

**Synthese von Calixaren- und
Resorcinarenderivaten und deren
Anwendung in Chromatographie und
Nanotechnologie**

DISSERTATION

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

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2003

vorgelegt von

Alexander Ruderisch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.11.2003

Dekan: Professor Dr. H. Probst

1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Schurig

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Albert

Die vorliegende Arbeit wurde von September 2000 bis Oktober 2003 am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter Leitung von Prof. Dr. Volker Schurig durchgeführt.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. V. Schurig, danke ich herzlich für sein Interesse an innovativen Ideen, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, die hilfreichen Anregungen, die angenehme Atmosphäre, sowie die mir eingeräumten Freiheiten bei der Bearbeitung des interessanten Themas.

Besonderen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Dieter Kern und Holger Sailer vom Institut für Angewandte Physik (Universität Tübingen) für die äußerst fruchtbare interdisziplinäre Zusammenarbeit im Bereich der Entwicklung neuer Lackmaterialien auf Calixaren-Basis für die Elektronenstrahlithographie.

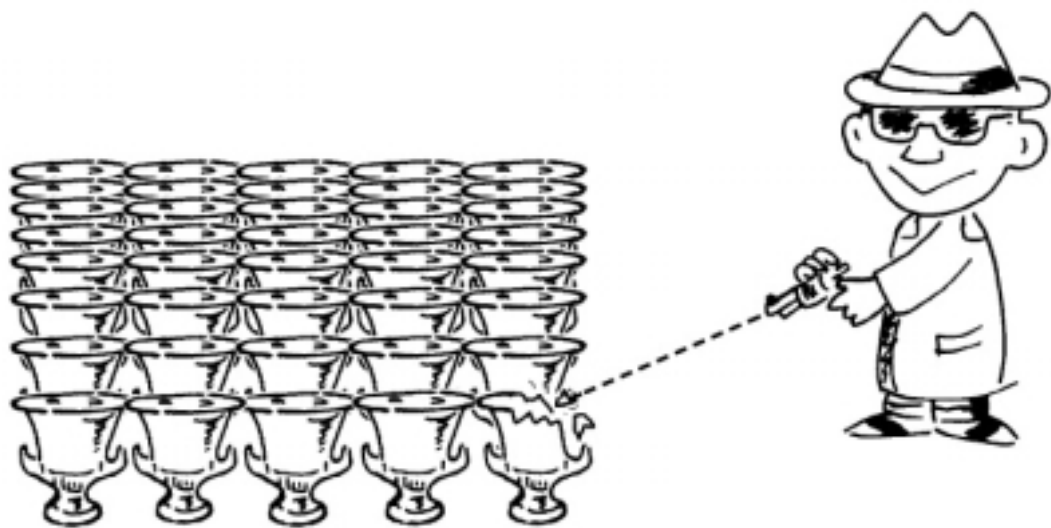
Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Förderung durch ein Promotionsstipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „Analytische Chemie“ und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die finanzielle Unterstützung des Arbeitsbereiches Nanotechnologie.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises Prof. Schurig bedanken: Leena Banspach, Indro Biswas, Anja Bogdanski, Dr. Ashraf Ghanem, Dr. Jingwu Kang, Dr. Michael Preschel, Dr. Michael Roeder, Dr. Roswitha Schmidt, Guiseppe Sicoli, Drs. Gabriele und Oliver Trapp und Dr. Dorothee Wistuba. Herrn Graeme Nicholson danke ich für seine Unterstützung in allen gaschromatographischen Fragestellungen und die Messungen am FT-ICR-MS. Besonderen Dank an alle, die mich auf dem steinigen Pfad der Calixaren-Chemie begleitet haben: Dr. Jens Pfeiffer, dessen Wissen und Diskussionsbereitschaft mir oft eine entscheidende Hilfe war; Prof. Dr. Waldemar Iwanek für die angenehme Zusammenarbeit während seines Aufenthaltes in Tübingen und darüber hinaus; Gustavo Mackevics für seine selbständige Mitarbeit und unendliche Hilfsbereitschaft, sowie Jan Prochel und allen Praktikanten.

Dank auch all meinen Kooperationspartnern Alexander von Brocke, Gerd Fischer, Michael Barth, Mathias Nagel, Prof. Hoffmann und Leena Banspach für die erfolgreiche Zusammenarbeit und das zugehörige freundschaftliche Arbeitsklima.

Für die Durchführung der Routinemessungen möchte ich allen technischen Angestellten und Mitarbeitern des Chemischen Institutes recht herzlich danken. Ohne sie wäre die Erstellung dieser Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Unendlich dankbar bin ich auch allen, die immer an mich geglaubt und mich dementsprechend unterstützt haben. Allen voran meine Eltern und natürlich meine geliebte Frau Henriette, die in all den Jahren viel Geduld und Liebe aufbringen musste, um mit dem jungen Analytiker leben zu können.



Ebeam-Lithographie in Tübingen –

Zwei auf der Suche nach der ewigen Weisheit des „Heiligen Grals“.

Für meine Frau Henriette

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungen und Symbole	IV
1 Einleitung	1
2 Allgemeiner Teil	9
2.1 Chemie der Calixarene	9
2.2 Calixarene in der Chromatographie.....	15
2.2.1 Gaschromatographie.....	15
2.2.2 Flüssigchromatographie.....	16
2.2.3 Elektrophoretische Trennungen.....	17
2.3 Chirale Calixarene	18
2.3.1 Derivatisierung der Calixarene mit chiralen Bausteinen.....	18
2.3.2 Inhärente Chiralität (C_1 -Symmetrie)	18
2.3.3 Calixarene mit höherer Symmetrie (C_n oder D_n).....	19
2.3.4 Chirale Konformationen.....	20
2.3.5 Supramolekulare Chiralität.....	21
2.4 Problemstellung	22
3 Synthesen und Charakterisierung	24
3.1 Synthese polymerfixierter Stationärphasen für die Gaschromatographie.....	26
3.1.1 Synthese der Mischphase Chirasil-CalixVal-Dex(11)	26
3.1.2 Synthese der Diamidselektoren	32
3.2 Synthese und Charakterisierung einer an Kieselgel gebundenen Resorcinenphase zur Anwendung in der Flüssigchromatographie	35
3.2.1 Syntheseweg	36
3.2.2 Charakterisierung der Stationärphase mittels Infrarotspektroskopie	40
3.2.3 Charakterisierung der Stationärphase mittels Festkörper-NMR	42

3.3 Synthese einer Kieselgel-gebundenen chiralen Resorcinarenphase zur Ligandenaustauschchromatographie	47
3.3.1 Syntheseweg.....	49
3.3.2 Charakterisierung der LEC-Stationärphase	51
4 Chromatographische Ergebnisse	54
4.1 Gemischte Stationärphasen in der enantioselektiven GC.....	54
4.2 Flüssigchromatographie.....	64
4.2.1 Konzeption der neuartigen RP-Stationärphase	64
4.2.2 Vergleich der neuen Stationärphase zu anderen RP-Phasen	67
4.2.3 Trennung von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK)	77
4.2.3.1 Prinzip der Coordination Ion Spray (CIS)-Massenspektrometrie.....	82
4.2.3.2 HPLC/CIS-MS zur Trennung und Detektion von PAK-Mischungen	84
4.2.4 Trennung von <i>cis/trans</i> -Isomeren prolinhaltiger Dipeptide	90
4.2.5 Trennungen weiterer Stoffklassen	98
4.3 Ligandenaustauschchromatographie.....	103
5 Nanotechnologie	106
5.1 Elektronenstrahlolithographie.....	107
5.1.1 Technik der Elektronenstrahlolithographie (EBL)	108
5.1.2 Einführung in die Chemie der Lackmaterialien.....	111
5.2 Evaluation von verschiedenen Calixarenderivaten.....	112
5.2.1 <i>tert.</i> -Butylcalix[n]arene.....	114
5.2.2 Modifikation des „upper rims“ der Calixarene.....	115
5.2.3 Modifikation des „lower rims“ der Calixarene.....	118
5.2.4 Resorcinarene und heteroatomhaltige Calixarene	124
5.3 Studien zur Ätzresistenz	126
5.4 Bilayer Systeme	132
5.5 Verstärkte Lackmaterialien.....	133
5.5.1 Chemische Verstärkung.....	133
5.5.2 Physikalische Verstärkung.....	141
5.6 Veränderung des Lackmaterials während der Belichtung.....	145
5.7 SAM-Lithographie.....	150

6 Experimenteller Teil	154
6.1 Materialien	154
6.2 Geräte	156
6.2.1 Gaschromatographie	157
6.2.2 Hochleistungsflüssigchromatographie	157
6.3 Synthesen der nichtpolymeren Lackmaterialien	158
6.3.1 Synthesen der calixarenartigen Grundkörper	158
6.3.2 Synthesen der „upper rim“-Calixarenderivate	161
6.3.3 Synthesen der „lower rim“-Calixarenderivate	163
6.3.4 Darstellung der Calixaren-Komplexe	167
6.4 Synthesen der Polysiloxan-fixierten Stationärphasen	168
6.4.1 Synthese der Mischphase Chirasil-CalixVal-Dex	168
6.5 Synthesen der Kieselgel-fixierten Stationärphasen	170
6.5.1 Synthese der Carbamatphase	170
6.5.2 Synthese der prolinhaltigen LEC-Phase	171
7 Zusammenfassung	175
8 Literaturverzeichnis	178

Abkürzungen und Symbole

AS	Aminosäure
BOC-	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl-
CA	Calixaren
CDCl	deutertes Chloroform
CE	capillary electrophoresis
CEC	capillary electrochromatography
d	Dublett
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
dd	Dublett von Dublett
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
δ	Chemische Verschiebung
EBL	electron beam lithography (Elektronenstrahlolithographie)
eg	1,2-Ethandiolat-Anion
EKC	Elektrokinetische Chromatographie
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrosprayionisation
FD	Felddesorption
Mp.	Schmelzpunkt
GC	Gaschromatographie
Gew%	Gewichtsprozent; w/w
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
m	Multiplett
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MEKC	Mizellare elektrokinetische Chromatographie
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
NBA	Nitrobenzylalkohol
nm	Nanometer (10^{-9} m = 10 Å)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PMMA	Poly(methylmethacrylat)

ppm	parts per million
q	Quartett
RA	Resorcinaren
RP	Umkehrphase (reversed phase)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SAM	self-assembled monolayer
SIM	Einzelionenscan (single ion monitoring)
t	Triplet
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl-Gruppe
<i>tert.</i>	Tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
TIC	Totalionenchromatogramm
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin
UV	ultraviolette Strahlung
V	Volumen
(v/v)	Volumen zu Volumen
(w/w)	Gewicht zu Gewicht

1 Einleitung

VON ANTIKER TÖPFERKUNST ZUR MODERNEN SUPRAMOLEKULAREN CHEMIE

Wir kennen heute mehrere Millionen[♠] organisch-chemische Verbindungen, welche wir in Hunderte chemischer Substanzklassen einordnen. Die Aufgabe der organischen Chemie ist die Generierung und Erweiterung des Wissens über diese Substanzklassen und deren vielseitige Anwendung zur Erleichterung unseres Alltags. Unter diesen Klassen befindet sich auch die Familie der Calixarene und deren Derivate. Obwohl noch recht jung, haben sich diese Verbindungen durch vielerlei Anwendungen in der Welt der Chemie Gehör verschafft.

In der Fußnote einer Publikation¹ des Jahres 1978 taufte C. D. Gutsche die zyklischen Oligomere auf den Namen „Calixarene“, welche bei basenkatalysierter Reaktion von *tert.*-Butylphenol mit Formaldehyd entstehen. Dies geschah in Anlehnung an die Ähnlichkeit der Molekülgestalt der sogenannten cone-Konformation des zyklischen Tetramers an ein bestimmtes antikes Tongefäß. Dabei deutet „Calix“ die Form des Moleküles an, und die Endsilbe „-arene“ verdeutlicht, dass es sich um aromatische Grundbausteine handelt. Durch diese ungewöhnliche Art der Nomenklatur wurde eine in der Chemie wohl einzigartige Brücke zwischen der Ästhetik antiker Kunst und der Faszination moderner Chemie geschlagen.

Bei dem angesprochenen Tongefäß handelt es sich um eine bestimmte Form des Kraters, den Kelchkrater^{2,3} (Calixkrater). Kratere sind den Archäologen prinzipiell schon aus der Bronzezeit bekannt (ab ca. 2000 v. Chr.). Ihre Blütezeit erlebte diese Gefäßform allerdings im antiken Griechenland des 6. bis 4. Jahrhunderts vor Christi Geburt. Die sprachlichen Wurzeln des Wortes Krater sind im griechischen Wort

[♠] CAS-Tigger auf www.cas.org/cgi-bin/regreport.pl: 22 150 981 organischer und anorganischer Verbindungen (Stand: 20.09.2003; 9:54:03 Uhr MESZ)

‘*keránnymi*’ zu suchen, welches mischen bedeutet. Die Kratere hatten von je her ihren Platz sowohl im alltäglichen Leben, als auch in Form von Kultgefäßen im Totenkult. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da Grabbeigaben dem Gestorbenen in der anderen Welt ein komfortables Leben ermöglichen sollten. Die Kratere wurden im antiken Griechenland als Mischgefäß gebraucht, um bei Tisch Wein und Wasser mischen zu können. Es gilt heute als gesichert, dass in antiker Zeit Wein nie unverdünnt getrunken wurde. Wie sich aus Bemerkungen in Werken antiker Schriftsteller rekonstruieren lässt, war ein bevorzugtes Mischungsverhältnis ein Teil Wein auf drei Teile Wasser. Auf Grund dieser praktischen Anwendung mussten die Kratere eine möglichst weite Öffnung haben, um bequem Wasser und Wein hinein gießen und das fertige Getränk wieder heraus schöpfen zu können. Die kunsthistorische Beschreibung der Gefäßkörper bedient sich metaphorisch der Begriffe für den Aufbau des menschlichen Körpers. Die Kratere zeichnen sich aus Blickwinkel dieser Betrachtungsweise durch einen tiefen, breiten Körper und einem weiten Mund aus. Es werden heute vier Formen von Krateren unterschieden, welche auf Grund Ihres Aussehens als Glockenkrater, Volutenkrater, Kolonettenkrater und Kelchkrater (Calixkrater) bezeichnet werden (siehe Abb. 1). Die ursprünglichen antiken Bezeichnungen dieser Gefäßformen sind nicht überliefert.

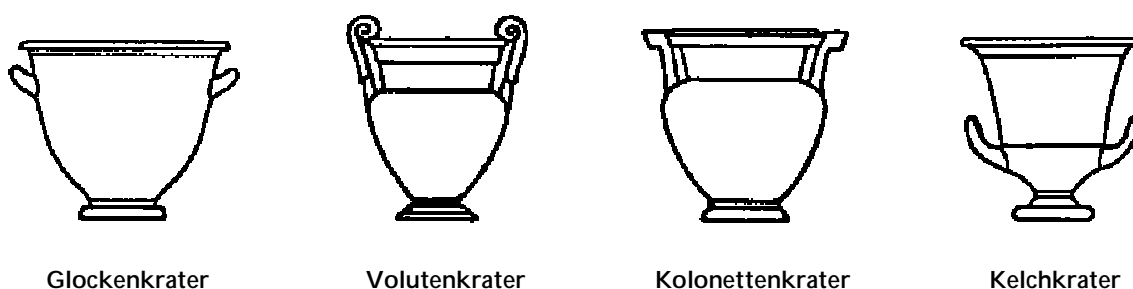


Abb. 1: Die vier antiken Formen der Kratere.

Glockenkrater:	Form einer umgekehrten Glocke; 5. und 4. Jhdt. v. Chr.
Volutenkrater:	Namensgebung auf Grund der Form der Griffe; 6. bis 4. Jhdt. v. Chr.
Kolonettenkrater:	Griffe haben säulenartige Form; 6. und 5. Jhdt. v. Chr.
Kelchkrater:	Form eines Blütenkelches; Körper im unteren Teil konvex und nach oben hin nach und nach konkav; Griffe befinden sich am unteren Teil des Gefäßes; 6. bis 4. Jhdt. v. Chr.

Der Kelchkrater gilt dabei als die vornehmste aller Formen. Er hat viele antike Vasenmaler zu besonderen Leistungen angespornt. Die fast gerade Wandung ermöglichte ein Malen fast wie auf Tafel oder Wänden. Um diese Malfläche weiter zu vergrößern, wurde der Körper der Kelchkrater im Laufe der Entwicklung sichtlich höher und die Lippe des Mundes immer breiter.



Abb. 2: Veränderung der Länge des Körpers der Kelchkrater im Laufe der Entwicklung. Frühe Form (links) vs. Späte Form (rechts)

Von allen Funktionen, welche ein Krater zu erfüllen hat (aufnehmen, mischen, ausschöpfen lassen), war dem ästhetischen Empfinden der Künstler das Einströmenlassen von Wein und Wasser die wichtigste. Das lässt sich an allen Formen der verschiedenen Krater erkennen, aber bei keiner so sinnfällig wie beim Kelchkrater. Wie sich in einem Blütenkelch der Morgentau ansammelt, so sollte sich auch im Kelchkrater das labende Feucht ansammeln.

Die Malereien auf den Krateren beschreiben, neben Tieren und Fabelwesen, mythische Szenen und Darstellungen von Göttern und Heroen, vor allem Szenen aus dem Alltagsleben. Die malerische Ausgestaltung der Mischgefäße entwickelte sich im Laufe der Zeit von der reinen Verzierung der Gefäße zur eigenständigen künstlerischen Aussage. Nicht nur die Bedeutung der Malerei als solche, sondern auch die Technik zur Aufbringung der Motive an sich, änderte sich im Laufe der Entwicklung von der sogenannten schwarzfigurigen zur rotfigurigen Technik.

Schwarzfigurige Technik: Bei dieser Technik wurde die Zeichnung mit Hilfe einer Vorritzung auf dem getrockneten Gefäß vorbereitet. Danach wurde der Malschlicker aufgetragen. Beim Brennen färbte sich dick aufgetragener Malschlicker schwarz, hauchdünn aufgetragen aber rot. So erscheinen die geritzten, tiefen Linien schwarz, das restliche Tongefäß aber rot bis hellbraun.

Rotfigurige Technik: Auf der Malfläche entstanden zuerst die vollständigen Darstellungen des Figurenapparats durch dünner Aufpinseln des Malschlickers. Am Schluss des Malvorgangs wurde der 'freie' Raum mit dickem Tonschlicker zugedeckt. Beim Brennvorgang entstanden wiederum entsprechend der Schichtdicke die verschiedenen Farben. In der rotfigurigen Malweise konnten Details naturgetreuer dargestellt werden.

Wein galt im antiken Griechenland allgemein als Gift⁴. Daher gab es strenge Regeln, wie er zu konsumieren war. Die wichtigste dieser, von den Göttern verfügt, Regeln war den Wein wegen seines damaligen hohen Alkoholgehaltes (etwa 16 %) niemals unverdünnt zu trinken. So war der Konsum von Wein und das Weinmischen in Krateren fest miteinander verknüpft. Dieser Weinmischkult führte dazu, dass das Mischgefäß zum Zentrum aller Festlichkeiten wurde, und somit auch eine große sozio-kulturelle Bedeutung hatte. Man traf sich beim Weinschöpfen, der Krater war ein von allen Gästen geteilter Gegenstand und man kam somit miteinander in Kontakt. Daraus erwachsen auch religiöse und philosophische Gedanken. So wurde die seelische Ausgeglichenheit der Menschen sprichwörtlich mit dem korrekten Mischen von Wein und Wasser verglichen. Es war üblich bei einem Bankett drei Kratere zu

mischen. Jeder dieser Kratere wurde einer bestimmten Figur der antiken Götterwelt gewidmet. Das hierbei nicht nur der göttliche Gedanke der Dreifaltigkeit als Motivation dahinter zu vermuten ist, sondern auch ein hohes Maß an sozialer Weitsicht, wird in einer Komödie des antiken Dichters Eubulos (4. Jhdt. v. Chr.) deutlich.

Drei Kratere nur mische ich für die Vernünftigen:

*Einen für die Gesundheit, den sie zuerst austrinken,
den zweiten für Liebe und Freude,
den dritten für den Schlaf, worauf die Weisen nach Hause gehen.
Der vierte ist aber nicht mehr für uns, sondern für den Übermut.
Der fünfte ist für das Gebrüll,
der sechste für trunkenes Schwärmen,
der siebte für blaugeschlagene Augen,
der achte für die Polizei,
der neunte für die Galle,
der zehnte ist für den Wahnsinn, und dieser setzt dich außer Gefecht .*

(Eubulos: „Dionysos“)

Der Krater war somit eine Möglichkeit, Alkoholmenge und -gehalt zu kontrollieren und den Konsum somit immer gesellschaftskonform zu halten. Bei öffentlichen Zusammenkünften wachten sogenannte „Weinbeobachter“ gar darauf, dass alle Gäste die gleiche Menge Alkohol tranken. Daher war der Krater ein privilegiertes und verehrtes Objekt, ein einzigartiges Symbol für den Stellenwert aller Festlichkeiten in der antiken griechischen Kultur. Wein zu trinken wurde als elementarer Bestandteil griechischer kultureller Identität erachtet (Barbaren tranken Bier). Diese kulturelle Bedeutung lässt sich noch heute linguistisch in der Tatsache wiederfinden, dass im modernen Griechenland der Wein mit dem Wort `krasi` bezeichnet wird.

Die Kelchsymbolik ist heute in den meisten großen Weltreligionen als tragender Bestandteil wiederzufinden. Auch im christlichen Glauben spielt der Kelch an vielen

Stellen der heiligen Schrift eine große Rolle. Daher findet sich auch in den Schriften mittelalterlicher Alchemisten sehr oft der Kelch als Reaktionsgefäß für bedeutende Reaktionsführungen. Welch' ein Weitblick von Gutsche, die Calixarene, eine in vielen Anwendungsgebieten so vielversprechende Stoffklasse, mit einem so sinnträchtigen und symbolhaften Namen zu bedenken und dies zu einem Zeitpunkt, an dem diese Entwicklung noch nicht abzusehen war. Die Geschichte der Calixarene⁵ kann sogar als Musterbeispiel für eine unerwartet erfolgreiche Entwicklung gelten. Als Adolph von Baeyer 1872 erstmalig eine Kondensationsreaktion von Phenol mit Formaldehyd durchführte, konnte er schwerlich vorhersehen, wie wichtig diese Experimente für die Entwicklung der Kunststoffindustrie (Bakelite) und die moderne supramolekulare Chemie waren. Einige der wichtigsten Meilensteine in der Historie der Formaldehyd-Phenol-Chemie hin zu Calixarenen sind in Abbildung 3 zu finden.

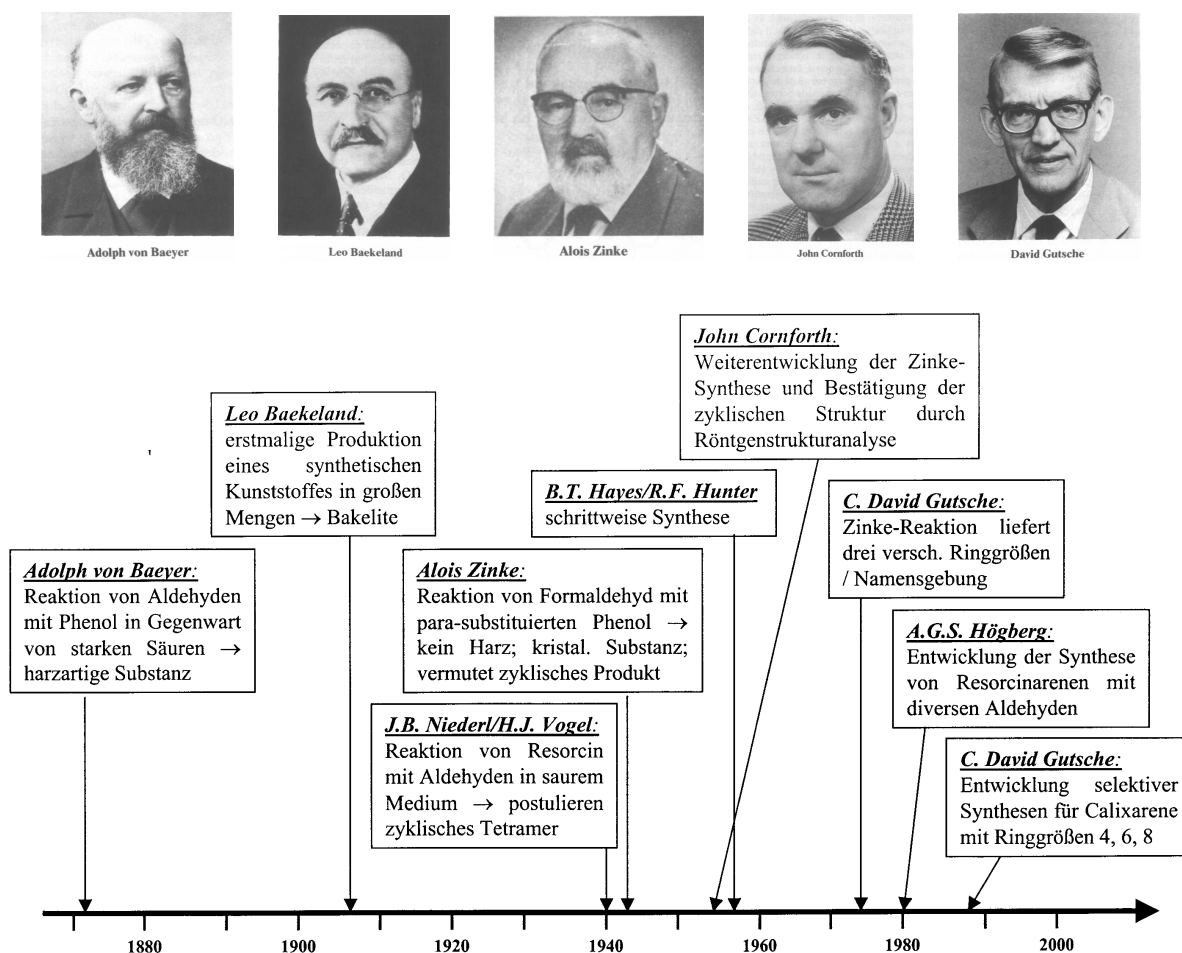


Abb. 3: Meilensteine der Phenol-Formaldehyd-Chemie

C. D. Gutsche Verdienst war es aber nicht nur diese Stoffklasse mit diesem einzigartigen Namen zu versehen, sondern sich auch im richtigen Moment auf diese Chemie zu besinnen. Stichworte wie „Wirt-Gast-Wechselwirkungen“, „Einschlussverbindungen“, „Enzymmodelle“ und „molekulare Rezeptoren“ prägten die zukunftsweisende Forschung der 1970er Jahre. Mit der durch Pedersens Entdeckung der Kronenether stimulierte Entwicklung dieser Forschung war der Nährboden für eine intensive Beschäftigung mit kavitätsbasierten Strukturen geschaffen. Neben den Kronenethern und Cyclodextrinen wurde die Familie der Calixarene zur dritten großen Säule dieser Chemie. Die Vorteile dieser rein synthetischen Verbindungsklasse sind die günstige und selektive Synthese in hohen Ausbeuten unter Erhalt von chemisch sehr stabilen Molekülen. Demgegenüber ist man bei den Cyclodextrinen weiterhin auf die mikrobiologische Herstellung angewiesen und Kronenether besitzen keinen Hohlraum im eigentlichen Sinne, sondern können eher als Schlinge beschrieben werden. Auf Grund dieser Tatsachen und der jeweils unterschiedlichen Polarität und Wechselwirkungsmöglichkeit der drei supramolekularen Species haben Calixarene ihren Platz in dieser Chemie eingenommen und durch erfolgreiche Anwendungen in vielerlei Bereichen auf sich aufmerksam gemacht. Dies wird vor allem durch die seit 1972 stark anwachsende Zahl an Publikationen deutlich (vergl. hierzu Abb. 4).

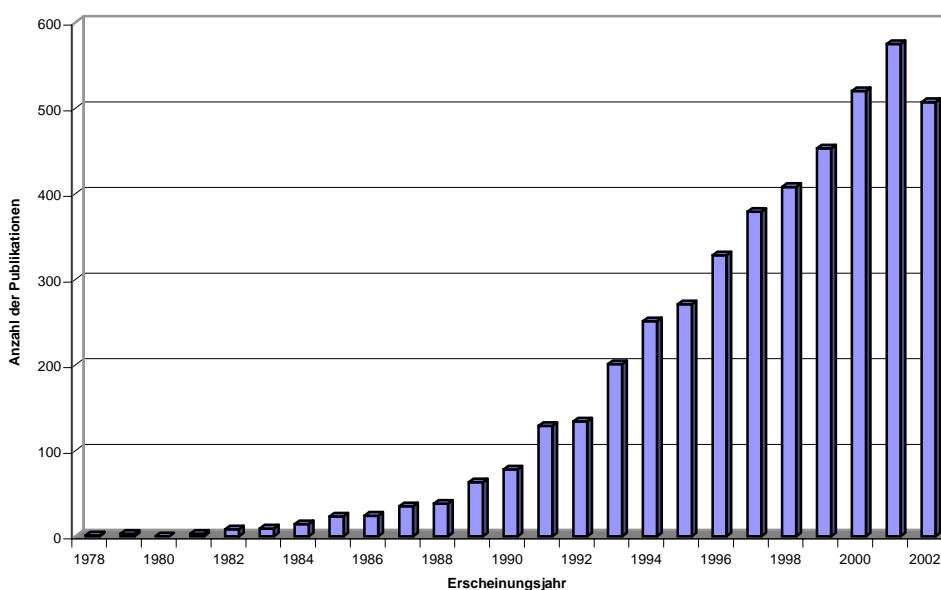


Abb. 4: Anzahl der Publikationen pro Jahr über die Chemie der Calixarene auf Basis einer Literaturrecherche unter Zuhilfenahme der Suchmaschine SciFinder[♦] (Stand: 12.6.2003)

Calixarene stellen eine Stoffklasse dar, die durch ihren Namen einen beachtlichen Brückenschlag zwischen antiker Kunst und modernen Chemie vollführt. War im antiken Griechenland der Kelchkrater ein wichtiger Gebrauchsgegenstand bei der ausgelassenen Zusammenkunft der Menschen und somit Garant dafür, dass sich der Gast bei seinem Gastgeber (Wirt) wohl fühlt, so steht in der supramolekularen Chemie das Calixaren für die Möglichkeit der Bildung vielfältiger und stabiler Wirt-Gast-Komplexe mit den unterschiedlichsten Molekülen. Die Benennung der Calixarene erinnert uns somit in eindrucksvoller Art und Weise an die oft vergessenen Gemeinsamkeiten von Kunst und Kultur auf der einen und der Naturwissenschaft auf der anderen Seite. Beide Formen der geistigen Auseinandersetzung mit der uns umgebenden Welt versuchen zum gleichen Ziel zu kommen: Die Beschreibung und das Verständnis der Welt, welche uns umgibt.

[♦] SciFinder, Version 2002.1, ©2002 American Chemical Society

2 Allgemeiner Teil

2.1 Chemie der Calixarene

Calixarene⁵ sind zyklische Kondensationsprodukte der basenkatalysierten Reaktion von *para*-substituierten Phenolen mit Formaldehyd, welches die phenolischen Einheiten im Zyklus über Methylen-Brücken in *ortho*-Position zu den phenolischen Hydroxylgruppen miteinander verbindet. Die Zahlenangabe *n* in der Bezeichnung Calix[*n*]aren gibt die Anzahl an derart verknüpften phenolischen Bausteinen an. In der heute geltenden systematischen IUPAC-Nomenklatur zählen die Calix[*n*]arene in die Gruppe der 1_{*n*}-Metacyclophane. Da hieraus aber unübersichtliche Bezeichnungen resultieren, wird in der Fachliteratur fast ausschließlich die Trivialbezeichnung Calix[*n*]arene verwandt.

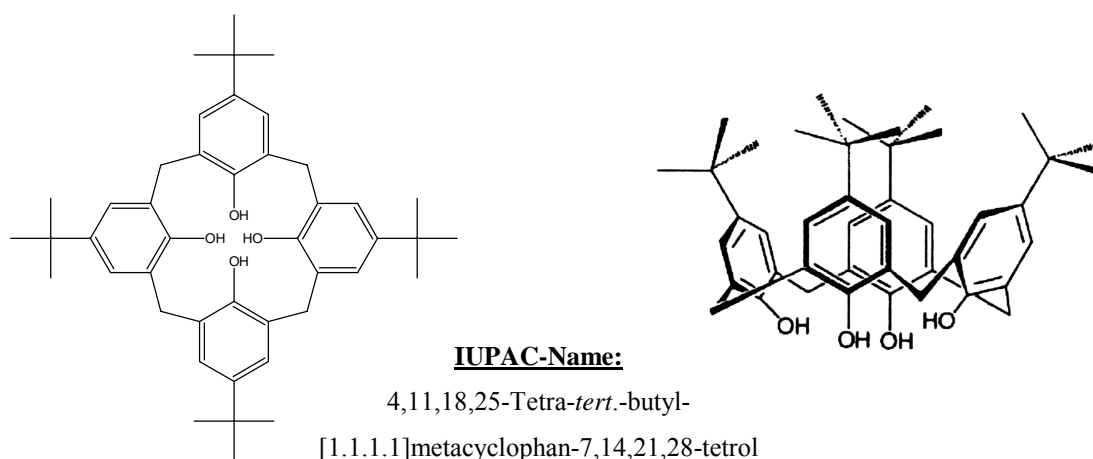


Abb. 5: Zweidimensionale (links) und dreidimensionale (rechts) Darstellung des *tert.*-Butylcalix[4]arenes in der sogenannten cone-Konformation.

Die Gruppe des Resorcinarens^{6,*} und seiner Derivate wird auf Grund der Gemeinsamkeiten in der Formeldarstellung im allgemeinen zu der Familie der

* Es werden in der Literatur mehrere Bezeichnungen parallel verwandt: Resorcin[4]aren oder kürzer Resorc[4]aren und, die Verwandtschaft zum Calixaren betonend, auch Calixresorcin[4]aren bzw. Calixresorc[4]aren. Da bislang nur Zyklotetramere bekannt sind, ist die Angabe [4] nicht zwingend erforderlich.

Calixarene gezählt, obwohl diese Substanzen chemisch gesehen andere Eigenheiten besitzen. Die chemische Verschiedenheit zeigt sich schon in den Reaktionsbedingungen, welche zur Zyklisierung erforderlich sind (siehe hierzu Übersicht in Abb. 6). Im Gegensatz zur basischen Zyklisierung von Phenolen mit Formaldehyd zu Calixarenen liefert die Umsetzung von Resorcin mit Formaldehyd auf Grund der höheren Reaktivität des Aromaten unter basischen Bedingungen keine zyklischen Produkte. Es können aber unter Verwendung unzähliger weniger reaktiver Aldehyde (aliphatische, aromatische) unter sauren Reaktionsbedingungen entsprechende zyklische Tetramere generiert werden.

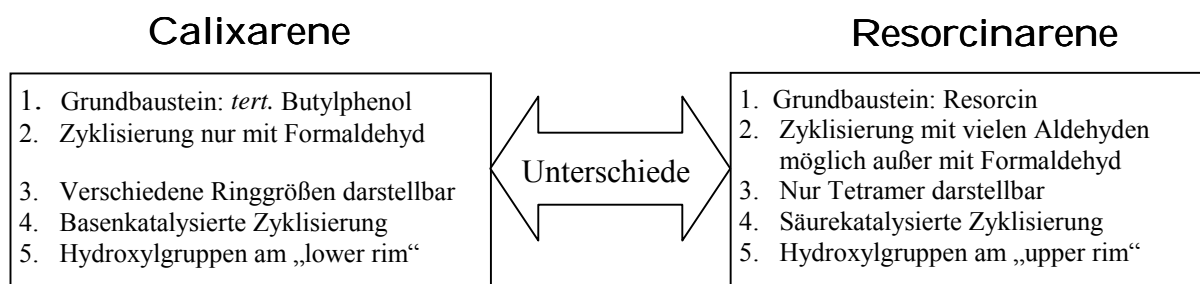


Abb. 6: Vergleich der Zyklisierungsreaktionen zu Calixarenen und Resorcinarenen

Des weiteren sind verschiedene Formen von heteroatomhaltigen Zyklen⁷ bekannt, welche wegen ihrer Molekülgestalt oft in einem Atemzug mit der Familie der Calixarene genannt werden. Die Heteroatome können sich hierbei sowohl im aromatischen Ring (z.B. Calixpyrrole und Calixpyridine), als auch in der Brückenposition (z.B. Thiocalixarene und Silacalixarene) befinden (siehe Abb. 7b). Der synthetische Zugang zu solchen Systemen ist aber, mit Ausnahme der Thiocalixarene, welche ebenfalls in einer basenkatalysierten „Eintopfsynthese“ dargestellt werden können, ein völlig anderer.

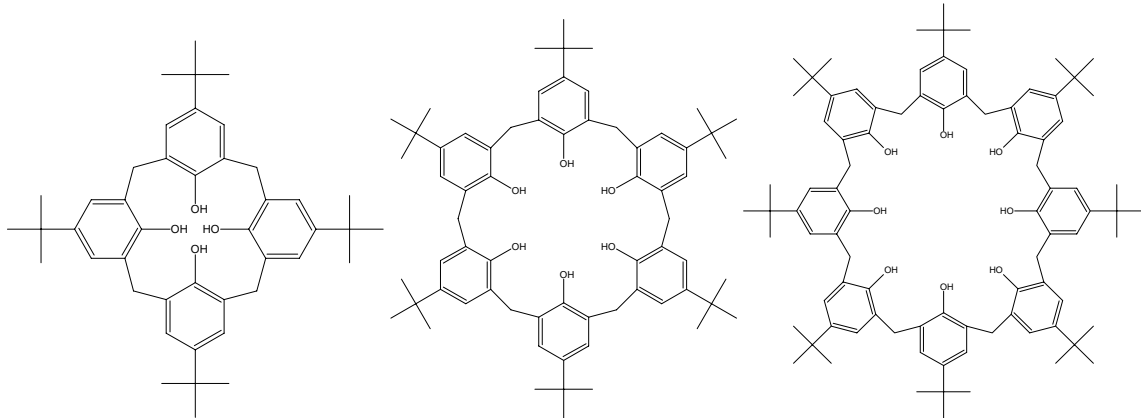


Abb. 7a: Zweidimensionale Darstellung der drei in guten Ausbeuten zugänglichen Ringgrößen der Calix[n]arene mit $n = 4, 6$ und 8

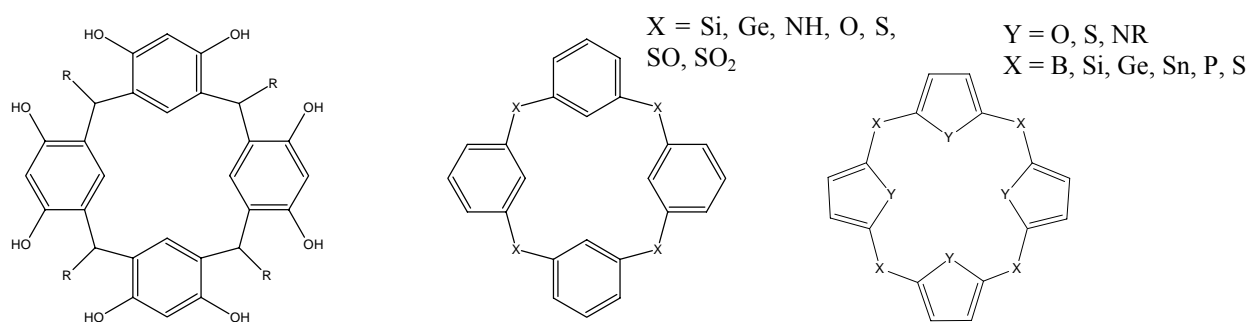


Abb. 7b: Resorcinaren und heteroatomhaltige Calixarensysteme

Calix[n]arene zeichnen sich durch eine große Zahl von möglichen Derivatisierungsreaktionen aus. Diese Derivatisierungen können sowohl am sogenannten „upper rim“ durch typische Aromatenchemie, als auch durch Reaktion mit der phenolischen Hydroxylgruppe (Ester- bzw. Etherbildung) am sogenannten „lower rim“ erreicht werden. Als Mischformen seien hier die *Claisen*- und die *Fries*-Umlagerung genannt, bei denen die entsprechenden Reste quantitativ vom „lower rim“ zum „upper rim“ transferiert werden können. Des Weiteren sind auch Austauschreaktionen der phenolischen Hydroxylgruppen durch Wasserstoff, Amino- und Thiolgruppierungen und die selektive Oxidation der Methylenebrücken bzw. des

Arylringes möglich. Diese Reaktionen spielen aber auf Grund synthetischer Unwegsamkeiten in der Praxis nur eine geringe Rolle.

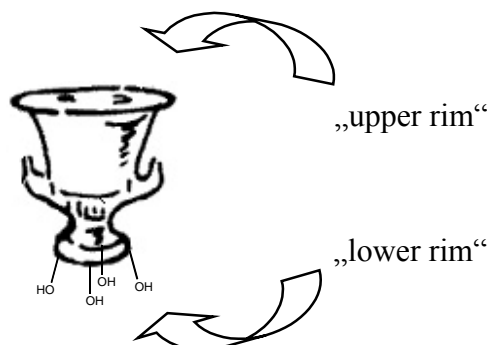


Abb. 8: Bezeichnung der beiden Ränder der Calixaren-Kavität

Die durch Gutsche et al.⁸ entwickelten Verfahren zur direkten einstufigen Zyklisierung („Eintopfsynthesen“) erlauben einen selektiven synthetischen Zugang zu den Zyklen mit je 4, 6 und 8 phenolischen Einheiten in hohen Ausbeuten (siehe Abb. 7a). Diese Studien ebneten den Calixarenen den Weg zur breiten Anwendung, da nun erstmalig die Möglichkeit bestand, Makrozyklen selektiv in hohen Ausbeuten synthetisch darzustellen. Diese vergleichsweise einfache und kostengünstige Zugänglichkeit in einem einzigen Reaktionsschritt zählt wohl zu einer der bemerkenswertesten und faszinierendsten Reaktionen der makromolekularen Chemie überhaupt. Dies wird vor allem dann präsent, wenn man sich verdeutlicht, dass im Verlaufe dieser Zyklisierungsreaktionen nahezu ausschließlich ein einziges Produkt unter definierter Knüpfung von 8, 12 bzw. 16 neuer kovalenter Bindungen entsteht. Die geringe Löslichkeit der resultierenden Makrozyklen trägt vermutlich in hohem Maße zu dieser ungewöhnlichen Zyklisierung bei. Außerdem spielen sowohl die Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken als auch Kationen-Templat-Effekte eine wichtige Rolle. Trotz des Nachweises bestimmter Zwischenstufen ist der vollständige Ablauf der Zyklisierung bis heute nicht eindeutig geklärt. Diese Studien legen aber den Schluss nahe, dass bei der Bildung des Calix[6]arens vor allem der Templateffekt zum Tragen kommt (KOH als Base statt NaOH im Falle von Calix[4

bzw. 8]aren). Das Calix[4]aren scheint das thermodynamisch stabilste Produkt zu sein. Daher führt bei sonst ähnlicher Reaktionsführung die Anwendung höherer Temperatur (Phenylxybenzen als Lösemittel) zum Calix[4]aren, wohingegen bei kinetischer Kontrolle (Xylen als Lösemittel) selektiv das Calix[8]aren erhalten wird. Neben diesen drei, in hohen Ausbeuten zugänglichen Zyklusgrößen, sind auch Makrozyklen mit anderer Anzahl an phenolischen Einheiten bekannt ($n = 4$ bis >20). Diese sind jedoch - ein weiteres Mysterium der Calixarenchemie - nur in geringen Ausbeuten und immer als Gemische verschiedener Ringgrößen erhältlich und daher für eine breite Anwendung nahezu uninteressant.

Der besondere Reiz der Calixarene liegt in der Vielfalt theoretisch möglicher Konformationen, welche durch die freie Rotation um die σ -Bindung der Methylenbrücke entstehen. Die in Abbildung 9 angeführten Bezeichnungen der Konformere des Calix[4]aren gehen auf Gutsche zurück und beschreiben die Lage der Hydroxylgruppe in Bezug auf die durch die Brücken definierte Molekülebene. Auf Grund der niedrigen Energiebarrieren zur gegenseitigen Umwandlung dieser Konformere, ist eine Isolierung der verschiedenen Konformationsisomere nicht möglich. Unzählige Studien belegen, dass das underivatisierte Calix[4]aren stets die sogenannte cone-Konformation annimmt. Diese Konformation wird vor allem durch die sich hierbei optimal ausgebildeten intramolekularen Wasserstoffbrücken stabilisiert. Jede Hydroxylgruppe fungiert in dieser Anordnung gleichzeitig als Donor und Akzeptor der Wasserstoffbrückenwechselwirkung.

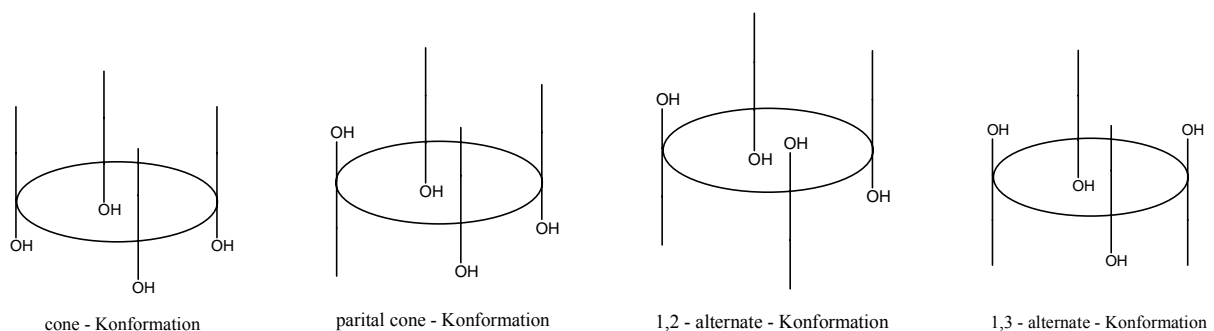


Abb. 9: Die vier Konformationen des Calix[4]arenes.

Neben der schlechten Löslichkeit der Calixaren-Grundkörper in den meisten organischen Lösemitteln und deren Unlöslichkeit in Wasser, fallen vor allem die hohe chemische Stabilität und die ungewöhnlich hohen Schmelzpunkte auf. Die wichtigste Eigenschaft der Calixarene und ihrer Derivate, vor allem in Hinblick auf das breite Feld ihrer Anwendung, ist jedoch ihre beachtliche Fähigkeit zum reversiblen Einschluss von Ionen und neutralen Molekülen in ihrer molekularen Kavität. Daraus resultiert der Einsatz von Calixarendrivaten als selektive Liganden in der analytischen Chemie und der Sensortechnologie, in der medizinischen Diagnostik und Therapie, in der Abwasseraufreinigung und als Enzymmodell bzw. Katalysatorsystem. Neben diesen bereits etablierten Bereichen stoßen immer weitere Anwendungsfelder hinzu. Hierzu zählen auch die im Rahmen der vorliegenden Arbeit behandelten Gebiete Nanotechnologie und die Entwicklung neuartiger Selektoren für die Chromatographie. Die mit Calixarenen, auf Grund der vielfältigen Derivatisierungsmöglichkeiten, mögliche maßgeschneiderte Synthese von kavitätsbasierten Makrozyklen für alle Bereiche, in denen selektive Wirt-Gast-Wechselwirkungen angestrebt werden, lassen dieser Substanzklasse eine prosperierende Zukunft vorhersehen.

Die wichtigsten Anwendungsgebiete von Calixarendrivaten^{5,9,10,11,12}:

- Dekontaminierung von Abwässern (PAKs, Schwermetalle, radioaktives Material)
- Zusatz zu Klebstoffen auf Cyanacrylat-Basis
- Katalysatoren
- Bioorganik / künstliche Enzyme
- Trennung von Ionen (Lanthanidentrennung / Rückgewinnung von Metallen)
- Sensoren / Ionenselektive Elektroden / Ionenselektive Feldeffekttransistoren
- Antioxidans in organischen Polymeren
- Monolagen / Langmuir-Blodgett-Filme / Membrane
- Phasentransfer-Reagenzien
- Nicht-lineare Optik
- Selektoren in der Chromatographie
- Lackmaterialien zur Strukturierung von Halbleitern
- Medizin

2.2 Calixarene in der Chromatographie¹³

Die Verwendung von Calixarenderivaten als Selektoren in allen Bereichen der Chromatographie steckt, verglichen mit den etablierten, ebenfalls kavitätsbasierten, Cyclodextrinen¹⁴, noch in den Kinderschuhen. Das Interesse an Calixarenen in diesem Bereich wuchs aber in den letzten Jahren beständig, wobei der Einsatz in den meisten publizierten Anwendungen auf den Bereich achiraler Trennprobleme beschränkt bleibt.

2.2.1 Gaschromatographie

Die ersten Bemühungen bezüglich des Einsatzes von Calixaren-basierten Stationärphasen in der GC gehen auf das Jahr 1983 zurück. Mangia et al.¹⁵ beluden hierzu Chromosorb W mit *tert.*-Butylcalix[8]aren und waren mit dem so erhaltenen Trennsystem in der Lage einige Alkohole, chlorierte Kohlenwasserstoffe und Aromaten zu trennen. Doch diese Publikation sollte für lange Zeit die einzige auf diesem Gebiet bleiben. Erst in der zweiten Hälfte der 1990er Jahre begannen erneut einige Arbeitsgruppen sich Calixaren-basierten Stationärphasen anzunehmen. Mňuk et al.^{16,17} untersuchten *tert.*-Butylcalix[4]aren und *tert.*-Butylcalix[8]aren bezüglich ihrer Fähigkeit zur Bildung von Einschlusskomplexen mit Aromaten unter gaschromatographischen Bedingungen. In der Folgezeit entstanden einige Arbeiten zur Trennung von stellungsisomeren, substituierten Benzenen mit in Polymer gelöst und an Polymer gebundenen Calixarenderivaten als Selektoren^{18,19,20,21,22,23,24}. In diesem Zusammenhang ist die Arbeit von Lai et al.²⁵ erwähnenswert, welche die chromatographischen Eigenschaften eines Polysiloxanes, bei dem der Selektor nachträglich über eine Hydrosilylierungsreaktion angebunden wurde, verglichen mit einem Polymer, bei dem das Calixaren über Doppelbindungsfunktionen direkt in das Polymer einpolymerisiert wurde. Die chromatographische Evaluation von verbrückten Calixarensystemen war Gegenstand zweier Arbeiten^{26,27}. Diese Stationärphasen wurden ebenfalls zur Trennung stellungsisomerer Aromaten genutzt.

Auf dem Gebiet der Resorcinarene sind bisher nur wenige Beispiele an entsprechenden Stationärphasen bekannt^{28,29}. Im Vordergrund standen auch hierbei Trennprobleme aus dem Bereich der Kohlenwasserstoffe und stellungsisomeren Aromaten. Besonders interessant ist hierbei die erstmalige Anwendung des Konzeptes der gemischten Stationärphase³⁰. Sowohl Resorcinaren, als auch ein Cyclodextrinderivat wurden unter Beobachtung synergistischer Effekte auf der selben Kapillarwand aufgebracht. In dieser Arbeit wurden allerdings nur achirale Trennprobleme behandelt.

Im Bereich der enantioselektiven Gaschromatographie wurden bisher Ansätze auf Basis von Derivaten der Thiacalixarene^{31,32} und durch Pfeiffer et al.³³ eines mit klassischen Diamidselektoren derivatisierten Resorcinarens verfolgt. In früheren Arbeiten³⁴ (siehe hierzu auch Kapitel 4.1) konnte erfolgreich demonstriert werden, dass das Konzept der gemischten Stationärphasen in der enantioselektiven Chromatographie unter gemeinsamen Verwendung eines Cyclodextrinderivates und eines chiral modifizierten Resorcinarens zu einer Erweiterung des Anwendungsbereiches gegenüber der Einzelstationärphasen führt.

Ein weiterer interessanter Ansatz wurde von Zheng et al.³⁵ beschrieben. Ein wasserlösliches Calixarenderivat komplexierte hierbei den Analyten in Lösung. Die Stabilität dieses Komplexes wurde dann mit Hilfe einer Analyse des Dampfdruckes über der entsprechenden Lösung (Headspace-GC) bestimmt.

2.2.2 Flüssigchromatographie

Calixarene und Resorcinarene wurden sowohl zur Trennung von Ionen, als auch von neutralen Molekülen verwendet. Hierbei ist zu unterscheiden, ob die Selektoren kovalent an das Kieselgel angebunden (hierauf soll an dieser Stelle fokussiert werden), an selbiges adsorbiert^{36,37} oder als Additiv^{38,39,40,41,42} der Mobilphase beigegeben wurde.

Der Ansatz zur Anbindung von Calixarenderivaten an Kieselgel über Allylfunktionen am „upper rim“ wurde sowohl achiral zur Trennung von Metallionen^{43,44} als auch mit einem entsprechenden chiral modifizierten Calixaren zur

Trennung der Enantiomere von Phenyl-2,2,2-trifluorethanol angewandt. *Tert.*-Butylcalixarene verschiedener Ringgrößen, welche unter Verwendung eines Spacers über die phenolischen Hydroxylgruppen an das Kieselgel gebunden wurden⁴⁵, fanden ihre Anwendung unter anderem zur Trennung von regioisomeren Nitroanilinen, Nucleosiden und *cis/trans* Isomeren von prolinhaltigen Dipeptiden. Für diese Stationärphasen wurde ein RP-analoges Verhalten ermittelt und Selektivitätsunterschiede beim Vergleich verschiedener Ringgrößen festgestellt.

