



# **Diskriminierung von Enantiomeren mit chiralen Selektoren**

**Dissertation**

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

2007

vorgelegt von

**Stefan Würthner**







# **Diskriminierung von Enantiomeren mit chiralen Selektoren**

**Dissertation**

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

2007

vorgelegt von

**Stefan Würthner**

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2007

Dekan: Prof. Dr. L. Wesemann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Koppenhoefer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Häfelinger

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Bernhard Koppenhoefer in der Zeit von August 1997 bis Juli 2007 am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Bernhard Koppenhoefer danke ich herzlich für die Stellung des Themas, seine großzügige Unterstützung und das rege Interesse an der Arbeit.



## Danksagungen

Mein Dank gilt

der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Lin Bingcheng am Dalian Institute of Chemical Physics in China, insbesondere Dr. Zhu Xiaofeng und Dr. Ji Yibing,

der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Gerhard Wenz am Polymerinstitut der Universität Karlsruhe,

der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Christian Noe am Pharmazeutischen Institut der Universität Wien,

der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel am Lehrstuhl für Technische Informatik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, insbesondere Dr. Lothar Ludwig, Dr. Adelmo Cechin und Dr. Josef Göppert,

der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Günther Jung am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen,

der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Volker Schurig am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen,

Frau P. T. Nguyen, Frau M. Lange, Frau B. Schindler und Herrn B. Maier für die Aufnahme der NMR-Spektren

und der DFG für das Stipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „Quantitative Analyse und Charakterisierung pharmazeutisch und biochemisch relevanter Substanzen“.

Weiterhin danke ich meinen Kollegen im Arbeitskreis für die freundschaftliche Zusammenarbeit und gute Arbeitsatmosphäre.



*Meinen Eltern*



# Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung .....</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1      | Chiralität .....   | 1         |
| 1.2      | Chirale Wirkstoffe .....   | 2         |
| 1.3      | Cyclodextrine und Derivate .....   | 6         |
| <b>2</b> | <b>Problemstellung .....</b>   | <b>13</b> |
| <b>3</b> | <b>Allgemeiner Teil .....</b>  | <b>15</b> |
| 3.1      | Enantiomerentrennung durch Gaschromatographie (GC) .....   | 15        |
| 3.1.1    | Einführung .....   | 15        |
| 3.1.2    | Ergebnisse des GC-Screening der Arzneistoff-Cyclodextrin-Wechselwirkungen .....  | 19        |
| 3.2      | Enantiomerentrennung durch Kapillarelektrophorese (CE) .....   | 33        |
| 3.2.1    | Einführung .....   | 33        |
| 3.2.2    | Ergebnisse des CE-Screening der Arzneistoff-Cyclodextrin-Wechselwirkungen .....  | 38        |
| 3.2.3    | Statistik zur Selektivität der chiralen Solvatisierungsagenzien:<br>Native Cyclodextrine und deren Hydroxypropylderivate .....               | 77        |
| 3.2.3.1  | Vergleich der nativen CDs mit den Hydroxypropylderivaten .....   | 78        |
| 3.2.3.2  | Zusammenhang zwischen Retardierung und Trennfaktor .....   | 88        |
| 3.2.4    | Vergleich der nativen CDs mit den Permethylderivaten .....   | 97        |
| 3.2.4.1  | Vergleich von $\alpha$ -CD mit TM- $\alpha$ -CD .....  | 97        |
| 3.2.4.2  | Vergleich von $\beta$ -CD mit TM- $\beta$ -CD .....  | 102       |
| 3.2.4.3  | Vergleich von $\gamma$ -CD mit TM- $\gamma$ -CD .....  | 106       |
| 3.2.4.4  | Hinweise auf spezifische Wechselwirkungen mit einzelnen Analyten .....   | 110       |
| 3.3      | Neuronale Netze (ANN) .....  | 113       |
| 3.3.1    | Einführung in die Kohonenkarte .....   | 113       |
| 3.3.2    | Auswertung der Arzneistoff-Cyclodextrin-Wechselwirkungen mit Neuronalen<br>Netzen bei nativen CDs und Hydroxypropylderivaten .....           | 117       |
| 3.3.2.1  | Identifizierung problemrelevanter Strukturmerkmale durch Analyse der<br>Migrationstrennfaktoren $\alpha_m$ mit Neuronalen Netzen .....       | 117       |
| 3.3.2.2  | Analyse der Retardierungsdaten $R_m$ mit Neuronalen Netzen .....   | 132       |
| 3.4      | Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) zur begleitenden Untersuchung der<br>Wechselwirkung von Arzneistoffen und Cyclodextrinen in der CE ..... | 142       |
| 3.4.1    | Einführung .....   | 142       |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 3.4.2    | Ergebnisse und Diskussion: Native CDs und Hydroxypropylderivate .....   | 143        |
| 3.4.2.1  | Selbstassoziation des Arzneistoffes, Konzentrationseffekte .....  | 155        |
| 3.4.2.2  | „Side-on binding“ der 4H-Region von Arylringen an Cyclodextrine .....   | 155        |
| 3.5      | Mikrokalorimetrie (MC) .....  | 162        |
| 3.5.1    | Einführung .....  | 162        |
| 3.5.2    | Ergebnisse und Diskussion: fünf Arzneistoffe mit drei nativen CDs .....   | 163        |
| 3.6      | Molekulardynamik-Simulationen (MD) .....  | 178        |
| 3.6.1    | Einführung .....  | 178        |
| 3.6.2    | Ergebnisse und Diskussion .....   | 181        |
| 3.7      | Synthese und Anwendung von trägergebundenen chiralen Lactolen .....   | 196        |
| 3.7.1    | Einführung .....  | 196        |
| 3.7.2    | Strukturelle Aspekte .....  | 197        |
| 3.7.3    | Synthese von Campherlactol .....  | 198        |
| 3.7.4    | Synthese funktionalisierter löslicher Campherlactole .....  | 201        |
| 3.7.5    | Synthese trägergebundener Campherlactole .....  | 205        |
| <b>4</b> | <b>Experimenteller Teil .....</b>   | <b>209</b> |
| 4.1      | Eingesetzte Analyte .....   | 209        |
| 4.1.1    | Bezugsquellen der Enantiomere .....   | 209        |
| 4.1.2    | Alphabetische Liste der Pharmaka des Screeningprogramms .....   | 211        |
| 4.2      | Als chirale Solvatisierungsagenzien (CSAs) eingesetzte Cyclodextrine .....  | 237        |
| 4.3      | Messungen zur Gaschromatographie (GC) .....   | 242        |
| 4.3.1    | Instrumentation und Versuchsbedingungen .....   | 242        |
| 4.3.2    | Chemikalien .....   | 242        |
| 4.3.3    | Retentionszeiten und daraus abgeleitete Größen .....  | 242        |
| 4.4      | Messungen zur Kapillarelektrophorese (CE) .....   | 248        |
| 4.4.1    | Instrumentation und Versuchsbedingungen .....   | 248        |
| 4.4.1.1  | Erster Screeningabschnitt: $\alpha$ -CD, $\beta$ -CD, $\gamma$ -CD, HP- $\alpha$ -CD, HP- $\beta$ -CD, HP- $\gamma$ -CD ..... | 248        |
| 4.4.1.2  | Zweiter Screeningabschnitt: DM- $\beta$ -CD, TM- $\alpha$ -CD, TM- $\beta$ -CD, TM- $\gamma$ -CD .....                        | 249        |
| 4.4.1.3  | Dritter Screeningabschnitt: CM- $\alpha$ -CD, CM- $\beta$ -CD, CM- $\gamma$ -CD, HS- $\beta$ -CD .....                        | 250        |
| 4.4.2    | Chemikalien .....   | 250        |
| 4.4.3    | Migrationszeiten der Analyte und daraus abgeleitete Größen .....  | 251        |
| 4.5      | Rechnungen zu Neuronalen Netzen (ANN) .....   | 338        |
| 4.5.1    | Eingesetzte Hardware .....  | 338        |
| 4.5.2    | Eingesetzte Software .....  | 338        |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 4.6      | Messungen zur Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) .....  | 338        |
| 4.6.1    | Instrumentation und Versuchsbedingungen .....  | 338        |
| 4.6.2    | Chemikalien .....  | 338        |
| 4.7      | Mikrokalorimetrie (MC) .....   | 339        |
| 4.7.1    | Instrumentation und Versuchsbedingungen .....  | 339        |
| 4.7.2    | Chemikalien .....  | 339        |
| 4.8      | Rechnungen zur Molekulardynamik (MD) .....   | 341        |
| 4.9      | Synthese von gebundenen Lactolen als chiraler Modellselektor .....   | 342        |
| 4.9.1    | [2 <i>R</i> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-ol .....   | 342        |
| 4.9.2    | [2 <i>S</i> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )]- <i>N,N</i> -Bis(phenylmethyl)-(octahydro-2-hydroxy-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonamid ..... | 343        |
| 4.9.3    | [3a <i>R</i> -(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-8,8-Dimethyl-octahydro-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäure .....   | 344        |
| 4.9.4    | [3a <i>R</i> -(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-8,8-Dimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäurechlorid .....                            | 345        |
| 4.9.5    | [2 <i>S</i> -(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-2,2'-Oxy-bis-[octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-methansulfonsäurechlorid] .....                         | 346        |
| 4.9.6    | Trägerfixierung von Campherlactol an Aminokieselgel .....  | 347        |
| 4.9.7    | Trägerfixierung von Campherlactol an Aminopolystyrol .....   | 348        |
| 4.9.8    | Trägerfixierung von Campherlactol an Bioranglas .....  | 349        |
| 4.9.9    | Trägerfixierung von Campherlactol an Aminopolystyrol II .....  | 350        |
| 4.10     | Datenbanken .....  | 351        |
| 4.10.1   | Eingesetzte Hardware .....   | 351        |
| 4.10.2   | Eingesetzte Software .....   | 351        |
| 4.10.3   | Eingesetzte Datenbanken .....  | 351        |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>   | <b>353</b> |
| <b>6</b> | <b>Anhang – Die Datenbank Chirbase .....</b>   | <b>361</b> |
| 6.1      | Übersicht über Chirbase .....  | 361        |
| 6.2      | Chirbase/GC .....  | 362        |
| 6.3      | Chirbase/Flavor .....  | 371        |
| 6.4      | Chirbase/CE .....  | 374        |
| <b>7</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>383</b> |
| <b>8</b> | <b>Abstract .....</b>  | <b>402</b> |



## Abkürzungen und Symbole

|                |  |
|----------------|--|
| 3H             | Arylgruppe mit 3 benachbarten C-H-Einheiten im Ring                              |
| 4H             | Arylgruppe mit 4 benachbarten C-H-Einheiten im Ring                              |
| $\alpha_m$     | Migrationstrennfaktor in der Kapillarelektrophorese                              |
| AI             | <i>artificial intelligence</i> – Künstliche Intelligenz                          |
| ANN            | <i>artificial neural network</i> – Künstliches Neuronales Netz                   |
| BPN            | <i>backpropagation network</i> – Backpropagation-Netzwerk                        |
| CD             | Cyclodextrin   |
| CDA            | <i>chiral derivatizing agent</i> – Chirales Derivatisierungsmittel               |
| CE             | <i>capillary electrophoresis</i> – Kapillarelektrophorese                        |
| CEC            | <i>capillary electrochromatography</i> – Kapillarelektrochromatographie          |
| CGE            | <i>capillary gel electrophoresis</i> – Kapillargelelektrophorese                 |
| CIEF           | <i>capillary isoelectric focussing</i> – Kapillarisoelektrische Fokussierung     |
| CLSR           | <i>chiral lanthanide shift reagent</i> – Chirales Lanthanid-Verschiebungsreagenz |
| CM             | Carboxymethyl  |
| CP-MAS         | Cross Polarization-Magic Angle Spinning  |
| CPG            | <i>controlled pore glass</i> – Kontrolliert poröses Glas                         |
| CSA            | <i>chiral solvating agent</i> – Chirales Solvatisierungsmittel                   |
| CSP            | <i>chiral stationary phase</i> – Chirale stationäre Phase                        |
| CZE            | <i>capillary zone electrophoresis</i> – Kapillarzonenlektrophorese               |
| $\Delta\delta$ | Differenz der chemischen Verschiebungswerte [ppm]                                |
| $\delta$       | Chemische Verschiebung [ppm]   |
| $-\Delta G^0$  | Freie Komplexbildungsenthalpie [ $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]              |
| $-\Delta H^0$  | Komplexbildungsenthalpie [ $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]                    |
| $\Delta S^0$   | Komplexbildungsentropie [ $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ]   |
| DAD            | Diodenarraydetektor  |
| DB             | <i>database</i> – Datenbank  |
| DCM            | Dichlormethan  |
| DIBALH         | Diisobutylaluminiumhydrid  |
| DM             | 2,6-Di-O-methyl  |
| ds             | <i>degree of substitution</i> – Substitutionsgrad                                |
| $E$            | <i>total energy</i> – Gesamtenergie [ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]        |

|           |   |
|-----------|---|
| EI-MS     | Elektronenstoßionisations-Massenspektrometrie   |
| EOF       | <i>electroosmotic flow</i> – Elektroosmotischer Fluss   |
| FD-MS     | Felddesorptions-Massenspektrometrie   |
| FID       | Flammenionisationsdetektor  |
| <i>FQ</i> | Flexibilitätsquotient   |
| GC        | <i>gas chromatography</i> – Gaschromatographie  |
| HDO       | Halbschweres Wasser (Wasser-d <sub>1</sub> )  |
| HMDS      | Hexamethyldisilazan   |
| HP        | Hydroxypropyl   |
| HPCE      | <i>high performance capillary electrophoresis</i> – Hochleistungskapillarelektrophorese                     |
| HPLC      | <i>high performance liquid chromatography</i> – Hochleistungsflüssigkeitschromatographie                    |
| HS        | 6-O-Sulfato   |
| IR        | Infrarot  |
| ITP       | <i>isotachopheresis</i> – Isotachophorese   |
| <i>K</i>  | Bindungskonstante [ $l \cdot mol^{-1}$ ]  |
| LC        | <i>liquid chromatography</i> – Flüssigkeitschromatographie  |
| LSR       | <i>lanthanide shift reagent</i> – Lanthanid-Verschiebungsreagenz  |
| MC        | <i>microcalorimetry</i> – Mikrokalorimetrie   |
| MD        | <i>molecular dynamics</i> – Molekulardynamik  |
| MECC      | <i>micellar electrokinetic capillary chromatography</i> – Mizellarelektrokinetische Kapillarchromatographie |
| MEEKC     | <i>microemulsion electrokinetic chromatography</i> – Mikroemulsions-elektrokinetische Chromatographie       |
| MEKC      | <i>micellar electrokinetic chromatography</i> – Mizellarelektrokinetische Chromatographie                   |
| MM+       | {MM+}-Kraftfeld   |
| NMR       | <i>nuclear magnetic resonance spectroscopy</i> – Kernspinresonanzspektroskopie                              |
| NOE       | <i>nuclear Overhauser effect</i> – Kern-Overhauser-Effekt   |
| OD        | <i>outer diameter</i> – Außendurchmesser  |
| $R_m$     | Migrationsretardierungsfaktor in der Kapillarelektrophorese   |
| $R_{suc}$ | Erfolgsquote in der Kapillarelektrophorese  |
| RT        | Raumtemperatur  |
| SFC       | <i>supercritical fluid chromatography</i> – Superkritische Flüssigchromatographie                           |

|       |   |
|-------|---|
| SOM   | <i>self-organizing map</i> – Selbstorganisierende Karte |
| Tbdms | Tertiärbutyldimethylsilyl                               |
| THP   | Tetrahydropyran   |
| TM    | 2,3,6-Tri-O-methyl                                      |



# 1 Einleitung

## 1.1 Chiralität

Die historische Entwicklung der Stereochemie wurde 1974 anlässlich des hundertjährigen Jubiläums der Pionierarbeiten von Van 't Hoff [1, 2] und Le Bel [3] ausführlich gewürdigt [4]. Obwohl der Strukturbegriff viele Zweige der Chemie zweifellos befruchtet hat, ist die kritische Zurückhaltung von Zeitgenossen wie Kolbe [5] aus heutiger Sicht ohne Weiteres zu begrüßen. Eine Zusammenfassung dieser Kritik findet sich zum Beispiel bei Kopenhagenhofer [6].

Chiralität ist in ihrer allgemeinen Definition eine Eigenschaft, die ein beliebiges Objekt von seinem Spiegelbild differenziert. In der Anwendung des Chiralitätsbegriffes auf Moleküle wird häufig übersehen, daß die klassische Vorstellung einer räumlichen Struktur von Molekülen mit den Regeln der Quantenmechanik kollidiert. Sie macht erst dann wieder einen Sinn, wenn man effektive Potentiale einführt, wobei die Atomkerne lokalisiert gedacht werden, z.B. im Rahmen der Born-Oppenheimer-Näherung. Folgerichtig hat Wooley [7] darauf hingewiesen, daß die zeitunabhängige Schrödinger-Gleichung für beide Enantiomere, d.h. Bild und Spiegelbild, die selbe Lösung besitzt. Damit im Einklang steht das Postulat, daß innerhalb unendlich langer Zeiträume eine Inversion einer Form in den Antipoden stattfinden kann, indem die Energiebarriere der Racemisierung einfach durchtunnelt wird [8]. In endlichen Zeiträumen wird eher die thermische Racemisierung über einen achiralen angeregten Zustand in Betracht gezogen. Zahlreiche Verbindungen, die gemeinhin als achiral bezeichnet werden, wie z.B. Ethan, treten in Wirklichkeit weitgehend in chiralen Konformationen auf, die sich jedoch über achirale Energieminima miteinander rasch ins Gleichgewicht setzen. Bei Berücksichtigung der Rotationsschwingungsanregung können selbst für das im Grundzustand tetraedrische Methan kurzlebige chirale Zwischenstufen auftreten (dynamische Chiralität) [9]. Eine praxisorientierte Definition des Phänomens der Enantiomerie geht vom menschlichen Erfahrungsraum aus:

Akzeptable Lagerungsstabilität der getrennten Formen bei Raumtemperatur im Verlauf einiger Jahre ist überall dort zu fordern, wo Enantiomere präparativ getrennt oder in angereicherter Form synthetisiert werden, um sie als Wirkstoffe oder für Grundlagenstudien einzusetzen. Dies setzt voraus, daß zwischen den Enantiomeren eine Racemisierungsbarriere von  $> 20$  kcal/mol besteht.

Das menschliche Bedürfnis nach vollkommener Symmetrie hat zu einer oft ungerechtfertigten Überhöhung des Symmetriebegriffs geführt. So sind die physikalischen Eigenschaften von Enantiomeren selbst in „achiraler“ Umgebung nicht exakt gleich, obwohl dies auch heute noch in den meisten Lehrbüchern behauptet wird [10, 11]. Tatsächlich ist innerhalb der Welt der

Materie die Parität verletzt, wie aus dem klassischen Experiment von Lee und Yang folgt [12, 13]. Die Kopplung zwischen Elektronen und Nukleonen über die schwache Wechselwirkung durch Austausch eines  $W^+$ -Bosons kann (im Gegensatz zur schwachen Wechselwirkung über das  $Z^0$ -Boson) nur dann erfolgen, wenn beide Elementarteilchen linkshändig polarisiert sind [14]. Mithin ist das echte Spiegelbild eines Moleküls aus Materie ein Molekül aus Antimaterie, während Enantiomere sich in der Welt der Materie in allen physikalischen Eigenschaften unterscheiden, insbesondere im Energieinhalt und in den Kernabständen. Tranter hat für das Paar L-Alanin/D-Alanin einen Energieunterschied von  $-3.58 \cdot 10^{-20}$  a.u. ( $-2 \cdot 10^{-17}$  kcal/mol) berechnet [15]. Daraus folgt ein statistisch zu erwartender Überschuß des L-Antipoden von  $10^6$  Molekülen pro Mol.

Ein Racemat sollte auch nicht als eine 1:1-Mischung der beiden Enantiomeren definiert werden, sondern als Mischung in einem Verhältnis, das dem statistischen Erwartungswert bei gleichwahrscheinlicher Bildung der Enantiomeren entspricht. Dieser Punkt wird oft übersehen. Nach der statistischen Thermodynamik ist die mittlere Abweichung von der Gleichverteilung gleich der Quadratwurzel der Teilchenzahl. Für 1 Mol (ca.  $6 \cdot 10^{23}$  Moleküle) erwartet man einen Überschuß von ca.  $8 \cdot 10^{11}$  Molekülen eines beliebigen der beiden Antipoden. Sofern die postulierte [15] minimale Bevorzugung der L-Aminosäuren im statistischen Rauschen der Enantiomerenverteilung untergeht, kann sie nicht als Ursache der biomolekularen Chiralität verantwortlich gemacht werden.

## 1.2 Chirale Wirkstoffe

Die praktische Bedeutung der molekularen Chiralität resultiert aus den Wirkunterschieden von Enantiomeren. Diese kann man sich zu Nutze machen bei der Aufklärung von Strukturen und Mechanismen in Chemie [16, 17], Biochemie [18–20] und Pharmazie [21, 22]. In zunehmendem Maße werden enantiomerenangereicherte Wirkstoffe in der Medizin sowie auch in der Landwirtschaft zu einem gewichtigen ökonomischen und ökologischen Faktor, siehe Tab. 1 und 3.

Bild und Spiegelbild eines chiralen Arzneistoffes unterscheiden sich in der gewünschten pharmakologischen Wirkung wie auch in den unerwünschten Nebenwirkungen [23–28]. Dem japanischen Beispiel folgend fordern nun sowohl die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) als auch die europäischen Zulassungsbehörden umfangreiche Tests der getrennten Enantiomeren eines Arzneistoffes [29–32], Racemate werden nur noch in gut begründeten Fällen zugelassen.

Der Weltmarkt für chirale Arzneistoffe war im Jahre 1999 bereits auf 115 Mrd. US-Dollar angewachsen, und auf über 146 Mrd. US-Dollar für 2003 [33]. Künftig auslaufende Patente von Racematen werden oft durch die entsprechenden enantiomeren Formen ersetzt. Eine weitere Verschiebung zugunsten der Enantiomeren resultiert aus der hohen Quote (etwa  $\frac{3}{4}$  bezogen auf den Anteil der chiralen Pharmaka) bei den Neuzulassungen.

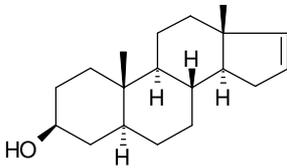
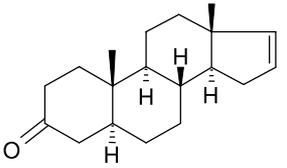
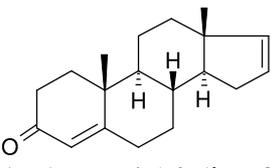
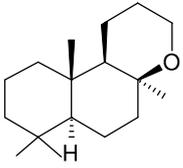
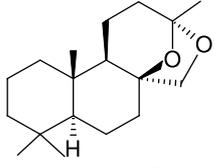
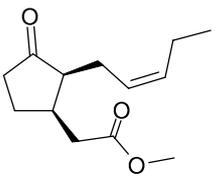
Tab. 1: Stereochemische Reinheit des aktiven Inhaltsstoffs unter den „Top 10“ der ärztlich verordneten Medikamente, USA, 2005

| <b>Rang</b> | <b>Produkt</b> | <b>Aktiver Inhaltsstoff</b> | <b>Form des Inhaltsstoffes</b> |
|-------------|----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| 1           | Lipitor        | Atorvastatin                | <i>Enantiomer</i>              |
| 2           | Zocor          | Simvastatin                 | <i>Enantiomer</i>              |
| 3           | Nexium         | Esomeprazole                | <i>Enantiomer</i>              |
| 4           | Prevaid        | Lansoprazole                | Racemat                        |
| 5           | Advair Diskus  | Fluticasone<br>Salmeterol   | <i>Enantiomer</i><br>Racemat   |
| 6           | Plavix         | Clopidogrel                 | <i>Enantiomer</i>              |
| 7           | Zoloft         | Sertraline                  | <i>Enantiomer</i>              |
| 8           | Epogen         | Epoetin alfa                | biologisch                     |
| 9           | Procrit        | Epoetin alfa                | biologisch                     |
| 10          | Aranesp        | Darepoetin alfa             | biologisch                     |

(Ranking basiert auf „Top 10 Prescription Products by US Sales“, IMS-Health, IMS National Sales Perspectives, Jan. 2006)

Bei anderen Wirkstoffen ergibt sich ein ähnliches Bild: Die Enantiomeren von Agrochemikalien unterscheiden sich nicht nur in der Wirksamkeit, sondern auch in der Umweltbelastung. Bei Geruchs- und Geschmacksstoffen werden charakteristische Unterschiede der Enantiomeren beobachtet (Tab. 2) [34–37]. Zunehmende Verschärfungen der Zulassungsbestimmungen sind daher auch für racemische Geschmacks- und Geruchstoffe, Pestizide und Herbizide zu erwarten.

Tab. 2: Beispiele für Geruchsunterschiede von Enantiomeren [34]

| Verbindung  | Geruchsbeschreibung  | Ref.     |
|---|--|----------|
|  <p>5α-Androst-16-en-3β-ol</p>                       | <p>(3<i>S</i>,5<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>S</i>,10<i>R</i>,13<i>R</i>,14<i>S</i>)-(+)<br/>schweißig-urinartig,<br/>sehr schwach<br/>(3<i>R</i>,5<i>R</i>,8<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>S</i>,13<i>S</i>,14<i>R</i>)-(-) geruchlos</p>   | [38]     |
|  <p>5α-Androst-16-en-3-one</p>                       | <p>(5<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>S</i>,10<i>R</i>,13<i>R</i>,14<i>S</i>)-(+)<br/>schweißig-urinartig,<br/>schwacher musconartiger Geruch mit einer sandelholz-<br/>artigen Basisnote<br/>(5<i>R</i>,8<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>S</i>,13<i>S</i>,14<i>R</i>)-(-) geruchlos</p> | [38]     |
|  <p>Androsta-4,16-dien-3-one</p>                    | <p>(8<i>S</i>,9<i>S</i>,10<i>R</i>,13<i>R</i>,14<i>S</i>)-(+)<br/>urinartig, schweißig, holzartig,<br/>moschusartig<br/>(8<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>S</i>,13<i>S</i>,14<i>R</i>)-(-) geruchlos</p>   | [39]     |
|  <p>8,13-Epoxy-14,15,16-<br/>trinorlabdane</p>     | <p>(5<i>S</i>,8<i>S</i>,9<i>R</i>,10<i>S</i>)-(+)<br/>geruchlos<br/>(5<i>R</i>,8<i>R</i>,9<i>S</i>,10<i>R</i>)-(-)<br/>muffiger mentholartiger Geruch,<br/>holzartig-balsamische Note, kampherartig, fruchtig,<br/>Geruch ist verschieden von Ambra</p>                | [40, 41] |
|  <p>8,13:13,20-Diepoxy-14,<br/>15-dinorlabdane</p> | <p>(5<i>S</i>,8<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>S</i>,13<i>R</i>)-(-)<br/>geruchlos<br/>(5<i>R</i>,8<i>S</i>,9<i>S</i>,10<i>R</i>,13<i>S</i>)-(+)<br/>holzartiger Charakter, Ambraton,<br/>Geruch ist verschieden von Ambra</p>   | [40, 41] |
|  <p>Methyl Z-epijasmionate</p>                     | <p>(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-(+)<br/>starker Jasmingeruch<br/>(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-(-)<br/>geruchlos</p>  | [42]     |

Tab. 3: Industrielle Erträge aus „chiraler Technologie“

| <b>Jahr</b> | <b>Ertrag (Mrd. USD)</b> | <b>Jährliches Wachstum (%)</b> |
|-------------|--------------------------|--------------------------------|
| 1999        | 4.80                     |                                |
| 2000        | 5.40                     | 12.5                           |
| 2001        | 6.10                     | 13.0                           |
| 2002        | 7.00                     | 14.8                           |
| 2003        | 7.74                     | 10.6                           |
| 2004        | 8.57                     | 10.8                           |
| 2005        | 9.53                     | 11.1                           |
| 2006        | 10.61                    | 11.3                           |
| 2007        | 11.85                    | 11.7                           |
| 2008        | 13.28                    | 12.1                           |
| 2009        | 14.94                    | 12.5                           |

Die Erträge aus „chiraler Technologie“ werden 2009 nahezu 15 Mrd. USD erreichen (Quelle: Frost & Sullivan).

Im Gefolge dieses Trends ergibt sich ein rasch anwachsender Bedarf an chromatographischen Verfahren zur Trennung der Enantiomeren im analytischen und präparativen Maßstab [43, 44]. Dies betrifft nicht nur die fertigen Wirkstoffe, sondern auch Zwischenprodukte, die durch moderne asymmetrische Synthesen oder auch über enzymatische Verfahren gewonnen werden. Bei Lebensmittelzusätzen können Verfälschungen über die chromatographische Enantiomerenreinheit treffsicher entlarvt werden, insbesondere in der Kopplung mit Isotopenbestimmungen [34].

### 1.3 Cyclodextrine und Derivate

Cyclodextrine [45] sind enzymatisch gewonnene, cyclische Oligosaccharide, die aus  $\alpha$ -1,4-verknüpften D-Glucopyranose-Einheiten bestehen (Abb. 1). Je nach der Ringgröße unterscheidet man  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin (6, 7 bzw. 8 Glucosebausteine); höhere Cyclooligomere [46] haben bislang keine breite Verwendung gefunden.

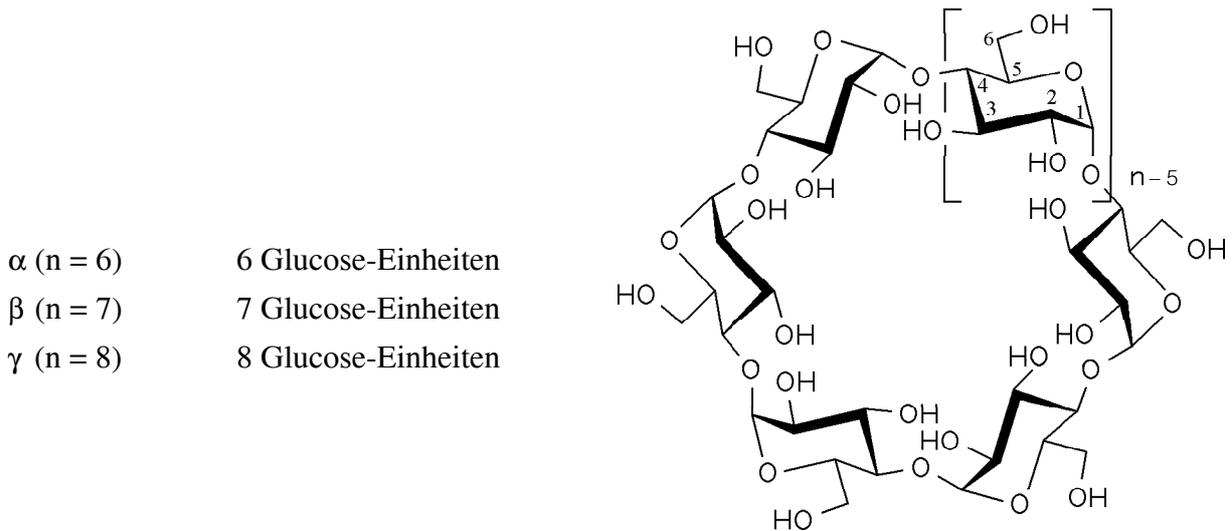


Abb. 1: Struktur von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin

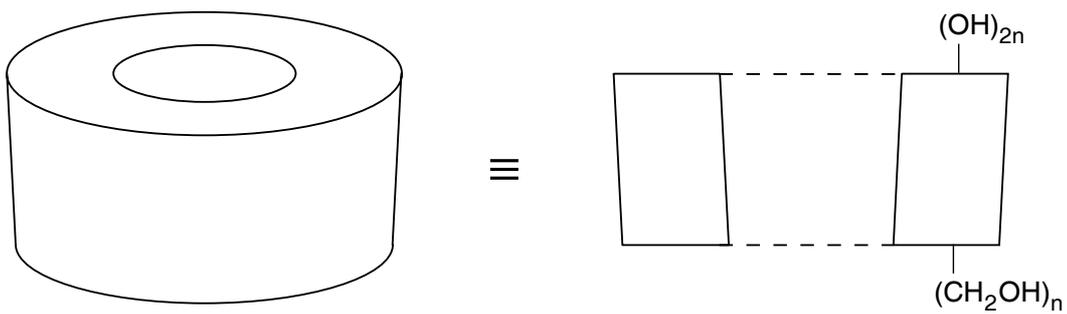


Abb. 2: Schematische Darstellung der Gestalt eines Cyclodextrinmoleküls

Da keine freie Drehbarkeit um die Bindungen, welche die Glucopyranose-Einheiten miteinander verknüpfen, besteht, haben die Cyclodextrine konische Gestalt (Abb. 2). Die primären Hydroxygruppen der Zuckerreste befinden sich auf der engeren Seite des gebildeten Konus, während die

weitere Seite die sekundären Hydroxylgruppen trägt. Die häufigsten, in der Natur vorkommenden Cyclodextrine sind  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin. Von diesen drei Homologen wird  $\beta$ -Cyclodextrin (Abb. 3) aufgrund der Größe seiner Kavität, seiner Verfügbarkeit, seinem niederen Preis und anderer Eigenschaften als der nützlichste pharmazeutische Komplexbildner angesehen [47].

Jedoch ist  $\gamma$ -CD in wässrigem Medium wesentlich besser löslich als  $\beta$ -CD und hat relativ gute Komplexierungseigenschaften. Somit kann  $\gamma$ -CD für bestimmte pharmazeutische Zubereitungen durchaus ein besseres Hilfsmittel sein als  $\beta$ -CD [47]. Während Cyclodextrine mit weniger als sechs Glucopyranose-Einheiten aufgrund sterischer Faktoren nicht existieren, wurden jedoch Cyclodextrine gefunden, die mehr als acht Einheiten enthalten; allerdings sind ihre Fähigkeiten zur Komplexierung im allgemeinen geringer als bei  $\beta$ -Cyclodextrin und somit sind sie von geringerem pharmazeutischem Interesse [47].

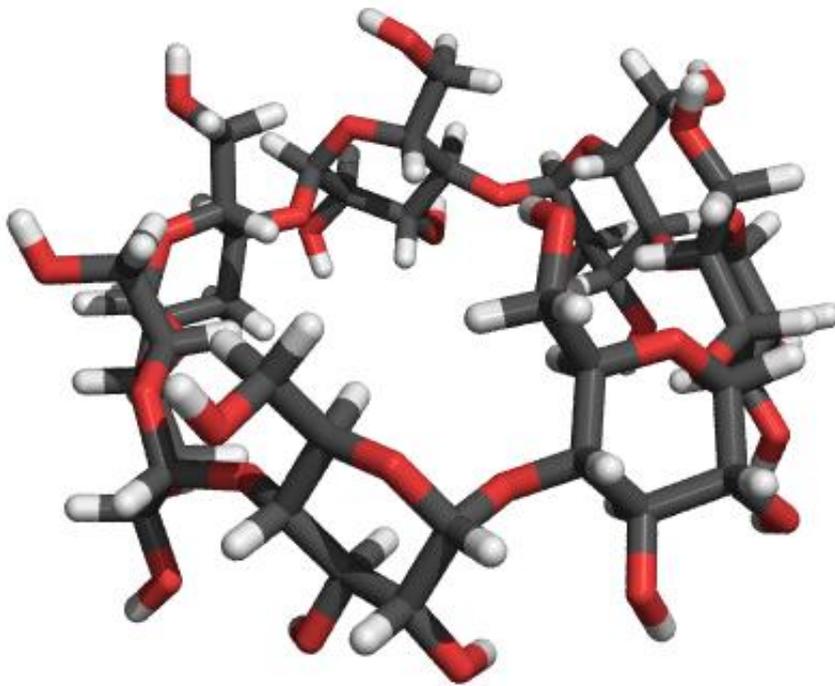


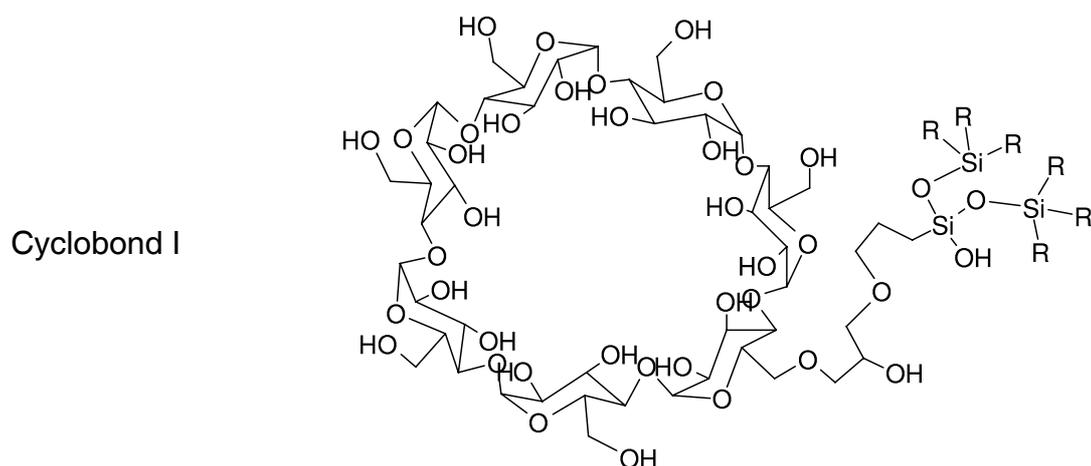
Abb. 3: Stabmodell von  $\beta$ -Cyclodextrin

Über Cyclodextrine werden jährlich Tausende von wissenschaftlichen Artikeln und Abstracts veröffentlicht, von denen eine große Anzahl Arzneistoffe und arzneistoffverwandte Produkte behandelt [47]. Darüberhinaus wurden zahllose Entwicklungen beschrieben, die Cyclodextrine enthalten [47].

Die Besonderheit der Cyclodextrine liegt zum einen darin, daß sie durch ihre nach außen weisenden Hydroxylgruppen wasserlöslich und chemisch modifizierbar sind. Zum anderen können sie in ihren hydrophoben Hohlraum (Durchmesser 5–8 Å) lipophile Gastmoleküle einlagern [48]. Aufgrund dieser Eigenschaften werden sie als Hilfsmittel eingesetzt, um schlecht lösliche Verbindungen in Wasser zu solubilisieren. Dies kann für Arzneistoffe wichtig sein, um deren Bioverfügbarkeit im Organismus zu erhöhen [49–51]. Außerdem können mit Cyclodextrinen lipophile Substanzen von einer organischen in eine wäßrige Phase extrahiert werden. Mit ihnen ist es zudem möglich, Reaktionen an lipophilen Substanzen in Wasser statt in organischen Lösungsmitteln durchzuführen. Nicht zu vergessen ist auch ihr Anwendungspotential im Bereich chromatographischer Trennverfahren. Dank ihrer Chiralität sind Cyclodextrine in der Enantiomerenanalytik von großer Bedeutung [52–54].

### ***Einsatz von Cyclodextrinen in der Flüssigkeitschromatographie (LC)***

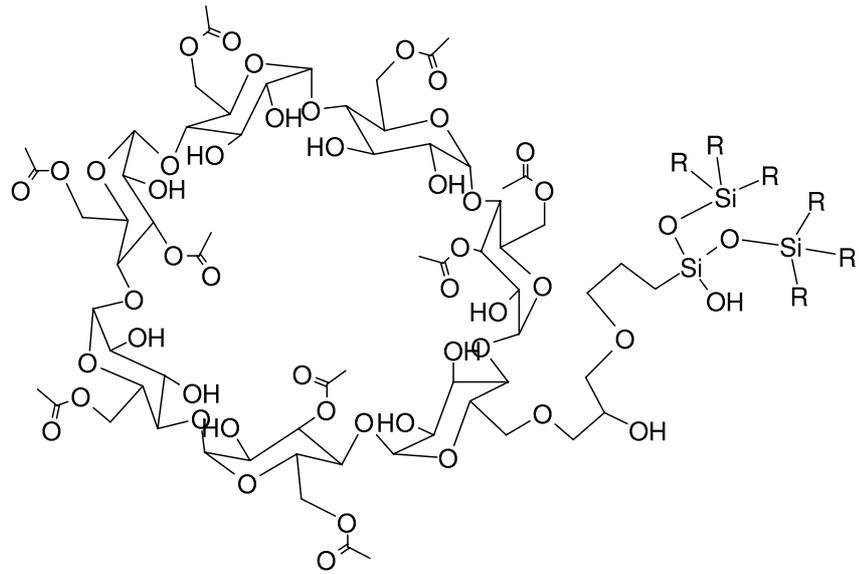
Cyclodextrinstationärphasen werden durch Anbindung des CD-Moleküls an Silicagel gebildet (Abb. 4). Die Abdeckung mit Cyclodextrinringen wurde durch Ward und Armstrong optimiert [55], jedoch ist die Abdeckung der Oberfläche immer noch begrenzt, was zu einer limitierten Kapazität für präparative Trennungen führt.



β-Cyclodextrin kovalent gebunden an  
Glycidoxypropylsilica (II = gamma, III = alpha)

Abb. 4: Typische Cyclodextrinphasen in der LC [56], Teil 1

Cyclobond I Ac



Acetyl- $\beta$ -Cyclodextrin kovalent gebunden an  
Glycidoxypropylsilica

Abb. 4: Typische Cyclodextrinphasen in der LC [56], Teil 2

Die Geschwindigkeiten der Einschlüsse sind relativ langsam, was zu einer schlechten Peakform führt und auch den Einsatz von Cyclodextrinen als präparative Phasen einschränkt.

Später wurde eine neue Reihe von modifizierten Cyclodextrinen entwickelt, die die Bandbreite der Analyten erweitern, die getrennt werden können. Außerdem wurden einige auch in der GC eingesetzt. Die Derivate werden durch Anbindung verschiedener Gruppen an die Hydroxylgruppen des Cyclodextrins gebildet. Hierzu zählen Acetyl (analog zu acetylierter Cellulose), (*S*)-Hydroxypropyl, (*S*)- oder (*R*)-Naphthylethylcarbamate (analog zu Naphthylphasen vom Pirkle-Typ), 3,5-Dimethylphenylcarbamate (analog zu Chiracell OD-Säulen) und Cyclobond PT-*para*-toluylester.

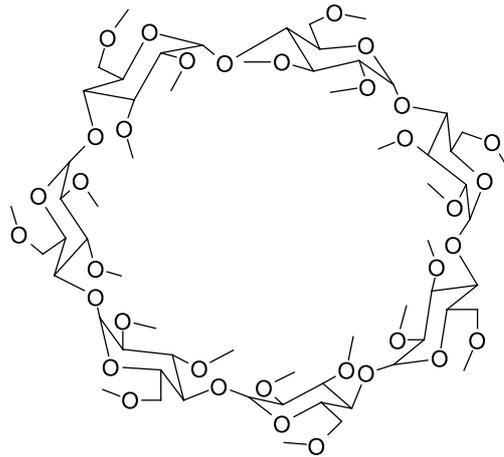
Diese CD-Analoga der entsprechenden Cellulosephasen sind beträchtlich stabiler und erlauben auch einen Reversed-Phase-Betrieb. Diese Phasen haben im Vergleich zu nativen Cyclodextrinen eine verbesserte Kapazität für präparative Trennungen und auch verbesserte chirale Erkennung [57, 58].

## *Einsatz von Cyclodextrinen in der Gaschromatographie (GC)*

Juvancz [59] empfiehlt bei der empirischen Auswahl von stationären Phasen für ein neues Trennproblem in der GC folgende Reihenfolge:

Permethyl- $\beta$ -CD  $\gg$  6-Tbdms-2,3-methyl- $\beta$ -CD  $>$  3-Butyryl-2,6-pentyl- $\gamma$ -CD  $>$  Perpentyl- $\alpha$ -CD

Permethyl- $\beta$ -CD



6-Tbdms-  
2,3-methyl- $\beta$ -CD

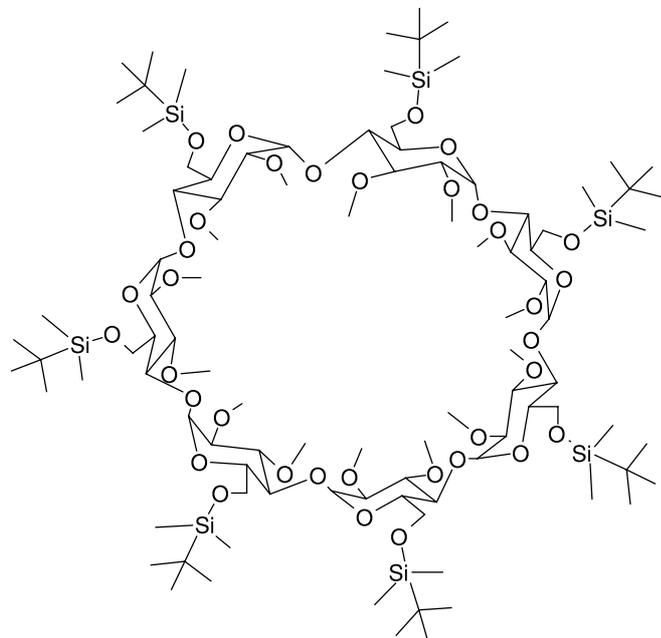
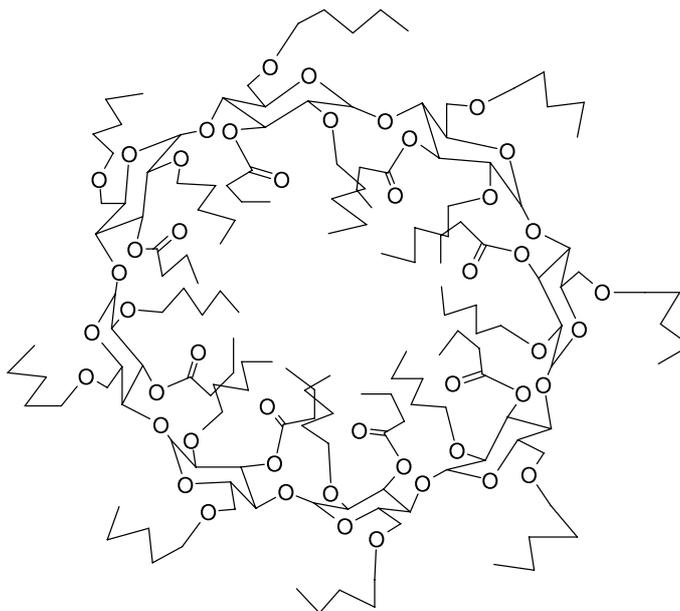


Abb. 5: Cyclodextrine als chirale Additive zur Stationären Phase in der GC, Teil 1

3-Butyryl-  
2,6-pentyl- $\gamma$ -CD



Perpentyl- $\alpha$ -CD

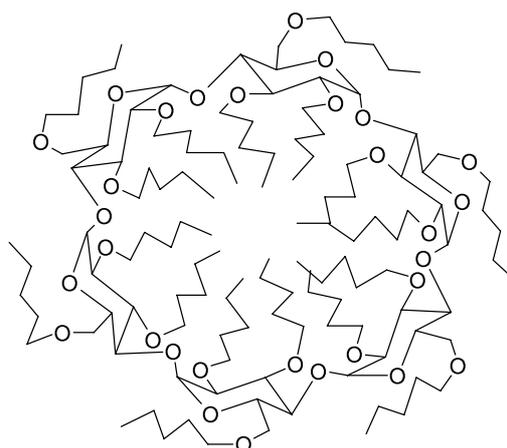


Abb. 5: Cyclodextrine als chirale Additive zur Stationären Phase in der GC, Teil 2

Diese chiralen Zusätze (Abb. 5) werden in der Regel in einer achiralen Silicon-Matrix gelöst (15–50%). Mehr als 25 CSPs auf der Basis von Cyclodextrinen sind kommerziell erhältlich. Eine zielgerichtete Durchdringung des gesammelten Wissens auf diesem Gebiet erlaubt die Datenbank Chirbase/GC (siehe Anhang).

Die Absenkung der Analysentemperatur bewirkt in der Regel eine Zunahme der Trennfaktoren  $\alpha$  der Enantiomeren. Der Anstieg der Enantioselektivität bei tieferen Temperaturen ermöglicht die Anwendung kürzerer Säulen, wodurch die Analysedauer drastisch reduziert wird. Eine achirale Derivatisierung der Enantiomeren (auch cyclische Derivate) kann ebenfalls die Auflösung der Enantiomere stark verbessern.

## *Einsatz von Cyclodextrinen in der Kapillarelektrophorese (CE)*

Juvancz referierte 581 Publikationen über die Anwendung von CDs als CSAs (Abb. 6) in der CE [59, 60]. Dabei wurden native CDs am häufigsten verwendet. Wie wir im Folgenden zeigen, bieten geeignete Derivate erhebliche Vorteile. Weitere Details siehe die entsprechenden experimentellen und statistischen Kapitel der vorliegenden Arbeit.

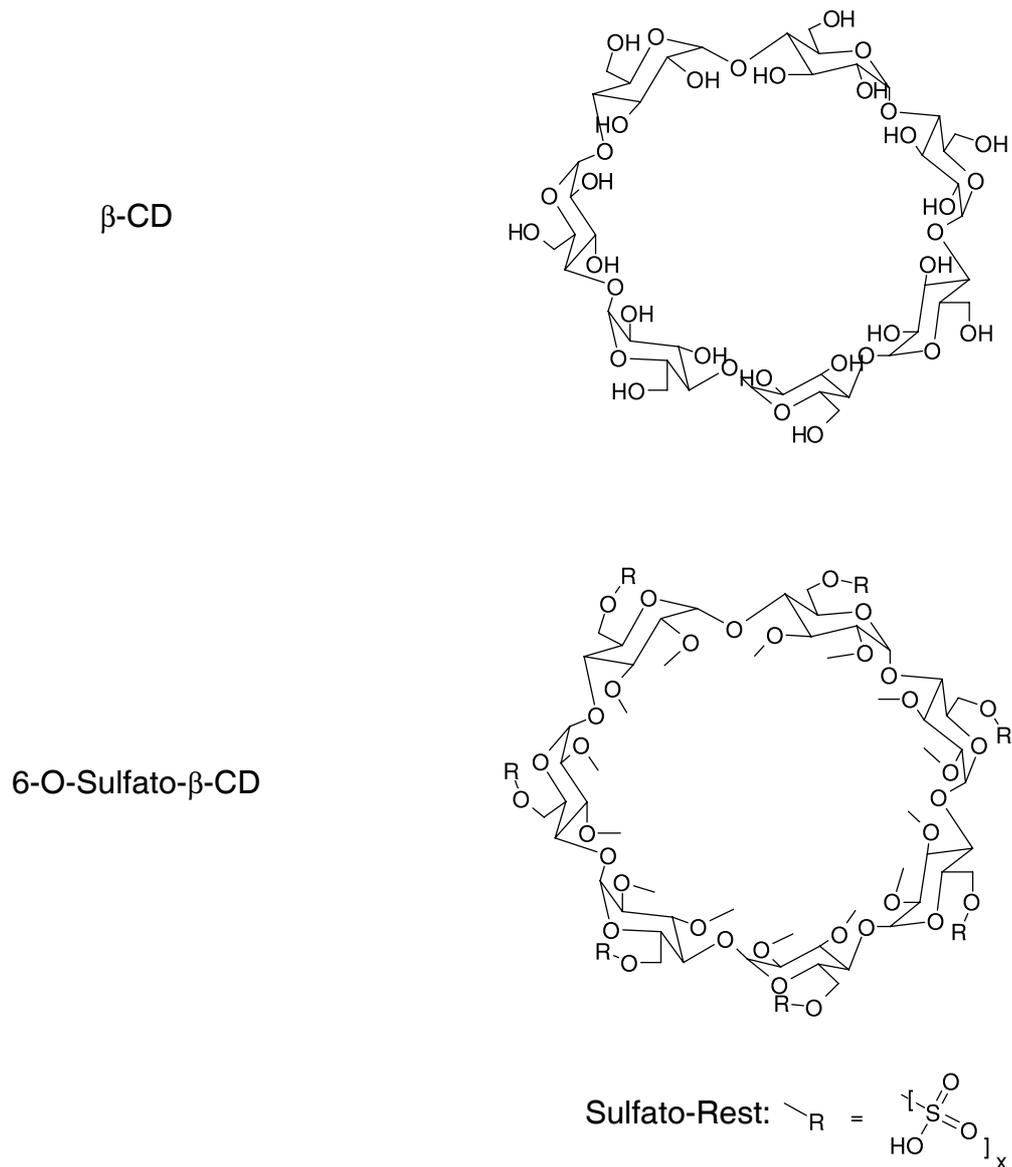


Abb. 6: Cyclodextrine als chirale Additive zur Mobilen Phase in der CE. Zahlreiche weitere Beispiele siehe Kap. 3.2 und Exp. Teil

## 2 Problemstellung

Trotz der enormen Bedeutung der enantiomerenreinen Pharmaka gab es zu Beginn der Arbeit nur wenige Messungen mit analytischen Trennverfahren, die sich mit genügend vielen Substanzen beschäftigt hatten. Die Variationsbreite der verwendeten Substanzen reichte in der Regel nicht aus, um einen Zusammenhang zwischen Molekülstruktur und den chromatographischen beziehungsweise elektrophoretischen Eigenschaften (Retention, Enantiomeren-trennung) abzuleiten. Wie so oft in der Organischen Chemie, aber auch in der Analytischen Chemie, gibt es viele Einzelergebnisse, aber wenig vergleichbare.

Daher wurde gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen ein umfassendes Screeningprogramm gestartet, welches folgende Ziele hatte: Zunächst wurden möglichst viele kommerziell eingesetzte basische Arzneistoffe gesammelt, die folgende Eigenschaften hatten: überwiegend basische Eigenschaften, ein stereogenes Zentrum. Aus den so erhaltenen 153 Enantiomeren-paaren hatten 86 Substanzen die für ein breites Screening in der Kapillarelektrophorese (CE) geforderten Löslichkeiten in wäßrigem Phosphatpuffer.

Hierbei sollten Strukturelemente in den chiralen Analyten herausgearbeitet werden, die in Gegenwart eines bestimmten Cyclodextrins signifikant zur Gesamtretention oder auch zur Enantiomeren-trennung beitragen. Die bisher in der Literatur bekannten Enantiomeren-trennungen durch CE sollten zusammen mit den hier erhaltenen Ergebnissen in der Molekül-datenbank Chirbase/CE festgehalten werden, mit dem Ziel, die Moleküle nach bestimmten Strukturelementen zu sortieren.

Zur weiteren gedanklichen Durchdringung der Arzneistoff-Cyclodextrin-Wechselwirkungen sollten dann künstliche Neuronale Netze eingesetzt werden. Diese basieren insbesondere auf assoziativen Prozessen, wie man sie auch bei Lernvorgängen im menschlichen Gehirn postuliert. Im Gegensatz zur sehr begrenzten Aufnahmefähigkeit des menschlichen Gehirns bieten diese den Vorteil, daß sie große Mengen an Strukturelementen und Details speichern und zueinander in Beziehung setzen können.

Als weitere Untersuchungsmethoden sollte die Gaschromatographie (GC) und die Kernreso-nanzspektroskopie (NMR) eingesetzt werden. In der GC ist die Einschränkung der aquatischen Löslichkeit unerheblich, es können also alle 153 im Screeningprogramm enthaltene Substanzen untersucht werden. Allerdings ist aufgrund der teilweise sehr geringen Flüchtigkeit nicht überall mit einem positiven Resultat zu rechnen. Darüberhinaus sollten noch 17 Arzneistoffe aus ande-rer Quelle eingesetzt werden, die entweder neutralen, sauren oder basischen Charakter haben. Begleitend zu diesen Trennexperimenten sollten ausgewählte, besonders vielversprechende

Arzneistoff-Cyclodextrin-Kombinationen durch Mikrokalorimetrie (MC) sowie 2D-NMR detailliert untersucht werden. Die abschließende Modellbildung kann mit molekulardynamischen Simulationen (MD) unterstützt werden.

Die Komplexbildung zwischen Arzneistoff und Cyclodextrin ist relativ schwach, die Enantiomerentrennung wenig effizient. Daher sollte in einem Pilotexperiment untersucht werden, ob eine solche Trennung auch über katalytisch getriggerte Molekülbindung möglich ist. Hierzu sollte ein polymergebundenes chirales Lactol synthetisiert werden, welches in der Lage ist, z.B. Aminogruppen eines Wirkstoffes als Aminal kovalent und enantioselektiv zu binden und nach Zugabe des aciden Katalysators gezielt vom Polymer abzulösen.

Dieses relativ umfangreiche Arbeitsprogramm ist nur zu bewältigen im reibungslosen Zusammenspiel mit internen und externen Kooperationspartnern. Es erfordert daher neben einem guten Teamgeist auch eine effiziente Kommunikation, sowie die Beherrschung aller involvierten Geräte, Programme und Datenschnittstellen.

## 3 Allgemeiner Teil

### 3.1 Enantiomerentrennung durch Gaschromatographie (GC)

#### 3.1.1 Einführung

Die Grundlagen dieses Gebietes [61–65] wurden kürzlich anlässlich der Verleihung der *Chirality Medal* von Schurig zusammengefaßt [44]. Spezielle Entwicklungen und Anwendungen finden sich u.a. bei Koppenhoefer [6] und anderen Autoren. Die von uns gepflegte Datenbank Chirbase/GC (siehe Anhang) hat die wesentlichen Fakten und Strukturen dieser Trennmethode zusammengefaßt. Sie enthält mehr als 8300 verschiedene Analyten und mehr als 700 chirale stationäre Phasen [66].

Bei der gaschromatographischen Enantiomerentrennung wird zum Beispiel ein rechtshändiger Selektor ( $R'$ ) in eine Trennsäule eingebracht. Durch reversible Wechselwirkung mit diesem Selektor werden rechtshändige und linkshändige Selektanden ( $R$  und  $S$ ) beim Durchströmen der Säule aufgetrennt.

Die erste Enantiomerentrennung von Aminosäuren wurde 1966 von Gil-Av et al. durch Derivatisierung und GC-Trennung an niedermolekularen L-Aminosäurephasen durchgeführt [67a]. Frank, Nicholson und Bayer haben 1977 den L-Valindiamidselektor an ein Polydimethylsiloxan gebunden (Chirasil-L-Val) und auf diese Weise die Enantioselektivität mit der gaschromatographischen Effizienz von Siliconen kombiniert. Quarzkapillarsäulen ( $25\text{ m} \times 0.25\text{ mm}$ ) wurden mit der chiralen Stationärphase belegt [67b].

Nach Koppenhoefer [68] kann eine gelungene Enantiomerentrennung insbesondere durch die Verwendung des Selektors mit entgegengesetzter Chiralität (Chirasil-D-Val) bewiesen werden, wobei Peakumkehr auftritt. Analog hierzu wurden beide Antipoden von Chirasil-Val von Bodenhöfer, Hierlemann, Seemann, Gauglitz, Koppenhoefer und Göpel auf die Sensorik angewandt und u.a. in *Nature* publiziert [69, 70].

Darüberhinaus leistete diese Technologie einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung der Enantioselektivität von Enzymreaktionen durch Koppenhoefer, Allmendinger und Brendle [6, 71] sowie bei der Trennung von Enantiomeren durch Destillation durch Koppenhoefer, Trettin und Christian [6, 72, 73]. Abb. 7 zeigt die Analyse von umkristallisiertem, hoch-enantiomerenangereichten L-Leucin an L- und D-Chirasil-Val durch Koppenhoefer, Muschalek, Hummel und Bayer [6, 74].

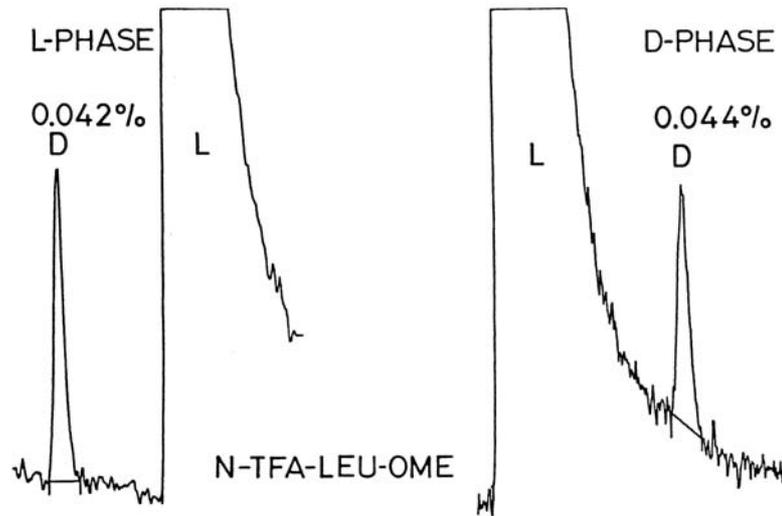


Abb. 7: Enantiomerenanalyse von N-TFA-Leu-OMe auf L- und D-Chirasil-Val [6]

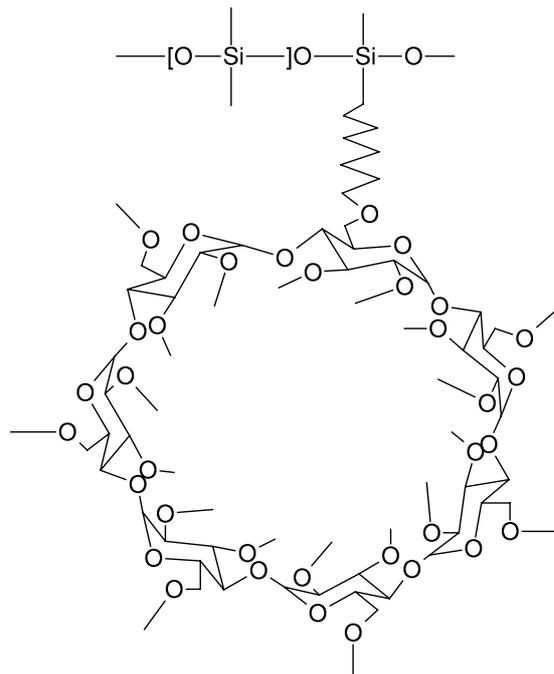


Abb. 8: Chirasil- $\beta$ -Dex

In Analogie zu Chirasil-Val benutzten Schurig et al. die Namen „Chirasil-Metal“ für polysiloxangebundene Metallkomplexe [75] und „Chirasil- $\beta$ -Dex“ für polysiloxangebundenes permethyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin [75, 76], siehe Abb. 8.

Chirasil- $\beta$ -Dex lässt sich thermisch auf der Quarzoberfläche von Fused-Silica-Kapillaren immobilisieren. Es kann deshalb in allen modernen chromatographischen und elektrophoretischen Methoden als universelle chirale Trennphase in offenen und gepackten Säulen eingesetzt werden. An einer 80 cm  $\times$  0.05 mm Fused-Silica-Kapillarsäule, die mit Chirasil- $\beta$ -Dex belegt wurde, lässt sich das Barbiturat Hexobarbital in allen verwendeten Trennverfahren in die Enantiomere trennen [44].

Die Polymerphase Chirasil- $\beta$ -Dex eignet sich im Prinzip auch zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung von derivatisierten Aminosäuren und von gesättigten chiralen Kohlenwasserstoffen. Kapillarsäulen, die mit Chirasil-L-Val, oder auch mit Chirasil- $\beta$ -Dex belegt wurden, befinden sich seit über drei Jahren im Weltraum auf dem Weg zum Kometen 67P/Churyumov-Gerasimenko zum Nachweis etwaiger extraterrestrischer Homochiralität als Teil der Rosetta-Mission der europäischen Raumfahrtbehörde [77].

Folgende Informationen lassen sich u.a. aus einer chromatographischen Enantiomerentrennung gewinnen:

Tab. 4: Peakparameter und davon abgeleitete Größen, nach Schurig [78]

|                     |                         |   |
|---------------------|-------------------------|---|
| 1) Peak-Retention:  | $K, -\Delta G$          | Gleichgewichtskonstante und Freie Enthalpie der Wechselwirkung des Analyten mit der stationären Phase       |
| 2) Peak-Trennung:   | $-\Delta_{S,R}\Delta G$ | Differenz der Freien Enthalpie der Enantiomere in der Wechselwirkung des Analyten mit der stationären Phase |
| 3) Peak-Koaleszenz: | $k, \Delta G^\ddagger$  | Geschwindigkeitskonstante und Freie Aktivierungsenergie der Enantiomerisierung                              |
| 4) Peak-Verhältnis: | $e_r$                   | Enantiomerenreinheit  |
| 5) Peak-Zuordnung:  | D vs. L                 | absolute Konfiguration  |

Hierzu einige kritische Anmerkungen und Ergänzungen:

Ad 1,2) Bei der chromatographischen Enantiomerentrennung eines Racemates an einer chiralen stationären Phase (CSP) erfolgt die molekulare Wechselwirkung meist schnell und reversibel. Die Enantioselektivität ist temperaturabhängig und könnte sich theoretisch bei einer bestimmten Temperatur der Säule umkehren [79]. In der Praxis beobachtete man dieses Phänomen nur bei einigen wenigen Beispielen: Schurig und Betschinger beschrieben die temperaturabhängige Enantiomerenumkehr von (*S*)-Isopropyloxiran an Nickel(II)-bis(3-heptafluorbutyryl-(1*R*,7*R*)-8-methylidencampherat, gelöst in Polydimethylsiloxan, als stationärer Phase [80]; hier liegen vermutlich mehrere Metallkomplexe nebeneinander vor. Koppenhoefer und Lin Bingcheng fanden die temperaturabhängige Enantiomerenumkehr der LLL- und DDD-Tri-Ala-Stereoisomeren als N-TFA-Methylester an Chirasil-Val [81]; hier tragen je nach Temperatur des Experiments die verschiedenen Amidgruppierungen in unterschiedlichem Ausmaß zur Trennung bei. Hartnäckige Versuche, eine solche Enantiomerenumkehr bei einfachen Strukturen zu zeigen, die sukzessive durch Einbau von einem oder mehreren Brom-Atomen in der Retention verzögert wurden, ergaben jedoch ein negatives Resultat: Zwar lassen sich die Retentionsdaten inkrementell aus den verwendeten Bausteinen in guter Näherung ableiten, und somit gut verstehen; jedoch wird ab einer bestimmten Grenztemperatur mit hoher Genauigkeit nur noch ein Peak beobachtet, der sich auch bei höheren Temperaturen nicht wieder aufspaltet [82].

Ad 3) Schurig et al. haben für die Pharmaka Contergan (Thalidomide), Oxazepam, Lorazepam, Temazepam, Chlortalidone und Enalapril relativ niedrige Enantiomerisierungsbarrieren durch GC bestimmt [77]; siehe auch Kap. 3.1.2 und die dort gezeigten Abbildungen.

Ad 4) Die Nachweisgrenze konnte durch Koppenhoefer und Mitarbeiter mit speziellen Methoden auf bis zu 0.01% des geringeren Enantiomers optimiert werden [6].

Ad 5) Oft wurde versucht, die Elutionsreihenfolge von Enantiomeren mit der Absolutkonfiguration in homologen Reihen zu korrelieren. Eine verlässliche Zuordnung von Absolutkonfigurationen ist indes nur mit Referenzsubstanzen möglich.

### 3.1.2 Ergebnisse des GC-Screening der Arzneistoff-Cyclodextrin-Wechselwirkungen

In der Tab. 5 sind die erfolgreichen GC-Trennungen der Enantiomeren von Arzneistoffen an Chirasil- $\beta$ -Dex in der Reihenfolge abnehmender Trennfaktoren  $\alpha$  aufgelistet. Die Retentionsdaten  $t_{R(2)}$ ,  $t_{R(0)}$  und  $k'_{(2)}$  finden sich im Experimentellen Teil. Die Messungen wurden an einer auf 2 m gekürzten Kapillarsäule durchgeführt, um die Retentionszeiten im moderaten Bereich zu halten. Hierzu ist anzumerken, daß Trennfaktoren  $\alpha$  generell temperaturabhängig sind [79, 83]. Aufgrund der praktischen Schwierigkeiten, solche underivatisierten Arzneistoffe überhaupt ohne Zersetzung am Ende einer GC-Säule wiederzufinden [84], wurde auf temperaturabhängige Messungen in der vorliegenden Arbeit dennoch verzichtet. Nichtsdestotrotz lassen sich bestimmte Kriterien festmachen, die eine erfolgreiche Trennung begünstigen. Dies sind einerseits möglichst viele und starr ausgerichtete Dipole [6], andererseits möglichst starre Molekülgeometrien; ähnliche Erkenntnisse wurden auch durch die systematische Auswertung von bestimmten Substanzklassen, z.B. von Vierringderivaten [85] mithilfe der Datenbank Chibase/GC gewonnen.

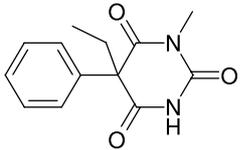
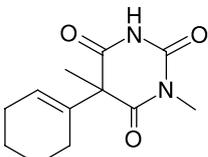
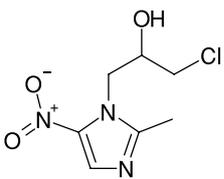
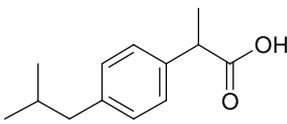
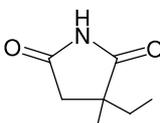
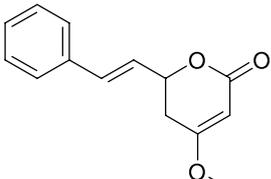
Die stark polaren Gruppen des Arzneistoffes tragen enorm zur Diskriminierung durch die chirale Cyclodextrinphase bei. Dies gilt insbesondere für die Nitrogruppe in Ornidazole, welches abgesehen von den Barbitalen die beste Trennung aufwies, gefolgt von den Carbonsäuren Ibuprofen und Pirprofen sowie dem Sulfon Chlormezanone. Die besonders herausragenden Enantiomerentrennungen von Hexobarbital und von Methylphenobarbital erklären wir mit der großen Zahl und der starren relativen Anordnung von vier Amidteilstrukturen. Das Thalidomide trägt zwar ebenfalls vier Amidteilstrukturen, diese bilden jedoch durch die freie Drehbarkeit der zentralen C-C-Bindung eine relativ variable räumliche Elektronenverteilung aus; dementsprechend ist der Trennfaktor  $\alpha_{150\text{ }^{\circ}\text{C}} \approx 1.08$  um eine Größenordnung geringer (bezogen auf den relativen Peakabstand) als bei den Barbituraten ( $\alpha_{150\text{ }^{\circ}\text{C}} \approx 1.8\text{--}1.9$ ).

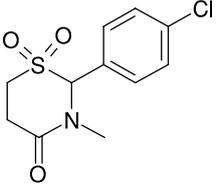
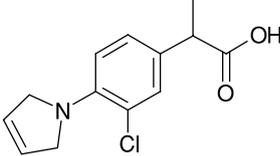
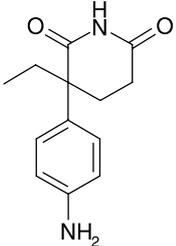
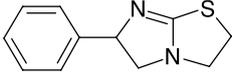
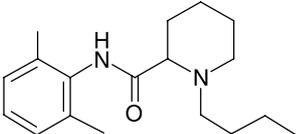
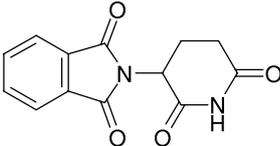
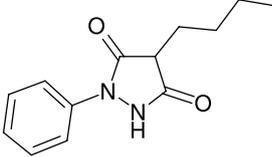
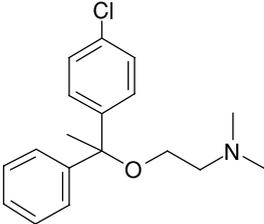
Die einfachen Imide mit zwei starr zueinander orientierten Amidteilstrukturen werden auch recht gut getrennt; dies betrifft die Arzneistoffe Aminoglutethimide, Glutethimide und Ethosuximide.

Die einfache Amidstruktur in Bupivacaine ist infolge des sperrigen 2,6-Dimethylphenylrings eindeutig orientiert und sterisch abgeschirmt; auch die tert.-Aminstruktur ist durch die aliphatischen Reste gut abgeschirmt, was zumindest für die Elution von Bedeutung ist.

Darüberhinaus ist die gute Trennbarkeit der Heterocyclen Tetramisol und Kavain bemerkenswert; beide enthalten starke Dipole, die relativ starr in das Molekülgerüst eingebettet sind.

Tab. 5: Erfolgreiche Enantiomerentrennungen von Arzneistoffen an Chirasil- $\beta$ -Dex

| Name                | Struktur  | Trennfaktor $\alpha$<br>(Temp.) | Bemerkung   |
|---------------------|---|---------------------------------|---|
| Methylphenobarbital |    | 1.903<br>(130 °C)               | sehr gute Trennung, sehr starke Dipole, 4 Amidteilstrukturen, starre Struktur |
| Hexobarbital        |    | 1.853<br>(130 °C)               | sehr gute Trennung, sehr starke Dipole, 4 Amidteilstrukturen, starre Struktur |
| Ornidazole          |   | 1.452<br>(130 °C)               | Dipole:<br>Heterocyclus, Nitro;<br>starre Teilstruktur                        |
| Ibuprofen           |  | 1.326<br>(115 °C)               | Dipol: freie Säure;<br>starre Teilstruktur                                    |
| Glutethimide        |  | 1.240<br>(120 °C)               | Dipole:<br>2 Amidteilstrukturen<br>starre Struktur                            |
| Ethosuximide        |  | 1.209<br>(90 °C)                | Dipole:<br>2 Amidteilstrukturen<br>starre Struktur                            |
| Kavain              |  | 1.183<br>(140 °C)               | Dipole: Enon, Styryl<br>starre Teilstrukturen                                 |

|                   |   |                   |  |
|-------------------|---|-------------------|--|
| Chlormezanone     |    | 1.180<br>(150 °C) | starke Dipole:<br>Sulfon und Amid<br>rigide Struktur                           |
| Pirprofen         |    | 1.133<br>(150 °C) | Dipol:<br>Carbonsäure, Betain (?)<br>rigide Struktur                           |
| Aminoglutethimide |    | 1.133<br>(145 °C) | Dipole: Succinimid =<br>doppeltes Amid<br>rigide Struktur                      |
| Tetramisol        |   | 1.114<br>(120 °C) | Dipole: Heterocyclus<br>rigide Struktur  |
| Bupivacaine       |  | 1.111<br>(120 °C) | Dipol: Amid<br>rigide Amidteilstruktur   |
| Thalidomide       |  | 1.079<br>(150 °C) | Dipole: zwei Imidgruppen;<br>bewegliche Teilstruktur<br>Enantiomerisierung (?) |
| Mofebutazone      |  | 1.011<br>(150 °C) | Dipole:<br>2 Amide mit Hydrazin;<br>bewegliche Teilstruktur                    |
| Chlorphenoxamine  |  | 1.005<br>(110 °C) | kein starker Dipol vor-<br>handen<br>bewegliche Teilstruktur                   |

Besonders aufschlussreich ist der Vergleich mit den Strukturen, die zwar eluiert, aber nicht in die Enantiomeren getrennt werden. Zum Beispiel wird das Kavain gut getrennt, während Dihydrokavain nur einen einzigen Peak zeigt; dieser Befund lässt sich mit der freien Drehbarkeit der Ethanobrücke im Dihydrokavain wie auch beim analogen Dihydromethysticin im Vergleich zur starren trans-Doppelbindung im Kavain erklären; siehe Abb. 9.

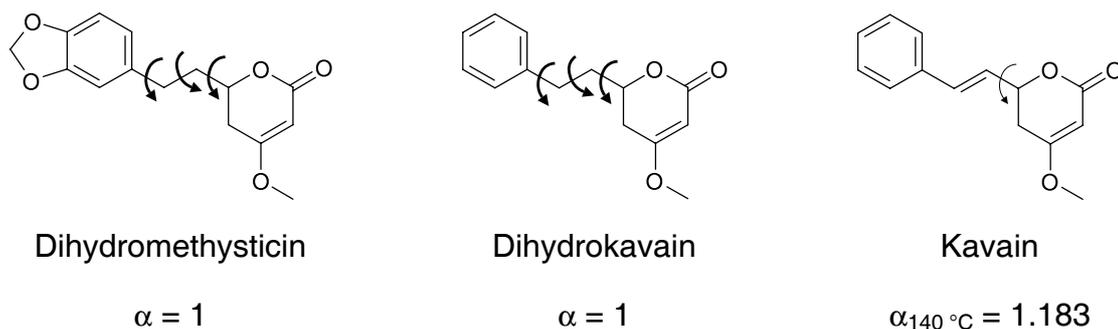


Abb. 9: Starre Struktur von Kavain durch Einschränkung der freien Drehbarkeit; siehe Tab. 5

Insgesamt wurden von den Substanzen, die die Säule passiert haben, 33 Beispiele nicht getrennt ( $\alpha = 1$ , siehe Tab. 26 im Experimentellen Teil). Hiervon tragen – abgesehen von Arylgruppen – 12 Substanzen keine polaren Mehrfachbindungen. Ein Paradebeispiel ist das Perhexilin, siehe Abb. 10.

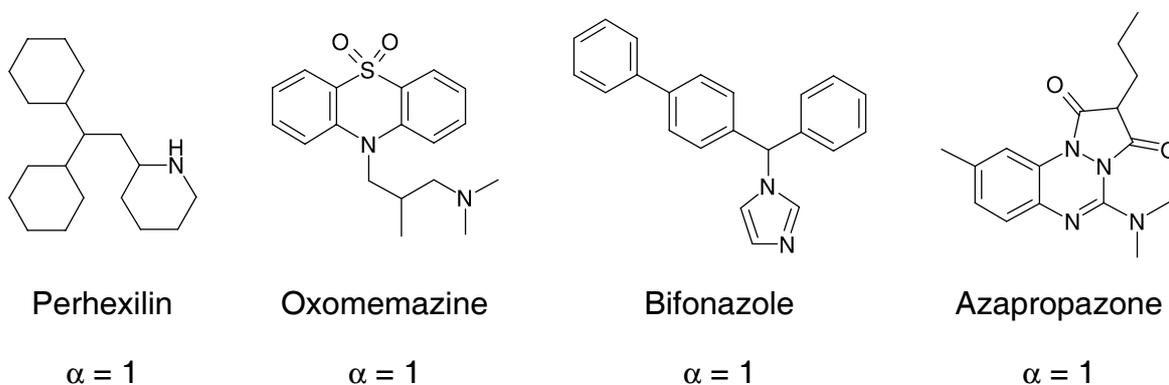


Abb. 10: Einige Beispiele für Arzneistoffe, die in der GC nicht getrennt wurden

Aber auch planare polare Strukturen mit einem flexiblen Rest ohne Doppelbindungen wider-  
setzen sich systematisch dem Versuch der Enantiomerentrennung; in diese Kategorie fallen  
etliche Beispiele, wie Alimemazine, Oxomemazine und andere. Wenn zwei unterschiedliche  
Substituenten am stereogenen Zentrum nicht ausreichend erkannt werden, wie z.B. beim Aza-  
propazone, Bifonazole, wird ebenfalls keine Trennung beobachtet.

Die Grenzen der Methode sieht man sehr schön an den Beispielen Bromphenamine, Chlorphen-  
amine und Chlorphenoxamine, siehe Abb. 11. Die beiden Phenaminderivate werden nicht  
getrennt, aber das Phenoxamin wird gerade noch angetrennt, aufgrund des schwach polaren  
Ethersauerstoffes am stereogenen Zentrum, wobei jedoch auch der Unterschied zwischen  
Phenyl und Chlorphenyl erkannt wurde.

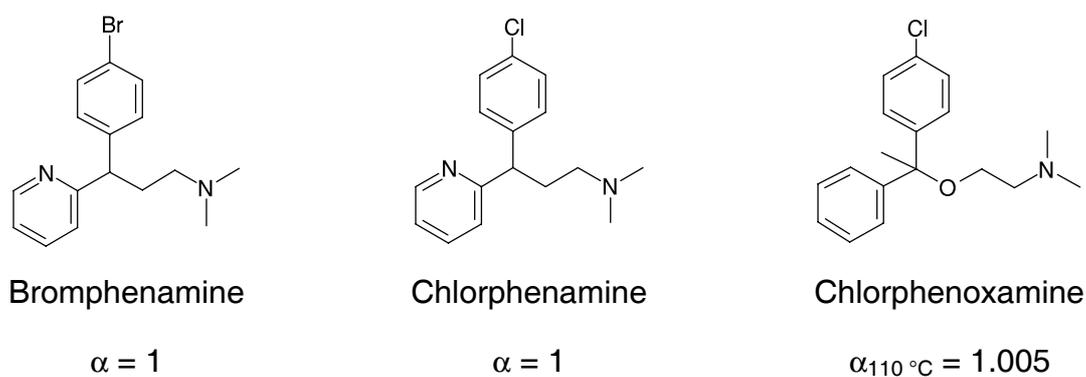


Abb. 11: Arzneistoffe mit und ohne Etherbrücke

Einige wenige Strukturen, die diesen Regeln nicht gehorchen, zeigen dennoch keine Enantio-  
merentrennung. Hierzu zählen u.a. Disopyramide, Betanechol, Bucetin und Mesuximide  
(Abb. 12).

Die Hydroxyaminoether wie Alprenolol, Befunolol, Metipranolol und andere zeigten ebenfalls  
keine Enantiomerentrennung, siehe Abb. 13. Offenbar ist die polare Seitenkette, die hier auch  
das stereogene Zentrum trägt, zu flexibel. Ausnahmsweise bestehen hier Parallelen zu den  
CE-Ergebnissen (siehe Kap. 3.2.2)

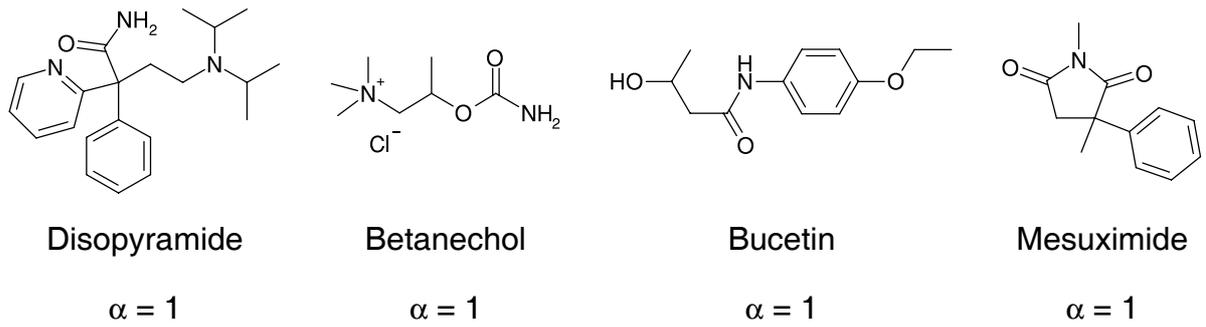


Abb. 12: Interessante Strukturen, die sich einer Enantiomertrennung durch GC widersetzen

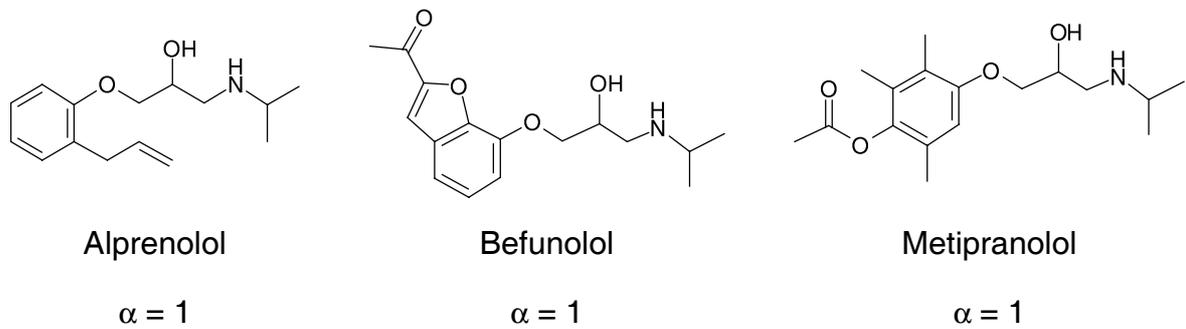
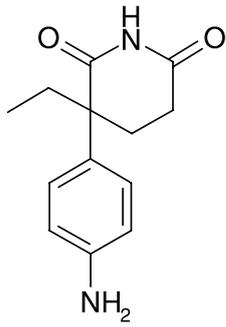
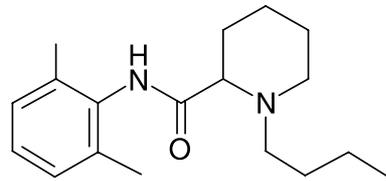


Abb. 13: Verschiedene Arzneistoffe mit polarer Seitenkette

Auf den folgenden Seiten sind einige Gaschromatogramme von gelungenen Enantiomertrennungen an der Stationären Phase Chirasil- $\beta$ -Dex (Struktur siehe Kap. 3.1.1) abgebildet (Abb. 14–20), die Daten der Kapillarsäule sind im Experimentellen Teil aufgeführt.



Aminoglutethimide



Bupivacaine

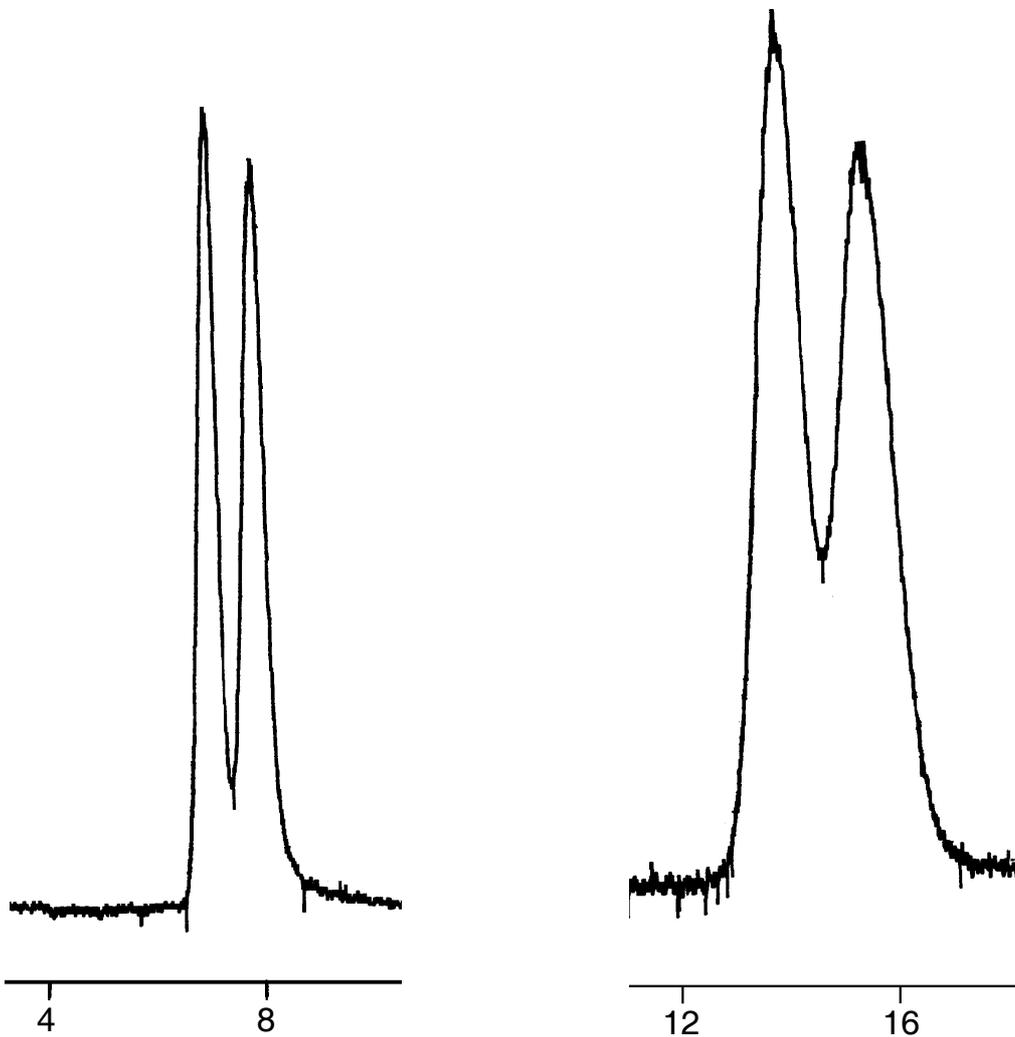
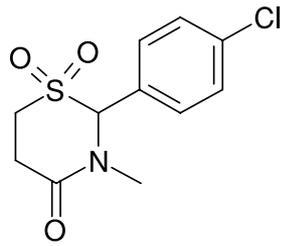
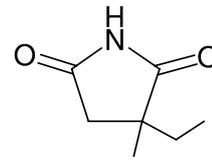


Abb. 14: Gaschromatographische Enantiomerentrennung an einer Fused-Silica-Kapillare (2 m × 0.25 mm); links: Aminoglutethimide bei 0.75 bar und 145 °C; rechts: Bupivacaine bei 0.50 bar und 120 °C



Chlormezanone



Ethosuximide

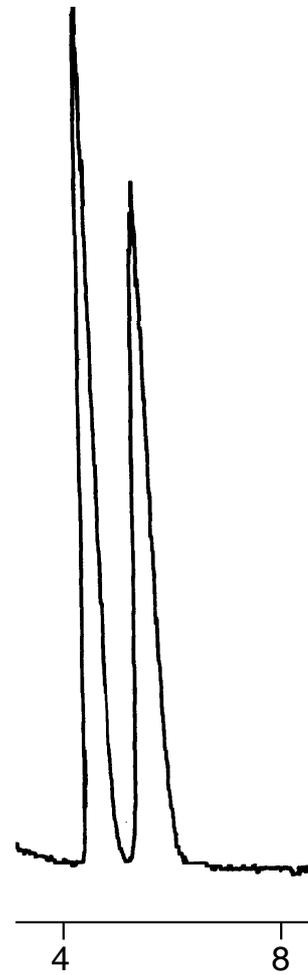
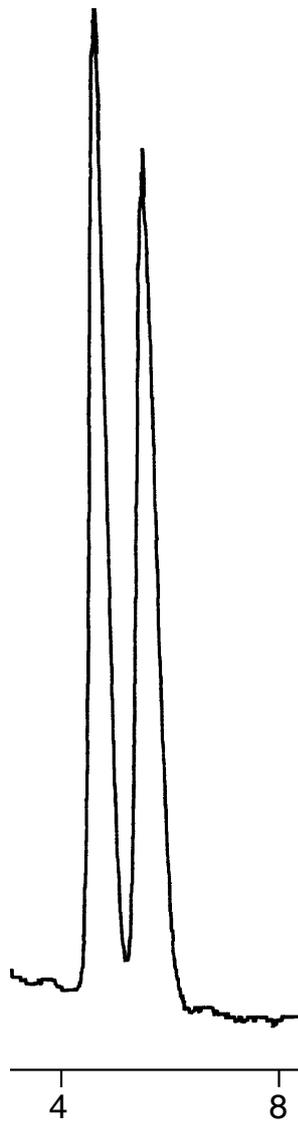
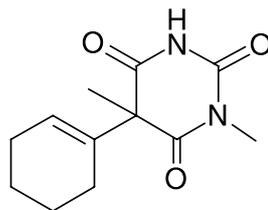


Abb. 15: Gaschromatographische Enantiomerentrennung an einer Fused-Silica-Kapillare (2 m × 0.25 mm); links: Chlormezanone bei 0.75 bar und 150 °C; rechts: Ethosuximide bei 0.50 bar und 90 °C



Glutethimide



Hexobarbital

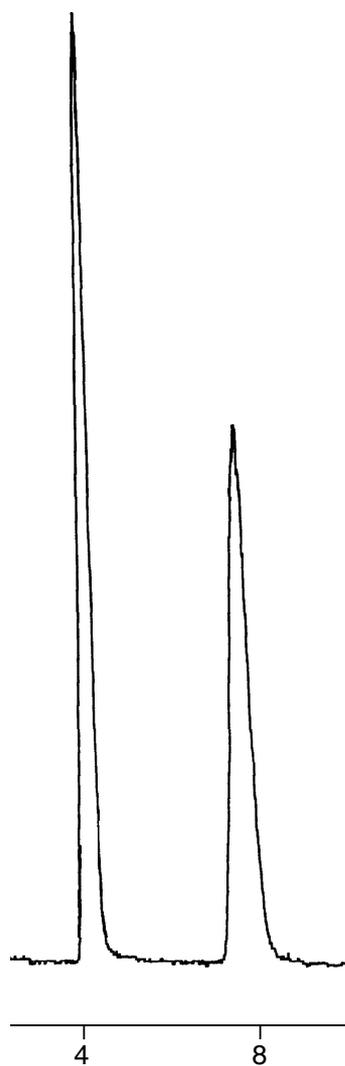
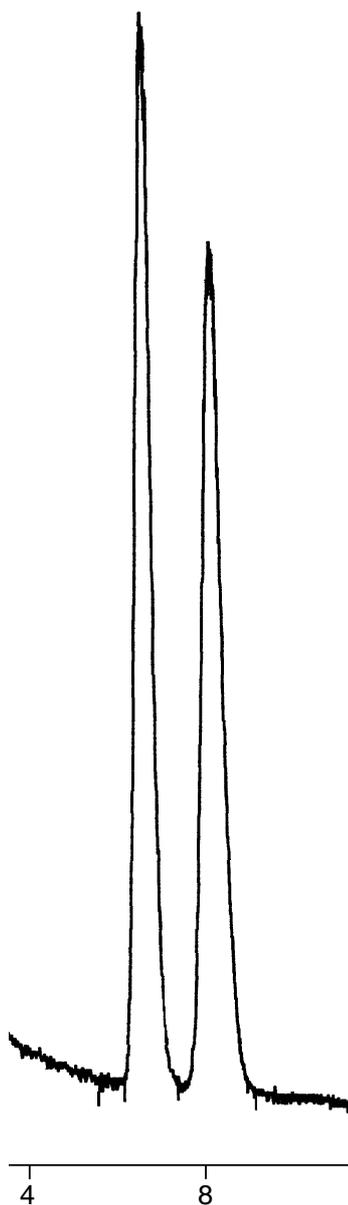
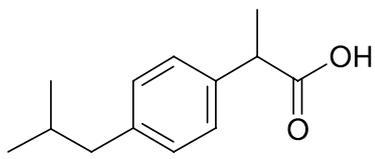
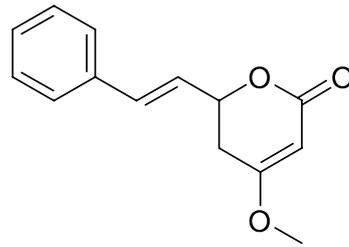


Abb. 16: Gaschromatographische Enantiomerentrennung an einer Fused-Silica-Kapillare (2 m × 0.25 mm); links: Glutethimide bei 0.50 bar und 120 °C; rechts: Hexobarbital bei 0.50 bar und 130 °C



Ibuprofen



Kavain

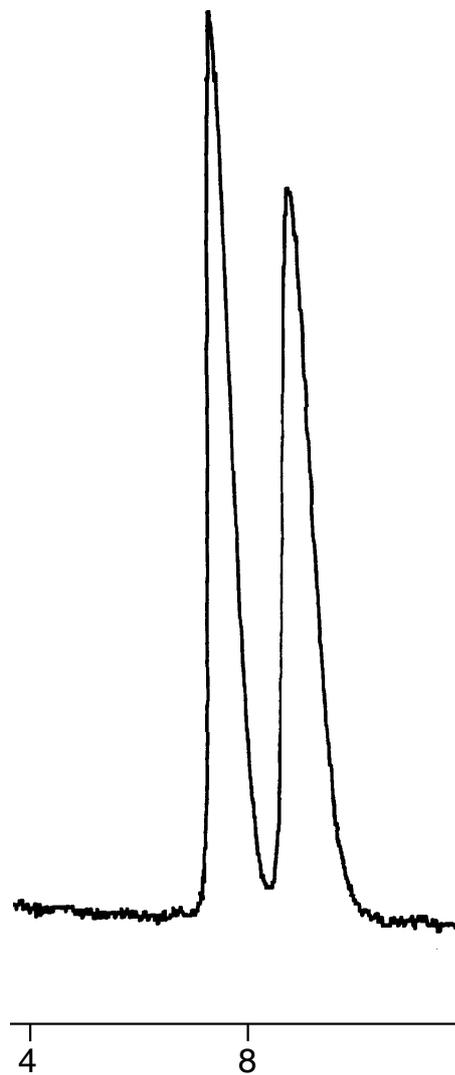
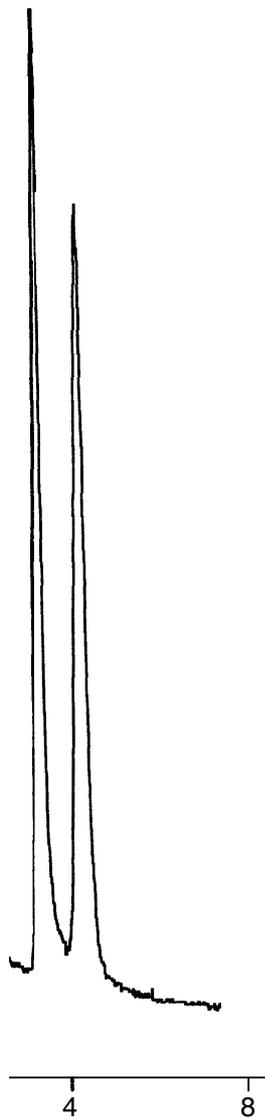
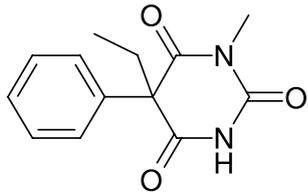
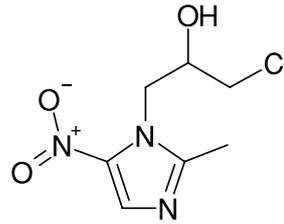


Abb. 17: Gaschromatographische Enantiomerentrennung an einer Fused-Silica-Kapillare (2 m × 0.25 mm); links: Ibuprofen bei 0.75 bar und 115 °C; rechts: Kavain bei 0.50 bar und 140 °C



Methylphenobarbital



Ornidazole

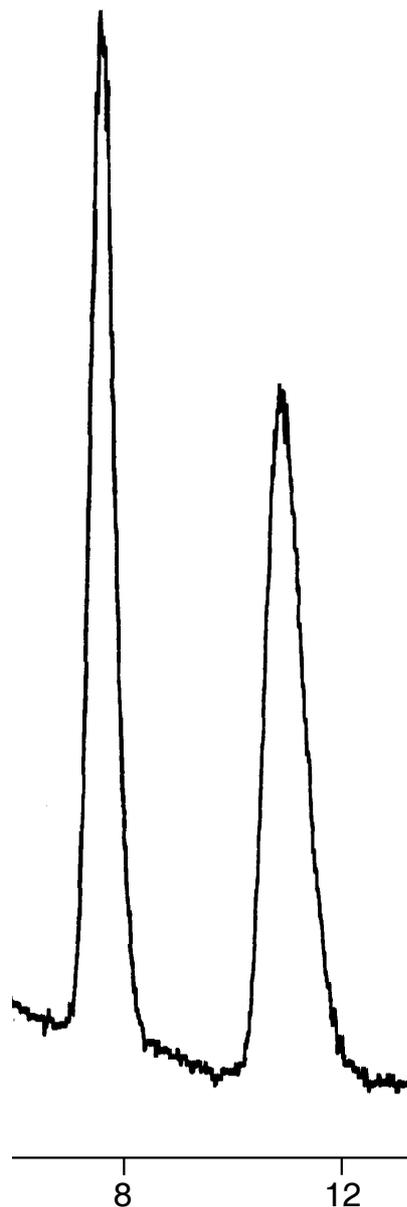
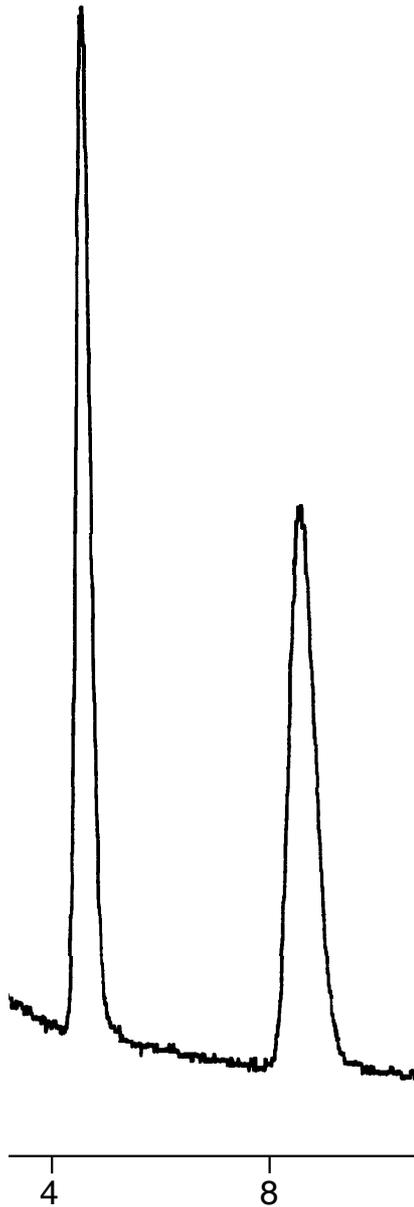
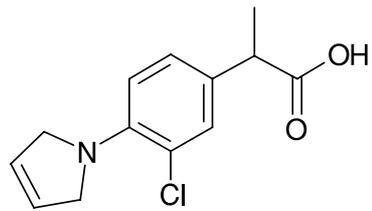
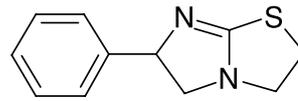


Abb. 18: Gaschromatographische Enantiomerentrennung an einer Fused-Silica-Kapillare (2 m × 0.25 mm); links: Methylphenobarbital bei 0.50 bar und 130 °C; rechts: Ornidazole bei 0.75 bar und 130 °C



Pirprofen



Tetramisol

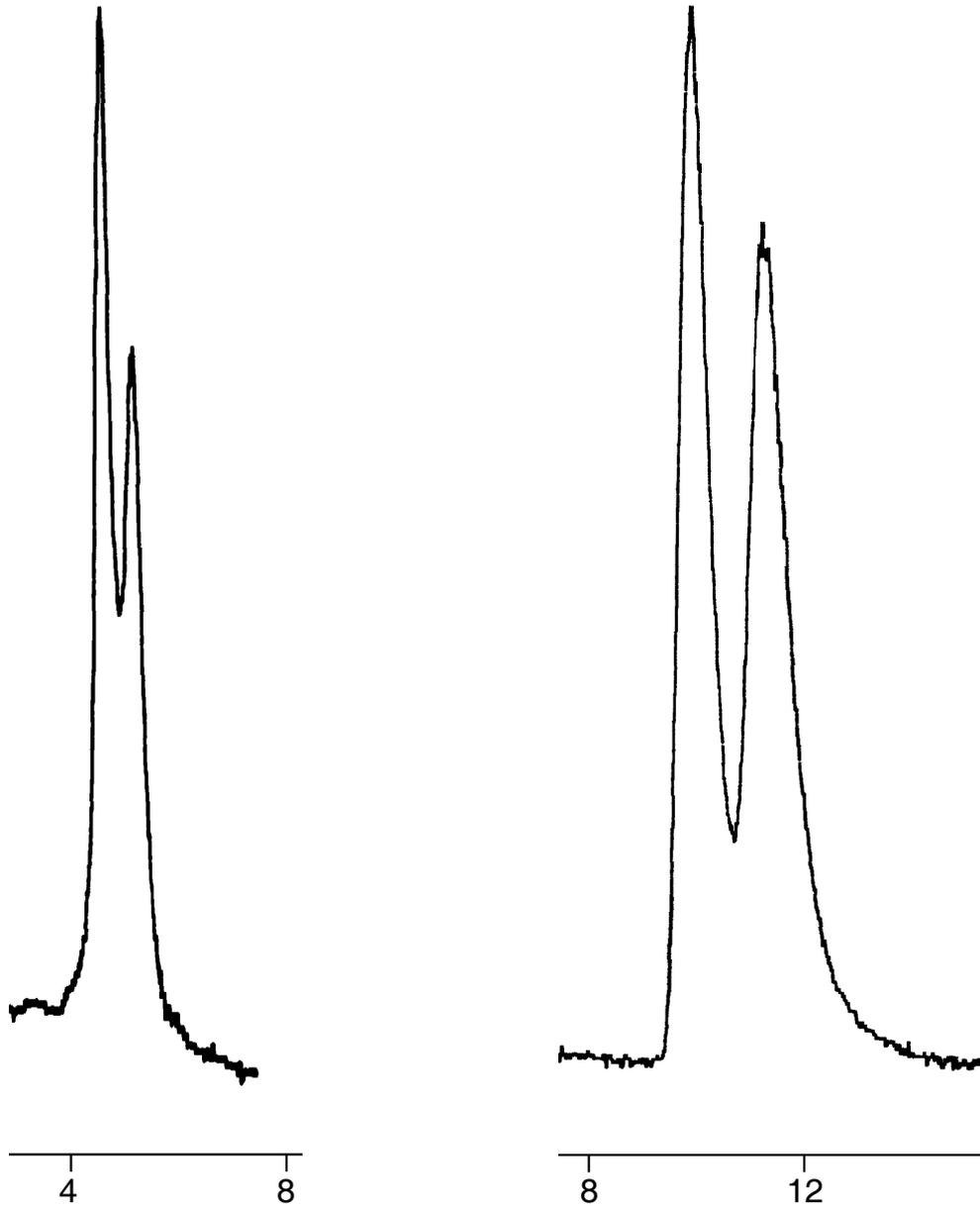
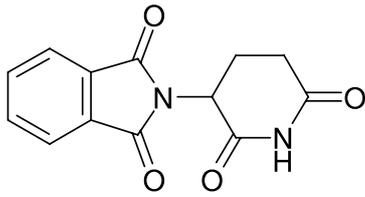


Abb. 19: Gaschromatographische Enantiomerentrennung an einer Fused-Silica-Kapillare (2 m × 0.25 mm); links: Pirprofen bei 0.75 bar und 150 °C; rechts: Tetramisol bei 0.50 bar und 120 °C



Thalidomide

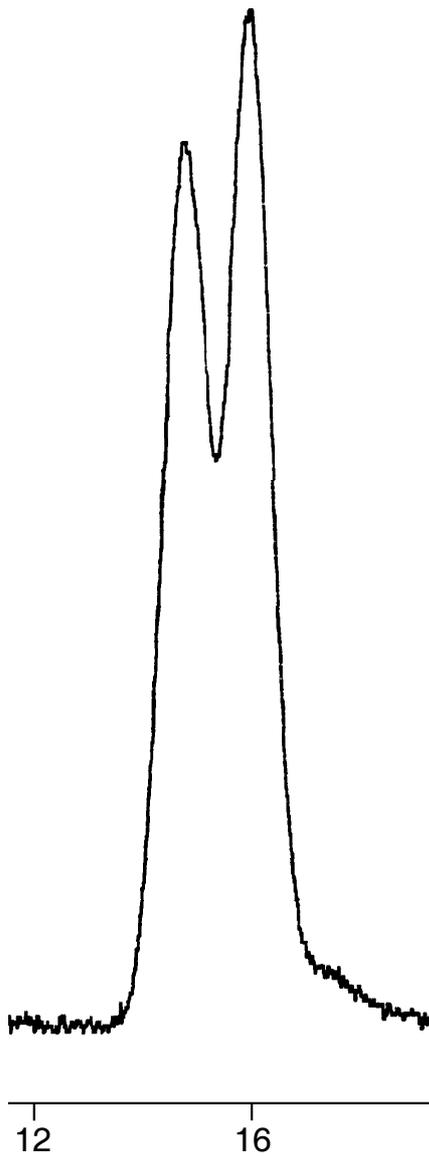


Abb. 20: Gaschromatographische Enantiomerentrennung an einer Fused-Silica-Kapillare (2 m × 0.25 mm); Thalidomide bei 0.50 bar und 150 °C

Demgegenüber scheint das in der CE (siehe Kap. 3.3.2.2) dominante Motiv 3H bzw. 4H (siehe Abb. 21) in der GC keine signifikante Rolle zu spielen; die nichtgetrennten Strukturen, die dieses Merkmal tragen, überwiegen signifikant.

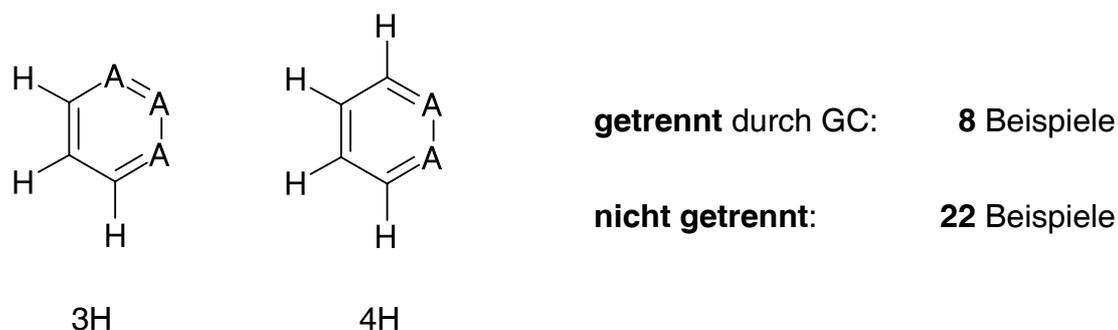


Abb. 21: Das Motiv 3H bzw. 4H trägt in der GC nicht signifikant zur Enantiomerentrennung bei

Dieser Befund legt nahe, daß die Inklusion einzelner hydrophober Regionen des Arzneistoffes in die Cavity eines Cyclodextrins in dieser gaschromatographischen Phase keine große Rolle spielt. Anders als im polaren, aquatischen Solvens der CE liegt in der GC-Phase eine hydrophobe Umgebung vor. Die Konzentration der CD-Moleküle ist relativ hoch, die Cavity der CD-Moleküle durch die Alkylsubstituenten weitgehend ausgefüllt.

Es ist anzunehmen, daß die chirale GC-Phase ähnlich wie bei Chirasil-Val einzelne chiral geformte Löcher zwischen den Selektormolekülen ausbildet, in die sich die Enantiomeren des Analytmoleküls mehr oder weniger unterschiedlich gut einpassen können. Dieses Modell muß auch noch über alle Analytkonformationen, sowie über alle Flüssigkeitskonfigurationen zeitlich gemittelt werden [6].

## 3.2 Enantiomerentrennung durch Kapillarelektrophorese (CE)

### 3.2.1 Einführung

Die Kapillarelektrophorese (high performance capillary electrophoresis: HPCE) stellt eine relativ neue Technik elektrophoretischer Verfahren dar. In dünnen Glaskapillaren, „fused silica“-Kapillaren wie sie aus der Kapillar-GC bekannt sind, mit Innendurchmessern von 25 bis 100  $\mu\text{m}$  und Längen von 20 bis 100 cm, lassen sich im Prinzip alle beschriebenen Methoden der Elektrophorese heute mit einer Apparatur ausführen [86].

Die Technik der Kapillarelektrophorese wurde erstmals 1969 von Virtanen beschrieben [87–89]. Einen Vorläufer der Methode stellen die Arbeiten von Hjertén über Elektrophorese in rotierenden Glasröhren dar [90]. Vorteile der CE gegenüber der Gelelektrophorese liegen in der kurzen Analysendauer (in der Regel unter 20 Minuten), der Automatisierbarkeit und dem kleinen Probenvolumen. Kommerzielle CE-Geräte sind seit 1989 erhältlich.

Grundsätzlich beruht die Trennung von Stoffen durch Elektrophorese auf der Differenzierung nach ihrer elektrophoretischen Mobilität  $\mu$ , das heißt nach dem Quotienten aus Ladung und Radius, siehe Gleichung 1 [86]. Die Symbole in der Gleichung haben folgende Bedeutung:  $\mu$  – elektrophoretische Mobilität,  $l$  – effektive Länge der Kapillare (Länge bis zum Detektor),  $L$  – Gesamtlänge der Kapillare,  $t_m$  – Migrationszeit,  $V$  – angelegte Spannung,  $q$  – Ladung des Teilchens,  $r$  – Radius des Teilchens,  $\eta$  – Viskosität des Mediums.

$$\mu = \frac{l \cdot L}{t_m \cdot V} = \frac{q}{6 \cdot \pi \cdot r \cdot \eta} \quad (1)$$

Die Methode Kapillarelektrophorese kann in verschiedenen Operationsmodi betrieben werden. Befinden sich Analyt und gegebenenfalls zusätzliche Agenzien frei in einer leitfähigen Pufferlösung, spricht man von Kapillarzonenelektrophorese (capillary zone electrophoresis, CZE). Werden dem Arbeitspuffer Mizellbildner hinzugefügt, können diese eine pseudostationäre Phase bilden. Mittels geladener Mizellen sind so auch ungeladene Probenmoleküle gemäß ihrer Affinität zur mizellaren Phase auftrennbar (mizellarelektrokinetische Chromatographie, micellar electrokinetic chromatography, MEKC, teilweise auch als mizellarelektrokinetische Kapillar-Chromatographie, micellar electrokinetic capillary chromatography, MECC, bezeichnet). In der Kapillar-Elektrochromatographie (capillary electrochromatography, CEC) [91–96] nutzt man den elektroosmotischen Fluss (EOF), eine zur Kathode gerichtete Solvensströmung über negativ

aufgeladene Oberflächen zum Transport der Analyten und zum Erzielen eines chromatographischen Trenneffekts an einer echten (immobilisierten) stationären Phase. Weitere Betriebsmodi der CE sollen hier lediglich erwähnt werden: Kapillargelelektrophorese (capillary gel electrophoresis, CGE), Isotachophorese (isotachopheresis, ITP), kapillar-isoelektrische Fokussierung (capillary isoelectric focussing, CIEF) und mikroemulsions-elektrokinetische Chromatographie (microemulsion electrokinetic chromatography, MEEKC).

Als Maß für die Güte einer Trennung konnte sich bisher hauptsächlich die auch in der Chromatographie verwendete Peak-Auflösung (-Resolution) durchsetzen (Gleichung 2). Da die Auflösung vielen Einflüssen unterliegt, wurde in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich mit dem Migrationstrennfaktor gearbeitet, der sich aus dem Quotienten der Migrationszeiten ergibt (Gleichung 3) und der eine bessere Aussagekraft für die Enantiomerendiskriminierung bietet, soweit der EOF vernachlässigt werden kann [97–99]. Die Symbole bedeuten:  $Res$  = Resolution,  $wh$  = Peakbreite in halber Höhe,  $\alpha_m$  = Migrationstrennfaktor.

$$Res = \frac{t_{m(2)} - t_{m(1)}}{wh_{(1)} + wh_{(2)}} \quad (2)$$

$$\alpha_m = t_{m(2)} / t_{m(1)} \quad (3)$$

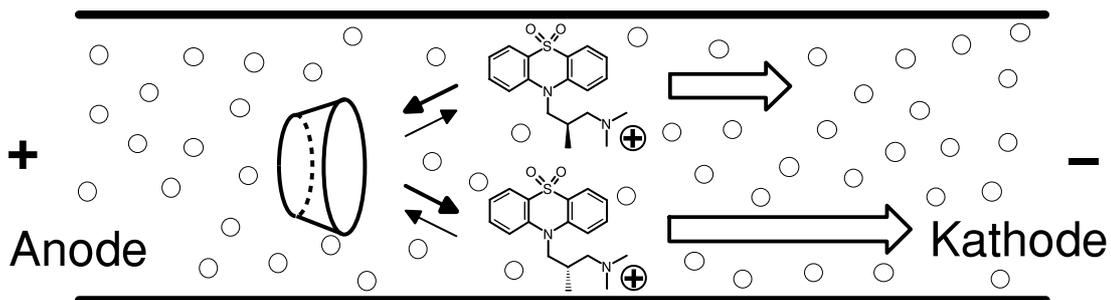


Abb. 22: Grundlegender Mechanismus der Trennung von Enantiomeren in der CZE

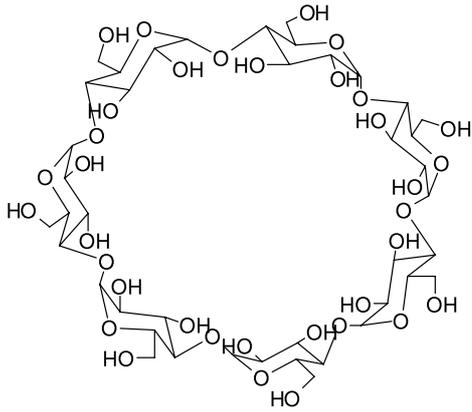
Enantiomerentrennungen erreicht man in der Regel durch den Zusatz eines chiralen Solvatisierungsmittels zum Trennpuffer, wie 1985 erstmals gezeigt wurde [100]. In der CZE werden dafür bisher überwiegend Cyclodextrine (CD) und ihre Derivate verwendet (siehe Abb. 22). Ungleiche Affinität des Analyten zum CSA und ungleiche Mobilität von gebundenem und

freiem Analyten führen zu einer Differenz der resultierenden Gesamtmobilitäten [101, 102]. In Kombination mit achiralen Mizellbildnern wie Natriumdodecylsulfat werden Cyclodextrine auch in der MEKC als CSA benutzt. Daneben besteht die Möglichkeit der Verwendung von chiralen Mizellbildnern wie Gallensäuren [103] und Aminosäurederivaten [104]. Auch die Aufbringung einer chiralen stationären Phase auf die Kapillarwand [105] und die Kapillarelektrochromatographie an einer gepackten Säule [106] sind demonstriert worden.

