$ -Cyclodextrin Dimere

### 3.1 Einleitung / Stand der Forschung

#### 3.1.1 Kationische Bola-Amphiphil – $\alpha$ -Cyclodextrin Komplexe

Das Wort „bola“ stammt aus dem Spanischen, bedeutet „Kugel“ und beschreibt eine zur Viehjagd verwendete Wurfwaffe. Diese besteht aus einem Seil mit Kugeln an beiden Enden. Von Bola-Amphiphile spricht man daher, bei Amphiphilen mit zwei polaren bzw. ionischen Endgruppen.

Analog zu Tensiden, handelt es sich bei Bola-Amphiphilen um oberflächenaktive Substanzen, die ab einer gewissen Kettenlänge, durch Selbstorganisation Mizellen bilden können. Da der Energiegewinn im allgemeinen bei einer Komplexierung im Vergleich zur Mizellenbildung deutlich höher ist und *Menger*<sup>[45]</sup> und *Cipiciani*<sup>[46]</sup> gezeigt haben, dass eine starke Oberflächenaktivität erst ab einer Kettenlänge von mehr als 22 Methylengruppen auftritt, dürfte dadurch die Inklusion in Cyclodextrin nicht beeinflusst werden.

Bei den Einschlussverbindungen von Bola-Amphiphilen ragen beide Endgruppen aus dem Wirt heraus, was zwei Vorteile mit sich bringt: Zum einen erhöhen die kationischen Gruppen die Löslichkeit in Wasser und zum anderen wird durch die gegenseitige Abstoßung der gleichgeladenen Endgruppen eine röhrenartige Zusammenlagerung, wie von Alkan Kanaleinschlussverbindungen bekannt, verhindert. Wie Abbildung 3.1.a zeigt, kann eine Komplexierung von zwei CDs auf einem Bola-Amphiphil zu einer Bildung von Isomeren führen: Nach der Bildung des 1:1 Komplexes kann das zweite CD, aufgrund der freien Beweglichkeit des ersten CD auf der Kette, über beide Endgruppen auffädeln, was jeweils zu unterschiedlichen 2:1 Komplexen führt.

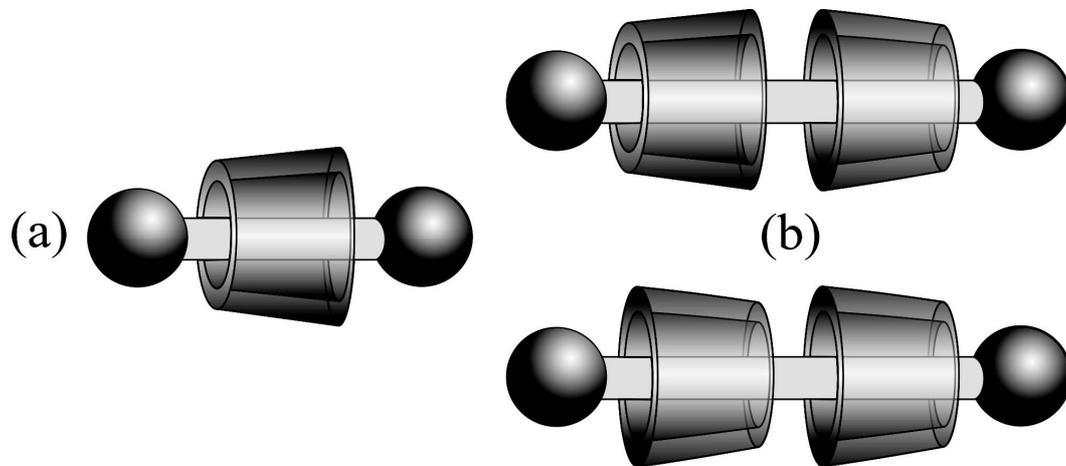
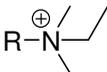
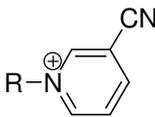
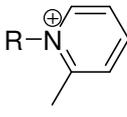
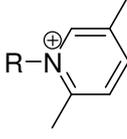


Abbildung 3.1.a: Einschlussverbindungen bola-amphiphiler Moleküle mit Cyclodextrin: (a) Stöchiometrie CD : Gast 1:1, (b) Stöchiometrie 2:1

Im Vergleich zu Einschlussverbindungen mit Alkanen oder einfachen Amphiphilen ist der Inklusionsprozess deutlich verlangsamt. Grund hierfür ist die sterische und/oder ionische Hinderung, welche die Endgruppe auf das Cyclodextrin ausübt. Diese zu überwindende Energiebarriere, bestehend aus dem Abstreifen der Hydrathülle und der sterischen Anforderung, ist deshalb auch die Ursache für eine deutlich erhöhte Verweildauer des Gastes. Dies kann, je nach Endgruppe, zu einer verzögerten Abfädelreaktion von wenigen Sekunden bis hin zu mehreren Tagen<sup>[47-53]</sup> führen. Wie stark die kinetische Stabilität von der Polarität und Größe der Endgruppen abhängt zeigt Tabelle 3.1.a.

Tabelle 3.1.a: Auswahl in der Literatur veröffentlichter Bola-Amphiphil –  $\alpha$ -CD Komplexe mit stöchiometrischem Verhältnis 1:1 und ihrer thermodynamischen und kinetischen Daten bei RT; mit Stabilitätskonstante K, Auffädgeschwindigkeitkonstante  $k_1$  und Halbwertzeit<sup>[54]</sup>

Kettenlänge	K [ $M^{-1}$ ]	Endgruppen	$k_1$ [ $M^{-1}s^{-1}$ ]	Halbwertzeit [s]	Lit.
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	1540		$3.7 \cdot 10^{-2}$	$2.9 \cdot 10^4$	[53]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	1580		$1.6 \cdot 10^{-1}$	$6.9 \cdot 10^3$	[48]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	1360		$1.6 \cdot 10^{-1}$	$5.8 \cdot 10^3$	[52]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -	3170		$1.0 \cdot 10^{-1}$	$2.2 \cdot 10^4$	[52]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -	6760		$1.2 \cdot 10^{-1}$	$3.9 \cdot 10^4$	[52]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	1080		$5.8 \cdot 10^{-3}$	$1.3 \cdot 10^5$	[52]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	900		$2.4 \cdot 10^0$	$2.6 \cdot 10^2$	[51]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	489		$9.3 \cdot 10^{-5}$	$3.6 \cdot 10^6$	[47]
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	429		$7.3 \cdot 10^{-5}$	$4.1 \cdot 10^6$	[47]

Neben der kinetischen spielt für die Gesamtstabilität des Komplexes natürlich auch die thermodynamische Stabilität eine wichtige Rolle. Diese ist stark abhängig von der Länge der Alkylkette, da die kationischen Endgruppen nicht in  $\alpha$ -Cyclodextrin inkludiert werden können. So ist es aufgrund der Länge der Kavität von 8,0 Å praktisch und theoretisch unmöglich ein Bola-Amphiphil mit weniger als sieben Methylengruppen ( $< 7,6$  Å) zu komplexieren<sup>[50]</sup>. Keller<sup>[55]</sup> untersuchte die freien Bindungsenergien von  $\alpha,\omega$ -Diaminalkan Bola-Amphiphilen in Abhängigkeit zur Anzahl der Methylengruppen für 1:1 Komplexe mit  $\alpha$ -Cyclodextrin und stellte dabei einen linearen Anstieg bis zu zwölf C-Atomen fest.

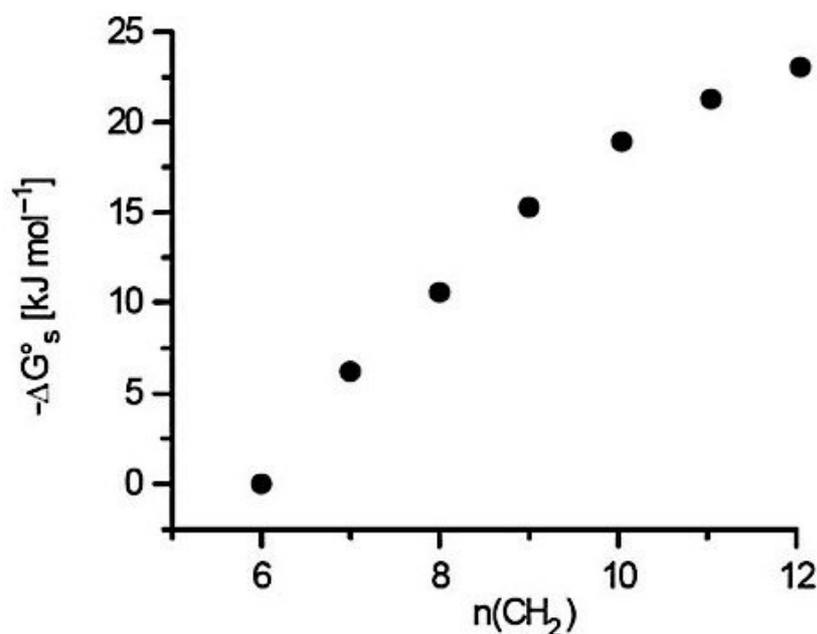


Abbildung 3.1.b: Freie Bindungsenergien  $\Delta G^0_s$  von  $\alpha,\omega$ -Diaminalkan Bola-Amphiphilen in Abhängigkeit zur Anzahl der Methylengruppen; erhalten durch mikrokalorimetrische Messungen bei RT und pH 6,7<sup>[55]</sup>

Wie Tabelle 3.1.a zeigt, sind in der Literatur bereits zahlreiche Pseudorotaxane auf der Basis von quartären Ammonium-Bola-Amphiphilen und  $\alpha$ -Cyclodextrin bekannt. Jedoch hat sich die Forschung bisher hauptsächlich auf die Untersuchung der Komplexbildung von 1:1 Komplexen bis zu einer Kettenlänge von maximal zwölf Methylengruppen beschränkt. Es gibt zwar Betrachtungen von 2:1 Komplexen auf der

Basis von Ammonium-Bola-Amphiphilen, wie die von *González-Gaitano*<sup>[56]</sup> 2001 mit 22 Methylengruppen und  $\beta$ -Cyclodextrin, auf die aber wegen der Beschränkung auf  $\alpha$ -Cyclodextrin in dieser Arbeit, nicht eingegangen werden soll. Gleiches gilt für das [3]-Pseudorotaxan von *Oshikiri*<sup>[47]</sup> 2007, das durch die kovalente Verknüpfung zweier vorkomplexierter Dekan-Bola-Amphiphile synthetisiert wurde. Es handelt sich hierbei zwar um einen  $\alpha$ -CD Komplex, jedoch sind die beiden Wirte räumlich durch die verbrückten polaren Endgruppen getrennt.

*Thiele*<sup>[57]</sup> untersuchte 2006 die Komplexierung von  $\alpha$ -Cyclodextrin mit Dicarbonsäuren bis zu einer Kettenlänge von 18 C-Atomen. Genau wie *Keller*<sup>[55]</sup> fand sie ein Maximum der freien Bindungsenergie für 1:1 Komplexe bei einer Methylengruppenzahl von zwölf. Sie fand zudem bei der Komplexierung mit zwei  $\alpha$ -Cyclodextrinen ein Maximum für die beiden Bindungskonstanten bei einer Kettenlänge von 18 C-Atomen.

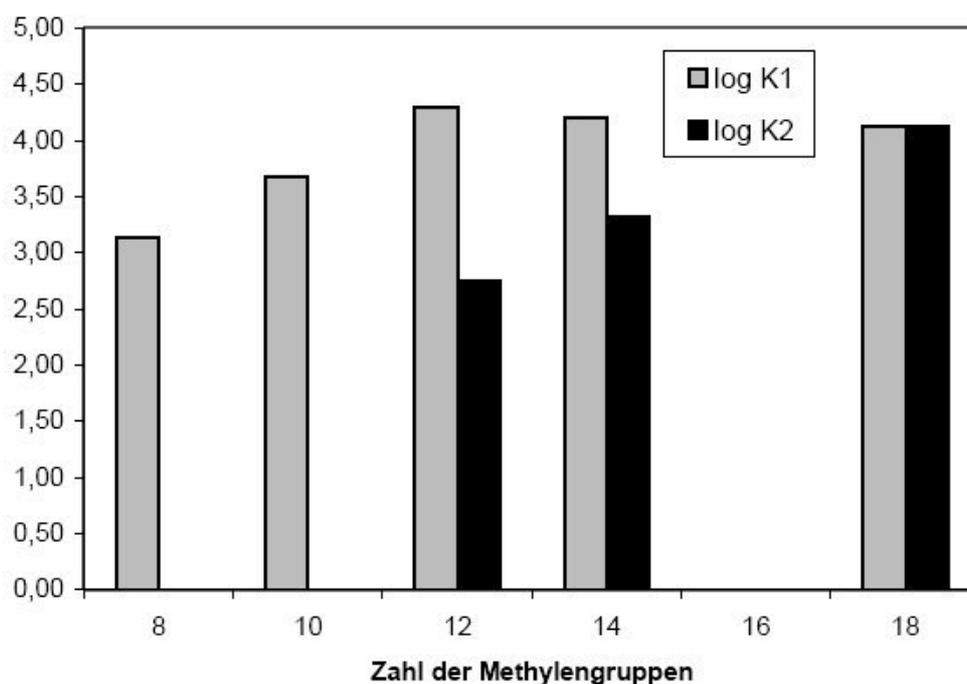


Abbildung 3.1.c: Bindungskonstanten von  $\alpha$ -CD – Dicarbonsäuren – Komplexen in Abhängigkeit der Kettenlänge der Carbonsäuren; grau: Konstante K1 des 1:1 Komplexes, schwarz: Konstante K2 des zweiten Cyclodextrins beim 2:1 Komplex<sup>[57]</sup>

In einer früheren Arbeit<sup>[54]</sup> 2009 gelang es 2:1 Komplexe auf der Basis von  $\alpha$ -Cyclodextrin und kationischen Bola-Amphiphilen, bis zu einer Kettenlänge von 20 Methylengruppen herzustellen, wobei ebenfalls eine Zunahme der Bindungsenergie mit der Kettenlänge festzustellen war. Diese Komplexe zeigten jedoch keine maximale Bindungskonstante bei 18 C-Atomen. Da kationische Endgruppen im Vergleich zu anionischen nicht in der Kavität des Cyclodextrins verweilen können, führt dies wohl auf repulsive Kräfte zwischen den kationischen Endgruppen und den  $\alpha$ -CDs zurück, was zu einer sterischen Problematik zwischen den aufgefädelten  $\alpha$ -Cyclodextrinen selbst führt.

Aufgrund der sehr guten Wasserlöslichkeit dieser Komplexe ist die Auswahl an analytischen Messmethoden groß. Die meist verwendeten Methoden sind die Mikrokalorimetrie<sup>[58]</sup> und die Kernspinresonanzspektroskopie<sup>[59]</sup> (NMR). Wie jedoch die Arbeiten von *Hermann*<sup>[53]</sup>, *Lyon*<sup>[52]</sup> und *Baer*<sup>[48]</sup> anhand ihrer kinetischen und thermodynamischen Daten im Bezug auf Bis-1,12-Trimethylammonium-dekan zeigen (s. Tab. 3.1.a), sind verlässliche Vergleiche der Messwerte nur bei identischen Messgeräten und -parametern möglich.

Bei NMR-Messungen führt die stabile Komplexbildung und die damit verbundene Verweildauer des Gastes, sowie die Änderung der Symmetrie des Bola-Amphiphils durch die freie Beweglichkeit des Wirtes auf der Kette, zu einer Aufspaltung aller Gastsignale im Protonenspektrum<sup>[12, 47, 50]</sup>. Gleiches gilt für die anomeren Protonen (H-1) des  $\alpha$ -Cyclodextrins. Bei der Untersuchung von [3]-Pseudorotaxanen ergab sich in einer früheren Arbeit<sup>[54]</sup> 2009 zudem, dass zwei  $\alpha$ -Cyclodextrine auf einem Gastmolekül zu einer weiteren Verschiebung des H1-Signals führen (s. Abb. 3.1.d) und somit auch 1:1 und 2:1 Komplexe voneinander unterscheidbar sind. Diese Tatsache ermöglicht die Bestimmung der kinetischen und thermodynamischen Daten, da die Dubletts des H-1 Signals, abhängig von Konzentration und Temperatur, nahezu immer deutlich voneinander getrennt sind.

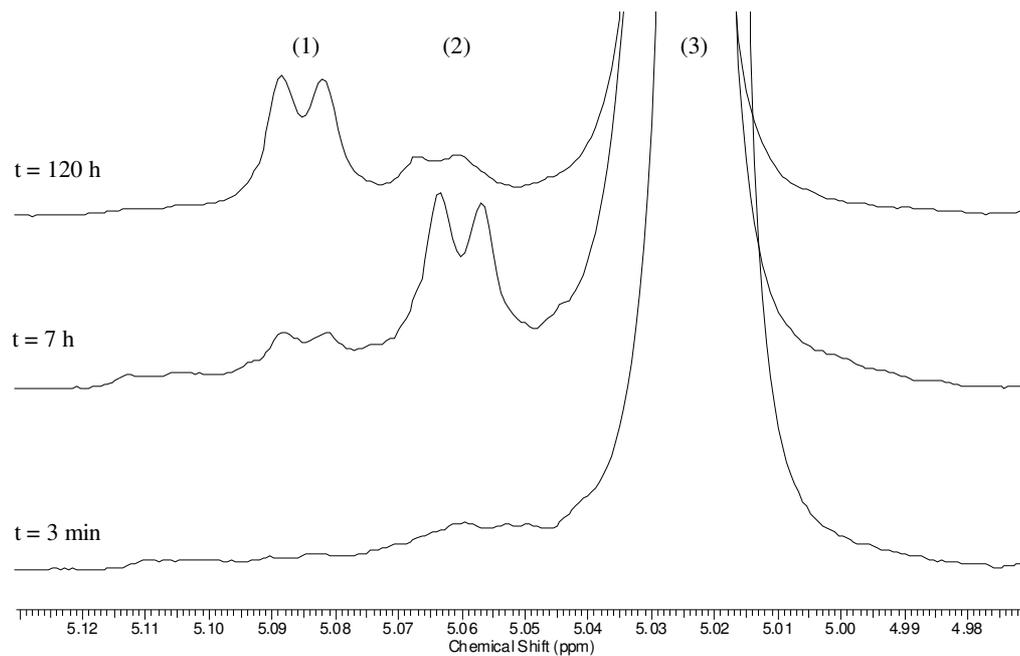


Abbildung 3.1.d:  $^1\text{H}$ -Signale von CD einer Pseudorotaxan Kinetik von 1,20-Bis-(N,N-Ethyl-dimethylammonium)eicosan mit  $\alpha$ -Cyclodextrin; mit (1) 2:1 Komplex, (2) 1:1 Komplex und (3) natives  $\alpha$ -CD<sup>[54]</sup>

### 3.1.2 $\alpha$ -Cyclodextrindimere

Cyclodextrine sind gut verfügbare, bioabbaubare und leicht zu modifizierende Komplexbildner. Sie finden daher in Industrie und Forschung eine breite Anwendung. Speziell in pharmazeutischen und katalytischen<sup>[60]</sup> Bereichen sind jedoch hohe Stabilität und Selektivität bzgl. der Wirt-Gast Erkennung besonders wichtig, welche jedoch durch einzelne native Cyclodextrine nicht bewerkstelligt werden können. Mittels einer geeigneten Derivatisierung und/oder der Verknüpfung zweier oder mehrerer Cyclodextrine ist dies jedoch so gut zu realisieren, dass Breslow<sup>[60]</sup> Cyclodextrine sogar als „künstliche Enzyme“ bezeichnete.

In der Literatur finden sich diesbezüglich zahlreiche Cyclodextrindimere. Diese können sowohl über die sekundären Seiten<sup>[61]</sup> („head-head“, HH), als auch über die primären<sup>[62]</sup> („tail-tail“, TT) verknüpft sein. Die kovalente Verbrückung selbst kann

über diverse Verknüpfungsreaktionen (z.B. Metathese<sup>[63]</sup>, Klick-Chemie<sup>[64]</sup>, etc.) durchgeführt werden. Die Verbrückung beruht meist, je nach Komplexierung, auf einem oder zwei Spacern, welche in Abhängigkeit zum Gastmolekül selbst noch weitere komplexierende Eigenschaften<sup>[65]</sup> haben können.

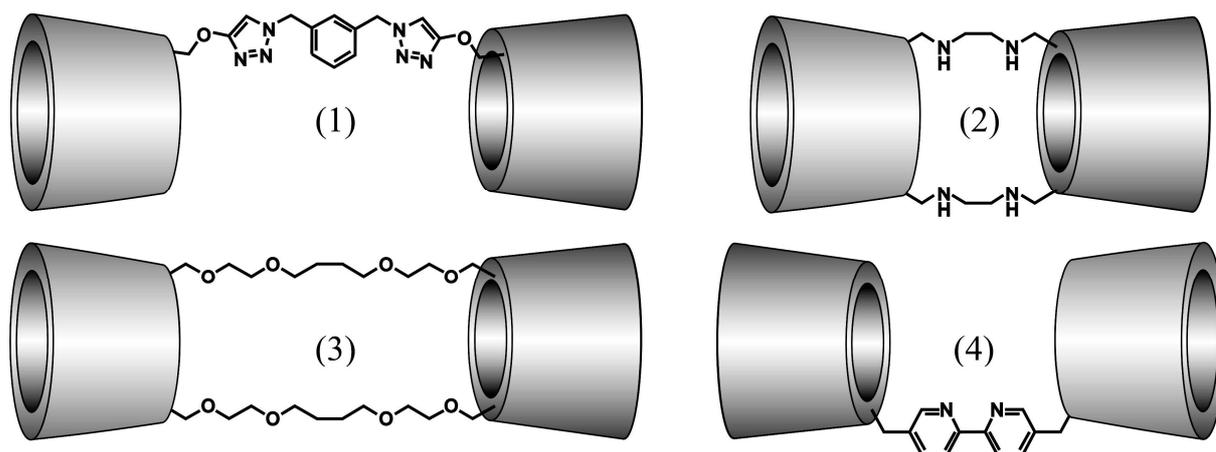


Abbildung 3.1.e:  $\beta$ -CD Dimere: (1) Aime<sup>[64]</sup>, (2) Tabushi<sup>[66]</sup>, (3) Bistri<sup>[67]</sup>, (4) Zhou<sup>[65]</sup>

Es sind jedoch nur wenige reine  $\alpha$ -CD Dimere bekannt (s. Abb. 3.1.f). Zu den bekanntesten Arbeiten gehören die TT Duplexe von *Lecourt*<sup>[63, 68]</sup>, der die beiden Cyclodextrine mittels Olefinmetathese mit zwei Alkylketten verknüpfte. *Yamauchi*<sup>[69]</sup> synthetisierte 2010 ein *altro*- $\alpha$ -CD Dimer, welches durch rotieren einer Altropyranoseeinheit in der Lage ist ein Pseudo-[1]-Rotaxane Dimer zu bilden.

Tubulare  $\alpha$ -Cyclodextrindimere sind allerdings erst seit *Kraus et al.*<sup>[70-72]</sup> bekannt. Er ersetzte jede zweite bzw. dritte primäre Hydroxylgruppe der  $\alpha$ -Cyclodextrine durch eine Thiolgruppe und erzeugte daraus TT Duplexe mittels drei- bzw. zweifacher Disulfidbrückenbildung zwischen den modifizierten  $\alpha$ -CDs.

