

Reader

mit Hintergrundinformationen
zum Thema

Cyclodextrine

von

Martin Gröger, Eva Katharina Kretzer und Andreas Woyke

Juli 2001



Science Forum an der Universität Siegen
Didaktik der Chemie
Adolf-Reichwein-Straße 2
57068 Siegen
science.forum@chemie.uni-siegen.de
<http://www.science-forum.de>

Inhaltsverzeichnis:

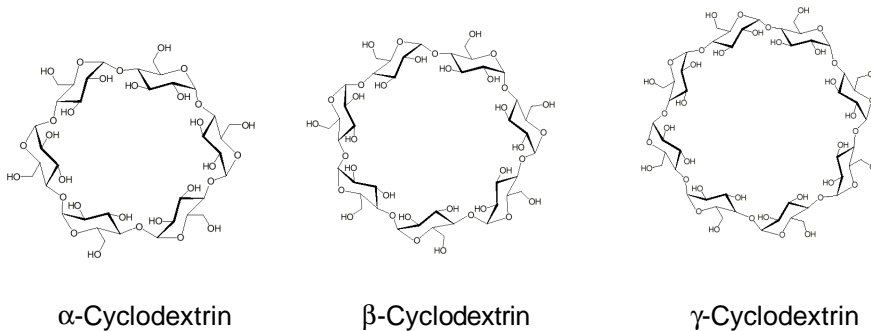
1. Gewinnung, Struktur und Eigenschaften.....	3
1.1 Name.....	3
1.2 Geschichtliches.....	3
1.3 Gewinnung.....	4
1.4 Struktur.....	6
1.5 Eigenschaften.....	9
1.6 Derivate.....	11
1.7 Toxizität.....	12
2. Komplexbildung.....	15
2.1 Bildung des Komplexes.....	15
2.2 Dissoziation des Komplexes.....	17
2.3 Methoden zur Herstellung fester Komplexe.....	18
2.4 Reinigung und Auftrennung der Komplexe.....	19
3. Anwendungen von Cyclodextrinen.....	21
3.1 Wirkungsprinzipien.....	21
3.2 Anwendungsbereiche.....	22

1. Gewinnung, Struktur und Eigenschaften

1.1 Name

Cyclodextrine sind „ringförmige Abbauprodukte von Stärke“. Sie werden gelegentlich auch nach dem Stärkebestandteil „Amylose“ *Cycloamylosen*, nach der Sammelbezeichnung „Glucane“ für Polymere der Glucose *Cycloglucane* oder nach ihrem „Entdecker“ *Schardinger-Dextrine* genannt. Etwas flapsig werden sie auch als „molekulare Zuckertüten“ bezeichnet¹.

Den Ring aus sechs Glucoseeinheiten nennt man α -Cyclodextrin, den aus sieben β -Cyclodextrin und den aus acht γ -Cyclodextrin.



1.2 Geschichtliches

Cyclodextrine wurden zuerst 1891 von Villiers isoliert. Im Jahre 1903 charakterisierte Schardinger sie als cyclische Oligosaccharide. Zwischen 1911 und 1935 war der Deutsche Pringsheim ein führender Forscher auf diesem Gebiet. Er zeigte, dass Cyclodextrine in wässrigen Lösungen stabile Komplexe mit anderen Substanzen bilden. Erst 1950 bestimmten Freudenberg und Cramer die Molekulargewichte der einzelnen Cyclodextrine. Cramer beschäftigte sich näher mit dem Thema und veröffentlichte 1954 ein Buch über die Einschlussverbindungen der Cyclodextrine. Für die damalige Zeit war der Einschluss von Verbindungen ohne Ausbildung chemischer Bindungen eine neuartige Vorstellung, die nicht von allen Wissenschaftlern sofort akzeptiert wurde.

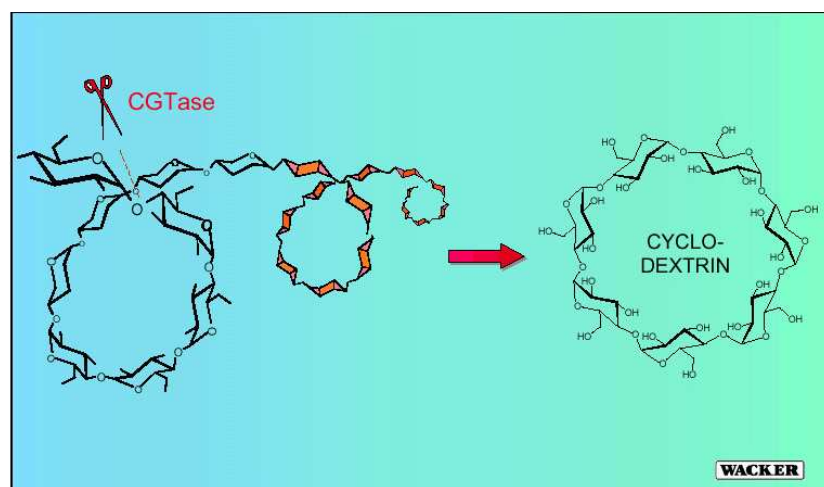
¹ Hirsenkorn, R. (1994), 6-9.

Für lange Zeit galten Cyclodextrine dann eher als Kuriosität ohne großen technischen Nutzen. Seit etwa 30 Jahren werden Cyclodextrine und ihre Anwendungen intensiver erforscht².

1.3 Gewinnung

Cyclodextrine erhält man durch enzymatischen Abbau von Stärke. Die dafür eingesetzten Enzyme nennt man Cyclodextrin-Glycosyltransferasen (CGTasen). Die zuerst entdeckte CGTase stammt aus einem Bazillus namens *Bacillus macerans*. Mit dieser CGTase erhält man ein Gemisch von α -Cyclodextrin, β -Cyclodextrin und γ -Cyclodextrin, bei dem das β -Cyclodextrin mengenmäßig bei weitem überwiegt. Durch dieses Verfahren kann aus Maisstärke technisch β -Cyclodextrin produziert werden.

In der Abbildung ist schematisch dargestellt, wie diese Enzyme (CGTasen) Stücke aus der helikal gewundenen Struktur der Stärke „heraus schneiden“ und zu einem ringförmigen Oligosaccharid mit 6 bis 8 Glucoseeinheiten verbinden.



Schematische Darstellung der enzymatischen Wirkung der CGTasen³

Dass sich insbesondere diese Ringgrößen bilden, ergibt sich aus der Tatsache, dass eine Windung der Amylose-Helix aus 6 oder 7 Glucoseeinheiten besteht. Zudem können Ringe mit weniger als 6 Glucoseeinheiten aus sterischen Gründen nicht gebildet werden.

² Buschmann, H.-J. (1998), 554-561.

³ Internet-Adresse von Wacker: siehe Linkliste im Anhang.

Höhere Homologe können zwar auch synthetisiert werden, lassen sich aber kaum mehr auftrennen. In der Literatur wurden bisher Cyclodextrine mit 9 bis 17 Glucoseeinheiten beschrieben (δ -, ϵ - bis μ -Cyclodextrin). Wahrscheinlich können CGTasen sogar mehrere hundert Einheiten zu Ringen verknüpfen. Die Komplexierungseigenschaften höherer Homologe sind jedoch sehr schlecht (insbesondere, da die eingeschlossenen Wassermoleküle sich energetisch kaum mehr von Molekülen des umgebenden Wassers unterscheiden und so eine Komplexbildung zu keinem wesentlichen Energiegewinn führt; ebenso werden die Gastmoleküle wegen des weiten Hohlraumes nicht mehr eng genug umschlossen).⁴ Um auch α - und γ -Cyclodextrin in hohen Ausbeuten und damit in großen Mengen erhalten zu können, wurde nach Enzymen geforscht, die vor allem diese erzeugen. Man suchte also nach γ -CGTase und α -CGTase.

Beispiel: Gewinnung der γ -CGTase

Zur Auffindung von γ -CGTase wurde aus über 10000 Bodenproben ein Bazillus-Stamm isoliert, der γ -CGTase erzeugt. In einem nächsten Schritt wurde aus der Erbsubstanz des Bazillus das Gen identifiziert, das für die Produktion des Enzyms verantwortlich ist.

Dann wurde die Nucleotid-Sequenz dieses Proteins bestimmt. Dabei fanden die Forscher eine Sequenz aus 671 Aminosäuren und eine molare Masse von 75300 u. Diese Folge ähnelte erwartungsgemäß denen der α -CGTase und der β -CGTase.

Das Gen für die γ -CGTase wurde in ein Bakterium eingepflanzt (eine mutierte Sorte von *Escherichia coli*). Das Bakterium mit der neuen Erbsubstanz wurde nun in ein Kulturmedium gegeben. Hier vermehrte es sich, produzierte das gewünschte Enzym und schied es aus. Durch Zentrifugieren wurde die Bakterienmasse abgetrennt. Der Überstand enthielt die γ -CGTase und konnte direkt zur Herstellung von γ -Cyclodextrin aus Stärke eingesetzt werden. Man erhielt ein Produktgemisch, in dem noch α -Cyclodextrin und β -Cyclodextrin in kleinen Anteilen vorlagen. Die Trennung gelang durch Zugabe eines Stoffes (Hexacyclodecenon, eine Komponente des Moschusduftes), mit dem nur γ -Cyclodextrin einen in Wasser schwer löslichen Komplex bildet, der dann abgeschieden werden konnte.

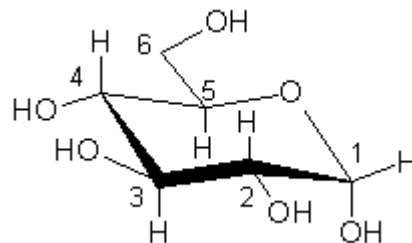
⁴ Unter <http://www.xray.chem.rzg.nl/Gallery/Cgtadyn.htm> findet man eine Simulation, die zeigt, wie CGTase aus einer linearen Oligosaccharidkette γ -Cyclodextrin bildet.

Bei der Gewinnung von Cyclodextrinen müssen also folgende Schritte durchlaufen werden:

1. Kultivierung von Mikroorganismen, die CGTasen produzieren
2. Trennung, Aufkonzentrierung und Reinigung der Enzyme
3. Einwirkung der Enzyme auf Stärke
4. Trennung der Cyclodextrine aus der Mischung, Reinigung und Kristallisation

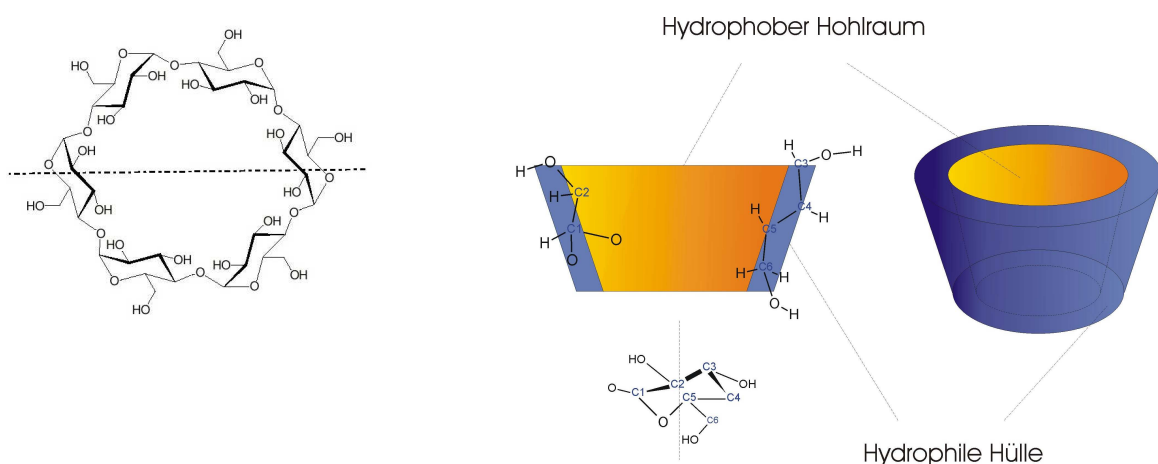
1.4 Struktur der Cyclodextrine

Wie bei den Stärkebestandteilen Amylopektin und Amylose handelt es sich auch bei den Cyclodextrinen um mehrere Glucoseeinheiten, die α -1,4-glykosidisch verknüpft sind. Die Glucosemoleküle ordnen sich in der „Sessel“-Form so an, dass die „Sitzflächen“ der „Sessel“ in etwa parallel zur Achse des Cyclodextrins stehen.



α -D-Glucose-Molekül in der „Sesselkonformation“

Damit ergibt sich ein unterer Teil mit den Ring-Sauerstoffatomen und den C5-Atomen der Glucosemoleküle. Deshalb stehen die Hydroxymethylengruppen (mit den primären Hydroxylgruppen) auch alle nach unten. Im mittleren Bereich liegen die Kohlenstoffatome und Sauerstoffatome der α -1,4-glykosidischen Bindungen zwischen den Glucoseeinheiten. Im oberen Teil befinden sich die Kohlenstoffatome 2 und 3 der Glucosemoleküle mit ihren – also den sekundären - Hydroxylgruppen.