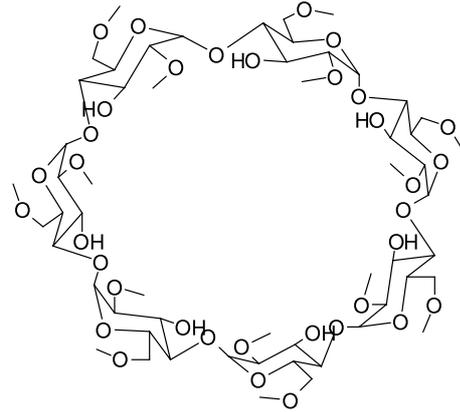
Cyclodextrine und ihre Derivate zählen in der Kapillarelektrophorese zu den mit Abstand meistgebrauchten chiralen Solvatisierungsmitteln [60, 107]. Aufgrund ihrer vorteilhaften Eigenschaften wie Wasserlöslichkeit, pH-Stabilität und UV-Transparenz sind sie vielseitig einsetzbar. Innerhalb der Cyclodextrine ist die Verwendung von  $\beta$ -CD und seinen Derivaten als Standardmethode anzusehen [108], wogegen die  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Formen wegen ihrer vermeintlich geringeren Erfolgsquote, eventuell auch aus Preisgründen, seltener Verwendung fanden [108].

Wie in der GC ist die hohe Zahl an Selektoren auf die Spezifität der Wechselwirkung zurückzuführen. Hinzu kommt als besonderer Vorteil der CE der geringe Verbrauch an chiraalem Selektor. So wird verständlich, daß auch exotische biogene Verbindungen wie das Glycosid Digitonin [109] und das Antibiotikum Vancomycin [110] bereits als CSA zum Einsatz kamen. Auch in der CE erleichtert das außerordentlich hohe Auflösungsvermögen die Enantiomeren-trennung selbst bei relativ geringer Selektivität.

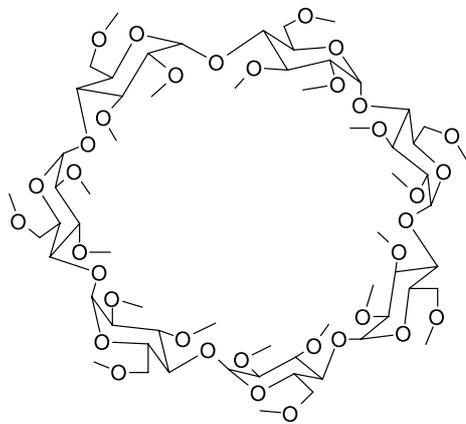
Im nachfolgend beschriebenen Screeningprogramm [111–122] wurden zahlreiche neue Enantiomeren-trennungen gefunden, siehe Tab. 6. Die numerischen elektrophoretischen Daten sind im Experimentellen Teil aufgelistet. Die Strukturen der verwendeten Cyclodextrine sind in Abb. 23 zu sehen.



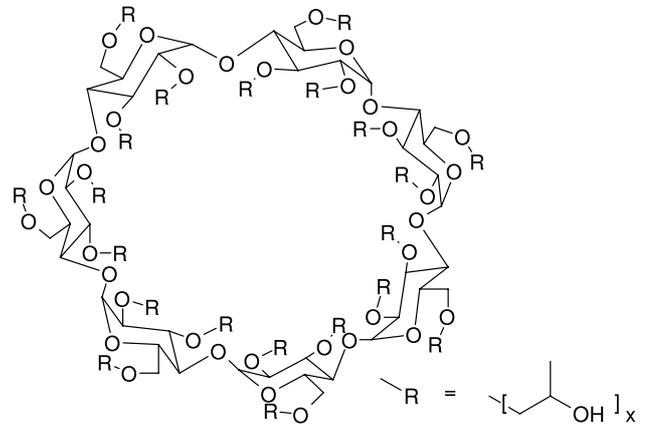
Natives  $\beta$ -Cyclodextrin



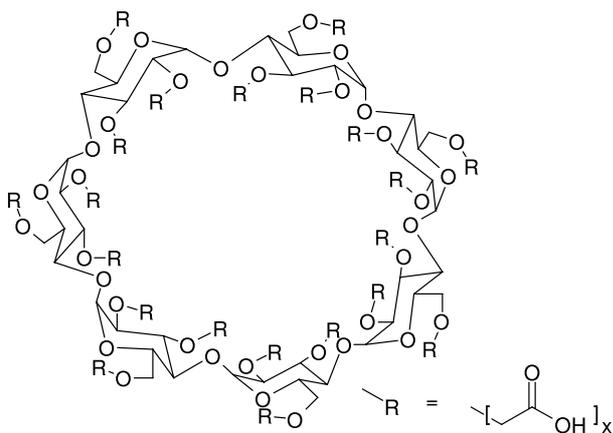
2,6-Di-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin



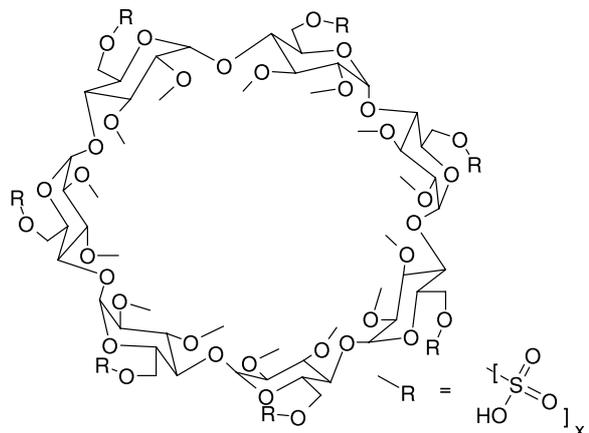
2,3,6-Tri-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin



Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin

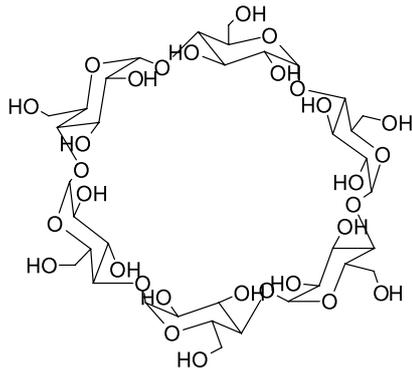


Carboxymethyl- $\beta$ -cyclodextrin

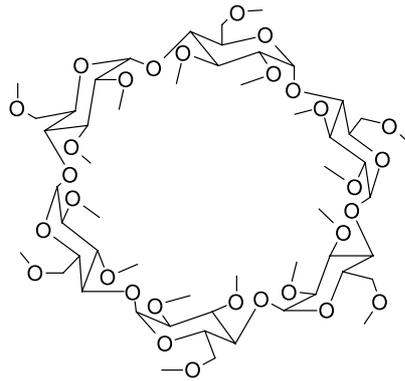


6-O-Sulfato- $\beta$ -cyclodextrin

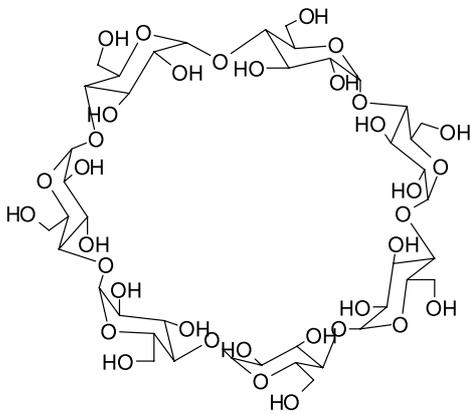
Abb. 23: Die im Screening eingesetzten Cyclodextrine, Teil 1:  $\beta$ -Homologe



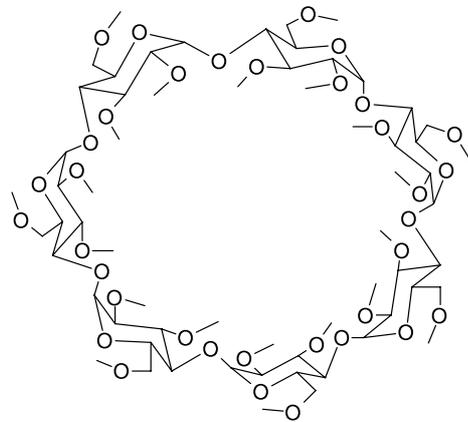
Natives  $\alpha$ -Cyclodextrin



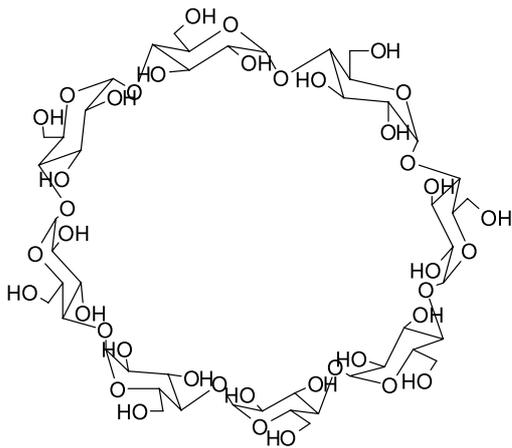
2,3,6-Tri-O-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin



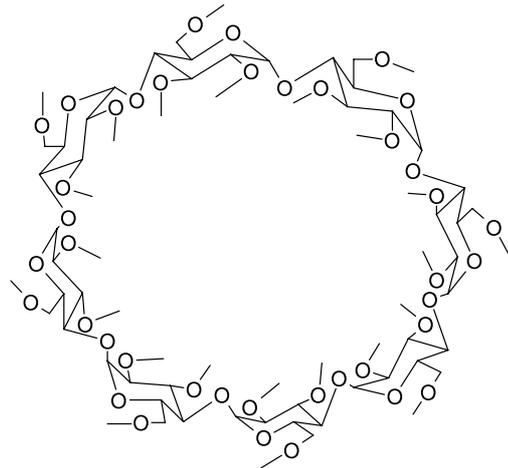
Natives  $\beta$ -Cyclodextrin



2,3,6-Tri-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin



Natives  $\gamma$ -Cyclodextrin



2,3,6-Tri-O-methyl- $\gamma$ -cyclodextrin

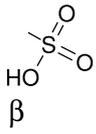
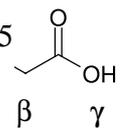
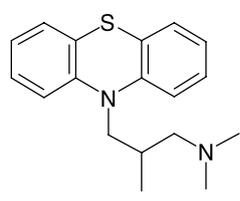
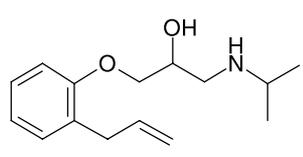
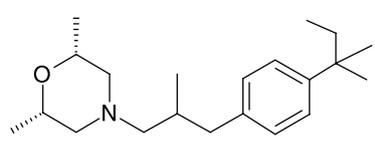
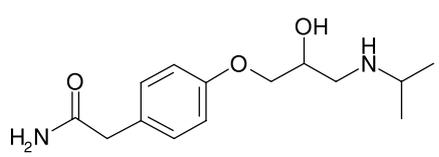
Abb. 23: Die im Screening eingesetzten Cyclodextrine, Teil 2:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -Homologie am Beispiel der nativen CDs und deren Trimethylderivate

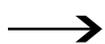
### 3.2.2 Ergebnisse des CE-Screening der Arzneistoff-Cyclodextrin-Wechselwirkungen

Tab. 6: Enantiomerentrennung von Arzneistoffen durch CE mit Cyclodextrinen, von links nach rechts ungefähr nach abnehmender Polarität geordnet;

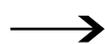
Kopfzeile: Interne Registriernummer, Name und Struktur des Analyten; abgekürzte Bezeichnung des Cyclodextrins (Strukturen der CDs siehe Abb. 23), Struktur des Restes R und Substitutionsgrad ds, sowie Ringgrößen  $\alpha = 6$ ,  $\beta = 7$  und  $\gamma = 8$  Glucoseeinheiten; darunter Symbole für die Trennbarkeit: | ( $\alpha = 1$ ), ○ ( $1 < \alpha \leq 1.02$ ) und ● ( $1.02 < \alpha < \infty$ )

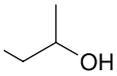
→ abnehmende Polarität des CDs

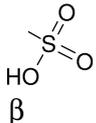
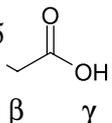
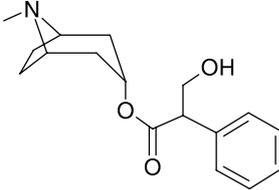
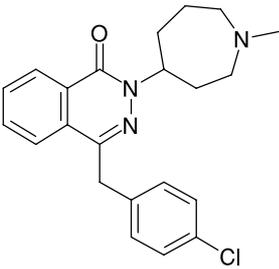
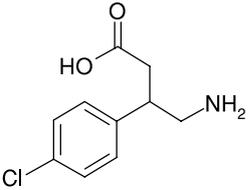
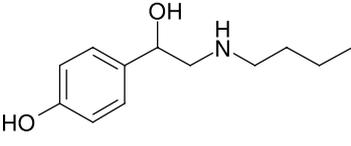
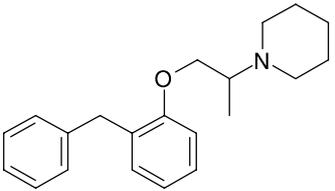
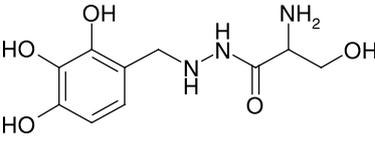
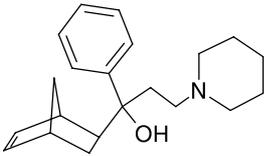
| Nr. | Name        | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br><br>$\beta$ | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ |
|-----|-------------|---|--|--|
| 20  | Alimemazine |  | ●  | ●   ●   ●  |
| 30  | Alprenolol  |  |  | ●   ●   ●  |
| 40  | Amorolfine  |  |  | ●   -  |
| 50  | Atenolol    |  | ○  | ○  |

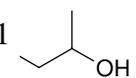


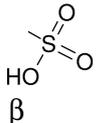
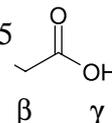
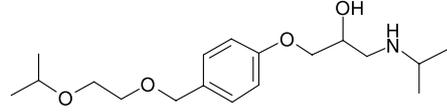
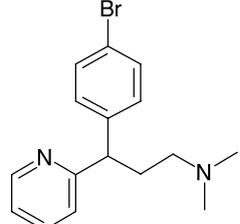
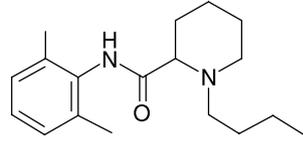
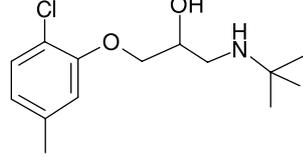
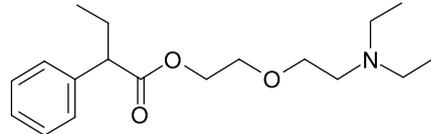
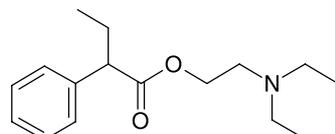
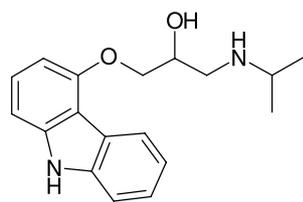
*abnehmende Polarität*

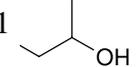


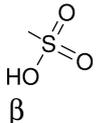
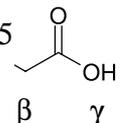
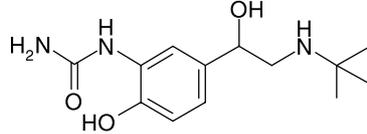
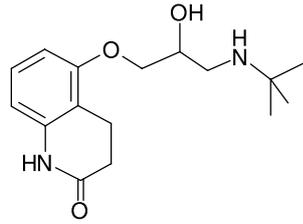
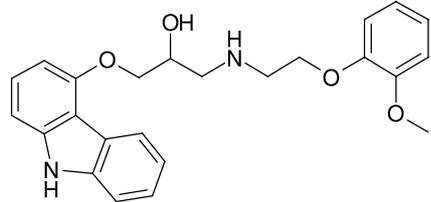
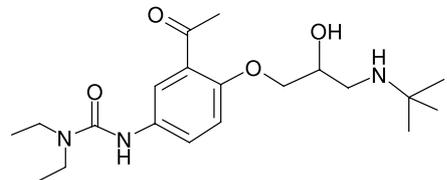
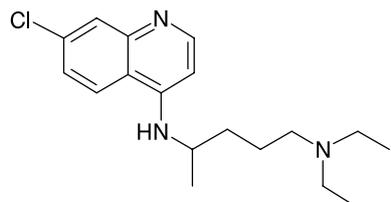
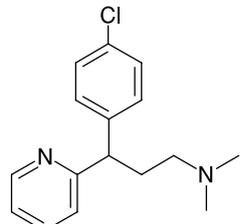
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name        |
|---|--|--------------------------------------|---|-------------|
|   | ○       ●  |                                      | ●   | Alimemazine |
| ○   | ●   ○   ○  |                                      |   | Alprenolol  |
|   |  |                                      | ○   | Amorolfine  |
|   | ○  | ○                                    |   | Atenolol    |

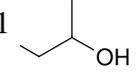
| Nr. | Name         | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|--------------|---|--|--|
|     |              |   | $\beta$  | $\alpha$ $\beta$ $\gamma$  |
| 60  | Atropine     |    | ●  | -  |
| 65  | Azelastine   |    | ●  | ● ● ●  |
| 70  | Baclofen     |   | -  | ● ○  |
| 80  | Bamethan     |  | ●  | -  |
| 88  | Benproperine |  | ○  | ○  |
| 90  | Benserazide  |  | ●  | ○  |
| 110 | Biperiden    |  | -  | ○  |

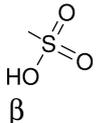
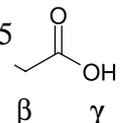
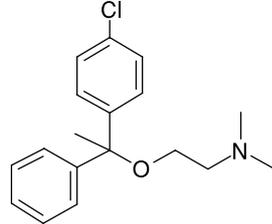
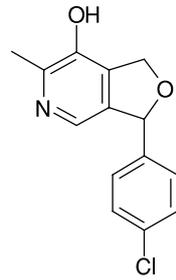
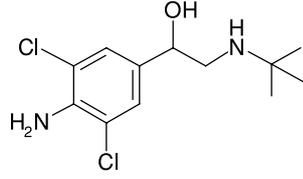
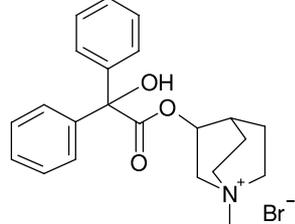
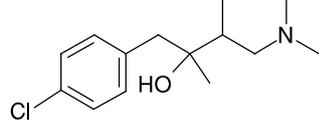
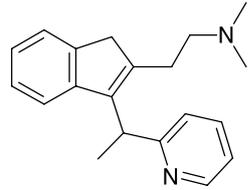
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name         |
|---|---|--------------------------------------|---|--------------|
|   | ○       ○   |                                      | ●   | Atropine     |
|   | ○   |                                      | ○   | Azelastine   |
| ●   | ●   | ○                                    | ●   | Baclofen     |
|   | ●   | ●                                    | ●   | Bamethan     |
|   | ○       ○   | ○                                    | ○   | Benproperine |
|   |   |                                      |   | Benserazide  |
|   | ○   |                                      | ○   ●   ○   | Biperiden    |

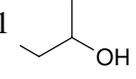
| Nr. | Name           | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|----------------|---|--|--|
| 120 | Bisoprolol     |    |  | ● ● ●  |
| 125 | Bromphen-amine |    | -  | - ●  |
| 130 | Bupivacaine    |    |  | ● ● ○  |
| 140 | Bupranolol     |  | -  | - ○  |
| 145 | Butamirate     |  | ○  | ○   ●  |
| 150 | Butetamate     |  | ●  | ● ●  |
| 160 | Carazolol      |  | -  | ○  |

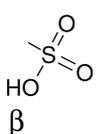
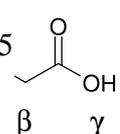
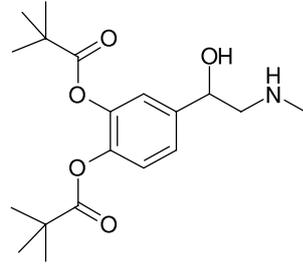
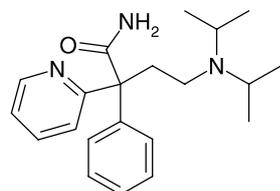
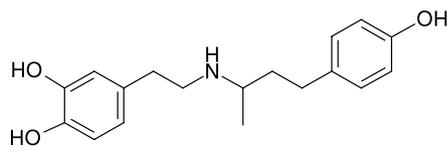
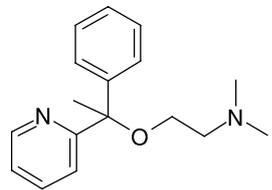
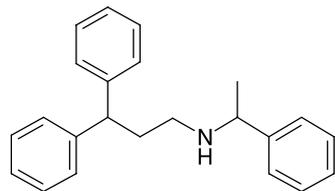
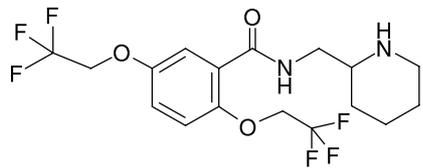
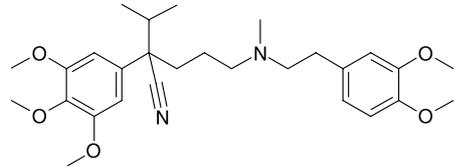
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name               |
|---|---|--------------------------------------|---|--------------------|
|   |   |                                      |   | Bisoprolol         |
| ○   | ○   ○   | ○                                    | ●   ○   | Bromphen-<br>amine |
|   | ○   ○   ●   | ●                                    | ●   | Bupivacaine        |
|   | ●   |                                      |   | Bupranolol         |
|   |   |                                      | ○   ●   | Butamirate         |
|   | ○   |                                      | ○   | Butetamate         |
|   | ○   ○   | ●                                    | ○   | Carazolol          |

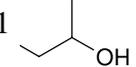
| Nr. | Name            | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|-----------------|---|--|--|
| 170 | Carbuterol      |    | -  | ○  |
| 175 | Carteolol       |    | -  | - ○  |
| 180 | Carvedilol      |   | -  | ●  |
| 190 | Celiprolol      |  | -  |  |
| 200 | Chloroquine     |  | ●  | -  |
| 210 | Chlorphen-amine |  |  | ● - ●  |

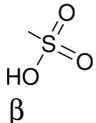
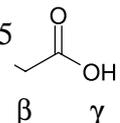
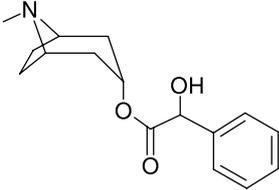
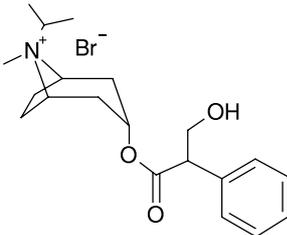
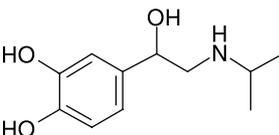
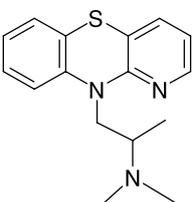
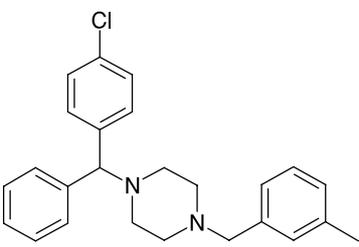
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name                |
|---|---|--------------------------------------|---|---------------------|
|   |   |                                      |   | Carbuterol          |
|   |   |                                      | ○   | Carteolol           |
| ●   |   |                                      |   | Carvedilol          |
|   |   |                                      |   | Celiprolol          |
|   |   |                                      |   | Chloroquine         |
| ○   | ●   |                                      | ●   ○   | Chlorphen-<br>amine |

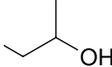
| Nr. | Name              | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|-------------------|---|--|--|
| 225 | Chlorphenoxamine  |    | ●  | - -  |
| 233 | Cicletanine       |    | ●  | ● - ●  |
| 235 | Clenbuterol       |  | -  | -  |
| 240 | Clidinium Bromide |  | ●  | - ●  |
| 250 | Clobutinol        |  | ○  | - ○  |
| 255 | Dimetindene       |  | ●  | ● ● ●  |

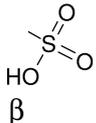
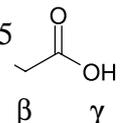
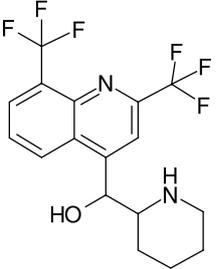
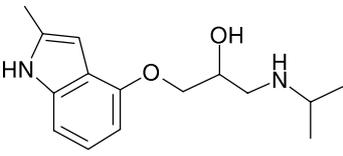
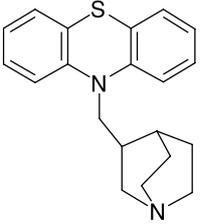
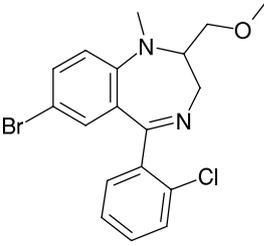
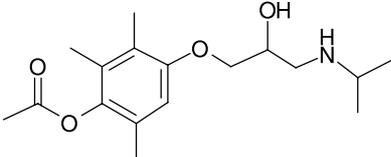
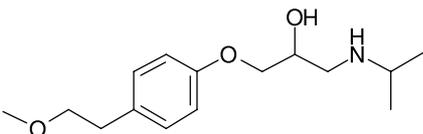
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name              |
|---|---|--------------------------------------|---|-------------------|
|   |   |                                      | ● ●   | Chlorphen-oxamine |
|   | ● ○   | ○                                    | ●   | Cicletanine       |
| ●   | ● ●   | ●                                    | ● ○   | Clenbuterol       |
| ○   | ●   |                                      | ○   | Clidinium Bromide |
|   | ○ ○   |                                      | ○   | Clobutinol        |
| ● ○   | ●   |                                      |   | Dimetindene       |

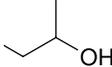
| Nr. | Name         | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|--------------|---|--|--|
| 258 | Dipivefrine  |    |  | -  |
| 270 | Disopyramide |    | -  | ○  |
| 280 | Dobutamine   |   |  | ● - ○  |
| 285 | Doxylamine   |  |  | -  |
| 296 | Fendiline    |  | ●  | ○ - ●  |
| 300 | Flecainide   |  | ○  | -  |
| 315 | Gallopamil   |  | -  | ○ - ○  |

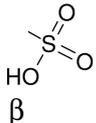
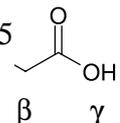
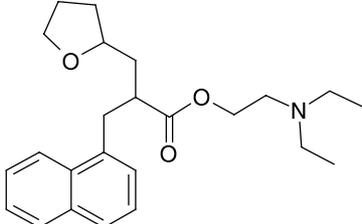
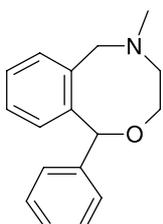
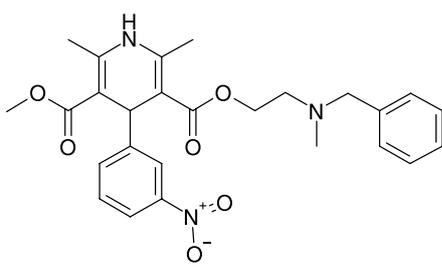
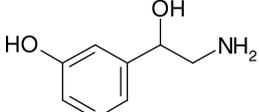
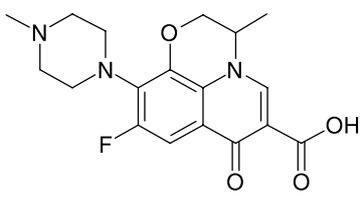
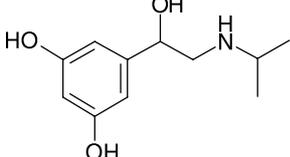
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name         |
|---|---|--------------------------------------|---|--------------|
|   |   |                                      | ○   | Dipivefrine  |
|   |   | ○                                    | ○   | Disopyramide |
|   | ○   |                                      |   | Dobutamine   |
| ●   | ●   |                                      | ○   | Doxylamine   |
|   | ○   |                                      | ○   ○   | Fendiline    |
|   |   |                                      |   | Flecainide   |
|   |   |                                      | ●   | Gallopamil   |

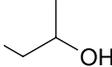
| Nr. | Name                | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|---------------------|---|--|--|
| 340 | Homatropine         |    | -  | ○ ● ●  |
| 360 | Ipratropium Bromide |    | ●  | ○ - ○  |
| 380 | Isoprenaline        |   | -  | ●  |
| 390 | Isothipendyl        |  | ●  | ●   ●  |
| 400 | Ketamine            |  | -  | ● -  |
| 420 | Meclozine           |  | -  | ● - ●  |

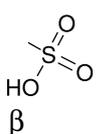
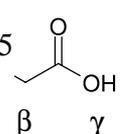
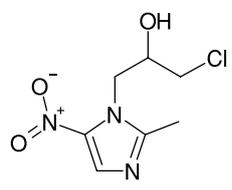
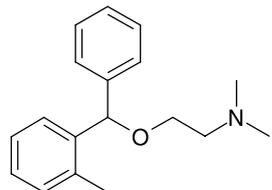
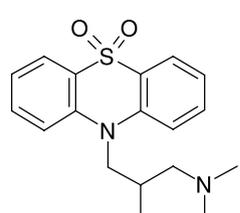
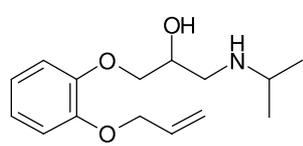
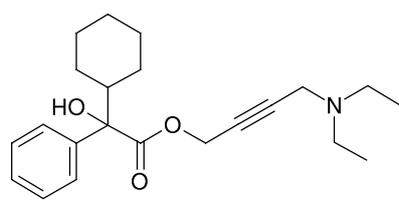
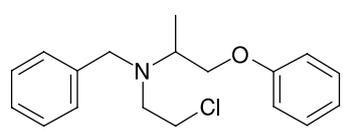
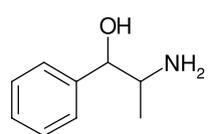
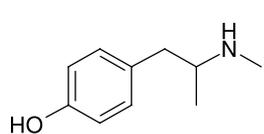
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1 <br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name                   |
|---|--|--------------------------------------|---|------------------------|
| ●   ●   | ●   ●   ○  | ●                                    | ○   ○   | Homatropine            |
| ○   | ○   ○  |                                      | ●   | Ipratropium<br>Bromide |
| ○   | ●  | ●                                    | ○   | Isoprenaline           |
| ●   ○   | ○   ○  |                                      | ●   ○   | Isothipendyl           |
| ○   | ●   ○   ○  | ○                                    |   | Ketamine               |
|   |  |                                      |   | Meclozine              |

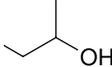
| Nr. | Name         | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|--------------|---|--|--|
| 430 | Mefloquine   |    | -  | ● - ●  |
| 455 | Mepindolol   |    | ●  | - ○  |
| 460 | Mequitazine  |   |  | - ●  |
| 473 | Metaclazepam |  | -  | ● ● ●  |
| 480 | Metipranolol |  | -  | -  |
| 490 | Metoprolol   |  |  | -  |

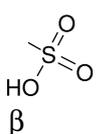
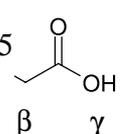
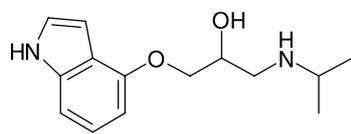
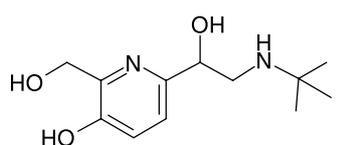
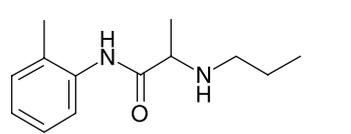
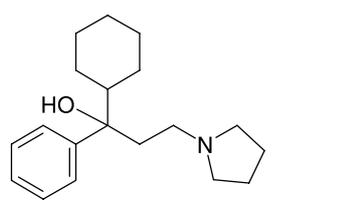
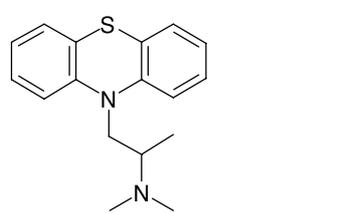
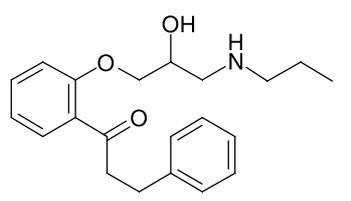
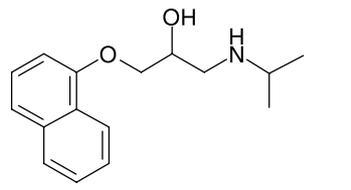
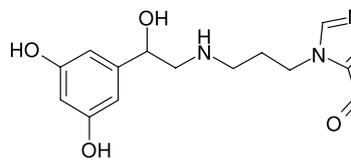
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1 <br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name         |
|---|--|--------------------------------------|---|--------------|
| ○   ○   ●   | ●   ●   ●  | ●                                    | ●       ●   | Mefloquine   |
|   | ○   ○  | ○                                    |   | Mepindolol   |
| ○   |  |                                      | ○   ●   | Mequitazine  |
| ●       ○   | ●   ○   ●  | ○                                    | ○   ●   | Metaclazepam |
| ●   | ●       ●  |                                      |   | Metipranolol |
|   |  |                                      |   | Metoprolol   |

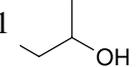
| Nr. | Name          | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|---------------|---|--|--|
| 520 | Naftidrofuryl |    | ●  | ● - ●  |
| 530 | Nefopam       |    | ●  | ● ●  |
| 535 | Nicardipine   |   | -  | ● ● ●  |
| 560 | Norfenefrine  |  | -  | -  |
| 570 | Ofloxacin     |  | -  | ● ● ●  |
| 580 | Orciprenaline |  | ●  | -  |

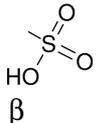
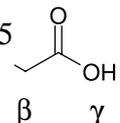
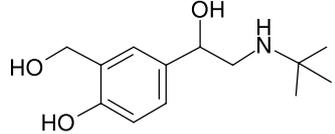
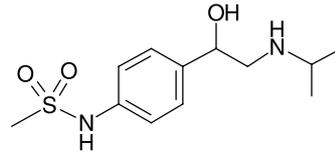
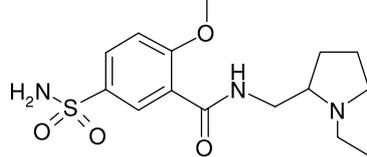
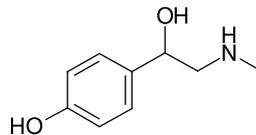
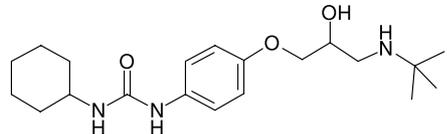
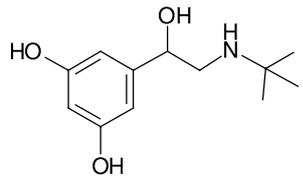
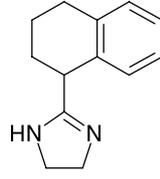
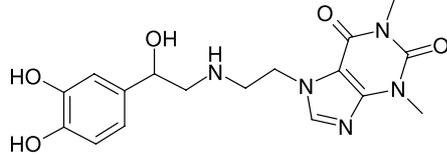
| Natives CD<br>ds = 0 [H]  | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1  | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me | Trimethyl<br>ds = 3 Me    | Name          |
|---------------------------|---|---------------------------|---------------------------|---------------|
| $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | $\alpha$ $\beta$ $\gamma$   | $\beta$                   | $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ |               |
| ●   ○   ●                 | ●   ○   ●   |                           | ●                         | Naftidrofuryl |
| ○                         | ●   ○   |                           | ●   ○                     | Nefopam       |
| ○                         | ●   ○   ○   | ○                         | ○                         | Nicardipine   |
|                           | ○   ●   | ●                         | ●   ●                     | Norfenefrine  |
| ○                         | ●   ●   ○   | ●                         | ○   ○                     | Ofloxacin     |
| ●                         | ●   | ●                         | ●                         | Orciprenaline |

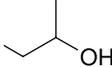
| Nr. | Name                | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|---------------------|---|--|--|
| 590 | Ornidazole          |    | -  | ○  |
| 600 | Orphenadrine        |    |  | ● - ●  |
| 620 | Oxomemazine         |   | ●  | - ●  |
| 630 | Oxprenolol          |  | -  | ●  |
| 635 | Oxybutynin          |  |  | - ○  |
| 650 | Phenoxybenzamine    |  | -  | -  |
| 670 | Phenylpropanolamine |  | -  | -  |
| 680 | Pholedrine          |  | ●  | - ●  |

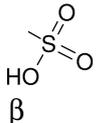
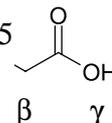
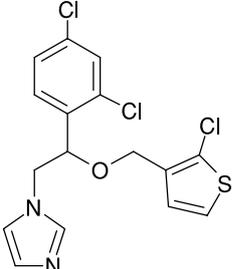
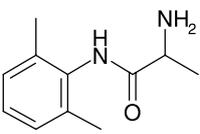
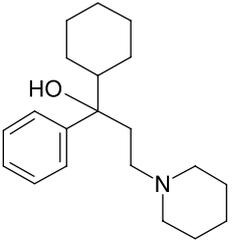
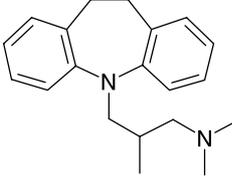
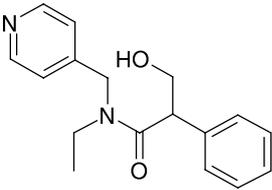
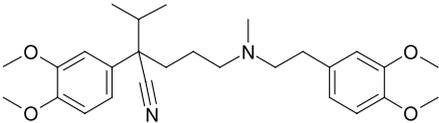
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name                     |
|---|---|--------------------------------------|---|--------------------------|
|   |   | ●                                    | ○   ○   | Ornidazole               |
| ○       ○   | ●       ●   |                                      | ●   ○   | Orphenadrine             |
| ●   ○   | ○   ●   |                                      |   | Oxomemazine              |
|   | ○   ○   | ○                                    | ○   | Oxprenolol               |
|   |   |                                      | ●       ●   | Oxybutynin               |
| ●   | ●   ●   |                                      |   | Phenoxy-<br>benzamine    |
|   | ●   | ●                                    | ●   | Phenylpro-<br>panolamine |
| ●   | ●   | ○                                    | ●   ●   | Pholedrine               |

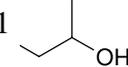
| Nr. | Name         | Struktur  | 6-Sulfato   | Tricarboxyme. |   |          |
|-----|--------------|---|---|---------------|---|----------|
|     |              |   | ds = 1<br> | ds ~ 0.5      |  | $\alpha$ |
| 690 | Pindolol     |    | ○   |               | -   | ○        |
| 700 | Pirbuterol   |    | -   |               | -   |          |
| 730 | Prilocaine   |    | -   | ●             | ○   |          |
| 735 | Procyclidine |   |   | ●             | -   | ○        |
| 740 | Promethazine |  | ●   | ●             | ●   | ●        |
| 750 | Propafenone  |  | ○   |               | -   | ●        |
| 760 | Propranolol  |  | ●   |               | -   | ○        |
| 775 | Reproterol   |  | ●   |               | -   |          |

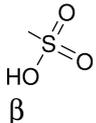
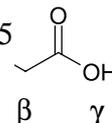
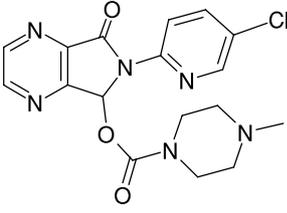
| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name         |
|---|---|--------------------------------------|---|--------------|
|   | ●   ○   ○   | ●                                    |   | Pindolol     |
|   |   |                                      |   | Pirbuterol   |
| ●   | ●   | ○                                    | ○   | Prilocaine   |
| ○   | ○   |                                      | ●   | Procyclidine |
| ●   | ○       ●   |                                      | ○   ●   | Promethazine |
|   |   |                                      |   | Propafenone  |
|   | ○   | ○                                    | ○   | Propranolol  |
| ○   | ●   | ●                                    | ○   | Reproterol   |

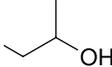
| Nr. | Name          | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|---------------|---|--|--|
|     |               |   | $\beta$  | $\alpha$ $\beta$ $\gamma$  |
| 780 | Salbutamol    |    | -  | - ○  |
| 790 | Sotalol       |    | ●  | -  |
| 795 | Sulpiride     |    | ●  |  |
| 800 | Synephrine    |   | -  | ●  |
| 805 | Talinolol     |  |  |  |
| 810 | Terbutaline   |  |  | ●  |
| 830 | Tetryzoline   |  | -  | ● - ●  |
| 833 | Theodrenaline |  | -  | ●  |

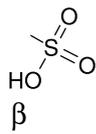
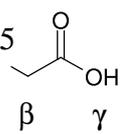
| Natives CD<br>ds = 0 [H]  | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1  | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me | Trimethyl<br>ds = 3 Me    | Name          |
|---------------------------|---|---------------------------|---------------------------|---------------|
| $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | $\alpha$ $\beta$ $\gamma$   | $\beta$                   | $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ |               |
|                           | ●   | ●                         |                           | Salbutamol    |
|                           | ○   | ○                         |                           | Sotalol       |
|                           |   | ○                         |                           | Sulpiride     |
|                           | ●   | ●                         | ●                         | Synephrine    |
|                           |   |                           |                           | Talinolol     |
| ●                         | ●   | ●                         | ●                         | Terbutaline   |
| ●   ●   ○                 | ○   ●   ●   | ●                         | ●   ●                     | Tetryzoline   |
|                           | ●   | ●                         | ○                         | Theodrenaline |

| Nr. | Name            | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|-----------------|---|--|--|
| 836 | Tioconazole     |    | ●  | - ●  |
| 840 | Tocainide       |    | -  | -  |
| 860 | Trihexyphenidyl |   |  | ○ - ○  |
| 870 | Trimipramine    |  |  | ● - ●  |
| 880 | Tropicamide     |  | -  | ● ●  |
| 890 | Verapamil       |  |  | - ●  |

| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1<br><br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name            |
|---|---|--------------------------------------|---|-----------------|
| ○   | ○ ○   |                                      | ○ ○ ○   | Tioconazole     |
|   |   | ○                                    | ●   | Tocainide       |
| ○   | ○   |                                      | ●   | Trihexyphenidyl |
| ●   | ○   |                                      |   | Trimipramine    |
| ●   | ● ●   | ●                                    | ●   | Tropicamide     |
|   |   |                                      | ● ●   | Verapamil       |

| Nr. | Name      | Struktur  | 6-Sulfato<br>ds = 1<br> | Tricarboxyme.<br>ds ~ 0.5<br> |
|-----|-----------|---|--|--|
| 910 | Zopiclone |  | -  | ● ●  |

| Natives CD<br>ds = 0 [H]<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1 <br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me<br>$\beta$ | Trimethyl<br>ds = 3 Me<br>$\alpha$ $\beta$ $\gamma$ | Name      |
|---|--|--------------------------------------|---|-----------|
| ●   ○   | ●   ●   ○  |                                      | ●   ○   | Zopiclone |

| Nr.  | Name | Struktur | 6-Sulfato |   | Tricarboxyme. |   |    |
|--|------|----------|-----------|---|---------------|---|----|
|  |      |          | ds = 1    |  | ds ~ 0.5      |  | α  |
| Alle Messungen, Auszählung                           |      |          | 53        |   | 85            | 36  | 86 |
| Zahl der Ergebnisse mit ( $\alpha = 1$ )             |      |          | 20        |   | 53            |   | 39 |
| Zahl der Ergebnisse mit ( $1 < \alpha \leq 1.02$ )   |      |          | 7         |   | 6             | 6   | 15 |
| Zahl der Ergebnisse mit ( $1.02 < \alpha < \infty$ ) |      |          | 26        |   | 26            | 21  | 32 |
| Normierte Verteilung                                 |      |          | 86        |   | 86            | 86  | 86 |
| Zahl der Ergebnisse mit ( $\alpha = 1$ )             |      |          | 33        |   | 54            | 14  | 39 |
| Zahl der Ergebnisse mit ( $1 < \alpha \leq 1.02$ )   |      |          | 11        |   | 6             | 22  | 15 |
| Zahl der Ergebnisse mit ( $1.02 < \alpha < \infty$ ) |      |          | 42        |   | 26            | 50  | 32 |

Tab. 7: Statistische Auswertung von Tab. 6

| Natives CD<br>ds = 0 [H] |         |          | Hydroxypropyl<br>ds ~ 1 |         |          | 2,6-Dimethyl<br>ds = 2 Me | Trimethyl<br>ds = 3 Me |         |          | Name                           |
|--------------------------|---------|----------|-------------------------|---------|----------|---------------------------|------------------------|---------|----------|--------------------------------|
| $\alpha$                 | $\beta$ | $\gamma$ | $\alpha$                | $\beta$ | $\gamma$ | $\beta$                   | $\alpha$               | $\beta$ | $\gamma$ |                                |
| 86                       | 86      | 86       | 86                      | 86      | 86       | 86                        | 86                     | 86      | 86       | Auszählung                     |
| 74                       | 65      | 68       | 52                      | 44      | 56       | 49                        | 64                     | 37      | 49       |                                |
| 6                        | 10      | 10       | 14                      | 21      | 18       | 17                        | 12                     | 26      | 19       | ( $\alpha = 1$ )               |
| 6                        | 11      | 8        | 20                      | 21      | 12       | 20                        | 10                     | 23      | 18       | ( $1 < \alpha \leq 1.02$ ) ○   |
|                          |         |          |                         |         |          |                           |                        |         |          | ( $1.02 < \alpha < \infty$ ) ● |

| 86 |    |    | 86 |    |    | 86 | 86 |    |    | Norm. Verteilung               |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------------------------|
| 74 | 65 | 68 | 52 | 44 | 56 | 49 | 64 | 37 | 49 |                                |
| 6  | 10 | 10 | 14 | 21 | 18 | 17 | 12 | 26 | 19 | ( $\alpha = 1$ )               |
| 6  | 11 | 8  | 20 | 21 | 12 | 20 | 10 | 23 | 18 | ( $1 < \alpha \leq 1.02$ ) ○   |
|    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | ( $1.02 < \alpha < \infty$ ) ● |

Tab. 6 zeigt den Trennerfolg für jeden Arzneistoff an den gemessenen 14 Cyclodextrinsysteme mit graphischen Symbolen. Die besten Trennungen mit einem Migrationstrennfaktor  $\alpha_m$  größer als 1.02 sind als schwarze Scheibe dargestellt, die schlechteren Trennungen ( $\alpha_m$  zwischen 1 und 1.02) als weiße Scheibe, die Misserfolge ( $\alpha_m = 1$ ) als senkrechter Strich. Hierbei sieht man, welche Arzneistoffe (Zeilen der Tabelle) besonders gut getrennt werden. Man sieht aber auch, welche Cyclodextrine (Spalten der Tabelle) sich besonders gut als CSA eignen.

Eine statistische Auswertung über die Gesamtzahl der Messungen zeigt Tab. 7 (siehe S. 66, 67). Pro CSA wurden 86 Analyten vermessen, mit Ausnahme der anionischen CSAs 6-Sulfato- $\beta$ -CD und Tricarboxymethyl- $\beta$ -CD (beim  $\alpha$ -Homologen fehlt nur eine Messung), wo die Studie aus technischen Gründen nach 51 bzw. 36 Messungen abgebrochen wurde. Die Normierung erfolgte unter dem Vorbehalt, daß die fehlenden Messungen dem Zufallsprinzip gehorchen. In allen untersuchten Fällen ergeben die  $\beta$ -Homologen die besten Trennerfolge, die  $\alpha$ -Homologen die schlechtesten, und  $\gamma$  liegt dazwischen.

Die anionischen Cyclodextrine, welche saure Gruppen tragen, ergeben besonders gute Trennungen. Demnach ist 6-Sulfato- $\beta$ -CD besonders gut geeignet. Aber auch die drei Tricarboxymethylcyclodextrine ( $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ) zeigen sehr viele schöne Trennungen.

Sehr gute Trennungen beobachtet man auch mit den Hydroxypropyl-CDs. Bei den methylierten CDs ist z.B. Trimethyl- $\beta$ -CD besser als Dimethyl- $\beta$ -CD, während die nativen CDs am unteren Ende der Erfolgsskala anzusiedeln sind. Indes eignen sich die nativen CDs am besten für mechanistische Studien (siehe folgende Kapitel).

Einige Beispiele der ersten beiden Doppelseiten (S. 38–41) der Tab. 6 seien stellvertretend für das umfangreiche Material besprochen. Alimemazine, Alprenolol und Azelastine werden alle mit allen drei CSAs sehr gut getrennt ( $\alpha > 1.02$ ), jedoch wird das Atenolol nur mit dem CM- $\beta$ -CD getrennt, nicht aber mit dem  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -Homologen. Anders ist es beim Baclofen; hier wird das größte  $\alpha_m$  mit CM- $\alpha$ -CD (bestehend aus 6 Glucoseeinheiten) gefunden, ein geringeres  $\alpha_m$  dann mit dem  $\beta$ -Derivat (7 Glucoseeinheiten) und gar keine Trennung ( $\alpha_m = 1$ ) mit dem  $\gamma$ -Derivat (8 Glucoseeinheiten). Eine umfangreiche Besprechung der Einzelergebnisse wie auch Vergleiche der verschiedenen CSAs finden sich in den folgenden Kapiteln.

Auf den folgenden Seiten finden sich einige Elektropherogramme mit besonders guten Enantiomerentrennungen. Ausgewählte Beispiele (z.B. Oxomemazine) werden im Folgenden noch mechanistisch betrachtet.

In Abb. 24 und 25 sieht man die Enantiomerentrennung von Dimethinden ( $\alpha_m = 1.062$ ) bzw. Cicletanine ( $\alpha_m = 1.063$ ). Beide Trennungen sind hervorragend aufgelöst, der Zwischenraum beträgt mehr als das 3-fache der Peakbasisbreite. Auch in Tab. 6 haben wir anhand der Häufigkeit der schwarzen Scheiben gesehen, daß 6-Sulfato- $\beta$ -CD als CSA besonders hohe  $\alpha_m$ -Werte bewirkt.

Beispiele mit Hydroxypropyl-CDs sind in weiteren drei Abbildungen gezeigt; Abb. 26 für Metaclozepam mit Hydroxypropyl- $\alpha$ -CD ( $\alpha_m = 1.055$ ), Abb. 27 für Homatropine mit Hydroxypropyl- $\beta$ -CD ( $\alpha_m = 1.099$ ), und Abb. 28 für Oxomemazine mit Hydroxypropyl- $\gamma$ -CD ( $\alpha_m = 1.103$ ). Die ersten beiden Beispiele sind eben noch zur Basislinie getrennt, das dritte Beispiel zeigt eine deutlich bessere Auflösung. Gerade das Oxomemazine wird uns noch in den folgenden Kapiteln beschäftigen.

Im letzten Teil dieser Serie von Elektropherogrammen sieht man in Abb. 29 und 30 die Enantiomerentrennung von Zopiclone ( $\alpha_m = 1.057$ ) bzw. Clenbuterol ( $\alpha_m = 1.099$ ) in Gegenwart von Trimethyl- $\alpha$ -CD; im letzten Beispiel ist der Zwischenraum circa das 4-fache der Peakbasisbreite. Eine komplette Aufstellung aller Daten findet sich im Experimentellen Teil.

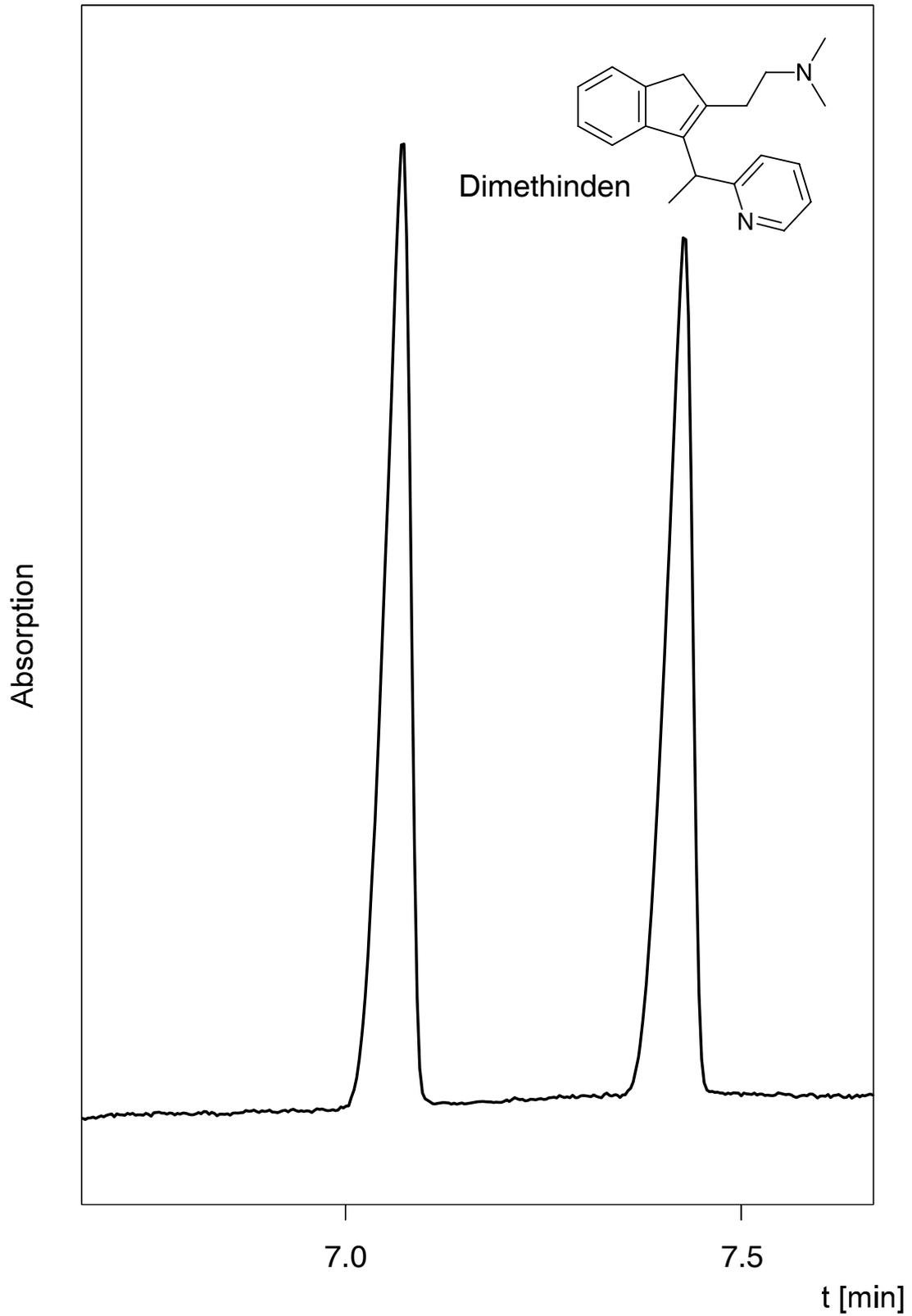


Abb. 24: Kapillarelektrophoretische Trennung von Dimethinden-Enantiomeren mit 6-Sulfato- $\beta$ -CD (CSA-Konzentration 10 mmol/l),  $\alpha_m = 1.062$

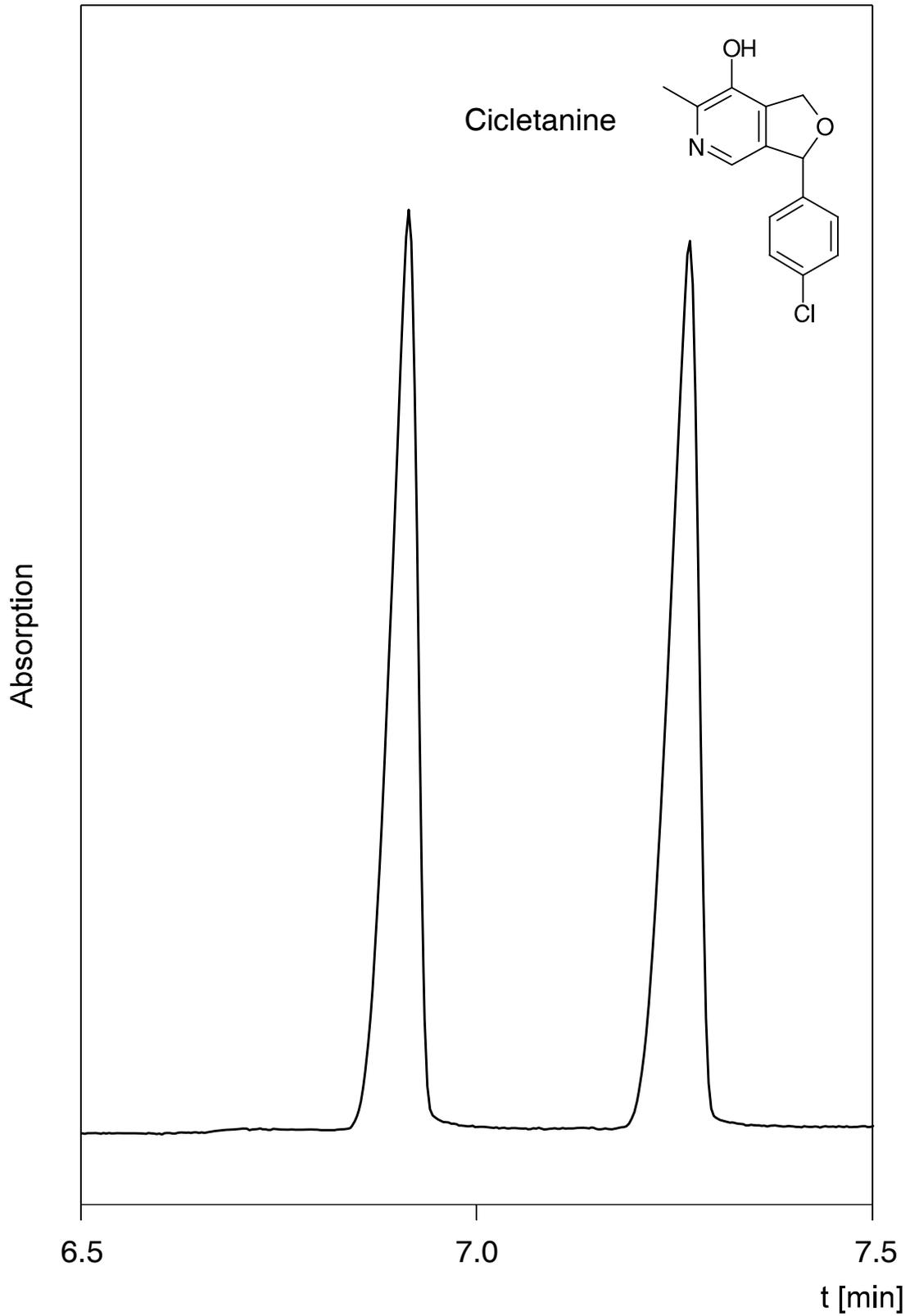


Abb. 25: Kapillarelektrophoretische Trennung von Cicletanine-Enantiomeren mit 6-Sulfato- $\beta$ -CD (CSA-Konzentration 10 mmol/l),  $\alpha_m = 1.063$

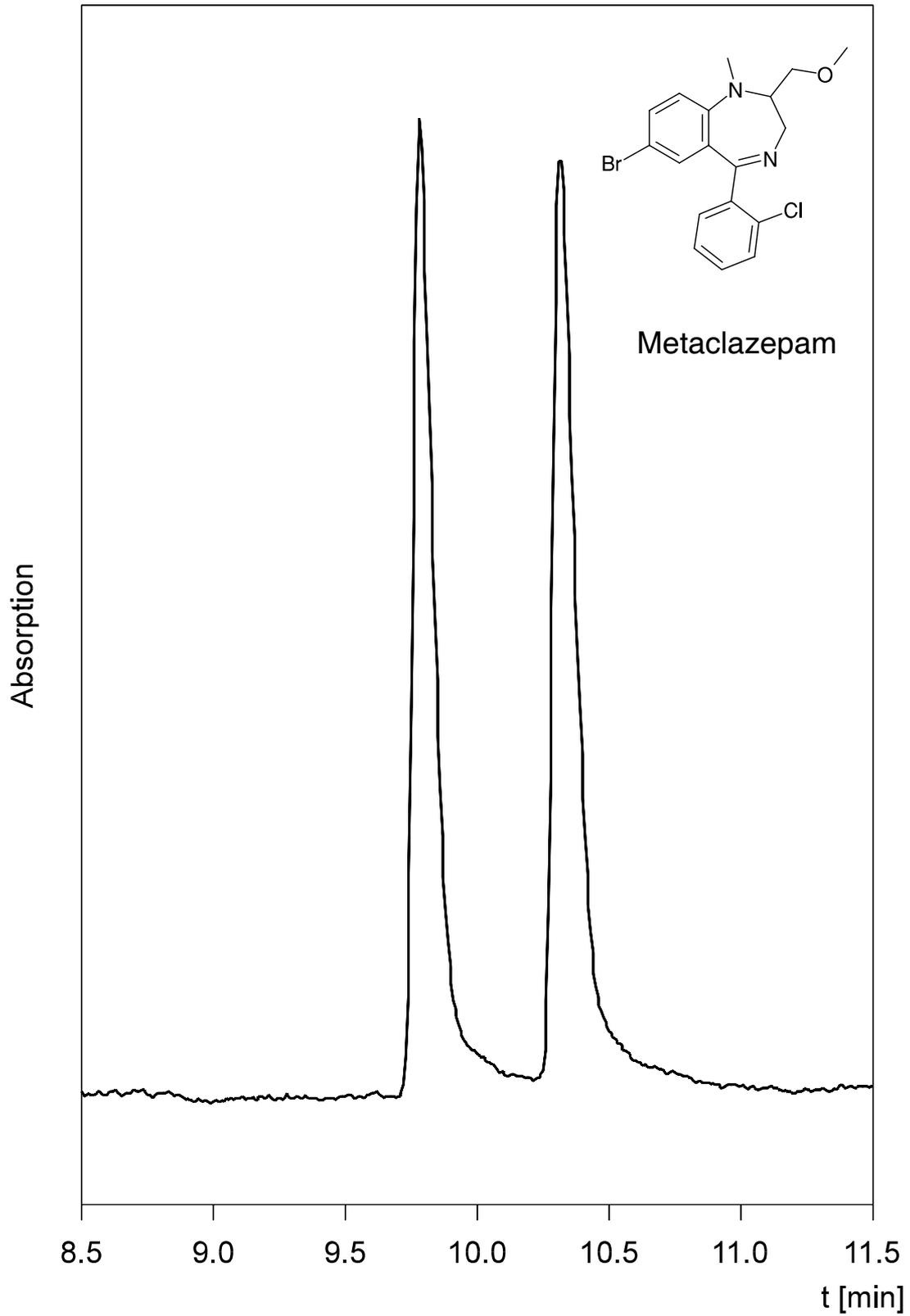


Abb. 26: Kapillarelektrophoretische Trennung von Metaclozepam-Enantiomeren mit Hydroxypropyl- $\alpha$ -CD (CSA-Konzentration 45 mmol/l),  $\alpha_m = 1.055$

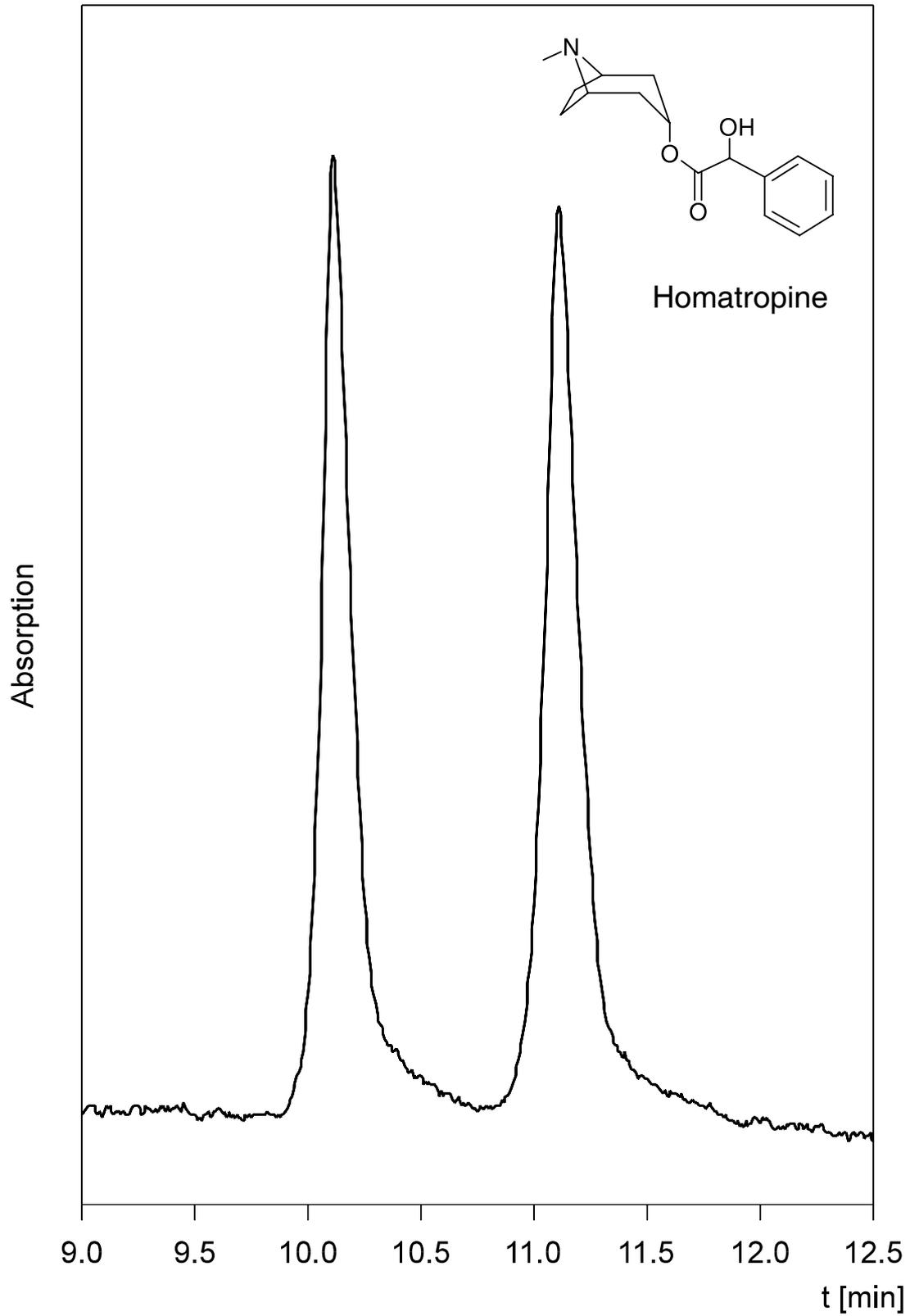


Abb. 27: Kapillarelektrophoretische Trennung von Homatropine-Enantiomeren mit Hydroxypropyl- $\beta$ -CD (CSA-Konzentration 45 mmol/l),  $\alpha_m = 1.099$

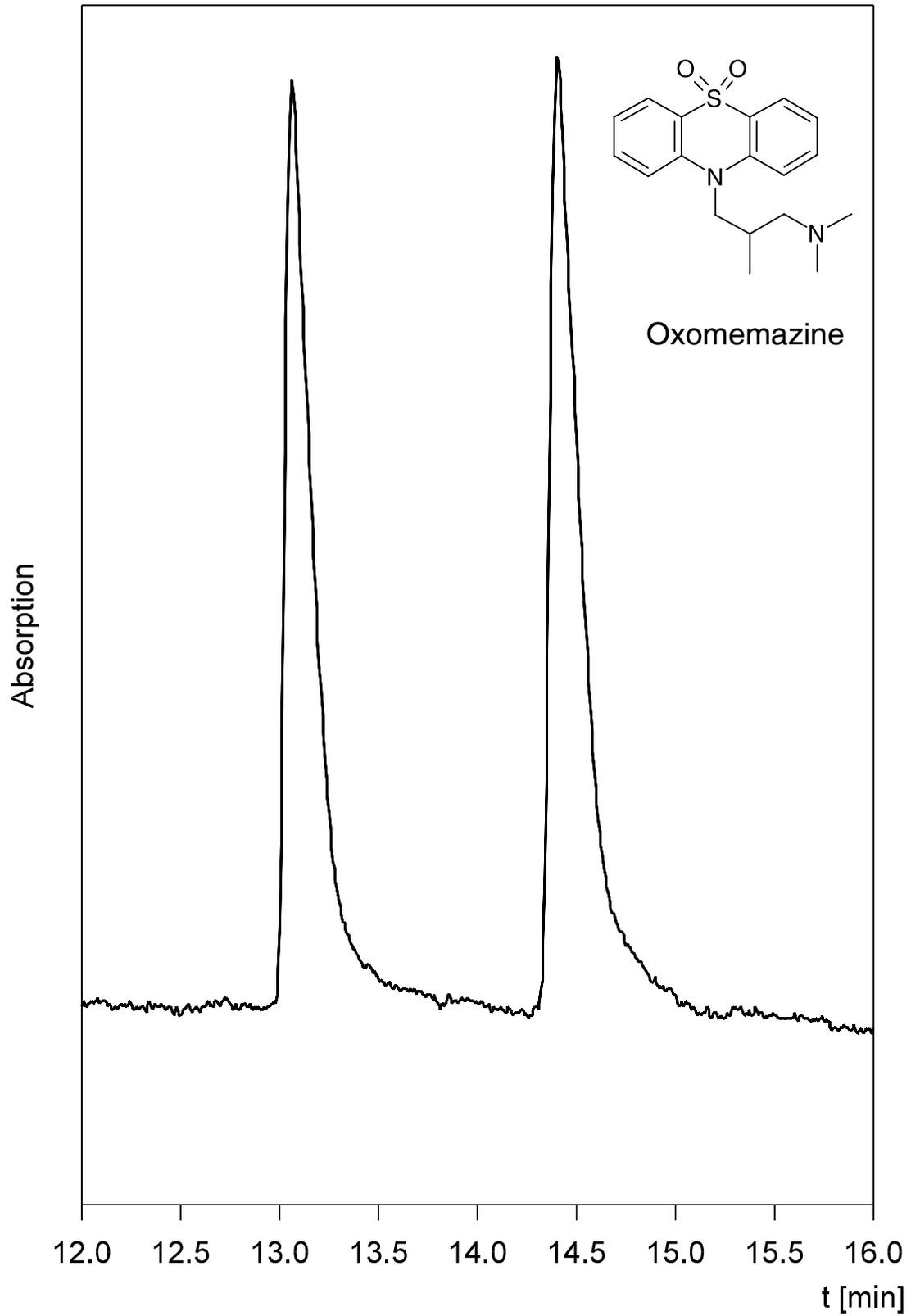


Abb. 28: Kapillarelektrophoretische Trennung von Oxomemazine-Enantiomeren mit Hydroxypropyl- $\gamma$ -CD (CSA-Konzentration 45 mmol/l),  $\alpha_m = 1.103$

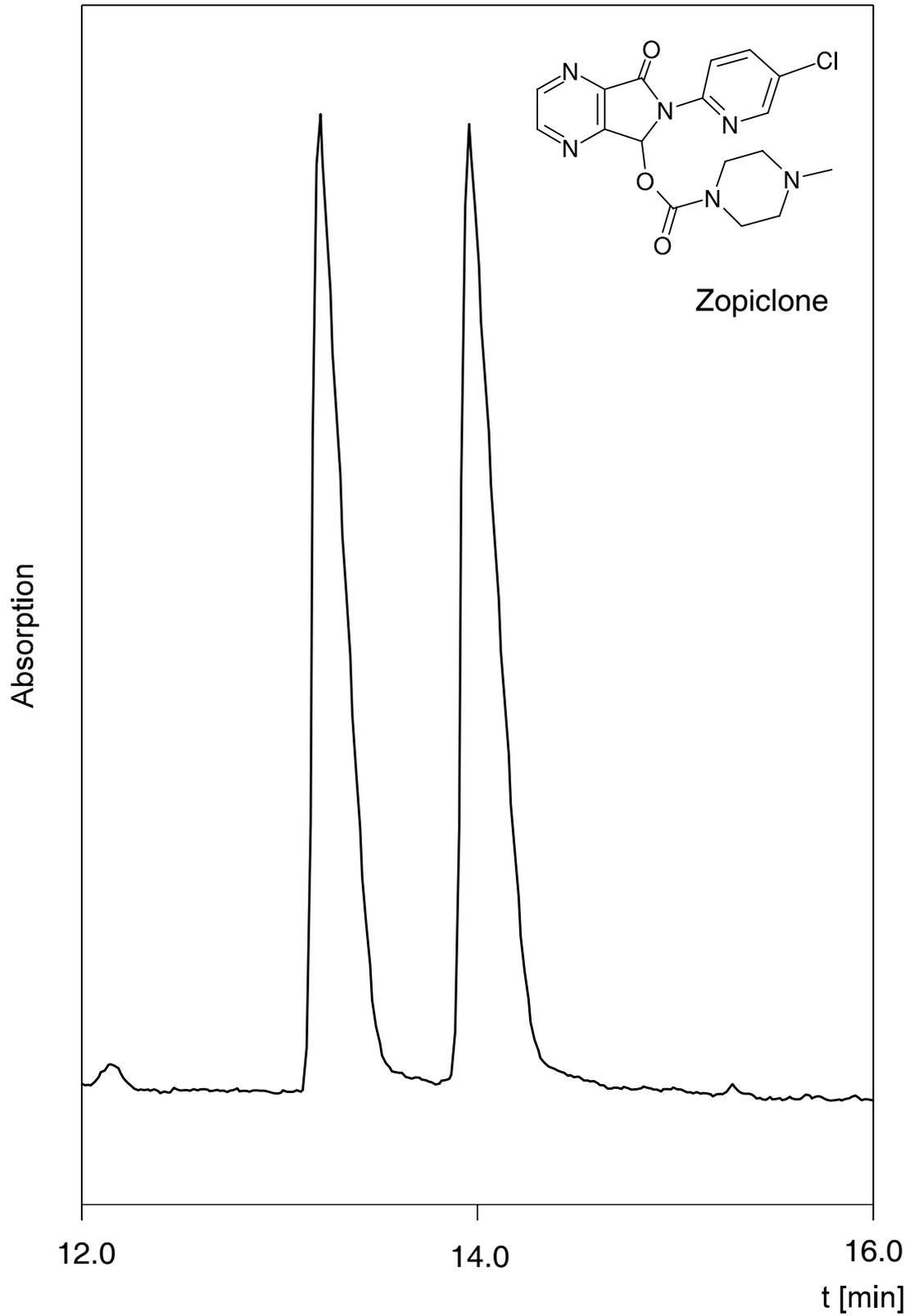


Abb. 29: Kapillarelektrophoretische Trennung von Zopiclone-Enantiomeren mit Trimethyl- $\alpha$ -CD (CSA-Konzentration 45 mmol/l),  $\alpha_m = 1.057$

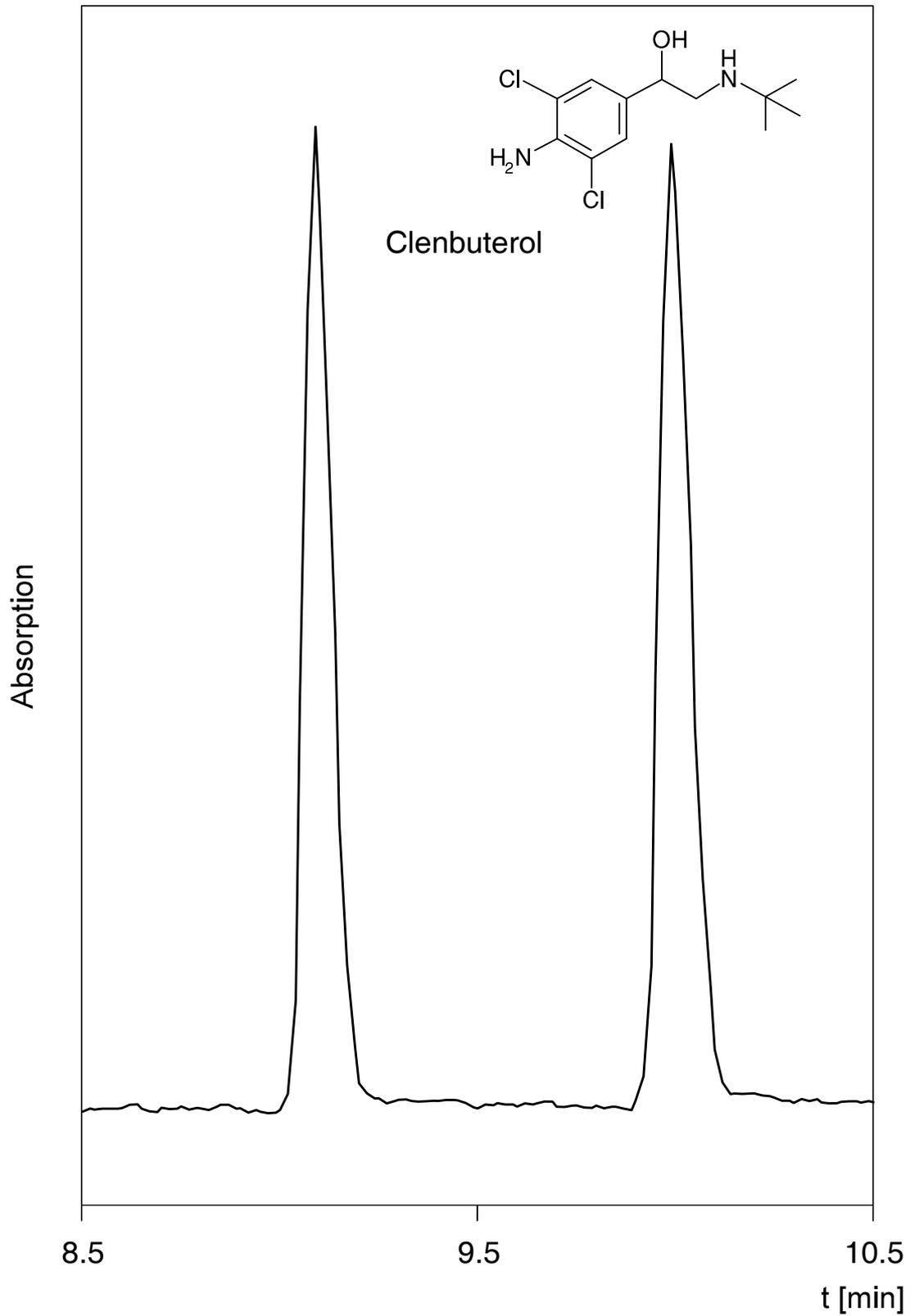


Abb. 30: Kapillarelektrophoretische Trennung von Clenbuterol-Enantiomeren mit Trimethyl- $\alpha$ -CD (CSA-Konzentration 45 mmol/l),  $\alpha_m = 1.099$

### 3.2.3 Statistik zur Selektivität der chiralen Solvatisierungsmittel: Native Cyclodextrine und deren Hydroxypropylderivate

Der Einfluss einiger experimenteller Parameter, z.B. CSA-Konzentration und pH-Wert des Basispuffers, wurde bereits eingehend diskutiert [101, 102]. Demgegenüber gilt die gezielte Auswahl eines für den Analyten geeigneten Cyclodextrins oder eines entsprechenden Derivats bislang als schwierig [123, 124]. Einen möglichen Anhaltspunkt liefert unter Umständen die Gestalt des Analytenmoleküls, auf die der Durchmesser des Cyclodextrins einer weitverbreiteten Hypothese zufolge abgestimmt werden könne. Unter der Annahme einer Inklusion von hydrophoben Molekülteilen des Analyten sollten mögliche Gäste von  $\alpha$ -Cyclodextrin offenkettig-aliphatisch oder monocyclisch aufgebaut sein,  $\beta$ -CD erlaubt mono- oder bicyclische Gäste, und  $\gamma$ -CD Gäste bis zur Größe eines Pyrenmoleküls [125, 126].

Die folgenden Ergebnisse zeigen jedoch, daß diese Annahmen der Literatur revidiert werden müssen. Wir haben erstmals eine ausreichend große experimentelle Basis gelegt, um die tatsächlich relevanten Strukturmerkmale der Analyten ausfindig zu machen.

Im ersten Schritt sollen die verwendeten CSAs in ihrer Selektivität miteinander verglichen werden. Als allgemeines Vergleichsmaß für die Trennbarkeit von Analyten unter verschiedenen Bedingungen bzw. mit verschiedenen Strukturmerkmalen definierte Epperlein [127] die Erfolgsquote  $R_{suc}$ , die sich nach Gleichung 4 aus dem Anteil von getrennten Analyten  $An_{sep}$  an der Gesamtzahl der betrachteten Analyten  $An_{tot}$  ergibt.

$$R_{suc} = An_{sep} / An_{tot} \quad (4)$$

Die so erhaltene Maßzahl ist ein Wert zwischen 0 und 1, der alternativ auch in Prozentschreibweise angegeben werden kann. Sie ist für vergleichende Betrachtungen eventuell eine bessere Maßzahl als die Migrationstrennfaktoren selbst. Wenig sinnvoll erscheint hingegen die Mittelwertbildung aus den Migrationstrennfaktoren, solange ein Großteil der betrachteten Analyten überhaupt nicht getrennt wird und somit keine Normalverteilung der Werte vorliegt [127].

### 3.2.3.1 Vergleich der nativen CDs mit den Hydroxypropylderivaten

Im Folgenden betrachten wir zunächst die drei CSAs natives  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD und  $\gamma$ -CD, sowie die drei CSAs Hydroxypropyl- $\alpha$ -CD, HP- $\beta$ -CD und HP- $\gamma$ -CD.

Bei der Anwendung aller sechs CSAs wurden insgesamt 63 der 86 untersuchten Analyten in die Enantiomeren getrennt, entsprechend einer Erfolgsquote von 73%. Laut Abb. 31 zeigen die einzelnen CSAs deutliche Unterschiede in ihrer Erfolgsquote. Während Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin nahezu die Hälfte aller Racemate in die Enantiomeren trennt, zeigen die übrigen Wirte geringere Erfolgsquoten. Prinzipiell lässt sich folgendes beobachten:

1. Das Hydroxypropylderivat mit der geringsten Erfolgsquote kann immer noch mehr Analyten trennen als das native Cyclodextrin mit der höchsten Erfolgsquote.
2. Innerhalb der nativen wie auch innerhalb der hydroxypropylierten Cyclodextrine ist zwar jeweils das Heptamer (also die  $\beta$ -Form) das erfolgreichste Cyclooligomere, jedoch ist der Unterschied geringer als vielfach antizipiert.

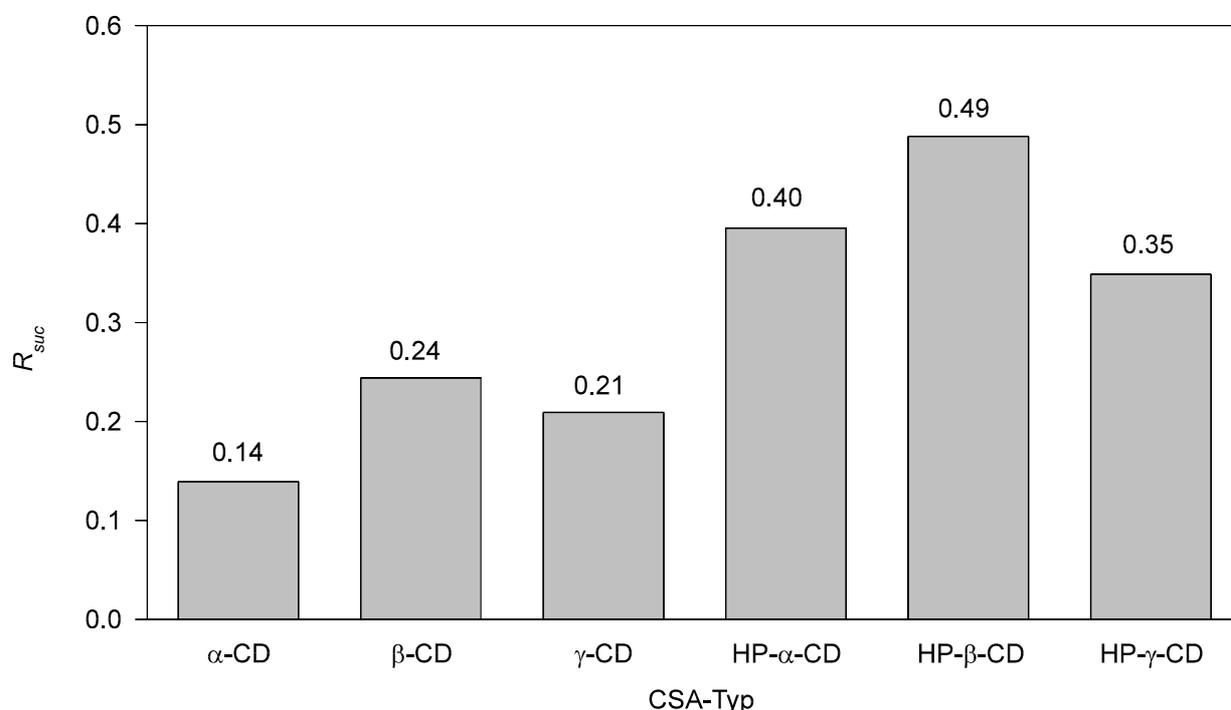


Abb. 31: Die Erfolgsquote  $R_{suc}$  für die sechs chiralen Solvatisierungsagenzien der Teilstudie, bezogen auf die Gesamtheit der Analyten [127]

Die Ursache für den ersten Sachverhalt liegt u.U. in der durch die Substituenten erweiterten Interaktionsmöglichkeit der Cyclodextrinmoleküle mit den Analytenmolekülen; dieser Punkt soll im Folgenden durch Kernresonanz (NMR)- und Mikrokalorimetrie (MC)-Messungen weiter untersucht werden.

Epperlein vermutete eine Abhängigkeit der optimalen Ringgröße des Cyclodextrins von der Gestalt des Analytenmoleküls; demnach sollte ein überproportionaler Anteil mittelgroßer Analyten zu einer überproportional hohen Erfolgsquote der mittelgroßen Cyclodextrin-CSAs führen. Diesem Gedanken ist entgegen zu halten, daß es neben den 1:1-Wirt-Gast-Komplexen auch 1:2-Komplexe und 2:1-Komplexe geben kann, je nach den spezifischen Strukturmerkmalen der beiden Wechselwirkungspartner.

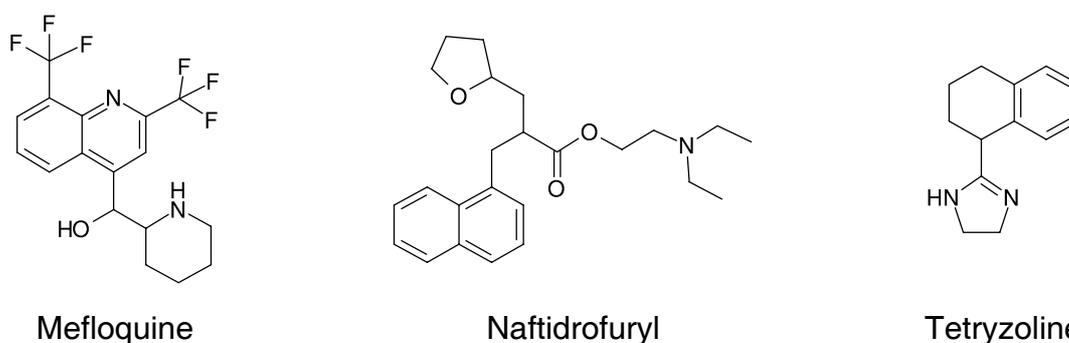


Abb. 32: Analyten, die mit jedem der hier besprochenen sechs chiralen Solvatisierungsagenzien (CSAs =  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -CD oder deren Hydroxypropylderivate) in ihre Enantiomere getrennt werden konnten; jedes der drei Moleküle zeichnet sich durch mehrere, unterschiedlich große Ringstrukturen aus, was die Beteiligung unterschiedlicher Wechselwirkungsmechanismen je nach Ringgröße des Cyclodextrins vermuten läßt [127]

Eine Aufschlüsselung der Erfolgsquote auf einzelne Gruppen von Analyten könnte hierüber Auskunft geben. Hier soll zunächst das Auftreten von Komplementaritäten und Konformitäten im Trennverhalten der CSAs betrachtet werden.

Bereits die Gesamterfolgsquote von 73% zeigt an, daß die einzelnen CSAs sich in ihrer Selektivität nicht völlig unabhängig voneinander verhalten, denn bei einer rein statistischen Verknüpfung der einzelnen  $R_{suc}$ -Werte würden 90% der Analyten getrennt werden. Die Trennung eines bestimmten Analyten mit jedem der untersuchten Cyclodextrinderivate hingegen ist dreimal

aufgetreten (siehe Abb. 32), was die statistisch zu erwartende Wahrscheinlichkeit um das 73-fache übertrifft. Diese Ergebnisse sind nicht ganz unerwartet, denn alle untersuchten CSAs gehören derselben Stoffgruppe an, was in gewissem Grade übereinstimmende Selektivitäten nahelegt.

Tab. 8: Die Erfolgsquote mit verschiedenen CSAs für Verbindungen, die mit anderen CSAs in dieser Teilstudie nicht trennbar waren (**Komplementarität**)

| Analytenklasse                               | Erfolgsquote $R_{suc}$ der Enantiomerentrennung mit |             |              |                      |                     |                      |
|--|---|-------------|--------------|----------------------|---------------------|----------------------|
|  | $\alpha$ -CD  | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD | HP- $\alpha$ -<br>CD | HP- $\beta$ -<br>CD | HP- $\gamma$ -<br>CD |
| <i>alle 86 Verbindungen</i>                  | 14.0%   | 24.4%       | 20.9%        | 39.5%                | 48.8%               | 34.9%                |
| davon 74 nicht getrennt mit $\alpha$ -CD     |   | 21.6%       | 17.6%        | 36.5%                | <b>45.9%</b>        | 25.7%                |
| davon 65 nicht getrennt mit $\beta$ -CD      | 10.8%   |             | 18.5%        | <b>38.5%</b>         | 35.4%               | 30.8%                |
| davon 68 nicht getrennt mit $\gamma$ -CD     | 10.3%   | 22.1%       |              | 26.5%                | <b>45.6%</b>        | 27.9%                |
| davon 52 nicht getrennt mit HP- $\alpha$ -CD | 9.6%  | 23.1%       | 3.8%         |                      | <b>38.5%</b>        | 23.1%                |
| davon 44 nicht getrennt mit HP- $\beta$ -CD  | 9.1%  | 4.5%        | 15.9%        | 27.3%                |                     | <b>29.5%</b>         |
| davon 56 nicht getrennt mit HP- $\gamma$ -CD | 1.8%  | 19.6%       | 12.5%        | 28.6%                | <b>44.6%</b>        |                      |

Analyten, die sich mit einem bestimmten CSA nicht in ihre Enantiomere trennen ließen, können häufig mit anderen der hier betrachteten sechs CSAs getrennt werden (Tab. 8). Erwartungsgemäß erreichen die mit einem bestimmten CSA getrennten Analyten auch mit jedem der anderen CSAs dieser Gruppe eine überdurchschnittliche Erfolgsquote (Tab. 9). Die höchsten Erfolgsquoten in jeder Analytenklasse (in der Tabelle durch Fettdruck hervorgehoben) werden mit den hydroxypropylierten Cyclodextrinen erreicht, wobei HP- $\beta$ -CD eine besonders hohe Erfolgsquote aufweist. Maximalwerte bei anderen CSAs weisen auf Komplementaritäten (Tab. 8) bzw. Konformitäten (Tab. 9) der betroffenen CSAs in ihrem Trennverhalten hin [127]. So besteht offenbar eine gewisse Komplementarität zwischen  $\beta$ -CD und HP- $\alpha$ -CD, da die mit  $\beta$ -CD nicht getrennten Analyten mit HP- $\alpha$ -CD ihre höchste Erfolgsquote haben. Gleiches gilt

für HP- $\beta$ -CD und HP- $\gamma$ -CD. Eine Konformität in der Selektivität zeigt sich beispielsweise zwischen  $\alpha$ -CD und HP- $\gamma$ -CD, da die mit  $\alpha$ -CD getrennten Analyten zu 91.7% ebenfalls mit HP- $\gamma$ -CD getrennt werden konnten. Ähnlich hohe Werte gelten für  $\beta$ -CD und HP- $\beta$ -CD sowie für  $\gamma$ -CD und HP- $\alpha$ -CD.

Tab. 9: Die Erfolgsquote mit verschiedenen CSAs für Verbindungen, die mit anderen CSAs in dieser Teilstudie trennbar waren (**Konformität**)

| Analytenklasse                         | Erfolgsquote $R_{suc}$ der Enantiomertrennung mit |             |              |                      |                     |                      |
|--|---|-------------|--------------|----------------------|---------------------|----------------------|
|  | $\alpha$ -CD                                      | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD | HP- $\alpha$ -<br>CD | HP- $\beta$ -<br>CD | HP- $\gamma$ -<br>CD |
| <i>alle 86 Verbindungen</i>            | 14.0%   | 24.4%       | 20.9%        | 39.5%                | 48.8%               | 34.9%                |
| davon 12 getrennt mit $\alpha$ -CD     |   | 41.7%       | 41.7%        | 58.3%                | 66.7%               | <b>91.7%</b>         |
| davon 21 getrennt mit $\beta$ -CD      | 23.8%   |             | 28.6%        | 42.9%                | <b>90.5%</b>        | 47.6%                |
| davon 18 getrennt mit $\gamma$ -CD     | 27.8%   | 33.3%       |              | <b>88.9%</b>         | 61.1%               | 61.1%                |
| davon 34 getrennt mit HP- $\alpha$ -CD | 20.6%   | 26.5%       | 47.1%        |                      | <b>64.7%</b>        | 52.9%                |
| davon 42 getrennt mit HP- $\beta$ -CD  | 19.0%   | 45.2%       | 26.2%        | <b>52.4%</b>         |                     | 40.5%                |
| davon 30 getrennt mit HP- $\gamma$ -CD | 36.7%   | 33.3%       | 36.7%        | <b>60.0%</b>         | 56.7%               |                      |

Interessant für die Praxis ist die in Tab. 10 aufgeschlüsselte Rate, mit der eine Verbesserung des Migrationstrennfaktors beim Übergang zu einem anderen CSA zu erwarten ist. Die Maximalwerte folgen der aus Tab. 8 bekannten Anordnung und erreichen für den Übergang von nativen Cyclodextrinen zu hydroxypropylierten Cyclodextrinen teilweise beträchtliche Zahlen. Demgegenüber wurde beim Wechsel von hydroxypropylierten Cyclodextrinen zu nativen Cyclodextrinen nur selten eine Verbesserung der Trennleistung beobachtet; der Maximalwert beträgt 14.7% für den Übergang von HP- $\alpha$ -CD zu  $\beta$ -CD.

Tab. 10: Der Anteil der getrennten Analyten, die bei Wechsel des CSAs eine **Verbesserung** ihres Migrationstrennfaktors erfahren

| Analytenklasse                             | Verbesserte Enantiomerentrennung mit |             |              |                  |                 |                  |
|--|--------------------------------------|-------------|--------------|------------------|-----------------|------------------|
|  | $\alpha$ -CD                         | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD | HP- $\alpha$ -CD | HP- $\beta$ -CD | HP- $\gamma$ -CD |
| 12 Analyten, getrennt mit $\alpha$ -CD     |                                      | 8.3%        | 8.3%         | 41.7%            | 33.3%           | <b>83.3%</b>     |
| 21 Analyten, getrennt mit $\beta$ -CD      | 19.0%                                |             | 9.5%         | 19.0%            | <b>66.7%</b>    | 33.3%            |
| 18 Analyten, getrennt mit $\gamma$ -CD     | 22.2%                                | 22.2%       |              | <b>72.2%</b>     | 50.0%           | 38.9%            |
| 34 Analyten, getrennt mit HP- $\alpha$ -CD | 5.9%                                 | 14.7%       | 8.8%         |                  | <b>26.5%</b>    | 20.6%            |
| 42 Analyten, getrennt mit HP- $\beta$ -CD  | 9.5%                                 | 11.9%       | 4.8%         | <b>31.0%</b>     |                 | 21.4%            |
| 30 Analyten, getrennt mit HP- $\gamma$ -CD | 3.3%                                 | 10.0%       | 13.3%        | <b>36.7%</b>     | 26.7%           |                  |

Hieraus folgt, daß hydroxypropylierte Cyclodextrine für die kapillarelektrophoretische Enantiomerentrennung den nativen Cyclodextrinen in aller Regel überlegen sind.

Während derartige Aussagen eine Domäne der zahlenmäßigen Falluntersuchungen sind, kann zur Frage der Komplementarität und Konformität im Trennverhalten der einzelnen Cyclodextrinderivate auch eine Auswertung mit der Selbstorganisierenden Karte (SOM) herangezogen werden. Das Training des Neuronalen Netzes kann beispielsweise mit den Migrationstrennfaktoren mit verschiedenen CSAs erfolgen, wobei die mit anderen Methoden gewonnenen Erkenntnisse bestätigt und präzisiert werden können. Diese Ergebnisse werden im Kapitel „Neuronale Netze“ besprochen.

## Einfluss allgemeiner Strukturmerkmale der Analyten auf ihre Trennbarkeit

In der Literatur ist die Größe des Analytenmoleküls bzw. charakteristischer Teile (z.B. Phenylgruppen) einer der wenigen Anhaltspunkte für die Auswahl eines geeigneten Cyclodextrin-derivats als chiraler Selektor in der Kapillarelektrophorese [125, 126]. Diese Hypothese soll im weiteren überprüft werden. Für diesen Zweck betrachten wir das Trennverhalten von Analyten, die nur einen einzigen mono- oder oligocyclischen Rest enthalten. Es finden sich unter den 86 vermessenen Substanzen 56 mit dem Strukturmerkmal eines Monocyclus, 5 mit dem eines Bicyclus und 6 mit dem eines Tricyclus.

Die Erfolgsquote der Enantiomerentrennung der monocyclischen Analyten (Abb. 33) mit den einzelnen CSAs zeigt ein ähnliches Bild wie eine summarische Betrachtung der Erfolgsquote über alle Analyten (Abb. 31). Dies ist verständlich, macht die untersuchte Teilgruppe doch die Mehrheit aller Analyten aus. In Übereinstimmung mit den gängigen Empfehlungen zur CSA-Auswahl wird hier eine gewisse Überlegenheit von nativem und hydroxypropyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin über deren  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Homologen beobachtet. Bei den bicyclischen Analyten ergibt sich ein ähnliches Bild. Eine Verlagerung der optimalen Ringgröße ( $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$ ) des Cyclodextrins ist jedoch auch bei den hydroxypropylierten Derivaten nicht zu erkennen. Diese interessante Beobachtung konnte in der vorliegenden Dissertation anhand der  $^1\text{H-NMR}$ - und MC-Untersuchungen auf molekularer Ebene aufgeklärt werden (siehe folgende Kapitel).

Betroffen sind auch die mit tricyclischen Analyten gewonnenen Meßergebnisse. Während hier die Erfolgsquote der hydroxypropylierten Cyclodextrine mit der Ringgröße wächst, ist bei den nativen Cyclodextrinen sogar ein gegenläufiger Effekt zu beobachten. Verglichen mit den monocyclischen Analyten wird sowohl mit HP- $\gamma$ -CD als auch mit  $\alpha$ -CD eine Erhöhung der Erfolgsquote beobachtet, für die sich trotz der geringen Anzahl von tricyclischen Analyten mit dem z-Test eine statistische Signifikanz nachweisen läßt [127]. Mit Oxomemazine als einem Vertreter der tricyclischen Analyten wird mit  $\alpha$ -CD sogar der insgesamt höchste Migrations-trennfaktor von allen Analyten erreicht ( $\alpha_m = 1.063$ ).

Epperlein [127] hat gezeigt, daß lediglich bei  $\alpha$ -CD und HP- $\gamma$ -CD eine gewisse Tendenz zu höheren Erfolgsquoten bei höherer Molmasse der Arzneistoffe existieren könnte. Diese Befunde sollten eher mit Vorsicht interpretiert werden, da hier die Gestalt der Analyten weitgehend unberücksichtigt bleibt.

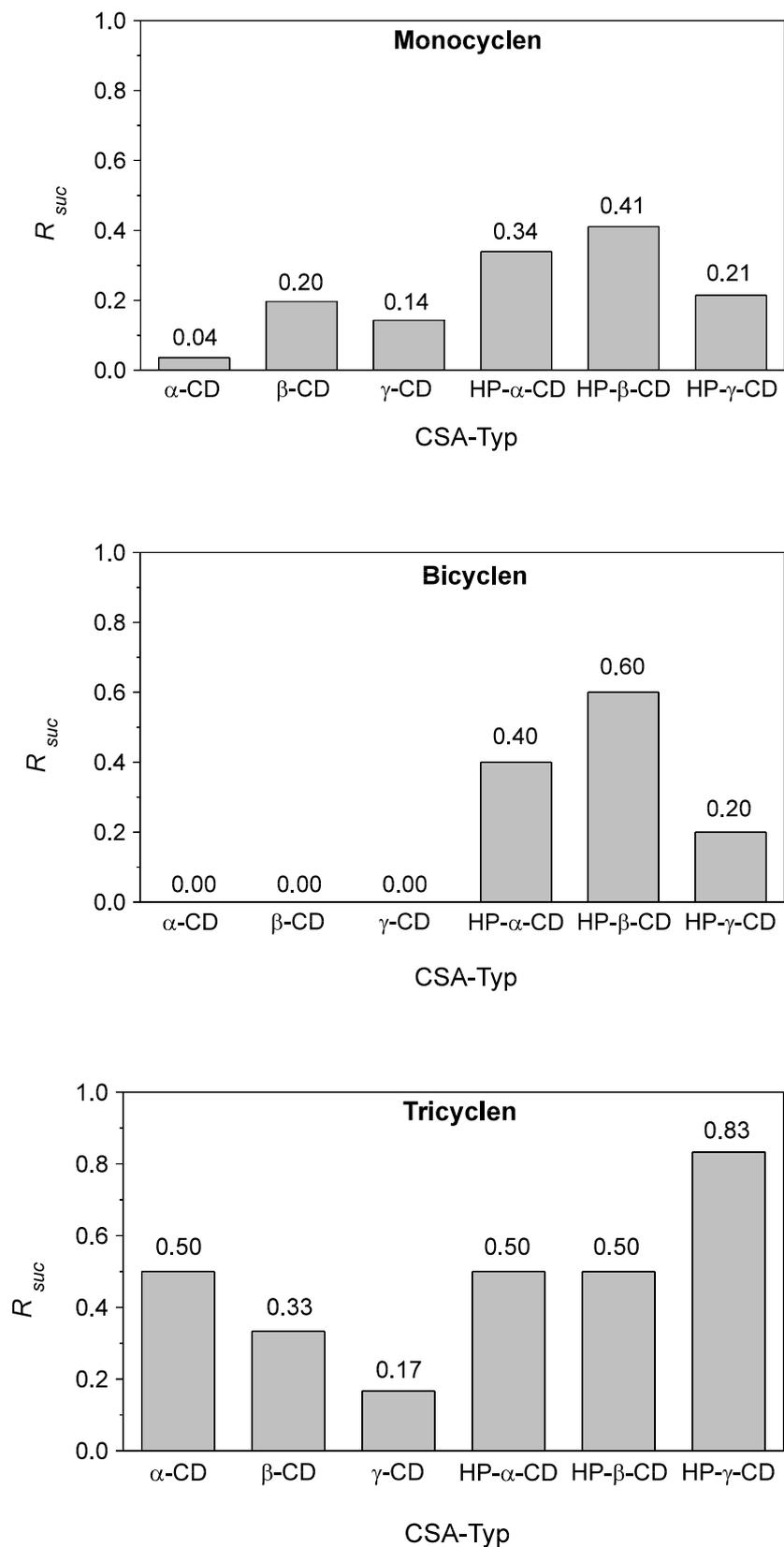


Abb. 33: Die Erfolgsquote ( $R_{suc}$ ) der Enantiomerentrennung von mono-, bi- und tricyclischen Verbindungen mit den sechs chiralen Solvatisierungsagenzien (CSAs) der Teilstudie

Die Flexibilität des Analytenmoleküls dagegen, ausgedrückt durch den Flexibilitätsquotienten ( $FQ$ ), zeigt einen klaren Einfluss auf die Erfolgsquote der kapillarelektrophoretischen Enantiomerentrennung [127].

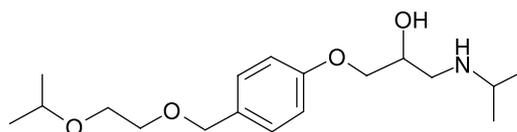
Der Flexibilitätsquotient ist ein relativ grobes Maß für die Flexibilität eines Moleküls. Er ist definiert als der Anteil aller zur Flexibilität des Moleküls beitragenden, d.h. frei drehbaren Bindungen an der Gesamtzahl von Bindungen zwischen den Nicht-Wasserstoff-Atomen des Moleküls, im obigen Beispiel eine von 20 Bindungen in Cicletanine und 12 von 23 Bindungen in Bisoprolol, siehe Abb. 34.

#### geringe Flexibilität



Cicletanine (0.050)

#### hohe Flexibilität



Bisoprolol (0.522)

Abb. 34: Arzneistoffe mit geringer (links) und hoher (rechts) Flexibilität; in Klammern jeweils der Flexibilitätsquotient ( $FQ$ )

Bei höherer Flexibilität des Analytenmoleküls läßt sich ein Trend zu geringeren Erfolgsquoten feststellen (Abb. 35 und 36). So zeigen die starren Analyten ( $FQ \leq 0.2$ ) eine Gesamterfolgsquote von ca. 50%, während flexiblere Moleküle ( $FQ > 0.3$ ) nur noch 20% erfolgreiche Trennversuche aufzuweisen haben und bei ausgesprochen flexiblen Molekülen ( $FQ > 0.5$ ) überhaupt keine Trennungen mehr beobachtet wurden. Der Plan, ausgefeiltere Maßzahlen für die Flexibilität von Analyten aus der Literatur zu verwenden oder auch selbst solche Maßzahlen zu definieren, sprengte den Rahmen der vorliegenden Arbeit. Unter Umständen würde so eine noch klarere Abhängigkeit der chiralen Erkennung von der Flexibilität des Analytenmoleküls sichtbar.

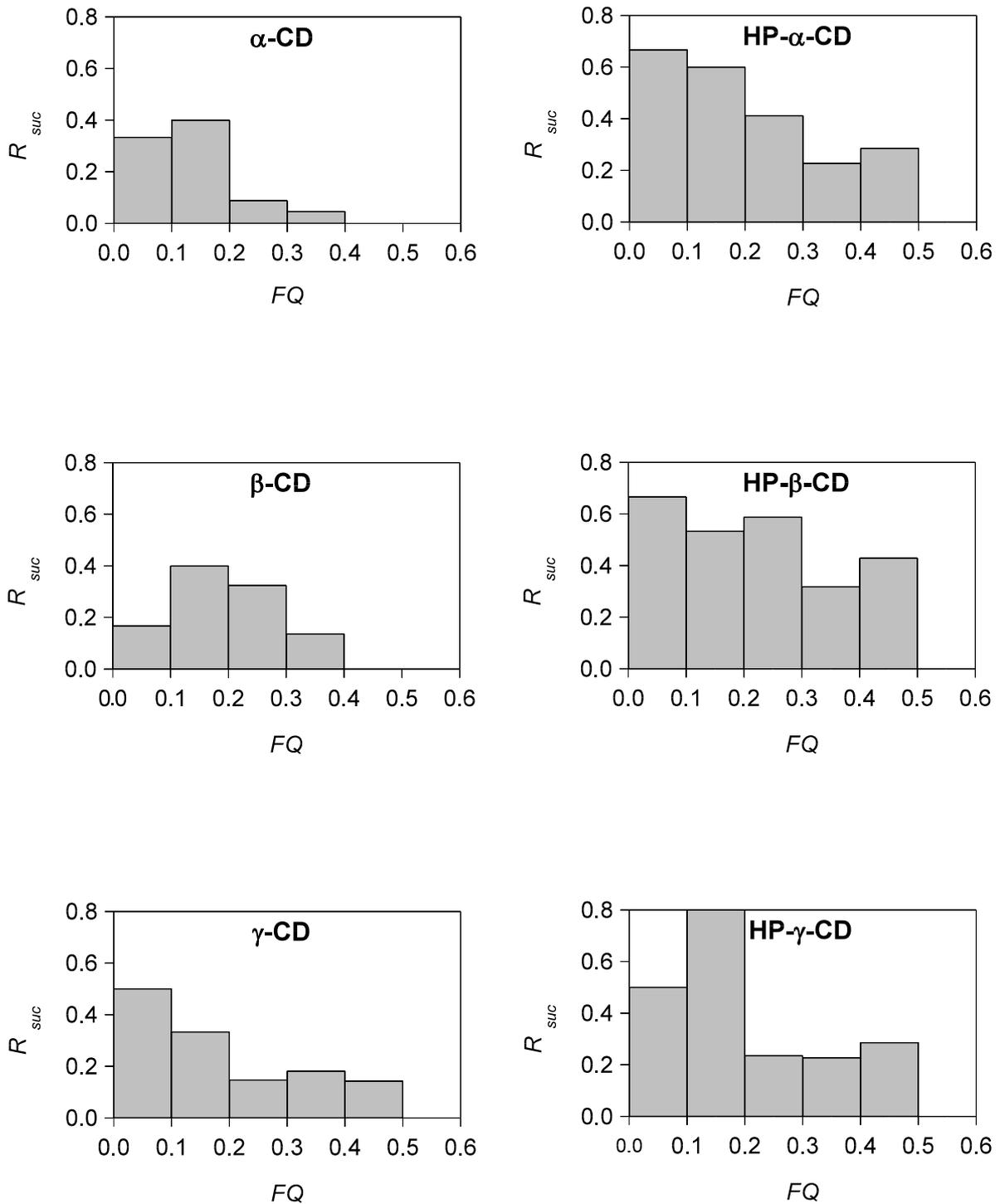


Abb. 35: Erfolgsquote ( $R_{suc}$ ) der Enantiomerentrennung mit den verschiedenen chiralen Wirten; Histogrammdarstellung für die Analyten in Abhängigkeit des Flexibilitätsquotienten ( $FQ$ ); die einzelnen Bereiche sind mit 6, 15, 34, 22, 7 bzw. 2 Verbindungen besetzt

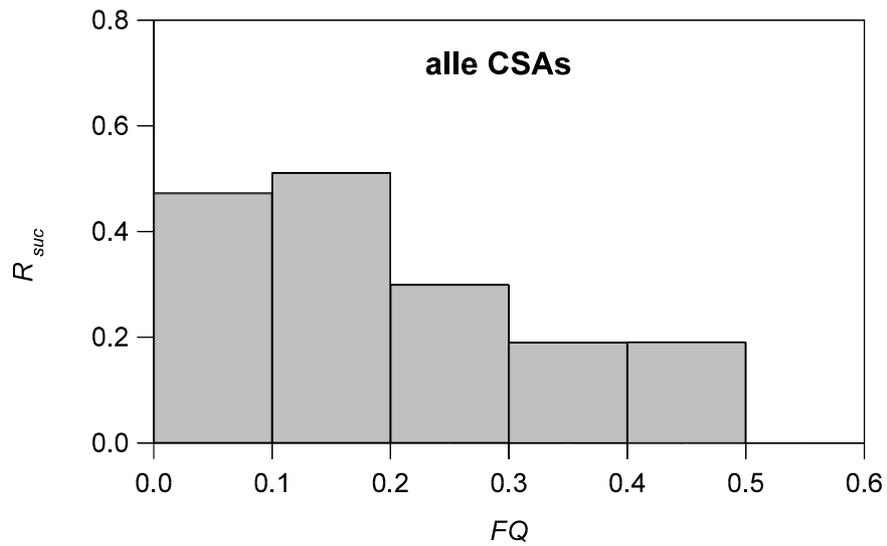


Abb. 36: Erfolgsquote ( $R_{suc}$ ) der Enantiomertrennung mit allen 6 Cyclodextrin-CSAs ( $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -CD oder deren Hydroxypropylderivate) zusammengenommen; Histogrammdarstellung für die Analyten in Bereichen mit bestimmtem Flexibilitätsquotienten ( $FQ$ )

### 3.2.3.2 Zusammenhang zwischen Retardierung und Trennfaktor

Als Voraussetzungen für eine Enantiomerentrennung nach der beschriebenen Methode gelten:

- Ein Unterschied in der Mobilität von gebundenem und freiem Analyten
- Ein Unterschied in der Affinität beider Enantiomere
- Eine CSA-Konzentration, bei der dieser Unterschied zum Tragen kommt

Weder bei zu niedrigen CSA-Konzentrationen, wobei das CSA nur geringe Anteile der beiden Enantiomere bindet, noch bei zu hohen CSA-Konzentrationen, wo nur geringe Anteile der beiden Enantiomere sich frei in der Lösung befinden, werden sich die beiden Enantiomere in ihren Anteilen von gebundenen und freien Molekülen wesentlich unterscheiden. Die optimale CSA-Konzentration  $c_{opt}$  ergibt sich nach Gleichung 5 aus den Mobilitäten der unkomplexierten und komplexierten Enantiomere,  $\mu_u$  und  $\mu_c$ , sowie den Komplexbildungskonstanten  $K_{(1)}$  und  $K_{(2)}$  der beiden Enantiomere [128].

$$c_{opt} = \sqrt{\frac{\mu_u / \mu_c}{K_{(1)} \cdot K_{(2)}}} \quad (5)$$

Hohe Komplexbildungskonstanten verlangen somit nach niedrigen CSA-Konzentrationen und umgekehrt. Die Komplexbildungskonstanten können in der CE durch die Messung von Migrationszeiten bei mehreren unterschiedlichen CSA-Konzentrationen bestimmt werden [129–131], jedoch sollte die Retardierung gegenüber reinem Basispuffer bereits einen Anhaltspunkt bezüglich der Größenordnung der Komplexbildungskonstanten geben. Hierzu genügt neben der Messung der Migrationszeiten der Analyten in den CSA-Puffern eine einzige weitere Messung der Migrationszeiten im Basispuffer, womit der experimentelle Aufwand erheblich reduziert ist.