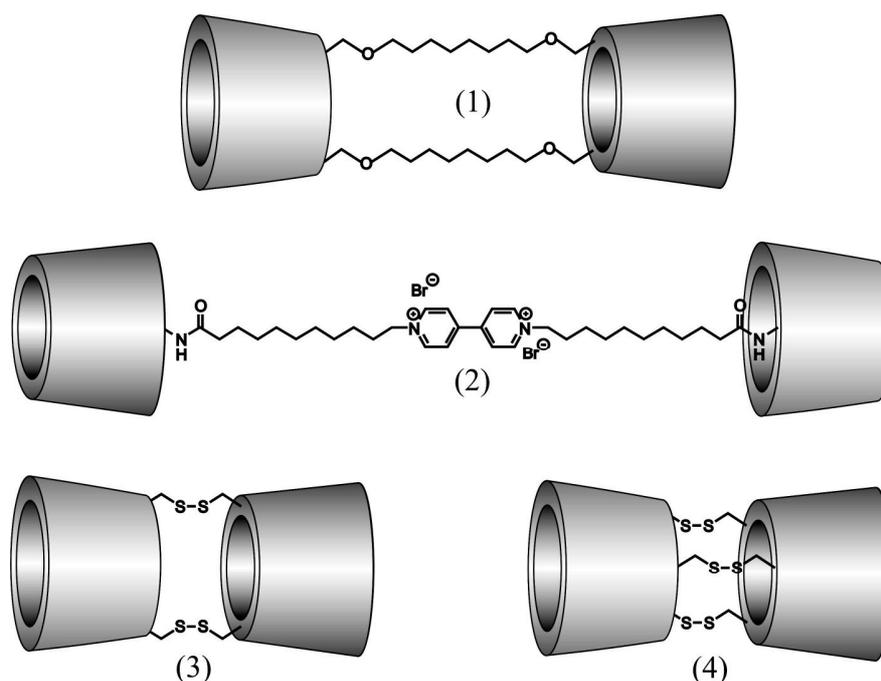


Abbildung 3.1.f:  $\alpha$ -CD Dimere: (1) Lecourt<sup>[63]</sup>, (2) Yamauchi<sup>[69]</sup>, (3) Kumprecht<sup>[70]</sup>, (4) Krejčí<sup>[71]</sup>

Neben den  $\alpha$ - und  $\beta$ -CD Dimeren sind auch  $\gamma$ -Cyclodextrindimere<sup>[73]</sup> sowie Heterodimere<sup>[74]</sup> bekannt, auf die hier aber nicht weiter eingegangen werden soll.

Im Bezug auf die Komplexbildung hat sich gezeigt, dass die Verknüpfung zweier Cyclodextrine mittels einer Brücke diese deutlich verbessern kann<sup>[75, 76]</sup>. Jedoch kommt es hierbei häufig zu einer 1:2 Stöchiometrie, weshalb sich deren Komplexbildungskonstanten  $K_a$  kaum von den gewöhnlichen ( $K_a(\text{CD}) \sim 10^3 \text{ M}^{-1}$ )<sup>[77]</sup> unterscheiden<sup>[78]</sup>. Die Einschränkung der Rotationsfreiheit der Cyclodextrine durch weitere Verknüpfungen, ermöglichte jedoch eine selektivere Funktionalisierung in den jeweils gewünschten Positionen und führte somit zu einer starken Erhöhung der Stabilitäten<sup>[66]</sup>. *Kumprecht*<sup>[70]</sup> und *Krejčí*<sup>[71]</sup> erreichten mit ihren  $\alpha$ -CD Duplexen, in Abhängigkeit der Gäste, dabei teilweise Konstanten größer  $10^9 \text{ M}^{-1}$  (s. Tab. 3.1.b).

Tabelle 3.1.b: Komplexbildungskonstanten [ $M^{-1}$ ] der  $\alpha$ -CD Duplex<sup>[70, 71]</sup> in Abhängigkeit ihrer Brückenzahl, bestimmt per ITC Messung bei 25 °C in wässriger Lösung

Gast	Disulfidbrücken		
	1	2	3
HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -OH	$1,33 \pm 0,04 \cdot 10^5$	$2,96 \pm 0,07 \cdot 10^7$	$4,88 \pm 0,09 \cdot 10^5$
HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -OH	$1,74 \pm 0,05 \cdot 10^6$	$4,86 \pm 0,25 \cdot 10^8$	$6,13 \pm 0,14 \cdot 10^6$
HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> -OH	$8,88 \pm 0,18 \cdot 10^6$	$2,54 \pm 0,3 \cdot 10^9$	$2,08 \pm 0,05 \cdot 10^7$
HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -OH	$3,15 \pm 0,07 \cdot 10^7$	$8,59 \pm 0,38 \cdot 10^9$	-

### 3.1.3 Epichlorhydrinverknüpfte Cyclodextrine

Neben der in Kapitel 1.3 bereits beschriebenen Templatsynthese von *Harada*<sup>[44]</sup> 1993, zur Herstellung eines tubular verknüpften  $\alpha$ -Cyclodextrin-Polymers, sind in der Literatur Epichlorhydrin verzweigte und vernetzte CD-Polymere schon länger bekannt.

Bereits 1965 synthetisierte *Solms*<sup>[79]</sup> das erste mit Epichlorhydrin vernetzte Cyclodextrin Polymer, indem er ein Gemisch aus  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in 50 prozentiger Natronlauge löste und die Lösung anschließend in großem Epichlorhydrinüberschuß für mehrere Stunden rührte.

Trotz der Gefahr einer sehr hohen Verzweigung der Cyclodextrine durch die statistische Verknüpfung, welche zu Unlöslichkeiten speziell in Wasser führen kann, wurden zahlreiche wasserlösliche  $\beta$ -CD Polymere dokumentiert<sup>[80, 81]</sup>. Die Vernetzung von  $\beta$ -Cyclodextrinen und Epichlorhydrin stellt heute eine simple Methode zur Synthese von netzwerkartigen  $\beta$ -Cyclodextrin Polymeren<sup>[82-87]</sup> dar und selbst hochmolekulare Strukturen (Molekulargewicht >  $10^6$  Da) sind aufgrund einer einfachen Reaktionskontrolle<sup>[88, 89]</sup> möglich. *Koopmans*<sup>[90]</sup> zeigte zudem 2008, dass vorheriges Komplexieren der  $\beta$ -Cyclodextrine mit Toluol zu einer annähernd linearen Verknüpfung führt (s. Abb. 3.1.g).

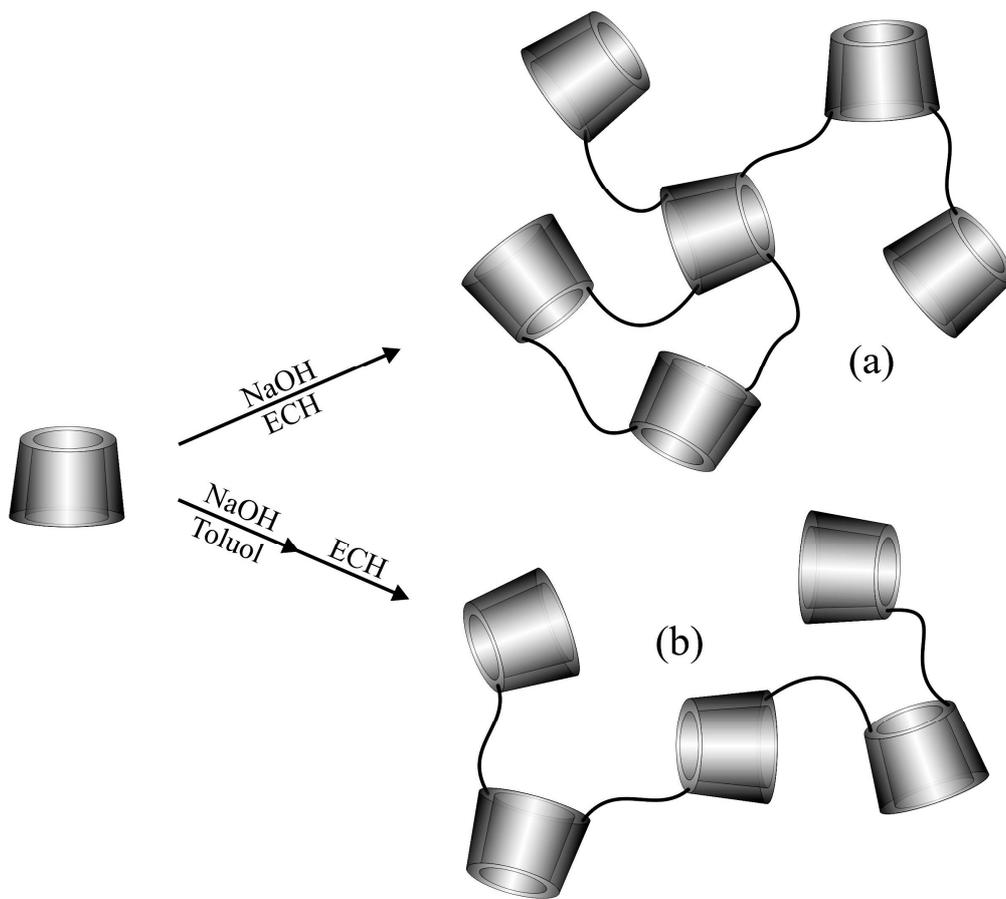


Abbildung 3.1.g: Syntheserouten zur Herstellung von kugelförmigen (a) und linearen (b)  $\beta$ -Cyclodextrin Polymeren mit Epichlorhydrin (ECH)

## 3.2 Diskussion der Ergebnisse

### 3.2.1 Synthese der Bola-Amphiphile und deren Vorstufen

Die gängigsten in der Literatur verwendeten Vorstufen zur Darstellung von Bola-Amphiphilen<sup>[91, 92]</sup> sind  $\alpha,\omega$ -Dibromalkane. Diese sind jedoch nur bis zu einer Kettenlänge von zwölf Methylengruppen kommerziell erhältlich. Wie in Kapitel 3.1.1 erwähnt, werden zur Synthese von kationischen  $\alpha$ -Cyclodextrin – Bola-Amphiphil Komplexen im Verhältnis 2:1 jedoch mindestens 20 Methylengruppen benötigt.

In der Literatur ist die Darstellung von  $\alpha,\omega$ -Dibromalkanen auf verschiedenste Arten realisiert: So lassen sich beispielsweise  $\alpha,\omega$ -Diolalkane mit Thionylbromid zu Dibromiden umsetzen, jedoch ist auch hier kein 1,20-Eicosandiol verfügbar. Die Synthese aus Dicarbonsäuren per Hunsdiecker Reaktion<sup>[93, 94]</sup> bzw. deren moderneren Modifikationen<sup>[95, 96]</sup> bildet, neben den Löslichkeitsproblemen und den damit verbundenen geringen Reaktivitäten bei Kettenlänge größer 16 Methylengruppen, aus den gleichen Verfügbarkeitsproblemen ebenfalls keine Lösung. Die von *Mohr*<sup>[97]</sup> 2003 veröffentlichte Syntheseroute zur Herstellung langkettiger  $\alpha,\omega$ -Dibromalkane. Am Beispiel des 1,20-Dibromeicosans verknüpfte er Tetrahydropyranylether  $\text{Br}(\text{CH}_2)_6\text{OTHP}$ , die aus Bromhexanol hergestellt wurden, sequenziell mit Magnesium, Lithiumkupferchlorid ( $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ ) und 1,8-Dibromoctan zum Diether  $\text{THPO}(\text{CH}_2)_{20}\text{OTHP}$ . Dieser wurde anschließend mit Triphenylphosphan und 2,4,4,6-Tetrabromcyclohexa-2,5-dienon zum 1,20-Dibromeicosan mit einer Ausbeute von bis zu 91 % umgesetzt. Nachteil ist der sehr hohe Zeitaufwand und der hohe Kostenfaktor für diese Syntheseroute.

Die Darstellung des 1,20-Bibrom-eicosans wurde in dieser Arbeit mittels einer Kolbe-Elektrolyse<sup>[98]</sup> ähnlichen Reaktion aus 11-Bromundecansäure elektrochemisch bewerkstelligt. Die Ausbeuten liegen hierbei nur bei 37 %, die Synthese ist jedoch innerhalb von maximal zehn Stunden abgeschlossen und es ist aufgrund der hohen Reinheit des Rohproduktes keine weitere Aufarbeitung notwendig.

Die Herstellung des eigentlichen Bola-Amphiphils erfolgt simpel durch zehnstündiges Refluxieren des 1,20-Dibromeicosans bei 145 °C in 2-Picolin (2-Methylpyridin) als Lösemittel. Zur Aufarbeitung wird lediglich das Lösemittel abdestilliert. Die Ausbeuten liegen bei 98 %.

### 3.2.2 Herstellung des 2:1 Komplexes

Wie bereits in einer vorangegangenen Arbeit<sup>[54]</sup> 2009 anhand von 1,20-Bis-(N,N-Ethyldimethylammonium)eicosan gezeigt, ist die Bildung von Pseudorotaxanen mit  $\alpha$ -Cyclodextrin und Bola-Amphiphilen im Verhältnis 2:1 möglich. Wie Abbildung 3.2.a zeigt, dissoziierten diese Komplexe jedoch in Wasser innerhalb weniger Stunden nach einem Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung und sind daher nur sehr schwer zu isolieren und machen eine Folgechemie nahezu unmöglich.

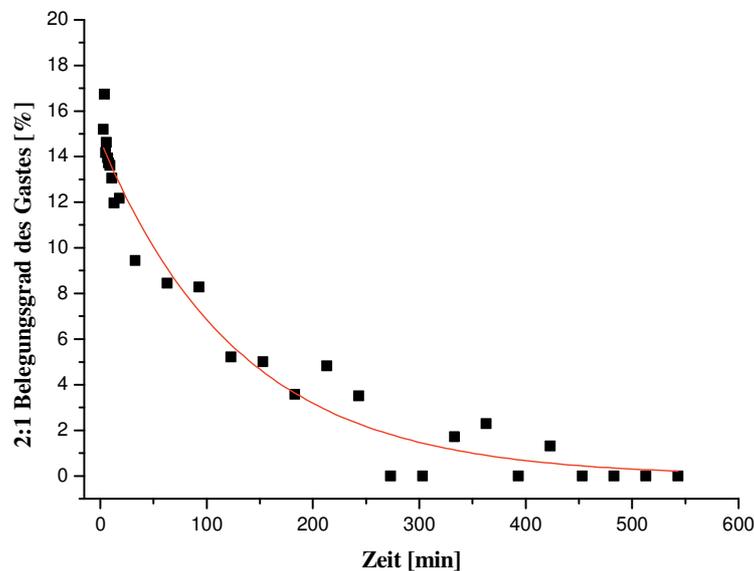


Abbildung 3.2.a: Bis-(N,N-Ethyldimethylammonium)-eicosan-2-rotaxa- $\alpha$ -CD: Darstellung des Zerfalls des 2:1 Komplexes bei RT in Wasser bei einem Startwert von über 40 %<sup>[54]</sup>

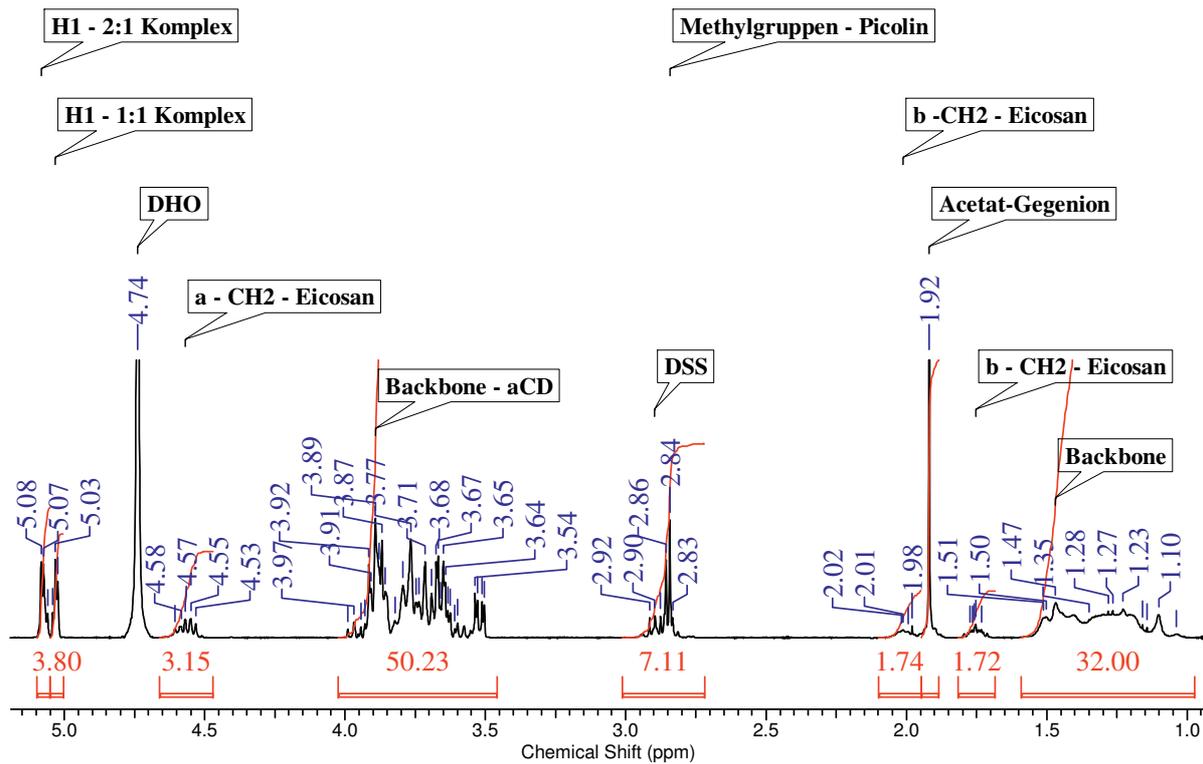
Da die Stabilität des 2:1 Komplexes jedoch die Voraussetzung für eine spätere Verbrückung der beiden  $\alpha$ -Cyclodextrine darstellt, ist der N,N-Ethyldimethylamin<sup>[52]</sup> als Stopper ungeeignet. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit 2-Picolin (2-Methylpyridin) als Stopper (s. Tab. 3.1.a) verwendet, welcher bereits 2007 von Oshikiri<sup>[47]</sup> für die Stabilisierung von 1:1 Komplexen auf Dekanbasis untersucht wurde. Bei Raumtemperatur stellt sich bei diesem Stopper erst nach ca. einem Monat ein Komplexierungsgleichgewicht ein, wobei die Abfädelkonstante  $k_{-1}$  um Faktor zehn und die Auffädelkonstante  $k_1$  um Faktor 100 kleiner sind als im Vergleich mit N,N-Ethyldimethylamin. Die damit verbundene größere Aktivierungsenergie  $E_A$  sollte also genügen, um eine ausreichende Stabilität des 2:1 Komplexes zu gewährleisten.

Aufgrund der sehr langsamen Komplexierung ist es notwendig, den Auffädelprozess bei erhöhter Temperatur durchzuführen, wobei sich hier empirisch 60 Stunden bei 80 °C als optimal herausstellten.

Zur Isolierung wird das Gemisch der Komplexe von den Resten des nativen  $\alpha$ -Cyclodextrins mittels Ionenaustauschchromatographie getrennt. Hierzu wird bei Raumtemperatur der schwach saure Kationenaustauscher „Amberlite IRC-748“ in der Ammoniumform verwendet (Vorbereitung s. Kap. 3.4.5).

Die Templatbackbone (1,60 – 0,94 ppm), ohne die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Methylengruppen, dient hierbei als Referenz. Die Gesamtheit der anomeren Protonen befindet sich im Bereich von 5,10 – 5,01 ppm. Wie in Kapitel 3.1.1 beschrieben sind die Signale des 2:1 Komplexes (5,10 – 5,05 ppm) und des 1:1 Komplexes (5,05 – 5,01 ppm) deutlich voneinander unterscheidbar (s. Abb. 3.2.b).

Die Komplexierung führt im Schnitt bei einer 77 prozentigen Gesamtausbeute zu einem ca. 40 prozentigen Anteil an 2:1 Komplex. Der prozentuale Anteil an 2:1 Komplex errechnet sich hierbei aus dem Verhältnis der anomeren Protonen H1 der komplexierten Cyclodextrine im Gemisch (s. Formel 3.2.a).

Abbildung 3.2.b: Ausschnitt eines  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum des Komplexgemisches in  $\text{D}_2\text{O}$  bei RT

Formel 3.2.a: Gleichung zur Berechnung der 2:1 Komplexanteile im Gemisch

$$\text{Anteil}(2:1)[\%] = \frac{H1(2:1)}{2 \cdot \left( \frac{H1(2:1)}{2} + H1(1:1) \right)} \cdot 100\%$$

Formel 3.2.b: Gleichung zur Berechnung der 1:1 Komplexanteile im Gemisch

$$\text{Anteil}(1:1)[\%] = \frac{H1(1:1)}{\left( \frac{H1(2:1)}{2} + H1(1:1) \right)} \cdot 100\%$$

Tabelle 3.2.a: Übersicht zur Berechnung der Komplexanteile mittels der anomeren Protonen (H1) im Bezug auf ein Gastmolekül

Komplexanteil [%]		H1-Verhältnis	H1-Summe
2:1	1:1	[Integrationswerte]	[Integrationswerte]
100	0	12,0 – 0,0	12,0
75	25	9,0 – 1,5	10,5
50	50	6,0 – 3,0	9,0
25	75	3,0 – 4,5	7,5
0	100	0,0 – 6,0	6,0

Dieser Anteil an 2:1 Komplex entspricht ungefähr den entsprechenden Anteilen beim 1,20-Bis-(N,N-Ethyltrimethylammonium)eicosan, die zwischen 40 und 50 % liegen. Die Ursachen hierfür ist die in Kapitel 3.1.1 beschriebene Abstoßung des Cyclodextrins durch den kationischen Stopper, der nicht inkludiert werden kann, sowie die repulsive Kraft die von dem ersten komplexierten Cyclodextrin auf das zweite ausgeübt wird. Ein weiterer Grund könnte möglicherweise die erhöhte Temperatur während des Auffädelprozesses sein, die anhand der kinetischen Konstanten eher das Abfädeln begünstigt.

Im Vergleich zum Komplex mit Aminstoppnern zeigt der Komplex mit Picolinstoppnern eine deutlich größere Stabilität. Der 2:1 Komplex dissoziiert in vier Tagen weniger als 1 %. Man kann also bei Raumtemperatur in Wasser nahezu von einem echten Rotaxan sprechen. Der 1:1 Komplex zeigte sogar eine mehrminütige Stabilität in DMSO auf.

Aufgrund dieser Stabilität des Komplexes ist davon auszugehen, dass es während dem Isolationsprozess zu keiner Dissoziation von 2:1 Komplexen kommt, was somit einen großen Fortschritt im Vergleich zur Isolation der Komplexe auf Aminstopperbasis darstellt.

### 3.2.3 Verbrückung der komplexierten $\alpha$ -Cyclodextrine

Zur Verknüpfung der beiden komplexierten  $\alpha$ -Cyclodextrine ist es notwendig den Komplex im basischen Milieu zu lösen. Daher wurden mittels NMR bei Raumtemperatur die Abfädelkinetiken mit Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan in zweieinhalb, fünf, siebeneinhalb sowie zehn prozentiger, deuterierter Natronlauge gemessen. Die Auswertung erfolgt durch den Vergleich der abnehmenden Peakfläche der anomeren Protonen der 2:1 komplexierten Cyclodextrine zu der wachsenden Peakfläche der anomeren Protonen der freien Cyclodextrine. Die Auswertungen der siebeneinhalb und zehn prozentigen Kinetiken sind jedoch aufgrund der Überlagerung der anomeren Protonen der Cyclodextrine durch den jeweiligen DHO-Peak bei diesen pH-Werten nicht möglich.

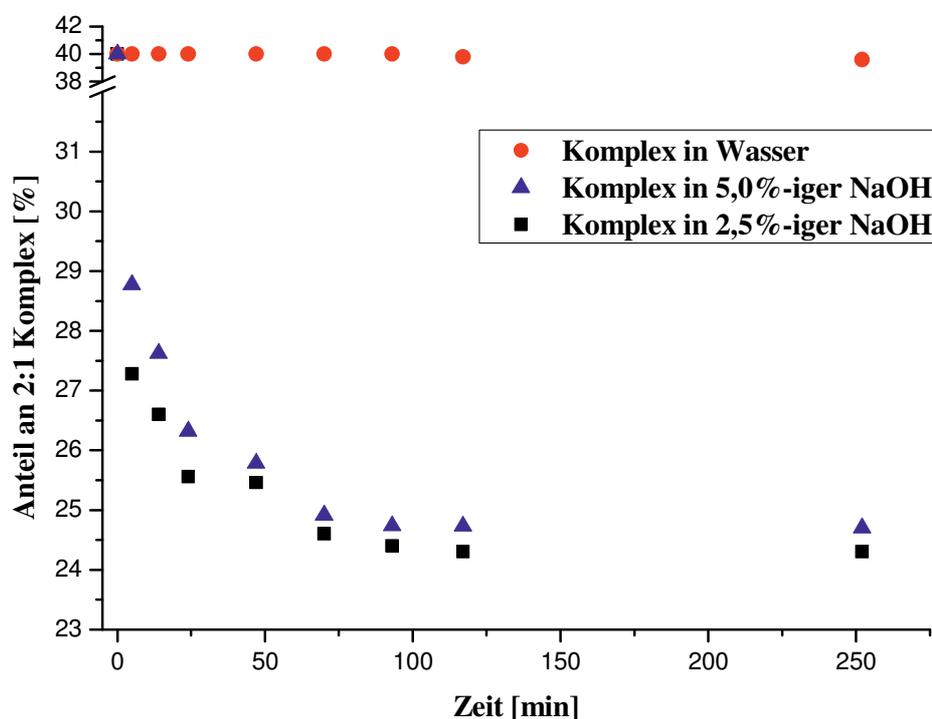


Abbildung 3.2.c: Abfädelkinetik des 2:1 Komplexes in Wasser, 2,5 und 5,0 %-iger Natronlauge bei Raumtemperatur.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.2.c dargestellt. Dies bedeutet, dass nach dem Lösen in Natronlauge sehr schnell 30 % der 2:1 Komplexe zerfallen. Knapp mehr als 60 % bleiben jedoch dauerhaft stabil. Dies bedeutet für das Komplexgemisch aus 2:1 und 1:1, dass es sich nach ca. zwei Stunden in Natronlauge noch bei jedem vierten Komplex um ein [3]-Pseudorotaxan handelt.