Einige Isomere von substituierten Phenolen konnten mit einer gebundenen Stationärphase, welche Calix[6]aren-*para*-sulfonat-Selektoren trug, getrennt werden⁴⁶. Synthese und Charakterisierung einer gebundenen *tert.*-Butylcalix[8]aren Stationärphase wurde von Xiao et al.⁴⁷ beschrieben und zur Trennung von PAK-Gemischen verwandt. Sokoließ et al.^{48,49} benutzten gebundene Stationärphasen der *tert.*-Butylcalix[n]arene und Calix[n]arene (n = 4, 6, 8) und C-alkylgebundenes Resorcinarene zur Trennung pharmazeutischer Substanzen. Kürzlich berichtete diese Arbeitsgruppe auch von ersten enantioselektiven Trennungen mittels Kieselgelgebundener chiraler Resorcinderivate⁵⁰.

2.2.3 Elektrophoretische Trennungen

Hierunter fallen relativ junge und innovative Methoden wie die Kapillarelektrophorese (CE), die elektrokinetische Chromatographie (EKC und MEKC) und die Kapillarelektrochromatographie (CEC). Je nach Methode werden hierzu die Calixaren- bzw. Resorcinarenderivate als Additiv^{51,52,53,54,55,56,57,58} der Mobilphase zugegeben, fungieren als sogenannte pseudostationäre Phase^{59,60,61,62,63} oder werden angebunden⁶⁴ verwandt. Die Problematik bei Verwendung der Calixarene als Additiv liegt in deren großen Eigenabsorption im UV-Bereich, so dass die Detektion erschwert wird. Daher sind die letzteren zwei Methoden zu bevorzugen.

Chirale Trennungen unter Verwendung von (S)-Dinaphthylprolinol-derivatisiertem Calix[4]aren, welches an der Kapillarwand immobilisiert wurde, fanden durch Grady et al.⁶⁵ Eingang in die Literatur.

2.3 Chirale Calixarene⁶⁶

Calixarene haben, ganz im Gegensatz zu den Cyclodextrinen, *a priori* keine chirale Kavität. Enantioselektive molekulare Erkennung ist aber eines der Hauptziele jeglicher supramolekularer Chemie, da die hierbei zur Nachahmung Pate stehenden natürlichen Wirtssysteme genau dazu in der Lage sind. Aus diesem Grund wurden mehrere synthetische Wege zur Darstellung chiralen Calixarenkavitäten entwickelt, welche zu einer Vielfalt von verschiedenen Arten der Chiralität führen kann, wie selten mit einer Verbindungsklasse möglich.

2.3.1 Derivatisierung der Calixarene mit chiralen Bausteinen

Calixarene lassen sich auf vielfältige Art und Weise durch chirale Substituenten in die entsprechenden chiralen Derivate überführen. Prinzipiell kann eine solche chirale Modifikation durch Reaktion mit den phenolischen Hydroxylgruppen oder an den *para*-Positionen erfolgen. Auch eine Zyklisierung von chiralen *para*-substituierten Phenolen wurde, wenn auch in geringen Gesamtausbeuten, von der Arbeitsgruppe Schurig beschrieben^{67,68}. Interessante Ansätze hin zu biologisch relevanten Strukturen stellen auch die Calixpeptide^{69,70} und Calixzucker⁷¹ dar.

Bei den Resorcinarenen ist neben der chiralen Modifikation der acht Hydroxylgruppen auch die Einführung von Chiralität über chirale Amine im Sinne einer *Mannich*-Reaktion^{72,73,74,75} möglich. Auch im Falle der Resorcinarene ist die Möglichkeit gegeben, schon bei der Zyklisierung Chiralität unter Verwendung von chiralen Aldehyden⁷⁶ oder chiralen Resorcinderivaten⁷⁷ einzuführen.

2.3.2 Inhärente Chiralität (C₁-Symmetrie)

Durch Einführung verschiedener Substituenten kann aus achiralen Bausteinen ein asymmetrisches Calixaren aufgebaut werden, das auf Grund dieses Substitutionsmusters kein Symmetrieelement zweiter Art (Inversionszentrum, Spiegelebene oder Drehspiegelachse) mehr enthält und somit chiral wird. Man spricht hierbei von inhärenter Chiralität. Bei Annahme der cone-Konformation sind hierzu

vier bzw. drei unterschiedliche Substituenten am „lower rim“ bzw. „upper rim“ notwendig. Solche Systeme lassen sich nur durch mühsamen schrittweisen Aufbau des Zyklus in mehreren Reaktionsschritten erhalten. In höheren Ausbeuten lassen sich Calixarenmoleküle mit C_1 -Symmetrie unter gleichzeitiger Modifikation sowohl des „lower rims“ als auch des „upper rims“ erhalten. Ein synthetisch leicht realisierbares Beispiel wurde von Caccamese et al.⁷⁸ beschrieben (siehe Abb. 10).

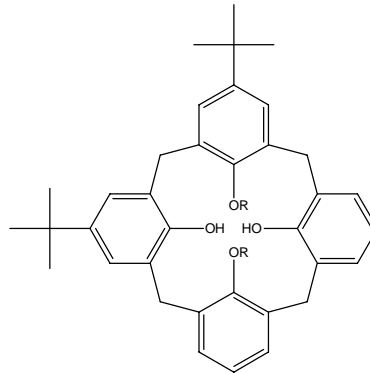


Abb. 10: Inhärent chirales Calixaren mit dem Substitutionsmuster AABB CDCD, welches durch Substitution sowohl des „upper rims“ als auch des „lower rims“ erhalten wurde.

2.3.3 Calixarene mit höherer Symmetrie (C_n oder D_n)

Eine gedachte Symmetrierniedrigung von C_{nv} nach C_n führt zu sogenannten dissymmetrischen Calixarenen. Calix[4]arene mit C_4 -Symmetrie können sehr einfach durch Zyklisierungen mit Phenolen erhalten werden, welche neben der *para*-Position auch in einer der *meta*-Positionen zur phenolischen Hydroxylgruppe eine Substitution aufweisen⁷⁹.

Interessante Verbindungen dieses Typus lassen sich auch auf Basis von Resorcinarenen erhalten. Als Beispiel hierfür soll das von Caccamese et al. synthetisierte Tetrabenzoxazinresorcinarenderivat in Abbildung 11 dienen. Diese Verbindung stellt ein interessantes Beispiel für eine simultane Inversion von 4 Stereozentren dar. Diese erfolgt auf Grund geometrischer Gegebenheiten in einem Schritt ohne Epimerisierung direkt von RRRR nach SSSS. Trapp et al.⁸⁰ bestimmte hierzu die thermodynamischen Parameter und postulierte einen

Interconversionsmechanismus über eine säurekatalysierte Ringöffnung und anschließender Bildung von Iminium-Intermediaten.

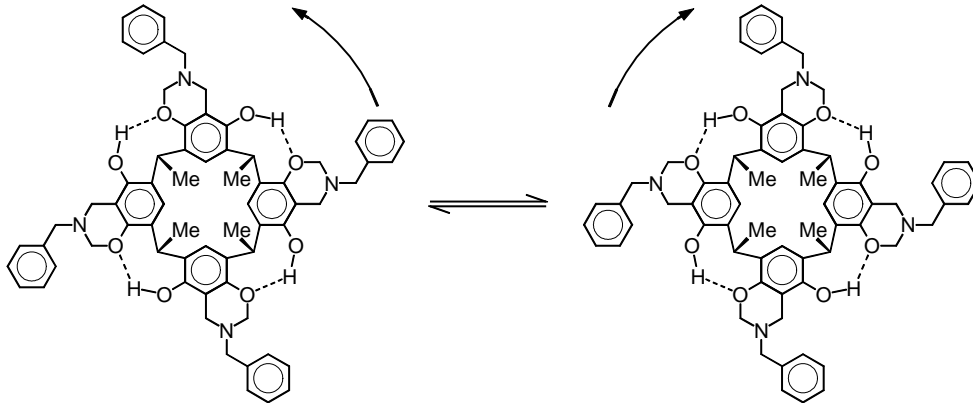


Abb. 11: Enantiomerisierung des chiralen Resorcinarenderivates mit C_4 -Symmetrie

2.3.4 Chirale Konformationen

Konformationsisomere sind auf Grund der meist niedrigen Energiebarrieren der Umwandlung ineinander nur schwer oder nicht voneinander zu trennen. Daher sind Betrachtungen chiraler Konformationen meist nur von theoretischem Interesse. Neben den chiralen Konformationen kann auch Chiralität auftreten, welche durch gerichtete Wasserstoffbrückenbildung verursacht wird. Als Beispiel hierfür soll hier die Entstehung einer C_4 -Symmetrie durch gerichtete Wasserstoffbrückenbildung in underivatisierten Resorcinarenen dienen.

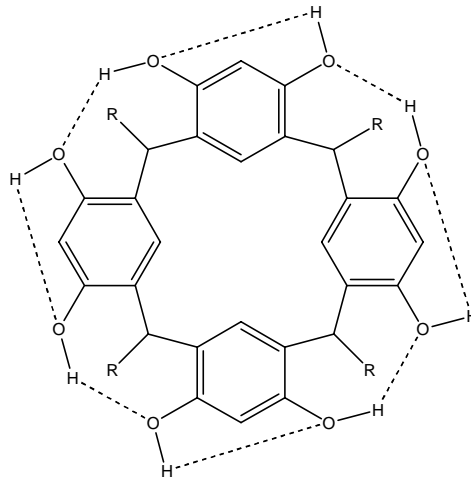


Abb. 12: C_4 -symmetrische Wasserstoffbrückenbildung bei Resorcinarenen in der cone-Konformation.

2.3.5 Supramolekulare Chiralität

Die bisher diskutierten Beispiele behandelten einzelne Moleküle, bei denen die jeweiligen Atome über kovalente Bindungen miteinander verknüpft sind. Chiralität kann aber auch in supramolekularen Zusammenschlüssen mehrerer achiraler Moleküle über nichtkovalente Kräfte (z.B. Wasserstoffbrücken oder Metallkoordination) entstehen. Dabei entstehen oft komplexe Wirt-Gast-Verbindungen, auf welche hier nicht näher eingegangen werden soll.

2.4 Problemstellung

Calixarene und Resorcinarene sind zur Bildung von Einschlussverbindungen mit einer Vielzahl von ionischen und neutralen Molekülen befähigt⁵. Dies macht diese Verbindungsklasse für alle Bereiche der Chemie interessant, in denen molekulare Erkennung das erklärte Ziel darstellt. So könnten Calixarene auch als Selektoren in allen Modi der Chromatographie (vergl. hierzu Kapitel 2.2) als synthetisch gut zugängliche und vielfältig modifizierbare Alternative zu den seit Jahren zu diesem Zwecke erfolgreich eingesetzten Cyclodextrinen verwandt werden. Die Forschung hierzu, gerade im Bereich der enantioselektiven Chromatographie, steht erst am Anfang ihres Weges.

Im Rahmen des ersten Teiles dieser Arbeit sollten neue synthetische Wege hin zu Calixaren-basierten Stationärphasen für die HPLC entwickelt werden. Die daraus resultierenden an Kieselgel gebundenen Stationärphasen sollten mit den verschiedensten Methoden charakterisiert und ihr chromatographisches Potential evaluiert werden. Von besonderem Interesse hierbei war die Frage nach den beteiligten Wechselwirkungsmechanismen zwischen Selektor und Analyten. Um eine möglichst vielfältige chromatographische Anwendungsbreite zu erhalten, sollten die Calixaren-basierten Selektoren mehrere dieser möglichen Wechselwirkungsmechanismen in sich vereinen. Besonderes Augenmerk sollte hierbei auch auf die definierte, zyklische Anordnung der entsprechenden Reste auf den Calixaren bzw. Resorcinarenen gelegt werden. Diese Eigenschaft unterscheidet diese Selektoren von üblicherweise verwandten, auf dem Kieselgel statistisch verteilten, Selektorsystemen.

Im Bereich der Gaschromatographie sollte das Konzept der gemischten Stationärphase Gegenstand dieser Arbeit sein. Hierzu werden zwei Selektoren unterschiedlicher Selektivität - im vorliegenden Fall je ein Cyclodextrin- und ein chirales Resorcinarenderivat - in einem Reaktionsschritt an Poly(hydromethyldimethyl)siloxan angebunden und die chromatographischen Eigenschaften dieser Stationärphase mit denen der entsprechenden Einzelphasen

verglichen werden. Auch hierbei war von großem Interesse, in wie weit die verschiedenen Wechselwirkungsmechanismen, welche in der gemischten Stationärphase vereint wurden, gekoppelt oder unabhängig von einander zum Trennverhalten der Stationärphase beitragen. Hieraus sollte der jeweilige Einfluss der einzelnen chiralen Makrozyklen auf die Enantiomerendiskriminierung der untersuchten Analyten bestimmt werden. Diese Arbeiten sind Teil des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Projektes „Chirale Polysiloxan-gebundene Calixarene als neue Selektoren in der Chromatographie zur Enantiomerentrennung“.

Im zweiten Teil der Arbeit sollten auf Basis von Calixarenderivaten neuartige, nichtpolymere Lackmaterialien zur Strukturierung von Halbleiterwafern mit Hilfe der Elektronenstrahlolithographie entwickelt werden. Fujita et al.⁸¹ konnten zeigen, dass mit solchen Systemen problemlos Strukturen im 10 nm Maßstab erzeugt werden können. Dieser Ultrahochauflösung stand bisher eine benötigte Elektronendosis gegenüber, die im Vergleich zu allgemein gebräuchlichen polymeren Lacken um etwa drei Größenordnungen höher ist, was einer großtechnischen Anwendung solcher Lacke bisher entgegen stand. Ziel dieses Teilbereiches war es nun, durch systematische Studien über gezielte Derivatisierung der Calixarene eine erhebliche Verringerung der zur Strukturierung benötigten Elektronendosis zu erreichen. Dabei sollte trotz der Modifikationen die Möglichkeit zur Ultrahochauflösung erhalten bleiben, sowie die Schichtqualität und Reproduzierbarkeit der Lackschichten verbessert und die zur Übertragung der Strukturen in Silizium wichtige Ätzresistenz der Lacke erhöht werden. Diese Arbeiten sind Teil des vom Bundesministeriums für Bildung und Forschung geförderten Verbundprojektes „Hochpräzise und durchsatzsteigernde Technologien für die Elektronenstrahl-Nanolithographie“.

3 Synthesen und Charakterisierung

Heute stehen dem Anwender chromatographischer Methoden eine große Anzahl an kommerziell erhältlichen Stationärphasen für die verschiedensten Trennprobleme zur Verfügung. Diese Fülle an Trennsystemen wird weltweit von einer großen Anzahl von Anbietern feilgeboten. In Hinblick auf diesen, in hohem Maße unübersichtlichen, Markt ist es unabdingbar, an neu zu entwickelnde Stationärphasen strenge Kriterien anzulegen, um gewährleisten zu können, für die zur Entwicklung eingesetzte Energie mehr als nur ein Lächeln der Fachwelt zu erhalten. Die vorliegende Arbeit war daher bemüht dem Anspruch gerecht zu werden, dass eine neuartige Stationärphase in einer einfachen, kostengünstigen und in hohen Ausbeuten durchführbaren Synthese herstellbar sein muss. Das so entstandene Trennsystem muss über deutlich von kommerziell erhältlichen Systemen abweichenden Selektivitäten verfügen. Ein durchdachter Syntheseplan sollte daher am Anfang jeglicher Arbeiten auf diesem Gebiet stehen, aber erst die ausgiebige chromatographische Evaluation des so entstandenen Systems kann darüber Auskunft geben, ob die aus den Bemühungen hervorgegangene Entwicklung sich Gehör verschaffen kann, oder unter den unzähligen Veröffentlichungen ins Vergessen gerät.

Seit dem überaus erfolgreichen Einsatz von Cyclodextrin-basierten Stationärphasen in einer Vielzahl chromatographischer Methoden, ist der Wunsch vorhanden, diesem nur durch mikrobiologische Techniken zugänglichen Makrozyklus einen leicht zu synthetisierenden und durch vielfältige Derivatisierungsmöglichkeiten maßschneiderbaren Bruder zur Seite zu stellen. Die Stoffklasse der Calixarene und Resorcinarene besitzen prinzipiell das chemische Potential diese Aufgabe zu übernehmen.

Die oben genannten Synthesekriterien lassen sich ohne Einschränkungen auf Resorcinarene anwenden. Durch Verwendung eines Aldehydes, welcher an seinem Alkylrest eine endständige Doppelbindung trägt, lässt sich schon im Zyklisierungsschritt die Funktionalität, welche zur Anbindung an einen Träger (Polysiloxan, Kieselgel) notwendig ist, einführen. Die verbleibenden

Hydroxylgruppen sind, im Falle sterisch nicht allzu anspruchsvoller Reste, reaktiv genug, um bei Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen eine vollständige Substitution aller acht Positionen zu gewährleisten. Dies ist vor allem in Hinblick auf die Vermeidung von zusätzlichen Aufreinigungsschritten von Interesse. Die Derivatisierungsreagenzien sollten ebenfalls kostengünstig und in ausreichender Menge erhältlich sein. Im Falle einer chiralen Modifikation des Grundkörpers bietet sich daher der sogenannte „chiral pool“ an.

In der Arbeitsgruppe Reinhoudt wurde erstmals in einer sogenannten „Eintopfsynthese“ das C-Dec-10-enylresorcinar⁸² hergestellt. Über die endständigen Doppelbindungen ist eine Anbindung dieses Moleküles an Kieselgel oder ein Polysiloxan möglich. Die Länge der Alkylkette ist ausreichend, um das zur Wechselwirkung mit den Analyten in der Stationärphase befähigte aktive Zentrum weit genug von dem Träger zu entfernen.

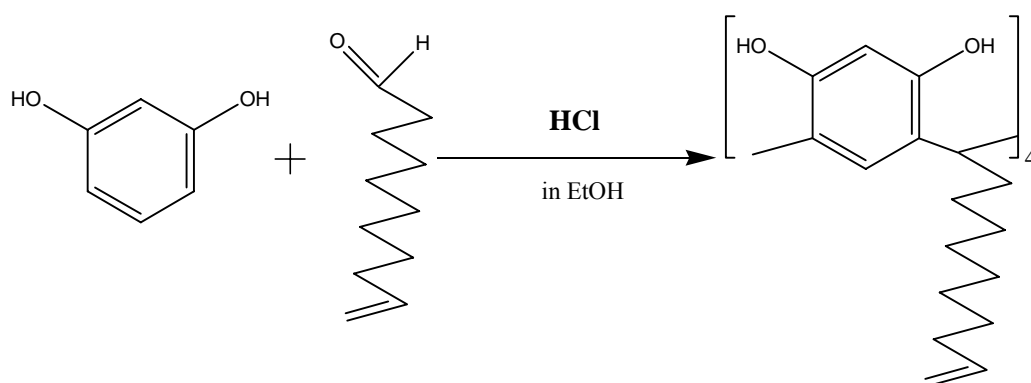


Abb. 13: Synthese des C-Dec-10-enylresorcinars

Die in der vorliegenden Arbeit gemachten Erfahrungen mit dieser Synthese liegen im vollen Einklang mit den Arbeiten von Reinhoudt⁸² und Pfeiffer¹²¹. Die säurekatalysierte Zyklisierungsreaktion lieferte in allen durchgeführten Syntheseansätzen das spektroskopisch eindeutig identifizierbare Produkt in Ausbeuten zwischen 45 und 55 % der Theorie. Eine Verlängerung der Reaktionszeit führte zu keiner Erhöhung der entsprechenden Produktausbeute, allerdings nahm hierbei der Anteil an Nebenprodukten zu. Die Aufreinigung der bei der Reaktionsführung

entstandenen Rohsubstanz erwies sich als nicht unproblematisch. Die als Nebenprodukt entstehenden linearen, rot gefärbten Oligomere verleihen dem Rohprodukt eine dunkelgelb bis orangene Färbung. Eine Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie führte unter den verwandten Bedingungen zu keiner vollständigen Abtrennung der linearen Nebenprodukte. Zeitaufwendige Rekrystallisationen waren zwar geeignet eine Aufreinigung zu erreichen, führten aber bei der notwendigen Zahl an wiederholten Fällungen zu erheblichen Ausbeuteverlusten. In der vorliegenden Arbeit wurde daher in einem Rekrystallisationsschritt ein Großteil der Nebenprodukte entfernt, die verbleibenden 2-3 % (bezogen auf das gewünschte Produkt; Abschätzung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) Verunreinigung toleriert und nach Modifikation des Resorcinarenes in der dort durchgeführten Aufreinigung schlussendlich abgetrennt. Der so erhaltene Resorcinaren-Grundkörper wurde als hellgelber Feststoff zu allen in diesem Kapitel beschriebenen weiteren Funktionalisierungen eingesetzt.

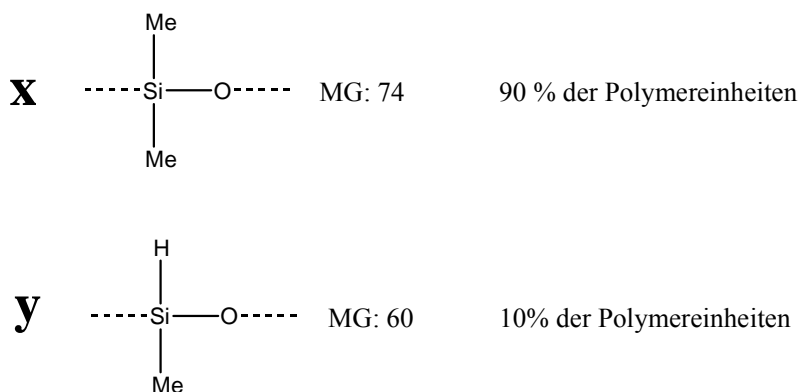
3.1 Synthese polymerfixierter Stationärphasen für die Gaschromatographie

3.1.1 Synthese der Mischphase Chirasil-CalixVal-Dex(11)

In der Kapillargaschromatographie bringt die chemische Anbindung eines Selektors an einen polymeren Träger deutliche Vorteile gegenüber den früher gebräuchlichen gelösten Systemen mit sich⁸³. Hierbei sind vor allem die deutlich verbesserte Temperaturstabilität, vermindertes „Säulenbluten“, die Möglichkeit zur Verwendung höherer Selektorkonzentrationen unabhängig von der Löslichkeit im Polymer und die Möglichkeit zur Immobilisierung des Polymers an der Kapillarwand zu nennen. Daher werden die Selektoren aller Stationärphasen der sogenannten Chirasil-Familie (Chirasil = Chirales Polysiloxan) mittels eines über eine endständige olefinische Doppelbindung verfügenden Alkylspacers *via* platinkatalysierter Hydrosilylierung an die Si-H-Gruppen eines Poly(hydromethyl)-dimethylpolysiloxanes^{84,85} addiert. Dadurch entsteht eine stabile Si-C-Bindung. Der

verwandte Katalysator Hexachloroplatinsäure sollte nach der Reaktion möglichst abgetrennt werden, da sich eventuell im Polymer verbleibende Metallrückstände negativ auf die Trenneigenschaften auswirken können. Hierbei sind vor allem Hydrierungseffekte bei Verwendung von Wasserstoff als Trägergas und die fortschreitende Quervernetzung bei längerer Aufbewahrung des Polymers zu nennen. Die Abtrennung des elementaren Platins erweist sich *in praxi* als schwierig, was an den bei dieser Anbindungsart oft entstehenden, dunkel gefärbten, Polymeren zu erkennen ist. Daher wurde die Menge des bei der Hydrosilylierung verwandten Katalysators bei den Synthesen zu Chirasil-CalixVal⁸⁶ und Chirasil-CalixVal-Dex³⁴ gegenüber früher gebräuchlichen Vorschriften⁸⁷ stark verringert. Als optimal erwies sich ein molares Verhältnis von 1:1000 (Katalysator zu Selektor).

Eine Betrachtung der gemischten Stationärphase Chirasil-CalixVal-Dex hinsichtlich der statistischen Verteilung der Selektoren im Polymer ist von Interesse, um zu klären, ob es sich hierbei letztendlich um ein Gemisch verschiedener Polymere handelt, oder ob man tatsächlich von einem Mischpolymer, welches beide Selektoren an einem Polymerstrang trägt, sprechen kann. Die Anbindung der beiden Selektoren in einem Reaktionsschritt erfolgte an ein Poly(90,7% dimethyl-9,3% hydromethyl)siloxan. Der Gehalt an Hydromethyleinheiten wurde anhand des Verhältnisses der ¹H-NMR-Signale der SiCH₃- und SiH-Spezies bestimmt. Das Polymer wurde durch die Syntheseführung auf ein mittleres Molekulargewicht von 3000 u pro Polysiloxanstrang eingestellt. Daraus ergibt sich laut der Berechnungen in Abbildung 14 eine Dichte der zur Anbindung befähigten Hydromethyl-Einheiten von 4,13 auf einem einzelnen Polymerstrang. Die Endstücke der einzelnen Polymerstränge werden bei dieser Berechnung vernachlässigt.

**Annahmen:**

$$y = 9 X \quad \text{und} \quad 3000 = 60 X + 74 Y$$

$$\longrightarrow \quad 3000 = 60 X + 74 (9 X)$$

$$X = 4,132$$

Abb. 14: Berechnung der Anzahl der Hydromethyl-Zentren pro Polymerstrang

Geht man nun von dem beschriebenen Reaktionsansatz³⁴ von 250 mg Polymer (0,0833 mmol), 50 mg Resorcinarensелеktor (0,0182 mmol) und 30 mg des Cyclodextrinselektors (0,0197 mmol) aus, so kommt man zu dem Schluss, dass 92 μmol endständige Doppelbindungen der Spacer (je ein Spacer pro Molekül CD und 4 pro RA) um die zur Anbindung befähigten 344 μmol Hydromethyl-Einheiten des Polymers konkurrieren. Hieraus ergibt sich, dass statistisch gesehen nur jede 3,7te zur Anbindung befähigte Hydromethyl-Einheit der Polymerstränge im Chirasil-CalixVal-Dex einen Spacer trägt. Es handelt sich somit nicht um ein Mischpolymer im engeren Sinne, da statistisch betrachtet nur etwa ein Spacer auf einem Polymerstrang fixiert wird. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass es sich bei Chirasil-CalixVal-Dex um ein Gemisch verschiedener Polymere handelt (siehe schematische Darstellung in Abb. 15). Einzelne Polymerstränge werden beide Selektoren auf sich vereinigen, dies wird aber nicht für den Großteil der Stränge zutreffen. Der hohe Anteil an verbleibenden Hydromethyl-Einheiten eröffnet nach der Belegung die

Möglichkeit zu einem hohen Grad an thermischer Immobilisierung an der Kapillaroberfläche. Da das Resorcinaren über vier Spacer an das Polymer angebunden wird, kann man von einer starken Vernetzung der einzelnen Polymerstränge ausgehen.

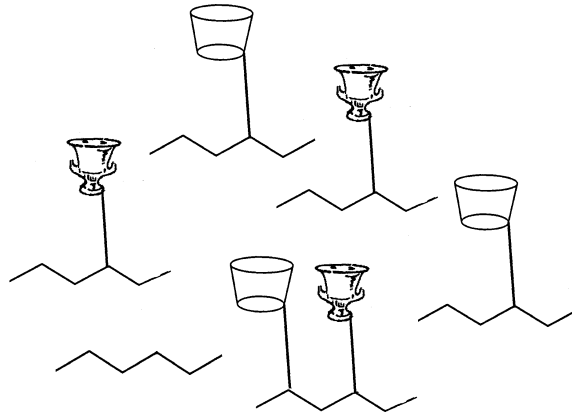


Abb. 15: Graphische Darstellung der statistischen Verteilung der Selektoren auf den einzelnen Polymersträngen des Polysiloxans

Die thermische Stabilität von Stationärphasen in der Gaschromatographie ist ein wesentliches Qualitätskriterium. Um Erkenntnisse über die Temperaturstabilität von der Mischphase Chirasil-CalixVal-Dex schon vor der Belegung der Kapillarsäulen zu erhalten, wurde eine thermische Analyse in Form von Thermogravimetrie (TG) und Differenz-Thermoanalyse (DTA) durchgeführt. Hierbei wird der Gewichtsverlust der Probe in Abhängigkeit von der Temperatur betrachtet. Die Probe wird unter Verwendung eines Temperaturprogrammes hochgeheizt und die dabei auftretenden Gewichtsänderungen entweder absolut (TG) oder in Bezug auf eine Referenzprobe, welche dem selben Temperaturprogramm ausgesetzt wird (DTA), detektiert.

Das für Chirasil-CalixVal-Dex ermittelte thermische Verhalten deckt sich erwartungsgemäß mit dem von Chirasil-Calix⁸⁶. Die Stabilität der Mischphase wird daher vom thermisch labileren Resorcinarensелеktor bestimmt. Eine signifikante Gewichtsabnahme lässt sich ab etwa 220°C feststellen. Der „onset“-Punkt, der sich durch den Schnittpunkt der Tangente im Wendepunkt der Gewichtsabnahme und der verlängerten Kurve vor Beginn des Gewichtsverlustes konstruieren lässt, beträgt

340°C. Aus der parallel durchgeführten DTA lassen sich Rückschlüsse auf die bei der beobachteten Gewichtsveränderung ablaufenden Veränderungen im Polymer ziehen. Bei der vermessenen Probe des Chirasil-CalixVal-Dex wurde mit der DTA eine endotherme Reaktion bei beginnender Gewichtsabnahme beobachtet. Dieses Verhalten ist typisch bei Abspaltungen von Liganden, welche am Polymer chemisch gebunden waren. Bei diesen Temperaturen scheinen sich daher die Diamidselektoren vom Resorcinaren abzuspalten. Diese messtechnisch gewonnenen Werte zur Thermostabilität korrelieren mit den in der chromatographischen Anwendung erhaltenen Erfahrungen. Die Mischphase sollte daher möglichst nur bis zu einer Temperatur von 200°C gebraucht werden. Für eine kurze Anwendungsdauer ist auch an eine Anwendung bis zu 230°C zu denken. Da der Gebrauch hoher Temperaturen sich immer negativ auf enantioselektive Trennungen auswirkt, wenn der Enthalpieterm für die chirale Erkennung verantwortlich ist, sollte von solchen in jedem Fall Abstand genommen werden⁸⁸. Die Verwendung kurzer Kapillarsäulen führt zu einer beachtlichen Reduktion der benötigten Elutionstemperaturen bei erhöhter Selektivität, welche den Verlust an Effizienz zu kompensieren vermag^{89,90}. Daher ist die eingeschränkte Temperaturstabilität nicht als limitierender Faktor bei der Analyse schwerflüchtiger Analyten anzusehen.

Die chromatographische Evaluation (siehe Kapitel 4.1) der gemischten Stationärphase Chirasil-CalixVal-Dex zeigte deutlich die Notwendigkeit zur Steigerung des Gehaltes an Cyclodextrinselektor. Um sich an das chromatographische Optimum, in Bezug auf das Verhältnis der beiden Selektoren zueinander, heranzutasten, sollte hierzu der Cyclodextringehalt im weiteren gegenüber dem publizierten Chirasil-CalixVal-Dex³⁴ auf 20 Gewichtsprozent verdoppelt werden. Ginatta et al.⁹¹ synthetisierten einen neuen permethylierten Cyclodextrinselektor, welcher, anstatt des bei Chirasil-Dex üblichen C8-Spacers, über einen C11-Spacer an das Polymer angebunden wird. Hierdurch sind das tragende Polymergerüst und der zur chiralen Erkennung befähigte Selektor räumlich deutlicher voneinander getrennt. Die resultierende Stationärphase Chirasil-Dex(11) zeigte gute Trenneigenschaften für

einige polare sekundäre Alkohole und deren entsprechenden Acetate⁹¹. Signifikante Veränderungen der Selektivität im Vergleich zu Chirasil-Dex konnten bisher nicht festgestellt werden. Dieser variierte β -Cyclodextrinselektor verfügt über eine mit dem Resorcinareselektor vergleichbare Spacerlänge. Durch Verwendung dieses Selektors, anstatt des klassischen C8-Chirasil-Dex-Selektors, wird somit der Abstand beider Selektoren zum Polymergrundgerüst angeglichen.

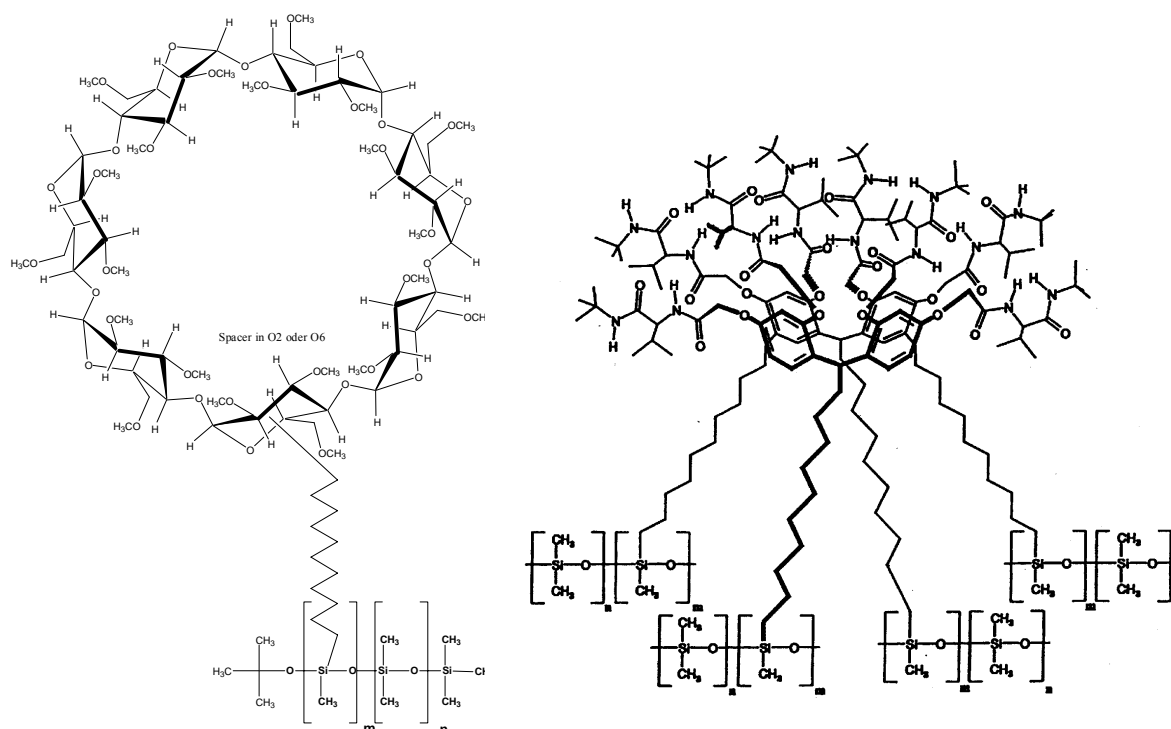


Abb. 16: Selektoren, welche in der neuen gemischten Stationärphase kombiniert werden. Chirasil-Dex(11) [rechts] und Chiral-CalixVal [links]

Beide Selektoren ließen sich problemlos unter den für das Chiral-CalixVal-Dex erarbeiteten Bedingungen³⁴ in einem Reaktionsschritt („Eintopfreaktion“) an Poly(dimethylhydromethyl)siloxan anbinden. Auf Grund der erhöhten Anzahl an Spacern wurde ein Polymer mit höherem Anteil an Hydromethyl-Einheiten (12,4 %) verwandt. Dies erscheint sinnvoll, da die nicht unproblematische thermische Immobilisierung des Systems auf der Kapillaroberfläche nicht zusätzlich durch eine verringerte Anzahl hierzu befähigter reaktiver Zentren erschwert werden sollte.

Die Charakterisierung der gemischten Stationärphase Chirasil-CalixVal-Dex(11) erwies sich auf Grund der Vielzahl und Breite an erhaltenen Signalen im entsprechenden ^1H -NMR-Spektrum als schwierig. Konformative Flexibilität der Selektoren bzw. des Polymers erschweren die Auswertung der Spektren zusätzlich. Aus Gründen der Löslichkeit war hierbei die Wahl der deuterierten Lösemitteln eingeschränkt, so dass CDCl_3 verwandt wurde. Im Bereich der olefinischen Protonen konnten keine signifikanten Signale im Spektrum beobachtet werden. Es kann daher von einem praktisch vollständigen Umsatz der endständigen Doppelbindungen an den Spacern mit den Hydromethyl-Gruppierungen des Polymers ausgegangen werden. Die Bestimmung des tatsächlichen Verhältnisses der beiden Selektoren im Polymer gestaltet sich auf Grund von Überlappungen und der erhaltenen Signalbreite als problematisch. Als Bezugssignale wurden das C_1 -Proton des Cyclodextrines (5,1 ppm) und der gesamte Bereich der aromatischen Protonen des Resorcinarenes zur Bestimmung des Integrationsverhältnisses herangezogen. Unter Berücksichtigung der diese Signale repräsentierenden Protonenanzahl in den entsprechenden Selektoren und deren Molmassen konnte im Rahmen der Messgenauigkeit das durch Einwage der Selektoren vor Reaktionsbeginn vorgegebene Verhältnis wiedergefunden werden. Somit kann im vorliegenden Fall von annähernd gleicher Reaktivität der endständigen Doppelbindungen an den Spacern der Selektoren ausgegangen werden.

Auch bei diesem Polymer ist nicht gewährleistet, dass statistisch gesehen auf jedem Polymerstrang beide Selektoren verankert sind. Hierzu müsste der Gehalt an Cyclodextrinselektor noch weiter erhöht werden. Die chromatographische Evaluation wird zeigen, ob eine weitere Erhöhung des Selektorgehaltes sich als sinnvoll erweist.

3.1.2 Synthese der Diamidselektoren

Die Synthese der Diamidselektoren zur Modifikation des Resorcinarenes wurde gegenüber dem publizierten, auf klassischer Peptidchemie⁹² basierenden Weg^{86,121} optimiert. Die Pfeiffer'sche dreistufige Synthese, welche rein auf klassischer Peptidchemie beruhte, zeichnete sich durch zwei Kupplungsschritte mittels Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) als Kupplungsreagenz und einer

Schutzgruppenabspaltung durch Reaktion mit Trifluoressigsäure aus. Beginnend mit BOC-L-Prolin wurde im ersten Schritt *tert.*-Butylamin am C-terminalen Ende angekuppelt und anschließend die BOC-Schutzgruppe abgespalten. Im abschließenden Reaktionsschritt wurde an die so erhaltene freie Aminogruppe durch Reaktion mit Bromessigsäure die zur Derivatisierung des Resorcinarenes notwendige Bromacetylfunktion eingeführt.

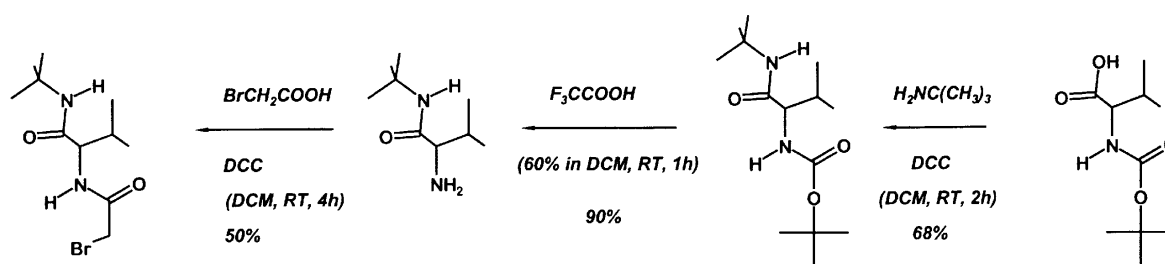


Abb. 17: Synthese der Diamidselektoren nach Literatur^{86,121}

Problematisch bei dieser Reaktionsführung ist zum einen die Entfernung des beim Kupplungsschritt jeweils anfallenden Cyclohexylharnstoffes, und zum anderen die zeitlich aufwendigen Rekristallisationen der in allen Schritten anfallenden Rohprodukte. Die Synthesedauer war daher trotz recht kurzer effektiver Reaktionszeiten auf weit über eine Woche zu kalkulieren. Erste Versuche zur Modifikation des Syntheseweges betrafen die Anwendung des Kupplungsreagenzes DCC. Die Abtrennung des bei Entstehung der Peptidbindung anfallenden Harnstoffes erwies sich als aufwendig, da sich dieser partiell in dem bei der Reaktion verwandten Lösemittel DCM zu lösen scheint und somit nicht vollständig durch Filtration der Reaktionslösung nach Reaktionsende entfernen lässt. In einem Fällungsverfahren⁸⁶ musste der Harnstoff mühsam entfernt werden. Um die Abtrennung des Harnstoffes nach Reaktionsende zu erleichtern, wurde versucht DCC in dem oben beschriebenen Reaktionsschema (Abb. 17) durch *N*-Ethyl-*N'*-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC)^{93,94} zu ersetzen. Vorteil bei Verwendung von EDC ist die Entstehung eines wasserlöslichen Nebenproduktes, welches durch Extraktion der Reaktionslösung einfach zu entfernen sein sollte. Bei der Synthese von BOC-L-Val-*tert.*-butylamid

wurde aber nach Durchführung der Reaktion mittels EDC als Kupplungsreagenz eine signifikante Verringerung der Ausbeute (65 % der Theorie) gegenüber der Pfeiffer'schen Methode mittels DCC (87 % der Theorie) beobachtet. Es wurde daher von weiteren Versuchen mit diesem Kupplungsreagenz abgesehen.

Der in Abbildung 18 angeführte neue Syntheseweg führt, im Gegensatz der Pfeiffer'schen Dreistufen-Synthese, mit nur noch zwei Reaktionsstufen zum gewünschten Zielmolekül. Im ersten Reaktionsschritt wird die Bromacetyl-Gruppe durch Reaktion des ungeschützten, und daher kostengünstigeren, Ausgangsproduktes L-Valin mit Bromessigsäurechlorid in Gegenwart von Methyloxiran in das Molekül eingeführt. Die direkte Acylierung von Aminosäuren mit Carbonsäurechloriden ist schon lange literaturbekannt⁹⁵. Die Verwendung der nicht unbedenklichen Substanz Methyloxiran lässt sich dadurch rechtfertigen, dass durch deren Zugabe die Reaktionsdauer auf 15 bis 20 min. bei nahezu vollständigem Umsatz minimiert wird. Diese Beobachtungen decken sich mit den Studien von Pirkle et al., der zur Synthese des D-N-(3,5-Dinitrobenzoyl)phenylglycin-Selektors ursprünglich das entsprechende Säurechlorid mit der Aminosäure eine Woche lang zur Reaktion bringen musste (bei RT in THF), um eine Ausbeute von 54% zu erhalten⁹⁶. In einer späteren Publikation stellte er den gleichen Selektor durch Zugabe des Methyloxirans in 15 min. Reaktionszeit (bei RT in THF) und nahezu vollständigem Umsatz dar⁹⁷. Eine Racemisierung wurde hierbei nicht beobachtet. Die Aufarbeitung erweist sich als unproblematisch, da unreaktierte Aminosäure (unlöslich in THF) einfach durch Filtration abgetrennt werden kann. Das Oxiran wird unter den entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen bei vermindertem Druck mit dem Lösemittel THF entfernt. Durch die kurze Reaktionszeit und die unproblematische Aufarbeitung kann mit dem zweiten Reaktionsschritt noch am selben Tage begonnen werden. In diesem Schritt wird, entsprechend der ersten Reaktionsstufe des Pfeiffer'schen Weges, in einer klassischen Peptidkupplungsreaktion mittels DCC *tert.*-Butylamin an das N-Bromacetyl-L-valin angekuppelt. Somit kann die Synthesezeit auf etwa 3 Tage verringert werden und dies bei kostengünstigerem Ausgangsprodukt und wesentlich

höherer Gesamtausbeute (nur 2 Stufen; Ausbeute in der ersten Stufe über 90 % in der zweiten etwa 85 % der Theorie). Das hieraus resultierende Produkt *N*-Bromacetyl-L-Val-*tert.*-butylamid konnte mittels spektroskopischer und massenspektrometrischer Methoden eindeutig identifiziert werden. Daher stellt die veränderte Synthese eine deutliche Verbesserung in der Verfügbarkeit der Gesamtsysteme Chirasil-CalixVal bzw. Chirasil-CalixVal-Dex dar.

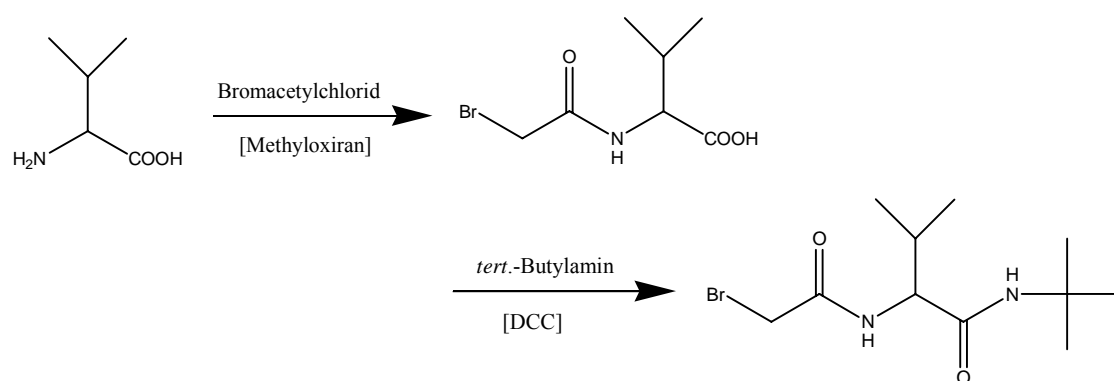


Abb. 18: Neuer Syntheseweg der Diamidselektoren

3.2 Synthese und Charakterisierung einer an Kieselgel gebundenen Resorcinenphase zur Anwendung in der Flüssigchromatographie

Die Entwicklung auf Resorcinenphase basierender Stationärphasen in der Flüssigchromatographie steckt noch in den Kinderschuhen. Erst wenige Beispiele von an Kieselgel angebondenen Resorcinenphasen haben Eingang in die Literatur gefunden^{49,50,121}. Dies ist besonders daher verwunderlich, da Resorcine Vorteile bei der Synthese solcher Stationärphasen, gegenüber den zu diesem Zweck weitaus häufiger angewandten Calixarenen, zeigen. Durch die große Vielfalt an möglichen Aldehyden, welche zur Zyklisierung verwandt werden können, ist eine einfache Anbindung über die Brückenposition *via* Spacer verschiedenster Alkylkettenlängen möglich. Die Hydroxylgruppen der Resorcineinheiten stehen dabei für weitere Modifikationen zur Verfügung.

Kieselgel erweist sich auf Grund seiner mechanischen Stabilität, der großen spezifischen Oberfläche, relativ geringer Reaktivität gegenüber organischen Lösemitteln, definierter Porenverteilung und Porenstruktur, sowie zur Modifizierung bereitstehender Silanolgruppen an der Oberfläche der Partikel als herausragendes Trägermaterial für die neuartigen Resorcinaren-Selektoren.

3.2.1 Syntheseweg

Nach der Anbindung eines an den Hydroxylgruppen unmodifizierten Resorcinarenes und dessen chromatographische Anwendung in der HPLC durch Sokoließ et al.⁴⁹, sollte nun zu substituierten Systemen übergegangen werden. Ziel war es, ein achirales, sterisch möglichst wenig anspruchsvolles System zu schaffen, und die dabei gewonnenen Erfahrungen auf die angestrebte Synthese chiraler Selektoren zu übertragen. Vorteil bei Verwendung geeigneter Kopfgruppen gegenüber den etablierten Stationärphasen mit statistischer Verteilung der Selektoren ist die definierte, zyklische Anordnung derselben auf dem oberen Rand des jeweiligen Resorcinaren-Grundkörpers.

Wichtiger Gesichtspunkt beim Design neuer Resorcinaren-basierter Stationärphasen ist das Konzept der Vereinigung verschiedener möglicher Wechselwirkungsmechanismen zwischen Analyt und Selektor in einer Stationärphase sein. Hierbei sollte auch das in den letzten Jahren in der RP-HPLC angewandte Konzept der Einführung polarer Gruppen⁹⁸ zum Einsatz kommen. Als weiteres Kriterium wurde auf die Stabilität des Selektors in einem möglichst weiten pH-Bereich Wert gelegt, um auch Trennungen in pufferhaltigen Mobilphasen durchführen zu können. Die unter aciden Bedingungen relativ instabile Esterfunktion wurde daher nicht in Betracht gezogen. Aus diesem Grund sollte zu Selektoren mit Säureamidfunktionen übergegangen werden. Als Ausgangspunkt zur Synthese eines derartigen Systems diente das von Reinhoudt et al.⁸² synthetisierte Octakis(propylcarbamoyl)-C-decenylnesorcinaren. Die dort beschriebene Synthese konnte mit dem hierzu eingesetzten Isopropylamin nicht reproduziert werden, so dass ein anderer Syntheseweg gewählt werden musste.

Im Falle der Cyclodextrinselektoren wird schon seit längerem erfolgreich eine Modifikation des Zyklus durch Carbamat-Funktionen zur Synthese neuer Stationärphasen für die GC⁹⁹ und die HPLC¹⁰⁰ eingesetzt. Analog hierzu sollten daher mit Carbamat-Resten vollständig derivatisierte Resorcinarensysteme synthetisiert, angebunden und hinsichtlich ihrer chromatographischen Eigenschaften getestet werden. Die Synthese entsprechender vollständig substituierter Calixarenderivate ist in der Literatur¹⁰¹ beschrieben und optimiert. Im Falle der Resorcinarene ist bislang jedoch nur eine selektive Funktionalisierung von vier der acht Hydroxylgruppen beschrieben¹⁰². Die hierbei verwandten Reaktionsbedingungen unterscheiden sich deutlich von der in dieser Arbeit (siehe Schema 1) angewandten und im folgenden beschriebenen Vorgehensweise.

Ausgehend von *C*-Dec-10-enylresorcinaren [1] wird in Schema 1 der Syntheseweg hin zur neuartigen Stationärphase beschrieben. Im ersten Syntheseschritt wird eine vollständige Derivatisierung aller acht am Grundkörper [1] vorhandenen Hydroxylgruppen durch Reaktion mit Isopropylisocyanat in Toluol als Lösemittel erreicht. Um diese vollständige Substitution zu gewährleisten, wurden hohe Überschüsse an Isocyanat und der zur angewandten Reaktionsführung notwendigen organischen Base Triethylamin (TEA) verwandt. Da bei dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle des entsprechenden Reaktionsgemisches noch geringe Anteile an untersubstituierten Produkten detektierbar waren, wurde eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes durchgeführt. Nach selbiger konnte das Reinprodukt Octakis-*O*-(isopropylcarbamoyloxy)-*C*-decen-enylresorcinarenes [2] in 65 %iger Ausbeute, bezogen auf das eingesetzte Resorcinaren [1], erhalten werden. Das Produkt [2] konnte unter Zuhilfenahme von Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie (¹H und ¹³C) eindeutig charakterisiert werden. Die recht lange Reaktionszeit von 36 Stunden und das Auftreten geringer Mengen an Nebenprodukten lassen es sinnvoll erscheinen diesen Syntheseschritt für zukünftige Anwendungen weiter zu optimieren. Es könnte hierzu der Gebrauch anderer Lösemittel (Aceton oder Acetonitril) und

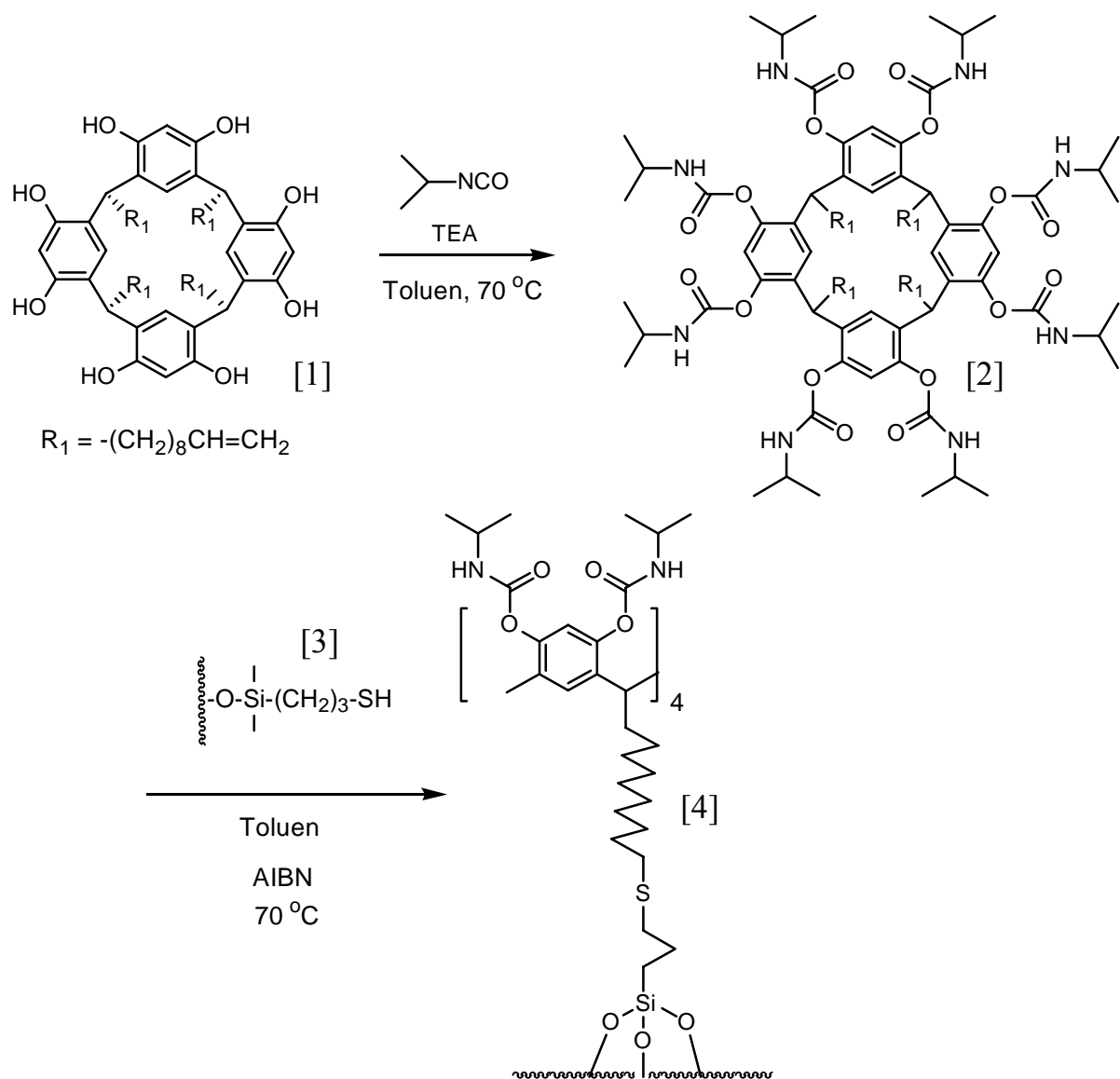
anorganischer Basen (z.B. K_2CO_3) in Analogie zur publizierten Synthese¹⁰¹ entsprechender Calixarenderivate angedacht werden.