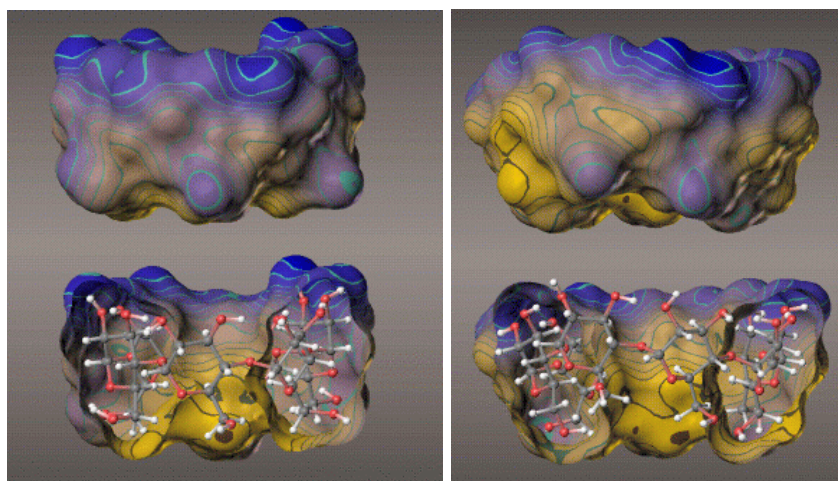
Schematische Darstellung des molekularen Aufbaus der Cyclodextrine

Auf der Seite der primären Hydroxylgruppen (unten) ist der Innenraum enger, da sie frei rotieren können und dadurch den Innendurchmesser effektiv verringern⁵. Durch diese Anordnung ergibt sich eine konusförmige Gesamtstruktur des Cyclodextrin-Moleküls. (Die Struktur des Moleküls bzw. das Molekül selbst wird daher in vielen Veröffentlichungen schematisch als Konus dargestellt.)⁶

Die nicht-bindenden Elektronenpaare der glykosidischen Sauerstoff-Brückenatome zeigen nach innen. Dies führt zu einer hohen Elektronendichte und verleiht dem Innenraum anteilig den Charakter einer Lewis-Base.

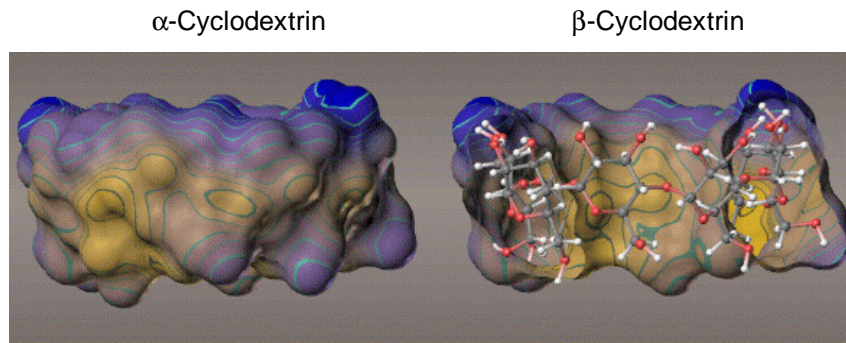
Durch die Stellung der Hydroxylgruppen an den Rändern besteht im Inneren ein hydrophober Hohlraum und außen ein hydrophiler Bereich. Das Molekül ist damit *endolipophil* und *exolipophob*.

Beim β -Cyclodextrin bilden Hydroxylgruppen an den C2- und C3-Atomen benachbarter Glucoseeinheiten Wasserstoffbrückenbindungen. Dies führt zu einer Verminderung der Energie des Cyclodextrins und damit zu einer Stabilisierung. Andererseits können diese Hydroxylgruppen nicht mehr mit Wassermolekülen des umgebenden Wassers wechselwirken. Dadurch ergibt sich eine weniger negative Hydratationsenthalpie und eine geringere Wasserlöslichkeit (β -Cyclodextrin löst sich deutlich schlechter in Wasser als α - und γ -Cyclodextrin). Die Substitution einer dieser Hydroxylgruppen führt – auch bei hydrophoben Substituenten wie Methoxy- oder Ethoxygruppen – zu einem deutlichen Anstieg der Wasserlöslichkeit (von Methyl- β -CD lösen sich bei 25 °C 300 g in 100 ml Wasser, von β -Cyclodextrin nur 1,85 g!).



⁵ Szejtli, J. (1982), 24.

⁶ Siehe molcad-Bilder im Internet: Adresse siehe Linkliste im Anhang.



γ -Cyclodextrin: MolCad-Bilder⁷

Cyclodextrinmoleküle sind chiral. Daher kann man geeignete Derivate wie sulfatierte Cyclodextrine auch gut zur Auftrennung von Enantiomergemischen einsetzen.

	Molekulargewicht [u]	Hohlraumdurchmesser [Å]	Hohlraumhöhe [Å]	Außendurchmesser [Å]	Hohlraumvolumen [ml/mol]	Wassermoleküle im Käfig
α -Cyclodextrin	972	4,7-5,3	7,9	13,7	174	6
β -Cyclodextrin	1135	6,0-6,5	7,9	15,3	262	11
γ -Cyclodextrin	1297	7,5-8,3	7,9	16,9	472	17

Molekulare Größen von Cyclodextrinen

Neben den Cyclodextrinen sind bereits andere Cyclooligosaccharide synthetisiert und identifiziert worden, z. B. Cycloaltrine, Cyclomannine, Cycloalline⁸ und Cyclofructose⁹.

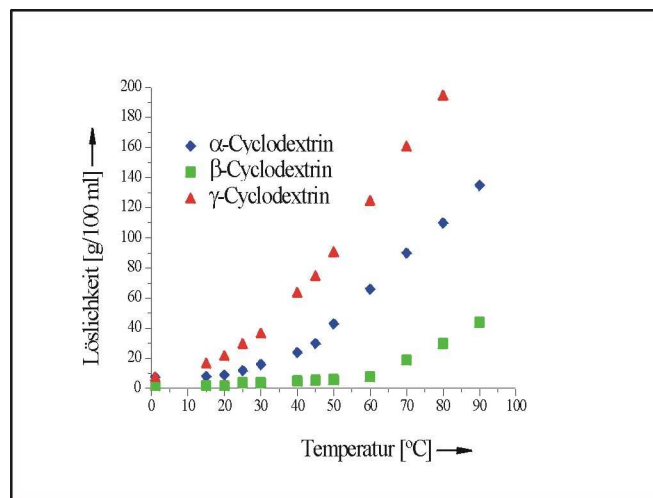
⁷ Siehe molcad-Bilder im Internet: Adresse siehe Linkliste im Anhang.

⁸ Immel, S. et al., in: Ninth International Symposium on Cyclodextrins (1998).

⁹ Immel, S.; Schmitt, G. E.; Lichtenthaler, F. W. in: Ninth International Symposium on Cyclodextrins, (1998).

1.5 Eigenschaften

Cyclodextrine sind sehr stabil in alkalischen Lösungen. In sauren Medien (kleiner pH 3) werden sie dagegen hydrolysiert. Sie haben keine festen Schmelzpunkte. Thermisch sind sie bis etwa 200 °C stabil. Darüber beginnen sie sich zu zersetzen. Wegen der hydrophilen Hülle sind sie relativ gut wasserlöslich. Die Löslichkeiten der Cyclodextrine steigen mit der Temperatur.



Löslichkeit der Cyclodextrine in Wasser¹⁰

In Gegenwart organischer Moleküle sinkt die Wasserlöslichkeit durch die Komplexbildung. In Gegenwart von Ethanol gibt es ein Maximum der Löslichkeitskurve, wie die Abbildung zeigt.

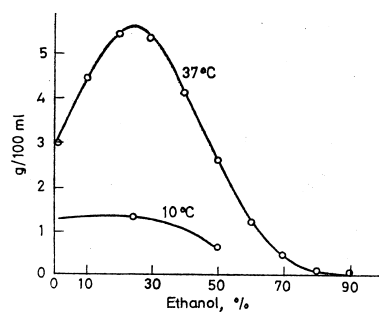


Fig. 1-17. Solubility of β -cyclodextrin in aqueous ethanol (Schlenk and Sand, 1961)

Löslichkeit von β -Cyclodextrin in wässrigem Ethanol¹¹

¹⁰ Internet-Adresse von Wacker: siehe Linkliste im Anhang.

	Löslichkeit in Wasser [g/100 ml]	Kristallwasser- gehalt in Gewichtsprozent	Hydrolyse durch α-Amylase	Schmelzbereich [° C]
α-Cyclodextrin	14,5	10,2	nicht	250-260
β-Cyclodextrin	1,85	13,2-14,5	langsam	255-265
γ-Cyclodextrin	23,2	8,13-17,7	schnell	240-245

Tabelle mit einigen Eigenschaften der Cyclodextrine

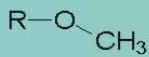

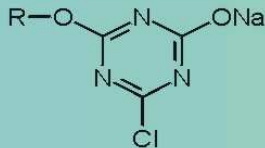
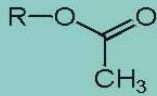
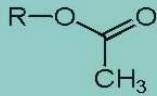
Cyclodextrine sind nicht-reduzierende Kohlenhydrate. Dies lässt sich nachweisen durch Farbreaktionen mit Anthron [9(10H)-Anthracenon]. Die Fehlingsche Probe verläuft negativ.

¹¹ Szejtli, J. (1982), 34.

1.6 Derivate der Cyclodextrine

Um die Eigenschaften der Cyclodextrine zu verbessern, z. B. die Wasserlöslichkeit oder die Reaktivität zu erhöhen, werden die Cyclodextrine chemisch verändert, d. h. man stellt Derivate her.

In der folgenden Tabelle sind einige Derivate mit ihren besonderen Eigenschaften im Vergleich zu den unveränderten Cyclodextrinen aufgelistet:

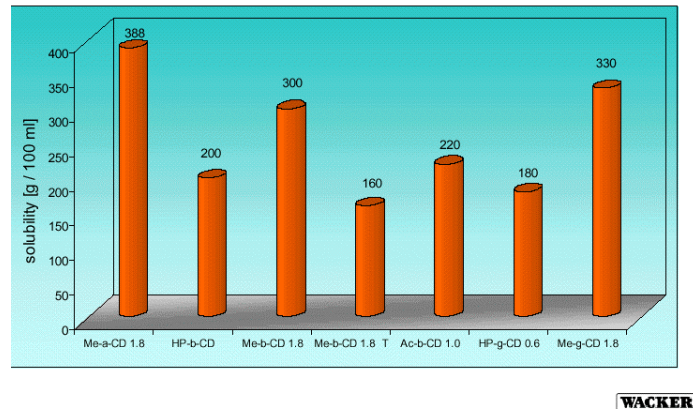
Derivat	Substituent	Besondere Eigenschaften
Methyl- Cyclodextrin (Me-CD)		Gute Wasserlöslichkeit Gute Lösungsvermittlung hydrophober Reagenzien in wässrigen Medien
Hydroxypropyl- Cyclodextrin (HP-CD)		Löslich in organischen Lösungsmitteln
Monochlortriazinyl- β -Cyclodextrin (MCT- β -CD)		Reaktiv (z. B. gegenüber Baumwollfasern)
Acetyl- Cyclodextrin (Ac-CD)		Biologisch abbaubar
Triacetyl- Cyclodextrin (TAc-CD)		Lipophil

In allen Fällen reagieren die Hydroxylgruppen zu Estern bzw. Ethern.

Die Bezeichnung „Me- α -CD 1,8“ bedeutet, dass im Schnitt 1,8 Hydroxylgruppen je Glucoseeinheit zu Methoxygruppen verethert sind.

Die Verteilung und die Größe der Substituenten ist von besonderer Bedeutung für die Komplexierungseigenschaften, insbesondere da die reaktiveren primären Hydroxylgruppen an den C6-Kohlenstoffatomen alle an der kleineren Öffnung, die weniger reaktiven sekundären Hydroxylgruppen alle an der weiteren Öffnung des Cyclodextrinringes liegen. Gerade die Löslichkeit wird entscheidend durch die Derivatisierung beeinflusst.

Während sich von unverändertem β -Cyclodextrin bei 25 °C in 100 ml Wasser nur 1,85 g lösen, lösen sich von Me- β -CD 300 g in 100 ml Wasser, also mehr als das 150-fache. Von Me- α -CD lösen sich bei 25 °C sogar 388 g in 100 ml Wasser.



Vergleich der Löslichkeiten unterschiedlicher Cyclodextrinderivate in Wasser¹²

Für eine selektive Modifizierung von Cyclodextrinen ist die Nucleophilie der drei unterschiedlichen Arten von Hydroxylgruppen bedeutsam. Diejenigen in der 6er-Position zeigen am ausgeprägtesten basische Eigenschaften und wirken meist auch als Nucleophile; d.h. dort werden Elektrophile bevorzugt angreifen. Die Hydroxylgruppen in der 2er-Position reagieren dagegen eher sauer und werden daher als erste deprotoniert. Die Hydroxylgruppen in 3er-Position lassen sich am schlechtesten derivatisieren.

1.7 Toxizität

Die natürlichen Cyclodextrine sind (bis auf γ -Cyclodextrin) weitgehend widerstandsfähig gegen Enzyme der Speicheldrüsen und der Bauchspeicheldrüse. Daher gelangen sie unverändert durch das Verdauungssystem und werden wieder ausgeschieden. Auch die im Verdauungstrakt gebildeten Metabolite oder mögliche Abbauprodukte (also ein oder mehrere Glucoseeinheiten) sind unproblematisch.

Untersuchungen zu Haut- und Augenempfindlichkeit, Einatmen, Erbgutveränderung etc. haben keine negativen Effekte ergeben. Daher werden die natürlichen Cyclodextrine generell als sicher bei oraler und nasaler Einnahme oder bei

¹² Internet-Adresse von Wacker: siehe Linkliste im Anhang.

Verwendung in Zäpfchen angesehen, auch wenn noch nicht für alle ausführliche Toxizitätsdaten vorliegen. Bei diesen Darreichungsformen gelangen sie nicht in die Blutbahn des Menschen.

Speziell für β -Cyclodextrin liegen ausführliche Daten vor, welche die Unbedenklichkeit bescheinigen. Es darf aber keinesfalls intravenös gegeben werden, da es in Verbindung mit Cholesterin Niederschläge bildet, die sich im menschlichen Blutkreislauf fatal auswirken würden.

Andererseits ist β -Cyclodextrin in vielen Ländern der Erde für die orale Einnahme offiziell zugelassen. In den USA hat es 1997 den Status für ein sicheres Nahrungsmittel erhalten, indem es in die so genannte GRAS-Liste (**G**enerally **R**ecognized **A**s **S**afe) aufgenommen wurde. Demnach darf es zu 2 % in Kaugummi, Pudding, Trockensuppen, Backwaren etc. enthalten sein. Der WHO-Standard für die tägliche Aufnahme von β -Cyclodextrin wurde auf 6 mg pro kg Körpergewicht festgelegt.