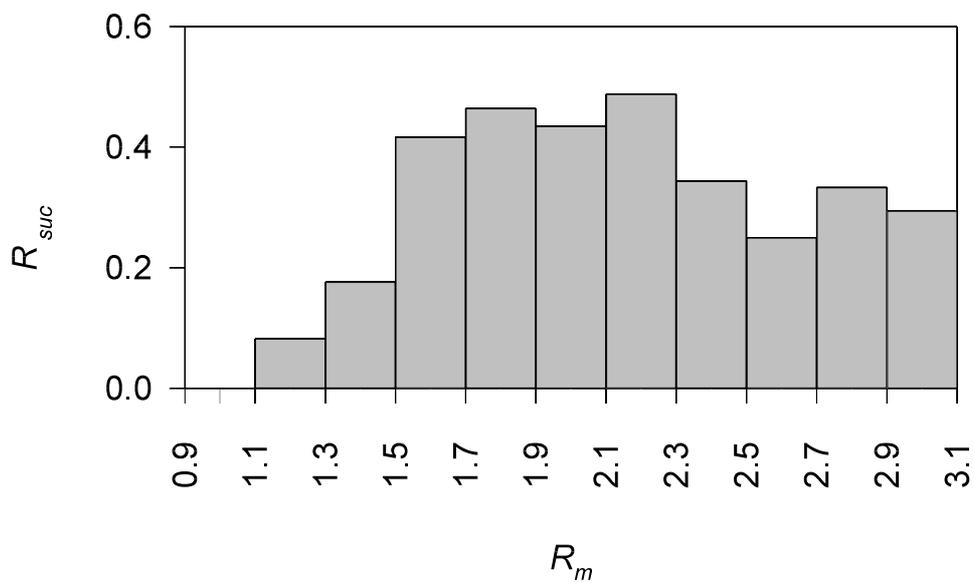
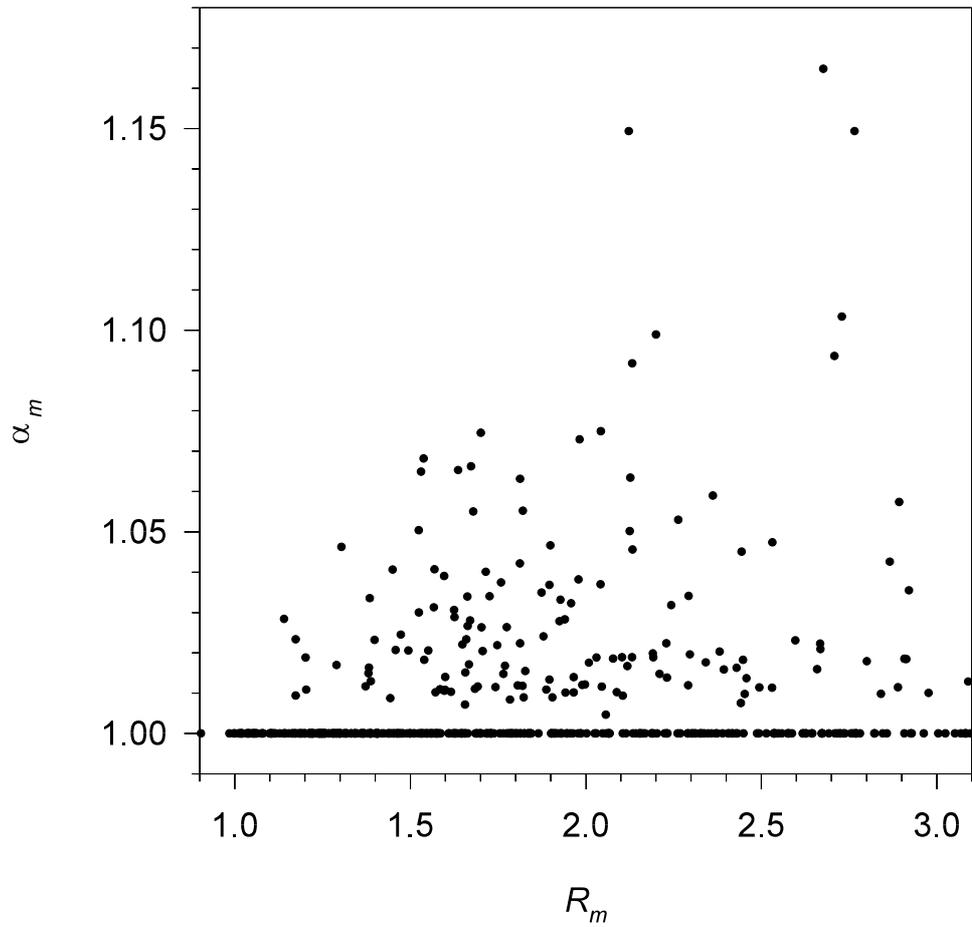


Abb. 37: Der Migrationstrennfaktor  $\alpha_m$  und die Erfolgsquote  $R_{suc}$  in Abhängigkeit vom Migrationsretardierungsfaktor  $R_m$

Jenseits der Betrachtung von Einflüssen der molekularen Struktur des Analyten konnten so die Meßergebnisse genutzt werden, um anhand der vorliegenden großen Anzahl von Analyten eine Korrelation zwischen dem Migrationsretardierungsfaktor  $R_m$  (Gleichung 6) und dem Migrationstrennfaktor  $\alpha_m$  nachzuweisen (Abb. 37 oben).

$$R_m = t_{m(CSA)} / t_{m(plain)} \quad (6)$$

Während die meisten erfolglosen Trennexperimente ( $\alpha_m = 1$ ) einen Migrationsretardierungsfaktor ( $R_m$ ) zwischen 1 und 1.5 aufweisen und damit auf eine zu schwache Interaktion zwischen Analyt und CSA hindeuten, liegen die meisten erfolgreichen Trennexperimente bei  $R_m$ -Werten zwischen 1.5 und 2.5. Wenngleich der darüber liegende  $R_m$ -Bereich noch einige sehr gute Trennungen aufweist, nimmt der Anteil der erfolgreichen Trennungen hier bereits wieder ab, da bei der hier beobachteten starken Bindung der Analyten an das CSA die Unterschiede in der Affinität beider Enantiomere bereits wieder in den Hintergrund treten.

Tab. 11: Hohe Gesamtretardierungen mit verschiedenen CSAs für Verbindungen, die mit anderen CSAs niedrige  $R_m$ -Werte zeigen (**Komplementarität**)

| Analytenklasse                                | Hohe Gesamtretardierungen ( $R_m \geq 1.5$ ) mit |             |              |                  |                 |                  |
|---|--|-------------|--------------|------------------|-----------------|------------------|
|   | $\alpha$ -CD                                     | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD | HP- $\alpha$ -CD | HP- $\beta$ -CD | HP- $\gamma$ -CD |
| <i>alle 86 Verbindungen</i>                   | 43.0%  | 67.4%       | 61.6%        | 79.1%            | 83.7%           | 67.4%            |
| davon 50 mit $R_m < 1.5$ mit $\alpha$ -CD     |  | 26.7%       | 24.4%        | 37.2%            | <b>41.9%</b>    | 25.6%            |
| davon 28 mit $R_m < 1.5$ mit $\beta$ -CD      | 2.3%   |             | 8.1%         | 16.3%            | <b>19.8%</b>    | 10.5%            |
| davon 33 mit $R_m < 1.5$ mit $\gamma$ -CD     | 4.7%   | 14.0%       |              | 18.6%            | <b>25.6%</b>    | 18.6%            |
| davon 18 mit $R_m < 1.5$ mit HP- $\alpha$ -CD | -  | 3.5%        | -            |                  | <b>12.8%</b>    | 2.3%             |
| davon 14 mit $R_m < 1.5$ mit HP- $\beta$ -CD  | 1.2%   | 3.5%        | 4.7%         | <b>9.3%</b>      |                 | 3.5%             |
| davon 28 mit $R_m < 1.5$ mit HP- $\gamma$ -CD | 1.2%   | 10.5%       | 11.6%        | 15.1%            | <b>19.8%</b>    |                  |

Für die Optimierung der Migrationstrennfaktoren läßt sich aus den getroffenen Beobachtungen die Konsequenz ziehen, für Analyten mit starker Retardierung im ersten Screening in der Folge geringere CSA-Konzentrationen zu erproben, für solche mit schwacher Retardierung dagegen höhere CSA-Konzentrationen [127]. Auf dieses Verfahren soll hier nicht näher eingegangen werden.

Analog Tab. 8 bis Tab. 10 kann die Frage der Komplementarität und Konformität auch bei den Migrationsretardierungsfaktoren  $R_m$  untersucht werden. Wie gezeigt in Abb. 37 unten, liegen die meisten erfolgreichen Trennexperimente bei  $R_m = 1.5$  oder darüber. Daher können wir mit  $R_m \geq 1.5$  einen Schwellenwert festlegen, der eine für den Erfolg der Enantiomerentrennung ausreichende Affinität zwischen Analyt und CSA beschreibt; dieser wird im Folgenden als „hohe Gesamtretardierung“ bezeichnet. Tab. 11 zeigt eine Komplementaritätstabelle bezüglich der  $R_m$ -Werte. Fett hervorgehoben sind die maximalen Prozentzahlen an Verbindungen, die mit einem bestimmten CSA (Kopfzeile) eine Gesamtretardierung über dem Schwellenwert ( $R_m \geq 1.5$ ), mit einem anderen CSA (linke Spalte) eine Gesamtretardierung unterhalb des Schwellenwertes aufweisen. Bei den  $R_m$ -Werten aller 86 Verbindungen (erste Zeile) erhält  $\alpha$ -CD den bei weitem niedrigsten Wert, offenbar passen die Analyten nicht gut in die relativ

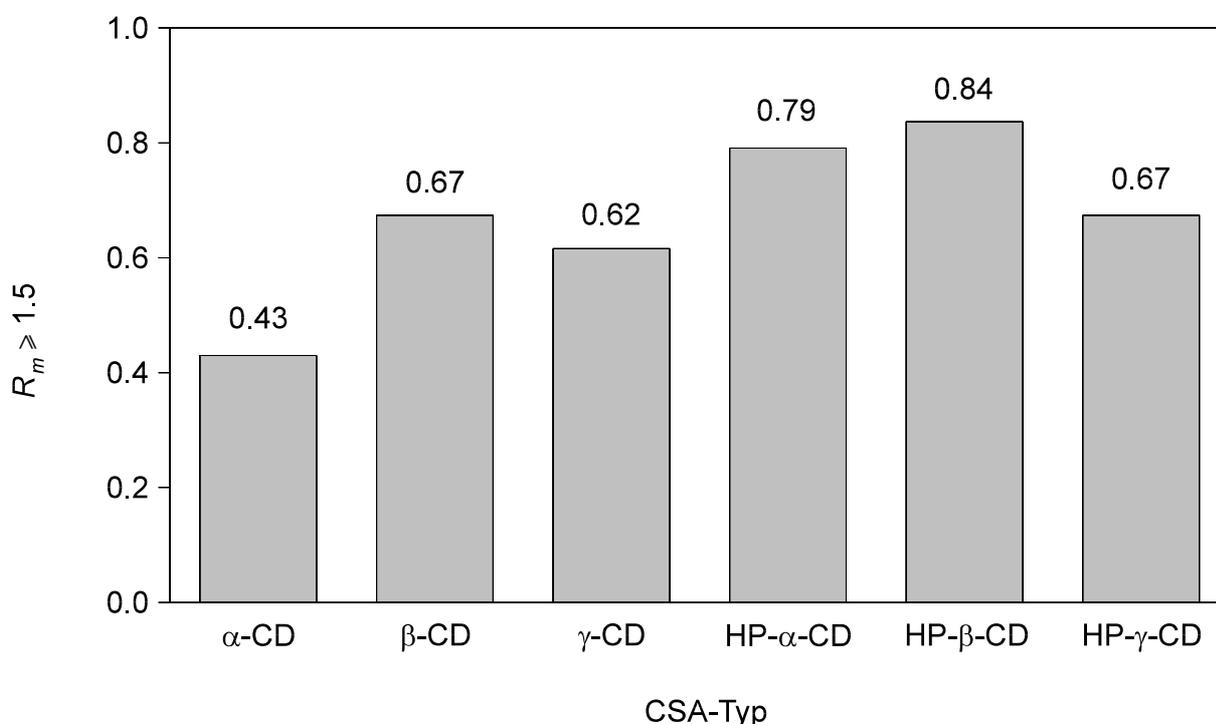


Abb. 38: Hohe Gesamtretardierung ( $R_m \geq 1.5$ ) bei den untersuchten chiralen Solvatisierungsagenzien, bezogen auf die Gesamtheit der Analyten in der Studie [127]

enge Cavity dieses Wirtes. Den maximalen Wert (83.7%) finden wir für HP-β-CD, möglicherweise aufgrund der sterischen Anpassung der relativ flexiblen Hydroxypropylgruppen an den jeweils eingeschlossenen Gast („*induced fit*“, nach Koshland [132]). Abb. 38 zeigt dies noch einmal graphisch. Sowohl beim Übergang von β-CD nach γ-CD als auch von HP-β-CD nach HP-γ-CD nimmt der Anteil der Analyten mit einer hohen Gesamtretardierung ab, weil ein gewisser Teil der Gäste sich im größeren Ringsystem hin und her bewegen kann („*schlackert*“). Die höchste Selektivität (hier nicht zu verwechseln mit Enantioselektivität) zeigt nach dieser Betrachtungsweise das α-CD. Wie sind nun die Komplementaritätswerte zu verstehen? Betrachten wir z.B. die Zahl 2.3% am oberen Ende der ersten Spalte. Diese gibt an, daß lediglich 2 Verbindungen (2.3% von 86) mit α-CD eine hohe, mit β-CD jedoch eine niedrige Gesamtretardierung aufweisen. In anderen Worten: Gäste, die sich an das engere Ringsystem anlagern, können auch von dem mittelgroßen Ringsystem aufgenommen werden. Der Umkehrschluss gilt nicht, d. h. ein gewisser Prozentsatz (26.7% von 86) könnte zwar noch in die Cavity des β-CD passen, aber nicht mehr in die des α-CD. Die jeweils höchsten Werte einer Zeile (in fett hervorgehoben) finden sich beim HP-β-CD. Dies läßt den Schluss zu, daß HP-β-CD die geringste Selektivität aufweist, gemäß der Überlegung, daß eine hohe Selektivität eine niedrige Komplementarität bedingt und umgekehrt.

Tab. 12: Hohe Gesamtretardierungen mit verschiedenen CSAs für Verbindungen, die mit anderen CSAs ebenfalls hohe  $R_m$ -Werte zeigen (**Konformität**)

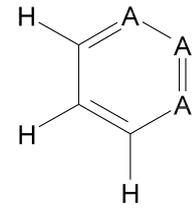
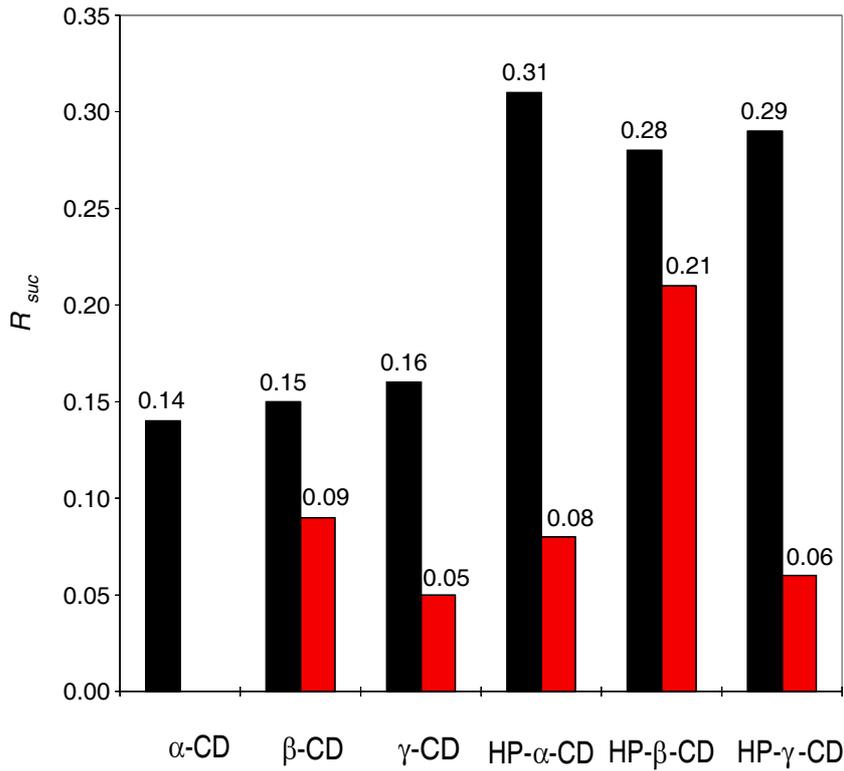
| Analytenklasse                          | Hohe Gesamtretardierungen ( $R_m \geq 1.5$ ) mit |       |       |              |              |         |
|---|--|-------|-------|--------------|--------------|---------|
|   | α-CD   | β-CD  | γ-CD  | HP-α-CD      | HP-β-CD      | HP-γ-CD |
| <i>alle 86 Verbindungen</i>             | 43.0%  | 67.4% | 61.6% | 79.1%        | 83.7%        | 67.4%   |
| davon 36 mit $R_m \geq 1.5$ mit α-CD    |  | 40.7% | 37.2% | <b>43.0%</b> | 41.9%        | 41.9%   |
| davon 58 mit $R_m \geq 1.5$ mit β-CD    | 40.7%  |       | 53.5% | <b>64.0%</b> | 62.8%        | 57.0%   |
| davon 53 mit $R_m \geq 1.5$ mit γ-CD    | 37.2%  | 53.5% |       | <b>65.1%</b> | 57.0%        | 48.8%   |
| davon 68 mit $R_m \geq 1.5$ mit HP-α-CD | 43.0%  | 64.0% | 61.6% |              | <b>70.9%</b> | 65.1%   |
| davon 72 mit $R_m \geq 1.5$ mit HP-β-CD | 41.9%  | 64.0% | 57.0% | <b>70.9%</b> |              | 64.0%   |
| davon 58 mit $R_m \geq 1.5$ mit HP-γ-CD | 41.9%  | 57.0% | 48.8% | <b>64.0%</b> | <b>64.0%</b> |         |

In Tab. 12 finden sich generell deutlich höhere Werte als in Tab. 11, d. h. die beobachteten Konformitäten sind im allgemeinen sehr viel höher als die Komplementaritäten. Die höchsten Werte weisen wiederum die hydroxypropylierten Cyclodextrine HP- $\alpha$ -CD und HP- $\beta$ -CD auf, da sie am flexibelsten sind und sich so am besten in ihrer Gestalt an den Analyten anpassen können. Auch  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD zeigen hier relativ hohe Werte; Gäste, die bei diesen Wirte passen, wechselwirken auch gut mit anderen Wirten. Nur für  $\alpha$ -CD ergeben sich etwas niedrigere Konformitäten: Gäste, die sich an  $\alpha$ -CD anlagern (siehe folgende Kapitel), sind für die größeren Cavities möglicherweise zu klein, z.B. könnte eingelagertes Wasser nicht effizient verdrängt werden.

Tab. 13: Der Anteil der Analyten mit hoher Gesamtretardierung ( $R_m \geq 1.5$ ), die bei Wechsel des CSAs eine **Erhöhung** ihrer Gesamtretardierung erfahren

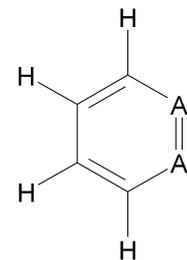
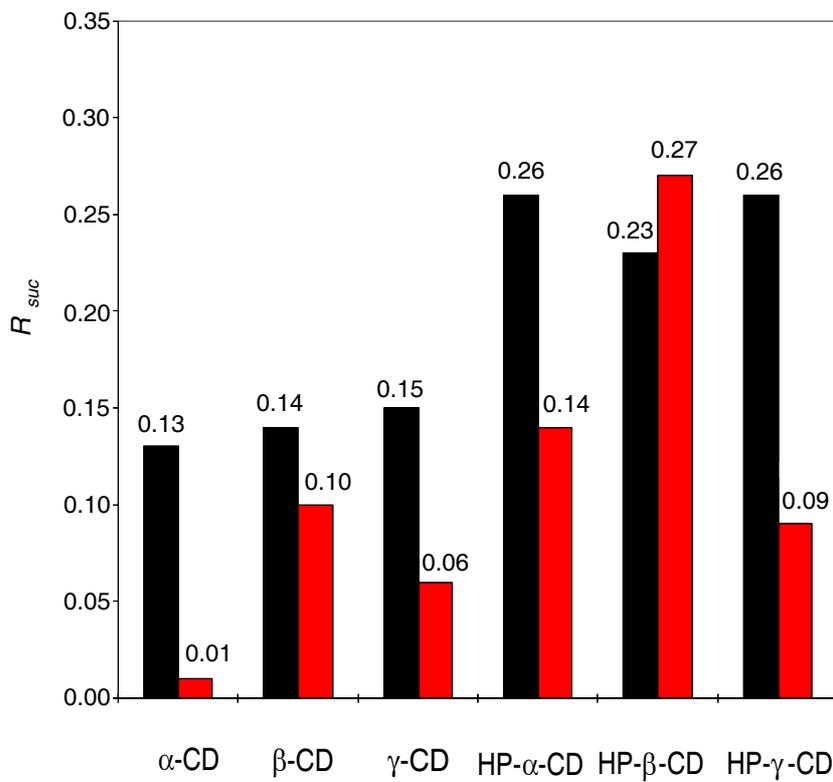
| Analytenklasse                             | Verbesserte Gesamtretardierung mit |             |              |                  |                 |                  |
|--|------------------------------------|-------------|--------------|------------------|-----------------|------------------|
|  | $\alpha$ -CD                       | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD | HP- $\alpha$ -CD | HP- $\beta$ -CD | HP- $\gamma$ -CD |
| 36 mit $R_m \geq 1.5$ mit $\alpha$ -CD     |                                    | 26.7%       | 15.1%        | 24.4%            | <b>40.7%</b>    | 34.9%            |
| 58 mit $R_m \geq 1.5$ mit $\beta$ -CD      | 12.8%                              |             | 17.4%        | 31.4%            | <b>59.3%</b>    | 27.9%            |
| 53 mit $R_m \geq 1.5$ mit $\gamma$ -CD     | 23.3%                              | 36.0%       |              | 44.2%            | <b>51.2%</b>    | 33.7%            |
| 68 mit $R_m \geq 1.5$ mit HP- $\alpha$ -CD | 18.6%                              | 32.6%       | 16.3%        |                  | <b>55.8%</b>    | 38.4%            |
| 72 mit $R_m \geq 1.5$ mit HP- $\beta$ -CD  | 1.2%                               | 2.3%        | 4.7%         | <b>14.0%</b>     |                 | 8.1%             |
| 58 mit $R_m \geq 1.5$ mit HP- $\gamma$ -CD | 5.8%                               | 27.9%       | 15.1%        | 26.7%            | <b>54.7%</b>    |                  |

Der Anteil der Analyten mit hoher Gesamtretardierung, die bei Wechsel des CSAs eine Erhöhung ihrer Gesamtretardierung erfahren, ist wiederum bei HP- $\beta$ -CD am höchsten (siehe Tab. 13). Demnach ist dieser Wirt zwar bereit, mit möglichst vielen Gästen zu interagieren, jedoch findet sich in der überwiegenden Zahl der Fälle ein Wirt, der in seiner Gestalt noch besser an den Gast angepaßt ist. Dies unterstreicht die Bedeutung von HP- $\beta$ -CD als „Breitband-CSA“ mit etwas niedrigerer, jedoch meist ausreichender Affinität für die meisten der eingesetzten Analyten. Somit kann die hohe Erfolgsquote  $R_{suc}$  für alle Analyten mit HP- $\beta$ -CD (Abb. 31, S. 78) auf der Basis der  $R_m$ -Werte gut verstanden werden.



Strukturelement 3H

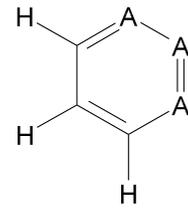
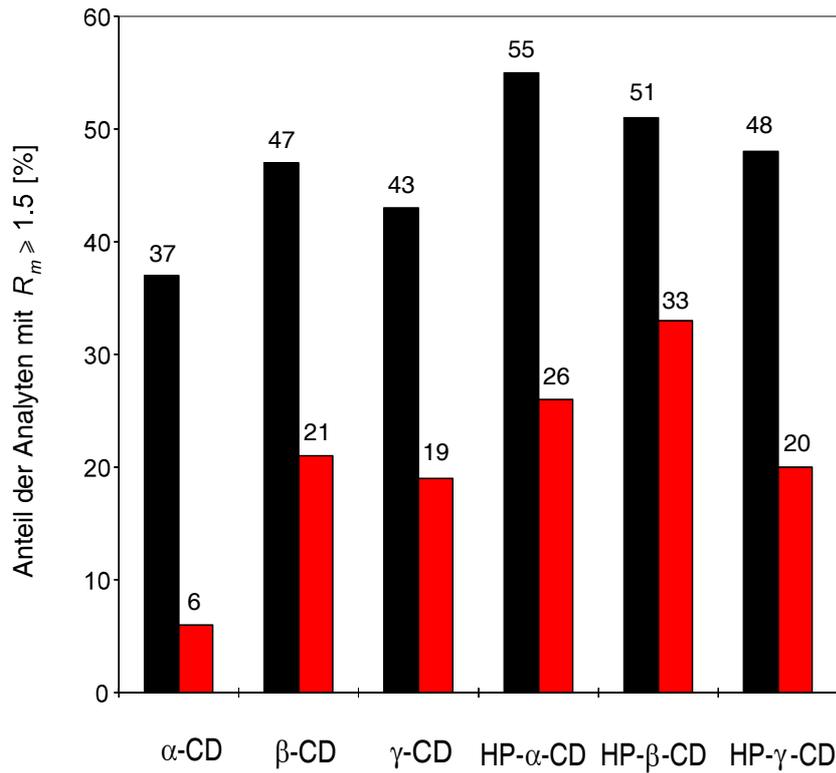
- enthalten
- nicht enthalten



Strukturelement 4H

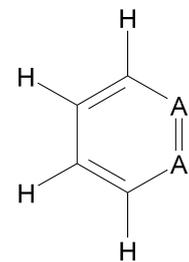
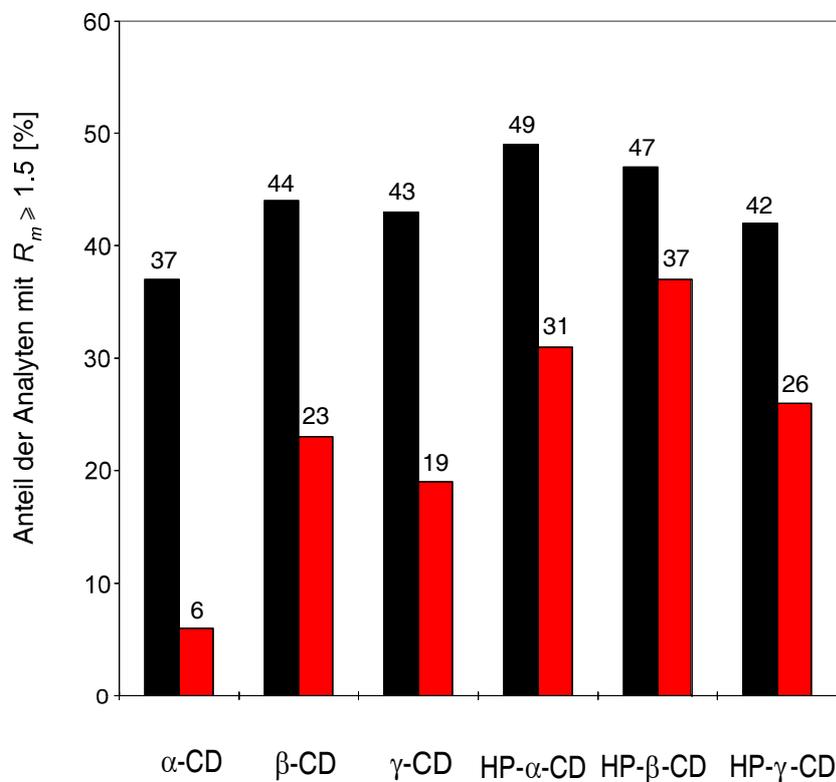
- enthalten
- nicht enthalten

Abb. 39: Abhängigkeit der Erfolgsquote  $R_{suc}$  vom Vorhandensein des Strukturmerkmals 3H bzw. 4H (Arylgruppen mit 3 bzw. 4 benachbarten C-H-Einheiten im Ring)



Strukturelement 3H

- enthalten
- nicht enthalten



Strukturelement 4H

- enthalten
- nicht enthalten

Abb. 40: Abhängigkeit der **hohen Gesamtretardierung** ( $R_m \geq 1.5$ ) vom Vorhandensein des Strukturmerkmals 3H bzw. 4H

Außerdem kann die Wahrscheinlichkeit der Enantiomerentrennung in Abhängigkeit der Strukturelemente 3H und 4H ausgewertet werden, siehe Abb. 39. Insbesondere bei  $\alpha$ -CD haben die Motive 3H und auch 4H einen sehr großen Einfluss auf die Erfolgsquote  $R_{suc}$  der Enantiomerentrennung (0.14 mit 3H gegenüber 0 ohne 3H, sowie 0.13 mit 4H gegenüber 0.01 ohne 4H).

Bei  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD wird die Erfolgsquote ebenfalls noch deutlich beeinflusst, aber nicht mehr so signifikant wie bei  $\alpha$ -CD. Die Berücksichtigung von Heterocyclen als Strukturmerkmal wurde hier aus Zeitgründen ausgespart, obwohl die Effekte dort vermutlich ebenso auftreten würden.

Betrachten wir nun das Kriterium der hohen Gesamtretardierung ( $R_m \geq 1.5$ ). Der obere Teil der Abb. 40 zeigt ein Histogramm für das Strukturelement 3H. Erneut wird am  $\alpha$ -CD der größte Unterschied zwischen „Strukturelement vorhanden“ (37% erfüllen das Kriterium  $R_m \geq 1.5$ ) und „Strukturelement nicht vorhanden“ (6% erfüllen das Kriterium) beobachtet. Aber auch bei den anderen 5 CSAs überwiegen die positiven Beispiele bei weitem. Mit Ausnahme des „Breitband-CSA“ HP- $\beta$ -CD erhöht sich bei allen CSAs die Chance für eine hohe Gesamtretardierung ( $R_m \geq 1.5$ ) bei Vorhandensein des Strukturelements 3H im Analyten um mehr als das Doppelte. Die  $R_m$ -Werte zeigen insgesamt ein etwas einheitlicheres Bild als die  $R_{suc}$ -Werte, es ist allerdings zu bedenken, daß die Schwelle  $R_m \geq 1.5$  willkürlich angesetzt wurde. Der Versuch, bei anderen Schwellenwerten noch signifikantere Unterschiede aufzufinden, wurde bisher noch nicht unternommen. Das Strukturelement 4H zeigt im Vergleich zu 3H etwas geringere Unterschiede; bemerkenswert ist aber das Überwiegen der positiven Beispiele bei HP- $\beta$ -CD ( $R_m \geq 1.5$ , siehe Abb. 40), im Gegensatz zu  $R_{suc}$  (siehe Abb. 39).

## 3.2.4 Vergleich der nativen CDs mit den Permethylderivaten

### 3.2.4.1 Vergleich von $\alpha$ -CD mit TM- $\alpha$ -CD

In den bisherigen Kapiteln ist insbesondere das Strukturmerkmal 4H (siehe Abb. 41) als signifikante Einflussgröße auf das Ausmaß der Enantiomerendiskriminierung erkannt worden. Im Folgenden werden vergleichende Messungen der 86 Arzneistoffe mit nativem  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD und  $\gamma$ -CD mit den permethylierten Cyclodextrinen TM- $\alpha$ -CD, TM- $\beta$ -CD und TM- $\gamma$ -CD verglichen. Die den Diagrammen zugrundeliegenden Daten sind im Exp. Teil in Tab. 25 aufgelistet.

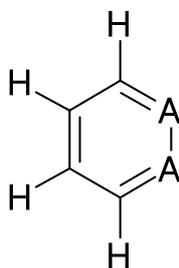


Abb. 41: Substruktur 4H (A: „any atom“, z.B. C, O, N, S...)

Der Diskriminierungseffekt der Substruktur 4H (siehe Abb. 41) ist bei  $\alpha$ -CD stärker ausgeprägt als bei TM- $\alpha$ -CD (siehe Abb. 42). 23 der 86 getesteten Arzneistoffracemate werden unter den vorliegenden Bedingungen mit TM- $\alpha$ -CD getrennt. Im Vergleich dazu konnten nur 12 der 86 Arzneistoffe unter analogen Bedingungen mit  $\alpha$ -CD als CSA getrennt werden. Mit TM- $\alpha$ -CD resultiert nicht nur eine höhere Trennwahrscheinlichkeit ( $R_{suc}$ ), sondern auch ein durchschnittlich höherer Retardierungsfaktor ( $R_m$ ), 2.002 im Vergleich zu 1.528 für  $\alpha$ -CD, siehe Abb. 43. Trägt man die Retardierungsfaktoren  $R_m$  von TM- $\alpha$ -CD gegen  $R_m$  von  $\alpha$ -CD auf, siehe Abb. 45, so befindet sich die Mehrheit aller Datenpunkte im unteren linken Teil des Diagrammes. Die Interaktion der Analyte mit TM- $\alpha$ -CD ist demnach stärker als mit  $\alpha$ -CD, wobei auch das Vorhandensein der Substruktur 4H (schwarze Quadrate) von Bedeutung ist.

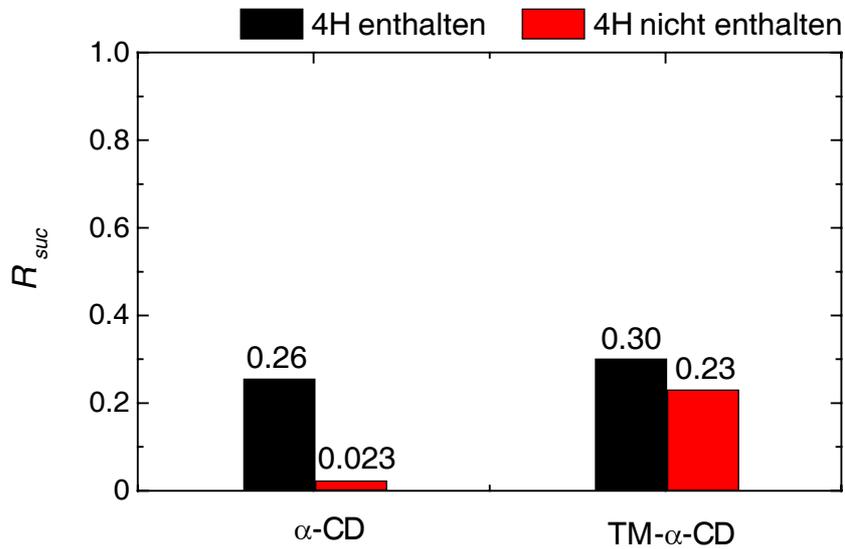


Abb. 42: Einfluss der Substruktur 4H auf die Erfolgsquote  $R_{suc}$  mit  $\alpha$ -CD bzw. TM- $\alpha$ -CD

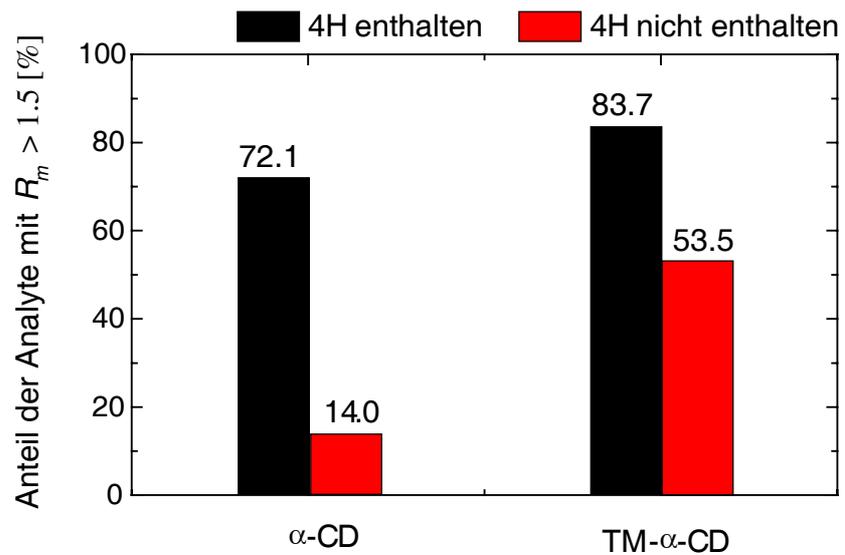


Abb. 43: Einfluss der Substruktur 4H auf die Retention  $R_m$  mit  $\alpha$ -CD bzw. TM- $\alpha$ -CD

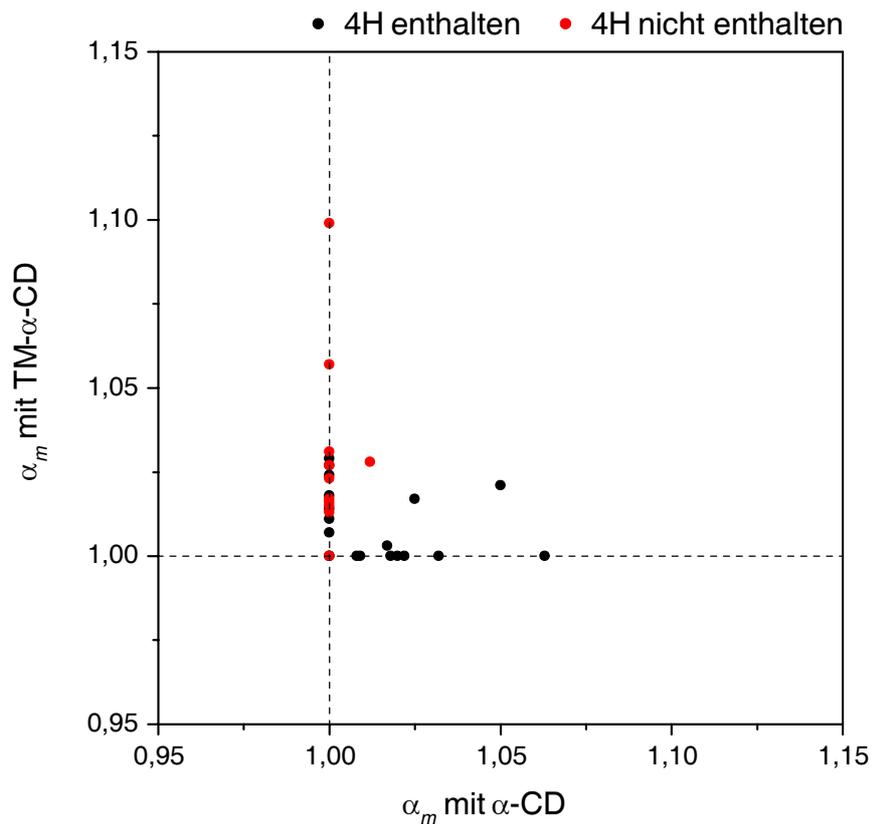


Abb. 44: Einfluss der Substruktur 4H auf den Migrationstrennfaktor  $\alpha_m$  mit  $\alpha$ -CD vs. TM- $\alpha$ -CD

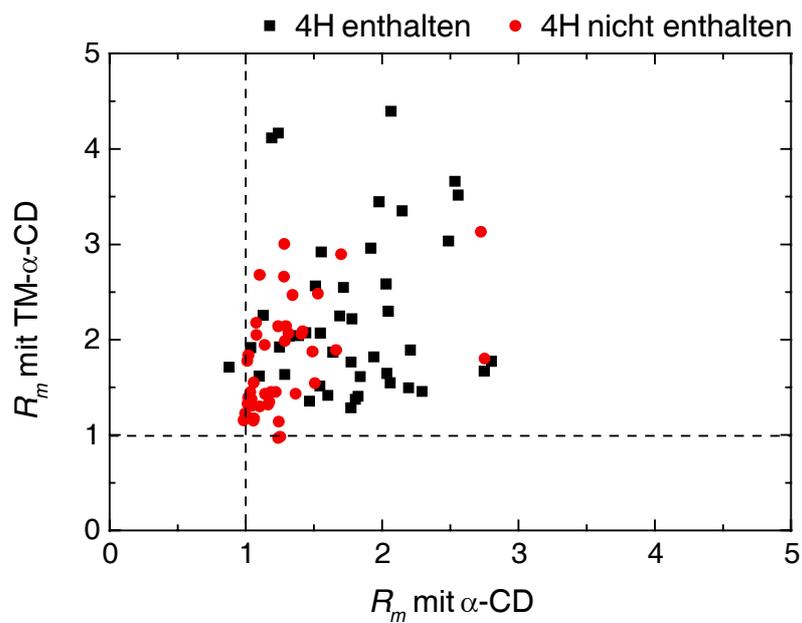


Abb. 45: Einfluss der Substruktur 4H auf die Retention  $R_m$  mit  $\alpha$ -CD vs. TM- $\alpha$ -CD

Besonderes Interesse verdient das Verhalten einzelner Analyten mit dem nativen Cyclodextrin im Vergleich zum entsprechenden TM-Derivat. Wie man bereits in Abb. 42 sehen kann, ist die Anwesenheit der Substruktur 4H eine nahezu notwendige Bedingung für den Trennerfolg. Entsprechend liegen in Abb. 44 alle roten Datenpunkte (4H nicht enthalten) bis auf eine Ausnahme auf der vertikalen gestrichelten Geraden ( $\alpha_m = 1.000$  mit  $\alpha$ -CD). Dies gilt aber nicht für TM- $\alpha$ -CD; so findet man sogar die besten Enantiomerentrennungen auf dieser Achse, mit  $\alpha_m = 1.099$  für Clenbuterol (Elektropherogramm siehe Abb. 30) und  $\alpha_m = 1.057$  für Zopiclone (siehe Abb. 29).

Analog sind die guten Enantiomerentrennungen mit  $\alpha$ -CD, z.B. Oxomemazine ( $\alpha_m = 1.063$ , Elektropherogramm siehe Abb. 28) und Tetryzoline ( $\alpha_m = 1.050$ ) von schlechten Trennungen mit TM- $\alpha$ -CD begleitet, z.B.  $\alpha_m = 1.000$  für Oxomemazine oder  $\alpha_m = 1.021$  für Tetryzoline. Die beiden CSAs haben einen weitgehend komplementären Einfluss.

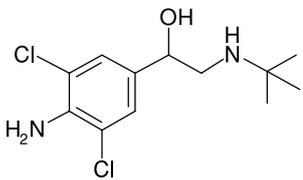
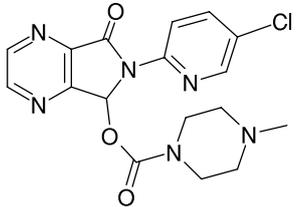
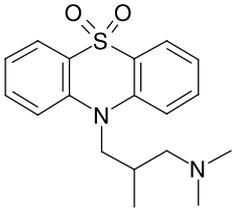
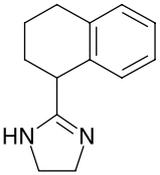
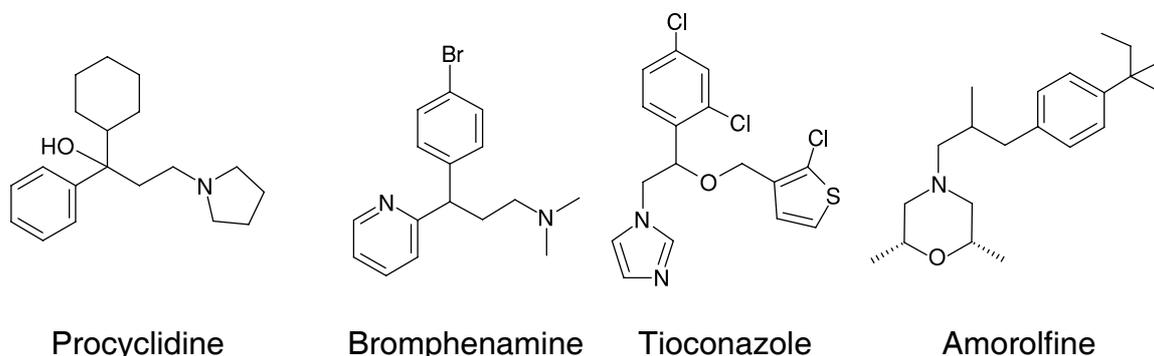
|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
|  |  |  |  |
| Clenbuterol   | Zopiclone   | Oxomemazine  | Tetryzoline   |
| Substruktur 4H: ●   | ●   | ●  | ●   |
| Mit TM- $\alpha$ -CD: $\alpha_m = 1.099$<br>$R_m = 1.43$                            | <b>1.057</b><br>1.89  | <b>1.000</b><br>1.65   | <b>1.021</b><br>1.36  |
| Mit $\alpha$ -CD: $\alpha_m = 1.000$<br>$R_m = 1.14$                                | <b>1.000</b><br>1.66  | <b>1.063</b><br>2.13   | <b>1.050</b><br>1.52  |

Abb. 46: Arzneistoffe, die mit  $\alpha$ -CD bzw. TM- $\alpha$ -CD Extrempunkte für  $\alpha_m$  einnehmen

Eine Zusammenfassung dieser Daten inklusive der Retardierungen  $R_m$  sieht man in Abb. 46; hier erkennt man ferner, daß gerade die guten Enantiomerentrennungen in der CE oft von einer mittelstarken Wechselwirkung (gemessen an  $R_m$ ) begleitet werden.

Ähnlich wie die  $\alpha_m$ -Werte nehmen auch die  $R_m$ -Werte im Diagramm  $\alpha$ -CD versus TM- $\alpha$ -CD je nach Abwesenheit (rote Symbole) oder Anwesenheit (schwarze Symbole) der Substruktur 4H weitgehend separierte Bereiche ein, siehe Abb. 45. Wiederum sind die roten Datenpunkte bis auf wenige Ausnahmen im linken Teil der Abbildung konzentriert, mit anderen Worten, die Region 4H ist entscheidend an der Wechselwirkung des Arzneistoffes mit dem  $\alpha$ -CD beteiligt; die hierbei bevorzugte Anordnung haben wir im Folgenden (siehe Kap. 3.4.2.2) mit „Side-on binding“ bezeichnet.

Im Umkehrschluss an das zur Abb. 46 Gesagte sind hohe  $R_m$ -Werte nicht zwangsläufig von hohen  $\alpha_m$ -Werten begleitet. Interessanterweise gibt es auch Ausreißer bei den roten Punkten, mit hohen  $R_m$ -Werten bei der CE mit  $\alpha$ -CD, siehe Abb. 47.



|                       |                                |             |             |             |
|-----------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Substruktur 4H:       | ●                              | ●           | ●           | ●           |
| Mit TM- $\alpha$ -CD: | $\alpha_m = 1.000$             | 1.029       | 1.017       | 1.000       |
|                       | <b><math>R_m = 4.39</math></b> | <b>4.17</b> | <b>1.80</b> | <b>3.13</b> |
| Mit $\alpha$ -CD:     | $\alpha_m = 1.000$             | 1.000       | 1.000       | 1.000       |
|                       | <b><math>R_m = 2.07</math></b> | <b>1.24</b> | <b>2.72</b> | <b>2.73</b> |

Abb. 47: Arzneistoffe, die mit  $\alpha$ -CD bzw. TM- $\alpha$ -CD Extrempunkte für  $R_m$  einnehmen

### 3.2.4.2 Vergleich von $\beta$ -CD mit TM- $\beta$ -CD

Während mit dem nativen  $\beta$ -CD bei einer Konzentration von 15 mM nur 20 Racemate getrennt werden, sind es mit TM- $\beta$ -CD insgesamt 47 Racemate. Diese Zahl ist besonders hoch, im Einklang mit der Regel, daß die  $\beta$ -Homologen die beste chirale Erkennung zeigen. Ein Vergleich der Zahl der erfolgreich getrennten Enantiomeren, ausgedrückt als Trennwahrscheinlichkeit  $R_{suc}$  mit und ohne Anwesenheit der Substruktur 4H, ist in Abb. 48 dargestellt. Demnach haben Racemate, die die Substruktur 4H enthalten, sowohl mit  $\beta$ -CD als auch mit TM- $\beta$ -CD eine bessere Wahrscheinlichkeit der Trennung durch CE als solche, die die Substruktur 4H nicht enthalten. Dabei ist mit TM- $\beta$ -CD die Erfolgsquote  $R_{suc}$  für beide Klassen der Analyte signifikant höher als mit  $\beta$ -CD, obwohl ein direkter Vergleich der beiden CSAs durch die schlechtere Löslichkeit von  $\beta$ -CD nur bedingt möglich ist.

Analyte mit der Substruktur 4H haben im Vergleich zu solchen, denen dieses Strukturelement fehlt, eine höhere Affinität. Dies gilt für beide Cyclodextrine. Der Anteil der Analyte mit  $R_m > 1.5$  ist mit  $\beta$ -CD signifikant höher als mit TM- $\beta$ -CD, wenn die Substruktur 4H im Molekül enthalten ist, siehe Abb. 49. Dies könnte auf eine spezifische Bindung der 4H Region an das Cyclodextrin hinweisen. Bei Analyten, welche die Substruktur nicht enthalten, ist der  $R_m$ -Wert mit TM- $\beta$ -CD etwas höher als mit  $\beta$ -CD. Lediglich 14 Analyte konnten unter diesen Bedingungen mit keinem der beiden CSAs getrennt werden, wobei 6 Analyte die Substruktur 4H tragen und 8 Analyte nicht, siehe Abb. 50.

Abb. 51 zeigt eine Auftragung des Retardierungsmaßes  $R_m$  in Gegenwart von TM- $\beta$ -CD gegen  $R_m$  in Gegenwart von  $\beta$ -CD; jeder Analyt ist hier mit einem Datenpunkt repräsentiert. Im Gegensatz zu den  $\alpha$ -Analoga fällt hier die Mehrheit aller schwarzen Punkte (4H enthalten) in die Region unterhalb der diagonalen Linie, wohingegen die Mehrheit der roten Punkte (4H nicht enthalten) sich oberhalb der diagonalen Linie gruppiert. Die Wechselwirkung der Analyte ist mit  $\beta$ -CD im Mittel stärker als mit TM- $\beta$ -CD. Der Mittelwert des Retardierungsfaktors aller Analyte, die 4H enthalten, beträgt für TM- $\beta$ -CD 1.821 und für  $\beta$ -CD 2.146, der Mittelwert von  $R_m$  der Analyte ohne die Substruktur 4H beträgt dagegen für TM- $\beta$ -CD nur 1.665 und für  $\beta$ -CD nur 1.566. Der maximale  $R_m$ -Wert beträgt für Substrate mit der Substruktur 4H bei TM- $\beta$ -CD etwa 4.0 und bei  $\beta$ -CD etwa 4.2.

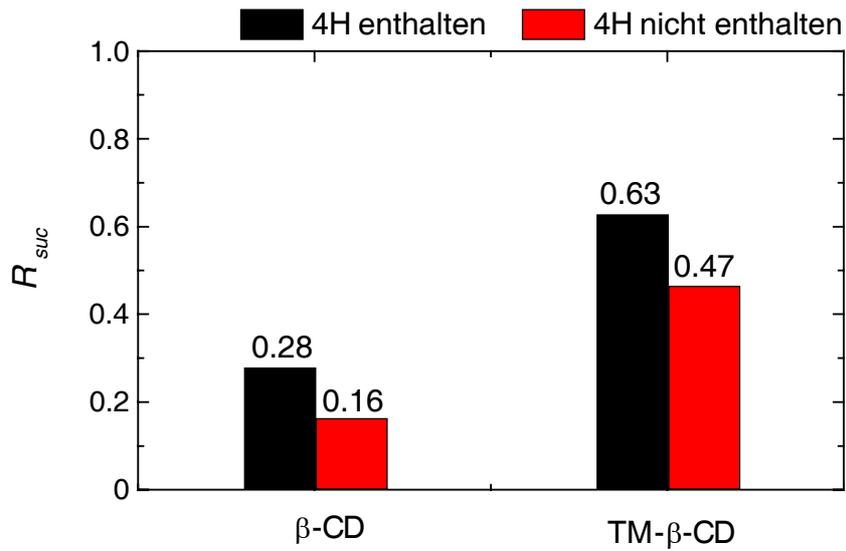


Abb. 48: Einfluss der Substruktur 4H auf die Erfolgsquote  $R_{suc}$  mit  $\beta$ -CD bzw. TM- $\beta$ -CD

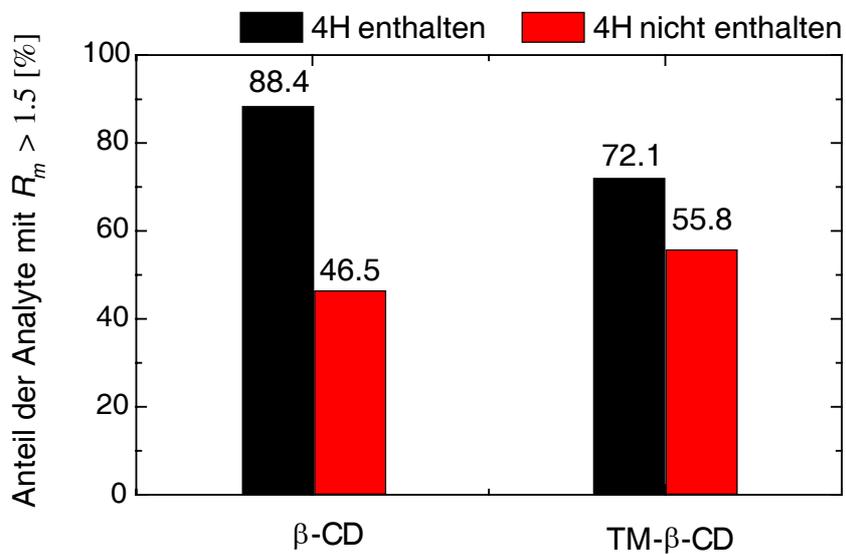


Abb. 49: Einfluss der Substruktur 4H auf die Retention  $R_m$  mit  $\beta$ -CD bzw. TM- $\beta$ -CD

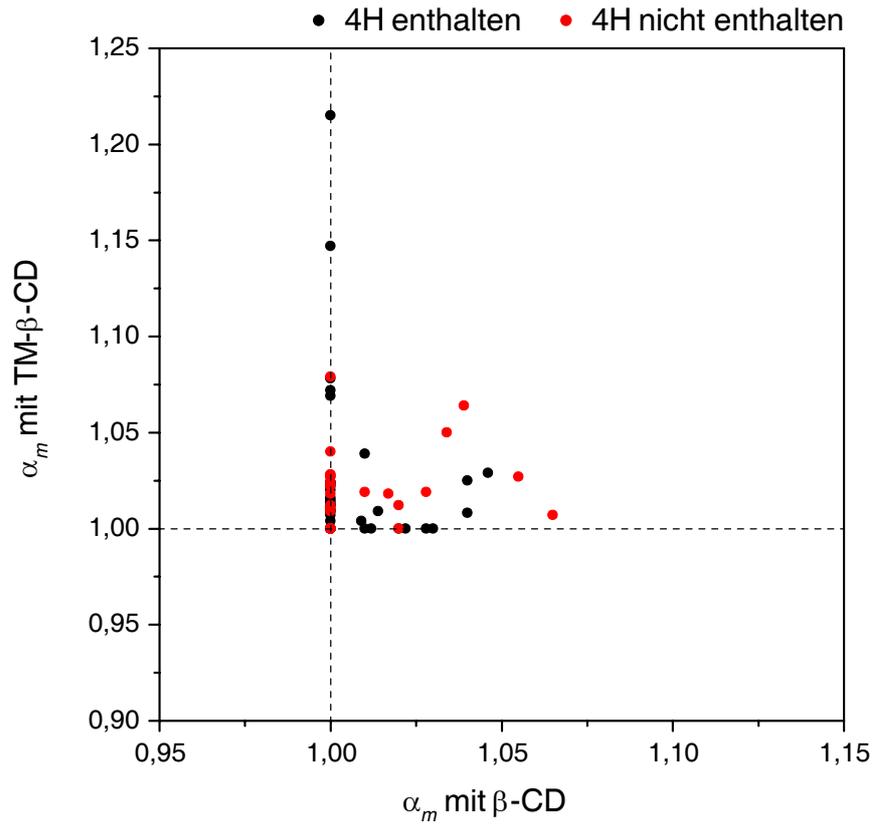


Abb. 50: Einfluss der Substruktur 4H auf den Migrationstrennfaktor  $\alpha_m$  mit  $\beta$ -CD vs. TM- $\beta$ -CD

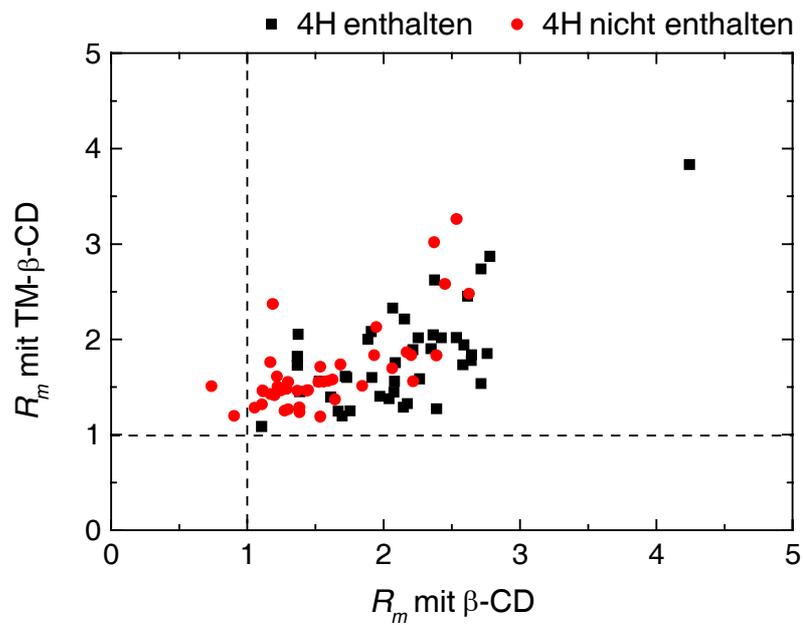
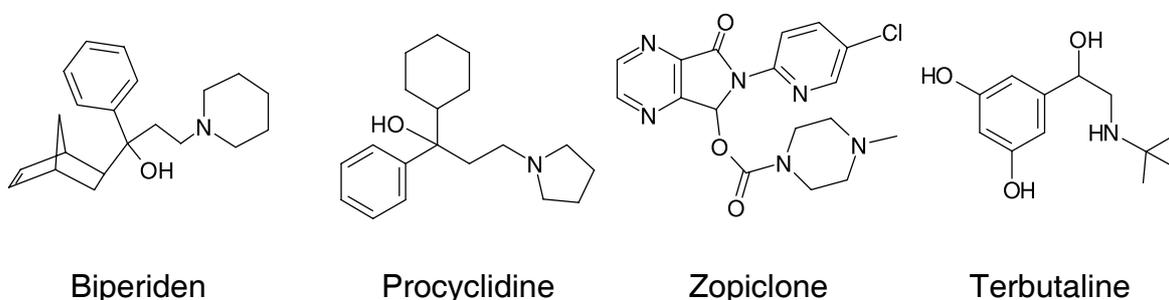


Abb. 51: Einfluss der Substruktur 4H auf die Retention  $R_m$  mit  $\beta$ -CD vs. TM- $\beta$ -CD

Die Separierung der Datenpunkte in Abb. 50 ist weniger deutlich als bei den  $\alpha$ -Homologen. Ebenso ist die Separierung für die  $R_m$ -Werte weniger scharf, siehe Abb. 51. Hier verdient der Ausreißer  $R_m > 4$  (mit  $\beta$ -CD) unser besonderes Interesse. Es handelt sich hierbei wiederum um das in Abb. 52 erwähnte Procyclidine, siehe unten.

Unter den Stoffen, die zwar mit TM- $\beta$ -CD, nicht aber mit  $\beta$ -CD getrennt wurden, sind etliche, die das 4H Motiv nicht enthalten; nichtsdestotrotz existieren zwei Substanzen mit einem sehr hohen Trennfaktor  $\alpha_m$ . Es handelt sich hierbei um Biperiden und das bereits in Kap. 3.2.4.1 hervorgehobene Molekül Procyclidine, siehe Abb. 52.



|                      |                    |              |              |              |
|----------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| Substruktur 4H:      | ●                  | ●            | ●            | ●            |
| Mit TM- $\beta$ -CD: | $\alpha_m = 1.147$ | <b>1.215</b> | <b>1.007</b> | <b>1.027</b> |
|                      | $R_m = 1.90$       | 3.83         | 1.19         | 1.56         |
| Mit $\beta$ -CD:     | $\alpha_m = 1.000$ | <b>1.000</b> | <b>1.063</b> | <b>1.050</b> |
|                      | $R_m = 2.35$       | 4.24         | 1.64         | 1.68         |

Abb. 52: Arzneistoffe, die mit  $\beta$ -CD bzw. TM- $\beta$ -CD Extrempunkte für  $\alpha_m$  einnehmen

Die beiden linken Strukturen besitzen eine frappierende Ähnlichkeit. Die beiden rechten Strukturen, Zopiclone und Terbutaline, enthalten kein 4H und werden abgesehen davon beide mit  $\beta$ -CD besser in die Enantiomeren getrennt als mit TM- $\beta$ -CD. Solche Befunde lassen sich nicht immer im Detail erklären.

### 3.2.4.3 Vergleich von $\gamma$ -CD mit TM- $\gamma$ -CD

Im Gegensatz zur Situation bei den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Homologen ist die chirale Erkennung mit TM- $\gamma$ -CD nicht höher als mit nativem  $\gamma$ -CD, manchmal sogar etwas kleiner. Bei 15 Racematen gelang die Enantiomerentrennung mit TM- $\gamma$ -CD. Eine detaillierte Darstellung der erfolgreich getrennten Enantiomere (Erfolgsquote  $R_{suc}$ ) der beiden Analytklassen ist in Abb. 53 dargestellt. Mit  $\gamma$ -CD haben die Racemate, die die Substruktur 4H enthalten, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, in die Enantiomere getrennt zu werden, als jene, die die Substruktur nicht enthalten. Mit TM- $\gamma$ -CD ist das Ergebnis weniger signifikant.

Abb. 54 zeigt, daß die Analyte mit der Substruktur 4H eine höhere Affinität zu den beiden Cyclodextrinen haben. Der Anteil der Analyte mit  $R_m > 1.5$  ist signifikant höher für beide Cyclodextrine ( $\gamma$ -CD und TM- $\gamma$ -CD). Im Gegensatz zu den  $\alpha$ -Homologen ist der  $R_m$ -Wert generell für das native  $\gamma$ -CD höher als für das TM- $\gamma$ -CD. Während 15 der 86 Arzneistoffe mit TM- $\gamma$ -CD getrennt werden konnten, gelang unter den gleichen Bedingungen mit  $\gamma$ -CD die Trennung von 18 Racematen. Interessanterweise konnten nur 4 Analyte mit beiden CSAs getrennt werden, davon 3 Arzneistoffe mit der Substruktur 4H und 1 Arzneistoff ohne die Substruktur 4H, siehe Abb. 55. Es bleibt anzumerken, daß beide CSAs nicht oft zur Enantiomerentrennung eingesetzt werden. Gegenüber dem nativen  $\gamma$ -CD besitzt das permethylierte TM- $\gamma$ -CD keine erhöhte Trennwirksamkeit, gemessen an der Trennwahrscheinlichkeit ( $R_{suc}$ ). Jedoch beträgt der durchschnittliche Trennfaktor ( $\alpha_m$ ) der Analyte mit dem Strukturelement 4H 1.039 mit TM- $\gamma$ -CD, aber nur 1.020 mit  $\gamma$ -CD.

Abb. 56 zeigt die graphische Auftragung von  $R_m$  mit TM- $\gamma$ -CD gegen  $R_m$  mit  $\gamma$ -CD. Im Gegensatz zu den Homologen [133] ist die Mehrheit aller Datenpunkte unter der diagonalen Linie angeordnet. Die durchschnittliche Wechselwirkung der Analyte ist daher mit  $\gamma$ -CD sogar etwas stärker als mit TM- $\gamma$ -CD. Der durchschnittliche  $R_m$ -Wert der Analyte mit 4H beträgt 1.425 mit TM- $\gamma$ -CD, jedoch 1.969 mit  $\gamma$ -CD. Im Gegensatz hierzu beträgt der durchschnittliche  $R_m$ -Wert ohne die Substruktur 4H 1.284 bei TM- $\gamma$ -CD und 1.550 bei  $\gamma$ -CD. Für Analyte mit der Substruktur 4H (schwarze Punkte) liegt der maximale  $R_m$ -Wert in Gegenwart von TM- $\gamma$ -CD bei ungefähr 2.7 und in Gegenwart von  $\gamma$ -CD bei 4.2. Verglichen mit den Ergebnissen bei den  $\alpha$ -Homologen sind hier die Arzneistoffe, welche die Substruktur 4H nicht enthalten (rote Punkte) in einer schmalen  $R_m$ -Region konzentriert, während die schwarzen Punkte (4H anwesend) sich auf eine größere  $R_m$ -Region verteilen.

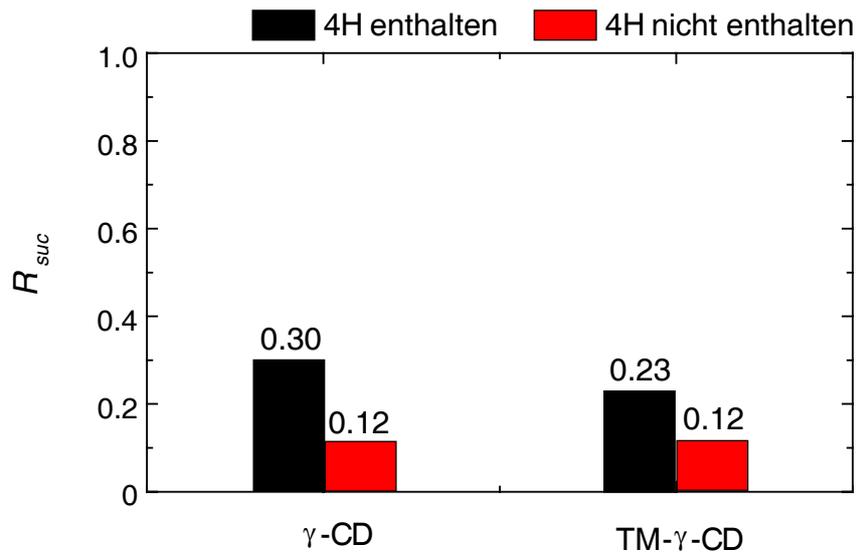


Abb. 53: Einfluss der Substruktur 4H auf die Erfolgsquote  $R_{suc}$  mit  $\gamma$ -CD bzw. TM- $\gamma$ -CD

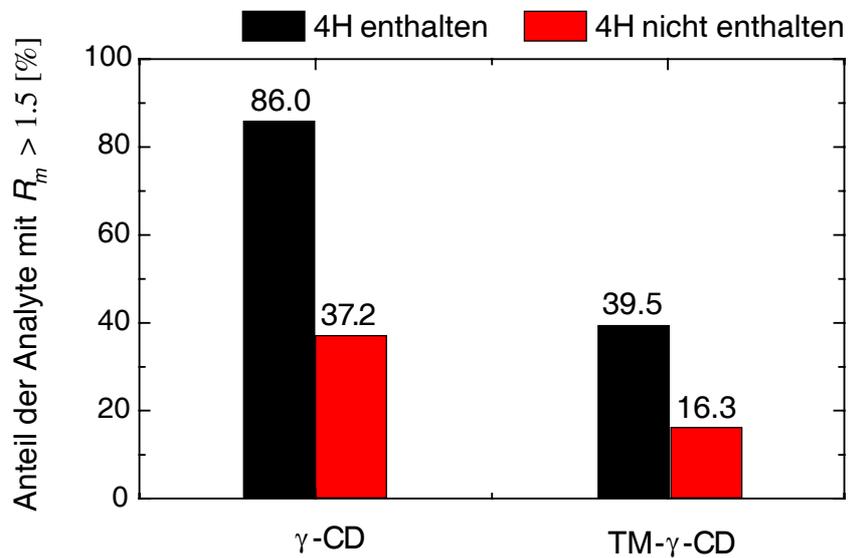


Abb. 54: Einfluss der Substruktur 4H auf die Retention  $R_m$  mit  $\gamma$ -CD bzw. TM- $\gamma$ -CD

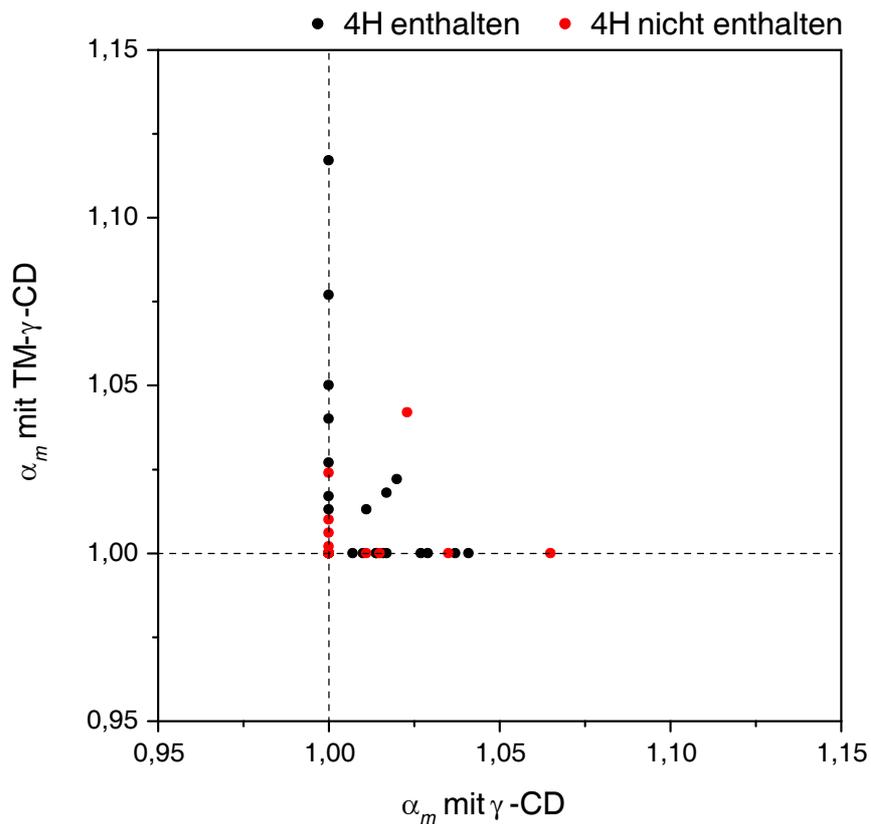


Abb. 55: Einfluss der Substruktur 4H auf den Migrationstrennfaktor  $\alpha_m$  mit  $\gamma$ -CD vs. TM- $\gamma$ -CD

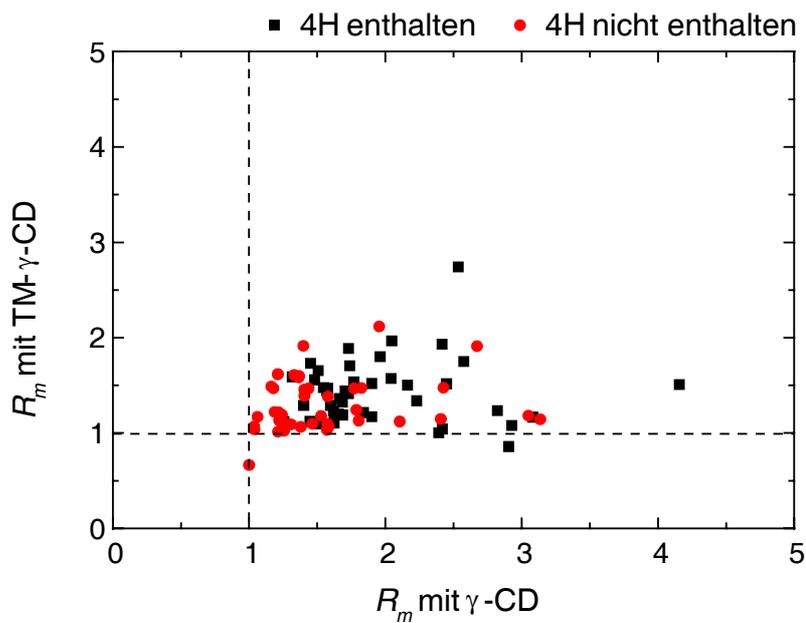
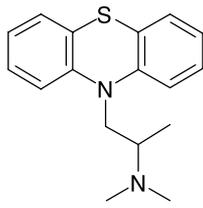
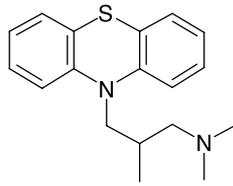


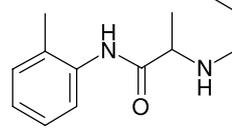
Abb. 56: Einfluss der Substruktur 4H auf die Retention  $R_m$  mit  $\gamma$ -CD vs. TM- $\gamma$ -CD



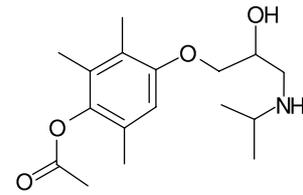
Promethazine



Alimemazine



Prilocaine



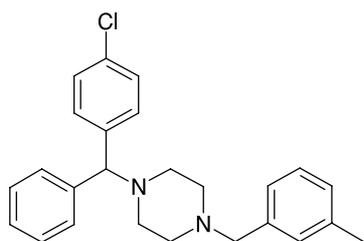
Metipranolol

| Substruktur 4H: ●                        | ●            | ●            | ●            | ●            |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Mit TM- $\gamma$ -CD: $\alpha_m = 1.117$ | <b>1.077</b> | <b>1.000</b> | <b>1.000</b> | <b>1.000</b> |
| $R_m = 1.61$                             | 1.83         | 1.12         | 1.18         |              |
| Mit $\gamma$ -CD: $\alpha_m = 1.000$     | <b>1.000</b> | <b>1.041</b> | <b>1.065</b> |              |
| $R_m = 1.96$                             | 2.05         | 1.45         | 1.53         |              |

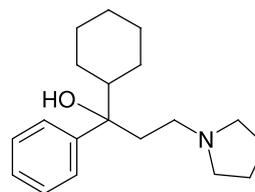
Abb. 57: Arzneistoffe, die mit  $\gamma$ -CD bzw. TM- $\gamma$ -CD Extrempunkte für  $\alpha_m$  einnehmen

Die Extremwerte in  $\alpha_m$  sind in Abb. 57 aufgelistet. Hier ist wiederum die hohe Strukturähnlichkeit der ersten beiden Beispiele hervorzuheben. Wie oben angedeutet, sind  $\gamma$ -CD und TM- $\gamma$ -CD weitgehend komplementär. Dies hat auch praktische Konsequenzen für die Anwendbarkeit der einzelnen CSAs.

Extrempunkte bei  $R_m$  sind in Abb. 58 aufgeführt. Hier haben wir die Betrachtung auf lediglich 2 Beispiele beschränkt.



Meclozine



Procyclidine

Substruktur 4H: ●

●

Mit TM- $\gamma$ -CD:  $\alpha_m = 1.000$   
 $R_m = 4.39$

1.029  
**4.17**

Mit  $\gamma$ -CD:  $\alpha_m = 1.000$   
 $R_m = 2.07$

1.000  
**1.24**

Abb. 58: Arzneistoffe, die mit  $\gamma$ -CD bzw. TM- $\gamma$ -CD Extrempunkte für  $R_m$  einnehmen

### 3.2.4.4 Hinweise auf spezifische Wechselwirkungen mit einzelnen Analyten

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei allen 6 CSAs das Strukturelement 4H des Arzneistoffes signifikant zur Enantiomerentrennung beiträgt. Dieser Effekt ist mit den  $\alpha$ -Cyclodextrinen besonders stark ausgeprägt, obgleich die Erfolgsquote dort insgesamt geringer ist, als mit den  $\beta$ - und  $\gamma$ -Homologen.

Die größten Retentionswerte  $R_m$  findet man mit den nativen  $\beta$ -CD und  $\gamma$ -CD. Die Erfolgsquoten sind mit TM- $\beta$ -CD höher als mit nativem  $\beta$ -CD, während TM- $\gamma$ -CD die enantiomeren Analyte nicht besser diskriminiert als das native  $\gamma$ -CD.

Von besonderem Interesse ist der Ausreißer in Abb. 56, der mit  $\gamma$ -CD ein  $R_m = 4.16$  hat, gegenüber  $R_m = 1.51$  mit TM- $\gamma$ -CD. Es handelt sich hier um eine spezifische Wechselwirkung von Procyclidine mit  $\gamma$ -CD. Dies läßt die Inklusion des Pyrrolidinrestes in die Cavity des  $\gamma$ -CDs vermuten; in folgenden Kapiteln wurden derartige Anordnungen mit Oxomemazine und  $\gamma$ -CD durch NMR-Spektroskopie und Molecular Modelling wahrscheinlich gemacht. In der Kombination Procyclidine/TM- $\gamma$ -CD könnte es sein, daß die Methylgruppen die Cavity des Cyclo-dextrins so weit verengen, daß diese Inklusion behindert wird.

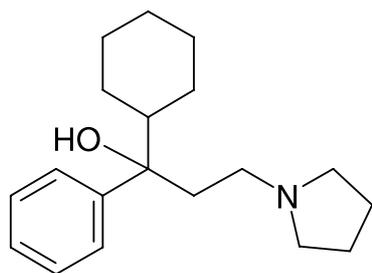
Mit  $\beta$ -CD ( $R_m = 4.24$ ) und TM- $\beta$ -CD ( $R_m = 3.83$ ), siehe Abb. 51, findet sich ein ähnlicher Ausreißer; es handelt sich hierbei ebenfalls um Procyclidine. Das Resultat mit TM- $\beta$ -CD läßt sich nicht ohne Weiteres erklären; offenbar muß in allen Fällen auch der eingeschlossene Wassercluster berücksichtigt werden, siehe die Ergebnisse durch Mikrokolorimetrie in einem folgenden Kapitel.

Dieser Trend setzt sich für Procyclidine mit  $\alpha$ -CD ( $R_m = 2.07$ ) und TM- $\alpha$ -CD ( $R_m = 4.39$ ) fort. Offensichtlich ist die Cavity beim  $\alpha$ -CD zu klein; indes kann das Ergebnis mit TM- $\alpha$ -CD durch Inklusion nicht zufriedenstellend erklärt werden. Das Procyclidine hat von allen 86 Analyten die stärkste Wechselwirkung mit TM- $\alpha$ -CD.

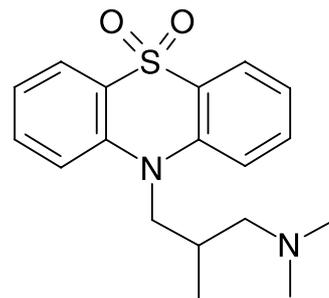
Eine Zusammenstellung dieser Ergebnisse mit Procyclidine und dem im Folgenden ausführlicher untersuchten Oxomemazine zeigt Tab. 14, die zugehörigen Molekülstrukturen zeigt Abb. 59.

Tab. 14:  $R_m$ -Werte von Procyclidine und Oxomemazine mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD sowie deren trimethylierten Derivate

| Analyt       | Natives CD, ds = 0 [H] |             |             | Trimethyl, ds = 3 Me |             |          |
|--------------|------------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|----------|
|              | $\alpha$               | $\beta$     | $\gamma$    | $\alpha$             | $\beta$     | $\gamma$ |
| Procyclidine | 2.07                   | <b>4.24</b> | <b>4.16</b> | <b>4.39</b>          | <b>3.83</b> | 1.51     |
| Oxomemazine  | 2.13                   | 2.08        | 1.58        | 1.65                 | 1.45        | 1.47     |



Procyclidine



Oxomemazine

Abb. 59: Molekülstrukturen von Procyclidine und Oxomemazine

Die Tabelle 14 legt nahe, daß beim Procyclidine synergistische Effekte bestimmter Teilstrukturen mit bestimmten Cyclodextrinen auftreten. Möglicherweise existiert eine spezielle Anordnung der OH-Gruppe und des tert.-Amins. Eine umfassende Untersuchung solcher Aspekte würde den Rahmen dieser an sich schon recht umfangreichen Dissertation sprengen.

### 3.3 Neuronale Netze (ANN)

#### 3.3.1 Einführung in die Kohonenkarte

Das Forschungsgebiet der künstlichen Neuronalen Netze (artificial neural networks, ANN) [134] hat seinen Ursprung in der Modellierung biologischer Neuronaler Netze, siehe Abb. 60. Von einem besseren Verständnis der Wirkungsweise des menschlichen Gehirns erhofft man sich die Anwendung von neuen Algorithmen, insbesondere für nichtüberwachtes Lernen, in der elektronischen Datenverarbeitung. Die Anfänge der Disziplin reichen bis in die vierziger Jahre zurück [135–137]. Infolge der intensiven Bearbeitung in der neueren Zeit [138, 139] sind mächtige Werkzeuge zur Datenassoziation, -klassifikation, -transformation (mapping) und Funktionsmodellierung entstanden. Zugleich wird auch der Rückschluss von den Modellansätzen auf die Funktionsweise biologischer Neuronaler Netze immer aufschlussreicher [140–142]. Gemeinsames Merkmal von künstlichen wie auch natürlichen Neuronalen Netzen ist der Aufbau aus relativ vielen, im Prinzip einfachen Grundeinheiten (Neuronen), die in geeigneter (selbstoptimierter) Weise miteinander verknüpft sind, um komplexe Aufgaben lösen zu können.

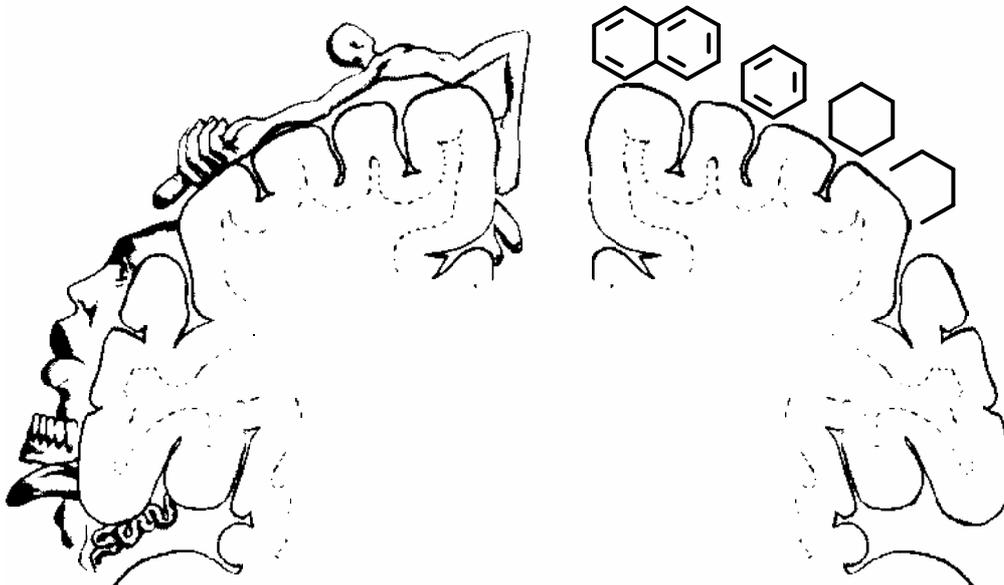


Abb. 60: Ausschnitt aus dem menschlichen Cortex; links: Regionen, die auf motorische Reize an den abgebildeten Körperstellen reagieren; rechts: hypothetische Übertragung dieses Prinzips auf die räumliche Sortierung von wissenschaftlichen Inhalten beim Lernvorgang, nach Koppenhoefer et al. [143] *ibid.* S. 2

Das Prinzip der verteilten Informationsverarbeitung und -speicherung in Neuronalen Netz wird gern mit dem 100-Schritte-Paradoxon illustriert [144, 145]: Zwischen einem Reiz und der darauf folgenden Antwort liegt bei den meisten Wirbeltieren etwa eine Zehntelsekunde. Entsprechend der Verarbeitungsgeschwindigkeit der Nervenzellen von ca.  $10^3$  Schritten pro Sekunde muß das Nervensystem demnach mit 100 sequentiellen Schritten auskommen. Die oft beträchtliche Komplexität der Reizverarbeitung und die überlebensnotwendige kurze Reaktionszeit andererseits können nur durch eine parallele, das heißt gleichzeitige Abarbeitung von Teilaufgaben erreicht werden. In dieser Parallelisierung sehen einige Experten das größte Potential der künstlichen Neuronalen Netze [146]. Für häufig wiederkehrende, zeitkritische Aufgaben ist die Hardware-Implementierung hochparalleler neuronaler Architekturen der klassischen von-Neumann-Computerarchitektur mit sequentieller Befehlsausführung überlegen [146]. Andererseits werden künstliche Neuronale Netze für Forschungszwecke und nicht-zeitkritische Anwendungen in aller Regel auf Standardrechnern softwarebasiert implementiert.

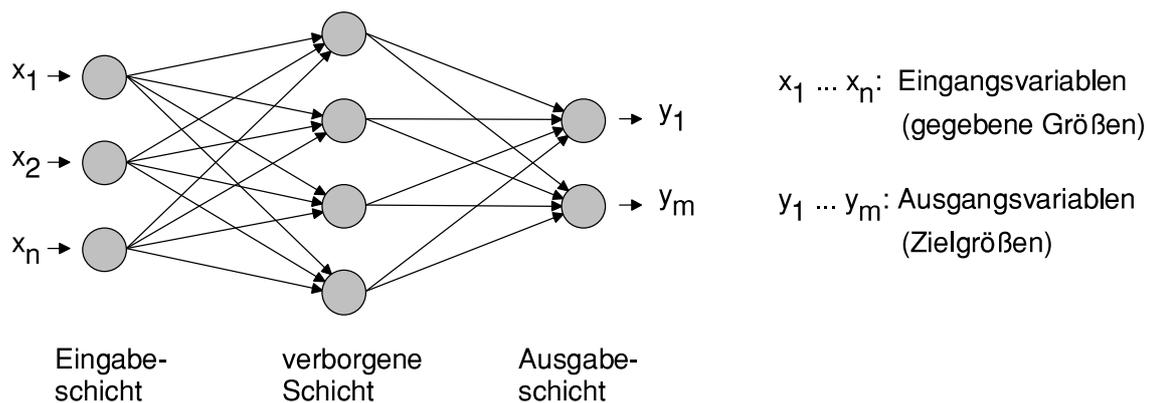


Abb. 61: Struktur eines Backpropagation-Netzwerks

Für unterschiedliche Einsatzzwecke [147–155] sind verschiedene Architekturen Neuronaler Netze entwickelt worden. Unterscheidungsmerkmale sind unter anderem die Richtung des Informationsflusses durch das Netzwerk (mit oder ohne Rückkopplung), die Übertragungsfunktion (linear oder nichtlinear) und der Lernalgorithmus (überwacht oder nichtüberwacht) [156]. Ein häufig verwendeter Netztyp ist die Selbstorganisierende Karte (SOM) [157, 158], nach ihrem Entwickler auch als Kohonenkarte bezeichnet. Anwendungsziel ist die Klassifizierung und Visualisierung hochdimensionaler Datensätze. Da für diesen Zweck kein Zielzustand vorgegeben werden muß, arbeitet die SOM nach dem Prinzip des unüberwachten Trainings. Die Gewichte werden in einem Prozeß der Selbstorganisation adaptiert.

Die Neuronen in der Kohonenkarte nehmen eine Verarbeitung vor, die sich von der für das Backpropagation-Netz (Abb. 61) [158] bekannten unterscheidet: Statt dem Skalarprodukt von Eingängen und Gewichten des jeweiligen Neurons wird hier die Euklidische Distanz beider Vektoren gebildet (Gleichung 7;  $p_i$  steht für die Euklidische Distanz,  $x_j$  für die Komponenten des Eingabevektors,  $w_{ij}$  für die Komponenten des Gewichtsvektors und  $n$  für die Anzahl der Komponenten).

$$p_i = \sqrt{\sum_{j=1}^n (x_j - w_{ij})^2} \quad (7)$$

Auch die Ausgabefunktion unterscheidet sich: Grundsätzlich ist das Neuron mit der geringsten Distanz zum Eingabevektor aktiv – auch als gewinnendes Neuron bezeichnet – die anderen Neuronen dagegen inaktiv (Gleichung 8;  $l$  ist der Zählindex der  $m$  Neuronen).

$$o_i = \begin{cases} 1 & \text{falls } p_i = \arg \min_{l=1}^m (p_l) \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (8)$$

Während die Gewichte zu Beginn des Trainings wiederum mit Zufallswerten belegt werden, erfolgt die Adaption bei der SOM in Richtung einer größtmöglichen Übereinstimmung der Gewichtsvektoren mit den Vektoren des Trainingsdatensatzes. Hierbei wird das gewinnende Neuron am stärksten adaptiert, die Neuronen in der Nachbarschaft zum gewinnenden Neuron schwächer [159]. Die Nachbarschaft ergibt sich aus der Netzwerkdefinition analog zu einem Gitter, in dem jedes Neuron einen bestimmten Platz einnimmt (Abb. 62).

Nach dem Training angelegte Validierungsmuster werden wiederum dem Neuron zugeordnet, zu dem sie die geringste Distanz besitzen (dem Gewinner). Der Trainingsalgorithmus führt zu einer Abbildung der Datenpunkte aus dem  $m$ -dimensionalen Eingangsraum auf die meist zweidimensionale Karte unter Topologieerhaltung. Mit dem Begriff Topologieerhaltung wird zum Ausdruck gebracht, daß im Eingangsraum benachbarte Datenpunkte auch nach der Abbildung auf die Karte benachbart sind. Beispielsweise kann der Kohonen-Algorithmus benutzt werden, um Punkte von Moleküloberflächen auf eine Ebene zu projizieren [160, 161].

Untersuchungen von Rosenstiel und Speckmann [162] ergaben, daß für eine gute Topologieerhaltung die Dimension der Karte der den Daten inhärenten Dimension (Informationsdimension) entsprechen sollte. Andernfalls ist die Karte gezwungen, sich in den Datenraum zu falten (bzw. umgekehrt), was Topologiedefekte bedingt. Das heißt, ähnliche Datenpunkte werden dann unter Umständen durch entfernt liegende Neuronen repräsentiert. Ein solcher Defekt ist natürlich unerwünscht, da er die Aussagekraft der Karte schmälert.

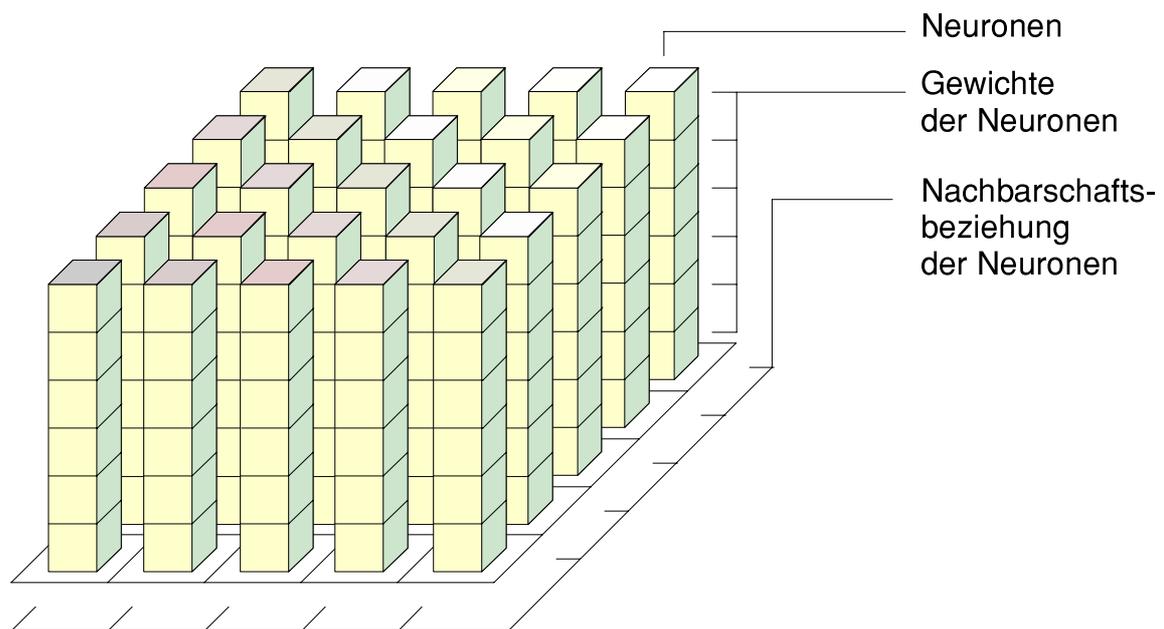


Abb. 62: Schema einer 5×5-Kohonenkarte mit sechsdimensionalen Datenvektoren

Die Informationsdimension kann allerdings wesentlich geringer sein als die algebraische Dimension (Anzahl der Komponenten) des Datensatzes, wenn die einzelnen Komponenten miteinander korreliert sind. Als ein Kriterium zur Beurteilung der Topologieerhaltung steht das Waberprodukt zur Verfügung [162, 163]. So kann die Güte zweier Kohonenkarten zum selben Problem nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ verglichen werden, im Idealfall ist das Waberprodukt gleich Null.

### 3.3.2 Auswertung der Arzneistoff-Cyclodextrin-Wechselwirkungen mit Neuronalen Netzen bei nativen CDs und Hydroxypropylderivaten

#### 3.3.2.1 Identifizierung problemrelevanter Strukturmerkmale durch Analyse der Migrationstrennfaktoren $\alpha_m$ mit Neuronalen Netzen

Neben allgemeinen Strukturmerkmalen (z.B. der Flexibilität des Analytenmoleküls) können auch charakteristische Substrukturelemente identifiziert werden, die einen Einfluss auf die Erfolgsaussichten ( $R_{suc}$ ) der Enantiomertrennung mit ganz bestimmten chiralen Wirten haben. Zunächst wurde eine Selbstorganisierende Karte (SOM) ausgewertet, die mit den Migrationstrennfaktoren der Analyten mit allen untersuchten CSAs trainiert worden war (Abb. 63). Bei diesem Verfahren werden Analyten mit einem ähnlichen Muster an Migrationstrennfaktoren auf identische oder benachbarte Felder der Karte abgebildet (Abb. 64). Besser als bei der alleinigen Betrachtung der Migrationstrennfaktoren von einem einzelnen CSA treten so Strukturelemente hervor, welche die chirale Erkennung generell beeinflussen [127]. Eine Zusammenfassung wurde von unserem Arbeitskreis im Tagungsband *Chemie und Informatik, Terra incognita oder Das Land der unbegrenzten Möglichkeiten* [143] publiziert (ibid. S. 45).

Die 23 Analyten, die mit keinem der verwendeten CSAs in ihre Enantiomeren getrennt werden konnten, haben ein völlig identisches Muster an Migrationstrennfaktoren ( $\alpha_m$ -Werten), bestehend aus sechsmal der Zahl Eins. Für das Training der Selbstorganisierenden Karte wurden daher nur die  $\alpha_m$ -Werte derjenigen Analyten verwendet, die mindestens eine erfolgreiche Trennung aufzuweisen haben. Im Interesse kürzerer Rechenzeiten wurde eine standardisierte Karte der Dimension 10×10 Neuronen beibehalten, obwohl die Belegungsdichte der Karte mit 63 Objekten : 100 Neuronen erheblich über den in vergleichbaren Untersuchungen von Epperlein [127] lag. Immerhin sind etwas mehr Neuronen als Objekte vorhanden.

Angesichts der Vielzahl von Strukturelementen, die in marktgängigen Arzneistoffen vorkommen, erscheint es wünschenswert, diese Substanzen nach mehr als zwei Kriterien zu sortieren. Dies ist jedoch mit einer zweidimensionalen Darstellung *a priori* nicht möglich, es sei denn, diese Kriterien sind miteinander korreliert. Die vielen Struktureinflüsse, die für eine Trennung mit Cyclodextrinen in der Kapillarelektrophorese bedeutsam sein können, konkurrieren daher als Ordnungsprinzipien in der SOM. Es bilden sich somit kaum geschlossene Bereiche für ein bestimmtes Merkmal aus, wohl aber Cluster. Wenn bestimmte Strukturmerkmale nicht gleichmäßig über die Karte verteilt sind, könnte das zum Schluss führen, daß sie zumindest bei einem Teil der CSAs die Trennung beeinflussen.

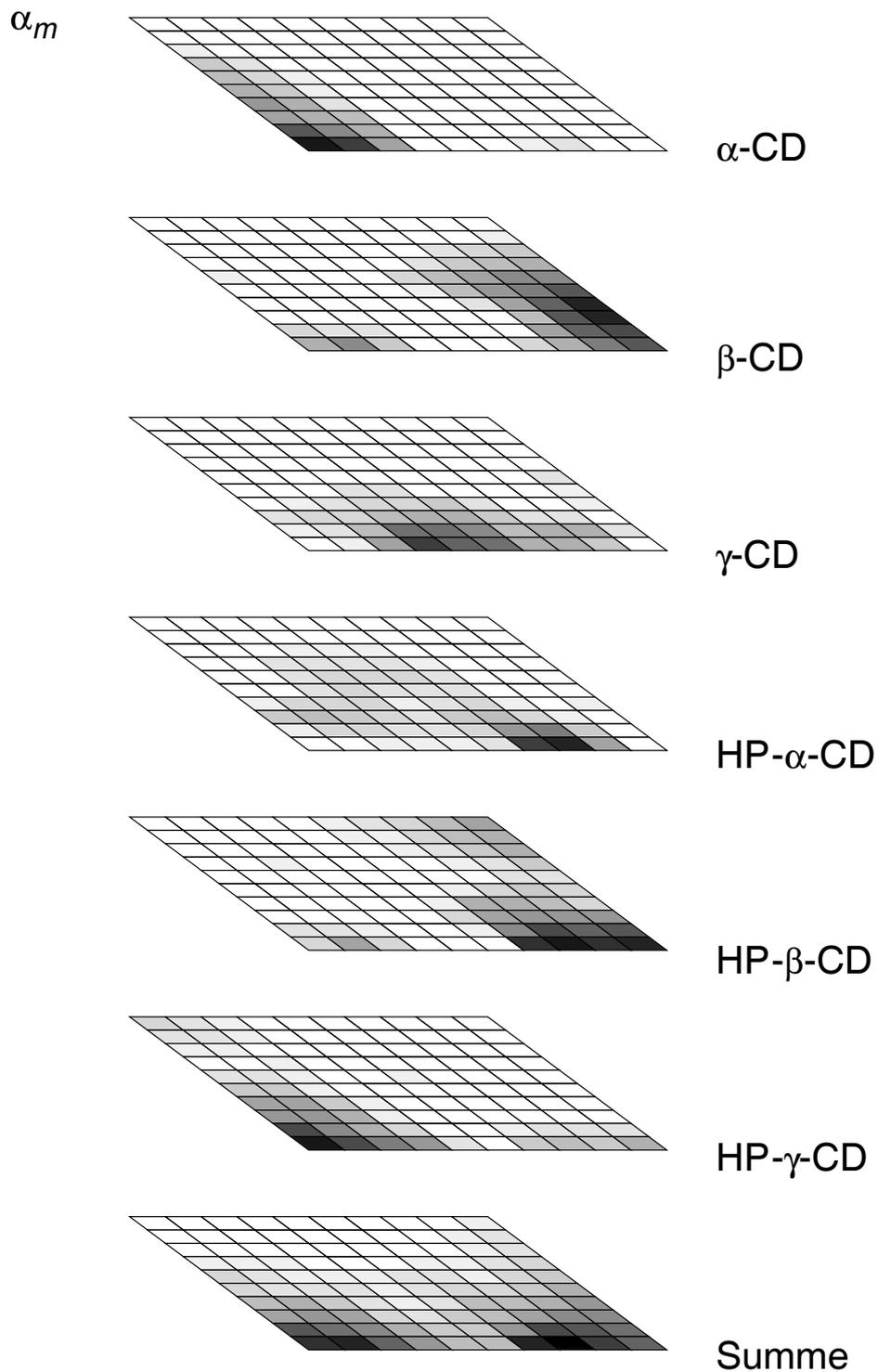


Abb. 63: Abbildung der Migrationstrennfaktoren  $\alpha_m$  von 63 Analyten mit sechs verschiedenen CSAs durch eine Selbstorganisierende Karte (SOM); während die sechs oberen Ebenen das Verhalten der Analyten mit speziellen CSAs darstellen, wurde die unterste Ebene nach dem Training eingefügt und veranschaulicht die Summe der Trennfaktoren

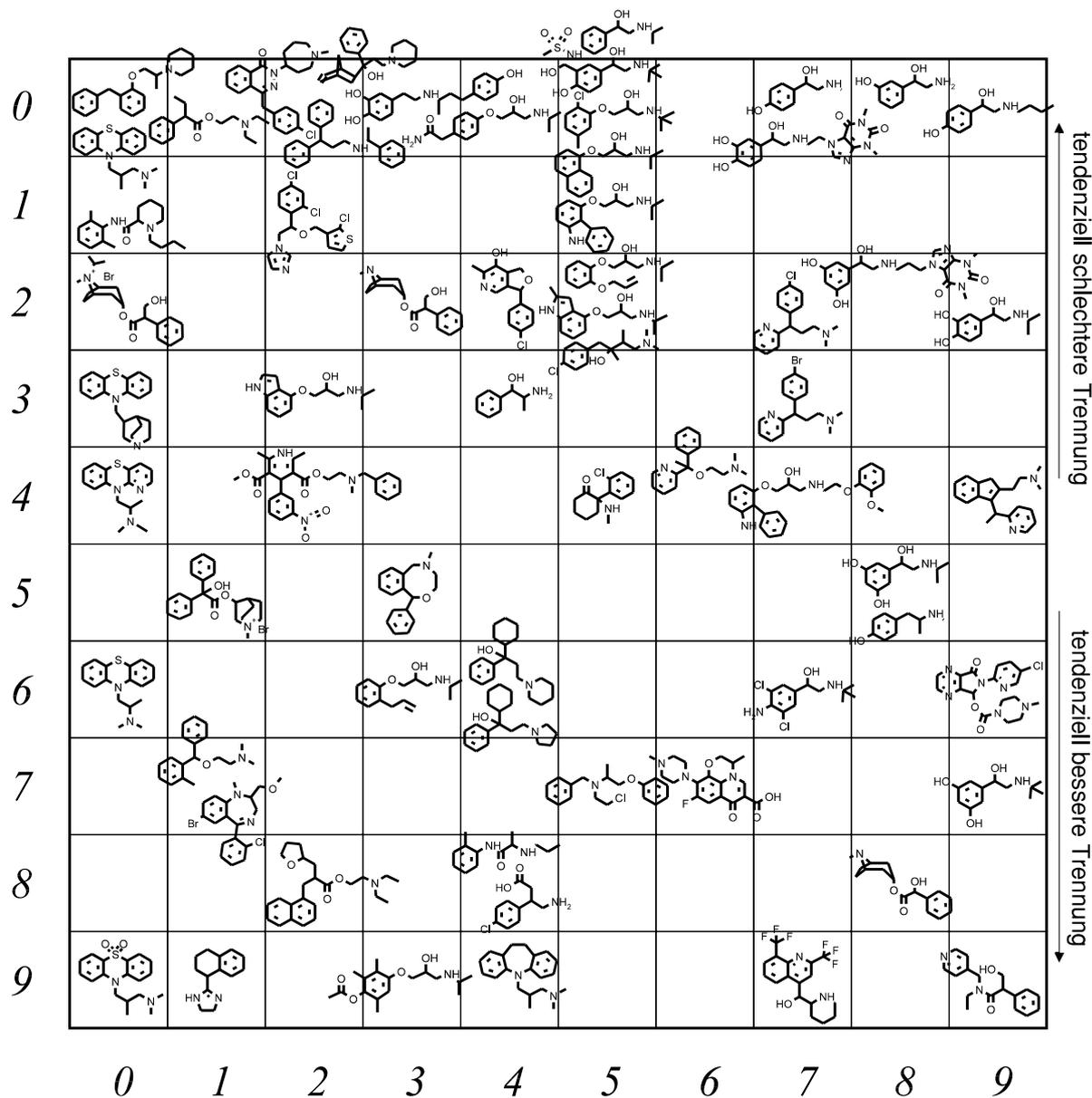


Abb. 64: Anordnung von Analyten auf der Selbstorganisierenden Karte (SOM) nach der Ähnlichkeit ihrer Migrationstrennfaktoren ( $\alpha_m$ ) als **Summenparameter** mit sechs chiralen Solvatisierungsmitteln

Auf diesem Weg wurden zehn Strukturmerkmale identifiziert, die wir einer weiteren Betrachtung für würdig befanden. Dabei zeigten sich allerdings auch die Grenzen dieser Methode, weil die mechanistisch bedeutsameren Retentionsdaten  $R_m$  nicht betrachtet wurden (siehe unten). Die Strukturmerkmale werden nachfolgend mit dem Symbol aus Tab. 15 bezeichnet. In Abb. 65 bis 68 sind die Analyten mit einem Teil dieser Strukturmerkmale gesondert eingezeichnet, um einen Überblick über ihre Verteilung zu gewähren. Es soll an dieser Stelle nochmals darauf

hingewiesen werden, daß es sich hier nicht mehr um geschlossene Gebiete handeln kann, sondern nur um lokale Anhäufungen von Substanzen mit identischen Strukturmerkmalen (Cluster). Oft ergibt daher die Betrachtung der von dem jeweiligen Strukturmerkmal freien Regionen auf der Karte ein klareres Bild als die mit den entsprechenden Analyten besetzten Felder.

Tab. 15: Strukturmerkmale, die in der Selbstorganisierenden Karte lokale Häufungen zeigen und daher einen Einfluss auf die Enantiomerentrennung an einem Teil der untersuchten CSAs nahelegen; blau: basische Gruppen; grün: Halogenderivate; violett: Methyl-derivate; gelb: ausgezeichnete starre Elemente; rot: Strukturelemente 3H und 4H

| Symbol | Farbe   | Beschreibung, Zahl des Auftretens in den mindestens einmal getrennten Analyten und Zahl des Auftretens in allen Analyten         |    |    |
|--------|---|--|----|----|
| SA     |    | primäres oder sekundäres Amin  | 29 | 41 |
| TA     |  | tertiäres oder quartäres Amin  | 30 | 40 |
| MP     |  | Methylierter Phenylring  | 5  | 7  |
| HP     |  | Halogenierter (Hetero-)Phenylring  | 13 | 16 |
| MS     |  | Methylgruppe am stereogenen Zentrum  | 16 | 19 |
| CS     |  | Carbonylgruppe am stereogenen Zentrum oder mit einem Atom dazwischen, auch als Bestandteil von Säure-, Ester- und Amidfunktionen | 14 | 19 |
| RR     |  | zwei über eine Methanobrücke oder eine Heteroatom verbundene, mindestens teilweise ungesättigte Ringe                            | 21 | 24 |
| PY     |  | Pyridinstruktur, die nicht mehrfach kondensiert ist  | 8  | 11 |
| BB     |  | 3-Aminopropan-1,2-diol (typische Struktur von Betablocker-Pharmaka)  | 10 | 16 |
| PH     |  | (Hetero-)(Phenylethyl)amin mit Wasserstoffbrückendonator am Ring   | 13 | 15 |
| 3H     |  | Arylgruppen mit 3 benachbarten C-H-Einheiten im Ring   | 42 | 50 |
| 4H     |  | Arylgruppen mit 4 benachbarten C-H-Einheiten im Ring   | 37 | 43 |

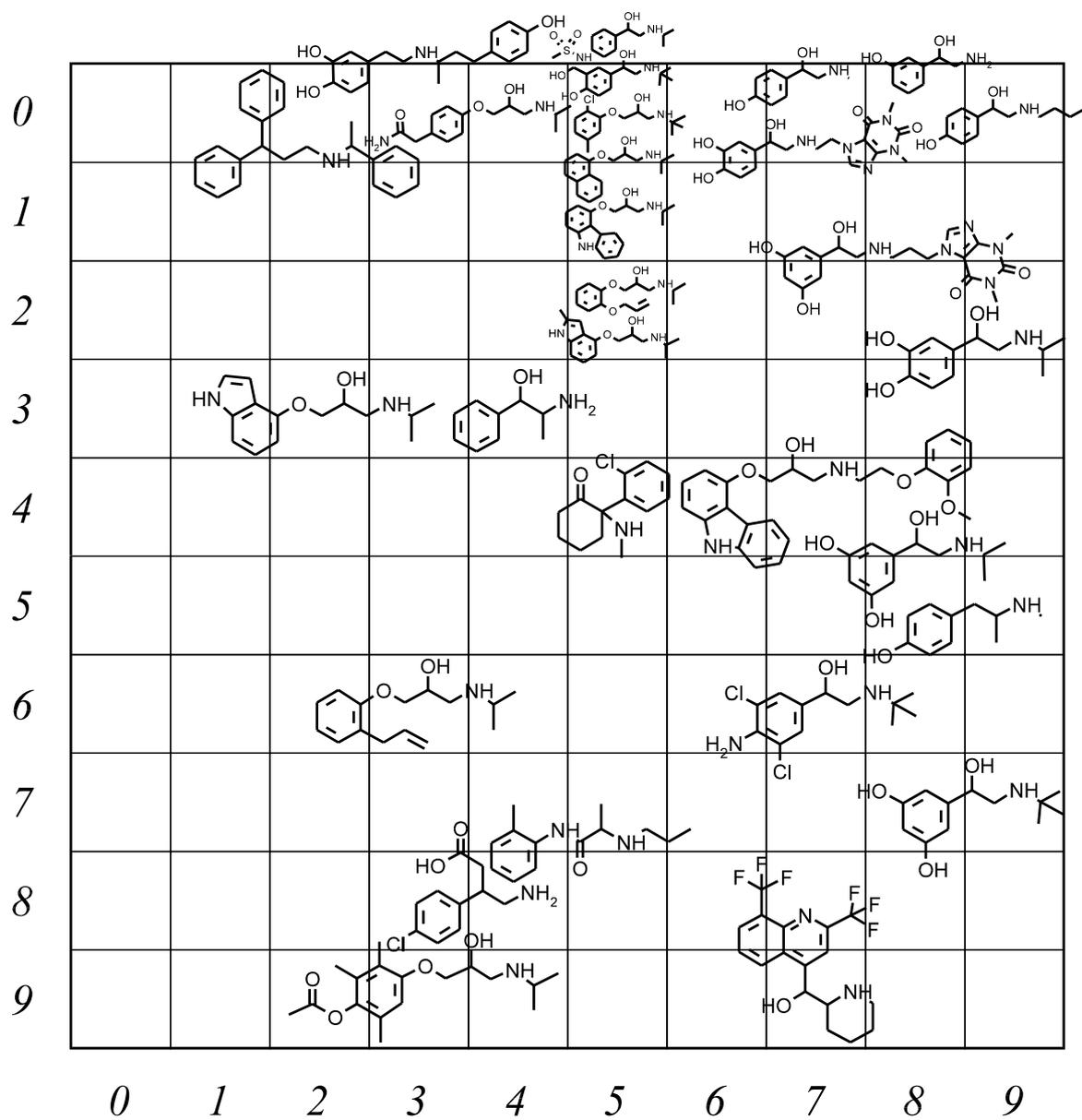


Abb. 65: Verteilung von Analyten mit bestimmten Strukturmerkmalen auf der Selbstorganisierenden Karte (SOM) nach der Ähnlichkeit ihrer Migrationstrennfaktoren ( $\alpha_m$ ):  
**Strukturmerkmal „SA“** (primäres oder sekundäres Amin)

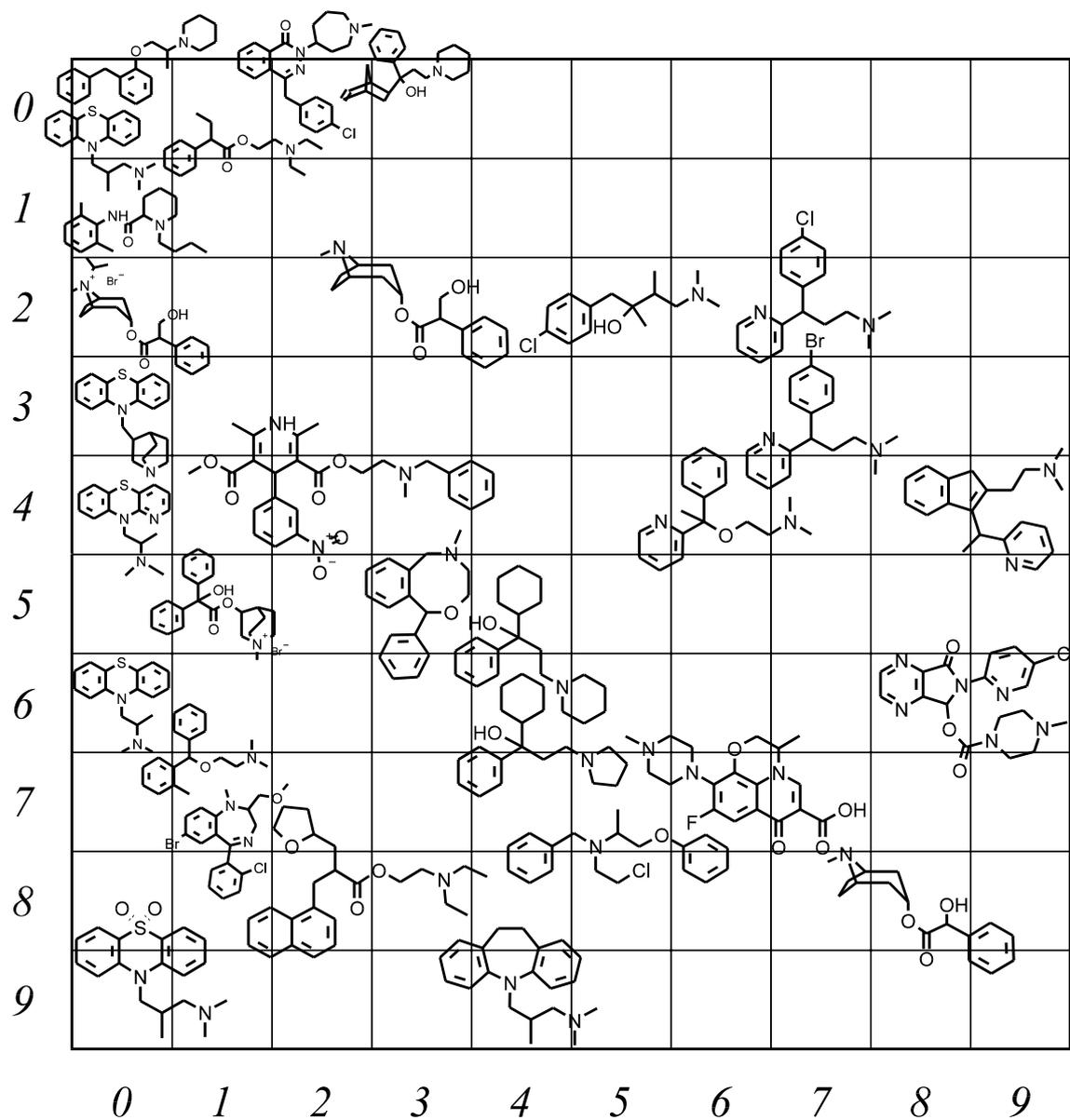


Abb. 66: Verteilung von Analyten mit bestimmten Strukturmerkmalen auf der Selbstorganisierenden Karte (SOM) nach der Ähnlichkeit ihrer Migrationstrennfaktoren ( $\alpha_m$ ):  
**Strukturmerkmal „TA“** (tertiäres oder quartäres Amin)

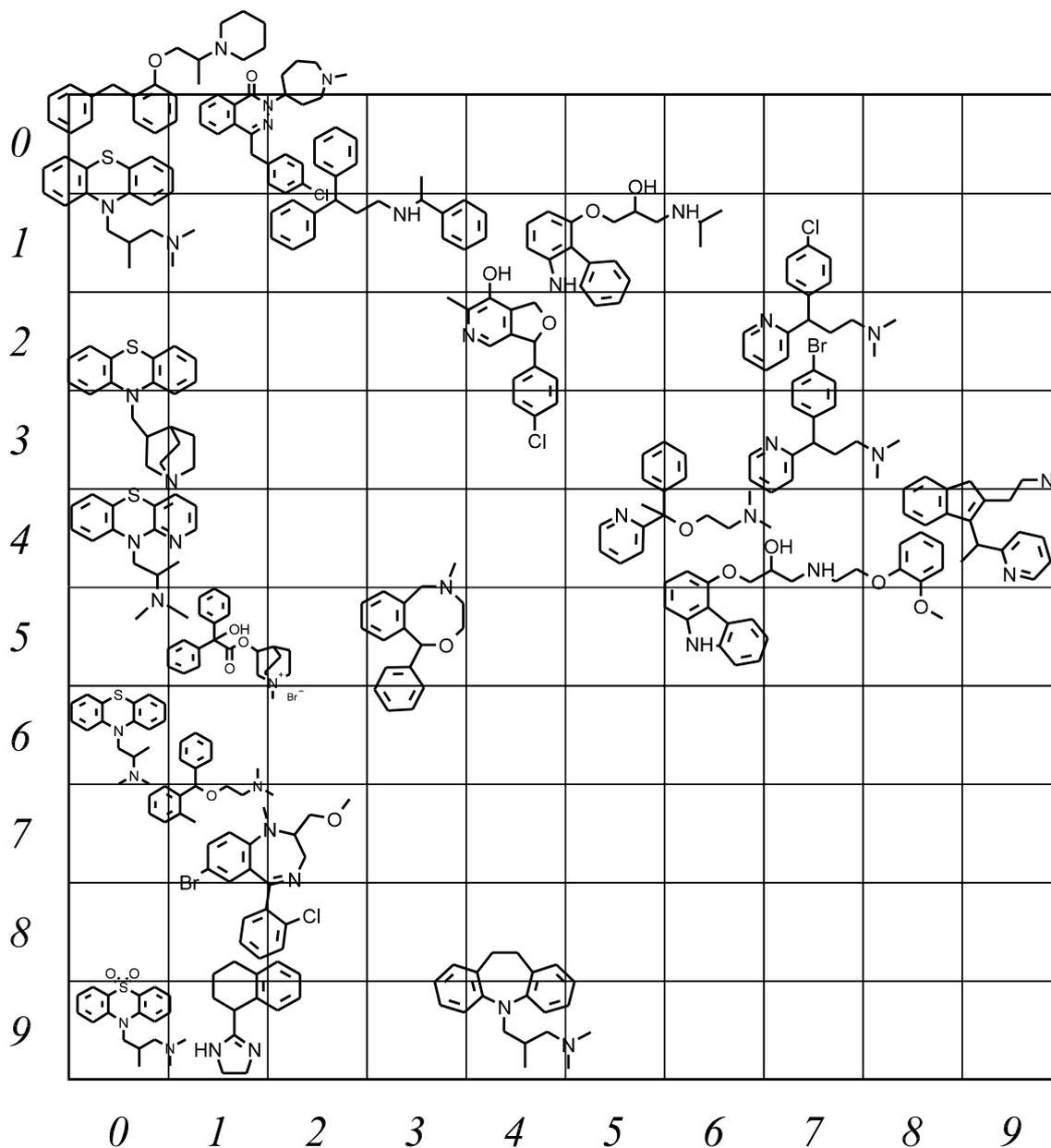


Abb. 67: Verteilung von Analyten mit bestimmten Strukturmerkmalen auf der Selbstorganisierenden Karte (SOM) nach der Ähnlichkeit ihrer Migrationstrennfaktoren ( $\alpha_m$ ):  
**Strukturmerkmal „RR“** (zwei über eine Methanobrücke oder eine Heteroatom verbundene, mindestens teilweise ungesättigte Ringe)

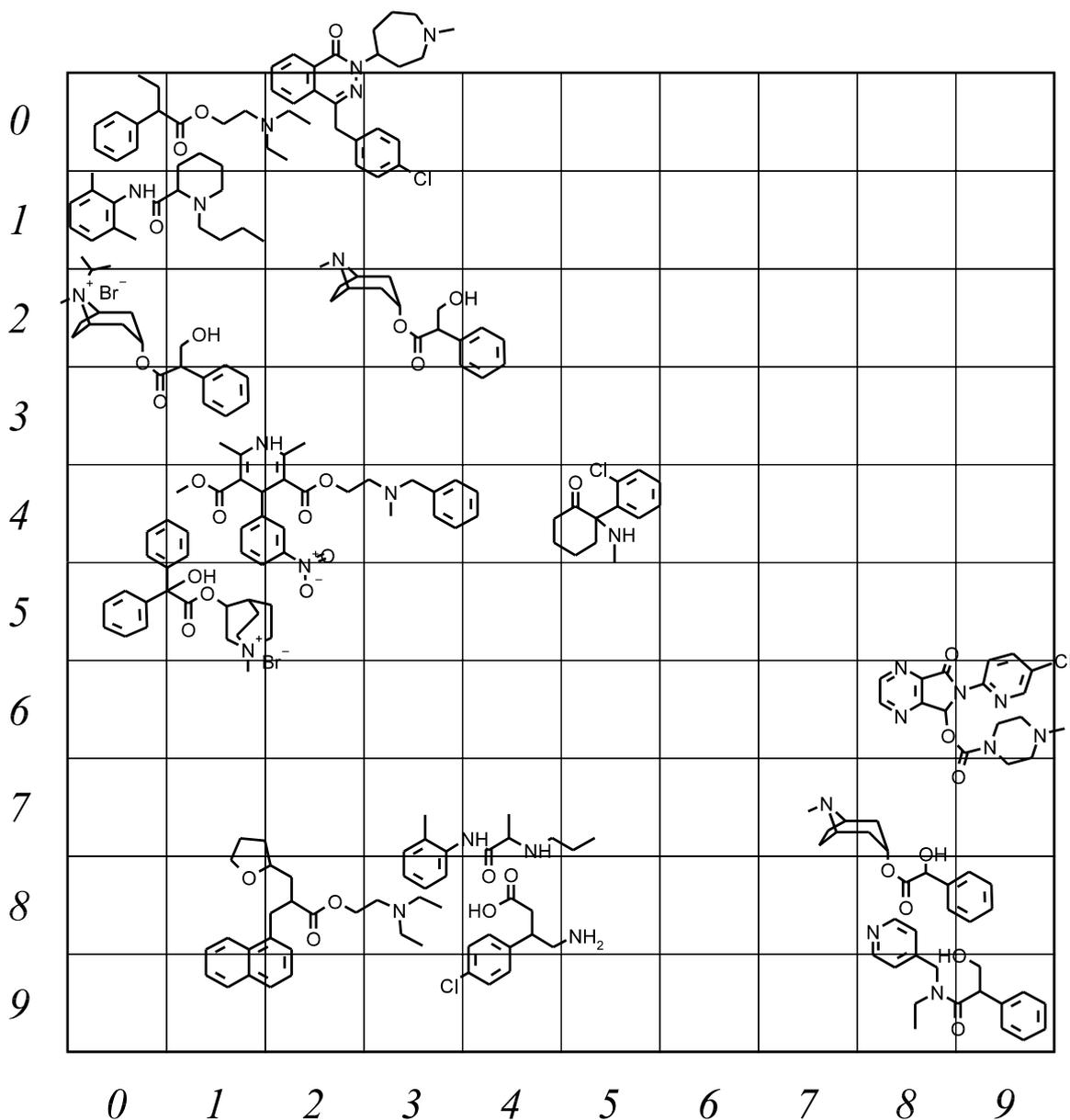


Abb. 68: Verteilung von Analyten mit bestimmten Strukturmerkmalen auf der Selbstorganisierenden Karte (SOM) nach der Ähnlichkeit ihrer Migrationstrennfaktoren ( $\alpha_m$ ):  
**Strukturmerkmal „CS“** (Carbonylgruppe am stereogenen Zentrum oder mit einem Atom dazwischen, auch als Bestandteil von Säure-, Ester- und Amidfunktionen)

Um die Relevanz der aufgefundenen Strukturmerkmale für die einzelnen CSAs zu überprüfen, wurden die Erfolgsquoten der Enantiomerentrennung gesondert für Anwesenheit und Abwesenheit des jeweiligen Strukturmerkmals bestimmt [127]. Zwei ausgewählte Histogramme finden sich in Abb. 69 und 70. In vielen Fällen ergaben sich deutliche Unterschiede [127], jedoch

zeigten z.B. die Wirte  $\alpha$ -CD und HP- $\gamma$ -CD auch überraschende Gemeinsamkeiten. Insgesamt ist  $\alpha$ -CD deutlich selektiver, was sowohl an der höheren Flexibilität als auch an der geringeren chemischen Einheitlichkeit von HP- $\gamma$ -CD liegen kann. In der Zusammenfassung für alle sechs Wirte (Abb. 71) sind die Unterschiede ebenfalls weniger deutlich ausgeprägt. Charakteristische Beispiele für das völlige Fehlen erfolgreicher Trennungen sind Betablocker-Pharmaka (Strukturmerkmal „BB“) und Phenylethylamine (Strukturmerkmal „PH“) mit  $\alpha$ -CD.