Das zur Fixierung des Selektors im Sinne einer Interphase verwandte Mercaptopropyl-modifizierte Kieselgel [3] wurde anhand eines Standardverfahrens¹²¹ dargestellt. Als Basiskieselgel wurde Nucleosil[®] 100-5 der Firma Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) verwandt. Die Partikelgröße dieses Kieselgels beträgt 5 μm , die entsprechende Porengröße 100 \AA . Das Kieselgel wird in Toluol mit den Reagenzien 3-(Trimethoxysilyl)-propanthiol und etwas Pyridin bei 80 $^\circ\text{C}$ über 28 h durchmischt. Um eine Zerstörung der Kieselgelpartikel zu vermeiden, sollte hierbei auf mechanisches Rühren verzichtet werden. Die Reaktionslösung wurde daher mittels eines gewöhnlichen Rotationsverdampfers während der gesamten Reaktionszeit gedreht und somit die zur Reaktion notwendige Durchmischung erreicht. Der Belegungsgrad des Kieselgels nach Anbindung der Thiol-Funktion wurde *via* Elementaranalyse (siehe Tabelle) zu 0.688 mmol pro g Kieselgel ermittelt.

In der Literatur sind verschiedene radikalische und säurekatalysierte Synthesewege zur Anbindung von Selektoren über eine Doppelbindungsfunktion an Kieselgel beschrieben¹⁰³. Im vorliegenden Fall wurde auf die im Arbeitskreis Schurig übliche Anbindung in einer radikalischen Reaktion an Mercaptopropyl-funktionalisiertes Kieselgel [3] zurückgegriffen¹⁰⁴. Als Radikalstarter fungierte hierbei Azobisisobutyronitril (AIBN). Auch hier sollte, um ein Zerstören der Partikel zu vermeiden, nicht die üblichen Rührtechniken angewandt werden. Es wurde daher die Reaktion, wie auch schon die Synthese von [3], in einem sich langsam drehenden Rotationsverdampfer durchgeführt. Nach mehreren Waschschritten wurde die resultierende Stationärphase [4] unter reduziertem Druck getrocknet. Die erfolgreiche Anbindung konnte mittels Elementaranalyse bestätigt werden (siehe hierzu Tabelle 1).

	Elementgehalte laut Elementaranalyse			
Kieselgel	% Kohlenstoff	% Wasserstoff	% Schwefel	% Stickstoff
Mecaptopropyl-Kieselgel	6.022	0.708	2.204	-----
Resorcinaren-Stationärphase	16.71	1.657	2.064	1.784

Table 1: Elementaranalysen der synthetisierten Kieselgele



Schema 1: Synthese der neuartigen Resorcinaren-Stationärphase

Ein wichtiger Parameter zur Charakterisierung derivatisierter Kieselgele stellt die Oberflächenkonzentration α_{exp} dar. Sie ist ein Maß für die Menge an gebundenen Selektor in Bezug auf eine bestimmte Oberflächengröße. Sie lässt sich nach Unger et al.¹⁰⁵ aus der Masse m des Selektors (g/g Kieselgel), der molaren Masse des Selektors M (g/mol) und der spezifischen Oberfläche des Basiskieselgels (m^2/g) mittels Gleichung 1 errechnen.

$$\alpha_{\text{exp}} = \frac{m[\text{g} / \text{g Silica}]}{M[\text{g} / \text{mol}] \times s_{\text{Bet}}[\text{m}^2 / \text{g}]} \quad \text{Gl. 1}$$

Nach Angaben des Herstellers beträgt die spezifische Oberfläche von Nucleosil[®] 100-5 etwas $350 \text{ m}^2/\text{g}$. Daraus ergibt sich für die neuartige Resorcinarene-Stationärphase eine spezifische Oberfläche α_{exp} von $0,5 \text{ } \mu\text{mol}/\text{m}^2$. Bedenkt man nun, dass der Selektor mit vier Alkylspacern am Kieselgel fixiert ist, lässt sich, bezogen auf die Alkylketten, eine spezifische Oberfläche α_{exp} von $2 \text{ } \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ermitteln. Dieser Wert liegt im Bereich, der für konventionelle Alkylphasen erreicht wird. Eine direkte Vergleichbarkeit der chromatographischen Ergebnisse ist somit gegeben.

3.2.2 Charakterisierung der Stationärphase mittels Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektroskopie ist eine der wichtigsten Methoden des organischen Chemikers zur Detektion funktioneller Gruppen im gegebenen Molekül. Zur Vermessung der an Kieselgel gebundenen Resorcinarenelektoren wurde hierzu eine zur Charakterisierung von Harzpartikeln in der Festphasenchemie angewandtes Verfahren zum Einsatz gebracht¹⁰⁶. Hierbei wird ein ATR-Kristall eines IR-Mikroskopes auf die zu vermessenden Partikel aufgedrückt und anschließend ein FTIR-Spektrum in Reflexion aufgenommen. Die Probenvorbereitung ist bei diesem Verfahren auf ein Minimum reduziert. Prinzipiell kann mit dem verwandten Aufbau sowohl in Transmission, als auch im ATR (abgeschwächte Totalreflexion)-Modus gemessen werden. Da der ATR-Modus Informationen zur Oberfläche der Partikel liefert, wurde diese Technik gewählt. Die Qualität der mit dieser Technik erhaltenen Spektren ist in den meisten Fällen mit den durch konventionelle FTIR-Spektroskopie

erhaltenen vergleichbar. Das unter reduziertem Druck und bei 60 °C über Nacht vorgetrocknete mit Resorcinarenselktoren beladene Kieselgel wurde in beschriebener Weise im ATR-Modus vermessen. Von dem so erhaltenen IR-Spektrum wurde unter Zuhilfenahme des Programmes Origin^{®*} das Spektrum des Basiskieselgels Nucleosil[®] mathematisch subtrahiert. Um eine eindeutige Aussage mittels IR-Spektroskopie treffen zu können, muss der entsprechende Selektor charakteristische Banden in einem Bereich liefern, die möglichst nicht im Bereich störender Banden, welche durch das Kieselgels verursacht werden, liegen. Diese Voraussetzung ist durch Vorhandensein aromatischer und aliphatischer Substrukturen, sowie der Carbamatfunktion gegeben.

Das Ergebnis der Vermessung der Stationärphase mittels ATR-FTIR ist in Abbildung 19 zu sehen. Im Bereich von 2800 bis 3000 cm^{-1} sind deutlich die Banden der aliphatischen und aromatischen *C-H*-Valenzschwingungen zu erkennen. Die bei Messungen im festen Zustand oft sehr schwache *N-H*-Valenzschwingung bei etwa 3400 cm^{-1} kann hier wegen des starken Untergrundrauschens der Kieselgelabsorptionen nicht eindeutig detektiert werden. Auf Grund der starken aromatischen *C=C*-Valenzschwingungen im Bereich von 1480 bis 1540 cm^{-1} kann die im allgemeinen sehr schwache *N-H*-Deformationsschwingung im Bereich von 1490 – 1580 cm^{-1} ebenfalls nicht detektiert werden. Eine eindeutige Zuordnung lässt aber wiederum die *C-H*-Deformationsschwingungen mit einem Maximum bei 1457 cm^{-1} zu. Zur Identifizierung der Carbamat-Kopfgruppe kann die gewohnt intensive Bande der *C=O*-Valenzschwingung mit einem Maximum bei 1724 cm^{-1} dienen. Die starke Unruhe der Basislinie im Bereich von 2300 bis 2400 cm^{-1} rührt von einer, bei Messungen an Luft oft beobachtbaren, unvollständigen Kompensation der durch CO_2 hervorgerufenen Bande beider Spektren her.

Zusammenfassend kann eine erfolgreiche Anbindung des Selektors an das Kieselgel mittels IR-Spektroskopie zweifelsfrei verifiziert werden. Charakteristische Banden aller vorhandenen Strukturelemente [Alkylkette des Spacers (*C-H*-Valenz-

* Origin[®] 6.0; ©1991-1999 Microcal Software, Inc., Northampton, MA, USA

und Deformationsschwingungen), aromatischer Grundkörper ($C-H$ - und $C=C$ -Valenzschwingungen) und Carbamat-Kopfgruppe (Carbonyl-Bande)] sind im Spektrum auffindbar.

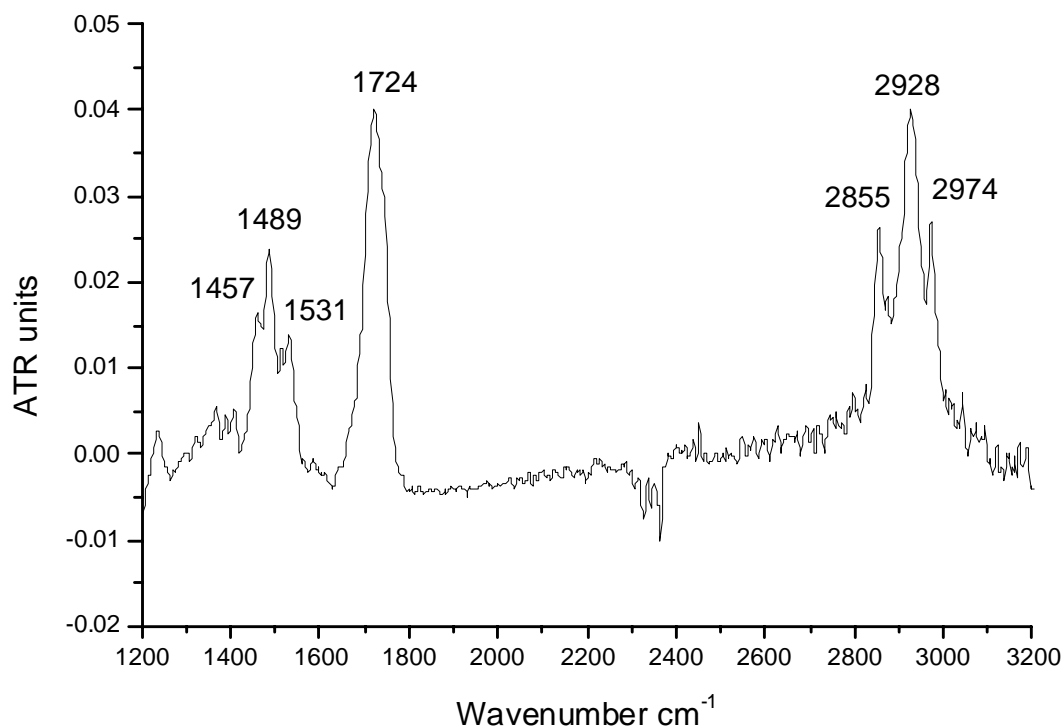


Abb. 19: ATR-FTIR-Spektrum der an Kieselgel gebundenen Resorcinen-Phase

3.2.3 Charakterisierung der Stationärphase mittels Festkörper-NMR

Über die Festkörper-NMR-Spektroskopie können detaillierte Informationen über Struktur und dynamische Eigenschaften des Trägermaterials und der daran gebundenen Selektoren erhalten werden¹⁰⁷. Die notwendige spektrale Auflösung der als Feststoff vorliegenden modifizierten Kieselgele wird durch die Rotation der Probe um den sogenannten „magischen Winkel“ von $54,7^\circ$ (MAS; magic angle spinning) erreicht. Eine wesentliche Verbesserung der Empfindlichkeit bei Festkörpermessungen wurde durch die Einführung der Kreuzpolarisation (CP; cross polarization) ermöglicht, wodurch sich die Festkörper-NMR-Spektroskopie zu einer selektiven Methode zur Untersuchung und Charakterisierung von Oberflächen entwickeln konnte¹⁰⁸. Mit Hilfe der Festkörper- ^{29}Si -NMR-Spektroskopie erhält man

Aufschluss über Art und Quantität der bei der Anbindung des Selektors an die Kieselgeloberfläche entstehenden Oberflächenspezies. Festkörper- ^{13}C - und Festkörper- ^1H -NMR-Spektroskopie liefert hingegen Informationen über den immobilisierten Selektor als solchen.

Das ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Spektrum der Resorcinarephase ist in Abbildung 20 dargestellt. Alle Signale konnten eindeutig der entsprechenden Oberflächenspezies zugeordnet werden. Das Spektrum weist prinzipiell zwei Gruppen von Signalen auf, wobei sich die eine Gruppe im Bereich von -45 bis -75 ppm und die andere im Bereich von -85 bis -120 ppm befindet. Der erste Bereich gibt Aufschluss über den Vernetzungsgrad der Silanspacer, im zweiten Bereich sind die Resonanzen der Siliciumatome, die sich direkt an der Kieselgeloberfläche befinden, zu beobachten. Eine entsprechende Auflistung der Silylspezies und deren chemischen Verschiebungen und Nomenklatur ist in der Literatur¹⁰⁷ zu finden.

Die Spezies der unmodifizierten Kieselgeloberfläche im zweiten Bereich werden mit einem Q bezeichnet. Die hochgestellte Zahl gibt die Anzahl der Si-O-Si-Bindungen an, welche von der betrachteten Spezies ausgehen. Auch bei den mit einem T bezeichneten Spezies des ersten Bereiches ist die Hochzahl ein Maß für die Quervernetzung der entsprechenden Gruppierung. Je mehr Sauerstoffatome sich in der Nachbarschaft des beobachteten Siliziumatoms befinden, desto mehr ist das hieraus resultierende Signal in das Hochfeld verschoben. Ebenfalls führt eine erhöhte Quervernetzung der Silanspacer zu einer Verschiebung ins Hochfeld.

Auffallend in Abbildung 20 ist die geringe Intensität des Q^2 -Signales. Dies ist normalerweise nur durch sehr gutes „endcapping“ des Kieselgels zu erreichen. Da bei der hier vermessenen Resorcinarephase kein „endcapping“ vorgenommen wurde, erscheint dies ungewöhnlich. Die Anwesenheit der Q^3 -Spezies lässt sich nicht vermeiden, da aus sterischen Gründen nur ein Teil der Silanol-Gruppen zur Reaktion gebracht werden können. Dieses Signal könnte durch zusätzliches „endcapping“ des Kieselgels mit kurzkettigen Alkylsilanen (Hexamethyldisilazan) noch reduziert werden. Auf Grund der starken Vernetzung der Silanspacer (T^1 - T^3), sollten die Q^3 -Spezies zu einem gewissen Teil abgeschirmt sein und einen geringen Einfluss auf die

Trenneigenschaften der Stationärphase haben. Zur kovalenten Anbindung des Selektors an die Kieselgel-Oberfläche wurde ein mit Mercaptopropyl-Gruppen beladenes Kieselgel verwandt. Die Intensitäten der je nach Vernetzungsgrad auftretenden Spezies (T-Signale) sind im Vergleich zu den Signalen der Q-Spezies geringer. Hieraus lässt sich ersehen, dass nur geringe Mengen des Mercaptopropylsilans an die Kieselgeloberfläche gebunden wurde. Bei Betrachtung der Signalintensitätsverhältnisse der T-Spezies zueinander lässt sich die zweifach vernetzte T²-Spezies als die hauptsächlich vorliegende identifizieren. Die T¹- und T³-Spezies liegen zu gleichen Teilen in einer jeweils etwa 3- bis 4-fach verringerten Intensität gegenüber der T²-Gruppe vor.

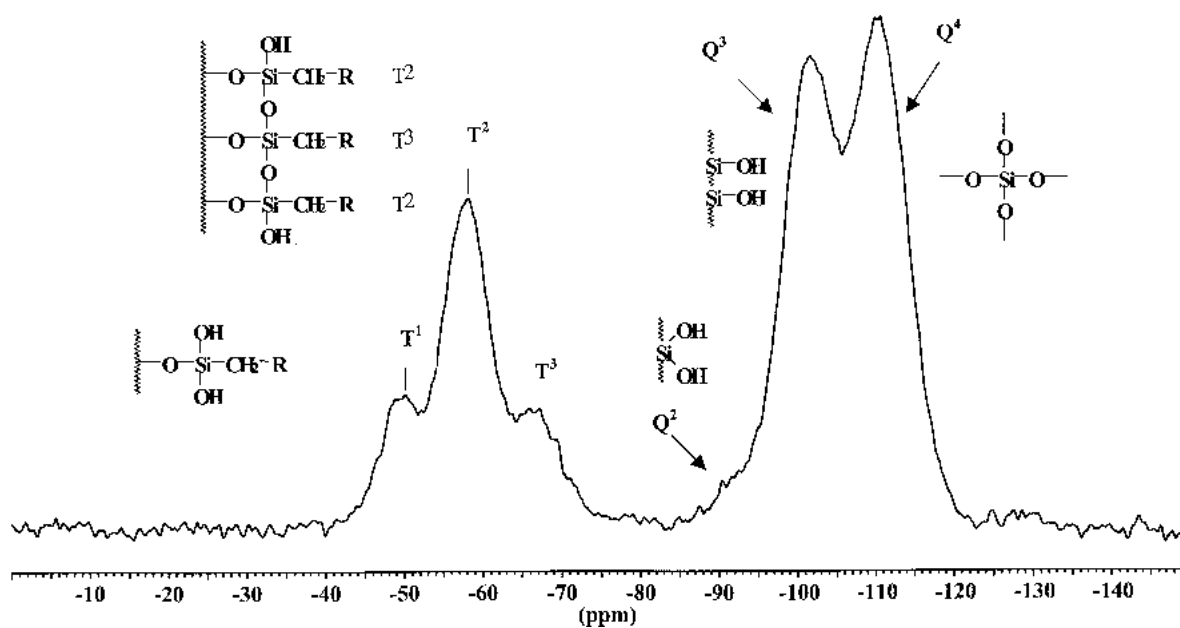


Abb. 20: ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrum der Resorcinarphase

Das ¹³C-CP/MAS-NMR-Spektrum in Abbildung 21 bestätigt die erfolgreiche Anbindung des Selektors an das Kieselgel und ergänzt somit die Ergebnisse der durchgeführten Elementaranalyse. Eine Zuordnung der erhaltenen Signale kann eindeutig erfolgen. Die erhöhte Signalbreite und die Vielfalt bzw. Anzahl der vorhandenen Alkyl-Protonen lässt eine genaue Zuordnung in diesem Bereich nicht zu. Gut zu identifizieren sind auch die Signale des zur Anbindung verwandten Propyl-

Spacers. Signale der verbleibenden Methoxygruppen des Mercaptopropylsilanes (etwa bei 58 bzw. 18 ppm) sind im Spektrum nicht auffindbar. Dies liegt einerseits an der starken Signalüberlagerung in diesem Bereich, andererseits an der durch das ^{29}Si -Spektrum (hoher Anteil an T^2 - und T^3 -Spezies) detektierten geringen Konzentration solcher Gruppierungen.

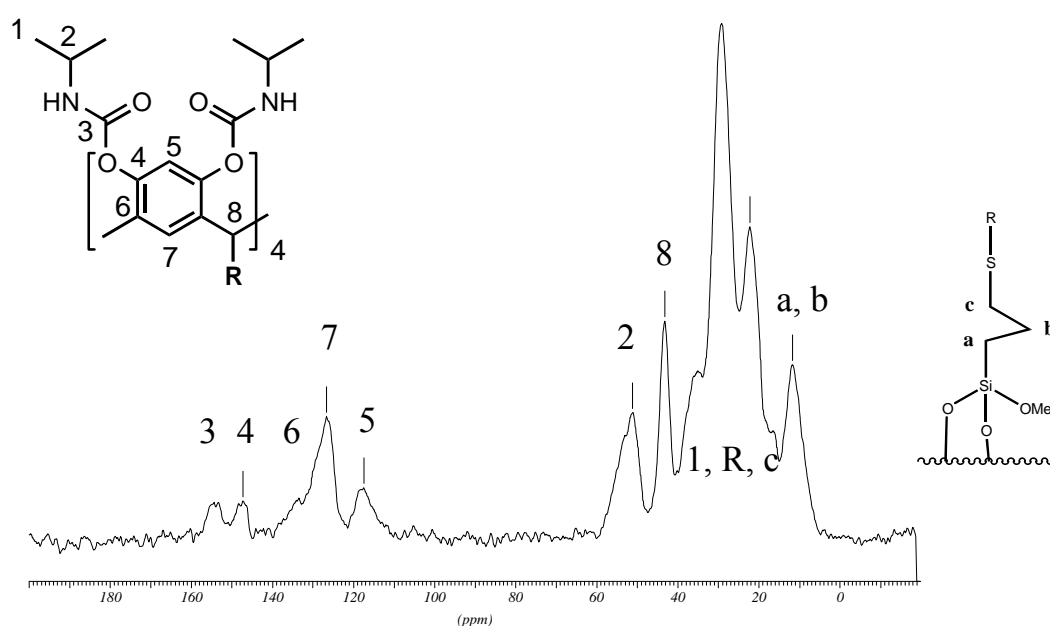


Abb. 21: ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektrum der Resorcinarenphase

Durch die langen Messzeiten, welche zum Erhalt von ^{13}C - und ^{29}Si -CP/MAS-NMR-Übersichtsspektren notwendig sind, wäre ein Einsatz der ^1H -MAS-NMR-Spektroskopie wünschenswert. Die Aussagekraft solcher Spektren ist aber auf Grund der in der ^1H -NMR-Spektroskopie relativ geringen chemischen Verschiebungen und der durch die Festkörpermessung verursachten hohen Signalbreite meist nur bedingt aussagekräftig. Die große Vielfalt der im Resorcinaren-Selektor vorliegenden Protonen-Spezies können jedoch den zwei Hauptklassen der vorhandenen Protonen (aromatische und aliphatische Protonen) zugeordnet werden. Das starke Signal bei

etwa 4 ppm rührt sowohl von den Restsilanol-Gruppen, als auch von dem durch längere Lagerung in das Kieselgel eingelagerten Wassers her. Eine erneute Trocknung der Stationärphase vor der entsprechenden Messung hätte daher ein differenzierteres Spektrum ergeben. Trotzdem kann auch die ^1H -MAS-NMR-Spektroskopie im vorliegenden Fall zweifelsfrei die erfolgreiche Anbindung des Selektors an das Kieselgel verifizieren (siehe Abb. 22).

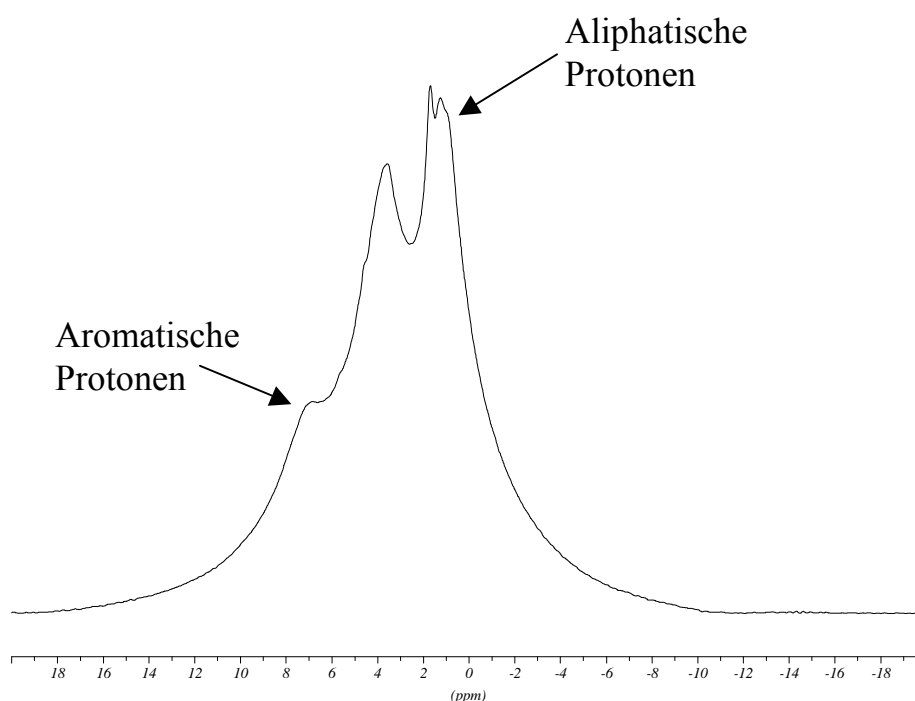


Abb. 22: ^1H -MAS-NMR-Spektrum der Resorcinarenphase

Zur Beurteilung der Eigenschaften einer Stationärphase bedarf es neben dieser spektroskopischen Untersuchungen ohne Zweifel vor allem einer gründlichen chromatographischen Evaluation (siehe hierzu Kapitel 4.2). Nichtsdestotrotz sind solche Methoden zur Charakterisierung und Qualitätssicherung von Stationärphasen von großer Nützlichkeit¹⁰⁹.

3.3 Synthese einer Kieselgel-gebundenen chiralen Resorcinenphase zur Ligandenaustauschchromatographie

In der von Davankov¹¹⁰ entwickelten chiralen Ligandenaustauschchromatographie (CLEC) nutzt man die Fähigkeit verschiedener Stoffklassen mit Metallionen Chelatkomplexe bilden zu können. Hierzu wird ein chiraler Chelatbildner chemisch an Kieselgel angebunden und die so erhaltene Stationärphase danach mit Cu^{2+} -Ionen beladen, wobei ein Chelatkomplex entsteht. Prinzipiell sind auch andere Übergangsmetallionen (z.B. Nickel, Cobalt) zum Einsatz in der Ligandenaustauschchromatographie befähigt, Kupfer ist jedoch auf Grund seiner positiven Eigenschaften am gebräuchlichsten. Ist der Analyt nun ebenfalls zur Ausbildung eines Komplexes mit Cu^{2+} befähigt, kann dieser Ligandenplätze am Kupfer unter Ausbildung eines diastereomeren Metallkomplexes reversibel besetzen. Die Retention des Analyten wird hierbei durch die Stärke der Komplexbildung bestimmt. Durch die chirale Umgebung des Kupfers (chiraler Chelatbildner) wird die Ausbildung der Komplexbildung für ein Enantiomer einer chiralen Form des Analyten gegenüber dem entsprechenden Spiegelbild sterisch begünstigt.

Stationärphasen zur CLEC tragen häufig an Kieselgel *N*-gebundenes-L-Prolin oder L-Hydroxyprolin als chiralen Chelatbildner^{110,111,112,113}. Durch Einführung von L-Prolin in das Resorcinenmolekül kann ein neuartiger, zur CLEC befähigter, Selektor dargestellt werden. Dieser Selektor zeichnet sich durch definierte Anordnung der Prolineinheiten aus, während in konventionellen prolinhaltigen CLEC-Phasen diese hingegen statistisch verteilt sind.

Eine mit L-Prolin im Sinne einer *Mannich*-Reaktion aminomethylierte Resorcinenstruktur verfügt neben den zur Chelatbildung befähigten chiralen Prolin-Kopfgruppen über acht Phenolat-Sauerstofffunktionen. Diese Phenolat-Ionen sind auf Grund der sterischen Anordnung in direkter Nachbarschaft und können gemeinschaftlich zur Komplexbildung der Kupfer-Ionen beitragen (siehe Abb. 23)⁷³. Jedes der vier Bindungszentren am aminomethylierten Resorcinen-Derivat stellt daher einen dreizähligen Liganden dar, der das Kupfer(II)-Ion eben durch Bindung zu

Amino-, Carboxylat- und Phenolatsubstrukturen zu komplexieren vermag. Es wird auf Grund dieser speziellen Geometrie erwartet, dass aus der veränderten Anordnung der Selektoren auch veränderte Selektivitäten resultieren. Selbst bei den auch zur CLEC angewandten Hydroxyprolinensystemen ist bei ähnlicher Dichte der Funktionalitäten die Geometrie der Chelatkomplexe deutlich zu unterscheiden. Schneider⁷³ konnte durch Titrationsstudien zeigen, dass maximal vier Äquivalente Kupfer(II)-Ionen mit einem Äquivalent Tetra-((S)-Prolinomethyl)-resorcinaren komplexieren können. Die entsprechenden hohen Bindungskonstanten belegen, dass alle vier Kupfer-Ionen mit ähnlicher Stärke komplexieren. Das Kupfer-Ion wird daher von einem Bindungszentrum am „upper rim“ und nicht von der Kavität des Resorcinarenes festgehalten. Diese günstige räumliche Anordnung dreier Bindungsstellen für ein Kupfer-Ion spiegelt sich in hohen Stabilitätskonstanten wieder. Berechnungen⁷³ zeigen, dass für die Komplexbildung mit Cu^{2+} ein $\text{p}K$ -Wert erreicht wird, der um sechs Einheiten höher liegt, als im Falle der Komplexbildung mit isolierten Prolin-Molekülen, wie sie in herkömmlichen LEC-Phasen zu finden sind.

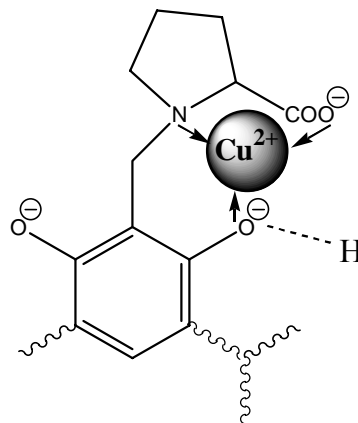


Abb. 23: Schematische Darstellung des Tetra-((S)-Prolinomethyl)-resorcinaren-Kupfer(II)-Komplexes

3.3.1 Syntheseweg

Die Einführung von L-Prolin in das Resorcinarenmolekül kann sowohl über Reaktion eines *N*-Bromalkyl-Prolinderivates mit den resorcinischen Hydroxylgruppen (vergleiche hierzu Synthese des Chirasil-CalixVal-Selektors⁸⁶) als auch im Sinne einer Aminomethylierung (sogenannte *Mannich*-Reaktion) in Position 2 jeder Resorcineinheit erfolgen. Auf Grund des einfacheren Syntheseweges und der Befürchtung, durch sterische Überfrachtung des „upper rims“ mit acht Prolin-Selektoren im Falle der Etherbildung, eine Komplexierung zu erschweren, wurde der Weg über die *Mannich*-Reaktion gewählt. Hierbei werden vier Prolin-Einheiten zyklisch angeordnet ins Resorcinaren-Molekül eingeführt.

Die *Mannich*-Reaktion^{72,73,74,75} wird in vielfältiger Form genutzt, um Chiralität in ein Resorcinarenmolekül einzuführen. Schneider⁷³ hat bereits die Einführung von L-Prolin in *C*-Methylresorcinaren in der Literatur beschrieben. Diese Synthese wurde reproduziert und optimiert. Als Lösemittel diente Ethanol. In der Literatur^{114,115} angegebene Wasserzusätze sind nach hier gemachten Erfahrungen nicht förderlich. Aus L-Prolin und Formaldehyd konnte unter stöchiometrischer Zugabe der Reagenzien ein wasserlösliches *C*-Methylresorcinaren-Derivat erhalten werden. Eine Racemisierung des isomerenrein eingesetzten L-Prolins, die für Aminosäuren allgemein in saurer und alkalischer Lösung möglich ist¹¹⁶, kann nach NMR-Studien von Schneider⁷³ ausgeschlossen werden. Der so in einer Ausbeute von 80 % erhaltene Selektor sollte sich auf Grund seiner Löslichkeit in Wasser als Additiv in der CE einsetzen lassen (siehe Abb. 24). Diese Untersuchungen stehen aber aus Zeitgründen noch aus. Auf Grund der Eigenabsorption des Resorcinarenes ist eine UV-Detektion beim Einsatz als Additiv erschwert. Daher ist auch im Falle der CE bzw. CEC eine chemische Anbindung des Selektors an ein Trägermaterial sinnvoll.

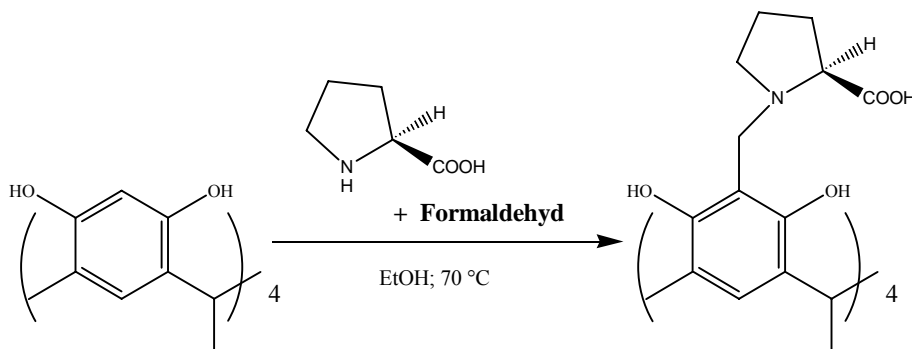
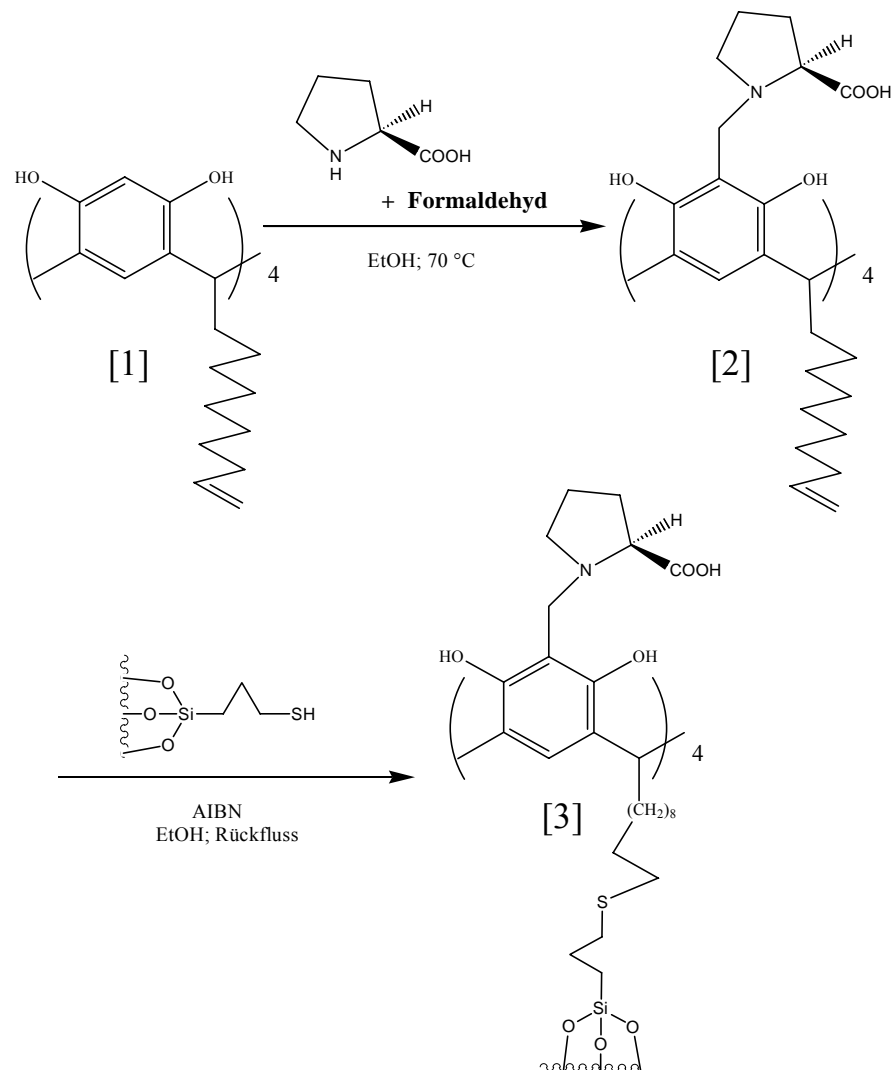


Abb. 24: Synthese des wasserlöslichen Resorcinarenselktors

Analog hierzu wurde auch mit *C*-Decenylresorcinaren ein aminomethyliertes Selektorsystem dargestellt, welches an Kieselgel angebunden wurde (siehe Schema 2). Auf Grund der weiterhin gegebenen guten Löslichkeit des Resorcinarenes [1] in Ethanol konnte die *Mannich*-Reaktion ebenfalls in oben geschilderter Weise in hoher Ausbeute (75 %) durchgeführt werden. Zur Anbindung des Selektors an Kieselgel über die Doppelbindungs-Funktion wurde auf kommerziell erhältliches Mercaptopropyl-Silica (Nucleosil[®] 100-5 SH; Macherey-Nagel, Düren) zurückgegriffen. Aus Gründen der Löslichkeit musste, im Gegensatz zu dem im Kapitel 3.2.1 beschriebenen Verfahren, Ethanol als Lösemittel zur radikalischen Anbindung von [2] an die Thiol-Funktion des Mercaptopropyl-Silicas verwandt werden. Die Reaktionszeit wurde trotz dieser Veränderungen nicht verlängert, da bei ähnlichen Reaktionstemperaturen gearbeitet werden konnte.

Die Komplexierung der Selektoren mit den Kupfer(II)-Ionen erfolgte nach dem Packen einer Edelstahlsäule (250 x 4 mm) mit der Stationärphase. Hierzu wurden bei Raumtemperatur mittels einer HPLC-Pumpe 250 ml einer 10 mM Kupfersulfat-Lösung langsam (0,5 ml/min) durch die Säule gespült.



Schema 2: Synthese der mit L-Prolin-Kopfgruppen modifizierten Resorcinenen-Phase

3.3.2 Charakterisierung der LEC-Stationärphase

Zur Charakterisierung der mit L-Prolin aminomethylierten an Kieselgel gebundenen Resorcinenenphase wurden durch die selben Methoden herangezogen, wie im Fall der mit Carbamatkopfgruppen modifizierten Resorcinenenphase in Kapitel 3.2. Auch hier konnte mit den angewandten Methoden eine erfolgreiche Anbindung des Selektors verifiziert werden. Die Beladung des Kieselgels wurde zu 0,18 $\mu\text{mol/g}$ berechnet.

Wiederum wurde ein ATR-Kristall eines IR-Mikroskopes auf die zu vermessenden Partikel aufgepresst und anschließend ein FTIR-Spektrum in Reflexion

aufgenommen. Von dem hierbei erhaltenen IR-Spektrum wurde unter Zuhilfenahme des Programmes Origin[®] das Spektrum des Basiskieselgels Nucleosil[®] 100-5 SH mathematisch subtrahiert. Im Bereich von 2800 bis 3100 cm^{-1} sind die Banden der aliphatischen und überlagert auch der aromatischen *C-H*-Valenzschwingungen und der *O-H*-Valenzschwingung der Carbonsäurefunktion vorhanden. Die starken aromatischen *C=C*-Valenzschwingungen im Bereich von 1480 bis 1550 cm^{-1} lassen keinen Zweifel am Vorhandensein dieser Strukturelemente. Eine eindeutige Zuordnung lassen auch die *C-H*-Deformationsschwingungen mit einem Maximum bei 1460 cm^{-1} zu. Zur Identifizierung der Prolin-Kopfgruppe kann die intensive Bande der *C=O*-Valenzschwingung mit einem Maximum bei 1713 cm^{-1} dienen.

Die Struktur des Selektors lässt sich mit den Daten aus der ¹³C-CP/MAS-NMR-Messung korrelieren (siehe Abb. 25a). Auffallend ist ein unerwartetes Signal bei 1,1 ppm, welches auf eine Si-Me₃-Gruppierung hinweist. Im ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrum (siehe Abb. 25a) ist das entsprechende Signal der M-Spezies bei 13,7 ppm zu finden. Eine solche Spezies kann mit der im Arbeitskreis Schurig praktizierten Methodik zur Herstellung des Mercaptopropyl-Silica nicht erklärt werden. Wie oben angeführt, wurde die Phase jedoch auf Basis des kommerziell erhältlichen Nucleosil 100-5 SH hergestellt. Durch Vermessung des Basiskieselgels (siehe Abb. 25b) konnte gezeigt werden, dass die unerwarteten Signale im ¹³C- bzw. ²⁹Si-CP/MAS-NMR-Spektrum durch selbiges verursacht werden. Näheres zum Herstellungsprozess des Mercaptopropyl-Silicas war bei der Firma nicht zu erfragen.

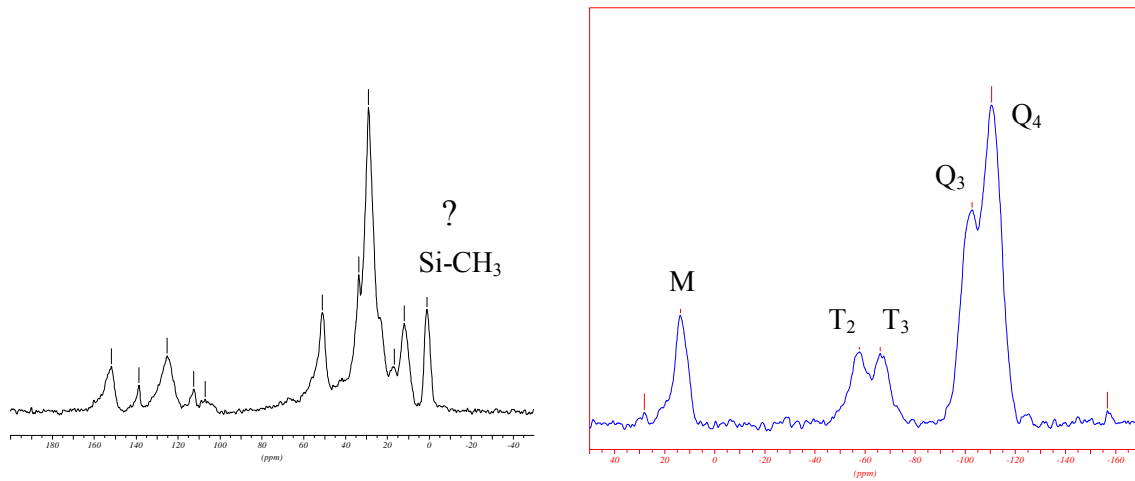


Abb. 25a: ^{13}C - (links) und ^{29}Si - (rechts)-CP/MAS-NMR-Spektren der LEC-Phase

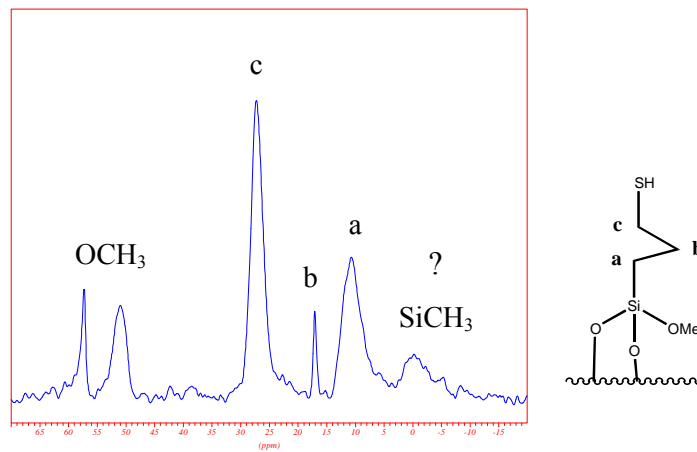


Abb. 25b: ^{13}C -CP/MAS-NMR-Spektren des Nucleosil[®] 100-5 SH Grundmaterials

4 Chromatographische Ergebnisse

4.1 Gemischte Stationärphasen in der enantioselektiven GC

Cyclodextrine¹⁴ sind, vergleichbar mit Calixarenen, Moleküle mit einem zur Inklusion befähigten Hohlraum. Diese ebenfalls zyklischen Strukturen bestehen aus D-Glucoseeinheiten, die durch mikrobiellen Abbau von 1,4- α -glycosidisch verknüpfter Stärke entstehen. Hierbei sind in großen Ausbeuten vor allem die Ringgrößen 6 (α -CD), 7 (β -CD) und 8 (γ -CD) zugänglich, wobei unter Verwendung spezieller Mikroorganismen auch höhere Ringsysteme zugänglich sind. Verschiedenste Cyclodextrinderivate werden schon seit Jahren erfolgreich als Selektoren in der enantioselektiven Gaschromatographie, sei es nun in einem Polymer gelöst, oder an ein Polymergerüst angebunden, angewandt^{117,118}. Unzählige Veröffentlichungen und die kommerzielle Erhältlichkeit dieser Systeme sprechen für das große Potential solcher Stationärphasen. Eines dieser bewährten Cyclodextrinphasen ist das in der Arbeitsgruppe Schurig entwickelte Chirasil-Dex¹¹⁹, in welchem sich, abhängig von den Reaktionsbedingungen, ein Octen-Spacer hauptsächlich in der O2-Position eines der Glucoseeinheiten des β -Cyclodextrinzyklus befindet. Alle weiteren Hydroxylgruppen sind hierbei methyliert. Der so erhaltene Selektor wird über die endständige olefinische Doppelbindung an das Polysiloxan angebunden. Es konnte gezeigt werden, dass eine solche mit Chirasil-Dex belegte Kapillare universell sowohl in der GC, als auch in der SFC, LC und CEC für die Enantiomeranalytik eingesetzt werden kann. Man spricht hierbei vom Prinzip der „Unified Chromatography“¹²⁰, welches von Schurig et al. eingeführt wurde.

Vor einigen Jahren berichteten Pfeiffer et al.^{33,121} von der Synthese und erstmaligen erfolgreichen Anwendung eines chiral modifizierten Resorcinarenes als Selektor in der enantioselektiven Gaschromatographie. Bei diesem sogenannten Chirasil-CalixVal handelt es sich um ein, analog zu Chirasil-Dex, an Polysiloxan kovalent gebundenes Resorcinaren, welches vollständig mit L-Valin enthaltenden Diamidsubstituenten derivatisiert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die

zyklische Anordnung der Diamidgruppierungen auf dem „upper rim“ des Resorcinarenes zu neuen Selektivitäten gegenüber dem von Bayer, Nicholson und Frank eingeführten Chirasil-Val¹²² führt. Im Chirasil-Val sind die Selektoren statistisch verteilt in das Polymer eingebunden. Beide Systeme eignen sich vorzüglich zur Analytik von Aminosäuren. Die Enantiodifferenzierung beruht hierbei auf Wasserstoffbrücken basierenden Wechselwirkungen zwischen Analyt und Diamidselektor¹²³. Im Gegensatz zu den Cyclodextrinphasen, bei denen nur ein Enantiomer des entsprechenden Selektors zugänglich ist (D-Form), können Diamidselektoren problemlos in beiden Formen synthetisch dargestellt werden. Dadurch wird eine Umkehr der Elutionsreihenfolge, welche bei Spurenanalytik oder Racemisierungskontrolle einzelner Enantiomere in Gegenwart eines großen Überschusses des jeweils spiegelbildlichen Moleküles von Vorteil ist, ermöglicht¹²⁴.

Der hohe Preis und die Vielfältigkeit der sich auf dem Markt befindlichen chiralen Trennphasen zur Anwendung in der GC machen das Ziel erstrebenswert, mit einer einzigen Stationärphase möglichst viele Trennprobleme lösen zu können. Ein Ansatz hin zu solchen universell einsetzbaren Trennsystemen ist das Konzept der gemischten Stationärphase. Hierbei werden zwei Selektoren mit unterschiedlichem Wechselwirkungsmechanismus in einem Reaktionsschritt an einen polymeren Träger angebunden (siehe Kapitel 3.1). Neben der Koordination an Metalle (z.B. Chirasil-Nickel¹²⁵) sind in der GC vor allem Trennsysteme gebräuchlich, welche auf Inklusionswechselwirkung (z.B. Chirasil-Dex¹¹⁹) oder Wasserstoffbrückenbildung (z.B. Chirasil-Val¹²²) beruhen. Das Konzept der gemischten Stationärphase wurde bereits von der Arbeitsgruppe von R.-N. Fu erfolgreich angewandt. Es wurde sowohl eine gemischte Stationärphase eines Cyclodextrins mit einem Resorcinaren³⁰, als auch eines Cyclodextrines mit einem Kronenether¹²⁶ beschrieben. In beiden Fällen konnten synergistische Effekte beider Selektoren im Bereich der achiralen GC beobachtet werden. Es handelt sich bei diesen in die Literatur eingegangenen Beispiele ausschließlich um in Polysiloxan gelöste Systeme. Pfeiffer¹²¹ bediente sich dieses Konzeptes nun in der enantioselektiven GC, indem er die beiden Selektoren aus Chirasil-Dex und Chrasil-

CalixVal miteinander kombinierte. Die daraus resultierende neuartige chirale Stationärphase Chirasil-CalixVal-Dex verbindet die Eigenschaften einer Diamidphase und einer Inklusionsphase auf eindrucksvolle Weise. Ein ähnlicher Ansatz findet sich bisher nur in der Sekundärliteratur¹²⁷. In der gemischten Stationärphase Chirasil-CalixVal-Dex können drei Arten der Wechselwirkung die Trennung beeinflussen. Zum einen, wie schon erwähnt, die Wasserstoffbrücken der Diamidselektoren, zum anderen aber auch die zwei Kavitäten des Cyclodextrines und des Resorcinarenes, welche verschiedene Polaritäten aufweisen. Durch die sterische Überfrachtung des „upper rims“ im Falle des Resorcinarenderivates ist, auf Grund der Erkenntnisse aus dem chromatographischen Verhalten von Chirasil-CalixVal, eine Inklusion in diese Kavität möglich. Neben der Inklusionswechselwirkung ist aber auch an die π - π -Wechselwirkung an der Außenseite der Resorcinarenkavität zu denken.

Wie aus Abbildung 26 ersichtlich, können auf Chirasil-Dex nicht alle derivatisierten Aminosäuren enantiodifferenziert werden. Nur bei den Derivaten von Alanin, Serin, Cystein, Prolin und Phenylalanin ist eine Basislinientrennung möglich. Im Falle von Threonin, Isoleucin, Leucin und Methionin sind nur Antrennungen realisierbar. Die Enantiomere der Aminosäuren Valin, Glutaminsäure und Asparaginsäure lassen auf dieser Phase nicht differenzieren. Im Gegensatz dazu ist Chirasil-CalixVal in der Lage die Enantiomere aller proteinogenen Aminosäuren befriedigend aufzutrennen. Daher lässt sich anhand dieser Substanzen leicht erkennen, ob die beiden Selektoren sich gegenseitig beeinflussen (Verstärkung, Abschwächung oder Auslöschung) oder völlig unabhängig voneinander agieren.

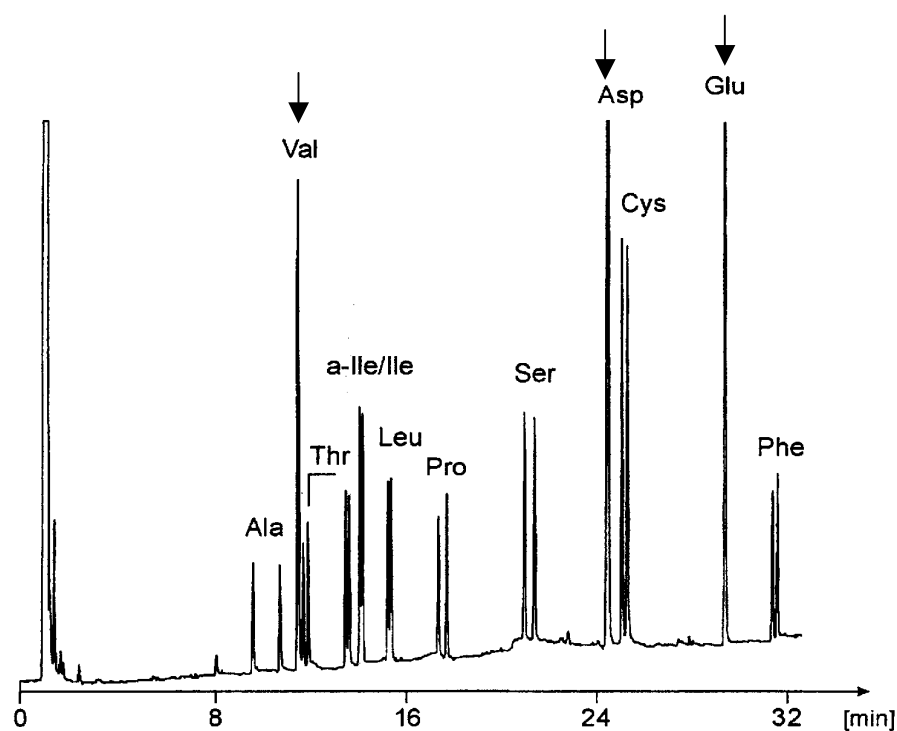


Abb. 26: Enantiomerentrennung verschiedener racemischer *N(O)*-TFA-Aminosäureethylester auf Chirasil-Dex [30 Gew%; 20 m x 0,25 mm Fused Silica; Film: 250 nm; Temp.programm: 70 °C (3 min), 3 °C/min, 170 °C; Trägergas: 0,5 bar Wasserstoff]

In Abbildung 27 ist das resultierende Chromatogramm der Analyse einiger derivatisierten Aminosäuren (*N(O)*-Trifluoracetyl-aminosäureethylester) auf der gemischten Phase dargestellt. Durch Vergleich dieser Ergebnisse mit den Trennungen auf den Einzelphasen lassen sich Aussagen über die Mechanismen der chiralen Erkennung in der gemischten Stationärphase treffen. Hiernach werden die Enantiomerentrennungen von Alanin und Prolin durch das Cyclodextrin und die von Valin, Glutaminsäure und Asparaginsäure durch die Diamidselektoren bestimmt. Im Falle von Threonin ist gegenüber Chirasil-Dex eine Elutionsumkehr zu beobachten. Dieses Derivat wird von beiden Selektoren stereodifferenziert, und beide Wechselwirkungen nehmen Einfluss auf die Enantiomerentrennung.