Die Verwendung von β -Cyclodextrin in Nahrungsmitteln wird in verschiedenen Ländern sehr unterschiedlich geregelt. Während es in den USA, Japan und Südkorea offiziell als Lebensmittelzusatzstoff erlaubt ist, wurde es z. B. in Singapur und Kanada noch nicht zugelassen, in Australien nur zur Extraktion von Cholesterin aus Eiern, in der EU bis vor kurzem nur als Prozesshilfsmittel.

Mit der „*Ersten Verordnung zur Änderung zustoffrechtlicher Vorschriften*“ vom 13. November 2000, die mehrere Richtlinien der EU-Kommission in deutsches Recht umsetzt, wurde β -Cyclodextrin jedoch in die „*Verordnung über die Zulassung von Zusatzstoffen zu Lebensmitteln zu technologischen Zwecken*“ (Zusatzstoff-Zulassungsverordnung – ZZuV) aufgenommen. Es hat damit die E-Nummer **E459** erhalten und darf in „*Lebensmitteln in Tabletten- und Dragéeform*“ mit der Höchstmengenbegrenzung „qs“ eingesetzt werden. Dabei bedeutet „qs“ „*quantum satis*“, d. h. Stoffe dürfen „*nach der guten Herstellungspraxis nur in der Menge verwendet werden, die erforderlich ist, um die gewünschte Wirkung zu erzielen und unter der Voraussetzung, dass der Verbraucher dadurch nicht irregeführt wird*“ (ZZuV, §7, Abs. 2). Des Weiteren darf es als „Trägerstoff“ in Lebensmitteln bis zu einer Menge von 1 g/kg verwendet werden. Nach ZZuV (Anlage 7 zu §5, Abs. 1) gilt: „*Trägerstoffe einschließlich Trägerlösungsmittel sind Stoffe, die verwendet werden, um einen Lebensmittelzusatzstoff zu lösen, zu verdünnen, zu dispergieren oder auf andere Weise physikalisch zu modifizieren, ohne seine technologische Funktion zu*

verändern (und ohne selbst eine technologische Wirkung auszuüben), um dessen Handhabung, Einsatz oder Verwendung zu erleichtern.“

Den GRAS-Status der USA hat inzwischen auch γ -Cyclodextrin erreicht. Die Firma *Wacker* erhielt am 22.9.2000 die Zertifizierung von der zuständigen Behörde, der *Food and Drug Administration*.¹³ Demnach kann γ -Cyclodextrin z. B. in diätetischen Lebensmitteln zur Nahrungsergänzung zur Komplexierung von ungesättigten Fettsäuren mit bis zu 80 % enthalten sein, zur Stabilisierung von Vitaminen sogar bis zu 90 %.

Für HP- β -CD sind ebenfalls umfangreiche Tests durchgeführt worden, die zeigen, dass es sowohl bei oraler wie intravenöser Verabreichung unproblematisch ist. Einige modifizierte Cyclodextrine eignen sich besser für die intravenöse Verwendung, da sie deutlich besser wasserlöslich sind.

¹³ Siehe Linkliste im Anhang.

2. Komplexbildung

2.1 Bildung des Komplexes

Cyclodextrine können mit anderen Molekülen Komplexe bilden. Im Fall der Cyclodextrine spricht man von einer Wirt-Gast-Beziehung.

In seinem Nobel-Vortrag beschreibt Donald J. Cram, der sich Jahre lang mit Wirt-Gast-Verbindungen beschäftigt hat¹⁴, die Beziehungen zwischen Wirt, Gast und Komplex folgendermaßen:

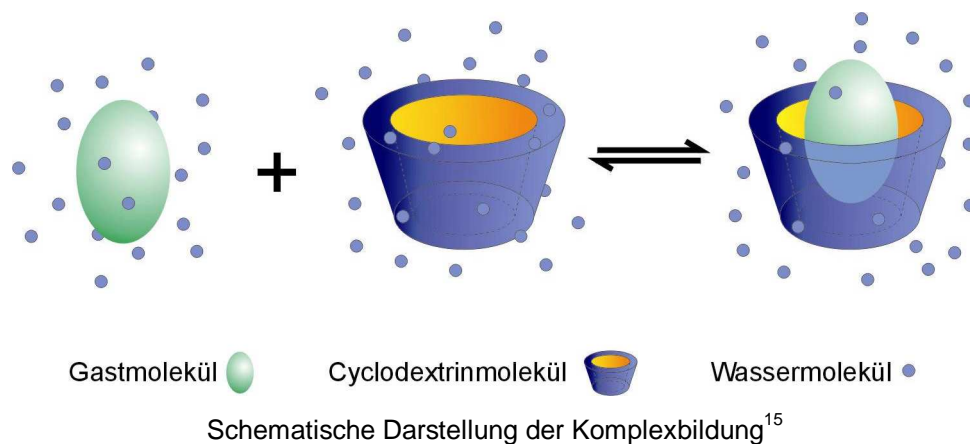
„Komplexe setzen sich aus zwei oder mehr Molekülen zusammen, die durch andere elektrostatische Wechselwirkungen als kovalente Bindungen in einheitlichen strukturellen Beziehungen zusammengehalten werden (...), molekulare Komplexe werden gewöhnlich durch Wasserstoffbrückenbindungen, Ionenpaarung, Metall-Liganden-Bindung, π -Säure- π -Base-Wechselwirkungen, Lösungsmittel-Reorganisation und teilweise gebrochene kovalente Bindungen (in Übergangszuständen) gebunden (...), die hohe strukturelle Organisation wird üblicherweise durch vielfache Bindungen hervorgerufen (...), ein hochstrukturierter molekularer Komplex setzt sich zumindest aus einer Wirt- und einer Gastkomponente zusammen (...), eine Wirt-Gast-Beziehung beinhaltet eine komplementäre stereoselektive Anordnung der Bindungen in Wirt und Gast (...), die Wirtkomponente wird definiert als ein organisches Molekül oder Ion, dessen Bindungen konvergent in den Komplex hinein ragen (...), die Gastkomponente wird definiert als Molekül oder Ion, dessen Bindungen im Komplex divergent verlaufen (...).“

Für die Ausbildung eines Komplexes zwischen Cyclodextrin als Wirtsmolekül und einem Gastmolekül müssen mehrere Bedingungen erfüllt sein:

In erster Linie muss das Gastmolekül mit seiner Größe und Geometrie in den Hohlraum des Cyclodextrins *passen*. Dann müssen *intermolekulare Wechselwirkungen* zwischen Wirt und Gast möglich sein; und es ist zumindest eine geringe Menge *Wasser* erforderlich.

Die Abbildung zeigt schematisch den Vorgang bei der Komplexbildung in Gegenwart von Wasser.

¹⁴ Cram, D. J. (1988), 1041-1146.



Man kann bei der Bildung der Komplexe mehrere Schritte annehmen:

Zunächst nähert sich das Gastmolekül an. Dabei können die hydratisierenden Wassermoleküle aktiv mit den Hydroxylgruppen am Rand des Cyclodextrins wechselwirken. Auf diese Weise schirmen sie womöglich das eintretende hydrophobe Molekül von diesen Hydroxylgruppen ab. Dann werden die Wassermoleküle aus dem Hohlraum entfernt und unter Zunahme der Entropie an das umgebende Wasser abgegeben. Nun bilden sich Wechselwirkungen als van-der-Waals-Kräfte und womöglich Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wirt und Gast aus. Schließlich wird die Hydratstruktur um den Komplex restrukturiert.

Die treibende Kraft der Komplexbildung ist das Auswechseln der Wassermoleküle gegen die hydrophoben Gastmoleküle. Dabei entstehen Wechselwirkungen zwischen unpolaren Molekülteilen von Wirt und Gast und die Ringspannung sinkt, was zu einem stabileren Zustand mit geringerer Energie führt.

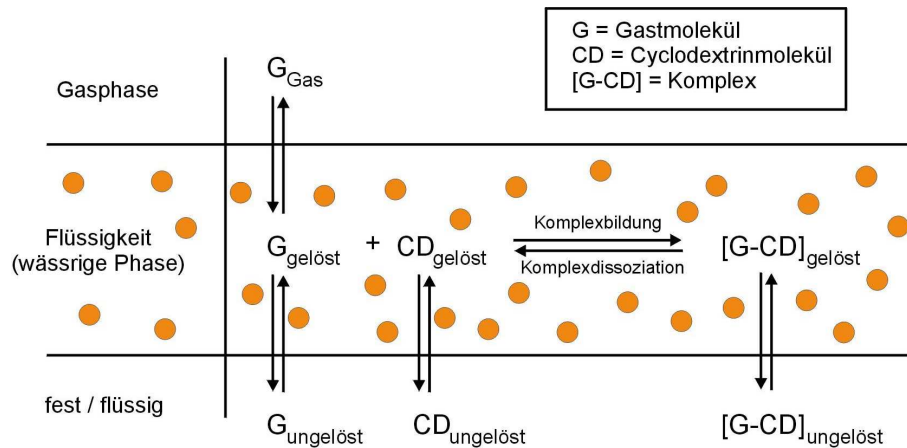
Cyclodextrine sind mit ihren Gastmolekülen nicht durch starke chemische Bindungen verbunden. Es handelt sich im Wesentlichen um van-der-Waals-Kräfte, hydrophobe Wechselwirkungen und möglicherweise Wasserstoffbrückenbindungen. Durch spezifische räumliche Anordnungen können diese so ausgeprägt sein, dass sie die „Stärke“ einer kovalenten Bindung erreichen.

Cyclodextrine lassen sich demnach gut durch physikalische Verfahren wie Dampf- und Lösungsextraktion, bevorzugte Komplexbildung und Ultraschall trennen.

In Lösung stellt sich schnell ein thermodynamisches und kinetisches Gleichgewicht ein¹⁶.

¹⁵ Internet-Adresse von Wacker: siehe Linkliste im Anhang.

¹⁶ Parrish, M. A. (1987), 370.



Schematische Darstellung des dynamischen Gleichgewichtes bei der Komplexbildung¹⁷

Das Verhältnis von Cyclodextrinmolekülen zu Gastmolekülen ist üblicherweise 1:1. Bei einigen Komplexen wird aber mehr Cyclodextrin benötigt.

Das System wird wesentlich durch folgende Faktoren beeinflusst:

- Art des Cyclodextrins
- Veränderungen von
- Konzentration
- Temperatur
- pH-Wert
- Polarität des Lösungsmittels
- Anwesenheit anderer Komponenten

2.2 Dissoziation des Komplexes

Bei der Auflösung des Komplexes finden umgekehrte Vorgänge statt. Hierzu ist daher auch eine gewisse Menge Wasser erforderlich.

Die Dissoziation verläuft üblicherweise schnell, da bei Wasserzugabe die Zahl der Wassermoleküle um den Käfig rasch ansteigt. Trotz einer anfänglichen Energiebarriere für die Dissoziation durch die bestehenden Wechselwirkungen zwischen Wirt- und Gastmolekül überwiegt schnell der Konzentrationsgradient und das Gastmolekül verlässt das Cyclodextrin-Molekül. Durch deren geringe Konzentration in Lösung ist eine erneute Komplexbildung unwahrscheinlich und das freigesetzte Molekül bleibt frei in Lösung oder fällt aus.

¹⁷ Internet-Adresse von Wacker: siehe Linkliste im Anhang.

2.3 Methoden zur Herstellung fester Komplexe

Zur Herstellung fester Cyclodextrin-Komplexe gibt es mehrere Methoden:

2.3.1 Komplexierung in Lösung

Man stellt eine nahezu gesättigte Lösung des Cyclodextrins her, z. B. bei 20 °C pro 100 ml 10,0 g (9,1 Gewichtsprozent) α -Cyclodextrin, 1,5 g (1,48 Gewichtsprozent) β -Cyclodextrin oder 23,0 g (18,7 Gewichtsprozent) γ -Cyclodextrin.

Man gibt eine äquimolare Menge einer Gastkomponente hinzu und rührt bei Raumtemperatur 12 bis 24 Stunden. Die Komplexierung lässt sich durch das „Verschwinden“ der Gastkomponente und / oder Bildung eines Niederschlags verfolgen.

Gelegentlich erhält man eine bessere Komplexierung, wenn man mit höher konzentrierten Lösungen arbeitet, z. B. bei 40-50 °C (α -Cyclodextrin: 24, β -Cyclodextrin: 4,2, γ -Cyclodextrin: 43 Gewichtsprozent). Nach 12 Stunden Rühren kühlt man schnell auf Raumtemperatur und rührt dann weitere 12 Stunden.

Man filtriert, wäscht mit destilliertem Wasser und trocknet das Pulver bei 50 °C im Vakuum oder - falls die Gastkomponente einen hohen Dampfdruck hat - über Silikagel im Exsikkator.

Bei löslichen Komplexen erhält man den festen Komplex z. B. durch Gefriertrocknung des Filtrats.

2.3.2. Komplexierung in Suspension

Diese Methode bietet sich wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit besonders für β -Cyclodextrin an.

Man stellt eine Suspension von 5 Gewichtsprozent bei Raumtemperatur bzw. 10 Gewichtsprozent bei 50 °C her. Man gibt eine äquimolare Menge der Gastkomponente hinzu und verfährt weiter wie bei (2.3.1).

2.3.3. Komplexierung als Paste

Man mischt und knetet in einer Knetmaschine oder mit Mörser und Pistill das Cyclodextrin mit einer möglichst geringen Menge Wasser zu einer Paste (etwa 0,5 mol Cyclodextrin mit 400-500 ml Wasser). Nach Zugabe von 0,5 mol der Gastkomponente (rein oder in wenig Ethanol gelöst) knetet man 3-4 Stunden weiter,

wobei gegebenenfalls etwas Wasser zuzugeben ist, um die Paste knetbar zu halten. Die Komplexbildung zeigt sich in einer Erhöhung der Viskosität. Man trocknet anschließend unter Vakuum bei ca. 50 °C und erhält den Komplex so als Pulver.