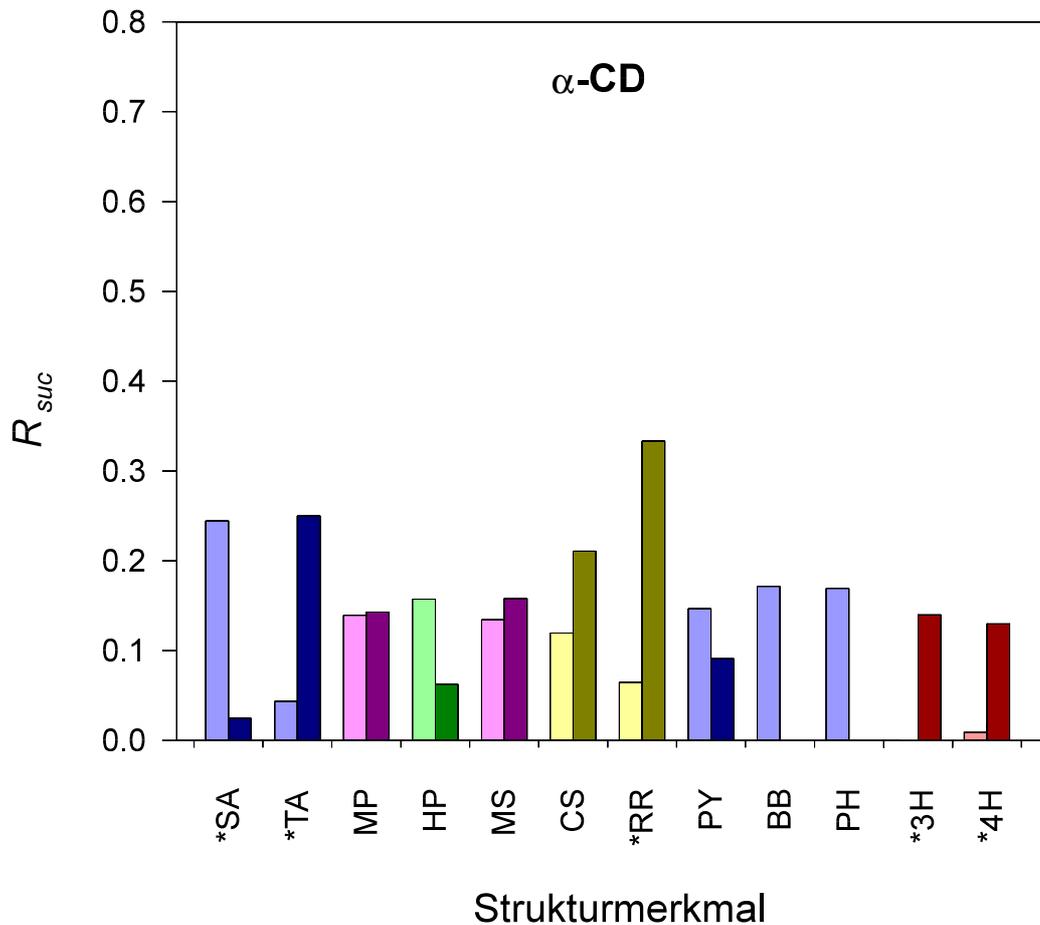


Abb. 69: Einfluss von Strukturmerkmalen der Analyten auf die Erfolgsquote ( $R_{suc}$ ) der kapillarelektrophoretische Enantiomerentrennung mit  $\alpha$ -CD; für die Definition der Strukturmerkmale siehe Tab. 15; helle Balken: Analyten ohne das entsprechende Strukturmerkmal; dunkle Balken: Analyten mit dem entsprechenden Strukturmerkmal; Strukturmerkmale mit statistisch significantem Einfluss auf die Erfolgsquote sind mit einem „\*“ markiert

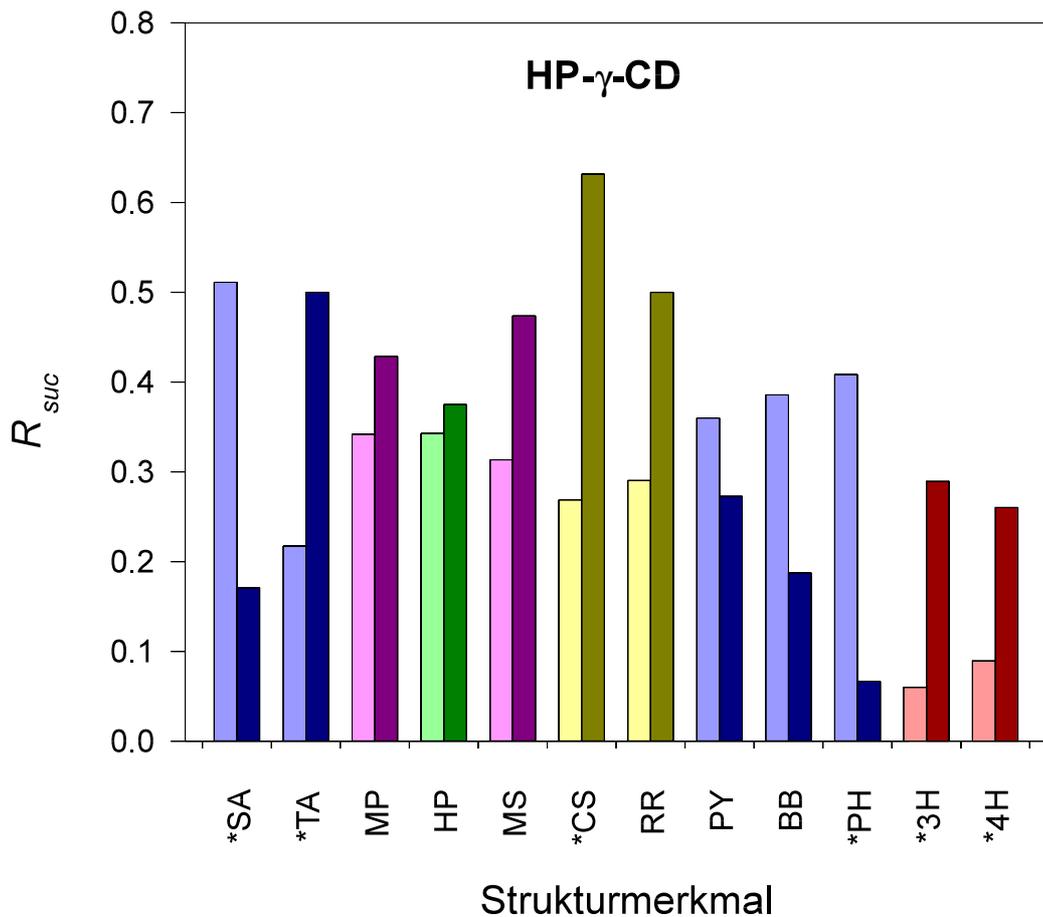


Abb. 70: Einfluss von Strukturmerkmalen der Analyten auf die Erfolgsquote ( $R_{suc}$ ) der kapillarelektrophoretische Enantiomerentrennung mit HP- $\gamma$ -CD; für die Definition der Strukturmerkmale siehe Tab. 15; helle Balken: Analyten ohne das entsprechende Strukturmerkmal; dunkle Balken: Analyten mit dem entsprechenden Strukturmerkmal; Strukturmerkmale mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Erfolgsquote sind mit einem „\*“ markiert

Es sind jedoch nicht nur große Differenzen in den  $R_{suc}$ -Werten erforderlich, sondern gleichermaßen eine ausreichende Anzahl von Beispielen zu jedem Strukturmerkmal, wenn die beobachteten Unterschiede eine statistische Signifikanz erreichen und damit über die immer zu erwartenden zufälligen Unterschiede bei der Gruppeneinteilung hinausgehen sollen. Die in der Prüfung mit dem  $z$ -Test als signifikant nachgewiesenen Strukturmerkmale sind deshalb in Abb. 69, 70 und 71 mit einem „\*“ gekennzeichnet.

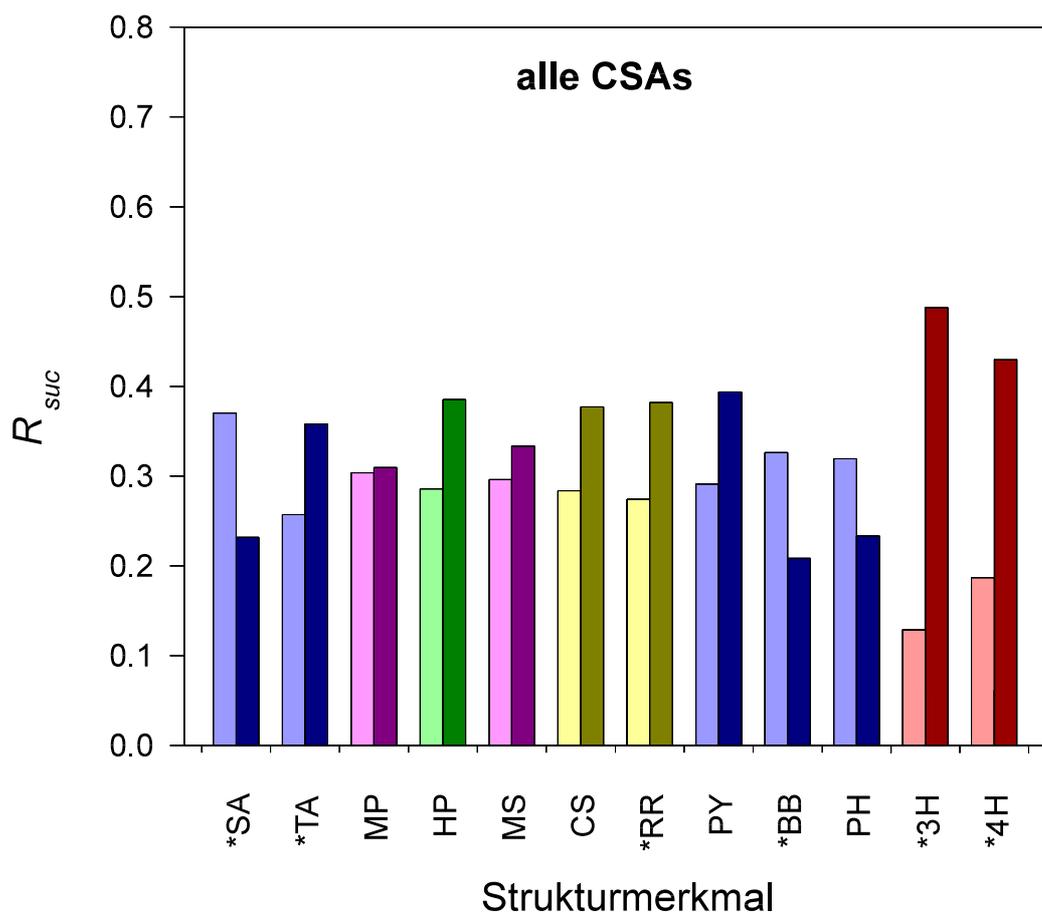


Abb. 71: Einfluss von Strukturmerkmalen der Analyten auf die Erfolgsquote ( $R_{suc}$ ) der kapillarelektrophoretische Enantiomerentrennung mit allen CSAs zusammengenommen; für die Definition der Strukturmerkmale siehe Tab. 15; helle Balken: Analyten ohne das entsprechende Strukturmerkmal; dunkle Balken: Analyten mit dem entsprechenden Strukturmerkmal; Strukturmerkmale mit statistisch signifikantem Einfluss auf die Erfolgsquote sind mit einem „\*“ markiert

In vielen Fällen nivellieren sich gegensätzliche Trends, so der positive Einfluss der Phenylethylamin-Gruppierung („PH“) mit  $\beta$ -CD und HP- $\beta$ -CD und ihr negativer Einfluss an den übrigen CSAs. Dagegen weisen z.B. die primären und sekundären Amine („SA“) auch insgesamt gesehen eine signifikant geringere Erfolgsquote auf als die übrigen Verbindungen, die tertiären und quartären Amine hingegen ebenso wie die verknüpften Ringsysteme („RR“) eine signifikant höhere Erfolgsquote.

Der Einfluss der signifikanten Strukturparameter läßt sich zum großen Teil mit der bereits oben als bedeutsam erkannten Flexibilität der Analyten erklären. So läßt sich nachweisen, daß die tertiären Amine unter den untersuchten Analyten überwiegend starre Moleküle sind, die sekundären Amine hingegen im Mittel flexibler als die übrigen Analyten. Auch die im allgemeinen gute chirale Erkennung der verknüpften Ringsysteme („RR“) läßt sich mit der starren Gestalt der Moleküle begründen. Bei nur mit einer Brücke verknüpften Ringen ist zu beachten, daß eine mit der hier möglichen Torsion der Ringe einhergehende Gestaltsänderung relativ gering ist (Abb. 72). Bei den Amidn, die das Gros der Carbonylverbindungen ausmachen, wird eine Stabilisierung durch den partiellen Doppelbindungscharakter der Amidbindung erklärt (Abb. 73).

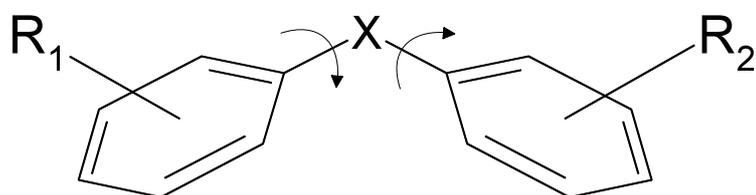


Abb. 72: Begrenzte Gestaltsänderung bei der Torsion von (Hetero-)diarylmethansystemen

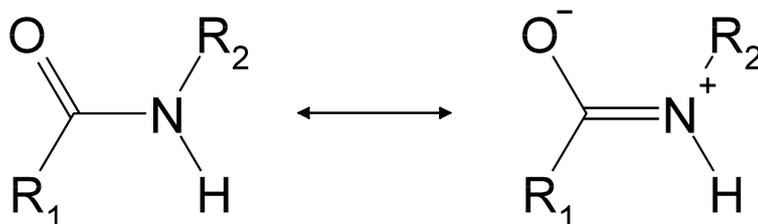


Abb. 73: Durch Doppelbindungscharakter bewirkte Starrheit der Amidgruppe

Wie bereits zuvor aufgezeigt wurde (Abb. 35, S. 86), hat die Flexibilität der Analytenmoleküle grundsätzlich an allen CSAs den gleichen Einfluss. In Übereinstimmung damit zeigen solche Strukturmerkmale der Analyten keine Korrelation mit der Flexibilität, die nur mit ausgewählten CSAs die Erfolgsquote beeinflussen. Hier sind vor allem die Pyridinderivate und die Phenylethylamine zu nennen. Die Ursache für die Effekte dieser Gruppen kann nur in spezifischen Wechselwirkungen liegen, die in Abhängigkeit von der Ringgröße des Cyclodextrins in unterschiedlichem Maße begünstigt werden.

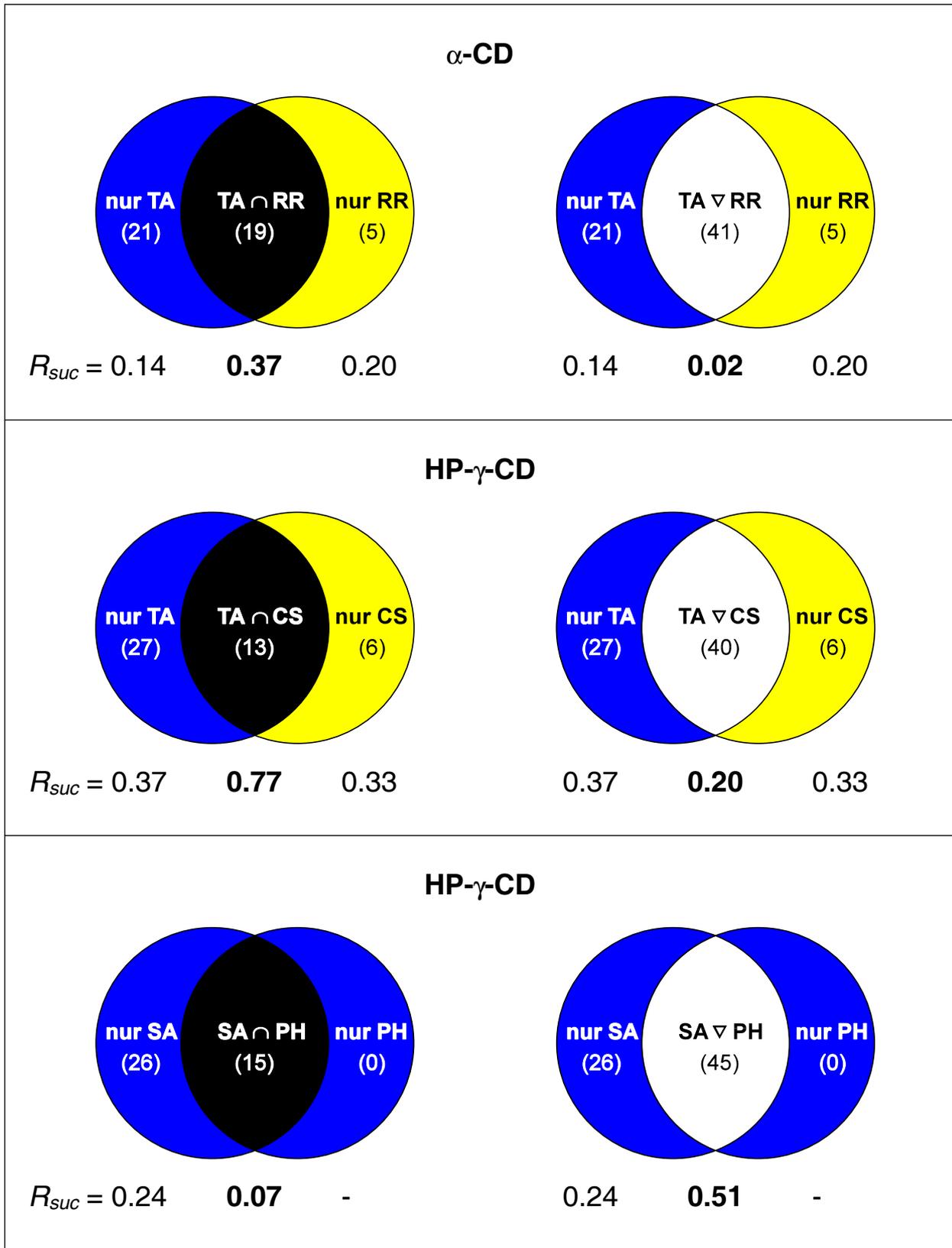


Abb. 74: Erfolgsquote ( $R_{suc}$ ) bei Überschneidung von Strukturelementen, die für sich genommen einen signifikanten Einfluss ausüben; in Klammern jeweils die Größe der Teilmengen;  $\cap$  = „Und“-Verknüpfung,  $\nabla$  = „Weder noch“-Verknüpfung

Abschließend in diesem Zusammenhang soll untersucht werden, ob die signifikanten Strukturmerkmale in ihrem Auftreten miteinander korreliert und somit zum Teil vielleicht redundant sind. Bei den Merkmalen „SA“ (primäres oder sekundäres Amin) und „TA“ (tertiäres oder quartäres Amin) gibt es unter den untersuchten Analyten keine Überschneidung; daneben kommen folgende drei Kombinationen in Betracht:

- Strukturmerkmale „TA“ (tertiäres oder quartäres Amin) und „RR“ (zwei über eine Methanobrücke oder eine Heteroatom verbundene, mindestens teilweise ungesättigte Ringe); beide mit signifikantem Einfluss auf die Erfolgsquote mit  $\alpha$ -CD
- Strukturmerkmale „TA“ (tertiäres oder quartäres Amin) und „CS“ (Carbonylgruppe am stereogenen Zentrum oder mit einem Atom dazwischen, auch als Bestandteil von Säure-, Ester- und Amidfunktionen); beide mit signifikantem Einfluss auf die Erfolgsquote mit HP- $\gamma$ -CD
- Strukturmerkmale „SA“ (primäres oder sekundäres Amin) und „PH“ ((Hetero-) (Phenylethyl)amin mit Wasserstoffbrückendonator am Ring); beide mit signifikantem Einfluss auf die Erfolgsquote mit HP- $\gamma$ -CD

Abb. 74 zeigt die relativen Anteile und Auswirkungen von Überschneidungen von ausgewählten Strukturmerkmalen. Bei  $\alpha$ -Cyclodextrin wirken die Strukturmerkmale „TA“ und „RR“ synergistisch, jedoch konnte mangels einer ausreichenden Zahl von Beispielen noch keine Signifikanz nachgewiesen werden [127]. Erwartungsgemäß läßt sich für die Gruppen „TA  $\cap$  RR“ (d.h. „TA und RR“) und „TA  $\nabla$  RR“ (d.h. „weder TA noch RR“) ein signifikanter Unterschied nachweisen. Auch für die Auswirkung der Strukturmerkmale „TA“ und „CS“ sowie ihrer Kombination auf die Erfolgsquote mit HP- $\gamma$ -CD wird ein Synergieeffekt beobachtet, der sich teilweise auch statistisch absichern läßt (Unterschied zwischen „TA“ und „TA  $\cap$  CS“).

Die Arzneistoffe mit dem Strukturelement „Phenylethylamin“, genauer gesagt, die (Hetero-) (Phenylethyl)amine mit Wasserstoffbrückendonator am Ring, sind eine Teilmenge der primären bzw. sekundären Amine mit einem bereits bekannten negativen Einfluss auf die Erfolgsquote mit HP- $\gamma$ -CD. Auch für die übrigen primären bzw. sekundären Amine läßt sich ein solcher Effekt nachweisen, so daß die Definition beider Strukturmerkmale für sich gerechtfertigt erscheint.

Auf die Vorhersage der Trennbarkeit auf Basis von Molekülcodes muß hier aus Zeit- und Platzgründen verzichtet werden.

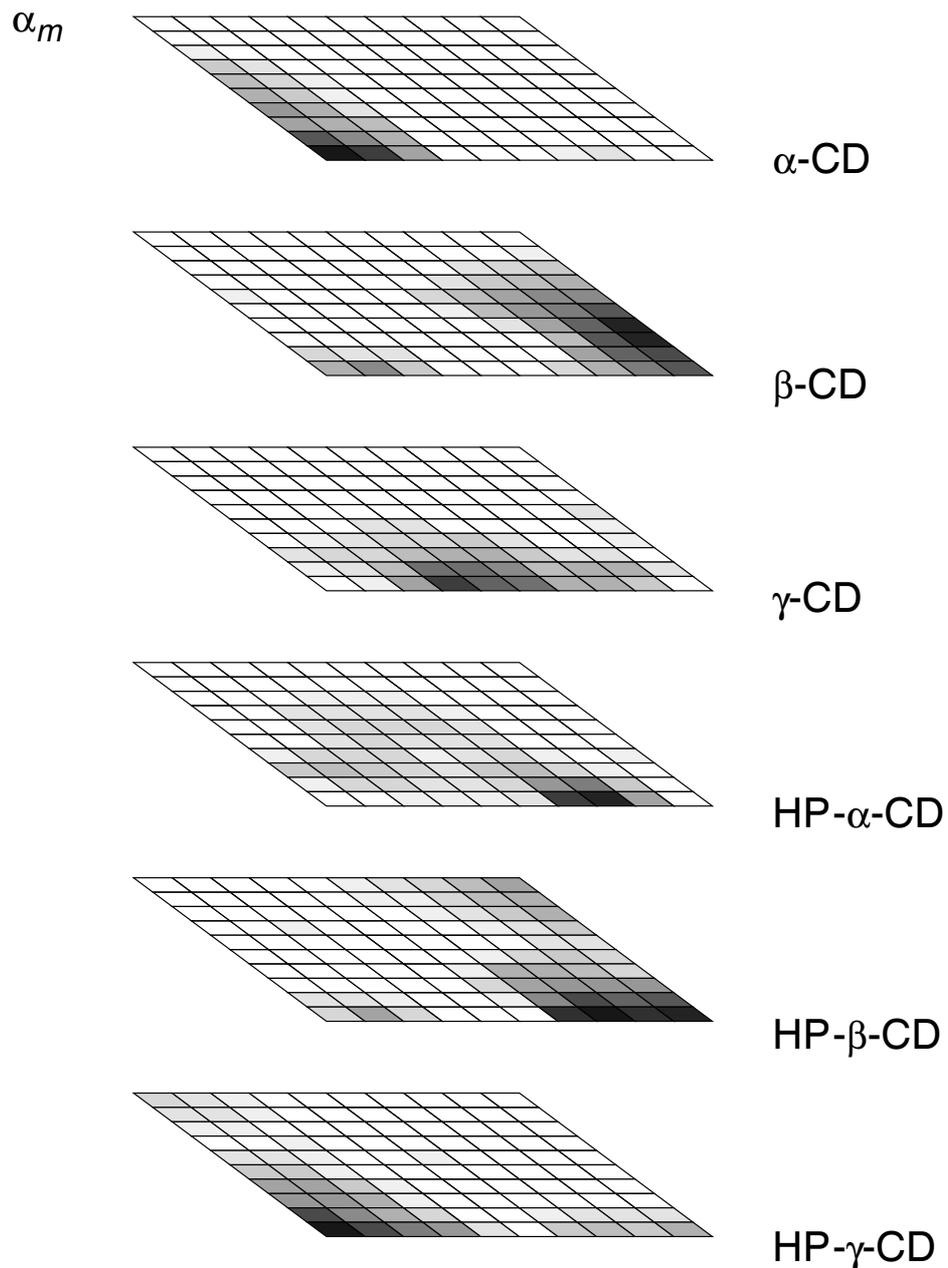


Abb. 75: Visualisierung von Richtung und Ausmaß der Selektivität chiraler Solvatisierungsagenzien in der Kapillarelektrophorese durch die Selbstorganisierende Karte (SOM)

In Abb. 75 ist die gleichgerichtete Selektivität von  $\alpha$ -CD und HP- $\gamma$ -CD deutlich zu erkennen; beide CSAs haben den Analyten mit dem höchsten Migrationstrennfaktor ( $\alpha_m$ ) gemeinsam (Oxomemazine, dunkles Feld in den linken unteren Ecken beider Komponentenkarten). Auch die Grauwerte in beiden Karten sind weitgehend identisch verteilt, worin zum Ausdruck kommt,

daß sieben der zehn Analyten mit den höchsten  $\alpha_m$ -Werten mit  $\alpha$ -CD gleichzeitig zu den 10 Analyten mit den höchsten  $\alpha_m$ -Werten mit HP- $\gamma$ -CD gehören und umgekehrt. Epperlein schlägt vor, daß die Hydroxypropylsubstituenten von HP- $\gamma$ -CD die Kavität des Cyclodextrinrings verengen und an die Größenverhältnisse von nativem  $\alpha$ -CD angleichen, womit das ähnliche Verhalten beider CSAs begründet werden könnte. Andererseits läßt sich für die Paarung  $\beta$ -CD und HP- $\beta$ -CD in Abb. 75 eine große Ähnlichkeit in den Grauwerten beobachten, ohne daß die zuvor genannte Hypothese hier zur Anwendung kommen kann; tatsächlich zeigen die Komponentenkarten im Detail, daß  $\beta$ -CD und HP- $\beta$ -CD nicht die Analyten mit den jeweils höchsten  $\alpha_m$ -Werten gemeinsam haben (visualisiert durch die Felder mit der tiefsten Schwärzung in den Komponentenkarten). Jedoch sind viele der erfolgreich getrennten Verbindungen (graue Felder in den Komponentenkarten) mit beiden CSAs identisch, von den zehn Analyten mit den höchsten  $\alpha_m$ -Werten sind hier immerhin sechs. Eine einfache Erklärung dieser Beobachtung steht noch aus, die weitere Untersuchung mit  $^1\text{H-NMR}$  und MC könnte jedoch erste Einblicke in das molekulare Geschehen gewähren.

Eine nur scheinbare Konformität besteht zwischen HP- $\alpha$ -CD und HP- $\beta$ -CD. Hier ist außer Mefloquine, der Verbindung mit dem augenfälligen Maximalwert der Migrationstrennfaktoren, nur ein weiterer Analyt gleichzeitig unter den 10 Analyten mit den höchsten  $\alpha_m$ -Werten mit beiden CSAs zu finden. Die wenig überlappende Verteilung der grauen Felder in den beiden Komponentenkarten bringt eher eine Komplementarität des Trennverhaltens beider CSAs zum Ausdruck. Noch ausgeprägter tritt die Komplementarität zwischen HP- $\beta$ -CD und HP- $\gamma$ -CD in Erscheinung, die bereits oben mit der Erfolgsquotenanalyse beschrieben wurde.

Die Analyse der den Migrationstrennfaktoren von 63 getrennten Analyten mit sechs CSAs inhärenten Informationsdimension ergab einen Wert von 1.77; hierdurch wird die gute Eignung einer zweidimensionalen Kohonenkarte für die Visualisierung der Komponenten demonstriert und die teilweise Korrelation der Trennleistung mit den einzelnen CSAs bestätigt.

### **3.3.2.2 Analyse der Retardierungsdaten $R_m$ mit Neuronalen Netzen**

Während der Kohonen-Karte von  $\alpha_m$  nur 63 Analyten zugrunde lagen, wurden bei  $R_m$  alle 86 Analyten eingesetzt, was den direkten Vergleich etwas erschwert. Die Anordnung der Analyten auf der Selbstorganisierenden Karte (SOM) nach der Ähnlichkeit ihrer Migrationsretardierungsfaktoren ( $R_m$ ) als Summenparameter mit sechs chiralen Solvatisierungsmitteln ist in Abb. 77 dargestellt.

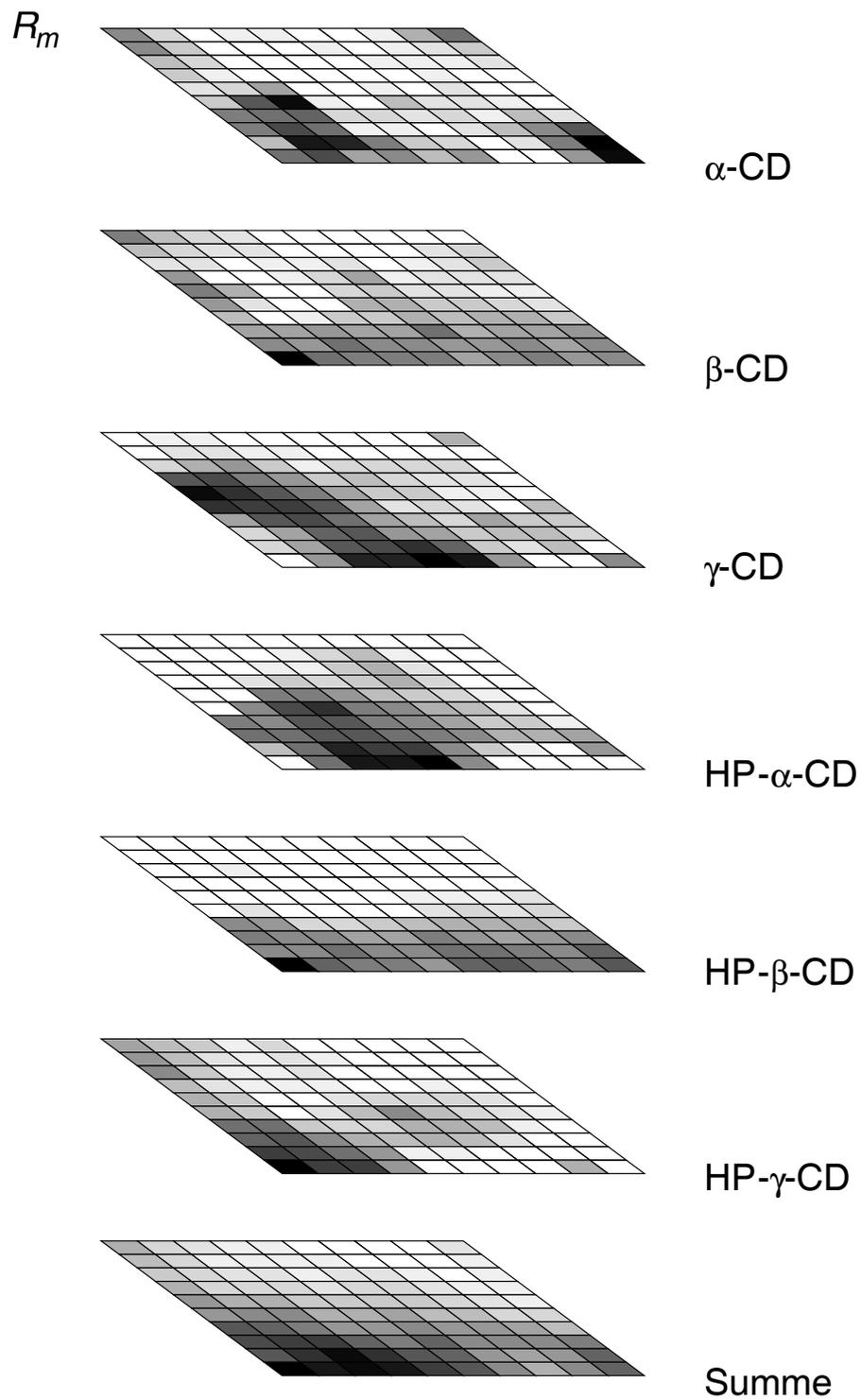


Abb. 76: Abbildung der Migrationsretardierungsfaktoren  $R_m$  von 86 Analyten mit sechs verschiedenen CSAs durch eine Selbstorganisierende Karte (SOM)

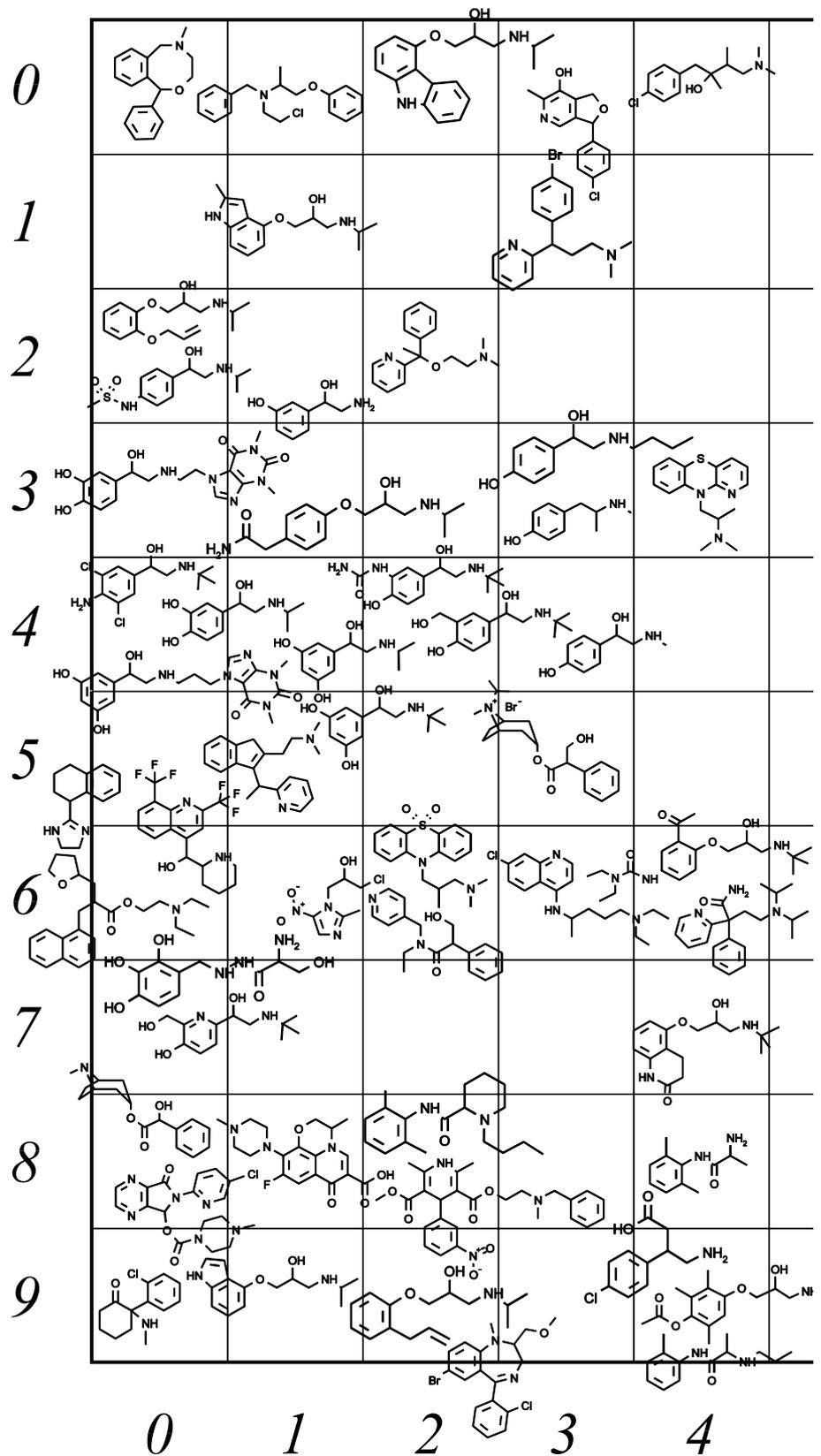
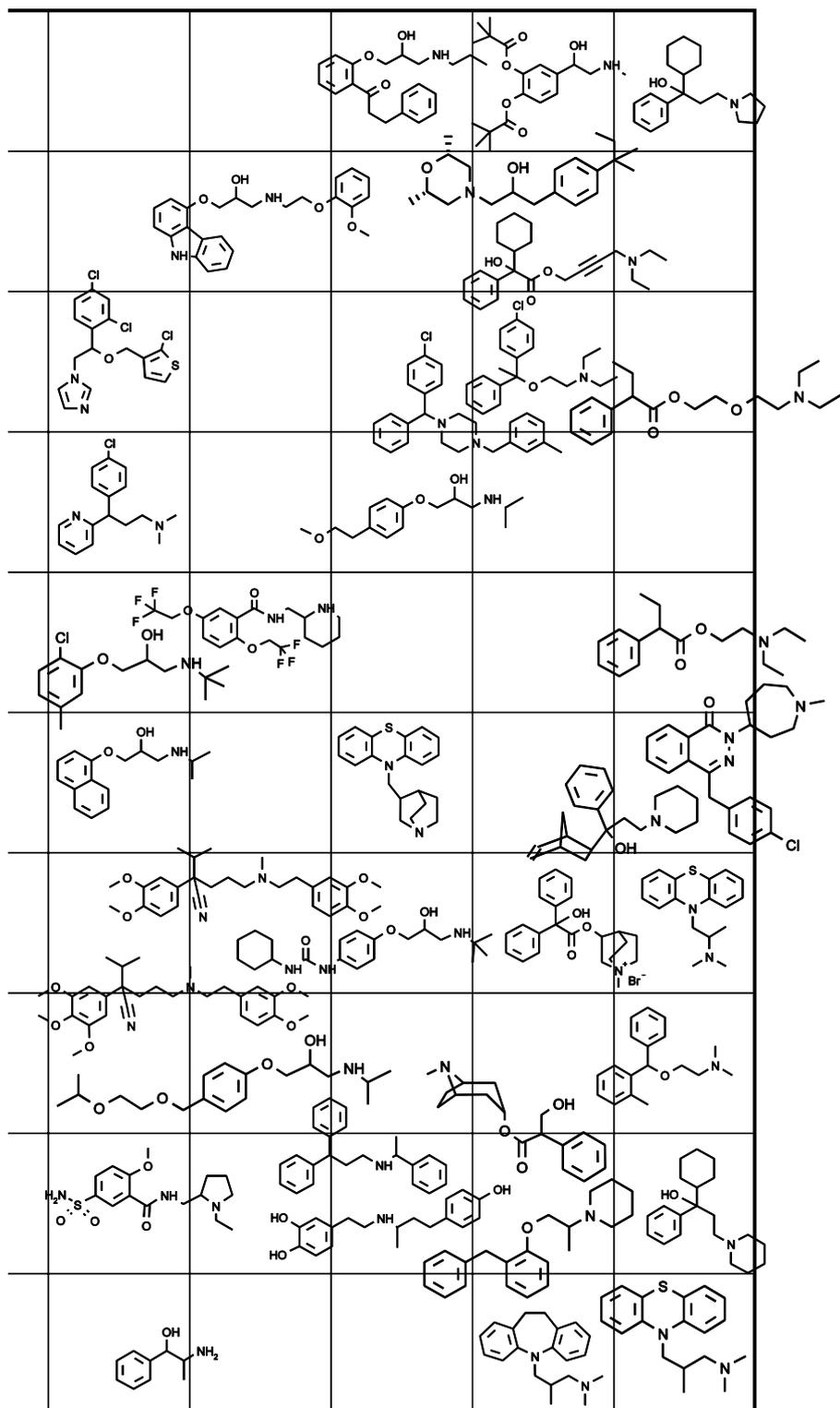


Abb. 77: Anordnung von Analyten auf der Selbstorganisierenden Karte (SOM) nach der Summenparameter mit sechs chiralen Solvatisierungsagenzien



5                  6                  7                  8                  9

Ähnlichkeit ihrer Migrationsretardierungsfaktoren ( $R_m$ ) als

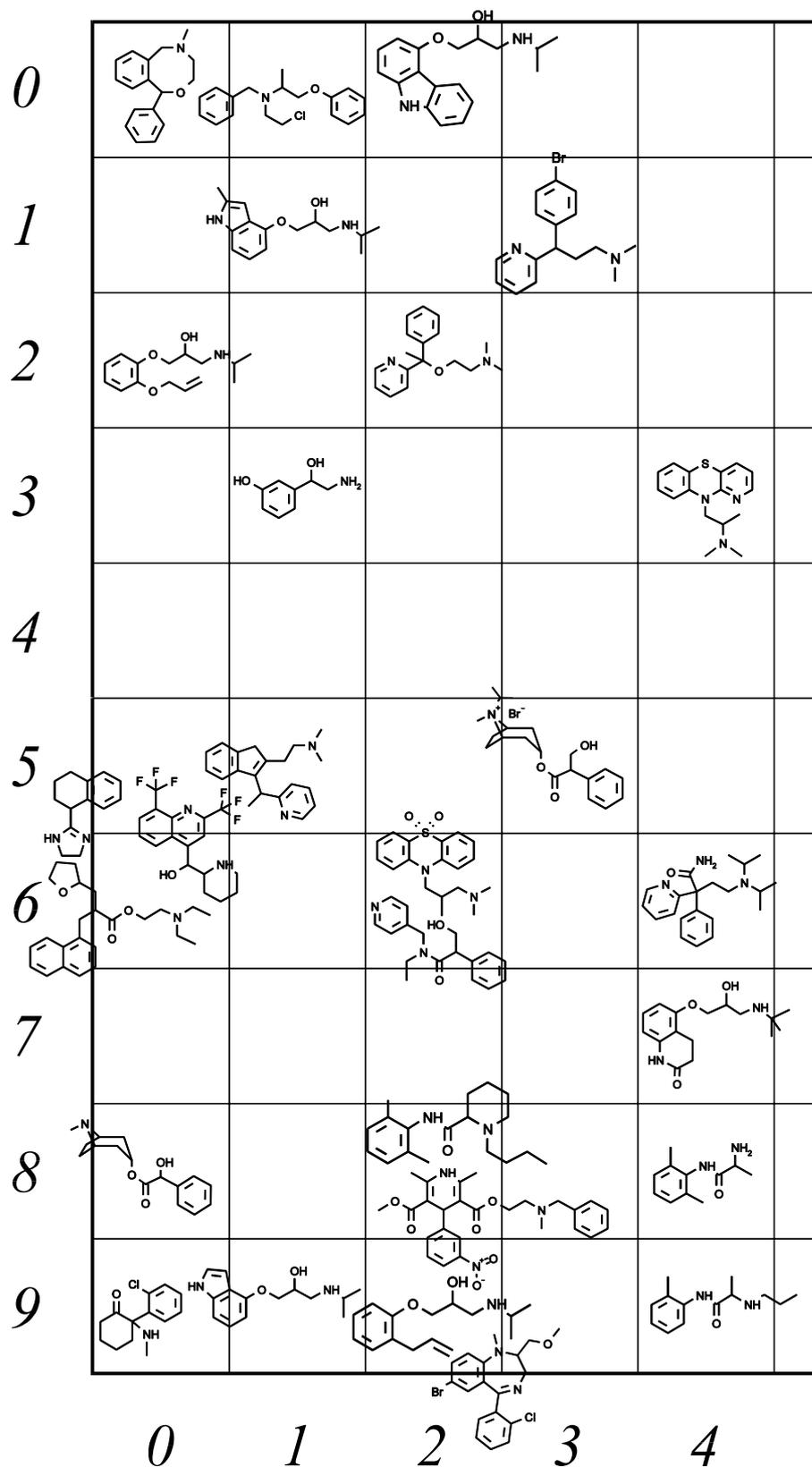
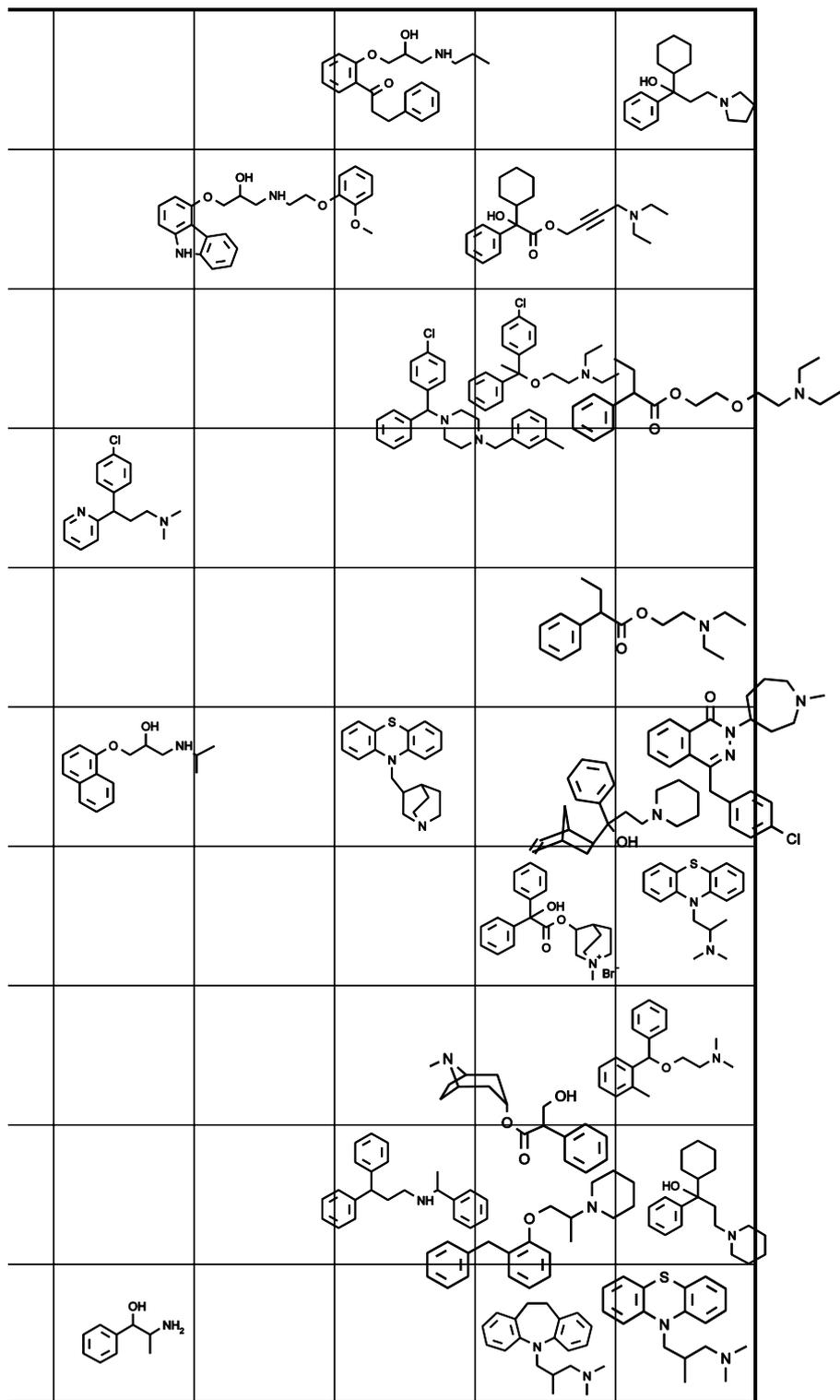


Abb. 78: Verteilung von Analyten mit bestimmten Strukturmerkmalen auf der Selbstorgani-trennfaktoren ( $R_m$ ): **Strukturmerkmal „3H“ enthalten** (Arylgruppen mit 3 benach-



5

6

7

8

9

sierenden Karte (SOM) nach der Ähnlichkeit ihrer Migrations-  
barten C-H-Einheiten im Ring)

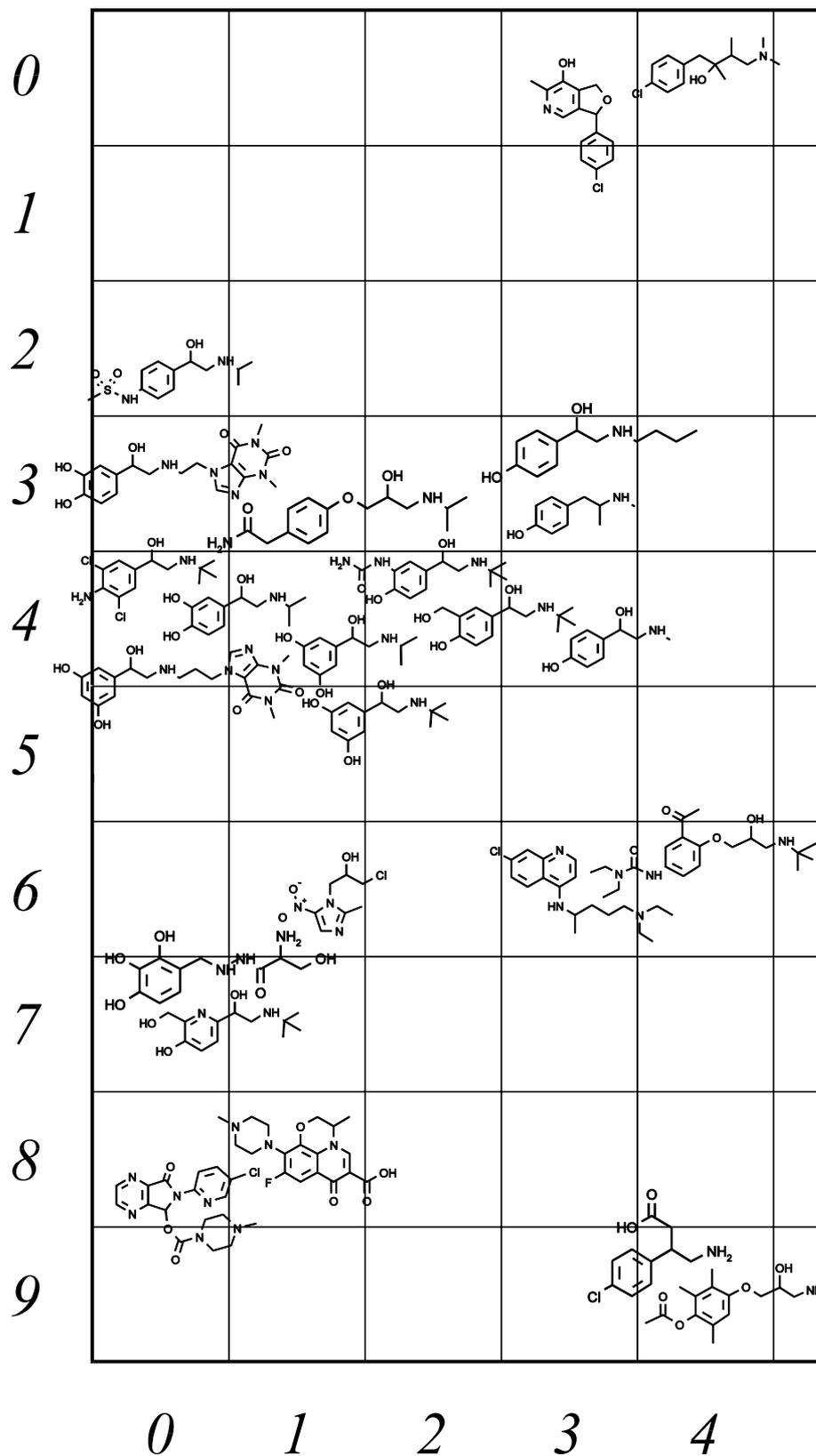
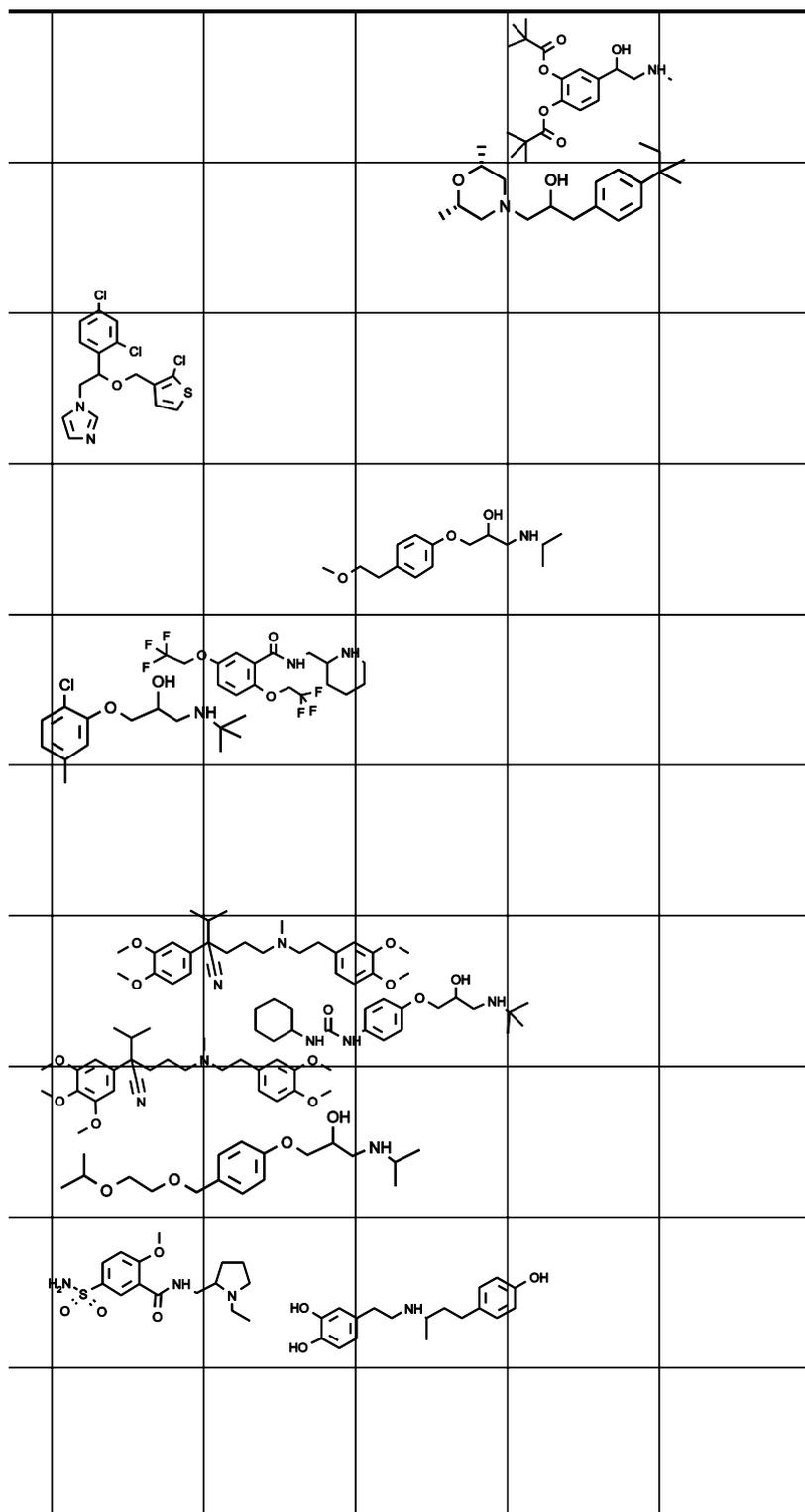


Abb. 79: Verteilung von Analyten mit bestimmten Strukturmerkmalen auf der Selbstorgani-trennfaktoren ( $R_m$ ): **Strukturmerkmal „3H“ nicht enthalten** (Arylgruppen mit 3 be-



5

6

7

8

9

sierenden Karte (SOM) nach der Ähnlichkeit ihrer Migrations-  
nachbarten C-H-Einheiten im Ring)

Die Komponentenkarte  $R_m$  ( $\alpha$ -CD), siehe Abb. 76, weist ähnlich wie  $\alpha_m$  ( $\alpha$ -CD), siehe Abb. 75, einen dunklen Bereich links unten auf, daneben aber auch weitere Bereiche rechts unten und rechts oben. Die Komponentenkarte  $R_m$  ( $\beta$ -CD) unterscheidet sich wesentlich von der entsprechenden Komponentenkarte der Trennfaktoren  $\alpha_m$  ( $\beta$ -CD); bei  $R_m$  ( $\beta$ -CD) finden sich die dunklen Stellen eher am linken unteren Rand. Die Verteilung der Schwärzung bei der Komponentenkarte  $R_m$  ( $\gamma$ -CD) zeigt ebenfalls eine gewisse Ähnlichkeit mit der von  $\alpha_m$  ( $\gamma$ -CD).

Für  $R_m$  (HP- $\alpha$ -CD) liegt der Schwerpunkt im Vergleich zu  $\alpha_m$  (HP- $\alpha$ -CD) nun eher links unten; ebenfalls bei der Summenkarte. Eine Links-Rechts-Spiegelung würde u.U. eine etwas bessere Übereinstimmung zwischen den Karten für  $\alpha_m$  und  $R_m$  ergeben, muß jedoch vertiefenden Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Wenn man die Komplementarität betrachtet, so beobachtet man, daß das Muster der Komponentenkarte  $R_m$  ( $\alpha$ -CD) mit denen der anderen Cyclodextrine besonders schlecht übereinstimmt. Dies war aufgrund der Komplementaritätstabelle (Tab. 11) ohnehin zu erwarten. Hingegen stimmen die Karten für  $R_m$  (HP- $\beta$ -CD) und  $R_m$  (HP- $\gamma$ -CD) gut überein;  $R_m$  (HP- $\alpha$ -CD) und  $R_m$  ( $\gamma$ -CD) zeigen ebenfalls eine recht ähnliche Verteilung.

Entsprechend könnten Homogenitäten bzw. Inhomogenitäten in der Verteilung der Grauwerte über die jeweilige Komponentenkarte einen Hinweis auf die Selektivität der einzelnen CSAs geben. Beim Vergleich der nativen mit den derivatisierten Cyclodextrinen fällt auf, daß die Karte zu  $R_m$  ( $\alpha$ -CD) am stärksten „gekörnt“ ist, was mit der hohen Selektivität von  $\alpha$ -CD in Einklang steht.  $R_m$  ( $\beta$ -CD) und  $R_m$  ( $\gamma$ -CD) sind eher „verschmiert“. Auch die  $R_m$ -Werte der hydroxypropylierten Cyclodextrine ergeben ein etwas verschmierteres Bild, weil sich diese Selektoren aufgrund der Flexibilität der Hydroxypropyl-Seitenketten an die Gestalt des jeweils eingeschlossenen Gastes anpassen können („*induced fit*“, nach Koshland, [132]), ein Effekt, der bereits in Kap. 3.2.3.2 angesprochen wurde.

Besonderes Interesse findet nun die Frage, wie sich die als bedeutsam erkannten Motive 3H und 4H auf die Komponentenkarten für  $R_m$  der einzelnen Cyclodextrine anordnen (siehe Abb. 78, 79). Tatsächlich findet man auf der Komponentenkarte  $R_m$  ( $\alpha$ -CD) im dunklen Bereich am unteren Rand zahlreiche Verbindungen mit den Strukturmerkmalen 3H bzw. 4H; auch in den dunklen Bereichen links oben und rechts oben finden sich diese Verbindungen wieder.

Man erkennt zwei Schwerpunkte: unten links und unten rechts, daneben einige weitere Vertreter in der oberen linken und rechten Ecke in sehr guter Übereinstimmung mit der Verteilung der Grauwerte (Abb. 76). Ein Vergleich der Komponentenkarten  $R_m$  ( $\alpha$ -CD) und  $R_m$  ( $\beta$ -CD) zeigt,

daß auch noch andere Motive außer 3H und 4H einen ähnlichen Effekt hervorrufen können, z.B. die Inklusion von Heterocyclen. Interessanterweise ist die Position von Oxomemazine (Feld 2/6) nicht besonders stark geschwärzt.

Bemerkenswert ist demgegenüber der in Abb. 80 als Ausschnittsvergrößerung gezeigte Bereich. Hier ist eine starke Schwärzung des Feldes 2/5 auf der Kohonenkarte erkennbar, obwohl dieses Feld nicht mit einem Objekt besetzt ist.

Somit kann die verwendete Methode auch auf Arzneistoffe hinweisen, die noch gar nicht existieren, aber eine große Wechselwirkung aufweisen sollten. Man könnte sich hier die Frage stellen, welcher Arzneistoff auf dem o.g. Komponentenfeld zum Liegen kommt, bisher allerdings noch nicht Teilnehmer am Screening-Programm ist.

Die Strukturen der umliegenden Moleküle könnten so die Phantasie des Chemikers anregen, um neue Moleküle mit noch besseren Eigenschaften zu synthetisieren.

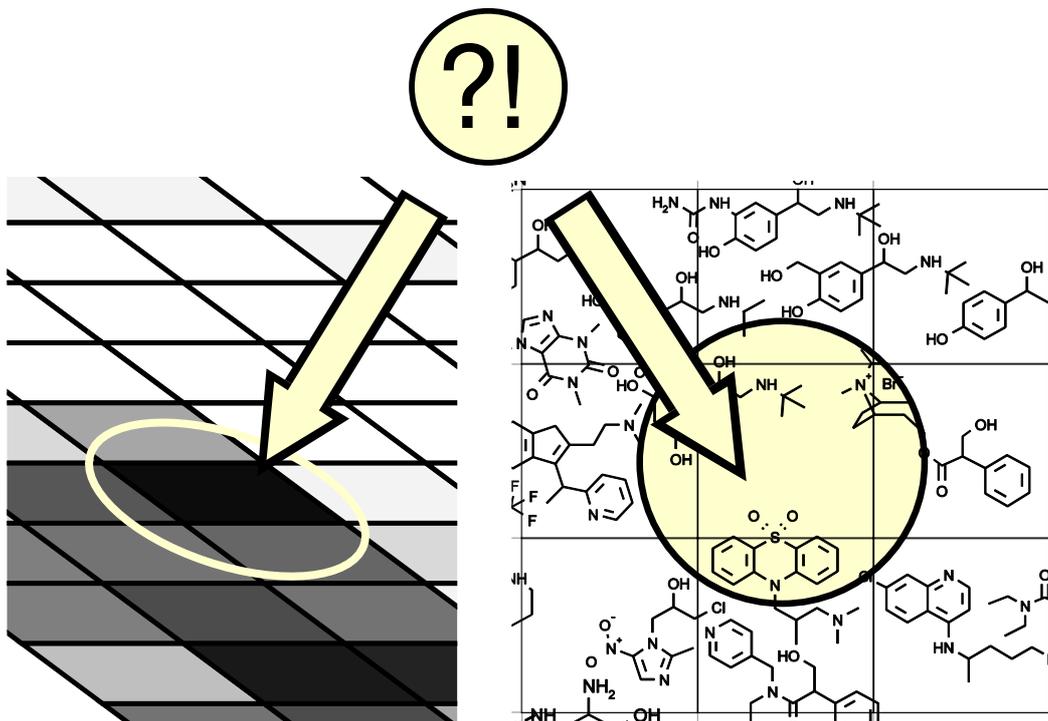


Abb. 80: Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 76 und Abb. 77

## 3.4 Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) zur begleitenden Untersuchung der Wechselwirkung von Arzneistoffen und Cyclodextrinen in der CE

### 3.4.1 Einführung

Die Magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR) in achiralem Solvens unterscheidet nicht zwischen Enantiomeren. Die Resonanzen von enantiotopen Kernen sind isochron [164]. Zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung durch NMR-Spektroskopie benötigt man wenigstens eine der drei möglichen Methoden: chirale Derivatisierungsmittel (CDAs), chirale Lanthanid-Verschiebungsreagenzien (CLSRs) oder chirale Solvatisierungsagenzien (CSAs).

Einen direkten Zugang zu den Ursachen der Enantiomerenerkennung in Cyclodextrinen liefert die NOE-NMR-Spektroskopie [165, 166]. Sie erlaubt Aussagen über die Topographie der Wirt-Gast-Komplexe. Auch die Komplexbildungskonstante  $K$  gibt Auskunft über die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast [165]. Nach Wenz [165] sollte die Selektivität der Wirt-Gast-Komplexierung mit steigender Stabilität der Komplexe steigen, weil die Stabilität der Komplexe umso größer sein sollte, je genauer der Gast zum Wirt paßt.

Im Gegensatz dazu zeigen die CE-Ergebnisse (Abb. 37 in Kap. 3.2.3.2), daß bei zu hohen Affinitäten (hier:  $R_m$ -Werten) die relative Differenz (hier  $R_{suc}$ - oder  $\alpha_m$ -Werte) wieder abnehmen kann. Bei Verfahren mit zunehmender Signalverbreiterung, wie z.B. Chromatographie, Kapillarelektrophorese und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie in Gegenwart von paramagnetischen Zusätzen (z.B. LSRs) existiert daher ein Optimum. Bei anderen Verfahren, insbesondere  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie in Gegenwart von niedermolekularen, diamagnetischen Zusätzen geringer Viskosität (Bedingungen, die von Cyclodextrin-Lösungen häufig erfüllt werden), scheint eine relativ große Komplexbildungskonstante  $K$  eher günstig zu sein.

Die Bindungskonstanten  $K$  können aus den Differenzen der chemischen Verschiebung  $\Delta\delta_0$  auf drei verschiedene Arten bestimmt werden:

1. Graphisch über den Benesi-Hildebrand-Plot [167];
2. Mit Hilfe des Nonlinear-Fitting-Moduls in der Software Sigma-Plot über die Gleichung 9 aus der Literatur [168];

wobei

$$\Delta\delta = \Delta\delta_0 \cdot \left[ \frac{(c_{\text{guest}}^0 + c_{\text{host}}^0 + K_d) - \sqrt{(c_{\text{guest}}^0 + c_{\text{host}}^0 + K_d)^2 - 4 \cdot c_{\text{guest}}^0 \cdot c_{\text{host}}^0}}{2 \cdot c_{\text{guest}}^0} \right] \quad (9)$$

und

$$K_d = \frac{c_{\text{guest}} \cdot c_{\text{host}}}{c_{\text{complex}}}, \quad \Delta\delta = \delta_{\text{observed}} - \delta_{\text{guest}}, \quad \Delta\delta_0 = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{guest}}$$

3. Mit dem Programm *EXACTFIT* von Wenz [169], welches auf der obengenannten Gleichung 9 [168] basiert.

### 3.4.2 Ergebnisse und Diskussion: Native CDs und Hydroxypropylderivate

Unter Mitwirkung von Dr. Zhu Xiaofeng aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lin Bingcheng am Dalian Institute of Chemical Physics, China, wurden im Rahmen eines Gastaufenthalts in Tübingen über 180 Messungen mit der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie durchgeführt, um die Wechselwirkung von neun chiralen Arzneistoffen (Gastmolekülen) mit sechs verschiedenen Cyclodextrinen (Wirten) zu untersuchen.

Bestimmt wurden die chemischen Verschiebungen der einzelnen NMR-Signale der Gastmoleküle bei Zugabe der Wirtkomponente. Aus diesen Titrationskurven konnten die Bindungskonstanten berechnet werden, wobei verschiedene Substruktur-Einheiten der Analyten als Sonden etwas differierende Ergebnisse für  $K$  liefern. An sich wäre zu erwarten, daß die unterschiedlichen Differenzen in den chemischen Verschiebungen ( $\Delta\delta$ -Werte) der auswertbaren Protonen des Analyten, die ohnehin unterschiedliche chemische Verschiebungen ( $\delta$ -Werte) aufweisen, alle dieselbe Bindungskonstante  $K$  ergeben. Schließlich bezieht sich  $K$  auf das ganze Molekül, und nicht etwa nur auf bestimmte Einheiten davon. Tatsächlich findet man aber variierende  $K$ -Werte je nach betrachtetem Proton. Eine mögliche Erklärung wäre das Auftreten von energetisch verschiedenen Konformeren im Wirt-Gast-Komplex, die miteinander in einem dynamischen Gleichgewicht stehen. Wenn nun die einzelnen Protonen auf bestimmte Anordnungen unterschiedlich sensitiv ansprechen, so könnten durchaus differierende  $K$ -Werte vorgetäuscht werden.

Exemplarisch seien nun die Messungen im System  $\alpha$ -Cyclodextrin/Oxomemazine (das in der CE optimale  $\alpha_m$ -Werte gezeigt hatte), besprochen. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von  $\alpha$ -CD (siehe Abb. 81) zeigt im Bereich von 3.5811–4.0252 ppm die Signale der sekundären und tertiären CH-Einheiten. Aufgrund der komplexen Kopplungsmuster und Überlappungen wurde keine weitergehende Interpretation vorgenommen. Das Signal von 5.0683–5.0769 ppm läßt sich HDO und den C-OH-Gruppen zuordnen. Von Vorteil ist, daß durch die Signale dieses Cyclodextrins nur ein schmaler Ausschnitt des Spektrums betroffen ist, während die hydroxypropylierten CDs sehr viel mehr Signale im aliphatischen Bereich zeigen, was zu Überlappungen mit den Signalen der Arzneistoffe führen kann.

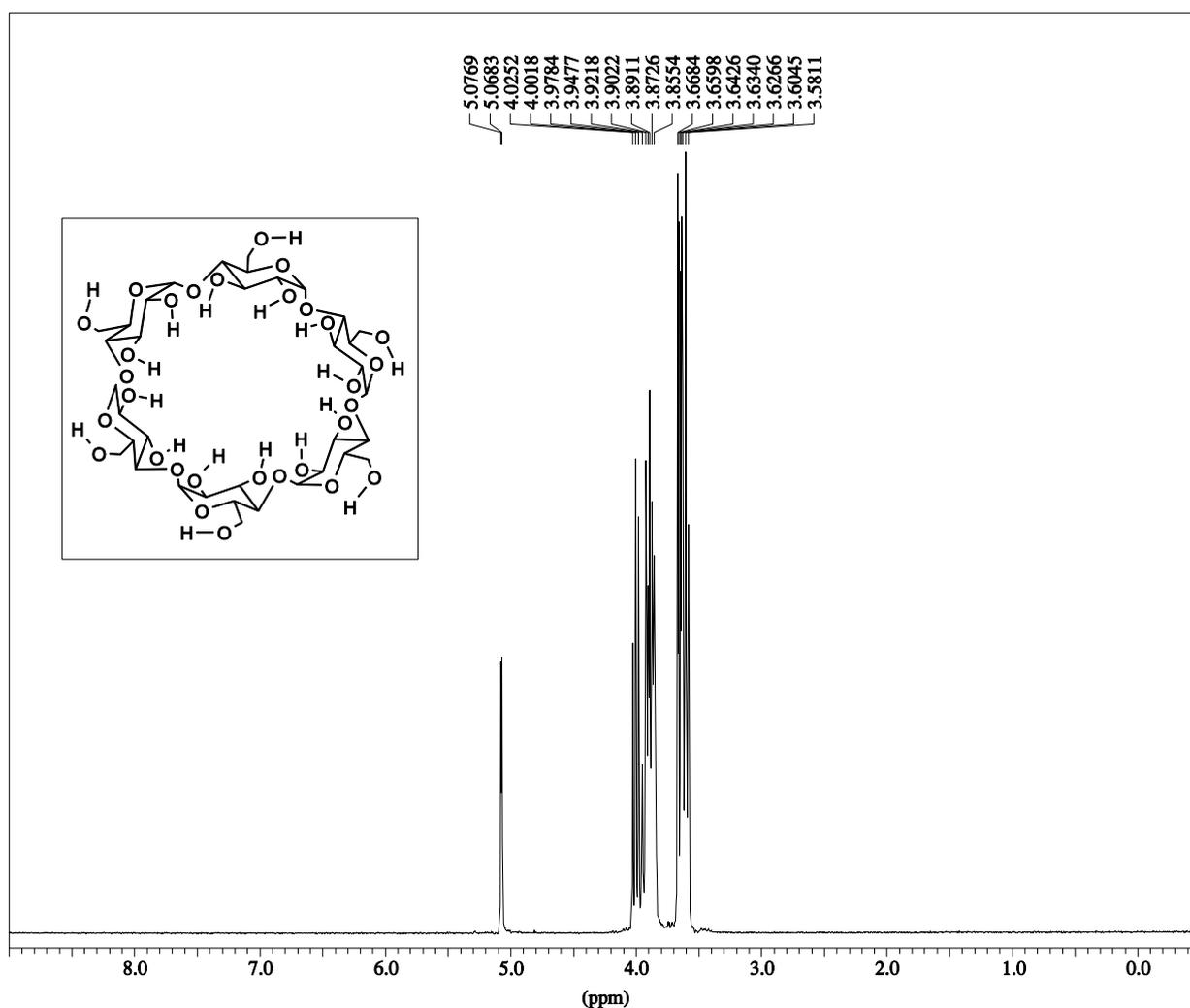


Abb. 81:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von  $\alpha$ -Cyclodextrin in  $\text{D}_2\text{O}$

Ein Problem liegt im dem Auftreten verschiedener Protonierungszustände der basischen Analyten bei  $\text{pH} = 2.5$ . Abb. 82 zeigt vier mögliche Spezies des zwei basische Zentren enthaltenden Arzneistoffes Oxomemazine. Die unprotonierte Base (a) dürfte beim vorliegenden sauren Milieu nur in vernachlässigbaren Anteilen vorkommen. Von den beiden monoprotinierten Spezies sollte die am Trialkylamin-Stickstoff protonierte Form (b) gegenüber der am weniger basischen Diarylmonoalkylamin-Stickstoff protonierten Form (c) überwiegen. Darüberhinaus ist auch mit der diprotonierten Spezies (d) zu rechnen. Aus Vereinfachungsgründen wird in den nachfolgenden Spektren die unprotonierte Form der Base gezeichnet.

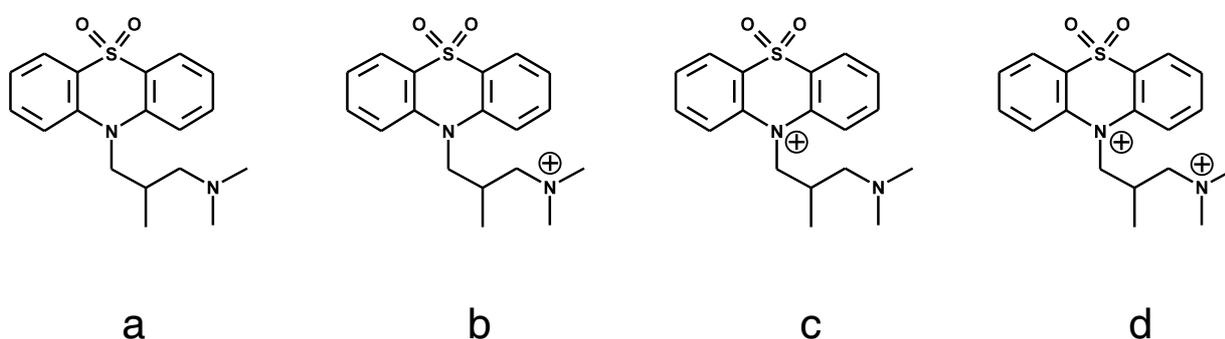


Abb. 82: Vier mögliche Spezies bei Oxomemazine, das zwei basische Zentren enthält

Abb. 83 zeigt ein teilweise zugeordnetes  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Oxomemazine, Abb. 84 den Ausschnitt von 7.2–8.2 ppm. Die diastereotopen Methylgruppen 9 und 9' können durch Umklappen des pyramidalen Stickstoffatoms interkonvertieren, jedoch sind sie im Spektrum bei Raumtemperatur um 0.2116 ppm getrennt. Eine weitergehende Zuordnung von 9 und 9' ist schwierig zu treffen.

Die heterocyclische Phenothiazin-Einheit weist als Symmetrieelemente zwei Spiegelebenen auf, jedoch wird in der Bootkonformation die Spiegelebene in der Ringebene aufgehoben, sofern die beiden Bootkonformationen nicht rasch ineinander überführt werden. Die Spiegelebene, die senkrecht zur „Molekülebene“ durch das N- und S-Atom geht, sollte eine Entartung der beiden Arylgruppen verursachen, die aber durch Komplexierung mit einem Cyclodextrin teilweise aufgehoben wird.

Deutlich erkennt man die Signale der Wasserstoffatome 4, 10, 12 und 6, mit der die ortho-Phenylengruppe in die Cavity eintauchen kann. Hier werden relativ große chemische Verschiebungen  $\Delta\delta$  beobachtet. Bei höheren Cyclodextrinkonzentrationen kann sich ein weiteres

CD an Oxomemazine anlagern. Es bildet sich dann ein 2:1-Komplex. H-4 und H-5 zeigen aufgrund der Sulfongruppe die stärkste Tieffeldverschiebung und erscheinen bei 7.87 ppm mit einer ortho-Kopplungskonstanten zu H-10 bzw. H-11 von jeweils 7.88 Hz. Die meta-Feinaufspaltung zu H-12 bzw. H-13 beträgt 1.48 Hz.

H-12 erscheint bei 7.7095 ppm und zeigt eine meta-Kopplung mit H-4 (1.48 Hz) und je eine ortho-Kopplung mit H-10 und H-6 (jeweils 7.88 Hz); man erhält ein Pseudotriplett. H-6 liegt bei 7.4333 ppm und liefert eine ortho-Kopplung mit H-12, während die meta-Kopplung mit H-10 bei dieser Auflösung nicht mehr zu erkennen ist; die Signalverbreiterung beruht möglicherweise auf der Quadrupolkopplung mit dem N-Atom des Heterocyclus.

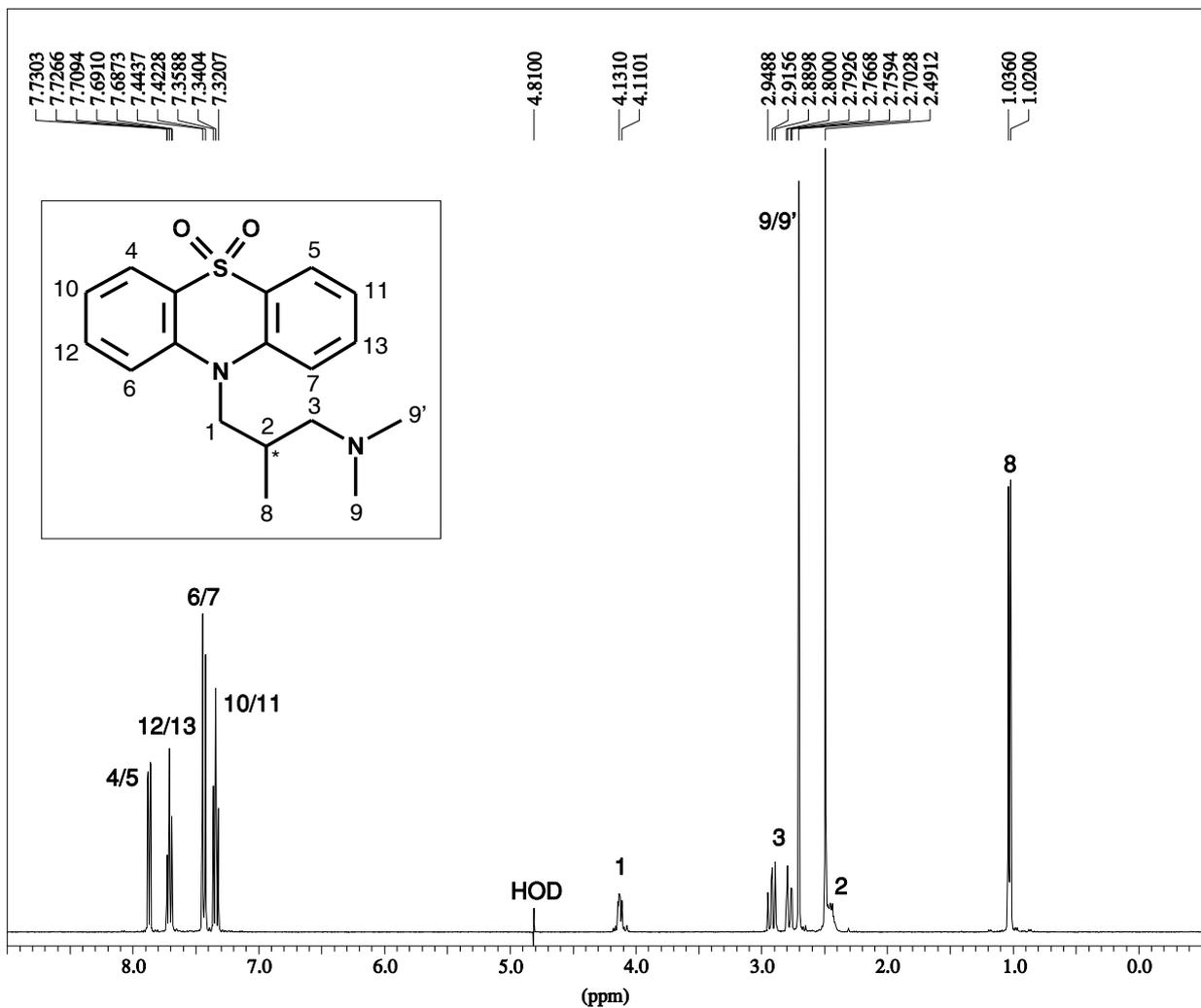


Abb. 83: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Oxomemazine (15mM), in Puffer (pH 2.5), vorläufige Nummerierung

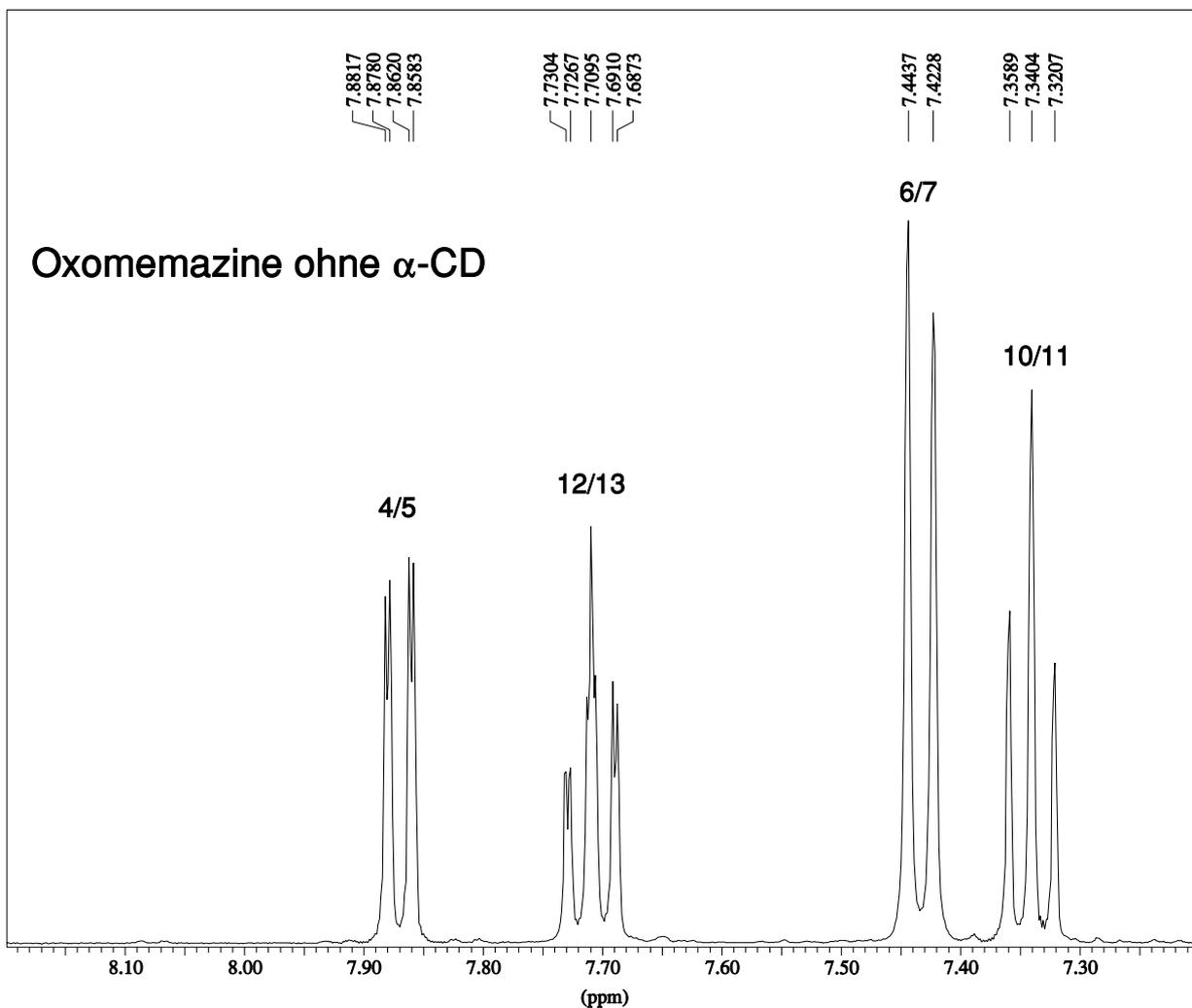


Abb. 84:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Oxomemazine (15mM), ohne Zugabe von  $\alpha$ -CD, im Bereich von 7.2 bis 8.2 ppm

Nachfolgend wird insbesondere auf den aromatischen Teil des Spektrums eingegangen. Dieser zeigt bei Zugabe von Cyclodextrin eine Verschiebung der Signale (Abb. 85). Der aliphatische Bereich, der eine interessante Enantiomerenaufspaltung aufweist, wird hier nicht besprochen.

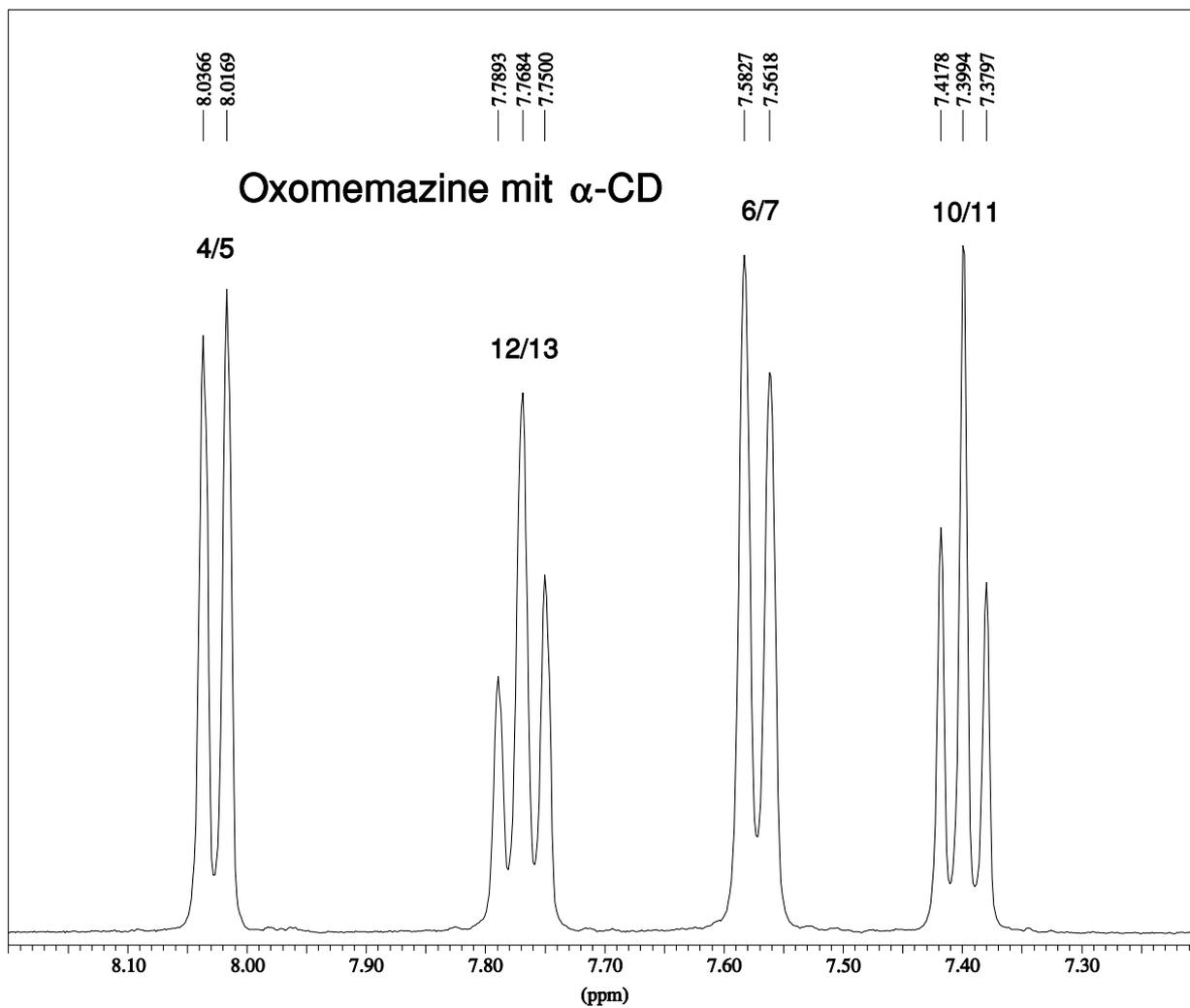


Abb. 85:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Oxomemazine (15mM), nach Zugabe von  $\alpha$ -CD (45mM), in Puffer (pH 2.5)

### ***Bestimmung von K anhand der Protonen Nr. 12 und 13***

Die in Tab. 16 aufgelisteten chemischen Verschiebungen  $\delta$  bzw.  $\Delta\delta$  wurden für die Protonen 12 bzw. 13 beobachtet:

Tab. 16: Oxomemazine (15 mM),  $\alpha$ -CD, geschätzter Fehler  $\pm 0.1$  mM und  $\pm 0.0002$  ppm

| Messung Nr. | Konz. $\alpha$ -CD [mM] | $\delta$ [ppm] | $\Delta\delta$ [ppm] |
|-------------|-------------------------|----------------|----------------------|
| 1           | 0                       | 7.7091         | 0                    |
| 2           | 5                       | 7.7168         | 0.0077               |
| 3           | 7.5                     | 7.7232         | 0.0141               |
| 4           | 15                      | 7.7316         | 0.0225               |
| 5           | 30                      | 7.7545         | 0.0454               |
| 6           | 45                      | 7.7693         | 0.0602               |

a.) Ergebnis der Benesi-Hildebrand-Auftragung:

$$K = 1 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}; \Delta\delta_{\text{max}} = 0.8858 \text{ ppm}$$

b.) Auswertung nach *EXACTFIT*:

$$K = 8 \pm 3 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}; -\Delta G^0 = 5.4 \pm 1.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} = 0.2288 \text{ ppm}; \delta_{\text{max}} = 7.9379 \text{ ppm}; \text{mittlere Abw.} = 0.0010 \text{ ppm}$$

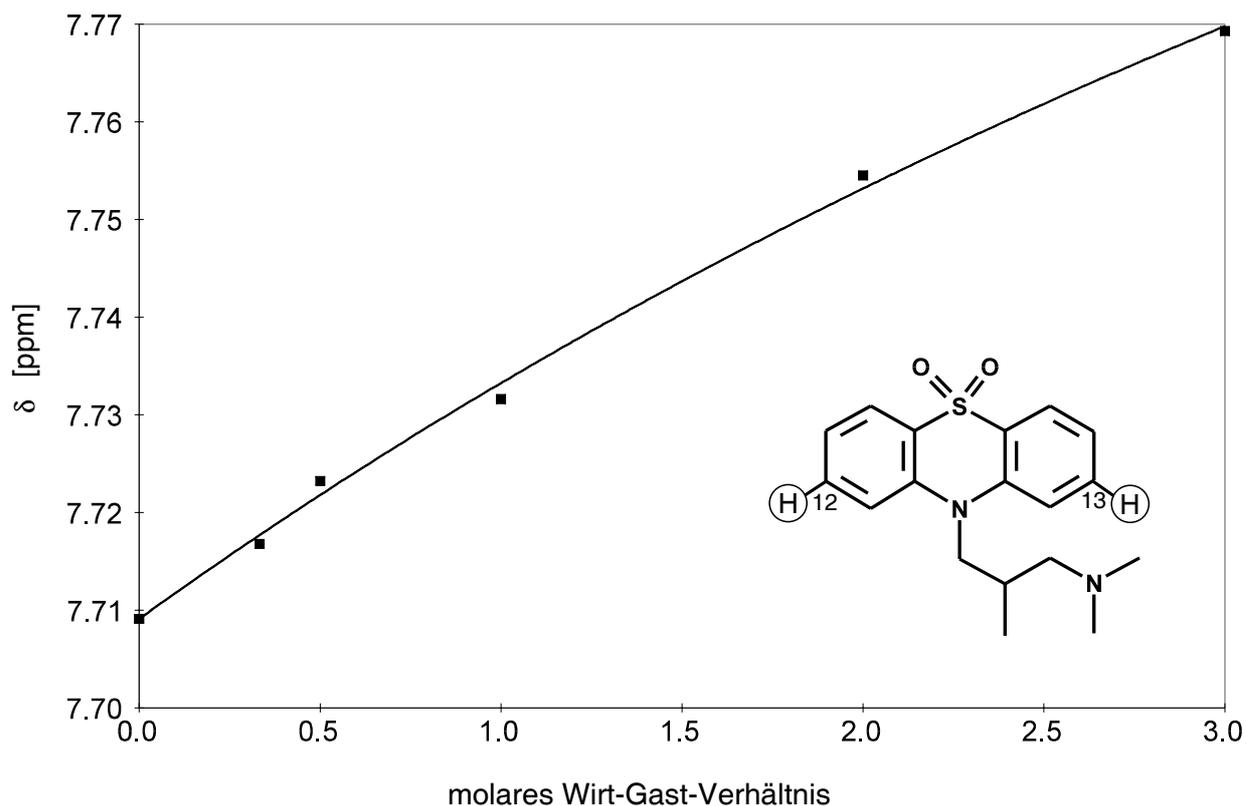


Abb. 86:  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Verschiebung  $\delta$  [ppm] der Protonen Nr. 12 und 13 von Oxomemazine (15mM) unter Zugabe von  $\alpha$ -Cyclodextrin, aufgetragen gegen das relative molare Wirt-Gast-Verhältnis

### **Bestimmung von $K$ anhand der Protonen Nr. 10 und 11**

Die in Tab. 17 aufgelisteten chemischen Verschiebungen  $\delta$  bzw.  $\Delta\delta$  wurden für die Protonen 10 bzw. 11 beobachtet:

a.) Ergebnis der Benesi-Hildebrand-Auftragung:

$$K = -1 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}; \Delta\delta_{\text{max}} = -2.3370 \text{ ppm}$$

b.) Auswertung nach *EXACTFIT*:

$$K = 2 \pm 2 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}; -\Delta G^0 = 2.1 \pm 2.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} = 0.7063 \text{ ppm}; \delta_{\text{max}} = 8.0463 \text{ ppm}; \text{mittlere Abw.} = 0.0009 \text{ ppm}$$

Tab. 17: Oxomemazine (15 mM),  $\alpha$ -CD, geschätzter Fehler  $\pm 0.1$  mM und  $\pm 0.0002$  ppm

| Messung Nr. | Konz. $\alpha$ -CD [mM] | $\delta$ [ppm] | $\Delta\delta$ [ppm] |
|-------------|-------------------------|----------------|----------------------|
| 1           | 0                       | 7.3400         | 0                    |
| 2           | 5                       | 7.3474         | 0.0074               |
| 3           | 7.5                     | 7.3547         | 0.0147               |
| 4           | 15                      | 7.3621         | 0.0221               |
| 5           | 30                      | 7.3843         | 0.0443               |
| 6           | 45                      | 7.4057         | 0.0657               |

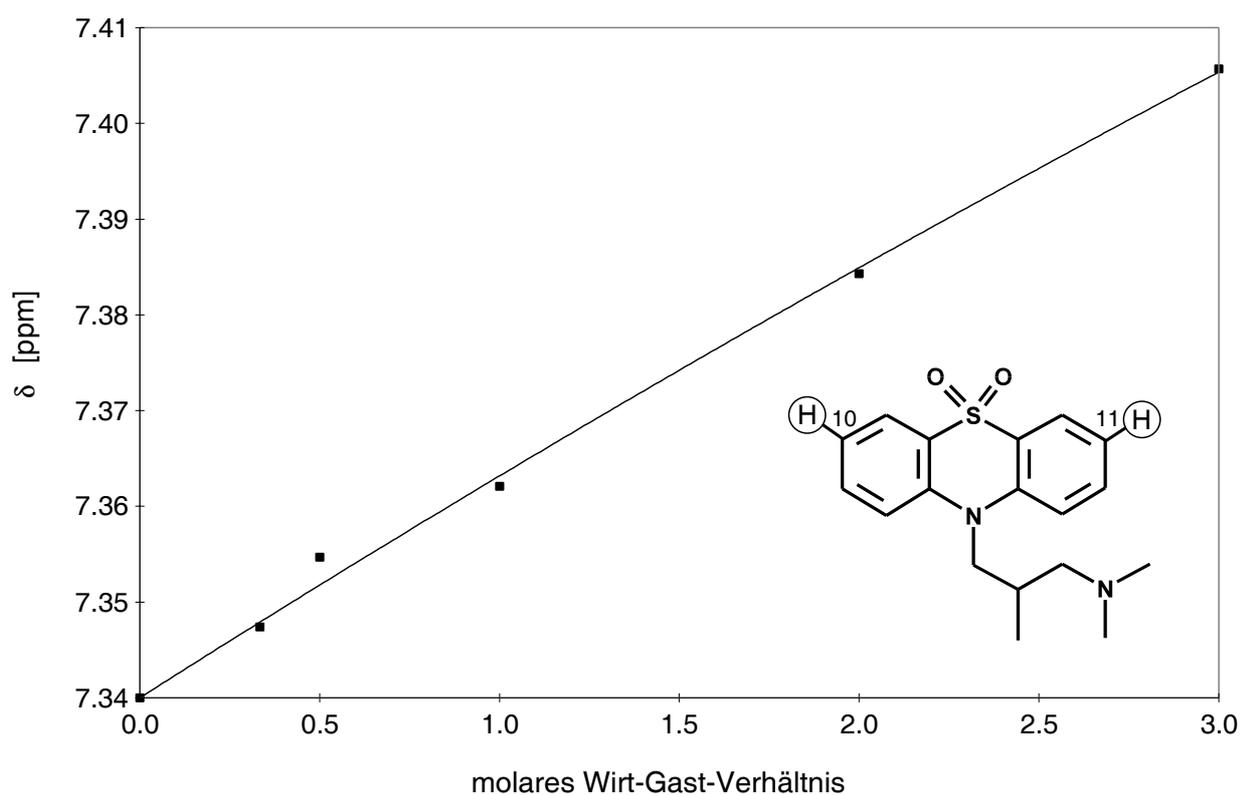


Abb. 87:  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Verschiebung  $\delta$  [ppm] der Protonen Nr. 10 und 11 von Oxomemazine (15mM) unter Zugabe von  $\alpha$ -Cyclodextrin, aufgetragen gegen das relative molare Wirt-Gast-Verhältnis

### ***Bestimmung von K anhand der Protonen Nr. 4 und 5***

Die in Tab. 18 aufgelisteten chemischen Verschiebungen  $\delta$  bzw.  $\Delta\delta$  wurden für die Protonen 4 bzw. 5 beobachtet:

Tab. 18: Oxomemazine (15 mM),  $\alpha$ -CD, geschätzter Fehler  $\pm 0.1$  mM und  $\pm 0.0002$  ppm

| Messung Nr. | Konz. $\alpha$ -CD [mM] | $\delta$ [ppm] | $\Delta\delta$ [ppm] |
|-------------|-------------------------|----------------|----------------------|
| 1           | 0                       | 7.8700         | 0                    |
| 2           | 5                       | 7.8854         | 0.0154               |
| 3           | 7.5                     | 7.9013         | 0.0313               |
| 4           | 15                      | 7.9260         | 0.0560               |
| 5           | 30                      | 7.9850         | 0.1150               |
| 6           | 45                      | 8.0268         | 0.1568               |

a.) Ergebnis der Benesi-Hildebrand-Auftragung:

$$K = -9 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}; \Delta\delta_{\text{max}} = -0.3598 \text{ ppm}$$

b.) Auswertung nach *EXACTFIT*:

$$K = 4 \pm 2 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}; -\Delta G^0 = 3.5 \pm 1.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} = 1.0607 \text{ ppm}; \delta_{\text{max}} = 8.9307 \text{ ppm}; \text{mittlere Abw.} = 0.0024 \text{ ppm}$$

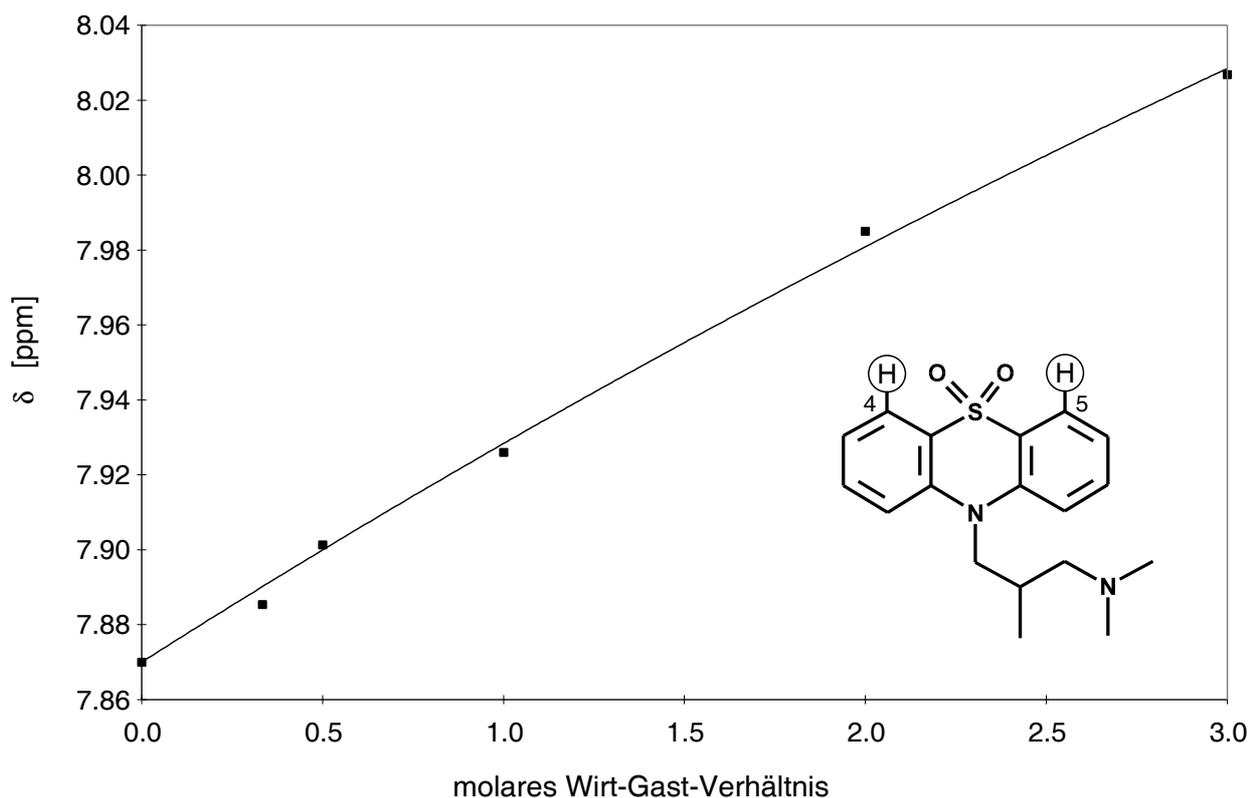


Abb. 88:  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Verschiebung  $\delta$  [ppm] der Protonen Nr. 4 und 5 von Oxomemazine (15mM) unter Zugabe von  $\alpha$ -Cyclodextrin, aufgetragen gegen das relative molare Wirt-Gast-Verhältnis

### **Bestimmung von $K$ anhand der Protonen Nr. 6 und 7**

Die in Tab. 19 aufgelisteten chemischen Verschiebungen  $\delta$  bzw.  $\Delta\delta$  wurden für die Protonen 6 bzw. 7 beobachtet:

a.) Ergebnis der Benesi-Hildebrand-Auftragung:

$$K = -11 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}; \Delta\delta_{\text{max}} = -0.2484 \text{ ppm}$$

b.) Auswertung nach *EXACTFIT*:

$$K = 3 \pm 3 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}; -\Delta G^0 = 3.2 \pm 2.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} = 1.0577 \text{ ppm}; \delta_{\text{max}} = 8.4910 \text{ ppm}; \text{mittlere Abw.} = 0.0028 \text{ ppm}$$

Tab. 19: Oxomemazine (15 mM),  $\alpha$ -CD, geschätzter Fehler  $\pm 0.1$  mM und  $\pm 0.0002$  ppm

| Messung Nr. | Konz. $\alpha$ -CD [mM] | $\delta$ [ppm] | $\Delta\delta$ [ppm] |
|-------------|-------------------------|----------------|----------------------|
| 1           | 0                       | 7.4333         | 0                    |
| 2           | 5                       | 7.4462         | 0.0129               |
| 3           | 7.5                     | 7.4610         | 0.0277               |
| 4           | 15                      | 7.4813         | 0.0480               |
| 5           | 30                      | 7.5366         | 0.1033               |
| 6           | 45                      | 7.5723         | 0.1390               |

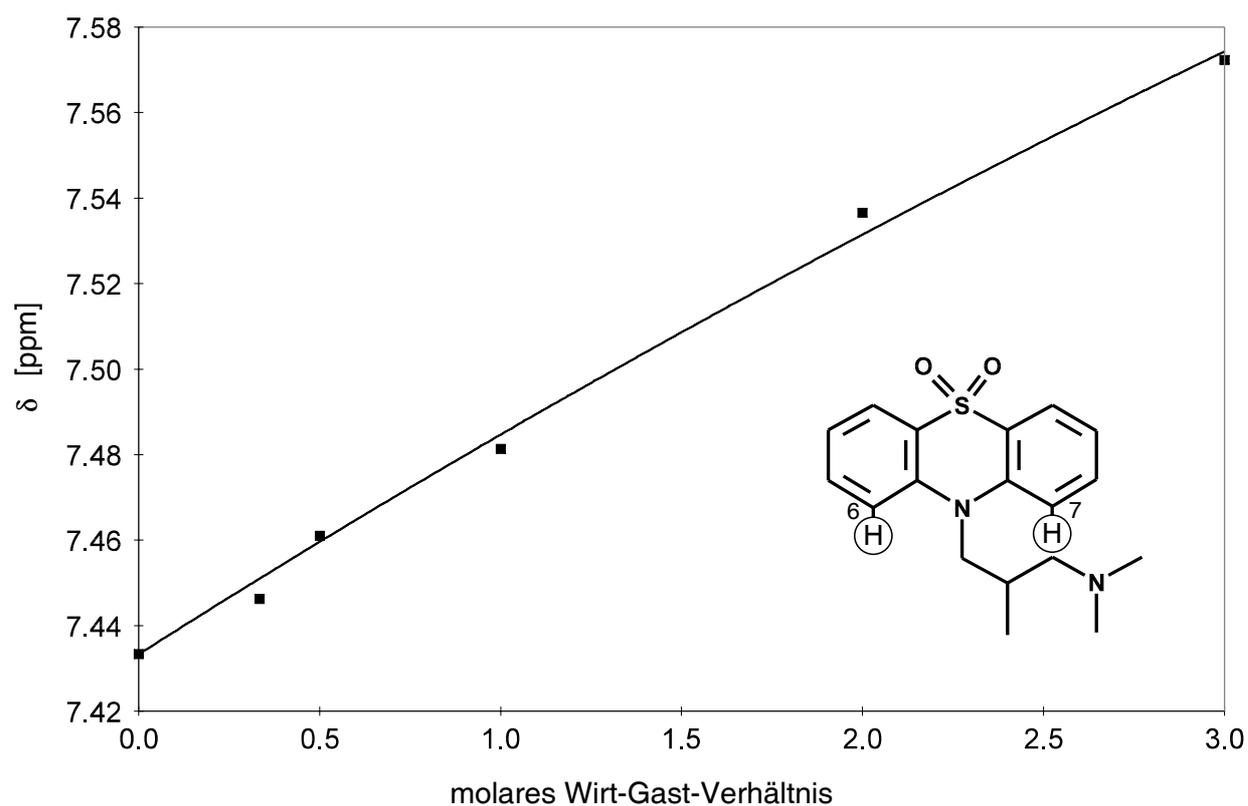


Abb. 89:  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Verschiebung  $\delta$  [ppm] der Protonen Nr. 6 und 7 von Oxomemazine (15mM) unter Zugabe von  $\alpha$ -Cyclodextrin, aufgetragen gegen das relative molare Wirt-Gast-Verhältnis

### 3.4.2.1 Selbstassoziation des Arzneistoffes, Konzentrationseffekte

Neben der Assoziation von Wirt und Gast ist bei amphiphilen Gästen im wäßrigen Medium die Assoziation Gast-Gast zu betrachten. Diese sollte sich bei unterschiedlicher Arzneistoffkonzentration sowohl durch unterschiedliche chemische Verschiebungen der Protonen des Gastes als auch in unterschiedlichen Bindungskonstanten zu erkennen geben. Jedoch ist dies noch nicht im Detail bestimmt worden, es wurden lediglich zwei Konzentrationsstufen für jeden Arzneistoff eingesetzt (5 mM bzw. 15 mM). Bisher waren solche Unterschiede bei verschiedenen Arzneistoffkonzentrationen in keinem der untersuchten Fälle zu beobachten.