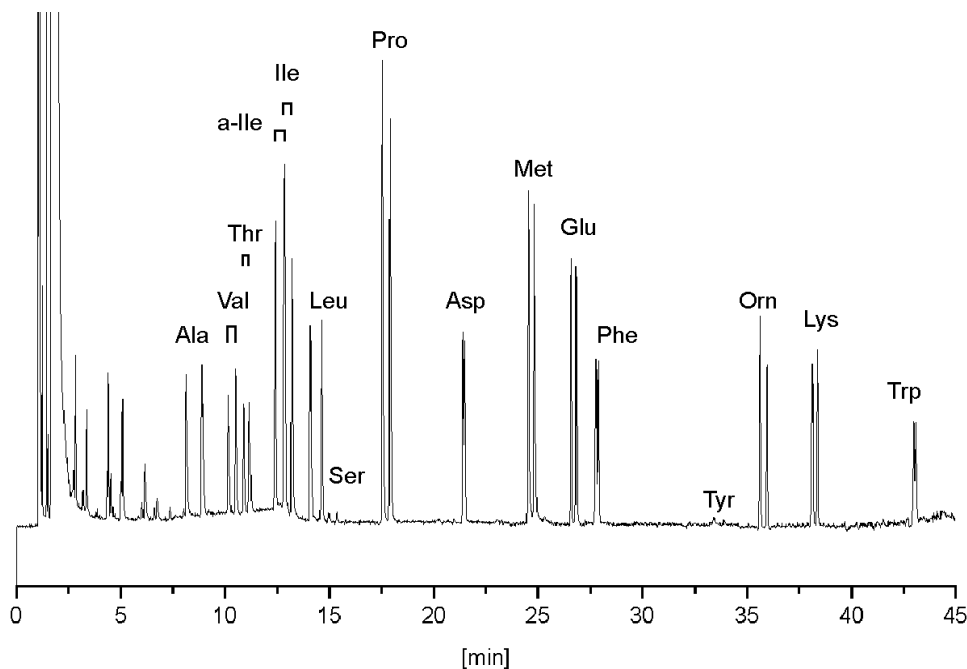


Abb. 27: Enantiomerentrennung verschiedener racemischer *N(O)*-TFA-Aminosäureethylester auf Chirasil-CalixVal-Dex [20 m x 0,25 mm Fused Silica; Film: 250 nm; Temp.programm: 70 °C (3 min), 3 °C/min, 170 °C; Trägergas: 0,5 bar Wasserstoff]

Nachdem Pfeiffer demonstriert hat, dass die Mischphase für die verschiedenen Aminosäuren unterschiedliche Wechselwirkungsmechanismen zeigt, sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Eigenschaften der Phase unter Verwendung verschiedenster Stoffklassen evaluiert werden. Chirasil-Val, und somit auch Chirasil-CalixVal, sind vielseitige Phasen zur Trennung von Aminosäurederivaten und weiteren, zur Ausbildung von starken Wasserstoffbrücken befähigten, Stoffklassen. Unpolare Substanzen lassen sich nicht in die entsprechenden Enantiomere auftrennen. Dies ist aber mit Chirasil-Dex möglich. Auf Grund des verringerten Gehaltes an Cyclodextrin in der Mischphase (10 Gewichtsprozent), gemessen an der für Chirasil-Dex Polymere üblichen Selektorkonzentration von 30 bis 40 Gewichtsprozent, ist mit verkleinerten Trennfaktoren für Trennungen, die auf Wechselwirkungen mit dem Cyclodextrinselektor beruhen, zu rechnen. Auch wirkt

sich das noch nicht gelöste Problem einer praktikablen Immobilisierung und Desaktivierung des Trennsystems negativ auf das Trennverhalten aus.

In den durchgeführten Studien konnten keine Anzeichen erhalten werden, die auf eine Beeinflussung der Trennleistung der beiden Selektoren in ihren ursprünglichen Anwendungsgebieten schließen lassen. Die Anwendungsgebiete der Einzelphasen lassen sich daher in der Mischphase vereinen und somit, in Bezug auf die einzelnen Stationärphasen, erweitern. Die Basislinientrennungen verschiedener Stoffklassen, welche nur unter Verwendung des Cyclodextrinselektors enantiodifferenziert werden können (mit Ausnahme des Hydroxy- γ -lactones), sind in Abbildung 28 zusammengestellt.

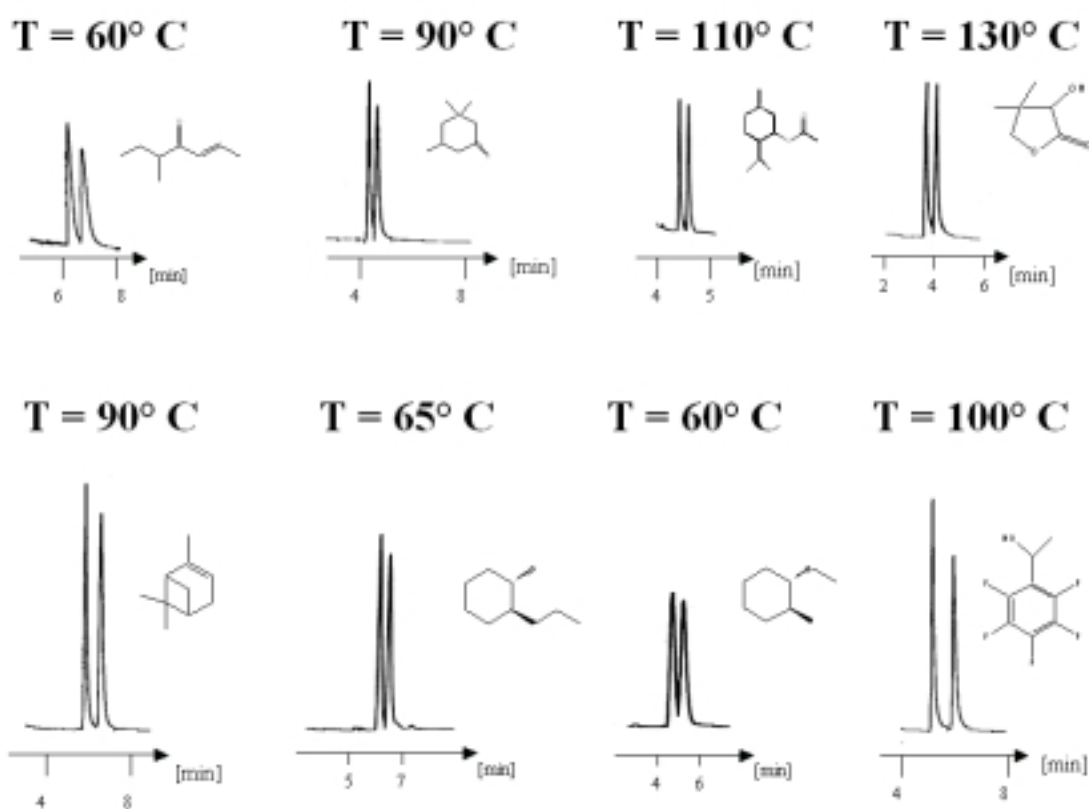


Abb. 28: Enantiomerentrennungen von verschiedenen chiralen Substanzen auf Chiral-Val-Dex, die auf Diamidphasen nicht aufzutrennen sind. [20 m x 0,25 mm Fused Silica; Film: 250 nm; Trägergas: 0,5 bar Wasserstoff]

Auch die Trennung einiger mit Menthol veresterten Carbonsäuren, welche zur Reaktionskontrolle enzymatisch katalysierter Reaktionen¹²⁸ mit großer Effizienz auf Chirasil-Dex vermessen wurden, ließen sich mit etwas verringertem Trennfaktor auf der Mischphase reproduzieren (siehe Abb. 29). Bei allen Beispielen ist ein Tailing der Signale erkennbar, welches von den angesprochenen Problemen bezüglich Immobilisierung und Desaktivierung herrührt. Dieses säulentechnologisch bedingte Defizit in der Effizienz sollte allerdings nicht über die vorhandene Selektivität des Cyclodextrinselektors, unter Berücksichtigung der verringerten Konzentration in der Mischphase, in Form der Trennfaktoren, hinwegtäuschen.

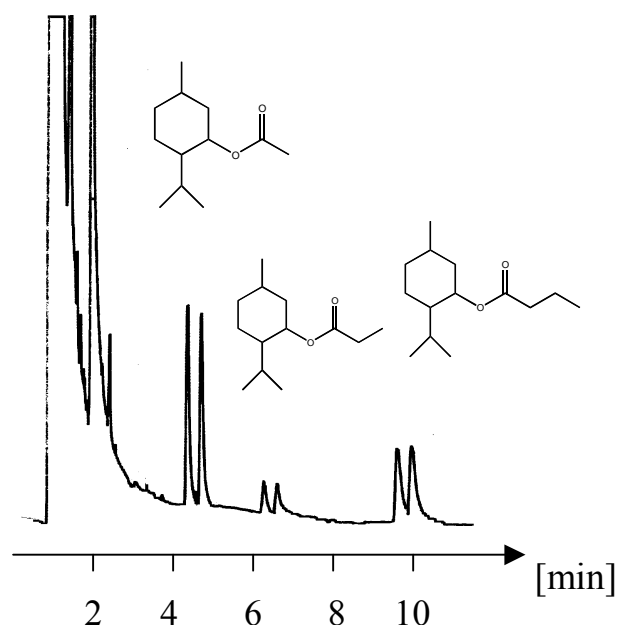


Abb. 29: Enantiomerentrennung einiger mit Menthol veresterten Carbonsäuren auf Chirasil-CalixVal-Dex [20 m x 0,25 mm Fused Silica; Film: 250 nm; 110°C; Trägergas: 0,5 bar Wasserstoff]

Die Testmischung nach *Schurig* wurde eigens zur Testung von kommerziell erhältlichen Chirasil-Dex Kapillarsäulen entwickelt¹²⁹. In Abbildung 30 ist die Auftrennung dieser Testmischung auf der Mischphase Chirasil-CalixVal-Dex demonstriert. Auch hier stört die Anwesenheit des ResorcinareNSELEKTORS die zur Enantiomerendifferenzierung führenden Wechselwirkungen mit der

Cyclodextrinkavität nicht. Nur die stark basische Komponente 1-Phenylethylamin bereitet auf Grund der nicht optimierten Säulenttechnologie Schwierigkeiten. Gleiches gilt auch für die diolische Komponente. Diese beiden Komponenten bereiten sehr oft selbst bei den nach üblichen Verfahren immobilisierten und desaktivierten Chirasil-Dex Kapillarsäulen ähnliche Probleme¹³⁰.

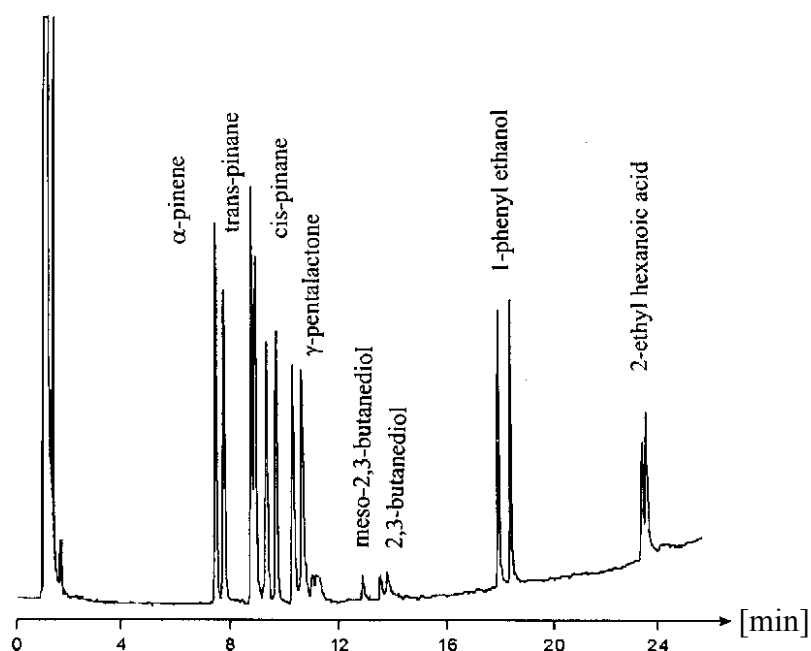


Abb. 30: Auftrennung der Testmischung nach Schurig auch Chirasil-CalixVal-Dex [25 m x 0,25 mm Fused Silica; Film: 250 nm; Temp.programm: 60 °C (3 min), 4 °C/min, 140 °C; Trägergas: 0,45 bar Wasserstoff]

Für Substanzen, die auf Chirasil-Dex nur relativ kleine Trennfaktoren zeigen, war auf der Mischphase in vielen Fällen keine vollständige Basislinientrennung mehr zu erreichen. Zu Erwähnen wären hier vor allem Limonen, Campher, die Mentholisomere, Dimethylmalat und *cis/trans*-Dimethylcyclohexan. Es war aber in allen evaluierten Substanzklassen kein Beispiel zu finden, bei welchem die Enantiodifferenzierung ganz ausblieb oder sich nur eine schwache Antrennung gezeigt hätte. Die Anwesenheit des mit Diamidselektoren modifizierten Resorcinarenes beeinflusst, nach den hier gewonnenen Erkenntnissen, die chirale

Erkennung des Cyclodextrines nicht. Es ist beim jetzigen Stand der Säulentechnik aber nicht gänzlich auszuschließen, dass die mögliche polare Wechselwirkung mit dem Diamid bei zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken befähigten Verbindungen in geringem Maße zur Erniedrigung der Effizienz führt. Um dies auszuschließen muss zunächst die Säulentechnologie derart optimiert werden, dass deren negativer Einfluss auf die Säuleneffizienz minimiert ist.

Zusätzlich zu den Untersuchungen bezüglich der Enantioselektivität der gemischten Stationärphase wurde noch eine Charakterisierung der Säulenpolarität nach McReynolds¹³¹ durchgeführt. Die gemischte Stationärphase Chirasil-CalixVal-Dex soll hierbei mit den Werten von Pfeiffer¹²¹ für ChirasilCalixVal und den ermittelten Werten für Chirasil-Dex verglichen werden. Dieser Vergleich ist nicht ganz statthaft, da die zum Vergleich herangezogene Stationärphase Chirasil-Dex[▲] über einen Selektorgehalt von 44 Gewichtsprozent verfügt, der Cyclodextrinselektorgehalt in der gemischten Phase aber nur 10 Gewichtsprozent beträgt und der Beitrag zur Polarität der gemischten Phase daher geringer sein muss, als die ermittelten Werte suggerieren.

	Chirasil-CalixVal (15 Gew%)	ChirasilCalixVal-Dex (15 Gew% / 10 Gew%)	Chirasil-Dex (44 Gew%)
Benzen	130	65	84
Butanol	158	222	244
Pentan-2-on	87	108	119
Nitropropan	102	146	184
Pyridin	132	154	147
Polarität	609	695	778

Tabelle 2: McReynolds-Konstanten der Chirasil-Phasen [je 20 m x 250 mm; Film: 250 nm; 70 °C; 0,45 bar]

▲ Chirasil-Dex¹³⁰ entstand in einer Synthese, welche den Selektor selektiv in die O2-Position dirigiert.

Bei Vergleich der erhaltenen Werte wird deutlich, wie stark die Selektoren sich gegenseitig bezüglich der Polarität beeinflussen. Die hohen Induktionswechselwirkungen bei Chirasil-CalixVal, repräsentiert durch die McReynoldskonstante des Benzen, ist in der gemischten Phase deutlich reduziert, obwohl beide den gleichen Gehalt an Selektor aufweisen. Das Cyclodextrin scheint also die Ausbildung dieser Wechselwirkung zwischen Analyt und Resorcinaren zu stören. Im Gegensatz dazu kommt es bei den Wasserstoffbrücken-Akzeptorwechselwirkungen (McReynoldskonstante für Pyridin) zu einer erstaunlichen Verstärkung der beiden Selektoren zu kommen. Im Falle der Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken (n-Butanol) und der Dipol-Dipol-Wechselwirkungen (Propan-2-on und Nitropropan) scheint sich die Polarität wie erwartet additiv aus den Beiträgen der einzelnen Selektoren zusammensetzen. Im Hinblick auf die chemische Selektivität arbeiten die beiden Selektoren nicht unabhängig voneinander, sondern es treten sowohl deutliche Auslöschungseffekte (Benzen), als auch Verstärkungseffekte (Pyridin) auf.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Enantioselektivität und chemische Selektivität der gemischten Stationärphase deutlich zu unterscheiden sind. Während im Falle chiraler Trennungen keine gegenseitige Beeinflussung der Selektoren beobachtbar ist, sind solche Effekte bei achiralen Fragestellungen durchaus zu erwarten. Bei weiteren Untersuchungen mit gemischten Phasen sollten daher geeignete Vergleichssysteme der Einzelselektoren zur Verfügung stehen, damit sowohl die erhaltenen Trennfaktoren als auch die erhaltenen Retentionen miteinander verglichen werden können. Nach dem derzeitigen Stand der Untersuchungen ist es durchaus vorstellbar, dass sich bei nahezu gleichbleibenden Trennfaktoren die Retention der chiralen Analyten bei Anwendung der gemischten Phase verglichen zur entsprechenden Einzelphase verändert.

4.2 Flüssigchromatographie

4.2.1 Konzeption der neuartigen RP-Stationärphase

Die Umkehrphasen- (RP-; reversed phase) Chromatographie ist heute auf Grund ihrer Trenneigenschaften die in der Routineanalytik am häufigsten angewandte Technik in der HPLC. Im Gegensatz zur Normalphasen- (NP-) Chromatographie an unmodifiziertem Kieselgel oder Aluminiumoxid als Stationärphase, werden hierbei unpolare, chemisch gebundene Stationärphasen mit polaren Lösemitteln (meist Wasser, Methanol und Acetonitril) zur Trennung von Stoffgemischen herangezogen. Vorteile der RP-Chromatographie sind deren hohe Robustheit und kurze Equilibrierung. Je nach Wahl des Eluenten können RP-Systeme sowohl der Adsorptions-, als auch der Verteilungschromatographie zugeordnet werden. Daraus resultierend sind RP-Phasen allgemein in der Lage, bei Wahl einer geeigneten mobilen Phase, Stoffklassen aus einem weiten Polaritätsbereich aufzutrennen. Die vielfältigen Arten der Modifikation des zugrunde liegenden Basis-Kieselgels eröffnen die Möglichkeit zur Entwicklung von Stationärphasen mit unterschiedlich polaren oder unpolaren Eigenschaften. Hieraus resultierten unterschiedliche Retention, Selektivität und Effizienz der so erhaltenen RP-Phasen. Am häufigsten kommen in der RP-HPLC Stationärphasen zum Einsatz, deren Kieselgelpartikel mit Alkylketten modifiziert wurden (C8-, C18- und C30-Phasen). Diese zeichnen sich durch ihren stark hydrophoben Charakter aus, welcher mit zunehmender Länge der Alkylkette ausgeprägter wird. Außerdem ist die Anwendung von Phenylphasen gebräuchlich, welche eine π - π -Wechselwirkung zwischen Analyten und Stationärphase erlauben. In den letzten Jahren waren die kommerziellen Hersteller bemüht die C8- und C18-Phasen stetig zu verbessern. Diese Entwicklungsarbeiten betrafen vor allem die hohe Hydrophobie und gutes Trennverhalten von basischen Substanzen. Diese Bemühungen führten jedoch zu einer Angleichung der Selektivitäten der entsprechenden RP-Phasen verschiedener Hersteller. Hieraus resultierte eine lebhaftere Entwicklungsarbeit von Umkehrphasen mit polaren Selektivitäten, welche sich durch eine erhöhte Retention von Analyten mit polaren

Funktionalitäten auszeichnen. Die Einführung der zusätzlichen polaren Funktionalitäten wird prinzipiell durch zwei verschiedene synthetische Ansätze erreicht (siehe Abb. 31). Zum einen wird versucht durch Einführung zusätzlicher polarer Funktionalitäten im Sinne eines hydrophilen Endcappings die Selektivitäten der RP-Phasen zu verändern. Der angesprochene zweite Weg erreicht eine Polaritätsveränderung durch sogenannte „embedded polar groups“ (meist Amidgruppen), welche in die Alkylkette der C8- bzw. C18-Phasen eingebaut werden.

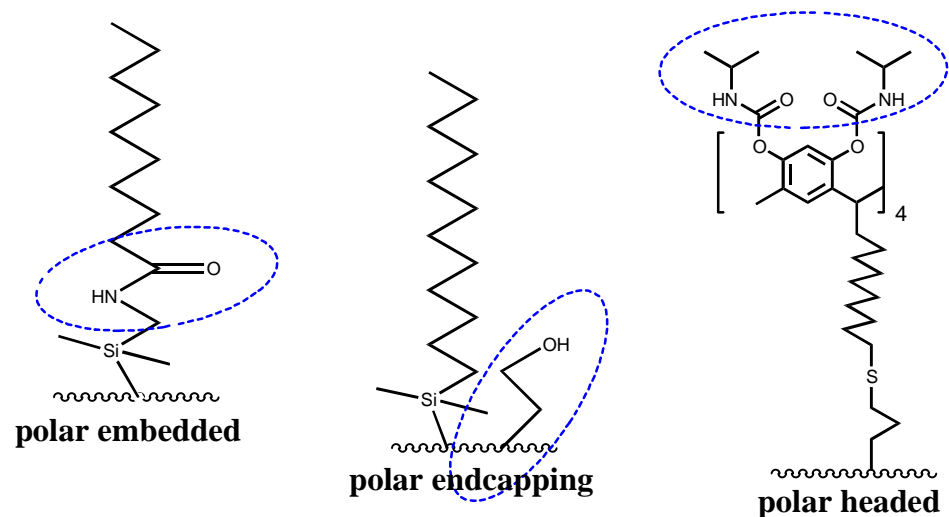


Abb. 31: Vergleich verschiedener Konzepte zur Einführung polarer Gruppen in die Alkylkette einer RP-Phase

Das Retentionsvermögen solcher „polar embedded“ RP-Phasen für basische und neutrale Analyten ist im allgemeinen, verglichen mit den entsprechenden herkömmlichen Phasen, etwas verringert, für saure Analyten im Gegensatz dazu erhöht. Eine zusätzliche Eigenschaft solcher Phasen ist die oft fast vollständige Unterdrückung der Silanolaktivität, welche auf eine permanente Wechselwirkung der Restsilanolgruppen auf der Kieselgeloberfläche und den polaren Gruppen zurückgeführt wird. Eine derartige Desaktivierung dieser Silanolgruppen kann auf konventionellen RP-Phasen auch durch gründliches unpolares „endcapping“ mit

Trimethylsilyl-Gruppierungen nicht erreicht werden. Die Hydrophobie solcher Systeme sinkt allerdings verglichen mit den entsprechenden reinen Alkylphasen. Bei Verwendung eines „polar endcapped“ Trennsystemes bleibt die hohe Hydrophobie der Alkylphasen erhalten, es treten jedoch Probleme mit der Basendesaktivierung auf. Die chromatographische Leistung von „polar embedded“ bzw. „polar endcapped“ RP-Phasen ist bei Verwendung von wässrigen bzw. nahezu wässrigen Mobilphasen gegenüber der entsprechenden konventionellen RP-Phasen verbessert.

Im Falle der in Kapitel 3.2 vorgestellte Stationärphase kann auf Grund der polaren Carbamat-Reste auf dem „upper rim“ des Resorcinarens von einem völlig neuartigen Konzept zur Einführung solcher polaren Gruppen in RP-Phasen gesprochen werden. Die polare Funktionalisierung wird am Kopf des Selektors, also sterisch gesehen weit entfernt vom Trägermaterial, eingeführt. Es kann daher von einer „polar headed“ RP-Phase gesprochen werden (siehe Abb. 31 und Abb. 32).

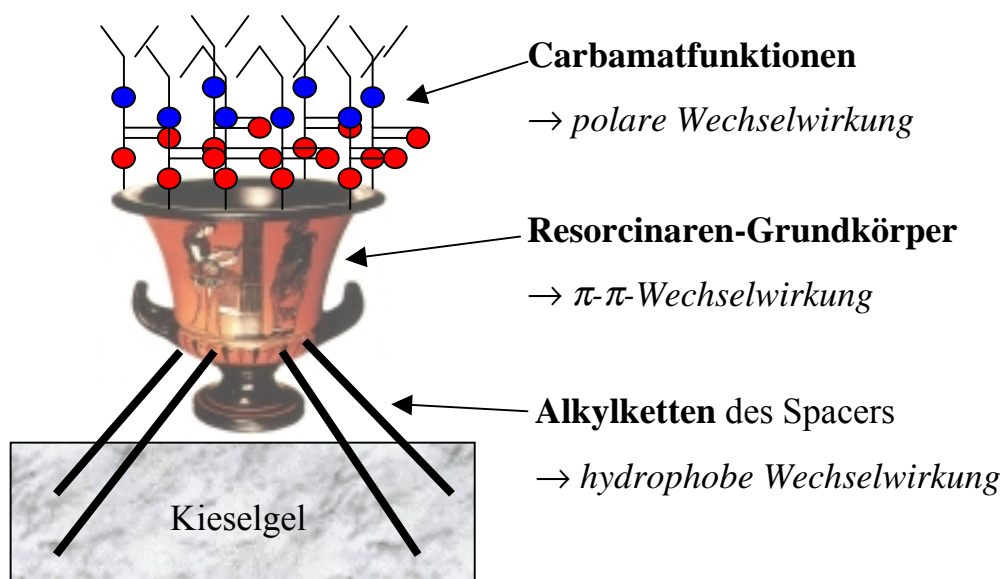


Abb. 32: Schematische Darstellung der möglichen Wechselwirkungsmechanismen der neuartigen Resorcinarenphase.

Die neuartige, mit Carbamatfunktionen modifizierte, Resorcinaren-Stationärphase verfügt über Substrukturen, welche hydrophobe, π - π - und polare Wechselwirkungen zwischen Analyten und Stationärphase ermöglichen (siehe Abb.

32). Es sind daher veränderte Selektivitäten beim Einsatz dieser Stationärphase in der RP-HPLC zu erwarten. Die zusätzlich denkbare Inklusion der Analyten in die Kavität des Resorcinarenes wird auf Grund der Erfahrungen mit Chirasil-CalixVal^{33,121} in der GC nicht erwartet. Die sterische Überfrachtung der Kavität mit acht Isopropylcarbammat-Funktionen macht ein Eindringen eines Analyten von oben in den Hohlraum des Resorcinarens unwahrscheinlich. Auch ein Eindringen in die Kavität von der Unterseite her ist für größere Analyten wenig wahrscheinlich, da diese Seite von den Alkylspacern in den Brückenpositionen abgeschirmt wird.

4.2.2 Vergleich der neuen Stationärphase zu anderen RP-Phasen

Die angesprochenen veränderten Selektivitäten sollten in einer ersten Evaluation anhand eines einfachen Testgemisches bestehend aus Uracil (1), Phenol (2), Naphthalen (3) und Anthracen (4) verifiziert werden. Dieses Testgemisch wurde hierzu unter gleichen chromatographischen Bedingungen auf vier kommerziell erhältlichen Stationärphasen^a und der neuartigen Resorcinarenphase getrennt.

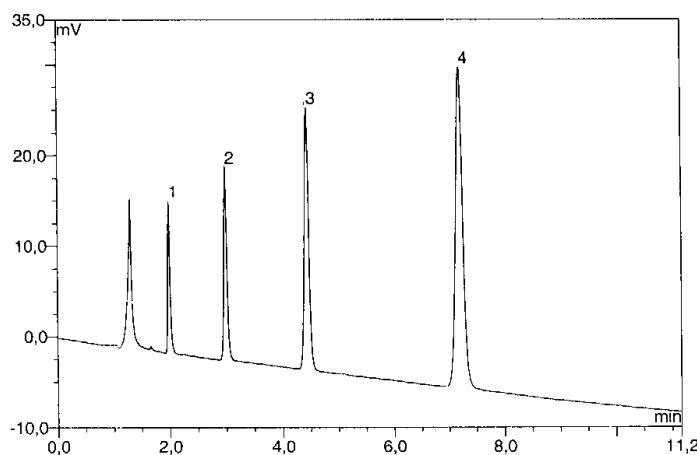


Abb. 33: Trennung einer Testmischung aus Uracil (1), Phenol (2), Naphthalen (3) und Anthracen (4). [25 °C; Mobilphase MeCN/Wasser 70:30; Flussrate 1 ml/min.; Detektion 254 nm; Säulendimension: 250 x 4 mm; Basiskieselgel Nucleosil[®] 100-5] Das erste Signal im Chromatogramm ist auf das Lösemittel der Testmischung zurückzuführen.

^a Die Vergleichschromatogramme wurden freundlicherweise von der Firma Macherey-Nagel, Düren zur Verfügung gestellt.

Bei den zu Vergleichszwecken herangezogenen Stationärphasen handelt es sich im Einzelnen:

1. Nucleosil® 100-5 C₈
2. Carbamat-funktionalisierte Resorcinaren-Phase
3. Nucleosil® 100-5 C₁₈
4. Nucleosil® 100-5 C₁₈ Nautilus
5. Nucleosil® 100-5 C₆H₅

Bei den Phasen (1) und (3) handelt es sich um mit Alkylketten modifizierte Kieselgele. Die Kettenlängen liegen mit C₈ und C₁₈ unter bzw. über derjenigen des Spacers des modifizierten C-10-Resorcinarenes. Bei Phase (4) handelt es sich um eine „polar embedded“ C₁₈-Phase mit ähnlicher polarer Gruppierung in der Alkylkette, als die polare Kopfgruppe des Resorcinarenderivates. Zum Vergleich des Einflusses der aromatischen Einheiten diente die Phenyl-Phase (5).

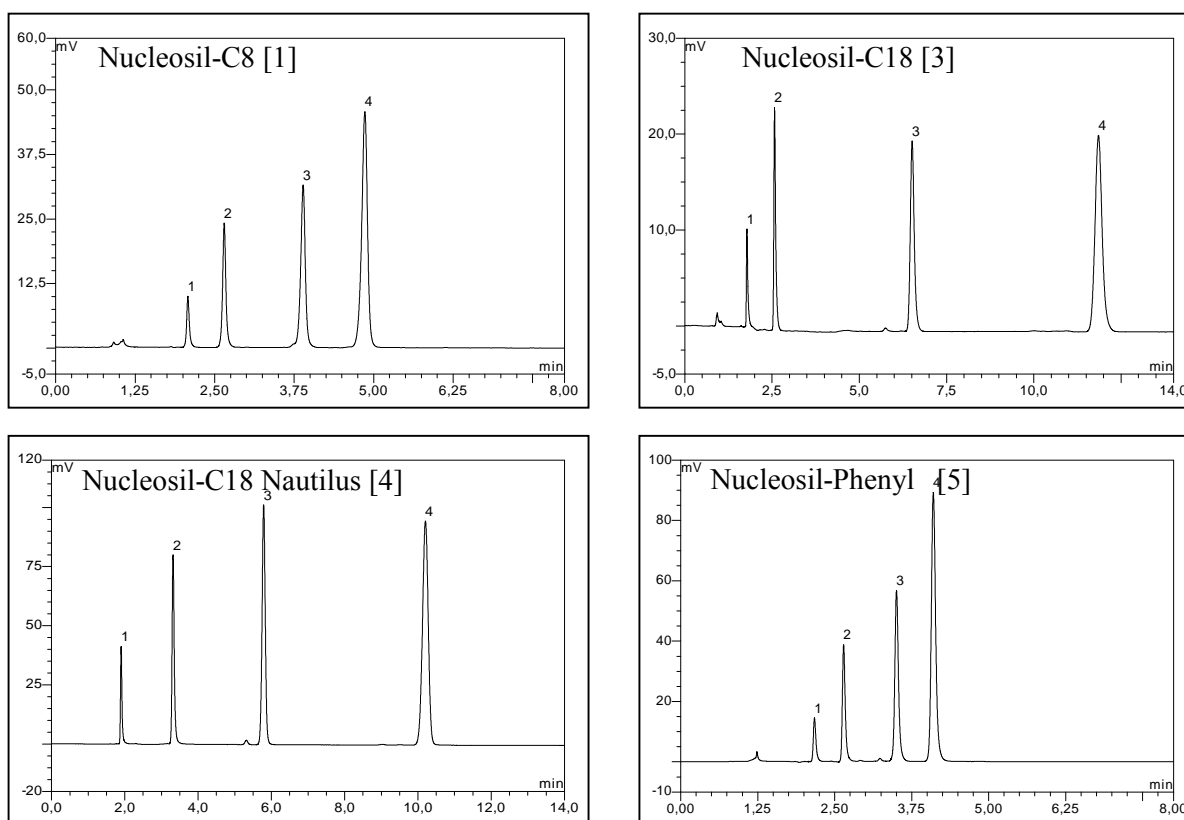


Abb. 34: Trennungen der Testmischung auf den zum Vergleich herangezogenen kommerziell erhältlichen Stationärphasen. [25 °C; Mobilphase MeCN/Wasser 70:30; Flussrate 1 ml/min.; Detektion 254 nm; Säulendimension: 250 x 4 mm; Basiskieselgel Nucleosil® 100-5]

In Abbildung 35 und Tabelle 3 sind die für Uracil, welches als Marker zur Bestimmung der Durchflusszeit t_M herangezogen wird, erhaltenen Retentionszeiten aufgeführt. Die Durchflusszeit der Phenyl-Phase (5) liegt deutlich über dem entsprechenden Wert der Resorcinaren-Phase (2), die Retentionszeit der C18-Phase (3) deutlich darunter. Vergleichbare Retentionszeiten liefert die „polar embedded“ C18-Phase (4). Da die Durchflusszeit neben dem Phasenmaterial auch von der Güte der Säulenpackung abhängt, sind diese Vergleiche allerdings nur bedingt statthaft.

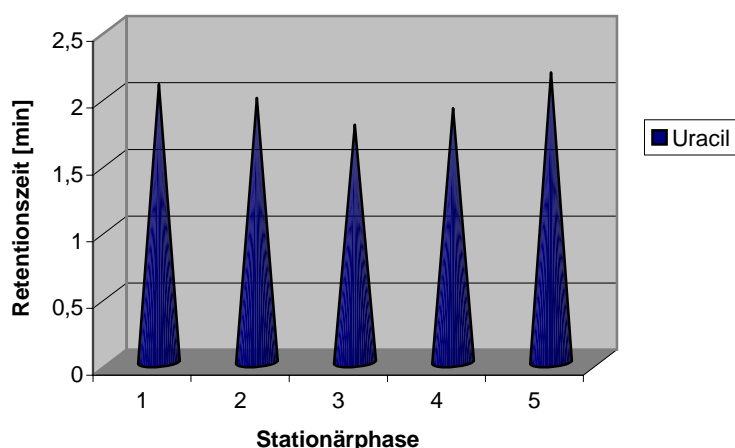


Abb. 35: Darstellung der mittels Uracil bestimmten Durchflusszeiten auf den zum Vergleich herangezogenen Stationärphasen. [25 °C; Mobilphase MeCN/Wasser 70:30; Flussrate 1 ml/min.; Detektion 254 nm; Säulendimension: 250 x 4 mm; Basiskieselgel Nucleosil® 100-5]

Die Auswertung der Retentionsfaktoren k' und der Trennfaktoren α der Testkomponenten in Tabelle 3 bzw. Abbildung 36 und 37 zeigt auf einen Blick, dass sich die Trennleistung der neuartigen Resorcinaren-Phase nicht einer der kommerziell erhältlichen RP-Phasen zuordnen lässt. Der Vergleich von Retentionsfaktoren k' ist statthaft, da es sich hierbei um eine auf die Durchflusszeit normierte Größe handelt. Der Retentionsfaktor k' ist ein Maß für die Zeit, die ein Analyt an bzw. in der Stationärphase verbringt, bezogen auf die Aufenthaltsdauer in der mobilen Phase. Als Substanz zur Bestimmung der Durchflusszeit wurde, wie schon erwähnt, Uracil gewählt. Diese Vorgehensweise erwies sich als nicht unproblematisch, da diese Substanz auf einigen dieser Phasen durchaus

Wechselwirkung mit der Stationärphase zeigen dürfte. Die genaue Ermittlung der Durchflusszeit in der HPLC ist als sehr schwierig zu betrachten und nur durch Messung homologer Reihen mit hoher Messpräzision und anschließender mathematischer Behandlung der so erhaltenen Messwerte zu erreichen¹³².

Die Retentionsfaktoren für die Testsubstanz Phenol zeigen deutlich, dass diese Substanz, im Vergleich zu den Alkylphasen (1, 3) und der Phenylphase (5), stärker in der Stationärphase zurückgehalten wird. Nur die „polar embedded“ Phase (4) mit deutlich längerer Alkylkette zeigt für diese Substanz eine noch höhere Retention. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Retention von Phenol auf der Resorcinaren-Phase (2) maßgeblich durch die polare Kopfgruppe bestimmt wird.

Auch in Bezug auf die zwei aromatischen Systeme Naphthalen und Anthracen ist aus dem Vergleich der entsprechenden Retentionsfaktoren k' von Phase (2) und (5) klar ersichtlich, dass die Retention dieser Substanzen nicht ausschließlich durch Wechselwirkung mit dem aromatischen Grundkörper des Resorcinarenes erreicht werden kann. Wie aus den Werten auf (4) ersichtlich, scheint eine polare Gruppe die Retention dieser Substanzen gegenüber dem System mit gleicher Alkylkettenlänge (3) deutlich zu verringern. Wenn wir nun (2), unter Vernachlässigung des aromatischen Grundkörpers, als „polar embedded C11-Phase“ betrachten würden, so müssten die Retentionsfaktoren wohl im Bereich der C8-Phase (1) liegen. Die gemessenen Werte für Naphthalen und Anthracen sind aber deutlich höher als auf (1). Die Retention dieser Verbindungen auf (2) scheint daher auf mehrere Wechselwirkungsmechanismen zurückführbar zu sein.

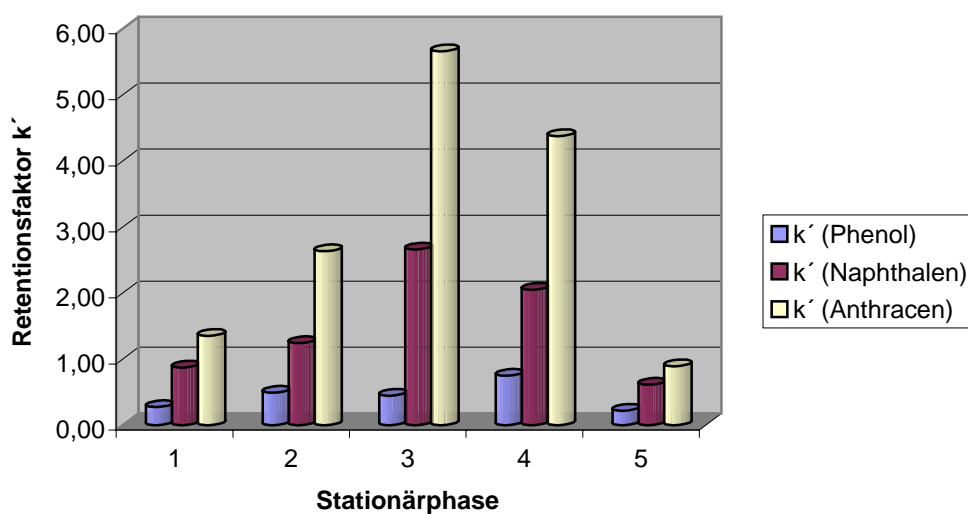


Abb. 36: Vergleich der ermittelten Retentionsfaktoren der Testsubstanzen Phenol, Naphthalen und Anthracen [25 °C; Mobilphase MeCN/Wasser 70:30; Flussrate 1 ml/min.; Detektion 254 nm; Säulendimension: 250 x 4 mm; Basiskieselgel Nucleosil[®] 100-5]

Der Trennfaktor α ist ein Maß für die Selektivität einer Trennphase bei gegebenen Trennbedingungen. Die Selektivitäten der Phasen (2), (3) und (4) liegen, in Bezug auf das Paar Phenol und Naphthalen, alle eng beieinander. Auch dies erscheint sehr erstaunlich, da der Vergleich von (3) zu (4) zeigt, dass die polare Gruppe die Selektivität nicht zu beeinflussen scheint. Der Trennfaktor dieses Substanzpaares auf der Phenylphase (5) liegt deutlich niedriger, so dass die erreichte Selektivität nicht ausschließlich durch Wechselwirkung mit dem aromatischen Grundkörper des Resorcinarens erklärbar ist. Der Trennfaktor für das Substanzpaar Naphthalen und Anthracen hingegen ist bei den zur Evaluation gewählten Bedingungen für die Resorcinarenphase (2) relativ niedrig. Hier scheint die hydrophobe Wechselwirkung mit den Alkylketten des Spacers nur eine untergeordnete Rolle zu spielen, da die Selektivität hinsichtlich dieses Substanzpaares auf (1) und (2) signifikant höher ist. Wie bereits erwähnt, wird die Retention von Phenol maßgeblich durch die polare Kopfgruppe bestimmt, die Retention des Naphthalens und Anthracens hingegen scheint durch komplexere Wechselwirkungsmechanismen erzeugt zu werden. Die Selektivität der Carbamat-

funktionalisierten Resorcinarenphase wird somit nach den hier gewonnenen Erkenntnissen von allen drei möglichen Wechselwirkungsmechanismen beeinflusst. Diese neuartige Stationärphase unterscheidet sich somit in Retentionsverhalten und Selektivität deutlich von anderen kommerziell erhältlichen RP-Stationärphasen.

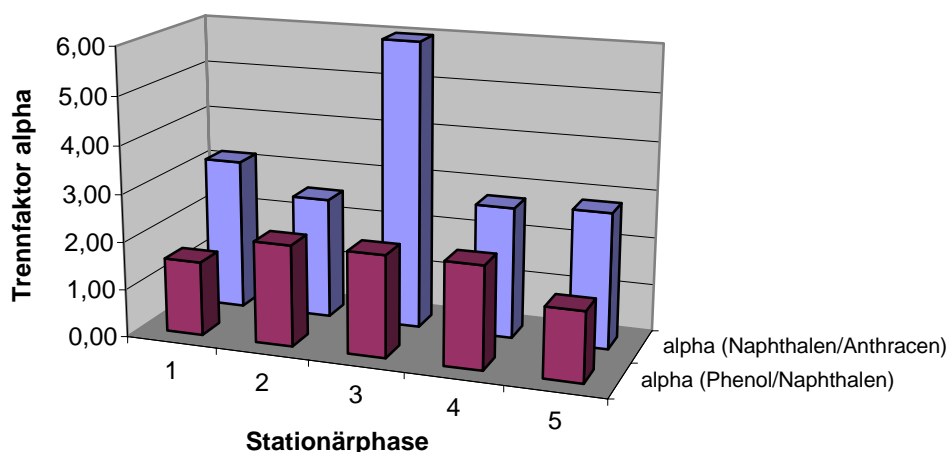


Abb. 37: Vergleich der ermittelten Trennfaktoren der Testsubstanzen Phenol, Naphthalen und Anthracen [25 °C; Mobilphase MeCN/Wasser 70:30; Flussrate 1 ml/min.; Detektion 254 nm; Säulendimension: 250 x 4 mm; Basiskieselgel Nucleosil® 100-5]

	C8 (1)	RA-Carb (2)	C18 (3)	C18-Naut (4)	Phenyl (5)
Uracil [in min]	2,08	1,98	1,78	1,9	2,17
Phenol [in min]	2,65	2,95	2,57	3,32	2,64
Naphthalen [in min]	3,89	4,44	6,51	5,79	3,5
Anthracen [in min]	4,89	7,19	11,85	10,21	4,1
k' (Phenol)	0,27	0,49	0,44	0,75	0,22
k' (Naphthalen)	0,87	1,24	2,66	2,05	0,61
k' (Anthracen)	1,35	2,63	5,66	4,37	0,89
alpha (P/N)	3,18	2,54	5,99	2,74	2,83
alpha (N/A)	1,55	2,12	2,13	2,14	1,45

Tabelle 3: Ergebnisse des Vergleiches verschiedener RP-Stationärphasen [25 °C; Mobilphase MeCN/Wasser 70:30; Flussrate 1 ml/min.; Detektion 254 nm; Säulendimension: 250 x 4 mm; Basiskieselgel Nucleosil® 100-5]

Die gepackte Edelstahlsäule der neuartigen Resorcinaren-Stationärphase weist eine zufriedenstellende Packungsqualität von knapp 60.000 theoretischen Böden pro Meter für den hier angewandten Test auf. Dies kann für einen ersten Packversuch als gutes Resultat angesehen werden. Die diesbezügliche Standardqualität bei kommerziell erhältlichen und optimierten RP-Phasen liegt im allgemeinen zwischen 70.000 und 80.000 theoretischen Böden pro Meter.

Zum Vergleich und zur Charakterisierung von RP-Phasen sind in der Literatur eine große Anzahl an dafür geeigneten Testmischungen beschrieben¹³³. Die bekanntesten und am weitesten verbreiteten sind hierbei die Testverfahren nach Engelhardt¹³⁴ und Tanaka¹³⁵. Im Vordergrund bei allen chromatographischen Testverfahren steht die Absicht, Aufschluss über alle Arten von Wechselwirkung zwischen Analyten und Stationärphase zu erhalten. Qualitätskriterien hierbei sind die erzielte Auflösung der Analyten, deren Elutionsreihenfolge und die Asymmetrie der Signale.

In Tabelle 4 wird die Elutionsreihenfolge einiger im Test nach Engelhardt¹³⁴ enthaltenen Substanzen gegenübergestellt. Auffallend ist, dass sich die Elutionsreihenfolge der basischen Komponenten verändert. Dies kann von der nicht durchgeführten Abdeckung verbleibender Silanolgruppen durch ein „endcapping“, aber auch durch die veränderte Selektivität der polaren Kopfgruppe verursacht werden. Die Mobilphasen-Zusammensetzung war Methanol und Wasser im Verhältnis 49 zu 51 (w/w) im ungepufferten Zustand. Die Peakasymmetrie war im ungepufferten Zustand für die Komponente Anilin sehr hoch (Tailing). Durch Verwendung verschiedener Puffer konnte diese Asymmetrie zwar minimiert, aber nicht vollständig verhindert werden. Dieser Effekt sollte daher eher auf einer polaren Wechselwirkung mit der Kopfgruppe zurückführbar sein, da man mit geschickter Wahl des Puffers die ionische Wechselwirkung zwischen Restsilanol-Gruppen und basischen Analyten unterdrücken kann. Die Tatsache, dass alle drei isomeren Formen des Ethylanilins auf der Resorcinarenphase coeluiieren, spricht prinzipiell ebenfalls gegen eine zu starke Silanol-Aktivität. Diese drei Isomeren besitzen

identische Hydrophobizität, aber unterschiedliche pK -Werte, so dass sie bei hoher Silanol-Aktivität aufgetrennt werden.

RP-C18-Phase [Lit. ^{134b}]	Resorcinaren-Phase
Uracil	Uracil
Anilin	<i>N,N</i> -Dimethylanilin
Phenol	Phenol
<i>N,N</i> -Dimethylanilin	Toluen
Benzoessäureethylester	Benzoessäureethylester
Toluen	Ethylbenzen
Ethylbenzen	Anilin

Tabelle 4: Vergleich der Elutionsreihenfolge einiger Testsubstanzen [Mobilphase: Methanol/Wasser 49:51; Fluss: 1 ml/min.; Detektion: 254 nm]

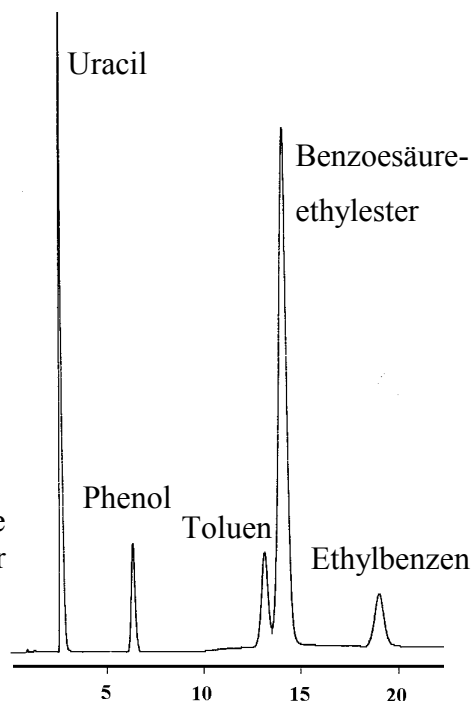


Abb. 38: Trennung aromatischer Testsubstanzen [Mobilphase: Methanol/Wasser 49:51; Fluss: 1 ml/min.; Detektion: 254 nm]

Tanaka¹³⁵ schlägt den Trennfaktor α der Substanzen Coffein und Phenol zur Erfassung von Wasserstoffbrückenwechselwirkungen zwischen Analyten und Stationärphase vor. Dieser wurde unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen zu $\alpha_{c/p} = k'_{\text{coffein}}/k'_{\text{phenol}} = 1,08/3,04 = 0,36$ bestimmt (siehe Abb. 39). Beide Signale verfügen bei den gegebenen Bedingungen über eine deutliche Signalasymmetrie. Solch kleine Werte werden bei Alkylphasen nur durch sehr gutes „endcapping“ erreicht¹³⁵. Die „polar embedded“ RP-Phasen zeigen aber gerade im Vergleich zu anderen RP-Phasen signifikant niedrigere Trennfaktoren $\alpha_{c/p}$, die im Bereich des hier ermittelten Wertes liegen⁹⁸. Die aufgetretenen Probleme bei basischen Substanzen können daher nicht auf das fehlende „endcapping“ zurückzuführen sein, sondern werden durch die polare Kopfgruppe des Resorcinaren-Selektors verursacht. Zusätzlich kann vermutet werden, dass in

Übereinstimmung mit dem Verhalten der „polar embedded“-Phasen, auch die neuartige „polar headed“-Resorcinarenphase die Zahl der für die Analyten erreichbaren Silanol-Gruppen drastisch herabsetzt. Die als Modell hierfür oft angegebene Nähe der polaren Gruppen in den „polar embedded“-Phasen kann auf Grund der sterischen Gegebenheiten bei der hier diskutierten Phase nicht angenommen werden. Aufschluss hierüber ließe sich in Zukunft aus Experimenten mit der Suspensions-NMR-Technik¹⁰⁷ gewinnen, mit deren Hilfe dynamische Aspekte der fixierten Selektoren in Anwesenheit einer Mobilphase untersucht werden können.

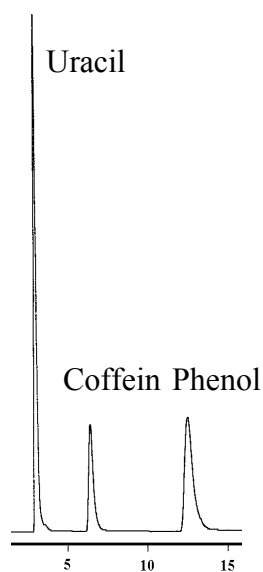


Abb. 39: Trennung von Uracil, Coffein und Phenol [Mobilphase: Wasser/Methanol 70:30; Fluss: 1 ml/min.; Detektion: 254 nm]

In Abbildung 40 ist die Temperaturabhängigkeit der Retentionen von Phenol, Toluol und Ethylbenzol in der van't Hoff-Auftragung ersichtlich. Mit Hilfe dieser Auftragung lassen sich im allgemeinen die thermodynamischen Parameter des Retentionsprozesses ermitteln¹³⁶. Aus der Steigung einer linearen Auftragung (ΔH° invariant) kann $-\Delta H^\circ/R$ abgelesen und aus dem Achsenabschnitt rechnerisch ΔS ermittelt werden. Hierzu wurde eine aus diesen drei Substanzen bestehende Testmischung jeweils dreimal bei der entsprechenden Temperatur vermessen und daraus ein Mittelwert für k' berechnet. Die Messungen erfolgten in einem Temperaturbereich von 5 bis 45 °C in Schritten zu je 5 °C. Bei der Messung der

Retentionswerte bei 5 °C wurde, zusätzlich zur Temperierung der Säule mittels eines Säulenofens, noch das Vorratsgefäß der Mobilphase (Methanol/Wasser 70:30 (v/v)) in einem Eisbad vorgekühlt. Im Falle aller drei Analyten lässt sich eine sinkende Retention mit steigender Temperatur und eine nichtlineare van't Hoff-Auftragung beobachten. Toluol und Ethylbenzen zeigen ab etwa 25 °C einen linearen Verlauf der Auftragung. Phenol jedoch zeigt im evaluierten Temperaturbereich keine eindeutig linearen Bereiche. Der Vergleich der van't Hoff-Auftragungen kann somit als weiteres Indiz für die unterschiedlichen zur Retention führenden Wechselwirkungsmechanismen angeführt werden. Nichtlineare van't Hoff Auftragungen können prinzipiell durch zweierlei Effekte verursacht werden. Einerseits durch Änderung des Retentionsmechanismus und andererseits durch Phasenübergänge der Selektoren auf der Stationärphase^{136,137}. Solche Phasenübergänge führen nicht zwingend zu einem anderen Retentionsmechanismus, beeinflussen aber durchaus den Grad der Wechselwirkung zwischen Selektor und Analyten. Auf welchen der beiden Parameter die Nichtlinearität im Falle der Resorcinarenphase zurückzuführen ist, lässt sich durch Untersuchung eventueller Phasenübergänge des beladenen Kieselgels mittels DSC (Kalorimetrie mit Differentialabtastung) klären. Leider konnte auf Grund technischer Probleme keine verwertbare Messung im gewünschten Temperaturbereich (-10 bis 60°C) mit dem im Chemischen Institut der Universität Tübingen vorhandenen Gerät durchgeführt werden. Daher können Phasenübergänge nicht ausgeschlossen werden. Die unterschiedlichen Befunde der Analyten Phenol und Toluol lassen aber mechanistische Gründe als wahrscheinlicher erscheinen. Auf Grund der Nichtlinearität der van't Hoff-Auftragung wurde auf eine Bestimmung der thermodynamischen Parameter verzichtet.