Ursache für diesen anfänglich rapiden Teilerfall ist möglicherweise die Orientierung der Cyclodextrine auf dem Templat:

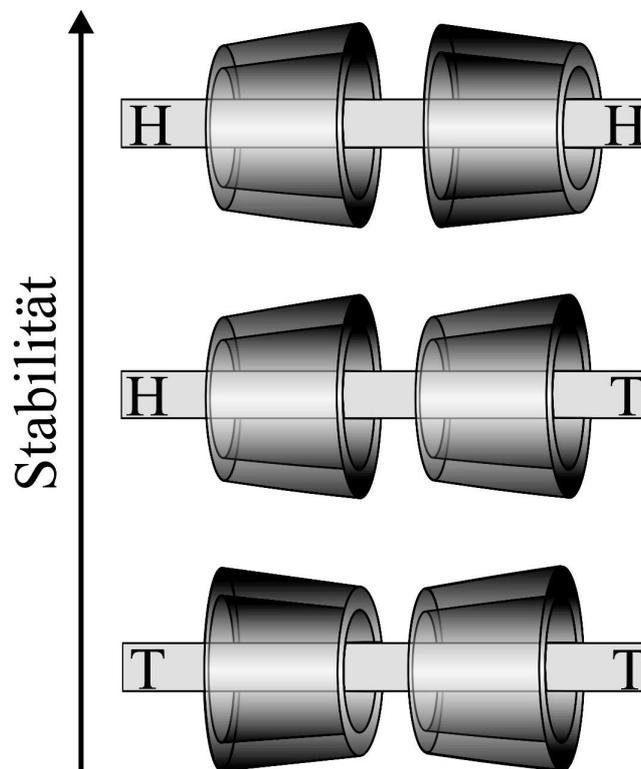


Abbildung 3.2.d: Stabilität der Dimerorientierungen auf dem Faden<sup>[99]</sup>

*Oshikiri*<sup>[47]</sup> zeigte 2007 anhand eines [2]-Rotaxans aus einem „Faden“ mit 2-Picolin und 3,5-Dimethylpyridin (letztere Stopper kann nicht von  $\alpha$ -CD überwunden werden), dass  $\alpha$ -Cyclodextrine den 2-Picolin Stopper kinetisch nahezu nur mit der sekundären Seite (H) und nicht mit der primären (T) voran überwinden. Aufgrund der freien Beweglichkeit des erstkomplexierten Cyclodextrins auf dem Faden ist es jedoch im Falle des Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan-rotaxa-2- $\alpha$ -CD möglich sowohl eine HH

als auch eine HT Orientierung anzunehmen. Nur eine TT Konfiguration ist somit nahezu ausgeschlossen. *Anconi*<sup>[99]</sup> stellte 2012 theoretische Berechnungen mittels der Dichtefunktionaltheorie (DFT) zur Stabilität von auf Polyethylenglykol komplexierten  $\alpha$ -Cyclodextrinen sowie Epichlorhydrin verknüpften  $\alpha$ -Cyclodextrindimeren an. Resultat dieser Berechnungen war, dass die energetisch günstigste Orientierung für zwei komplexierte Cyclodextrine die HH Konfiguration ist, da sie über mehr Wasserstoffbrücken verfügt.

Da die Deprotonierung der Cyclodextrine zum Verlust der stabilisierenden Wasserstoffbrücken führt (vgl. Löslichkeit von CD-Polyrotaxanen in wässriger Base), verstärken sich in diesen Fällen die repulsiven Kräfte zwischen den Cyclodextrinen durch die Abstoßung der sich gegenüberliegenden Sauerstoffanionen. Da bei einem HH Komplex die Anzahl der sich gegenüberstehenden Hydroxylgruppen deutlich größer ist, liegt somit auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine starke Abstoßung zwischen den deprotonierten Cyclodextrinen vor. Daher lässt sich daraus schließen, dass es sich bei der anfänglichen rapiden Dissoziation der 2:1 Komplexe großteils um HH Komplexe handelt und somit hauptsächlich HT Komplexe die Deprotonierung überstehen.

Die Verbrückungsreaktion wird aufgrund der beschriebenen Kinetikdaten in fünfprozentiger Natronlauge durchgeführt. Der Komplex wird hierzu in der Lauge gelöst und Epichlorhydrin wird nach vollständiger Lösung schnellstmöglich zugegeben. Ein ca. zweifacher Überschuss an Epichlorhydrin pro Hydroxylgruppe (36-fach pro 2:1 Komplex) zeigte hierbei das empirisch beste Ergebnis. Bei Reaktionen mit äquivalenter oder geringerer Menge an Epichlorhydrin kommt es zu nahezu keiner Verbrückung. Dies resultiert wahrscheinlich aus der starken Hydrolyseanfälligkeit des Epichlorhydrins, was zu dessen Zersetzung führt bevor es mit dem Cyclodextrin reagieren kann. Molverhältnisse von mehr als 3:1 Epichlorhydrin pro Hydroxylgruppe führen zu einem Ausfällen und einer späteren Unlöslichkeit des Produktes in allen relevanten Lösemitteln. Ursache hierfür ist vermutlich eine intermolekulare Verbrückung.

Aufgrund der starken Komplexdissoziation wurde alternativ zur Deprotonierung in Natronlauge versucht eine geeignetere Base zur Verknüpfung der Cyclodextrine mit Epichlorhydrin zu finden. Hierzu wurde versucht die Reaktion mit Kaliumcarbonat bzw. Bariumoxid / Bariumhydroxid durchzuführen. Die Reaktionen mit diesen beiden Alternativen führten jedoch zu keiner Verbrückung der komplexierten Cyclodextrine. Der pH-Wert der Reaktionslösung mit Kaliumcarbonat ist wohl nicht ausreichend, um eine Deprotonierung der Hydroxylgruppen des Cyclodextrins zu gewährleisten. Zur Verknüpfung dieser funktionellen Gruppen mit dem chlorierten Ende des Epichlorhydrins ist die Deprotonierung jedoch essentiell. Bei beiden Alternativen handelte es sich zudem um heterogene Gemische, was vor allem durch die schlechte Durchmischung zu einer Erschwerung der Reaktionsabläufe führte.

Die NMR-spektroskopische Analytik des verbrückten Komplexes zeigt eine sehr schlechte Auflösung und eine Verbreiterung der Cyclodextrin Signale, was stark an die Signale von CD-Polyrotaxanen erinnert. Hierdurch ist jedoch eine Bestimmung der Anzahl der Verbrückungen unmöglich.

Das Entfernen des Templat lässt sich nach abgeschlossener Verknüpfung nur noch durch Erhitzen auf ca. 100 °C in wasserfreiem Dimethylsulfoxid und eine anschließende Behandlung mittels Kationenaustauscher in Wasser bewerkstelligen. Das Templat verbleibt bei dieser Prozedur vollständig auf dem Kationenaustauscher und kann durch Eluieren mit verdünnter Essigsäure zurückgewonnen werden.

Der verknüpfte 2:1 Komplex zeigt in Wasser bis zum Siedepunkt keine Anzeichen von Dissoziation und ist selbst in DMSO bei Raumtemperatur stabil. Ursache hierfür dürfte die durch die vernetzte tubulare Form stark erhöhte freie Aktivierungsenergie sein, da der kationische Stopper beim Abfädeln nun die doppelte Strecke zurücklegen muss. Diese Tatsache bildet zudem die Grundlage zur Abtrennung der auf den 1:1 Komplexen befindlichen substituierten  $\alpha$ -Cyclodextrine. Diese Komplexe weisen keine erhöhte Stabilität in DMSO auf und können durch Lösen und einstündiges Rühren in DMSO zerstört werden. Durch anschließende Ionenaustauschchromatographie lassen sich die einzelnen CDs von dem Komplexgemisch abtrennen. Eine vollständige

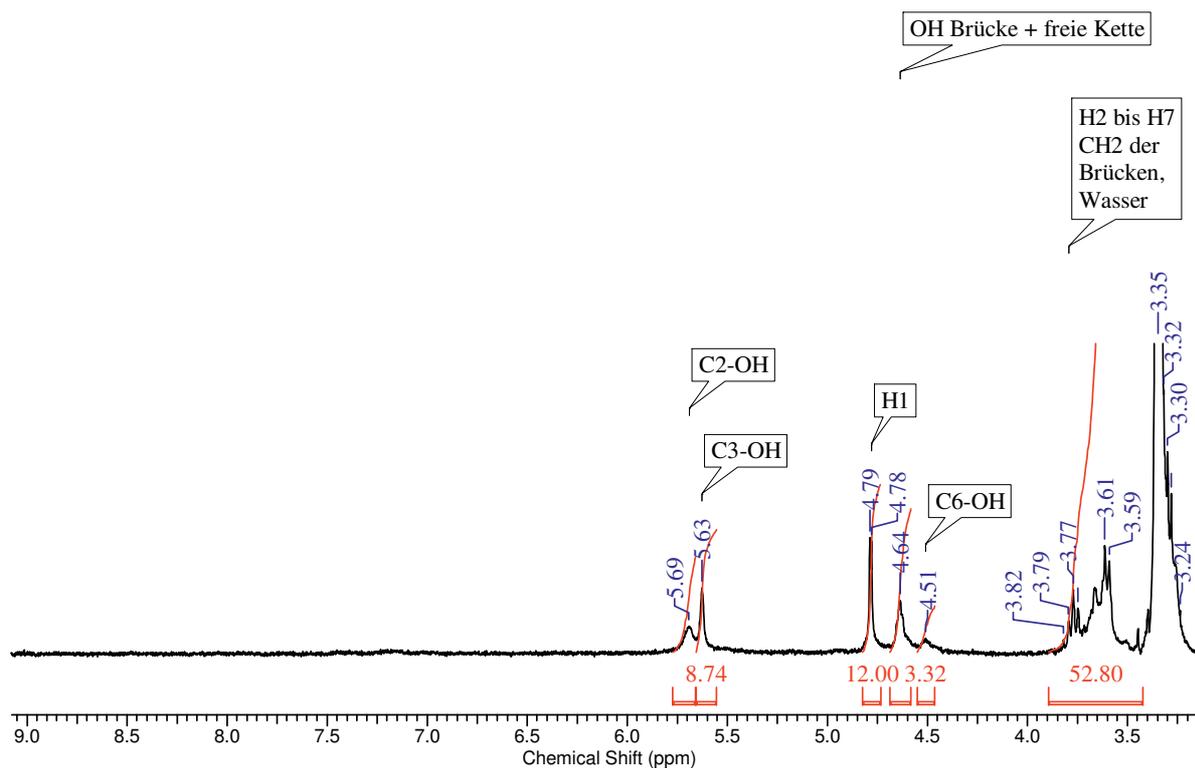
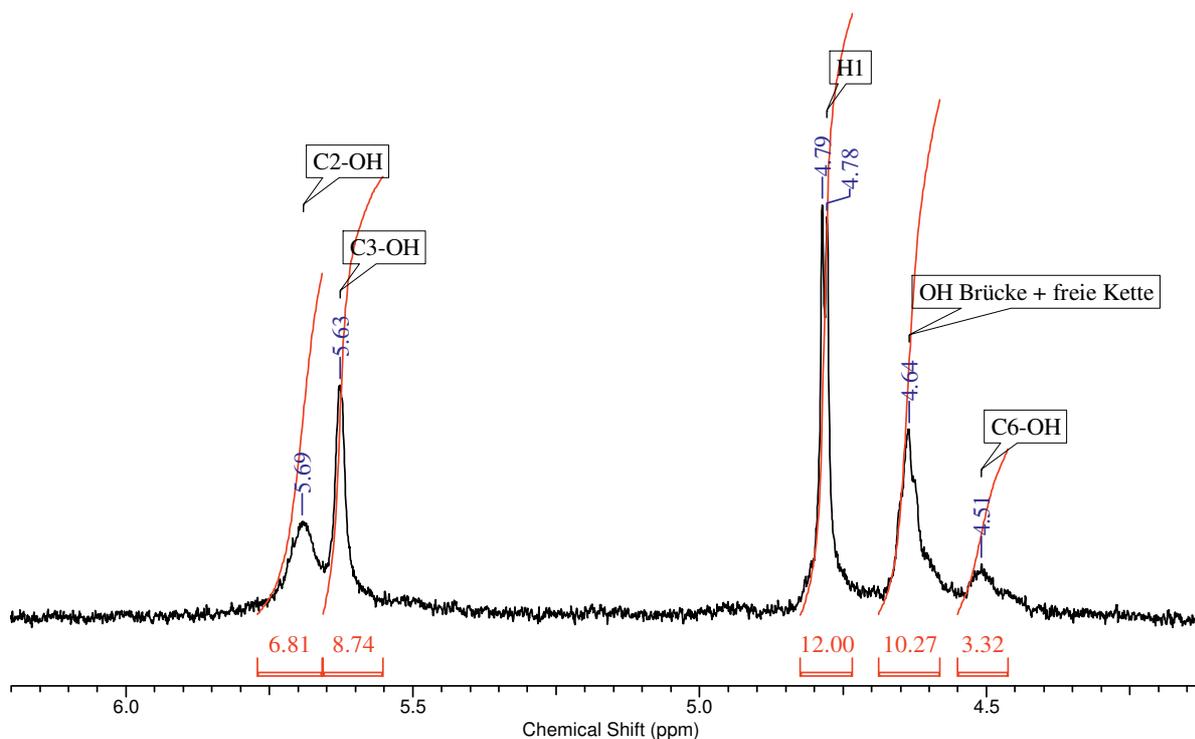
Abtrennung aller monomeren CDs kann jedoch im NMR, aufgrund der oben genannten schlechten Auflösung des Komplexes und der starken Signalverbreiterung, nicht überprüft werden.

Alternative Versuche den Stopper durch refluxieren in der fünfprozentigen Natronlauge, im Sinne einer Hofmann-Eliminierung, abzuspalten, führten zu einer starken Verunreinigung durch Nebenprodukte (schwarze unlösliche Masse, nicht charakterisierbar) oder gar zur vollständigen Zerstörung des Komplexes.

Die Lagerung des Dimers sollte nur in gelöster Form stattfinden, da es nach wenigen Tagen in fester Form wasserunlöslich wird. Dies hängt vermutlich mit der tubularen Struktur zusammen, in deren Folge es, analog zu den bekannten  $\alpha$ -Cyclodextrin Kanaleinschlussverbindungen, zu starken Wasserstoffbrückenbindungen unter den einzelnen Dimeren kommt.

Die Analytik des Dimers stellt sich als sehr schwierig dar: Massenspektroskopische Methoden sind aufgrund des statistischen Reaktionsablaufes nicht aussagekräftig. Zwar scheint sich das Dimer ohne Zerfall ionisieren zu lassen, jedoch erhält man eine Vielzahl an möglichen Massen. Eine Identifizierung bzw. eine Bestimmung der Brückenanzahl ist somit nicht möglich. Auch lassen sich keine Informationen aus den infrarotspektroskopischen Daten bezüglich der relativen Ab- oder Zunahme der OH-Schwingungen finden, da sowohl die Brücken als auch mögliche freie Ketten über Hydroxylgruppen verfügen.

Die Auswertung erfolgt somit ausschließlich mittels  $^1\text{H-NMR}$  Daten aus  $\text{D}_2\text{O}$  und  $\text{DMSO-d}_6$ . Eine klare Identifikation durch zweidimensionale Methoden ist aufgrund der nicht ausreichenden Auflösung in den relevanten Bereichen (4,0 - 3,5 ppm) und sehr geringen Produktmengen nicht möglich.

Abbildung 3.2.e: Ausschnitt eines  $^1\text{H}$ -NMR Spektrums der Dimerverbindung in DMSO-d<sub>6</sub> bei RTAbbildung 3.2.f: Ausschnitt eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums der Dimerverbindung in DMSO-d<sub>6</sub> bei RT

Die Abbildungen 3.2.e und 3.2.f zeigen Ausschnitte aus einem  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum (DMSO- $d_6$ ) des  $\alpha$ -CD Dimers. Das Fehlen von aromatischen Signalen in Abbildung 3.2.e bestätigt den erfolgreichen Abfädelprozess der CDs sowie die Trennung vom Templat. In Abbildung 3.2.f sind die Protonen der verbleibenden Hydroxylgruppen (C2-OH, C3-OH und C6-OH) der Cyclodextrine sowie deren anomere Protonen (H-1) zu erkennen. Zudem zeigt sich bei 4,64 ppm ein neues Signal, bei dem es sich um die OH-Gruppen der 2-Hydroxypropyl-Brücken bzw. 2-HP-Ketten handelt. Da die anomeren Protonen während der Reaktion keiner Veränderung unterliegen, können diese als Referenz verwendet werden. Somit lässt sich über die Abnahme der Hydroxylprotonen der Cyclodextrine ( $36 - 19 = 17$  Protonen) und die Hydroxylprotonen (10 Protonen) der 2-Hydroxypropyl-Brücke berechnen, um wie viele Brücken bzw. freie Ketten es sich handelt. Hierbei ist zu beachten, dass jede freie Kette über zwei Hydroxylgruppen verfügt, da der Chlorrest des nicht verbrückten Epichlorhydrins hydrolysiert wird.

Da jede Brücke (x), jeweils zwei OH-Gruppen verbraucht und jede freie Kette (y) nur eine, gilt:

Formel 3.2.c: Berechnung der Brücken und Kettenanzahl

$$2x + y = \sum(\text{CD-Hydroxylprotonen, Soll}) - \sum(\text{CD-Hydroxylprotonen, Ist})$$

$$x + 2y = \sum(\text{Propyl-Hydroxylprotonen})$$

entspricht

$$2x + y = 36 - 19 = 17$$

$$x + 2y = 10$$

Hieraus resultiert aus dem oben gezeigten Spektrum, dass es sich im Durchschnitt um acht Brücken ( $x = 8$ ) und eine freie Kette ( $y = 1$ ) handelt.

Integriert man mit der gleichen Referenz über den Bereich der Cyclodextrin-backbone, in dem auch die fünf restlichen Protonensignale der 2-Hydroxypropyl-kette liegen, sollten diese mit den Hydroxylyergebnissen übereinstimmen. Dies ist jedoch in DMSO-d<sub>6</sub> nicht möglich, da dort auch die Signale von Wasser zu finden sind. Aus dem D<sub>2</sub>O Spektrum der Substanz jedoch lässt sich auf diese Weise eine Kettenzahl von zehn berechnen (s. Abb. 3.2.g). Beide Berechnungsmethoden zeigen annähernd gleiche Ergebnisse, wodurch die Brückenzahl der Dimere bestätigt wird.

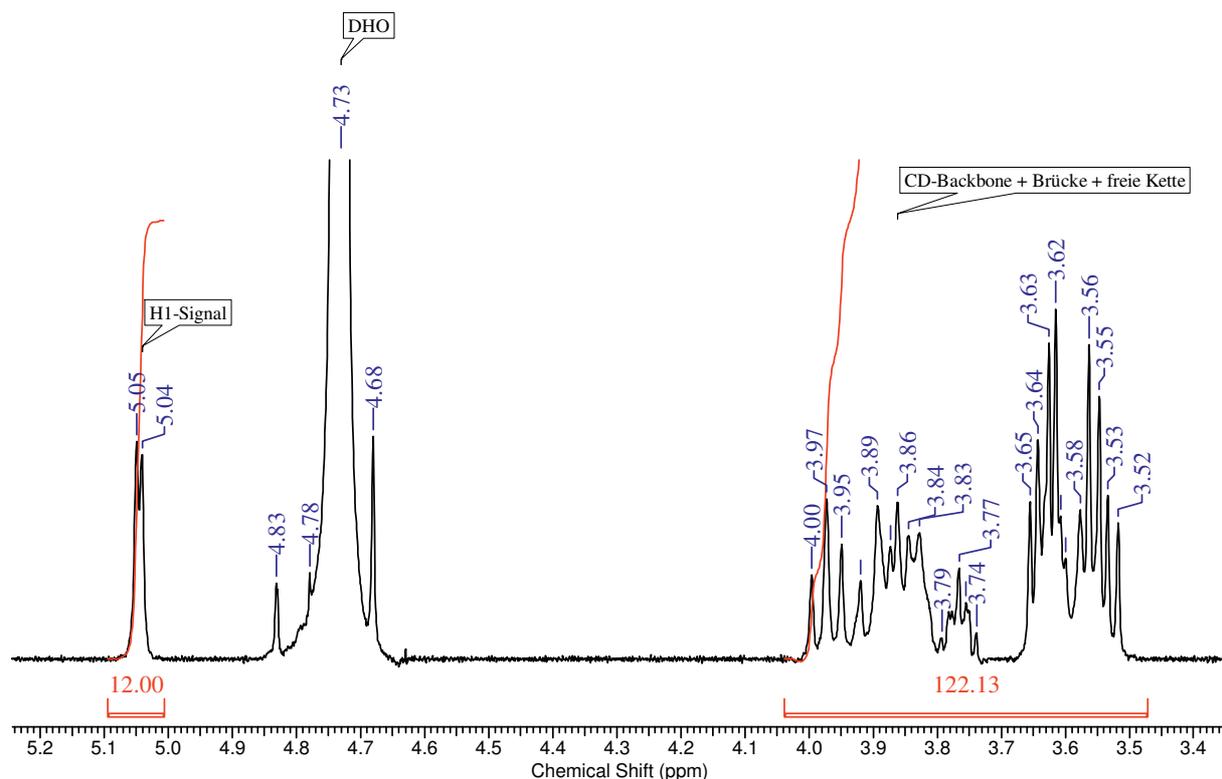


Abbildung 3.2.g: Ausschnitt eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums der Dimerverbindung in D<sub>2</sub>O bei RT

Zudem zeigt die scharfe Auflösung der Dimerspektren, dass die oben genannte Signalverbreiterung des verbrückten Komplexes, auf den Komplex selbst zurückzuführen ist. Dies bestätigt, dass es sich bei den isolierten Dimeren nicht um CD Polymere handelt und keine intermolekulare Verknüpfung zwischen den Komplexen stattgefunden hat bzw. polymere Anteile bei der Aufarbeitung abgetrennt wurden.