2.3.4. Komplexbildung in organischen Lösungsmitteln

Man löst eine äquimolare Menge Cyclodextrin und eine hydrophobe Gastkomponente in einem polaren organischen Lösungsmittel, z. B. Methanol. Man kann auch Cyclodextrin und Gastmolekül in unterschiedlichen Lösungsmitteln lösen und dann mischen. Dann gibt man 2-5 % Wasser hinzu und rührt 6 bis 8 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Pulver im Vakuum getrocknet.

2.4 Reinigung und Auftrennung der Komplexe

2.4.1 Abtrennung aus Lösung¹⁸

β -Cyclodextrin kann mit unterschiedlichen Reagenzien aus wässrigen Lösungen ausgefällt werden. Für eine technische Anwendung muss man β -Cyclodextrin möglichst spezifisch und vollständig abtrennen. Es sollte möglichst vollständig mit Wasser mischbar, nicht sauer, billig und leicht zugänglich sein. Dies sind hohe Anforderungen; sie können nicht alle von einem einzigen Reagenz erfüllt werden.

Für den Laborbetrieb lässt sich p-Xylol oder Toluol verwenden. Dabei bringt p-Xylol die bessere Ausbeute, doch entstehen relativ stabile Emulsionen, die Probleme beim Filtrieren bereiten. Daher verwendet man gewöhnlich Toluol.

γ -Cyclodextrin lässt sich aus einem Gemisch der Cyclodextrine in wässrigem Medium selektiv durch Zugabe von Hexacyclodecenon als Komplex ausfällen.

Beispiel:

Auftrennung einer wässrigen Mischung von α -Cyclodextrin und β -Cyclodextrin:

Mit Cyclohexan werden beide Cyclodextrine als Komplexe gefällt. 26 g werden in 100 ml Wasser auf 70 °C erhitzt, und Cyclohexan (Kp: 80,7 °C) wird abdestilliert. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur fällt der Großteil (11,8 g) des β -Cyclodextrins aus. Die restliche Lösung wird bei intensivem Rühren mit Cyclohexan gemischt, wobei ein α -Cyclodextrin-Cyclohexankomplex ausfällt. In Lösung verbleiben dann etwa 1,3 g α -Cyclodextrin und 2,2 g β -Cyclodextrin.

Reinigung von β -Cyclodextrin:

Man stellt eine 2 %ige Lösung her und lässt sie einige Tage bei Raumtemperatur stehen, damit sich Verunreinigungen absetzen können. Dann filtriert man über einen gesinterten Glasfilter und dampft im Vakuum auf 1/10 des Volumens ein, wobei β -Cyclodextrin auskristallisiert.

2.4.2 Andere Trennverfahren

Cyclodextrine können auch durch chromatographische Verfahren wie z. B. durch Dünnschichtchromatographie mit einem Lösungsmittelgemisch aus n-Butanol, Ethanol und Wasser (4:3:3) getrennt werden. Nach dem Trocknen der Platten können die von den Cyclodextrinen hervorgerufenen Flecken durch Bedampfen mit Iod sichtbar gemacht werden.

¹⁸ Szejtli, J. (1982).

3. Anwendungen von Cyclodextrinen

3.1 Wirkungsprinzipien

Die Anwendungsmöglichkeiten der Cyclodextrine ergeben sich im Wesentlichen aus ihrer Eigenschaft, mit Gastmolekülen Wirt-Gast-Komplexe bilden zu können.

Mit Hilfe dieser Komplexbildung können folgende Effekte erzielt werden¹⁹:

- **Lösungsvermittlung**
 - Steigerung der Wasserlöslichkeit
 - Vermeidung organischer Lösungsmittel
 - Veränderung rheologischer Eigenschaften (Fließeigenschaften unter Kraft-einwirkung)

- **Stabilisierung**
 - gegen Licht, UV-Strahlung
 - gegen thermischen Zerfall
 - gegen Oxidation
 - gegen Hydrolyse

- **Verminderung**
 - der Flüchtigkeit
 - von unangenehmem Geruch
 - von schlechtem Geschmack

- **Selektive Extraktion**
 - zur Reinigung
 - zur Absorption

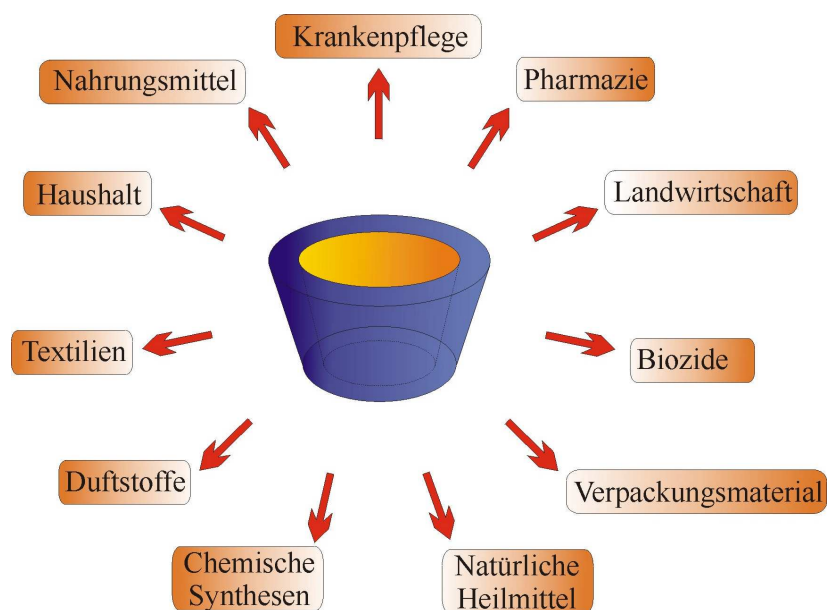
- **Kontrollierte Abgabe**
 - über lange Zeiträume
 - in kontrollierten Dosen

¹⁹ Internet-Adresse von Wacker: siehe Linkliste im Anhang.

- **Fixierung**
- von Flüssigkeiten als Pulver
- **Erhöhung der Bioverfügbarkeit**

3.2 Anwendungsbereiche

Aus den dargestellten Wirkungsprinzipien ergibt sich eine Vielzahl von Anwendungsbereichen, die in folgendem Schema im Überblick dargestellt werden.



3.2.1 Pharmazie

Im Bereich der Pharmazie sind Cyclodextrine und ihre Komplexe mit Wirkstoffen von großer Bedeutung, da viele Wirkstoffe schlecht wasserlöslich sind. Um diese in den wässrigen Systemen des Körpers verteilen zu können, benötigen sie einen Lösungsvermittler. Gelöst lassen sie sich auch besser dosieren als bei Verabreichung in Suspensionen. Zudem werden die Wirkstoffe u. a. gegen Oxidation stabilisiert, ihre Bioverfügbarkeit wird erhöht, nachteilige Geruchs- oder Geschmackseffekte sowie Haut- oder Augenreizungen können aufgehoben werden. Auch können Cyclodextrin-Komplexe Inkompatibilitäten zwischen Wirkstoffen in einem Produkt aufheben. Die molekular eingekapselten Wirkstoffe können nicht miteinander wechselwirken.

Bedeutsam ist auch, dass man über die Cyclodextrin-Komplexe einiger Wirkstoffe eine sukzessive Abgabe über einen längeren Zeitraum erreichen kann.

Bei intravenöser Gabe geeigneter Cyclodextrinderivate (z. B. HP- β -CD) verringern sie das Dosiervolumen und Irritationen, die durch niedrige pH-Werte, organische Lösungsmittel oder durch den Wirkstoff selbst hervorgerufen werden. Letzteres ist besonders bei den sehr reaktiven antikanzerogenen Reagenzien in der Krebsbehandlung bedeutsam, die leicht zu Venenentzündungen und Schmerzen an der Injektionsstelle führen können.

Vom technischen Gesichtspunkt ist interessant, dass man stabile, standardisierbare Zubereitungen herstellen kann, die z. B. als Pulver einfach zu handhaben und zu dosieren sind. Damit ergeben sich für die Unternehmen u. a. verminderte Verpackungs- und Lagerungskosten.

Entwicklung des Einsatzes von Cyclodextrinen in der Pharmabranche

Japanische Pharmaunternehmen brachten als erste Medikamente mit Cyclodextrinen auf den Markt. Das erste Patent wurde 1970 von der Firma *Ono* eingebracht und das Medikament schon bald darauf in Japan verkauft. Der Wirkstoff ist ein Prostaglandin. In den USA ist es bis heute (2001) noch nicht auf dem Markt²⁰.

Erst Mitte der 80er Jahre (also etwa 15 Jahre später) wurde außerhalb Japans ein Medikament mit Cyclodextrinen auf den Markt gebracht, obwohl es schon seit 1971 ein deutsches Patent gab. Die deutsche Firma *Schwarz* stellte in Lizenz von *Ono* mit großem Erfolg in Europa das Prostaglandin-Produkt *Prostavasin®* her.

Erst 1990 kam in Europa durch das italienische Unternehmen *Chiesi Farmaceutici* ein Präparat mit eigenem Patent auf den Markt, *Brexin®* (in Deutschland heute *Brexidol®*) mit dem Wirkstoff *Piroxicam* als schmerzstillendes und entzündungshemmendes Arzneimittel. Die Patente in europäischen Ländern wurden ab 1984 eingereicht. *Chiesi* hat somit in etwa 6 Jahren das Produkt vom Patent zur Marktreife entwickelt. Dies ist für ein Medikament eine kurze Zeit.

Es kamen nun weitere Produkte hinzu, wobei allerdings bis 1996 alle Medikamente nur die natürlichen Cyclodextrine enthielten. Das erste Produkt mit einem modifizierten Cyclodextrin enthielt als Wirkstoff das fungizid wirkende *Itraconazol*. Dieses Medikament wurde inzwischen auch in den USA zugelassen.

Betrachtet man die weltweite Entwicklung, so kann man feststellen, dass sie von zwei unterschiedlichen Haltungen geprägt wurde: Japanische Regierungsbehörden sprachen

²⁰ CTD, Inc.: Internet-Adresse siehe Linkliste im Anhang.

²¹ Ebend.

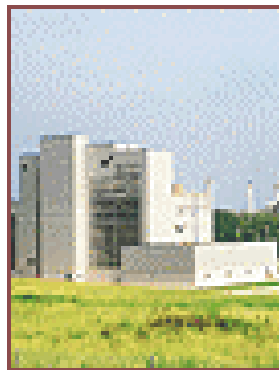
auf „natürliche“ Produkte an. Da Cyclodextrine aus natürlicher Stärke gewonnen wurden, waren toxische Eigenschaften kaum zu erwarten und die Behörden genehmigten schnell und großzügig. So konnten rasch neue Produkte entwickelt werden.

Auf der anderen Seite wurden die global operierenden riesigen Pharmakonzerne der USA durch die Regulierungsbehörden gebremst, die sehr genaue Vorschriften machten. Dies führte zu sehr hohen Kosten für Unbedenklichkeitsstudien für eigentlich natürliche Produkte. Außerdem wurden Untersuchungen von Unternehmen außerhalb der USA nicht akzeptiert.

Die Zurückhaltung der amerikanischen Unternehmen und die starke Isolierung des japanischen Marktes (und der japanischen Kultur) in den 1970er und 1980er Jahren von der übrigen Welt, speziell von den USA und Westeuropa, warf die weltweite Einführung von Medikamenten mit Cyclodextrinen in großem Maßstab um etwa 20 Jahre zurück.

Hinzu kommt ein wirtschaftlicher Faktor. So lange kein ausreichend großer und damit lukrativer Markt für Cyclodextrinprodukte abzusehen war, taten sich Unternehmen schwer, Versuchsanlagen bzw. Produktionsfabriken zu bauen. Zwar forschte das ungarische Unternehmen *Chinoin* Anfang der 1980er Jahre intensiv in diesem Bereich, doch konnte es als Land im Einflussbereich der damaligen UdSSR neu entwickelte Technologien und Produkte außerhalb des Ostblocks kaum verkaufen. Erst nach der Privatisierung und der Kooperation mit dem deutschen Unternehmen *Wacker* beschleunigte sich die Entwicklung neuer Technologien.

Dies geschieht in letzter Zeit in größerem Umfang. So produziert *Wacker* seit 1998 in den USA in einer neu gebauten Fabrik in großem Maßstab Cyclodextrine.



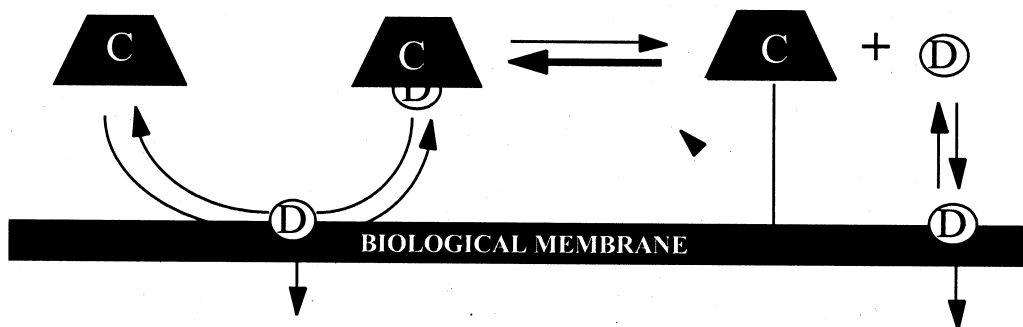
Fabrik von Wacker in Eddyville, Iowa

Die Fabrik wurde in Eddyville gebaut, da man dort sehr guten Zugang zum Rohmaterial Maisstärke hat und auch die Produktionsreste ökonomisch sinnvoll verwerten kann.

Abschließend eine kleine Anekdote: In der Beschreibung des geschichtlichen Verlaufs des Einsatzes von Cyclodextrinen findet sich beim amerikanischen Unternehmen *CTD* folgendes: „Wacker und Chinoin hatten das Problem, wie sie die 70 % der eingesetzten Stärke verwenden sollten, die nicht zu CDs umgesetzt wurden. Chinoin versuchte, sie in Ethanol umzusetzen. Wacker, in *einer typisch deutschen Einstellung*, meinte sie könnten den Prozess so effizient machen, dass sie alle Stärke in CDs umwandelten.“²¹ (Hervorh. v.