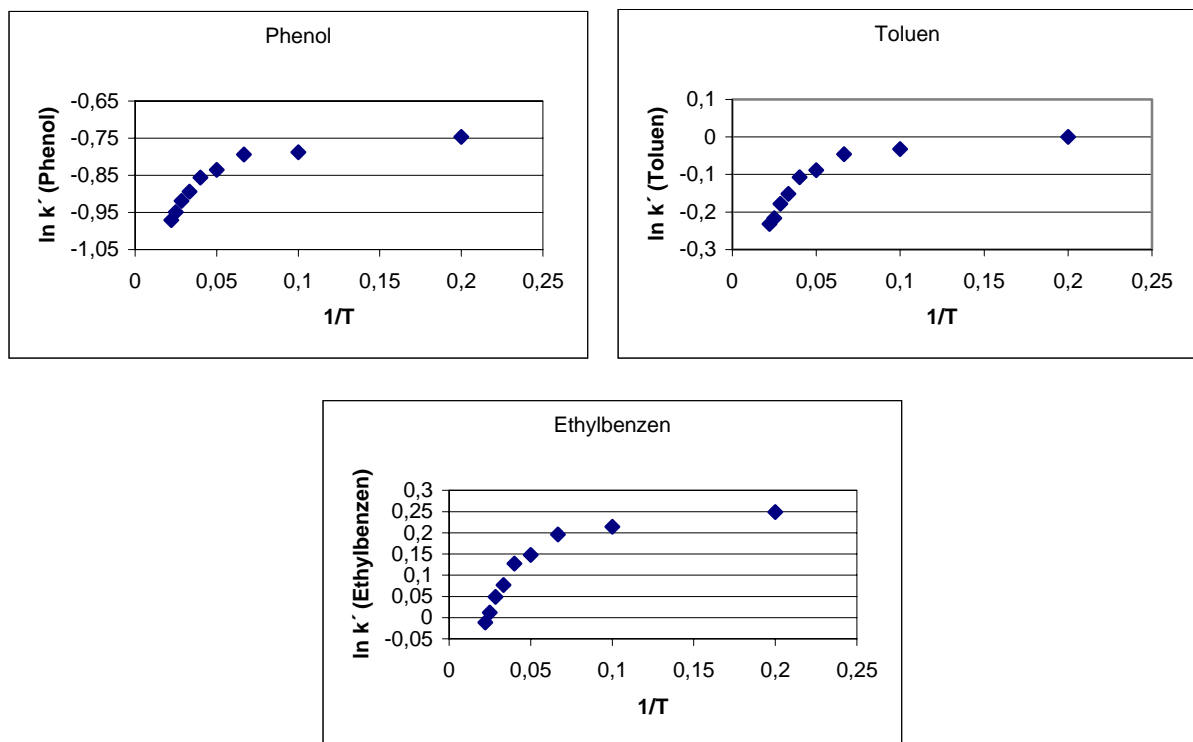


Abb. 40: van't Hoff Auftragung der Analyten Phenol, Toluene und Ethylbenzenen in einem Temperaturbereich von 5-45°C [Mobilphase: Methanol/Wasser 70:30 (v/v); Fluss: 1 ml/min; Detektion: 254 nm)

4.2.3 Trennung von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK)

Die Substanzklasse der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe¹³⁸, kurz PAK (oder *engl.* PAH), ist, auf Grund deren hohen Toxizität, von Interesse in der Umweltanalytik. Sie entstehen vorwiegend bei der unvollständigen Verbrennung organischer Materialien. Die kohlenstoffhaltigen Zwischenprodukte dieser unvollständigen Verbrennungen gehen dabei in die thermodynamisch stabilen kondensierten Ringsysteme über. PAKs zeichnen sich durch eine geringe Wasserlöslichkeit und einen niedrigen Dampfdruck aus. Diese hydrophoben Eigenschaften führen zu einer hohen Persistenz und somit zu einer Anreicherung in der Natur. In Böden und Gewässer gelangen die PAKs vor allem durch Deposition von Aschen und Stäuben. Eine zusätzliche Bodenbelastung ist im Bereich von Altstandorten der mineralöllagernden und verarbeitenden Industrie. PAKs entstehen

aber auch bei der Zubereitung von Speisen in Form von Räuchern und Grillen. Daher sind auch in den Lebensmittelverordnungen Grenzwerte für diese Stoffklasse verankert. Einige Vertreter zeigen in Tierversuchen krebsförderndes Potential. Hierbei ist vor allem das Benzo[a]pyren zu nennen, die in diesem Zusammenhang wohl am besten untersuchteste Substanz. Besonders starkes krebsförderndes Potential scheinen alle vier- bis sieben-ringige PAKs zu haben. Es gilt heute als gesichert, dass die Krebsentstehung durch PAKs seinen Ausgang mit der Ausbildung einer kovalenten Bindung zwischen der DNA und dem Kanzerogen nimmt (Mechanismus siehe Abb. 41).

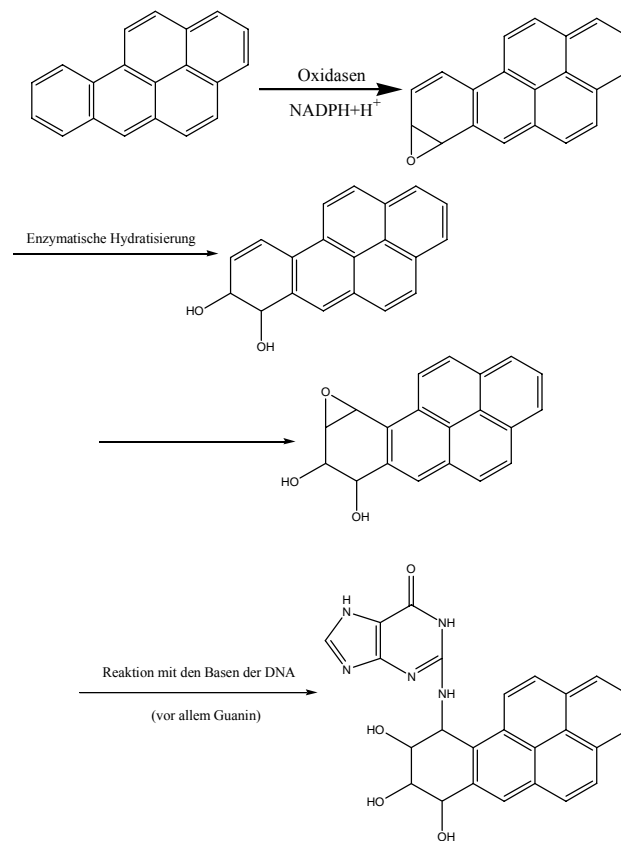


Abb. 41: Mechanismus der krebsfördernden Wirkung der PAK

PAK-Analytik wird zur Zeit hauptsächlich mit Hilfe der GC/MS betrieben. Diese Methode stößt allerdings auf Grund der Randbedingung der unzersetzten Verdampfbarkeit der Analyten bei größeren PAK-System schnell an die

methodischen Grenzen. Die HPLC stellt dabei aber nur bedingt eine Alternative dar, da die zur Identifizierung der Komponenten erwünschte Kopplung mit einer massenspektrometrischen Detektion erschwert ist. Die in den kommerziell erhältlichen LC/MS-Geräten übliche Ionisation über einen Elektronenspray (ESI) vermag nur polare Analyten zu ionisieren, nicht aber die apolaren PAKs.

In der PAK-Analytik werden in der Regel 16 von der EPA (Environmental Protection Agency; US-Umweltbehörde) empfohlene PAKs bestimmt. Die Auftrennung der dieser Empfehlung zugrunde liegende Testmischung auf gebräuchlichen RP-C18-Phasen ist nur unzureichend möglich¹³⁹, so dass sich für diese Problematik verschiedene Spezialphasen auf dem Markt befinden (z.B. Nucleosil® C18 PAH von Macherey-Nagel, Düren). Selbst bei Verwendung solcher Spezialphasen ist oft die Anwendung komplexer ternärer Gradientensysteme zur Analyse der PAK-Mischungen notwendig. Auf Grund dieser Tatsache kann man berechtigt davon ausgehen, dass die Auftrennung des EPA-Standardgemisches eine Herausforderung für jede neue Stationärphase darstellt. Die zusätzlich vorhandene Möglichkeit zur π - π -Wechselwirkung im Falle der neuartigen Resorcinarenphase lässt diese Problematik besonders geeignet erscheinen. Durch die gegenüber C18-Phasen verringerte Länge der Alkylketten ist auch die Van-der-Waals-Wechselwirkung bei der Resorcinarenphase verringert. Dies kann zu veränderten Selektivitäten führen.

Problematische Paare auf den C18-Phasen sind vor allem Acenaphthen und Fluoren bzw. Chrysen und Benzo[a]anthracen. Auch die Paarung Benzo[ghi]perylen und Indeno[1,2,3-*cd*]pyren bereitet oft Schwierigkeiten¹³⁹.

Im Laufe der Evaluation dieser Testmischung auf der Resorcinarenphase konnte für eine zufriedenstellende Trennung aller Substanzen unter isokratischen Bedingungen kein Erfolg erzielt werden. Eine beachtliche Auftrennung gelang jedoch unter Anwendung eines einfachen binären Gradienten (siehe Abb. 42). Die Trennbedingungen wurden nicht weiter optimiert. Es ist zu erwarten, dass sich die Abtrennung der kritischen Paare noch verbessern lässt.

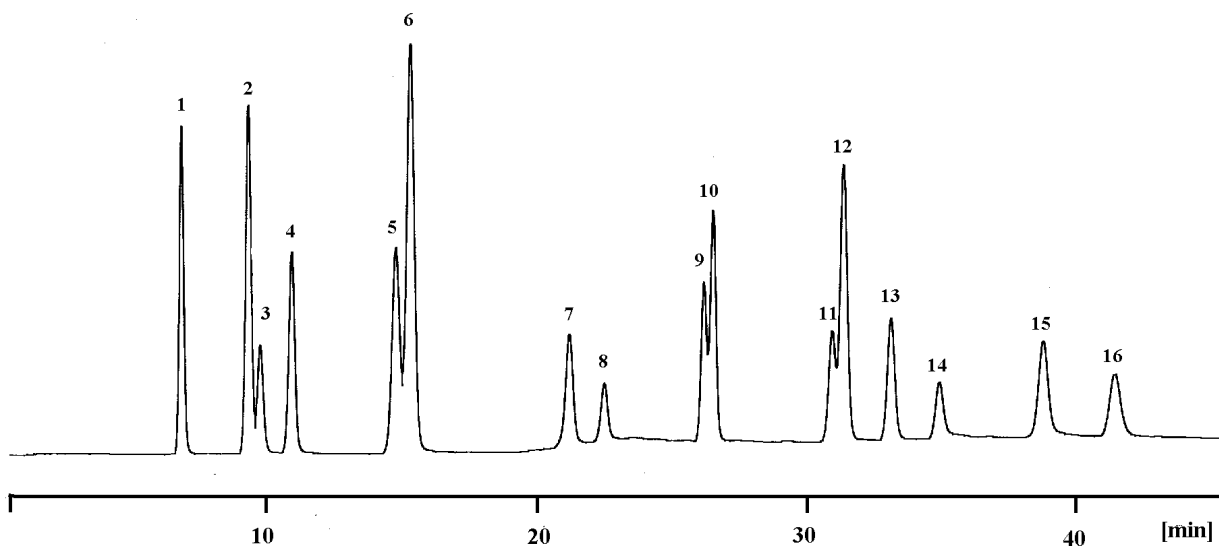


Abb. 42: Trennung der PAK-Testmischung auf der Resorcinarenphase [Mobile Phase: A Wasser, B Methanol; Gradient: A 25% / B 75% 15 min, Erhöhung auf B 100% , nach 35 min B 100%; Detektion: 254 nm] Bestimmung der Elutionsreihenfolge über Koinjektionen

- | | |
|-----------------|-----------------------------------|
| 1 Naphthalen | 9 Chrysen |
| 2 Acenaphthen | 10 Benzo[<i>a</i>]anthracen |
| 3 Acenaphthylen | 11 Benzo[<i>b</i>]fluoranthen |
| 4 Fluoren | 12 Benzo[<i>k</i>]fluoranthen |
| 5 Phenanthren | 13 Benzo[<i>a</i>]pyren |
| 6 Anthracen | 14 Dibenzo[<i>a,h</i>]anthracen |
| 7 Fluoranthen | 15 Indeno[1,2,3- <i>cd</i>]pyren |
| 8 Pyren | 16 Benzo[<i>ghi</i>]perylene |

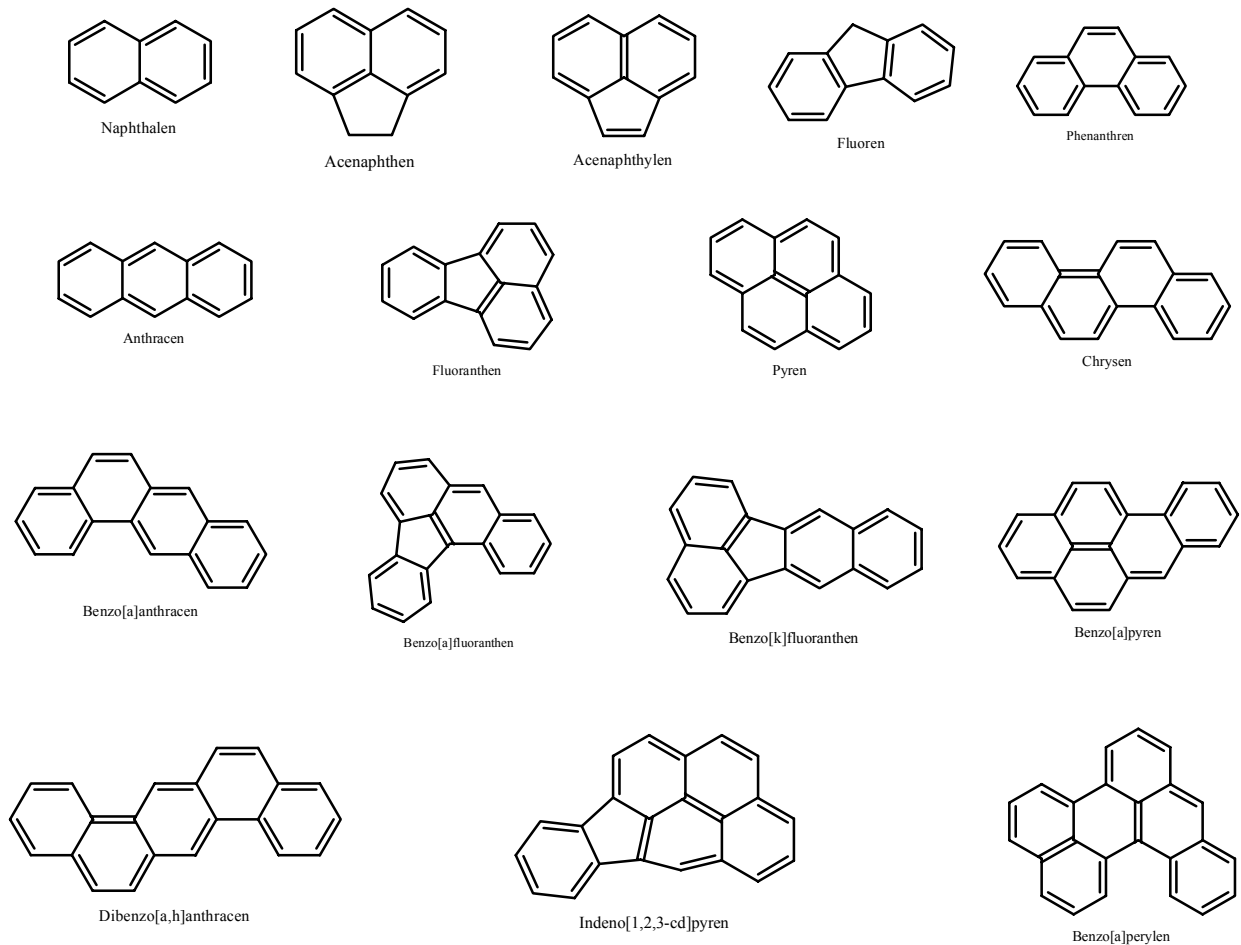


Abb. 43: Strukturen der 16 PAKs aus der verwandten Testmischung

Unter Verwendung des angegebenen Gradienten ergeben sich folgende kritische Paarungen: 2/3, 5/6, 9/10 und 11/12. Chrysen und Benzo[*a*]anthracen ist auch auf C18-Phasen eine der kritischen Paare¹³⁹. Die Elutionsreihenfolge dieser beiden Komponenten hat sich gegenüber der C18-Phase unter den angewandten Bedingungen verändert. Das Paar 11/12 ist auf C18 unproblematisch. Hier scheint die von der C18-Phase erkannte unterschiedliche Geometrie der Substanzen gegenüber der ähnlichen Ausdehnung des π -Systemes im Sinne der Wechselwirkung in den Hintergrund zu treten. Interessant ist auch das kritische Paar zu Beginn des Chromatogramms. Lag im Falle der C18-Phase das Problem in der Auftrennung von Acenaphthen und Fluoren, wird unter Verwendung der Resorcinarephase 4 gut abgetrennt, aber 3 wird augenscheinlich stärker auf dieser Phase zurückgehalten, so

dass ein kritisches Paar 2/3 auftritt. Die Elutionsreihenfolge von Acenaphthen und Acenaphthylen hat sich gegenüber der C18-Phase unter den angewandten Bedingungen geändert. Auch hier scheint das erweiterte π -System von 3 für die erhöhte Wechselwirkung verantwortlich zu sein. Auf C18-Phasen wird Benzo[*ghi*]perylene vor Indeno[1,2,3-*cd*]pyren eluiert. Auch im Falle dieser Paarung tritt unter den angewandten Bedingungen eine Änderung der Elutionsreihenfolge bei der Resorcinarenphase auf. Auffallend ist auch der, gegenüber C18-Phasen, hohe Anteil an organischem Lösemittel in der mobilen Phase, welcher notwendig ist, um vertretbare Elutionszeiten und Peakformen zu erhalten. Dies deutet auf ein großes Maß an Wechselwirkung zwischen Stationärphase und Analyten hin. Anhand dieser Befunde lässt sich die Aussage treffen, dass tatsächlich die π - π -Wechselwirkung verstärkt für die Auftrennung der einzelnen Komponenten der EPA-Standardmischung verantwortlich zu sein scheint. Die Selektivität der neuartigen Resorcinarenphase unterscheidet sich damit von üblicherweise verwandten gebundenen Alkyl-RP-Phasen.

4.2.3.1 Prinzip der Coordination Ion Spray (CIS)-Massenspektrometrie

Zur Ermöglichung der Kopplung von flüssigchromatographischen Methoden mit der Massenspektrometrie war die Einführung der Spraytechniken von großer Bedeutung. Die Problematik der Ionisation von neutralen und weniger polaren bzw. apolaren Substanzen¹⁴⁰ mit der ESI-Technik¹⁴¹ und die hohe thermische Belastung der Analytmoleküle im Falle der APCI-Methodik¹⁴² führten zur Entwicklung und erfolgreichen Anwendung der Koordinations-Ionenspray(CIS)-Technik¹⁴³. Hierbei werden durch Zugabe eines zur Komplexbildung mit dem Analyten befähigten Ions aus unpolaren oder wenig polaren Substanzen geladene Koordinationsverbindungen gebildet, welche auf Grund der nun vorhandenen Ladung massenspektrometrisch detektiert werden können. Mit geeigneten Zentralionen können somit sowohl polare, als auch unpolare Moleküle entsprechend dem verwandten Zentralatomes als positiv oder negativ geladene Koordinationsverbindung nachgewiesen werden. Der Anwendungsbereich dieser Methode ist somit breiter als bei der verbreiteten ESI-

Technik. Das gesammelte Wissen aus dem Bereich der Komplexchemie kann nun dazu dienen, neue Substanzklassen für die Spray-MS und somit für LC/MS-Kopplungen zu erschließen. Die Komplexe müssen sich, gerade in Hinblick auf die „online“-Kopplung^{144,145,146} mit der LC, rasch und mit genügender Stabilität ausbilden können. Im Unterschied zur ESI-MS ist keine Ionisierungsspannung notwendig. Die Bildung eines Sprays mit ausreichender Qualität wird daher von den Faktoren Vernebelungsgas und Temperatur der Ionisierungskammer bestimmt. Die Ionenquelle sollte daher über eine gute pneumatische Vernebelung verfügen. Bei manchen Geräten muss daher zur Stabilisierung des Sprays eine geringe unterstützende Spannung angelegt werden. Durch geschickte Auswahl des Metalliones können bestimmte, zur Analytik interessante, Komponenten einer Mischung definiert komplexiert werden. Dies führt zu einer beachtlichen Erhöhung der Selektivität und der Sensitivität gegenüber anderen Sprayverfahren. Nichtkomplexierte Analyten stören den Ionisationsmechanismus nicht. Prinzipiell ist somit eine vollständige chromatographische Auftrennung nicht notwendig. Bei geschickter Wahl des Metalliones kann eine coeluierende Substanz definiert detektiert werden, ohne Störung der Detektion durch die zweite, nicht komplexierende Komponente. Neben Alkali- und Erdalkali-, Silber(I)-, Kupfer(II)- und Nickel(II)-Ionen zur Bildung von positiv geladenen Koordinationsverbindungen, kann auch Bor(III) als Zentralion mit Elektronenlücke zur Bildung von negativ geladenen Komplexen führen. Zur Detektion von aromatischen Verbindung hat sich vor allem die Verwendung von Silber(I)-Ionen bewährt.

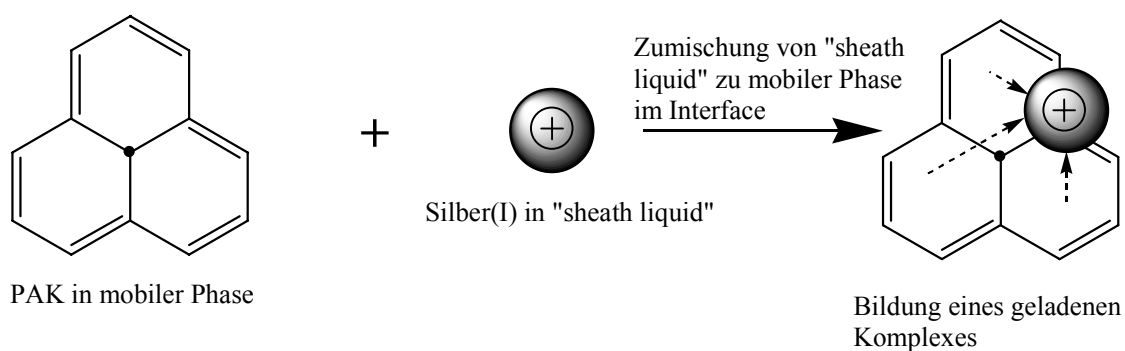


Abb. 44: Bildung des detektierbaren Ag(I)-Komplexes

4.2.3.2 HPLC/CIS-MS zur Trennung und Detektion von PAK-Mischungen

Um die Befähigung der CIS-MS zur Detektion der PAKs zu demonstrieren, wurde die zur Auftrennung dieser Substanzen geeignete Resorcinarenphase mit einem Massenspektrometer (API III TAGA 6000E) online gekoppelt, welches über eine modifizierte ESI-Ionenquelle verfügt. Der prinzipielle apparative Aufbau hierzu ist in Abbildung 45a zu sehen. Um einen für das MS günstigen Fluss zu gewährleisten, wurde dieser über eine Splitkapillare vor dem Interface des MS verringert. Die Zugabe der koordinierenden Metallionen kann prinzipiell an verschiedenen Stellen des Aufbaus erfolgen. Zum einen ist eine Zugabe zur Analytlösung vor Injektion in das chromatographische System möglich. Nachteile hierbei sind die Belastung der Säule durch die Metallionen und die veränderte Selektivität der chromatographischen Trennung. Daher erfolgt die Bildung der Komplexe meist erst nach der Trennsäule. Eine Zugabe vor der Splitkapillare erscheint aus wirtschaftlicher Sicht als nicht sinnvoll. Bei genügend schneller Koordination der Metallionen an den Analyten erscheint daher die Zuführung der Koordinationslösung über das „sheath flow interface“ (siehe Abb.) des MS als vorteilhaft, da so nur der gesplittete Teil der Analyse mit Koordinationslösung versehen werden muss. Um einen konstanten Fluss der Koordinationslösung gewährleisten zu können, wird diese mittels einer Spritzenpumpe dosiert.

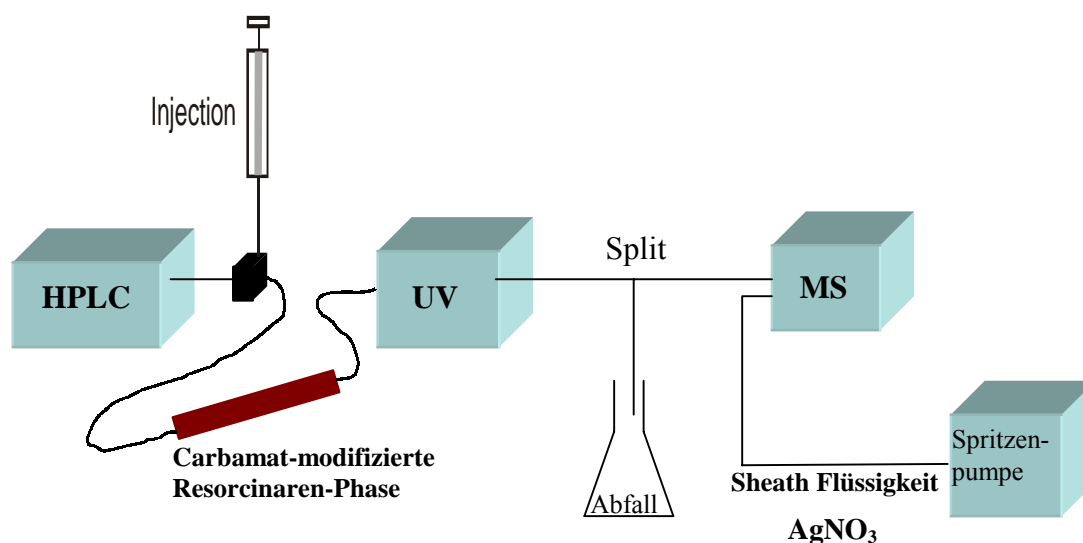


Abb. 45a: Experimenteller Aufbau der HPLC/CIS-MS Kopplung

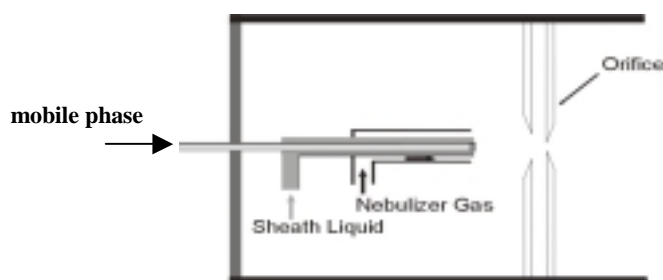


Abb. 45b: Interface der HPLC/CIS-MS Kopplung

In einem ersten Schritt wurde nun auf oben angeführtem Aufbau unter Verwendung der Trennbedingungen aus Kapitel 4.2.2 die aus 16 Komponenten bestehende EPA-Standardlösung vermessen. Um ein Höchstmaß an Detektionsempfindlichkeit zu erreichen, wurden Silber-, Lithium-Salze und verschiedene unterstützende Nadelspannungen evaluiert. Hierbei wurden die Ergebnisse aus früheren Studien¹⁴³ bestätigt, wonach für aromatische Systeme vor allem Silber(I)-Ionen zur Koordination befähigt sind. Daher hat man sich bei allen weiteren Analysen auf die Verwendung einer Silbernitrat-Lösung beschränkt. Schon diese ersten Untersuchungen zeigten deutlich, dass PAKs mit geringer Ausdehnung des π -Systems nur in geringem Maße komplexieren und eine Detektion somit erschwert wird. Dies gilt für alle PAKs mit einer Molmasse geringer als 200 u (weniger als vier annelierte Benzeneinheiten). Für diese Substanzen konnte nur im Einzelionenscan (SIM) tolerable Wiederfindung erreicht werden. Als weiteres Problem kristallisierte sich die Tatsache heraus, dass einige der PAKs der angesprochenen Testmischung über die gleiche Molmasse verfügen. Daher ist *a priori* eine eindeutige Zuordnung nicht möglich. Die Tandemmassenspektrometrie (MS/MS), welche bei dem verwandten MS möglich ist, kann in solchen Fällen eine unterstützende Funktion übernehmen. Hierbei werden nach Passieren des ersten Masseanalysators bestimmte Ionen durch Zusammenstoß mit Argonatomen fragmentiert. Wegen der schonenden Ionisierung durch CIS werden keine, oder nur wenige Fragmentionen im primären Ionisationsprozess gebildet. Gelingt es nun im sekundären Ionisierungsprozess geladene Fragmente dieser Molekülionen zu erhalten, ist eine eindeutige Zuordnung über das für jede Substanz eigene

Fragmentierungsmuster möglich. Leider konnte im Falle der PAKs im Sekundärprozess keine stabilen Fragmentationen erhalten werden. Die Silberkomplexe scheinen während des Argonbeschusses vollständig zerstört zu werden. Somit ist auch unter Zuhilfenahme der Tandemmassenspektrometrie keine eindeutige Zuordnung aller Signale, ohne Einbeziehung zusätzlicher Informationen (Retentionszeiten), möglich. Es wurde daher dazu übergegangen, die online-Kopplung zur Trennung und Detektion von PAK-Mischungen, anhand eigenständig erstellter Testmischungen durchzuführen.

Hierzu wurden zwei Testmischungen erstellt (siehe Abb. 46 und 47). Die Komponenten wurden so gewählt, dass ein isokratischer Analysenlauf möglich ist und alle Komponenten sich problemlos im Totalionenchromatogramm (TIC) erfassen und unter Einbeziehung der generierten Massenspektren zuordnen lassen. Desweiteren wurde darauf geachtet, dass das resultierende UV-Chromatogramm eine absteigende Intensität der erhaltenen Signale zu den später eluierten Komponenten hin aufweist um Rückschlüsse auf die veränderte Sensitivität der CIS-MS-Detektion ziehen zu können.

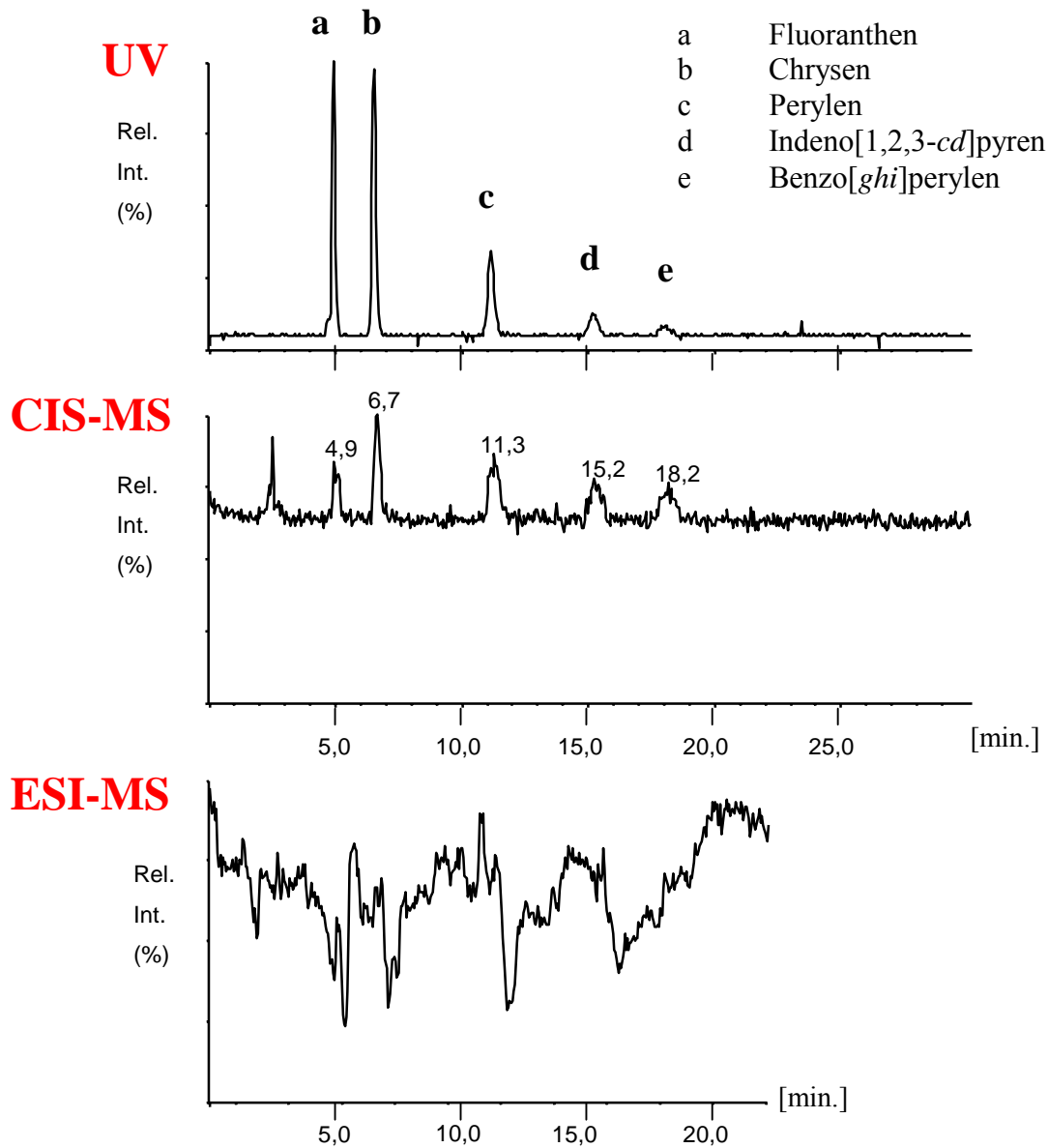


Abb. 46: Vergleich der UV- (254 nm), CIS-MS- und ESI-MS Detektion der Mischung 1 [Resorcinarenpase; Wasser/Methanol 2:98; Splitkapillare: 28 cm; sheath liquid: 5 $\mu\text{l}/\text{min}$ AgNO_3 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in Wasser]

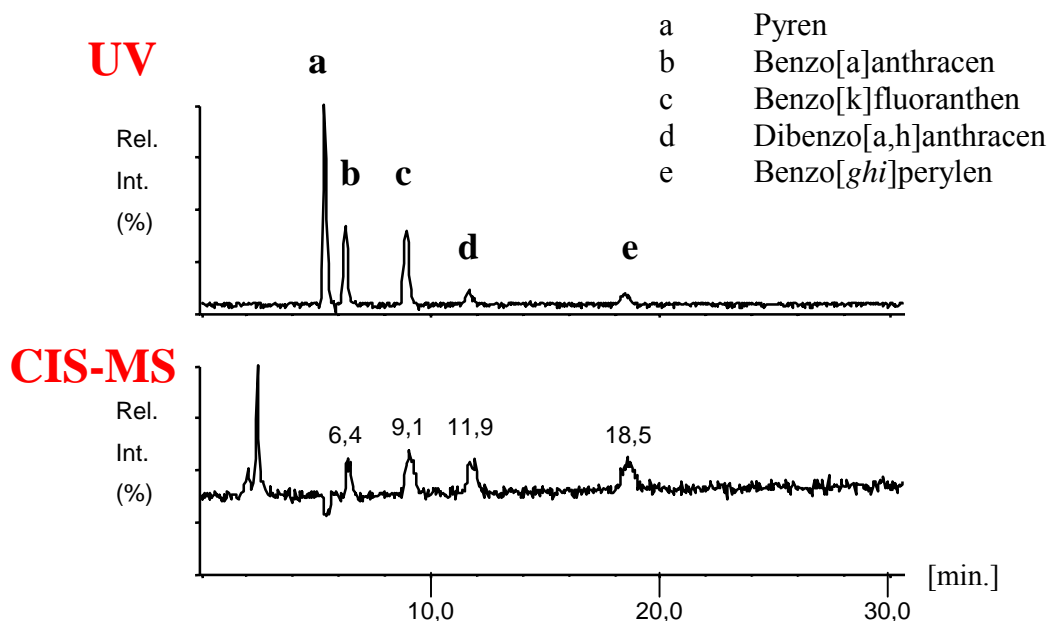


Abb. 47: Vergleich der UV- (254 nm) und CIS-MS- Detektion der Mischung 2 [Resorcinarenphase; Wasser/Methanol 2:98; Splitkapillare: 28 cm; sheath liquid: 5 μ l/min AgNO_3 (100 μ g / ml) in Wasser]

Aus Abbildung 46 lässt sich klar ersehen, dass im Falle der Detektion nach ESI lediglich der Ionenstrom gestört wird, aber *per se* keine Ionen als solche qualitativ detektierbar sind. Beim Einsatz der CIS-Methode wird ein klar auswertbarer TIC erhalten. Alle Komponenten der Mischungen 1 und 2 ergeben eindeutige Massenspektren. Der Vergleich der UV-Detektion mit der CIS-MS-Detektion erlaubt den Rückschluss, dass die Sensitivität der Methode stark mit steigender Molmasse und Ausdehnung des aromatischen Systems ansteigt. Die Intensität der Signale nimmt im Verlauf der Messung im Falle der UV-Detektion stark ab, bleibt aber bei CIS-MS-Detektion nahezu gleich. Daher scheint diese Methode vor allem für die großen, in der GC nicht oder nur erschwert analysierbaren, PAKs eine Alternative mit hoher Sensitivität zu liefern.

In allen erhaltenen Massenspektren sind drei charakteristische Signale vorherrschend. Bei m/z 277 ist stets ein Signal vorhanden, welches ein Addukt des Silbernitrates mit einem Silberion $[\text{AgNO}_3 + \text{Ag}]^+$ repräsentiert. Desweiteren lassen sich jeweils, unabhängig von der Größe des Moleküles, die Molekülonen $[\text{M} + \text{Ag}]^+$ und $[2\text{M} + \text{Ag}]^+$ detektieren. Eine Fragmentierung scheint nicht, oder nur in geringem

Maße stattzufinden. Desweiteren entstehen generell nur einfach geladene Spezies. Eine gleichzeitige Anlagerung von zwei Silberionen scheint daher bei den untersuchten Substanzen nicht möglich oder nur von geringer Stabilität zu sein. Neben dem Vergleich mit der ESI, zeigen alle angesprochenen Signale auch die für Silber typischen Isotopenmuster an, dass es sich bei den detektierten Substanzen um die entsprechenden Koordinationsverbindungen handeln muss.

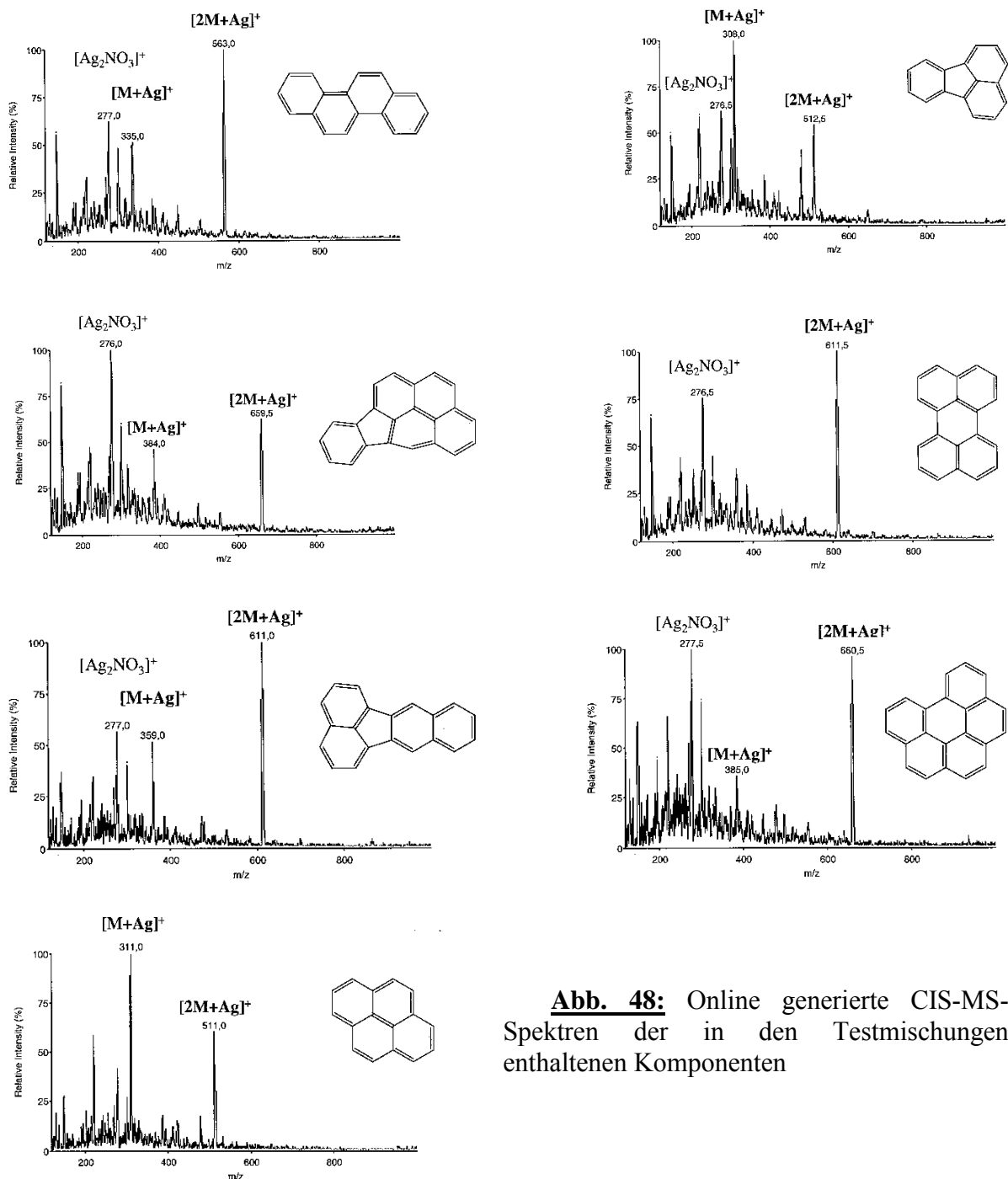


Abb. 48: Online generierte CIS-MS-Spektren der in den Testmischungen enthaltenen Komponenten

In Abbildung 49 ist die Analyse der Mischung 2 noch im SIM-Modus dargestellt. Bei diesem Modus werden zur Erstellung des Ionenchromatogrammes nur definierte Massen berücksichtigt, quasi herausgefiltert. Die Sensitivität lässt sich dadurch noch weiter steigern und das Grundrauschen minimieren.

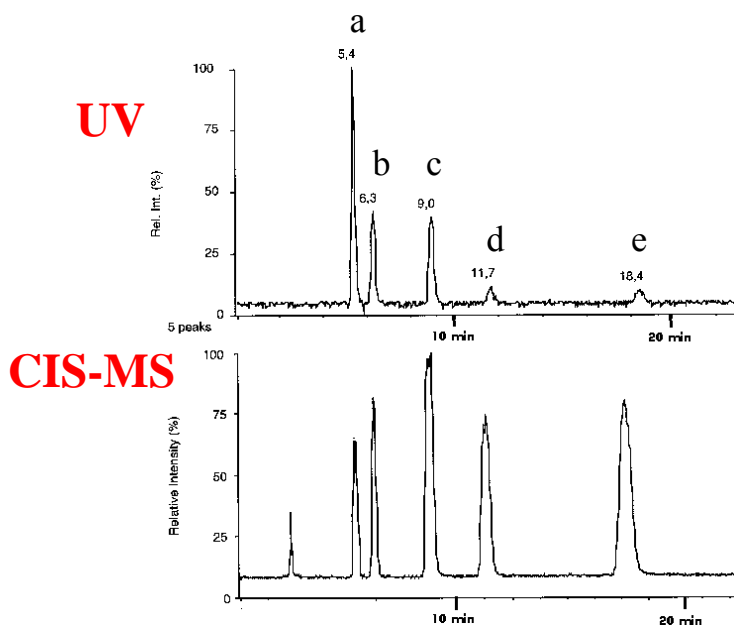


Abb. 49: Vergleich der UV- (254 nm) und CIS-MS- Detektion im SIM-Modus der Mischung 2 [Resorcinarephase; Wasser/Methanol 2:98; Splitkapillare: 28 cm; sheath liquid: 5 μ l/min AgNO_3 (100 μ g / ml) in Wasser]

Auf Grund der erweiterten Bandbreite an detektierbaren Substanzklassen und der veränderten Selektivitäten und Sensitivitäten, stellt die online-Kopplung der LC mit CIS-MS gerade auch für die Umweltanalytik ein nützliches Instrument dar, um möglichst viele relevante Stoffe in einem Analysengang erfassen zu können.

4.2.4 Trennung von *cis/trans*-Isomeren prolinhaltiger Dipeptide

Konformationsänderungen innerhalb einer Peptidkette sind für die Faltung von Proteinen von großer Bedeutung. Für diese Veränderungen sind spezielle Enzyme verantwortlich. Die *cis/trans*-Isomerisierung der Peptidbindung, die innerhalb eines Proteinstranges vor einem Prolinmolekül lokalisiert ist, wird durch sogenannte Peptidyl-Prolyl-Isomerasen (PPIasen) beschleunigt¹⁴⁷. Durch die bei der

Isomerisierung auftretende Drehung um die entsprechende Einfachbindung erhält das Prolin *quasi* die Funktion eines molekularen Schalters. Die Faltungsprozesse laufen *in vivo* bei der ribosomalen Proteinsynthese und –reifung, beim Transport von Peptiden durch Membranen, bei der Beseitigung funktionsgestörter Proteine, sowie bei der Bindung von Liganden ab. Bei einigen dieser Prozesse tritt intermediär ein Isomerenverhältnis auf, welches nicht dem thermodynamischen Gleichgewicht entspricht und dadurch die Umgebung der Peptidkette bestimmt. Die Faltungshelfer (PPIasen) können aber nicht nur zwischen den energetisch günstigen Zuständen hin und her schalten, sondern besitzen auch wichtige Funktionen als prolinspezifische Bindeproteine. Nach heutigem Kenntnisstand ist dieser Mechanismus beispielsweise für die Aktivierung des HI-Virus im menschlichen Körper verantwortlich. Auch die verheerenden Auswirkungen von BSE bzw. CJD sind auf Veränderungen in den Proteinstrukturen zurückzuführen, welche maßgeblich durch die Prolin-Positionen bestimmt werden.

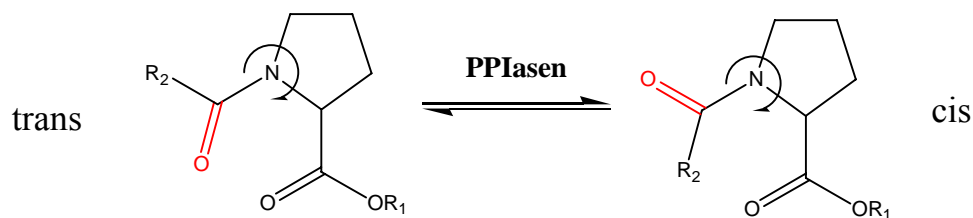


Abb. 50: Schematische Darstellung der *cis/trans*-Isomerie bei prolinhaltigen Peptiden

In Prolin-haltigen Peptidketten ist die Bindung an *N*-terminaler Position des jeweiligen Prolins in ihrer freien Rotation durch die Ausbildung einer Pyrrolidon-Struktur eingeschränkt. Diese C-N-Bindung gewinnt durch Mesomerieeffekte einen partiellen Doppelbindungscharakter. Daraus resultieren zwei energetisch begünstigte Konformationen mit vergleichbarer thermodynamischer Stabilität, die mit *cis* und *trans* bezeichnet werden. Die zwischen diesen Konformationen auftretenden Energiebarrieren und der partielle Doppelbindungscharakter sorgen dafür, dass die Isomerisierungen in einer Zeitdimension ablaufen, die beide Konformere mit analytischen Methoden detektierbar halten. Diese Studien können zur Aufklärung

der durch Prolin-Isomerisierungen hervorgerufenen Prozesse beitragen. Wichtig hierzu ist eine hinreichende Auftrennung beider isomeren Formen. Die erstmalige Beobachtung einer solchen Isomerisierung während eines chromatographischen Trennprozesses gelang Horváth et al.¹⁴⁸. Ähnliche Studien führten in der Folgezeit Gesquiere et al.¹⁴⁹ und Krauss et al.^{150,45c,45d} auf verschiedensten Stationärphasen in der HPLC durch. Trapp et al. haben erstmals dynamische CE in Verbindung mit computergestützter Auswertung der Elutionsprofile zur Bestimmung der thermodynamischen Daten der Isomerisierungsbarrieren verschiedener Dipeptide angewandt¹⁵¹.

Die Konformationsumwandlungen werden während der chromatographischen Trennung von einem weiteren dynamischen Prozess beeinflusst, dem Verteilungsgleichgewicht der beiden Isomere zwischen mobiler und stationärer Phase (siehe Abb. 51). Hieraus wird deutlich, dass die Konformere nur getrennt werden können, wenn die Isomerisierung nicht wesentlich vom chromatographischen Prozess beeinflusst wird. Ist die Isomerisierungsgeschwindigkeit hoch, so erfolgt keine Trennung der Konformere (Koaleszenz) und sie werden gemeinsam eluiert¹⁵².

Auf Grund der starken Abhängigkeit des Isomergleichgewichtes und der Isomerisierungsgeschwindigkeit prolinhaltiger Dipeptide von den in Lösung vorherrschenden Bedingungen (pH-Wert der Lösung, zugegebene Salze und Lösemittelkomposition) und vor allem der Temperatur, musste bei den durchgeführten Studien auf diese Parameter besonderes Augenmerk gelegt werden. Durch einen geringen Anteil an organischem Modifier und einem nicht zu sauren pH-Wert wird die Isomerisierung nicht zusätzlich beschleunigt und das Isomerenverhältnis zu stark verändert.

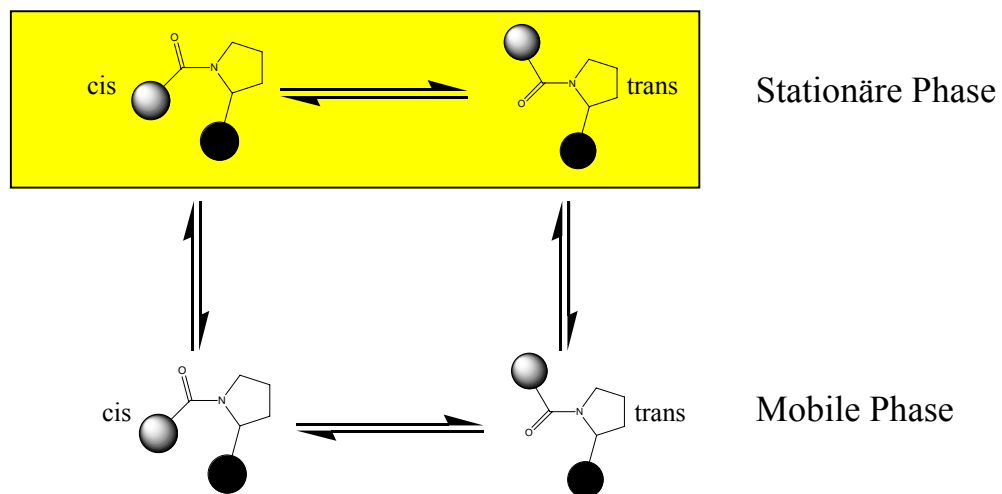


Abb. 51: Gleichgewichte bei chromatographischer Trennung von interkonvertierenden prolinhaltigen *cis/trans*-Isomeren

In der vorliegenden Arbeit wurden drei prolinhaltige Dipeptide in einem Temperaturbereich von 0 bis 40 °C untersucht. Die HPLC-Säule wurde zu diesem Zweck mittels eines Säulenofens temperiert. Die Detektion erfolgte in allen Fällen bei 210 nm. Um die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen von Gebauer et al.^{45c} zu gewährleisten, wurden ähnliche Mobilphasen verwandt.