Interessant im Bezug auf die Ursache der Dissoziation des 2:1 Komplexes in Natronlauge ist, dass die primären Hydroxylgruppen (C6-OH) der Cyclodextrine zu fast drei vierteln zur Verbrückung dienen, während nur ca. die Hälfte der sekundären Gruppen genutzt sind. Neben der besseren räumlichen Zugängigkeit der primären Gruppen, verstärkt diese Tatsache die Vermutung, dass während der Deprotonierung großteils „HH“ Komplexe dissoziieren. Somit sollte es sich bei einer Großzahl der Dimere um „HT“ Dimere, bzw. C6-C2 und/oder C6-C3 verbrückte  $\alpha$ -Cyclodextrine, handeln (s. Abb. 3.2.h)

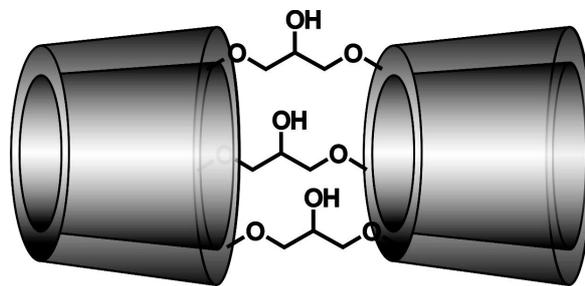


Abbildung 3.2.h: schematischer Strukturvorschlag des Großteils der Dimere, HT-Verknüpfung

### 3.3 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit ist es gelungen ein für die Synthese von  $\alpha$ -Cyclodextrindimeren geeignetes kationisches Bola-Amphiphil-Templat zu synthetisieren. Die Wahl des Stoppers 2-Picolin und einer Kettenlänge von 20 Methylengruppen stellte sich als Erfolg im Bezug auf die Herstellung eines in Wasser stabilen 2:1 Komplexes dar. Das Templat verfügt über eine ideale Wasserlöslichkeit, um daraus die gewünschten 2:1 Komplexe per „Slippage“ Verfahren herzustellen. Die Ausbeute bei einer Auffädelttemperatur von 80 °C entspricht, mit knapp unter 50 % an 2:1 Komplex, den Ausbeuten die auch mit anderen Stoppern bei Raumtemperatur maximal erreicht wurden<sup>[54]</sup>. Die Komplexe dissoziierten in Wasser bei Raumtemperatur nach sieben Tagen weniger als ein Prozent und erwiesen sich damit als unerwartet stabil.

Außerdem gelang es den Isolationsprozess über den schwach sauren Kationenaustauscher „Amberlite IRC-748“ soweit zu optimieren, dass die Komplexe nahezu quantitativ, aber zugleich simpel und schnell, gereinigt werden können.

Weiter ist es gelungen die komplexierten  $\alpha$ -Cyclodextrine der [3]-Pseudorotaxane mittels Epichlorhydrin miteinander zu verknüpfen. Bei einer Brückenzahl von bis zu acht, kann man in diesem Fall von einem tubularen  $\alpha$ -Cyclodextrindimer sprechen. Die Isolation des Dimers gelang durch Dissoziation des Komplexes in heißem Dimethylsulfoxid und anschließender Trennung mittels Kationenaustauschers „Amberlite IRC-748“. Die Identifikation des Dimers konnte mittels <sup>1</sup>H-NMR bestätigt werden.

Ausblickend gilt es den prozentualen Anteil an 2:1 Komplexen zu optimieren sowie die Dissoziation dieser Komplexe bei der Verbrückung zu reduzieren oder ganz zu unterbinden. Lösungsansätze hierbei könnte beispielsweise die Verwendung echter Rotaxane per „Threading“ Verfahren sein. Weiter gilt es die Prozessparameter genauer zu untersuchen, um ggf. die Verbrückungen (Anzahl, Ort) genauer steuern zu können.

Interessant wäre zudem die Untersuchung des Bindungsvermögens der  $\alpha$ -CD Dimere, speziell im Vergleich zu denen von Kumprecht und Krejčí.

## 3.4 Experimenteller Teil

### 3.4.1 Materialien

Alle verwendeten Standardchemikalien und Lösemittel wurden direkt vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen und soweit nicht anders beschrieben in gelieferter Qualität verwendet. Alle Lösemittel wurden eigenhändig absolutiert<sup>[100]</sup> und anschließend über Molsieb gelagert. Alle weiteren verwendeten Chemikalien sind in Tabelle 3.4.a aufgeführt und wurden ebenfalls soweit nicht anders aufgeführt in Lieferqualität weiterverarbeitet.

Die Platinkomponenten der Elektrolyseapparatur waren eine Leihgabe des Institut für Anorganische und Analytische Chemie und Radiochemie (Prof. Dr. H. P. Beck) der Universität des Saarlandes. Die erforderlichen handwerklichen Arbeiten wurden von Joachim Kriesamer durchgeführt.

$\alpha$ -Cyclodextrin, welches zur Verwendung in kinetischen Messungen eingesetzt wurde, wurde zuvor über Nacht in einer Kugelrohrdestille bei ca. 90 °C im Hochvakuum getrocknet.

Tabelle 3.4.a: Externe Bestellungen

Name	Reinheit	CAS	Quelle
$\alpha$ -Cyclodextrin	> 90 %	10016-20-3	Wacker
Kationenaustauscher "IRC-748"	Na-Form	79620-28-3	Sigma-Aldrich

## 3.4.2 Methoden und Geräte

### 3.4.2.1 Kernspinresonanz Spektroskopie (NMR Spektroskopie)

Die Charakterisierungen der synthetisierten Substanzen wurden mittels einem Spektrometer Typ „AVANCE 500“ ( $^1\text{H}$ : 500,27 MHz) bzw. einem Typ „Magnet System 400 MHz Ultra Shield Plus“ ( $^1\text{H}$ : 400 MHz) der Firma BRUKER Biospin bei 25 °C aufgenommen. Hierbei wurden, soweit nicht anders angegeben, alle  $^1\text{H}$ -Spektren mit 64 Pulsen gemessen. Zur Messung wurden jeweils in einem NMR-Röhrchen (5 x 178 mm) ca. 10-50 mg der Probensubstanz in etwa 600  $\mu\text{l}$  deuteriertem Lösemittel gelöst. Bei Spektren in deuteriertem Chloroform und Dimethylsulfoxid dienten hierbei die Resonanzen der nicht vollständig deuterierten Lösemittel als interner Standard ( $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,25 \text{ ppm}$ ,  $\delta(\text{DMSO}) = 2,50 \text{ ppm}$ ). Bei Messungen in deuteriertem Wasser diente eine sehr geringe Menge an 4,4-dimethyl-4-silapentan-1-sulfonsäure ( $\delta(\text{DSS}) = 0 \text{ ppm}$ ) als interner Standard.

Die Abfädelkinetiken wurden bei einer Komplexkonzentration von  $5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$  gemessen. Hierzu wurde jeweils zwei Tage zuvor ein Gemisch aus  $5 \cdot 10^{-2} \text{ M}$   $\alpha$ -CD Lösung und  $5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$  Gastlösung angesetzt. Kurz vor der Messung wurde dann die entsprechende Menge 40 Vol-%iger NaOD zugegeben. Bei der Kinetik wurde jeweils alle fünf Minuten ein Spektrum mit 16 Pulsen bei 25 °C aufgenommen.

Alle Spektren wurden mit dem Modul SpecManager der Software ACDLabs 10 der Firma Advanced Chemistry Development Inc. ausgewertet. Hierbei sind alle chemischen Verschiebungen, relativ zu Tetramethylsilan, in parts per million (ppm) angegeben. Die Multiplizitäten wurden wie folgt deklariert: s für Singulett, d für Dublett, t für Triplet, q für Quartet, quin für Quintett, m für Multiplett und sh für Signalhaufen.

### 3.4.2.2 Weitere Methoden und Geräte

Zur Aufnahme aller Infrarot-Spektren wurde das FT-IR-Spektrometer „Tensor 27“ der Firma Bruker Optik GmbH verwendet. Alle Spektren wurden mittels GoldenGate-Micro-ATR-Technik als Reflektionsspektren gemessen. Die Aufzeichnung der IR-

Datenpunkte erfolgte durch die Software „OPUS 4“. Zur Datenauswertung wurde die Software „Origin 8.5 Pro“ verwendet.

Ultrafiltrationen gegen destilliertes Wasser wurden je nach Ansatzgröße in verschiedenen Filtrationszellen der Firma Millipore mit Membranen der Firma Microdyn-Nadir GmbH (Regeneratcellulose, Ausschlussgrenze 1000 Da) bzw. der Ultrafiltrationsapparatur der Firma PALL mit der Membran Minimate™ TFF Capsule (650 Da) durchgeführt.

Zur Gefriertrocknung der Substanzen wurde die „Lyophille Alpha 1-4“ der Firma Christ verwendet.

### 3.4.3 Synthese von 1,20-Dibromeicosan

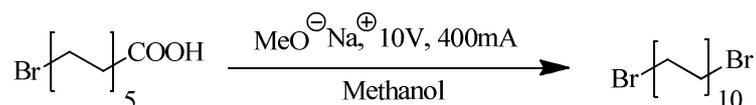


Abbildung 3.4.a: Synthese von 1,20-Dibromeicosan

100 ml absolutiertes Methanol wird im Platintiegel unter Argon vorgelegt. Anschließend werden darin unter Rühren erst 0,14 g (6,09 mmol) Natrium und dann 5,14 g (19,38 mmol) 11-Bromundecansäure gelöst.

Die Gegenelektrode (Platin) wird eingetaucht und ein Strom von 360-400 mA (10 bis 15 V) angelegt. Dabei wird die Reaktion mittels eines Ethanol/Trockeneis-Gemisches bei einer Temperatur von 15-30 °C gehalten (Unter 15 °C fällt die Stromstärke drastisch ab und oberhalb von 45 °C kommt es zu unerwünschten Nebenreaktionen).

Nach ca. vier Stunden ist die Reaktion beendet und es gibt kaum noch Stromfluss.

Zur Aufarbeitung wird der weiße Feststoff mit kaltem Methanol abgesaugt und gewaschen und anschließend im Hochvakuum über Nacht getrocknet. Die Ausbeute beträgt 26 - 37 % (1,11 - 1,59 g).

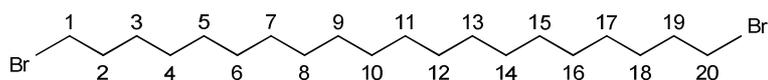


Abbildung 3.4.b: 1,20-Dibromeicosan

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) = 3,40 (t, 4H, H-1,20); 1,84 (quin, 4H, H-2,19); 1,41 (quin, 4H, H-3,18); 1,20-1,33 (m, 28 H, H-4 bis H-17)

### 3.4.4 Synthese von Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan

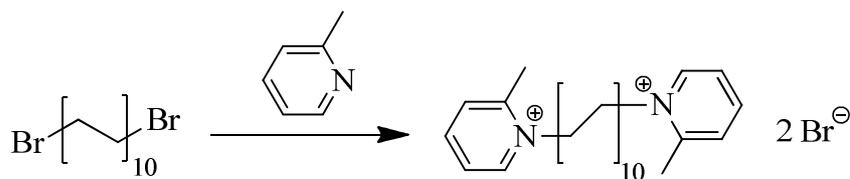


Abbildung 3.4.c: Synthese von Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan

0,51 g (1,15 mmol) 1,20-Dibromeicosan wird in einem 50 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Spritzenseptum vorgelegt. Danach wird das Reaktionsgefäß evakuiert und anschließend mit Stickstoff geflutet. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Anschließend wird 20 ml 2-Picolin zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei ca. 145 °C unter stetigem Rühren refluxiert.

Zur Aufarbeitung wird der leicht rötliche Feststoff von 2-Picolin befreit und im Hochvakuum getrocknet. Die Ausbeute beträgt 98 % (0,71 g) mit einem Substitutionsgrad von 90 %.

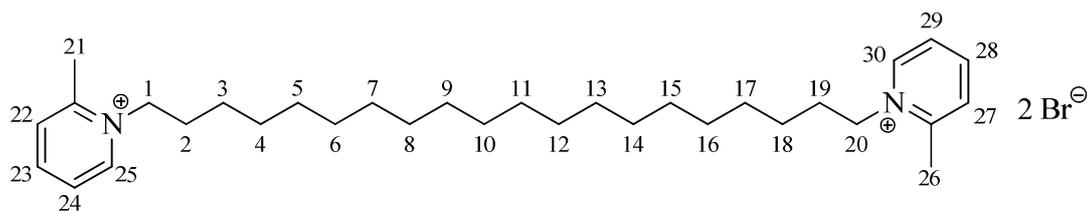
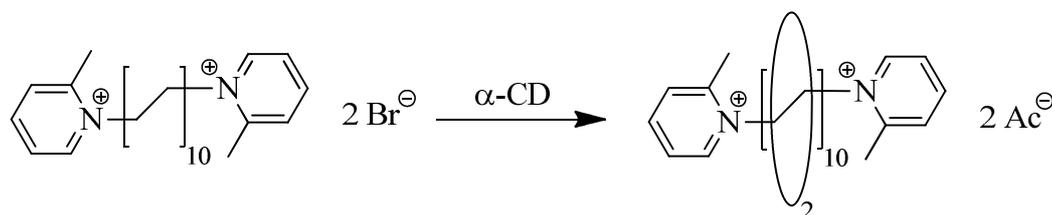


Abbildung 3.4.d: Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  (DMSO) = 9,01 (d, 2H, H-25,30); 8,47 (t, 2H, H-23,28); 8,05 (d, 2H, H-22,27); 7,97 (t, 2 H, H-24,29); 4,54 (t, 4H, H-1,20); 2,84 (s, 6H, H-21,26); 1,83 (quin, 4H, H-2,19); 1,43-1,15 (sh, 32H, H-3 bis H-18)

### 3.4.5 Synthese von Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan-rotaxa-2 $\alpha$ -CD

Abbildung 3.4.e: Synthese von Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan-rotaxa-2 $\alpha$ -CD

In einem 250 ml Rundhalskolben wird 16,5 g (17,0 mmol)  $\alpha$ -Cyclodextrin unter leichtem Erwärmen und ständigem Rühren in 150 ml destilliertem Wasser gelöst. Anschließend wird 0,71 g (1,13 mmol) Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan zugegeben. Die Reaktionsapparatur wird mit einem Rückflusskühler versehen und auf 80 °C erhitzt. Anschließend wird die Reaktion für ca. 60 Stunden leicht gerührt.

Zur Vorbereitung des schwach sauren Kationenaustauschers (KAT) „Amberlite IRC-748“ (Resinbasis, Natriumform) wird dieser zunächst über Nacht in destilliertem Wasser gequollen. Anschließend wird der KAT in einer Säule mehrfach zunächst mit

Methanol und dann mit destilliertem Wasser gespült. Danach wird der KAT zweimal für ca. 30 Minuten in 1 M Salzsäure stehen gelassen und daraufhin erneut mit destilliertem Wasser gewaschen. Abschließend wird zweimal für ca. 30 Minuten in 1 M Ammoniumacetatlösung stehen gelassen und danach solange mit destilliertem Wasser nachgespült bis der pH-Wert zwischen fünf und sieben liegt.

Zur Aufarbeitung wird der vorbereitete KAT in eine Säule gegeben und mit destilliertem Wasser befüllt. Die Reaktionslösung wird aufgetragen und dann für ca. fünf Minuten wechselwirken lassen. Anschließend wird solange mit destilliertem Wasser gewaschen bis alles überschüssige, nicht komplexierte  $\alpha$ -Cyclodextrin ausgespült ist: Visualisierung erfolgt durch Kontrolle per Dünnschichtchromatographie ohne Laufmittel. Als Tauchreagenz dient ein Ethanol/Schwefelsäuregemisch (95:1 Volumenanteil). Abschließend wird der kationische Produktkomplex mit 1 M Essigsäure eluiert (gelbliche Lösung), ultrafiltriert (1000 Dalton) und gefriergetrocknet. Die Ausbeute des leicht gelblichen Feststoffs beträgt 77 % (1,61 g) bei 41 % 2:1 Komplex.

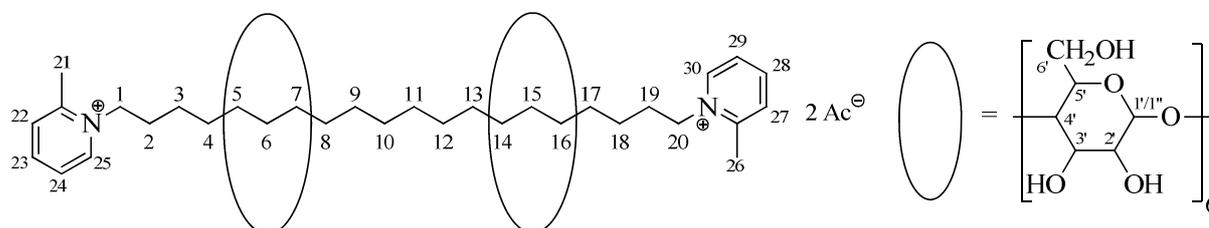


Abbildung 3.4.f: Bis-N-(2-Methylpyridinium)-eicosan-rotaxa-2 $\alpha$ -CD

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) = 8,75-8,68 (m, 2H, H-25,30); 8,39-8,32 (m, 2H, H-23,28); 7,93-7,82 (m, 4H, H-22,24,27,29); 5,10-5,06 (m, 7H, H-1''); 5,04-5,02 (m, 5H, H-1'); 4,61-4,51 (m, 4H, H-1,20); 3,99-3,50 (m, 72H, H-2' bis H-6'); 2,86-2,81 (m, 6H, H-21,26); 2,05-1,97 (m, 2H, H-2 bzw. H-19); 1,92 (s, 6H, Methylgruppe Acetat); 1,79-1,71 (m, 2H, H-2 bzw. H-19); 1,55-0,90 (sh, 32H, H-3 bis H-18)

### 3.4.6 Synthese von $\alpha$ -Cyclodextrin Duplexen

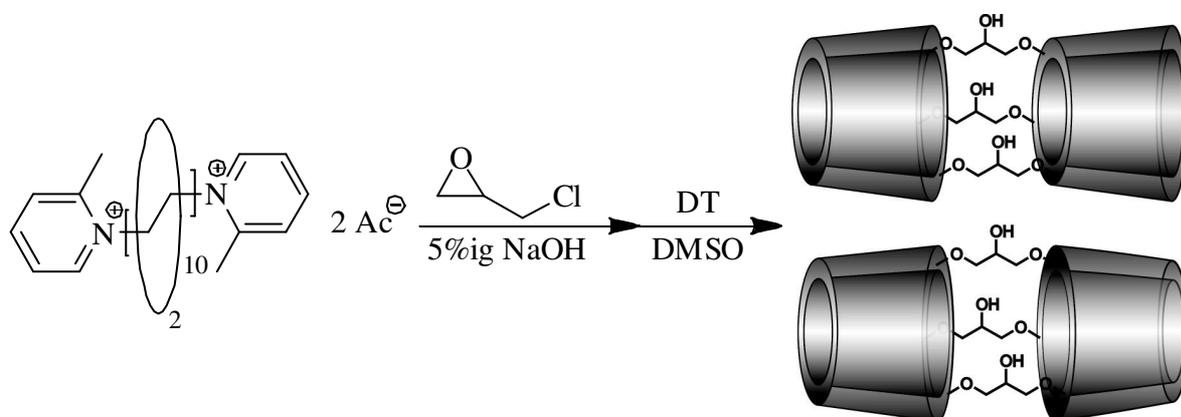


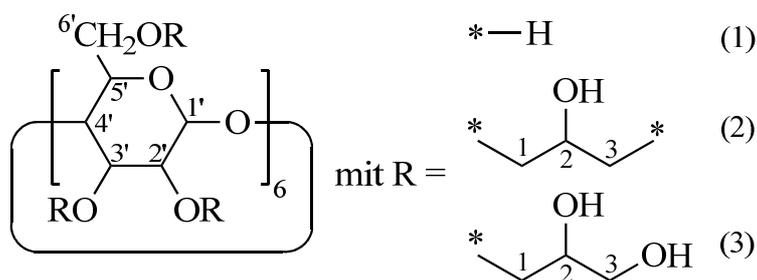
Abbildung 3.4.g: Synthese  $\alpha$ -CD Duplex

In einem 25 ml Rundhalskolben wird 0,5 g (0,20 mmol) Cyclodextrinkomplex in 6 ml 5,0 Gew-%iger Natronlauge gelöst und ca. 10 Minuten gerührt. Anschließend wird 500  $\mu$ l (6,67 mmol) Epichlorhydrin zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur kräftig gerührt.

Die gelb-orange Lösung wird mit 1 M Salzsäure neutralisiert und anschließend gefriergetrocknet. Der Feststoff wird in einem 25 ml Rundhalskolben in wasserfreiem Dimethylsulfoxid unter Schutzgas gelöst und für ca. 60 Minuten gerührt. Die Lösung wird gefriergetrocknet und anschließend in destilliertem Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird anschließend auf den KAT „IRC-748“ (Vorbereitung s. Kap. 3.4.5) aufgetragen und dann für ca. fünf Minuten wechselwirken gelassen. Anschließend wird solange mit destilliertem Wasser gewaschen bis alle „monomeren“  $\alpha$ -Cyclodextrinderivate entfernt sind (Visualisierung s. Kap. 3.4.5). Abschließend wird der kationische Produktkomplex mit 1 M Essigsäure eluiert (gelb-bräunliche Lösung), ultrafiltriert (650 Dalton) und gefriergetrocknet.

Der Feststoff wird in einem 25 ml Rundhalskolben mit Rückflusskühler in wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und unter Schutzgas bei einer Temperatur von ca. 100 °C für zwei Tage kräftig gerührt (dunkel braune Lösung).

Die Lösung wird gefriergetrocknet und anschließend in destilliertem Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird anschließend auf den KAT „IRC-748“ (Vorbereitung s. Kap 3.4.5) aufgetragen und ca. 15 Minuten wechselwirken lassen. Danach wird die Lösung mit destilliertem Wasser aus dem KAT ausgespült, gefriergetrocknet und abschließend ultrafiltriert. Die Ausbeute des Dimers (weißer Feststoff) beträgt ca. 77 % (0,15 g), unter der Annahme, dass alle Dimere mit acht Brücken und einer Kette versehen sind.

Abbildung 3.4.h:  $\alpha$ -Cyclodextrindimer

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) = 5,04 (d, 12H, H-1'); 4,00-3,52 (sh, 130H, H-2' bis H-3)

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  (DMSO) = 5,69 (m, 7H, C2'OH); 5,63 (m, 9H, C3'OH); 4,78 (d, 12H, H-1'); 4,64 (m, 10H, C2OH, C3OH); 4,51 (m, 3H, C6'OH); 3,82-3,24 (sh, ca.129H, H-2' bis H-3) (letzteres Schätzung, da  $\text{H}_2\text{O}$  bei 3,33 ppm das Integral verfälscht).

## 4 Untersuchungen zur Synthese tubularer $\alpha$ -CD Polymere

### 4.1 Einleitung / Stand der Technik

#### 4.1.1 $\alpha$ -Cyclodextrin Polyrotaxane

Wie bereits in Kapitel 1.2 beschrieben, sind seit dem ersten Cyclodextrin Polyrotaxan von *Ogino*<sup>[29]</sup> 1981 zahlreiche solcher Verbindungen mit kommerziell verfügbaren Komponenten bekannt<sup>[4, 101-106]</sup>.

Bei der meist verwendeten „Threading“ Methode zur Herstellung dieser Polyrotaxane fädeln sich hierbei die Cyclodextrine, von den Enden her, auf das Polymer auf und wandern anschließend auf dem Faden entlang<sup>[101]</sup>. Dieser so genannte Auffädelprozess unterliegt dabei sowohl kinetischen, als auch thermodynamischen Gegebenheiten. Im Gegensatz zu „monomeren“ Einschlussverbindungen von Cyclodextrinen, spielt die Entropie jedoch nur eine untergeordnete Rolle und fördert bei Polymeren sogar den Abfädelprozess<sup>[4]</sup>. Demnach sind stark negative Bindungsenthalpien die Triebkraft dieser supramolekularen Komplexbildung. Die Enthalpie beruht hierbei hauptsächlich auf den hydrophoben und van-der-Waals Wechselwirkungen zwischen den Cyclodextrinen und dem polymeren Faden sowie den Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den benachbarten CDs selbst. Diese Tatsache verdeutlicht erneut die Wichtigkeit des bereits in Kapitel 1.2 besprochenen Raumausfüllungs-Quotienten  $\Phi$ .

Die Wechselwirkungen zwischen den Cyclodextrinen selbst begünstigen zudem die Kinetik des Auffädelprozesses. Die von *Baglioni et al.* 2003 entdeckte und als „all in once“<sup>[107]</sup> Prozess bezeichnete „wurmartige“ Vororientierung der Cyclodextrine in konzentrierten Lösungen, erlaubt es dem Polymer somit hintereinander gleich zahlreiche Wirtmoleküle zu durchdringen<sup>[108, 109]</sup>.

Können sich die Cyclodextrine ungehindert vororientieren und auffädeln, findet man auf den Polymerketten eine alternierende Orientierung der CDs vor. Ursache hierfür ist die Bildung von dichtesten Packungen durch das Aneinanderlagern der engeren (TT) bzw. weiteren Enden (HH) der konisch geformten Moleküle. Hierbei handelt es sich um den thermodynamisch stabilsten Zustand, da der Abstand der sich gegenüberliegenden Hydroxylgruppen minimal und somit der Ertrag der Wasserstoffbrückenbildung maximal ist<sup>[110]</sup>.