### 3.4.2.2 „Side-on binding“ der 4H-Region von Arylringen an Cyclodextrine

Bei allen bisher ausgewerteten NMR-Spektren werden nach Zugabe der Cyclodextrine die Signale der Arylprotonen mehr oder weniger stark verschoben, während die Signale der aliphatischen Protonen nicht meßbar auf die Zugabe reagieren. Demnach sollten sich amphiphile Gäste bevorzugt mit der hydrophoben Arylregion in die Cavity der Cyclodextrin-Wirte einlagern. Bei polar substituierten Arylverbindungen (meist phenolische Mono- oder Dihydroxyverbindungen) sollte dieser hydrophobe Effekt fehlen, bei hochsubstituierten Arylverbindungen wird die Einlagerung sterisch behindert. Demgegenüber sollte nichts gegen ein mehr oder weniger tiefes Eindringen von unsubstituierten Arylregionen in die Cavity sprechen.

Tatsächlich zeigt auch die statistische Auswertung der CE-Daten einen deutlich sichtbaren Einfluss der Strukturmerkmale 3H und 4H sowohl auf den Trennfaktor (gemessen an der Erfolgsquote  $R_{suc}$ , Abb. 39), als auch auf die Retardierung (gemessen am Migrationsretardierungsfaktor  $R_m$ , Abb. 40), siehe frühere Kapitel. Von den 86 Analyten der Studie tragen 50 das Element 3H und 43 das Element 4H. Die relativen Anteile (58% bzw. 50%) an der Gesamtmenge der Analyten haben jedoch keinen Einfluss auf die in Abb. 39 und 40 gezeigten Werte, da diese jeweils den Anteil der erfolgreichen (Abb. 39) bzw. stark retardierten (Abb. 40) Analyten in den Klassen „Element vorhanden“ und „Element nicht vorhanden“ wiedergeben.

Wie beschrieben, haben die Motive 3H und auch 4H einen starken Einfluss auf die Erfolgsquote  $R_{suc}$  der Enantiomerentrennung.

Bei  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD wird die Erfolgsquote ebenfalls noch deutlich beeinflusst, aber nicht mehr so signifikant wie bei  $\alpha$ -CD. Die Berücksichtigung von Heterocyclen als Strukturmerkmal wurde hier aus Zeitgründen ausgespart, obwohl die Effekte dort vermutlich ebenso auftreten würden.

Auch das Kriterium der hohen Gesamtretardierung ( $R_m \geq 1.5$ ) ist abhängig von diesem Strukturmerkmal, siehe Abb. 40 oben. Bei 3H wird am  $\alpha$ -CD der größte Unterschied zwischen „Strukturelement vorhanden“ und „Strukturelement nicht vorhanden“ beobachtet. Mit Ausnahme des „Breitband-CSA“ HP- $\beta$ -CD erhöht sich bei allen CSAs die Chance für eine hohe Gesamtretardierung ( $R_m \geq 1.5$ ) bei Vorhandensein des Strukturelements 3H signifikant. Analog zeigt das Strukturelement 4H signifikante Unterschiede, wie bereits diskutiert wurde.

Wie bereits in Tab. 11 (siehe S. 90) und Abb. 38 (siehe S. 91) dargestellt wurde, zeigt  $\alpha$ -CD die geringsten Anteile hoher Gesamtretardierungen. Andererseits offenbart eine detaillierte Betrachtung, daß bestimmte Analyten, die von  $\alpha$ -CD gut erkannt werden, mit  $\beta$ -CD und  $\gamma$ -CD geringere  $R_m$ -Werte ergeben.

Tab. 20 zeigt das Beispiel Oxomemazine. Zwar ist dieser Gast für die Cavity von  $\alpha$ -CD zu groß, sodaß er nicht so tief eintaucht, jedoch paßt er auch in  $\beta$ -CD nicht ganz hinein, und bei  $\gamma$ -CD „schlackert“ er aufgrund der deutlich größeren Abmessungen der Cavity.

Tab. 20: Enantiomerentrennung und Gesamtretardierung von Oxomemazine mit den drei nativen Cyclodextrinen

| Cyclodextrin                     | $\alpha$ -CD | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD |
|----------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| Migrationstrennfaktor $\alpha_m$ | 1.063        | 1.019       | 1.000        |
| Gesamtretardierung $R_m$         | 2.13         | 2.08        | 1.58         |

Der Migrationstrennfaktor  $\alpha_m$  nimmt ebenfalls ab, ein möglicher Grund ist darin zu sehen, daß der laterale Abstand der polaren Gruppen am Cyclodextrin von  $\alpha$ -CD über  $\beta$ -CD zum  $\gamma$ -CD hin stetig zunimmt.

Aus den geometrischen Verhältnissen von Wirt und Gast (Abb. 90) ergibt sich die unterschiedliche Eintauchtiefe des Strukturelements 4H in die Cavity von  $\alpha$ - im Vergleich zu  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin, wobei im Fall von  $\gamma$ -CD auch eine laterale Bewegung („Schlackern“) möglich ist (siehe Abb. 91). In Kap. 3.6 werden wir sehen, daß neben der Einlagerung der Arylgruppe auch andere Bindungsmodi zu beobachten sind, die bei bestimmten Cyclodextrinen u.U. sogar vorherrschen.

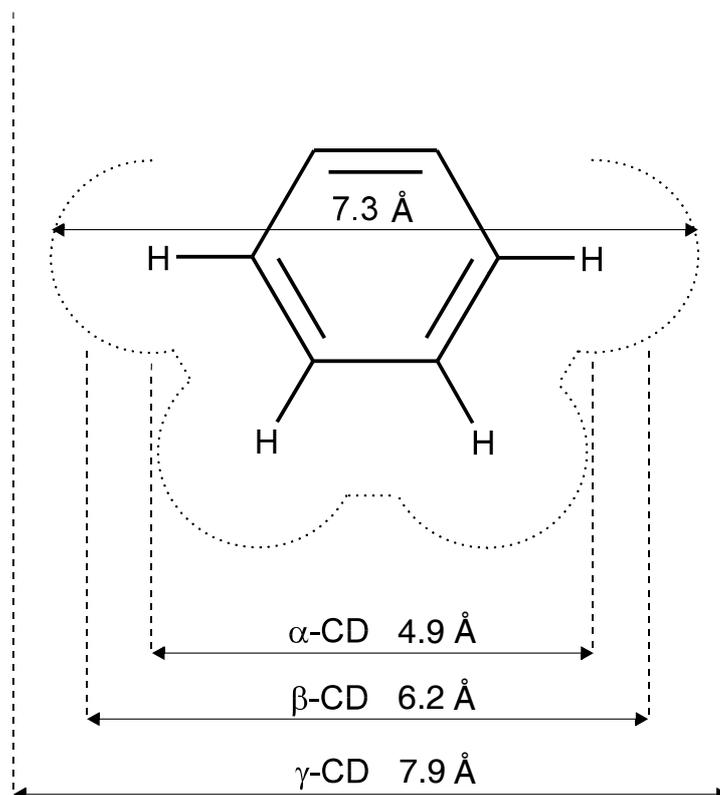


Abb. 90: Vergleich der Benzolgeometrie mit den Cavitydurchmessern von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin [48]

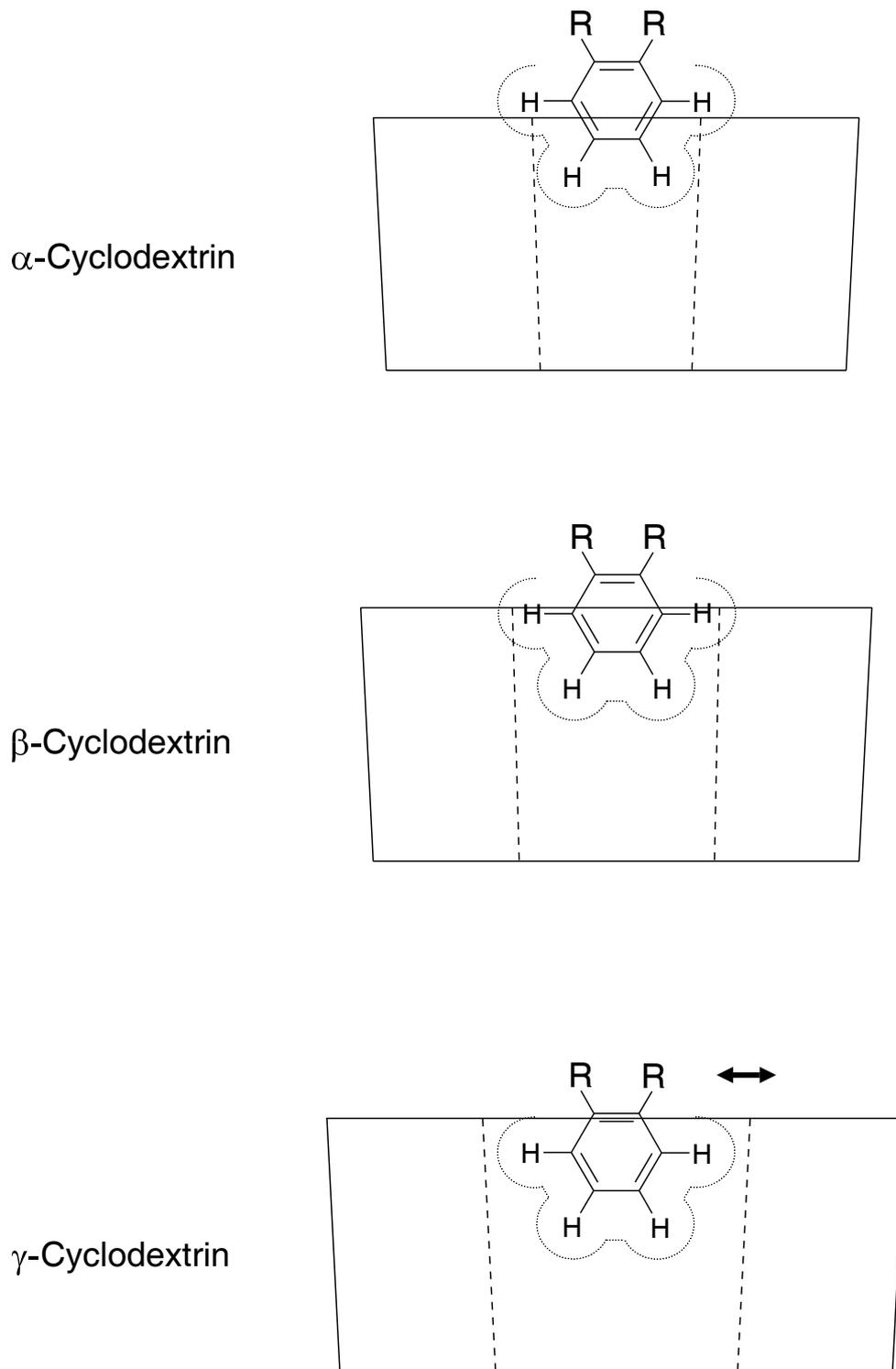


Abb. 91: Hypothetische Eintauchtiefe des Strukturelements 4H in die Cavity von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin; laterale Bewegung („Schlackern“) bei  $\gamma$ -Cyclodextrin

Wir bezeichnen diesen Bindungsmodus als „Side-on“-Komplex, wobei auch ausgedehnte polycyclische Systeme effektiv an einer Seite (drei bis vier C-Atome umfassend) von  $\alpha$ -Cyclodextrin komplexiert werden können (siehe Abb. 92).

Für Oxomemazine bedeutet dies, daß allenfalls einer der zwei Phenylringe der tricyclischen Seitenkette gleichzeitig mit der Kavität des jeweiligen Cyclodextrins wechselwirken kann.

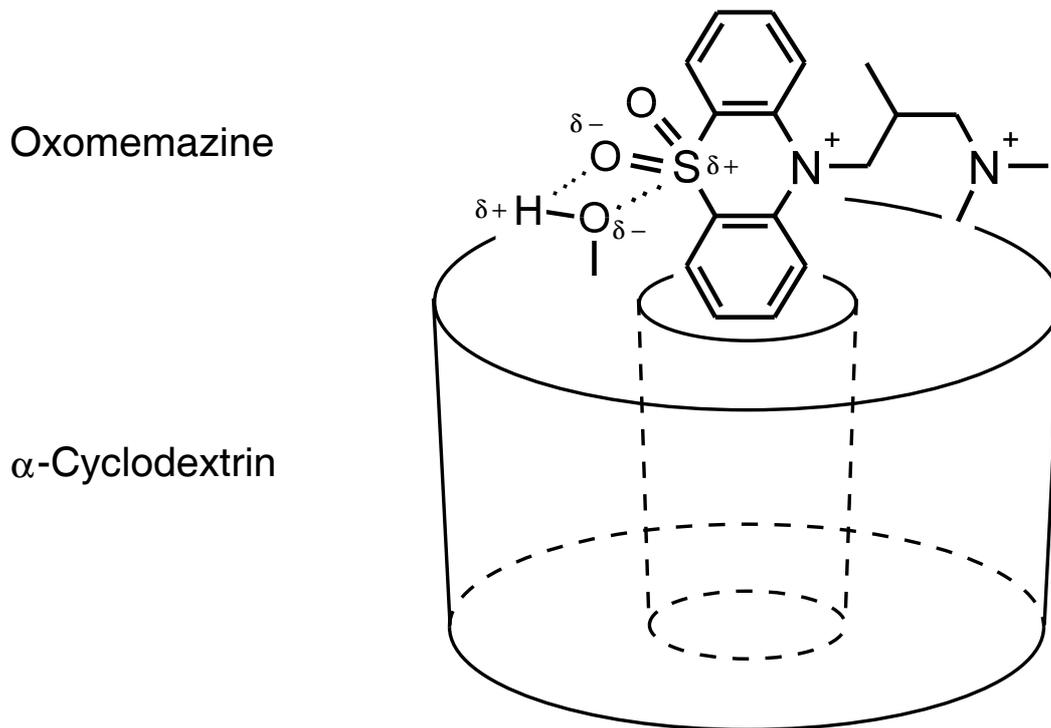
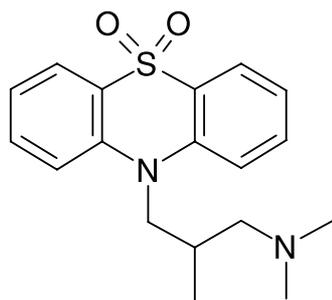
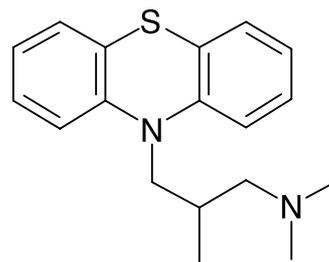


Abb. 92: Vorgeschlagenes Modell für den Wirt-Gast-Komplex aus Oxomemazine und  $\alpha$ -Cyclodextrin

Eine entscheidende Rolle bei der Erkennung der Enantiomeren in Oxomemazine scheint die Sulfonbrücke zu spielen. Vermutlich geht sie eine Wechselwirkung mit den Hydroxylgruppen des sekundären Randes ein, wobei sowohl Wasserstoffbrücken als auch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen eine Rolle spielen. Alimemazine, welches eine Thioether-Brücke anstelle der Sulfon-Brücke besitzt (Abb. 93), wird interessanterweise mit keinem der nativen CDs in die Enantiomeren getrennt, obwohl die Gesamtwechselwirkungen  $R_m$  sogar noch größer sind als bei Oxomemazine (Tab. 21).



Oxomemazine



Alimemazine

Abb. 93: Molekülstrukturen von Oxomemazine und Alimemazine

Tab. 21: Enantiomerentrennung und Gesamtretardierung von Alimemazine mit den drei nativen Cyclodextrinen

| Cyclodextrin                     | $\alpha$ -CD | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD |
|----------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| Migrationstrennfaktor $\alpha_m$ | 1.000        | 1.000       | 1.000        |
| Gesamtretardierung $R_m$         | 2.73         | 2.58        | 2.05         |

Diese Synergie der beiden polaren Gruppen von Oxomemazine in der Wechselwirkung mit den nativen Cyclodextrinen kann bei Alimemazine nicht stattfinden, denn die Sulfidbrücke wirkt eher lipophil und trägt daher nicht zur Diskriminierung der Enantiomeren bei.

Bei Trimipramine wird überraschenderweise mit  $\gamma$ -CD eine Enantiomerentrennung beobachtet, obwohl auch hier der  $R_m$ -Wert in der Reihe  $\alpha$ -CD >  $\beta$ -CD >  $\gamma$ -CD abnimmt (vgl. Tab. 22). Möglicherweise kommt hier der äußere Stickstoff der aliphatischen Seitenkette bei einem der beiden Enantiomeren auf unvorhergesehene Weise in eine günstige Orientierung zu einer Hydroxylgruppe am oberen Rand des Cyclodextrins (siehe Abb. 94).

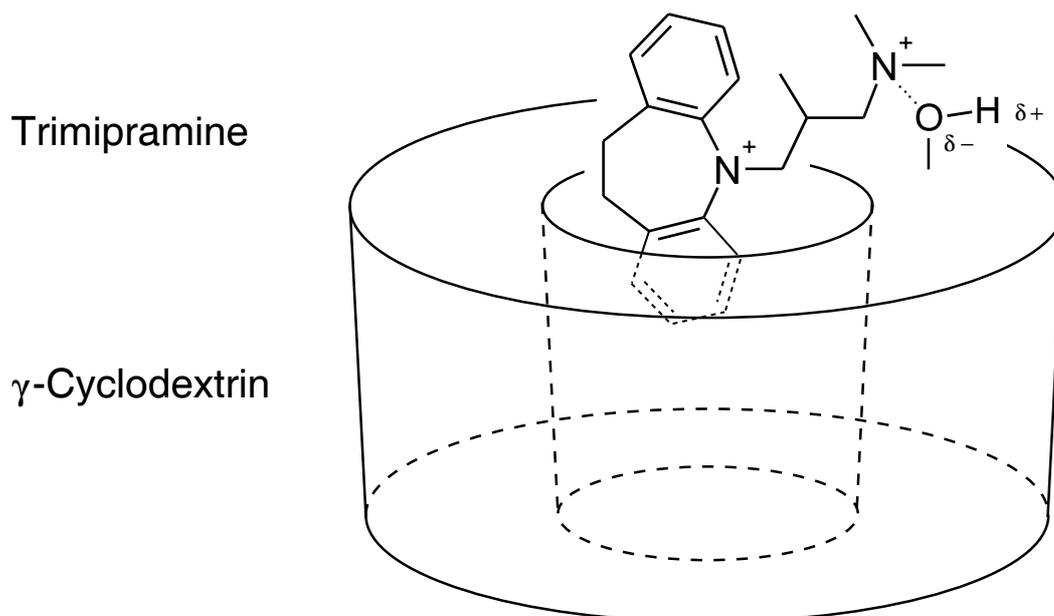


Abb. 94: Vorgeschlagenes Modell für die Wechselwirkung zwischen Trimipramine und  $\gamma$ -Cyclodextrin

Tab. 22: Enantiomertrennung und Gesamtretardierung von Trimipramine mit den drei nativen Cyclodextrinen

| Cyclodextrin                     | $\alpha$ -CD | $\beta$ -CD | $\gamma$ -CD |
|----------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| Migrationstrennfaktor $\alpha_m$ | 1.000        | 1.000       | 1.037        |
| Gesamtretardierung $R_m$         | 2.76         | 2.49        | 2.04         |

Zusammenfassend bleibt festzustellen, daß sich die Stärke der Wechselwirkung der einzelnen Arzneistoffe mit den eingesetzten Cyclodextrinen mit den strukturellen Gegebenheiten verstehen und vorhersagen läßt, siehe auch Kap. 3.6. Die relativ geringe Differenz der Wechselwirkung der Enantiomeren eines Arzneistoffes mit dem chiralen Cyclodextrin-Wirt wird indes von zahlreichen Details bestimmt, die sich im Einzelfall nur schwer prognostizieren lassen.

Detaillierte Untersuchungen auf molekularer Basis werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

## 3.5 Mikrokalorimetrie (MC)

### 3.5.1 Einführung

Alle Experimente wurden aufgrund der dort gesammelten Expertise [170, 171] in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Gerhard Wenz am Polymerinstitut der Universität Karlsruhe durchgeführt. Es wurde ein Titrationskalorimeter der Firma MicroCal Inc., Northampton, MA, USA, verwendet. Die Referenzzelle wurde komplett mit Puffer, die Probenzelle vollständig mit einer Lösung des Analyten in wäßrigem Puffer gefüllt. Eine Lösung des Liganden im gleichen Puffer wurde in 20 Portionen à 12.5 ml in die Probenzelle bei 25 °C injiziert. Der Wärmefluss  $q$  wurde berechnet, um die Wärme  $Q$  zu bestimmen. Die Wärme  $Q$  wurde mit der dazugehörigen Verdünnungswärme  $Q_0$  des Analyten korrigiert. Die Enthalpie  $\Delta H$  berechnet sich nach

$$\Delta H = Q - Q_0 = \int q dt - \int q_0 dt \quad (10)$$

Die Enthalpie wurde gegen das Verhältnis der Totalkonzentration von Substrat und Ligand ( $[S]/[L]$ ) aufgetragen. Die Funktion einer 1:1-Stöchiometrie [172, 173] wurde durch eine nichtlineare Regression an die Datenpunkte angepaßt, um Übereinstimmung festzustellen. Die Werte und die Fehler von  $K$ ,  $\Delta H^0$ , und  $N$  wurden mit einem Modul der Fa. Orion als Teil des Programms Origin 2.9 der Firma MicroCal. Inc, USA, berechnet.

Es wurden binäre Mischungen des jeweiligen Arzneistoffes mit jeweils einem bestimmten Cyclodextrin ( $\alpha$ -,  $\beta$ - bzw.  $\gamma$ -Cyclodextrin) untersucht. Die Werte von  $-\Delta G^0$ ,  $-\Delta H^0$  und  $\Delta S^0$  berechnen sich nach der Gibbs-Helmholz-Gleichung.

$$-\Delta G = -\Delta H + T\Delta S = RT \ln K \quad (11)$$

Die Fehler in  $\Delta G^0$  und  $\Delta S^0$  werden nach dem Gauß'schen Fehlerfortpflanzungsgesetz berechnet:

$$\sigma(y_i) = \Delta y_i = \pm \sqrt{\sum_{j=1}^m \left( \frac{\partial y_i}{\partial x_j} \right)^2 (\Delta x_j)^2} \quad (12)$$

Umformung:  $\Delta G = -RT \ln K$  (13)

Fehler:  $\Delta \Delta G = \pm \sqrt{\left(-\frac{RT}{K}\right)^2 \Delta K^2}$  (14)

$$T\Delta S = -\Delta G + \Delta H$$
 (15)

Fehler:  $\Delta(T\Delta S) = \pm \sqrt{\Delta \Delta H^2 + \Delta \Delta G^2}$  (16)

### 3.5.2 Ergebnisse und Diskussion: fünf Arzneistoffe mit drei nativen CDs

In Zusammenarbeit mit Susanne Wehrle aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Gerhard Wenz am Institut für Polymerchemie, Karlsruhe, wurden bisher 34 Mikrokalorimetrie-Experimente durchgeführt.

Es erfolgte die Titration von fünf Arzneistoffen (Gästen) mit den drei verschiedenen nativen Cyclodextrinen. Aus diesen Messungen können die thermodynamischen Parameter Enthalpie, Entropie und Bindungskonstante der entsprechenden Wirt-Gast-Komplexe berechnet werden. Alle Ergebnisse wurden in der Moleküldatenbank MC-Base niedergelegt. Eine vollständige Darstellung dieser Messungen inklusive eines Vergleiches mit Literaturdaten muß vertiefenden Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Nachfolgend wird auf die Messungen im System  $\alpha$ -Cyclodextrin/Oxomemazine näher eingegangen. Das entsprechende Datenblatt ist in Abb. 131 im Exp. Teil (siehe S. 340) gezeigt, die zugehörige Messung in Abb. 95 und 96 wiedergegeben. Im oberen Teil von Abb. 95 sieht man für jede Zugabe der Cyclodextrinlösung einen Puls nach unten, der der freigewordenen Wärmetönung entspricht. Diese setzt sich aus der Komplexbildungswärme und den Verdünnungswärmen der einzelnen Komponenten zusammen. Die Verdünnungswärme wiederum beinhaltet u.a. die Dissoziation von Wirt-Wirt- bzw. Gast-Gast-Aggregaten. Es wird also nicht die reine

Bildungswärme der Komplexe gemessen, sondern die Summe aller ablaufenden Vorgänge. Die Bestimmung von  $K$  sowie den dazugehörigen thermodynamischen Daten ist demnach nur dann verlässlich, wenn sowohl der Wirt als auch der Gast in den beiden Lösungen weitgehend monomolekular vorliegen.

Außerdem erscheint die Methode nicht exakt genug, um die beiden Enantiomere der Arzneistoffe getrennt einzusetzen und diese Messungen entsprechend zu interpretieren. Es wurde daher auf diese Einzelmessungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet und stets mit den Racematen gearbeitet.

Die mikrokalorimetrische Titration von Oxomemazine mit  $\alpha$ -CD wurde in der Datenbank MC-Base festgehalten (siehe Exp. Teil). Hierbei wurde eine 45 mM Lösung des  $\alpha$ -CD in 0.1M Phosphatpuffer (pH 2.5) bei 25 °C titriert mit einer 5.3 mM Lösung von Oxomemazine. Die Zeit pro Injektion betrug 10 s, der zeitliche Verlauf über mehrere Stunden ist in Abb. 95 gezeigt. Nach jeder Zugabe wird die freiwerdende Wärme pro Zeiteinheit in [ $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$ ] als Spike sichtbar, siehe Abb. 95, oben.

Die Punkte im unteren Teil der Abb. 95 zeigen die jeweils freiwerdende Wärmemenge in [ $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]. Mit jeder weiteren Zugabe nimmt erwartungsgemäß die freiwerdende Wärmemenge ab. Aus diesen Daten erhält man durch das Programm Origin/ITC die in Abb. 96 aufgelisteten kalorischen Werte. Hierbei lieferte die Annahme eines 1:1-Komplexes die geringsten Fehler. Die resultierende Bindungskonstante  $K = 13 \pm 6 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}$  weicht deutlich von den NMR-spektroskopisch bestimmten Werten ab. Dies liegt u.a. an den relativ hohen Meßfehlern in beiden Methoden, die bei derart schwachen Komplexen an ihre Grenzen stoßen.

Das Vorzeichen des Entropiebeitrags resultiert einerseits aus einer Erhöhung der Ordnung durch Komplexbildung und andererseits einer Erniedrigung der Ordnung durch Freisetzen der Solvathüllen von Wirt und Gast. Offenbar überwiegt im vorliegenden Beispiel, Oxomemazine mit  $\alpha$ -CD, die Zunahme der Ordnung durch Komplexbildung.

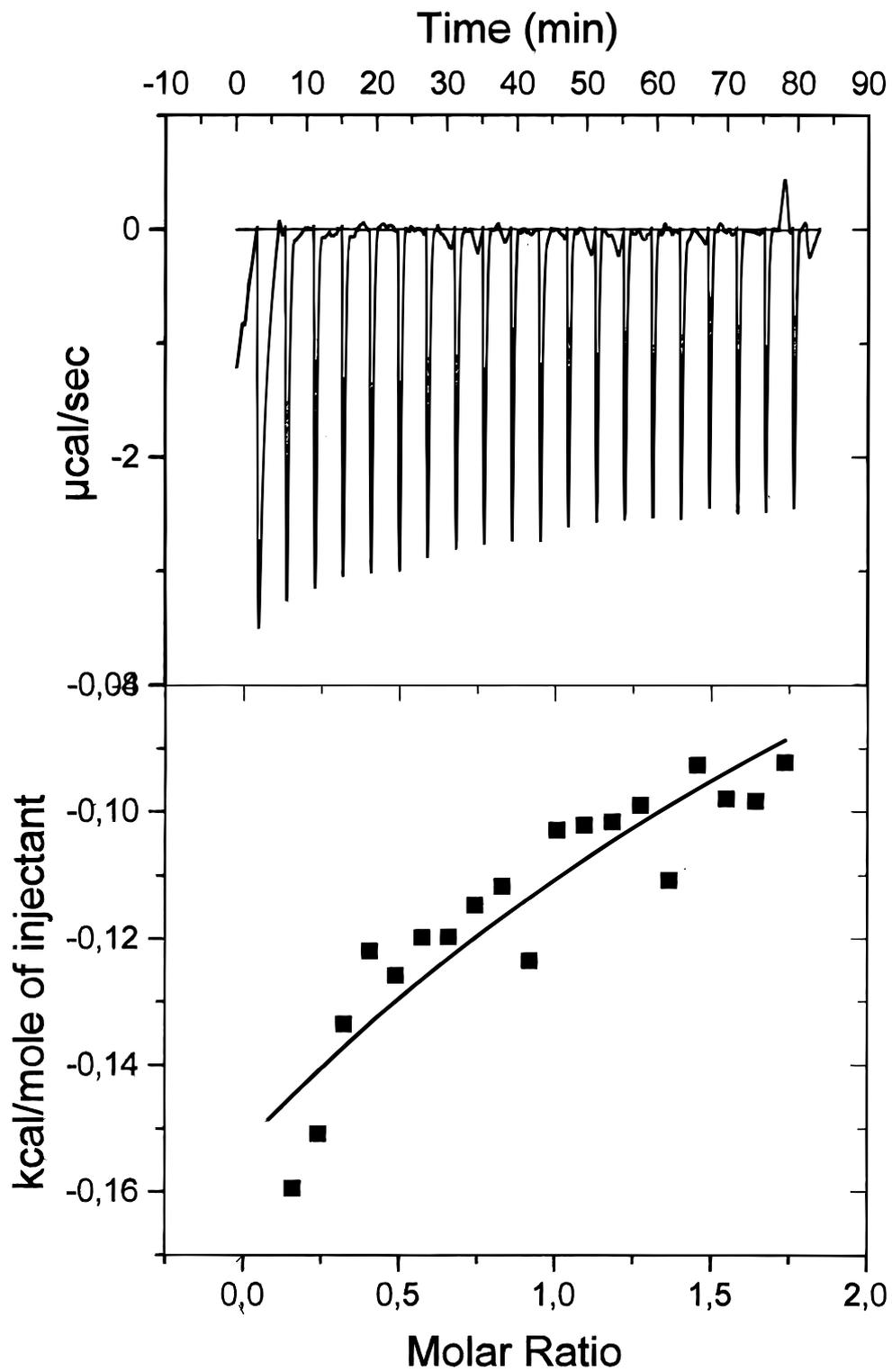


Abb. 95: Mikrokalorimetrische Titration von Oxememazine mit  $\alpha$ -CD; Bedingungen siehe Abb. 131 im Exp. Teil

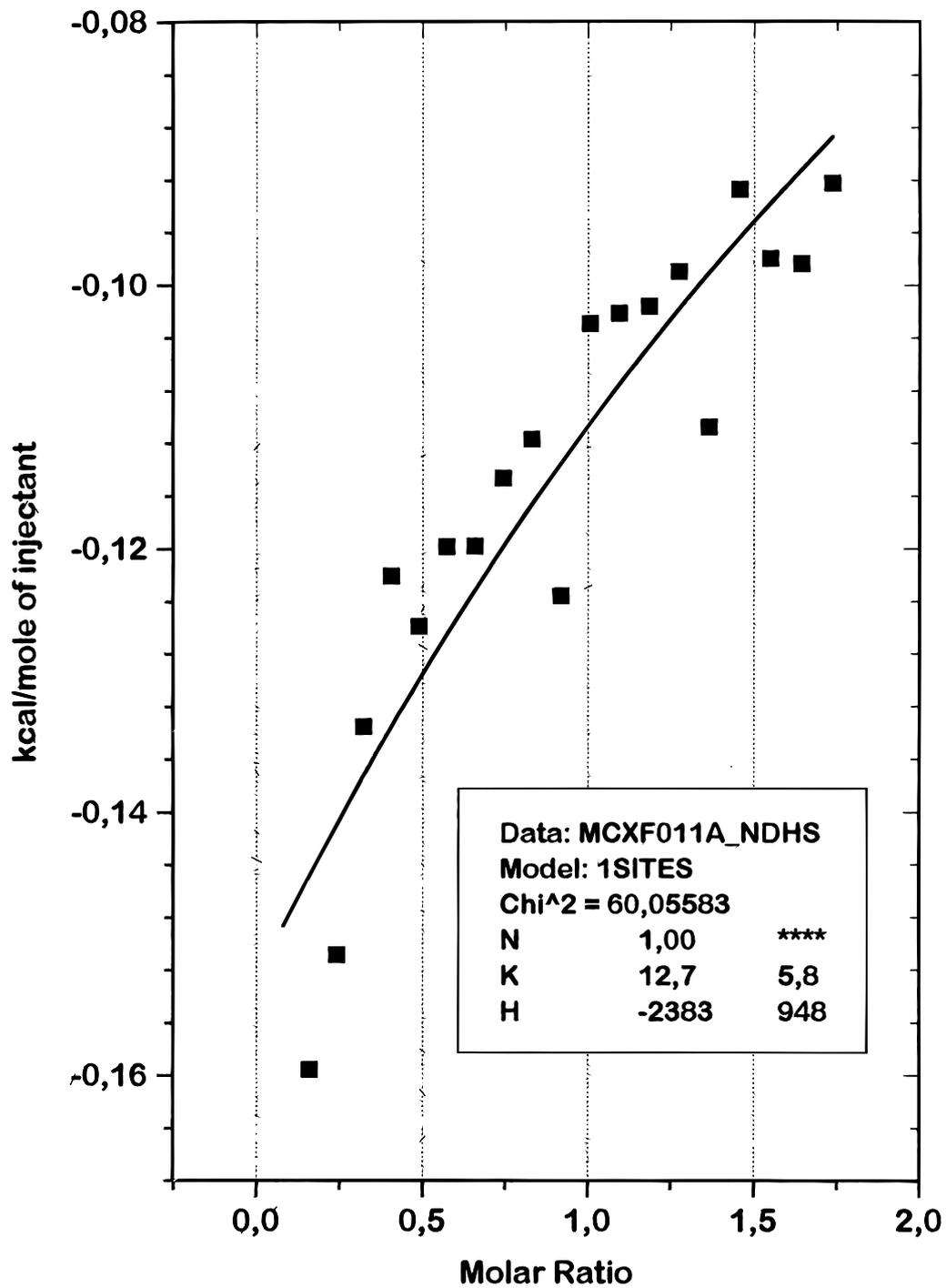


Abb. 96: Im Kasten: Komplexbildungsdaten, die aus der mikrokalorimetrischen Titrationskurve von Oxomemazine mit  $\alpha$ -CD (Abb. 95) mithilfe des Programms Origin/ITC gewonnen wurden; N = Molekularität, K = Komplexbildungskonstante, H = Bildungsenthalpie  $\Delta H^0$

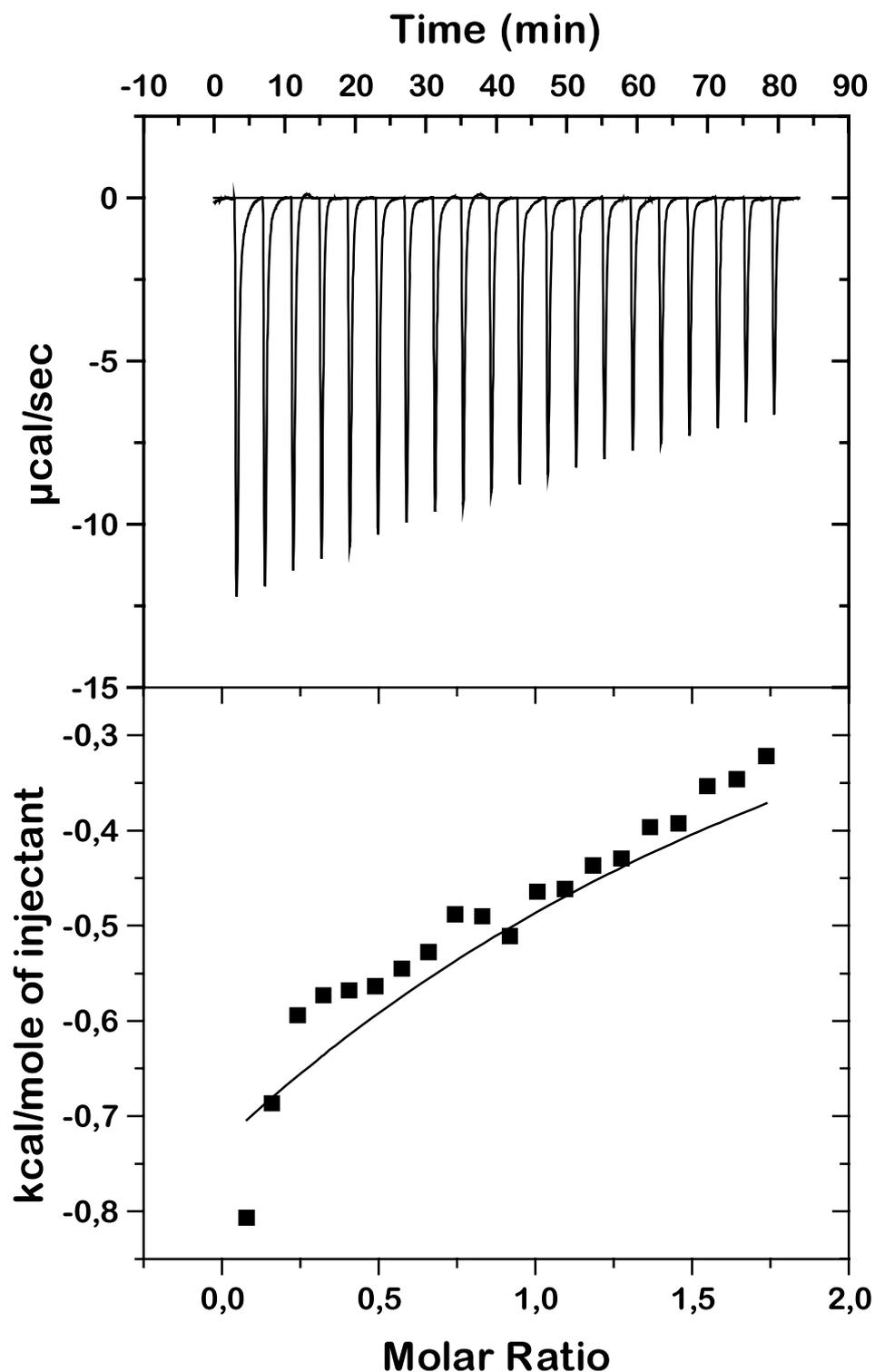


Abb. 97: Bild oben: Wärmefluss  $q$  beobachtet von einem OMEGA-Mikrokalorimeter während der Zugabe von  $\alpha$ -CD 45 mM im Phosphatpuffer pH 2.5 in 12.5 ml-Portionen zu 1.336 ml einer 5.3 mM Lösung von Ketamine bei 25 °C; Bild unten: Die Wechselwirkungsenthalpie, berechnet durch die Integration des Wärmeflusses  $q$ ; aus der Funktion eines 1:1-Komplexes errechnen sich für die Reaktion von Ketamine mit  $\alpha$ -CD die Werte:  $\Delta H^0 = -5600 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $K = 28 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}$

Tab. 23: Thermodynamische Parameter der Komplexbildung von nativen Cyclodextrinen mit verschiedenen Arzneistoffen; es wurden jeweils die Racemate eingesetzt, die Meßwerte sind daher näherungsweise die Mittelwerte der Enantiomeren; die Meßtemperatur beträgt in allen Fällen 25 °C

| CD   | Arzneistoff | Wirt:<br>Gast | pH  | K<br>[l·mol <sup>-1</sup> ] | -ΔG <sup>0</sup><br>[cal·mol <sup>-1</sup> ] | -ΔH <sup>0</sup><br>[cal·mol <sup>-1</sup> ] | TΔS <sup>0</sup><br>[cal·mol <sup>-1</sup> ] |
|------|-------------|---------------|-----|-----------------------------|--|--|--|
| α-CD | Alprenolol  | 1:1           | 2.5 | 84 ± 15                     | 2628 ± 105                                   | 4406 ± 921                                   | -1778 ± 927                                  |
| β-CD | Alprenolol  | 1:1           | 2.5 | 251 ± 27                    | 3275 ± 64                                    | 4300 ± 282                                   | -1025 ± 289                                  |
| γ-CD | Alprenolol  | 1:1           | 2.5 | 113 ± 27                    | 2802 ± 142                                   | 258 ± 33                                     | 2544 ± 145                                   |
| α-CD | Homatropine | 1:1           | 2.5 | 84 ± 59                     | 2625 ± 417                                   | 712 ± 407                                    | 1913 ± 583                                   |
| β-CD | Homatropine | 1:1           | 2.5 | 234 ± 42                    | 3233 ± 106                                   | 2082 ± 235                                   | 1151 ± 258                                   |
| γ-CD | Homatropine | 1:1           | 2.5 | 102 ± 33                    | 2741 ± 192                                   | 321 ± 57                                     | 2420 ± 200                                   |
| α-CD | Ketamine    | 1:1           | 2.5 | 28 ± 5                      | 1969 ± 107                                   | 5600 ± 775                                   | -3631 ± 782                                  |
| β-CD | Ketamine    | 1:1           | 2.5 | 204 ± 15                    | 3152 ± 44                                    | 3332 ± 160                                   | -180 ± 166                                   |
| γ-CD | Ketamine    | 1:1           | 2.5 | 143 ± 41                    | 2942 ± 170                                   | 1147 ± 164                                   | 1795 ± 236                                   |
| α-CD | Oxomemazine | 1:1           | 2.5 | 13 ± 6                      | 1506 ± 280                                   | 2383 ± 948                                   | -877 ± 988                                   |
| β-CD | Oxomemazine | 1:1           | 2.5 | 348 ± 97                    | 3469 ± 165                                   | 4269 ± 939                                   | -800 ± 953                                   |
| γ-CD | Oxomemazine | 2:1           | 2.5 | 75 ± 5                      | 2562 ± 39                                    | 5240 ± 220                                   | -2678 ± 223                                  |
| γ-CD | Oxomemazine | 1:1           | 7.2 | 865 ± 360                   | 4008 ± 247                                   | 1816 ± 302                                   | 2192 ± 390                                   |

Die mikrokalorimetrische Titration von Ketamine mit  $\alpha$ -CD wird in Abb. 97 gezeigt. Hierbei wurde eine 45 mM Lösung des  $\alpha$ -CD in 0.1M Phosphatpuffer (pH 2.5) bei 25 °C titriert mit einer 5.3 mM Lösung von Ketamine. Wie beim Oxomemazine betrug die Zeit pro Injektion nur wenige Sekunden; der zeitliche Verlauf über mehrere Stunden wurde mit Origin/ITC ausgewertet und die in Tab. 23 aufgelisteten Parameter berechnet. Diese wurden für alle drei nativen CDs ermittelt und im Enthalpie-Entropie-Diagramm aufgetragen, siehe Abb. 98.

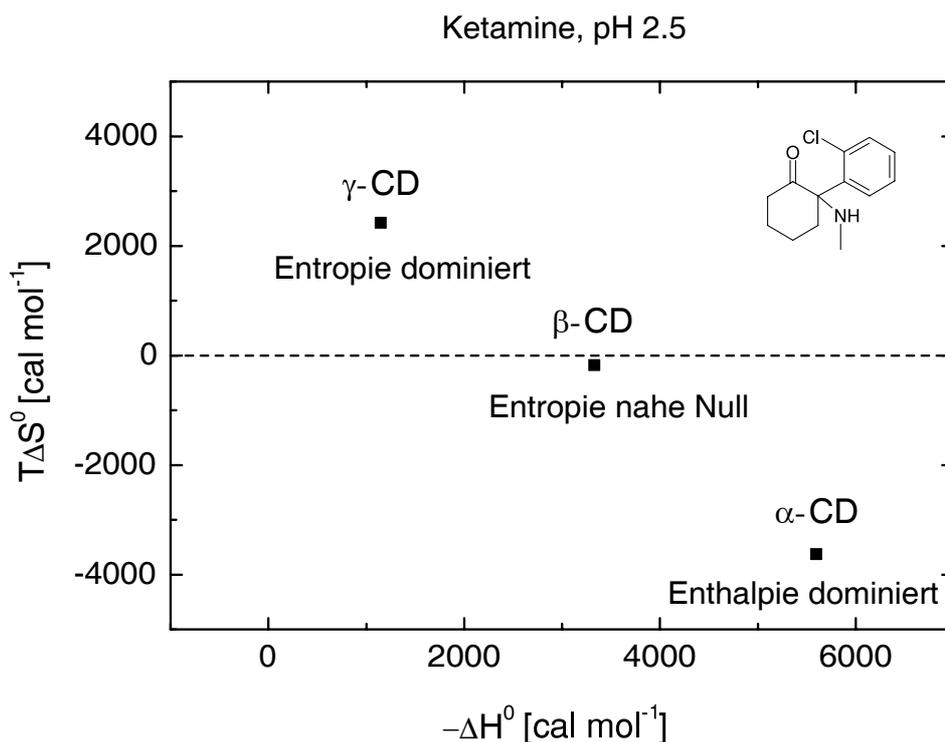


Abb. 98: Enthalpie-Entropie-Diagramm der Komplexbildung von Ketamine mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in Phosphatpuffer (pH 2.5), gemessen durch Mikrokalorimetrie

Die Abbildung zeigt, daß die Wechselwirkung von  $\alpha$ -CD mit Ketamine durch den Enthalpieterm  $-\Delta H^0$  dominiert wird; der Entropieterm  $T\Delta S^0$  ist hier stark negativ, die resultierende Freie Enthalpie  $-\Delta G^0$  der Komplexbildung von  $\alpha$ -CD mit Ketamine im wäßrigen System bei pH 2.5 ist daher relativ gering. Entsprechend ist auch die Komplexbildungskonstante  $K = 28 \pm 5 \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}$  relativ klein. Ganz anders sind die Verhältnisse beim System Ketamine mit  $\gamma$ -CD. Hier ist der Term  $-\Delta H^0$  sehr viel kleiner; offenbar hat der Arzneistoff keinen so intensiven Kontakt mit der Cavity des Cyclodextrins („Schlackern“, siehe Abb. 91); darüberhinaus wird bei der Bildung des Wirt-Gast-Komplexes zwischen Cyclodextrin und Arzneistoff das in der Cavity befindliche Hydratwasser freigesetzt.

Die Größe der Kavitäten der Cyclodextrine steigt von  $\alpha$ -CD über  $\beta$ -CD nach  $\gamma$ -CD an (siehe Abb. 90 und 91). Je größer die Kavität, desto mehr Wasser befindet sich in ihr. Wenn ein Analyt (Gast) mit dem Cyclodextrin interagiert, so wird das Wasser aus der Kavität verdrängt und die Entropie (ein Maß für die Freiheitsgrade des Gesamtsystems) steigt an, siehe Abb. 99.

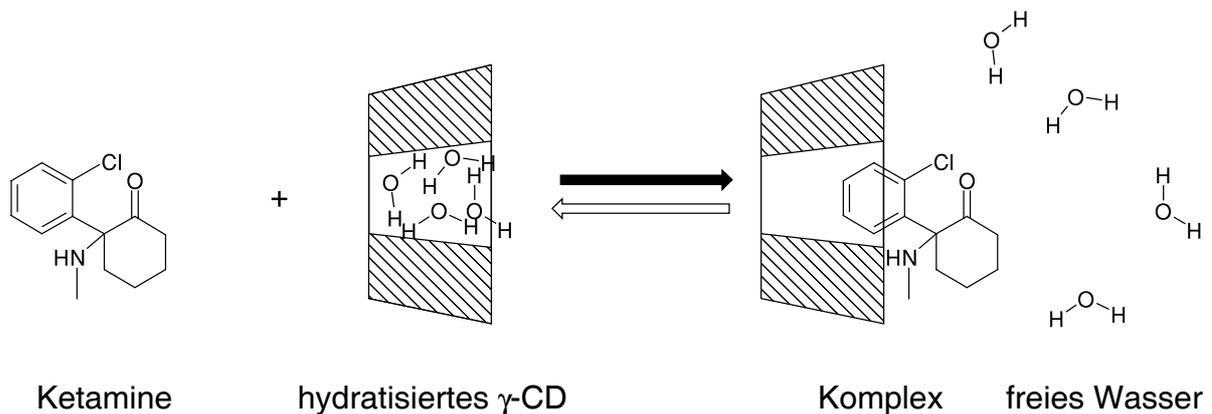


Abb. 99: Zunahme der Entropie am Beispiel der Komplexbildung von Ketamine mit einem hydratisierten Cyclodextrin; das Gleichgewicht liegt auf der rechten Seite und ist im Fall von  $\gamma$ -CD entropiedominiert

Zwar wird hierbei die Bildungsenthalpie des eingeschlossenen Wasserclusters verbraucht, jedoch wird durch die zusätzlichen Freiheitsgrade des freigesetzten Hydratwassers zusätzliche Entropie generiert. Wie im Folgenden gezeigt wird, ist die Wechselwirkung mit  $\gamma$ -CD in allen untersuchten Beispielen stets von einer positiven Bildungsentropie begleitet. Von allen drei Cyclodextrinen ist daher das  $\gamma$ -CD am ehesten geeignet, die Arzneistoff-Rezeptor-Wechselwirkung abzubilden, die dem ersten Schritt einer Enzymreaktion, nämlich der Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes, ähnlich ist. Die Mikrokolorimetrie liefert daher einen wesentlichen Beitrag zur Erreichung des Ziels der vorliegenden Dissertation, mit dem Arzneistoff-Cyclodextrin-Modell die oben genannten biochemischen Vorgänge abzubilden und einer stringenten experimentellen Auswertung zugänglich zu machen.

Beim Ketamine tritt bei der Wechselwirkung mit  $\beta$ -CD eine schwach negative Bildungsentropie auf, die in Abb. 98 mit „nahe Null“ bezeichnet wird. Daher ist hier die Freie Bildungsenthalpie  $-\Delta G^0$  nahezu gleich der Bildungsenthalpie  $-\Delta H^0$ .

Ein Balkendiagramm zu den thermodynamischen Parametern der Wechselwirkung von Ketamine mit den drei nativen Cyclodextrinen ist in Abb. 100 gezeigt.

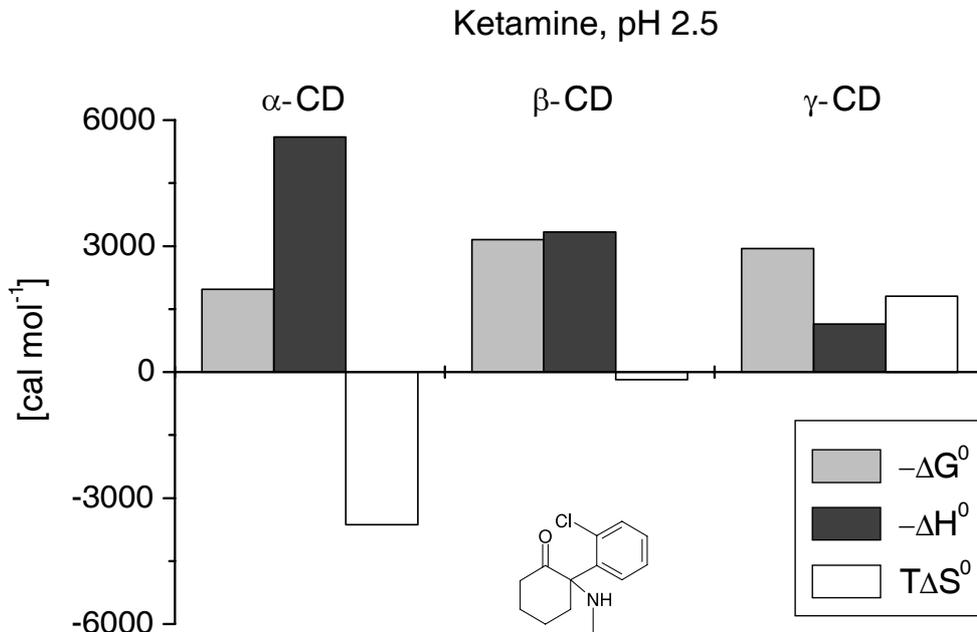


Abb. 100: Thermodynamische Daten der Komplexbildung von Ketamine mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in Phosphatpuffer (pH 2.5), gemessen durch Mikrokalorimetrie

Das Balkendiagramm (siehe Abb. 100) zeigt einen stetigen Trend der thermodynamischen Werte in Abhängigkeit von der Ringgröße  $n$  der Cyclodextrine. Mit zunehmendem  $n$  (von 6 bis 8) nimmt der Enthalpieterm  $-\Delta H^0$  in der Reihenfolge  $\alpha$ -CD >  $\beta$ -CD >  $\gamma$ -CD ab, und der Entropieterm  $T\Delta S^0$  in der Reihenfolge  $\alpha$ -CD <  $\beta$ -CD <  $\gamma$ -CD zu. Der Term der Freien Enthalpie  $-\Delta G^0$  zeigt bedeutend geringere Schwankungen um einen positiven Wert, die Komplexbildungskonstante  $K$  schwankt entsprechend von ca. 30 bis ca. 200.

Die anderen Beispiele zeigen einen ähnlichen Trend, mit einigen Abweichungen, die auch von Meß- oder Auswertefehlern herrühren könnten. Geringere Fehler zeigt die Freie Enthalpie  $-\Delta G^0$ , siehe Abb. 101, bzw. die entsprechende Komplexbildungskonstante  $K$ , siehe Abb. 102. Zur Stöchiometrie der Komplexe siehe Abb. 107.

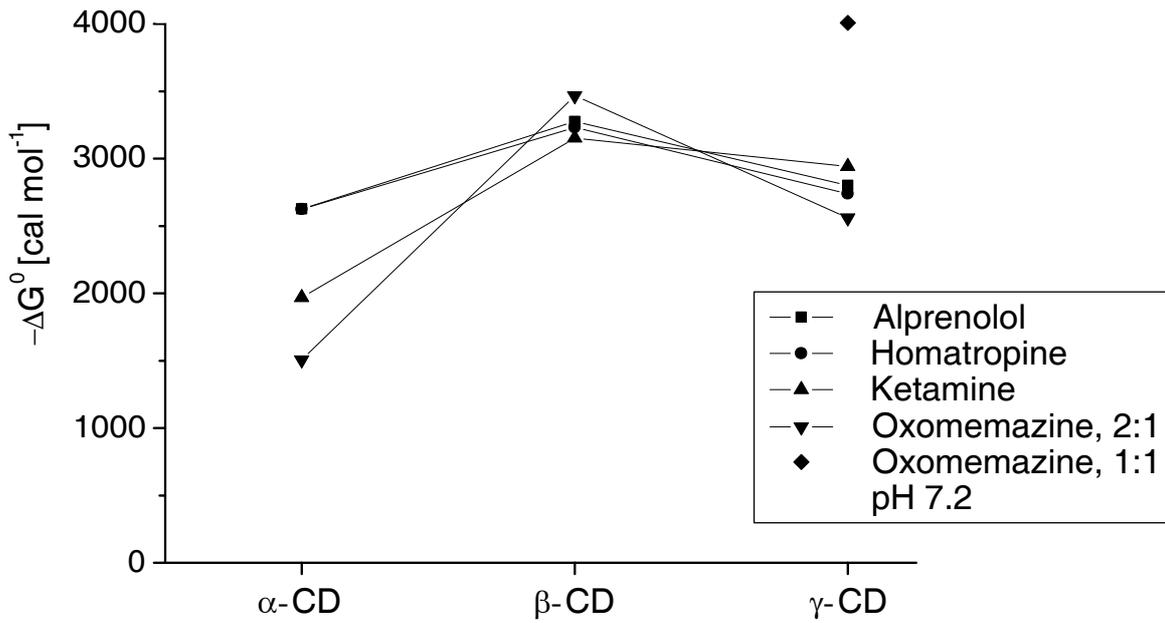


Abb. 101: Freie Bildungsenthalpie  $-\Delta G^0$  der Wirt-Gast-Komplexe von Arzneistoffen (1:1) mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD im wässrigen Phosphatpuffer, pH 2.5; bei Oxomemazine wurde mit  $\gamma$ -CD zusätzlich der 2:1-Komplex ausgewertet

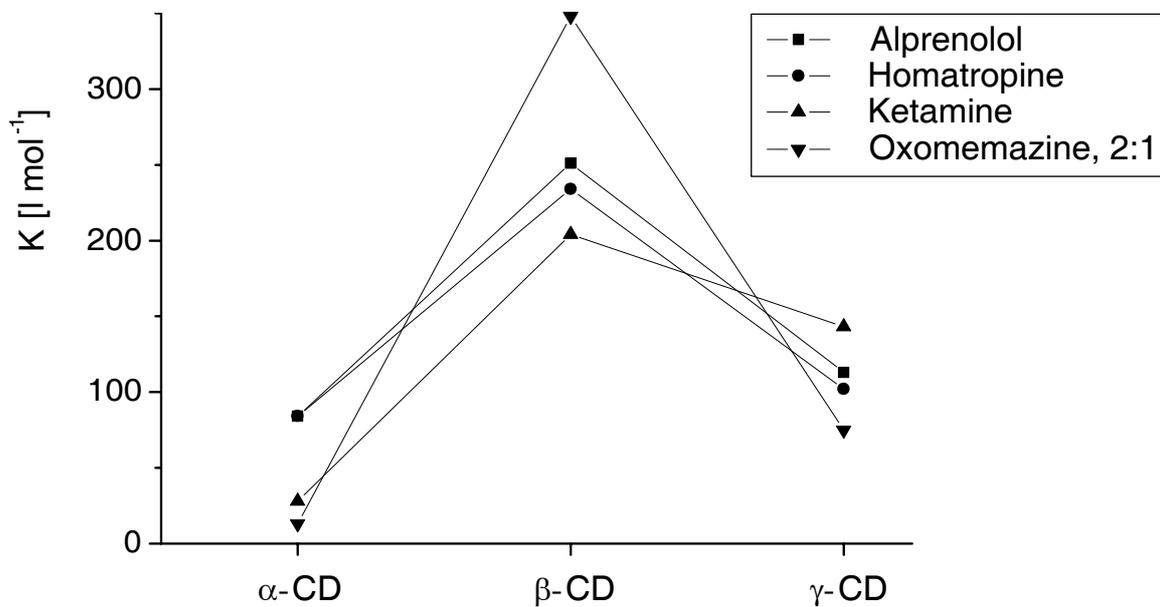


Abb. 102: Komplexbildungskonstante  $K$  der Wirt-Gast-Komplexe von Arzneistoffen (1:1) mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD im wässrigen Phosphatpuffer, pH 2.5; bei Oxomemazine wurde mit  $\gamma$ -CD nur der 2:1-Komplex eingetragen

Bei allen Arzneistoffen ergibt sich dasselbe Muster. Die schwächsten Komplexe bilden sich mit  $\alpha$ -CD, weil hier die Bildungsentropie sehr ungünstig zu Buche schlägt. Die stärksten Komplexe werden mit  $\beta$ -CD beobachtet, weil hier die Bindungsenthalpie  $-\Delta H^0$  noch relativ hoch ist; der Term der Bindungsentropie  $T\Delta S^0$  ist jedoch sehr gering, die resultierende Freie Bindungsenthalpie  $-\Delta G^0$  erreicht daher mit  $\beta$ -CD ein Maximum. Mit  $\gamma$ -CD ist die Komplexbildung wieder etwas schwächer, obwohl hier die Freisetzung des in der Cavity gebundenen Wassers eine stark positive Bindungsentropie bewirkt; Ursache des Rückgangs in der Freien Bindungsenthalpie ist die schlechtere Paßform im Wirt-Gast-Komplex, sowie der Energieaufwand für das Strippen der Hydrathülle von Wirt und Gast. Die Situation bei einzelnen Arzneistoffen wird im Folgenden detailliert dargestellt.

Die Wechselwirkung von Alprenolol mit den nativen Cyclodextrinen bei pH 2.5 zeigt ein analoges Bild, siehe Abb. 103. Aufgrund der erheblichen Meßfehler sind die Werte hier mit Unsicherheiten behaftet; der allgemeine Trend wird trotzdem sichtbar, siehe auch das Balkendiagramm in Abb. 104.

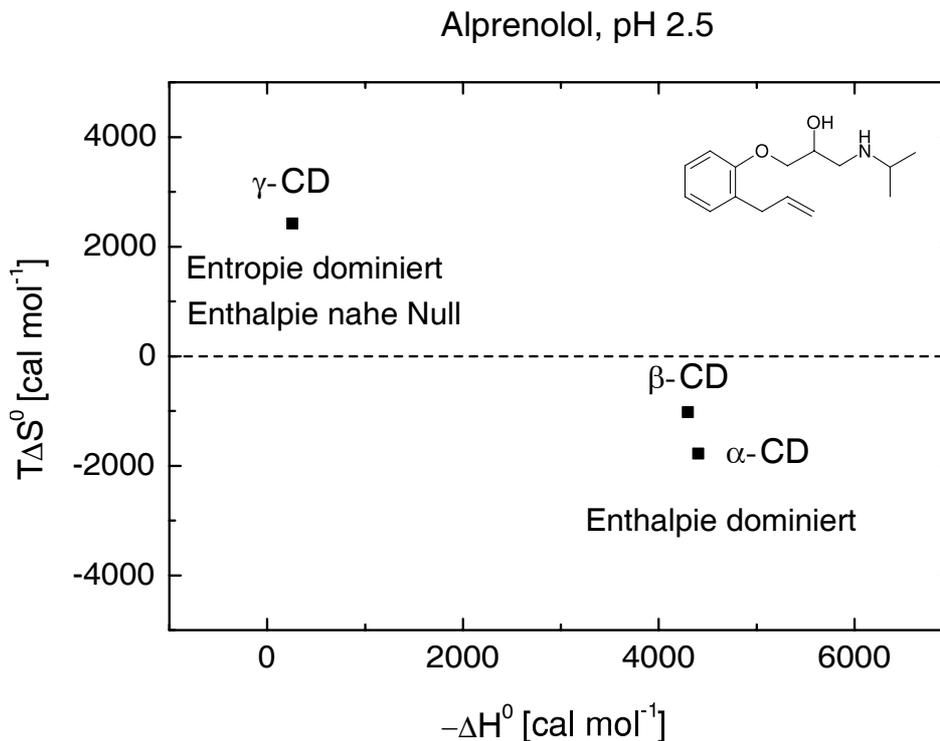


Abb. 103: Enthalpie-Entropie-Diagramm der Komplexbildung von Alprenolol mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in Phosphatpuffer (pH 2.5), gemessen durch Mikrokalorimetrie

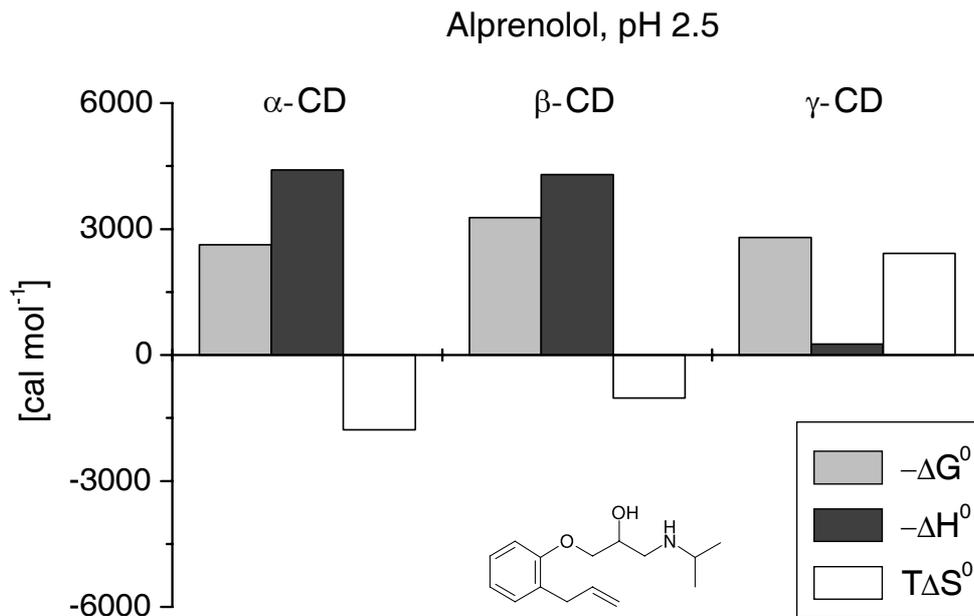


Abb. 104: Thermodynamische Daten der Komplexbildung von Alprenolol mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in Phosphatpuffer (pH 2.5), gemessen durch Mikrokalorimetrie

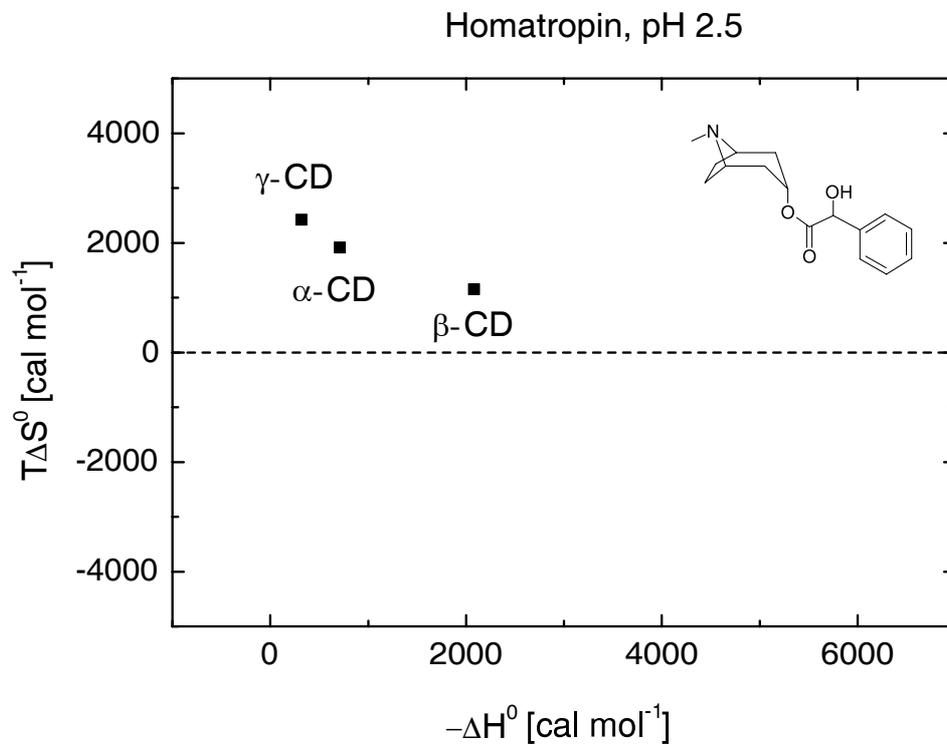


Abb. 105: Enthalpie-Entropie-Diagramm der Komplexbildung von Homatropine mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in Phosphatpuffer (pH 2.5), gemessen durch Mikrokalorimetrie

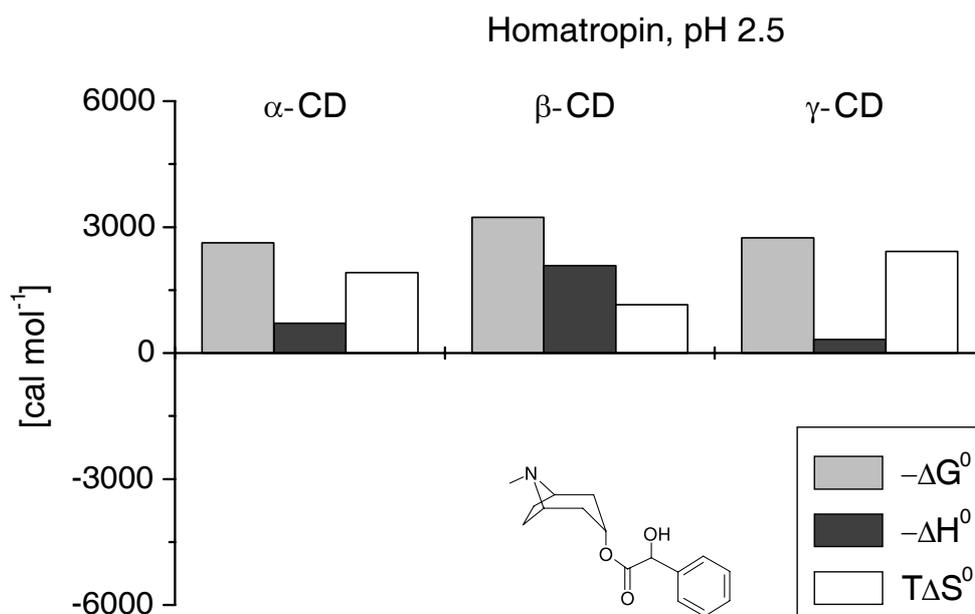


Abb. 106: Thermodynamische Daten der Komplexbildung von Homatropine mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in Phosphatpuffer (pH 2.5), gemessen durch Mikrokalorimetrie

Beim Homatropine (Abb. 105, 106) ist die rechnerische Aufspaltung in die Terme Bildungsenthalpie  $-\Delta H^0$  und Bildungsentropie  $T\Delta S^0$  mit relativ großen Meß- und Auswertefehlern behaftet, daher wird von einer detaillierten Betrachtung abgesehen. Das generelle Bild bleibt insofern bestehen, als beim  $\gamma$ -CD eine sehr kleine Bildungsenthalpie  $-\Delta H^0$  und eine relativ große Bildungsentropie  $T\Delta S^0$  beobachtet wird.

Auch beim Oxomemazine wird der allgemeine Trend bestätigt, siehe Abb. 108 und Abb. 109. Hier kommt die Komplikation hinzu, daß mehrere Stöchiometrien des Wirt-Gast-Komplexes mit  $\gamma$ -CD auftreten können, siehe Abb. 107.

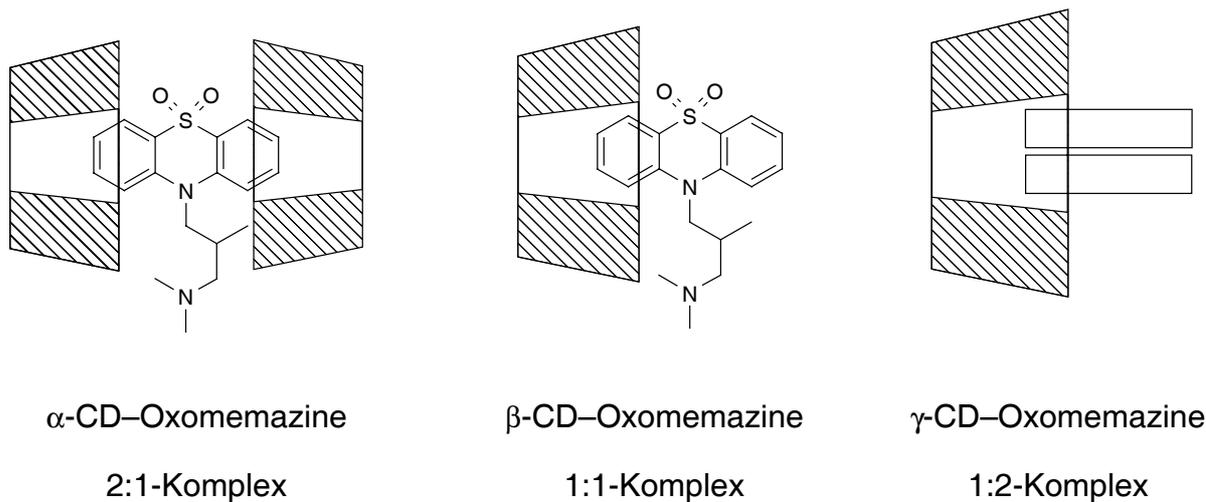


Abb. 107: Stöchiometrien von Cyclodextrinkomplexen am Beispiel von Oxomemazine mit nativen CDs ( $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin)

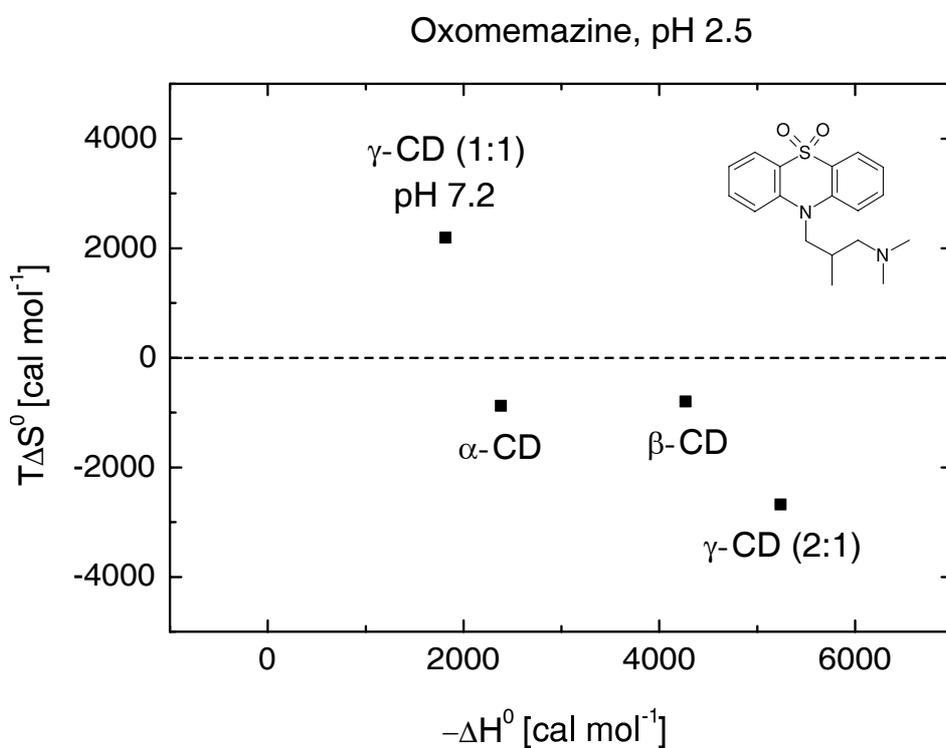


Abb. 108: Enthalpie-Entropie-Diagramm der Komplexbildung von Oxomemazine mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in Phosphatpuffer (pH 2.5), gemessen durch Mikrokalorimetrie

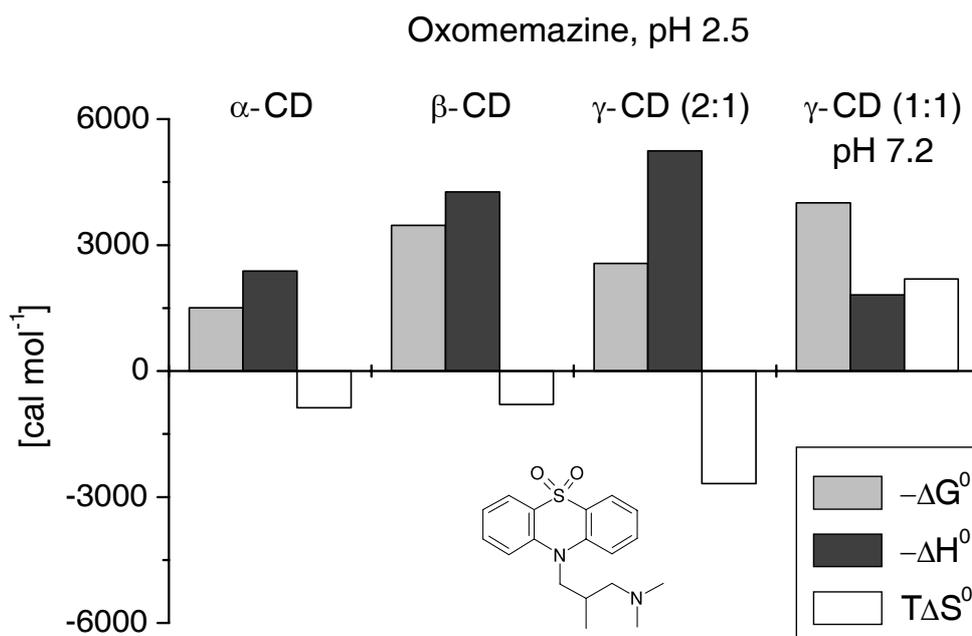


Abb. 109: Thermodynamische Daten der Komplexbildung von Oxomemazine mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD in Phosphatpuffer (pH 2.5), gemessen durch Mikrokalorimetrie

Im 1:1-Komplex mit  $\gamma$ -CD liegt der Datenpunkt an der erwarteten Stelle hoher positiver Bildungsentropie, aufgrund der Freisetzung des Hydratwassers von  $\gamma$ -CD. Im 2:1-Komplex tritt ein ungewöhnlich hoher negativer Term der Bildungsentropie  $T\Delta S^0$  auf. Hier treten drei Partner miteinander in Wechselwirkung, ein entsprechend hoher Verlust an Freiheitsgraden ist die Folge. Inwiefern der pH-Wert die Stöchiometrie signifikant beeinflusst, wurde hier wie auch in anderen Fällen noch nicht ausreichend untersucht.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Mikrokalorimetrie sehr hilfreich ist bei der Untersuchung der Wechselwirkung von Cyclodextrin-Wirt und Arzneistoff-Gast. Diese Befunde werden im folgenden Kapitel abgerundet durch molekulardynamische Untersuchungen.

## 3.6 Molekulardynamik-Simulationen (MD)

### 3.6.1 Einführung

Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts [174] war es bereits gängige Praxis, die Dynamik molekularer Systeme mit dem Computer zu simulieren. Bei Moleküldynamik (MD)-Simulationen [175] löst man *Newtons* Bewegungsgleichungen für ein molekulares System, wobei die Trajektorien aller im System vorhandenen Atome erhalten werden. Aus diesen atomaren Trajektorien kann eine Vielzahl von Eigenschaften berechnet werden. Computersimulationen molekularer Systeme haben das Ziel, *makroskopisches* Verhalten aus *mikroskopischen* Wechselwirkungen zu errechnen.

Eines der beiden grundlegenden Probleme auf dem Gebiet der Modellierung und Simulation molekularer Systeme besteht darin, den riesigen Konfigurationsraum, der von allen möglichen Molekülkonformationen aufgespannt wird, auf effiziente Weise nach jenen Bereichen global niedriger (Freier) Enthalpie zu durchsuchen, die von einem molekularen System im thermischen Gleichgewicht besetzt sind. Das andere Grundproblem ist die Ableitung einer hinreichend exakten Energiefunktion oder eines Kraftfeldes für Wechselwirkungen im zu untersuchenden molekularen System. Die Kunst der Computersimulation besteht auch darin, die unvermeidbaren Annahmen, Näherungen und Vereinfachungen für das molekulare Modell und den Rechenvorgang so zu treffen, daß ihre jeweiligen Beiträge zur Gesamtungenauigkeit von ähnlicher Größe sind, ohne dabei die interessierende Systemeigenschaft signifikant zu beeinflussen [174].

Die Vorhersage von Eigenschaften komplexer Molekülsysteme mit Computersimulationen ist sicher zu ungenau, um die Messung der Eigenschaften aufzugeben. Ist eine Messung nicht allzu schwierig, so ist sie stets einer mittels einer Simulation getroffenen Vorhersage vorzuziehen. Der praktische Nutzen von Computersimulationen liegt nicht in der (noch weit entfernten) Möglichkeit, Messungen zu *ersetzen*, sondern vielmehr in ihrer Fähigkeit, Experimente zu *ergänzen*.

Wir halten Computersimulationen komplexer Molekülsysteme für nützlich, weil sie das Verständnis der Beziehung zwischen *mikroskopischen* Eigenschaften und *makroskopischem* Verhalten ermöglichen. In den letzten Jahren ist die Computersimulation zu einem Standardwerkzeug für die Bestimmung der *räumlichen Molekülstruktur* auf der Grundlage von Röntgenbeugungs- oder 2D-NMR-Daten geworden. Unter günstigen Bedingungen können Computersimulationen auch dazu verwendet werden, *quantitative Abschätzungen* von Größen wie Bindungskonstanten von Ligand-Rezeptor-Bindungen zu erhalten.

Nach van Gunsteren [174] wird bei der MD-Methode eine Trajektorie des Molekülsystems (Konfigurationen als Funktion der Zeit) durch die gleichzeitige Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen 17 und 18 aller Atome des Systems erzeugt.

$$d^2r_i(t)/dt^2 = m_i^{-1}F_i \quad (17)$$

$$F_i = -\partial V(r_1, \dots, r_N)/\partial r_i \quad (18)$$

Die auf Atom  $i$  wirkende Kraft wird mit  $F_i$  und die Zeit mit  $t$  bezeichnet. MD-Simulationen erfordern die Berechnung des Gradienten der potentiellen Energie  $V(r)$ , die daher eine differenzierbare Funktion der Atomkoordinaten  $r_i$  sein muß. Die Integration von Gleichung 17 wird über kleine Zeitintervalle  $\Delta t$ , typischerweise 1–10 fs bei Molekülsystemen, durchgeführt. Statische Gleichgewichtsgrößen können durch Mittelung über die Trajektorie erhalten werden. Diese sollte hinreichend lang sein, um ein für den Systemzustand repräsentatives Ensemble darzustellen. Zusätzlich können noch dynamische Informationen gewonnen werden.

Betrachtet man sie als Verfahren zur Durchsuchung des Konfigurationsraumes, so liegt die Stärke der MD-Methode darin, daß mit ihr wegen der im System vorhandenen kinetischen Energie Energiebarrieren der Größenordnung  $k_B T$  pro Freiheitsgrad überwunden werden können. Durch Erhöhung der Temperatur kann ein größerer Teil des Konformationsraumes durchsucht werden, wie von DiNola et al. [176] gezeigt wurde. Hierbei erzeugten sie bei  $T = 600$  K und 1200 K mit der MD-Methode eine Reihe unterschiedlicher Konformationen des Hormons Somatostatin.

Man darf erwarten, daß die Durchsuchung des Konformationsraumes mit MD-Methoden bei Molekülen mit bis zu 100 Atomen effizient ist. Bei größeren Molekülen könnte die Zeit, die für das Überwinden von Barrieren notwendig ist, für eine MD-Simulation von 10–100 ps viel zu lang sein [174]. Weitere Möglichkeiten bestehen in der Kombination mehrerer Techniken, Monte-Carlo-Simulation, Gradientenminimierung usw. [177, 178].

Viele (makro)molekulare Modellierungen behandeln ein isoliertes Molekül ohne umgebendes Lösungsmittel. Dies bedeutet, daß Lösungsmittelleffekte völlig ignoriert werden. Die Moleküloberfläche wird durch Vakuumrandbedingungen verzerrt; daher können sicherlich keine vernünftigen Abschätzungen der Freien Enthalpie erhalten werden. Bei der Aggregation

von Molekülen können Solvensmoleküle eine verbrückende Funktion erfüllen [179, 180]. Wassermoleküle, die eine Substanz in wässriger Lösung umgeben, konkurrieren sogar mit intramolekularen Wasserstoffbrücken [181]. Die richtige Behandlung von Solvenseffekten ist eine notwendige Bedingung für eine verlässliche Simulation von Moleküleigenschaften.

Die Teilchenzahl bei einer Computersimulation beträgt typischerweise zwischen  $10^2$  und  $10^4$ , obwohl heutzutage Simulationen mit mehr als  $10^4$  Atomen möglich sind [182]. Relativ komplexe Systeme, z.B. ein in eine Membran eingebettetes Protein, enthalten etwa  $10^5$  Atome. Bei praktischen Anwendungen ist die begrenzte Systemgröße allerdings von weitaus geringerer Bedeutung als die endliche Zeitskala der Computersimulation. Aufgrund großer Energiebarrieren auf der Potentialfläche benötigt ein Molekülsystem häufig sehr viel Zeit zur Überwindung dieser Barrieren und somit auch für eine effiziente Durchmusterung des Konfigurationsraumes. Typisch für die Dauer einer Simulation sind 10–100 ps, also ein Zeitraum, der für eine richtige Beschreibung von Eigenschaften mit wesentlich längeren Relaxationszeiten viel zu kurz ist [174].

Im Jahre 2002 beschrieben van Gunsteren et al. [183] wiederum die Fortschritte auf diesem Gebiet: Aufgrund der Verbesserungen bei den Simulationsmethoden, zunehmender Genauigkeit von biomolekularen Kraftfeldern und der immer weiter zunehmenden Rechengeschwindigkeit von Computern zeitigt das Gebiet der MD-Simulationen rapide Fortschritte. Seit der ersten Simulation eines Proteins in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts, welche ein kleines Protein im Vakuum für 8.8 ps verfolgte, gab es inzwischen enorme Fortschritte bei der realistischen Repräsentation des Solvens und der Umgebung von Biomolekülen, wie auch bei der Berechnung größerer Systeme und der Verfolgung längerer Equilibrierungszeiten. Wir können nun unsere Modelle innerhalb von Hunderten von Nanosekunden Sampling-Zeit parametrisieren, was eine genauere Anpassung an die Gleichgewichtseigenschaften der Biomoleküle, wie z.B. die Freie Energie erlaubt. Wir können nun hochkomplexe Systeme untersuchen, wie z.B. voll solvatisierte Membran-Protein-Komplexe oder auch das Proteinfaltungsproblem, und wir können mithilfe der MD spektroskopische Daten erklären oder neue Liganden maßschneidern [183].

Vereinzelt wurden Moleküldynamik-Simulationen bereits zur Untersuchung von Cyclodextrinen [184, 185] und Cyclodextrin-Einschlussverbindungen [186–190] herangezogen. Im Vergleich zu den Proteinen sind Cyclodextrine weniger komplex und haben eine rigidere Struktur, was die Zahl der relevanten Minima deutlich einschränkt. Nichtsdestotrotz sind bei der Ausbildung von Wirt-Gast-Komplexen von Cyclodextrinen mit Arzneistoffen Myriaden von Minima zu betrachten.

### 3.6.2 Ergebnisse und Diskussion

In unserer Arbeitsgruppe hat sich insbesondere Dipl.-Chem. Rainer Schlunk verdient gemacht um die im Folgenden von uns diskutierten MD-Rechnungen.

Eine Einschränkung der Vielfalt möglicher Konformationen und Konfigurationen der Wirt-Gast-Komplexe von Cyclodextrinen und Arzneistoffen wurde mithilfe der hier gemessenen 2D-NMR-Daten erreicht; insbesondere wurden (*S*)- und (*R*)-Oxomemazine in Gegenwart eines nativen Cyclodextrins ( $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -CD) und einer ausreichend großen Zahl von Wassermolekülen (typischerweise 138 Moleküle H<sub>2</sub>O) der MD-Simulation unterworfen; Teilergebnisse wurden von Koppenhoefer, Jakob, Schlunk, Wuerthner, Rosenstiel, Lin vorgestellt [191].

In der folgenden Tabelle werden die Resultate der MD-Rechnungen mit den experimentellen Befunden aus Messungen mit verschiedenen Methoden verglichen. Dies betrifft zum ersten die Stärke der Wechselwirkung anhand der Gleichgewichtskonstanten  $K$  (durch NMR [192] und MC bestimmt), sowie der Migrationsretardierungsfaktoren  $R_m$  (durch CE ermittelt). Thermodynamische Daten wie Enthalpie  $-\Delta H^0$ , Entropie(term)  $T\Delta S^0$  und Freie Enthalpie  $-\Delta G^0$  wurden experimentell durch MC bestimmt; rechnerisch wurde die Gesamtenergie von Arzneistoff-Cyclodextrin-Komplex, inklusive einer definierten Anzahl von umgebenden Wassermolekülen, durch MD-Simulationen abgeschätzt.

Zweitens wurde die Diskriminierung der Enantiomeren anhand der Migrationstrennfaktoren  $\alpha_m$  durch CE bestimmt; im Anschluss daran wurden die relativen Energien der Cyclodextrin-komplexe der Enantiomere von Oxomemazine mit nativen Cyclodextrinen durch MD abgeschätzt.

Drittens liefert die Reihenfolge der Enantiomeren in der CE Aussagen über die relative Stärke der Wechselwirkung von (*S*)- und (*R*)-Oxomemazine mit nativen Cyclodextrinen in Phosphatpuffer, wobei der pH prinzipiell frei wählbar ist, z.B pH 2.5 oder pH 7.2. Im NMR-Kapitel 3.4.2 wurden die diversen Ladungszustände von Oxomemazine betrachtet. In den vorliegenden Simulationen mit MD wurde bisher nur das neutrale Oxomemazine eingesetzt, was den Nutzen des Methodenvergleiches u.U. einschränkt; siehe hierzu auch das Vorkommen diverser Komplexstöchiometrien bei unterschiedlichen pH-Werten, die im MC-Kapitel 3.5.2 diskutiert wurden.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus den verschiedenen Methoden ist in Tab. 24 dargestellt.

Tab. 24: Ergebnisse zur Wechselwirkung der Antipoden von Oxomemazine mit nativen Cyclodextrinen

### **Kapillarelektrophorese CE**

siehe Kap. 3.2:

Migrationsretardierungsfaktor =  $R_m$  [ohne Einheit]

Migrationstrennfaktor =  $\alpha_m$  [ohne Einheit]

### **Kernresonanzspektroskopie NMR**

siehe Kap. 3.4:

Komplexbildungskonstante =  $K$  [l/mol]

ortsspezifisch

### **Mikrokalorimetrie MC**

siehe Kap. 3.5:

Komplexbildungskonstante =  $K$  [l/mol]

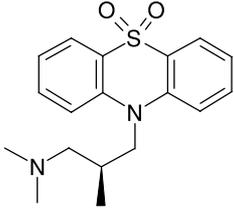
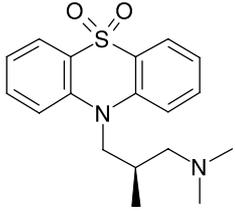
Freie Enthalpie =  $-\Delta G^0$  [kcal/mol]

### **Moleküldynamiksimulationen MD**

siehe Kap. 3.6:

{MM+}-Gesamtenergie =  $E$  [kcal/mol]

Solventbox, periodisch

| Tab. 24   | <br>(S) = D (?) |                | <b>Oxomemazine</b> | <br>(R) = L (?) |  |
|---|--|----------------|--------------------|--|--|
| <b>CE</b><br>Retentionsdaten                        | CD   | R <sub>m</sub> | α <sub>m</sub>     | R <sub>m</sub>   |  |
|   | α  | 2.00           | 1.063              | <b>2.13</b>  |  |
|   | β  | <b>2.08</b>    | 1.019              | 2.04   |  |
|   | γ  | 1.58           | 1.000              | 1.58   |  |
| <b>NMR</b><br>Bindungskonstanten                    | CD   | K              |                    |  |  |
|   | α  | ca. 200        |                    |  |  |
|   | β  | ca. 1000       |                    |  |  |
|   | γ  | ca. 100        |                    |  |  |
| <b>MC</b><br>Bindungskonstanten<br>Thermodyn. Daten | CD   | K              |                    | -ΔG <sup>0</sup>   |  |
|   | α, 1:1   | 13             |                    | 1.5  |  |
|   | β, 1:1   | 350            |                    | 3.5  |  |
|   | γ, 1:1   | 870            |                    | 4.0  |  |
|   | γ, 2:1   | 75             |                    | 2.6  |  |
| <b>MD</b><br>Bindungsenergie<br>Geometrie           | CD   | E              | Bindungsgeometrie  | E  |  |
|   | α  | <b>-300.0</b>  | Side-on            | -289.5   |  |
|   | β  | -314.6         | Arylinklusion      | <b>-317.2</b>  |  |
|   | γ  | -303.3         | Alkylinklusion     | <b>-320.8</b>  |  |
|   |  | <b>-259.8</b>  | CD aufgefädelt     | -246.7   |  |

In der CE ergibt das  $\alpha$ -CD beim Oxomemazine die beste Enantiomerentrennung, gefolgt von  $\beta$ -CD, während  $\gamma$ -CD nur einen Peak zeigt (keine Trennung). Die Zuordnung der Enantiomeren wurde von Dr. Zhu Xiaofeng vorgenommen [193], jedoch gibt es seitens der Quelle (siehe Exp. Teil) keine stereochemische Information zur dort gewählten Bezeichnung D und L. Unsere Zuordnung  $S = D$  (?) fußt auf einer häufig angewandten D,L-Zuordnung, siehe Abb. 110. Die Wechselwirkung ist gemessen am Migrationsretardierungsfaktor  $R_m$  ebenfalls beim  $\alpha$ -CD am höchsten, gefolgt von  $\beta$ -CD und fällt beim  $\gamma$ -CD steil ab.

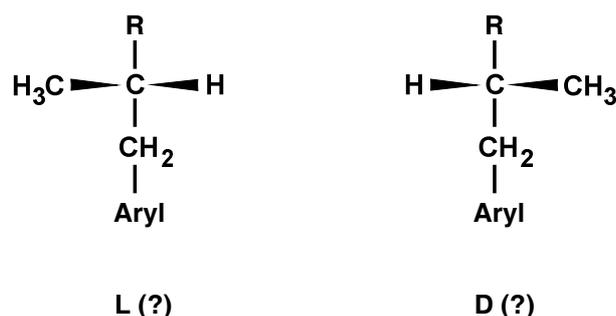


Abb. 110: Die D,L-Zuordnung ist hier nicht eindeutig definiert. Wir haben bei der CE von Oxomemazine folgende Zuordnung antizipiert: Die aliphatische Kette steht senkrecht, und der Arylring in der Papierebene unten; die Position der Methylgruppe würde dann *links = L und rechts = D* ergeben

Anders verhalten sich die über NMR und MC bestimmten Komplexbildungskonstanten  $K$ , die vom  $\alpha$ -CD über  $\beta$ -CD und  $\gamma$ -CD stark zunehmen. Offensichtlich ergeben sich erhebliche Unterschiede zwischen dem Ionentransportmechanismus im elektrischen Feld in der CE im Vergleich zum ruhenden Puffersystem in NMR und MC. Wir halten die Mikrokalorimetrie MC für die am besten geeignete Methode zur Bestimmung von  $K$ . Außerdem kann man mit MC eindeutig das Vorhandensein diverser Komplexstöchiometrien in Abhängigkeit von den experimentellen Bedingungen nachweisen.

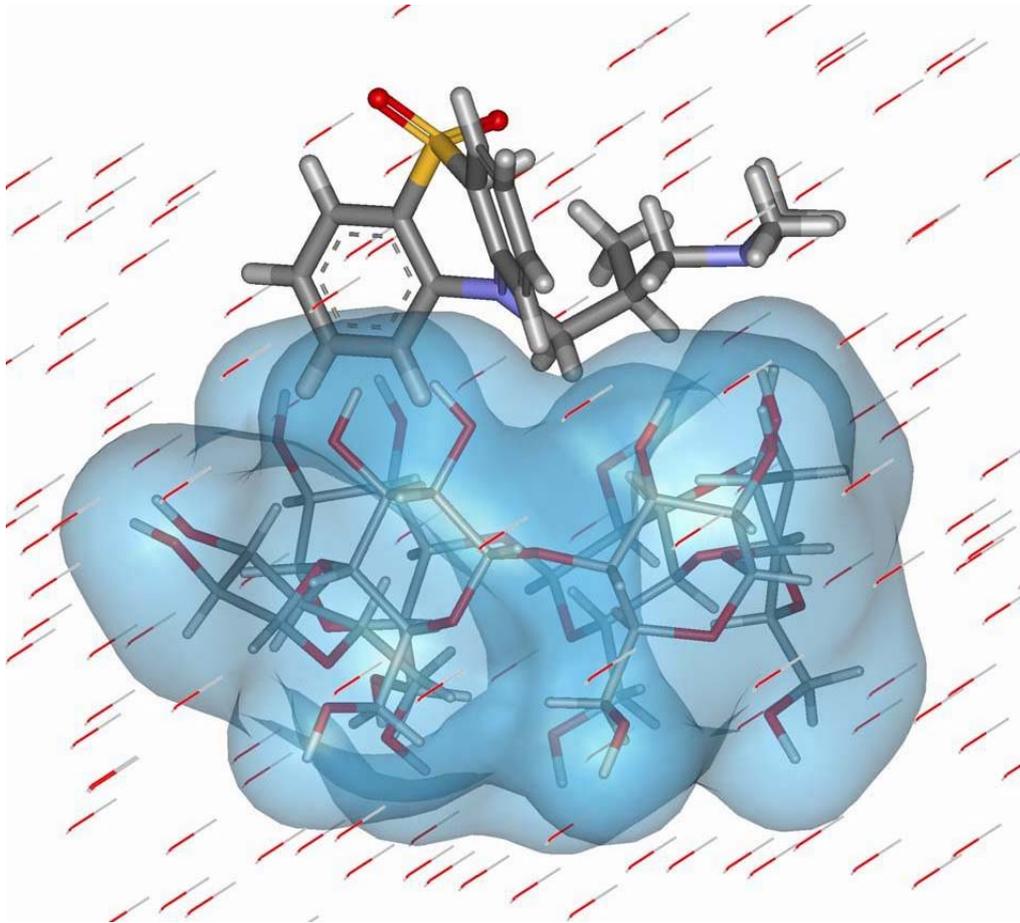
Die Molekulardynamik-Simulation MD ist mit erheblichen numerischen Ungenauigkeiten behaftet, bietet dafür aber den Vorteil der Strukturbestimmung. Die Zahl der möglichen Startgeometrien wurde von R. Schlunk [194] in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Günther Jung durch die Messung von 2D-NMR-Constraints über entsprechende NMR-Einstrahlexperimente eingegrenzt. Bei der MD wechselt ebenfalls die Präferenz der Enantiomeren von  $\alpha$ -CD zu  $\beta$ -CD, während das absolute Vorzeichen dieser Präferenz unseres Erachtens mit der vorliegenden Rechenmethode (MM+, HyperChem 4.6) nicht präzise genug vorhergesagt werden kann. Obwohl nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, welches Enantiomer von Oxomemazine den stärkeren Komplex mit  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Cyclodextrin ausbildet, so

erscheint doch der Vorzeichenwechsel logisch. Wie man in den folgenden Abbildungen erkennen kann, liegt bei den unterschiedlich großen Cyclodextrinen ein unterschiedlicher Bindungsmechanismus vor. Abb. 111 zeigt die Side-on-Bindung von (*S*)-Oxomemazine mit  $\alpha$ -CD in der seitlichen Ansicht, Abb. 112 von oben. In der Tat kann weder die Alkyl- noch die Arylgruppe von Oxomemazine in die enge Cavity des  $\alpha$ -CDs eintauchen. Dieser Bindungsmodus war bereits in meiner Diplomarbeit [195] vorgeschlagen worden und wird nun durch die MD-Simulation eindrucksvoll bestätigt.

Abb. 113 zeigt die Inklusion der Alkylkette von (*S*)-Oxomemazine mit  $\beta$ -CD in der seitlichen Ansicht. Wie man erkennen kann, sind hier die Wassermoleküle aus der Cavity des  $\beta$ -CD fast vollständig verdrängt, weil diese Cavity durch die schwach verzweigte Aminoalkylkette des Arzneistoffes weitgehend ausgefüllt wird. Abb. 114 zeigt die entsprechende Anordnung von (*R*)-Oxomemazine mit  $\beta$ -CD in der seitlichen Ansicht. Die beiden Antipoden werden nahezu identisch in der chiralen Cavity des Cyclodextrin-Wirtes gebunden; dies steht im Einklang mit der schwachen Erkennung der Enantiomeren in der CE. Abb. 115 und 116 zeigen die Superposition der Ergebnisse mit (*R*)- und (*S*)-Oxomemazine bei der Inklusion der Alkylkette in der Cavity von  $\beta$ -CD, in seitlicher Ansicht sowie von oben betrachtet. Abb. 117 zeigt die deutlich ungünstigere Inklusion einer Arylgruppe von (*R*)-Oxomemazine in die Cavity von  $\beta$ -CD von oben betrachtet.

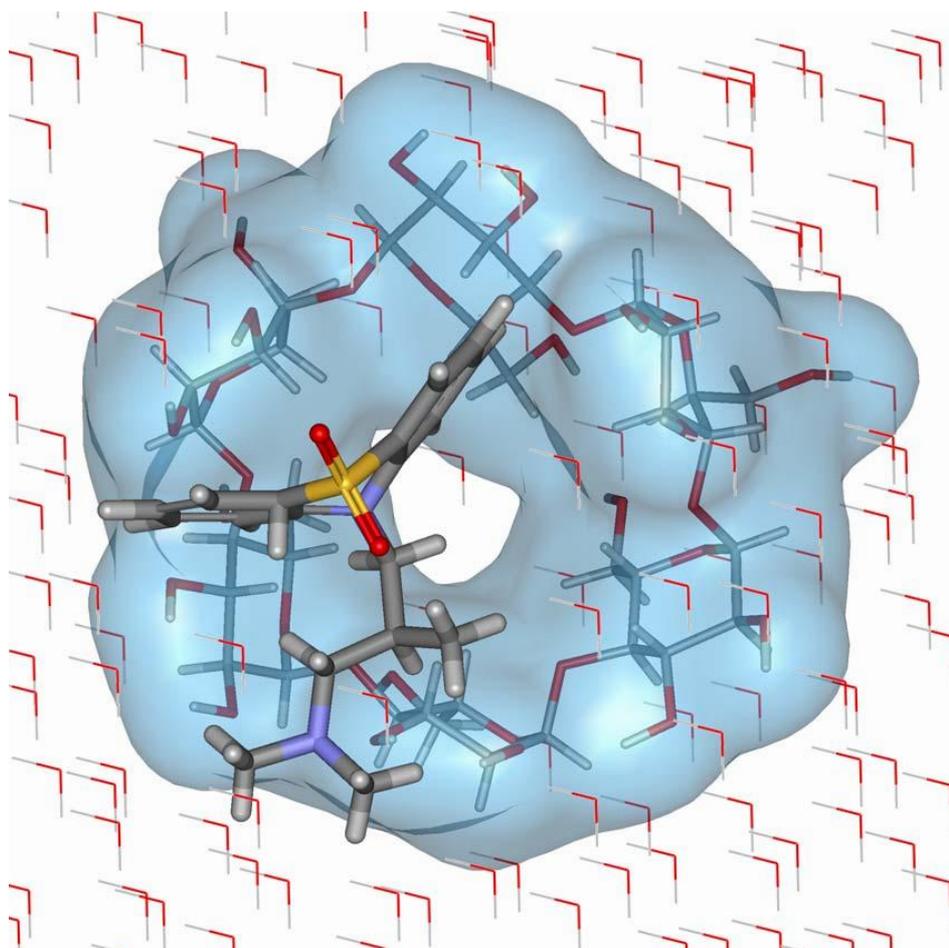
Abb. 118 zeigt die Inklusion der Alkylkette von (*S*)-Oxomemazine in die relativ große Cavity von  $\gamma$ -CD in der seitlichen Ansicht und Abb. 119 von oben betrachtet. Die Cavity des  $\gamma$ -CD wird nicht vollständig von der Oxomemazine-Seitenkette ausgefüllt. Daher ist der Wirt-Gast-Komplex schwächer ausgeprägt und bietet eine größere Vielfalt von möglichen Anordnungen und Stöchiometrien, und die Enantiomeren werden in der CE nicht getrennt. Die Hypothese, daß die entropiegetriebene Komplexbildung wenig enantioselektiv verläuft, weil der aus der Cavity freigesetzte Hydratcluster achiral ist, wird mit anderen Arzneistoffen nicht immer bestätigt, siehe Tab. 6 und Tab. 7.

Das Optimum in der Erfolgsrate der Enantiomerentrennung liegt beim  $\beta$ -Cyclodextrin. Beim  $\alpha$ -Cyclodextrin findet kaum eine nennenswerte Inklusion des chiralen Arzneistoffes statt, sodaß der hohe Enthalpiebeitrag nur selten zur Enantiomerentrennung führt, siehe Tab. 7. Beim Oxomemazine führt der starke Dipol der Sulfongruppe zu einer effektiven Erkennung der Enantiomeren durch den Hydroxygruppen tragenden oberen Rand des  $\alpha$ -Cyclodextrins, sogar in der Side-on-Bindungssituation. Dieser Beitrag der Sulfongruppe (siehe Tab. 20 und Kap. 3.4.2.2) wurde bereits erwähnt; das entsprechende Thiaderivat Alimemazine (siehe Tab. 21) wird mit keinem der drei nativen Cyclodextrine getrennt.



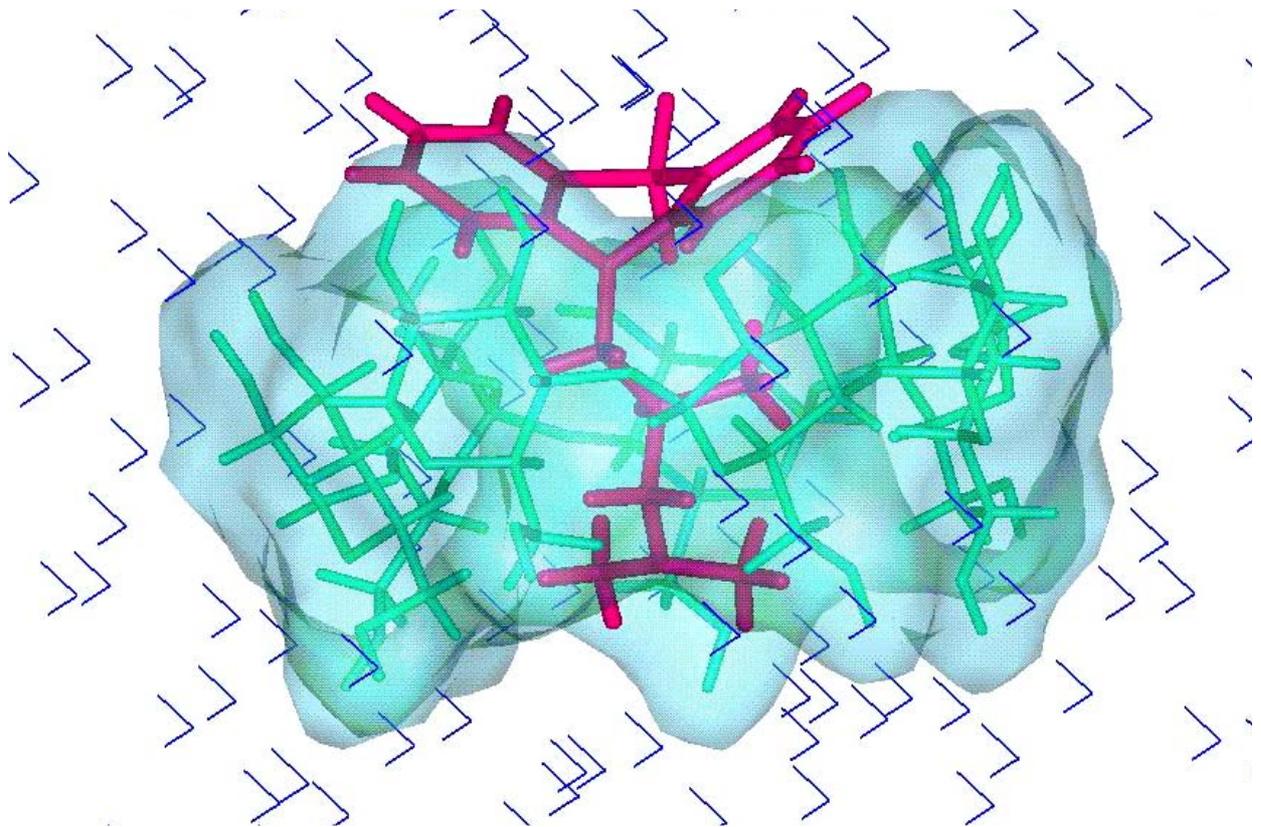
(S)-Oxomemazine /  $\alpha$ -CD, side-on

Abb. 111: (S)-Oxomemazine /  $\alpha$ -CD, seitliche Ansicht  
(MM+, HyperChem 4.6)



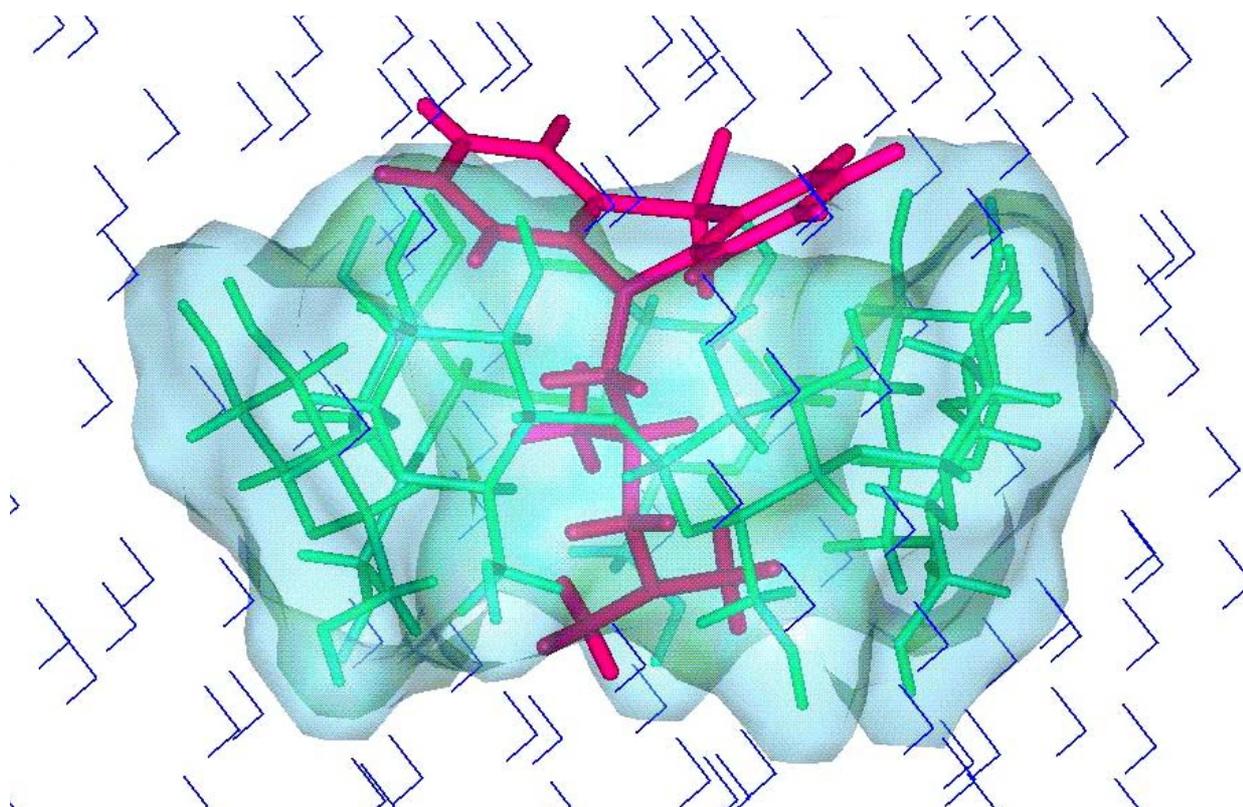
(S)-Oxomemazine /  $\alpha$ -CD, side-on

Abb. 112: (S)-Oxomemazine /  $\alpha$ -CD, von oben  
(MM+, HyperChem 4.6)



(S)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD, alkyl inclusion

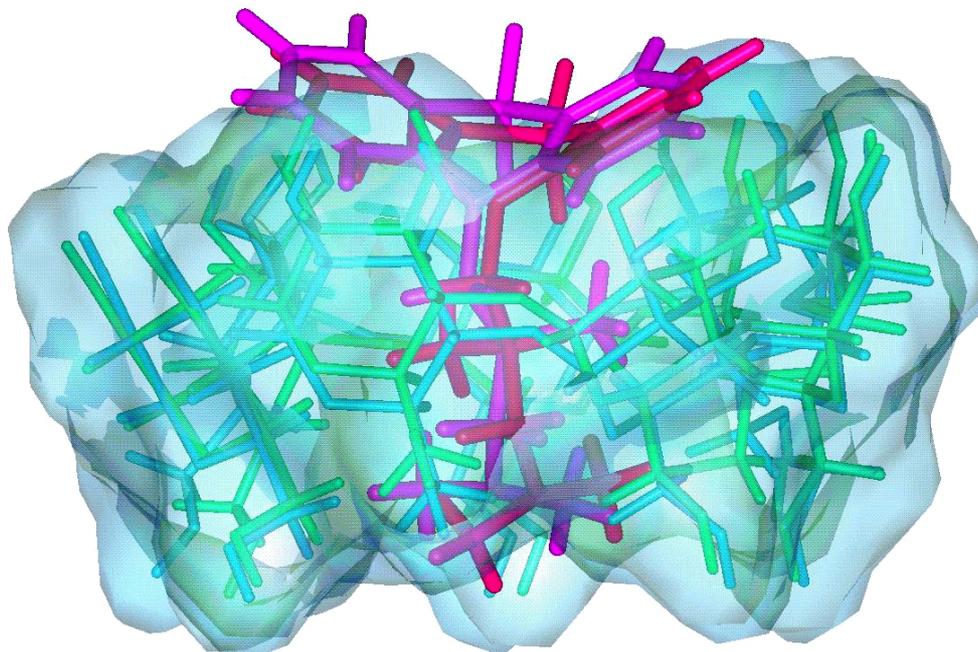
Abb. 113: (S)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD, seitliche Ansicht  
(MM+, HyperChem 4.6)



(R)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD, alkyl inclusion

Abb. 114: (R)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD, seitliche Ansicht  
(MM+, HyperChem 4.6)

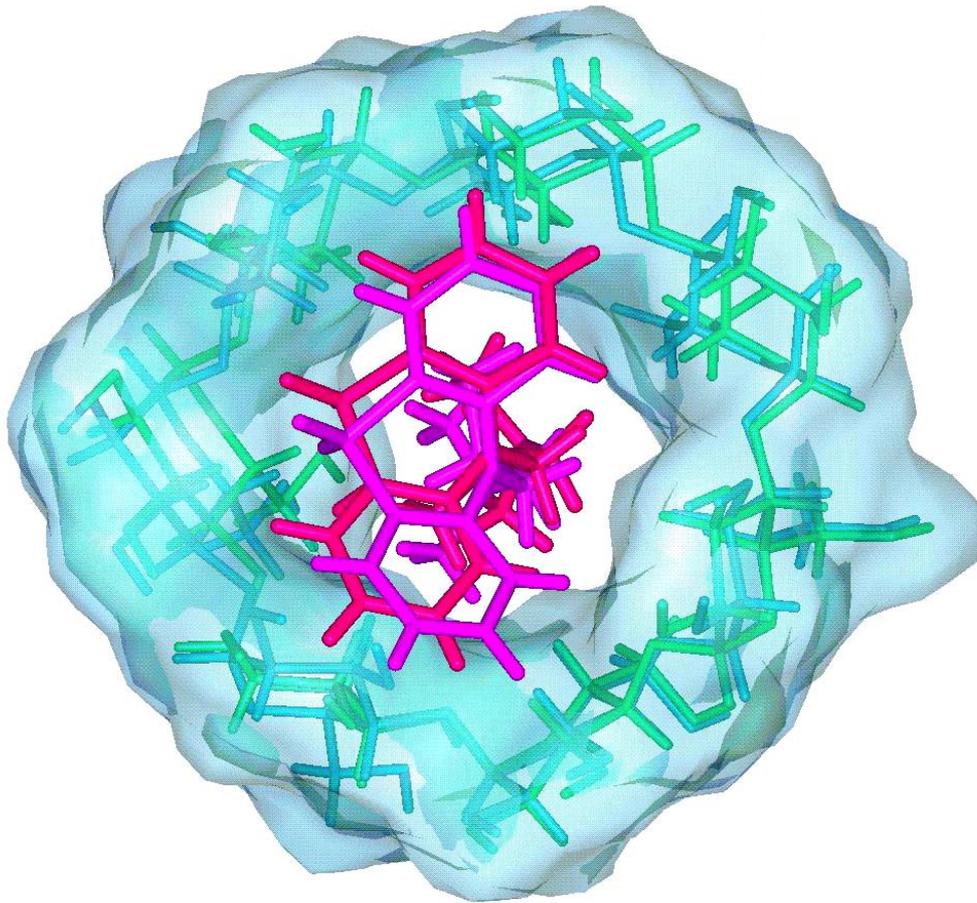
- (S)-Oxomemazine
- (R)-Oxomemazine
- $\beta$ -CD (zu R)
- $\beta$ -CD (zu S)



(R) + (S)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD  
Superposition

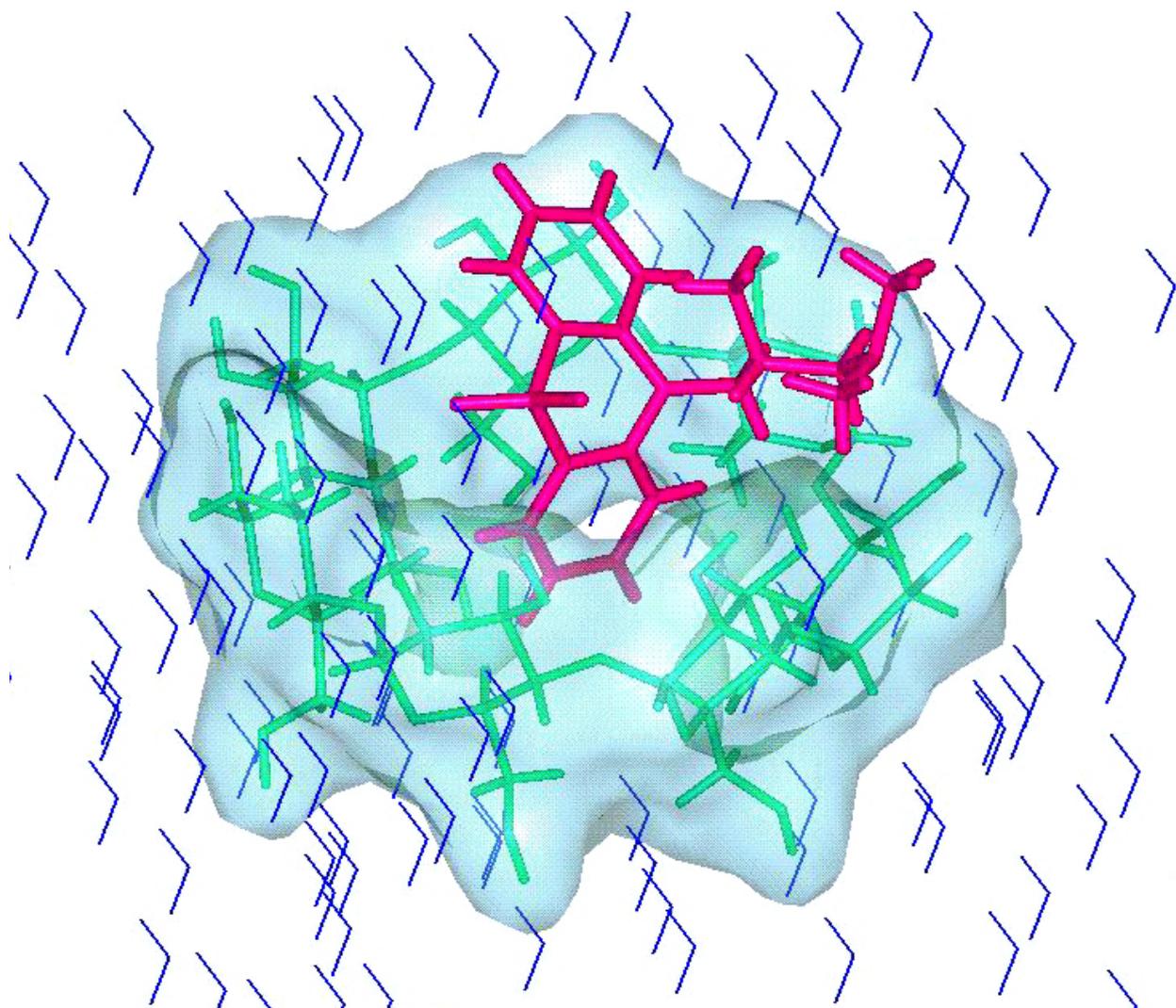
Abb. 115: (R)- und (S)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD, Superposition, seitliche Ansicht  
(MM+, HyperChem 4.6)

- (S)-Oxomemazine
- (R)-Oxomemazine
- $\beta$ -CD (zu R)
- $\beta$ -CD (zu S)



(R) + (S)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD  
Superposition

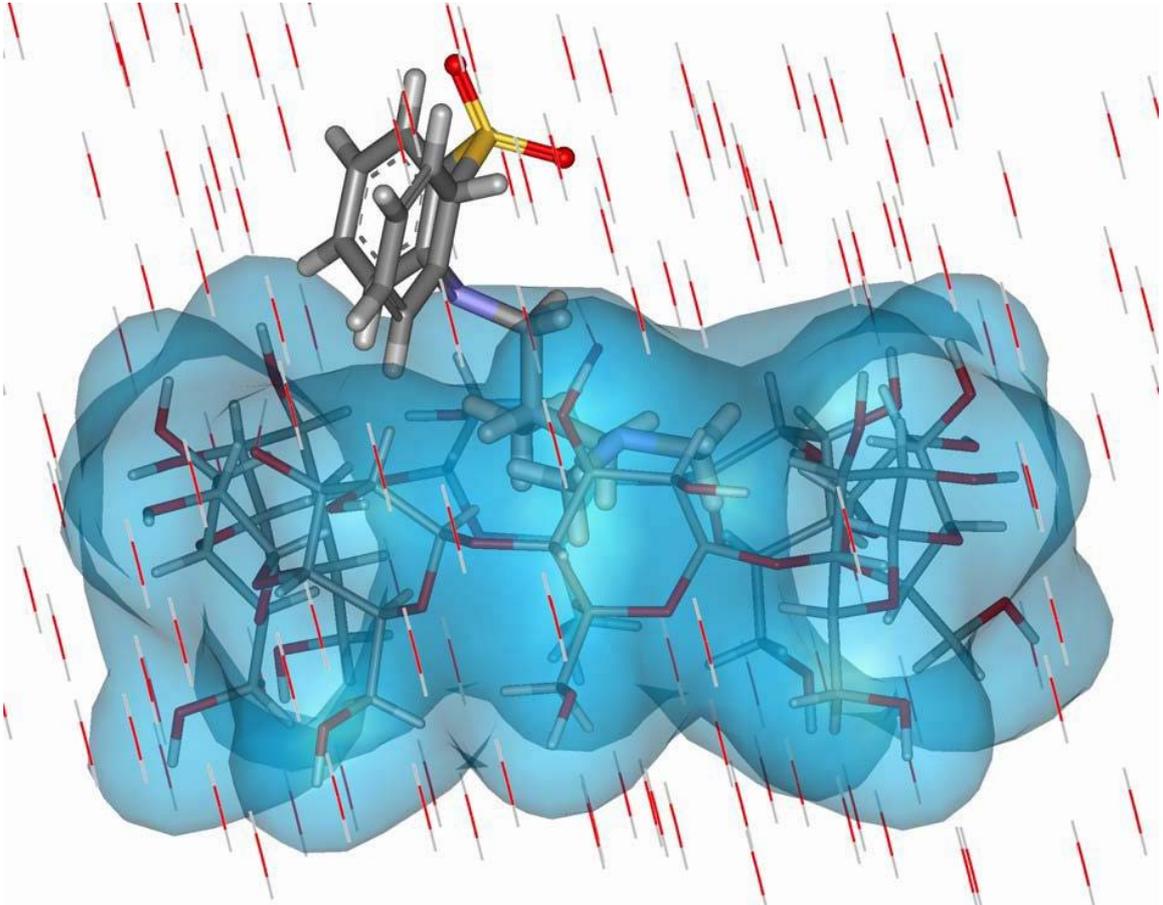
Abb. 116: (R)- und (S)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD, Superposition, von oben  
(MM+, HyperChem 4.6)



(R)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD, aryl inclusion

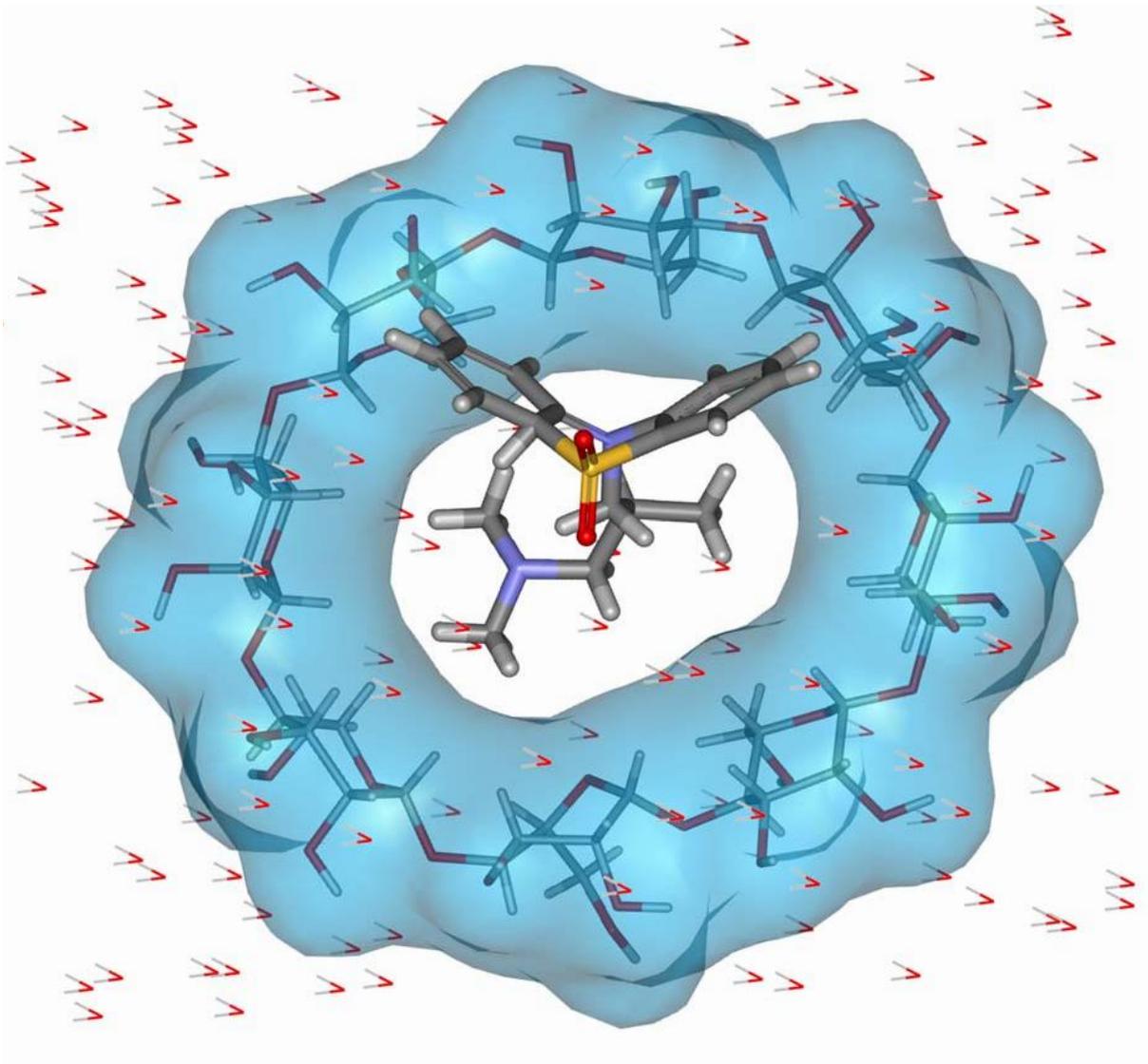
Abb. 117: (R)-Oxomemazine /  $\beta$ -CD, von oben  
(MM+, HyperChem 4.6)





(S)-Oxomemazine /  $\gamma$ -CD, alkyl inclusion

Abb. 118: (S)-Oxomemazine /  $\gamma$ -CD, seitliche Ansicht  
(MM+, HyperChem 4.6)



(S)-Oxomemazine /  $\gamma$ -CD, alkyl inclusion

Abb. 119: (S)-Oxomemazine /  $\gamma$ -CD, von oben  
(MM+, HyperChem 4.6)

## 3.7 Synthese und Anwendung von trägergebundenen chiralen Lactolen

### 3.7.1 Einführung

Die gängigen Prinzipien der analytischen Chemie zur Trennung von Enantiomeren, nämlich die Bildung nicht-kovalent gebundener Assoziate (über van-der-Waals-Wechselwirkung, Dipol-Wechselwirkung oder Wasserstoffbrückenbindung) mit einer Erkennungsstruktur einerseits und die Synthese diastereomerer Derivate durch kovalente Bindung an chirale Hilfsstoffe andererseits, sollten durch die Nutzung der labil-kovalenten Bindung als neuem Selektionsprinzip der Enantiomerenerkennung erweitert werden. Ein besonders geeigneter Selektor stellt das Campherlactol **1** (Abb. 120) dar, auch „Noe-Lactol“ genannt [196]. Dieses vom Campher abgeleitete, chirale, cyclische Halbacetal ist in der Lage, labile kovalente Bindungen zu Molekülen mit OH-, NH- oder COOH einzugehen [197].