Das kleinste evaluierte Dipeptid war L-Alanyl-L-Prolin. Neben der für die Isomerisierung typischen temperaturabhängigen Plateaubildung ist ein starkes Tailing des ersten Peaks und ein leichtes Fronting des zweiteluiierenden Peaks zu beobachten. Das starke Tailing des ersteluiierenden Isomeres verhindert eine Einstellung eines zur Basislinie parallelen Plateaus. Der auf der Resorcinarenphase erhaltene Trennfaktor α ist allerdings, verglichen mit den Ergebnissen auf anderen Stationärphasen, erstaunlich hoch. Vor allem ist der Vergleich mit der von Gebauer et al.^{45c} zum selben Zweck verwandten Calix[4]arenphase interessant. Dort konnte unter ähnlichen Trennbedingungen keine Trennung erreicht werden. Nur ein starkes Tailing mit einer leichten Schulter deutete dort das Vorhandensein einer Isomerisierung an. In selbiger Studie wurde auch gezeigt, dass mit einer Phenylphase ebenfalls keine Trennung erreicht werden kann. Mit der entsprechenden

Calix[6]arenphase war eine Trennung möglich, mit einer Calix[8]aren basierten Stationärphase wurde keine Differentierung der Isomere erreicht. Hieraus ist ersichtlich, dass der zur Auftrennung erforderliche Wechselwirkungsmechanismus im Falle eines tetrameren Zyklus weder allein auf π - π -Wechselwirkungen, noch auf Inklusion (diese tritt nur beim hexameren Zyklus auf) zurückzuführen ist. Gebauer et al. zeigten aber auch, dass die Trennung des Ala-Pro Dipeptides problemlos auf einer gewöhnlichen RP-C18-Phase möglich ist. Diese Beobachtung deutet auf eine Mitwirkung der langen Alkylspacer der Resorcinarenphase bei der zur Trennung notwendigen Wechselwirkungsmechanismen hin. Das starke Tailing bzw. deutliche Fronting lässt darüber hinaus noch auf eine polare Wechselwirkung mit den Kopfgruppen des Resorcinarenes schließen.

Ala-Pro

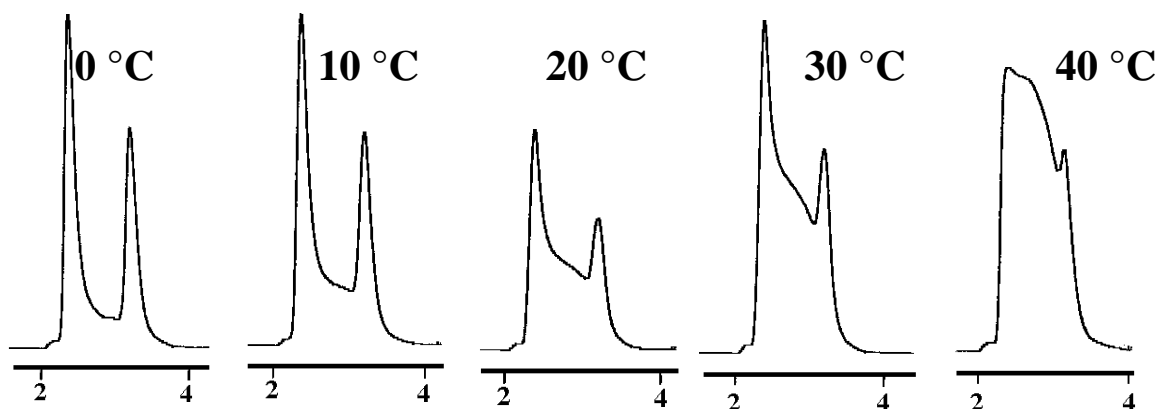


Abb. 52: Trennung der cis/trans-Isomere von Ala-Pro auf der Resorcinarenphase bei verschiedenen Temperaturen [Mobilphase: MeCN / 20 mM NaH₂PO₄ 5:95; Fluss: 1ml/min; Detektion: 210 nm]

Durch die, im Vergleich zu Ala-Pro, verlängerte Alkylseitenkette bei Leu-Pro konnten leicht verlängerte Retentionszeiten beobachtet werden. Wiederum ist deutlich die Plateaubildung, das Tailing und das Fronting der chromatographischen Signale zu erkennen. Gebauer et al.^{45c} konnten mit der dort angewandten Calix[4]arenphase eine nicht basisliniengetrennte Auftrennung der beiden Isomere erhalten. Auf Grund der hier erhaltenen hohen Trennfaktoren α scheinen auch bei

diesem Dipeptid die Wechselwirkungen mit dem aromatischen System und der Kavität keine oder nur geringe Einflüsse auf die Trennung zu haben.

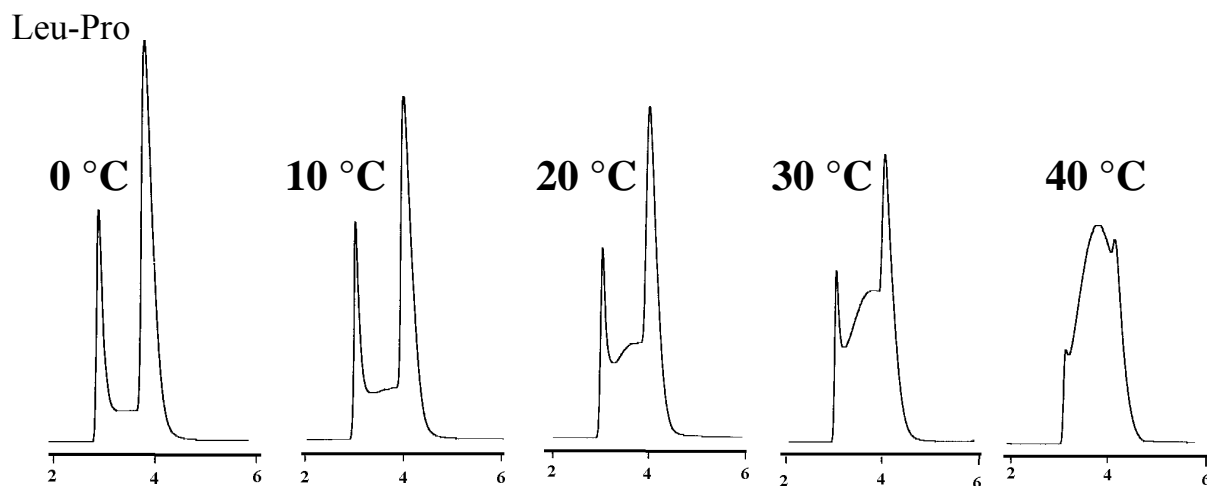


Abb. 53: Trennung der cis/trans-Isomere von Leu-Pro auf der Resorcinarenphase bei verschiedenen Temperaturen [Mobilphase: MeCN / 20 mM NaH₂PO₄ 10:90; Fluss: 1ml/min; Detektion: 210 nm]

Durch die, im Vergleich zu den anderen evaluierten Dipeptiden, aromatische Funktionalität des Phenylalanins, ist eine zusätzliche Möglichkeit zur π - π -Wechselwirkung im Molekül vorhanden. Darüber hinaus ist dadurch auch mit einer erhöhten Hydrophobizität dieses Dipeptides zu rechnen. Durch die voluminöse, aromatische Seitenkette ist auch die Rotationsbarriere der Isomerisierung erhöht. Dadurch wird die Trennung prinzipiell erleichtert. Diese Tatsache wird in der vorliegenden Studie durch die auch bei höheren Temperaturen beobachteten, niedrigen Plateaus wiedergespiegelt. Gebauer et al.^{45c} konnten sowohl im Falle der Phenyl-, als auch der Calix[4]arenphase, eine ausreichende Basislinientrennung der beiden Isomeren dieses Dipeptides erreichen. Die vergleichbaren chromatographischen Parameter auf diesen beiden Stationärphasen lassen darauf schließen, dass allein die π - π -Wechselwirkung und keine Inklusion im Falle des tetrameren Zyklus die Trennung bestimmt. Die RP-C18-Phase lieferte in jener Studie lange Retentionszeiten für dieses Dipeptid. Im vorliegenden Fall lässt sich für die Resorcinarenphase ein ähnliches Verhalten wie die Gebauer'sche Calix[4]arenphase

beobachten. Allerdings sind die Peakformen in der vorliegenden Studie schmaler und die Ausbildung des Plateaus ausgeprägter. Das *trans/cis*-Peakflächenverhältnis unterscheidet sich signifikant bei den Trennungen auf der Resorcinaren- und der Calix[4]arenphase. Diese Betrachtung experimenteller Daten lässt darauf schließen, dass im Fall der Resorcinarenphase mehrere Wechselwirkungsmechanismen für die Trennung des Dipeptides Phe-Pro verantwortlich sind.

Phe-Pro

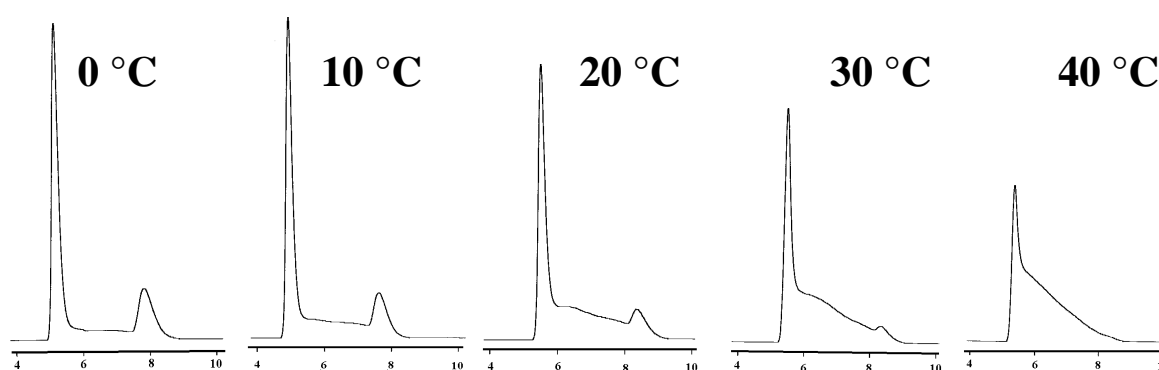


Abb. 54: Trennung der *cis/trans*-Isomere von Phe-Pro auf der Resorcinarenphase bei verschiedenen Temperaturen [Mobilphase: MeCN / 20 mM NaH₂PO₄ 10:90; Fluss: 1ml/min; Detektion: 210 nm]

Die Trennung der Dipeptide sind auf der Resorcinarenphase sowohl im Umkehrphasen-, als auch im Normalphasenmodus möglich. Abbildung 55 zeigt die Trennung von Phe-Pro unter Verwendung von n-Hexan/Propan-2-ol als Mobilphase. Die Bestimmung des Isomerenverhältnisses erweist sich im Normalphasenmodus aber als problematisch, da unter den evaluierten Bedingungen keine ausreichende Retention des ersteluerenden Isomers erreicht werden konnte. Das Signal des Isomers überlappt somit mit dem stark negativen Detektorsignals des zur Injektion des Analyten angewandten Lösemittels.

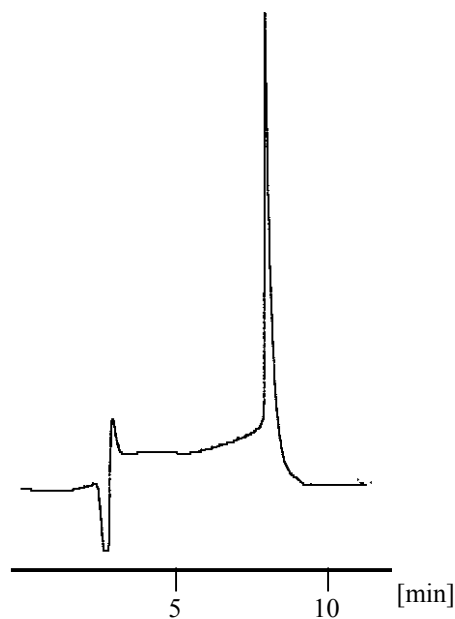


Abb. 55: Trennung von Phe-Pro unter Normalphasenbedingungen [Mobilphase: Hexan/Propan-2-ol 80:20 (v/v); Fluss: 1 ml/min; Detektion: 220 nm]

Die Zuordnung der Elutionsreihenfolge der Isomeren wurde auf Grund eines Vergleiches mit Untersuchungen von Horváth et al. und Krauss et al. möglich, welche die hier untersuchten Isomere mittels HPLC trennten und die Konformation anschließend mittels NMR-Spektroskopie bestimmt haben. Für alle drei hier untersuchten Dipeptide wird daher in Übereinstimmung mit Trapp¹⁵³ von einer Elutionsreihenfolge *trans* vor *cis* ausgegangen. Durch die bei Raumtemperatur relativ schnellen Interconversion würde ein Auffangen der Fraktionen mit anschließender NMR-Spektroskopie bei den zur Verfügung stehenden Bedingungen wenig Sinn ergeben. Sinnvoll wäre jedoch die direkte Kopplung der HPLC mit der NMR-Spektroskopie, wie sie im Arbeitskreis Albert^{154,155} entwickelt wurde. Diese Messungen konnten jedoch bisher auf Grund technischer Probleme nicht durchgeführt werden.

4.2.5 Trennungen weiterer Stoffklassen

Stationärphasen basierend auf Calixarenselktoren werden in der Literatur¹³ bislang im wesentlichen zur Trennung unterschiedlich substituierter Benzene herangezogen. Es liegt daher der Gedanke nahe, die chromatographische Evaluation der neuartigen Stationärphase auch auf diese Verbindungen auszudehnen, zumal hierzu, in Bezug auf Resorcinarene als Selektoren, in der Literatur bisher keine Studien zu finden sind. In Abbildung 56 ist die Auftrennung einiger substituierter Benzenderivate ersichtlich. Alle Substanzen zeigen unter den angewandten Bedingungen eine zufriedenstellende Auftrennung und Peaksymmetrie.

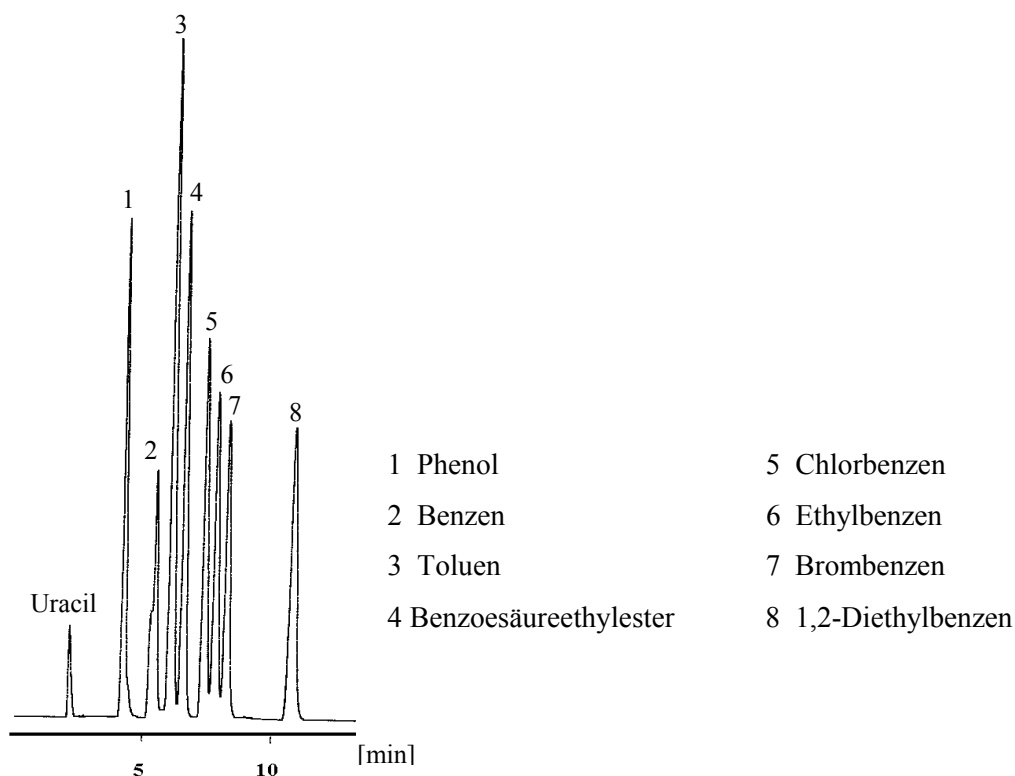


Abb. 56: Trennung verschiedener Benzenderivate [Mobilphase: Wasser/Acetonitril 50:50 (v/v); Fluss: 1 ml/min.; Detektion: 254 nm]

Die vor allem in der Gaschromatographie erfolgreich betriebenen Auftrennungen stellungsisomere Benzenderivate sollte ebenfalls Gegenstand der Untersuchungen sein. Eine Auftrennung aller drei Isomere gelang im Falle von Kresol ($m = p < o$)

und Xylen ($o < m = p$) mittels der angewandten Trennbedingungen nicht. Diese Ergebnisse stehen jedoch im Einklang mit den von Gebauer¹⁵⁶ erhaltenen Daten auf einer Calix[4]aren-Phase. Mit den polareren Nitrophenole konnte hingegen, im Gegensatz zu der Calix[4]aren-Phase, eine vollständige Abtrennung des *o*- und eine Antrennung des *p*- und *m*-Isomeres selbst in einer ungepufferten Mobilphase erreicht werden (siehe Abb. 57). Die Anwesenheit der polaren Kopfgruppe scheint die Selektivität gegenüber den stellungsisomeren Benzenen mit polaren Gruppen zu erhöhen.

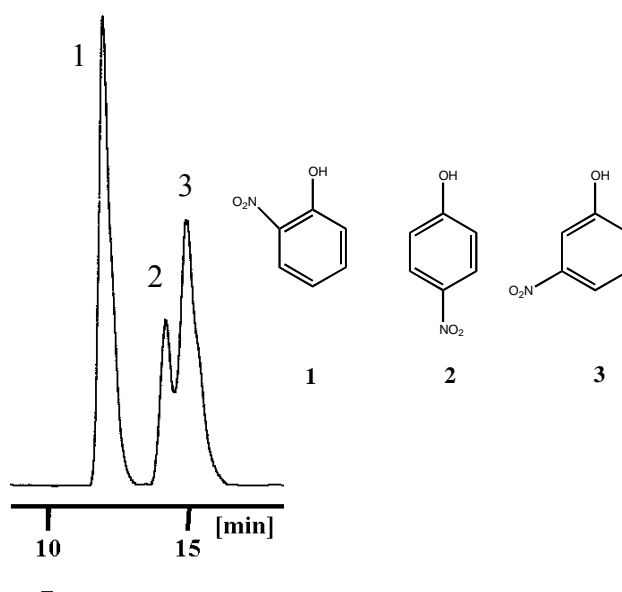


Abb. 57: Trennung isomerer Nitrophenole [Mobilphase: Wasser/Acetonitril 70:30 (v/v); Fluss: 1 ml/min.; Detektion: 254 nm]

Sokoließ et al.⁴⁹ erkannten die besondere Befähigung von Calixaren- und Resorcinaren-Phasen zur Trennung verschiedenster *cis/trans*-Isomere pharmazeutisch wirksamer Verbindungen. Die in Kapitel 4.2.4 vorgestellten Ergebnisse zur Trennung der *cis/trans*-isomeren prolinhaltiger Dipeptide gaben Anlass zur Vermutung, dass auch die neuartige Resorcinaren-Phase über besondere Selektivitäten gegenüber solcher Isomere verfügt. Wie aus Abbildung 58 ersichtlich, wurde hierzu *cis/trans*-Crotonsäurenitril und *cis/trans*-Stilben aufgetrennt. Beide Isomerenpaare lassen sich auf RP-C18-Phasen nicht, oder nur unzureichend

differenzieren. Eine Zuordnung der Isomere des Crotonsäurenitril war nicht möglich, da nur eine technische Mischung beider Isomere zugänglich war.

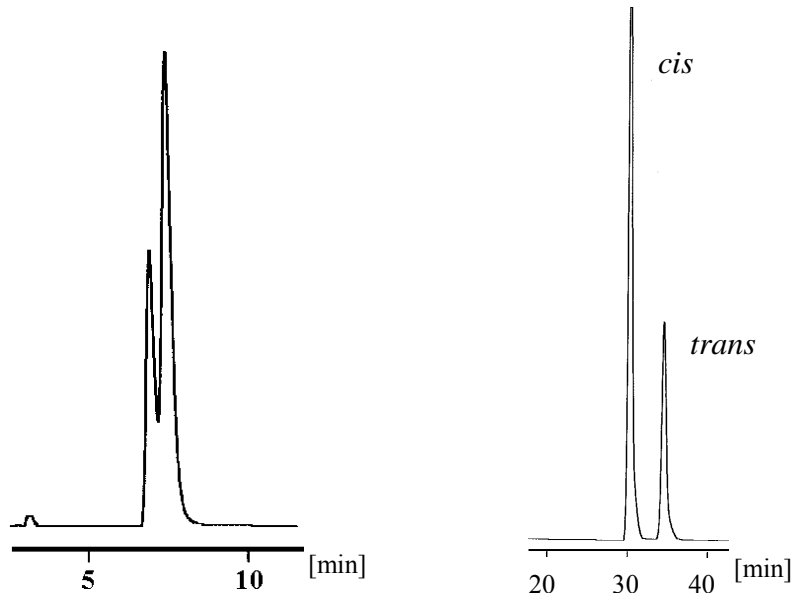


Abb.58: Trennung der *cis/trans*-Isomere von Crotonitril (links) und Stilben (rechts) [links: Mobilphase: 20 mM wässrige NaH_2PO_4 /Acetonitril ; Fluss: 1 ml/min; Detektion: 220 nm / rechts: Mobilphase: 20 mM wässrige NaH_2PO_4 /Acetonitril ; Fluss: 1 ml/min; Detektion: 254 nm]

Chromatographische Trennungen mittels rein wässriger Mobilphasen sind auf RP-Alkylphasen oft als problematisch zu betrachten. Bei einem Wassergehalt über 95 % neigen diese Phasen zum Kollabieren der hydrophoben, normalerweise aufgerichteten, Alkylketten, welches zu einem dramatischen Verlust an Retention und Selektivität führt. Die Einführung polarer Gruppen in die Alkylketten im Sinne einer „polar embedded“-Phase unterstützt die Aufrichtung der Alkylketten in vollständig wässrigem Medium durch Anlagerung von Wassermolekülen an den polaren Gruppen. Es lag daher nahe, dass das neuartige Konzept der „polar headed“-Phase ähnliche Eigenschaften in rein wässrigen Mobilphasen aufweist. Abbildungen 59 und 60 zeigen Trennungen einiger organischer Säuren und Basen in einer vollständig wässrigen Mobilphase. Die Stabilität der Resorcinarenphase unter wässrigen Bedingungen wurde über 4 Tage verfolgt. Die Säule wurde hierzu ständig mit einem Fluss von 1 ml/min durchspült und im Abstand von 24 h die Messung

wiederholt. Es konnte während dieser Zeit kein Rückgang der Retention beobachtet werden. Es kann daher von einer auch über längere Zeit bestehenden Stabilität der Phase unter den gegebenen Bedingungen ausgegangen werden.

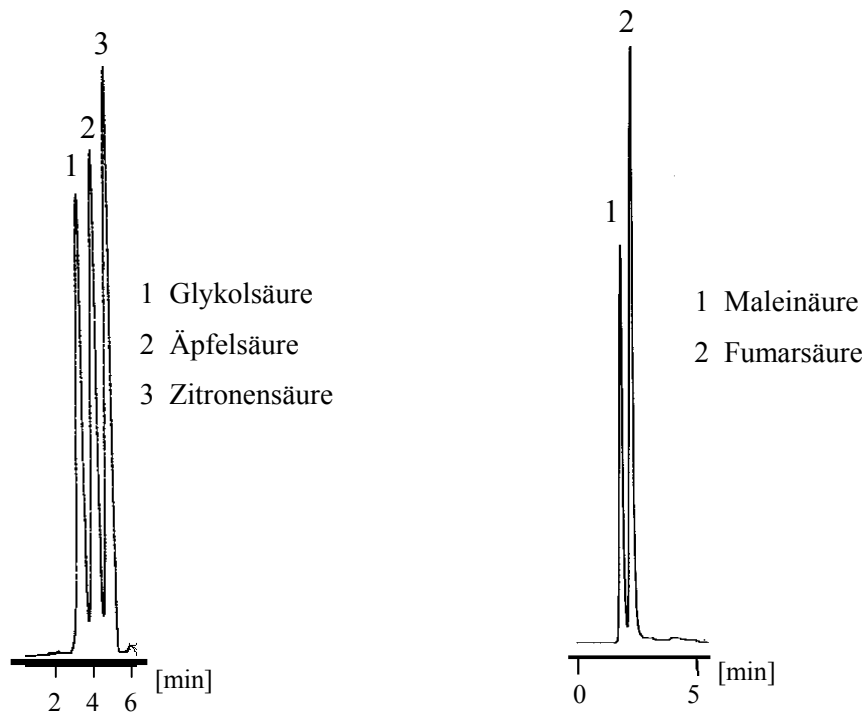


Abb. 59: Trennung organischer Säuren in einer rein wässrigen Mobilphase [Mobilphase: 20 mM NaH_2PO_4 ; Fluss: 1 ml/min; Detektion: 220 nm]

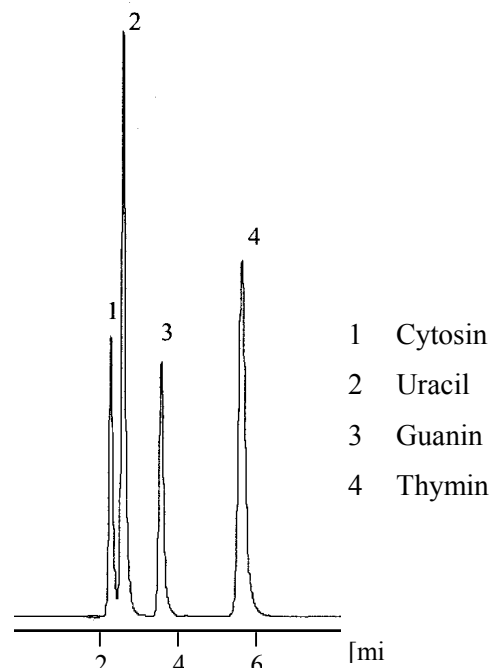


Abb. 60: Trennung organischer Basen in einer rein wässrigen Mobilphase [Mobilphase: 20 mM NaH_2PO_4 (pH = 3,5); Fluss: 1 ml/min; Detektion: 254 nm]

Es konnte somit gezeigt werden, dass die neuartige „polar headed“ Resorcinaren-Phase Trennungen von Analyten aus einem weiten Polaritätsbereich ermöglichen. Hierzu wurden polare und unpolare, saure und basische (jeweils geladen und ungeladen) Substanzen und Aminosäuren herangezogen. Die Ergebnisse deuteten durchweg auf ein erwähnenswertes Potential des neuartigen Konzeptes der „polar headed“-RP-Phase hin. Weitere Entwicklungsarbeit wird notwendig sein, dieses Konzept zu optimieren und geeigneten Anwendungen zuzuführen.

Als weitere Analyten kommen die Stoffklassen der Cyclopeptide und der Zucker in Frage. Aoyama et al.^{157,158} konnten zeigen, dass Resorcinarene zur selektiven molekularen Erkennung von Zuckermolekülen *via* Wasserstoffbrücken befähigt sind. Die zyklische Struktur der jeweiligen pyranosiden bzw. furanosiden Form der Monosaccharide erlaubt es, eine sterisch günstige Anordnung zur Ausbildung der Wasserstoffbrücken mit den auf dem „upper rim“ des Resorcinarenes ebenfalls zyklisch angeordneten polaren Carbamatgruppierungen einzunehmen. Gleiches gilt im Falle der Cyclopeptide. Bong et al.¹⁵⁹ zeigten, dass solche Cyclopeptide in der Lage sind, selbstorganisierende molekulare Zylinder *via* Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Auch hier ist Potential erkennbar, welches eine molekulare Erkennung über die zyklisch angeordneten polaren Kopfgruppen als möglich erscheinen lassen.

Da nur eine einzige gepackte Edelstahlsäule zur chromatographischen Evaluation zur Verfügung stand, wurde auf diese Experimente wegen Alterungseffekten des Kieselgeles nicht mehr durchgeführt. Hierzu sollte ein neues Kieselgel von Grund auf hergestellt und gepackt werden.

4.3 Ligandenaustauschchromatographie

Chirale Ligandenaustauschchromatographie (CLEC), welche von Davankov¹¹⁰ eingeführt wurde, vermag Enantiomere auf Grund der Bildung diastereomerer Metallkomplexe zu trennen. Im Klassifikationssystem zur Einteilung von chiralen Stationärphasen (CSP), welches von Wainer¹⁶⁰ vorgeschlagen wurde, spricht man im Falle der chiralen Ligandenaustauschchromatographie (CLEC) von einer Typ IV CSP.

Ein Übergangsmetallkomplex kann mit Liganden gebildet werden, die Elektronen in die unbesetzten inneren *d*-Orbitale des Metalls übertragen können. Die Anwendung der CLEC wird jedoch meist auf α -Aminosäuren und mit dieser Stoffklasse verwandten Substanzen beschränkt. Um ein Auswaschen des, durch den am Kieselgel fixierten Selektor komplexierten, Kupfers aus der Säule zu verhindern, setzt man der mobilen Phase ein Cu^{2+} -Salz zu (meist das entsprechende Acetat). Wasser stabilisiert den Selektor-Kupfer-Analyt-Chelatkomplex durch Koordination in axialer Position. Sterische Faktoren bestimmen, welcher der beiden enantiomeren Formen des Analyten den stabileren Komplex zu bilden vermag. Die Komplexbildung ist ein verhältnismäßig langsamer Prozess, so dass die CLEC meist bei erhöhten Temperaturen betrieben wird.

Dieses Konzept wurde nun in der vorliegenden Arbeit erstmals auf die Chromatographie mittels kavitätsbasierter Selektoren übertragen. Die Prolin-Kupfer-Komplexe sind hierbei nicht statistisch über das Kieselgel verteilt, sondern, durch die zyklische Anordnung der Prolineinheiten auf dem „upper rim“ des Resorcinarens, partiell in definierter räumlicher Nähe. Durch die in Kapitel 3.3 beschriebene, besonders starke Komplexbildung des Kupferions mit, gegenüber herkömmlicher LEC-Phasen, veränderter Geometrie der Komplexe, waren veränderte Selektivitäten zu erwarten. In Abbildung 61 ist die erfolgreiche Enantiomerendifferenzierung von racemischen DL-Prolin unter verschiedenen Mobilphasenbedingungen und in Abbildung 62 die Trennung von DL-Valin ersichtlich. Um die erhaltenen großen Peakbreiten zu minimieren, mussten die

Trennungen bei höheren Temperaturen (60 bis 65 °C), als normalerweise bei der LEC mit prolinhaltigen Stationärphasen üblich (30-50 °C), durchgeführt werden. Die Elutionsreihenfolge der Enantiomere der aufgetrennten Aminosäuren unterscheiden sich nicht von den konventionellen LEC-Phasen¹¹¹. Außergewöhnlich war, dass alle Aminosäuren, welche aromatische Substrukturen beinhalten (Phe, Trp, Tyr), unter den angewandten Bedingungen innerhalb 60 min nicht eluiert werden konnten. Hier scheint die Komplexierung zu stark, um chromatographisch nutzbar zu sein. In Tabelle 5 sind die evaluierten Aminosäuren aufgeführt. Bei allen Analyten war ein starkes Tailing erkennbar. Aminosäuren, welche eine geringe Enantiodifferenzierung auf Grund leicht unterschiedlicher Komplexbildungskonstanten der beiden Enantiomere zeigen würden, werden daher möglicherweise nicht aufgelöst. Die stärkere Ausbildung der Komplexierung hat daher eher negative Auswirkungen auf die LEC.

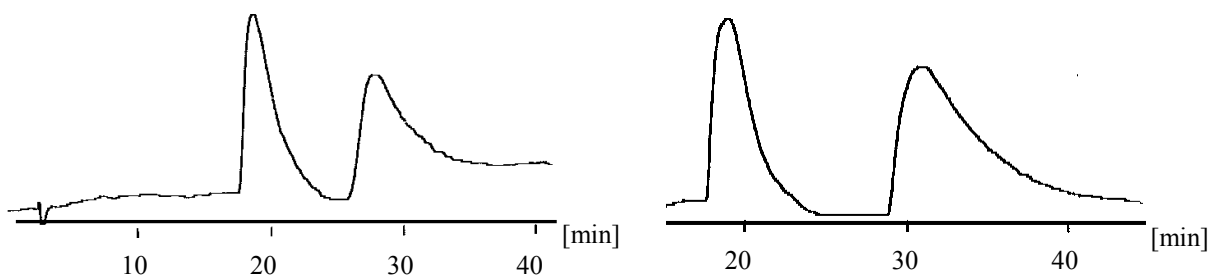


Abb. 61: Enantiomerentrennung von DL-Prolin [Mobilphase: wässrige 0,1 mM Cu(OAc)₂-50 mM NH₄OAc/MeCN 95:5 (rechts), wässrige 0,1 mM Cu(OAc)₂-50 mM NH₄OAc (links); Fluss: 1 ml/min; Säulentemp.: 60 °C; Detektion: 254 nm]

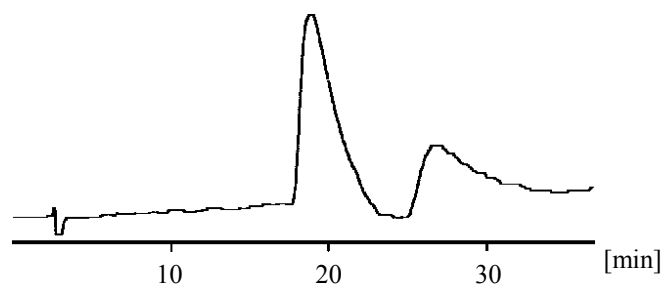


Abb. 62: Enantiomerentrennung von DL-Val [Mobilphase: wässrige 0,1 mM Cu(OAc)₂-50 mM NH₄OAc/MeCN 95:5; Fluss: 1 ml/min; Säulentemp.: 60 °C; Detektion: 254 nm]

	k'_L	k'_D	α
Pro	6,6	10,2	1,55
Val	6,8	9,8	1,44
Leu	6,8	6,8	1,00
Asn	3,1	3,1	1,00
Asp	6,4	6,4	1,00
Lys	1,1	1,1	1,00
Ala	1,5	1,5	1,00
His	11	6,9	0,64
Thr	1,6	1,6	1,00

Tabelle 5: Chromatographische Daten der evaluierten Aminosäuren [Mobilphase: wässrige 0,1 mM Cu(OAc)₂-50 mM NH₄OAc/MeCN 95:5; Fluss: 1 ml/min; Säulentemp.: 60 °C; Detektion: 254 nm]

Zusammenfassend lässt sich die Aussage treffen, dass das mit L-Prolin aminomethylierte Resorcinaran prinzipiell in der Lage ist, als Selektor in der LEC eingesetzt zu werden. In der vorliegenden Form ist die resultierende LEC-Phase auf Grund ihrer chromatographischen Eigenschaften allerdings nicht konkurrenzfähig zu den konventionellen L-Prolin- bzw. L-Hydroxyprolin-LEC-Phasen. Es sollte daher für weitere Arbeiten auf diesem Gebiet über eine chemische Modifikation der Resorcinarenderivate nachgedacht werden, welche die scheinbar zu starke Komplexbildung verringert.

5 Nanotechnologie

In der Bevölkerung aller Industriestaaten ist der Gebrauch des PCs (personal computer) und der modernen Kommunikationsmittel (z.B. Internet, „Handy“) extrem weit verbreitet. Dadurch ist eine prosperierende Industrie entstanden, welche von Innovation und steter Verbesserung dieser Technologien lebt. Der wirtschaftlich wichtige Trend hin zu immer kleineren Speichermedien und immer schnelleren Prozessoren, bei möglichst stark sinkenden Produktionskosten, führt zur steten Weiterentwicklung von anwendbaren Konzepten zur Herstellung von Halbleiterbauteilen. Eine der wichtigsten Schlüsselrollen bezüglich Minimierung der Strukturgrößen und Erhöhung der Strukturdichte auf den Chips kommt dabei dem lithographischen Prozess zu, in welchem die gewünschte Struktur auf dem Halbleiterwafer angelegt wird¹⁶¹. Der momentan angewandten hochdurchsatzstarken Photolithographie, unter Verwendung einer sogenannten Maske, sind aber durch die physikalischen Gesetze Grenzen gesetzt, welche in naher Zukunft einer weiteren Verkleinerung der Strukturen im Wege stehen werden. Eines der Verfahren, welches Ultrahochauflösung erlaubt, ist die Elektronenstrahlolithographie (EBL). Im Gegensatz zur relativ großflächigen, parallelen photolithographischen Strukturübertragung durch eine Maske, handelt es sich bei der EBL um ein serielles Direktschreibverfahren mittels eines fokussierten Elektronenstrahls. Dadurch ist ein sehr geringer Produktionsdurchsatz bedingt, welcher einer großangelegten Fertigung von Bauteilen mittels dieser Methode im Moment entgegensteht. Anwendung findet die EBL daher bisher nur zur Fertigung von Chipprototypen in kleinen Stückzahlen und zur Maskenherstellung. Um diese Methode für die Massenproduktion attraktiv zu machen, müssen, neben gerätespezifischen Ansätzen (z.B. Microcolumns), vor allem spezielle Lacksysteme hoher Empfindlichkeit und hohem Auflösungsvermögen entwickelt werden, was daher auch Ziel dieser Arbeit ist.

5.1 Elektronenstrahlithographie♦

Grundprinzip des lithographischen Prozesses im allgemeinen ist die Aufbringung eines Lackmaterials auf die zu strukturierende Oberfläche (meist flache monokristalline Siliziumscheiben; sogenannte Wafer), die chemische Veränderung dieses Lackes bei der Belichtung und die anschließende Entfernung des belichteten (oder beim Negativprozess des unbelichteten) Lackanteiles. Die so erreichte Strukturierung wird dann in einem Ätzschritt auf die darunter liegende Schicht übertragen.

Die resultierende Lackdicke beim Aufbringen des Lackes ist dabei abhängig von der beim Aufschleudern, dem sogenannten spin-coating, verwandten Drehzahl und der Viskosität des Lackes. Der in Lösemittel gelöste Lack wird hierbei durch die Zentrifugalkraft bis auf eine dünne verbleibende Schicht radial nach außen geschleudert. Die Schichtdicke wird durch die Konzentration der hergestellten Lösung bestimmt. Die Rotation wird bis zum vollständigen Verdampfen des Lösemittels fortgesetzt. Zur besseren Haftung wird der Wafer meist noch mit Hexamethyldisilazan (HMDS) als Haftvermittler vorbehandelt. Nach Aufbringen des Lackes wird während des sogenannten Softbakes das zum Aufschleudern notwendige Lösemittel entfernt. In der so entstehenden Opferschicht wird während der Belichtung das zu übertragende Muster erzeugt. Darauf folgend wird der Lack entwickelt und wiederum in einem Heizschritt (Postbake) ausgehärtet. Im anschließenden Schritt wird mittels eines Ätzprozesses die so generierte Struktur in die darunter liegende Schicht übertragen, wobei der Lack den von ihm bedeckten Bereich schützt. Andere Strukturierungsprozesse, wie z.B. Dotierung und Abscheidung metallischer Schichten, können sich ebenfalls anschließen. Im finalen Prozessschritt wird das verbleibende Lackmaterial entfernt (stripping). Zur Herstellung integrierter Schaltkreise auf einem

♦ Die in den allgemeinen Erklärungen angeführten Grundlagen wurden hauptsächlich unter Zuhilfenahme von Lehrbuchwissen erstellt (Vorlesungsmitschrieb: Physik und Technologie der Halbleiter II; Prof Kern).

Speicherbaustein sind Hunderte solcher Einzelschritte notwendig, und der lithographische Prozess muss mehrfach durchgeführt werden.

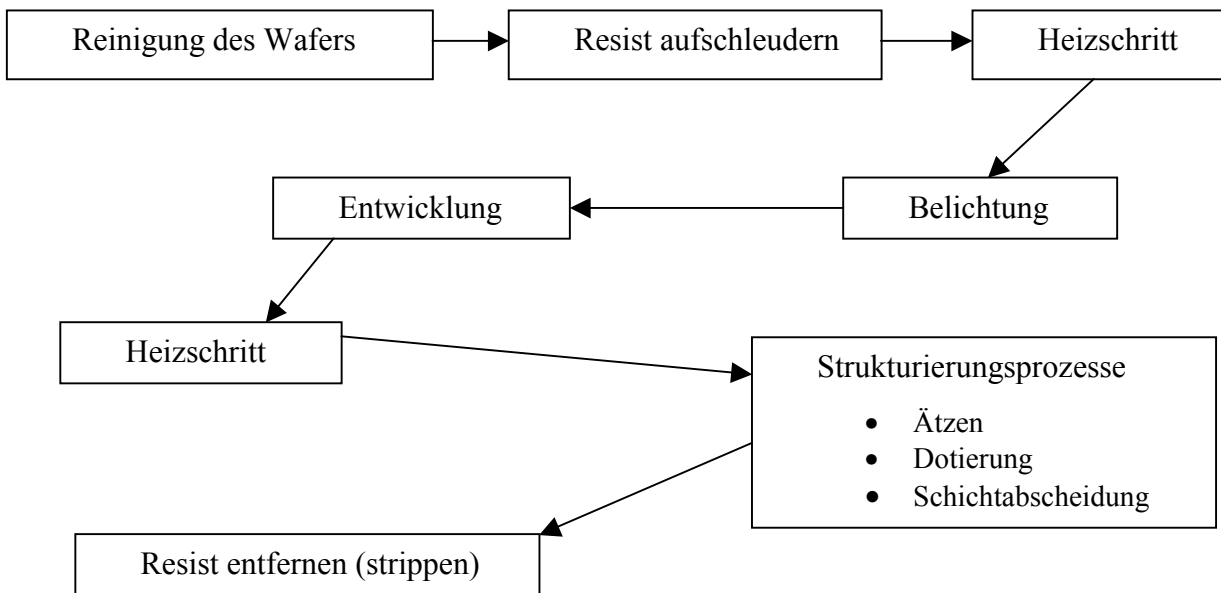


Abb. 63: Ablauf einer lithographischen Strukturübertragung

5.1.1 Technik der Elektronenstrahlithographie (EBL)

Im Gegensatz zu den projizierenden UV-Belichtungsmethoden durch eine Maske wird bei der EBL der Wafer mit einem fein fokussierten Elektronenstrahl schrittweise direkt beschrieben. Die Energie liegt bei den gängigen Elektronenstrahlschreibern üblicherweise zwischen 10 und 50 keV. Der Strahldurchmesser eines gut fokussierten Elektronenstrahles beträgt wenige nm. Die Tatsache, dass kein beliebig hoher Strom angelegt werden kann, bedingt eines der Hauptprobleme bezüglich einer breiten Anwendung in der Chipproduktion, den geringen zeitlichen Durchsatz an Wafern. Daher verweilt bei Verwendung der EBL, verglichen mit Masken-basierter Photolithographie, ein Wafer um den Faktor 20 bis 50 länger im Prozessschritt der Belichtung. Der prinzipielle Aufbau des Elektronenstrahlschreibers (siehe Abb. 64) unterscheidet sich nur wenig von dem des Rasterelektronenmikroskopes (REM, SEM). Insbesondere die Elektronenoptik ist bei beiden Geräten nahezu identisch.

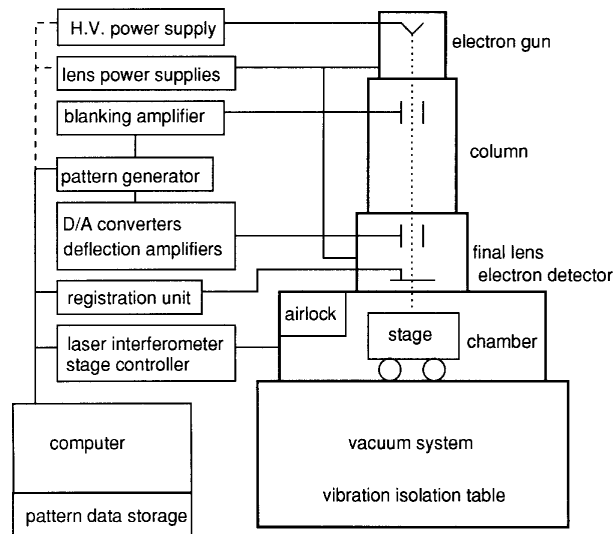


Abb. 64: Schematischer Aufbau eines EBL-Schreibers

Tritt nun während der Belichtung der hochenergetische Elektronenstrahl in den Lack ein, so kommt es zu Wechselwirkungen in dieser Schicht, die sowohl auf elastischen, als auch auf inelastischen Stößen der Elektronen mit den Atomen beruhen. Diese Stöße führen zu Richtungs- und/oder Energieänderungen der Primärelektronen, welche zu Sekundärprozessen in vielfältigster Form führen können (z.B. Rückstreuungseffekte, Sekundär- und Augerelektronen, Absorption der Elektronen unter Auslösung einer chemischen Reaktion etc.). Die Reichweite ist von der Ordnungszahl und der Dichte der verwendeten Substrate abhängig. Kommt es aufgrund der Sekundäreffekte bei der Belichtung nun zur Aufstreuung des Elektronenstrahls und zur Rückstreuung von Elektronen vom Substrat in den Lack (Proximity-Effekt), wird ein größerer Bereich des Lackmaterials belichtet, als durch Vorgabe des primären Elektronenstrahls erwünscht ist. Dadurch nimmt die tatsächlich erreichte Auflösung ab. Im kompakten Material des Lackes bildet sich ein birnenförmiges Streuprofil aus (siehe Abb. 65). Niederenergie-EBL führt zu einer starken Verringerung dieses Effektes, da die Eindringtiefe der Elektronen in den Lack geringer ist. Dadurch werden die Sekundäreffekte minimiert. Um trotzdem eine durchgehende Belichtung der Lackschicht gewährleisten zu können, muss deren Dicke, im Vergleich zur Hochenergie-EBL, verringert werden.

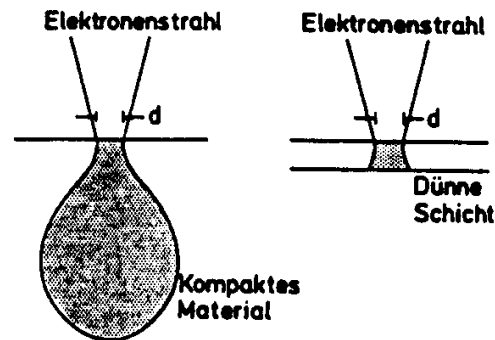


Abb. 65: Birnenförmiges Streuprofil des Elektronenstrahls im Lack [aus¹⁶²]

Um die Nachteile bezüglich des geringen Durchsatzes der EBL zu kompensieren, wurde von Chang, Kern und Muray¹⁶³ ein Gerätekonzept erdacht, das auf einer parallelen Anordnung mehrerer miniaturisierter Elektronenoptiken, sogenannter Microcolumns, beruht. Hierbei bearbeiten die Elektronenstrahlschreiber in einem gewissen Abstand gleichzeitig das Substrat. Aus der Miniaturisierung erwächst eine Beschränkung auf niedere Elektronenenergien (typischerweise 1kV). Hieraus folgt eine geringe Reichweite dieser Elektronen in gängigen Lackmaterialien. Daher sind dünne Schichten notwendig, welche aber genügend ätzresistent sein müssen, um eine Strukturübertragung in das Substrat zu ermöglichen.

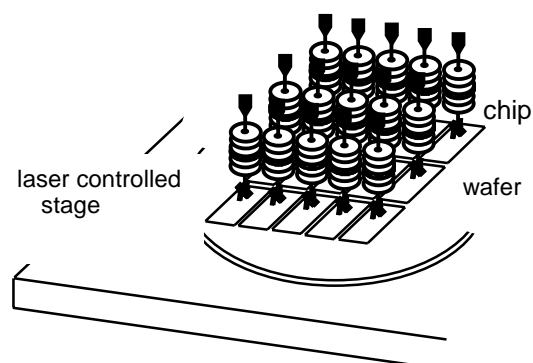


Abb. 66: Darstellung eines parallel arbeitenden EBL-Array

5.1.2 Einführung in die Chemie der Lackmaterialien

Ein Lackmaterial stellt üblicherweise ein strahlungsempfindliches Polymer dar, welches sich durch Bestrahlung (UV-Licht, Elektronenstrahl, Röntgenstrahl, Ionen) selektiv strukturieren lässt. Der Lack sollte sich möglichst resistent gegenüber weiteren Prozessschritten verhalten (z.B. Strukturübertragung ins Si durch Ätzen). Man unterscheidet prinzipiell zwischen sogenannten Negativlacken und Positivlacken. Der Unterschied dieser beiden Modi wird im Entwicklungsschritt deutlich (siehe Abb. 67). Während beim Positivlack bei der Entwicklung die unbelichteten Bereiche erhalten bleiben und die belichteten Bereiche durch das verwandte Lösemittel abgelöst werden, werden im Falle des Negativlackes die unbelichteten Bereiche abgelöst und die belichteten bleiben erhalten.

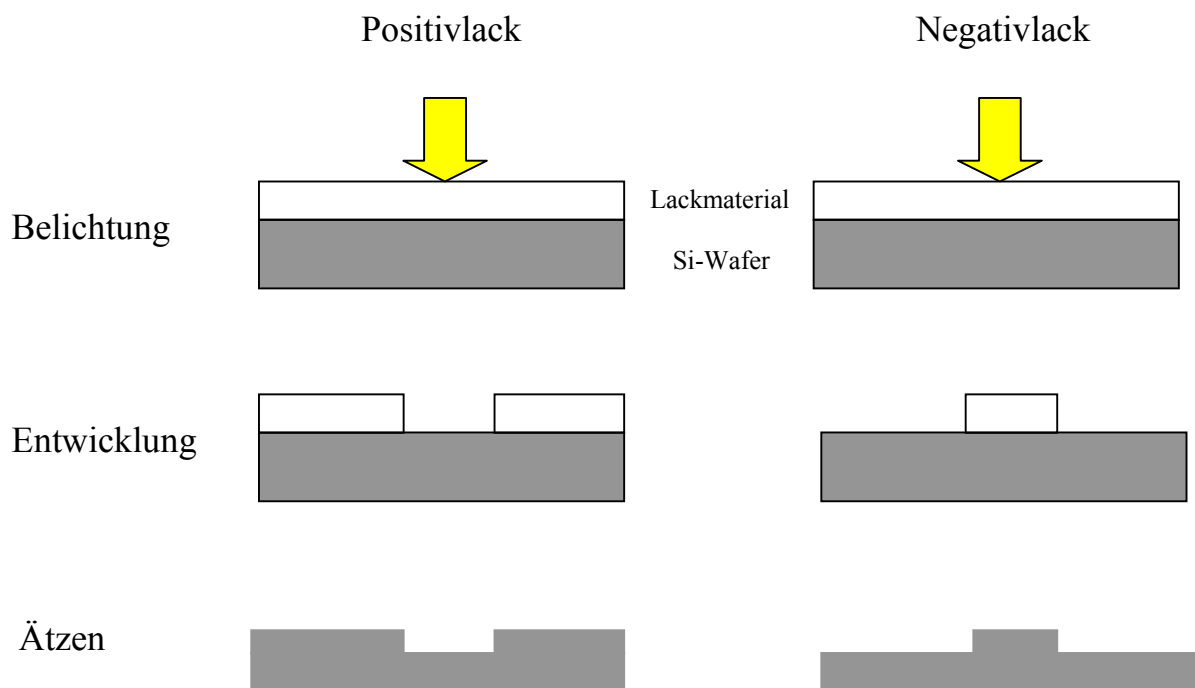


Abb. 67: Unterscheidung Positivprozess und Negativprozess

Beim Negativprozess wird allgemein davon ausgegangen, dass es während der Belichtung zu einer Vernetzung des Lackmaterials kommt, welche eine deutlich

verschlechterte Löslichkeit der belichteten Lackbereiche im gegebenen Lösemittel hervorruft. Beim Positivprozess werden hingegen bei der Wechselwirkung mit den Elektronen Bindungsbrüche in den Polymerketten induziert. Die kleinen Bruchstücke sind dann in geeigneten Lösemittel leicht vom Substrat abwaschbar. Die Mechanismen der Bindungsspaltungen sind stark vom verwandten Polymer abhängig. Im Falle des in der EBL traditionell gerne angewandten PMMA (Polymethylmethacrylat) verläuft diese Spaltung beispielsweise im Sinne einer *Norrish* Typ 1 Reaktion (siehe Abb. 68).

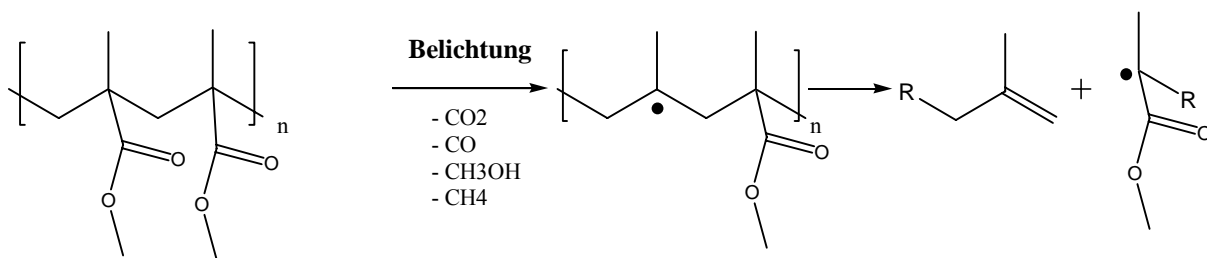


Abb. 68: Mechanismus der Bindungsspaltung während der Belichtung von PMMA

Neben der Anforderung, dass diese chemischen Veränderungen während der Belichtung mit einer möglichst geringen Elektronendosis zu erreichen sind (Empfindlichkeit), müssen sich die belichteten Bereiche im Löslichkeitsverhalten möglichst stark unterscheiden (Selektivität), und die nach dem Entwickeln zurückbleibende Opferschicht chemisch und thermisch stabil sein.