Erleichterung des Durchtritts durch biologische Membranen:

Cyclodextrine unterstützen den Durchtritt von Wirkstoffen durch biologische Membranen. Durch ihre Größe und ihre Hydratationshülle durchdringen sie selbst die Membranen nicht. Sie fungieren als Transportmittel, indem sie die komplexierten Wirkstoffmoleküle in einer Lösung zu der relativ lipophilen Membran bringen, wo die Wirkstoffmoleküle direkt – ohne selbst hydratisiert zu werden – in die Membran übergehen können. Das hydrophile Cyclodextrinmolekül verbleibt in der wässrigen Lösung. In der Abbildung ist schematisch ein Gleichgewicht von Cyclodextrin und Wirkstoff in einem wässrigen System an einer biologischen Membran dargestellt.

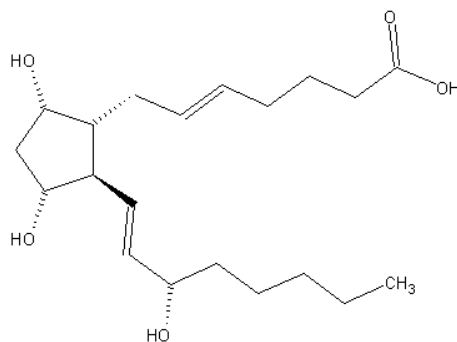


Veranschaulichung der Unterstützungsfunktion des Cyclodextrins²²

Beispiele:

a. Prostaglandine stabilisieren

Als Prostaglandine wird eine Gruppe von Hormonen bezeichnet, die in der Prostata drüse gebildet werden. Formal sind sie Derivate der Prostansäure. Prostaglandine sind ungesättigte Hydroxyfettsäuren mit 20 Kohlenstoffatomen und einem Cyclopentanring mit zwei Seitenketten.



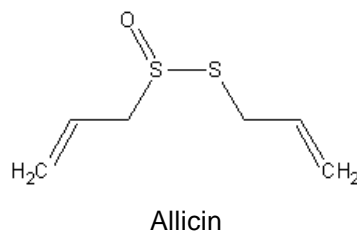
²² Loftsson, T. (1998).

Prostaglandin

Im Körper haben sie eine gefäßerweiternde und blutdrucksenkende Wirkung. Als Medikamente werden sie bei schweren Durchblutungsstörungen (z. B. „Raucherbein“) verordnet. Sie sind instabil und selbst in galenischen Zubereitungen, also in Gemischen mit Hilfsstoffen, nur wenige Monate haltbar. Als Einschlussverbindungen mit Cyclodextrinen können sie jedoch über Jahre gelagert werden. Ein solches Präparat mit α -Cyclodextrin und einem Prostaglandin ist *Prostvasin*²³.

b. Knoblauchpillen

In Knoblauchpillen werden Cyclodextrine eingesetzt, um den unangenehmen Geruch des antibakteriell und antifungizid wirkenden Knoblauch-Wirkstoffes Allicin zu maskieren.



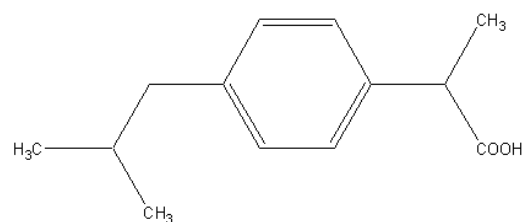
In Deutschland werden z. B. unter dem Namen „Tegra“ von der Firma *Hermes* Knoblauchtabletten vertrieben, die β -Cyclodextrin enthalten.

c. Steigerung der Bioverfügbarkeit

Durch Erhöhung der Löslichkeit von Wirkstoffen können sie häufig leichter vom menschlichen Körper aufgenommen werden.

Ibuprofen

Ibuprofen ist ein Antiphlogistikum (entzündungshemmendes Mittel) und ein Analgetikum (Schmerzmittel). Es ist in Wasser schwer löslich; seine Löslichkeit und damit Verfügbarkeit im wässrigen Medium kann über einen Cyclodextrin-



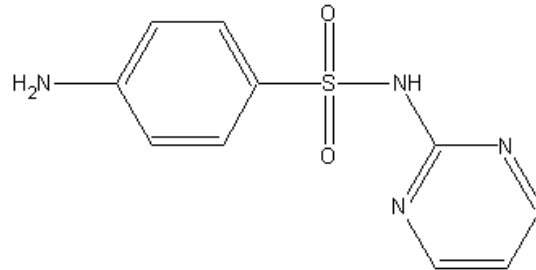
²³ Asche, W. (1990), 50-51.

Komplex deutlich erhöht werden.

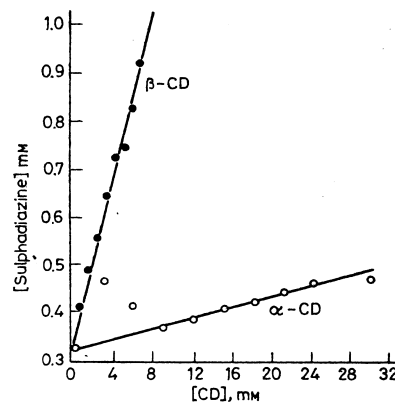
Ibuprofen

Sulfadiazin

Sulfadiazin wird z. B. gegen Salmonellen und Streptokokken eingesetzt. Es ist unlöslich in Wasser und schwerlöslich in einfachen Alkoholen. Durch die Komplexbildung mit β -Cyclodextrin steigt seine Wasserlöslichkeit ganz erheblich (siehe Abbildung unten).



Sulfadiazin



Anstieg der Wasserlöslichkeit von Sulfadiazin in wässrigen Cyclodextrin-Lösungen bei 30 °C²⁴

d. Pulverinhaliergeräte

In neueren Studien werden antiasthmatische Wirkstoff-Cyclodextrin-Komplexe untersucht, die bei der Asthmabehandlung über Pulverinhaliergeräte verabreicht werden sollen.

e. Augentropfen

In Augentropfen und Augensalben verbessern Cyclodextrinkomplexe die Stabilität und Löslichkeit der Wirkstoffe, insbesondere aber vermindern sie die Reizung der Augen. So werden u. a. Komplexe mit Indomethacin oder Flurbiprofen angewendet.

f. Benzaldehyd

Benzaldehyd hat eine Antitumor-Wirkung, z. B. bei Leukämie. Dabei wirkt er bei Zugabe über Infusion, Injektion, Zäpfchen oder Tablette. Außerdem wird er als künstliches Bittermandelöl verwendet. Benzaldehyd ist nicht sehr stabil, sondern oxidiert leicht an der Luft (Autoxidation).

Der Benzaldehyd- β -Cyclodextrin-Komplex eignet sich besonders zur Herstellung von Tabletten.

g. Nitroglycerin

Organische Nitrate sind wichtige Wirkstoffe gegen *Angina pectoris*. Diese Komponenten wie z. B. Nitroglycerin sind jedoch Explosivstoffe und sogar in starken Verdünnungen sehr instabil. Der β -Cyclodextrin-Komplex mit Nitroglycerin hat einen Massenanteil von 15,6 %. Trotzdem ist er explosions sicher und detoniert selbst mit Initiatoren nicht.

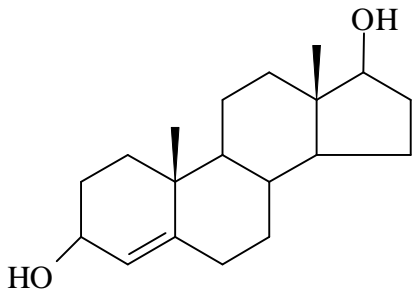
h. Anabolika

Anabolika sind Stoffe, welche die Eiweiß-Produktion im menschlichen Körper anregen. Sie werden therapeutisch bei Eiweißmangelzuständen eingesetzt. Im Leistungssport wurden bzw. werden sie in unerlaubter Weise als Dopingmittel verwendet. Zumeist benutzt man synthetisierte Testosteron-Derivate, bei denen die androgene (männliche Geschlechtsmerkmale hervorrufende) Wirkung zu Gunsten der anabolen vermindert ist.

Testosteron

Im Internet werden einige Produkte angeboten. Bei *netrition.com* findet man z. B. „Cycloplex Pro-Hormone“ von *Sports One*, bei denen Prohormone wie z. B. 4-Androstendiol als β -Cyclodextrinkomplexe angeboten werden.

²⁴ Szejtli, J. (1982), 24.

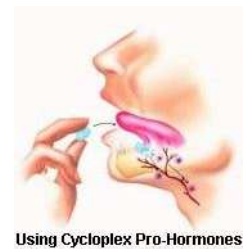
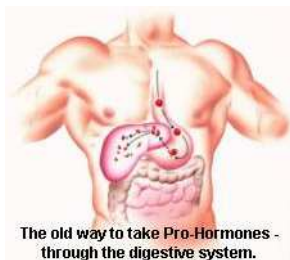


4-Androstendiol



4-Androstendiol als β -Cyclodextrinkomplex in Tablettenform

Der Vorteil beruht auf der vielfach erhöhten Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs. Als Tablette eingenommen und unter der Zunge im Mund behalten, kann er so über die Mundschleimhaut aufgenommen werden und muss nicht über den Verdauungstrakt in die Blutbahn gelangen. Auf diese Weise wird die Leber „umgangen“. Dies soll den Effekt haben, dass die Wirkstoffe über körpereigene Enzyme in Testosteron oder Nortestosteron umgewandelt werden, und zwar vor Eintritt in die Leber, in der sonst ein großer Teil des Wirkstoffs in inaktive Derivate umgewandelt werden würde. Damit wird die Verfügbarkeit des Wirkstoffs im Körper um ein Vielfaches erhöht.



Grafiken zur Veranschaulichung des Aufnahmeweges über das Verdauungssystem bzw. über die Mundschleimhaut nach http://www.netrition.com/cycloplex_page.html

3.2.2 Kosmetik

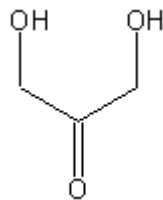
In kosmetischen Zubereitungen werden Cyclodextrine u. a. dazu verwendet, riechende Stoffe zu maskieren. Andererseits dringen komplexierte Wirkstoffe aus Salben tiefer in die Haut.

Beispiele:

a. Selbstbräuner

Sonnenbräune wird als gesund und modern empfunden, doch kann es beim Bräunen in der Sonne leicht zu einem schädlichen Sonnenbrand kommen. Mit kosmetischen Bräunungsmitteln kann dies verhindert werden. Sie imitieren die Reaktion zwischen UV-Strahlung, Proteinen und Aminosäuren, die über mehrere Stufen zur Bildung des natürlichen braunen Hautpigments, dem Melanin, führt. Der grundlegende Wirkstoff ist Dihydroxyaceton (DHA). DHA wird Sprays, Aerosolen, Cremes, Lotionen etc. zugefügt, um eine „sonnenfreie“ Bräune der Haut zu erzielen.

DHA ist hydrophob und instabil. Es führt dazu, dass die Kosmetika nicht lange haltbar sind, sich nach einiger Zeit entfärben und unangenehm riechen. Hinzu kommt, dass beim Auftragen auf die Haut auf dem Weg zum Melanin Zwischenverbindungen entstehen, die stechend und teerig riechen.



Dihydroxyaceton

Hier kommt das γ -Cyclodextrin ins Spiel: Es dient dazu, die entstehenden übel riechenden Moleküle zu komplexieren. Damit ergibt sich eine längere Haltbarkeit des Produktes und eine angenehmere, weil weniger geruchsintensive Anwendung. Dazu werden etwa 1,5 Gewichtsprozent des γ -Cyclodextrins im Produkt benötigt.

b. Zahnpasta

Zahnpasta, die einen mit β -Cyclodextrin komplexierten Geschmacksstoff, einen zweiten Geschmacksstoff und unkomplexiertes β -Cyclodextrin enthält, könnte ihren Geschmack während des Gebrauchs ändern. Sie könnte so die angemessene Zeit für das Zähneputzen anzeigen.

3.2.3 Nahrungsmittel

Es gibt viele Gründe für die Anwendung von Cyclodextrinen in Nahrungsmitteln: Mit ihnen kann man *Lagerungsproblemen* abhelfen. So lassen sich Lebensmittelbestandteile über Komplexbildung gegenüber Sauerstoff- und

Lichteinwirkung sowie thermische Zersetzung und Verluste durch die Flüchtigkeit von Komponenten schützen.

Schädliche Komponenten können *eliminiert* werden, indem sie extrahiert und verworfen werden. Demgegenüber können wertvolle Komponenten aus Rohmaterial extrahiert und ohne Verunreinigungen Nahrungsmitteln zugefügt werden. So sind sie z. B. frei von mikrobiellen Verunreinigungen oder faserigen Materialien, die schädlich für die Verdauung sein könnten. Zudem können unangenehme Duft- und Geschmacksstoffe neutralisiert werden. Andererseits werden Cyclodextrine z. B. in Kaugummis verwendet, um ihren Geschmack beim Kauen länger zu erhalten.

Technisch ist vorteilhaft, dass Inhaltsstoffe Nahrungsmitteln angemessen dosiert zugegeben werden können. So lassen sich standardisierte Zusammensetzungen einstellen. Zudem erleichtert die Verarbeitung als Pulver die Zugabe, Emulsionen lassen sich stabilisieren usw..

In einigen Ländern werden Cyclodextrine schon seit über 20 Jahren in Nahrungsmitteln eingesetzt, z. B. um Düfte zu maskieren bzw. zu erhalten, Fischöle zu stabilisieren, flüssige Stoffe wie Honig oder Fruchtsäfte in Pulverform zu überführen oder Süßstoffe wie Aspartam zu stabilisieren.

Ein Beispiel für den Einsatz von Cyclodextrinen zur Stabilisierung von Lebensmittelinhaltsstoffen ist das „Seabuckthorn Juice Powder“²⁵. Bei diesem Produkt wird dem Saft nach dem Sprühtrocknen α -Cyclodextrin zugesetzt.