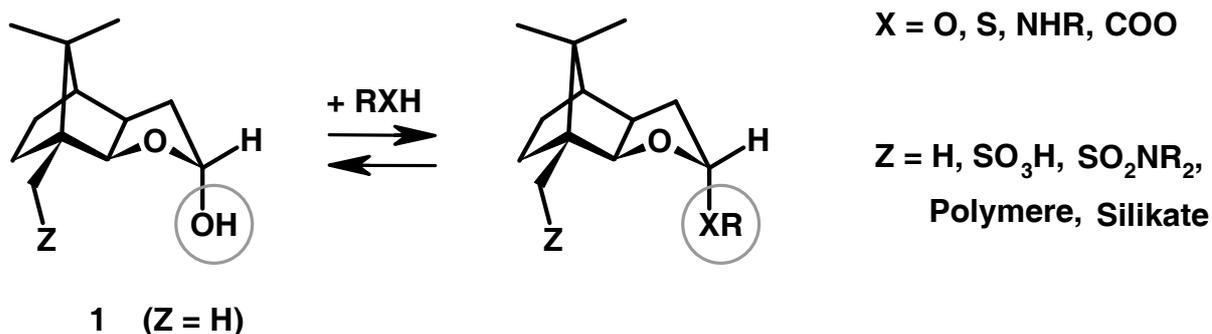


Abb. 120: Reversible kovalente Adduktbildung an Campherlactol **1**

Das Reagens **1** ist bereits im Jahre 1991 von C. R. Noe ausgehend von (*R,R*)-(+)-Campher **2** synthetisiert worden [196]; es kann auch mit [2*R*-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-ol oder mit (1*R*,2*R*,4*R*,6*R*,7*R*)-1,10,10-Trimethyl-3-oxa-tricyclo-[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-decan-4-ol benannt werden. Die Abkürzung MBE steht für den Substituenten (1*R*,2*R*,4*R*,6*R*,7*R*)-1,10,10-Trimethyl-3-oxa-tricyclo-[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-decan-4-yl.

Wird der Grundkörper des Campherlactols in geeigneter Weise modifiziert, so kann eine kovalente Anbindung an feste Träger erfolgen. Frühere Arbeiten zu chiralen Lactolen auf Basis des Camphers sind von Brendle [198] und Schwierskott [199] aus unserer Arbeitsgruppe sowie der

Arbeitsgruppe Prof. Dr. Christian Noe in Wien [196, 197] durchgeführt worden. Angestrebt wird eine Erweiterung des Anwendungsspektrums dieser Selektorsysteme mit dem Ziel, die Enantiomertrennung über labil-kovalente Bindungen als Selektionsprinzip in einer Chromatographiesäule zu nutzen. Dieses soll die klassischen Methoden zur analytischen und präparativen Trennung von Enantiomeren ergänzen durch die enantioselektive Bildung von kovalent gebundenen diastereomeren Derivaten, mit nachfolgender Ablösung vom polymeren Träger.

Solche trägergebundenen Systeme zur Trennung oder Anreicherung von Enantiomeren kann man auch als „chirale Schwämme“ oder „chirale Klebstoffe“ (englisch *chiral sponges*, *chiral glues*) bezeichnen.

### 3.7.2 Strukturelle Aspekte

Campherlactol **1** vereinigt Strukturelemente sowohl von (*R,R*)-(+)-Campher **2** bzw. Isoborneol **3** als auch von  $\alpha$ -L-Glucopyranose **4** (Abb. 121). Die bei der Synthese (Abb. 123) bevorzugt entstehende *exo*-Form des Campherlactols **1** hat mit der  $\alpha$ -L-Glucopyranose **4** die Konfiguration der Lactolgruppe gemein.

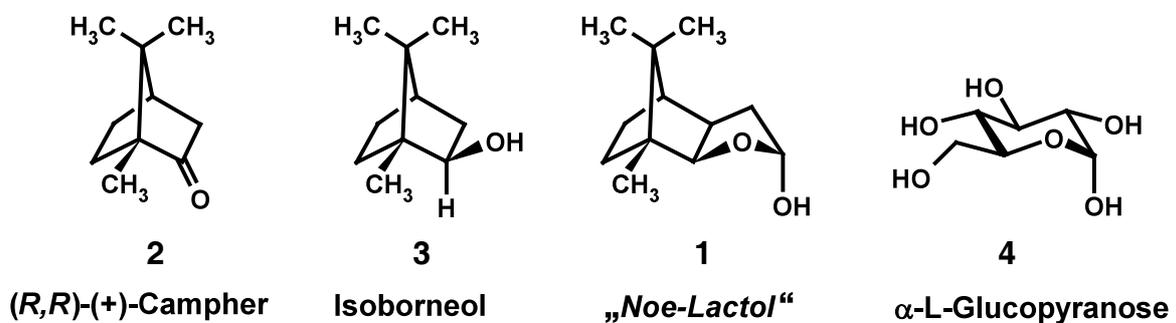


Abb. 121: Strukturelle Gemeinsamkeiten von Campherlactol **1** mit Campher **2** bzw. Isoborneol **3** und  $\alpha$ -L-Glucopyranose **4**

Bei substituierten Cyclohexanringen stehen die Substituenten aus sterischen Gründen üblicherweise equatorial ( $\beta$ -Stellung). Im Gegensatz dazu wird bei Tetrahydropyranderivaten wie den Lactolen und Monosacchariden insbesondere bei elektronegativen Substituenten (z.B. der

Hydroxygruppe) die  $\alpha$ -Stellung durch den *anomeren Effekt* stabilisiert. Dieser beruht auf einer stabilisierenden Wechselwirkung zwischen dem  $\sigma^*$ -Orbital der C-OH Bindung und den freien Elektronenpaaren des Ringsauerstoffs (Abb. 122) [200, 201].

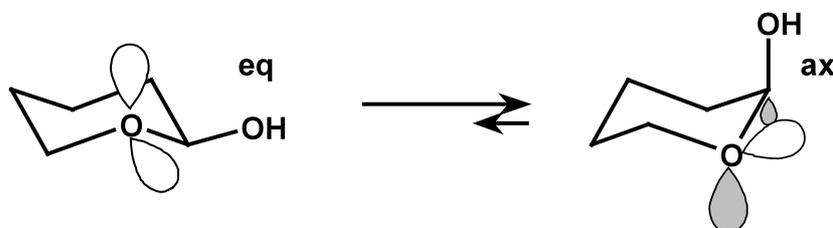


Abb. 122: Stabilisierung der  $\alpha$ -Stellung (axial, ax) elektronegativer Substituenten am THP-Gerüst gegenüber der  $\beta$ -Stellung (equatorial, eq) durch den anomeren Effekt; die beteiligten Orbitale ( $\sigma^*$  der C-OH Bindung und freie Elektronenpaare des Ringsauerstoffes) sind grau markiert

Eine axiale OH-Gruppe ( $\alpha$ -Stellung) kann in unsubstituierten oder niedrig substituierten 5-Ring-Lactolen leicht in die equatoriale  $\beta$ -Stellung umklappen; das ist beim Campherlactol **1** durch die Fixierung am Bornangerüst ausgeschlossen. Dieses Bornangerüst kommt auch in Isoborneol **3** vor. Dabei wird die Lactolgruppe so wirkungsvoll sterisch abgeschirmt, daß der Angriff z.B. eines Alkohols nur von einer Seite her erfolgen kann. Gleichzeitig bewirkt es eine hohe sterische Hinderung im entstehenden Acetal, welcher eine Wiederabspaltung des Reaktionspartners begünstigt.

### 3.7.3 Synthese von Campherlactol

Ausgehend vom (*R,R*)-(+)-Campher **2**, dem in der Natur vorherrschenden Enantiomer des Camphers, wird das Campherlactol **1** (Noe-Lactol) in einer sechsstufigen Synthese nach Noe et al. [202] dargestellt, siehe Abb. 123. In einer Claisenkondensation mit Natriumhydrid und Oxalsäurediethylester mit nachfolgender Hydrolyse des Ethylesters **5** wird zunächst die Campheroxalylsäure **6** erhalten. Mit ethanolischem Natriumborhydrid werden selektiv die Ketofunktionen hydriert. Die resultierende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Hydroxysäure besteht zu 30% aus dem vom Isoborneol abgeleiteten Isomer mit  $\alpha$ -ständiger OH-Gruppe **7** und zu 70% aus der  $\beta$ -Form **8**.

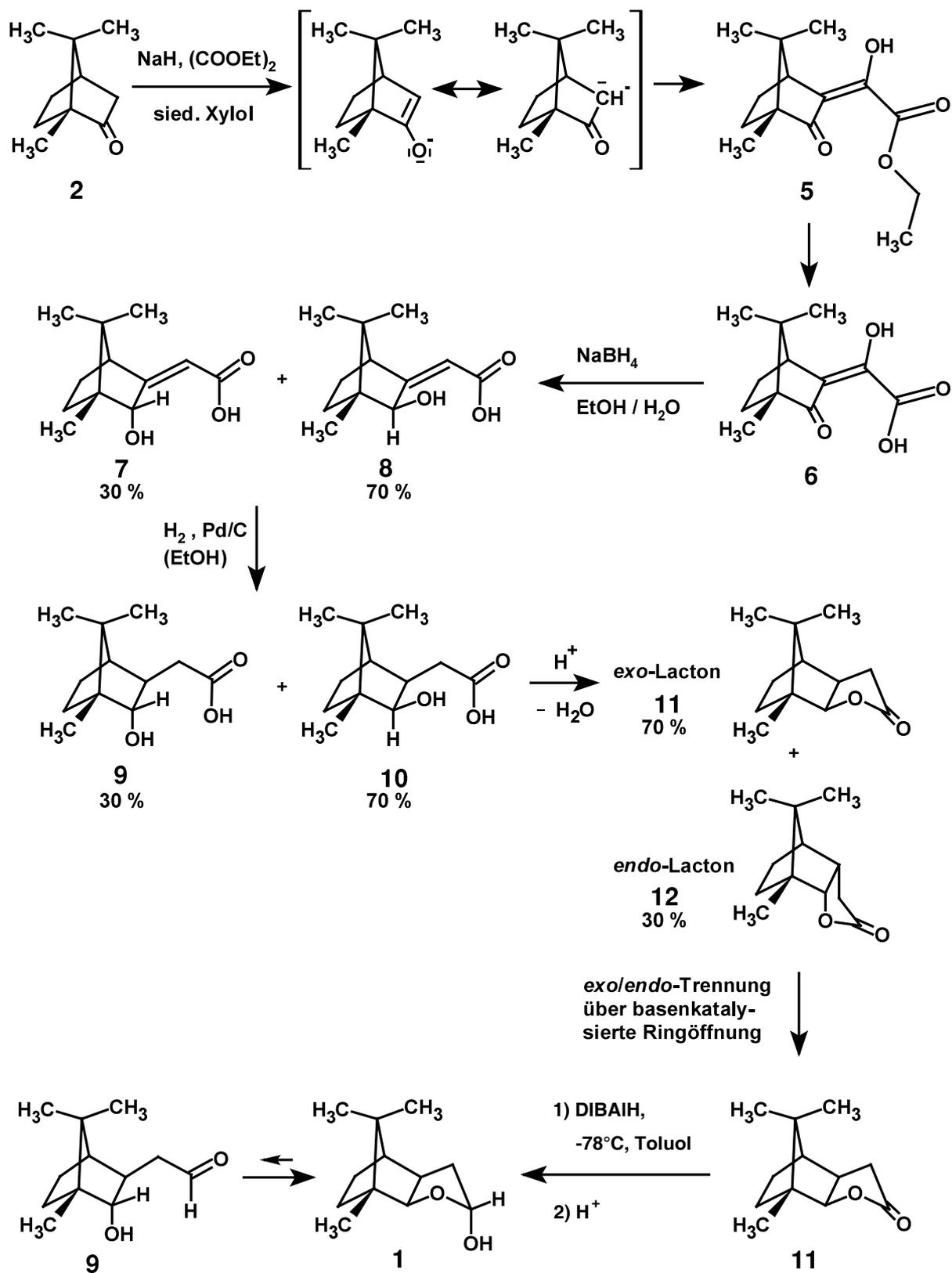


Abb. 123: Synthese von Campherlactol **1** aus *R,R*(+)-Campher **2**

Dieses Isomerenverhältnis bleibt auch erhalten bei der anschließenden Hydrierung der C=C-Doppelbindung zur gesättigten Hydroxysäure **9/10** mit Wasserstoff und Palladium/Aktivkohle in ethanolischer Lösung. Saure Aufarbeitung führt zur intramolekularen Cyclisierung unter Bildung des Lactonringes. Dabei entsteht aus dem  $\beta$ -Isomer der Hydroxysäure das *exo*-Lacton **11**, während das  $\alpha$ -Isomer zum *endo*-Lacton **12** kondensiert. Die Trennung von *exo*- und *endo*-Lacton gelingt durch basenkatalysierte Ringöffnung, gegenüber der das *exo*-Lacton kinetisch stabiler ist. Die letzte Stufe bildet die schonende Reduktion des *exo*-Lactons **11** zum Lactol **1** durch Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Toluol. Analog kann auch das Enantiomere aus dem (*S,S*)-(-)-Campher dargestellt werden.

Im Gegensatz zum *exo*-Lacton **11** ist das *endo*-Lacton **12** (Abb. 124 links bzw. rechts) einer Funktionalisierung in 1-Methyl-Stellung z.B. durch Bromierung oder Sulfonierung nicht zugänglich. Der Grund hierfür liegt in der 1,3-transannularen Wechselwirkung. Im *exo*-Lacton **11** stehen sich nur die axialen Wasserstoffatome gegenüber. Der zur Verfügung stehende Raum wird dabei vollständig ausgenutzt. Im *endo*-Lacton **12** hingegen interagieren die axialen Wasserstoffatome in 8- und 9-Position mit der Methylengruppe bzw. dem Ringsauerstoff des Lactonringes. Dabei ist die sterische Hinderung im *endo*-Lacton etwas höher.

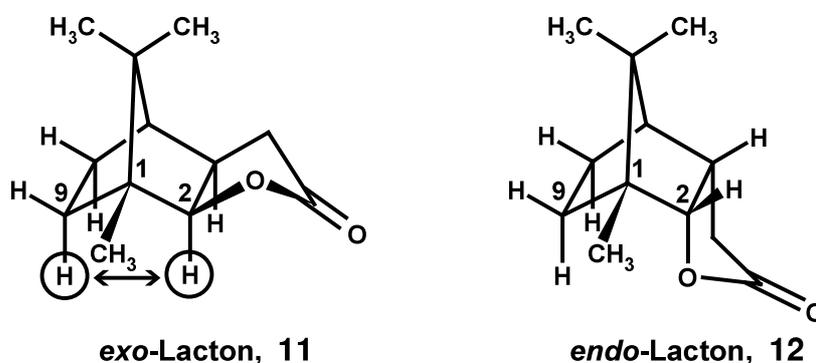


Abb. 124: Sterische Hinderung und transannulare Wechselwirkung beim *exo*-Lacton **11** im Vergleich zum *endo*-Lacton **12**

Da jedoch die Funktionalisierbarkeit in 1-Methyl-Stellung eine Voraussetzung für die Einführung von Ankergruppen zur Anbindung an feste Trägermaterialien ist, ist das *endo*-Lacton nicht geeignet für die geplanten Synthesen. Alle hier vorgestellten Untersuchungen beschränken sich mithin auf das vom *exo*-Lacton abgeleitete Lactol **1** und seine Derivate.

### 3.7.4 Synthese funktionalisierter löslicher Campherlactole

Die Funktionalisierung des Campherlactols ist eine wesentliche Voraussetzung für die Anbindung an einen polymeren Träger. Über eine geeignete Ankergruppierung können die Lactole sowohl an anorganische Träger (z.B. Kieselgel, Glas) als auch an polymere Träger (z.B. Polystyrol) gebunden werden. Dies erlaubt einerseits die einfache Isolierung und Reinigung der Produkte, andererseits die Anwendung von großen Reagentienüberschüssen und verspricht darüber hinaus eine verbesserte Langzeitstabilität in der technischen Anwendung.

Vier Positionen (Abb. 125) sind einer Substitution direkt oder indirekt zugänglich. Indirekt bedeutet hierbei, daß einige funktionelle Gruppen nicht direkt ins Lacton **11** eingeführt werden können, sondern bereits auf der Stufe des Camphers **2** eingeführt werden müssen. Die substituierten Lactole werden durch Reduktion der entsprechenden Lactone erhalten.

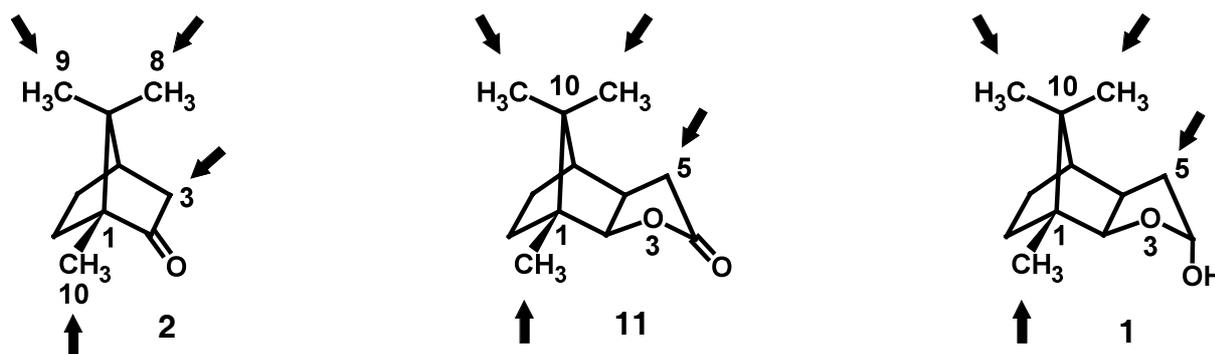


Abb. 125: Positionen in Campher **2**, Campherlacton **11** und Campherlactol **1**, die einer Substitution zugänglich sind (Pfeile)

Für die Funktionalisierung mit sterisch anspruchsvollen Gruppen eignet sich insbesondere die 1-Methyl-Position. Dabei wird das thermodynamisch stabilere Produkt bevorzugt, weil die Bildung des kinetisch favorisierten Produktes durch die sterische Hinderung erschwert wird. Bei  $\pi$ -Elektronen tragenden Substituenten (Aryl, Alkenyl, Alkynyl, Carbonyl) kommen zusätzlich zu den sterischen Einflüssen auch noch elektronische Wechselwirkungen zum Tragen, etwa durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit der *pl*-Gruppierung des Reaktionspartners. Einen starken Effekt erwartet man auch bei Substitution in der 5-Position des Lactols bzw. Lactons, da diese dem stereogenen Zentrum direkt benachbart sind [203].

Die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten an der 1-Methyl-Gruppe gelingt beispielsweise durch Bromierung zum Monobrom- **13** oder Dibromlactol **14** [204] (vgl. Abb. 126). In dieser Neopentylstellung besitzt das Brom eine sehr geringe Reaktivität, in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß Neopentylbromid mit Nukleophilen um den Faktor  $2.5 \cdot 10^4$  langsamer reagiert als Ethylbromid. Dadurch ist die Nebenreaktion der Bromverbindung mit einem Alkohol als Reaktionspartner effektiv verhindert [204].

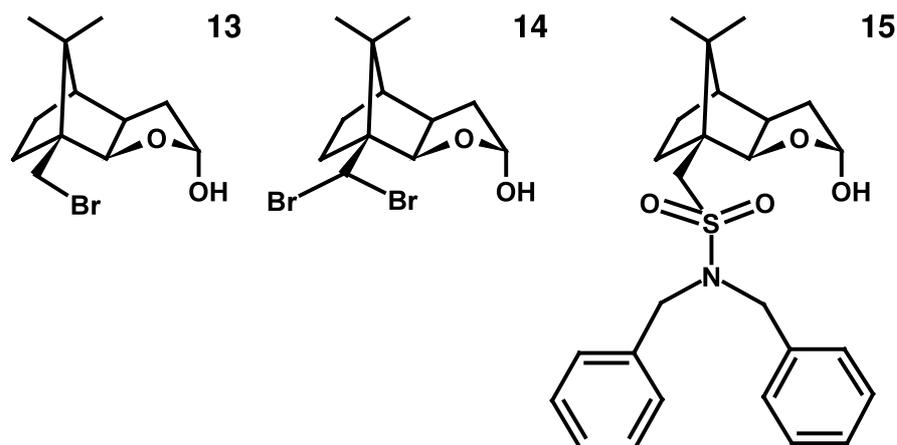


Abb. 126: Lactolderivate durch Einführung sterisch anspruchsvoller Gruppen in 1-Methyl-Stellung mittels Bromierung (**13**, **14**) oder Sulfonierung (**15**)

Die Sulfonierung der 1-Methyl-Gruppe des *exo*-Lactons **11** gelingt mit konzentrierter Schwefelsäure und Acetanhydrid zur Sulfonsäure **16**. Diese wird mit Phosphorpentachlorid zum Lactonsulfochlorid **17** umgesetzt, welches schließlich mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactolsulfochlorid **18** hydriert wird [204].

Wie in Abb. 127 gezeigt, gelang uns eine verbesserte Synthese von Lactonsulfochlorid **17** und Lactolsulfochlorid **18** ausgehend von Campher **2**, wobei das *endo*-Lacton einer Funktionalisierung in 1-Methyl-Stellung durch sterisch anspruchsvolle Substituenten nicht zugänglich ist (vgl. Abb. 124). Daher kann das Gemisch von *endo*-Lacton **11** und *exo*-Lacton **12** ohne vorherige Trennung zur Synthese der hoch diastereomerenreinen Sulfonsäure **16** verwendet werden. Diese läßt sich einfach und schnell durch Verteilung zwischen zwei flüssigen Phasen von den übrigen Reaktionspartnern abtrennen.

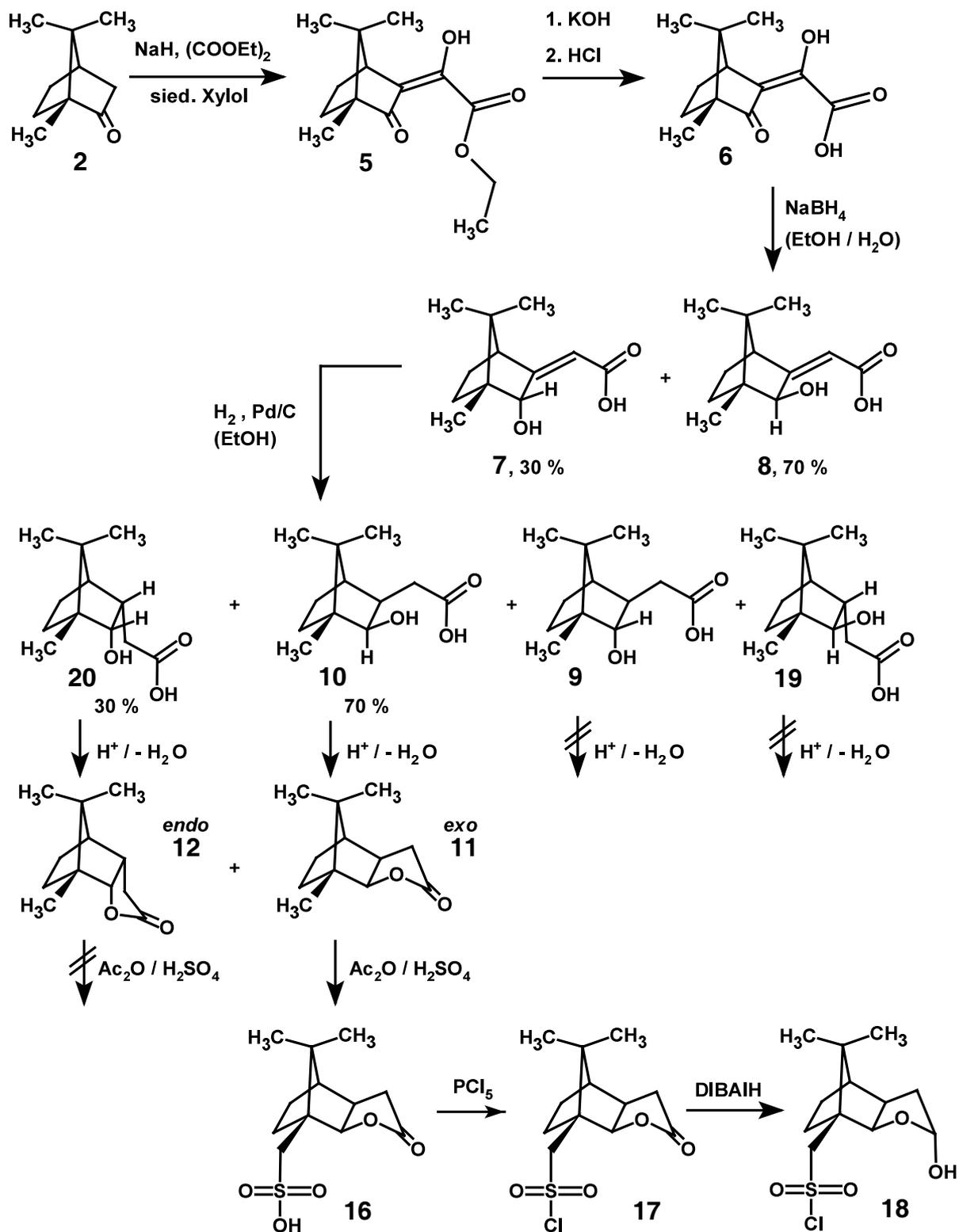


Abb. 127: Verbesserte Synthese von Campherlactolsulfochlorid **18**

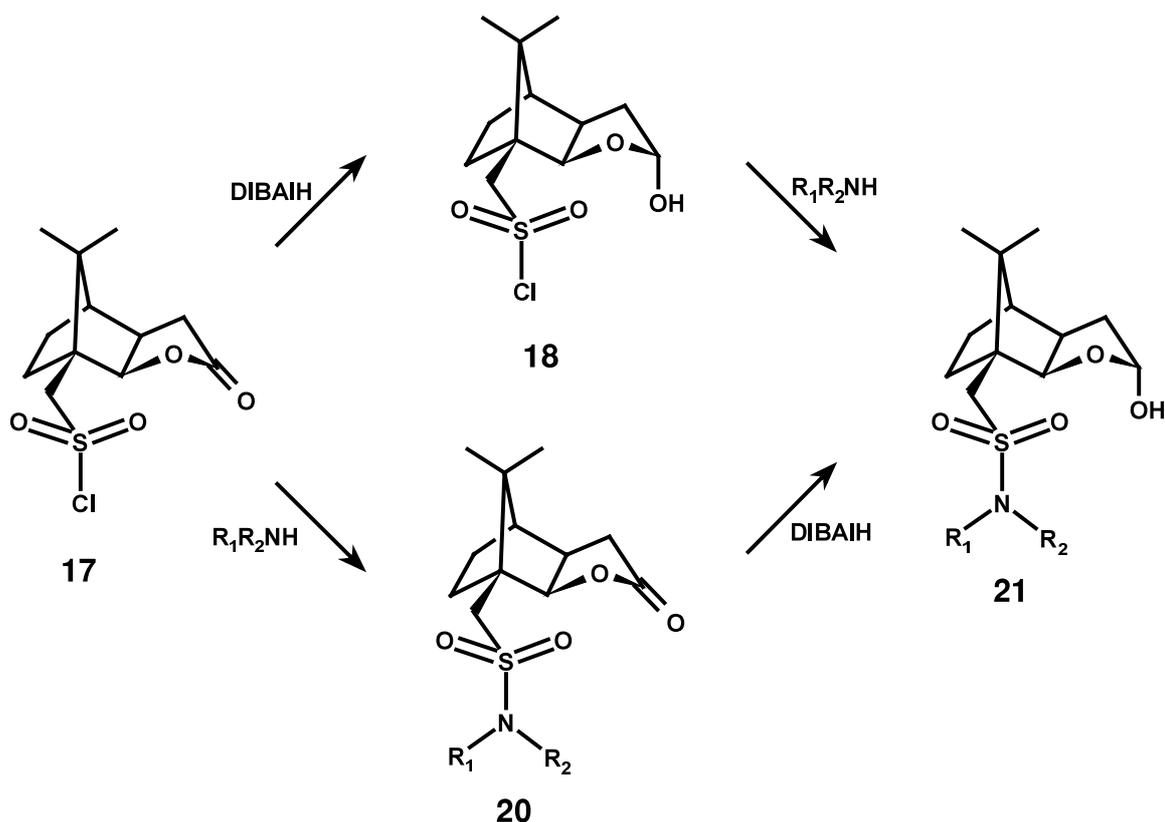


Abb. 128: Alternative Syntheserouten für Lactolsulfonamide **21** aus Lactonsulfochlorid **17**

Lactolsulfonamide können auf zweierlei Weise dargestellt werden. Entweder wird das Lactonsulfochlorid **17** mit einem symmetrischen oder unsymmetrischen Amin zum Lactonsulfonamid **20** umgesetzt, welches anschließend zum Lactolsulfonamid **21** hydriert wird, oder es wird zunächst zum Lactolsulfochlorid **18** hydriert und anschließend mit dem Amin zum Lactolsulfonamid umgesetzt.

Die erstgenannte Route (Abb. 128, unten) sollte bevorzugt werden, wenn eine längere Lagerung geplant ist. In diesem Falle wird das weniger hygroskopische Lactonsulfonamid gelagert und bei Bedarf zum Lactolsulfonamid hydriert. Enthält das Amin hingegen Gruppen, welche empfindlich gegenüber komplexen Hydriden wie DIBALH sind, so ist die Alternativroute (Abb. 128, oben) zu wählen, bei der die Kupplung mit dem Amin erst nach der Hydrierung erfolgt.

### 3.7.5 Synthese trägergebundener Campherlactole

Für die Einführung der zur Anbindung an das Trägermaterial erforderlichen Ankergruppe eignen sich vor allem drei Positionen am Gerüst des Campherlactols **1**. Die bisherigen Arbeiten zur Einführung von Ankergruppen in die 10-Methyl-Gruppe sowie in der 5-Position [199] wurden in Kap. 3.7.4 bereits gestreift und sollen hier nicht weiter vertieft werden. Die von uns

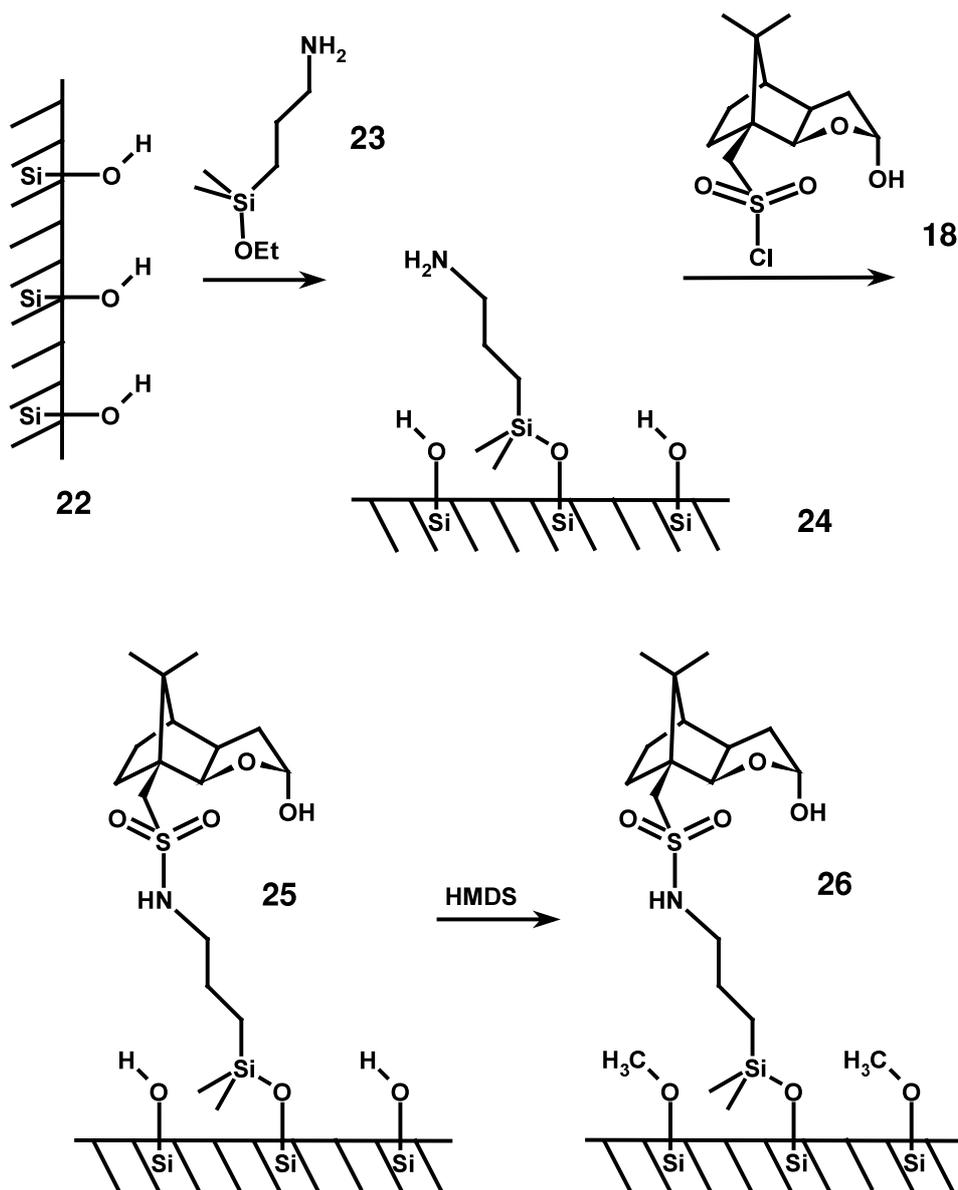


Abb. 129: Route zu silikatgebundenen Lactolen: Das Trägermaterial wird zunächst aminofunktionalisiert; anschließend erfolgt die Kupplung mit Lactolsulfochlorid; erforderlichenfalls kann nach der Kupplung persilyliert werden

gewählte dritte Route zu trägergebundenen Campherlactolen geht von Lactonsulfochlorid **17** bzw. Lactolsulfochlorid **18** aus, siehe Abb. 128. Durch Anbindung von geeigneten Gruppen in 1-Methyl-Stellung werden die Sulfochloride mit Aminofunktionen des Trägermaterials gekuppelt.

Als Träger eignen sich insbesondere Silikate **22** wie Kieselgel, Quarz, Glas oder CPG (kontrolliert poröses Glas; Handelsname „Bioran“) sowie sphärische Polymere (z.B. Polystyrolharze) **27** und polymere Membranen (Flachmembranen, Hohlfasermodule). Sofern die Trägermaterialien bereits Aminogruppen tragen, können sie direkt mit dem Sulfochlorid **18** funktionalisiert werden. Dies sei am Beispiel der kovalenten Fixierung an einem silikatischen Träger dargestellt, siehe Abb. 129.

Hier wird das käufliche Kieselgel, *Bioran*, Quarz oder Glas zunächst aminofunktionalisiert, bzw. es wird käufliches aminofunktionalisiertes Material **24** eingesetzt. Die Kupplung mit der Lactolkomponente erfolgt dann mit dem Lactolsulfochlorid **18** zum Reagenz **25**. Die theoretisch denkbare Derivatisierung verbleibender Silanolgruppen in **25** zu **26** haben wir nicht durchgeführt.

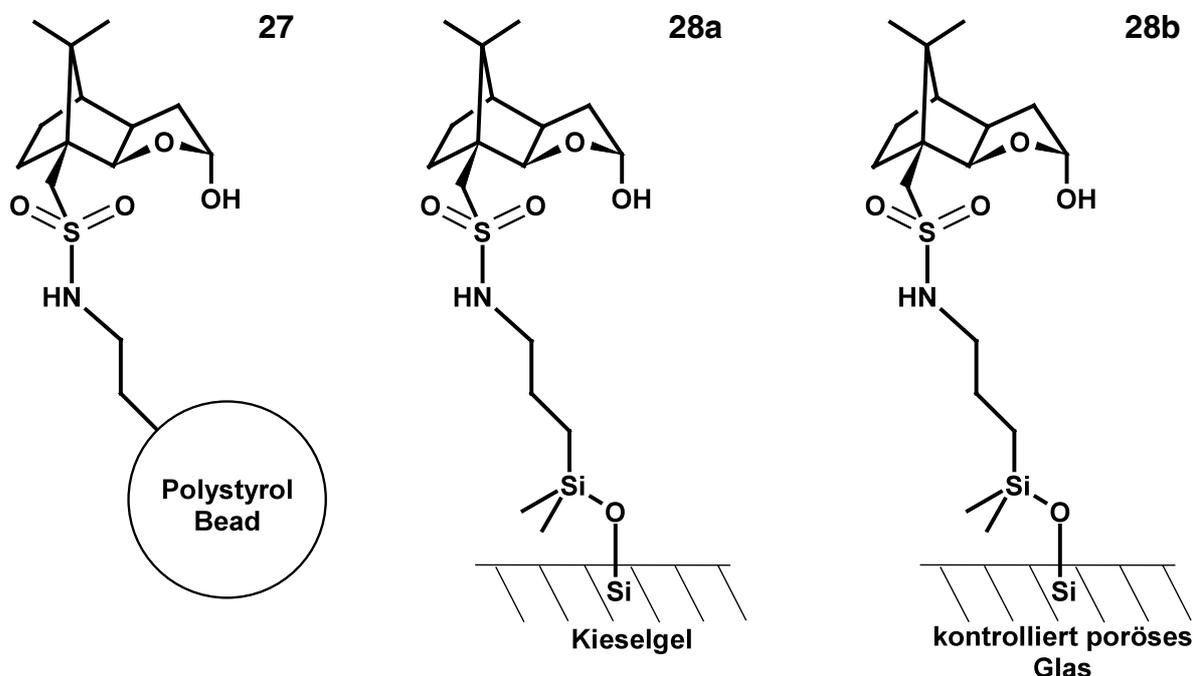


Abb. 130: Trägergebundene Campherlactole auf Basis von Polystyrolharz (**27**), Kieselgel (**28a**) oder CPG (**28b**) als Trägermaterial

Im Falle der polymeren Harze und Membranen muß die Aminofunktion in der Regel bereits bei der Polymerisation eingeführt werden, beispielsweise über einen Monomerblock in einem Copolymer. Entsprechende aminoalkylierte Polystyrolharze, Polystyrol-Polyethylenglykol-Copolymere (z.B. *Tentagel*, Rapp Polymere) oder Polysiloxane sind im Handel erhältlich.

Die Kupplung mit der Lactolkomponente erfolgt analog zur Vorgehensweise bei silikatischen Trägern. Es ist jedoch zu beachten, daß die Wahl des für die Kupplung verwendeten Solvens die Kupplungsausbeute stark beeinflussen kann. Dies gilt vor allem für Polymere, die nicht löslich sondern nur quellfähig sind, da die Zugänglichkeit der funktionellen Gruppen signifikant vom Grad der Quellung abhängt. Abb. 130 zeigt die nach der oben beschriebenen Route A kovalent an Träger gebundenen Lactole, z.B. an Kieselgel, kontrolliert poröses Glas (CPG; *Bioran*, Schott) zu **28a** bzw. **28b**, oder Polystyrolharz zu **27**.

Die Synthesen sind im Experimentellen Teil der vorliegenden Dissertation beschrieben. Die Untersuchung der diastereoselektiven Reaktionen von racemischen Alkoholen mit den polymeren chiralen Reagentien wurde im Zeitraum der Dissertation nicht zu Ende geführt, und wird daher an anderer Stelle berichtet.



## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Eingesetzte Analyte

#### 4.1.1 Bezugsquellen der Enantiomere

**Asta Medica, Frankfurt am Main:**

(-)-Azelastine, (+)-Azelastine,  
(-)-Chlorphenoxamine

**Astra, Wedel:**

(*S*)-(-)-Ropivacaine

**Boehringer Mannheim, Mannheim:**

(-)-Carvedilol, (+)-Carvedilol

**DuPont Pharma, Bad Homburg:**

Azapropazone

**Gödecke, Freiburg:**

(*R*)-(-)-Ketamine, (*S*)-(+)-Ketamine

**Hoffmann-La Roche, Basel (Schweiz):**

L-Benserazide, D-Benserazide,  
(*R*)-(-)-Amorolfine, (*S*)-(+)-Amorolfine,  
(*R*)-(+)-Phenprocoumon, (*S*)-(-)-Phenprocoumon

**Intersan, Ettlingen:**

(-)-Cicletanine, (+)-Cicletanine

**Knoll, Ludwigshafen:**

(*R*)-(+)-Verapamil, (*S*)-(-)-Verapamil,  
(*R*)-(+)-Gallopamil,  
(*R*)-(+)-Propafenone, (*S*)-(-)-Propafenone

**Merck, Darmstadt:**

(*R*)-(+)-Bisoprolol, (*S*)-(-)-Bisoprolol

**MSD, Haar:**

L-Aceclidine

**Novartis, Basel (Schweiz):**

(-)-Aminoglutethimide, (+)-Aminoglutethimide,

(-)-Metoprolol, (+)-Metoprolol,

(+)-Oxprenolol, (-)-Oxprenolol

**Nycomed, Ismaning:**

(-)-Iopentol, (+)-Iopentol,

(-)-Midodrine, (+)-Midodrine

**Rhône-Poulenc Rorer, Köln:**

D-Mequitazine, L-Mequitazine,

D-Oxomemazine,

D-Trimeprazin, L-Trimeprazin,

D-Trimipramine, L-Trimipramine,

D-Zopiclone, L-Zopiclone

**Servier, München:**

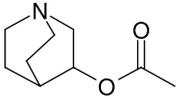
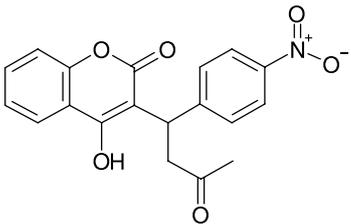
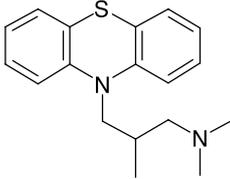
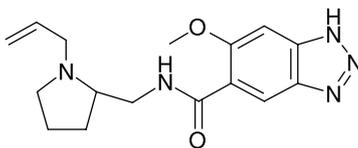
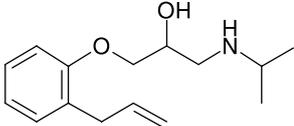
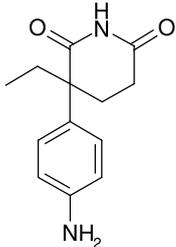
D-Fenfluramine,

D-Tertatolol, L-Tertatolol

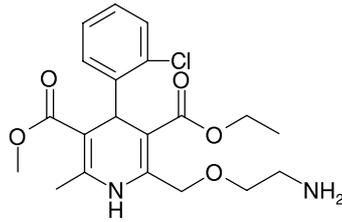
**Ohne Quellenangabe:**

Idapamide

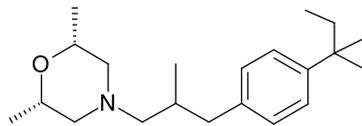
## 4.1.2 Alphabetische Liste der Pharmaka des Screeningprogramms

| interne<br>Reg. No. | Name<br>(Hersteller)                      | Struktur   |
|---------------------|---|--|
| 5                   | Aceclidine<br>(ohne Quellenangabe)        |     |
| 10                  | Acenocoumarol<br>(AK Kovar)               |    |
| 20                  | Alimemazine<br>(Rhône-Poulenc Rorer)      |   |
| 25                  | Alizapride<br>(Synthelabo)                |  |
| 30                  | Alprenolol<br>(AK Kovar)                  |  |
| 33                  | Aminoglutethimide<br>(ohne Quellenangabe) |   |

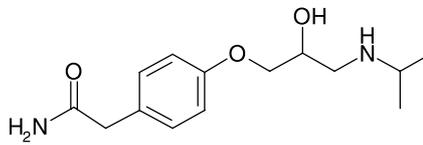
35 Amlodipine  
(ohne Quellenangabe)



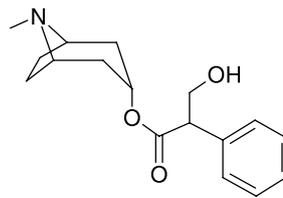
40 Amorolfine  
(Roche)



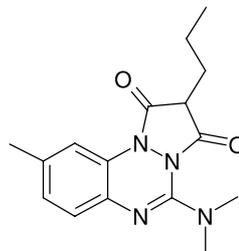
50 Atenolol  
(Hexal, Jenapharm)



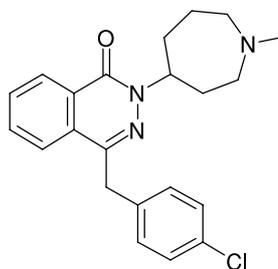
60 Atropine  
(AK Kovar)



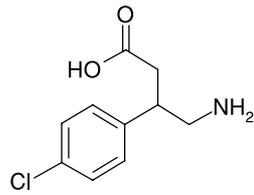
63 Azapropazone  
(Du Pont)



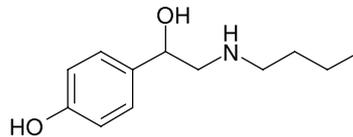
65 Azelastine  
(ASTA Medica)



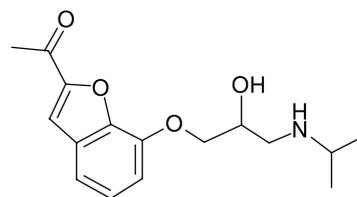
70 Baclofen  
(Klinge)



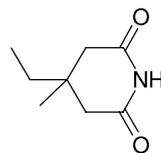
80 Bamethan  
(Medice)



83 Befunolol  
(Alcon)



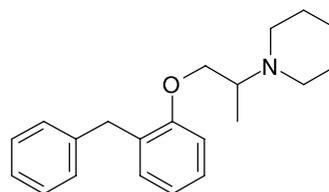
84 Bemegrid  
(AK Schurig)



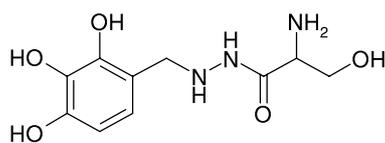
85 Bemetizide  
(Schwarz Pharma)

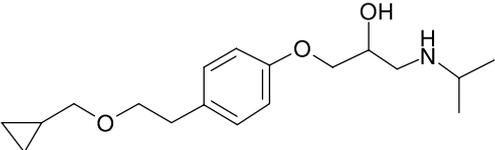
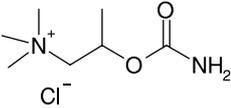
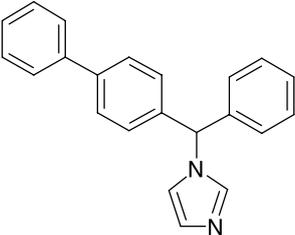
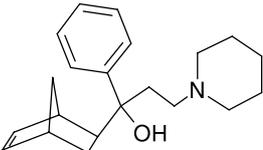
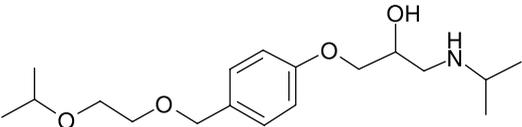
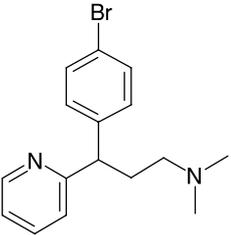
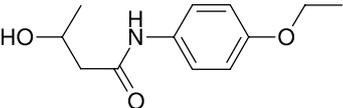


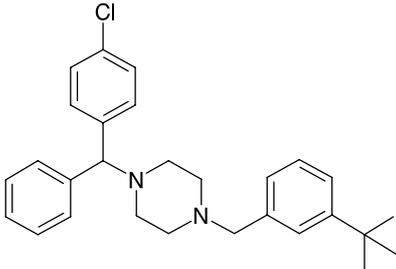
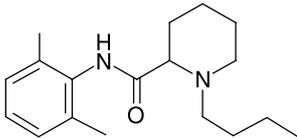
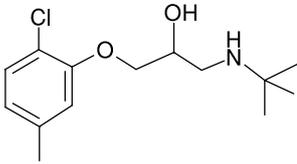
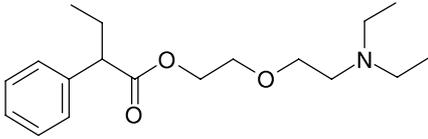
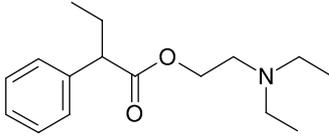
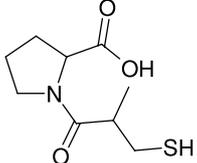
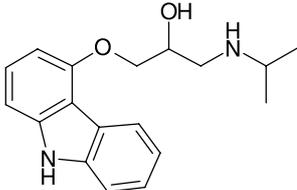
88 Benproperine  
(Robugen)



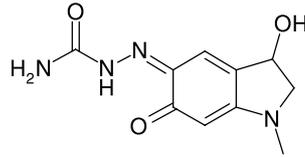
90 Benserazide  
(Roche)



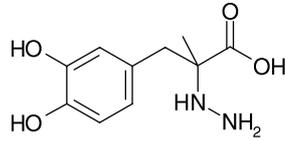
|     |                              |  |
|-----|------------------------------|--|
| 95  | Betaxolol<br>(Synthelabo)    |    |
| 97  | Bethanechol<br>(Glenwood)    |    |
| 100 | Bifonazole<br>(Bayer)        |    |
| 110 | Biperiden<br>(AK Kovar)      |   |
| 120 | Bisoprolol<br>(E. Merck)     |  |
| 125 | Bromphenamine<br>(Kreussler) |  |
| 127 | Bucetin<br>(AK Schurig)      |  |

|     |                                      |  |
|-----|--------------------------------------|--|
| 128 | Buclizine<br>(Temmler Pharma)        |    |
| 130 | Bupivacaine<br>(Rhone-Poulenc Rorer) |    |
| 140 | Bupranolol<br>(Bayer)                |    |
| 145 | Butamirate<br>(Zyma)                 |  |
| 150 | Butetamate<br>(Krewel)               |  |
| 155 | Captopril<br>(AK Schurig)            |   |
| 160 | Carazolol<br>(Klinge)                |  |

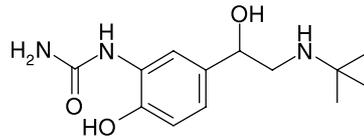
165 Carbazochrome  
(Sanofi Winthrop)



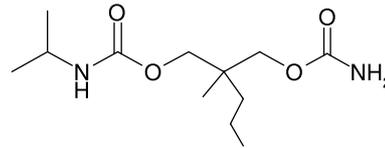
167 Carbidopa  
(AK Schurig)



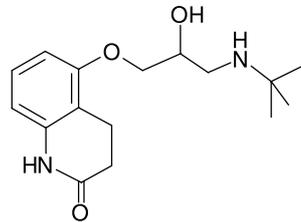
170 Carbuterol  
(Gödecke/Parke-Davis)



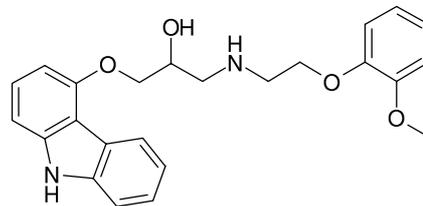
173 Carisoprodol  
(Robapharm)



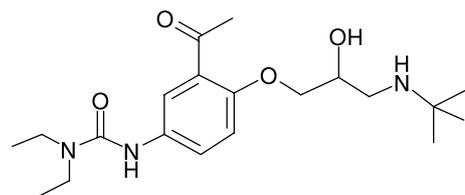
175 Carteolol  
(Dispersa)



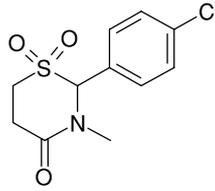
180 Carvedilol  
(Boehringer Mannheim)



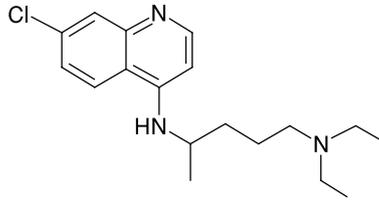
190 Celiprolol  
(AK Kovar)



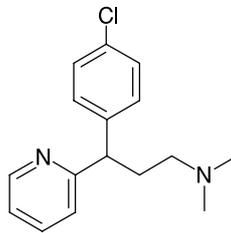
195 Chlormezanone  
(Sanofi Winthrop)



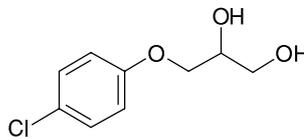
200 Chloroquine  
(Bayer)



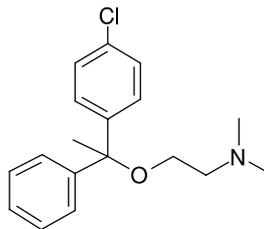
210 Chlorphenamine  
(Röh m Pharma/  
Procter & Gamble)



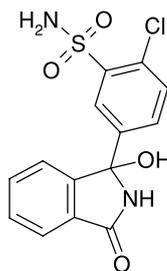
220 Chlorphenesin  
(Kade)

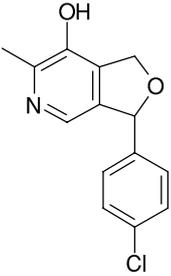
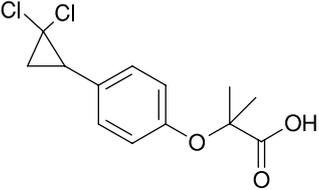
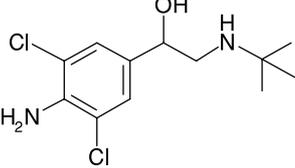
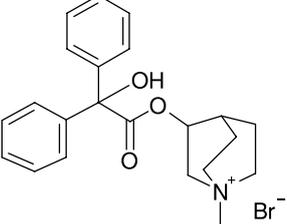
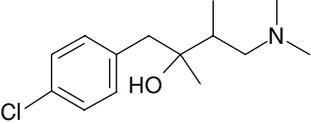
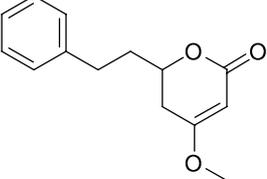


225 Chlorphenoxamine  
(ASTA Medica)

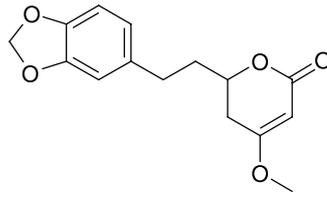


230 Chlortalidone  
(Bayer, Ciba-Geigy)

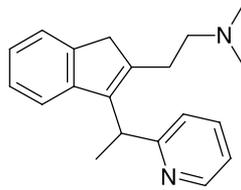


|     |   |  |
|-----|---|--|
| 233 | Cicletanine<br>(Intersan)                 |     |
| 234 | Ciprofibrat<br>(AK Schurig)               |    |
| 235 | Clenbuterol<br>(Arzneimittelwerk Dresden) |   |
| 240 | Clidinium Bromide<br>(Roche)              |  |
| 250 | Clobutinol<br>(AK Kovar)                  |  |
| 252 | Dihydrokavain<br>(AK Schurig)             |  |

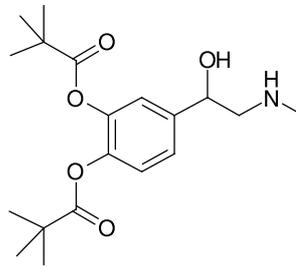
253 Dihydromethysticin  
(AK Schurig)



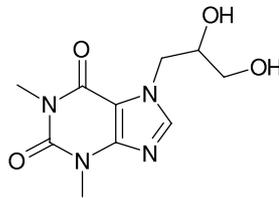
255 Dimetindene  
(Zyma)



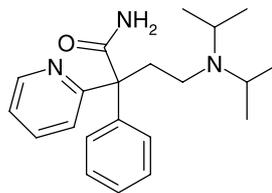
258 Dipivefrine  
(Pharm Allergan)



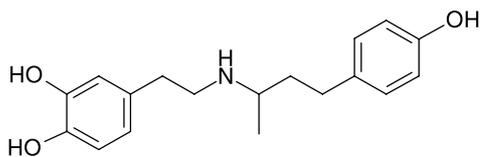
260 Diprophylline  
(Trommsdorff)



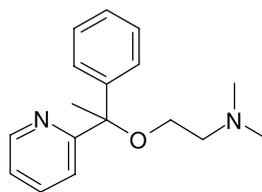
270 Disopyramide  
(Sigma)



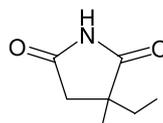
280 Dobutamine  
(Hexal)



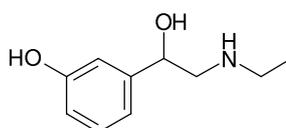
285 Doxylamine  
(Chephasaar)



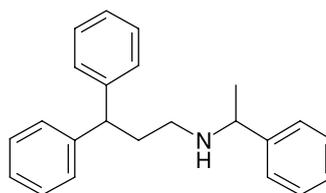
290 Ethosuximide  
(Gödecke/Parke-Davis,  
Jenapharm)



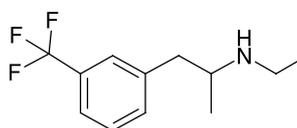
295 Etilerfrine  
(Boehringer Ingelheim)



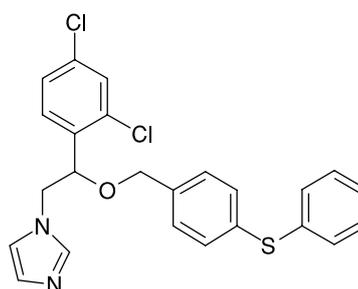
296 Fendiline  
(Thiemann)



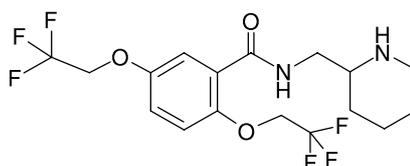
297 Fenfluramine  
(Itherapia/Servier)



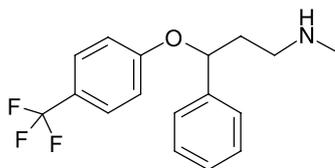
299 Fenticonazole  
(Grünenthal)



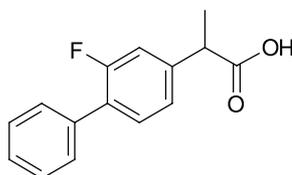
300 Flecainide  
(3M Medica)



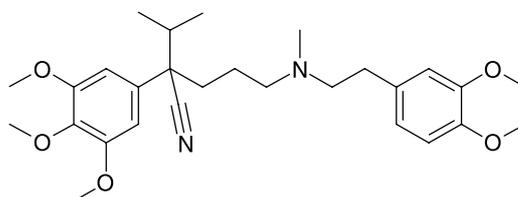
305 Fluoxetine  
(Lilly)



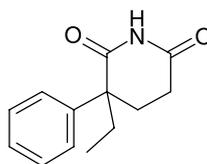
310 Flurbiprofen  
(Pharm Allergan)



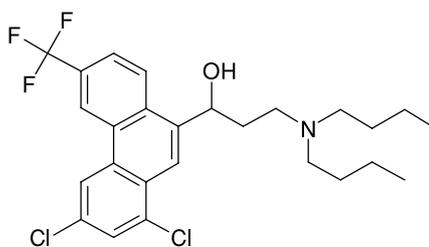
315 Gallopamil  
(Knoll)



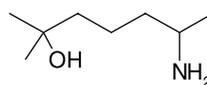
320 Glutethimide  
(Bayer)



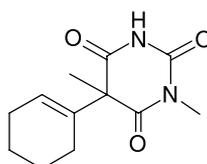
323 Halofantrine  
(SmithKline Beecham)



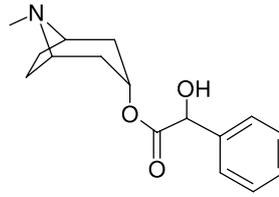
325 Heptaminol  
(Intersan)



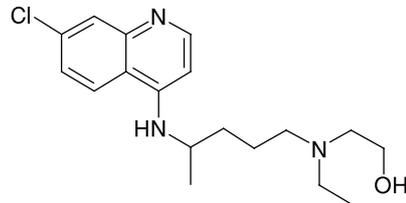
330 Hexobarbital  
(AK Kovar)



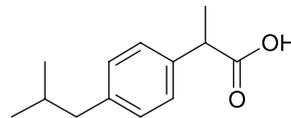
340 Homatropine  
(AK Kovar)



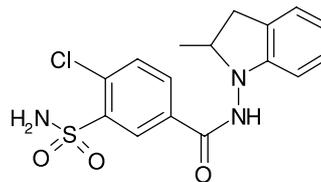
345 Hydroxychloroquine  
(Sanofi Winthrop)



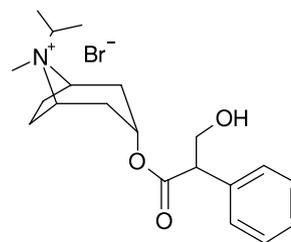
350 Ibuprofen  
(AK Kovar)



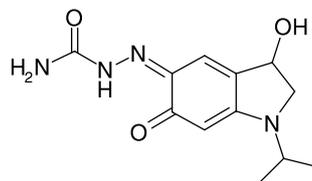
352 Indapamide  
(Itherapia/Servier)



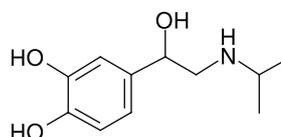
360 Ipratropium Bromide  
(ankerpharm)



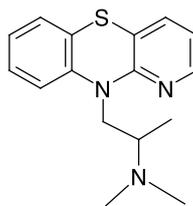
370 Iprazochrome  
(Berlin-Chemie)



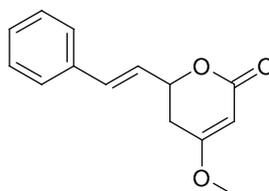
380 Isoprenaline  
(Boehringer Ingelheim)



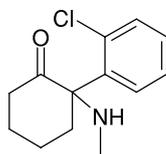
390 Isothipendyl  
(AK Kovar)



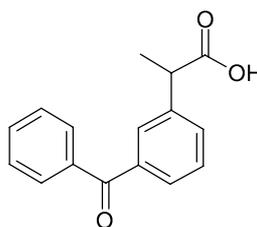
395 Kavain  
(Roth)



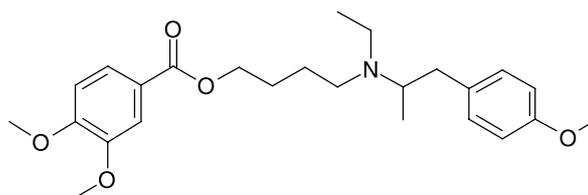
400 Ketamine  
(Gödecke/Parke-Davis)



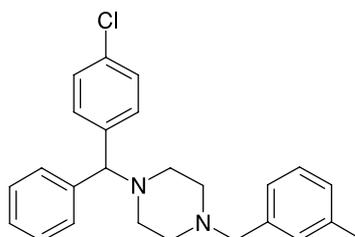
410 Ketoprofen  
(Bayer, Sigma)



415 Mebeverine  
(Duphar)

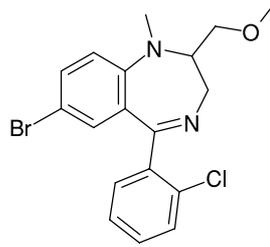


420 Meclozine  
(Pfizer)

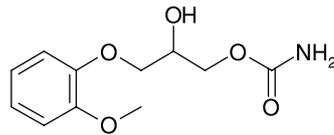


|     |                                      |  |
|-----|--------------------------------------|--|
| 430 | Mefloquine<br>(AK Kovar)             |  |
| 440 | Mefruside<br>(Bayer)                 |  |
| 450 | Mephesisin<br>(Kade)                 |  |
| 452 | Mephénytoin<br>(Ziemer)              |  |
| 455 | Mepindolol<br>(Schering)             |  |
| 460 | Mequitazine<br>(Rhone-Poulenc Rorer) |  |
| 470 | Mesuximide<br>(Gödecke/Parke-Davis)  |  |

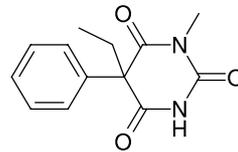
473      Metaclozapam  
(Kali-Chemie)



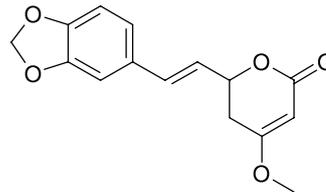
477      Methocarbamol  
(Bastian-Werk)



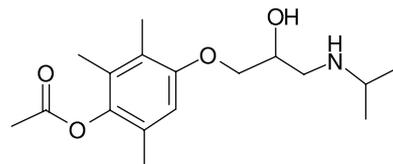
478      Methylphenobarbital  
(AK Schurig)



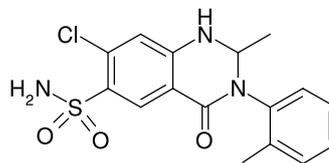
479      Methysticin  
(AK Schurig)



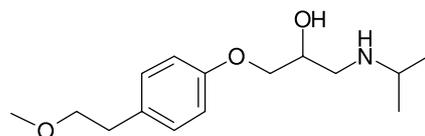
480      Metipranolol  
(Mann)

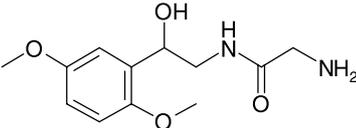
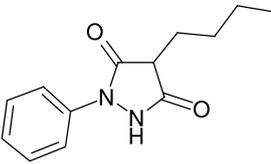
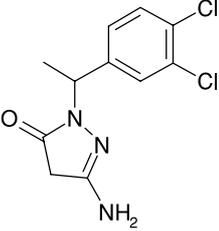
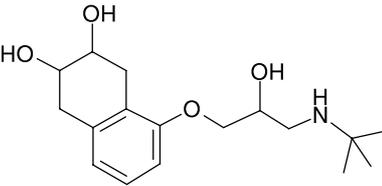
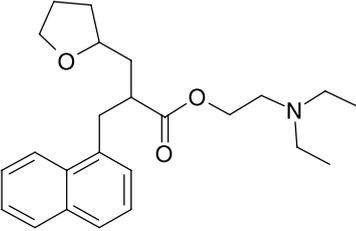
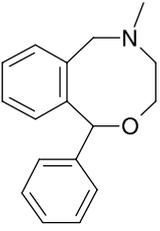


485      Metolazone  
(Heumann)

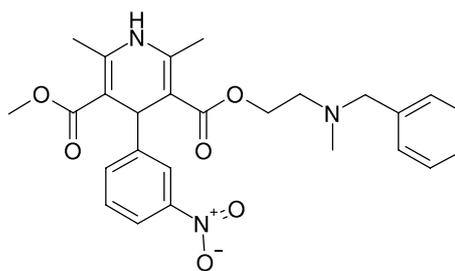


490      Metoprolol  
(Ciba-Geigy, Jenapharm)

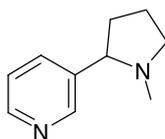


|     |                                    |  |
|-----|------------------------------------|--|
| 495 | Midodrine<br>(Nycomed)             |    |
| 500 | Mofebutazone<br>(Merckle)          |    |
| 510 | Muzolimine<br>(Bayer)              |    |
| 515 | Nadolol<br>(Bristol-Meyers-Squibb) |  |
| 520 | Naftidrofuryl<br>(Hexal)           |  |
| 530 | Nefopam<br>(Krewel)                |   |

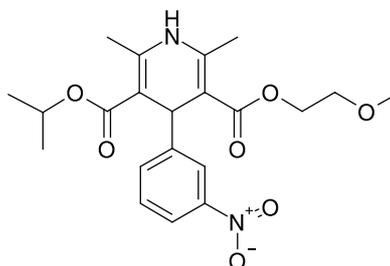
535 Nicardipine  
(Ciba-Geigy)



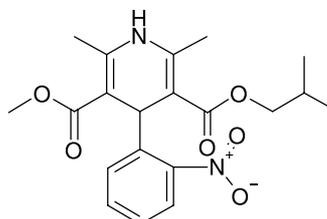
537 Nicotine  
(Dr. Christoph Mark)



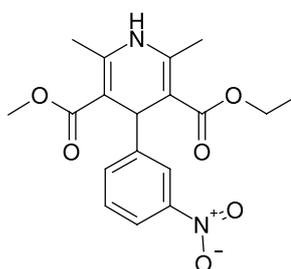
540 Nimodipine  
(Bayer)



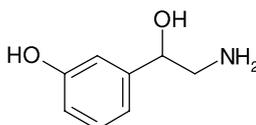
545 Nisoldipine  
(Bayer)



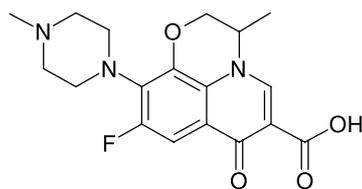
550 Nitrendipine  
(Bayer)



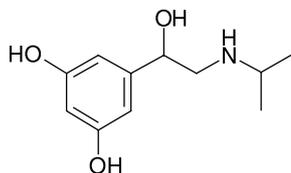
560 Norfenefrine  
(Gödecke/Parke-Davis)



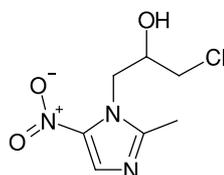
570 Ofloxacin  
(Mann)



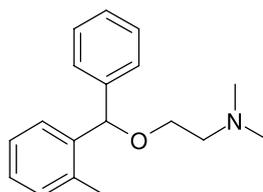
580 Orciprenaline  
(Boehringer Ingelheim)



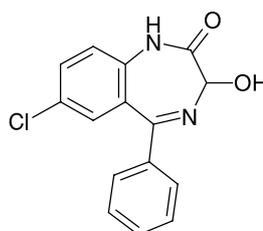
590 Ornidazole  
(Bayer)



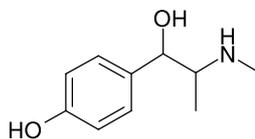
600 Orphenadrine  
(3M Medica)



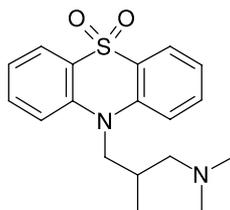
610 Oxazepam  
(Bayer)



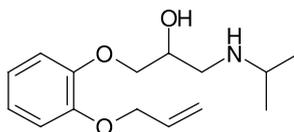
615 Oxilofrine  
(Albert-Roussel/Roussel  
Uclaf)



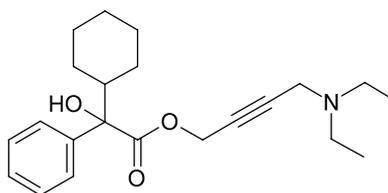
620 Oxomemazine  
(Rhone-Poulenc Rorer)



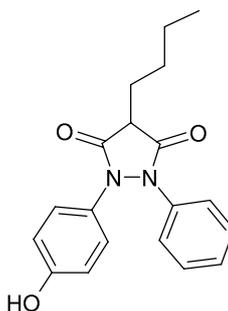
630 Oxprenolol  
(Ciba-Geigy, Bayer)



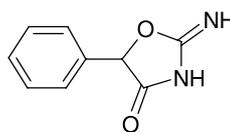
635 Oxybutynin  
(Kabi Pharmacia)



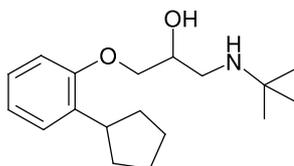
640 Oxyphenbutazone  
(AK Kovar)



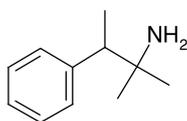
641 Pemolin  
(AK Schurig)



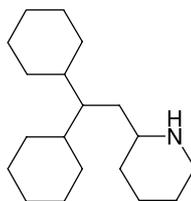
642 Penbutolol  
(Hoechst)



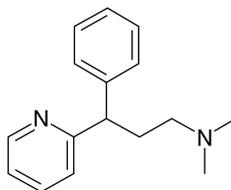
643 Pentorex  
(Nordmark)



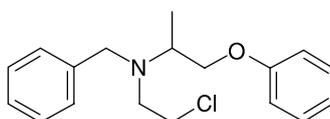
644 Perhexilin  
(Merrell)



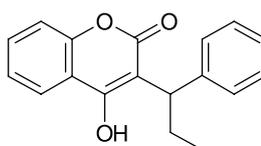
645 Pheniramine  
(Albert-Roussel/Roussel  
Uclaf)



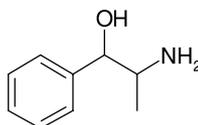
650 Phenoxybenzamine  
(Röhm Pharma/  
Procter & Gamble)



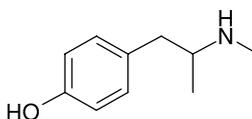
660 Phenprocoumon  
(AK Kovar)



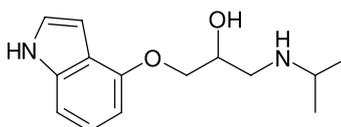
670 Phenylpropanolamine  
(AK Kovar)



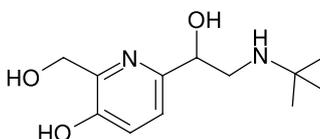
680 Pholedrine  
(ankerpharm)

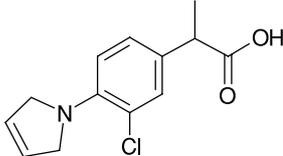
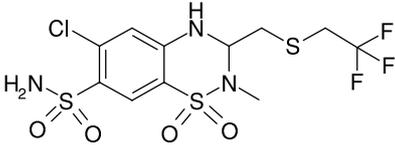
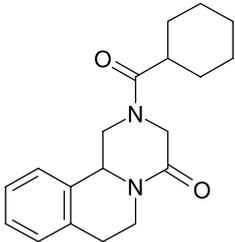
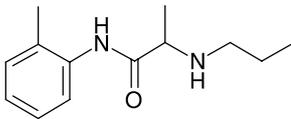
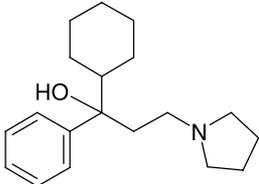
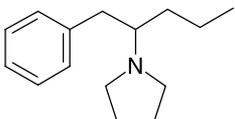
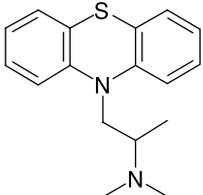


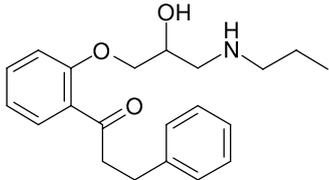
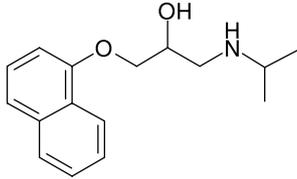
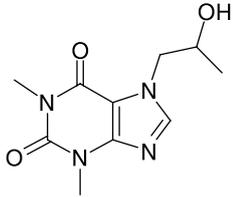
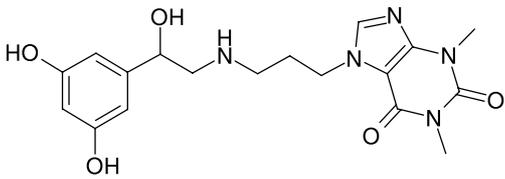
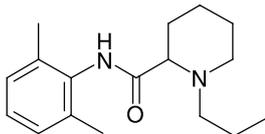
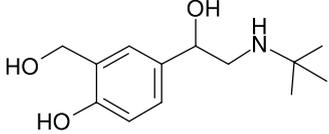
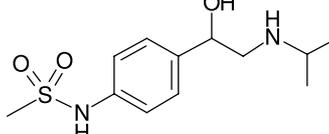
690 Pindolol  
(durachemie)



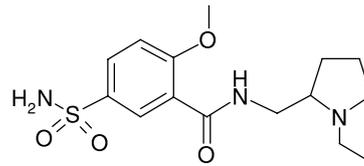
700 Pirbuterol  
(3M Medica)



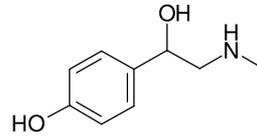
|     |                                   |  |
|-----|-----------------------------------|--|
| 705 | Pirprofen<br>(Ciba-Geigy)         |    |
| 710 | Polythiazide<br>(Pfizer)          |    |
| 720 | Praziquantel<br>(Bayer, E. Merck) |    |
| 730 | Prilocaine<br>(Astra Chemicals)   |  |
| 735 | Procyclidine<br>(Wellcopharm)     |  |
| 738 | Prolintane<br>(Thomae)            |  |
| 740 | Promethazine<br>(AK Kovar)        |   |

|     |                                     |  |
|-----|-------------------------------------|--|
| 750 | Propafenone<br>(Knoll)              |    |
| 760 | Propranolol<br>(AK Kovar)           |    |
| 770 | Proxyphylline<br>(Trommsdorff)      |    |
| 775 | Reproterol<br>(ASTA Medica)         |  |
| 777 | Ropivacaine<br>(ohne Quellenangabe) |  |
| 780 | Salbutamol<br>(3M Medica)           |  |
| 790 | Sotalol<br>(Hexal)                  |  |

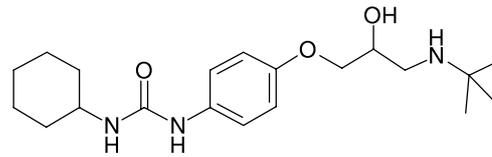
795 Sulpiride  
(Dolorgiet)



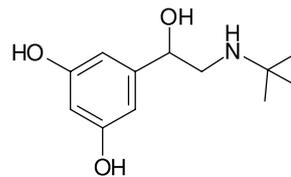
800 Synephrine  
(Boehringer Ingelheim)



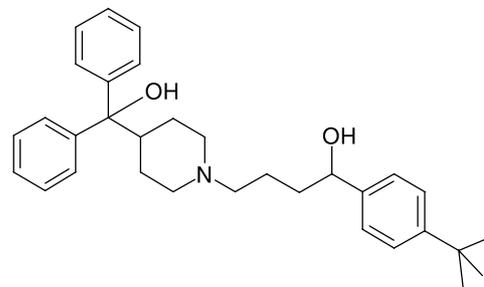
805 Talinolol  
(Arzneimittelwerk  
Dresden )



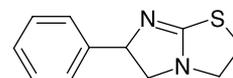
810 Terbutaline  
(Hexal)



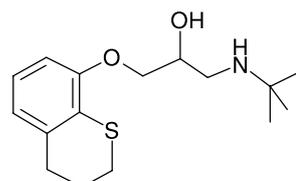
820 Terfenadine  
(Wolff)



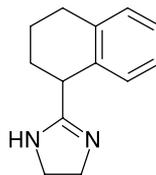
823 Tetramisol  
(AK Schurig)



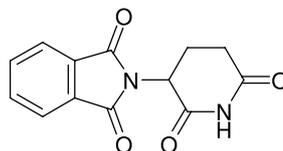
825 Tertatolol  
(Itherapia/Servier)



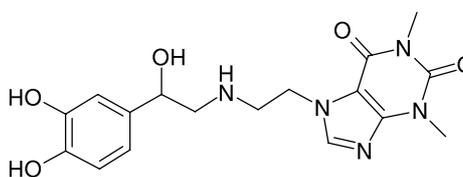
830 Tetrazyoline  
(Pfizer)



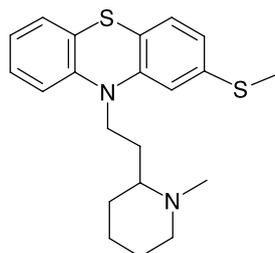
832 Thalidomide  
(AK Schurig)



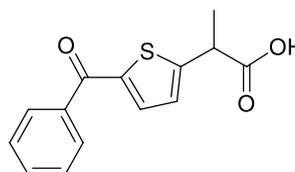
833 Theodrenaline  
(ASTA Medica)



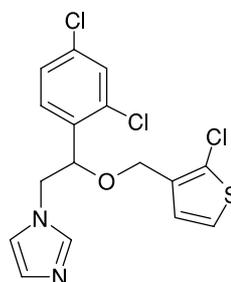
834 Thioridazine  
(Sandoz)

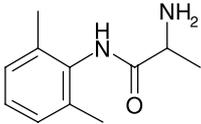
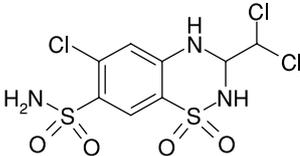
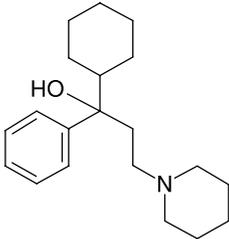
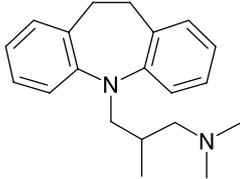
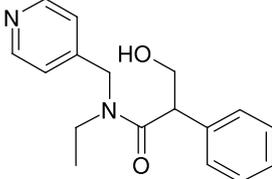
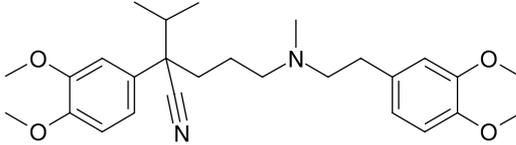
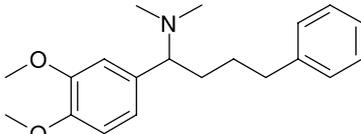


835 Tiaprofenic Acid  
(Lindopharm)

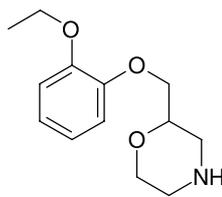


836 Tioconazole  
(Pfizer)

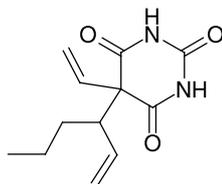


|     |  |  |
|-----|--|--|
| 840 | Tocainide<br>(Astra Chemicals)                                     |     |
| 850 | Trichlormethiazide<br>(E. Merck)                                   |    |
| 860 | Trihexyphenidyl<br>(AK Kovar)                                      |    |
| 870 | Trimipramine<br>(Arzneimittelwerk Dresden,<br>Rhone-Poulenc Rorer) |  |
| 880 | Tropicamide<br>(ankerpharm)  |  |
| 890 | Verapamil<br>(Arzneimittelwerk Dresden,<br>Jenapharm)              |  |
| 895 | Vetrabutine<br>(Thomae)  |  |

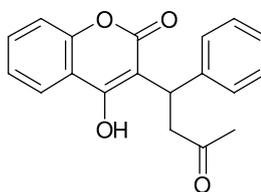
897 Viloxazin  
(AK Schurig)



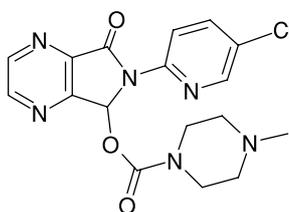
899 Vinylbital  
(Byk)



900 Warfarin  
(AK Kovar)



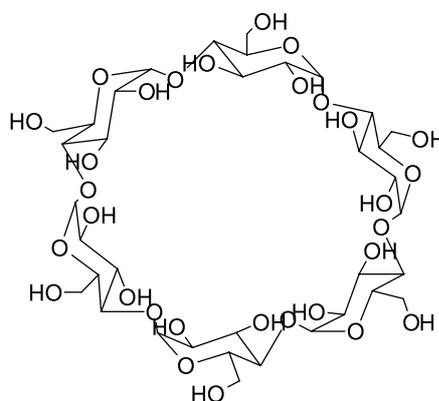
910 Zopiclone  
(Rhône-Poulenc Rorer)



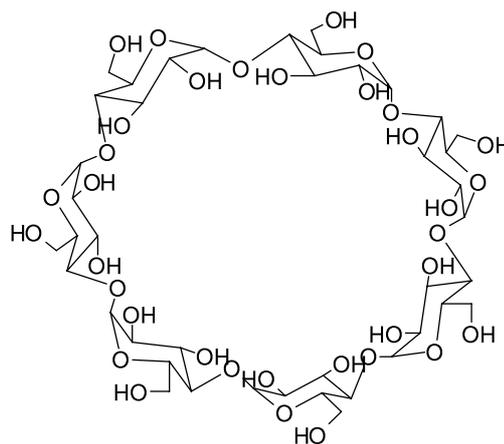
## 4.2 Als chirale Solvatisierungsagenzien (CSAs) eingesetzte Cyclodextrine

| Name<br>(Hersteller) | Struktur |
|----------------------|----------|
|----------------------|----------|

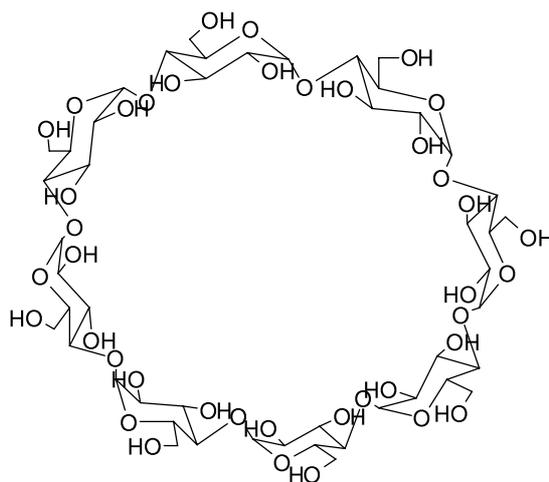
$\alpha$ -Cyclodextrin  
(Wacker Chemie, München)



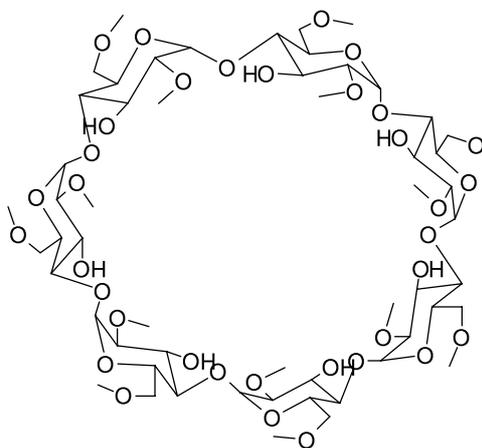
$\beta$ -Cyclodextrin  
(Wacker Chemie, München)



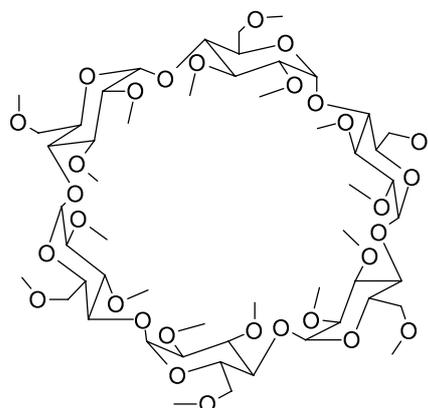
$\gamma$ -Cyclodextrin  
(Wacker Chemie, München)



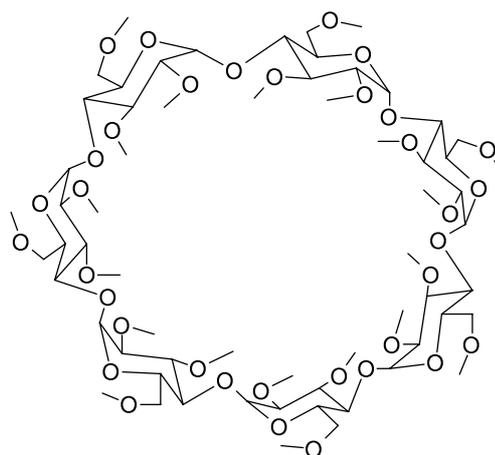
2,6-Di-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin  
(Cyclolab, Budapest, Ungarn)



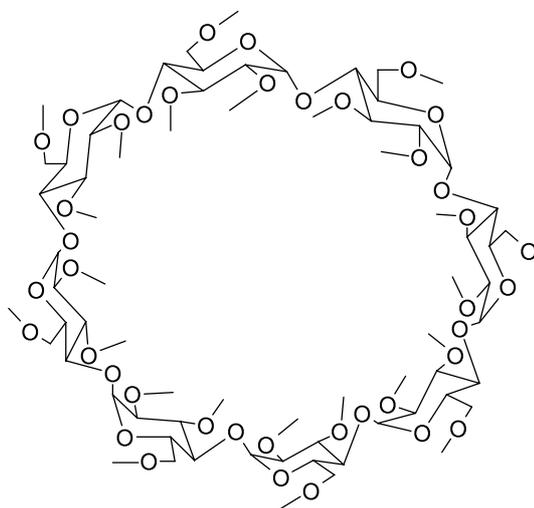
2,3,6-Tri-O-methyl- $\alpha$ -cyclodextrin  
(Cyclolab, Budapest, Ungarn)



2,3,6-Tri-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin  
(Cyclolab, Budapest, Ungarn)

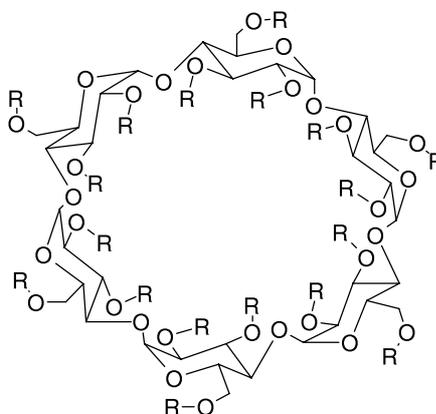
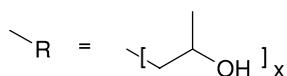


2,3,6-Tri-O-methyl- $\gamma$ -cyclodextrin  
(Cyclolab, Budapest, Ungarn)

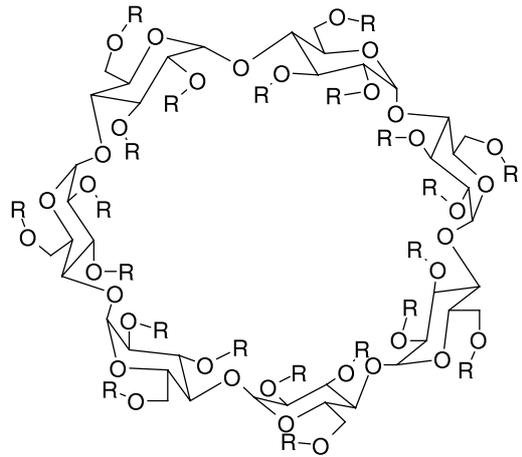


Hydroxypropyl- $\alpha$ -cyclodextrin  
(Wacker Chemie, München)

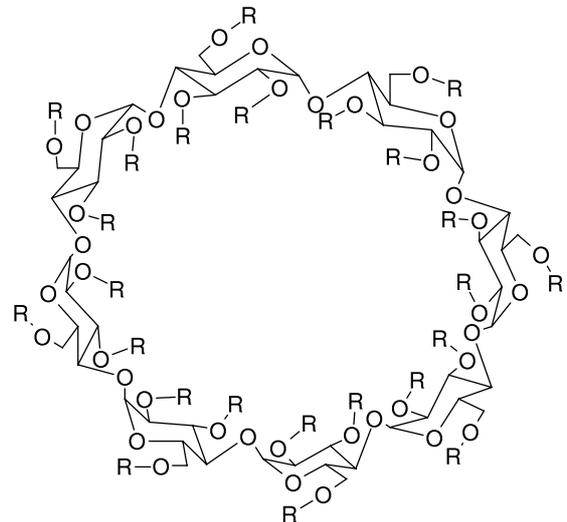
Hydroxypropyl-Rest:



Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin  
(Wacker Chemie, München)

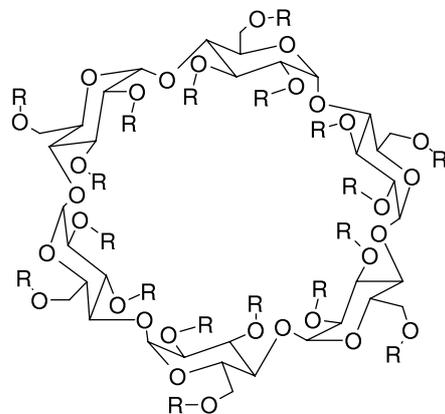
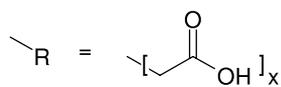


Hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrin  
(Wacker Chemie, München)

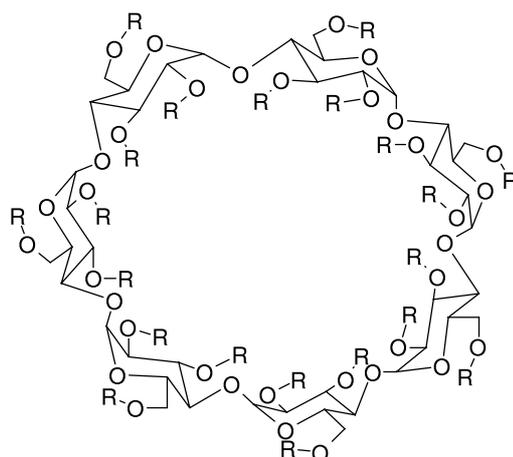


Carboxymethyl- $\alpha$ -cyclodextrin  
(Cyclolab, Budapest, Ungarn)

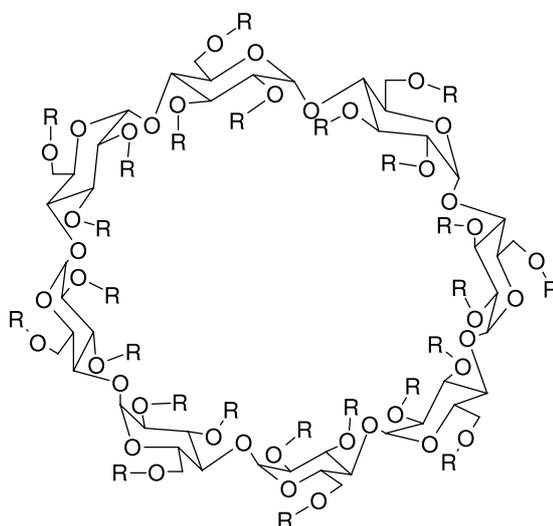
Carboxymethyl-Rest:



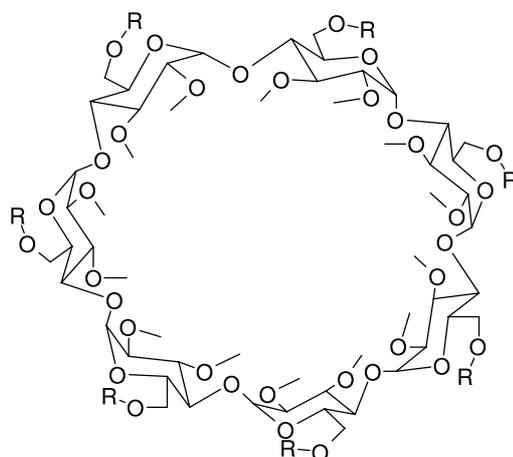
Carboxymethyl-β-cyclodextrin  
(Cyclolab, Budapest, Ungarn)



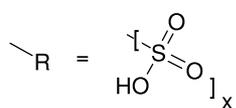
Carboxymethyl-γ-cyclodextrin  
(Cyclolab, Budapest, Ungarn)



6-O-Sulfato-β-cyclodextrin  
(Regis Technologies Inc.,  
Morton Grove, IL, USA)



Sulfato-Rest:



## 4.3 Messungen zur Gaschromatographie (GC)

### 4.3.1 Instrumentation und Versuchsbedingungen

Gaschromatograph: Carlo Erba mit Splitinjektor und Flammenionisationsdetektor (FID)

Schreiber und Integrator: Shimadzu CR6A

Säule: CP Chirasil-Dex CB (Chrompack CP 7502), Fused-Silica-Kapillarsäule 2 m × 0.25 mm, Filmdicke 0.25 μm, OD = 0.39 mm

Trägergas: H<sub>2</sub>

### 4.3.2 Chemikalien

CSAs: siehe Kap. 4.2

Analyte: siehe Kap. 4.1

Übrige Reagenzien: Analysenreinheit

### 4.3.3 Retentionszeiten und daraus abgeleitete Größen

Im Erfolgsfall gilt  $t_{R(2)} > t_{R(1)}$ ; ferner gilt  $\alpha = t_{R(2)} / t_{R(1)}$  und  $k'_{(2)} = t_{R(2)} / t_{R(0)}$ ; die Totzeit hängt ab von den GC-Bedingungen,  $t_{R(0)} = 0.10$  min bei 0.50 bar, 150 °C.

n.d. = nicht detektiert

Tab. 26: Alphabetische Liste der Arzneistoffe und der zugehörigen gaschromatographischen Daten an der kommerziellen Fused-Silica-Kapillarsäule CP Chirasil-Dex CB (2 m × 0.25 mm)

| Reg. No. | Analyt            | $p$ [bar] | $T$ [°C] | $t_{R(1)}$ [min] | $t_{R(2)}$ [min] | $\alpha$ | $k'_{(2)}$ |
|----------|-------------------|-----------|----------|------------------|------------------|----------|------------|
| 5        | Aceclidine        | 0.50      | 140      |                  | n.d.             |          |            |
| 10       | Acenocoumarol     | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 20       | Alimemazine       | 0.50      | 120      |                  | 12.132           | 1        | 120        |
| 30       | Alprenolol        | 0.50      | 110      |                  | 5.828            | 1        | 57         |
| ohne     | Aminoglutethimide | 0.75      | 145      | 6.482            | 7.328            | 1.133    | 104        |
| 40       | Amorolfine        | 0.50      | 140      |                  | n.d.             |          |            |
| 50       | Atenolol          | 0.50      | 170      |                  | n.d.             |          |            |
| 60       | Atropine          | 0.50      | 150      |                  | 5.472            | 1        | 54         |
| 63       | Azapropazone      | 0.50      | 150      |                  | 5.653            | 1        | 56         |
| 65       | Azelastine        | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 70       | Baclofen          | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 80       | Bamethan          | 0.50      | 150      |                  | 5.573            | 1        | 55         |
| 83       | Befunolol         | 0.50      | 150      |                  | 5.653            | 1        | 56         |
| 84       | Bemegrid          | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 85       | Bemetizide        | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 88       | Benproperine      | 0.50      | 140      |                  | 5.462            | 1        | 54         |
| 90       | Benserazide       | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 95       | Betaxolol         | 0.50      | 160      |                  | n.d.             |          |            |
| 97       | Bethanechol       | 0.50      | 150      |                  | 5.487            | 1        | 54         |
| 100      | Bifonazole        | 0.75      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 110      | Biperiden         | 0.50      | 130      |                  | 6.122            | 1        | 60         |
| 120      | Bisoprolol        | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |

| Reg. No. | Analyt           | $p$ [bar] | $T$ [°C] | $t_{R(1)}$ [min] | $t_{R(2)}$ [min] | $\alpha$ | $k'_{(2)}$ |
|----------|------------------|-----------|----------|------------------|------------------|----------|------------|
| 125      | Bromphenamine    | 0.50      | 120      |                  | 5.957            | 1        | 59         |
| 127      | Bucetin          | 0.50      | 150      |                  | 3.548            | 1        | 34         |
| 128      | Buclizine        | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 130      | Bupivacaine      | 0.50      | 120      | 13.857           | 15.387           | 1.111    | 153        |
| 140      | Bupranolol       | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 145      | Butamirate       | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 150      | Butetamate       | 0.50      | 160      |                  | n.d.             |          |            |
| 155      | Captopril        | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 160      | Carazolol        | 0.75      | 180      |                  | n.d.             |          |            |
| 165      | Carbazochrome    | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 167      | Carbidopa        | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 170      | Carbuterol       | 0.50      | 160      |                  | n.d.             |          |            |
| 173      | Carisoprodol     | 0.75      | 120      |                  | n.d.             |          |            |
| 175      | Carteolol        | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 180      | Carvedilol       | 0.75      | 160      |                  | n.d.             |          |            |
| 190      | Celiprolol       | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 195      | Chlormezanone    | 0.75      | 150      | 4.875            | 5.732            | 1.180    | 81         |
| 200      | Chloroquine      | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 210      | Chlorphenamine   | 0.50      | 110      |                  | 6.000            | 1        | 59         |
| 220      | Chlorphenesin    | 0.75      | 110      |                  | 12.132           | 1        | 172        |
| 225      | Chlorphenoxamine | 0.50      | 110      | 9.707            | 9.753            | 1.005    | 97         |
| 230      | Chlortalidone    | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 233      | Cicletanine      | 0.50      | 180      |                  | n.d.             |          |            |
| 234      | Ciprofibrat      | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 235      | Clenbuterol      | 0.50      | 120      |                  | n.d.             |          |            |

| Reg. No. | Analyt             | $p$ [bar] | $T$ [°C] | $t_{R(1)}$ [min] | $t_{R(2)}$ [min] | $\alpha$ | $k'_{(2)}$ |
|----------|--------------------|-----------|----------|------------------|------------------|----------|------------|
| 240      | Clidinium Bromide  | 0.50      | 120      |                  | n.d.             |          |            |
| 250      | Clobutinol         | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 252      | Dihydrokavain      | 0.50      | 130      |                  | 7.278            | 1        | 72         |
| 253      | Dihydromethysticin | 0.50      | 160      |                  | 6.358            | 1        | 63         |
| 255      | Dimetindene        | 0.50      | 120      |                  | n.d.             |          |            |
| 258      | Dipivefrine        | 0.50      | 110      |                  | 6.008            | 1        | 59         |
| 260      | Diprophylline      | 0.50      | 180      |                  | 2.65             | 1        | 26         |
| 270      | Disopyramide       | 0.50      | 170      |                  | 2.905            | 1        | 28         |
| 280      | Dobutamine         | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 285      | Doxylamine         | 0.50      | 100      |                  | 6.257            | 1        | 62         |
| 290      | Ethosuximide       | 0.50      | 90       | 4.630            | 5.575            | 1.209    | 55         |
| 295      | Etilefrine         | 0.50      | 130      |                  | n.d.             |          |            |
| 296      | Fendiline          | 0.50      | 140      |                  | 8.502            | 1        | 84         |
| 310      | Flurbiprofen       | 0.75      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 320      | Glutethimide       | 0.50      | 120      | 6.502            | 8.035            | 1.240    | 79         |
| 330      | Hexobarbital       | 0.50      | 130      | 4.195            | 7.687            | 1.853    | 76         |
| 350      | Ibuprofen          | 0.75      | 115      | 4.903            | 6.468            | 1.326    | 91         |
| 352      | Indapamide         | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 370      | Iprazochrome       | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 395      | Kavain             | 0.50      | 140      | 7.723            | 9.115            | 1.183    | 90         |
| 450      | Mephenesin         | 0.50      | 110      |                  | 4.693            | 1        | 46         |
| 452      | Mephentyoin        | 0.50      | 125      |                  | 4.188            | 1        | 41         |
| 460      | Mequitazine        | 0.50      | 180      |                  | 3.635            | 1        | 35         |
| 470      | Mesuximide         | 0.50      | 90       |                  | 6.438            | 1        | 63         |
| 473      | Metaclazepam       | 0.50      | 170      |                  | n.d.             |          |            |

| Reg. No. | Analyt              | $p$ [bar] | $T$ [°C] | $t_{R(1)}$ [min] | $t_{R(2)}$ [min] | $\alpha$ | $k'_{(2)}$ |
|----------|---------------------|-----------|----------|------------------|------------------|----------|------------|
| 477      | Methocarbamol       | 0.50      | 110      |                  | 5.717            | 1        | 56         |
| 478      | Methylphenobarbital | 0.50      | 130      | 4.560            | 8.587            | 1.903    | 85         |
| 479      | Methysticin         | 0.50      | 140      |                  | n.d.             |          |            |
| 480      | Metipranolol        | 0.75      | 150      |                  | 2.490            | 1        | 35         |
| 485      | Metolazone          | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 500      | Mofebutazone        | 0.75      | 150      | 7.242            | 7.320            | 1.011    | 104        |
| 510      | Muzolimine          | 0.75      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 515      | Nadolol             | 0.75      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 520      | Naftidrofuryl       | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 535      | Nicardipine         | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 537      | Nicotine            | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 540      | Nimodipine          | 0.75      | 140      |                  | n.d.             |          |            |
| 545      | Nisoldipine         | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 550      | Nitrendipine        | 0.50      | 170      |                  | n.d.             |          |            |
| 570      | Ofloxacin           | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 590      | Ornidazole          | 0.75      | 130      | 7.483            | 10.817           | 1.452    | 154        |
| 610      | Oxazepam            | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 620      | Oxomemazine         | 0.75      | 160      |                  | 6.002            | 1        | 85         |
| 635      | Oxybutynin          | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 640      | Oxyphenbutazone     | 0.50      | 140      |                  | n.d.             |          |            |
| 641      | Pemolin             | 0.50      | 160      |                  | n.d.             |          |            |
| 642      | Penbutolol          | 0.50      | 100      |                  | n.d.             |          |            |
| 643      | Pentorex            | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 644      | Perhexilin          | 0.50      | 130      |                  | 3.278            | 1        | 32         |
| 660      | Phenprocoumon       | 0.50      | 160      |                  | 4.227            | 1        | 41         |

| Reg. No. | Analyt             | $p$ [bar] | $T$ [°C] | $t_{R(1)}$ [min] | $t_{R(2)}$ [min] | $\alpha$ | $k'_{(2)}$ |
|----------|--------------------|-----------|----------|------------------|------------------|----------|------------|
| 690      | Pindolol           | 0.50      | 190      |                  | n.d.             |          |            |
| 705      | Pirprofen          | 0.75      | 150      | 6.767            | 7.655            | 1.133    | 108        |
| 710      | Polythiazide       | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 720      | Praziquantel       | 0.75      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 738      | Prolintane         | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 770      | Proxyphylline      | 0.75      | 140      |                  | 5.095            | 1        | 72         |
| 795      | Sulpiride          | 0.50      | 160      |                  | n.d.             |          |            |
| 805      | Talinolol          | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 820      | Terfenadine        | 0.75      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 823      | Tetramisol         | 0.50      | 120      | 5.173            | 5.752            | 1.114    | 57         |
| 830      | Tetryzoline        | 0.75      | 130      |                  | n.d.             |          |            |
| 832      | Thalidomide        | 0.50      | 150      | 14.960           | 16.135           | 1.079    | 160        |
| 834      | Thioridazine       | 0.75      | 130      |                  | n.d.             |          |            |
| 835      | Tiaprofenic Acid   | 0.50      | 120      |                  | 2.643            | 1        | 25         |
| 836      | Tioconazole        | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 850      | Trichlormethiazide | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 880      | Tropicamide        | 0.50      | 150      |                  | 5.348            | 1        | 52         |
| 895      | Vetrabutine        | 0.50      | 140      |                  | n.d.             |          |            |
| 897      | Viloxazin          | 0.50      | 120      |                  | 4.193            | 1        | 41         |
| 899      | Vinylbital         | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |
| 900      | Warfarin           | 0.50      | 170      |                  | n.d.             |          |            |
| 910      | Zopiclone          | 0.50      | 150      |                  | n.d.             |          |            |

## 4.4 Messungen zur Kapillarelektrophorese (CE)

Die Messungen des ersten Screeningabschnitts ( $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD,  $\gamma$ -CD, HP- $\alpha$ -CD, HP- $\beta$ -CD und HP- $\gamma$ -CD) wurden in Tübingen von Dr. U. Epperlein vorbereitet und in Kooperation mit Prof. Dr. B. Lin, Dalian (VR China) und seinen Mitarbeitern Dr. Y. Ji und Dr. X. Zhu durchgeführt.