5.2 Evaluation von verschiedenen Calixarenderivaten

Durch die Studien von Fujita et al.^{81,164,165,166,167,168,169,170,171,172} von der NEC Corporation (Japan) wurde demonstriert, dass Calixarenderivate als neuartige nicht-polymere Lackmaterialien in der EBL ein großes Potential aufweisen. Auf Grund der hohen thermischen und chemischen Stabilität, der kostengünstigen Herstellungsweise und der kleinen Moleküldimensionen vereinen sie viele günstige Eigenschaften in sich. Die Moleküldimensionen der Calixarene von etwa 1 - 1,5 nm, je nach Zyklusgröße und Derivat, versprechen die Fähigkeit zu feineren Strukturierungen, als

mit den hochmolekularen Polymer-basierten Lacken möglich sind. Dem gegenüber steht die zur Strukturierung benötigte, um Größenordnungen zu hohe, Elektronendosis. Auch zeichnen sich Calixarenderivate oft durch geringe Löslichkeiten in den meisten organischen Lösemitteln aus. Im zur Lackaufbringung verwandten, möglichst mindergiftigen, flüchtigen Lösemittel sollten sich die Lackmaterialien aber gerade gut lösen können, damit sich ein guter, reproduzierbarer und gleichmäßiger Film auf dem zu belackenden Substrat ausbilden kann. Die Eignung der Calixarene als Lackmaterialien in der Niederenergie-EBL wurde ebenfalls schon beschrieben¹⁷³.

Neben den Calixarenen wurden Resorcinarenderivate erfolgreich zu lithographischen Zwecken angewandt. Die Löslichkeiten dieser Verbindungen sind insgesamt besser, was sich in besserem Schichtbildungsverhalten zeigt^{174,175,176,177}. Dabei stand jedoch bisher die Arbeit an chemisch verstärkten Lacksystemen für die Photolithographie im Vordergrund.

Die Verwendung von Calixarenen schlägt auch eine Brücke zwischen den beiden großen Pfeilern der Phenol–Formaldehyd-Chemie. Den linearen Novolak-Systemen, welche schon seit Jahren mit großem Erfolg in allen Bereichen der lithographiegestützten Strukturierung von Halbleitern angewandt werden und den zyklischen Calixarenen. Diese große strukturelle Verwandtschaft (siehe Abb. 69) lässt vermuten, dass vieles an Erfahrung und Wissens bezüglich der Novolake auf die kleineren, nicht-polymeren Calixaren-Systeme übertragen werden kann. Auffällig bei diesem Vergleich ist die stark unterschiedliche thermische Stabilität der beiden Systeme. Während Novolake oft schon unter 150 °C beginnen weich zu werden und somit ihr Schichtverhalten ändern, sind Calixarene durch ihre hohen Schmelzpunkte äußerst thermostabil. Daraus erwächst der Vorteil, dass Calixaren-Lacke während der Heizschritte mit bedeutend höheren Temperaturen behandelt werden können.



Abb. 69: Strukturelle Verwandtschaft von Calixarenen und den polymeren Novolaken

5.2.1 *tert.*-Butylcalix[n]arene

Erklärtes Ziel der vorliegenden Arbeit ist es erstmalig eine systematische Evaluation des Einflusses chemischer Modifikation der Calix[n]arene auf die zur vollständigen Belichtung benötigte Elektronendosis durchzuführen. Es erschien dazu sinnvoll, die bei der Zyklisierungsreaktion entstehenden Grundkörper der *tert.*-Butylcalix[n]arene⁸ mit den synthetisch in hohen Ausbeuten zugänglichen Ringgrößen $n = 4, 6$ und 8 als Ausgangspunkt zu wählen. Hierbei sollte das Augenmerk primär auf den Einfluss der Ringgröße auf die benötigte Elektronendosis gelegt werden. Die geringe Löslichkeit dieser Verbindungen in für die Prozessierung sinnvollen Lösemitteln führte aber zu sehr schlechten Schichtqualitäten, so dass ein Vergleich der Ringgrößen nur unter nicht optimalen Bedingungen möglich war. Als allgemeiner Trend ließ sich aber erkennen, dass die Empfindlichkeit bei steigender Ringgröße auf Grund der steigenden Molekülmasse zunimmt. Ein Trend, der in ähnlicher Weise auch in früheren Arbeiten¹⁷⁴ erkennbar war. Die zur Strukturierung der Schichten ermittelten Flächendosen lagen bei einer Strahlenenergie von 25 kV im Bereich zwischen 5 und 10 mC/cm². Diese Werte erlauben die Abschätzung, dass kommerziell erhältliche polymere Lackmaterialien um ungefähr drei Größenordnungen empfindlicher sind.

Um weitere Probleme mit schlechten Löslichkeiten zu minimieren, beschränkte man sich auf Derivate des Calix[4]arenes. Die notwendige Empfindlichkeitssteigerung sollte nun mit Hilfe von systematischen

Derivatisierungsstudien erreicht werden. Dabei wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse die Lacke grundsätzlich in Dichlormethan aufgetragen.

5.2.2 Modifikation des „upper rims“ der Calixarene

Die Abspaltung der *tert.*-Butylgruppe am „upper rim“ im Sinne einer *retro-Friedel-Crafts*-Reaktion resultiert in Calix[n]arenen¹⁷⁸, welche sich durch eine niedrigere Molekülmasse und eine leicht verbesserte Löslichkeit auszeichnen.

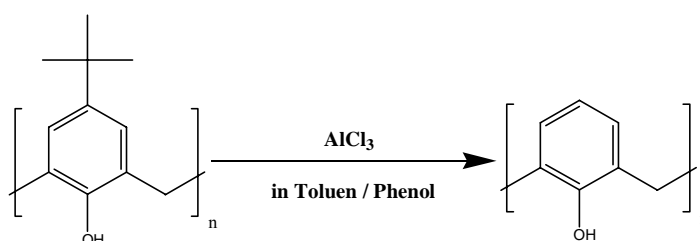


Abb. 70: *Retro-Friedel-Crafts*-Reaktion zur Modifizierung des upper rims

Trotz leicht verbesserter Löslichkeit war es auch im Falle der Calix[n]arene (mit $n = 4, 6, 8$) nicht möglich, mit allen drei Strukturen befriedigende Schichten auf dem Substrat zu erhalten. Ein aussagekräftiger Vergleich der Empfindlichkeiten ließ sich daher nur bei den entsprechenden Zyklen mit 4 und 6 phenolischen Einheiten tätigen. In diesen Fällen lässt sich ein leicht negativer Einfluss auf die Empfindlichkeit durch Abspaltung der *tert.*-Butylgruppen feststellen, wobei im Falle des zyklischen Tetramers dieser Effekt etwas stärker ausgeprägt war. Ein möglicher Grund hierfür wird das durch die Abspaltung der *tert.*-Butylgruppe verringerte Molekulargewicht angesehen.

Aus dem in Abschnitt 5.2.3 zu beschreibende Tertaallyloxycalix[4]aren^{178,179} kann im Sinne einer kombinierten *Claisen*- und *Cope*-Umlagerung der Allylrest quantitativ vom „lower rim“ in den „upper rim“ dirigiert werden. Diese Umlagerung vollzieht sich beim Refluxieren des Allylethers in *N,N*-Diethylanilin bei Temperaturen um 230°C. Die *a priori* induzierte *Claisen*-Umlagerung würde den Allylrest in die durch die Methylenebrücke des Calixarenes blockierte Position dirigieren. Daher schließt

sich in diesem Fall sofort eine *Cope*-Umlagerung an, welche den Rest in *para*-Position zur jeweiligen phenolischen Hydroxylgruppe bringt.

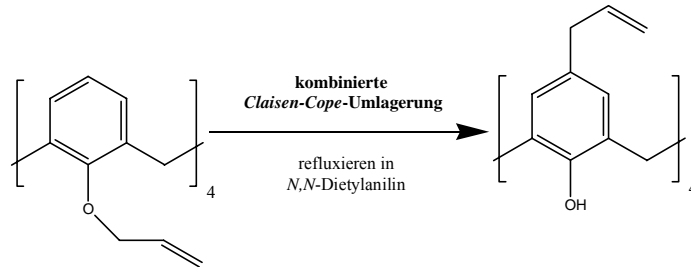


Abb. 71: Umlagerung der Allylgruppen vom „lower rim“ zum „upper rim“

Die Allylderivate sind gut in Dichlormethan löslich und ergeben zufriedenstellende Schichtqualitäten in einem großen Schichtdickenbereich (25 – 500 nm). Durch die Einführung der Allylreste in das Calix[4]arene konnte eine erhebliche Steigerung der Empfindlichkeit um fast eine Größenordnung erreicht werden. Wie sich aus den Kontrastkurven (bei 25 kV Strahlenergie) in Abbildung 72 ersehen lässt, ist es allerdings für die praktische Dosis unerheblich, in welcher Position sich die Allylreste im Molekül befinden¹⁸⁰. Die Empfindlichkeitssteigerung beruht daher einzig und allein auf der Einführung der Doppelbindungen.

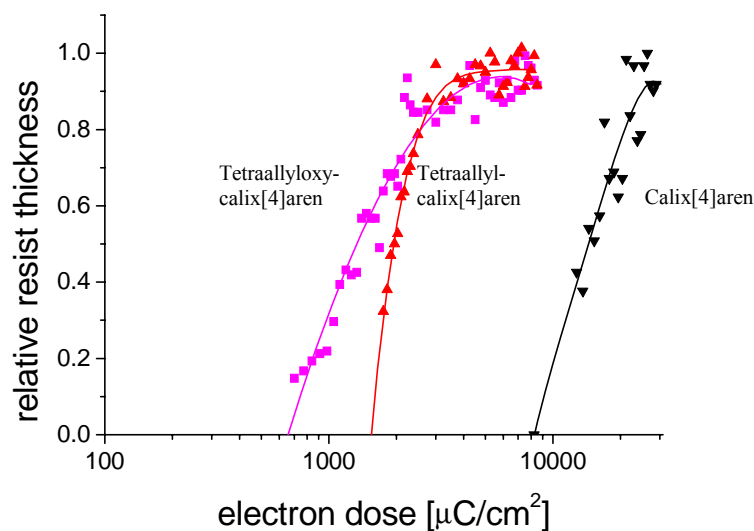


Abb. 72: Vergleich der Kontrastkurven der Allylderivate [25 kV Strahlenergie]

Im nächsten Schritt war zu zeigen, dass mit der erreichten Steigerung der Empfindlichkeit die Fähigkeit zur Hochauflösung dieses neuen Lacksystems nicht verloren geht. Zu diesem Zweck wurde mit Tetraallylcalix[4]aren als Lackmaterial eine regelmäßige Punktstruktur belichtet. Bei einer Schichtdicke von 25 nm unter Verwendung einer Strahlenergie von 30 kV konnten, ohne Prozessoptimierung, Punktstrukturen einer Periode von 40 nm und einem Punktdurchmesser von 18 nm erreicht werden. Hochauflösung ist daher auch mit den erstmalig eingesetzten Allylderivaten problemlos möglich¹⁸⁰.

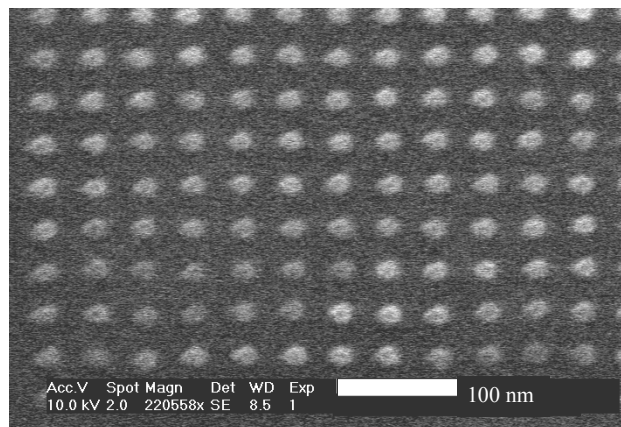


Abb. 73: Punktstrukturen erzeugt mittels Tetraallylcalix[4]aren als Lack [Haftvermittler: HMDS; Dicke der Lackschicht 25 nm; Belichtung: 65 fC/dot@30kV, 65 pA; Entwicklung: 12 s MIBK; Durchmesser der Punktstruktur: 18 nm; Strukturwiederholung: 40 nm]

Als weiteres „upper rim“ funktionalisiertes Derivat wurde das Tetra(cyanomethyl)calix[4]aren¹⁸¹ über die sogenannte Chinonmethid-Methode synthetisiert. Dieser Syntheseweg beruht auf dem nucleophilen Charakter der *para*-Position des Phenolat-Struktur. Diese wird im ersten Reaktionsschritt im Sinne einer *Mannich*-Reaktion mit einem sekundären Amin aminomethyliert. Die resultierende Verbindung wird in die entsprechende quartäre Ammonium-Verbindung überführt und mit zwei Äquivalenten NaCN, wobei das erste Äquivalent als Base, das zweite als Nucleophil fungiert, behandelt. Die hierbei in der Literatur vermutete Zwischenstufe des *p*-Chinonmethides konnte zwar bisher nicht isoliert oder direkt detektiert werden, wird in der Literatur aber allgemein als solche postuliert.

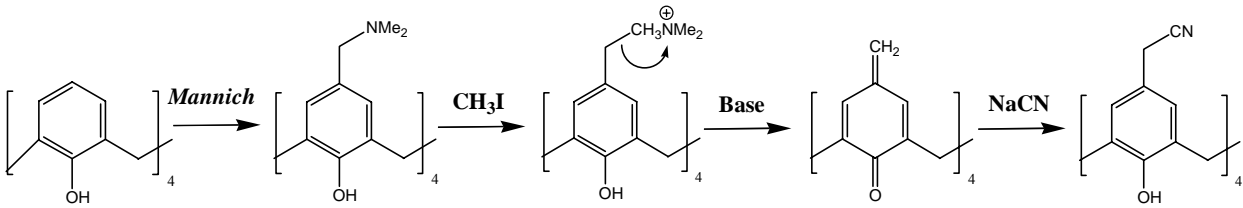


Abb. 74: Synthese des Tetra(cyanomethyl)calix[4]arenes nach der *p*-Chinonmethid-Methode

Experimentale Daten zur Empfindlichkeit dieser Substanz beim Einsatz als Lackmaterial in der EBL liegen bisher aus Gründen der Projektplanung noch nicht vor.

Aus toxikologischen und ökologischen Gründen ist der Einsatz von wasserlöslichen Lackmaterialien in der Halbleiterindustrie ein vieldiskutierter Ansatz¹⁸². Im Zuge dessen wurde das wasserlösliche *para*-Sulfonatocalix[4]aren als mögliches, nichtpolymeres Lackmaterial mit erhöhter Umweltfreundlichkeit angedacht. Es konnten mit diesem Material bisher keine brauchbaren Schichten erzeugt werden, da die Benetzung des Substrates mit der wässrigen Lacklösung nur unzureichend ist. Ein Aufschleudern des Lackes ist daher mit angewandter Vorgehensweise nicht möglich.

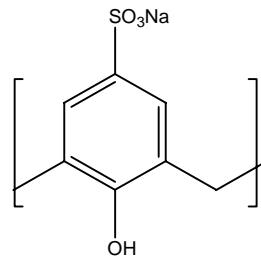


Abb. 75: Struktur des wasserlöslichen *p*-Sulfonatocalix[4]arenes

5.2.3 Modifikation des „lower rims“ der Calixarene

Am „lower rim“ des Calixarenes steht in Form der phenolischen Hydroxylgruppe schon *a priori* eine Funktionalität zur Verfügung. Diese leicht derivatisierbare Gruppe kann, unter Verwendung genügend reaktiver Derivatisierungsreagenzien, zur Bildung einer Vielzahl von Ethern und Estern verwandt werden.

In einem ersten Evaluationsschritt wurde daher unter Verwendung des reaktiven Silylierungsreagenzes *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid¹⁸³ in allen Positionen des Calix[*n*]arenes gebildeten Trimethylsilylether¹⁷⁹ aller drei Ringgrößen dargestellt. Hierdurch sollte sowohl die Löslichkeit erhöht, als auch eine verbesserte Adhäsion der Lackschicht auf dem Substrat erreicht werden. Effekte werden bei diesen Derivaten auch in Bezug auf die Ätzstabilität erwartet. Die entsprechenden Studien hierzu werden in Abschnitt 5.3 diskutiert.

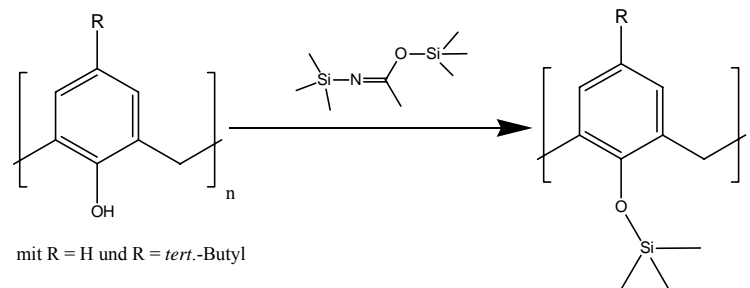


Abb. 76: Synthese der vollständig vorsilylierten Calixarenderivate

Diese Silylether können sehr leicht in Dichlormethan gelöst werden und ergeben gute Schichtqualitäten bis hin zu Schichtdicken von 500 nm. Wie aus Abbildung 77 ersichtlich ist, kann bei Verwendung des vollständig silylierten zyklischen Octameres eine signifikante Steigerung der Empfindlichkeit erreicht werden. Das Verhalten des entsprechenden Hexamers und Tetramers unterscheidet sich stark von dem der unsilylierten Zyklen. Während die unsilylierten Calixarene deutlich zu unterscheidende Empfindlichkeiten aufweisen, liegen die Kontrastkurven im Falle der silylierten Derivate nahezu übereinander.

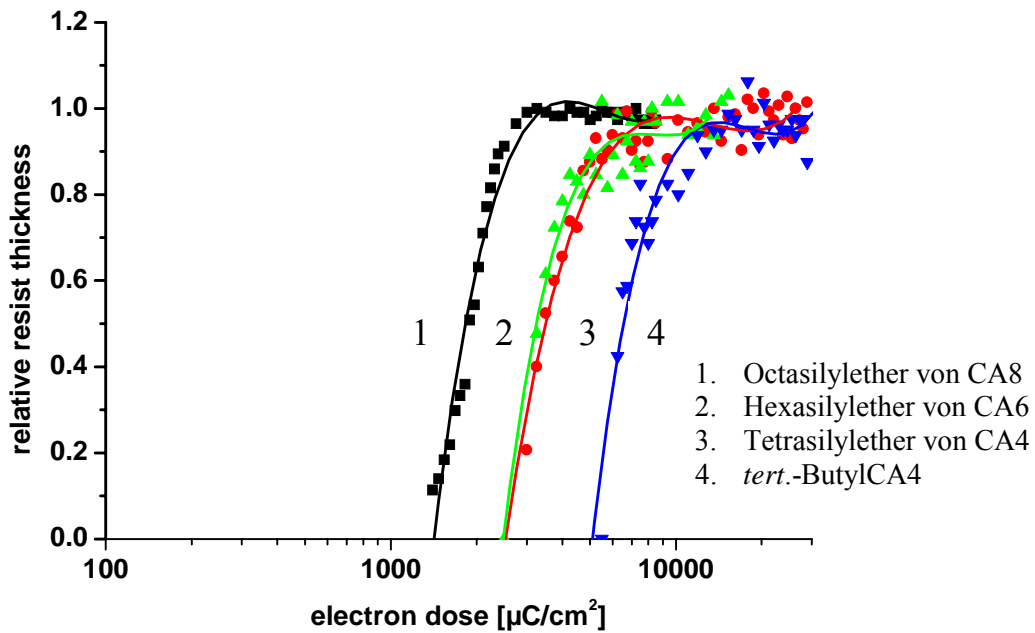


Abb. 77: Vergleich der Kontrastkurver aller Silyletherderivate [25 kV]

Eine weitere beliebte siliziumhaltige Schutzgruppe in der organischen Chemie ist die TBDMS-Gruppe (*tert.*-Butyltrimethylsilyl-Gruppe)¹⁸⁴. Diese zeichnet sich, verglichen mit der Trimethylsilyl-Gruppe, durch einen höheren sterischen Anspruch aus. Um einen Vergleich der Ätzstabilität verschiedener Silylether vornehmen zu können, wurde ein entsprechend vollständig vorsilyliertes Tetra(TBDMSoxy)-calix[4]aren (siehe Abb. 78) dargestellt. Die vergleichenden Studien zur Ätzstabilität sind noch nicht abgeschlossen.

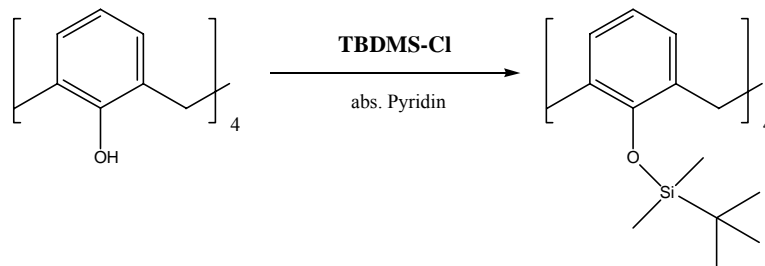


Abb. 78: Synthese des Tetra(TBDMSoxy)calix[4]arens

Alkylether der Calixarene können in guten Ausbeuten und vollständigem Derivatisierungsgrad durch Reaktion von Alkylhalogeniden mit den phenolischen Hydroxylgruppen in Gegenwart von Natriumhydrid erhalten werden⁵. Als

Modellsubstanz für diese Gruppe der Alkyloxycalixarene diene das Tetraallyloxycalix[4]aren (siehe Abb. 79). Durch Einführung einer Doppelbindung steht eine zusätzliche Funktionalität zur Verfügung, welche sich potentiell beim Belichtungsprozess beteiligen kann. Die Ergebnisse der diesbezüglichen Belichtungsreihen zeigten, wie schon erwähnt, eine erhebliche Steigerung der Empfindlichkeit um fast eine Größenordnung durch Einführung der olefinischen Doppelbindungen ins Calixarenmolekül.

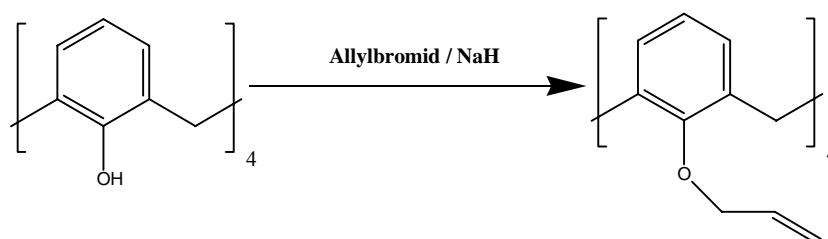


Abb. 79: Synthese des Tetraallyloxycalix[4]arenes

Neben der Bildung von Ethern ist auch die Bildung von Estern möglich. Hierzu sind als reaktive Reagenzien sowohl Säureanhydride, als auch Säurechloride denkbar. Welche reaktive Funktionalität zur vollständigen Derivatisierung aller vier Positionen im Calix[4]aren führt, hängt stark von der eingesetzten Säurestruktur ab. Im Falle des entsprechenden Essigsäureesters war eine vollständige Derivatisierung unter Verwendung von Essigsäureanhydrid und katalytischen Mengen von *para*-Toluensulfonsäure problemlos möglich¹⁷⁹. Dagegen war zur Darstellung der Halogenessigsäureester die Anwendung der entsprechenden Säurechloride notwendig. Hierbei bestand die Gefahr auch das *para*-Acetylderivat zu erhalten¹⁸⁵. Bei der angewandten Reaktionsführung war dies aber, in Übereinstimmung mit der Literatur, nicht zu beobachten. Auf diesem Wege wurde, unter vollständiger Modifikation, sowohl das Bromacetyloxy- als auch das Iodacetyloxyderivat des Calix[4]arens dargestellt. Dabei erwies sich vor allem die Synthese des in der Literatur bisher nicht beschriebenen Tetra(iodacetyloxy)calix[4]arens als nicht unproblematisch.

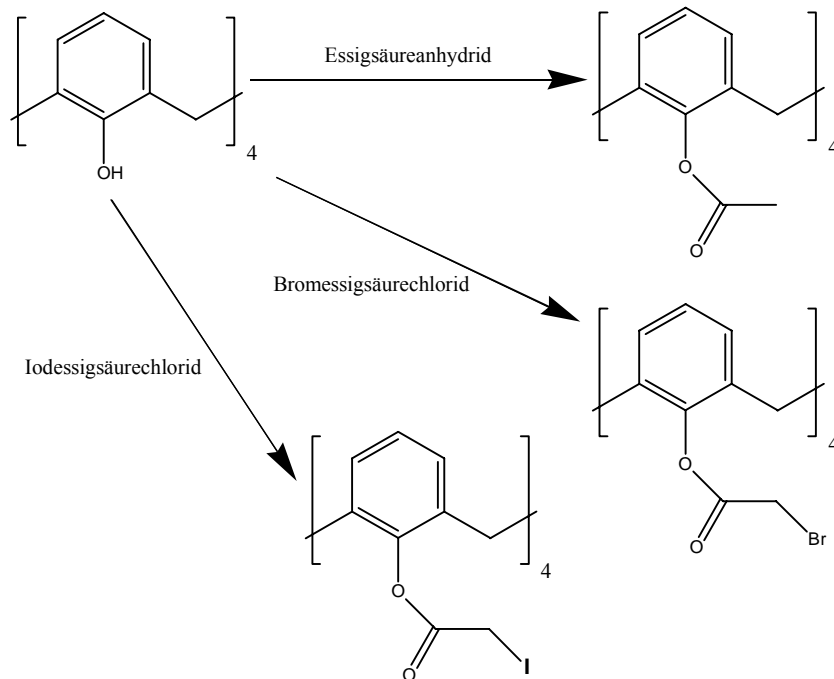


Abb. 80: Synthese der Esterderivate des Calix[4]arenes

Besonders interessante Ergebnisse liefert der Vergleich der Belichtungsstudien der evaluierten Ester. Wie aus der Abbildung 81 ersichtlich, kann die Empfindlichkeit durch die Verwendung dieser Derivate gegenüber dem underivatisiertem Calix[4]aren in allen Fällen gesteigert werden. Der formale Austausch eines Wasserstoffatoms in den Acetyloxy-Resten durch Brom steigert erstaunlicherweise die Empfindlichkeit um einen Faktor vier. Das Tetraallylcalix[4]aren liegt in seiner Empfindlichkeit genau zwischen diesen beiden Acetylderivaten. Für das Tetra(bromacetyloxy)calix[4]aren konnte eine Flächendosis von $1,5 \text{ mC/cm}^2$ ermittelt werden¹⁸⁶. Für das Tetra(iodoacetyloxy)calix[4]aren konnten aus Zeitgründen noch keine experimentellen Daten zur Empfindlichkeit erhalten werden.

Beachtlich war auch der Vergleich der Schichtqualitäten der Esterderivate. Das Tetraacetyloxy-calixaren löst sich zwar gut in Dichlormethan, bildet aber eine mikrokristalline Schicht aus vielen kleinen verteilten Einzelkristallen auf dem Substrat aus und ist daher zur Strukturierung nicht geeignet. Das bromhaltige Derivat zeigte schlechte Löseeigenschaften, führte aber zu einem zwar dünnen, aber sehr homogenen Film.

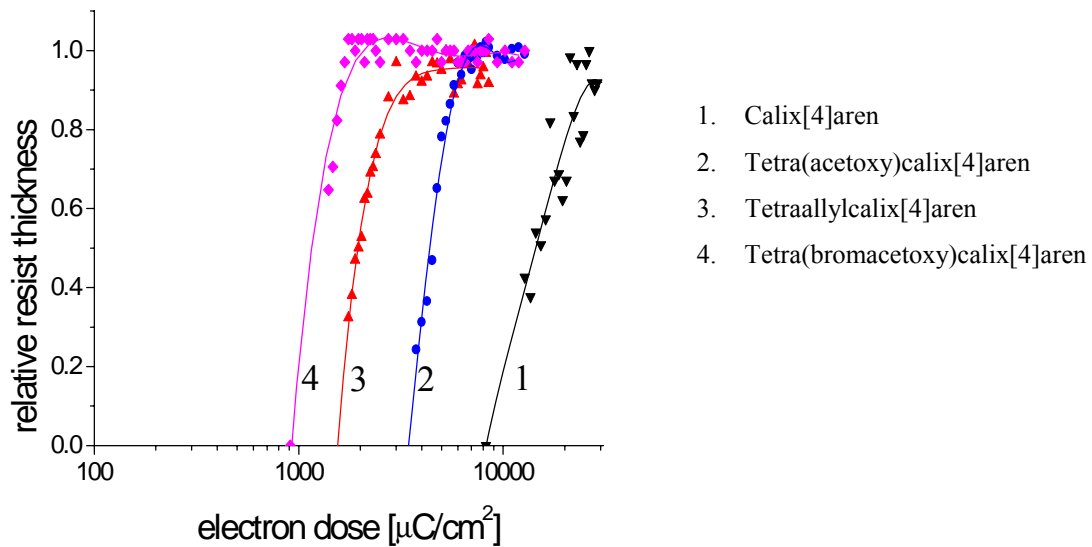


Abb. 81: Vergleich der Kontrastkurven der Esterderivate [25 kV]

Auf Grund der schlechten Löslichkeit im zur Schichtherstellung verwandten Lösemittel Dichlormethan konnten vom Bromacetoxy-Derivat nur sehr dünne Schichten (35 nm) präpariert werden. Die Fähigkeit zur Hocho Auflösung wurde durch Belichten (bei 30 kV) eines Musters aus Punktstrukturen (Punktdurchmesser 21 nm) demonstriert (siehe Abb. 82).

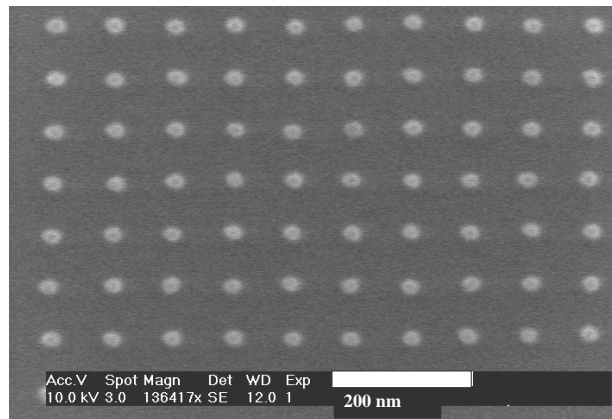


Abb. 82: Punktstrukturen erzeugt mittels Tetra(bromacetoxy)calix[4]aren als Lack [Dicke der Lackschicht 35 nm; Belichtung: 50 fC/dot@30kV, 56 pA; Entwicklung: 12 s MIBK; Durchmesser der Punktstruktur: 21 nm; Strukturwiederholung: 80 nm]

5.2.4 Resorcinarene und heteroatomhaltige Calixarene

Interessant war nun auch die Fragestellung der in Bezug auf die Empfindlichkeiten zu beobachtenden Unterschiede beim Übergang von den Calixarenen zu den strukturell verwandten Stoffklassen der Resorcinarene und heteroatomhaltigen Calixarene. Das zur ersten Testung der Resorcinarene angewandte *C*-Methylresorcinaren zeigte eine sehr gute Löslichkeit in MIBK. Somit war die Schichterzeugung wesentlich unproblematischer als bei den Calix[*n*]aren-Grundkörpern. Die ermittelte Flächendosis von 15 mC/cm² (bei 25 kV) lag aber deutlich höher als bei hiermit vergleichbaren Calixarenstrukturen. Auf Grund dieser Tatsache wurde von einer weiteren Evaluation von Resorcinderivaten abgesehen.

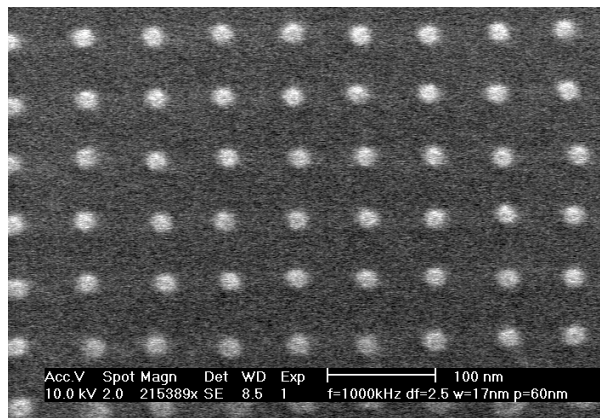


Abb. 83: Punktstrukturen erzeugt mittels *C*-Methylresorcinaren als Lack [Belichtung: Dosis: 65 fC/dot@30 kV, 65 pA; Durchmesser der Punktstruktur: 17 nm]

Einen einfachen Zugang zu heteroatomhaltigen Calixarenen wurde von der Arbeitsgruppe um Miyano¹⁸⁷ beschrieben. In einer einstufigen Reaktion kann in zufriedenstellenden Ausbeuten *tert.*-Butylthiacalix[4]aren dargestellt werden, in dem man *tert.*-Butylphenol mit elementarem Schwefel in Gegenwart einer Base (NaOH) erhitzt. Der bei dieser Reaktion entstehende Schwefelwasserstoff muss kontinuierlich dem Reaktionsgleichgewicht entzogen werden (siehe Abb. 84).

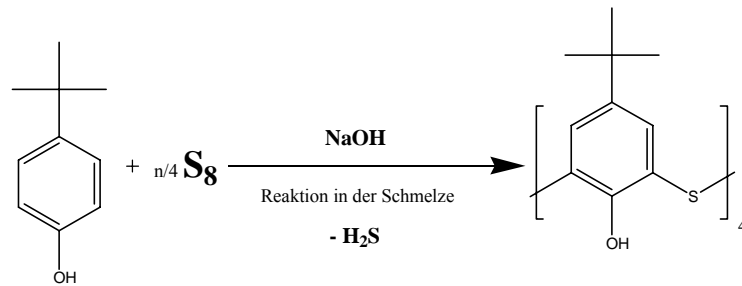


Abb.84: Synthese des Thiacalix[4]arens

Durch den formalen Austausch der Methylenbrücke durch die dazu isoelektronische Thioether-Verbrückung wird eine Erhöhung der Molekülmasse erreicht. Desweiteren führen die elektronischen Eigenschaften des Schwefels zur Möglichkeit der selektiven Oxidation in Brückenposition unter Erhalt von Sulfinyl- bzw. Sulfonylcalix[4]arenen¹⁸⁸. Unter der Annahme, dass bei der durch die Belichtung induzierte Vernetzung der Moleküle, die Brücken in den Calixarenen aufgebrochen und anschließend neu geknüpft werden, kann es von Interesse sein, eine gute Abgangsgruppe in Brückenposition vorzubilden. Diese Voraussetzung ist bei Verwendung des Sulfonylcalixarenes gegeben, da in diesem Molekül eine SO₂-Gruppierung in der Brückenposition vorgebildet ist. Die Durchführung vergleichender Belichtungsstudien mit beiden Substanzen kann somit auch Einsicht in den ungeklärten Vernetzungsmechanismus während der Belichtung geben. Experimenteller Daten hierzu stehen noch aus.

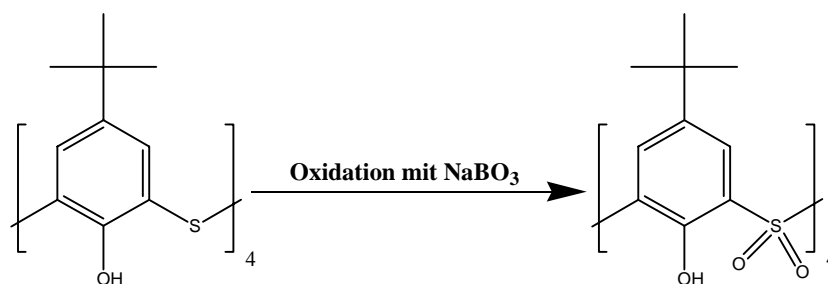


Abb. 85: Synthese des Sulfonylcalix[4]arens

Siliziumhaltige Verbindungen sind in der Nanotechnologie interessant, da sie meist gute Adhäsion auf der Substratoberfläche gewährleisten und sich durch erhöhte

Ätzstabilität auszeichnen. Aus diesem Grund sind Silacalixarene^{189,190} weitere interessante Zielstrukturen bei der Entwicklung neuer nicht-polymerer Lackmaterialien. Eine einstufige Synthese dieser Struktur im Sinne der Calixarensynthese ist nicht gangbar. Auf Grund der schnellen Reaktion von lithiumorganischen Verbindungen mit Me_2SiCl_2 wird dieser Syntheseweg zur Darstellung gewählt. Eine einstufige Reaktion ist aber auch auf diesem Weg nicht durchführbar, da Methoxysubstituenten bei Lithierungen aromatischer Ringe zwar stark *ortho*-dirigierend sind, diese Stabilisierung aber nicht ausreichend zur Bildung von Dianionen ist. Daher muss ein mehrstufiger Weg gewählt werden (siehe Abb. 86). Experimentelle Ergebnisse zur Empfindlichkeit und Ätzresistenz dieser Verbindung liegen aus Gründen der Projektdurchführung noch nicht vor.

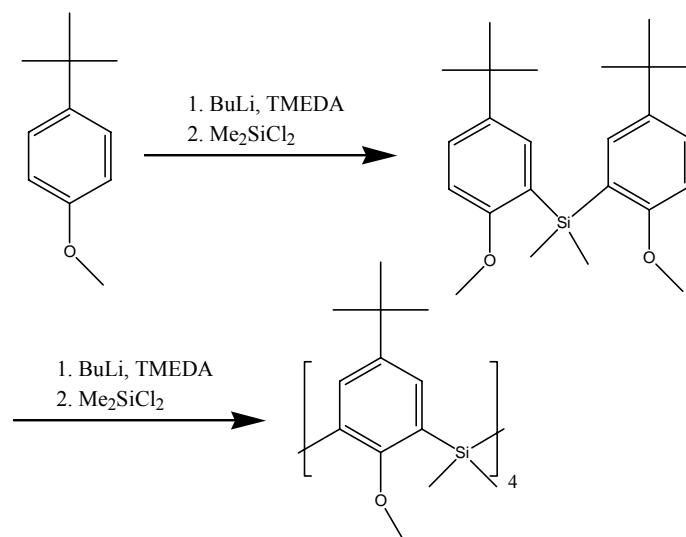


Abb. 86: Synthese des tert.-Butyl-silacalix[4]arens

5.3 Studien zur Ätzresistenz

Beim Ätzvorgang werden die durch die Belichtung und Entwicklung des Lackes erhaltenen Strukturen in eine darunter liegende Schicht übertragen. Hierzu wird, je nach angewandtem Ätzverfahren, die Oberfläche des Festkörpers mit chemischen Reagenzien oder Teilchen hoher kinetischer Energie abgetragen. Man unterscheidet somit nasschemisches und physikalisches Ätzen. Ein Verfahren, das versucht die hohe Selektivität des chemischen Ätzens mit den verbesserten lateralen Auflösungen des

physikalischen Ätzens verbindet, ist das Reaktive Ionenätzen (RIE). Bei dieser Methode führt der Ätzangriff der hierbei im Plasma entstehenden reaktiven Teilchen zu einer hohen Selektivität bei hoher Ätzrate und Entstehung von senkrechten Wandprofilen.

Um Strukturen im Bereich weniger Nanometer erfolgreich erzeugen zu können, bedarf es sehr geringer Schichtdicken des angewandten Lackmaterials. Es verwundert daher nicht, dass die Ätzresistenz von entscheidender Bedeutung bei der Übertragung der Strukturen in das Substrat ist. Die Selektivität eines direkten Ätzprozesses in einem CHF_3/CF_4 -Plasma mittels Calixarenderivaten wird in der Literatur^{170,174} mit einer Selektivität von 1:1 bis 2:1 berichtet. Unter Verwendung eines Ätzplasmas aus CHF_3/O_2 wurde für einen strukturierten Tetraallylcalix[4]aren-Lackes eine Selektivität von 2:1 bei der direkten Strukturübertragung in Silizium ermittelt¹⁸⁶. Die Ätzstabilität des Tetraallylcalix[4]arens ist somit höher, als bei der Verwendung des in der EBL üblichen PMMA. Durch Verwendung der dünnen Lackschichten ist aber eine Strukturübertragung nicht möglich.

Auf Grund dieser Problematik muss zur Übertragung von hochaufgelösten Strukturen an die Verwendung eines Bilayer-Prozesses gedacht werden (siehe hierzu Kapitel 5.4), in dem das Calixaren als Toplayer zur Strukturierung dient. Hierzu musste die Ätzresistenz der Lacke gegenüber reinem Sauerstoffplasma evaluiert werden. In den umfassenden Studien wurden das Ätzverhalten von Tetraallylcalix[4]aren, in der Gasphase silyliertem Tetraallylcalix[4]aren und dem vollständig vorsilylierten Tetra(trimethylsilyloxy)calix[4]aren verglichen. Die entsprechende Ätzresistenz wurde für alle drei Lacksysteme sowohl im unbelichteten, als auch im belichteten Zustand bestimmt. Die zugrundeliegenden Prozesse werden in Abbildung 87 dargestellt.

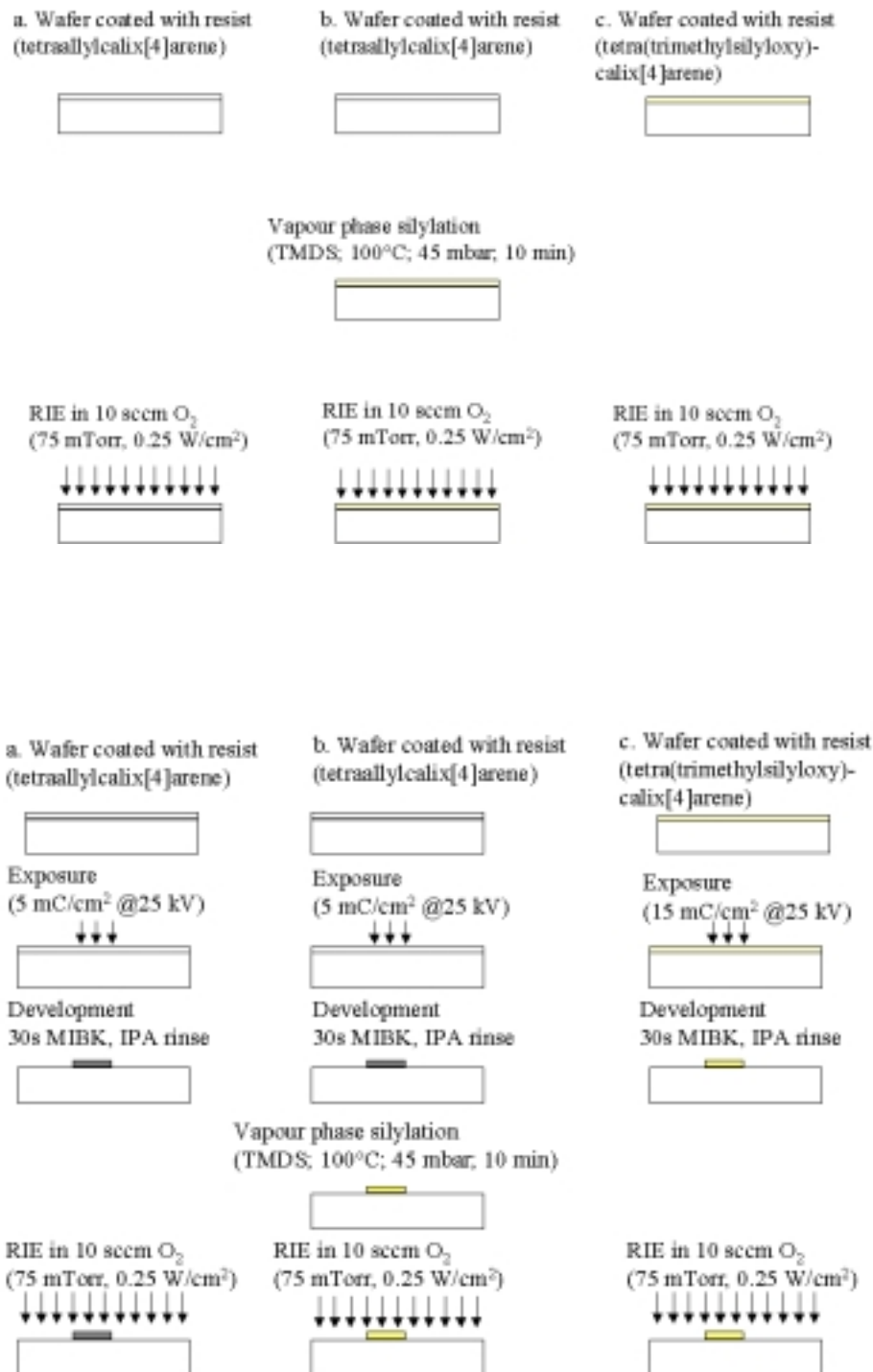


Abb. 87: Prozessschemata zur Evaluation des Ätzverhaltens von Tetraallylcalix[4]aren (a, b) und Tetra(trimethylsilyl)calix[4]aren (c) im unbelichteten (oben) und im belichteten (unten) Zustand unter Verwendung eines Ätzplasmas aus O_2

Eine oft eingesetzte Methode zur Erhöhung der Ätzresistenz gegenüber Sauerstoffplasma ist ein Silylierungsschritt, bei dem siliziumhaltige Gruppierungen in

die Moleküle der Lackschicht eingebracht werden. Besonders stabil sind hierbei Si-O-Bindungen, welche problemlos durch Reaktion eines Silylierungsreagenzes mit Hydroxylgruppen des Lackmaterials erzeugt werden können^{191,192,193}. Die im vorliegenden Fall zu diesem Zweck eingesetzte Gasphasensilylierung¹⁹⁴ erfolgt im Lithographieprozess nach dem Belichten und Entwickeln der Lackstruktur. Durch diesen zusätzlich Prozessschritt kann die Ätzresistenz gewöhnlicher Lacke erheblich erhöht werden. Als Silylierungsreagenz wurde Tetramethyldisilazan (TMDS) verwendet. Das Vorhandensein einer freien Hydroxylgruppe in der chemischen Struktur des Lackmaterials ist notwendig, um diesen Prozess gemäß Abbildung 88 durchführen zu können.

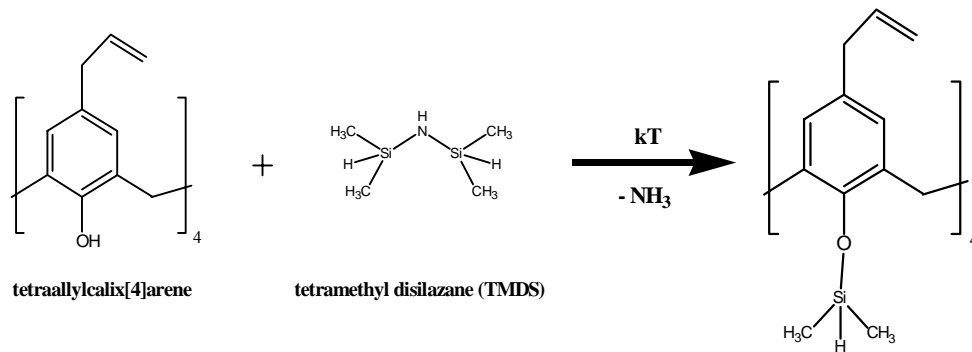


Abb. 88: Mechanismus der Gasphasensilylierung mittels TMDS

Der Wafer wird hierzu in einer speziellen Apparatur (siehe Abb. 89) auf einer beheizten Platte unter Verwendung einer Membranpumpe evakuiert. Beim Öffnen des Ventiles zur Vorratskammer stellt sich in der evakuierten Reaktionskammer der Sättigungsdampfdruck des Silylierungsreagenzes ein. Hierdurch kann die beschriebene Reaktion mit dem Lackmaterial stattfinden.

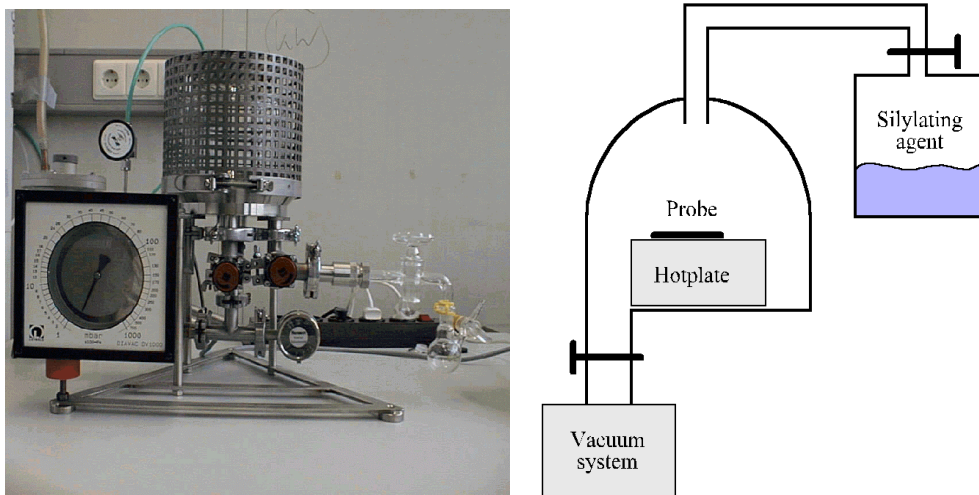


Abb. 89: Apparatur zur Gasphasensilylierung belichteter und entwickelter Lackstrukturen

In Abbildung 90 ist jeweils die verbleibende Lackdicke der drei unterschiedlichen Lackschichten im zeitlichen Verlauf des Ätzvorganges und der entsprechende Ätzabtrag aufgetragen. Im unbelichteten Fall (linkes Diagramm) beobachtet man im Fall der Tetraallylcalix[4]arenschicht einen Ätzabtrag von 2,5 nm/s. Führt man vor der Ätzung noch die oben angeführte Gasphasensilylierung durch, so reduziert sich der Ätzabtrag im Sauerstoffplasma auf 0,3 nm/s. Auffallend ist die raue Oberfläche nach durchgeführter Gasphasensilylierung. Auch lässt sich in diesem Fall beobachten, dass der Ätzabtrag nach etwa 1 min Ätzung signifikant stärker wird und dem unsilylierten Fall gleich kommt. Es liegt daher der Schluss nahe, dass die Gasphasensilylierung nicht alle Hydroxylgruppen des Calixarenes erreicht und nur in die obere Schicht des Lackes einzudringen vermag. Das synthetisch vollständig vorsilylierte Tetrakis(trimethylsilyloxy)calix[4]aren zeigt praktisch keinen Ätzabtrag. Eine Silylierung führt bei unbelichteten Filmen somit im allgemeinen zu einer Erhöhung der Ätzresistenz. Die Verwendung des vollständig vorsilylierten Calixarenderivats erspart aber den zusätzlichen Schritt der Gasphasensilylierung.

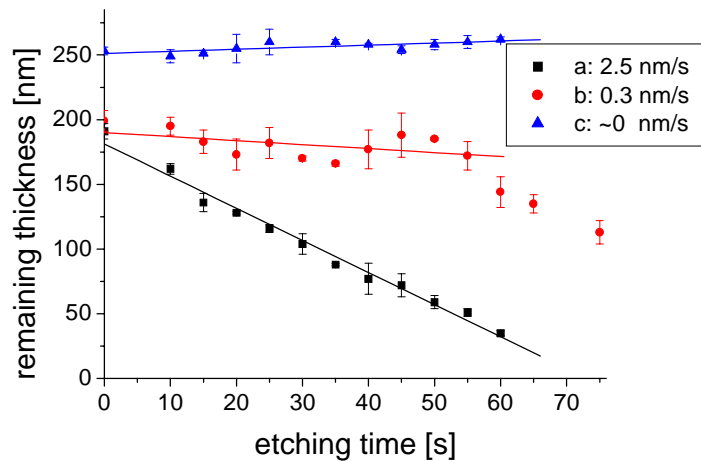
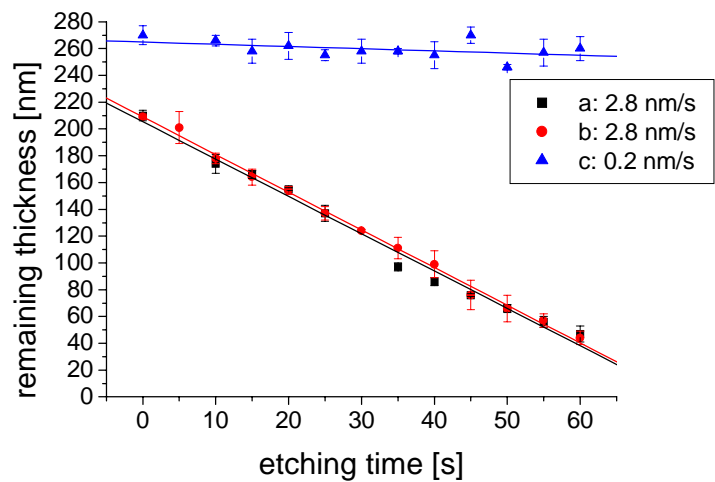


Abb. 90: Ätzabtrag der evaluierten Prozesse im unbelichteten (links) und im belichteten (rechts) Zustand.