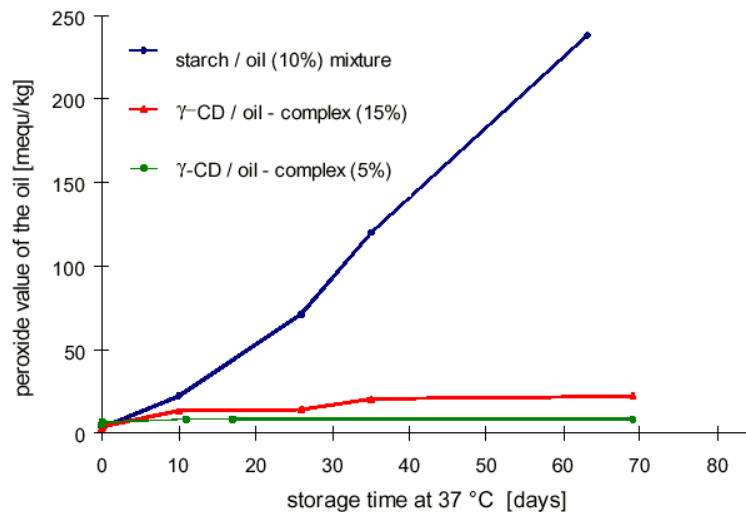
Beispiele:

a. Komplexierung von Pflanzenölen mit Cyclodextrinen

Von der Wacker-Chemie wurden Versuche zur Untersuchung der Stabilität der Komplexe im Vergleich zu den reinen Pflanzenölen durchgeführt. Hierzu wird γ -Cyclodextrin verwendet, da mit ihm der höchste Komplexierungsgrad erreicht wird. Dazu werden die Komplexe über eines der genannten Verfahren hergestellt. Nach unterschiedlich langen Lagerzeiten werden die Komplexe in einem Methanol-Hexan-Gemisch dekomplexiert. Der Peroxidwert von dekomplexiertem Öl und ebenso lange gelagertem nicht behandeltem Öl wird verglichen. Hierzu gibt man Iodidlösung zu und führt eine potentiometrische Titration mit Thiosulfatlösung durch.

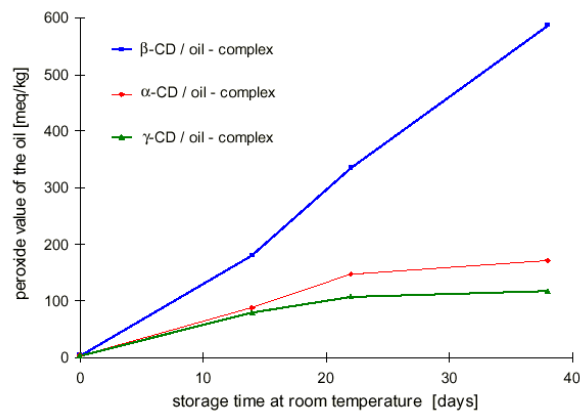
²⁵ Siehe Linkliste im Anhang.

Die Abbildung zeigt die Auftragung von Peroxidwerten eines Stärke-Öl-Gemisches bzw. des γ -Cyclodextrinkomplexes in unterschiedlicher Konzentration gegen die Zeit für Primelöl. Die rasch steigenden POV-Werte (*peroxide value*) des Öls gehen einher mit deutlicher Verfärbung und starkem Geruch. Es wird deutlich, dass das komplexierte Öl über längere Zeiträume stabil bleibt.



POV-Werte von komplexiertem und nicht komplexiertem Primelöl²⁶

Ein Vergleich der Peroxidwerte der α -, β - und γ -Cyclodextrin-Komplexe zeigt eindeutig, dass der Komplex mit γ -Cyclodextrin am stabilsten ist. Dabei wurden die Komplexe bei Raumtemperatur und Tageslicht 38 Tage aufbewahrt.

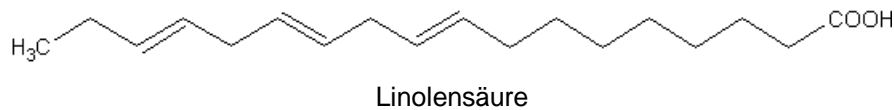


Grafik²⁶

²⁶ Regiert, M. et al.: siehe Linkliste Punkt 1.

b. Stabilisierung und Dispersion von Pflanzenölen mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren

Pflanzenöle mit Triglyceriden ungesättigter Fettsäuren (z. B. Ölsäure mit einer, Linolsäure mit zwei, Linolensäure mit drei Doppelbindungen) kommen z. B. in Primeln, Borretsch und Schwarzer Johannisbeere in höheren Konzentrationen vor. Das Öl der Schwarzen Johannisbeere enthält beispielsweise Triglyceride mit 10-12 % Ölsäure, 48 % Linolsäure und 30 % Linolensäure.



Diese Fettsäuren sind essentielle Bestandteile der menschlichen Nahrung. Sie werden zudem in Kosmetika verwendet, hauptsächlich zur Hautpflege, um die Elastizität und Spannkraft der Haut zu erhöhen und den transepidermalen Feuchtigkeitsverlust zu senken.

Die Fettsäuremoleküle sind jedoch relativ instabil und verderben an Luft schon bei Raumtemperatur relativ schnell, besonders wenn sie Licht ausgesetzt sind.

Grund dafür sind Autoxidationen mit Luftsauerstoff an den Doppelbindungen. Zuerst bilden sich Hydroperoxide, die weiter zu Aldehyden, Ketonen und polymeren Produkten reagieren. Diese sorgen für den ranzigen Geruch bzw. Geschmack und eine Verfärbung der Öle.

Die Menge der enthaltenen Peroxide [bestimmt als POV – *peroxide value*] ist ein Maß für den Zersetzungsgrad²⁷.

Diese Öle können mit γ -Cyclodextrin komplexiert und auf diese Weise stabilisiert werden. Darüber hinaus können stabile Dispersionen der Öle in wässrigen Medien erhalten werden.

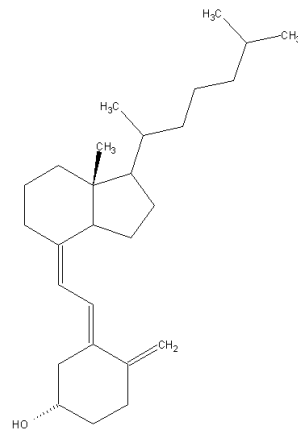
c. Stabilisierung von Vitaminen

Vitamin D₃

Fettlösliche Vitamine verlieren ihre Wirkung bei längerer Lagerung z. B. durch Isomerisierung, Oxidation oder photochemische Reaktionen. Die Zersetzung von

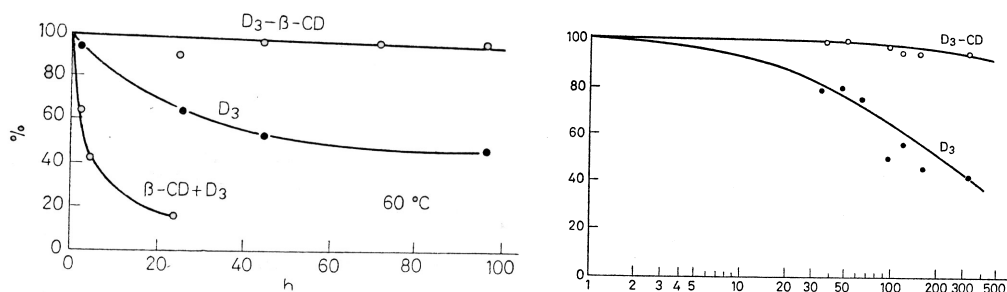
²⁷ Regiert, M. et al.: siehe Linkliste Punkt 1.

Vitaminen erfolgt noch schneller, wenn sie in Nahrungsmitteln mit anderen Komponenten vermischt sind, was insbesondere bei Tierfuttern problematisch ist. Mit Cyclodextrinen komplexierte Vitamine sind dagegen deutlich stabiler.



Vitamin D₃

Die Abbildung zeigt die Stabilität eines Vitamin D₃-β-Cyclodextrin-Komplexes im Vergleich mit einer Mischung des Vitamins und des β-Cyclodextrins und dem unveränderten Vitamin bei Lagerung an Luft bei 60 °C.



Beständigkeit von komplexiertem und nicht komplexiertem Vitamin D₃²⁸

Das zweite Diagramm zeigt, dass der Komplex auch einen sehr guten Schutz gegen Zersetzung unter Lichteinfluss bietet. Dabei wurde das reine Vitamin bzw. sein β-Cyclodextrin-Komplex an Luft bei 28 °C Licht von 2900 lux im Bereich von 400-600 nm ausgesetzt. Aufgetragen ist der Prozentwert gegen die Zeit in Stunden.

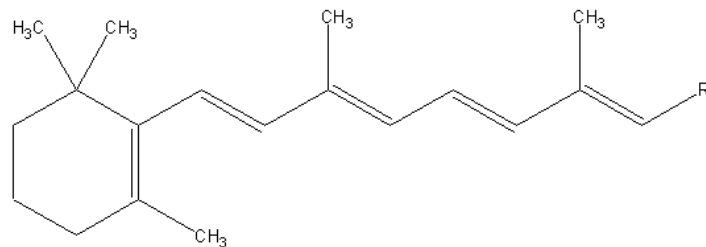
Vitamin A²⁹

Vitamin A (Retinol) nimmt der menschliche Körper im Wesentlichen durch den Verzehr von Fischölen, Leber, Milch, Butter und Eigelb auf; zudem über das

²⁸ Szejtli, J. (1982), 239 und 243.

²⁹ Wimmer, T. et al.: siehe Linkliste Punkt 1.

Provitamin β -Carotin, das in vielen Pflanzen vorkommt und auch vielen Lebensmitteln u. a. zur Einfärbung zugesetzt wird. Vitamin A ist wichtig für das Wachstum, die normale Entwicklung des Menschen, Aufbau und Entwicklung der Haut sowie der Schleimhäute und der Sehfähigkeit.

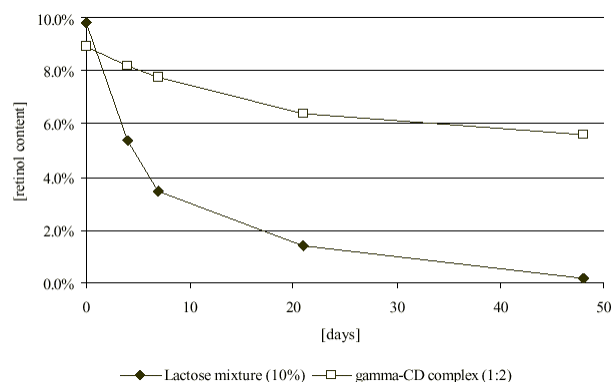


Vitamin A

Retinol und seine Ester sind nicht nur für die Ernährung bedeutsam, sondern werden auch in Kosmetika verwendet. Als Antialterungsmittel für die Haut vermindert es die Faltenbildung und unterstützt die Heilung von UV-beschädigtem Gewebe.

Die Verwendungsmöglichkeiten werden durch die hohe Instabilität stark eingeschränkt. Besonders unter Einwirkung von UV-Licht und an der Luft reagiert Retinol durch Oxidation und Polymerisation.

Die Komplexierung mit Cyclodextrinen ermöglicht eine Stabilisierung, wie die Abbildung zeigt. Unter Tageslichtbedingungen ist ein γ -Cyclodextrin-Komplex deutlich stabiler als eine Mischung des Retinols mit Lactose.



Stabilisierung von Retinol mit γ -Cyclodextrin³⁰

³⁰ Szejtli, J. (1982), 239 und 243.

d. Aromastoffe

Fast alle Nahrungsmittel enthalten Aromastoffe. Ihre Verwendung ist mit einigen Schwierigkeiten verbunden. Herstellung und Verarbeitung sind aufwändig, die Rohmaterialien haben wechselnde Zusammensetzung, ihr Aroma ist von vielen Faktoren wie Verarbeitung, Reife von Früchten etc. abhängig und sie können mikrobiologisch belastet sein. Lagerzeiten führen zu Aromaverlust und anderen unerwünschten Veränderungen.

Trennt man die Aromen z. B. als Öle von den natürlichen Trägern, so sind die Lagerschwierigkeiten nicht gelöst, denn häufig sind sie in konzentrierter Form noch kürzer haltbar.

Mit Cyclodextrinen gelingt es, stabile Komplexe in Pulverform herzustellen. Dabei ergeben sich eine Reihe von Vorteilen: Weitere Aromastoffe können verfügbar gemacht werden, Aromastoffe werden länger haltbar, eine einfachere Handhabung als Pulver wird ermöglicht, Störungen des Verdauungstraktes z. B. durch faserhaltiges Trägermaterial natürlicher Aromen können vermieden werden, Diät-Patienten können vermehrt für sie ansonsten verbotene Aromastoffe zu sich nehmen, Appetitanreger können in Krankenhausnahrung eingesetzt werden und Aromen können ohne die Gefahr mikrobiologischer Kontamination in dehydratisierten Zubereitungen wie Tütensuppen verwendet werden.

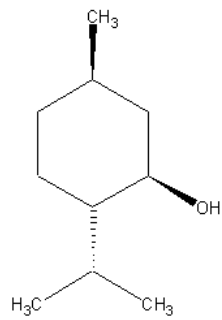
Käuflich erhältlich sind z. B. schon Duftstoffe wie „Black Pepper“, „Bergamotte“ und „Cherry“³¹.

Die Herstellung von Aroma-Cyclodextrinkomplexen ist einfach. Man gibt zu einer wässrigen Cyclodextrin-Lösung (oder –Suspension) das Aroma z. B. als reines Öl oder als Lösung und rührt das Gemisch über einige Stunden heftig bei 60-70 ° C. Der Komplex kann dann nach dem Abkühlen abfiltriert, getrocknet und als Pulver eingesetzt werden. (Beispiel: Limonen)

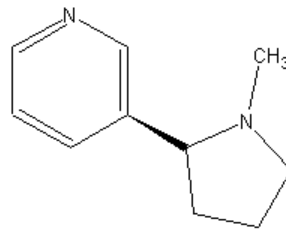
e. Zigarren und Zigaretten

Tabakaromen werden üblicherweise direkt mit dem Tabak gemischt, doch verdampfen diese leichtflüchtigen Substanzen während der Lagerzeit nach und nach. Als Cyclodextrinkomplexe verbleiben sie im Tabak und werden erst bei der Verbrennung frei gesetzt. So kann z. B. Menthol in Mentholzigaretten fixiert werden.