Der Quotient aus der theoretischen und der experimentellen Packungsdichte  $q$  entspricht dem Belegungsgrad BG, welcher sich, wie im folgenden Beispiel anhand eines PEG-Rotaxans, simpel berechnet:

Formel 4.1.a: Berechnung des Belegungsgrades BG

$$BG[\%] = \frac{q_{theo}}{q_{exp}} \cdot 100\% \quad \text{mit} \quad q_{exp} = \frac{\text{Wiederholeinheit}}{\text{Cyclodextrin}} \geq q_{theo} = \frac{L_{CD}}{L_{WE}}$$

Die theoretische Packungsdichte  $q_{theo}$  ergibt sich hierbei aus den Längen der Wiederholeinheit des Polymers  $L_{WE}$  und der Cyclodextrinkavität  $L_{CD}$  ( $CD \sim 8 \text{ \AA}$ ). Unter Zuhilfenahme der Sätze für rechtwinklige Dreiecke und Einsetzen der bekannten Bindungslängen und  $\alpha$ -winkel (s. Abb. 4.1.a) ergibt sich für  $L_{WE}$  von Polyethylenglykol eine Länge von ca.  $3,6 \text{ \AA}$ , woraus sich ein  $q_{theo}$  von ungefähr zwei ergibt. PEG kann also im Höchstfall auf zwei Wiederholungseinheiten ein  $\alpha$ -Cyclodextrin auffädeln.

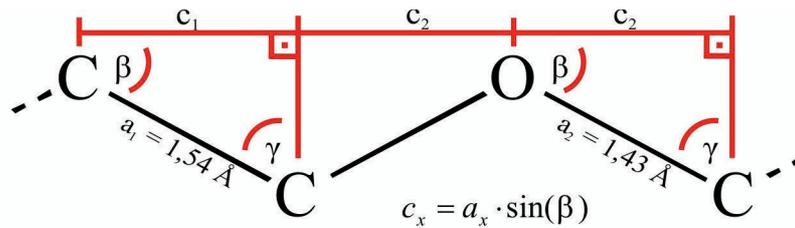


Abbildung 4.1.a: Berechnung zur Länge der Wiederholungseinheit von PEG, mit  $\gamma =$  halber Tetraederwinkel ( $54,75^\circ$ ) ergibt sich  $L_{WE} = c_1 + 2c_2 \approx 3,6 \text{ \AA}$

Die Ausbildung solcher dichtester Packungen hat zudem einen starken Einfluss auf die Eigenschaften der Rotaxane. Wie bereits erwähnt erhöhen die Wasserstoffbrücken die Komplexstabilität. Die Hydroxylgruppen der Cyclodextrine stehen durch ihre Wechselwirkung mit dem Solvens (meist Wasser) jedoch auch mit der Löslichkeit des Rotaxans im Zusammenhang. Daher kann ein hoher Belegungsgrad zu Aggregation bzw. Unlöslichkeit in Wasser führen. Eine Löslichkeit ist dann nur noch in wässriger Natriumhydroxid Lösung sowie stark polaren, organischen Lösemitteln, wie DMF, DMSO, DMAc/LiCl, als auch ionischen Flüssigkeiten gegeben<sup>[27, 43, 111-113]</sup>.

Soll durch einen hohen Belegungsgrad die Löslichkeit in Wasser nicht beeinträchtigt werden, muss die Ausbildung dichtester Packungen verhindert bzw. eingeschränkt werden:

Eine Teilsubstitution der Hydroxylgruppen der Cyclodextrine vor dem Auffädelprozess kann die Bildung von dichtesten Packungen stark beeinträchtigen und somit die Löslichkeit erhalten. Allerdings haben diese Modifikationen durch den Verlust der Wasserstoffbrücken eine Verringerung der Komplexstabilität zur Folge<sup>[114, 115]</sup>.

Eine weitere Möglichkeit zur Erhaltung der Wasserlöslichkeit ist der Einbau ionischer Gruppen in die Polymerkette. Die stark polaren Gruppen dieser so genannten Poly(bola-amphiphile) können von den Cyclodextrinen nicht inkludiert werden, was zu einer räumlichen Trennung der CDs führt<sup>[4, 116]</sup>. Durch die Länge des hydrophoben Teils der Wiederholeinheit lässt sich die Ausbildung von Wasserstoffbrücken steuern

und die meist quartären Ammoniumgruppen<sup>[53, 117]</sup> oder Sulfonate<sup>[118]</sup> erhöhen durch ihre Polarität zudem die Löslichkeit des Rotaxans.

Eine dritte Möglichkeit Cyclodextrin Polyrotaxane in Wasser zu lösen, ist die Zugabe von speziellen Salzen, die sich bereits zum Lösen von Cellulosen bewährt haben. *Araki*<sup>[119]</sup> untersuchte 2007 die Eignung von Kalziumthiocyanat ( $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ ) und N-Methylmorpholin-N-oxid (NMMO). Es zeigte sich hierbei für CD-PEG Polyrotaxane, dass beide Substanzen sich in jeweils 40 gewichtsprozentigen wässrigen Lösungen, ab einer Temperatur von 65 °C bzw. 80 °C als Lösungsmittel eignen.

Zu den heute meist untersuchten Cyclodextrin-Polyrotaxanen gehören die erstmals von *Harada*<sup>[120]</sup> 1990 publizierten Polyethylenglykol Rotaxane, sowie die durch *Wenz et al.*<sup>[117, 121, 122]</sup> bekannten Poly(bola-amphiphil) Rotaxane. Einen Überblick über weitere bekannte  $\alpha$ -CD Polyrotaxane zeigt Tabelle 4.1.a.

Tabelle 4.1.a: Übersicht bekannter  $\alpha$ -Cyclodextrin Polyrotaxane;

\* durchschnittliche Anzahl der Cyclodextrine,

\*\* zufälliges Copolymer mit Belegung BG nur auf PEG,

\*\*\* Polymergemisch mit 80% 1,4-Verknüpfung

Polymer	Masse [g/mol]	N <sub>CD</sub> <sup>*</sup>	BG [%]	Literatur
Polyethylenglykol	563	8	61	Li <sup>[123]</sup>
Polyethylenglykol	1500	17	70	Zhao <sup>[32]</sup>
Polyethylenglykol	3400	27	36	Zhao <sup>[32]</sup>
Polyethylenglykol	8000	45	32	Zhao <sup>[32]</sup>
Polyethylenglykol	20.000	114	19	Zhao <sup>[32]</sup>
Polyethylenglykol	120.000	~ 90	7	Araki <sup>[124]</sup>
Poly(oxytrimethylen)	2000	22	~ 100	Harada <sup>[125]</sup>
Poly(oxytetramethylen)	1400	11	85	Kihara <sup>[126]</sup>
PEG-PPG Copolymer (80:20) <sup>**</sup>	2500	22	~ 100	Li <sup>[127]</sup>
PEG-PPG Copolymer (80:20) <sup>**</sup>	12.000	102	~ 100	Li <sup>[127]</sup>
Poly(bola-amphiphile)	24.000-35.000	-	40-70	Wenz <sup>[116]</sup>
Poly-Lysin	4100	30	80	Huh <sup>[128]</sup>
Polybutadien <sup>***</sup>	2000	0,3	1,3	Michishita <sup>[129]</sup>

### 4.1.2 Olefinmetathese an $\alpha$ -Cyclodextrin

Azyklische Dien Metathesen (ADM) an  $\alpha$ -Cyclodextrinkomplexen sind in der Literatur nahezu unbekannt. Es gibt jedoch wenige publizierte Reaktionen an freien Cyclodextrinen:

Hierbei haben *Lecourt et al.*, zur verbesserten Komplexbildung von  $\alpha$ -Cyclodextrin-derivaten, diese mittels ADM zu Dimeren<sup>[63]</sup>, Trimeren und Tetrameren<sup>[130]</sup> verknüpft. Die Substitution der CDs erfolgte, mittels 5-Brompenten und tert-Butanolat bzw. Kaliumhydrid, in einer Tetrahydrofuran Lösung, während die Metathese unter Schutzgas in Dichlormethan oder Benzol durchgeführt wurde. Als Katalysator dienten sowohl der Grubbs Katalysator erster als auch zweiter Generation.

*Bistri et al.*<sup>[131, 132]</sup> verschlossen 2006 die primäre Seite der Kavität eines  $\alpha$ -CDs mittels Metathese. Hierzu wurden zwei der sechs primären Hydroxylgruppen eines Cyclodextrins in DMF mit Allylbromid und Natriumhydrid modifiziert und die Diene anschließend unter Schutzgas mit einem Grubbs Katalysator erster Generation in Dichlormethan miteinander verknüpft.

Zudem wurde die Olefinmetathese von *Rezanka*<sup>[133]</sup> 2010 zur Synthese von Mono(perflouralkyl)-Cyclodextrinen verwendet. Die Allylierung wurde hierbei in Natronlauge durchgeführt, während er zur Anbindung in Dichlormethan einen Hoveyda-Grubbs Katalysator zweiter Generation verwendete.

### 4.1.3 Tubulare $\alpha$ -Cyclodextrin Polymere

Organische „molecular tubes“ (MT) sind in der Literatur bereits bekannt und gelten als hoffnungsvolle Komponenten für diverse neue Anwendungen auf Gebieten wie Komplexierung und Transport kleinerer Moleküle, Sensorik und Elektronik<sup>[134]</sup>. Da es jedoch keine einfachen, reproduzierbaren Synthesen gibt, liegen bis heute kaum genauere Untersuchungen solcher MTs vor. Wie bereits in Kapitel 1.3 angesprochen,

handelt es sich bei der von *Harada*<sup>[44]</sup> 1993 publizierten Templatsynthese, um die erste und in der Literatur meist zitierte organische MT.

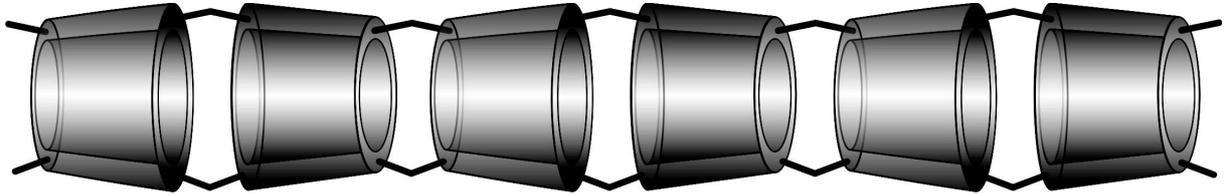


Abbildung 4.1.b: Schematische Darstellung einer CD-MT

Obwohl diese Syntheseroute so zahlreich zitiert wird und die daraus resultierenden tubularen CD-Polymere schon häufig untersucht<sup>[135-138]</sup> wurden, ist die Route doch mit vielen Schwierigkeiten verbunden: So lassen sich, neben den geringen Ausbeuten, trotz des Templats keine genauen Längen einstellen. Weiterhin ist es bisher nur gelungen kleine CD-Polymere ( $\sim 20$  nm, 3-4 CDs), mit einer durchschnittlichen Verknüpfung von drei Hydroxypropylgruppen zwischen den angrenzenden Cyclodextrinen, zu isolieren. Zudem kommt es bei der Verwendung von Epichlorhydrin zu ungewollten Nebenreaktionen, wie intermolekularen Verbrückungen, Verknüpfungen mit der Polymerkette und durch Hydrolyse des Reaktanten bedingte Substitution mit Dihydroxypropylketten.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 $\alpha$ -CD-PEG10k Rotaxane

Die Herstellung der  $\alpha$ -Cyclodextrin - Polyethylenglykol 10.000 Rotaxane erfolgte angelehnt an die Syntheseroute von Zhao<sup>[32]</sup> aus der Beckham Gruppe. Dieser hatte bereits 2003  $\alpha$ -CD-PEG Rotaxane für Polyethylenglykol 1,5k, 3,4k, 8k und 20k hergestellt. Hierbei tosylierte er das jeweilige PEG, um anschließend die  $\alpha$ -Cyclodextrine in Wasser aufzufädeln und die Pseudorotaxane abschließend in DMF mit 3,5-Dimethylphenol abzustoppen (s. Abb. 4.2.a).

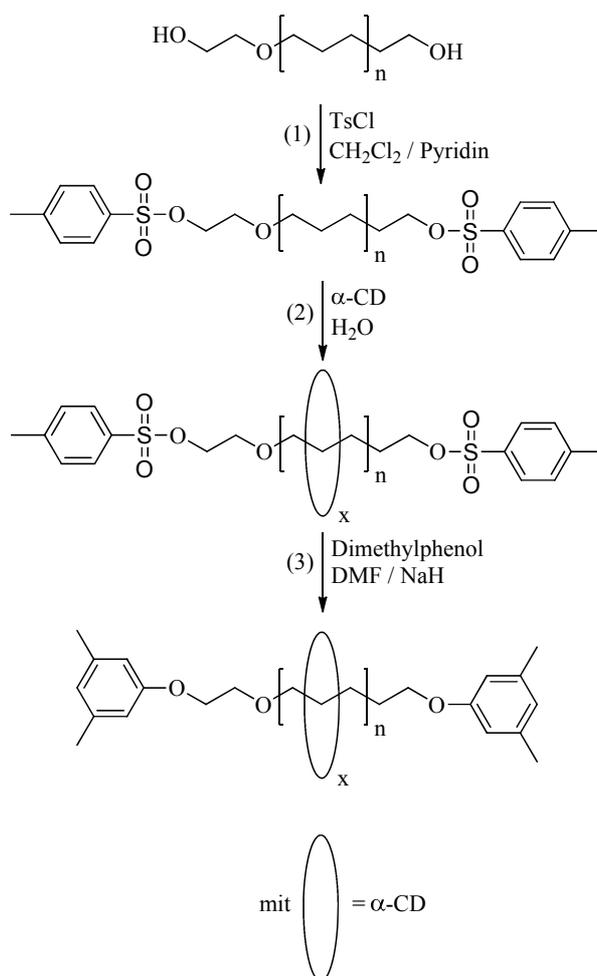


Abbildung 4.2.a: Übersicht der allgemeinen Syntheseroute, angelehnt an Zhao<sup>[32]</sup>

Die Vorschrift musste an PEG 10k angepasst und durch Abänderungen molarer Verhältnisse und zusätzlicher Arbeitsschritte optimiert werden: So wurde das Polyethylenglykol vor der Synthese, durch eine azeotrope Destillation mit Toluol, vollständig von Wasser befreit, wodurch Ausbeuten von 95 % für das tosylierte PEG erreicht werden konnten. Die Pseudorotaxan /  $\alpha$ -CD Mischung wurde zudem vor der Abstoppreaktion (3) gefriergetrocknet, was zu Gesamtausbeuten an Rotaxan von 45 %, im Vergleich zu einer 31 prozentigen Ausbeute an 8k-Rotaxan<sup>[32]</sup>, führte.

Die maximale Anzahl an Cyclodextrinen pro Polyethylenglykol ( $N_{CD}$ ) für ein  $\alpha$ -CD-PEG 10k Rotaxan beträgt 102. Trotz der simplen Berechnungsformel aus Kapitel 4.1.1, ist die Bestimmung des Belegungsgrades aus den experimentellen Daten nicht trivial. *Harada* bestimmte den Belegungsgrad seiner Rotaxane über die Masse der von den fertigen Rotaxanen abgefädelten Cyclodextrine. Diese Methode ist jedoch für die hier verwendeten Rotaxane nicht möglich, da die Endgruppen irreversibel verknüpft sind. Eine Bestimmung mittels  $^1\text{H-NMR}$  Spektroskopie ist hier Mittel der Wahl. (s. Abb. 4.2.b).

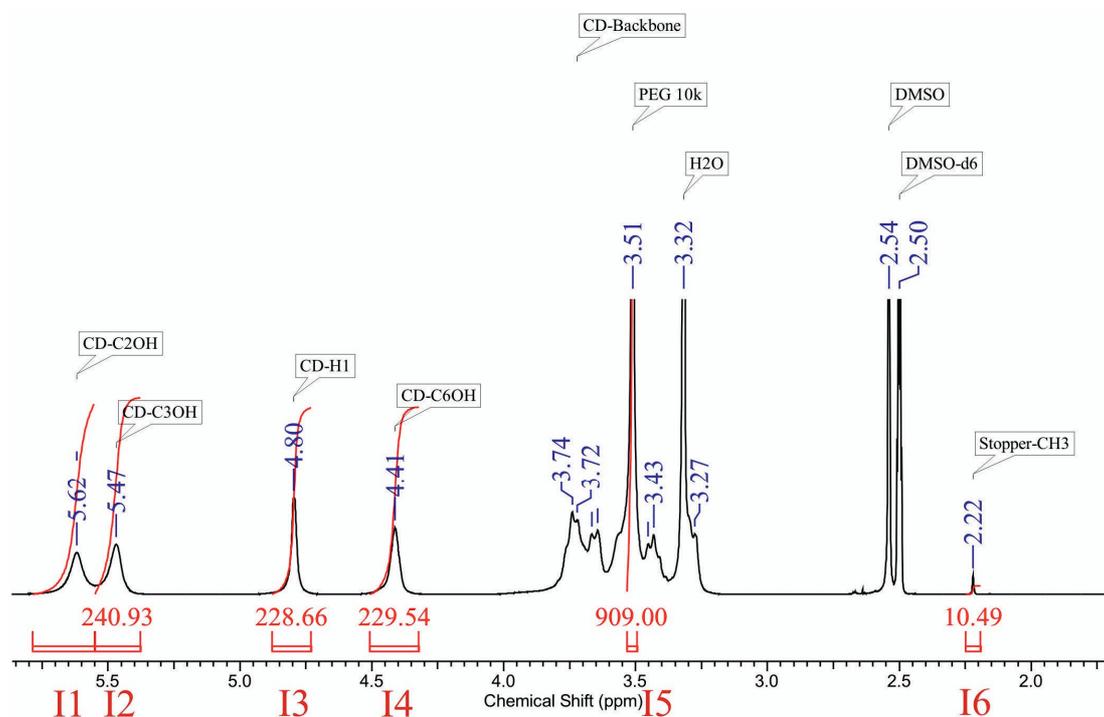


Abbildung 4.2.b: Ausschnitt eines  $^1\text{H-NMR}$  Spektrums eines  $\alpha$ -CD-PEG Rotaxans

*Beckham et al.* verwendeten hierbei das Integral der anomeren Protonensignale (I3) der aufgefädelten CDs in Relation zum Integral der Methylgruppen des Stoppers (I6) (3,5-Dimethylphenol). Obwohl diese Methode bei niedrigen Molekularmassen genau sein dürfte, ist sie vermutlich ungeeignet für sehr große, hoch belegte Polyrotaxane. Ursache hierfür ist das teilweise schlechte Signal/Rauschen-Verhältnis, aufgrund der verschwindend geringen Masse der Referenz.

Formel 4.2.a: Berechnung von  $N_{CD}$  aus  $^1\text{H-NMR}$  nach Beckham et al.

$$N_{CD} = \frac{\frac{I3}{6}}{\frac{I6}{12}} = \frac{2 \cdot I3}{I6}$$

*Wenz et al.* verwenden meist das integrale Verhältnis von anomerem Proton (I3) zum PEG-Signal (I5)<sup>[139]</sup>. Die Ungenauigkeit dieser Methode liegt allerdings in der Überlagerung der Cyclodextrinbackbonesignale mit dem PEG-Signal.

Formel 4.2.b: Berechnung von  $N_{CD}$  aus  $^1\text{H-NMR}$  nach Wenz et al.

$$N_{CD} = \frac{\frac{I3}{6}}{\frac{I5}{909}} = \frac{151,5 \cdot I3}{I5}$$

Gelöst in deuteriertem DMSO sollte es analog dazu möglich sein die Integrale der primären und sekundären Hydroxylgruppen (I1, I2, I4), statt der anomeren Protonen, zur Berechnung einzubeziehen.

Formel 4.2.c: Berechnung von  $N_{CD}$  mittels der Hydroxylgruppen aus  $^1\text{H-NMR}$

$$N_{CD} = \frac{50,05(I1 + I2 + I4)}{I5}$$

Tabelle 4.2.a zeigt die Unterschiede dieser Berechnungen anhand der hergestellten Polyrotaxane. Es ist zu erkennen, dass die Belegungsgrade der Beckham Gruppe bei demselben Polyrotaxan um fünf Prozent höher ausfallen, als bei den beiden anderen Methoden. Ursache hierfür ist vermutlich, wie bereits erwähnt, das schlechte Signal/Rauschen Verhältnis des Referenzsignals bei diesem Molekulargewicht. Da sich die beiden anderen Methoden kaum voneinander unterscheiden, wird daher im Folgenden nur noch die Methode nach Wenz et al. angewendet.

Tabelle 4.2.a: Übersicht der verschiedenen Berechnung von  $N_{CD}$  und Belegungsgrade anhand der hergestellten  $\alpha$ -CD-PEG10k Polyrotaxane

	Beckham et al.	Wenz et al.	OH-Gruppen
$N_{CD}$	43	38	39
BG [%]	42	37	38

Vergleicht man abschließend den Belegungsgrad des 8k Polyrotaxans von *Zhao* mit dem hier hergestellten Polyrotaxan, so lässt sich sagen, dass es durch Optimierung der Herstellungsrouten gelungen ist, den Belegungsgrad von 32 % auf 42 % (aus Vergleichsgründen Berechnung nach *Beckham et al.*) zu steigern.

#### 4.2.2 Optimierung des Belegungsgrades der Rotaxane mittels $\text{Ca}(\text{SCN})_2$

Wie in Kapitel 4.1.1 erwähnt, eignen sich Kalziumthiocyanatlösungen ab einer Konzentration von 40 Gewichtsprozent dazu, Cyclodextrin Polyrotaxane in Wasser zu lösen, da durch das Salz die Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxylgruppen der Cyclodextrine unterbrochen werden<sup>[119]</sup>. Da es aufgrund derselben Wechselwirkungen während des Auffädelsprozesses zu einem Ausfallen des Pseudorotaxans kommt und der Belegungsgrad somit limitiert wird, sollte es möglich sein durch Zugabe von  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$  den Belegungsgrad zu steigern bzw. zu steuern.

Die Ansätze entsprechen der Herstellung der Polyrotaxane, wie in Kapitel 4.2.1 besprochen. Allerdings wird eine stöchiometrisch größere Menge an  $\alpha$ -Cyclodextrin verwendet, um eine höhere Belegung zu ermöglichen. Während die im vorangegangenen Kapitel hergestellten Rotaxane mit einem molaren Verhältnis von nur ca. 46:1  $\alpha$ -CD:PEG einen BG von 37 % ( $N_{CD} = 38$ ) erreichen, ist es bei gleicher Herstellungsrouten mit größeren Verhältnissen (bis zu 102:1  $\alpha$ -CD:PEG) maximal möglich einen Belegungsgrad von 51 % ( $N_{CD} = 52$ ) zu erhalten. Zudem wird vor dem Auffädelprozess zusätzlich Kalziumthiocyanat in die  $\alpha$ -CD Lösung gegeben, bevor diese mit der Tosyl-PEG Lösung vereint wird.

Bei der Durchführung stellte sich zunächst heraus, dass ab Zugabe einer Kalziumthiocyanat Konzentration von mehr als  $\sim 9$  g/l der Auffädelprozess vollständig unterbunden wird. Jedoch führte die Zugabe von geringen Mengen an Kalziumthiocyanat wie erwartet zu einer Erhöhung des Belegungsgrades. Der höchste Belegungsgrad, mit einer Steigerung auf 64 %, wurde mit der kleinsten Menge (1,5 g/l) an  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$  erreicht, wobei mit steigendem Anteil ein eindeutiger Abwärtstrend zu erkennen ist (s. Abb. 4.2.c).