Nachfolgend wurden im zweiten Screeningabschnitt Messungen mit DM- $\beta$ -CD, TM- $\alpha$ -CD, TM- $\beta$ -CD und TM- $\gamma$ -CD in Kooperation mit Dr. X. Zhu in Dalian durchgeführt.

Die abschließenden Messungen (dritter Screeningabschnitt) erfolgten im Rahmen des Graduiertenkollegs „Analytische Chemie“ in Tübingen mit CM- $\alpha$ -CD, CM- $\beta$ -CD, CM- $\gamma$ -CD und HS- $\beta$ -CD in Kooperation mit Dr. A. Jakob und Dr. X. Zhu.

### 4.4.1 Instrumentation und Versuchsbedingungen

#### 4.4.1.1 Erster Screeningabschnitt:

##### $\alpha$ -CD, $\beta$ -CD, $\gamma$ -CD, HP- $\alpha$ -CD, HP- $\beta$ -CD, HP- $\gamma$ -CD

CE-Gerät: Bio-Focus 3000, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA

Kapillarmaterial: Quarzkapillare, 0.05 mm ID, 0.375 mm OD (Yongnian Optical Conductive Fiber Plant, Yongnian, Provinz Hebei, VR China), Innenfläche mit Polyacrylamid überzogen

Injektion: 15 kV für 3 s

Analyse: 15 kV +  $\rightarrow$  -

Detektion: UV, 200 bzw. 210 nm

Kapillartemperatur: 25 °C

Basispuffer: Natriumdihydrogenphosphat 100 mM, pH 2.5

Probenlösung: 0.1 mg/ml in Basispuffer

CSA-Konzentration: 15 mmol/l ( $\beta$ -CD) bzw. 45 mmol/l (übrige CSAs)

#### **Kapillare A:**

29 cm Gesamtlänge, 24.5 cm effektive Länge (Länge bis zum Detektor)

Alprenolol, Atenolol, Baclofen, Bamethan, Benserazid, Bisoprolol, Bupranolol, Butamirate, Butetamate, Carbuterol, Celiprolol, Clenbuterol, Clobutinol, Dipivefrine, Isoprenaline, Metipranolol, Metoprolol, Norfenefrine, Orciprenaline, Ornidazole, Oxprenolol, Phenylpropanolamine, Pholedrine, Pirbuterol, Prilocaine, Procyclidine, Salbutamol, Sotalol, Synephrine, Terbutaline, Tocainide

**Kapillare B:**

30 cm Gesamtlänge, 25.5 cm effektive Länge

Amorolfine, Bromphenamine, Bupivacaine, Carteolol, Chloroquine, Chlorphenamine, Chlorphenoxamine, Disopyramide, Dobutamine, Doxylamine, Flecainide, Gallopamil, Ketamine, Mepindolol, Orphenadrine, Oxybutynin, Phenoxybenzamine, Pindolol, Propafenone, Propranolol, Sulpiride, Talinolol, Tropicamide, Verapamil

**Kapillare C:**

36 cm Gesamtlänge, 31.5 cm effektive Länge

Azelastine, Biperiden, Carvedilol, Clidinium Bromide, Meclozine, Mequitazine, Ofloxacin, Zopiclone

**Kapillare D:**

32 cm Gesamtlänge, 27.5 cm effektive Länge

Alimemazine, Atropine, Benproperine, Carazolol, Cicletanine, Dimetindene, Fendiline, Homatropine, Ipratropium Bromide, Isothipendyl, Mefloquine, Metaclozepam, Naftidrofuryl, Nefopam, Nicardipine, Oxomemazine, Promethazine, Reproterol, Tetryzoline, Theodrenaline, Tioconazole, Trihexyphenidyl, Trimipramine

**4.4.1.2 Zweiter Screeningabschnitt:****DM- $\beta$ -CD, TM- $\alpha$ -CD, TM- $\beta$ -CD, TM- $\gamma$ -CD**

CE-Gerät: Bio-Focus 3000, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA

Kapillarmaterial: Quarzkapillare, 0.05 mm ID, 0.375 mm OD (Yongnian Optical Conductive Fiber Plant, Yongnian, Provinz Hebei, VR China), Innenfläche mit Polyacrylamid überzogen

Injektion: 15 kV für 3 s

Analyse: 15 kV +  $\rightarrow$  -

Detektion: UV, 200 bzw. 210 nm

Kapillartemperatur: 25 °C

Basispuffer: Natriumdihydrogenphosphat 100 mM, pH 2.5

Probenlösung: 0.1 mg/ml in Basispuffer

CSA-Konzentration: 45 mmol/l

**Kapillare E:**

30 cm Gesamtlänge, 25.5 cm effektive Länge

Analyten nicht angegeben

#### **4.4.1.3 Dritter Screeningabschnitt:**

##### **CM- $\alpha$ -CD, CM- $\beta$ -CD, CM- $\gamma$ -CD, HS- $\beta$ -CD**

CE-Gerät: P/ACE 5510, Beckmann Instruments, Fullerton, CA, USA

Software: Beckmann P/ACE Station software

Kapillarmaterial: Quarzkapillare, 0.05 mm ID, 0.375 mm OD (Kapillare F) bzw. 0.360 mm OD (Kapillare G) (Grom, Herrenberg, Deutschland)

Injektion: 20 psi für 3 s

Analyse: 15 kV +  $\rightarrow$  - (CM- $\alpha$ -CD, CM- $\beta$ -CD, CM- $\gamma$ -CD) bzw.  
15 kV -  $\rightarrow$  + (HS- $\beta$ -CD)

Detektion: DAD, 190–350 nm

Kapillartemperatur: 25 °C

Basispuffer: Natriumdihydrogenphosphat 100 mM, pH 2.5 (CM- $\alpha$ -CD, CM- $\beta$ -CD, CM- $\gamma$ -CD)  
bzw.

Natriumdihydrogenphosphat 50 mM, pH 2.5 (HS- $\beta$ -CD)

Probenlösung: 0.1 mg/ml in Basispuffer

CSA-Konzentration: 10 mmol/l (HS- $\beta$ -CD) bzw. 45 mmol/l (übrige CSAs)

#### **Kapillare F:**

41 cm Gesamtlänge, 35.5 cm effektive Länge

Analyten nicht angegeben

#### **Kapillare G:**

43 cm Gesamtlänge, 37 cm effektive Länge

Analyten nicht angegeben

### **4.4.2 Chemikalien**

CSAs: siehe Kap. 4.2

Analyte: siehe Kap. 4.1

Übrige Reagenzien: Analysenreinheit

### 4.4.3 Migrationszeiten der Analyte und daraus abgeleitete Größen

Hier sind nur basische Analyten mit einem Stereozentrum untersucht worden. In den Screeningabschnitten wurde mit konstanten  $t_{m(plain)}$ -Werten gerechnet, obgleich abhängig von den Versuchsbedingungen gewisse Schwankungen auftreten können. Im Erfolgsfall gilt  $t_{m(2)} > t_{m(1)}$ ; ferner  $\alpha_m = t_{m(2)} / t_{m(1)}$  und  $R_m = t_{m(2)} / t_{m(plain)}$ .

Tab. 25: Alphabetische Liste der Arzneistoffe und der dazugehörigen elektrophoretischen Daten mit bzw. ohne Zusatz von Cyclodextrinen zur mobilen Phase

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$                       | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|--------------------------------|------------|-------|
| 20 Alimemazine | ohne             |          | 5.18         | <i>(1. Screeningabschnitt)</i> |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 14.16                          | 1          | 2.734 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 13.34                          | 1          | 2.575 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 10.61                          | 1          | 2.048 |
|                | HP- $\alpha$ -CD | 11.92    |              | 12.13                          | 1.018      | 2.342 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 18.80                          | 1          | 3.629 |
|                | HP- $\gamma$ -CD | 9.70     |              | 9.97                           | 1.028      | 1.925 |
|                | ohne             |          | 5.15         | <i>(2. Screeningabschnitt)</i> |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 15.53                          | 1          | 3.016 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 8.60                           | 1          | 1.670 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 10.00                          | 1          | 1.942 |
|                | TM- $\gamma$ -CD | 9.40     |              | 10.12                          | 1.077      | 1.965 |
|                | ohne             |          | 8.86         | <i>(3. Screeningabschnitt)</i> |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD | 29.23    |              | 31.98                          | 1.094      | 3.609 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 44.92    |              | 46.17                          | 1.028      | 5.211 |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 13.15    |              | 14.13                          | 1.075      | 1.595 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 6.08     |              | 6.24                           | 1.026      |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 30 Alprenolol | ohne             |          | 5.90                |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |                     | 8.18     | 1          | 1.386 |
|               | $\beta$ -CD      |          |                     | 10.21    | 1          | 1.731 |
|               | $\gamma$ -CD     | 13.90    |                     | 14.12    | 1.016      | 2.393 |
|               | HP- $\alpha$ -CD | 16.64    |                     | 17.23    | 1.035      | 2.920 |
|               | HP- $\beta$ -CD  | 16.23    |                     | 16.52    | 1.018      | 2.800 |
|               | HP- $\gamma$ -CD | 12.18    |                     | 12.41    | 1.019      | 2.103 |
|               | ohne             |          | 5.90                |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 15.11    | 1          | 2.561 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 12.05    | 1          | 2.042 |
|               | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 9.43     | 1          | 1.598 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.91     | 1          | 1.002 |
|               | ohne             |          | 9.17                |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD | 21.05    |                     | 23.54    | 1.118      | 2.567 |
|               | CM- $\beta$ -CD  | 23.96    |                     | 24.95    | 1.041      | 2.721 |
|               | CM- $\gamma$ -CD | 15.37    |                     | 16.06    | 1.045      | 1.751 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |                     | 14.73    | 1          |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 40 Amorolfine | ohne             |          | 5.57         |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 15.18    | 1          | 2.725 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 13.20    | 1          | 2.370 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |              | 10.89    | 1          | 1.955 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 14.37    | 1          | 2.580 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 16.50    | 1          | 2.962 |
|               | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 17.15    | 1          | 3.079 |
|               | ohne             |          | 5.57         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 16.53    | 1          | 2.968 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 17.44    | 1          | 3.131 |
|               | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 16.81    | 1          | 3.018 |
|               | TM- $\gamma$ -CD | 11.71    |              | 11.78    | 1.006      | 2.115 |
|               | ohne             |          | 11.02        |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD | 41.88    |              | 44.80    | 1.070      | 4.065 |
|               | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|               | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 51.41    | 1          | 4.665 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 4.67     | 1          |       |

| Analyt      | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 50 Atenolol | ohne             |          | 6.14                |          |            |       |
|             | $\alpha$ -CD     |          |                     | 6.51     | 1          | 1.060 |
|             | $\beta$ -CD      |          |                     | 8.49     | 1          | 1.383 |
|             | $\gamma$ -CD     |          |                     | 8.04     | 1          | 1.309 |
|             | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 7.67     | 1          | 1.249 |
|             | HP- $\beta$ -CD  | 11.04    |                     | 11.17    | 1.012      | 1.819 |
|             | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.07     | 1          | 1.314 |
|             | ohne             |          | 6.14                |          |            |       |
|             | DM- $\beta$ -CD  | 10.93    |                     | 11.07    | 1.013      | 1.803 |
|             | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 7.22     | 1          | 1.176 |
|             | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 7.59     | 1          | 1.236 |
|             | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.69     | 1          | 1.090 |
|             | ohne             |          | 10.15               |          |            |       |
|             | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.48    | 1          | 1.033 |
|             | CM- $\beta$ -CD  | 11.96    |                     | 12.12    | 1.013      | 1.194 |
|             | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 11.10    | 1          | 1.094 |
|             | HS- $\beta$ -CD  | 8.69     |                     | 8.86     | 1.020      |       |

| Analyt      | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 60 Atropine | ohne             |          | 5.27         |          |            |       |
|             | $\alpha$ -CD     |          |              | 9.44     | 1          | 1.791 |
|             | $\beta$ -CD      |          |              | 11.37    | 1          | 2.157 |
|             | $\gamma$ -CD     |          |              | 8.54     | 1          | 1.620 |
|             | HP- $\alpha$ -CD | 8.60     |              | 8.73     | 1.015      | 1.657 |
|             | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 14.87    | 1          | 2.822 |
|             | HP- $\gamma$ -CD | 10.79    |              | 10.84    | 1.005      | 2.057 |
|             | ohne             |          | 5.23         |          |            |       |
|             | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.26    | 1          | 2.727 |
|             | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 7.18     | 1          | 1.373 |
|             | TM- $\beta$ -CD  | 6.93     |              | 7.08     | 1.022      | 1.354 |
|             | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.42     | 1          | 1.228 |
|             | ohne             |          | 8.78         |          |            |       |
|             | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 11.30    | 1          | 1.287 |
|             | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|             | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 14.10    | 1          | 1.606 |
|             | HS- $\beta$ -CD  | 14.23    |              | 15.33    | 1.077      |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 65 Azelastine | ohne             |          | 6.68         |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 11.47    | 1          | 1.717 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 13.81    | 1          | 2.067 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |              | 19.56    | 1          | 2.928 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 15.53    | 1          | 2.325 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 23.39    | 1          | 3.501 |
|               | HP- $\gamma$ -CD | 11.17    |              | 11.30    | 1.012      | 1.692 |
|               | ohne             |          | 6.68         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 15.84    | 1          | 2.371 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 17.02    | 1          | 2.548 |
|               | TM- $\beta$ -CD  | 15.56    |              | 15.74    | 1.012      | 2.356 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 7.20     | 1          | 1.078 |
|               | ohne             |          | 9.61         |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD | 45.30    |              | 48.08    | 1.061      | 5.003 |
|               | CM- $\beta$ -CD  | 22.01    |              | 22.60    | 1.027      | 2.352 |
|               | CM- $\gamma$ -CD | 22.21    |              | 23.14    | 1.042      | 2.408 |
|               | HS- $\beta$ -CD  | 12.18    |              | 12.90    | 1.059      |       |

| Analyt      | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 70 Baclofen | ohne             |          | 5.20                |          |            |       |
|             | $\alpha$ -CD     |          |                     | 5.73     | 1          | 1.102 |
|             | $\beta$ -CD      |          |                     | 6.09     | 1          | 1.171 |
|             | $\gamma$ -CD     | 15.76    |                     | 16.31    | 1.035      | 3.137 |
|             | HP- $\alpha$ -CD | 16.82    |                     | 17.31    | 1.029      | 3.329 |
|             | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 8.23     | 1          | 1.583 |
|             | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.53     | 1          | 1.256 |
|             | ohne             |          | 5.20                |          |            |       |
|             | DM- $\beta$ -CD  | 9.36     |                     | 9.54     | 1.019      | 1.835 |
|             | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 13.93    | 1          | 2.679 |
|             | TM- $\beta$ -CD  | 7.42     |                     | 7.58     | 1.022      | 1.458 |
|             | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.95     | 1          | 1.144 |
|             | ohne             |          | 8.30                |          |            |       |
|             | CM- $\alpha$ -CD | 35.42    |                     | 37.19    | 1.050      | 4.481 |
|             | CM- $\beta$ -CD  | 9.44     |                     | 9.60     | 1.017      | 1.157 |
|             | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.82     | 1          | 1.063 |
|             | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt      | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 80 Bamethan | ohne             |          | 5.42         |          |            |       |
|             | $\alpha$ -CD     |          |              | 5.48     | 1          | 1.011 |
|             | $\beta$ -CD      |          |              | 6.99     | 1          | 1.290 |
|             | $\gamma$ -CD     |          |              | 11.41    | 1          | 2.105 |
|             | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 9.76     | 1          | 1.801 |
|             | HP- $\beta$ -CD  | 10.01    |              | 10.74    | 1.073      | 1.982 |
|             | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 7.05     | 1          | 1.301 |
|             | ohne             |          | 5.42         |          |            |       |
|             | DM- $\beta$ -CD  | 10.43    |              | 10.87    | 1.042      | 2.006 |
|             | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 9.62     | 1          | 1.775 |
|             | TM- $\beta$ -CD  | 8.02     |              | 8.34     | 1.040      | 1.539 |
|             | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.07     | 1          | 1.12  |
|             | ohne             |          | 8.69         |          |            |       |
|             | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 11.60    | 1          | 1.335 |
|             | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|             | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 9.97     | 1          | 1.147 |
|             | HS- $\beta$ -CD  | 28.47    |              | 30.01    | 1.054      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 88 Benproperine | ohne             |          | 5.50                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |                     | 12.48    | 1          | 2.269 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |                     | 12.86    | 1          | 2.338 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |                     | 9.56     | 1          | 1.738 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD | 10.81    |                     | 10.94    | 1.012      | 1.989 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 17.03    | 1          | 3.096 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD | 15.73    |                     | 16.02    | 1.018      | 2.913 |
|                 | ohne             |          | 5.44                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 11.13    |                     | 11.23    | 1.009      | 2.064 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 7.92     | 1          | 1.456 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 11.13    |                     | 11.23    | 1.009      | 2.064 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 9.27     | 1          | 1.704 |
|                 | ohne             |          | 9.65                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 30.36    | 1          | 3.146 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  | 22.20    |                     | 22.60    | 1.018      | 2.342 |
|                 | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 19.74    | 1          | 2.046 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  | 7.64     |                     | 7.74     | 1.013      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 90 Benserazide | ohne             |          | 5.20                |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 5.49     | 1          | 1.056 |
|                | $\beta$ -CD      |          |                     | 5.48     | 1          | 1.054 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |                     | 5.39     | 1          | 1.037 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 5.62     | 1          | 1.081 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 6.24     | 1          | 1.200 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.00     | 1          | 1.154 |
|                | ohne             |          | 5.20                |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 6.84     | 1          | 1.315 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 5.98     | 1          | 1.150 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 6.67     | 1          | 1.283 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.54     | 1          | 1.065 |
|                | ohne             |          | 9.63                |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 13.25    | 1          | 1.376 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 13.55    |                     | 13.75    | 1.015      | 1.428 |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.15     | 1          | 0.846 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 10.53    |                     | 10.98    | 1.043      |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 110 Biperiden | ohne             |          | 7.01         |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 12.47    | 1          | 1.779 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 16.46    | 1          | 2.348 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |              | 20.38    | 1          | 2.907 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 14.96    | 1          | 2.134 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 24.43    | 1          | 3.485 |
|               | HP- $\gamma$ -CD | 11.09    |              | 11.21    | 1.011      | 1.599 |
|               | ohne             |          | 7.01         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 15.07    | 1          | 2.150 |
|               | TM- $\alpha$ -CD | 15.55    |              | 15.83    | 1.018      | 2.258 |
|               | TM- $\beta$ -CD  | 13.33    |              | 15.29    | 1.147      | 2.181 |
|               | TM- $\gamma$ -CD | 5.93     |              | 6.01     | 1.013      | 0.857 |
|               | ohne             |          | 9.28         |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 11.32    | 1          | 1.220 |
|               | CM- $\beta$ -CD  | 8.68     |              | 8.76     | 1.009      | 0.944 |
|               | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 10.28    | 1          | 1.108 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 120 Bisoprolol | ohne             |          | 6.81         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 8.08     | 1          | 1.186 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 14.05    | 1          | 2.063 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 12.29    | 1          | 1.805 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 10.97    | 1          | 1.611 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 15.40    | 1          | 2.261 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 12.24    | 1          | 1.797 |
|                | ohne             |          | 6.81         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.11    | 1          | 2.072 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 9.88     | 1          | 1.451 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 11.54    | 1          | 1.695 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 7.68     | 1          | 1.128 |
|                | ohne             |          | 5.23         |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD | 25.30    |              | 27.88    | 1.102      | 5.331 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 9.85     |              | 11.61    | 1.179      | 2.220 |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 7.04     |              | 7.40     | 1.051      | 1.415 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 6.78     | 1          |       |

| Analyt            | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 125 Bromphenamine | ohne             |          | 2.71         |          |            |       |
|                   | $\alpha$ -CD     |          |              | 3.36     | 1          | 1.240 |
|                   | $\beta$ -CD      | 6.57     |              | 6.66     | 1.014      | 2.458 |
|                   | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.98     | 1          | 2.576 |
|                   | HP- $\alpha$ -CD | 8.48     |              | 8.57     | 1.011      | 3.162 |
|                   | HP- $\beta$ -CD  | 5.83     |              | 5.94     | 1.019      | 2.192 |
|                   | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 4.00     | 1          | 1.476 |
|                   | ohne             |          | 2.71         |          |            |       |
|                   | DM- $\beta$ -CD  | 9.23     |              | 9.32     | 1.010      | 3.439 |
|                   | TM- $\alpha$ -CD | 11.29    |              | 11.62    | 1.029      | 4.288 |
|                   | TM- $\beta$ -CD  | 5.46     |              | 5.51     | 1.009      | 2.033 |
|                   | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 4.74     | 1          | 1.749 |
|                   | ohne             |          | 11.45        |          |            |       |
|                   | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 13.76    | 1          | 1.202 |
|                   | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                   | CM- $\gamma$ -CD | 10.18    |              | 11.38    | 1.118      | 0.994 |
|                   | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 130 Bupivacaine | ohne             |          | 4.81                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |                     | 6.23     | 1          | 1.295 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |                     | 6.25     | 1          | 1.299 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.77     | 1          | 1.407 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD | 7.60     |                     | 7.68     | 1.011      | 1.597 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 6.88     |                     | 6.94     | 1.009      | 1.443 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD | 7.31     |                     | 7.46     | 1.021      | 1.551 |
|                 | ohne             |          | 4.81                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 9.52     |                     | 9.99     | 1.049      | 2.077 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.29    | 1          | 2.139 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 7.47     |                     | 7.68     | 1.028      | 1.597 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.99     | 1          | 1.453 |
|                 | ohne             |          | 11.81               |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD | 31.84    |                     | 33.92    | 1.065      | 2.872 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  | 25.15    |                     | 26.59    | 1.057      | 2.251 |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 11.73    |                     | 11.91    | 1.015      | 1.008 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |                     | 6.04     | 1          |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 140 Bupranolol | ohne             |          | 5.49         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 6.25     | 1          | 1.138 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 10.60    | 1          | 1.931 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 9.82     | 1          | 1.789 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 12.57    | 1          | 2.290 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 12.81    |              | 13.07    | 1.020      | 2.381 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 9.95     | 1          | 1.812 |
|                | ohne             |          | 5.49         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 12.99    | 1          | 2.366 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 10.68    | 1          | 1.945 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 10.07    | 1          | 1.834 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.81     | 1          | 1.240 |
|                | ohne             |          | 7.84         |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 8.72     | 1          | 1.112 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 12.14    |              | 12.30    | 1.013      | 1.569 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 145 Butamirate | ohne             |          | 5.41                |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 9.15     | 1          | 1.691 |
|                | $\beta$ -CD      |          |                     | 14.16    | 1          | 2.617 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |                     | 15.27    | 1          | 2.823 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 17.29    | 1          | 3.196 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 16.90    | 1          | 3.124 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 16.67    | 1          | 3.081 |
|                | ohne             |          | 5.41                |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 15.29    | 1          | 2.826 |
|                | TM- $\alpha$ -CD | 12.16    |                     | 12.33    | 1.014      | 2.279 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 13.27    |                     | 13.59    | 1.024      | 2.512 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.67     | 1          | 1.233 |
|                | ohne             |          | 9.07                |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD | 17.61    |                     | 17.95    | 1.019      | 1.979 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |                     | 21.77    | 1          | 2.400 |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 21.42    |                     | 21.97    | 1.026      | 2.422 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 8.55     |                     | 8.64     | 1.011      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 150 Butetamate | ohne             |          | 5.04         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 7.80     | 1          | 1.548 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 13.33    | 1          | 2.645 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 15.54    | 1          | 3.083 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 17.08    | 1          | 3.389 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 13.20    | 1          | 2.619 |
|                | HP- $\gamma$ -CD | 13.19    |              | 13.40    | 1.016      | 2.659 |
|                | ohne             |          | 5.04         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 12.58    | 1          | 2.496 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 10.43    | 1          | 2.069 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 9.26     |              | 9.30     | 1.004      | 1.845 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 5.87     | 1          | 1.165 |
|                | ohne             |          | 8.80         |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 25.26    | 1          | 2.870 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 20.99    |              | 21.80    | 1.039      | 2.477 |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 17.33    |              | 17.70    | 1.021      | 2.011 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 8.04     |              | 8.32     | 1.035      |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 160 Carazolol | ohne             |          | 5.66                |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |                     | 8.71     | 1          | 1.539 |
|               | $\beta$ -CD      |          |                     | 7.71     | 1          | 1.362 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |                     | 8.22     | 1          | 1.452 |
|               | HP- $\alpha$ -CD | 10.88    |                     | 10.99    | 1.010      | 1.942 |
|               | HP- $\beta$ -CD  | 13.53    |                     | 13.75    | 1.016      | 2.429 |
|               | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 12.97    | 1          | 2.292 |
|               | ohne             |          | 5.64                |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  | 12.80    |                     | 13.13    | 1.026      | 2.328 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 8.53     | 1          | 1.512 |
|               | TM- $\beta$ -CD  | 10.28    |                     | 10.41    | 1.013      | 1.846 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 9.76     | 1          | 1.730 |
|               | ohne             |          | 9.60                |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 13.36    | 1          | 1.392 |
|               | CM- $\beta$ -CD  | 11.10    |                     | 11.26    | 1.014      | 1.173 |
|               | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 15.99    | 1          | 1.666 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 170 Carbuterol | ohne             |          | 5.81         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 5.79     | 1          | 0.997 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 6.46     | 1          | 1.112 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 7.11     | 1          | 1.224 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 7.41     | 1          | 1.275 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 7.23     | 1          | 1.244 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 8.16     | 1          | 1.404 |
|                | ohne             |          | 5.81         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 7.20     | 1          | 1.239 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 7.13     | 1          | 1.227 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 8.50     | 1          | 1.463 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.56     | 1          | 1.129 |
|                | ohne             |          | 10.15        |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 10.87    | 1          | 1.071 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              | 8.86     | 1          | 0.873 |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 10.07    |              | 10.13    | 1.006      | 0.998 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 175 Carteolol | ohne             |          | 5.10         |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 6.57     | 1          | 1.288 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 6.97     | 1          | 1.367 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.18     | 1          | 1.212 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 7.82     | 1          | 1.533 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 7.64     | 1          | 1.498 |
|               | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 7.98     | 1          | 1.565 |
|               | ohne             |          | 5.10         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 9.71     | 1          | 1.904 |
|               | TM- $\alpha$ -CD | 10.13    |              | 10.28    | 1.015      | 2.016 |
|               | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 7.45     | 1          | 1.461 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 8.24     | 1          | 1.616 |
|               | ohne             |          | 10.50        |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 11.85    | 1          | 1.129 |
|               | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|               | CM- $\gamma$ -CD | 11.67    |              | 11.75    | 1.007      | 1.119 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 180 Carvedilol | ohne             |          | 7.12         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 14.45    | 1          | 2.029 |
|                | $\beta$ -CD      | 13.43    |              | 13.81    | 1.028      | 1.940 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 17.22    | 1          | 2.419 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 15.58    | 1          | 2.188 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 19.72    | 1          | 2.770 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 17.90    | 1          | 2.514 |
|                | ohne             |          | 7.12         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.25    | 1          | 2.001 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 18.40    | 1          | 2.584 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.25    | 1          | 2.001 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 7.41     | 1          | 1.041 |
|                | ohne             |          | 11.19        |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 20.75    | 1          | 1.854 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 18.82    |              | 19.61    | 1.042      | 1.752 |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 50.22    | 1          | 4.488 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 190 Celiprolol | ohne             |          | 7.05                |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 7.41     | 1          | 1.051 |
|                | $\beta$ -CD      |          |                     | 8.59     | 1          | 1.218 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |                     | 11.08    | 1          | 1.572 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 11.52    | 1          | 1.634 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 10.38    | 1          | 1.472 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 11.58    | 1          | 1.643 |
|                | ohne             |          | 7.05                |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 10.02    | 1          | 1.421 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.22     | 1          | 1.308 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 11.36    | 1          | 1.611 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.28     | 1          | 1.033 |
|                | ohne             |          | 12.80               |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 15.80    | 1          | 1.234 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |                     | 11.71    | 1          | 0.915 |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 13.51    | 1          | 1.055 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 200 Chloroquine | ohne             |          | 2.81         |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |              | 3.03     | 1          | 1.078 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |              | 3.37     | 1          | 1.199 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |              | 4.04     | 1          | 1.438 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 5.24     | 1          | 1.865 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 3.36     | 1          | 1.196 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 3.49     | 1          | 1.242 |
|                 | ohne             |          | 2.81         |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 4.48     | 1          | 1.594 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 5.76     | 1          | 2.050 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 3.97     | 1          | 1.413 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 4.12     | 1          | 1.466 |
|                 | ohne             |          | 5.58         |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 8.48     | 1          | 1.520 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.68     | 1          | 1.197 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          | 14.20        |          | 15.24      | 1.073 |

| Analyt             | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|--------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 210 Chlorphenamine | ohne             |          | 2.56                |          |            |       |
|                    | $\alpha$ -CD     |          |                     | 3.05     | 1          | 1.191 |
|                    | $\beta$ -CD      | 5.34     |                     | 5.39     | 1.009      | 2.105 |
|                    | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.27     | 1          | 2.449 |
|                    | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 7.69     | 1          | 3.004 |
|                    | HP- $\beta$ -CD  | 6.69     |                     | 6.83     | 1.021      | 2.668 |
|                    | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 3.55     | 1          | 1.387 |
|                    | ohne             |          | 2.56                |          |            |       |
|                    | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 7.39     | 1          | 2.887 |
|                    | TM- $\alpha$ -CD | 10.53    |                     | 10.81    | 1.027      | 4.223 |
|                    | TM- $\beta$ -CD  | 4.49     |                     | 4.51     | 1.004      | 1.762 |
|                    | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 3.88     | 1          | 1.516 |
|                    | ohne             |          | 5.06                |          |            |       |
|                    | CM- $\alpha$ -CD | 16.64    |                     | 17.83    | 1.072      | 3.524 |
|                    | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                    | CM- $\gamma$ -CD | 6.13     |                     | 6.37     | 1.039      | 1.259 |
|                    | HS- $\beta$ -CD  |          |                     | 8.85     | 1          |       |

| Analyt               | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 225 Chlorphenoxamine | ohne             |          | 4.47         |          |            |       |
|                      | $\alpha$ -CD     |          |              | 11.33    | 1          | 2.535 |
|                      | $\beta$ -CD      |          |              | 12.14    | 1          | 2.716 |
|                      | $\gamma$ -CD     |          |              | 10.80    | 1          | 2.416 |
|                      | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 14.93    | 1          | 3.340 |
|                      | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 15.45    | 1          | 3.456 |
|                      | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 12.24    | 1          | 2.738 |
|                      | ohne             |          | 4.47         |          |            |       |
|                      | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 13.92    | 1          | 3.114 |
|                      | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 16.36    | 1          | 3.660 |
|                      | TM- $\beta$ -CD  | 12.23    |              | 12.51    | 1.023      | 2.799 |
|                      | TM- $\gamma$ -CD | 8.40     |              | 8.63     | 1.027      | 1.931 |
|                      | ohne             |          | 9.54         |          |            |       |
|                      | CM- $\alpha$ -CD |          |              |          |            |       |
|                      | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                      | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 22.77    | 1          | 2.387 |
|                      | HS- $\beta$ -CD  | 5.72     |              | 6.11     | 1.068      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 233 Cicletanine | ohne             |          | 5.50                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |                     | 8.08     | 1          | 1.469 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |                     | 12.80    | 1          | 2.327 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |                     | 13.35    | 1          | 2.427 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD | 14.35    |                     | 14.67    | 1.022      | 2.667 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 15.71    |                     | 15.89    | 1.011      | 2.889 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 9.65     | 1          | 1.755 |
|                 | ohne             |          | 5.36                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 14.92    |                     | 15.09    | 1.011      | 2.815 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 8.27     | 1          | 1.543 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 9.82     |                     | 10.09    | 1.027      | 1.882 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.90     | 1          | 1.474 |
|                 | ohne             |          | 9.04                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD | 30.80    |                     | 38.85    | 1.261      | 4.298 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 18.31    |                     | 21.78    | 1.190      | 2.409 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  | 6.50     |                     | 6.91     | 1.063      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 235 Clenbuterol | ohne             |          | 6.35         |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |              | 7.25     | 1          | 1.142 |
|                 | $\beta$ -CD      | 7.04     |              | 7.24     | 1.028      | 1.140 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.60     | 1          | 1.039 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD | 7.28     |              | 7.45     | 1.023      | 1.173 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 9.96     |              | 10.62    | 1.066      | 1.672 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 10.45    | 1          | 1.646 |
|                 | ohne             |          | 6.35         |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 10.49    |              | 11.07    | 1.055      | 1.743 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD | 9.09     |              | 9.99     | 1.099      | 1.573 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 8.37     |              | 8.53     | 1.019      | 1.343 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.60     | 1          | 1.039 |
|                 | ohne             |          | 9.67         |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 10.51    | 1          | 1.087 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 12.60    | 1          | 1.303 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt                | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 240 Clidinium Bromide | ohne             |          | 6.42                |          |            |       |
|                       | $\alpha$ -CD     | 10.52    |                     | 10.70    | 1.017      | 1.667 |
|                       | $\beta$ -CD      |          |                     | 15.34    | 1          | 2.389 |
|                       | $\gamma$ -CD     |          |                     | 9.71     | 1          | 1.512 |
|                       | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.59    | 1          | 1.650 |
|                       | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 20.50    | 1          | 3.193 |
|                       | HP- $\gamma$ -CD | 10.65    |                     | 10.93    | 1.026      | 1.702 |
|                       | ohne             |          | 6.42                |          |            |       |
|                       | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 13.14    | 1          | 2.047 |
|                       | TM- $\alpha$ -CD | 11.99    |                     | 12.02    | 1.003      | 1.872 |
|                       | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 8.17     | 1          | 1.273 |
|                       | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.53     | 1          | 1.017 |
|                       | ohne             |          | 9.95                |          |            |       |
|                       | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 13.15    | 1          | 1.322 |
|                       | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                       | CM- $\gamma$ -CD | 17.89    |                     | 18.90    | 1.056      | 1.899 |
|                       | HS- $\beta$ -CD  | 5.80     |                     | 6.17     | 1.064      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 250 Clobutinol | ohne             |          | 4.85         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 6.22     | 1          | 1.282 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 12.74    | 1          | 2.627 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 14.80    | 1          | 3.052 |
|                | HP- $\alpha$ -CD | 17.75    |              | 17.98    | 1.013      | 3.707 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 14.79    |              | 14.98    | 1.013      | 3.089 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 9.71     | 1          | 2.002 |
|                | ohne             |          | 4.85         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 12.52    | 1          | 2.581 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 14.56    | 1          | 3.002 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 12.02    |              | 12.16    | 1.012      | 2.507 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 5.73     | 1          | 1.181 |
|                | ohne             |          | 8.79         |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 16.07    | 1          | 1.828 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 12.32    |              | 12.52    | 1.016      | 1.424 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 7.24     |              | 7.38     | 1.019      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 255 Dimetindene | ohne             |          | 3.17                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |                     | 4.01     | 1          | 1.265 |
|                 | $\beta$ -CD      | 5.29     |                     | 5.47     | 1.034      | 1.726 |
|                 | $\gamma$ -CD     | 5.00     |                     | 5.07     | 1.014      | 1.599 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 4.94     | 1          | 1.558 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 5.14     |                     | 5.26     | 1.023      | 1.659 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 4.25     | 1          | 1.341 |
|                 | ohne             |          | 3.12                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 6.32     | 1          | 2.026 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 5.10     | 1          | 1.635 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 3.73     | 1          | 1.196 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 4.02     | 1          | 1.288 |
|                 | ohne             |          | 4.99                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD | 11.72    |                     | 13.40    | 1.143      | 2.685 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  | 21.15    |                     | 27.59    | 1.304      | 5.529 |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 6.24     |                     | 6.38     | 1.022      | 1.279 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  | 6.66     |                     | 7.07     | 1.062      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 258 Dipivefrine | ohne             |          | 6.10         |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |              | 9.32     | 1          | 1.528 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |              | 15.47    | 1          | 2.536 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |              | 8.94     | 1          | 1.466 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 10.37    | 1          | 1.700 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 17.43    | 1          | 2.857 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 19.08    | 1          | 3.128 |
|                 | ohne             |          | 6.10         |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.13    | 1          | 2.316 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD | 15.14    |              | 15.34    | 1.013      | 2.515 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 19.88    | 1          | 3.259 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.68     | 1          | 1.095 |
|                 | ohne             |          | 10.44        |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 11.13    | 1          | 1.066 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 20.67    | 1          | 1.980 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 6.68     | 1          |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 270 Disopyramide | ohne             |          | 3.96                |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     |          |                     | 4.94     | 1          | 1.247 |
|                  | $\beta$ -CD      |          |                     | 6.06     | 1          | 1.530 |
|                  | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.13     | 1          | 1.548 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 6.37     | 1          | 1.609 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 5.54     | 1          | 1.399 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.80     | 1          | 1.465 |
|                  | ohne             |          | 3.96                |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  | 8.11     |                     | 8.25     | 1.017      | 2.083 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD | 7.61     |                     | 7.66     | 1.007      | 1.934 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 6.18     | 1          | 1.561 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.84     | 1          | 1.475 |
|                  | ohne             |          | 8.66                |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.10    | 1          | 1.166 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  | 12.55    |                     | 12.70    | 1.012      | 1.467 |
|                  | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.67     | 1          | 1.001 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 280 Dobutamine | ohne             |          | 5.34         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 9.08     | 1          | 1.700 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 11.58    | 1          | 2.169 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 7.29     | 1          | 1.365 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 9.42     | 1          | 1.764 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 14.03    | 1          | 2.627 |
|                | HP- $\gamma$ -CD | 10.08    |              | 10.17    | 1.009      | 1.904 |
|                | ohne             |          | 5.34         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 16.95    | 1          | 3.174 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 15.45    | 1          | 2.893 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 9.96     | 1          | 1.865 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 8.46     | 1          | 1.584 |
|                | ohne             |          | 10.55        |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD | 12.88    |              | 13.20    | 1.025      | 1.251 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 14.21    |              | 14.41    | 1.014      | 1.366 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 7.12     | 1          |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 285 Doxylamine | ohne             |          | 2.53                |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 2.78     | 1          | 1.099 |
|                | $\beta$ -CD      | 4.08     |                     | 4.17     | 1.022      | 1.648 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |                     | 4.81     | 1          | 1.901 |
|                | HP- $\alpha$ -CD | 4.58     |                     | 4.74     | 1.035      | 1.874 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 3.56     | 1          | 1.407 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 3.17     | 1          | 1.253 |
|                | ohne             |          | 2.53                |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 5.13     | 1          | 2.028 |
|                | TM- $\alpha$ -CD | 4.09     |                     | 4.12     | 1.007      | 1.628 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 3.53     | 1          | 1.395 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 3.84     | 1          | 1.518 |
|                | ohne             |          | 4.84                |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 7.73     | 1          | 1.597 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.00     | 1          | 1.033 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |                     | 13.20    | 1          |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 296 Fendiline | ohne             |          | 6.05                |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |                     | 12.25    | 1          | 2.025 |
|               | $\beta$ -CD      |          |                     | 13.27    | 1          | 2.193 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |                     | 11.13    | 1          | 1.840 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 11.77    | 1          | 1.945 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 16.74    | 1          | 2.767 |
|               | HP- $\gamma$ -CD | 14.92    |                     | 15.09    | 1.011      | 2.494 |
|               | ohne             |          | 5.99                |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 16.09    | 1          | 2.686 |
|               | TM- $\alpha$ -CD | 13.76    |                     | 13.86    | 1.007      | 2.314 |
|               | TM- $\beta$ -CD  | 11.32    |                     | 11.46    | 1.012      | 1.913 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.27     | 1          | 1.214 |
|               | ohne             |          | 9.95                |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD | 21.14    |                     | 21.49    | 1.017      | 2.160 |
|               | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|               | CM- $\gamma$ -CD | 24.86    |                     | 26.30    | 1.058      | 2.643 |
|               | HS- $\beta$ -CD  | 5.80     |                     | 5.92     | 1.021      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 300 Flecainide | ohne             |          | 5.27                |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 7.08     | 1          | 1.343 |
|                | $\beta$ -CD      |          |                     | 8.88     | 1          | 1.685 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |                     | 9.62     | 1          | 1.825 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 12.19    | 1          | 2.313 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 10.46    | 1          | 1.985 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.08     | 1          | 1.533 |
|                | ohne             |          | 5.27                |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 13.38    | 1          | 2.539 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 13.00    | 1          | 2.467 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 9.15     | 1          | 1.736 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.76     | 1          | 1.472 |
|                | ohne             |          | 10.67               |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 14.77    | 1          | 1.384 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 10.25    | 1          | 0.961 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 9.22     |                     | 9.37     | 1.016      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 315 Gallopamil | ohne             |          | 6.27         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 8.24     | 1          | 1.314 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 10.20    | 1          | 1.627 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 8.58     | 1          | 1.368 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 10.64    | 1          | 1.697 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 10.79    | 1          | 1.721 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 9.68     | 1          | 1.544 |
|                | ohne             |          | 6.27         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 17.20    | 1          | 2.743 |
|                | TM- $\alpha$ -CD | 12.95    |              | 13.30    | 1.027      | 2.121 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 9.89     | 1          | 1.577 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 10.02    | 1          | 1.598 |
|                | ohne             |          | 12.80        |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD | 14.75    |              | 15.02    | 1.018      | 1.173 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 12.59    |              | 12.75    | 1.013      | 0.996 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 340 Homatropine | ohne             |          | 5.05                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |                     | 8.01     | 1          | 1.586 |
|                 | $\beta$ -CD      | 8.78     |                     | 9.15     | 1.042      | 1.812 |
|                 | $\gamma$ -CD     | 7.98     |                     | 8.21     | 1.029      | 1.626 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD | 7.67     |                     | 7.91     | 1.031      | 1.566 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 10.11    |                     | 11.11    | 1.099      | 2.200 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD | 8.70     |                     | 8.80     | 1.011      | 1.743 |
|                 | ohne             |          | 5.00                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 11.17    |                     | 11.92    | 1.067      | 2.384 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD | 7.08     |                     | 7.16     | 1.011      | 1.432 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 6.25     |                     | 6.30     | 1.008      | 1.260 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.97     | 1          | 1.194 |
|                 | ohne             |          | 8.27                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD | 9.80     |                     | 10.00    | 1.020      | 1.209 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  | 13.98    |                     | 15.73    | 1.125      | 1.902 |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 9.16     |                     | 9.60     | 1.048      | 1.161 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt                  | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 360 Ipratropium Bromide | ohne             |          | 5.41         |          |            |       |
|                         | $\alpha$ -CD     | 9.57     |              | 9.65     | 1.008      | 1.784 |
|                         | $\beta$ -CD      |          |              | 11.59    | 1          | 2.142 |
|                         | $\gamma$ -CD     |          |              | 9.13     | 1          | 1.688 |
|                         | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 8.96     | 1          | 1.656 |
|                         | HP- $\beta$ -CD  | 15.94    |              | 16.10    | 1.010      | 2.976 |
|                         | HP- $\gamma$ -CD | 10.10    |              | 10.21    | 1.011      | 1.887 |
|                         | ohne             |          | 5.40         |          |            |       |
|                         | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.73    | 1          | 2.728 |
|                         | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 6.94     | 1          | 1.285 |
|                         | TM- $\beta$ -CD  | 6.95     |              | 7.09     | 1.020      | 1.313 |
|                         | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.41     | 1          | 1.187 |
|                         | ohne             |          | 9.12         |          |            |       |
|                         | CM- $\alpha$ -CD | 11.92    |              | 12.04    | 1.010      | 1.320 |
|                         | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                         | CM- $\gamma$ -CD | 12.32    |              | 12.48    | 1.013      | 1.368 |
|                         | HS- $\beta$ -CD  | 13.74    |              | 14.97    | 1.090      |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 380 Isoprenaline | ohne             |          | 5.11                |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     |          |                     | 5.22     | 1          | 1.022 |
|                  | $\beta$ -CD      | 6.48     |                     | 6.59     | 1.017      | 1.290 |
|                  | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.20     | 1          | 1.213 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 7.18     | 1          | 1.405 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  | 8.71     |                     | 9.26     | 1.063      | 1.812 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.04     | 1          | 1.378 |
|                  | ohne             |          | 5.11                |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  | 8.85     |                     | 9.38     | 1.06       | 1.836 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 6.98     | 1          | 1.366 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  | 7.65     |                     | 7.79     | 1.018      | 1.524 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.27     | 1          | 1.031 |
|                  | ohne             |          | 8.92                |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.13     | 1          | 1.024 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  | 11.73    |                     | 12.39    | 1.056      | 1.389 |
|                  | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.40     | 1          | 0.830 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 390 Isothipendyl | ohne             |          | 4.80         |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     | 8.51     |              | 8.70     | 1.022      | 1.813 |
|                  | $\beta$ -CD      | 10.87    |              | 11.00    | 1.012      | 2.292 |
|                  | $\gamma$ -CD     |          |              | 10.38    | 1          | 2.163 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 11.04    | 1          | 2.300 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  | 15.08    |              | 15.32    | 1.016      | 3.192 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD | 11.54    |              | 11.75    | 1.018      | 2.448 |
|                  | ohne             |          | 4.80         |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.78    | 1          | 3.079 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 8.47     | 1          | 1.765 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  | 7.61     |              | 7.91     | 1.039      | 1.648 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD | 7.09     |              | 7.21     | 1.017      | 1.502 |
|                  | ohne             |          | 8.03         |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD | 16.08    |              | 16.63    | 1.034      | 2.071 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  |          |              | 30.48    | 1          | 3.796 |
|                  | CM- $\gamma$ -CD | 14.51    |              | 15.32    | 1.056      | 1.908 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  | 12.39    |              | 13.98    | 1.128      |       |

| Analyt       | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|--------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 400 Ketamine | ohne             |          | 3.76                |          |            |       |
|              | $\alpha$ -CD     |          |                     | 7.74     | 1          | 2.059 |
|              | $\beta$ -CD      | 7.42     |                     | 7.51     | 1.012      | 1.997 |
|              | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.50     | 1          | 1.729 |
|              | HP- $\alpha$ -CD | 7.13     |                     | 7.36     | 1.032      | 1.957 |
|              | HP- $\beta$ -CD  | 6.71     |                     | 6.79     | 1.012      | 1.806 |
|              | HP- $\gamma$ -CD | 7.42     |                     | 7.55     | 1.018      | 2.008 |
|              | ohne             |          | 3.76                |          |            |       |
|              | DM- $\beta$ -CD  | 9.68     |                     | 9.86     | 1.019      | 2.622 |
|              | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 5.82     | 1          | 1.548 |
|              | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 5.27     | 1          | 1.402 |
|              | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.31     | 1          | 1.412 |
|              | ohne             |          | 7.64                |          |            |       |
|              | CM- $\alpha$ -CD | 9.85     |                     | 10.07    | 1.022      | 1.318 |
|              | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|              | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.42     | 1          | 1.102 |
|              | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 420 Meclozine | ohne             |          | 6.62         |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 16.47    | 1          | 2.488 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 18.41    | 1          | 2.781 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |              | 16.79    | 1          | 2.536 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 17.82    | 1          | 2.692 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 20.81    | 1          | 3.144 |
|               | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 15.92    | 1          | 2.405 |
|               | ohne             |          | 6.71         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 15.97    | 1          | 2.380 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 20.07    | 1          | 2.991 |
|               | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 18.60    | 1          | 2.772 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 14.36    | 1          | 2.140 |
|               | ohne             |          | 10.53        |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD | 30.44    |              | 31.60    | 1.038      | 3.001 |
|               | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|               | CM- $\gamma$ -CD | 24.77    |              | 26.50    | 1.070      | 2.517 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 430 Mefloquine | ohne             |          | 6.31         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     | 8.56     |              | 8.66     | 1.012      | 1.372 |
|                | $\beta$ -CD      | 7.44     |              | 7.58     | 1.019      | 1.201 |
|                | $\gamma$ -CD     | 8.62     |              | 8.82     | 1.023      | 1.398 |
|                | HP- $\alpha$ -CD | 11.65    |              | 13.39    | 1.149      | 2.122 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 14.50    |              | 16.89    | 1.165      | 2.677 |
|                | HP- $\gamma$ -CD | 11.77    |              | 12.16    | 1.033      | 1.927 |
|                | ohne             |          | 6.27         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 14.70    |              | 15.57    | 1.059      | 2.483 |
|                | TM- $\alpha$ -CD | 8.98     |              | 9.23     | 1.028      | 1.472 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.86    | 1          | 2.370 |
|                | TM- $\gamma$ -CD | 11.50    |              | 11.98    | 1.042      | 1.911 |
|                | ohne             |          | 11.11        |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD | 13.24    |              | 13.76    | 1.039      | 1.239 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 13.58    |              | 14.01    | 1.032      | 1.261 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 455 Mepindolol | ohne             |          | 4.68                |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 6.59     | 1          | 1.408 |
|                | $\beta$ -CD      |          |                     | 7.31     | 1          | 1.562 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.23     | 1          | 1.331 |
|                | HP- $\alpha$ -CD | 8.14     |                     | 8.26     | 1.015      | 1.765 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 8.42     |                     | 8.55     | 1.015      | 1.827 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.49     | 1          | 1.814 |
|                | ohne             |          | 4.68                |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 11.19    |                     | 11.39    | 1.018      | 2.434 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.64     | 1          | 2.060 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 7.28     | 1          | 1.556 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.52     | 1          | 1.607 |
|                | ohne             |          | 9.44                |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.13    | 1          | 1.073 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 12.98    |                     | 13.18    | 1.015      | 1.396 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 9.23     |                     | 9.74     | 1.055      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 460 Mequitazine | ohne             |          | 6.16                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     | 9.31     |                     | 9.48     | 1.018      | 1.539 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |                     | 17.01    | 1          | 2.761 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |                     | 11.71    | 1          | 1.901 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 14.22    | 1          | 2.308 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 18.90    | 1          | 3.068 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 12.23    | 1          | 1.985 |
|                 | ohne             |          | 6.16                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 14.02    | 1          | 2.276 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 15.79    | 1          | 2.563 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 11.40    |                     | 11.57    | 1.015      | 1.878 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD | 6.92     |                     | 7.20     | 1.040      | 1.169 |
|                 | ohne             |          | 9.26                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 19.32    | 1          | 2.086 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 40.03    |                     | 45.37    | 1.133      | 4.900 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |                     | 5.75     | 1          |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 473 Metaclozepam | ohne             |          | 5.67         |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     | 8.15     |              | 8.35     | 1.025      | 1.473 |
|                  | $\beta$ -CD      |          |              | 9.73     | 1          | 1.716 |
|                  | $\gamma$ -CD     | 8.82     |              | 8.91     | 1.010      | 1.571 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD | 9.78     |              | 10.32    | 1.055      | 1.820 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  | 12.77    |              | 13.02    | 1.020      | 2.296 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD | 9.61     |              | 9.97     | 1.037      | 1.758 |
|                  | ohne             |          | 5.66         |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  | 14.04    |              | 14.28    | 1.017      | 2.523 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD | 11.73    |              | 11.93    | 1.017      | 2.108 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  | 9.13     |              | 9.84     | 1.078      | 1.739 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 8.15     | 1          | 1.440 |
|                  | ohne             |          | 9.80         |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD | 13.25    |              | 13.78    | 1.040      | 1.406 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  | 21.07    |              | 21.60    | 1.025      | 2.204 |
|                  | CM- $\gamma$ -CD | 9.77     |              | 10.13    | 1.037      | 1.034 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 480 Metipranolol | ohne             |          | 6.11                |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     |          |                     | 7.17     | 1          | 1.173 |
|                  | $\beta$ -CD      |          |                     | 7.14     | 1          | 1.169 |
|                  | $\gamma$ -CD     | 8.78     |                     | 9.35     | 1.065      | 1.530 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD | 11.21    |                     | 11.48    | 1.024      | 1.879 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 10.54    | 1          | 1.725 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD | 11.61    |                     | 12.48    | 1.075      | 2.043 |
|                  | ohne             |          | 6.11                |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 10.02    | 1          | 1.64  |
|                  | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 8.23     | 1          | 1.347 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 10.75    | 1          | 1.759 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.20     | 1          | 1.178 |
|                  | ohne             |          | 10.64               |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.86    | 1          | 1.021 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                  | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 11.29    | 1          | 1.061 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 490 Metoprolol | ohne             |          | 5.57         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 6.90     | 1          | 1.239 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 12.27    | 1          | 2.203 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 13.41    | 1          | 2.408 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 14.41    | 1          | 2.587 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 14.20    | 1          | 2.549 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 10.59    | 1          | 1.901 |
|                | ohne             |          | 5.57         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 12.38    | 1          | 2.223 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 11.92    | 1          | 2.140 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 10.22    | 1          | 1.835 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.38     | 1          | 1.145 |
|                | ohne             |          | 10.13        |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 13.80    | 1          | 1.362 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 8.99     | 1          | 0.887 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 5.97     | 1          |       |

| Analyt            | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 520 Naftidrofuryl | ohne             |          | 6.15                |          |            |       |
|                   | $\alpha$ -CD     | 13.41    |                     | 13.71    | 1.022      | 2.229 |
|                   | $\beta$ -CD      | 12.71    |                     | 12.84    | 1.010      | 2.088 |
|                   | $\gamma$ -CD     | 10.28    |                     | 10.49    | 1.020      | 1.706 |
|                   | HP- $\alpha$ -CD | 10.63    |                     | 10.91    | 1.026      | 1.774 |
|                   | HP- $\beta$ -CD  | 17.30    |                     | 17.47    | 1.010      | 2.841 |
|                   | HP- $\gamma$ -CD | 15.61    |                     | 15.97    | 1.023      | 2.597 |
|                   | ohne             |          | 6.11                |          |            |       |
|                   | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 16.19    | 1          | 2.650 |
|                   | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.13     | 1          | 1.494 |
|                   | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 9.53     | 1          | 1.560 |
|                   | TM- $\gamma$ -CD | 8.62     |                     | 8.81     | 1.022      | 1.442 |
|                   | ohne             |          | 10.67               |          |            |       |
|                   | CM- $\alpha$ -CD | 14.36    |                     | 14.69    | 1.023      | 1.377 |
|                   | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                   | CM- $\gamma$ -CD | 20.88    |                     | 22.52    | 1.079      | 2.111 |
|                   | HS- $\beta$ -CD  | 11.88    |                     | 12.21    | 1.028      |       |

| Analyt      | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 530 Nefopam | ohne             |          | 4.90         |          |            |       |
|             | $\alpha$ -CD     |          |              | 9.35     | 1          | 1.908 |
|             | $\beta$ -CD      |          |              | 13.09    | 1          | 2.671 |
|             | $\gamma$ -CD     | 8.16     |              | 8.25     | 1.011      | 1.684 |
|             | HP- $\alpha$ -CD | 8.96     |              | 9.29     | 1.037      | 1.896 |
|             | HP- $\beta$ -CD  | 18.67    |              | 18.87    | 1.011      | 3.851 |
|             | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 10.36    | 1          | 2.114 |
|             | ohne             |          | 4.82         |          |            |       |
|             | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.98    | 1          | 3.108 |
|             | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 8.77     | 1          | 1.820 |
|             | TM- $\beta$ -CD  | 7.41     |              | 7.92     | 1.069      | 1.643 |
|             | TM- $\gamma$ -CD | 6.29     |              | 6.37     | 1.013      | 1.322 |
|             | ohne             |          | 7.98         |          |            |       |
|             | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 12.30    | 1          | 1.541 |
|             | CM- $\beta$ -CD  | 31.66    |              | 33.14    | 1.047      | 4.153 |
|             | CM- $\gamma$ -CD | 10.36    |              | 10.79    | 1.042      | 1.352 |
|             | HS- $\beta$ -CD  | 6.47     |              | 6.71     | 1.037      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 535 Nicardipine | ohne             |          | 6.81         |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     | 12.30    |              | 12.41    | 1.009      | 1.822 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |              | 9.26     | 1          | 1.360 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |              | 10.27    | 1          | 1.508 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD | 11.06    |              | 11.37    | 1.028      | 1.670 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 12.74    |              | 12.91    | 1.013      | 1.896 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD | 13.77    |              | 13.93    | 1.012      | 2.046 |
|                 | ohne             |          | 6.74         |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 15.07    |              | 15.29    | 1.015      | 2.269 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 9.47     | 1          | 1.405 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 13.83    |              | 13.97    | 1.010      | 2.073 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 11.14    | 1          | 1.653 |
|                 | ohne             |          | 11.88        |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD | 14.77    |              | 15.72    | 1.064      | 1.323 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  | 15.97    |              | 16.82    | 1.053      | 1.416 |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 16.52    |              | 16.92    | 1.024      | 1.424 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 560 Norfenefrine | ohne             |          | 3.95                |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     |          |                     | 4.08     | 1          | 1.033 |
|                  | $\beta$ -CD      |          |                     | 4.93     | 1          | 1.248 |
|                  | $\gamma$ -CD     |          |                     | 5.05     | 1          | 1.278 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD | 5.41     |                     | 5.48     | 1.013      | 1.387 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  | 8.49     |                     | 8.94     | 1.053      | 2.263 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.12     | 1          | 1.296 |
|                  | ohne             |          | 3.95                |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  | 7.26     |                     | 7.65     | 1.054      | 1.937 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD | 5.72     |                     | 5.85     | 1.023      | 1.481 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  | 5.79     |                     | 5.95     | 1.028      | 1.506 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 4.31     | 1          | 1.091 |
|                  | ohne             |          | 7.00                |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 7.54     | 1          | 1.077 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                  | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.34     | 1          | 1.049 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 570 Ofloxacin | ohne             |          | 6.42         |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 7.98     | 1          | 1.243 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 8.35     | 1          | 1.301 |
|               | $\gamma$ -CD     | 8.73     |              | 8.86     | 1.015      | 1.380 |
|               | HP- $\alpha$ -CD | 8.00     |              | 8.37     | 1.046      | 1.304 |
|               | HP- $\beta$ -CD  | 9.24     |              | 9.87     | 1.068      | 1.537 |
|               | HP- $\gamma$ -CD | 7.46     |              | 7.53     | 1.009      | 1.173 |
|               | ohne             |          | 6.42         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  | 9.17     |              | 9.80     | 1.069      | 1.526 |
|               | TM- $\alpha$ -CD | 7.31     |              | 7.43     | 1.016      | 1.157 |
|               | TM- $\beta$ -CD  | 8.13     |              | 8.28     | 1.018      | 1.290 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.83     | 1          | 1.064 |
|               | ohne             |          | 8.94         |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD | 10.58    |              | 10.86    | 1.026      | 1.215 |
|               | CM- $\beta$ -CD  | 9.96     |              | 11.28    | 1.133      | 1.262 |
|               | CM- $\gamma$ -CD | 7.47     |              | 8.23     | 1.102      | 0.921 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt            | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 580 Orciprenaline | ohne             |          | 5.17         |          |            |       |
|                   | $\alpha$ -CD     |          |              | 5.38     | 1          | 1.041 |
|                   | $\beta$ -CD      | 7.94     |              | 8.25     | 1.039      | 1.596 |
|                   | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.50     | 1          | 1.257 |
|                   | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 6.97     | 1          | 1.348 |
|                   | HP- $\beta$ -CD  | 11.53    |              | 12.21    | 1.059      | 2.362 |
|                   | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 7.51     | 1          | 1.453 |
|                   | ohne             |          | 5.17         |          |            |       |
|                   | DM- $\beta$ -CD  | 11.14    |              | 11.71    | 1.051      | 2.265 |
|                   | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 7.12     | 1          | 1.377 |
|                   | TM- $\beta$ -CD  | 8.85     |              | 9.42     | 1.064      | 1.822 |
|                   | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 5.28     | 1          | 1.021 |
|                   | ohne             |          | 9.30         |          |            |       |
|                   | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 9.63     | 1          | 1.035 |
|                   | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                   | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 9.94     | 1          | 1.069 |
|                   | HS- $\beta$ -CD  | 10.73    |              | 12.69    | 1.183      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 590 Ornidazole | ohne             |          | 13.38               |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 15.57    | 1          | 1.164 |
|                | $\beta$ -CD      |          |                     | 9.88     | 1          | 0.738 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |                     | 13.39    | 1          | 1.001 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 23.91    | 1          | 1.787 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 13.62    | 1          | 1.018 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 15.31    | 1          | 1.144 |
|                | ohne             |          | 13.38               |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 17.27    |                     | 17.71    | 1.025      | 1.324 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 17.62    | 1          | 1.317 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 20.18    |                     | 20.40    | 1.011      | 1.525 |
|                | TM- $\gamma$ -CD | 15.84    |                     | 15.87    | 1.002      | 1.186 |
|                | ohne             |          | 15.65               |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 12.91    | 1          | 0.825 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 23.66    |                     | 24.00    | 1.014      | 1.534 |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 20.94    | 1          | 1.338 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 600 Orphenadrine | ohne             |          | 4.46         |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     | 9.58     |              | 9.77     | 1.020      | 2.191 |
|                  | $\beta$ -CD      |          |              | 11.79    | 1          | 2.643 |
|                  | $\gamma$ -CD     | 7.76     |              | 7.89     | 1.017      | 1.769 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD | 10.43    |              | 10.90    | 1.045      | 2.444 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 14.39    | 1          | 3.226 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD | 12.20    |              | 12.90    | 1.057      | 2.892 |
|                  | ohne             |          | 4.46         |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 15.09    | 1          | 3.383 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 14.94    | 1          | 3.350 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  | 7.93     |              | 8.12     | 1.024      | 1.821 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD | 6.73     |              | 6.85     | 1.018      | 1.536 |
|                  | ohne             |          | 8.82         |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD | 13.44    |              | 14.03    | 1.044      | 1.591 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                  | CM- $\gamma$ -CD | 17.75    |              | 19.75    | 1.113      | 2.239 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 7.10     | 1          |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 620 Oxomemazine | ohne             |          | 5.28                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     | 10.56    |                     | 11.23    | 1.063      | 2.127 |
|                 | $\beta$ -CD      | 10.77    |                     | 10.97    | 1.019      | 2.078 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |                     | 8.32     | 1          | 1.576 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.69     | 1          | 1.835 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 13.21    |                     | 13.36    | 1.011      | 2.530 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD | 13.06    |                     | 14.41    | 1.103      | 2.729 |
|                 | ohne             |          | 5.19                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 13.86    | 1          | 2.671 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 8.54     | 1          | 1.645 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 7.51     | 1          | 1.447 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.62     | 1          | 1.468 |
|                 | ohne             |          | 8.84                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 12.50    | 1          | 1.414 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 17.61    |                     | 22.25    | 1.263      | 2.517 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  | 17.29    |                     | 18.71    | 1.082      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 630 Oxprenolol | ohne             |          | 5.17         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 5.83     | 1          | 1.128 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 7.07     | 1          | 1.368 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.50     | 1          | 1.257 |
|                | HP- $\alpha$ -CD | 10.77    |              | 10.95    | 1.017      | 2.118 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 10.02    |              | 10.16    | 1.014      | 1.965 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 8.56     | 1          | 1.656 |
|                | ohne             |          | 5.17         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 10.16    |              | 10.24    | 1.008      | 1.981 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 11.66    | 1          | 2.255 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 8.93     |              | 8.99     | 1.007      | 1.739 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 5.78     | 1          | 1.118 |
|                | ohne             |          | 8.46         |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 11.82    | 1          | 1.397 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 16.05    |              | 16.39    | 1.021      | 1.937 |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 10.50    | 1          | 1.241 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 635 Oxybutynin | ohne             |          | 5.43                |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 13.89    | 1          | 2.558 |
|                | $\beta$ -CD      |          |                     | 12.89    | 1          | 2.374 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |                     | 9.40     | 1          | 1.731 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 12.51    | 1          | 2.304 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 15.88    | 1          | 2.924 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 15.45    | 1          | 2.845 |
|                | ohne             |          | 5.43                |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 16.22    | 1          | 2.987 |
|                | TM- $\alpha$ -CD | 19.08    |                     | 19.53    | 1.024      | 3.597 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 14.24    | 1          | 2.622 |
|                | TM- $\gamma$ -CD | 9.75     |                     | 10.24    | 1.050      | 1.886 |
|                | ohne             |          | 10.32               |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 23.76    | 1          | 2.302 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 27.77    |                     | 28.20    | 1.015      | 2.733 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |                     | 5.15     | 1          |       |

| Analyt               | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 650 Phenoxybenzamine | ohne             |          | 4.63         |          |            |       |
|                      | $\alpha$ -CD     |          |              | 8.88     | 1          | 1.918 |
|                      | $\beta$ -CD      |          |              | 8.86     | 1          | 1.914 |
|                      | $\gamma$ -CD     | 7.50     |              | 7.70     | 1.027      | 1.663 |
|                      | HP- $\alpha$ -CD | 9.37     |              | 9.84     | 1.050      | 2.125 |
|                      | HP- $\beta$ -CD  | 11.19    |              | 11.72    | 1.047      | 2.531 |
|                      | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 10.30    | 1          | 2.225 |
|                      | ohne             |          | 4.63         |          |            |       |
|                      | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 13.53    | 1          | 2.922 |
|                      | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 13.70    | 1          | 2.959 |
|                      | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 7.40     | 1          | 1.598 |
|                      | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.30     | 1          | 1.361 |
|                      | ohne             |          | 8.90         |          |            |       |
|                      | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 13.08    | 1          | 1.470 |
|                      | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                      | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 14.02    | 1          | 1.575 |
|                      | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt                  | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 670 Phenylpropanolamine | ohne             |          | 3.94                |          |            |       |
|                         | $\alpha$ -CD     |          |                     | 4.08     | 1          | 1.036 |
|                         | $\beta$ -CD      |          |                     | 5.46     | 1          | 1.386 |
|                         | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.40     | 1          | 1.624 |
|                         | HP- $\alpha$ -CD | 6.21     |                     | 6.40     | 1.031      | 1.624 |
|                         | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 7.23     | 1          | 1.835 |
|                         | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.05     | 1          | 1.282 |
|                         | ohne             |          | 3.94                |          |            |       |
|                         | DM- $\beta$ -CD  | 7.68     |                     | 7.89     | 1.027      | 2.003 |
|                         | TM- $\alpha$ -CD | 7.55     |                     | 7.77     | 1.029      | 1.972 |
|                         | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 5.72     | 1          | 1.452 |
|                         | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 4.35     | 1          | 1.104 |
|                         | ohne             |          | 6.58                |          |            |       |
|                         | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 7.94     | 1          | 1.207 |
|                         | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                         | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.37     | 1          | 0.968 |
|                         | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 680 Pholedrine | ohne             |          | 4.10         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 4.41     | 1          | 1.076 |
|                | $\beta$ -CD      | 9.09     |              | 9.40     | 1.034      | 2.293 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 7.27     | 1          | 1.773 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 6.39     | 1          | 1.559 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 11.27    |              | 11.75    | 1.043      | 2.866 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 5.84     | 1          | 1.424 |
|                | ohne             |          | 4.10         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 10.84    |              | 11.00    | 1.015      | 2.683 |
|                | TM- $\alpha$ -CD | 8.93     |              | 9.21     | 1.031      | 2.246 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 6.39     |              | 6.71     | 1.050      | 1.637 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 4.81     | 1          | 1.173 |
|                | ohne             |          | 6.52         |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 8.18     | 1          | 1.255 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 6.42     |              | 7.17     | 1.117      | 1.100 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 8.08     |              | 8.90     | 1.101      |       |

| Analyt       | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|--------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 690 Pindolol | ohne             |          | 4.55                |          |            |       |
|              | $\alpha$ -CD     |          |                     | 6.78     | 1          | 1.490 |
|              | $\beta$ -CD      |          |                     | 6.93     | 1          | 1.523 |
|              | $\gamma$ -CD     |          |                     | 5.29     | 1          | 1.163 |
|              | HP- $\alpha$ -CD | 7.78     |                     | 7.95     | 1.022      | 1.747 |
|              | HP- $\beta$ -CD  | 9.52     |                     | 9.70     | 1.019      | 2.132 |
|              | HP- $\gamma$ -CD | 8.85     |                     | 8.94     | 1.010      | 1.965 |
|              | ohne             |          | 4.55                |          |            |       |
|              | DM- $\beta$ -CD  | 11.05    |                     | 11.28    | 1.021      | 2.479 |
|              | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 8.52     | 1          | 1.873 |
|              | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 7.07     | 1          | 1.554 |
|              | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.76     | 1          | 1.486 |
|              | ohne             |          | 8.48                |          |            |       |
|              | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.65     | 1          | 1.138 |
|              | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|              | CM- $\gamma$ -CD | 11.71    |                     | 11.88    | 1.015      | 1.401 |
|              | HS- $\beta$ -CD  | 9.75     |                     | 9.92     | 1.017      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 700 Pirbuterol | ohne             |          | 3.83         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 3.77     | 1          | 0.984 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 3.46     | 1          | 0.903 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 4.07     | 1          | 1.063 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 4.00     | 1          | 1.044 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 4.24     | 1          | 1.107 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 4.02     | 1          | 1.050 |
|                | ohne             |          | 3.83         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 5.06     | 1          | 1.321 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 4.42     | 1          | 1.154 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 4.59     | 1          | 1.198 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 3.98     | 1          | 1.039 |
|                | ohne             |          | 5.97         |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 6.49     | 1          | 1.087 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 5.73     | 1          | 0.960 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 730 Prilocaine | ohne             |          | 6.01                |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |                     | 5.27     | 1          | 0.877 |
|                | $\beta$ -CD      |          |                     | 6.64     | 1          | 1.105 |
|                | $\gamma$ -CD     | 8.37     |                     | 8.71     | 1.041      | 1.449 |
|                | HP- $\alpha$ -CD | 8.05     |                     | 8.32     | 1.034      | 1.384 |
|                | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 8.77     | 1          | 1.459 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.12     | 1          | 1.185 |
|                | ohne             |          | 6.01                |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 9.47     |                     | 9.64     | 1.018      | 1.604 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.28    | 1          | 1.710 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 6.53     |                     | 6.59     | 1.009      | 1.097 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.74     | 1          | 1.121 |
|                | ohne             |          | 8.30                |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD | 10.23    |                     | 10.57    | 1.033      | 1.273 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 9.82     |                     | 9.98     | 1.016      | 1.202 |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.70     | 1          | 1.048 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 735 Procyclidine | ohne             |          | 3.93         |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     |          |              | 8.12     | 1          | 2.066 |
|                  | $\beta$ -CD      |          |              | 16.68    | 1          | 4.244 |
|                  | $\gamma$ -CD     | 16.07    |              | 16.34    | 1.017      | 4.158 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD | 16.35    |              | 16.67    | 1.020      | 4.242 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 18.94    | 1          | 4.819 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 14.33    | 1          | 3.646 |
|                  | ohne             |          | 3.93         |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 13.67    | 1          | 3.478 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 17.27    | 1          | 4.394 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  | 15.05    |              | 18.28    | 1.215      | 4.651 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 5.92     | 1          | 1.506 |
|                  | ohne             |          | 9.75         |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD | 21.35    |              | 21.91    | 1.026      | 2.247 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                  | CM- $\gamma$ -CD | 15.04    |              | 15.33    | 1.019      | 1.572 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 5.12     | 1          |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 740 Promethazine | ohne             |          | 5.06                |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     | 11.00    |                     | 11.35    | 1.032      | 2.243 |
|                  | $\beta$ -CD      |          |                     | 12.86    | 1          | 2.542 |
|                  | $\gamma$ -CD     |          |                     | 9.93     | 1          | 1.962 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD | 12.29    |                     | 12.41    | 1.010      | 2.453 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 18.01    | 1          | 3.559 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD | 15.35    |                     | 15.97    | 1.040      | 3.156 |
|                  | ohne             |          | 4.98                |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 14.99    | 1          | 3.010 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.41     | 1          | 1.890 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  | 8.63     |                     | 8.75     | 1.014      | 1.757 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD | 8.02     |                     | 8.96     | 1.117      | 1.799 |
|                  | ohne             |          | 7.97                |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD | 19.34    |                     | 20.15    | 1.042      | 2.528 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  | 19.78    |                     | 21.54    | 1.089      | 2.703 |
|                  | CM- $\gamma$ -CD | 17.43    |                     | 19.14    | 1.098      | 2.402 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  | 7.38     |                     | 7.82     | 1.060      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 750 Propafenone | ohne             |          | 5.42         |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |              | 10.72    | 1          | 1.978 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |              | 11.67    | 1          | 2.153 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |              | 8.02     | 1          | 1.480 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 12.78    | 1          | 2.358 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 16.39    | 1          | 3.024 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 14.49    | 1          | 2.673 |
|                 | ohne             |          | 5.42         |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 15.73    | 1          | 2.902 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 18.67    | 1          | 3.445 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 12.00    | 1          | 2.214 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 8.44     | 1          | 1.557 |
|                 | ohne             |          | 9.85         |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 15.33    | 1          | 1.556 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 25.63    |              | 26.45    | 1.032      | 2.685 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  | 8.12     |              | 8.26     | 1.017      |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 760 Propranolol | ohne             |          | 4.73                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |                     | 7.35     | 1          | 1.554 |
|                 | $\beta$ -CD      |          |                     | 9.03     | 1          | 1.909 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.23     | 1          | 1.317 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.55    | 1          | 2.230 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 13.50    |                     | 13.75    | 1.019      | 2.907 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 11.03    | 1          | 2.332 |
|                 | ohne             |          | 4.73                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 13.93    |                     | 13.97    | 1.003      | 2.953 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 13.80    | 1          | 2.918 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 9.84     |                     | 10.00    | 1.016      | 2.114 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.51     | 1          | 1.588 |
|                 | ohne             |          | 8.62                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 10.88    | 1          | 1.262 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 12.64    |                     | 12.80    | 1.013      | 1.485 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  | 6.73     |                     | 6.99     | 1.039      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 775 Reproterol | ohne             |          | 7.21         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 8.88     | 1          | 1.232 |
|                | $\beta$ -CD      | 9.80     |              | 9.96     | 1.016      | 1.381 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 8.78     | 1          | 1.218 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 8.94     | 1          | 1.240 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 13.08    |              | 13.69    | 1.047      | 1.899 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 10.12    | 1          | 1.404 |
|                | ohne             |          | 7.09         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 13.03    |              | 13.63    | 1.046      | 1.922 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 6.96     | 1          | 0.982 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 9.13     |              | 9.24     | 1.012      | 1.303 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 8.63     | 1          | 1.217 |
|                | ohne             |          | 11.47        |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 12.86    | 1          | 1.121 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 12.49    | 1          | 1.089 |
|                | HS- $\beta$ -CD  | 11.09    |              | 12.23    | 1.103      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 780 Salbutamol | ohne             |          | 5.42         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 5.52     | 1          | 1.018 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 6.62     | 1          | 1.221 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.77     | 1          | 1.249 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 6.88     | 1          | 1.269 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 7.74     |              | 7.90     | 1.021      | 1.458 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 7.51     | 1          | 1.386 |
|                | ohne             |          |              | 5.42     |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 8.47     |              | 8.69     | 1.026      | 1.603 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 7.55     | 1          | 1.393 |
|                | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 8.15     | 1          | 1.504 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 5.77     | 1          | 1.065 |
|                | ohne             |          |              | 9.27     |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 9.81     | 1          | 1.058 |
|                | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                | CM- $\gamma$ -CD | 9.56     |              | 9.64     | 1.008      | 1.040 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt      | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 790 Sotalol | ohne             |          | 5.33         |          |            |       |
|             | $\alpha$ -CD     |          |              | 5.88     | 1          | 1.103 |
|             | $\beta$ -CD      |          |              | 8.77     | 1          | 1.645 |
|             | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.52     | 1          | 1.223 |
|             | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 6.58     | 1          | 1.235 |
|             | HP- $\beta$ -CD  | 10.62    |              | 10.82    | 1.019      | 2.030 |
|             | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 8.68     | 1          | 1.629 |
|             | ohne             |          | 5.33         |          |            |       |
|             | DM- $\beta$ -CD  | 10.29    |              | 10.45    | 1.016      | 1.961 |
|             | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 6.92     | 1          | 1.298 |
|             | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 7.30     | 1          | 1.370 |
|             | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.05     | 1          | 1.135 |
|             | ohne             |          | 9.73         |          |            |       |
|             | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 9.50     | 1          | 0.976 |
|             | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|             | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 10.06    | 1          | 1.034 |
|             | HS- $\beta$ -CD  | 10.29    |              | 10.71    | 1.041      |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 795 Sulpiride | ohne             |          | 4.71                |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |                     | 5.74     | 1          | 1.219 |
|               | $\beta$ -CD      |          |                     | 6.81     | 1          | 1.446 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |                     | 5.56     | 1          | 1.180 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 6.32     | 1          | 1.342 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 7.40     | 1          | 1.571 |
|               | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.54     | 1          | 1.389 |
|               | ohne             |          | 4.71                |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  | 10.54    |                     | 10.62    | 1.008      | 2.255 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 6.83     | 1          | 1.450 |
|               | TM- $\beta$ -CD  |          |                     | 6.91     | 1          | 1.467 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.91     | 1          | 1.467 |
|               | ohne             |          | 9.90                |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.24     | 1          | 0.933 |
|               | CM- $\beta$ -CD  |          |                     | 10.16    | 1          | 1.026 |
|               | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 10.07    | 1          | 1.017 |
|               | HS- $\beta$ -CD  | 15.52    |                     | 16.13    | 1.039      |       |

| Analyt         | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 800 Synephrine | ohne             |          | 4.26         |          |            |       |
|                | $\alpha$ -CD     |          |              | 4.34     | 1          | 1.019 |
|                | $\beta$ -CD      |          |              | 6.12     | 1          | 1.437 |
|                | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.71     | 1          | 1.575 |
|                | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 6.39     | 1          | 1.500 |
|                | HP- $\beta$ -CD  | 8.12     |              | 8.43     | 1.038      | 1.979 |
|                | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 5.52     | 1          | 1.296 |
|                | ohne             |          | 4.26         |          |            |       |
|                | DM- $\beta$ -CD  | 8.24     |              | 8.59     | 1.042      | 2.016 |
|                | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 7.82     | 1          | 1.836 |
|                | TM- $\beta$ -CD  | 6.23     |              | 6.38     | 1.024      | 1.498 |
|                | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 4.67     | 1          | 1.096 |
|                | ohne             |          | 7.15         |          |            |       |
|                | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 7.53     | 1          | 1.053 |
|                | CM- $\beta$ -CD  | 8.10     |              | 8.38     | 1.035      | 1.172 |
|                | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 7.46     | 1          | 1.043 |
|                | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 805 Talinolol | ohne             |          | 6.99         |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 8.95     | 1          | 1.280 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 13.60    | 1          | 1.946 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |              | 11.04    | 1          | 1.579 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 15.29    | 1          | 2.187 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 18.94    | 1          | 2.710 |
|               | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 12.88    | 1          | 1.843 |
|               | ohne             |          | 6.99         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 18.28    | 1          | 2.615 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 18.60    | 1          | 2.661 |
|               | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 14.87    | 1          | 2.127 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 9.65     | 1          | 1.381 |
|               | ohne             |          | 12.42        |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 15.65    | 1          | 1.260 |
|               | CM- $\beta$ -CD  |          |              | 35.92    | 1          | 2.892 |
|               | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 16.63    | 1          | 1.339 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 6.31     | 1          |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 810 Terbutaline | ohne             |          | 5.48         |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |              | 5.55     | 1          | 1.013 |
|                 | $\beta$ -CD      | 8.72     |              | 9.20     | 1.055      | 1.679 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |              | 6.63     | 1          | 1.210 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 7.06     | 1          | 1.288 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 13.57    |              | 14.84    | 1.094      | 2.708 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 8.01     | 1          | 1.462 |
|                 | ohne             |          | 5.48         |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 14.97    |              | 15.75    | 1.052      | 2.874 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 7.28     | 1          | 1.328 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 8.57     |              | 8.80     | 1.027      | 1.606 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 6.66     | 1          | 1.215 |
|                 | ohne             |          | 9.95         |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 9.34     | 1          | 0.939 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  | 17.25    |              | 19.67    | 1.140      | 1.977 |
|                 | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 9.79     | 1          | 0.984 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 12.26    | 1          |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 830 Tetryzoline | ohne             |          | 4.24                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     | 6.15     |                     | 6.46     | 1.050      | 1.524 |
|                 | $\beta$ -CD      | 6.99     |                     | 7.27     | 1.040      | 1.715 |
|                 | $\gamma$ -CD     | 6.97     |                     | 7.02     | 1.007      | 1.656 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD | 6.78     |                     | 6.85     | 1.010      | 1.616 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 8.28     |                     | 9.04     | 1.092      | 2.132 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD | 6.71     |                     | 7.21     | 1.075      | 1.700 |
|                 | ohne             |          | 4.19                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 8.51     |                     | 9.09     | 1.068      | 2.169 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD | 5.68     |                     | 5.80     | 1.021      | 1.384 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 5.22     |                     | 5.35     | 1.025      | 1.277 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 5.02     | 1          | 1.198 |
|                 | ohne             |          | 7.03                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD | 8.73     |                     | 9.02     | 1.033      | 1.283 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 7.89     |                     | 8.33     | 1.056      | 1.185 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt            | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 833 Theodrenaline | ohne             |          | 6.96         |          |            |       |
|                   | $\alpha$ -CD     |          |              | 8.49     | 1          | 1.220 |
|                   | $\beta$ -CD      |          |              | 8.73     | 1          | 1.254 |
|                   | $\gamma$ -CD     |          |              | 8.27     | 1          | 1.188 |
|                   | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 8.45     | 1          | 1.214 |
|                   | HP- $\beta$ -CD  | 11.19    |              | 11.57    | 1.034      | 1.662 |
|                   | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 9.46     | 1          | 1.359 |
|                   | ohne             |          | 6.85         |          |            |       |
|                   | DM- $\beta$ -CD  | 10.93    |              | 11.47    | 1.049      | 1.674 |
|                   | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 6.64     | 1          | 0.969 |
|                   | TM- $\beta$ -CD  | 8.57     |              | 8.65     | 1.009      | 1.263 |
|                   | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 8.35     | 1          | 1.219 |
|                   | ohne             |          | 12.04        |          |            |       |
|                   | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 10.63    | 1          | 0.883 |
|                   | CM- $\beta$ -CD  | 15.79    |              | 17.39    | 1.101      | 1.444 |
|                   | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 12.13    | 1          | 1.007 |
|                   | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 836 Tioconazole | ohne             |          | 5.48                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |                     | 14.92    | 1          | 2.723 |
|                 | $\beta$ -CD      | 13.28    |                     | 13.38    | 1.008      | 2.442 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |                     | 14.65    | 1          | 2.673 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 15.18    | 1          | 2.770 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 19.66    |                     | 19.87    | 1.011      | 3.626 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD | 18.81    |                     | 19.04    | 1.012      | 3.474 |
|                 | ohne             |          | 5.42                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 16.06    | 1          | 2.963 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD | 9.76     |                     | 9.93     | 1.017      | 1.832 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 13.98    |                     | 14.24    | 1.019      | 2.627 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD | 10.24    |                     | 10.34    | 1.010      | 1.908 |
|                 | ohne             |          | 9.51                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 21.92    | 1          | 2.305 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 64.99    |                     | 78.33    | 1.205      | 8.237 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  | 7.32     |                     | 8.01     | 1.094      |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 840 Tocainide | ohne             |          | 4.5          |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 4.76     | 1          | 1.058 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 5.02     | 1          | 1.116 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |              | 5.59     | 1          | 1.242 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 5.99     | 1          | 1.331 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 6.74     | 1          | 1.498 |
|               | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 6.49     | 1          | 1.442 |
|               | ohne             |          | 4.50         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  | 7.33     |              | 7.38     | 1.007      | 1.640 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 6.97     | 1          | 1.549 |
|               | TM- $\beta$ -CD  | 6.55     |              | 6.73     | 1.027      | 1.496 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 5.35     | 1          | 1.189 |
|               | ohne             |          | 7.62         |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 7.48     | 1          | 0.982 |
|               | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|               | CM- $\gamma$ -CD |          |              | 7.39     | 1          | 0.970 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |

| Analyt              | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 860 Trihexyphenidyl | ohne             |          | 6.23                |          |            |       |
|                     | $\alpha$ -CD     |          |                     | 11.36    | 1          | 1.823 |
|                     | $\beta$ -CD      |          |                     | 13.91    | 1          | 2.233 |
|                     | $\gamma$ -CD     | 13.71    |                     | 13.90    | 1.014      | 2.231 |
|                     | HP- $\alpha$ -CD | 13.57    |                     | 13.77    | 1.015      | 2.210 |
|                     | HP- $\beta$ -CD  |          |                     | 19.51    | 1          | 3.132 |
|                     | HP- $\gamma$ -CD |          |                     | 12.87    | 1          | 2.066 |
|                     | ohne             |          | 6.17                |          |            |       |
|                     | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 15.77    | 1          | 2.556 |
|                     | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.95     | 1          | 1.613 |
|                     | TM- $\beta$ -CD  | 12.44    |                     | 13.33    | 1.072      | 2.160 |
|                     | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 8.25     | 1          | 1.337 |
|                     | ohne             |          | 10.51               |          |            |       |
|                     | CM- $\alpha$ -CD | 16.13    |                     | 16.38    | 1.015      | 1.559 |
|                     | CM- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |
|                     | CM- $\gamma$ -CD | 15.26    |                     | 15.55    | 1.019      | 1.480 |
|                     | HS- $\beta$ -CD  |          |                     | 5.12     | 1          |       |

| Analyt           | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|------------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 870 Trimipramine | ohne             |          | 5.49         |          |            |       |
|                  | $\alpha$ -CD     |          |              | 15.13    | 1          | 2.756 |
|                  | $\beta$ -CD      |          |              | 13.69    | 1          | 2.494 |
|                  | $\gamma$ -CD     | 10.81    |              | 11.21    | 1.037      | 2.042 |
|                  | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 11.82    | 1          | 2.153 |
|                  | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 19.18    | 1          | 3.494 |
|                  | HP- $\gamma$ -CD | 18.30    |              | 18.54    | 1.013      | 3.377 |
|                  | ohne             |          | 5.40         |          |            |       |
|                  | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 15.53    | 1          | 2.876 |
|                  | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 9.57     | 1          | 1.772 |
|                  | TM- $\beta$ -CD  |          |              | 10.89    | 1          | 2.017 |
|                  | TM- $\gamma$ -CD |          |              | 8.48     | 1          | 1.570 |
|                  | ohne             |          | 8.96         |          |            |       |
|                  | CM- $\alpha$ -CD | 14.16    |              | 14.47    | 1.022      | 1.615 |
|                  | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|                  | CM- $\gamma$ -CD | 25.69    |              | 27.61    | 1.075      | 3.081 |
|                  | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 6.06     | 1          |       |

| Analyt          | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|-----------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 880 Tropicamide | ohne             |          | 4.73                |          |            |       |
|                 | $\alpha$ -CD     |          |                     | 6.24     | 1          | 1.319 |
|                 | $\beta$ -CD      | 9.65     |                     | 10.09    | 1.046      | 2.133 |
|                 | $\gamma$ -CD     |          |                     | 6.63     | 1          | 1.402 |
|                 | HP- $\alpha$ -CD |          |                     | 8.43     | 1          | 1.782 |
|                 | HP- $\beta$ -CD  | 11.38    |                     | 13.08    | 1.149      | 2.765 |
|                 | HP- $\gamma$ -CD | 7.13     |                     | 7.42     | 1.041      | 1.569 |
|                 | ohne             |          | 4.73                |          |            |       |
|                 | DM- $\beta$ -CD  | 13.28    |                     | 13.73    | 1.034      | 2.903 |
|                 | TM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.63     | 1          | 2.036 |
|                 | TM- $\beta$ -CD  | 6.51     |                     | 6.70     | 1.029      | 1.416 |
|                 | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 6.09     | 1          | 1.288 |
|                 | ohne             |          | 8.44                |          |            |       |
|                 | CM- $\alpha$ -CD |          |                     | 9.20     | 1          | 1.090 |
|                 | CM- $\beta$ -CD  | 15.85    |                     | 18.17    | 1.146      | 2.153 |
|                 | CM- $\gamma$ -CD | 9.49     |                     | 9.69     | 1.021      | 1.148 |
|                 | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(plain)$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|--------------|----------|------------|-------|
| 890 Verapamil | ohne             |          | 6.74         |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |              | 9.56     | 1          | 1.418 |
|               | $\beta$ -CD      |          |              | 12.43    | 1          | 1.844 |
|               | $\gamma$ -CD     |          |              | 9.48     | 1          | 1.407 |
|               | HP- $\alpha$ -CD |          |              | 12.98    | 1          | 1.926 |
|               | HP- $\beta$ -CD  |          |              | 16.39    | 1          | 2.593 |
|               | HP- $\gamma$ -CD |          |              | 13.01    | 1          | 1.930 |
|               | ohne             |          | 6.74         |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |              | 17.17    | 1          | 2.547 |
|               | TM- $\alpha$ -CD |          |              | 14.06    | 1          | 2.086 |
|               | TM- $\beta$ -CD  | 10.20    |              | 11.01    | 1.079      | 1.634 |
|               | TM- $\gamma$ -CD | 9.13     |              | 9.35     | 1.024      | 1.387 |
|               | ohne             |          | 12.41        |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD |          |              | 17.30    | 1          | 1.394 |
|               | CM- $\beta$ -CD  |          |              |          |            |       |
|               | CM- $\gamma$ -CD | 26.70    |              | 27.62    | 1.034      | 2.226 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |              | 9.96     | 1          |       |

| Analyt        | CSA              | $t_m(1)$ | $t_m(\text{plain})$ | $t_m(2)$ | $\alpha_m$ | $R_m$ |
|---------------|------------------|----------|---------------------|----------|------------|-------|
| 910 Zopiclone | ohne             |          | 6.98                |          |            |       |
|               | $\alpha$ -CD     |          |                     | 11.61    | 1          | 1.663 |
|               | $\beta$ -CD      | 10.72    |                     | 11.42    | 1.065      | 1.636 |
|               | $\gamma$ -CD     | 10.94    |                     | 11.06    | 1.011      | 1.585 |
|               | HP- $\alpha$ -CD | 10.33    |                     | 10.64    | 1.030      | 1.524 |
|               | HP- $\beta$ -CD  | 10.22    |                     | 10.43    | 1.021      | 1.494 |
|               | HP- $\gamma$ -CD | 8.31     |                     | 8.40     | 1.011      | 1.203 |
|               | ohne             |          | 6.98                |          |            |       |
|               | DM- $\beta$ -CD  |          |                     | 11.17    | 1          | 1.600 |
|               | TM- $\alpha$ -CD | 13.20    |                     | 13.95    | 1.057      | 1.999 |
|               | TM- $\beta$ -CD  | 8.30     |                     | 8.36     | 1.007      | 1.198 |
|               | TM- $\gamma$ -CD |          |                     | 7.46     | 1          | 1.069 |
|               | ohne             |          | 9.78                |          |            |       |
|               | CM- $\alpha$ -CD | 14.45    |                     | 15.47    | 1.071      | 1.582 |
|               | CM- $\beta$ -CD  | 14.10    |                     | 15.82    | 1.122      | 1.618 |
|               | CM- $\gamma$ -CD |          |                     | 13.22    | 1          | 1.352 |
|               | HS- $\beta$ -CD  |          |                     |          |            |       |

## **4.5 Rechnungen zu Neuronalen Netzen (ANN)**

### **4.5.1 Eingesetzte Hardware**

SGI O2 unter IRIX 6.3

### **4.5.2 Eingesetzte Software**

eindaten, J. Göppert, Lehrstuhl für Technische Informatik, Tübingen

kd, J. Göppert, Lehrstuhl für Technische Informatik, Tübingen

KDMIN, J. Göppert, Lehrstuhl für Technische Informatik, Tübingen

map2fig, J. Göppert, Lehrstuhl für Technische Informatik, Tübingen

## **4.6 Messungen zur Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)**

### **4.6.1 Instrumentation und Versuchsbedingungen**

NMR-Spektrometer: Bruker WM 400 (400 MHz). Alle chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm angegeben (bezogen auf HDO als interner Standard).

NMR-Röhrchen: Wilmad glass company, NJ, USA; 5 mm OD

WinNMR 1D for PC, Bruker, Rheinstetten

ACD/HNMR 2.5 DB, ACD Labs, Toronto, Ontario, Kanada

### **4.6.2 Chemikalien**

CSAs: siehe Kap. 4.2

Analyte: siehe Kap. 4.1

D<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O

Übrige Reagenzien: Analysenreinheit

## 4.7 Mikrokolorimetrie (MC)

### 4.7.1 Instrumentation und Versuchsbedingungen

Es wurde ein Titrationskalorimeter der Firma Microcal. Inc., Northampton, MA, USA, verwendet. Die Referenzzelle wurde komplett mit Puffer gefüllt. Die Probenzelle (Volumen 1.336 ml) wurde komplett mit einer 1.6 mM bzw. 5.3 mM Lösung des Analyten in wäßrigem 100 mM Phosphatpuffer, pH 7.2 bzw. 2.5 gefüllt. Die 13.6 mM bzw. 45 mM Lösung des Liganden im gleichen Puffer wurde in 20 Portionen à 12,5 ml in die Probenzelle bei 25 °C injiziert. Der Wärmefluss  $q$  wurde berechnet, um die Wärme  $Q$  zu bestimmen. Die Wärme  $Q$  wurde mit der dazugehörigen Verdünnungswärme  $Q_0$  des Analyten korrigiert. Die Enthalpie  $\Delta H$  berechnet sich nach  $\Delta H = Q - Q_0$ .

Die Enthalpie wurde gegen Verhältnis der Totalkonzentration von Substrat und Ligand, [S]/[L] aufgetragen. Die Funktion einer 1:1-Stöchiometrie wurden durch eine nichtlineare Regression an die Datenpunkte angepaßt. Der Wert und der Fehler von  $K$ ,  $\Delta H$ , und  $N$  wurde mit einem Modul der Fa. Orion als Teil des Programms Origin 2.9 der Fa MicroCal. Inc, USA, berechnet.

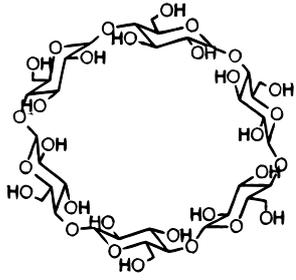
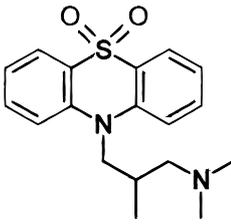
### 4.7.2 Chemikalien

CSAs: siehe Kap. 4.2

Analyte: siehe Kap. 4.1

Übrige Reagenzien: Analysenreinheit

### Wenz, Koppenhoefer: MC-Base Version 1.0

|   |  |                       |  |  |  |                            |  |
|---|--|-----------------------|--|--|--|----------------------------|--|
| Dil-File  |  | MCXF010V.ITC          |  | Dil-Date   |  | 03.04.1997                 |  |
| MC-File   |  | MCXF011A.ITC          |  | MC-Date  |  | 04.04.1997                 |  |
| <b>Host</b>   |  |                       |  | <b>Guest</b>   |  |                            |  |
| Reg. No.  |  |                       |  | Reg. No.   |  |                            |  |
| Name1   |  |                       |  | Name1  |  |                            |  |
| Name2   |  |                       |  | Name2  |  |                            |  |
| Supplier  |  |                       |  | Supplier   |  |                            |  |
| Structure   |  |                       |  | Structure  |  |                            |  |
|  |  |                       |  |  |  |                            |  |
| $C_{36}H_{60}O_{30}$  |  | Mol. weight [g/mol]   |  | $C_{18}H_{22}N_2O_2S$  |  | Mol. weight [g/mol]        |  |
|   |  | 972.9                 |  |  |  | 330.5                      |  |
| Solubility of host [g/100ml]  |  |                       |  | Solubility of guest [g/100ml]  |  |                            |  |
| Solubility of host/guest complex [g/100ml]  |  |                       |  |  |  |                            |  |
| <b>Solvent</b>  |  |                       |  | Water  |  | Buffer                     |  |
|   |  |                       |  |  |  | Phosphate                  |  |
| Cosolvent   |  |                       |  | Buffer molarity [M]  |  | 0.1 pH                     |  |
| Content of cosolvent (%)  |  |                       |  | Temperature [°C]   |  | 25                         |  |
| Weight of host [mg]   |  | 437.4 in solvent [ml] |  | Weight of guest [mg]   |  | 17.5 in solvent [ml]       |  |
|   |  | 10                    |  |  |  | 10                         |  |
| Concentration of host [mM]  |  |                       |  | Concentration of guest [mM]  |  |                            |  |
| 45.00   |  |                       |  | 5.30   |  |                            |  |
| <b>MC routine</b>   |  |                       |  | Injection time [s]   |  |                            |  |
|   |  |                       |  | 10   |  |                            |  |
| Substance in syringe  |  |                       |  | Host   |  | Baseline (1,2,3,4 or 5)    |  |
|   |  |                       |  |  |  | 3                          |  |
| Syringe No.   |  |                       |  | 1  |  | Max. molar ratio           |  |
|   |  |                       |  |  |  | 1.75                       |  |
| <b>Fitting routine</b>  |  |                       |  | one set of sites   |  | No. of sites per host unit |  |
|   |  |                       |  |  |  | 1                          |  |
| Binding constant1 Ks1 [l/mol]   |  | 13 +/-                |  | Binding constant2 Ks2 [l/mol]  |  | +/-                        |  |
| Binding free energy1 ΔG1 [cal/mol]  |  | -1506 +/-             |  | Binding free energy2 ΔG2 [cal/mol]   |  | +/-                        |  |
| Binding enthalpy1 ΔH1 [cal/mol]   |  | -2383 +/-             |  | Binding enthalpy2 ΔH2 [cal/mol]  |  | +/-                        |  |
| Binding entropy1 T*ΔS1 [cal/mol]  |  | -877 +/-              |  | Binding entropy2 T*ΔS2 [cal/mol]   |  | +/-                        |  |
| Stoichiometry ratio N1  |  | 1.00                  |  | Stoichiometry ratio N2   |  |                            |  |
| <b>Literature</b>   |  |                       |  |  |  |                            |  |
| Author  |  |                       |  |  |  | X.Zhu, et al.              |  |
| Journal   |  |                       |  |  |  | Unpublished                |  |
| Lit. No.  |  | Year                  |  | Vol.   |  | Page                       |  |
| <b>Comments</b>   |  |                       |  |  |  |                            |  |

Page 1

Abb. 131: Datenblatt zum Wirt-Gast-Komplex Oxomemazine/α-Cyclodextrin

## 4.8 Rechnungen zur Molekulardynamik (MD)

Die Rechnungen zur Molekulardynamik wurden in Kooperation mit R. Schlunk an der Universität Tübingen durchgeführt, wie folgt:

{MM+}-Kraftfeld (Allinger MM2-Typ mit Erweiterungen für Metalle und MD), implementiert in HyperChem 4.6 for SGI (HyperCube Inc, Waterloo, Ontario, Kanada); Polak-Ribiere Minimizer

Periodic Boundary Box mit 138 Molekülen Wasser

Geometrieoptimierung in 3 Stufen:

1. Geometrieoptimierung

2. Molekulardynamik (MD)-Run:

Erhitzen auf 500K, gefolgt von Equilibrierung bei dieser Temperatur um konformellen Druck abzubauen, anschließend Abkühlung auf 0 K nach dem „Simulated Annealing“-Verfahren.

|            |                            |     |    |
|------------|----------------------------|-----|----|
| Parameter: | Heat Time                  | 100 | fs |
|            | Simulation Time (Equilib.) | 250 | fs |
|            | Simulation Temp.           | 500 | K  |
|            | Cool Time                  | 500 | fs |
|            | Final Temp.                | 298 | K  |
|            | Bath Relaxation            | 1   | K  |
|            | Timestep                   | 0.1 | fs |
|            | Force Field                | MM+ |    |
|            | Non-bonded cut-off         | 4–8 | Å  |

3. erneute Geometrieoptimierung

## 4.9 Synthese von gebundenen Lactolen als chiraler Modellselektor

### 4.9.1 [2*R*-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-ol

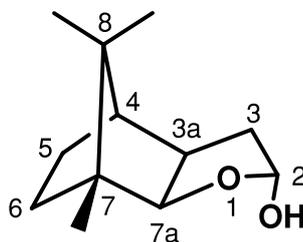
Nach einer Literaturvorschrift [205] wird zu einer Lösung von [3a*R*-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2(3H)-on (16.8 g, 87 mmol) in wasserfreiem Toluol (70 ml) unter Rühren bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine 1 molare Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) in n-Hexan (95 ml) getropft. Nach zwei Stunden Rühren bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließendem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur werden bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  Diethylether (100 ml) und Wasser (50 ml) zugegeben und das Trockeneisbad entfernt. Bei Raumtemperatur wird bis zur Auflösung des Aluminiumhydroxid-Niederschlags 2N Natronlauge zugesetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Feinvakuum getrocknet.

Ausbeute: 16.8 g (99%)

EI-MS:  $m/e$  (rel. Intensität) = 197 (3), 196 (31), 179 (13), 163 (4), 149 (16), 137 (14), 121 (9), 114 (21), 108 (38), 95 (100), 86 (26), 69 (15), 55 (14), 41 (10)

IR (Film):  $1/\lambda = 3380$  (O-H), 2940/2870 (C-H), 1030/1000 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.77/0.89$  (2s, 9H, 3CH<sub>3</sub>), 1.0-2.4 (m, 8H, Aliphaten-H), 4.01 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, H-7a), 5.52 (t,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H, OCHO) ppm



1

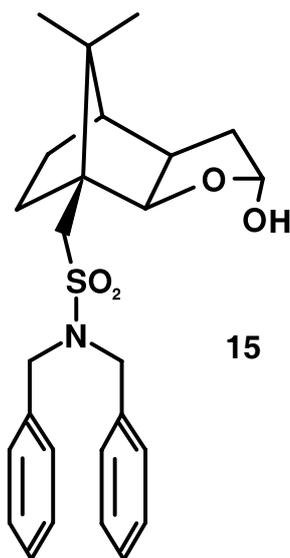
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.5$  (7-CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 28.9 (C-5), 32.3 (C-6), 39.2 (C-3), 45.8 (C-3a), 47.0 (C-8), 47.6 (C-7), 48.5 (C-4), 91.4 (C-7a), 99.8 (C-2) ppm

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$  (196.29): berechnet C 73.43, H 10.27; gefunden C 73.15, H 11.65

#### 4.9.2 [2*S*-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )]-*N,N*-Bis(phenylmethyl)-(octahydro-2-hydroxy-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-yl)-methansulfonamid

Nach einer Literaturvorschrift [206] wird [3*aS*-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )]-*N,N*-Bis(phenylmethyl)-(octahydro-8,8-dimethyl-2-oxo-4,7-methano-benzofuran-7-yl)-methansulfonamid (10 g, 22.05 mmol) in getrocknetem Dichlormethan (200 ml) gelöst und unter Schutzgasatmosphäre auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Daraufhin wird eine 1.0 molare DIBALH-Lösung in *n*-Hexan (35.3 ml, 35.3 mmol) langsam zugetropft und zwei Stunden bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf Dichlormethan und 0.25N Salzsäure gegeben und solange gerührt, bis beide Phasen klar werden. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer einrotiert. Man trocknet im Feinvakuum.

Ausbeute: 9.69 g (97%)



### 4.9.3 [3a*R*-(3α,4β,7β,7α)]-8,8-Dimethyl-octahydro-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäure

Nach einer Dissertationsvorschrift [204] wird zu Acetanhydrid (48.5 ml, 0.517 mol) unter Kühlung konzentrierte Schwefelsäure (42.5 ml, 0.253 mol) so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 20 °C ansteigt. Anschließend wird [3a*R*-(3α,4β,7β,7α)]-3a,4,5,6,7,7a-Hexahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2(3H)-on (50.0 g, 0.258 mol) darin gelöst und das Reaktionsgemisch 9 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Absaugen und Waschen mit wenig wasserfreiem Diethylether erhält man farblose Kristalle.

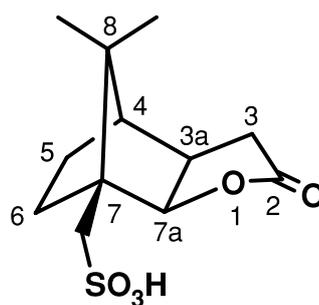
Ausbeute: 31.7 g (45%)

Schmp.: 192–193 °C (Lit. [204]: 204 °C)

EI-MS: *m/e* (rel. Intensität) = 292 (5), 277 (10), 257 (65), 228 (4), 194 (5), 175 (18), 151 (14), 148 (33), 133 (100), 107 (65), 95 (63), 81 (92), 64 (43), 55 (10), 43 (19)

IR (KBr):  $1/\lambda = 2950$  (C-H), 1170 (C=O), 1180 (SO<sub>2</sub>O), 1085/1030 (C-O) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 0.81$  (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.0-3.0 (m, 10H, Aliphaten-H), 4.82 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 1H, H-7a) ppm



16

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 19.9/23.0$  (8-CH<sub>3</sub>), 28.0/28.0 (C-5/C-6), 34.5 (C-3), 42.2 (C-3a), 48.0/48.7/48.8 (7-CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H/C-7/C-8/C-4), 87.8 (C-7a), 178.6 (C-2) ppm

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S (274.34): berechnet C 52.54, H 6.61, S 11.69; gefunden C 48.20, H 6.31, S 10.99

#### 4.9.4 [3aR-(3a $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7a $\alpha$ )]-8,8-Dimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäurechlorid

Nach einer Dissertationsvorschrift [204] wird gut getrocknete [3aR-(3a $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7a $\alpha$ )]-8,8-Dimethyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäure (26.8 g, 97.5 mmol) unter Eisbadkühlung und Feuchtigkeitsausschluss mit Phosphorpentachlorid (26.8 g, 128.4 mmol) verrührt. Nach acht Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird zum öligen Reaktionsgemisch Eiswasser zugegeben, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Nach Absaugen und Waschen mit Eiswasser erhält man farblose Kristalle.

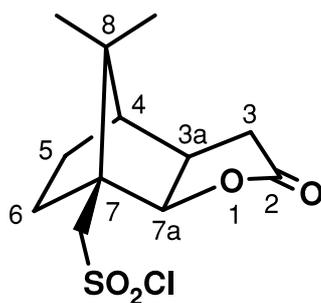
Ausbeute: 21.5 g (60%)

Schmp.: 117–120 °C (Lit. [204]: 124–127 °C)

EI-MS: m/e (rel. Intensität) = 295 (6), 293 (17), 275 (3), 194 (5), 193 (40), 151 (11), 147 (25), 133 (100), 107 (44), 95 (36), 93 (34), 81 (25), 67 (24), 41 (15)

IR (KBr):  $1/\lambda = 2960$  (C-H), 1755 (C-O), 1355 (SO<sub>2</sub>), 1160/1035 (C-O) cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.97/1.00$  (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.1-2.9 (m, 8H, Aliphaten-H), 3.71/3.76/4.21/4.27 (AB-System, 2H, J<sub>AB</sub> = 13.8 Hz, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.85 (d, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H, H-7a) ppm



17

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.4/23.3$  (8-CH<sub>3</sub>), 28.4/28.6 (C-5/C-6), 34.6 (C-3), 43.0 (C-3a), 48.6 (C-4), 50.2/50.2 (C-7/C-8), 65.9 (7-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl), 87.0 (C-7a), 177.8 (C-2) ppm

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub>S (292.78): berechnet C 49.23, H 5.85, Cl 12.11, S 10.95; gefunden C 48.64, H 5.53, Cl 12.92, S 10.06

#### 4.9.5 [2*S*-(2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-2,2'-Oxy-bis-[octahydro-8,8-dimethyl-4,7-methanobenzofuran-7-methansulfonsäurechlorid]

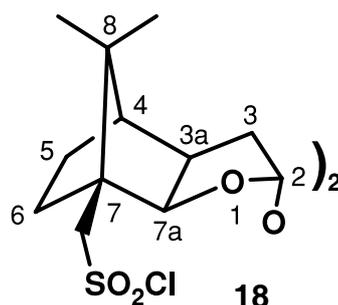
Nach einer Literaturvorschrift [206] wird [3*aR*-(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7 $\beta$ ,7 $\alpha$ )]-8,8-Dimethyl-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahydro-2-oxo-4,7-methanobenzofuran-7-yl-methansulfonsäurechlorid (15.65 g, 53.5 mmol) in getrocknetem Dichlormethan (250 ml) gelöst und unter Schutzgasatmosphäre auf  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Daraufhin wird eine 1.0 molare DIBALH-Lösung in n-Hexan (60 ml, 60 mmol) langsam zugetropft und zwei Stunden bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , anschließend über Nacht bei RT gerührt. Dann wird die Suspension auf eine Mischung auf Dichlormethan (200 ml) und 2N Salzsäure (160 ml) gegeben und solange gerührt, bis beide Phasen klar werden. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Zu den vereinigten organischen Phasen gibt man Toluol (10 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und entfernt die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Man trocknet im Feinvakuum.

Ausbeute: 11.93 g (78%)

FD-MS:  $m/e$  (rel. Intensität) = 516 (3), 500 (5), 454 (7), 436 (19), 402 (4), 295 (4), 276 (100), 261 (19)

IR (KBr):  $1/\lambda = 2950$  (C-H), 1740 (C-O), 1365 ( $\text{SO}_2$ ), 1165/1090 (C-O)  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87/1.01$  (2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 0.9-2.5 (m, 7H, Aliphaten-H), 2.34 (m, 1H, H-3*a*), 3.64/3.69/4.30/4.35 (AB-System,  $J_{\text{AB}} = 13.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ ), 4.25 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, H-7*a*), 5.44 (d,  $^3J = 2.5$  Hz, 1H, H-2)



$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.5/23.1$  (2d, 2 $\text{CH}_3$ ), 28.4/28.6 (2t, C-5/C-6), 38.2 (t, C-3), 46.4 (d, C-3*a*), 47.6 (d, C-4), 49.6 (s, C-8), 50.5 (s, C-7), 67.0 (t,  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ ), 86.5 (d, C-7*a*), 99.7 (d, C-2) ppm

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{O}_7\text{S}_2$  (571.58): berechnet C 50.43, H 6.35, Cl 12.06, S 11.22; gefunden C 53.78, H 8.079, Cl 9.66, S 8.956

## 4.9.6 Trägerfixierung von Campherlactol an Aminokieselgel

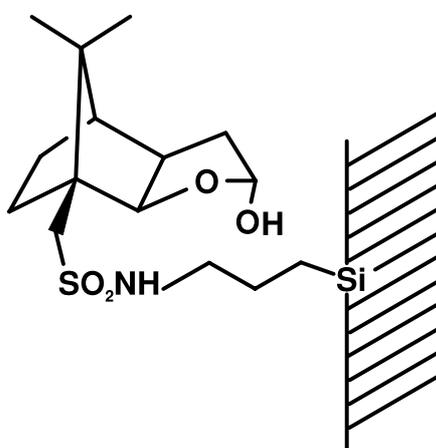
Einwaagen:

- 1 g GROM-SIL 300 Amino-5 ST (GROM, Herrenberg-Kayh, 5  $\mu\text{m}$  Korngröße, Part-No. GSNH50530, Batch 3012)
- 0.24 g Campherlactolsulfonsäurechlorid
- 25 ml Dichlormethan, abs.
- 0.09 ml Triethylamin, abs. (entspr. 0.63 mmol)

Durchführung:

In einem Kolben wird das Campherlactolsulfonsäurechlorid in DCM gelöst und mit Triethylamin versetzt. Dann wird das Aminokieselgel zugegeben. Man rührt unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit ( $\text{CaCl}_2$ -Rohr) 48 h bei Raumtemperatur. Die Isolierung und Reinigung erfolgt durch Abnutschen (G4), waschen mit DCM, Aceton, Wasser, Aceton und abschließend DCM und anschließendem Trocknen im Feinvakuum.

Ausbeute: 1.01 g



28a

$^{13}\text{C}$ -CP-MAS-NMR:  $\delta = 8.7, 20.6, 27.8, 48.1, 87.9, 98.0$  ppm

Elementaranalyse: gefunden C 4.139, H 0.603, N 0.334, S 0.519

## 4.9.7 Trägerfixierung von Campherlactol an Aminopolystyrol

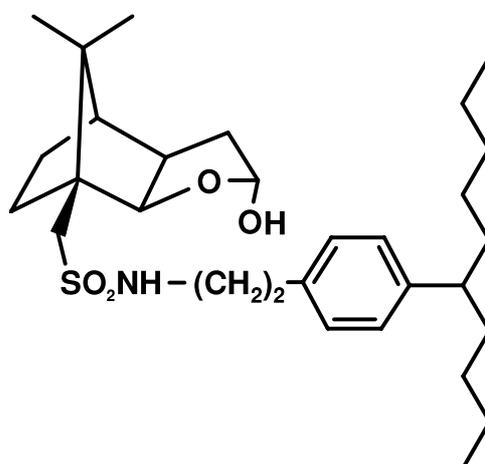
Einwaagen:

- 1 g Polystyrene A NH<sub>2</sub> (Rapp Polymere GmbH, Tübingen, HA1 400 02, 200-400 mesh, capacity 1.08 mmol/g)
- 1.23 g Campherlactolsulfonsäurechlorid
- 25 ml Dichlormethan, abs.
- 0.45 ml Triethylamin, abs. (entspr. 3.24 mmol)

Durchführung:

In einem Kolben wird das Campherlactolsulfonsäurechlorid in DCM gelöst und mit Triethylamin versetzt. Dann wird das Aminopolystyrol zugegeben. Man rührt unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (CaCl<sub>2</sub>-Rohr) 48 h bei Raumtemperatur. Die Isolierung und Reinigung erfolgt durch Abnutschen (G4), waschen mit DCM, Aceton, Wasser, Aceton und abschließend DCM und anschließendem Trocknen im Feinvakuum.