³¹ CTD. Inc.: Adresse siehe Linkliste im Anhang.



Menthol



Nikotin

Eine weitere Verwendung finden Cyclodextrine in Zigarettenfiltern. Imprägniert man die Cellulose von Zigarettenfiltern, so halten die Filter ein Mehrfaches der Teer- und Nikotinmengen zurück als unbehandelte Filter.

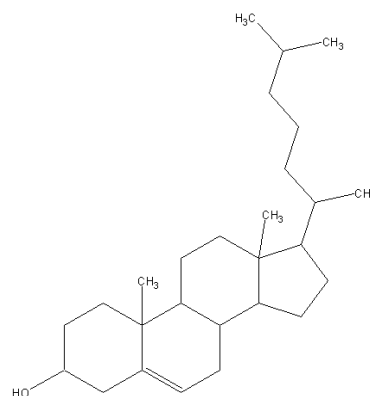
f. Entfernen von Bitterstoffen

Aus Pampelmusensaft können mit Cyclodextrinen unerwünschte Bitterstoffe wie z. B. Naringin entfernt werden. Dazu werden vernetzte Cyclodextrin-Polymere eingesetzt, die durch Behandlung mit Natronlauge recycelt werden können. So ersparen sich z. B. kalifornische Farmer das Verschneiden mit süßen Säften.

Gleiches gilt auch für Kaffee. Lässt man Kaffee bei 90 ° C acht Stunden lang ohne und mit 2 g β -Cyclodextrin stehen und probiert anschließend, so stellt man fest, dass der Kaffee mit β -Cyclodextrin im Gegensatz zum anderen kaum bitter schmeckt.

g. Cholesterinreduzierte Lebensmittel

Mit α -Cyclodextrin und β -Cyclodextrin kann aus Lebensmitteln wie Butter oder Käse Cholesterin entzogen werden.



Cholesterin

h. Pappkartons

Nahrungsmittel werden häufig in Pappkartons verpackt. Diese erhalten eine Ummantelung, um die Lebensmittel vor äußeren Einflüssen wie Feuchtigkeit zu schützen bzw. sie frisch zu halten. Die Kartonpappe besteht in der Regel zumindest anteilig aus recyceltem Material und beinhaltet damit u. a. stark riechende Stoffe aus den Cellulosefasern sowie Lösungsmittel- und Drucktintenrückstände.

Cyclodextrine werden dem Ummantelungsmaterial zum Schutz gegen flüchtige Stoffe zugegeben. Die Geruchsstoffe der Pappe bleiben in der Pappe und die des Lebensmittels im Lebensmittel.

3.2.4 Haushalt

Beispiele:

a. Duftstoffe in Waschmitteln

Große Firmen in der Kosmetik-Branche sind sehr daran interessiert, die Vorlieben ihrer Kunden für bestimmte Duftnoten herauszufinden, da z. B. Sauberkeit, Frische und Weichheit (mehr oder weniger unbewusst) mit bestimmten Düften in Verbindung gebracht werden. So hat man z. B. entdeckt, dass Frauen in ganz unterschiedlichen Städten wie San Francisco oder Tokyo ihre Waschpulver und Weichspüler auswählen, weil sie deren Duft besonders mögen.

Die Duftstoffe in diesen Mitteln „übertünchen“ den Geruch der Detergentien und haften lange an den Kleidungsstücken. Allerdings „verduften“ Parfüme sehr schnell. Cyclodextrine helfen nun auf zweierlei Weise, die Parfüme zu stabilisieren. Einmal haften sie besser auf den Fasern als freies Parfümöhl und werden weniger leicht ausgewaschen. Außerdem bleiben die Moleküle der Parfümbestandteile in den Cyclodextrin-Käfigen sehr lange erhalten.

Ein allgemein bekanntes Beispiel ist die Verwendung von Cyclodextrinen in Textilerfrischern wie dem viel beworbenen Fébreze® .



Fébreze

b. Biozide

Biozide wie Isothiazolinone werden eingesetzt, um die Ausbreitung von Mikroorganismen in wasserbasierten Kühl- und Schmiermitteln als Emulsionen von natürlichen und synthetischen Ölen zu verhindern. Die Produkte würden sonst bald unangenehm nach den Stoffwechselprodukten der Bakterien riechen.

Isothiazolinone werden in verdünnter Lösung angeboten und sind sehr korrosiv. Der Umgang mit den Lösungen ist gefährlich. Mit β -Cyclodextrin kann ein Komplex hergestellt werden, der als Pulver leicht verarbeitet werden kann. Das Pulver wird in Päckchen aus wasserlöslichem Polyvinylalkohol gefüllt und ist dann gut handhabbar. Statt die korrosive Lösung umzufüllen, muss nun einfach ein Päckchen in eine Lösung gegeben werden.

c. Textilien³²

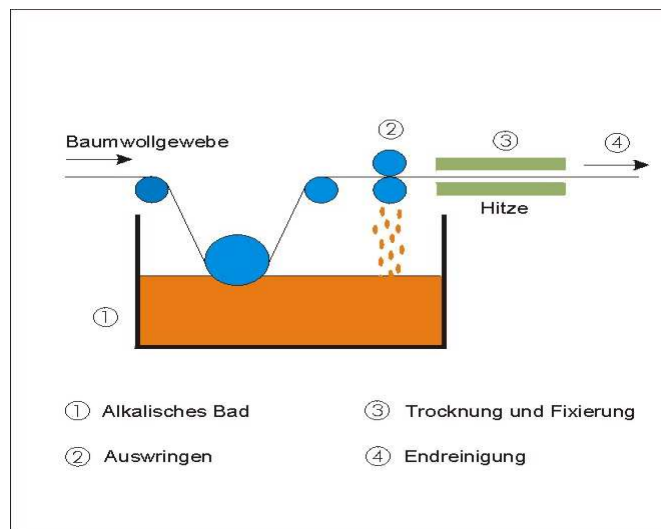
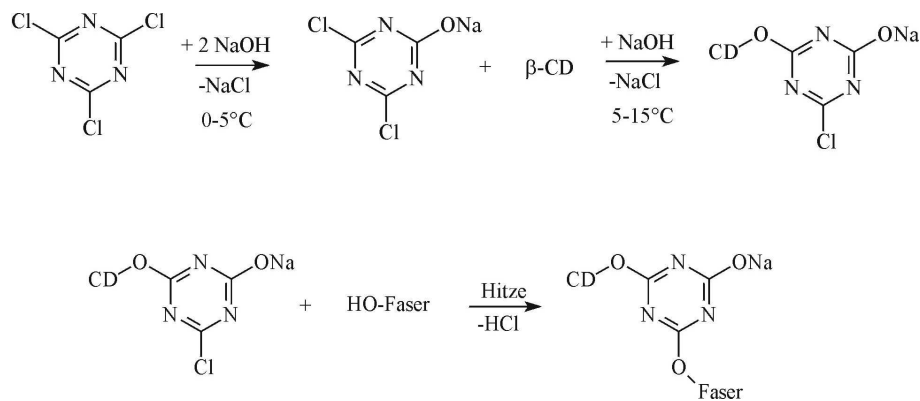
In der Textilbranche forscht man daran, Cyclodextrine an Fasern zu fixieren, um sich die Komplexierungseigenschaften zur langsamen Abgabe von Duftstoffen bzw. Aufnahme von mikrobiellen Ausscheidungsprodukten in Folge des Schwitzens zu Nutze zu machen oder z. B. insektenabweisende Mittel, UV-Absorber, Antifoulingmittel, Bakterizide und medizinische Wirkstoffe am Textil zu verankern.

Möchte man Cyclodextrine dauerhaft auf Kleidungsstücke aufbringen, müssen sie chemisch an die Fasern der Stoffe gebunden werden. Da die Cyclodextrine selbst nicht mit Fasermaterialien reagieren, sind reaktive Derivate erforderlich. In Analogie zu Färbeprozessen wird z. B. eine reaktive Monochlortriazinylgruppe an das Cyclodextrinmolekül gehängt. Man erhält so Monochlortriazinyl- β -CD. Diese Substanz wurde 1996 als erstes reaktives Cyclodextrin-Reagenz in industriellem Maßstab für die Textilveredlung eingesetzt.

Das erhaltene MCT- β -CD wird in einem Tauchbad chemisch an die Stofffaser gebunden. Nicht gebundenes Cyclodextrin wird einfach ausgewaschen. Als Fasern eignen sich sowohl Baumwolle wie synthetische Polyurethan- und Polyamid-Fasern. Da MCT- β -CD kein Allergie-Potential besitzt, können auch die modifizierten Fasern problemlos mit der Haut in Berührung kommen.

Bei der Reaktion handelt sich um eine nucleophile Substitution des Chlortriazinrings an den Hydroxylgruppen der Cellulosefasern.

³² Moldenhauer, J.-P. et al.: siehe Linkliste Punkt 1.



Verfahren zur Fixierung von Cyclodextrinen an Baumwollstoffen³³

Die fixierten Cyclodextrin-Moleküle können genutzt werden, um Gerüche aufzunehmen oder Duftstoffe nach und nach abzugeben. In der Waschmaschine werden von ihnen aufgenommene Geruchsstoffe z. B. aus Zigarettenrauch und Schweiß ausgewaschen. Die Hohlräume der Cyclodextrin-Moleküle können dann wieder neue Stoffe aufnehmen. Andererseits können die Textilien durch Eintauchen oder Besprühen selektiv mit diversen Duftstoffen „aufgeladen“ werden.

Neben Duftstoffen können z. B. auch antimikrobiell wirkende Substanzen aufgebracht werden. Diese können bei Feuchtigkeitszutritt über einen langen Zeitraum abgegeben werden. Je mehr Feuchtigkeit zutritt, desto mehr Substanz wird frei. So „reagiert“ der Stoff auf wechselnde Bedingungen.

Beispiele für die Verwendung sind T-Shirts, Bettwäsche, Dekorstoffe etc..

³³ Reuscher, H. et al.: siehe Linkliste Punkt 1.



Die aktuelle Werbung für die Dekorstoffkollektion „fresh & free®“ von biberna® verspricht wohlige Düfte. Unangenehme Gerüche werden aufgenommen und angenehme Düfte abgegeben. Beide Effekte werden durch Behandlung der Fasern mit derivatisierten Cyclodextrinen ermöglicht.

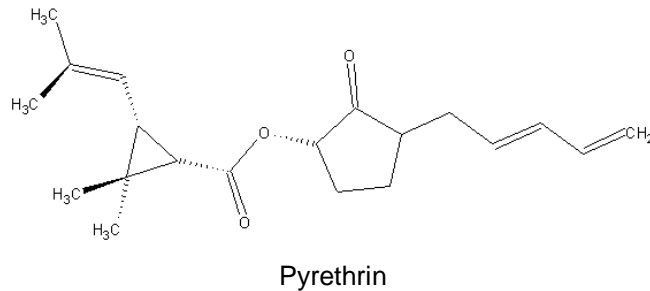
3.2.5 Landwirtschaft

Im Agrarbereich können Cyclodextrine u. a. dafür eingesetzt werden, um instabile und leicht flüchtige Insektizide und Herbizide zu stabilisieren und über längere Zeiträume verfügbar zu machen.

Beispiele:

a. Insektizide

Im so genannten „dalmatinischen Insektenpulver“ werden Pyrethrine eingesetzt, die toxisch auf Insekten wirken, für Warmblütler aber ungefährlich sind. Pyrethrine sind lichtempfindliche Öle. Als Einschlussverbindungen mit Cyclodextrinen sind sie stabiler und sogar lange Zeit nach der Anwendung noch toxisch für Insekten.



b. Pflanzenwachstum

Komplexe von Ethylen mit Cyclodextrinen sind leicht dosierbare und handhabbare Pulver, mit denen man die Reifung von Obst und Gemüse steuern kann.

3.2.6 Chemische Synthesen und Verfahren

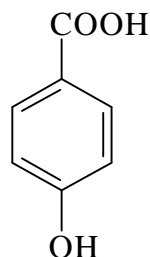
Die Wirkungen von Cyclodextrinen in chemischen Reaktionen und Verfahren beruhen auf

- einer Lokalisierung aktiver Zentren der Gastmoleküle relativ zum Cyclodextrinmolekül,
- einer Orientierung des Gastmoleküls relativ zu einer reaktiven Spezies,
- der Abtrennung einer Komponente aus einem Gemisch durch Komplexbildung,
- der Chiralität des Cyclodextrinmoleküls.

Beispiele:

a. Stereoselektive Synthese von p-Hydroxybenzoesäure

Aus Phenol erhält man mit Tetrachlormethan in Anwesenheit von metallischem Kupfer und anschließender Hydrolyse p-Hydroxybenzoesäure. Dabei beträgt die Selektivität für die para-Stellung 55 %. Gibt man jedoch β -Cyclodextrin zum Reaktionsgemisch, so erhält man stereoselektiv die para-Komponente.



p-Hydroxybenzoesäure

Man nimmt an, dass das Phenol im Cyclodextrinmolekül eingeschlossen ist und das Trichlormethankation nur am unteren Ende, also in der para-Stellung angreifen kann.

b. Trennung von Kohlenwasserstoffen

p-Xylol kann in einem kontinuierlichen technischen Prozess von anderen achttomigen Kohlenwasserstoffen (2,2,4-Trimethylpentan, o-Xylol, m-Xylol, Ethylbenzol) abgetrennt werden, was wegen der sehr ähnlichen Siedetemperaturen über eine Destillation nicht möglich ist. Dazu werden in einem Gegenstromverfahren in einer Kolonne eine Lösung von β -Cyclodextrin und eine Dispersion der Kohlenwasserstoffe aneinander vorbei geleitet. Am unteren Ende der Kolonne wird der β -Cyclodextrin-Komplex kontinuierlich entfernt, thermisch zersetzt und das wiedergewonnene β -Cyclodextrin erneut eingesetzt.

c. Polymerisationsreaktionen³⁴

Nach neuen Erkenntnissen in der Polymerforschung können Cyclodextrine auch bei der Herstellung von Polymeren eingesetzt werden.