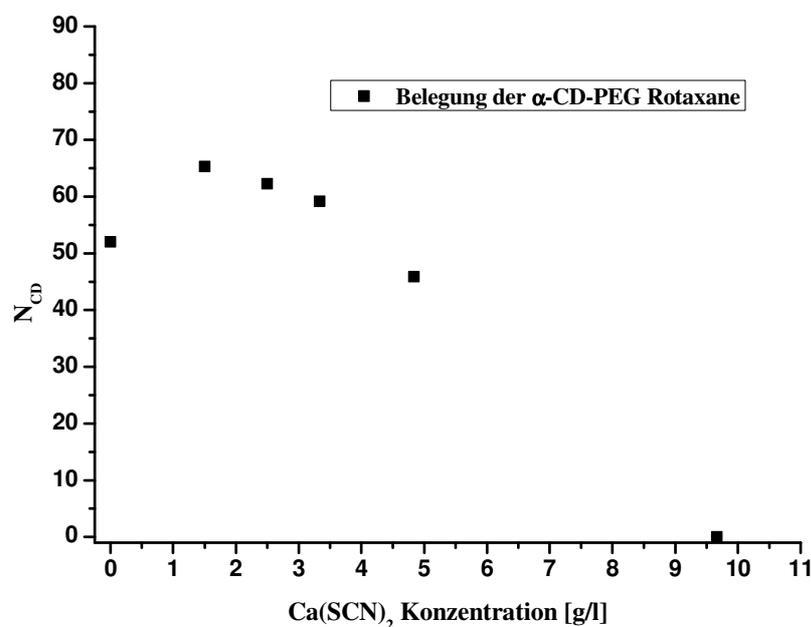


Abbildung 4.2.c: Änderung der Belegung in Abhängigkeit der  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$  Konzentration

Die Auswirkungen auf den Auffädelprozess von  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$  bestätigen die in Kapitel 4.1.1 angesprochene Fähigkeit Wasserstoffbrücken zwischen den Cyclodextrinen zu unterbrechen. Zugleich bestätigen die Beobachtungen, wie wichtig diese Wechselwirkungen für den Auffädelprozess sind: So steht beispielsweise bei einer Konzentration von knapp 40 g/l  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$  fast jeder dritten Hydroxylgruppe ein Thiocyanat (vgl. Tab. 4.2.c) gegenüber. Bedenkt man nun, dass sich während der Vororientierung die Cyclodextrine alternierend anordnen, stehen sich also bei der TT Orientierung jeweils sechs primäre Hydroxylgruppen gegenüber. Werden nun durch das Thiocyanat drei bis vier von sechs möglichen Wasserstoffbrücken verhindert, wird eine tubulare Ausrichtung und somit der „all-in-once“ Effekt vollständig unterbunden. Sehr geringe Mengen des Salzes (1,5 g/l) haben keinen Einfluss mehr auf die tubulare Vororientierung, scheinen jedoch eine Art Auflockerung der intramolekularen Packungen auf dem Polymer sowie der intermolekularen Wechselwirkungen zwischen den polymeren Komplexen zu bewirken. Dadurch fallen die Pseudopolyrotaxane während des Auffädels verzögert aus und verlängern somit den Auffädelprozess. Betrachtet man die Werte in Tabelle 4.2.b, scheint der Wendepunkt, an dem sich die positiven und negativen Einflüsse durch das Thiocyanat aufheben, ungefähr zwischen 3,5 und 4,5 g/l ( $\sim 30 - 40 \text{ OH/SCN}$ ) zu liegen, da hier die Belegungsgrade denen ohne Salzzusatz ähneln.

Tabelle 4.2.b: Ergebnisse der Polyrotaxan Synthesen

	$\text{Ca}(\text{SCN})_2$	Belegung	
	[g/l]	$N_{\text{CD}}$	[%]
Ansatz 1	0,00	52	51
Ansatz 2	1,50	65	64
Ansatz 3	2,50	62	61
Ansatz 4	3,33	59	58
Ansatz 5	4,83	46	45
Ansatz 6	9,67	0	0
Ansatz 7	38,83	0	0

Tabelle 4.2.c: Übersicht der Ansätze und der gegebenen Verhältnisse zwischen Thiocyanat (SCN) und den Hydroxylgruppen (OH) der  $\alpha$ -CDs

	Ca(SCN) <sub>2</sub>	Ca(SCN) <sub>2</sub>	SCN	a-CD	OH
	[g/l]	[mmol/l]	[mmol/l]	pro SCN	
Ansatz 1	0,0	0,0	0,0	-	-
Ansatz 2	1,5	9,6	19,2	5,2	93,7
Ansatz 3	2,5	16,0	32,0	3,1	56,2
Ansatz 4	3,3	21,3	42,7	2,3	42,2
Ansatz 5	4,8	30,9	61,9	1,6	29,1
Ansatz 6	9,7	61,9	123,7	0,8	14,5
Ansatz 7	38,8	248,5	496,9	0,2	3,6

### 4.2.3 Derivatisierung der Polyrotaxane

Die aufgefädelten  $\alpha$ -Cyclodextrine sollen möglichst kurzketzig und zahlreich miteinander per Olefinmetathese verknüpft werden. Dazu müssen die Polyrotaxane zunächst mit hohem Substitutionsgrad allyliert werden. Für alle Allylierungsversuche wurden hierbei ausschließlich Polyrotaxane mit einem Belegungsgrad von 37 % (38 CD/PEG), wie in Kapitel 4.4.4 beschrieben, verwendet.

Zwar sind in der Literatur einige Vorschriften zur Allylierung von Cyclodextrinen bekannt, jedoch werden diese meist im wässrigen Medium durchgeführt. Da dies keine Option für die in Wasser unlöslichen Polyrotaxane ist, muss versucht werden die Modifikation der Cyclodextrine in geeigneten polaren organischen Lösemitteln durchzuführen. Aufgrund der bereits mehrfach Erwähnten starken Abhängigkeit des Auffädelprozesses von den Hydroxylgruppen der Cyclodextrine, ist deren Derivatisierung vor der Rotaxanierung nicht möglich.

Allylierte  $\alpha$ -CD - PEG Polyrotaxane sind in der Literatur bisher unbekannt. Erste Versuche in Dimethylformamid (DMF) mit Natriumhydrid (NaH) und Allylbromid scheiterten jedoch an der schlechten Löslichkeit der Polyrotaxane in DMF. Die heterogene Suspensionsreaktion erbrachte, im Bezug auf alle Hydroxylgruppen des Polyrotaxans, lediglich Substitutionsgrade (DS) unter 5 %.

In Dimethylsulfoxid (DMSO) hat sich das Polyrotaxan vollständig gelöst und man erhält nach Deprotonierung mittels NaH und anschließender Umsetzung mit Allylbromid einen DS von ca. 80 %. Das Produkt weist zudem sehr gute Löslichkeiten in Dichlormethan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), Chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ) und Essigsäureethylester (EE) auf. Der Nachteil dieser Versuchsdurchführung liegt jedoch in der Nebenreaktion des Lösemittels mit dem Polyrotaxan, NaH und Allylbromid. Dadurch liegt das Reaktionsprodukt, selbst nach Ultrafiltration (20 kDa) in EE, als eine schwarze, stechend riechende, gummiartige Masse vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der Nebenreaktion um eine ungewollte Substitution des Polyrotaxans handelt. Änderungen der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Dimethylsilyl-Anion statt NaH, Schutzgas) und Stöchiometrie der Komponenten erbrachten keine Veränderung des Reaktionsablaufes bzw. des Produktgemisches.

Die besten Ergebnisse zur Allylierung von  $\alpha$ -CD – PEG Polyrotaxanen wurden in Dimethylacetamid (DMAc) / Lithiumchlorid (85 g/l) als Lösemittel erhalten. Hierzu wurde das Polyrotaxan vollständig gelöst, zunächst mit NaH deprotoniert und abschließend mit Allylbromid substituiert. Zahlreiche Optimierungen der Reaktionsparameter führten zu einem Substitutionsgrad von 89 %. Im Vergleich zur Reaktion in DMSO erhält man einen weißen Feststoff, der ebenfalls sehr gut in Dichlormethan und Chloroform löslich ist. Da das Produkt jedoch keine Löslichkeit in EE aufweist und eine Ultrafiltration in den gegebenen Lösemitteln nicht möglich ist, beschränkt sich die Aufarbeitung deshalb auf Fällung und Flüssig-Flüssig-Extraktion. Das allylierte Polyrotaxan weist eine sehr hohe Stabilität auf und kann über Monate unter Normalbedingungen in fester Form gelagert werden.

Die Bestimmung des Substitutionsgrades erfolgte mittels  $^1\text{H}$ -NMR und Infrarot (IR) Spektroskopie. Wie die meisten Substitutionen an Polyrotaxanen, hat auch die Allylierung eine Verbreiterung, Verschiebung und Unterdrückung einiger Protonensignale zur Folge. Wie Abbildung 4.2.d zeigt, ist eine Zuordnung dennoch möglich. Der DS berechnet sich hierbei, mit 90,1 %, aus dem Verhältnis der anomeren Protonen H1 der Cyclodextrine zu den H2'-Protonen der Doppelbindungen.

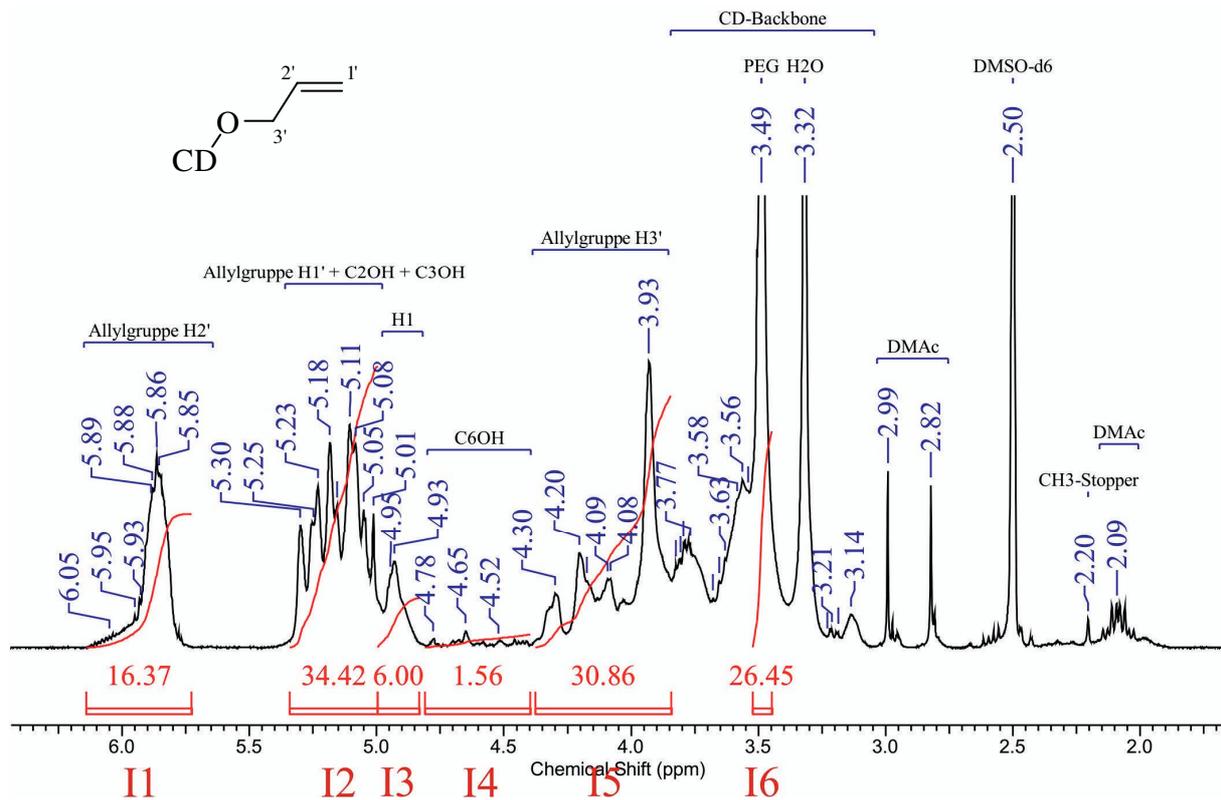


Abbildung 4.2.d: Ausschnitt eines  $^1\text{H}$ -NMR des allylierten Polyrotaxans in  $\text{DMSO-d}_6$  bei RT, Integrationsgrenzen s. Kapitel 4.4.6

Formel 4.2.d: Berechnung des Substitutionsgrades aus  $^1\text{H}$ -NMR

$$DS = \frac{\frac{I1}{18}}{\frac{I3}{6}} = \frac{I1}{3 \cdot I3} \cdot 100\%$$

Alternativ lässt sich der Substitutionsgrad aus den IR Transmissionspektren (s. Abb. 4.2.e) des Polyrotaxans und dessen allylierter Form bestimmen. Der DS berechnet sich hierbei, mit 88,9 %, über die Verkleinerung der Transmissionsbanden der OH-Valenzschwingen (I2→I4), in Relation zu ihren jeweiligen unveränderlichen Banden der C-H Valenzschwingungen (I1, I3).

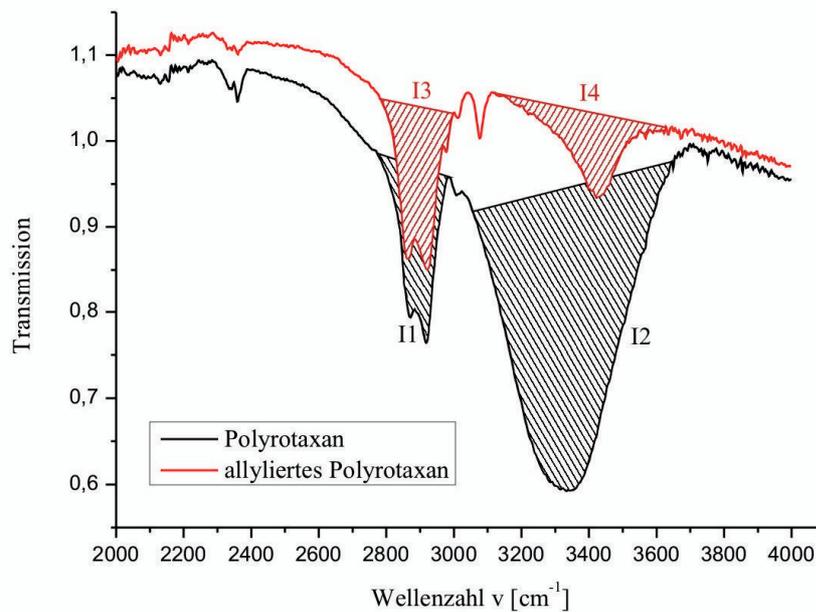


Abbildung 4.2.e: Ausschnitt der IR-Spektren der beiden Polyrotaxane, mit ihren CH- (2850 - 2950  $\text{cm}^{-1}$ ) und OH-Valenzschwingungen (3050 - 3650  $\text{cm}^{-1}$ )

Formel 4.2.e: Berechnung des Substitutionsgrades (DS) aus den IR Spektren des Polyrotaxans und des allylierten Polyrotaxans, mittels deren CH- und OH- Valenzschwingungen

$$DS = \left( 1 - \frac{I1 \cdot I4}{I2 \cdot I3} \right) \cdot 100\%$$

Beide Methoden zeigen eine gute Übereinstimmung der berechneten Substitutionsgrade. Im Vergleich zur  $^1\text{H-NMR}$  Methode, hat die IR Methode jedoch den Vorteil, dass evtl. vorhandene Rückstände an Allylbromid keinen Einfluss auf die DS Bestimmung haben.

Des Weiteren wurde, analog zur Allylierung, das Polyrotaxan mit Propargylbromid (3-Brompropin) umgesetzt, um anschließend die modifizierten  $\alpha$ -Cyclodextrine per Glaserkupplung zu verbrücken. Die Reaktion erbrachte bei einer Ausbeute von 48 %

einen Substitutionsgrad von 85 %. Das Produkt muss aufgrund seiner hohen Reaktivität stark verdünnt in Chloroform gelagert werden, da es sonst schnell zu intra- und intermolekularen Vernetzungen der Polyrotaxane kommt. Das Propargylpolyrotaxan weist die gleichen Löslichkeiten wie das allylierte Derivat auf (DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Standardlösemittel für die Glaserkupplung, wie Wasser, Methanol, Aceton, Toluol oder Pyridin eignen sich jedoch nicht um das Polyrotaxan in Lösung zu bringen.

#### 4.2.4 Untersuchungen zur Olefinmetathese

Es soll untersucht werden, ob sich die allylierten  $\alpha$ -Cyclodextrine des Polyrotaxans intramolekular miteinander, mittels des Grubbs Katalysators der zweiten Generation (s. Abb. 4.2.f), verknüpfen lassen.

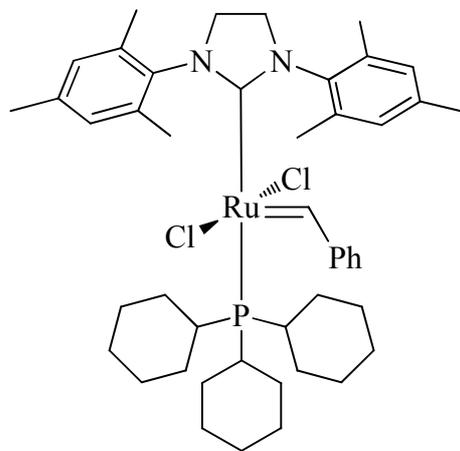


Abbildung 4.2.f: Grubbs Katalysator 2. Generation

Die Reaktion wurde in Chloroform unter Rückfluss und einer Katalysatormenge von 5 mol-% (pro möglicher Verbrückung) durchgeführt. Da unter diese Bedingungen keine Reaktion beobachtet werden konnte, wurde in einem weiteren Versuch in Chlorbenzol bei 120 °C gearbeitet. Hierbei kam es nach wenigen Stunden zur Bildung eines

Feststoffes, der nicht mehr in Lösung gebracht werden konnte. Dies lässt darauf schließen, dass es sich bei dem Produkt um intermolekular verknüpfte Polyrotaxane handelt.

Um die Wahrscheinlichkeit einer intermolekularen Verknüpfung zu erniedrigen wurde die Reaktion in einem Hochverdünnungsverfahren durchgeführt: Hierzu wurde zunächst der in Chloroform gelöste Katalysator vorgelegt und die Allylrotaxanlösung in einer anfänglichen Konzentration von  $0,006 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$  über Stunden langsam zugetropft. Da dies erneut zu keinerlei Verbrückung führte, wurde die Katalysatormenge erhöht (10 mol-%), was jedoch ebenfalls zu keiner Metathesereaktion führte. In einem weiteren Experiment wurde die Reaktion analog in Chlorbenzol bei  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  (Katalysatorschmelzpunkt ab  $143,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) durchgeführt. Die Temperaturerhöhung führte nach einer Reaktionszeit von 52 Stunden zu einer Umsetzung von 20 % aller Allylgruppen. Ausgehend von 38 Cyclodextrinen pro PEG mit einem DS von 90 %, ergibt dies eine Brückenanzahl von 60 Brücken bei leicht mehr als 300 möglichen.

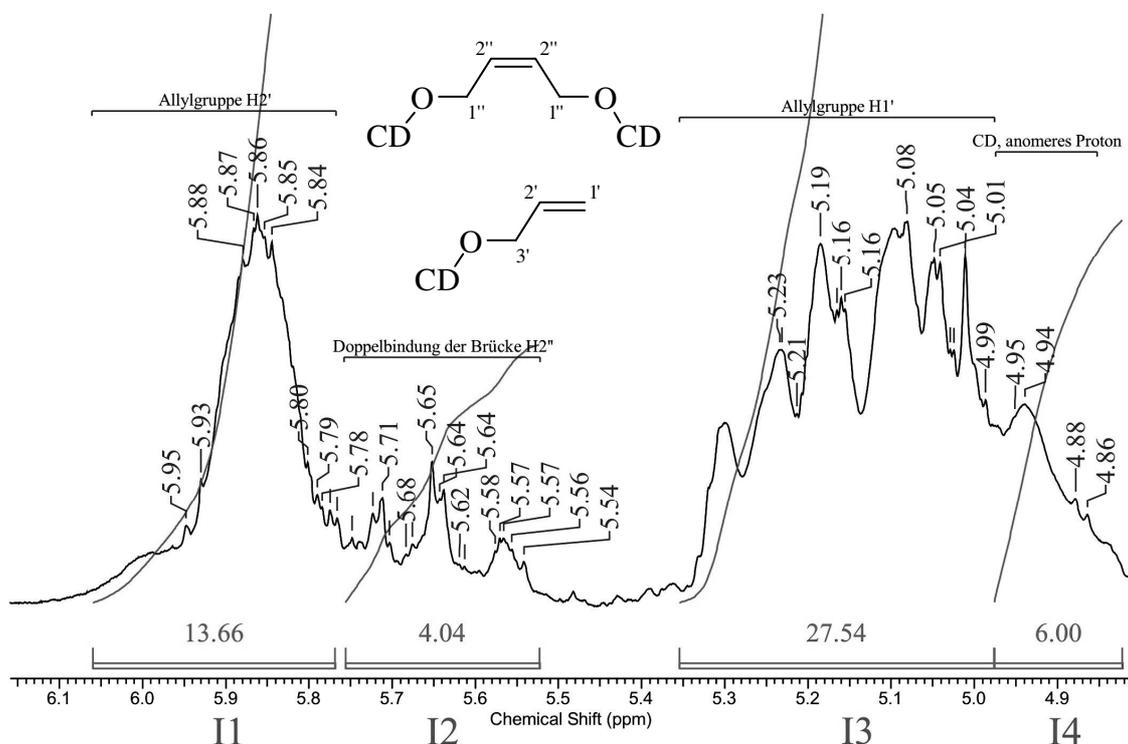


Abbildung 4.2.g: Ausschnitt eines  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) des Allylpolyrotaxans nach der Metathesereaktion in Chlorbenzol bei  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  (10 mol-% Kat.)

Formel 4.2.f: Berechnung der umgesetzten Allylgruppen

$$Umsatz = \frac{I_2}{I_1 + I_2} \cdot 100\%$$

Gerechnet auf die Gesamtheit der  $\alpha$ -CDs des Polyrotaxans ergibt dies eine mittlere Brückenzahl von knapp mehr als drei pro Cyclodextrin, was einen tubularen Charakter ausschließen würde. Ob die Verknüpfungen jedoch statistisch über das Polyrotaxan verteilt sind (lineare CD-Polymere) oder sich auf verschiedenen Bereichen des Templats kürze MTs gebildet haben, lässt sich ohne das Templat zu entfernen jedoch keine Aussage treffen.

Die Untersuchungen zeigen somit, dass die Olefinmetathese von allylierten  $\alpha$ -CD-Polyrotaxanen zwar möglich, jedoch stark gehemmt ist. Der hohe Substitutionsgrad der Cyclodextrine führt vermutlich dazu, dass diese sich nicht mehr in Packungen auf dem Polymer aufhalten, sondern sich aufgrund der Abstoßung der Allylgruppen untereinander, einen gewissen Abstand voneinander einnehmen. Dieser Abstand, der in Relation zum Belegungsgrad groß ( $\sim 7\text{-}12 \text{ \AA}$ ) sein kann, resultiert eventuell in einer schlechten Erreichbarkeit zweier Allylgruppen für den Katalysator. Unabhängig von der Reaktionskinetik, würde dies auch die Temperaturabhängigkeit der Metathese erklären, da sich bei höherer Temperatur die, auf dem Polymer freibeweglichen, CDs schneller hin und her bewegen, und somit ein Aufeinandertreffen zweier Allylgruppen mit dem Katalysator wahrscheinlicher wird.

### 4.3 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es gelungen ist, Polyrotaxane auf der Basis von Polyethylenglykol 10.000 und  $\alpha$ -Cyclodextrin herzustellen. Dabei konnten Belegungsgrade (50 %) und Ausbeuten (45 %) erlangt werden, die jene im Vergleich zu den in der Literatur bekannten Polyrotaxanen auf Basis von PEG 8k, übertreffen.

Zudem ist es gelungen, durch Zugabe definierter Mengen an Kalziumthiocyanat während des Auffädelprozesses, die Belegungsgrade der Polyrotaxane um mehr als 10 % zu steigern.

Des Weiteren wurde erstmalig ein Polyrotaxan in einem DMAc / LiCl Gemisch, nebenproduktfrei, mit einem Substitutionsgrade von 89 % allyliert. Dadurch kann für die Metathese eine hohe mögliche Verbrückungszahl sowie eine ideale Löslichkeit des Allylpolyrotaxans in Dichlormethan, Chloroform und Chlorbenzol gewährleistet werden.

Außerdem ist es gelungen 20 % der Allylgruppen der modifizierten Polyrotaxane per Olefinmetathese in Chlorbenzol zu verknüpfen und somit knapp 60 Brücken zwischen den Cyclodextrinen zu erzeugen.