Ausbeute: 1.37 g



27

<sup>13</sup>C-CP-MAS-NMR: δ = 8.5, 20.6, 28.8, 39.9, 48.5, 56.4, 75.0, 83.5, 86.8, 98.7, 127.4, 145.5, 196.9, 214.7, 265.8 ppm

Elementaranalyse: gefunden C 78.33, H 7.707, N 1.280, S 2.979

## 4.9.8 Trägerfixierung von Campherlactol an Bioranglas

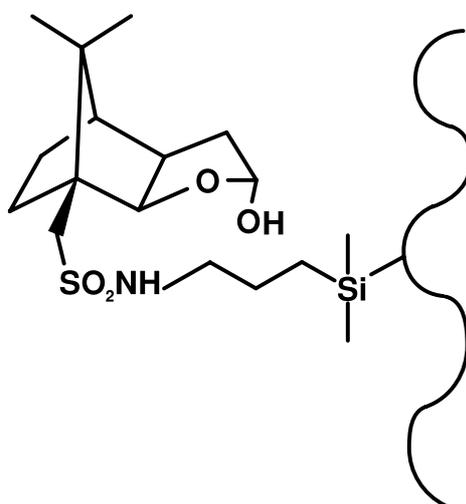
Einwaagen:

- 1 g BIORAN G001/030/C/060 (SCHOTT, Grain Size 30 - 60  $\mu\text{m}$ , Pore Diameter 15.1 nm, Surface Modif.  $\text{NH}_2$ , Lot #G0131)
- 0.82 g Campherlactolsulfonsäurechlorid
- 25 ml Dichlormethan, abs.
- 0.3 ml Triethylamin, abs. (entspr. 2.16 mmol)

Durchführung:

In einem Kolben wird das Campherlactolsulfonsäurechlorid in DCM gelöst und mit Triethylamin versetzt. Dann wird das Bioranglas zugegeben. Man rührt unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit ( $\text{CaCl}_2$ -Rohr) 48 h bei Raumtemperatur. Die Isolierung und Reinigung erfolgt durch Abnutschen (G4), waschen mit DCM, Aceton, Wasser, Aceton und abschließend DCM und anschließendem Trocknen im Feinvakuum.

Ausbeute: 0.965 g



**28b**

$^{13}\text{C}$ -CP-MAS-NMR:  $\delta = 9.2, 20.8, 27.8, 42.4, 48.2, 87.3, 98.1$  ppm

Elementaranalyse: gefunden C 4.486, H 1.035, N 0.897, S 0.475

## 4.9.9 Trägerfixierung von Campherlactol an Aminopolystyrol II

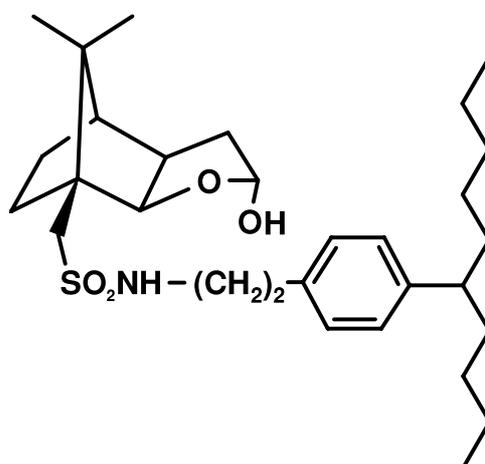
Einwaagen:

- 10 g Polystyrene A NH<sub>2</sub> (Rapp Polymere GmbH, Tübingen, HA1 400 02, 200-400 mesh, capacity 0.89 mmol/g)
- 5.09 g Campherlactolsulfonsäurechlorid
- 100 ml Dichlormethan, abs.
- 3.7 ml Triethylamin, abs. (entspr. 26.7 mmol)

Durchführung:

In einem Kolben wird das Campherlactolsulfonsäurechlorid in DCM gelöst und mit Triethylamin versetzt. Dann wird das Aminopolystyrol zugegeben. Man rührt unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit (CaCl<sub>2</sub>-Rohr) über Nacht bei Raumtemperatur. Die Isolierung und Reinigung erfolgt durch Abnutschen (G4), waschen mit DCM, Aceton, Wasser, Aceton und abschließend DCM und anschließendem Trocknen im Feinvakuum.

Ausbeute: 12.58 g



<sup>13</sup>C-CP-MAS-NMR:  $\delta = 21.8, 29.2, 40.2, 48.5, 87.3, 127.9, 145.8$  ppm

## **4.10 Datenbanken**

### **4.10.1 Eingesetzte Hardware**

SGI O2 unter IRIX 6.3 (ISIS/Host)

x86-PC unter Windows NT 4.0 (ISIS/Base) und DOS 7.0 (dBase IV, Chembase)

### **4.10.2 Eingesetzte Software**

dBase IV, Borland, Cupertino, Kalifornien, USA

Chembase 1.5, MDL Information Systems, San Ramon, CA, USA

ISIS/Base, MDL Information Systems, San Ramon, CA, USA

ISIS/Host, MDL Information Systems, San Ramon, CA, USA

### **4.10.3 Eingesetzte Datenbanken**

Chirbase/CE, AK Koppenhoefer, Tübingen

Chirbase/GC, AK Koppenhoefer, Tübingen

Chirbase/Flavor, AK Koppenhoefer, Tübingen

KBibli, AK Koppenhoefer, Tübingen

Datenbankbeschreibungen und statistische Betrachtungen siehe Anhang.



## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertationsschrift behandelt schwerpunktmäßig Struktur-Eigenschafts-Beziehungen von Wirt-Gast-Komplexen chiraler Arzneistoffe mit Cyclodextrinen. Diese Untersuchungen sind eingebettet in den Rahmen der DFG-Forschergruppe „Molekulare Mustererkennung mit Supramolekularen Strukturen und Polymeren“ und des Graduiertenkollegs „Identifizierung und Quantitative Analyse pharmazeutisch und biochemisch relevanter Substanzen“. Kooperationen bestehen mit den Arbeitsgruppen Prof. Dr. G. Wenz, Polymerinstitut, Universität Karlsruhe (Mikrokalorimetrie), Prof. Dr. C. Noe, Pharmazeutisches Institut der Universität Wien (Synthesen), Prof. Dr. G. Jung, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen (2D-NMR-Constraints), Prof. Dr. V. Schurig, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen (Gaschromatographie), Prof. Dr. W. Rosenstiel, Institut für Technische Informatik, Universität Tübingen (Künstliche Neuronale Netze) und Prof. Dr. B. Lin, Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian, VR China (Kapillarelektrophorese).

Die Einleitung enthält eine kritische Würdigung gängiger stereochemischer Begriffe, die stets nur im Rahmen bestimmter Näherungen anwendbar sind. Die klassische Vorstellung einer räumlichen Struktur kollidiert mit den Regeln der Quantenmechanik. Eine praxisorientierte Definition des Phänomens der Enantiomerie kann nur auf dem menschlichen Erfahrungsraum aufgebaut werden.

In der Praxis hat dieses Phänomen insbesondere bei der unterschiedlichen biologischen Wirkung von Enantiomeren eine kommerzielle Bedeutung, z.B. bei der Anwendung von enantiomeren Arzneistoffen, ein Markt mit über 10 Mrd. USD Ertrag in 2007 (Prognose).

Der Hauptteil der vorliegenden Arbeit befaßt sich mit der Wechselwirkung von chiralen Arzneistoffen mit Cyclodextrinen. Jedes Kapitel enthält eine methodische Einführung, gefolgt von umfangreichen Tabellen der experimentellen Ergebnisse, graphischen Darstellungen und Diskussionen der besonders aussagefähigen Beispiele. Durch sukzessive Einengung des Datenraumes mit immer spezifischeren Meß- und Rechenverfahren konnten Modellsituationen herausgearbeitet werden, die unser besonderes Interesse verdienen. Bei dieser Sieb-Strategie werden auch Methoden der Künstlichen Intelligenz (AI) eingesetzt.

Im Kapitel über die gaschromatographische Enantiomerentrennung von Arzneistoffen an Chirasil- $\beta$ -Dex (ein polysiloxangebundenes, permethyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin) werden 119 chirale Arzneistoffe getestet. Die nur 2 m lange, deaktivierte Quarzkapillarsäule wird von 48 Stoffe unzersetzt passiert, und hiervon werden wiederum 15 Stoffe bei den vorgegebenen

Temperaturen in die Enantiomeren getrennt. Es gibt klare Regeln, welche Strukturelemente die Trennung begünstigen. Tab. 5, geordnet nach Trennfaktoren  $\alpha$ , zeigt insbesondere den positiven Beitrag von multipel auftretenden Dipolen, die in möglichst starre Strukturen eingebettet sind. Diese kommen insbesondere bei den Barbituraten, Imiden, Nitroazolen und anderen Heterocyclen, sowie einigen aromatischen Carbonsäuren vor; darüberhinaus sind Exoten wie das Kavain erwähnenswert, dessen zentrale trans-Doppelbindung für die Enantiomerentrennung ebenfalls essentiell ist.

Der zentrale Teil der Arbeit befasst sich mit mehr als tausend CE-Experimenten, die in einem Screening-Programm von 86 geeigneten (basisch, ein stereogenes Zentrum, löslich) aus 153 beschafften Enantiomerenpaaren von Arzneistoffen als Analyten, mit 14 Cyclodextrinen als Zusatz zum Laufpuffer (CSA) durchgeführt worden sind, um eine möglichst vollständige Matrix an experimentellen Daten zu generieren. Tab. 6 zeigt die fallbezogene Güte der Enantiomerentrennung in graphischen Symbolen. Dies erlaubt einen raschen Überblick, welche Cyclodextrinzusätze besonders vielversprechend sind. Mit nativem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin werden 12, 21 bzw. 18 der 86 Arzneistoffe in die Enantiomeren getrennt (Tab. 7). Auch bei den Cyclodextrinderivaten sind die  $\beta$ -Homologen jeweils am besten geeignet. Partiiell hydroxypropylierte  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrine ( $ds \sim 1$ ) haben 34, 42 bzw. 30 Trennungen der 86 Arzneistoff-Enantiomerenpaare ergeben. Der überwiegende Teil (63 Stoffe) wird mit diesen 6 CSAs in die Enantiomeren getrennt. Zum Vergleich der beiden Gruppen von je 3 Cyclodextrinen werden statistische Auswertungen, wie z.B. Komplementarität, Konformität (Tab. 8 und 9) vorgenommen, sowie diverse Auftragungen. Hierbei kommt einem Strukturelement 4H (Arylgruppe mit 4 benachbarten Wasserstoffen) des Arzneistoffes eine entscheidende Rolle zu. Zum Beispiel werden mit  $\alpha$ -CD ausschließlich Stoffe in die Enantiomeren getrennt, die das Strukturelement 4H enthalten, bei den anderen 5 Cyclodextrinen dieser Gruppe ist ebenfalls ein starker Einfluss erkennbar; als Kriterium haben wir die Erfolgsrate  $R_{suc}$  definiert. Als weiteres Kriterium wird die Affinität zwischen Wirt und Gast anhand des Migrationsretardierungsfaktors  $R_m$  definiert, mit einem Cut-off bei  $R_m < 1.5$ ; die HP-Derivate zeigen deutlich erhöhte Affinität (Abb. 38). Die Erfolgsrate  $R_{suc}$  zeigt bei mittelstarker Affinität ( $1.5 < R_m < 2.3$ ) ein Maximum und fällt darüber moderat ab.

Die  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Trimethyl-Cyclodextrine ( $ds = 3$ ) zeigen ein ähnliches statistisches Muster, jedoch haben bestimmte Arzneistoffe im Einzelfall andere Eigenschaften; hier werden 22, 49 bzw. 37 Enantiomerentrennungen beobachtet. Besonders interessant ist die Orthogonalität der Anwendung von  $\alpha$ -CD und TM- $\alpha$ -CD (Abb. 44) auf Strukturen, die das Element 4H enthalten oder nicht enthalten. Die  $\beta$ -Homologen sind breiter anwendbar, jedoch weniger selektiv.

Die Affinität, gemessen an  $R_m$ , ist bei  $\alpha$ -CD geringer als bei den Derivaten, beim  $\gamma$ -CD jedoch höher, und  $\beta$ -CD zeigt weniger klare Verhältnisse. Diese Sonderrolle des nativen  $\gamma$ -CD beruht vor allem auf der positiven Bindungsentropie unter Freisetzung des in der Cavity befindlichen Wasserclusters (Abb. 99).

Das 2,6-Dimethyl- $\beta$ -Cyclodextrin ( $ds = 2$ ) hat mit 37 Trennungen von 86 Versuchen keine über das oben gesagte hinausragende Erkenntnisse erbracht.

Die Tricarboxymethyl-Cyclodextrine ( $ds \sim 0.5$ ) sind nicht mehr komplett vermessen worden; sie zeigen ein ähnliches Muster wie die oben diskutierten Derivate. Von allen untersuchten Cyclodextrinen ist diese Substanzklasse am erfolgreichsten; sogar das CM- $\gamma$ -CD hat mit 47 von 86 Arzneistoffen eine extrem hohe Trefferquote. Davon sind 32 Enantiomerenpaare besonders gut getrennt ( $\alpha_m > 1.02$ ).

Als besonders aussichtsreich hat sich auch das 6-Sulfato- $\beta$ -Cyclodextrin ( $ds = 1$ ) gezeigt, mit 33 Treffern aus 53 Experimenten.

Insgesamt können 82 der 86 Arzneistoffe mit wenigstens einem der 14 CSAs in die Enantiomeren getrennt werden, entsprechend einer Trefferquote von 95.3%. Lediglich vier Arzneistoffe widersetzen sich bisher allen Versuchen der Enantiomerentrennung. Es handelt sich hierbei um Celiprolol, Metoprolol, Pirbuterol und Talinolol. Alle vier Strukturen sind eng miteinander verwandt. Das gemeinsame Negativkriterium ist die für  $\beta$ -Blocker typische flexible Aminoalkoholseitenkette (siehe auch Tab. 15 und Abb. 69).

Naturgemäß sind die anionischen Cyclodextrinderivate besonders gut zur Wechselwirkung mit kationischen Arzneistoffen geeignet. Sie ergeben allerdings komplexere Situationen auf der molekularen Ebene. Der Schwerpunkt der vertieften Untersuchungen gilt daher insbesondere den nativen Cyclodextrinen, sowie einigen neutralen Derivaten.

Im Folgenden werden systematisch die Einflussgrößen der Arzneistoffstrukturen auf die chirale Erkennung durch die Cyclodextrine herausgearbeitet. Die Sonderstellung der Bindungsregion 4H gilt auch für die Region 3H (Arylgruppe mit 3 benachbarten H-Atomen, Abb. 39). Aber auch der Flexibilität des Analytmoleküls, errechnet durch den Flexibilitätsquotient  $FQ$  (Abb. 34–36) kommt eine große Bedeutung zu. Zahl und Art der im Arzneistoff befindlichen Ringsysteme werden ebenfalls beleuchtet (Abb. 33).

Zur weiteren Exploration des Datenraums der Arzneistoffstrukturen werden künstliche Neuronale Netze eingesetzt. Als besonders ergiebig haben sich in unserer Arbeitsgruppe selbstorganisierende Karten vom Kohonen-Typ erwiesen. 63 getrennte von 86 mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -CD und HP-Derivaten untersuchten Arzneistoffen werden hier, ausgehend von einer zufälligen Anordnung der betreffenden Datenvektoren, einem konvergierenden Verfahren unterworfen. Im Endzustand sollen die 63 Datenvektoren so auf den  $10 \times 10$  Feldern einer quadratischen Karte angeordnet sein, daß die Nachbarn stets eine möglichst hohe Ähnlichkeit der Daten haben. Jedem Datenvektor entspricht eine bestimmte chemische Struktur. Die visuelle Inspektion der Karte durch den Menschen (Mensch-Maschine-Interaktion) ergibt, daß einige Strukturelemente in so gebildeten Clustern von Arzneistoffen gehäuft anzutreffen sind. Das heißt, die Analyten werden aufgrund ihrer Eigenschaften der Wechselwirkung mit den eingesetzten 6 Cyclodextrinen in Bereiche separiert, die ganz bestimmte Teilstrukturen bevorzugt enthalten.

Hierbei sind in Bereichen guter Trennungen (schwarz in Abb. 63) insbesondere starre Elemente wie die Carbonylgruppe (CS) und die Diarylgruppen (RR) und andere Gruppen wie das tertiäre Amin (TA) anzutreffen. Es gibt aber auch Teilstrukturen, wie die hochflexiblen Hydroxyaminreste der  $\beta$ -Blocker (siehe oben), die einen ungünstigen Einfluss auf die Trennung ausüben und die entsprechenden Arzneistoffe auf die weißen Bereiche der Kohonenkarte verschieben. Die Teilstrukturen SA und PH (Tab. 15) üben einen besonders ungünstigen Einfluss aus; ihr gemeinsames Auftreten ( $SA \cap PH$ ) reduziert die Trennwahrscheinlichkeit  $R_{suc}$  auf 7%, ihre gemeinsame Abwesenheit ( $SA \nabla PH$ ) erhöht  $R_{suc}$  auf 51% (Abb. 74). Ebenso erhöht das gemeinsame Auftreten ( $TA \cap CS$ ) der günstigen Gruppen TA und CS die Trennwahrscheinlichkeit  $R_{suc}$  auf 77%, während die gemeinsame Abwesenheit ( $TA \nabla RR$ ) der Gruppen TA und RR die Erfolgsquote  $R_{suc}$  auf nur noch 2% absenkt.

Auch mit dem Affinitätsmaß  $R_m$  erhält man aussagefähige Kohonenkarten bezüglich des Verhaltens der 86 Analyten mit den 6 Cyclodextrinen. Hierbei fällt insbesondere das Oxomemazine auf (Abb. 63), welches sich auch schon in früheren Kapiteln als besonders interessant erwiesen hat. Für die vertieften experimentellen Untersuchungen durch Kernresonanzspektroskopie (NMR) und Mikrokalorimetrie (MC) werden neben dem Oxomemazine noch weitere Kandidaten ausgewählt: Alprenolol, Homatropine, Ketamine, Metipranolol und Aminoglutethimide.

Durch NMR-Spektroskopie lassen sich spezifische Bindungskonstanten  $K$  für einzelne Protonen des Gastmoleküls (Arzneistoff) experimentell ermitteln und mit bestimmten Modellen (Benesi-Hildebrand-Plot u.a.) auswerten. Die so bestimmten  $K$ -Werte differieren stark, je nach Nachbarschaft des Protons zum Wirtmolekül (Cyclodextrin). So lassen sich bestimmte

Bindungsmodi plausibel machen. Durch Job-Plot lassen sich auch Komplexstöchiometrien ermitteln. Oxomemazine zeigt z.B. mit nativem  $\alpha$ -CD  $K$ -Werte von ca. 10–30 l/mol bei den Methylengruppen und 30–200 l/mol bei den Methylgruppen.

Exaktere Ergebnisse, aber ohne Ortsauflösung, liefert die Mikrokalorimetrie; bei Oxomemazine mit  $\alpha$ -CD von  $13 \pm 6$  l/mol, 1:1-Komplex bei pH 2.5. Mit  $\beta$ -CD ergibt sich  $K = 348 \pm 97$  l/mol (1:1, pH 2.5), und mit  $\gamma$ -CD ist  $K = 865 \pm 360$  l/mol für den 2:1-Komplex, der bei pH 2.5 beobachtet wurde, sowie  $K = 75 \pm 5$  l/mol für einen bei pH 7.2 gefundenen 1:1-Komplex. Insgesamt ergibt sich durch die verschiedenen Protonierungszustände von Oxomemazine (Abb. 82) ein komplexes Szenario.

Besonders klar zu interpretieren ist die Thermodynamik der Komplexe von Ketamine mit den nativen Cyclodextrinen. Die Wechselwirkung mit  $\alpha$ -CD (6 Glucoseeinheiten) wird durch den Enthalpieterm  $-\Delta H^0$  dominiert, der Entropieterm  $T\Delta S^0$  ist stark negativ; die resultierende Freie Enthalpie  $-\Delta G^0$  ist daher relativ gering, und entsprechend klein ist auch die Komplexbildungskonstante  $K$ . Das 2 Glucoseeinheiten größere  $\gamma$ -CD hat eine entsprechend größere Cavity, und das  $\beta$ -CD mit 7 Glucoseeinheiten liegt dazwischen. Bei der Komplexbildung mit dem Arzneistoff wird das in der Cyclodextrin-Cavity eingeschlossene Wasser befreit, der Entropieterm  $T\Delta S^0$  ist beim  $\beta$ -CD nahe Null und wird beim  $\gamma$ -CD stark positiv. Es handelt sich also beim  $\gamma$ -CD um eine entropiedominierte Komplexbildung, wie sie auch bei biologischen Bindungsvorgängen auftritt, z.B. bei der Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung oder beim ersten Schritt einer Enzymreaktion, d.h. bei der Bindung von Substrat oder Coenzym an ein Enzym. Somit ist das Modellsystem Arzneistoff/Cyclodextrin ein geeignetes Objekt für das Studium komplizierter biologischer Vorgänge. Auch die anderen untersuchten Arzneistoffe ergeben in der Wechselwirkung mit  $\gamma$ -CD stets einen stark positiven Entropieterm  $T\Delta S^0$ .

In der Molekulardynamik-Simulation (MD) verdient unser besonderes Augenmerk das Oxomemazine. Einfache geometrische Überlegungen legen nahe, daß die Cavity des  $\alpha$ -CD zu klein ist für eine signifikante Inklusion des Arzneistoffes oder Teilen davon. Daher haben wir ein Side-on-Bindungsmodell vorgeschlagen, bei dem der Arzneistoff nur leicht in die flache Mulde an der Oberseite des Cyclodextrins eintaucht. Dabei legt sich die ebene Diarylsulfon-Teilstruktur auf die Oberseite des Cyclodextrins, um mit den dort befindlichen Hydroxygruppen polare Wechselwirkungen einzugehen. Die MD-Simulation (MM+, HyperChem 4.6, zusammen mit Dipl.-Chem. R. Schlunk) basiert auf den mit 2D-NMR generierten Startdaten und ist mit 138 zusätzlichen Wassermolekülen in einer Box ausgestattet. Dabei bildet sich in der Tat die zuvor postulierte Anordnung heraus (Abb. 111, 112).

Mit  $\beta$ -CD ergibt sich bevorzugt eine Inklusion der chiralen Alkylamin-Seitenkette des Oxomemazines. Hier wird der  $\beta$ -Cyclodextrinring auf der Alkylkette aufgefädelt: die relativ große Diarylsulfongruppe dient als effektiver Stopper auf der breiten Oberseite des CDs, die Verzweigung der Dimethylaminogruppe bildet einen leicht zu öffnenden Verschluss an der schmalen Unterseite des  $\beta$ -Cyclodextrinrings (Abb. 113). Die Superposition der Enantiomeren des Arzneistoffes zeigt eine sehr ähnliche Orientierung (Abb. 115), was die geringe Enantioselektivität erklärt.

Mit  $\gamma$ -CD findet keine optimale Einpassung des Oxomemazines statt. Bevorzugt wird die Alkylgruppe in die weite Cavity eingelagert, das System bleibt relativ beweglich (Abb. 118, 119). Dieses Bild läßt sich in allen Punkten mit den Ergebnissen der experimentellen Methoden vereinbaren, insbesondere auch mit den relativ aussagefähigen Daten der Mikrokalorimetrie.

Die Fülle an Meßdaten läßt sich nur noch durch geeignete, molekülstrukturbasierte Datenbanksysteme wie ISIS/Base oder ISIS/Host verwalten. Hierzu dient u.a. die hauseigene Datenbank Chirbase/GC mit mehr als 24000 Enantiomerentrennungen von ca. 8000 unterschiedlichen Analyten an mehr als 700 stationären GC-Phasen. Ferner Chirbase/CE mit ca. 8000 Trennungen von ca. 2000 Analyten und mehr als 900 chiralen Zusätzen zum Laufpuffer. Eine bibliometrische Auswertung der Datenbank liefert weitere aufschlussreiche Erkenntnisse (siehe Anhang).

In einem abschließenden Kapitel des Hauptteils wird die Synthese eines chiralen trägergebundenen Agens beschrieben, das als chiraler Schwamm fungieren kann. Nukleophile addieren sich reversibel und enantioselektiv an ein den Zuckermolekülen nachempfundenen Lactol. Das nach Noe et al. synthetisierte Exolacton **11** wird in der 10-Stellung des Campherteilgerüsts sulfoniert, und mit DIBALH in das Lactolsulfochlorid **18** überführt, welches an einen aminofunktionalisierten Träger gebunden wird (Abb. 130). Als Träger fungieren Polystyrolbeads **27**, Kieselgel **28a** oder kontrolliert poröses Glas (CPG) **28b**. Solche Agentien lassen sich u.a. zur enantioselektiven reaktionschromatographischen Trennung von Nukleophilen einsetzen.





## 6 Anhang – Die Datenbank Chirbase

### 6.1 Übersicht über Chirbase

Zwei Arbeitsgruppen, in Frankreich Prof. Dr. Christian Roussel (Universität Aix-Marseille III) und in Deutschland Prof. Dr. Bernhard Koppenhoefer (Universität Tübingen), haben seit 20 Jahren alle öffentlich zugängliche Information zur chromatographischen und elektrophoretischen Enantiomerentrennung gesammelt und durch gezielte Rückfragen bei den Autoren ergänzt. Das Ergebnis ist in der graphischen Moleküldatenbank *Chirbase* gespeichert [207–216]. Diese Datenbank informiert den Benutzer über insgesamt mehr als 160000 chromatographische Trennungen von ca. 51000 Enantiomerenpaaren durch HPLC, SFC, GC und CE, vgl. Tab. 27. Ohne Literatursuche werden die wesentlichen Fakten in Sekundenschnelle abgerufen und nach den Erfolgsaussichten sortiert. Basierend auf den Produkten *ISIS/Base* bzw. *ISIS/Host* der Firma *MDL Information Systems* und neuerdings *ACD/ChromManager* der Firma *ACD/Labs* wurde ein graphischer Zugang zur Molekülstruktur hergestellt. Bei neuartigen Trennproblemen kann mit Hilfe der Substruktur-Suche eine Vorauswahl unter den mehr als 2300 chiralen stationären Phasen der Datenbank getroffen werden. Einzelplatzversionen laufen auf einem PC unter Windows, Netzwerkversionen auf Workstations unter DEC-VMS, IBM-AIX und SGI-Unix.

Tab. 27: Inhalte von Chirbase, Stand Juni 2007

| Methode | Einträge | Analyte | CSPs  |                    |
|---------|----------|---------|-------|--------------------|
| GC      | 23 600   | 8 300   | 750   | davon 133 kommerz. |
| LC/SFC  | 131 000  | 41 000  | 1 500 | davon 185 kommerz. |
| CE      | 8 200    | 2 100   | 94    | 965 CSAs           |
| total   | 162 800  | 51 400  | 2 344 |                    |

## 6.2 Chirbase/GC

Der Umfang der Literatur zur Trennung von Enantiomeren durch Gaschromatographie (GC) nimmt heute dramatisch zu, wie auch die Zahl der kommerziell erhältlichen Phasen. Dies führt zu einem starken Interesse an einer Faktendatenbank, die dem Anwender dabei hilft, für ein spezielles Trennproblem schnell eine Methode zu finden und zu optimieren.

Die Trennung von Enantiomeren an einer chiralen Stationärphase (CSP) basiert auf molekularen Erkennungseffekten; deswegen ist die Datenbank Chirbase/GC, wie die LC-Sektion von Chirbase, mit Hilfe der grafikbasierten Software von *MDL Information Systems* entwickelt worden. Sie erlaubt die Speicherung und Abfrage von Molekülstrukturen und -reaktionen.

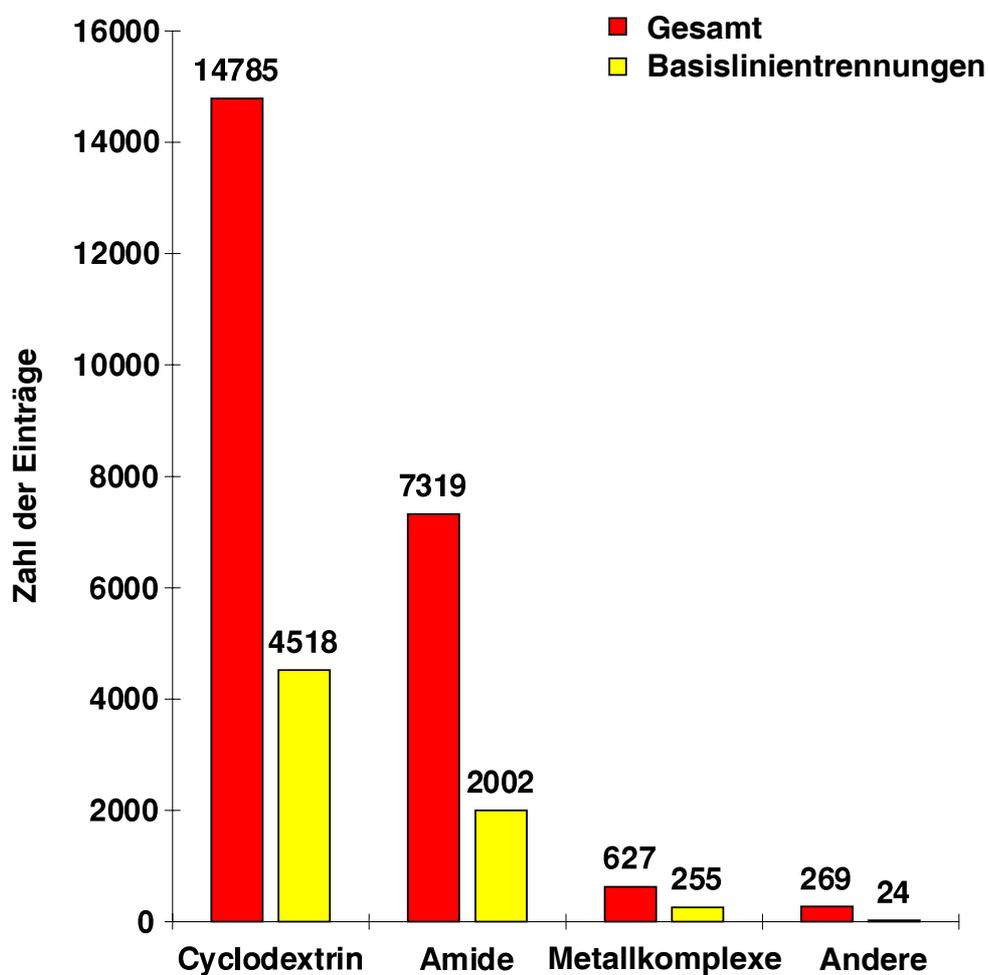


Abb. 132: Chirale stationäre Phasen in der GC, Stand Ende 1997

Eine substantielle Ersparnis an experimentellen Kosten, sowohl was Arbeitszeit als auch Chromatographieausrüstung anbetrifft, ergibt sich aus den speziellen Fähigkeiten der Software: Struktur- und Substruktursuchfunktionen ermöglichen die Auswahl der vielversprechendsten Experimente, einschließlich geeigneter Derivatisierungsreaktionen und chromatographischer Arbeitsbedingungen.

Chirbase/GC versucht, die gesamte Primärliteraturquellen von Enantiomerentrennungen durch GC abzudecken, angefangen von den ersten erfolgreichen Experimenten im Jahr 1966 bis heute. Aufgrund des exponentiellen Wachstums der Literatur auf diesem Gebiet sind die meisten Einträge zu Publikationen aus späteren Jahren.

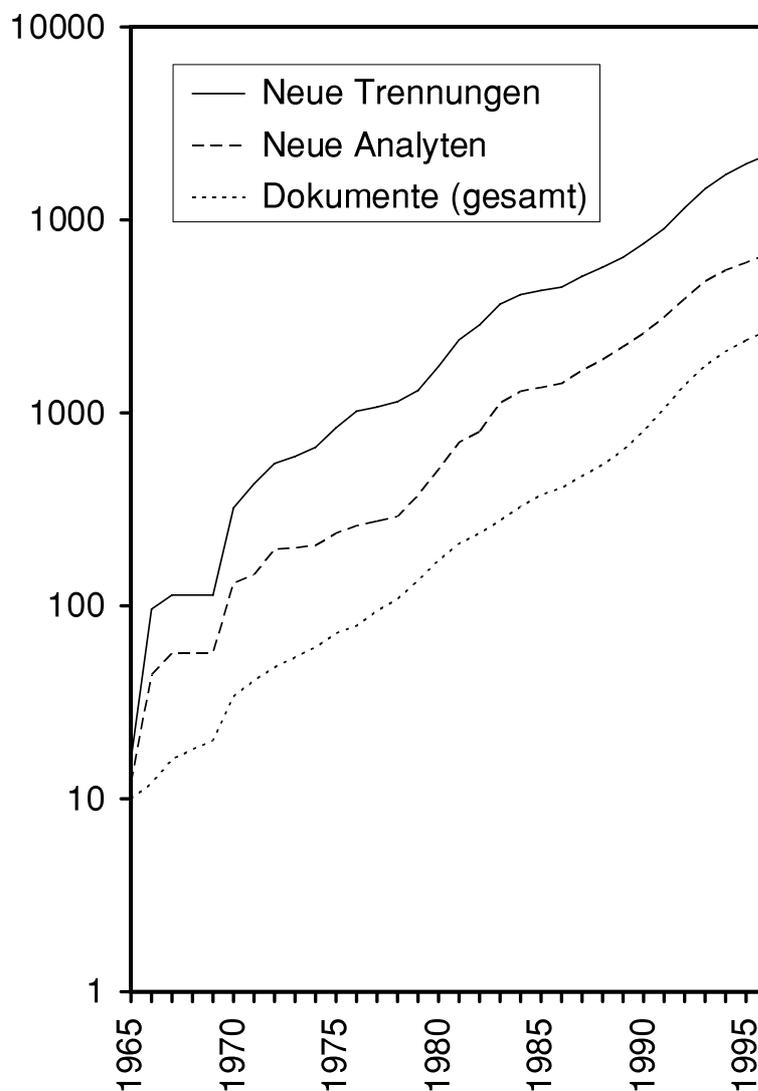


Abb. 133: Enantiomerentrennung durch Gaschromatographie

Heute gibt es eine deutliche Vorherrschaft von Cyclodextrin-Phasen in Chirbase/GC. Dies liegt teilweise auch an der Vielzahl an Strukturen der entsprechenden Phasen und ihrer breiten Vermarktung durch verschiedene Firmen. Aber auch bei den Amiden und Metallkomplexen wurde eine große Zahl von Enantiomerentrennungen publiziert. Inzwischen konnte für die meisten in der Praxis auftretenden Trennprobleme eine akzeptable Lösung (meist sogar mehrere Lösungen) gefunden werden.

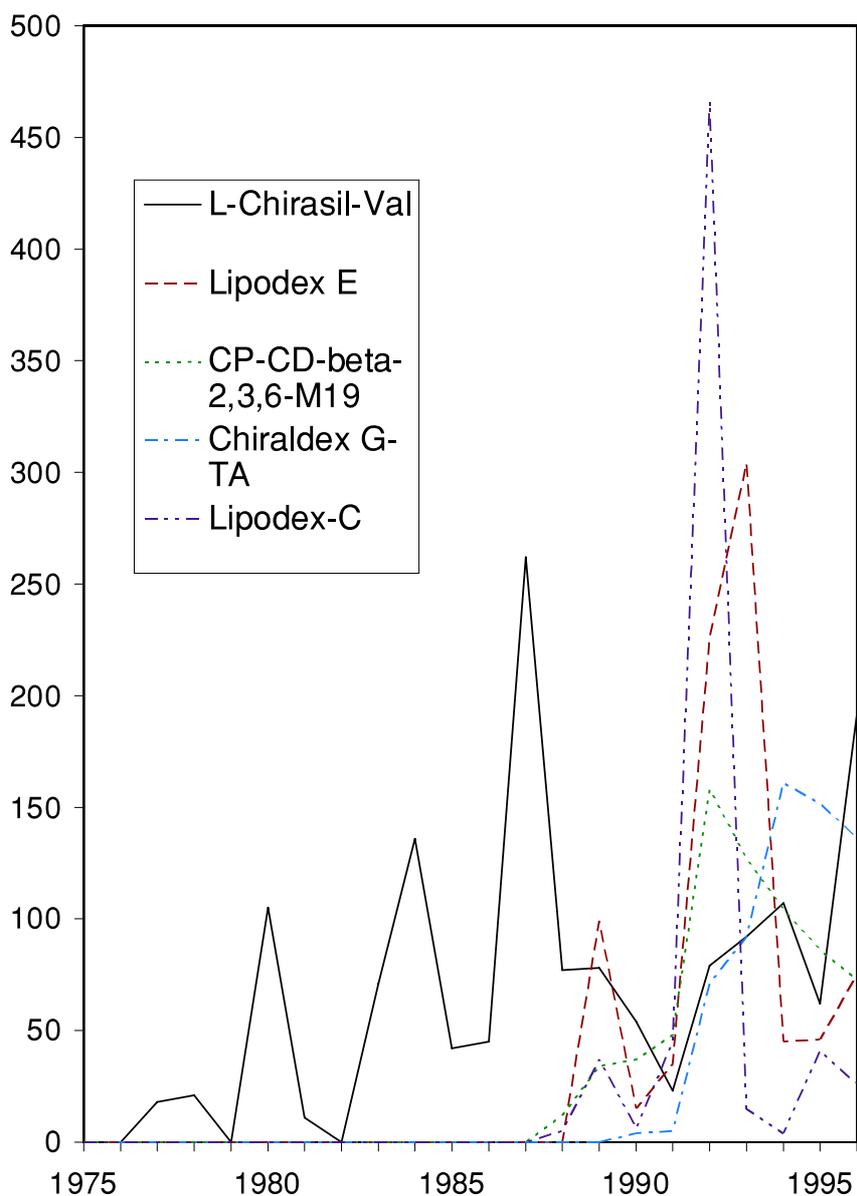


Abb. 134: Trennungen an den „top five“ CSPs

Die Graphik in Abb. 133 zeigt im logarithmischen Maßstab im betrachteten Zeitraum von 1965 bis 1997 seit ca. 1970 mehr oder weniger lineare Zusammenhänge. Diesen Zeitraum kann man rückblickend auch als die Blütezeit der Methode bezeichnen, mit einer Verdopplungszeit der Information von ca. 3 Jahren.

Im Vergleich mit anderen Gebieten der Naturwissenschaften konnte man damals das Spezialgebiet der chromatographischen Enantiomerentrennung durchaus als „Hot Topic“ klassifizieren.

Wie das Diagramm in Abb. 134 zeigt, gibt es einerseits Evergreens wie z.B. Chirasil-Val, welches aber auch mehrere Innovationsschübe erfahren hat, die letztlich zu einem nachhaltigen Output an Ergebnissen geführt haben. Andererseits gab es Modeerscheinungen wie Lipodex-C, die im Diagramm nur einen hohen Peak gezeigt haben und dann wieder in der Versenkung verschwunden sind.

Die Liste der meistuntersuchten Moleküle in der GC von 1959–1997, Tab. 28, umfaßt insbesondere Aminosäurederivate und Geruchsstoffe. Unter den Spitzenreitern liegt zum Beispiel das Limonene, mit 139 Einträgen der Trennexperimente (Stand Ende 1997), siehe Abb. 135.

ISIS/Base - [CHIRBAGC.DB/chir\_gc]

File Edit Options Object Database Search List Window Help

Forms Query Browse Update

<compound> 2  
Search Domain: All

MOL NAME Limonene

| MOL NO | FST | Rt1 | K1 | $\alpha$ | CHIRALITY |
|--------|-----|-----|----|----------|-----------|
| 1524   |     |     |    | 1.261    | Center    |
| SEP NO | SEC | Rt2 | K2 | RES      |           |
| 9208   |     |     |    | 1.00     |           |

Sample Chiral CSP

METHOD GC AMOUNT split injection

DETECTION FID COLUMN TREATMENT DPTMDS

TYPE OF COLUMN Cofilerr column 25 m

Abb. 135: Beispiel für einen Chirbase/GC-Datenbankeintrag unter ISIS/Base (Screenshot)

Tab. 28: Die meistuntersuchten Moleküle in der GC von 1959–1997

| Platz | Mol No | Anzahl der Trenn-<br>experimente | Mol Name                             |
|-------|--------|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1     | 326    | 160                              | N-TFA-Alanine isopropyl ester        |
| 2     | 493    | 147                              | N-TFA-Valine isopropyl ester         |
| 3     | 1236   | 139                              | Limonene                             |
| 4     | 498    | 122                              | N-TFA-Leucine isopropyl ester        |
| 5     | 1      | 115                              | 1-Phenylethanol                      |
| 6     | 112    | 114                              | N-TFA-1-Phenylethylamine             |
| 7     | 203    | 109                              | gamma-Decalactone                    |
| 8     | 1521   | 109                              | alpha-Pinene                         |
| 9     | 363    | 101                              | Menthol                              |
| 10    | 186    | 90                               | gamma-Nonalactone                    |
| 11    | 1393   | 84                               | Linalool                             |
| 12    | 515    | 81                               | N-TFA-Methionine isopropyl ester     |
| 13    | 396    | 81                               | gamma-Octalactone                    |
| 14    | 519    | 80                               | N-TFA-Phenylalanine isopropyl ester  |
| 15    | 506    | 76                               | Di-N,O-TFA-serine isopropyl ester    |
| 16    | 79     | 74                               | N-TFA-2-Aminoheptane                 |
| 17    | 2247   | 74                               | beta-Pinene                          |
| 18    | 502    | 73                               | N-TFA-Isoleucine isopropyl ester     |
| 19    | 509    | 73                               | N-TFA-Proline isopropyl ester        |
| 20    | 494    | 70                               | Di-N,O-TFA-threonine isopropyl ester |

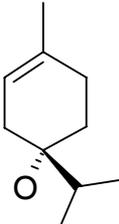
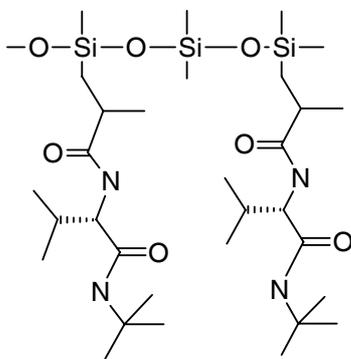


- 8 Felder für Trenndaten
  - Fst: absolute Konfiguration und/oder Drehsinn des ersteluierten Enantiomers
  - Sec: absolute Konfiguration und/oder Drehsinn des zweit-eluierten Enantiomers
  - Rt1: Retentionszeit des ersteluierten Enantiomers
  - Rt2: Retentionszeit des zweiteluierten Enantiomers
  - k'1: Nettokapazitätsfaktor des ersteluierten Enantiomers
  - k'2: Nettokapazitätsfaktor des zweiteluierten Enantiomers
  - k'2/k'1: Trennfaktor
  - RES: Peakauflösung
  
- 9 Felder für experimentelle Bedingungen
  - METHOD: GC (andere Methoden: siehe andere DBs)
  - CARRIER GAS, INLET PRESSURE, FLOW-RATE, TEMP, DETECTION, AMOUNT:  
eingespritzte Menge der Probe (oder *analytical*, *semi-preparative* oder *preparative*)
  - TYPE OF COLUMN: Länge, Durchmesser und Anzahl der Säulen
  - COLUMN TR.: Deaktivierung der Säulenwand
  
- 4 Felder für CSP
  - CSP NAME: chemischer Name
  - TRADE NAME, SUPPLIER, CSP NO
  
- 1 Feld für Anmerkungen
  - COMMENTS: allgemeine Anmerkungen, von denen einige standardisiert sind

Chirbase/GC enthält Literatur aus mehr als 415 Quellen. Die folgenden 85 Zeitschriften wurden regelmäßig und Seite für Seite ausgewertet, um relevante Informationen zu finden:

|                    |                          |
|--------------------|--------------------------|
| Adv. Chromatogr.   | Anal. Chem.              |
| Agric. Biol. Chem. | Anal. Chim. Acta         |
| Aldrichimica Acta  | Angew. Chem.             |
| Amino Acids        | Aust. J. Chem.           |
| Anal. Biochem.     | Biol. Chem. Hoppe-Seyler |

Bioorg. Chem.  
 Biosci. Biotechnol. Biochem  
 Bull. Chem. Soc. Jpn.  
 Bull. Soc. Chim. Fr.  
 Can. J. Chem.  
 Carbohydr. Res.  
 CCOD  
 CD-News  
 Chem. Ber.  
 Chem. Eng. News  
 Chem. Lett.  
 Chem. Mikrobiol. Technol. Lebensm.  
 Chem. Rev.  
 Chemistry – A European J.  
 Chim. Oggi  
 Chimia  
 Chirality  
 Chromatogr. Abs.  
 Chromatographia  
 Collect. Czech. Chem. Commun.  
 Dtsch. Lebensm. Rundsch.  
 Electrophoresis  
 Environ. Sci. Technol.  
 Food Chem. Toxicol.  
 Fresenius Z. Anal. Chem.  
 Gazz. Chim. Ital.  
 GIT  
 Helv. Chim. Acta  
 Isr. J. Chem.  
 J. Agric. Food Chem.  
 J. Am. Chem. Soc.  
 J. AOAC Int.  
 J. Catal.  
 J. Chem. Ecol.  
 J. Chem. Res.  
 J. Chem. Soc. Chem. Commun.  
 J. Chem. Soc. Perkin Trans.1  
 J. Chem. Soc. Perkin Trans.2  
 J. Chin. Chem. Soc.  
 J. Chromatogr. A  
 J. Chromatogr. B  
 J. Chromatogr. Sci.  
 J. High Resolut. Chromatogr.  
 J. Liq. Chromatogr.  
 J. Microcol. Sep.  
 J. Mol. Catal.  
 J. Org. Chem.  
 J. Organomet. Chem.  
 J. Prakt. Chem.  
 Kontakte (Darmstadt)  
 LC-GC Int.  
 Liebigs Ann. Chem.  
 Monatsh. Chem.  
 Nachr. Chem. Tech. Lab.  
 Nature  
 Naturwissenschaften  
 New J. Chem.  
 Organometallics  
 Pharmazie  
 Phytochemistry  
 Pure Appl. Chem.  
 Recl. Trav. Chim. Pays-Bas  
 Science  
 Synlett  
 Synth. Commun.  
 Synthesis  
 Tetrahedron  
 Tetrahedron Asymmetry  
 Tetrahedron Lett.  
 Top. Curr. Chem.  
 Top. Stereochem.  
 TrAC Trends Anal. Chem.  
 Z. Lebensm. Unters. Forsch.  
 Z. Naturforsch. B  
 Z. Naturforsch. C

|   |  |  |                         |        |     |          |         |           |
|---|--|--|-------------------------|--------|-----|----------|---------|-----------|
| MOL NAME  |  | 1-Menthen-4-ol = Terpinen-4-ol   |                         |        |     |          |         |           |
| MOL NO  | 2877   | FST  | S                       | Rt1    | k'1 | $\alpha$ | 1.082   | CHIRALITY |
| SEP NO  | 168  | SEC  | R                       | Rt2    | k'2 | RES      |         | Center    |
| Sample  |  | CSP  |                         |        |     |          |         |           |
|  <p>Chiral</p> |  |  <p>Chiral</p> |                         |        |     |          |         |           |
| METHOD  | GC   | AMOUNT   | Analytical (split 1:50) |        |     |          |         |           |
| DETECTION   | FID  |  | COLUMN TREATMENT        |        |     |          |         |           |
| TYPE OF COLUMN  | Glass capillary 25 m * 0.25 mm   |  |                         |        |     |          |         |           |
| CARRIER GAS   | Hydrogen   |  | TEMP(°C)                |        |     |          |         | 50        |
| FLOW-RATE(ml/min)   | INLET PRESSURE(bar)  |  |                         | 0.50   |     |          |         |           |
| CSP NAME  | Polydimethylsiloxane funct. with L-Valine-tert.-butylamide                                   |  |                         |        |     |          |         |           |
| CSP NO  | 1  | TRADE NAME   | L-Chirasil-Val          |        |     |          |         |           |
| CSP SUPPLIER  | Chrompack, Middelburg, NL  |  |                         |        |     |          |         |           |
| AUTHOR  | Koppenhoefer, B.; Allmendinger, H.   |  |                         |        |     |          |         |           |
| SOURCE  | Chromatographia  |  |                         |        |     |          |         |           |
| REF NO  | 20062  | YEAR   | 1986                    | VOLUME | 21  | PAGE     | 503-508 |           |
| COMMENTS  | B. Koppenhoefer, S. Abdalla, M. Walser supplementary data. Authors used noncommercial phase. |  |                         |        |     |          |         |           |

| LABEL      | FIELDNAME        | ADDRESS   |
|------------|------------------|---|
| MOL NAME   | Sample_name      | Prof. Dr. B. Koppenhoefer<br>Institut fuer Organische Chemie<br>Auf der Morgenstelle 18<br>72076 Tuebingen (Germany)<br>E-mail: prof@koppenhoefer.com |
| MOL NO     | MOLREGNO         |   |
| SEP NO     | RXNREGNO         |   |
| FST        | first_eluted     |   |
| SEC        | second_eluted    |   |
| $\alpha$   | k2/k1            |   |
| CHIRALITY  | Sample_chirality |   |
| TRADE NAME | CSP_TRADE_NAME   |   |
| SOURCE     | journal          |   |

Abb. 136: Ausdruck eines Chirbase/GC-Datenbankeintrags unter Chembase (ganze Seite)

## 6.3 Chirbase/Flavor

Enantiomere von Geruchs- und Aromastoffen zeigen charakteristische Unterschiede in Geruch und Geschmack. Die enantiomere Zusammensetzung kann wiederum z.B. durch Gaschromatographie an einer chiralen stationären Phase ermittelt werden.

Der Umfang der Literatur zu den Geruchsunterschieden und Anwendungen der Enantiomere von Geruchs- und Aromastoffen nimmt ständig zu. Dies generiert einen zunehmenden Bedarf nach einer Moleküldatenbank zu dieser Thematik, siehe Abb. 137.

The screenshot shows the ISIS/Base database interface. The window title is "ISIS/Base - [Chirbafl.db/CHIRFLAE.FRM]". The menu bar includes File, Edit, Options, Object, Database, Search, List, Window, and Help. The toolbar has buttons for Forms, Query, Browse, and Update. The search domain is set to "All" and the current record is "1 of 1000".

The record details for Limonene are as follows:

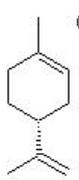
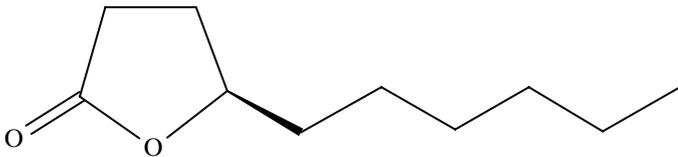
|          |  |      |            |
|----------|--|------|------------|
| MOL NAME | Limonene   |      |            |
| 01236    |  |      |            |
| ID       | 1  |      |            |
|          |    |      |            |
| CIP1     | L  | OR1  | PROPERTY 1 |
| R        |  | +    | orange     |
| CIP2     |  | OR2  | PROPERTY 2 |
| S        |  | -    | lemon      |
| AUTHOR   | Friedman, L.; Miller, J. G.  |      |            |
| SOURCE   | Science  |      |            |
| REF NO   | 80114  | YEAR | 1971       |
| VOLUME   | 172  | PAGE | 1044-1046  |
| COMMENTS | odor of R isolated from caraway oil different from R synthesized from tetrabromide: Godlewski, Roshanowitsch, J. Russ. Phys-Chem. Ges. 31 (1989) 210; cited by Richter, F., Z. Angew. Chem. 38 (1925) 1200 |      |            |

Abb. 137: Beispiel für einen Chirbase/Flavor-Datenbankeintrag unter ISIS/Base (Screenshot)



J. Soc. Cosmet. Chem.  
 Parf. Cosmet. Arômes  
 Parfum. Cosmet. Savons  
 Parfümerie und Kosmet.  
 Parfum. Essent. Oil Rec.

Perfumer & Flavorist  
 Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc.  
 Rivista Ital. Eppos  
 Seifen, Öle, Fette, Wachse  
 Soap Parfum. Cosmet.

|  |       |   |      |        |         |
|--|-------|---|------|--------|---------|
| MOL NAME   |       | 4-Decanolide  |      |        |         |
| ID   |       | 236   |      |        |         |
|  |       |   |      |        |         |
| CIP1   | OR1   | PROPERTY1   |      |        |         |
| 4R   | +     | strong, fatty-sweet fruity note, reminiscence to coconut, caramel |      |        |         |
| 4S   | -     | soft, sweet coconut note with fruity-fatty aspects                |      |        |         |
| CIP2   | OR2   | PROPERTY2   |      |        |         |
| Mosandl, A.; Guenther, C.  |       |   |      |        |         |
| AUTHOR   |       |   |      |        |         |
| SOURCE   |       | J. Agric. Food Chem.  |      |        |         |
| REF NO   | 80207 | YEAR  | 1989 | VOLUME | 37      |
|  |       |   |      | PAGE   | 413-418 |
| taste of each enantiomer: creamy, peach note                                       |       |   |      |        |         |
| COMMENTS   |       |   |      |        |         |

Prof. Dr. B. Koppenhoefer, Chirbase/Flavor Project  
 Auf der Morgenstelle 18, 72072 Tuebingen (Germany)  
 E-mail: prof@koppenhoefer.com

Abb. 138: Ausdruck eines Chirbase/Flavor-Datenbankeintrags unter Chembase

## 6.4 Chirbase/CE

Die systematische Erfassung der eigenen Daten wie der von anderen Autoren publizierten experimentellen Ergebnisse in einer Moleküldatenbank ist eine wesentliche Voraussetzung dafür, aus der bisher breit gestreuten Information wertvolle Erkenntnisse über die Struktur-Eigenschafts-Beziehungen der molekularen Interaktion zu gewinnen. Es wurde daher von Epperlein [127] eine Datenbankstruktur konzipiert, die sich an die bereits existierenden Sektionen von Chirbase [212] anlehnt und somit einen weiteren Schritt zu einem umfassenden Informationssystem auf dem Gebiet der Enantiomerentrennung darstellt.

Wie Chirbase/LC und Chirbase/GC beinhaltet Chirbase/CE Informationen über Name und Struktur des Analyten und die – in der Kapillarelektrochromatographie vorhandene – chirale Stationäre Phase, Angaben über die Versuchsbedingungen, die experimentellen Ergebnisse und die Literaturquellen. Besonderheiten der CE-Datenbank liegen in der Aufnahme von Trennungen mit Hilfe von chiralen Solvatisierungsagenzien (CSAs), in der Berücksichtigung einzelner Operationsmodi in der Feldstruktur (Angabe von  $k'$ -Werten nur in der MEKC) und in der von vornherein breiter angelegten Erfassung von Details wie der elektroosmotischen Flussrate, der Kapillarvorbehandlung, dem Hersteller und der Modellbezeichnung des CE-Geräts. Aus Zeitgründen wieder aufgegeben wurden ursprüngliche Pläne, auch die Peakbreiten und elektrophoretischen Mobilitäten zu erfassen. Ebenso wurden Felder wieder aufgegeben, wenn die Literatur nur sehr selten Informationen enthielt; dies betrifft die Proben temperatur, das Injektionsvolumen und die Reproduzierbarkeit der Migrationszeiten.

In einer Testphase, während der die Datenbankstruktur ausgehend von der ursprünglichen Konzeption an die praktischen Bedürfnisse angepaßt wurde, sind insgesamt 2173 Einträge in der Datenbank Chirbase/CE entstanden. Darüber hinaus wurden mehr als 350 Originalartikel und zahlreiche Dokumente aus anderen Quellen (Poster, Abstracts, Reviews, Werbung) hinsichtlich ihres Informationsgehalts indexiert und so für die Erstellung detaillierter Datenbankeinträge vorbereitet. Insbesondere wurden mehr als 780 verschiedene Enantiomerenpaare und mehr als 160 unterschiedliche CSAs zur weiteren Verarbeitung in entsprechende Moleküldatenbanken aufgenommen (Chirbase/CE, Version 1/97).

Chirbase/CE unter Chembase besteht aus den Teildatenbanken CHIRBICE (Abb. 139), CHIRSACE (CSA-Datenbank, Abb. 140) und CHIRSPCE (CSP-Datenbank, Abb. 141).



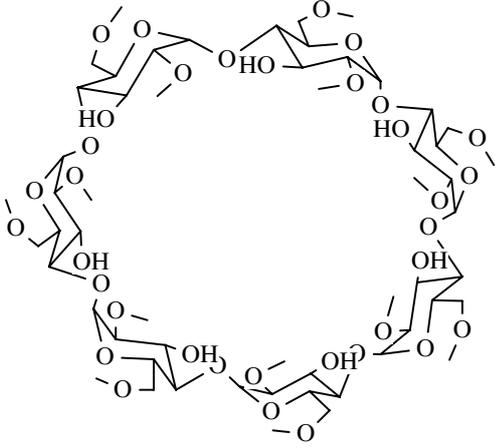
| Chirbase/CE Chiral Solvating Agents   |  |
|---|--|
| CSA NO  | 29   |
|  |  |
| CSA NAME  | 2,6-Di-O-methyl-beta-cyclodextrin                    |
| TRADE NAME  |  |
| APPLICATION   | 50130, 50230, 50823                                  |
| SUPPLIER  | American Maize-Products Company,<br>Hammond, IN, USA |
| REF NO  | 50130  |

Abb. 140: Ausdruck eines CHIRSACE-Datenbankeintrags unter Chembase

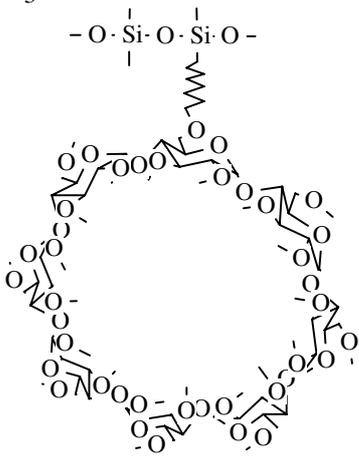
| Chirbase/CE Chiral Stationary Phases  |   |
|---|---|
| CSP NO  | 3   |
|  |   |
| CSP NAME  | Permethylated gamma-cyclodextrin-5-oct-1-enylsiloxane |
| TRADE NAME  | Chirasil-gamma-Dex                                    |
| SUPPLIER  | Authors (Mayer/Schurig)                               |
| REF NO  | 50086, 50079, 50170, 50208                            |

Abb. 141: Ausdruck eines CHIRSPCE-Datenbankeintrags unter Chembase

Die Angaben über experimentelle Bedingungen entfallen bis auf weiteres, um eine zügige Erfassung der Trennungen zu ermöglichen. Einen früheren Entwurf der Faktendatenbank CHIR-1CE und der dazugehörigen Felder von Epperlein zeigen die Tab. 29–31 und Abb. 142.

Tab. 29: Feldübersicht der konzipierten Vollversion

| <b>Feldname</b> | <b>Feldinhalt</b>   | <b>Maßeinheit</b> | <b>Feldtyp*</b> |
|-----------------|---|-------------------|-----------------|
| ID              | einzigartige Identifikationsnummer des Eintrags   |                   | IntID           |
| METHOD          | CE (Kapillarelektrophorese)   |                   | VarText         |
| MODE            | CZE (Kapillarzonenelektrophorese)<br>MEKC (mizellarelektrokinetische Chromatographie)<br>CGE (Kapillargelelektrophorese)<br>CEC (Kapillarelektrochromatographie)<br>ITP (Isotachophorese)<br>CIEF (kapillarisoelektrische Fokussierung)<br>MEEKC (mikroemulsions-elektrokinetische Chromatographie) |                   | VarText         |
| MOL NAME        | Name des Analyten (wie in der Publikation aufgeführt)   |                   | VarText         |
| MOL NO          | Nummernsystem für CE, unabhängig von anderen Methoden   |                   | FxText/9        |
| CHIRALITY       | Art der Chiralität des Analyten   |                   | VarText         |
| Fst             | Konfiguration des ersteluierten Enantiomers   |                   | VarText         |
| Sec             | Konfiguration des zweiteluierten Enantiomers  |                   | VarText         |
| tm2/tm1         | Migrationstrennfaktor   |                   | Real/3          |
| RES             | Peakauflösung; $R = (tm_2 - tm_1) / (wh_1 + wh_2)$  |                   | Real/2          |

|                |   |  |         |
|----------------|---|--|---------|
| BUFFER pH      | pH-Wert des Basiselektrolyten                           |  | Real/2  |
| CSA NAME       | chemische Bezeichnung des chiralen Solvatisierungsagens |  | VarText |
| CSA NO         | Kennnummer des chiralen Solvatisierungsagens            |  | Integer |
| CSA TRADE NAME | Handelsname des chiralen Solvatisierungsagens           |  | VarText |
| CSA SUPPLIER   | Bezugsquelle des chiralen Solvatisierungsagens          |  | VarText |
| CSP NAME       | chiral stationary phase                                 |  | VarText |
| CSP NO         | chemische Bezeichnung der chiralen stationären Phase    |  | Integer |
| CSP TRADE NAME | Handelsname der chiralen stationären Phase              |  | VarText |
| CSP SUPPLIER   | Bezugsquelle der chiralen stationären Phase             |  | VarText |
| REF NO         | Referenznummer des Originaldokuments                    |  | VarText |
| AUTHOR         | Autoren der Publikation                                 |  | VarText |
| SOURCE         | Quelle der Publikation                                  |  | VarText |
| YEAR           | Jahr der Publikation                                    |  | VarText |
| VOLUME         | Bandnummer der Publikation                              |  | VarText |
| PAGE           | Seitenzahlen der Publikation                            |  | VarText |
| COMMENTS       | modifizierte Liste der Standardkommentare               |  | VarText |

Tab. 30: Vorläufig nicht ausgefüllte und nicht angezeigte Felder der Vollversion

|                  |   |                            |         |
|------------------|---|----------------------------|---------|
| tm1              | Migrationszeit des ersteluierten Enantiomers  | min                        | Real/2  |
| tm2              | Migrationszeit des zweiteluierten Enantiomers                                       | min                        | Real/2  |
| k1               | k'1, für MEKC; $k' = (tm-t_0) / t_0(1-tm/t_{mc})$                                   |                            | Real/2  |
| k2               | k'2   |                            | Real/2  |
| BUFFER TYPE      | Name des Basiselektrolyten  |                            | VarText |
| BUFFER CONC      | Konzentration des Basiselektrolyten   | mmol/l                     | Real/1  |
| MODIFIER1 TYPE   | zusätzliches Reagens im Puffer, außer CSA   |                            | VarText |
| MODIF1 CONC      | Konzentration des zusätzlichen Reagens im Puffer                                    | mmol/l                     | Real/1  |
| MODIFIER2 TYPE   | weiteres zusätzliches Reagens im Puffer, außer CSA                                  |                            | VarText |
| MODIF2 CONC      | Konzentration des weiteren zusätzlichen Reagens im Puffer                           | mmol/l                     | Real/1  |
| CSA CONC         | Konzentration des chiralen Solvatisierungagens                                      | mmol/l                     | Real/1  |
| EQUIPMENT        | Hersteller und Modell des CE-Geräts   |                            | VarText |
| TYPE OF COLUMN   | Material, Coating, Gesamtlänge, effektive Länge, Innendurchmesser, Außendurchmesser |                            | VarText |
| COLUMN TREATMENT | Coating oder Purging vor der ersten Benutzung der Kapillare                         |                            | VarText |
| CONDITIONING     | Einstellung des Pufferzusammensetzung in der Kapillare                              |                            | VarText |
| APPLIED VOLTAGE  | angelegte Spannung  | kV                         | Real/1  |
| ELECTRIC FIELD   | angelegte Spannung geteilt durch Gesamtlänge der Kapillare                          | kV/m                       | Real/1  |
| EOF              | elektroosmotische Flussrate   | mm <sup>2</sup> /<br>(V*s) | Real/0  |
| DETECTION        | UV; indirekt UV; Fluoreszenz; indirekte Fluoreszenz; elektrochemisch, Leitfähigkeit |                            | VarText |
| INJECTION MODE   | Elektromigration, hydrostatisch, Druck, Vakuum                                      |                            | VarText |

|                   |   |         |         |
|-------------------|---|---------|---------|
| INJ TIME          | Injektionszeit  | s       | Real/1  |
| INJ VOLTAGE       | Injektionsspannung bei Injektion durch Elektromigration | kV      | Real/1  |
| INJ PRESS         | Injektionsdruck bei Druckinjektion                      | mbar    | Real/1  |
| INJ HEIGHT        | Puffergefäßhöhe bei hydrostatischer Injektion           | mm      | Real/1  |
| SAMPLE CONC       | Probenkonzentration                                     | µg/ml   | Real/2  |
| MOLAR SAMPLE CONC | molare Probenkonzentration                              | µmol/ml | Real/3  |
| SAMPLE MOLARITY   | Konzentration des Probenlösungsmittels                  | mmol/l  | Real/1  |
| COLUMN TEMP       | Kapillartemperatur                                      | °C      | Integer |

Tab. 31: Endgültig aufgegebene Felder der Vollversion

|               |   |         |
|---------------|---|---------|
| RSDtm1        | Reproduzierbarkeit der Migrationszeit des ersten Enantiomers, %RSD  | Real    |
| RSDtm2        | Reproduzierbarkeit der Migrationszeit des zweiten Enantiomers, %RSD                                       | Real    |
| wh1           | Peakbreite in halber Höhe des ersten Enantiomers, min; Berechnung aus der Bodenzahl: $wh=tm/SQR(N/5.545)$ | Real    |
| wh2           | Peakbreite in halber Höhe des zweiten Enantiomers   | Real    |
| mu1           | elektrophoretische Mobilität $\mu_E$ des ersten Enantiomers, $mm^2/(V*s)$                                 | Real    |
| mu2           | elektrophoretische Mobilität $\mu_E$ des zweiten Enantiomers, $mm^2/(V*s)$                                | Real    |
| EQUILIBRATION | Einstellung der Kapillarwandaktivität mit zusätzlichen Reagenzien   | VarText |
| SAMPLE VOLUME | nl  | Real    |
| SAMPLE AMOUNT | nmol  | Real    |
| SAMPLE TEMP   | °C  | Integer |

\* FxText: Textfeld mit begrenzter Länge; VarText: Textfeld mit variabler Länge; Zahlen stehen für die Länge des Feldes beim Feldtyp FxText bzw. für die Anzahl der registrierten und angezeigten Nachkommastellen beim Feldtyp Real.

| MOL NAME                                      |          | Epinephrine |                 |                            |                 |        |                     |              | CHIRALITY           |        |         |
|---|----------|-------------|-----------------|----------------------------|-----------------|--------|---------------------|--------------|---------------------|--------|---------|
| A-00001                                       | Method   | CE          | Fst             | S (+)                      | tm1             | 9.23   | t2/t1               | 1.020        |                     |        |         |
| ID  | 1        | Mode        | CZE             | Sec                        | R (-)           | tm2    | 9.41                | RES          | 1.60                | Center |         |
| Structure                                     |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
|   |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| RSDtm1(%)                                     | wh1(min) |             | k'1             |                            | mu1(mm2/kVs)    |        |                     |              |                     |        |         |
| RSDtm2(%)                                     | wh2(min) |             | k'2             |                            | mu2(mm2/kVs)    |        |                     |              |                     |        |         |
| BUFFER TYPE                                   |          |             |                 | Tris-H3PO4                 |                 |        | BUFFER CONC(mmol/l) |              |                     |        | 20.0    |
| MODIFIER1 TYPE                                |          |             |                 | MODIF1 CONC(mmol/l)        |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| MODIFIER2 TYPE                                |          |             |                 | MODIF2 CONC(mmol/l)        |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| CSA NAME                                      |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| 2,6-Di-O-methyl-beta-cyclodextrin             |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| CSA TRADE NAME                                |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| CSA SUPPLIER                                  |          |             |                 |                            |                 | Sigma  |                     | CSA NO       |                     | 1      |         |
| CSA CONC(mmol/l)                              |          |             |                 |                            |                 | 9.0    |                     | BUFFER pH    |                     | 2.40   |         |
| CSP NAME                                      |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| CSP TRADE NAME                                |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| CSP SUPPLIER                                  |          |             |                 |                            |                 | CSP NO |                     |              |                     |        |         |
| EQUIPMENT                                     |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| Dionex CES                                    |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| TYPE OF COLUMN                                |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| Fused-silica, 50 cm TL, 45 cm EL, 0.075 mm ID |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| COLUMN TREATMENT                              |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| CONDITIONING                                  |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| Rinsing with buffer after each injection      |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| EQUILIBRATION                                 |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| APPLIED VOLTAGE(kV)                           |          |             | 15.0            | ELECTRIC FIELD(kV/m)       |                 |        | 30.0                | EOF(mm2/kVs) |                     |        |         |
| INJECTION MODE                                |          |             |                 | Hydrodynamic               |                 |        | INJ SPLIT           |              | DETECTION UV 206 nm |        |         |
| INJ TIME(s)                                   |          | 10.0        | INJ VOLTAGE(kV) |                            | INJ PRESS(mbar) |        | INJ HEIGHT(mm)      |              |                     |        | 50.0    |
| SAMPLE CONC(µg/ml)                            |          |             |                 | MOLAR SAMPLE CONC(µmol/ml) |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| SAMPLE VOLUME(nl)                             |          |             |                 | SAMPLE AMOUNT(nmol)        |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| SAMPLE MOLARITY (mmol/l)                      |          |             |                 | 10.0                       |                 |        | COLUMN TEMP(C)      |              | SAMPLE TEMP(C)      |        |         |
| AUTHOR  |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| Peterson, T. E.                               |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| JOURNAL                                       |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| J. Chromatogr.                                |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| REF NO  |          | 50001       | YEAR            |                            | 1993            | VOLUME |                     | 630          | PAGE                |        | 353-361 |
| COMMENTS                                      |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |
| Data expected from the authors.               |          |             |                 |                            |                 |        |                     |              |                     |        |         |

Abb. 142: Ausdruck eines Chirbase/CE-Datenbankeintrags unter Chembase (ganze Seite)



## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Van 't Hoff, J. H.: *Arch. neer.* 9 (1874) 445
- [2] Van 't Hoff, J. H.: *Bull. Soc. Chim. Fr.* 23 (1875) 295
- [3] Le Bel, J. A.: *Bull. Soc. Chim. Fr.* 22 (1874) 337
- [4] Riddell, F. G.; Robinson, M. J.: *T. Tetrahedron* 30 (1974) 2001
- [5] Kolbe, H. J.: *Prakt. Chem.* 15 (1877) 473
- [6] Koppenhoefer, B.: *Habilitationsschrift*, Universität Tübingen (1989)
- [7] Wooley, R. G.: *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 1073
- [8] Hund, F.: *Z. Phys.* 43 (1927) 805
- [9] Quak, M.: *Angew. Chem.* 101 (1989) 588
- [10] Christen, H. R.: *Grundlagen der organischen Chemie*, Verlag Sauerländer Aarau Diesterweg-Salle, Frankfurt am Main, 6. Aufl. (1985) 222
- [11] Hallpap, P.; Stadelmann, D.: *Stereochemie organisch-chemischer Reaktionen*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1985) 128
- [12] Lee, T. D.; Yang, C. N.: *Phys. Rev.* 104 (1956) 254
- [13] Wu, C. S.; Ambler, E.; Hayward, R. W.; Hoppes, D. D.; Hudson, R. P.: *Phys. Rev.* 105 (1957) 1413
- [14] Commins, E.; Bucksbaum, P.: *Weak Interactions of Leptons and Quarks*, Cambridge University Press (1983) 115
- [15] Tranter, G. E.: *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 34 (1986) 866
- [16] Eliel, E. L.: *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York (1962)

- [17] Klabunovski, J. I.: *Asymmetrische Synthese*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1963)
- [18] Popiák, G. in Boyer, P. D. (Ed.): *The Enzymes*, 3rd Ed. Vol. II, Academic Press, New York (1970) 116
- [19] Cornforth, J. W.: (Nobel-Vortrag) *Science* 193 (1976) 121
- [20] Metzler, D. E.: *Biochemistry*, Academic Press, New York (1977)
- [21] Hayward, R. C.: *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 25 (1977) 15
- [22] Ariens, E. J.; Simonis A. M.: *Ergebn. Exp. Med.* 29 (1978) 57
- [23] Piutti, A.: Ein neues Asparagin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 19 (1886) 1691
- [24] Easson, L. H.; Stedman, E.: Studies on the Relationship between Chemical Constitution and Physiological Action. V. Molecular Dissymmetry and Physiological Activity. *Biochem. J.* 27 (1933) 1257–1266
- [25] Pfeiffer, C. C.: Optical Isomerism and Pharmacological Action, a Generalisation. *Science* 124 (1956) 29–31
- [26] Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickentscher, K.; Köhler, F.: Chromatographische Racemat-trennung von Thalidomid und teratogene Wirkung der Enantiomere. *Arzneim.-Forsch.* 29 (1979) 1640–1642
- [27] Williams, K.; Lee, E.: Importance of Drug Enantiomers in Clinical Pharmacology. *Drugs* 30 (1985) 333–354
- [28] Holzgrabe, U.; Bejeuhr, G.: Racemate: Ihre Bedeutung in der Arzneimitteltherapie. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 134 (1994) 2133–2144
- [29] Commission of the European Communities: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*, Bd. 2, Luxembourg (1989) 73
- [30] U.S. Department of Health and Human Services: FDA's Policy Statement for the Development of New Drugs: Availability. *Federal Register* 57 (1992) 22249

- [31] Food and Drug Administration: FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs. *Chirality* 4 (1992) 338–340
- [32] *Drug Approval and Licensing Procedures in Japan 1989*. Yakugyo Jiho Co. Ltd., Kanada, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan
- [33] H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat: Trends in the development of chiral drugs. *Drug discovery today* 9 (2004) 105–110
- [34] Bernreuther, A.; Epperlein, U.; Koppenhoefer, B.: Enantiomers: Why they are important and how to resolve them. in Marsili, R. (Ed.): *Techniques for Analyzing Food Aroma*, Marcel Dekker, New York (1997) 143–207
- [35] Koppenhoefer, B.; Behnisch, R.; Epperlein, U.; Holzschuh, H.: Enantiomeric Odor Differences and Gas Chromatographic Properties of Flavors and Fragrances. *Perfumer & Flavorist* 19 (1994) 1–14
- [36] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Schlunk, R.: Information Technology for Enantiomer Separation of Flavours and Fragrances. *Chim. Oggi* 14 (1996) 43–48
- [37] Koppenhoefer, B.; Behnisch, R.; Bernreuther, A.; Epperlein, U.; Holzschuh, H.; Pierrot-Sanders, J.: Différences énantiomériques des odeurs et propriétés chromatographiques en phase gazeuse des arômes et parfums. *Rivista Italiana Eppos*, 13èmes Journées Internationales Huiles Essentielles (1994) 782–805
- [38] Ohloff, G.; Maurer, B.; Winter, B.; Giersch, W.: Structural and configurational dependence of the sensory process in steroids. *Helv. Chim. Acta* 66 (1983)
- [39] Ohloff, G.: Stereochemistry-activity relationships in human odor sensation: The triaxial rule. in van der Starre, H. (Ed.): *Olfaction and Taste VII*, IRL Press Ltd., London (1980) 3
- [40] Ohloff, G.; Vial, C.; Wolf, H. R.; Job, K.; Jégou, E.; Polonsky, J.; Lederer, E.: Stereochemistry-odor relationships in enantiomeric ambergris fragrances. *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1932
- [41] Ohloff, G.; Winter, B.; Fehr, C.: Chemical classification and structure-odour relationships. *Perfumes* 287 (1991)

- [42] Acree, T. E.; Nishida, R.; Fukami, H.: Odor thresholds of the stereoisomers of methyl jasmonate. *J. Agric. Food Chem.* 33 (1985) 425
- [43] Maier, N. M.; Franco, P.; Lindner, W.: Separation of enantiomers: needs, challenges, perspectives. *J. Chromatogr. A* 906 (2001) 3–33
- [44] Schurig, V.: Contributions to the theory and practice of the chromatographic separation of enantiomers. *Chirality* 17 (2005) S205–S226
- [45] Szejtli, J.: Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chem. Rev.* 98 (1998) 1743–1753
- [46] French, D.; O Pulley, A.; Effenberger, J. A.; Rougvie, M. A.; Abdullah, M.: Studies on the Schardinger Dextrins. XII. The Molecular Size and Structure of the delta-, epsilon-, zeta-, and eta-Dextrins. *Arch. Biochem. Biophys.* 111 (1965) 153–160
- [47] Loftsson, T.; Brewster, M. E.: *Pharmaceutical Technology Europe* May (1997) 26–34
- [48] Wenz, G.: *Angew. Chem.* 106 (1994) 851–870
- [49] Mifune, A.; Shima, A.: *J. Synth. Org. Chem. Jap.* 35 (1977) 116
- [50] Szejtli, J.: *Stärke* 29 (1976) 26
- [51] Anonymus: *beta-Cyclodextrin*. Chinoïn Pharmazeutische und Chemische Fabriken Ltd., Laboratorium für biochemische Forschung, Budapest (1979)
- [52] Schurig, V.; Juvancz, Z.; Nicholson, G. J.; Schmalzing, D.: *J. High Resolut. Chromatogr.* 14 (1991) 58–62
- [53] König, W. A.; Lutz, S.; Mischnick-Lübbecke, P.; Brassat, B.; von der Bey, E.; Wenz, G.: *Stärke* 40 (1988) 472–476
- [54] Han, D. M.; Han, Y. I.; Armstrong, D. W.: *J. Chromatogr.* 441 (1988) 376–381
- [55] Ward T. J.; Armstrong D. W.: Improved cyclodextrin chiral phases: a comparison and review. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 9 (1986) 407

- [56] *Datenbank Chirbase/LC*, Prof. Dr. C. Roussel, Universität Aix-Marseille III, Frankreich
- [57] Subramanian, G. (Ed.): *A Practical Approach to Chiral Separations by Liquid Chromatography*, VCH, Weinheim (1994)
- [58] Valkó, K. (Ed.): *Separation Methods in Drug Synthesis and Purification, Handbook of Analytical Separations*, Vol. 1, Amsterdam (2000)
- [59] Juvancz, Z.: *pers. Mitteilung*
- [60] Juvancz, Z.; Szejtli, J.: The role of cyclodextrins in chiral selective chromatography, *TrAC, Trends Anal. Chem.* 21 (2002)
- [61] Schurig, V.: Gas Chromatography – Chiral Separations. in *Encyclopedia of Separation Science*, Academic Press, London (2000) 2349–2358
- [62] Schurig, V.: Separation of Enantiomers by Gas Chromatography – Review. *J. Chromatogr. A* 906 (2001) 275–299
- [63] Schurig, V.: Practice and Theory of Enantioselective Complexation Gas Chromatography. *J. Chromatogr. A* 965 (2002) 315–356
- [64] Schurig, V.: Chiral Separations Using Gas Chromatography. *TrAC, Trends Anal. Chem.* 21 (2002) 647–661
- [65] Schurig, V.: Gas Chromatography – Chiral Separations. in *Encyclopedia of Analytical Science*, 2nd Edition Vol. 3, Academic Press, London (2004) 152–161
- [66] *Datenbank Chirbase/GC*, Arbeitsgruppe Koppenhoefer, E-mail: prof@koppenhoefer.com
- [67] a) Gil-Av, E.; Feibush, B.; Charles-Sigler, R.: Separation of enantiomers by gas liquid chromatography with an optically active stationary phase. *Tetrahedron Lett.* (1966) 1009–1015; b) Frank, H.; Nicholson, G. J.; Bayer, E.: *J. Chromatogr. Sci.* (1977) 174–176
- [68] Bayer, E.; Allmendinger, H.; Enderle, G.; Koppenhoefer, B.: Anwendung von D-Chirasil-Val bei der gaschromatographischen Analytik von Enantiomeren. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 321 (1985) 321–324

- [69] Bodenhöfer, K.; Hierlemann, A.; Seemann, J.; Gauglitz, G.; Christian, B.; Koppenhoefer, B.; Göpel, W.: Chiral Discrimination in the Gas Phase Using Different Transducers: Thickness Shear Mode Resonators and Reflectometric Interference Spectrometry. *Anal. Chem.* 69 (1997) 3058–3068
- [70] Bodenhöfer, K.; Hierlemann, A.; Seemann, J.; Gauglitz, G.; Koppenhoefer, B.; Göpel, W.: Chiral discrimination using piezoelectric and optical gas sensors. *Nature* 387 (1997) 577–580
- [71] Koppenhoefer, B.; Brendle, H.-G.: The Compass Model of L-LDH Stereoselectivity: Emil Fischer's "Schlüssel und Schloss" revisited. *ESF Research Conference on Supramolecular Chemistry: 100 Years Schloss-Schlüssel-Prinzip: Molecular Recognition from Biology to Materials*, Mainz (Germany), Aug 11–16 (1994)
- [72] Koppenhoefer, B.; Trettin, U.: Is it possible to affect the enantiomeric composition by a simple distillation process? *Fresenius Z. Anal. Chem.* 333 (1989) 750
- [73] Koppenhoefer, B.; Trettin, U.; Christian, B.: Evolution of Enantioselectivity at the Liquid Gas Interface. *Gordon Conference "Origin of Life"*, Ventura (CA), Jan 7–12 (1996)
- [74] Koppenhoefer, B.; Muschalek, V.; Hummel, M.; Bayer, E.: Determination of the Enhancement of the Enantiomeric Purity during Recrystallization of Amino acids. *J. Chromatogr.* 477 (1989) 139–145
- [75] Schurig, V.; Schmalzing D.; Schleimer M.: Enantiomer separation on immobilized Chirasil-Metal and Chirasil-Dex by gas chromatography and supercritical fluid chromatography. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 987–989
- [76] Fischer P.; Aichholz R.; Bölz U.; Juza M.; Krimmer S.: Polysiloxane-bound permethyl-beta-cyclodextrin – a chiral stationary phase with broad application in gas-chromatographic enantiomer separation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 427–429
- [77] Schurig, V.: Chiralität und die Bedeutung chromatographischer Enantiomerentrennungen – von Bildern und Spiegelbildern. *Highchem hautnah, Aktuelles aus der Analytischen Chemie – GDCh, Wochenschau Analytik* 9 (2006) 104–105. <http://www.aktuelle-wochenschau.de/2005>
- [78] Schurig, V.; Bürkle, W.: *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7573

- [79] Koppenhoefer, B.: *Dissertation*, Universität Tübingen (1980)
- [80] Schurig V.; Betschinger F.: Metal-mediated enantioselective access to unfunctionalized aliphatic oxiranes: prochiral and chiral recognition. *Chem. Rev.* 92 (1992) 873–888
- [81] Lin, B.; Bayer, E.; Muschalek, V.; Koppenhoefer, B.: Thermodynamic Analysis of the Enantiomer Resolution of TFA-Ala-OMe, TFA-Ala-Ala-OMe, and TFA-Ala-Ala-Ala-OMe by Gas Chromatography on Chirasil-Val. *Sci. Sinica, Series B* (1990) 917–924; *Science in China, Series B* 34 (1991) 769–776 (English version)
- [82] Koppenhoefer, B.: *unveröffentlicht*
- [83] Koppenhoefer, B.; Bayer, E.: Chiral Recognition in the Gas Chromatographic Analysis of Enantiomers on Chiral Polysiloxanes. in Bruner, F. (Ed.): *The Science of Chromatography*, Elsevier, Amsterdam (1985) 1–42
- [84] Schleuder M.; Dürrbeck, A.; Jira, T.: Zur direkten gaschromatographischen Enantiomerentrennung von Arzneistoffracematen. *Pharmazie* 53 (1998) 381–386
- [85] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Schwierskott, M.: Enantioseparation of Four-Membered Rings by Gas Chromatography; an Overview. *Fresenius J. Anal. Chem.* 359 (1997) 107–114
- [86] Schwedt, G.: *Taschenatlas der Analytik*, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1992) 182
- [87] Virtanen, R.; Kivalo, P.: Quantitative High-Voltage Zone Electrophoresis Method. *Suom. Kemistilehti B* 42 (1969) 182–184
- [88] Virtanen, R.; Näntö, V.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 27 (1971) 27–30
- [89] Virtanen, R.: Zone Electrophoresis in a Narrow-Bore Tube Employing Potentiometric Detection. Theoretical and Experimental Study. *Acta Polytech. Scand., Chem. Incl. Metall. Ser.* 123 (1974) 1–67
- [90] Hjertén, S.: *Arkiv Kemi* 13 (1958) 151–157
- [91] Wistuba D.; Schurig, V.: Enantiomer Separation of Chiral Pharmaceuticals by Capillary Electrochromatography. *J. Chromatogr. A* 875 (2000) 255–276

- [92] Wistuba D.; Schurig, V.: Recent Progress in Enantiomer Separation by Capillary Electrochromatography. *Electrophoresis* 21 (2000) 4136–4158
- [93] Kang, J.; Wistuba, D.; Schurig, V.: Recent Progress in Enantiomeric Separation by Capillary Electrochromatography. *Electrophoresis* 23 (2002) 4005–4021
- [94] Wistuba, D.; Kang, J.; Schurig, V.: Chiral Separation by Capillary Electrochromatography Using Cyclodextrin Phases. in Gübitz, G.; Schmid, M. G. (Eds.): *Methods in Molecular Biology, Vol. 243: Chiral Separations: Methods and Protocols*, Humana Press, Inc., Totowa, NJ, Chapter 24 (2004) 401–409
- [95] Wistuba, D.; Banspach, L.; Schurig, V.: Enantiomeric Separation on Cyclodextrin-Modified Silica Monoliths by Capillary Electrochromatography. *Electrophoresis* 26 (2005) 2019–2026
- [96] Wistuba, D.; Schurig, V.: Comparison of Monolithic Approaches for Enantioselective Capillary Electrochromatography Involving Cyclodextrins. *J. Sep. Sci.* 29 (2006) 1344–1352
- [97] Heuermann, M.; Blaschke, G.: Chiral Separation of Basic Drugs Using Cyclodextrins as Chiral Pseudo-Stationary Phases in Capillary Electrophoresis. *J. Chromatogr.* 648 (1993) 267–274
- [98] Lin, B.; Ji, Y.; Chen, Y.; Epperlein, U.; Koppenhoefer, B.: Separation of Drug Enantiomers by Capillary Electrophoresis: alpha-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *Chromatographia* 42 (1996) 106–110
- [99] Schmid, M. G.; Guebitz, G.: Capillary Zone Electrophoretic Separation of the Enantiomers of Dipeptides Based on Host-Guest Complexation with a Chiral Crown Ether. *J. Chromatogr. A* 709 (1995) 81–88
- [100] Gassmann, E.; Kuo, J. E.; Zare, R. N.: Electrokinetic Separation of Chiral Compounds. *Science* 230 (1985) 813–814
- [101] Wren, S. A. C.; Rowe, R. C.: Theoretical Aspects of Chiral Separation in Capillary Electrophoresis I. Initial Evaluation of a Model. *J. Chromatogr.* 603 (1992) 235–241

- [102] Rawjee, Y. Y.; Vigh, G.: A Peak Resolution Model for the Capillary Electrophoretic Separation of the Enantiomers of Weak Acids with Hydroxypropyl beta-Cyclodextrin-Containing Background Electrolytes. *Anal. Chem.* 66 (1994) 619–627
- [103] Terabe, S.; Shibata, M.; Miyashita, Y.: Chiral Separation by Electrokinetic Chromatography with Bile Salt Micelles. *J. Chromatogr.* 480 (1989) 403–411
- [104] Dobashi, A.; Ono, T.; Hara, S.; Yamaguchi, J.: Optical Resolution of Enantiomers with Chiral Mixed Micelles by Electrokinetic Chromatography. *Anal. Chem.* 61 (1989) 1984–1986
- [105] Mayer, S.; Schurig, V.: Enantiomer Separation by Electrochromatography on Capillaries Coated with Chirasil-Dex. *J. High Resolut. Chromatogr.* 15 (1992) 129–131
- [106] Li, S.; Lloyd, D. K.: Direct Chiral Separations by Capillary Electrophoresis Using Capillaries Packed with an  $\alpha$ -Acid Glycoprotein Chiral Stationary Phase. *Anal. Chem.* 65 (1993) 3684–3690
- [107] Liu, L.; Nussbaum, M. A.: Systematic screening approach for chiral separations of basic compounds by capillary electrophoresis with modified cyclodextrins. *J. Pharm Biomed. Anal.* 19 (1999) 679–694
- [108] *Datenbank Chirbase/CE*, Arbeitsgruppe Koppenhoefer, E-mail: prof@koppenhoefer.com
- [109] Otsuka, K.; Terabe, S.: Enantiomeric Resolution by Micellar Electrokinetic Chromatography with Chiral Surfactants. *J. Chromatogr.* 515 (1990) 221–226
- [110] Armstrong, D. W.; Rundlett, K. L.; Chen, J.-R.: Evaluation of the Macrocyclic Antibiotic Vancomycin as a Chiral Selector for Capillary Electrophoresis. *Chirality* 6 (1994) 496–509
- [111] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Christian, B.; Ji, Y.; Chen Y.; Lin, B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part I. gamma-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *J. Chromatogr. A* 717 (1995) 181–190
- [112] Lin B.; Zhu X.; Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.: Investigation of 123 Chiral Drugs by Cyclodextrin-Modified Capillary Electrophoresis. *LC-GC* 15 (1997) 40–46

- [113] Koppenhoefer, B.; Zhu X.; Epperlein, U.; Lin B.: Separation of Drug Enantiomers by Capillary Electrophoresis: alpha-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent, Part 9. *GIT* (1997) 99–101
- [114] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Zhu X.; Lin B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 4. Hydroxypropyl-gamma-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *Electrophoresis* 18 (1997) 924–930
- [115] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Schlunk, R.; Zhu X.; Lin B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 5. Hydroxypropyl-alpha-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *J. Chromatogr. A* 793 (1998) 153–164
- [116] Lin B.; Zhu X.; Epperlein, U.; Schwienskott, M.; Schlunk, R.; Koppenhoefer, B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 6. Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *J. High Resolut. Chromatogr.* 21 (1998) 215–224
- [117] Lin, B.; Zhu X.; Wuerthner, S.; Epperlein, U.; Koppenhoefer, B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 8. beta-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *Talanta* 46 (1998) 743–749
- [118] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Zhu X.; Lin, B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 7: Gamma-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *Chirality* 10 (1998) 548–554
- [119] Zhu X.; Lin, B.; Epperlein, U.; Koppenhoefer, B.: Enantiomeric Resolution of Some Nonsteroidal Antiinflammatory and Anticoagulant Drugs Using beta-Cyclodextrins by Capillary Electrophoresis. *Chirality* 11 (1999) 56–62
- [120] Zhu X.; Lin, B.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Koppenhoefer, B.: Separation of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 10. Permethyl-alpha-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *Electrophoresis* 20 (1999) 1878–1889
- [121] Koppenhoefer, B.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Zhu X.; Lin, B.: Review: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis in the Presence of Neutral Cyclodextrins. *J. Chromatogr. A* 875 (2000) 135–161

- [122] Koppenhoefer, B.; Jakob, A.; Zhu X.; Lin, B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 12. Permethyl-gamma-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *J. High Resolut. Chromatogr.* 23 (2000) 413–429
- [123] Guttman, A.: Novel Separation Scheme for Capillary Electrophoresis of Enantiomers. *Electrophoresis* 16 (1995) 1900–1905
- [124] Palmarsdottir, S.; Edholm, L.-E.: Capillary Zone Electrophoresis for Separation of Drug Enantiomers using Cyclodextrins as Chiral Selectors. Influence of Experimental Parameters on Separation. *J. Chromatogr. A* 666 (1994) 337–350
- [125] Issaq, H. J.: Comparison of Chiral Separations in Capillary Zone Electrophoresis with Other Methods. *Instrument. Sci. Technol.* 22 (1994) 119–149
- [126] Sepaniak, M. J.; Cole, R. O.; Clark, B. K.: Use of Native and Chemically Modified Cyclodextrins for the Capillary Electrophoretic Separation of Enantiomers. *J. Liq. Chromatogr.* 15 (1992) 1023–1040
- [127] Epperlein, U.: Experimente zu intermolekularen Struktur-Eigenschafts-Beziehungen und Auswertung mit neuronalen Netzen. *Dissertation*, Universität Tübingen (1996)
- [128] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Christian, B.; Lin B., Ji Y., Chen Y.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part III. beta-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *J. Chromatogr. A* 735 (1996) 333–343
- [129] Penn, S. G.; Bergstroem, E. T.; Goodall, D. M.; Loran, J. S.: Capillary Electrophoresis with Chiral Selectors: Optimization of Separation and Determination of Thermodynamic Parameters for Binding of Tioconazole Enantiomers to Cyclodextrins. *Anal. Chem.* 66 (1994) 2866–2873
- [130] Penn, S. G.; Goodall, D. M.; Loran, J. S.: Differential Binding of Tioconazole Enantiomers to Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin Studied by Capillary Electrophoresis. *J. Chromatogr.* 636 (1993) 149–152
- [131] Rogan, M. M.; Altria, K. D.; Goodall, D. M.: Enantiomeric Separation of Salbutamol and Related Impurities Using Capillary Electrophoresis. *Electrophoresis* 15 (1994) 808–817
- [132] Koshland Jr, D. E.: *Sci. Am.* 229 (1973) 52

- [133] Kirby, D. M.; Nguyen, T. V.; Vigh, G.: *Anal. Chem.* 69 (1997) 4419
- [134] Gasteiger, J. (Ed.): *Handbook of Chemoinformatics: From Data to Knowledge (Representation of Molecular Structures)*, Wiley-VCH, 1st edition (2003)
- [135] McCulloch, W. S.; Pitts, W.: A Logical Calculus of the Ideas Immanent in the Nervous Activity. *Bull. Math. Biophys.* 5 (1943) 115–133
- [136] Pitts, W.; McCulloch, W. S.: How We Know Universals: The Perception of Auditory and Visual Forms. *Bull. Math. Biophys.* 9 (1947) 127
- [137] Hebb, D. O.: *The Organization of Behavior*. Wiley, New York, USA (1949)
- [138] Hopfield, J. J.: Neural Networks and Physical Systems with Emergent Collective Computational Abilities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79 (1982) 2554–2558
- [139] Rumelhart, D. E.; Hinton, G. E.; Williams, R. J.: Learning Internal Representations by Error Propagation. in Rumelhart, D. E.; McClelland (Ed.): *Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructures of Cognition, Vol. 1*. MIT Press, Cambridge, MA, USA (1986) 318–362
- [140] Aleksander, I.: Fleshing out Intelligent Machines. *Nature* 376 (1995) 564
- [141] Freedman, D. H.: A Romance Blossoms between Gray Matter and Silicon. *Science* 265 (1994) 889–890
- [142] Spitzner, M.: Neuronale Netzwerke. *Med. Monatsschr. Pharm.* 17 (1994) 329–341
- [143] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U. (Eds.): *Chemie und Informatik: Terra incognita oder das Land der unbegrenzten Möglichkeiten?* Shaker-Verlag, Aachen (1997)
- [144] Zupan, J.; Gasteiger, J.: *Neural Networks for Chemists. An Introduction*. VCH, Weinheim (1993) 37
- [145] Rumelhart, D.: The Architecture of Mind: A Connectionist Approach. in Posner, M. (Ed.): *Foundations of Cognitive Science*. MIT Press, Cambridge, MA, USA (1989) 133–159

- [146] Speckmann, H.: Analyse von fraktalen Dimensionen und Parallelisierung von Kohonens Selbstorganisierender Karte. *Dissertation*, Universität Tübingen (1995)
- [147] Cechin, A. L.; Epperlein, U.; Rosenstiel, W.; Koppenhoefer, B.: The Extraction of Sugeno Fuzzy Rules from Neural Networks. Rules and Networks. in Andrews, R.; Diederich, J. (Eds.): *Proceedings of the Rule Extraction from Trained Artificial Neural Networks Workshop*. Queensland University of Technology, Queensland, Australia (1996) 16–24
- [148] Cechin, A. L.; Epperlein, U.; Rosenstiel, W.; Koppenhoefer, B.: The Extraction of Sugeno Fuzzy Rules from Neural Networks. in Verleysen, M. (Ed.): *Proceedings of ESANN '96 – 44th European Symposium on Artificial Neural Networks*. D facto publications, Brussels, Belgium (1996) 49–54
- [149] Cechin, A. L.; Epperlein, U.; Rosenstiel, W.; Koppenhoefer, B.: Fuzzy Rules Extraction from Neural Networks Applied to Molecular Recognition. Solving Engineering Problems with Neural Networks. in Bulsari, A. B.; Kallio, S.; Tsaptsinos, D. (Eds.): *Proceedings of the EANN '96 – Engineering Applications of Artificial Neural Networks*. Systemiteknikan seura ry, Finland (1996) 107–110
- [150] Ludwig, L.; Epperlein, U. Kuge, H.-H., Federl, P.; Koppenhoefer, B.; Rosenstiel, W.: Classification of 'Fingerprints' of Process Control Monitoring-Data with Self-Organizing Maps. in: *Proceedings of the EANN '97 – Engineering Applications of Artificial Neural Networks* (1997) 107–111
- [151] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Göppert, J.; Rosenstiel, W.; Zhu, X.; Lin, B.: Klassifizierung von zwischenmolekularen Wechselwirkungen mit einem Kohonen-Netz. in Koppenhoefer, B.; Epperlein, U. (Eds.): *Chemie und Informatik: Terra incognita oder das Land der unbegrenzten Möglichkeiten?* Shaker-Verlag, Aachen (1997) 45–56
- [152] Cechin, A. L.; Epperlein, U.; Koppenhoefer, B.; Göppert, J.; Rosenstiel, W.: Extraktion von Fuzzy-Regeln für die Klassifizierung und Vorhersage von Moleküleigenschaften. in Koppenhoefer, B.; Epperlein, U. (Eds.): *Chemie und Informatik: Terra incognita oder das Land der unbegrenzten Möglichkeiten?* Shaker-Verlag, Aachen (1997) 57–67

- [153] Koppenhoefer, B.; Wuerthner, S.; Ludwig, L.; Rosenstiel, W.; Kuge, H.-H., Hummel, M.; Federl, P.: Analysis of Electrical Test Data Using a Neural Network Approach. 1997 IEEE/SEMI Advanced Semiconductor Manufacturing Conference, *ASMC 97 Proceedings* (1997) 37–41
- [154] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Göppert, J.; Rosenstiel, W.: Classification of Molecular Properties in Nonlinear Optics by a Kohonen Map. *Software Entwicklung* (1997) 219–225
- [155] Ludwig, L.; Pelz, E.; Kessler, M.; Sinderhauf, W.; Koppenhoefer, B., Rosenstiel, W.: Prediction of functional yield of chips in semiconductor industry applications. 1998 Engineering Benefits from Neural Networks, *EANN 98 Proceedings* (1998) 157–160
- [156] Lawrence, J.: *Neuronale Netze. Computersimulation biologischer Intelligenz*. Systema, München (1992) 83–86
- [157] Kohonen, T.: Self-Organized Formation of Topologically Correct Feature Maps. *Biol. Cybernet.* 43 (1982) 59–69
- [158] Kohonen, T.: *Self-Organizing Maps*. Volume 30 of Springer Series in Information Science. Springer, Berlin, Heidelberg (1995)
- [159] Zupan, J.; Gasteiger, J.: *Neural Networks for Chemists. An Introduction*. VCH, Weinheim (1993) 83–87
- [160] Gasteiger, J.; Li, X.; Rudolph, C.; Sadowski, J.; Zupan, J.: Representation of Molecular Electrostatic Potentials by Topological Feature Maps. *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 4608–4620
- [161] Gasteiger, J.; Li, X.: Abbildung elektrostatischer Potentiale muscarinischer und nicotinischer Agonisten mit künstlichen Neuronalen Netzen. *Angew. Chem.* 106 (1994) 671–674
- [162] Speckmann, H.; Raddatz, G.; Rosenstiel, W.: Improvement of Learning Results of the Selforganizing Map by Calculating Fractal Dimensions. *Proceedings of the European Symposium on Artificial Neural Networks (ESANN)*, Brussels, Belgium (1994) 251–256

- [163] Bauer, H.-U.; Pawelzik, K. R.: Quantifying the Neighborhood Preservation of Self-Organizing FeatureMaps. *IEEE Trans. Neur. Networks* 3 (1992) 570–578
- [164] Pirkle, W. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 4294
- [165] Wenz, G.: *pers. Mitteilung*
- [166] Holzgrabe, U.; Wawer, I.; Diehl, B. (Eds.): *NMR Spectroscopy in Drug Development and Analysis*. Wiley–VCH, Weinheim (1999)
- [167] Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 2703
- [168] Colquhoun, I. J.; Goodfellow, B. J.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* (1994) 1803–1807; Sawada, M. et al.: *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 7381–7388
- [169] Wenz, G.; von der Bey, E.: in J. Szejtli (Hrsg.): *Proceed. 4th Intern. Symp. on Cyclodextrins*, Reidel Publ. (1988)
- [170] Wenz, G.: An Overview of Host-Guest Chemistry and its Application to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin. Drug Invest.* 19 (2000) 21–25
- [171] Wenz, G.; Höfler, T.; Wehrle, S.; Schneider, M.: Inclusion of pharmaceutical drugs in cyclodextrins as measured by titration microcalorimetry. *Polym. Prep. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* 39 (1998) 202–203
- [172] Freire, E.; Mayorga, O. L.; Straume, M.: *Anal. Chem.* 62 (1990) 950
- [173] Indyk, L.; Fisher, H. F.: *Methods Enzymology* 295 (1998) 350
- [174] van Gunsteren, W. F.; Berendsen, H. J. C.: Moleküldynamik-Computersimulationen; Methodik, Anwendung und Perspektiven in der Chemie. *Angew. Chem.* 102 (1990) 1020–1055
- [175] Oostenbrink, C.; van Lipzig, M. M. H.; van Gunsteren, W. F.: Applications of molecular dynamics simulations in drug design. in Taylor, J. B.; Triggler, D. J. (Eds.): *Comprehensive Medicinal Chemistry II* Vol. 4, Computer-Assisted Drug Design. Elsevier, Amsterdam (2007) 651–668

- [176] DiNola, A.; Berendsen, H. J. C.; Edholm, O.: *Macromolecules* 17 (1984) 2044
- [177] Li, Z.; Scheraga, H. A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 (1987) 6611
- [178] Braun, W.; Go, N.: *J. Mol. Biol.* 186 (1985) 611
- [179] van Gunsteren, W. F.; Berendsen, H. J. C.: *Mol. Phys.* 34 (1977) 1311
- [180] Otwinowski, Z.; Schevitz, R. W.; Zhang, R. G.; Lawson, C. L.; Joachimiak, A.; Marmorstein, R. Q.; Luisi, B. F.; Sigler, P. B.: *Nature* 335 (1988) 321
- [181] Lautz, J.; Kessler, H.; van Gunsteren, W. F.; Weber, H. P.; Wenger, R. M.: *Biopolymers* 29 (1990) 1669–1687
- [182] Abraham, F. F.; Rudge, W. E.; Auerbach, D. J.; Koch, S. W.: *Phys. Rev. Lett.* 52 (1984) 445
- [183] Hansson, T.; Oostenbrink, C.; van Gunsteren, W. F.: Molekular dynamics simulations. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 12 (2002) 190–196
- [184] Koehler, J. E. H.; Saenger, W.; van Gunsteren, W. F.: *J. Biomol. Struct. Dyn.* 6 (1988) 181–198
- [185] Lawtrakul, L.; Viernstein, H.; Wolschann, P.: *Int. J. Pharm.* 256 (2003) 33–41
- [186] Ivanov, P. M.; Salvatierra, D.; Jaime, C.: *J. Org. Chem.* 61 (1996) 7012–7017
- [187] Amato, M. E.; Lipkowitz, K. B.; Lombardo, G. M.; Pappalardo, G. C.: *J. Chem. Soc., Perkin Trns.* 2 (1996) 321–325
- [188] Zubiaur, M.; Jaime, C.: *J. Org. Chem.* 65 (2000) 8139–8145
- [189] Salvatierra, D.; Sánchez-Ruiz, X.; Garduño, R.; Cervelló, E.; Jaime, C.; Virgili, A.; Sánchez-Ferrando, F.: *Tetrahedron* 56 (2000) 3035–3041
- [190] Varady, J.; Wu, X.; Wang, S.: *J. Phys. Chem. B* 106 (2002) 4863–4872

- [191] Koppenhoefer, B.; Rosenstiel, W.; Lin, B.: *Separation of Enantiomers: From Data to Knowledge*. Hongkong Baptist University, Hongkong, Oct. 5 (1998)
- [192] Jakob, A.: *Dissertation*, Universität Tübingen (2000)
- [193] Zhu X.: Study on Chiral Capillary Electrophoresis. *Dissertation*, Dalian Institute of Chemical Physics Chinese Academy of Sciences (1999)
- [194] Schlunk, R.: *Dissertation*, Universität Tübingen (in Vorbereitung)
- [195] Wuerthner, S.: Wechselwirkung von Arzneimitteln mit Cyclodextrinen: Experimente und Simulationen. *Diplomarbeit*, Universität Tübingen (1997)
- [196] Noe, C. R.: *Chem. Ber.* 115 (1982) 1576–1590
- [197] Noe, C. R.; Knollmüller, M.; Ettmayer, P.; Gärtner, P.; Letschnig, M.: *Österr. Chem. Z.* 91 (1991) 36–41
- [198] Brendle, H.-G.: *Dissertation*, Universität Tübingen (1996)
- [199] Schwierskott, M. O.: *Dissertation*, Universität Tübingen (1998)
- [200] Eliel, E. L.; Wilen, S. H.: *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley & Sons Inc., New York (1994)
- [201] Kirby, A. J.: *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen. Reactivity and Structure*. Concepts in Organic Chemistry 15, Springer Verlag, Berlin (1983)
- [202] Noe, C. R.; Knollmüller, M.; Gärtner, P.; Mereiter, K.; Steinbauer, G.: *Liebigs Ann. Chem.* (1996) 1015–1021
- [203] Noe, C. R.: *Chem. Ber.* 115 (1982) 1591
- [204] Jangg, E.: *Dissertation*, Technische Universität Wien (1990)
- [205] Steinbauer, G.: *Dissertation*, Technische Universität Wien (1985)

- [206] Gmeiner, G.: *Dissertation*, Technische Universität Wien (1992)
- [207] Koppenhoefer, B.: Eine graphische Moleküldatenbank zur Enantiomerentrennung. *GIT* 42 (1998) 716
- [208] Wuerthner, S.; Koppenhoefer, B.: Elektronisches Publizieren aus dem Blickwinkel des Chemikers. in Koppenhoefer, B.; Epperlein, U. (Eds.): *Chemie und Informatik: Terra incognita oder das Land der unbegrenzten Möglichkeiten?* Shaker-Verlag, Aachen (1997) 17
- [209] Koppenhoefer, B.; Nothdurft, A.; Stiebler, M.; Trettin, U.: Database CHIRBASE/GC for chiral separation by gas chromatography. *Cyclodextrin News* 7 (1993) 273–275
- [210] Koppenhoefer, B.; Behnisch, R.; Piras, P.; Roussel, C.: Ein schneller Weg zur Enantiomerentrennung. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 41 (1993) 340–344
- [211] Koppenhoefer, B.; Nothdurft, A.; Stiebler, M.; Trettin, U.; Piras, P.; Popescu, C.; Roussel, C.: Lohnt sich eine graphische chromatographische Moleküldatenbank? What are the Merits of a Graphical Chromatographic Molecular Database? *GIT* 37 (1993) 225–230
- [212] Koppenhoefer, B.; Nothdurft, A.; Pierrot-Sanders, J.; Piras, P.; Popescu, C.; Roussel, C.; Stiebler, M.; Trettin, U.: CHIRBASE, a Graphical Molecular Database on the Separation of Enantiomers by Liquid-, Supercritical Fluid-, and Gas Chromatography. *Chirality* 5 (1993) 213–219
- [213] Koppenhoefer, B.; Behnisch, R.; Nothdurft, A.; Trettin, U.; Pierrot-Sanders, J.; Piras, P.; Popescu, C.; Roussel, C.: CHIRBASE, eine Faktendatenbank zur chromatographischen Enantiomerentrennung. *Mitteilungsblatt der Fachgruppe Chemie-Information-Computer der Gesellschaft Deutscher Chemiker (Frankfurt a. M., FRG)* 26 (1993) 19–30
- [214] Koppenhoefer, B.; Behnisch, R.; Nothdurft, A.; Stiebler, M.; Trettin, U.; Pierrot-Sanders, J.; Piras, P.; Popescu, C.; Roussel, C.: CHIRBASE, eine molekulare graphische Datenbank zur Trennung von Enantiomeren im Chembase-Format. in Ziessow, D (Ed.): *Software-Entwicklung in der Chemie* 7, Springer-Verlag, Berlin (1993) 217–225

- [215] Koppenhoefer, B.; Trettin, U.: CHIRBASE, a Graphic Database for the Resolution of Enantiomers by Gas Chromatography. *Rivista Italiana Eppos*, 11èmes Journées Internationales Huiles Essentielles (1992) 104–110
- [216] Koppenhoefer, B.; Graf, R.; Holzschuh, H.; Nothdurft, A.; Trettin, U.; Piras, P.; Roussel, C.: CHIRBASE, a Molecular Database for the Separation of Enantiomers by Chromatography. *J. Chromatogr. A* 666 (1994) 557–563

## 8 Abstract

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der systematischen Aufklärung von zwischenmolekularen Wirt-Gast-Wechselwirkungen von Arzneistoffen mit Cyclodextrinen. In einem sich trichterförmig verengenden Erkenntnisprozeß wird im ersten Schritt eine breite Datenbasis von Kapillarelektrophorese-Daten von 86 chiralen Arzneistoffen mit 3 nativen CDs ( $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ) sowie 11 CD-Derivaten gewonnen. Sowohl die Trennfaktoren der Enantiomeren ( $\alpha_m$ ) als auch die Retardierungsfaktoren ( $R_m$ ) zeigen eine charakteristische Abhängigkeit von der molekularen Struktur der Arzneistoffe. Statistische Auswertungen werden durch künstliche Neuronale Netze, insbesondere Selbstorganisierende Karten vom Kohonen-Typ, ergänzt.

Sechs besonders aussagefähige Arzneistoffe werden in Gegenwart von nativem  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -CD physikalischen Messungen unterworfen. Die Kernresonanzspektroskopie liefert Komplexstöchiometrien und orts aufgelöste Bindungskonstanten  $K$ . Die Mikrokalorimetrie liefert exaktere  $K$ -Werte, sowie die thermodynamischen Daten  $-\Delta H^0$ ,  $T\Delta S^0$  und  $-\Delta G^0$ .

Mit  $\alpha$ -CD dominiert die Bindungsenthalpie  $-\Delta H^0$ , mit  $\gamma$ -CD die (positive) Bindungsentropie  $T\Delta S^0$ , und mit  $\beta$ -CD liegen die Daten dazwischen. Der Mechanismus mit  $\gamma$ -CD ist mit biomolekularen Vorgängen an Enzymen und Rezeptoren vergleichbar. Im System [Oxomemazine + Cyclodextrin ( $\alpha$ ,  $\beta$  bzw.  $\gamma$ ) + 138 Wassermoleküle] bestätigen MD-Simulationen die zuvor aufgestellten mechanistischen Hypothesen. Dabei werden je nach Ringgröße des CD unterschiedliche Bindungsgeometrien beobachtet.

Diese Vielzahl an experimentellen Befunden kann nur mit molekülgraphischen Datenbanken verwaltet werden.

Die sehr umfangreiche Studie des Wirt-Gast-Systems in wäßrigem Puffer wird ergänzt durch gaschromatographische Enantiomerentrennungen von 15 Arzneistoffen an einer aprotischen polysiloxangebundenen Cyclodextrinphase.

Außerdem wird die Synthese eines trägergebundenen Reagens auf der Basis des „Noe-Lactols“ beschrieben, das als „chiraler Schwamm“ fungieren kann.

The thesis deals with a systematic investigation of intermolecular host-guest-interactions between drugs and cyclodextrins. In a concise process of narrowing down a flood of data into the essential information, we started with a myriad of data on the capillary electrophoresis of 86 different chiral drugs in the presence of either one of three native CDs ( $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , respectively) and 11 derivatives thereof. Both the separation factors of the enantiomers ( $\alpha_m$ ) and the retardation factors ( $R_m$ ) showed characteristic patterns related to the molecular structure of the drug molecules. Statistical analyses were supplemented by Artificial Neural Networks, in particular, Self-Organizing Maps of the Kohonen type.

Six drugs of particular interest were selected, and investigated further in the presence of native  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -CD, respectively. Nuclearmagnetic Resonance Spectroscopy delivered complex stoichiometry and proton-related binding constants  $K$ . Microcalorimetry furnished more precise  $K$ -values, and also thermodynamic parameters of interaction, such as  $-\Delta H^0$ ,  $T\Delta S^0$  and  $-\Delta G^0$ .

In the presence of  $\alpha$ -CD, the interaction is dominated by the enthalpy term, whereas with  $\gamma$ -CD the entropy term becomes the driving force; with  $\beta$ -CD, the situation lies in between of the aforementioned. The mechanism with  $\gamma$ -CD compares to biomolecular interactions encountered in enzymes and receptors, respectively. The system [Oxomemazine + cyclodextrin ( $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , respectively) + 138 H<sub>2</sub>O molecules] was investigated by Molecular Dynamics Simulations, hereby confirming all preliminary hypotheses. For each ring size of cyclodextrin, a different model of interaction was observed.

All experimental data were stored and processed by molecular graphics databases.

This detailed and profound study of the given host-guest-system in aqueous buffer was complemented by the enantiomer resolution by gas chromatography of 15 chiral drugs on an aprotic polysiloxane-bound cyclodextrin phase.

Moreover, the synthesis of a solid phase chiral agent on basis of “Noe-Lactol”, functioning as a “chiral sponge”, was described.



Meine akademische Ausbildung verdanke ich folgenden Hochschullehrern:

E. Bayer<sup>†</sup>, D. Christen, H. Eckstein, G. Gauglitz, J. Gelinek<sup>†</sup>, W. Göpel<sup>†</sup>, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, M. Hanack, V. Hoffmann, W. Jaeger, G. Jung, S. Kemmler-Sack<sup>†</sup>, B. Koppenhoefer, K.-A. Kovar, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, H. A. Mayer, U. Nagel, W. Nakel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann<sup>†</sup>, G. Pausewang, H. Pommer, B. Rieger, A. Rieker, V. Schurig, F. F. Seelig, H. Stegmann, J. Strähle, H. Suhr, W. Voelter, K.-P. Zeller, C. Ziegler



## Publikationen

- [a] Wuerthner, S.: Wechselwirkung von Arzneimitteln mit Cyclodextrinen: Experimente und Simulationen. *Diplomarbeit*, Universität Tübingen (1997)
  
- [b] Wuerthner, S.; Koppenhoefer, B.: Elektronisches Publizieren aus dem Blickwinkel des Chemikers. in Koppenhoefer, B.; Epperlein, U. (Eds.): *Chemie und Informatik: Terra incognita oder das Land der unbegrenzten Möglichkeiten?* Shaker-Verlag, Aachen (1997) 5–28
  
- [c] Koppenhoefer, B.; Wuerthner, S.; Ludwig, L.; Rosenstiel, W.; Kuge, H.-H., Hummel, M.; Federl, P.: Analysis of Electrical Test Data Using a Neural Network Approach. 1997 IEEE/SEMI Advanced Semiconductor Manufacturing Conference, *ASMC 97 Proceedings* (1997) 37–41
  
- [d] Lin, B.; Zhu X.; Wuerthner, S.; Epperlein, U.; Koppenhoefer, B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 8. beta-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *Talanta* 46 (1998) 743–749
  
- [e] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Zhu X.; Lin, B.: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 7: Gamma-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *Chirality* 10 (1998) 548–554
  
- [f] Zhu X.; Lin, B.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Koppenhoefer, B.: Separation of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 10. Permethy-alpha-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *Electrophoresis* 20 (1999) 1878–1889
  
- [g] Koppenhoefer, B.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Zhu X.; Lin, B.: Review: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis in the Presence of Neutral Cyclodextrins; Part 11 in a Series: Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)-beta-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent. *J. Chromatogr. A* 875 (2000) 135–161

## Abstracts

- [h] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Wuerthner, S.; Rosenstiel, W.; Cechin, A.; Lin, B.; Zhu, X.: Rules on Enantiomer Separation: Retrieval, Classification and Prediction, Application to Chiral Drugs. *The Chiral Conference, Cancun (Mexico)*, Jun 11–14 (1997)
- [i] Koppenhoefer, B.; Epperlein, U.; Wuerthner, S.; Rosenstiel, W.: Retrieval, Classification and Prediction of Enantiomer Separation in CE and GC. *Frederick Conference on Capillary Electrophoresis, Frederick (MD), USA*, Oct 20–22 (1997)
- [j] Koppenhoefer, B.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Rosenstiel, W.: Human vs. Artificial Intelligence for Retrieval, Classification and Prediction of Enantiomer Recognition. *10th Int. Symp. on Chiral Discrimination (ISCD '98), Wien (Austria)*, Aug 30–Sept 2 (1998)
- [k] Koppenhoefer, B.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Rosenstiel, W.; Zhu, X.; Lin, B.: Creating Knowledge on the Separation of Enantiomers of Drugs. *Twenty-first International Symposium on Capillary Chromatography and Electrophoresis, Utah (USA)*, Jun 20–24 (1999)
- [l] Koppenhoefer, B.; Jakob, A.; Wuerthner, S.; Rosenstiel, W.; Lin, B.: Creating Knowledge on the Separation of Enantiomers of Drugs. *APCE 2000, Hong Kong (China)*, Jun 14–17 (2000)





Die Arbeit „Diskriminierung von Enantiomeren mit chiralen Selektoren“ wurde selbstverlegt durch Stefan Würthner, Pulsstr. 28, D-70794 Filderstadt.