Hierzu eignet sich insbesondere die radikalische Polymerisation. Dabei gibt es unterschiedliche Arten der technischen Umsetzung.

Bisherige technische Methoden der radikalischen Polymerisation:

Bei der *Substanzpolymerisation* gibt man zum Monomer einen darin löslichen Initiator. Durch die hohe Konzentration des Monomers verlaufen die Reaktionen schnell und man erhält Makromoleküle mit großen Molmassen und von hoher Reinheit. Problematisch ist die Abnahme des Volumens während der Polymerisation und der Anstieg der Viskosität. Dies führt zu ineffizientem Rühren, was wiederum eine Zunahme der Temperatur und damit auch der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge hat. Ein großes Problem ist daher die Abführung der Reaktionsenergie. Bei kleinen Reaktionsbehältern reicht eine Wasserkühlung von außen, bei größeren ist eine aufwändige zusätzliche Innenkühlung erforderlich. Mit diesem Verfahren werden z. B. durchsichtige Folien von Polymethylmetacrylat (PMMA) hergestellt.

Bei der *Lösungspolymerisation* ist die Viskosität geringer und die Wärme kann durch das Lösungsmittel abgeführt werden, was hilft, Überhitzung und unerwünschte

³⁴ Ritter, H. et al. (2000a); Ritter, H. et al. (2000b); Ritter, H. et al.(2000c); Ritter, H. et al.: (1999).

Reaktionsbeschleunigung zu verhindern. Außerdem müssen Monomer und Initiator im Lösungsmittel löslich sein. Wegen der geringeren Konzentration des Monomers verläuft die Reaktion allerdings langsamer. Zudem muss das Lösungsmittel nach der Reaktion vom Polymer abgetrennt werden. Dazu wird entweder das Lösungsmittel verdampft oder das Polymer gefällt, indem man es in einen Überschuss eines „Nichtlösungsmittels“ gibt. Die meisten Monomere sind in organischen Lösungsmitteln wie Chloroform oder Acetonitril gut löslich. Der großtechnische Einsatz dieser Lösungsmittel ist jedoch unter ökologischen Gesichtspunkten bedenklich. Zudem haben sie einen hohen Dampfdruck, der unangenehme und ungesunde Dämpfe verursacht.

Eine bessere Methode, die Wärmeabgabe unter Kontrolle zu halten, bietet die *Suspensionspolymerisation*. Dies ist eigentlich nichts anderes als eine Substanzpolymerisation, bei der sich Monomer, Initiator und Polymer gemeinsam in Tropfen befinden. Diese Tropfen sind in einer Flüssigkeit suspendiert, in der sie sich nicht lösen. Häufig ist dies – im Gegensatz zu den organischen Lösungsmitteln bei der Lösungspolymerisation – Wasser. Die Tröpfchen mit der organischen Phase werden durch starkes Rühren und gegebenenfalls durch Stabilisatoren erhalten. Die geringe Viskosität des Wassers und die große Oberfläche der Tropfen sorgen für einen guten Wärmeabfluss aus der organischen Phase. Dieses Verfahren wird in großtechnischem Maßstab z. B. für Polystyrol (PS), Polymethylmetacrylat (PMMA) und Polyvinylchlorid (PVC) eingesetzt.

Von besonderer industrieller Bedeutung ist die *Emulsionspolymerisation*. Sie funktioniert genau so wie die Suspensionspolymerisation, nur dass der Initiator in der wässrigen Phase gelöst ist. Dies führt u. a. dazu, dass man als Reaktionsprodukt eine kolloidal stabile Dispersion des Polymers erhält, die Latex genannt wird.

Um die Monomere „in Lösung zu bringen“, setzt man Hilfsmittel zu. Dies sind z. B. anionische Tenside, deren Moleküle aus einem langen hydrophoben Rest und einer hydrophilen anionischen Endgruppe bestehen, z. B. Natriumlaurylsulfat ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{SO}_4\text{Na}$). Diese Moleküle umgeben eine Menge von Monomeren in kleinen Tröpfchen, welche man Mizellen nennt. In diesen Mizellen findet die Polymerisation statt, wobei nach und nach neue Monomermoleküle eindiffundieren und die Reaktion so weiter verlaufen kann.

Auch hier gibt es keine Probleme mit der Viskosität oder einem Hitzestau. Die Polymerisationsprodukte werden entweder direkt als Latex verwendet oder durch

Sprühtrocknung getrocknet. Das große Problem hierbei ist die Verunreinigung durch den Dispersionsstabilisator.

Radikalische Polymerisation mit Cyclodextrin

Cyclodextrine bieten eine neue Möglichkeit, auf Stabilisatoren zu verzichten, die bei der Emulsionspolymerisation erforderlich sind. Die Cyclodextrine selbst sind wasserlöslich. Sie können Monomere im Innenbereich einschließen, so dass diese – mit dem Cyclodextrin komplexiert – wasserlöslich werden. Man spricht von Wirt (Cyclodextrin) und Gast (Monomer). Mit einem wasserlöslichen Initiator kann nun die Polymerisation des Wirt-Gastkomplexes³⁵ stattfinden.

Während des Kettenwachstums „rutschen“ die Cyclodextrin-Ringe von den Monomeren. Das Polymermolekül fällt als Niederschlag aus. Die Cyclodextrin-Moleküle bleiben in Lösung und können als Wirtsmoleküle für neue Monomere fungieren. Damit müssen sie also nicht äquimolar eingesetzt werden, sondern können quasi in katalytischen Mengen verwendet werden.

Ein weiterer Vorteil der Verwendung von Cyclodextrinen besteht in der längeren Haltbarkeit der empfindlichen Monomere in den Wirt-Gast-Komplexen.

d. Weitere Anwendungsmöglichkeiten

Cyclodextrine und ihre Derivate werden zur Enantiomerentrennung und in der Chromatographie eingesetzt.

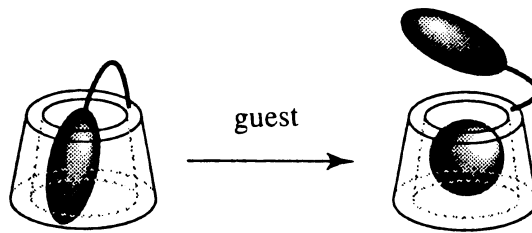
3.2.7 Technik

Beispiele:

a. Chemosensoren

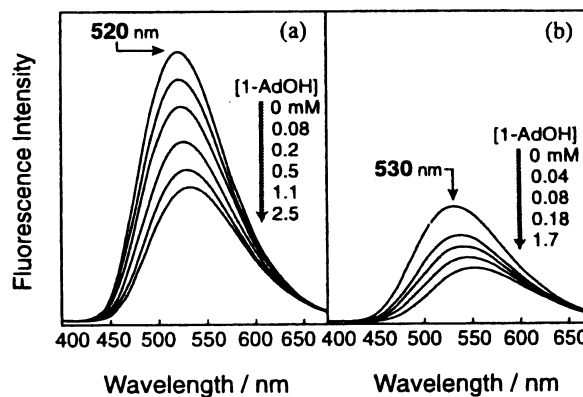
Cyclodextrine mit einer chromophoren Einheit bilden üblicherweise „Selbstkomplexe“, wobei der chromophore Rest ausgeschlossen wird, wenn in wässriger Umgebung ein anderes Gastmolekül eintritt.

³⁵ Andere Wirt-Gast-Polymerisationen werden z. B. auch mit Zeolithen durchgeführt, die wohl definierte Kanäle mit einer engen Verteilung der Porenbreite haben.



Cyclodextrin mit chromophorer Einheit bei Zutritt eines anderen Gastmoleküls³⁶

Dadurch ändert sich die Umgebung des Chromophors vom hydrophoben Käfig zur polaren wässrigen Umgebung, was zu einer Änderung der Fluoreszenzintensität führt. Auf diese Weise kann die Konzentration eines Stoffes in wässriger Lösung gemessen werden. Die Abbildung zeigt die Abhängigkeit der Fluoreszenzintensitäten von zwei Cyclodextrinderivaten jeweils mit einem chromophoren Rest bei unterschiedlichen Konzentrationen von 1-Adamantol in der Lösung.



Fluoreszenzspektren von zwei Cyclodextrinderivaten mit chromophorem Rest bei unterschiedlichen Konzentrationen von 1-Adamantol³⁷

b. Weitere Anwendungsmöglichkeiten

Außer den genannten Einsatzbereichen gibt es z. B. noch Untersuchungen zur Verwendung von Cyclodextrinderivaten in Abluftfiltern von Kernkraftwerken, um radioaktives Iod abfangen zu können³⁸, zur Entschwefelung von Kraftstoffen und

³⁶ Ueno, A. et al. in : Ninth International Symposium on Cyclodextrins, (1998).

³⁷ Ueno, A. et al., in: Ninth International Symposium on Cyclodextrins, (1998).

³⁸ Szente, L. et al., in: Ninth International Symposium on Cyclodextrins (1998).

Heizöl³⁹, zur Solarenergie-Speicherung oder photolytischen Gewinnung von Wasserstoff⁴⁰.

Anhang

A. Linkliste

1. Internet-Adresse von Wacker:

http://www.wacker.com/vip/produktion/wacker/WebSite/biochem/service/02/index_en.html

2. Internet-Adresse, unter denen man die molcad-Bilder findet:

<http://caramel.oc.chemie.tu-darmstadt.de/~lemmi/molcad/gallery.de>

3. Food and Drug Administration:

<http://vm.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-g046.htm>

4. CTD Inc. Cyclodextrin resource:

<http://www.cyclodex.com>

5. Seabuckthorn Juice Powder:

<http://www.foodingredientsonline.com>, 19.01.01

B. Literatur

- a. Asche, W.: Cyclodextrine. - Chemische Produktion (1990) Nr. 9, 50-51.
- b. Buschmann, H. - J.; Denter, U.; Knittel, D.; Schollmeyer, E.: The Use of Cyclodextrins in Textile Processes. - An Overview. - Journal of the Textile Institute, 89 Teil 1 (1998) Nr. 3, 554-561.
- c. Cram, D. J.: Von molekularen Wirten und Gästen sowie ihren Komplexen. - Angewandte Chemie 100 (1988) Nr. 4, 1041-1146.
- d. Hirsenkorn, R.: Molekulare Zuckertüten mit vielfältigen Aufgaben. - Werk + Wirken (1994) Nr. 6, 6-9.
- e. Immel, S.; Schmitt, G. E.; Lichtenthaler, F. W.: α -Cycloaltrin: Conformation and Properties in the Solid-State and aqueous Solution. - in: Torres Labandeira, J. J.; Vila-Jato, J. L. (Edit.): Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins, Santiago de Compostela (1998), 41-48.
- f. Immel, S.; Schmitt, G. E.; Lichtenthaler, F. W.: The Molecular Geometries of Cyclofructins. - in: Torres Labandeira, J. J.; Vila-Jato, J. L. (Edit.): Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins, Santiago de Compostela, 1998, 57-62.
- g. Loftsson, T.: Cyclodextrines in Pharmaceutical Formulations. The effects of polymers on their complexation efficacy and drug availability. - Nordic Industrial Fund, 1998.

³⁹ Marzona, M. et al., in: Ninth International Symposium on Cyclodextrins (1998).

⁴⁰ Parrish, M. A. (1987), 366-380.

- h. Marzona, M.; Carpignano, R.: Optimization of Fuel Oil Desulfuration by β -Cyclodextrin. - in: Torres Labandeira, J. J.; Vila-Jato, J. L. (Edit.): Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins, Santiago de Compostela, 1998, 583-586.
- i. Moldenhauer, J. - P.; Reuscher, H.: Textile Finishing with MCT β -Cyclodextrin. (siehe Linkliste Punkt 1)
- j. Parrish, M. A.: Cyclodextrins - a review. -Speciality Chemicals (1987) Nr. 12.
- k. Regiert, M.; Wimmer, T.; Moldenhauer, J. - P.: Application of γ -Cyclodextrin for the Stabilization and / or Dispersion of Vegetable Oils containing Triglycerides of polyunsaturated Acids. (siehe Linkliste Punkt 1)
- l. Reuscher, H.; Hirsenkorn, R.: Beta W7 MCT - New Ways in Surface Modification. (siehe Linkliste Punkt 1)
- m. Ritter, H. ; Casper, P.; Glöckner, P.: Cyclodextrins in Polymer Synthesis, Macromolecules 32 (1999) Vol. 16.
- n. Ritter, H.; Storsberg, J.; Pielartzik, H.; Groenendaal, L.: Cyclodextrins in Polymer Synthesis, Advanced Materials 12 (2000) Vol. 8.
- o. Ritter, H.; Storsberg, J.: Cyclodextrins in Polymer Synthesis, Macromolecular Rapid Communications 21 (2000).
- p. Ritter, H.; Glöckner, P.; Metz, N.; Casper, P.: Cyclodextrins in Polymer Synthesis, Macromolecules 33 (2000) Vol. 11 / 12.
- q. Szejtli, J.: Cyclodextrins and their Inclusion Complexes, Akademiai Kiado, Budapest, 1982, 24.
- r. Szente, L.; Fenyvesi, É.; Szejtli, J.: Application of Cyclodextrins in Nuclear Waste Management. - in: Torres Labandeira, J. J.; Vila-Jato, J. L. (Edit.): Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins, Santiago de Compostela, 1998, 577-582.
- s. Ueno, A.; Matsumura, S.; Kanai, T.; Mihara, H.: Chemosensors of Modified Cyclodextrins for Detecting Molecules. - in: Torres Labandeira, J. J.; Vila-Jato, J. L. (Edit.): Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins, Santiago de Compostela, 1998, 231-234.
- t. Wimmer, T.; Regiert, M.; Moldenhauer, J. - P. :Stabilization of Retinol with γ -Cyclodextrin. (siehe Linkliste Punkt 1)