Zur Sicherstellung eines tubularen Charakters der CD-Polymere gilt es die Verknüpfungsanzahlen der Cyclodextrine zu optimieren, was durch die Verwendung längerer Alkengruppen oder die Nutzung alternativer Katalysatoren bewerkstelligt werden könnte. Weiter müssten neuartige Stoppergruppen oder Sollbruchstellen im Polyrotaxan eingeführt werden, um durch einen Abfädelprozess die Charakterisierung der hergestellten CD-Polymere zu ermöglichen. Interessant wäre zudem die weitere Steigerung des Belegungsgrades durch Einführung einer Abstoppreaktion in Wasser sowie die weitere Untersuchung des  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$  Einflusses auf den Auffädelprozess, um so Belegungsgrade genau einstellen zu können.

## 4.4 Experimenteller Teil

### 4.4.1 Materialien

Alle verwendeten Standardchemikalien und Lösemittel wurden direkt vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes bezogen und soweit nicht anders beschrieben in gelieferter Qualität verwendet. Alle absolutierten Lösemittel wurden eigenhändig getrocknet<sup>[100]</sup> und anschließend über Molsieb gelagert. Alle weiteren verwendeten Chemikalien sind in Tabelle 4.4.a aufgeführt und wurden ebenfalls soweit nicht anders aufgeführt in Lieferqualität verwendet.

Tabelle 4.4.a: Externe Bestellungen

Name	Reinheit	CAS	Quelle
$\alpha$ -Cyclodextrin	> 90 %	10016-20-3	Wacker
PEG 10k	8,5k-11,5k	-	Fluka
3,5-Dimethylphenol	$\geq 99$ %	108-68-9	Sigma-Aldrich
$\text{Ca}(\text{SCN})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	95 %	65114-14-9	Sigma-Aldrich
Grubbs Katalysator 2nd Gen.	-	246047-72-3	Sigma-Aldrich

### 4.4.2 Methoden und Geräte

#### 4.4.2.1 Kernspinresonanz Spektroskopie (NMR Spektroskopie)

Die Charakterisierungen der synthetisierten Substanzen wurden mittels einem Spektrometer Typ „AVANCE 500“ ( $^1\text{H}$ : 500,27 MHz) bzw. einem Typ „Magnet System 400 MHz Ultra Shield Plus“ ( $^1\text{H}$ : 400 MHz) der Firma BRUKER Biospin bei 25 °C aufgenommen. Hierbei wurden, soweit nicht anders angegeben, alle  $^1\text{H}$ -Spektren mit 64 Pulsen gemessen. Zur Messung wurden jeweils in einem NMR-Röhrchen (5 x 178mm) ca. 10-50 mg der Probensubstanz in etwa 600  $\mu\text{l}$  deuteriertem Lösemittel gelöst. Bei Spektren in deuteriertem Chloroform und Dimethylsulfoxid dienten hierbei

die Resonanzen der nicht vollständig deuterierten Lösemittel als interner Standard ( $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,25 \text{ ppm}$ ,  $\delta(\text{DMSO}) = 2,50 \text{ ppm}$ ).

Alle Spektren wurden mit dem Modul SpecManager der Software ACDLabs 10 der Firma Advanced Chemistry Development Inc. ausgewertet. Hierbei sind alle chemischen Verschiebungen, relativ zu Tetramethylsilan, in parts per million (ppm) angegeben. Die Multiplizitäten wurden wie folgt deklariert: s für Singulett, d für Dublett, t für Triplet, q für Quartet, quin für Quintett, m für Multiplett und sh für Signalhaufen.

#### 4.4.2.2 Weitere Methoden und Geräte

Zur Aufnahme aller Infrarot-Spektren wurde das FT-IR-Spektrometer „Tensor 27“ der Firma Bruker Optik GmbH verwendet. Alle Spektren wurden mittels GoldenGate-Micro-ATR-Technik als Reflektionsspektren gemessen. Die Aufzeichnung der IR-Datenpunkte erfolgte durch die Software „OPUS 4“. Zur Datenauswertung wurde die Software „Origin 8.5 Pro“ verwendet.

Ultrafiltrationen gegen Essigsäureethylester wurden je nach Ansatzgröße in verschiedenen Ultrafiltrationszellen der Firma Millipore mit Membranen der Firma Microdyn-Nadir GmbH (Regeneratcellulose, Ausschlussgrenze 20000 Dalton)

Zur Gefriertrocknung der Substanzen wurde die „Lyophille Alpha 1-4“ der Firma Christ verwendet.

### 4.4.3 Synthese von Bistosyl-Polyethylenglykol 10.000

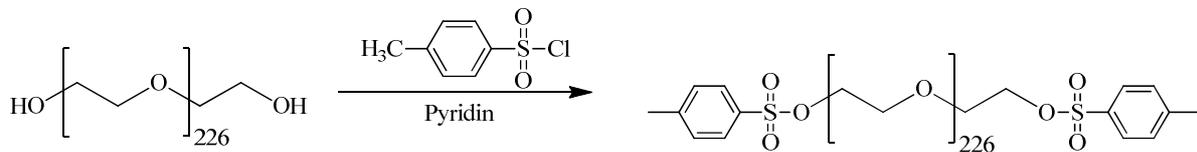


Abbildung 4.4.a: Synthese von Bistosyl-PEG 10k

Die Syntheseroute ist angelehnt an die Synthesen von *Zhao* 2003<sup>[32]</sup>.

Zur Vorbereitung wird Polyethylenglykol 10000 (PEG10k) in Toluol suspendiert. Anschließend wird Toluol bei Normaldruck vollständig abdestilliert und das PEG10k im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

Unter Schutzgas werden 5 g (0,5 mmol) getrocknetes PEG10k unter ständigem Rühren in 10 ml absolutem Dichlormethan vollständig gelöst. Die Reaktionslösung wird auf ca. 0 °C gekühlt. Anschließend werden langsam 1 ml (12,4 mmol) absolutes Pyridin und 1,5 g (7,8 mmol) para-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Bei Raumtemperatur wird über Nacht weiter kräftig gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung langsam in 100 ml Diethylether gefällt. Der weiße Feststoff wird abfiltriert und mehrfach mit Diethylether gewaschen. Die Ausbeute beträgt 90-95 % (4,6 g) bei einem Substitutionsgrad von 89 %.

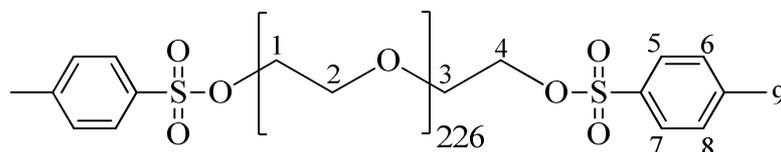


Abbildung 4.4.b: Bistosyl-PEG10k

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  (DMSO) = 7,80-7,77 (m, 4H, H-5,7); 7,49-7,46 (m, 4H, H-6,8); 4,12-4,10 (m, 4H, H-4); 3,69-3,67 (m, 4H, H-3); 3,55-3,47 (sh, 901H, H-1,2); 2,42 (s, 6H, H-9)

#### 4.4.4 Synthese von Polyethylenglykol 10k-rotaxa- $\alpha$ -Cyclodextrin

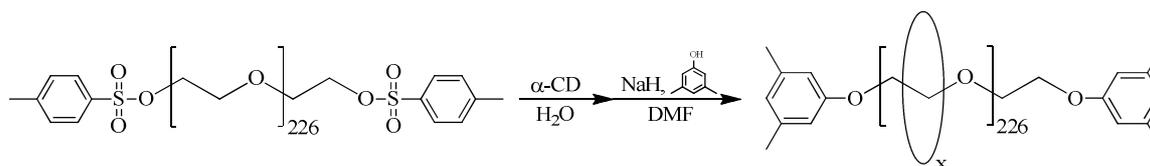


Abbildung 4.4.c: Synthese von PEG10k-rotaxa- $\alpha$ -CD

Die Syntheseroute ist angelehnt an die Synthesen von *Zhao* 2003<sup>[32]</sup>.

In einem 500 ml Rundhalskolben werden 5 g (0,48 mmol) Bis-Tosyl-PEG10k in 20 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 150 ml einer Lösung aus 22 g (22,6 mmol)  $\alpha$ -Cyclodextrin und destilliertem Wasser gemischt. Die Reaktionslösung wird dann über Nacht stehen gelassen und die komplette daraus resultierende weiße Masse anschließend gefriergetrocknet.

In einem 250 ml Rundhalskolben wird unter Schutzgas 5 g (40,9 mmol) 3,5-Dimethylphenol in 75 ml absolutem N,N-Dimethylformamid gelöst. Unter leichtem Rühren wird anschließend vorsichtig 1,25 g (52,1 mmol) reines Natriumhydrid unter Stickstoffgegenstrom zugegeben. Die braune Suspension wird für ca. zehn Minuten gerührt. Abschließend wird 5 g des gemörserten Pseudorotaxan /  $\alpha$ -CD Gemisches unter Schutzgas eingefüllt und über Nacht rühren gelassen.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in 150 ml Methanol gefällt und zentrifugiert. Das erhaltene weiße Feststoff wird anschließend in wenig DMSO gelöst in Methanol gefällt und zentrifugiert. Abschließend wird dieser Vorgang mit destilliertem Wasser statt Methanol weitere zweimal wiederholt und das Produkt im

Hochvakuum über Nacht getrocknet. Die Gesamtausbeute beträgt 45 % (10 g) bei einem Belegungsgrad von 38 % (39 CD/PEG10k).

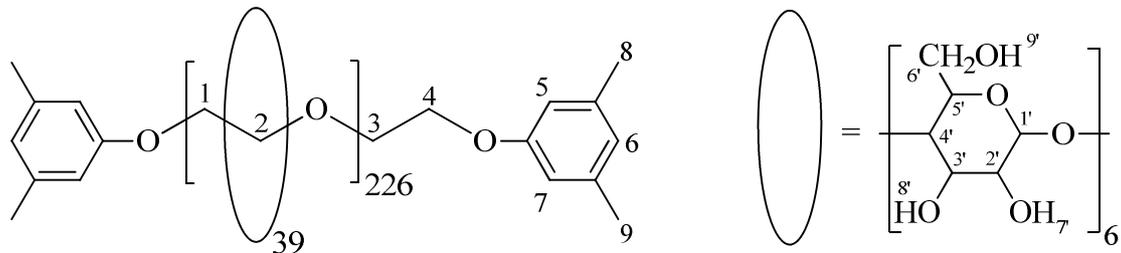


Abbildung 4.4.d: PEG10k-rotaxa- $\alpha$ -CD

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  (DMSO) = 5,62 (sh, 201H, H-7'); 5,47 (sh, 203H, H-8'); 4,80 (sh, 203H, H-1'); 4,41 (sh, 202H, H-9'); 3,80-3,25 (sh, 1212H, H-2' bis H-6'); 3,51 (sh, 909H, H-1 bis H-4); 2,22 (s, 12H, H-8,9)

Die Signale für H-5 bis H-7 sind aufgrund ihrer geringen Intensität nicht identifizierbar.

#### 4.4.5 Synthese von PEG 10k-rotaxa- $\alpha$ -Cyclodextrin mit $\text{Ca}(\text{SCN})_2$

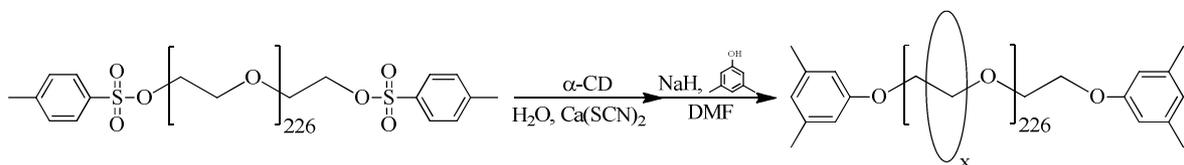


Abbildung 4.4.e: Synthese von PEG10k-rotaxa- $\alpha$ -CD

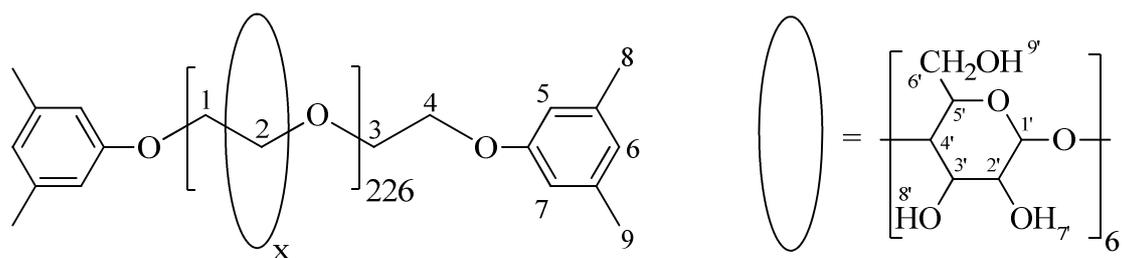
In einem 250 ml Rundhalskolben werden 1 g (0,1 mmol) Bis-Tosyl-PEG10k in 10 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 50 ml einer wässrigen Lösung aus 5,83 g (6 mmol)  $\alpha$ -Cyclodextrin und  $\text{Ca}(\text{SCN})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (s. Tab. 4.4.b) gemischt. Die Reaktionslösung wird kurz gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Die resultierende weiße Masse wird anschließend gefriergetrocknet.

Tabelle 4.4.b: Übersicht der Polyrotaxan Ansätze mit  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ 

	$\text{Ca}(\text{SCN})_2 \cdot 4\text{aq}$	$\text{Ca}(\text{SCN})_2$	$\text{Ca}(\text{SCN})_2$	a-CD	a-CD
	[g]	[g]	[mmol]	[g]	[mmol]
Ansatz 1	0,00	0,00	0,0	5,83	6,0
Ansatz 2	0,13	0,09	0,6	5,83	6,0
Ansatz 3	0,22	0,15	1,0	5,83	6,0
Ansatz 4	0,29	0,20	1,3	5,83	6,0
Ansatz 5	0,42	0,29	1,9	5,83	6,0
Ansatz 6	0,85	0,58	3,7	5,83	6,0
Ansatz 7	3,40	2,33	14,9	5,83	6,0

In einem 250 ml Rundhalskolben wird unter Schutzgas 5 g (40,9 mmol) 3,5-Dimethylphenol in 75 ml absolutem N,N-Dimethylformamid gelöst. Unter leichtem Rühren wird anschließend vorsichtig 1,25 g (52,1 mmol) Natriumhydrid unter Stickstoffgegenstrom zugegeben. Die braune Suspension wird für ca. zehn Minuten gerührt. Abschließend wird 5 g des gemörserten Pseudorotaxan /  $\alpha$ -CD Gemisches unter Schutzgas eingefüllt und über Nacht rühren gelassen.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in 220 ml Methanol gefällt und zentrifugiert. Das weiße Sediment wird anschließend in wenig DMSO gelöst in Methanol gefällt und zentrifugiert. Abschließend wird dieser Vorgang mit destilliertem Wasser statt Methanol weitere zweimal wiederholt und das Produkt im Hochvakuum über Nacht getrocknet. Die Belegungsgrade sind in Tabelle 4.2.b zu finden.

Abbildung 4.4.f: PEG10k-rotaxa- $\alpha$ -CD

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  (DMSO) = 5,62 (sh, 201H, H-7'); 5,47 (sh, 203H, H-8'); 4,80 (sh, 203H, H-1'); 4,41 (sh, 202H, H-9'); 3,80-3,25 (sh, 1212H, H-2' bis H-6'); 3,51 (sh, 909H, H-1 bis H-3); 2,22 (s, 12H, H-8,9)

Die Signale für H-5 bis H-7 sind aufgrund ihrer geringen Intensität nicht identifizierbar.

#### 4.4.6 Synthese von PEG 10k-rotaxa-Allyl- $\alpha$ -Cyclodextrin

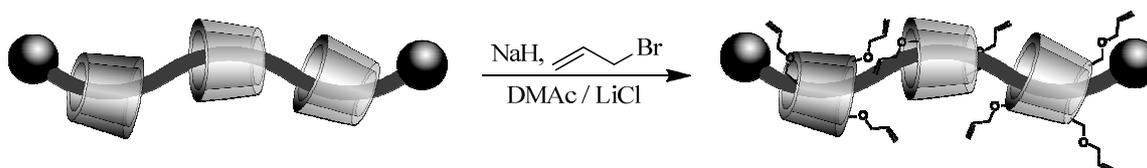


Abbildung 4.4.g: Synthese PEG10k-Allylrotaxan

Zur Vorbereitung wird PEG10k-rotaxa- $\alpha$ -CD in wenig absolutem DMSO und mit Toluol im Verhältnis 1:0,5 gemischt. Anschließend wird Toluol bei vermindertem Druck abdestilliert und die DMSO Lösung gefriergetrocknet.

Im Folgenden bezieht sich die Molmengenangabe des Rotaxans auf dessen Monomereinheit von ca. 1250 g/mol bei einer Belegung von 37 %.

Unter Schutzgas wird in einem 100 ml Zweihalskolben mit Schliffolive und Spritzenseptum 0,5 g (0,40 mmol) getrocknetes Rotaxan in einer 20 ml N,N-Dimethylacetamid - Lithiumchlorid Mischung (1,7 g trockenes LiCl) gelöst. Anschließend wird 0,7 g (29,1 mmol) reines Natriumhydrid unter leichtem Rühren vorsichtig zugegeben und bei 60 °C für ca. 120 Minuten reagieren gelassen. Danach wird die Reaktionsmischung im Eisbad gekühlt und unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 2,51 ml (29,0 mmol) absolutem Allylbromid versetzt. Man lässt langsam auf RT erwärmen, erhitzt auf 40 °C und rührt über Nacht.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in 100 ml destilliertem Wasser gefällt und der weiße Feststoff wird abfiltriert und vakuumgetrocknet (Charge 1 = 370 mg). Die Flüssigkeit wird in einen Scheidetrichter mit Chloroform extrahiert und die organische Phase anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Abschließend werden Chloroform und DMAc abdestilliert vakuumgetrocknet (Charge 2 = 330 mg). Die Ausbeute beträgt ca. 68 % (0,51 g) mit einem Substitutionsgrad von 89 %.

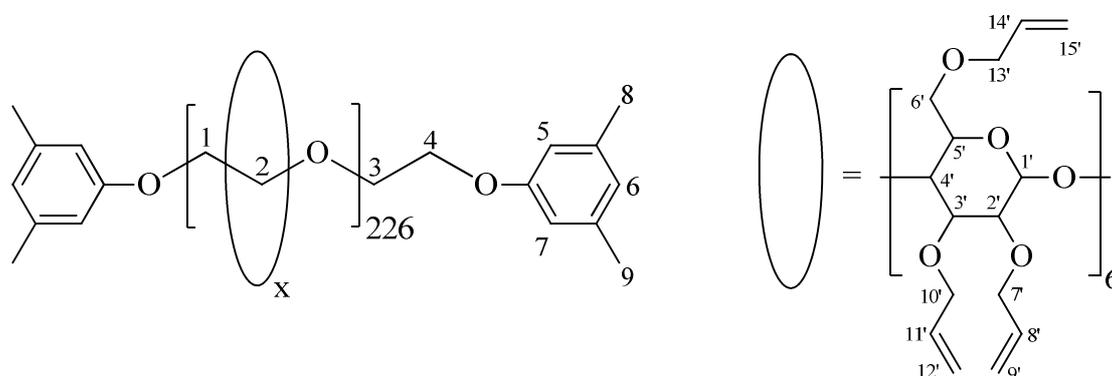


Abbildung 4.4.h: PEG10k-rotaxa-Allyl- $\alpha$ -Cyclodextrin

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  (DMSO) = 6,05-5,80 (sh, H-8',11',14'); 5,30-5,01 (sh, H-9',12',15'); 4,93 (sh, H-1'); 4,30-3,93 (sh, H-7',10',13'); 3,82-3,14 (sh, H-2' bis H-6'); 3,50 (sh, H-1 bis H-4); 2,20 (s, H-8,9)

Die Signale für H-5 bis H-7 sind aufgrund ihrer geringen Intensität nicht identifizierbar.

Aufgrund der extremen Signalverbreiterungen und Signalunterdrückung bei hohen Substitutionsgraden, wird auf die Angabe von Protonenzahlen verzichtet.

#### 4.4.7 Synthese von PEG 10k-rotaxa-Propargyl- $\alpha$ -Cyclodextrin

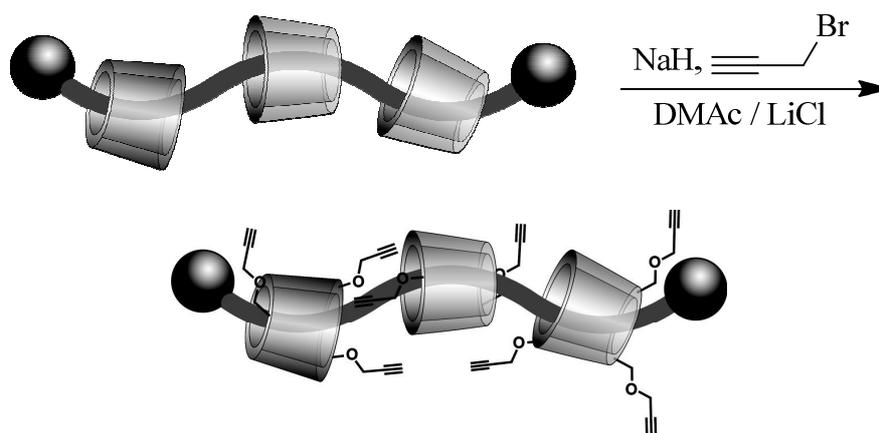


Abbildung 4.4.i: Synthese PEG10k-Propargylrotaxan

Zur Vorbereitung wird PEG10k-rotaxa- $\alpha$ -CD in wenig absolutem DMSO und mit Toluol im Verhältnis 1:0,5 gemischt. Anschließend wird Toluol bei vermindertem Druck abdestilliert und die DMSO Lösung gefriergetrocknet.

Im Folgenden bezieht sich die Molmengenangabe des Rotaxans auf dessen Monomereinheit von ca. 1250 g/mol bei einer Belegung von 38 %.

Unter Schutzgas wird in einem 100 ml Zweihalskolben mit Schliffolive und Spritzenseptum 0,5 g (0,40 mmol) getrocknetes Rotaxan in einer 20 ml N,N-Dimethylacetamid - Lithiumchlorid Mischung (1,7 g trockenes LiCl) gelöst. Anschließend wird 0,7 g (29,1 mmol) reines Natriumhydrid unter leichtem Rühren vorsichtig zugegeben und bei 60 °C für ca. 120 Minuten reagieren gelassen. Danach wird die Reaktionsmischung im Eisbad gekühlt und unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 4,33 g

(29,1 mmol) einer 80 prozentigen Propargylbromid Lösung (Toluol) versetzt. Man lässt auf RT erwärmen, erhitzt auf 40 °C und rührt über Nacht.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in 100 ml destilliertem Wasser gefällt und der weiße Feststoff wird abfiltriert und vakuumgetrocknet. Die Ausbeute beträgt 48 % (0,35 g) mit einem Substitutionsgrad von 85 % (nach IR-Methode).

Aufgrund der hohen Reaktivität der Propargylgruppen, muss das Produkt in Lösung gelagert und schnellstmöglich weiterverarbeitet werden.

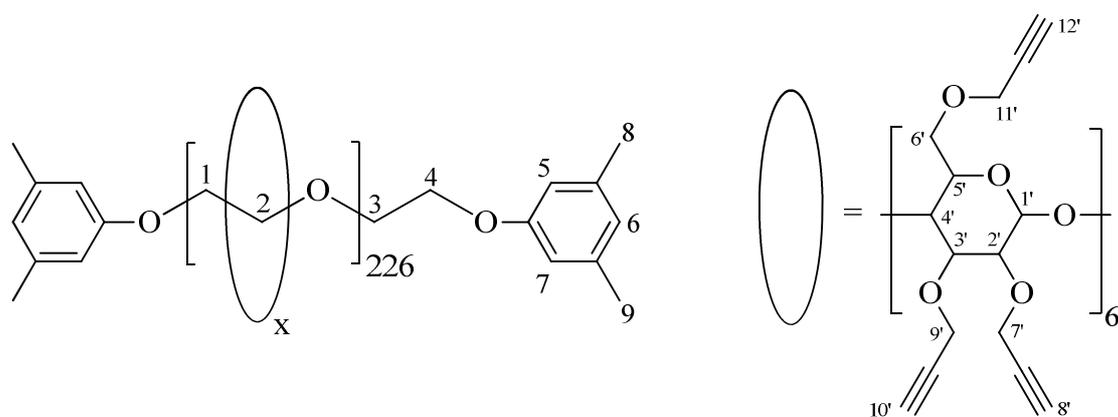


Abbildung 4.4.j: PEG10k-rotaxa-Propargyl- $\alpha$ -Cyclodextrin

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  (DMSO) = 4,97 (sh, H-1'); 4,54-4,11 (sh, H-7',9',11'); 3,82-3,14 (sh, H-2' bis H-6', H-8',10',12'); 3,51 (sh, H-1 bis H-4); 2,30 (s, H-8,9)

Die Signale für H-5 bis H-7 sind aufgrund ihrer geringen Intensität nicht identifizierbar.

Aufgrund der extremen Signalverbreiterungen und Signalunterdrückung bei hohen Substitutionsgraden, wird auf die Angabe von Protonenzahlen verzichtet.

#### 4.4.8 Untersuchungen zur $\alpha$ -CD Kupplung per Grubbs Metathese

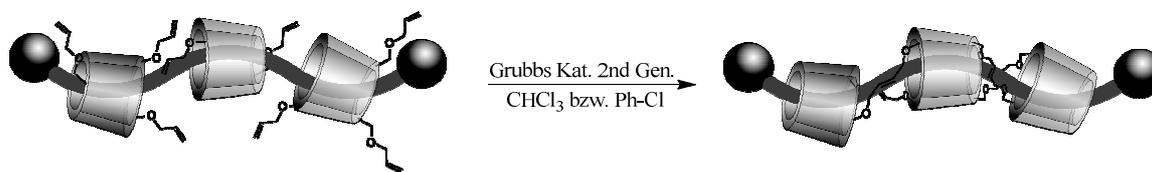


Abbildung 4.4.k: Versuche zur intramolekularen Metathese des PEG10k-Allyl-Rotaxans

**Bulkansatz:** Zunächst wird die Reaktionsapparatur aus einem 50 ml Rundhalskolben mit Rückflusskühler dreimalig evakuiert und anschließend mit Argon geflutet. 20 mg Katalysator (Grubbs 2nd Gen.), der zuvor über Nacht im Vakuum getrocknet wurde, werden unter Argon in 15 ml absolutem Chloroform bzw. Chlorbenzol gelöst und über einen HPLC Kapillarschlauch (PTFE) über den Rückflusskühler zugespritzt. Die Katalysatorlösung wird unter ständigem Rühren anschließend auf 70 °C (Chloroform) bzw. 120 °C (Chlorbenzol) erhitzt. 100 mg Allylpolyrotaxan werden unter Argon in 20 ml des jeweils absoluten Lösemittels gelöst und vollständig zu der Katalysatorlösung zugegeben. Abschließend wird bei den jeweiligen Temperaturen für 120 Stunden unter Argon gerührt.

Nach einigen Stunden kommt es bei dem Ansatz in Chlorbenzol zur Bildung eines Feststoffes, welcher jedoch keine Löslichkeit in gängigen Lösemitteln zeigt.

Zur Aufarbeitung wird (die Reaktionslösung abdekantiert und) das Lösemittel abdestilliert und im Vakuum getrocknet.

**Hochverdünnungsansatz:** Zunächst wird die Reaktionsapparatur aus einem 50 ml Rundhalskolben mit Rückflusskühler dreimalig evakuiert und anschließend mit Argon geflutet. 35 mg (41,2  $\mu$ mol) Katalysator (Grubbs 2nd Gen.), der zuvor über Nacht im Vakuum gelagert wurde, werden unter Argon in 15 ml absolutem Chloroform bzw. Chlorbenzol gelöst und über einen HPLC Kapillarschlauch (PTFE) durch den Rückflusskühler zugespritzt. Die Katalysatorlösung wird unter ständigem Rühren anschließend auf 70 °C (Chloroform) bzw. 120 °C (Chlorbenzol) erhitzt. 150 mg

(5 mol-% Kat.) bzw. 75 mg (10 mol-% Kat.) Allylrotaxan werden unter Argon in 20 ml des jeweils absoluten Lösemittels gelöst und in eine Spritze überführt. Mittels einer Pumpe wird die Allylpolyrotaxanlösung mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/h in die Katalysatorlösung zugetropft. Abschließend wird die erhitzte Reaktionslösung 52 Stunden unter Argon gerührt.

Zur Aufarbeitung wird das Lösemittel abdestilliert und im Vakuum getrocknet.

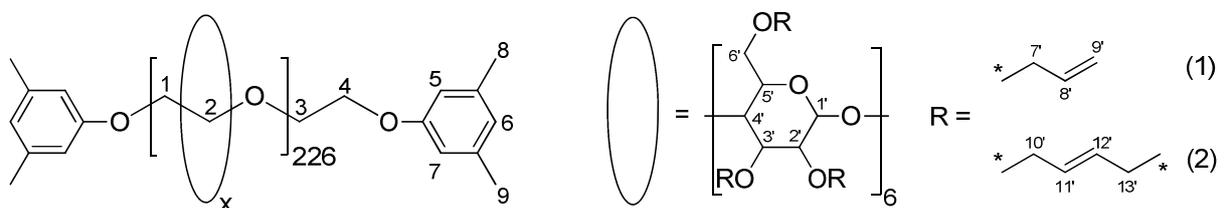


Abbildung 4.4.1: teilweise verbrücktes PEG10k-rotaxan-Allyl- $\alpha$ -Cyclodextrin

Produktidentifikation:  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta/\text{ppm}$  (DMSO) = 6,05-5,80 (sh, H-8'); 5,75-5,55 (sh, H-11',12') ; 5,30-5,01 (sh, H-9'); 4,93 (sh, H-1'); 4,30-3,93 (sh, H-7',10',13'); 3,82-3,14 (sh, H-2' bis H-6'); 3,50 (sh, H-1 bis H-4);

Die Signale für H-5 bis H-9 sind aufgrund ihrer geringen Intensität nicht identifizierbar.

Aufgrund der extremen Signalverbreiterungen und Signalunterdrückung bei hohen Substitutionsgraden, wird auf die Angabe von Protonenzahlen verzichtet.

## 5 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetat
ADM	Azyklische Dien Metathese
BG	Belegungsgrad
CD(s)	Cyclodextrin (Plural)
d	Dublett
Da	Dalton
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DS	„degree of substitution“ (Substitutionsgrad)
DSS	4,4-dimethyl-4-silapentan-1-sulfonsäure
$\delta$	chem. Verschiebung in ppm
EPH	Epichlorhydrin
g	Gramm
h	Stunde
HAc	Essigsäure
k	Faktor 1000 (wie in Kilogramm)
KAT	Kationenaustauscher
LiCl	Lithiumchlorid
LM	Lösemittel
M	Molar (mol/l)

---

m	Multipllett
min	Minuten
ml	Milliliter
MIT	Mischbettionenaustauscher
MT	„molecular tube“
NMR	Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonance)
PEG	Polyethylenglykol
Ph-Cl	Chlorbenzol
q	Quartett
quin	Quintett
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sh	Signalhaufen
t	Tripllett
Tab.	Tabelle
TMS	Tetramethylsilan
Vol-%ig	volumenprozentig
wt-%	gewichtsprozentig
WW	Wechselwirkungen

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] J. P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology*, **1999**.
- [2] E. Wassermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433.
- [3] G. Schill, H. Zöllenkopf, *Lieb. Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53.
- [4] G. Wenz, B.-H. Han, A. Müller, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 782.
- [5] G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press ISB 0-12-625450-8, **1971**.
- [6] T. J. Hubin, A. G. Kolchinski, A. L. Vance, D. H. Busch, *Adv. Supramol. Chem.* **1999**, *5*, 237.
- [7] H. W. Gibson, M. C. Bheda, P. T. Engen, *Prog. Polym. Sci.* **1994**, *19*, 843.
- [8] P. L. Anelli, P. R. Ashton, N. Spencer, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angewandte Chemie, International Edition in English* **1991**, *30*, 1036.
- [9] R. Jäger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 966.
- [10] C. Dietrich-Buchecker, M. C. Jimenez-Molero, V. Sartor, J. P. Sauvage, *Pure and Applied Chemistry* **2003**, *75*, 1383.
- [11] S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *98*, 1959.
- [12] K. Eliadou, K. Yannakopoulou, A. Rontoyianni, I. M. Mavridis, *Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 6217.
- [13] P. R. Ashton, M. Grognez, A. M. T. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 6235.
- [14] S. H. Chiu, S. J. Rowan, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 5170.
- [15] R. Isnin, A. E. Kaifer, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8188.
- [16] N. Ogata, K. Sanui, J. Wada, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.* **1976**, *14*, 459.
- [17] T. Uyar, M. Rusa, A. E. Tonelli, *Macromolecular Rapid Communications* **2004**, *25*, 1382.
- [18] A. Villiers, *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **1891**, *112*, 536.
- [19] F. Schardinger, *Z. Untersuch. Nahr. u. Genussm.* **1903**, *6*, 865.
- [20] G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803.
- [21] J. A. DePinto, L. L. Campbell, *Biochemistry* **1968**, *7*, 121.
- [22] L. Liu, Q.-X. Guo, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2002**, *42*, 1.
- [23] W. Saenger, T. Steiner, *Carbohydrate Research* **1994**, *259*, 1.
- [24] K. A. Connors, M. J. Mulski, A. Paulson, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1794.
- [25] A. Harada, M. Okada, Y. Kawaguchi, M. Kamachi, in *Polymers for Advanced Technologies, Vol. 10*, **1999**, pp. 3.
- [26] R. Kawabata, R. Katoono, M. Yamaguchi, N. Yui, *Macromolecules* **2007**, *40*, 1011.

- 
- [27] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3192.
- [28] M. Del Valle, *Process Biochemistry (Amsterdam, Netherlands)* **2004**, *39*, 1033.
- [29] H. Ogino, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 1303.
- [30] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature (London, United Kingdom)* **1992**, *356*, 325.
- [31] T. Ooya, H. Mori, M. Terano, N. Yui, *Macromol. Rapid Commun.* **1995**, *16*, 259.
- [32] T. J. Zhao, H. W. Beckham, *Macromolecules* **2003**, *36*, 9859.
- [33] M. A. B. Block, C. Kaiser, A. Khan, S. Hecht, *Functional Molecular Nanostructures* **2005**, *245*, 89.
- [34] S. D. Han, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 3227.
- [35] L. Brunsveld, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, *99*, 4977.
- [36] V. Percec, C. Ahn, W. Cho, A. Jamieson, J. Kim, T. Leman, M. Schmidt, M. Gerle, M. Möller, S. Prokhorova, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8619.
- [37] G. B. Gardner, *Nature* **1995**, *374*, 792.
- [38] D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja, M. Reza Ghadiri, *Angewandte Chemie - International Edition* **2001**, *40*, 988.
- [39] G. Gattuso, S. Menzer, S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1997**, *36*, 1451.
- [40] T. D. Clark, K. Kobayashi, M. R. Ghadiri, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 782.
- [41] T. D. Clark, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12364.
- [42] T. Sanji, Kato N., Tanaka M., *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 1130.
- [43] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1992**, *356*, 325.
- [44] A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1993**, *364*, 516.
- [45] F. M. Menger, *The Journal of Physical Chemistry* **1974**, *78*, 1387.
- [46] A. Cipiciani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, *5*, 547.
- [47] T. Oshikiri, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7091.
- [48] A. J. Baer, D. H. Macartney, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2005**, *3*, 1448.
- [49] A. C. Smith, D. H. Macartney, *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 9243.
- [50] L. Avram, Y. Cohen, *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 2639.
- [51] A. P. Lyon, D. H. Macartney, *Inorganic Chemistry* **1997**, *36*, 729.
- [52] A. P. Lyon, N. J. Banton, D. H. Macartney, *Canadian Journal of Chemistry* **1998**, *76*, 843.
- [53] W. Herrmann, B. Keller, G. Wenz, *Macromolecules* **1997**, *30*, 4966.
- [54] S. Witt, *Diplomarbeit* **2009**.
- [55] B. Keller, Dissertation thesis, University of Mainz **1994**.
- [56] G. Gonzalez-Gaitano, A. Guerrero-Martinez, F. Ortega, G. Tardajos, *Langmuir* **2001**, *17*, 1392.
- [57] C. Thiele, *Diplomarbeit* **2006**.

- 
- [58] T. Höfler, G. Wenz, *J. Inclusion Phenom.* **1996**, *25*, 81.
- [59] N. Funasaki, S. Ishikawa, S. Neya, *Journal of Physical Chemistry B* **2004**, *108*, 9593.
- [60] R. Breslow, S. D. Dong, *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 1997.
- [61] Y. Ishimaru, T. Masuda, T. Iida, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 3743.
- [62] J. S. Lock, B. L. May, P. Clements, S. F. Lincoln, C. J. Easton, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 337.
- [63] T. Lecourt, J.-M. Mallet, P. Sinay, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4553.
- [64] S. Aime, E. Gianolio, F. Arena, A. Barge, G. Heropoulos, G. Cravotto, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 370.
- [65] Y. H. Zhou, M. Zhao, H. Z. Sun, Z. W. Mao, L. N. Ji, *Journal of Molecular Catalysis A - Chemical* **2009**, *308*, 61.
- [66] I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Shimokawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1614.
- [67] O. Bistri, K. Mazeau, R. Auzely-Velty, M. Sollogoub, *Chemistry-a European Journal* **2007**, *13*, 8847.
- [68] T. Lecourt, J.-M. Mallet, P. Sinay, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5533.
- [69] K. Yamauchi, A. Miyawaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Organic Letters* **2010**, *12*, 1284.
- [70] L. Kumprecht, M. Budesinsky, J. Vondrasek, J. Vymetal, J. Cerny, I. Cisarova, J. Brynda, V. Herzig, P. Koutnik, J. Zavada, T. Kraus, *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 1082.
- [71] L. Krejci, M. Budesinsky, I. Cisarova, T. Kraus, *Chemical Communications* **2009**, 3557.
- [72] L. Kumprecht, M. Budesinsky, P. Bour, T. Kraus, *New Journal of Chemistry* **2010**, *34*, 2254.
- [73] Duc-Truc Pham, Huy Tien Ngo, Stephen F. Lincoln, Bruce L. May, C. J. Easton, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2895.
- [74] O. Bistri, T. Lecourt, J.-M. Mallet, M. Sollogoub, P. Sinay, *Chemistry & Biodiversity* **2004**, *1*, 129.
- [75] R. Breslow, B. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8495.
- [76] R. Breslow, N. Greenspoon, T. Guo, R. Zarzycki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8296.
- [77] K. N. Houk, A. G. Leach, S. P. Kim, X. Y. Zhang, *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 4872.
- [78] Y. Liu, Y.-W. Yang, E.-C. Yang, X.-D. Guan, *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 6590.
- [79] J. Solms, R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1225.
- [80] J. N. J. J. Lammers, J. L. Koole, J. Hurkmans, *Stärke* **1971**, *23*, 167.
- [81] B. A. Ingelse, F. M. Everaerts, J. Sevcik, Z. Stransky, S. Fanali, *J. High Resol. Chromatogr.* **1995**, *18*, 348.
- [82] C. Amiel, B. Seville, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1996**, *25*, 61.
- [83] C. Amiel, B. Seville, *Advances in Colloid and Interface Science* **1999**, *79*, 105.

- 
- [84] A. Sandier, W. Brown, H. Mays, C. Amiel, *Langmuir* **2000**, *16*, 1634.
- [85] C. Amiel, L. Moine, A. Sandier, W. Brown, C. David, F. Hauss, E. Renard, M. Gosselet, B. Sebille, *ACS Symposium Series* **2001**, *780*, 58.
- [86] D. Mislovicová, G. Kogan, N. M. Gosselet, B. Sébille, L. Soltés, *Chem. & Biodiv.* **2007**, *4*, 52.
- [87] N. Thuaud, B. Sebille, A. Deratani, G. Lelievre, *J. Chromatogr.* **1991**, *555*, 53.
- [88] E. Renard, A. Deratani, G. Volet, B. Sébille, *Eur. polym. J.* **1997**, *33*, 49.
- [89] E. Renard, G. Barnathan, A. Deratani, B. Sebille, *Macromolecular Symposia* **1997**, *122*, 229.
- [90] C. Koopmans, H. Ritter, *Macromolecules (Washington, DC, U. S.)* **2008**, *41*, 7418.
- [91] J. Schneider, *Langmuir* **2000**, *16*, 8575.
- [92] G. H. Escamilla, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2013.
- [93] H. Hunsdiecker, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (Abteilung B)* **1942**, *75B*, 291.
- [94] C. F. H. Allen, *Organic Syntheses* **1946**, *26*, 52.
- [95] P. Camps, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2703.
- [96] J. P. Das, *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 7861.
- [97] W. Mohr, *Synthesis* **2003**, *No. 8*, 1279.
- [98] H. Kolbe, *Liebigs Annalen der Chemie* **1849**, *69*, 257.
- [99] C. P. A. Anconi, J. C. S. Nascimento, W. B. D. Almeida, H. F. D. Santos, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 18958.
- [100] P. Kreitmeier, *Einführung in die apparativen Methoden in der Org. Chemie, Universität Regensburg* **2001**.
- [101] A. Harada, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 115.
- [102] Min Wei, Todd A. Bullions, Cristian C. Rusa, X. Wang, A. E. Tonelli, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* **2004**, *42*, 386.
- [103] C. C. Rusa, A. E. Tonelli, *Macromolecules* **2000**, *33*, 5321.
- [104] T. A. Bullions, M. Wei, F. E. Porbeni, M. J. Gerber, J. Peet, M. Balik, J. L. White, A. E. Tonelli, *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* **2002**, *40*, 992.
- [105] A. Harada, M. Kamachi, *J. Chem. Soc. , Chem. Commun.* **1990**, *19*, 1322.
- [106] A. Harada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2821.
- [107] A. Becheri, P. Lo Nostro, B. W. Ninham, P. Baglioni, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 3979.
- [108] G. Fleury, G. Schlatter, C. Brochon, G. Hadziioannou, *Polymer* **2005**, *46*, 8494.
- [109] Pierandrea Lo Nostro, Luca Giustini, Emiliano Fratini, Barry W. Ninham, Francesca Ridi, P. Baglioni, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 1071.
- [110] Y. Okumura, K. Ito, R. Hayakawa, *Polym. Adv. Technol.* **2000**, *11*, 815.
- [111] A. Harada, J. Li, T. Nakamitsu, M. Kamachi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7524.

- 
- [112] J. Araki, K. Ito, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 532.
- [113] S. Samitsu, J. Araki, T. Kataoka, K. Ito, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2006**, *44*, 1985.
- [114] M. Okada, M. Kamachi, A. Harada, *Macromolecules* **1999**, *32*, 7202.
- [115] M. Okada, M. Kamachi, A. Harada, *Journal of Physical Chemistry B* **1999**, *103*, 2607.
- [116] G. Wenz, C. Gruber, B. Keller, C. Schilli, T. Albuzat, A. Mueller, *Macromolecules* **2006**, *39*, 8021.
- [117] G. Wenz, B. Keller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 197.
- [118] J. J. Michels, M. J. O'Connell, P. N. Taylor, J. S. Wilson, F. Cacialli, H. L. Anderson, *Chemistry-a European Journal* **2003**, *9*, 6167.
- [119] J. Araki, T. Kataoka, K. Ito, *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *105*, 2265.
- [120] A. Harada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2821.
- [121] G. Wenz, B. Keller, *Macromol. Symp.* **1994**, *87*, 11.
- [122] I. Kräuter, W. Herrmann, G. Wenz, *J. Incl. Phenom.* **1996**, *25*, 93.
- [123] J. Li, A. Harada, M. Kamachi, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1994**, *67*, 2808.
- [124] J. Araki, C. Zhao, K. Ito, *Macromolecules* **2005**, *38*, 7524.
- [125] A. Harada, M. Okada, M. Kamachi, *Acta Polymerica* **1995**, *46*, 453.
- [126] N. Kihara, K. Hinoue, T. Takata, *Macromolecules* **2005**, *38*, 223.
- [127] J. Li, X. Li, K. C. Toh, X. P. Ni, Z. H. Zhou, K. W. Leong, *Macromolecules* **2001**, *34*, 8829.
- [128] K. M. Huh, T. Ooya, S. Sasaki, N. Yui, *Macromolecules* **2001**, *34*, 2402.
- [129] T. Michishita, M. Okada, A. Harada, *Macromolecular Rapid Communications* **2001**, *22*, 763.
- [130] T. Lecourt, Y. Bleriot, R. Auzely-Velty, M. Sollogoub, *Chemical Communications* **2010**, *46*, 2238.
- [131] O. Bistri, P. Sinay, M. Sollogoub, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 4137.
- [132] O. Bistri, P. Sinay, M. Sollogoub, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2006**, 1112.
- [133] M. Rezanka, B. Eignerova, J. Jindrich, M. Kotora, *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 6256.
- [134] M. J. O'Connell, CRC/Taylor & Francis, Boca Raton, FL, **2006**.
- [135] M. Ceccato, P. L. Nostro, C. Rossi, C. Bonechi, A. Donati, P. Baglioni, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 5094.
- [136] Y. Okumura, K. Ito, R. Hayakawa, T. Nishi, *Langmuir* **2000**, *16*, 10278.
- [137] S. Samitsu, T. Shimomura, K. Ito, M. Hara, *Applied Physics Letters* **2004**, *85*, 3875.
- [138] T. Shimomura, T. Akai, T. Abe, K. Ito, *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 1753.
- [139] C. Michel, *Dissertation, Universität des Saarlandes* **2009**.

---

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen ganz herzlich danken, die in irgendeiner Form einen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben:

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Gerhard Wenz für die interessanten und spannenden Themenstellungen, sein stetes Interesse an meiner Arbeit, seine Unterstützung und die Freiheiten bei meiner Bearbeitung der Themen.

Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher möchte ich für sein Interesse an meiner Arbeit danken und dafür, dass er sich bereit erklärt hat, die Aufgabe des Zweitgutachters zu übernehmen.

Herrn Dr. Josef Zapp danke ich für die lehrreichen Stunden an den NMR-Geräten und seine Unterstützung bei meinen NMR-Messungen.

Für das tolle Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit bedanke ich mich bei all meinen Kolleginnen und Kollegen sowie allen Ehemaligen des Arbeitskreises ganz herzlich: Dr. Marcel Albrecht, Thomas Albuzat, Jennifer Ax, Lisa Becker, David Hafner, Michael Hahn, Daniela Hausen, Dr. Masajuki Hirose, Manuel Keil, Andreas Lippach, Lisa Markenstein, Dr. Christoph Michel, Dr. Katrin Ohlinger, Dr. Melanie Schnabel, Dr. Thomas Stauner, Dr. Thomas Stöhr, Christian Teuchert, Dr. Carolin Thiele, Dr. Hai Ming Wang und Jan Wichter.

Für die tatkräftige Unterstützung bei Synthesen, Messungen und Verwaltungsangelegenheiten danke ich den aktuellen und ehemaligen Angestellten des Arbeitskreises: Blandine Boßmann, Annegret Engelke, Ronny Heisel, Devid Hero, Jutta Ganz, Gerti Radünz, Tanja Seibert, Petra Thinner.

Den guten Geistern der Fachrichtung, Joachim Kriesamer und Thomas Scherer, danke ich für all die Reparaturen, technischen Beratungen und sonstigen Hilfestellungen sowie für die üppige wöchentliche Verpflegung.

Zusätzlicher Dank gilt Jennifer Ax für ihre „Corel“ Künste und die Hilfe beim Erstellen vieler Abbildungen in dieser Arbeit sowie Dr. Melanie Schnabel für die sorgfältige Durchsicht und ihre kritischen Bemerkungen.

Besonderer Dank, für mehr als zehn Jahre Freundschaft, privat sowie während Studium und Promotion, und die zahllosen Stunden im gemeinsamen Labor, gilt Jennifer Ax und Christian Teuchert.

Abschließend möchte ich meinen Eltern Magdalena und Siegfried Witt danken, die mich in auf meinem bisherigen Lebensweg immer voll unterstützt haben.

Die letzten Worte dieser Arbeit seien meiner langjährigen Partnerin Dr. Katharina Müller gewidmet, für ihren bedingungslosen Rückhalt und ihr liebevolles Verständnis meiner Eigenarten in allen Lebenslagen.