Die Betrachtung unbelichteter Filme und ihrer Ätzresistenzen ist für die praktische Anwendung bei Negativlacken ohne Interesse. Der Vergleich des unbelichteten mit dem belichteten Fall führte aber zu erstaunlichen Einblicken in den Mechanismus dieses Prozesses. Der Tetraallylcalix[4]aren-Film zeigt in beiden Fällen nahezu den gleichen Ätzabtrag. Nach erfolgter Gasphasensilylierung waren klare Unterschiede zwischen den beiden Prozessen erkennbar. Konnte dieser zusätzliche Prozessschritt im unbelichteten Fall noch zu einer deutlichen Erhöhung der Ätzresistenz beitragen, liegt im belichteten und entwickelten Fall der Ätzabtrag beim gleichen Wert wie im Falle des unsilylierten Calixarenderivates. Die Silylierung zeigt nach erfolgter Belichtung keine Wirkung mehr. Diese Tatsache lässt den Rückschluss zu, dass die Hydroxylgruppen in den Vernetzungsprozess bei der Belichtung involviert sind und somit nach Belichtung nicht mehr zur Reaktion mit dem

Silylierungsreagenz erreichbar sind. Das vorsilylierte Calixarenderivat zeigt auch im belichteten Fall nur einen minimalen Ätzabtrag von 0,2 nm/s. Daraus lässt sich folgern, dass die Si-O-Bindung bei der Belichtung nicht in den Verküpfungsprozess einbezogen wird. Das vor Prozessierung silylierte Tetrakis(trimethylsilyloxy)-calix[4]aren zeigt somit das Potential zur Anwendung als Toplayer in Bilayerprozessen.

5.4 Bilayer Systeme

Der Bilayerprozess vereint das Potential zur Hochauflösung geeigneter dünner Lackschichten, mit der Möglichkeit zur Strukturübertragung über die ausreichende Ätzresistenz dicker Lackschichten. Hierzu sind nach der Belichtung zwei Ätzschritte notwendig. Im ersten Schritt wird mittels eines reinen Sauerstoffplasmas die hochaufgelöste Struktur des durch eine Silylierung ätzresistenten Toplayers in den sogenannten Bottomlayer übertragen. Dieser, nun strukturierte, dicke Bottomlayer wird im zweiten Schritt dazu benutzt, um z.B. mit Hilfe eines $\text{CH}_n\text{F}_{4-n}$ -haltigen Plasmas die Struktur ins Substrat zu übertragen.

Um das Potential des vorsilylierten Calixarenderivates als Toplayer in einem solchen Bilayerprozess zu demonstrieren, wurde, ohne auf eine Optimierung der Prozessparameter einzugehen, unter Verwendung eines handelsüblichen Novolakes als Bottomlayer, eine diesbezügliche Prozessierung vorgenommen. In Abbildung 91 ist das Resultat der erfolgreichen Übertragung eines Linienmusters in Silizium über einen solchen Bilayer-Prozess zu sehen. Hierzu wurde auf einem 780 nm dicken Novolak-Film eine 140 nm dicke Schicht des vorsilylierten Calixarenderivates aufgebracht. Nach Prozessierung konnte eine Strukturtiefe im Silizium von 600 nm gemessen werden¹⁸⁶. Sind die Strukturen in diesem frühen Beispiel noch relativ großdimensional, konnte in Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Leica (Jena) demonstriert werden, dass mit dieser Technik prinzipiell ebenfalls Hochauflösung erreicht werden kann. Ebenfalls wurde im Rahmen dieser Kooperation die Fähigkeit dieser Systeme zur hochauflösenden Strukturierung über Niederenergie-EBL gezeigt.

Die Parameter der Prozessierung benötigen aber noch einige Anstrengung hinsichtlich ihrer Optimierung.

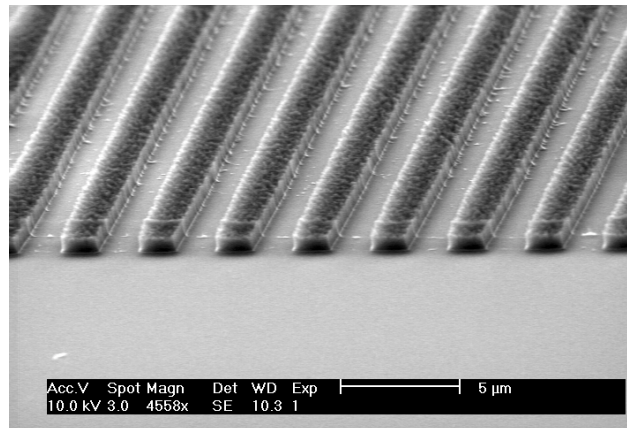


Abb. 91: Eine in Silizium übertragene Linienstruktur mittels des Bilayer Systems Novolak/Tetra(trimethylsilyloxy)calix[4]aren [Dicke des bottomresist: 780 nm; Dicke des topresist: 140 nm; Ätzschritt 1: O₂-Plasma; Ätzschritt 2: 45 sccm CHF₃/3 sccm O₂; Linienbreite: 1,3 µm; Ätztiefe: 600 nm in das Si-Substrat]

5.5 Verstärkte Lackmaterialien

5.5.1 Chemische Verstärkung

Das Konzept der chemisch verstärkten Lacke¹⁹⁵ (CAR; chemical amplified resist) wird mit großem Erfolg im Bereich der polymeren Lacksysteme verwandt. Neben dem strukturgebenden funktionellen Polymer wird dem Lacksystem hierbei eine photoaktive Verbindung zugegeben. Meist handelt es sich um eine kovalente oder ionische Verbindung, welche bei der Bestrahlung gespalten wird und dabei eine starke Säure freisetzt. Man spricht daher in Bezug auf die photoaktive Verbindung auch von einem PAG (photo acid generator). Der PAG katalysiert nach Bildung der Säure in einem anschließenden Heizschritt, dem sogenannten PEB (post exposure bake) am eigentlichen Lackmaterial Reaktionen, welche, je nach Prozess, zur Quervernetzung oder Bindungsspaltung führen. Auf Grund der katalytischen Wirkung haben schon geringe Mengen an PAG starke Veränderungen am Lackmaterial zur Folge und führen so zu hohen Belichtungsempfindlichkeiten.

Die eingangs erwähnte strukturelle Verwandtschaft zwischen den polymeren Novolaken und den zyklischen Calixarenen führte zur Überlegung, allgemein gebräuchliche Techniken zur chemischen Verstärkung von Novolaksystemen auf Calixarenderivate zu übertragen. Ausgangspunkt sollte das kommerziell erhältliche, auf Epoxy-Novolak basierende, CAR-System EPON SU-8[®] dienen. Dieses Epoxyharz wurde 1989 von IBM patentiert und wird heute von mehreren Herstellern¹⁹⁶ vertrieben. Das Lacksystem besteht aus drei Komponenten (Lack, Lösemittel und PAG), welche von den Herstellern in verschiedenen Konzentrationen gebrauchsfertig gemischt bezogen werden können.

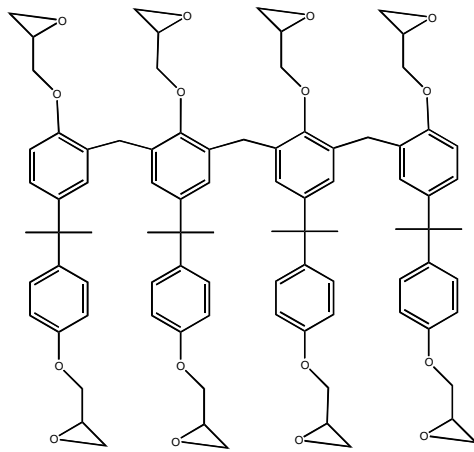
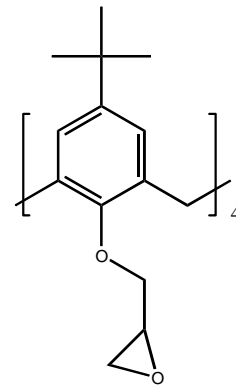
Epoxy-Novolak **SU-8**Tetra(oxiran-2-ylmethoxy)-
tert.-butylcalix[4]aren

Abb. 92: Vergleich der Strukturen des polymeren SU-8 mit TOMCA4

Zur Generierung des Tetra(oxiran-2-ylmethoxy)-tetra-*tert.*-butylcalix[4]arens (TOMCA4) wurde zuerst versucht racemisches (\pm)-2-Chlormethyloxiran (Epichlorhydrin) mit der phenolischen Hydroxylgruppe über eine für Veretherungen übliche Umsetzung mit Natriumhydrid als Reagenz zur Reaktion zu bringen. Dies führte jedoch zu uneinheitlichen Produkten unter teilweiser Ringöffnung. Aus diesem Grund wurde ein alternativer Weg beschritten¹⁹⁷. Wie aus Abbildung 93 ersichtlich, wurde bei diesem synthetischen Ansatz Cäsiumchlorid als Reagenz dem üblicherweise angewandten Natriumhydrid vorgezogen. Das Produkt konnte mit dieser Methode in guten Ausbeuten und vollständigem Derivatisierungsgrad erhalten

werden. Von der Verwendung des in der Literatur^{197,198} empfohlenen Glycidyltosylates als Reagenz wurde aus ökonomischen Gründen abgesehen. Neri et al.¹⁹⁸ konnten das Produkt in einer ähnlichen Synthese in drei Konformationen [parial-cone (24%), 1,2-alternate (18%), 1,3-alternate (43%)] isolieren. In der vorliegenden Arbeit wurde auf die Auftrennung dieser Konformationen verzichtet, da kein konformativ bedingter Effekt auf den Polymerisationsvorgang bei der Prozessierung zu erwarten war.

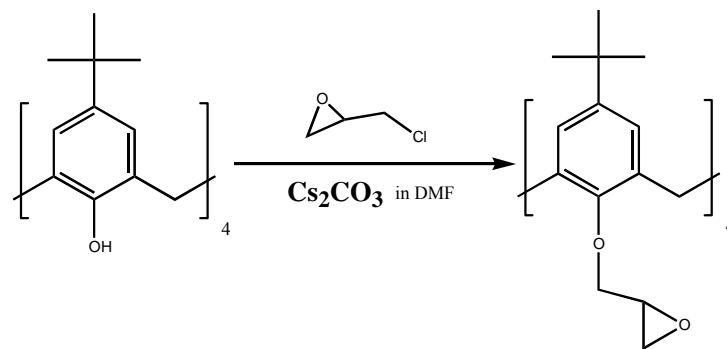


Abb. 93: Synthese des Tetra(oxiran-2-ylmethoxy)-tetra-*tert.*-butylcalix[4]arenes (TOMCA4)

Analog zur Chemie des SU-8-Lacksystems wird für die Prozessierung der im folgenden ausgeführte Mechanismus angenommen. Während der Belichtung wird aus dem zugegebenen Triphenylsulfoniumhexafluorantimonat die starke Hexafluorantimonsäure gebildet (siehe Abb. 94). Durch elektronische Anregung aus dem Singulettzustand heraus entsteht dabei zunächst ein Arylradikal, welches mit aliphatischen Gruppen des Lackes unter Bildung einer starken Säure weiterreagieren kann. Im anschließenden Heizschritt (PEB) kommt es zur säurekatalysierten Ringöffnung des Oxirans unter Bildung eines Carbokations, welches im folgenden polymerisiert (siehe Abb. 95).

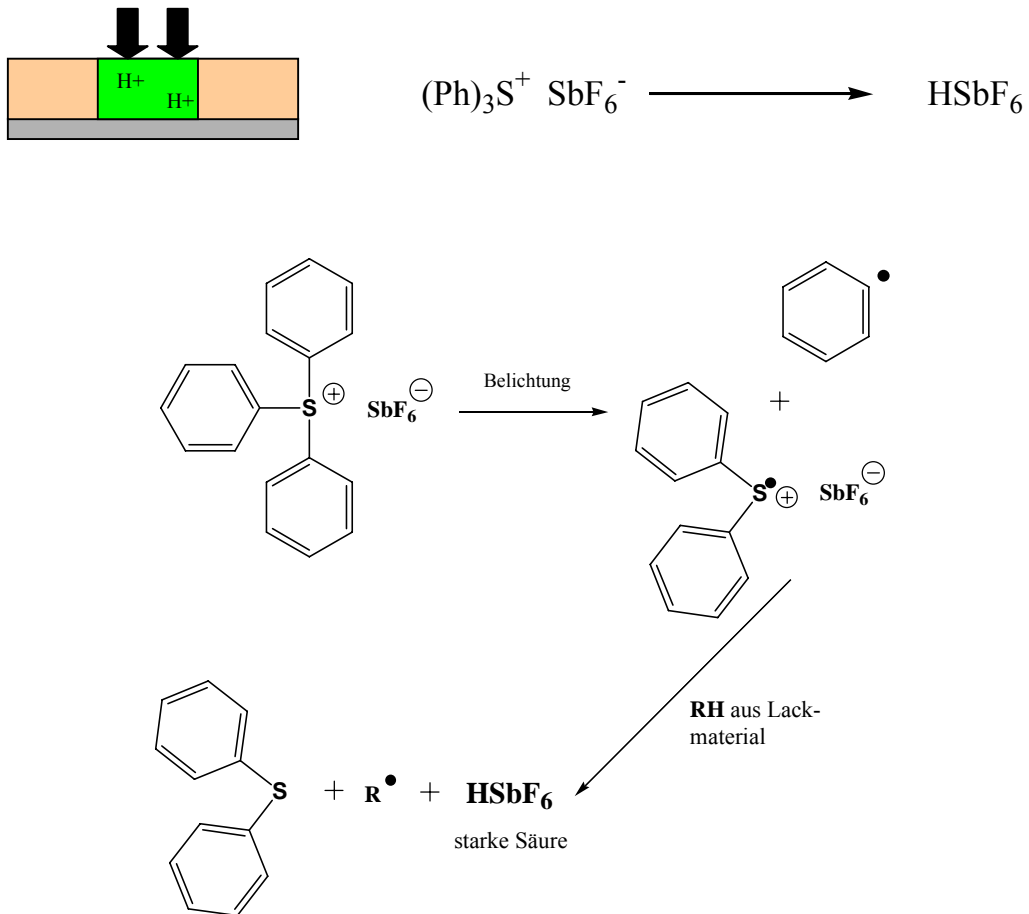
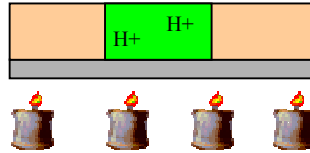
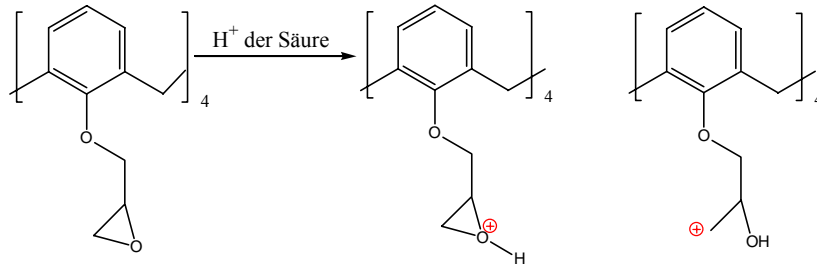


Abb. 94: Mechanismus der Bildung der Säure während des Belichtungsvorgangs

PEB

Bildung des Carbokations:



Polymerisationsprozess:

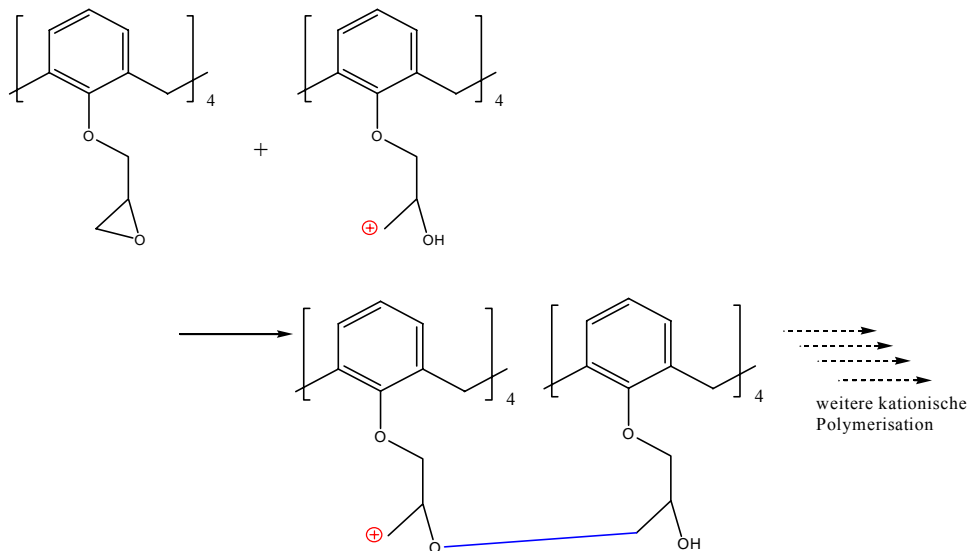


Abb. 95: Mechanismus der säurekatalysierten Polymerisation des Lackmaterials während des post exposure bake (PEB)

Die Polymerisation kann in Bezug auf das Calixaren nun sowohl, wie gewünscht, intermolekular, als auch intramolekular ablaufen. Das sich die selbe Problematik auch im Fall des Epoxyharzes ergibt, wird hier nicht davon ausgegangen, dass sich diese Tatsache negativ auf die Eigenschaften des Lackmaterials auswirkt. Um diesen Einfluss studieren zu können, müssen Calixarene hergestellt werden, die definiert nur einen, zwei oder drei Oxiranreste tragen. Die resultierende Empfindlichkeit und

Auflösung sollten mit den hier gewonnenen Erkenntnissen verglichen werden. Hierauf wurde aber in Hinblick auf die günstigen Eigenschaften, die mit dem vollständig derivatisierten Calix[4]aren erhalten wurden, vorerst verzichtet.

Die Empfindlichkeit des TOMCA4 liegt ohne Zusatz von PAG im Bereich des Tetraallylcalix[4]arens. Wie aus Abbildung 96 ersichtlich, steigert der Zusatz von PAG die Empfindlichkeit um zwei Größenordnungen. Die Empfindlichkeit eines solchen neuartigen nichtpolymeren CAR ist somit um drei Größenordnungen gegenüber dem underivatisierten *tert.*-Butylcalix[4]aren erhöht. Somit wird durch Anwendung dieses Konzepts das eingangs formulierte Ziel, die Empfindlichkeit der Calixaren-Lacksysteme um drei Größenordnungen zu erhöhen, erreicht.

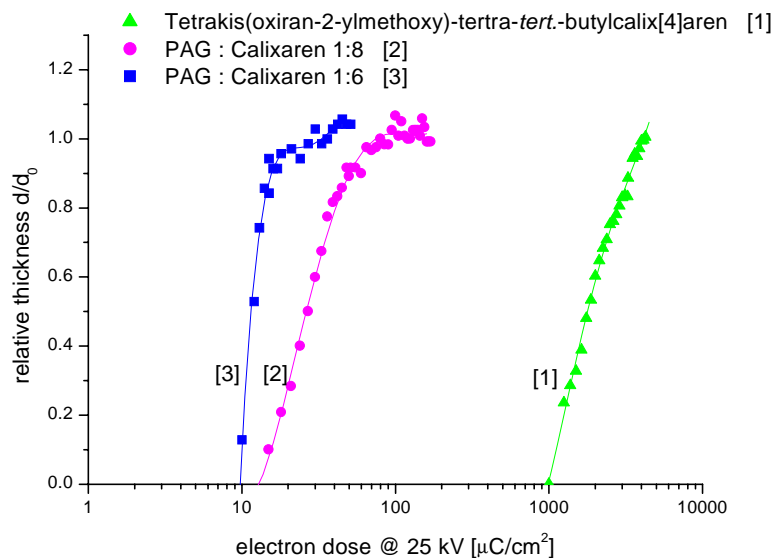


Abb. 96: Vergleich der Kontrasturven unter Zugabe verschiedener Mengen des PAG zu TOMCA4

Wie die Nanostrukturierungen in Abbildung 97 zeigen, kann mit einem solchen System auch Hochauflösung erreicht werden. Das Linienmuster in der linken Abbildung zeigt eine Breite von 40 nm und die Punktstrukturen in der rechten Abbildung weisen eine Strukturgröße von 50 nm auf. Die hier prozessierten Strukturgrößen sind zwar gegenüber den oben gezeigten Ergebnissen vergrößert, der Prozess ist aber bei weitem nicht optimiert. Da zu den üblichen

Prozessierungsparametern noch zusätzlich der Einfluss des PEB hinzukommt, gestaltet sich eine solche Optimierung aufwendig.

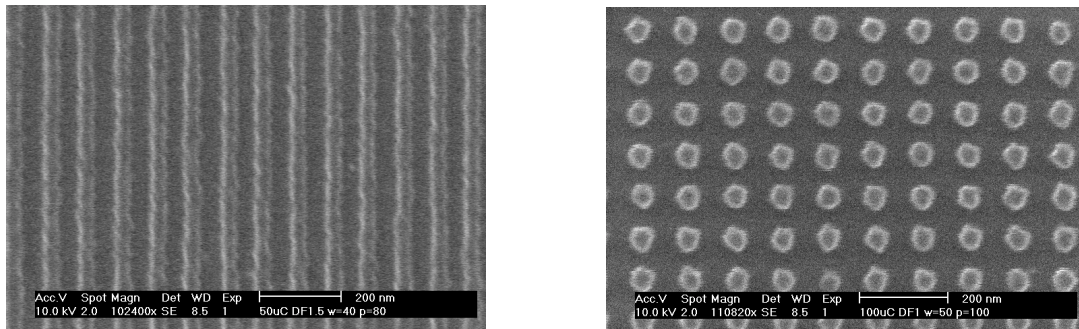


Abb. 97: Linien- (links) und Punktstrukturen (rechts) des nonpolymeren CAR-Systemes (Belichtung bei 30 kV; PEB 3 min bei 95°C)

Der Einfluss des PEB ist, wie aus Abbildung 98 ersichtlich, nicht zu unterschätzen. Allgemein muss wegen bestehender Gefahr der Diffusion der Säure im Lackmaterial auf eine möglichst zügige Prozessierung geachtet werden, um Strukturverbreiterungen durch selbige zu vermeiden. Da die mit diesem, nicht optimierten Prozess, erreichten Strukturgrößen im Bereich, oder sogar kleiner, als diejenige der etablierten und optimierten polymeren Lacke liegt, lässt dies auf größtes Potential dieses neuartigen nichtpolymeren CAR-Systems schließen.

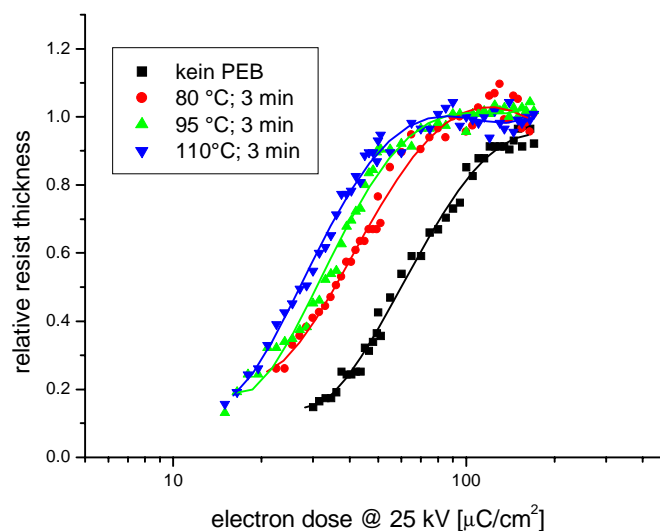


Abb. 98: Einfluss des PEB auf die Empfindlichkeit des nonpolymeren CAR-Systemes

In Abbildung 99 wird die Ätzresistenz gegenüber einem CHF_3/O_2 -Plasma des TOMCA4 mit den üblicherweise in der EBL eingesetzten Lacksystemen PMMA und SU-8 verglichen. Die jeweilige Abnahme der Lackdicke während des Ätzprozesses wird hierbei der im Substrat erzeugten Strukturtiefe gegenüber gestellt. Der Ätzabtrag des TOMCA4 ist vergleichbar mit dem des strukturell ähnlichen SU-8. Die Selektivität ist ein Maß für das Verhältnis zwischen Abnahme der Lackdicke zu erzeugter Tiefe im Substrat und wurde im vorliegenden Fall zu 1,3:1 bzw. 1,2:1 bestimmt. Für den in der EBL häufig angewandten Lack PMMA wurde eine deutlich schlechtere Ätzstabilität bestimmt (Selektivität 2,9:1).

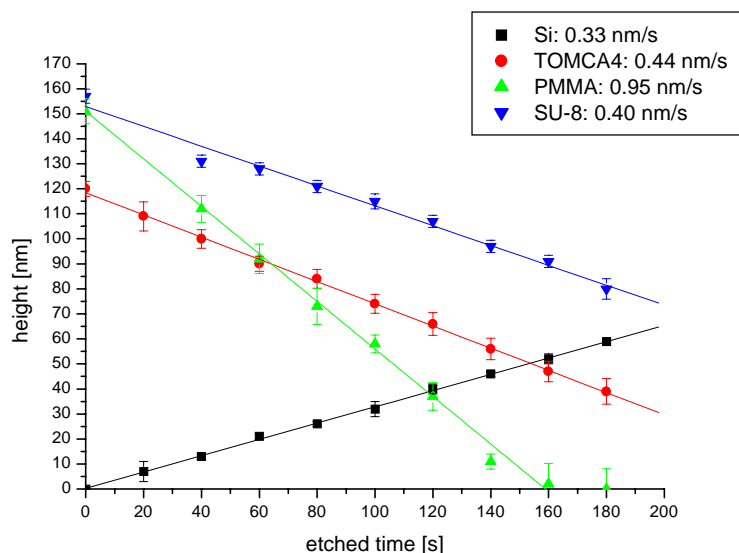


Abb. 99: Vergleich von Ätzabtrag und Ätztiefe verschiedener Lacksysteme [45 sccm CHF_3 und 6 sccm O_2 ; 0,75 Torr; 0,5 W/cm^2]

Neben der hier beschriebenen direkten säurekatalysierten Polymerisation, ist auch noch das Verfahren der sogenannten AHRs (acid hardening resist) bekannt¹⁹⁵. Hierbei wird nicht der Lack direkt polymerisiert, sondern indirekt über einen Quervernetzer. Neben dem Lösemittel sind daher als weitere Komponenten des Lacksystemes der PAG, das Lackmaterial und der säurelabile Quervernetzer notwendig. Wiederum wird während der Belichtung die starke Säure in den bestrahlten Bezirken freigesetzt, welche im PEB nun eine Quervernetzung zwischen Lack und Quervernetzer einleitet.

Als Quervernetzer dient in solchen Prozessen meist ein Melaminderivat (z.B. HMMM). Alle Lacke, die freie phenolische Hydroxylgruppen aufweisen, sind prinzipiell für diesen Prozess geeignet, somit auch alle am „lower rim“ nicht derivatisierten Calixarene.

Neben der kationischen ist prinzipiell auch an eine radikalische Polymerisation im Zusammenhang mit der chemischer Verstärkung von Lacken zu denken¹⁹⁵. Diese Variante wird bisher meist bei Methacrylat-basierten Polymeren praktiziert. Dem Lacksystem wird hierzu ein Photoinitiator (PI) beigegeben, der bei Belichtung Radikale im Lack generiert, welche befähigt sind eine radikalische Polymerisation einzuleiten. Neben Rekombination der Radikale ist bei dieser Variante vor allem die hohe Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff problematisch. Photoinitiatoren können Radikale sowohl im Sinne einer *Norrish* Typ I (z.B. Benzoinether, Benzildiketal), als auch im Sinne einer *Norrish* Typ II (z.B. Michler's Keton, Thioxanthon) Reaktion bilden. Dieses Konzept könnte problemlos auf die doppelbindungshaltigen Tetraallylcalix[4]arene übertragen werden.

5.5.2 Physikalische Verstärkung

Die herausragende Eigenschaft der Familie der Calixarene ist deren Fähigkeit zur Komplexierung von Ionen und neutralen Molekülen⁵. Dieser Effekt wurde im Folgenden ausgenutzt, um das neuartige Konzept der physikalischen Verstärkung der Calixarenlacke zu erproben. Idee hierbei war, durch stabile Komplexierung eines Ions mit hoher Ordnungszahl, die Energieabgabe der Primärelektronen in der Lackschicht zu erhöhen und somit die benötigte Elektronendosis verringern zu können. Es wird allgemein angenommen, dass in der EBL die Sekundärelektronen, welche durch die Primärelektronen entlang ihrer Bahn aus den Lackmolekülen herausgelöst werden, hauptsächlich für die während der Belichtung erreichten Veränderungen im Lackmaterial verantwortlich sind¹⁹⁹. Die Anzahl der erzeugten Sekundärelektronen pro Wegstrecke hängt aber gerade von der Energieabgabe der Primärelektronen im Lack ab. Diesem Ansatz liegt Gleichung 1 zu Grunde, wobei N die atomare Dichte, Z

die effektive Ordnungszahl und J das mittlere Ionisierungspotential (Gleichung 1)²⁰⁰ darstellt.

$$\left| \frac{dE}{ds} \right| \sim NZ \frac{1}{E} \ln(1.166 \frac{E}{J}) \quad \text{Gl.: 1}$$

$$J \approx 9.76Z + 58.8Z^{-0.19} \quad \text{Gl.: 2}$$

Diese Überlegungen waren auch geprägt von den Erfolgen der formalen Einführung von Halogenatomen in die Calixarenester (siehe Kapitel 5.2.3). Wie bereits erwähnt, konnte durch einen formalen Austausch je eines Wasserstoffatoms durch Brom im Tetraacetoxycalix[4]aren eine Steigerung der Empfindlichkeit um einen Faktor vier erreicht werden. Der Vergleich dieses Ergebnisses mit den Resultaten aus den Belichtungsexperimenten mit den Calixaren-Komplexen könnten auch Aufschluss darüber geben, ob diese Empfindlichkeitssteigerung auf die erhöhte Abbremsung der Primärelektronen durch das Brom-Atom oder durch einen veränderten Polymerisationsprozess hervorgerufen wird.

Bei der Auswahl an geeigneten Komplexen war darauf zu achten, nur Metallionen in Betracht zu ziehen, die keine Tendenz zur Diffusion in das Substrat zeigen, da somit die elektronischen Eigenschaften des Halbleiters signifikant verändert werden könnten. Außerdem müssen für eine angemessene Handhabbarkeit während der Prozessierung eine ausreichende Stabilität der Komplexe an Luft gewährleistet sein.

Zur Verifizierung dieses Ansatzes wurden drei Calixaren-Komplexsysteme verschiedenster Art ausgewählt:

1. Komplex: Tetrakis(carboxymethoxy)tetra-*tert.*-Butylcalix[4]aren und Barium^{201,203}
2. Komplex: *tert.*-Butylcalix[4]aren und Wolfram²⁰²
3. Komplex: Hexakis(ethoxycarbonylmethoxy)calix[6]aren und Cäsium²⁰³

Die Synthesen hierzu wurden im Wesentlichen analog der angegebenen Literatur vorgenommen. Die Komplexe mit Barium(II) und Cäsium(I) beruhen auf der Wechselwirkung der zyklisch angeordneten Carbonylfunktionalitäten mit den

entsprechenden Metallionen. Zur Komplexbildung werden die Calixarenderivate in einem organischen Lösemittel gelöst und anschließend das Metallion aus einer wässrigen Phase extrahiert. Interessanter ist der synthetische Ansatz zum Wolfram-Komplex (siehe Abb. 100). Im ersten Reaktionsschritt muss aus Wolframsäure und Ethylenglykol (eg) der entsprechende $W(eg)_3$ -Komplex²⁰⁴ generiert werden. Der hierfür in der ursprünglichen Literatur²⁰² angegebene Weg führte zu keinem einheitlichen Produkt. Der so erhaltene Komplex wird nun zusammen mit *tert.*-Butylcalix[4]aren in Toluol, unter Bildung des neuen Komplexes, refluxiert. Dieses Vorgehen führt zu einem intensiv roten Feststoff, der an der Luft stabil ist.

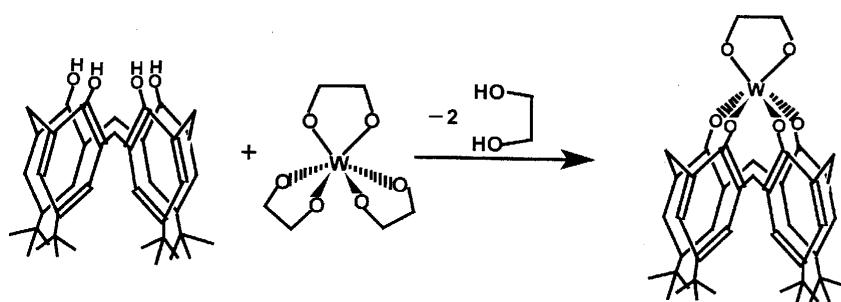


Abb. 100: Synthese des verwandten Wolframkomplexes

Um den Einfluss der komplexierten Metallatome auf die Empfindlichkeit des Lackmaterials abschätzen zu können, wurde die Molekülmasse und mittlere Ordnungszahl der Komplexe berechnet und anschließend mit Hilfe eines hierzu modifizierten Monte-Carlo-Simulationsprogramms die Verteilung der Energieabgabe der Primär- und Sekundärelektronen bei den anzuwendenden Bedingungen berechnet. Im Vergleich zu den erhaltenen Werten für die Energieabgabe im Lackmaterial der als Wirte fungierenden Calixarene, konnte für die Komplexe eine erhöhte Energieabgabe ermittelt werden. Wie aus Abbildung 101 ersichtlich, wird auf Grund der vorgenommenen Berechnungen eine Erhöhung der Energieabgabe mit Faktoren von 1,5 bis 2 erwartet. In einer weiteren Berechnung wurden die Wege der Elektronen im Lackmaterial simuliert. In Abbildung 102 sind die graphischen Darstellungen dieser Berechnung zu sehen. Es ist daraus klar zu ersehen, dass die Eindringtiefe der

Elektronen unter gleichen Bedingungen im Falle des Wolfram-Komplexes, gegenüber des reinen Wirtmoleküles, erheblich verringert ist.

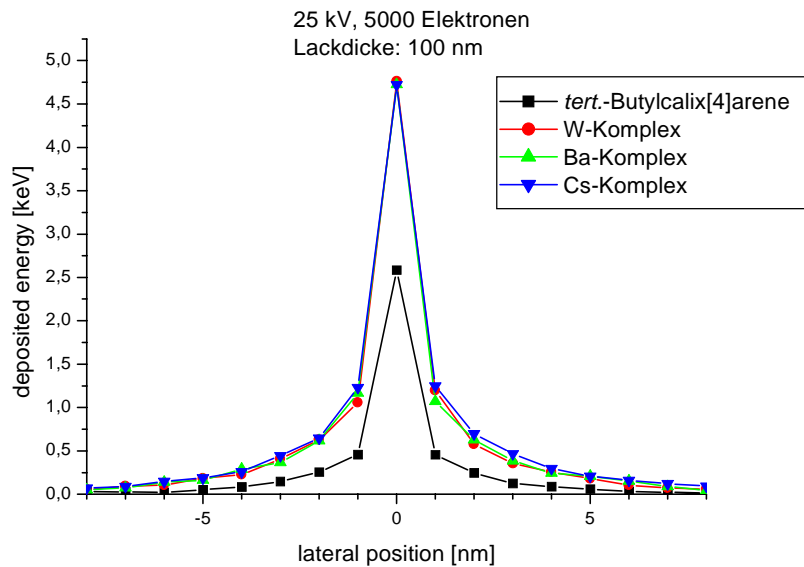


Abb. 101: Monte-Carlo-Simulation der Energieabgabe der Primärelektronen im Lackmaterial

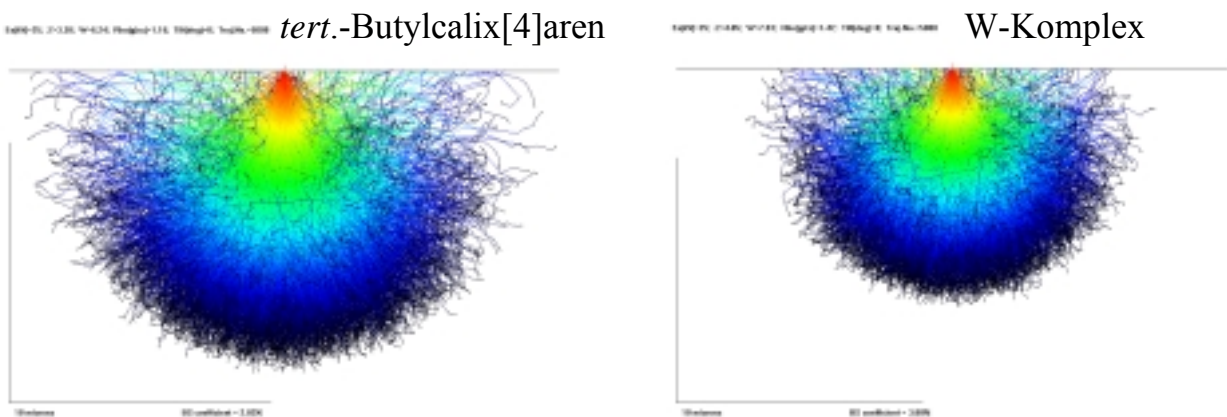


Abb. 102: Simulation der Elektronenbahnen im Lackmaterial (Streubirne)

Zur experimentellen Untersuchung wurden die Komplexe in der üblichen Weise auf Wafer aufgeschleudert. Hierbei konnten keine regelmäßige Lackschichten erzeugt

werden. Es wurden trotzdem Strukturen bei einer Strahlenergie von 25 kV im Lack erzeugt und anschließend mittels MIBK entwickelt. Eine Erhöhung der Empfindlichkeit bei Verwendung der Calixaren-Metall-Komplexe konnte bisher nicht experimentell beobachtet werden.

5.6 Veränderung des Lackmaterials während der Belichtung

Im allgemeinen wird davon ausgegangen, dass beim Negativprozess die Veränderung der Löslichkeit von einer belichtungsinduzierten Vernetzung der Moleküle herrührt¹⁹⁵. Um in der Lage zu sein, maßgeschneiderte Calixarenlacke zu synthetisieren, die eine erhöhte Empfindlichkeit aufweisen, ist es erforderlich, die Mechanismen des Belichtungsvorganges zu verstehen. Hierzu wurden nun Messungen mittels zweier typischer Methoden zur Oberflächenanalytik durchgeführt: Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS) und auf abgeschwächter Totalreflexion basierende Infrarotspektroskopie (ATR-IR). Mit jeder der beiden Methoden wurde sowohl eine unbelichtete, als auch dieselbe Lackschicht im belichteten Zustand untersucht. Um die spektroskopisch ermittelten Ergebnisse mit experimentellen Beobachtungen vergleichen zu können, wurde zu diesem Zweck das Tetraallylcalix[4]aren gewählt, welches in den in Kapitel 5.3 beschriebenen Ätzstudien schon Hinweise auf eine Veränderungen der Hydroxylgruppen beim Belichtungsprozess zeigte.

Die Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS)¹⁶² beruht auf dem sogenannten äußeren Photoeffekt. Durch Anregung mit Röntgenstrahlung werden aus dem zu untersuchenden Molekül Rumpfelektronen emittiert, deren kinetische Energie zur Generierung von Informationen über die chemische Zusammensetzung der entsprechenden Probe bestimmt wird. Durch Vergleich der experimentell beobachteten Rumpfniveaulinien mit tabellierten Werten für die Bindungsenergien von Elektronen im Molekül kann *quasi* eine Elementaranalyse durchgeführt werden. Zusätzlich können Informationen über die chemische Verschiebung der Signale über die lokale Umgebung der betrachteten Spezies erhalten werden, da diese durch die effektive Ladungsverteilung am Ort des Elementes beeinflusst wird.

Das XPS-System wurde vor dem Vermessen der beschichteten Waferstücke unter Verwendung frisch präparierter Schichten der Elemente Cu, Ag und Au kalibriert. Die Bindungsenergieskala wurde hierbei auf die Literaturwerte²⁰⁵ der Cu_{2p} , Ag_{3d} und Au_{4f} Signale normiert und die in den Messungen der Probe erhaltenen Werte mit der so ermittelten Kalibrationsfunktion korrigiert. Da es sich bei den vermessenen Schichten um organische, nichtleitende Moleküle handelt ist während der Messung mit einer positiven Aufladung der Schicht zu rechnen, welche zusätzliche Verschiebungen der Signallagen zu höheren Bindungsenergien verursachen. Zur Bestimmung der Aufladung der Lackschicht während des Messvorganges wurde der mit der Kalibrationsfunktion korrigierte Wert der C_{1s} -Spezies der aliphatischen und aromatischen Kohlenstoffatome (1) im Detailspektrum (siehe Abb. 104) mit dem Referenzwert²⁰⁶ (284,7 eV) verglichen. Die Aufladung der Schicht während der Messung wurde hieraus durch Differenzbildung zu 0,9 eV bestimmt. Die Bindungsenergien wurden daher nach Anwendung der Kalibrationsfunktion noch zusätzlich um diesen Wert korrigiert. Die hieraus erhaltenen Werte sind aus Tabelle 6 ersichtlich. Zur Aufklärung des Vernetzungsmechanismus beim Belichtungsvorgang wurde ein Waferstück mit Tetraallylcalix[4]aren belackt. Nach der Messung der unbelichteten Probe wurde die selbe Probe belichtet und abermals vermessen.

In Abbildung 103 ist ein typisches Übersichtsspektrum, welches bei Vermessung der Lackschichten aus Tetraallylcalix[4]aren erhalten wird. Die C_{1s} - und O_{1s} -Spezies können hierbei zweifelsfrei detektiert werden. Durch Aufnahme von Spektren der entsprechenden Bereiche mit höherer Auflösung wurden die Detailspektren in Abbildung 104 erhalten. Die Lackschicht deckt das Substrat vollständig in einer geschlossenen Schicht ab, da kein entsprechendes Signal des Si-Untergrundes detektierbar ist.

Im linken Teil der Abbildung 104 sind die Detailspektren der O_{1s} -Spezies vor und nach der Belichtung der Lackschicht ersichtlich. Diese weisen eine unerwartete 2. Komponente auf. Da im Molekül nur die phenolischen Hydroxylgruppen sauerstoffhaltig sind, wurde nur ein Signal erwartet. Da die Signalverhältnisse im C_{1s} -Detailspektrum stimmig sind, handelt es sich bei diesem zusätzlichen Signal (2) um in

der Kavität des Calixarenes eingeschlossenes Wasser (Luftfeuchtigkeit). Der Wert für die Bindungsenergie von 532,54 eV korreliert gut mit dem tabellierten Referenzwert²⁰⁷ ($E_{B(\text{ref.})}=533,4$ eV). Der für das Signal der phenolischen Hydroxylgruppe (1) erhaltene Wert entspricht dem Verschiebungsbereich, den Maute²⁰⁸ im Falle des *tert.*-Butylcalix[4]arenes, fand. Auf Grund der allgemein geringen Verschiebungen der Bindungsenergien der O_{1s} -Spezies bei verschiedener chemischer Umgebung, ist hier eine klare Interpretation der vorhandenen Verschiebung des Signales (1) nicht möglich.

Im Falle der C_{1s} -Spezies sind zwei Signale durch entsprechende mathematische Operationen generierbar. Signal (2) repräsentiert hierbei das Kohlenstoffatom, welches die phenolische Hydroxylgruppe bindet, Signal (1) alle weiteren Kohlenstoffatome im Molekül. Die Signalflächenverhältnisse (9:1) und die Lage der Signale ($\Delta 1,55$ eV; vergleiche hierzu Lit.²⁰⁶) stehen im Einklang mit dieser Zuordnung. Im Detailspektrum des belichteten Lackes kann eine, im Vergleich zum unbelichteten Fall, deutliche Verbreiterung des Signale beobachtet werden. Dies lässt auf eine deutliche Zunahme der chemischen Inhomogenität der nach der Belichtung vorherrschenden Lackstruktur schließen. Komponente (2) wird deutlich zu höherer Bindungsenergie hin verschoben. Daher scheint ein zusätzlicher, höherer Oxidationszustand des betrachteten Kohlenstoffatoms während der Belichtung zu entstehen. Der Vergleich mit tabellierten Referenzwerten²⁰⁶ legt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um eine Carbonylfunktion eines Ketons oder Aldehyds handeln könnte. Genauere Aussagen lässt jedoch die erreichte Spektrometerauflösung nicht zu. Problematisch wirkt sich zusätzlich aus, dass über die tatsächliche chemische Struktur des belichteten Lackes *per se* keine Aussagen gemacht werden können, und so die Wahl geeigneter Fitparameter erschwert ist.

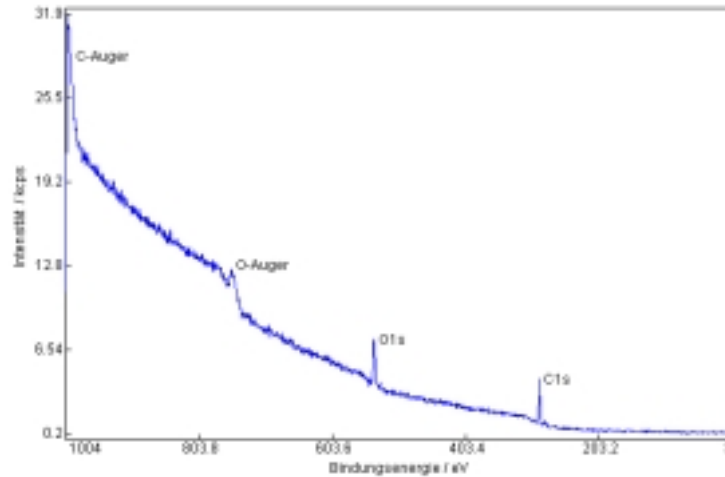


Abb. 103: XPS-Übersichtsspektrum eines mit Tetraallylcalix[4]aren belackten Si-Wafers

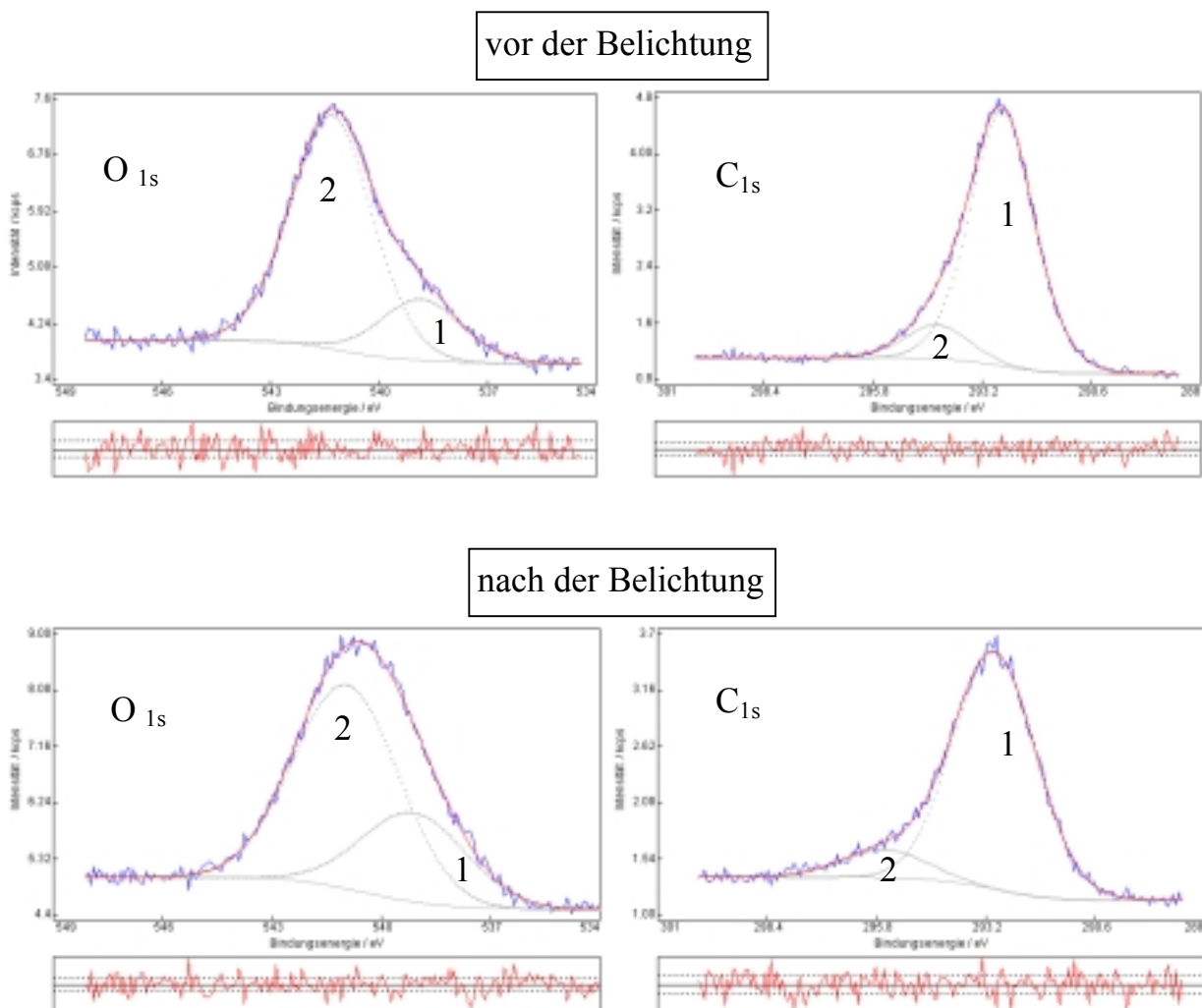


Abb. 104: O_{1s}-Peak (links) und C_{1s}-Peak (rechts) im unbelichteten (oben) und belichteten Zustand (unten) [Angaben der Bindungsenergie vor Korrektur]

Ergänzend wäre eine Vermessung der Oberfläche mit UPS (UV-Photoelektronenspektroskopie)¹⁶² denkbar, bei der die Anregung durch UV-Licht erreicht wird und dadurch Informationen über die Valenzelektronen der Moleküle zugänglich sind. Die Informationstiefe dieser Methode ist aber durch die geringe mittlere freie Weglänge der photoemittierten Elektronen bedeutend geringer, als im Falle der XPS-Messung, so dass nur Information aus der durch Ablagerungen aus der Luft kontaminierten Oberfläche der Lackschicht spektroskopiert würden. Eine Reinigung der Oberfläche mit üblichen Verfahren ist im Falle organischer Moleküle nicht zerstörungsfrei möglich. Daher wurde von einer diesbezüglichen Vermessung Abstand genommen.

	C _{1s} -Detailspektrum		O _{1s} -Detailspektrum	
	(1)	(2)	(1)	(2)
Vor Belichtung	284,7 eV (± 0,005)	286,2 eV (± 0,35)	530,1 eV (± 0,008)	532,5 eV (± 0,30)
Nach Belichtung	285 eV (± 0,006)	287,6 eV (± 0,61)	530,4 eV (± 0,034)	532,2 eV (± 0,44)

Tabelle 6: Auflistung der mittels XPS detektierten Bindungsenergien nach Korrektur durch Kalibrationsfunktion und Aufladung unter Angabe des berechneten Fehlers des Fitvorganges

Die Vermessung der Lackschichten vor und nach der Belichtung wurde auch mittels der ATR-FTIR-Technik durchgeführt. Hierzu wurde ein ATR-Silizium-Kristall beidseitig mit Tetraallylcalix[4]aren belackt. Nach Aufnahme eines IR-Spektrums der so erhaltenen unbelichteten Schicht wurde auf Vorder- und Rückseite ein schmaler Streifen von 0,5 cm belichtet und entwickelt. Auf Grund eines Positionierfehlers der EBL-Anlage kamen diese beiden Streifen jedoch nicht zur Deckung. Trotz der somit zu erwartenden Intensitätsverluste wurde die Vermessung des belichteten Kristalls vorgenommen. Bei Vergleich der beiden IR-Spektren lässt sich klar erkennen, dass die O-H-Valenzschwingung im Falle des belichteten

Spektrums sich verbreitert, was auf eine inhomogener werdende chemische Struktur hindeutet. Gleichzeitig wird das Signal zu höheren Wellenzahlen verschoben. Es scheinen daher nach der Belichtung aliphatisch gebundene Hydroxylgruppen aufzutreten. Hierzu müsste die aromatische Struktur aufgebrochen werden. Diese Annahme wird durch die deutliche Intensitätszunahme des Signales der aliphatischen C-H-Valenzschwingungen gestützt. Besonders augenscheinlich unterscheiden sich die beiden Spektren im Bereich von 1590 cm^{-1} . Hier tritt im Spektrum der belichteten Probe eine sehr intensive, neue Bande in Erscheinung. Diese Bande könnte einen Hinweis auf eine partielle Oxidation der Molekülstruktur liefern, welche sich schon in den XPS-Messungen andeutete. Um genauere Aussagen treffen zu können, müssen von den erhaltenen Spektren noch die Absorptionen des Silizium-Kristalles abgezogen und eventuell in einem neuen Belichtungsversuch die Probleme bei der Belichtung der Lackschicht behoben werden.

Zusammenfassend lässt sich aus den Experimenten ersehen, dass bei der Belichtung kein einheitlicher chemischer Endzustand in der Lackschicht erreicht wird. Die aromatischen Strukturen scheinen teilweise aufgebrochen zu werden. Der Oxidationszustand des Kohlenstoffatoms, welches ursprünglich die phenolische Hydroxylgruppe trug, erscheint erhöht. Aus den bisher vorgenommenen Untersuchungen lässt sich jedoch kein eindeutiger Mechanismus der Abläufe während der Belichtung ablesen.

5.7 SAM-Lithographie

Die zur Microcolumn-basierten Niederenergie-EBL vorteilhaften dünnen Lackschichten führen zur Überlegung, dieses Konzept auch auf die dünnste aller möglichen Schichten, die Monolage, auszudehnen. Gegenüber klassischen Lackmaterialien haben Monolagen den Vorteil, dass sie wegen ihrer Schichtdicke von 1-2 nm keinen Strukturverlust bei der Übertragung der belichteten Struktur auf das Substrat erzeugen. Das Konzept der Elektronenstrahl-SAM(self-assembled monolayer)-Lithographie wurde von der Arbeitsgruppe Gölzhäuser^{209,210} erfolgreich auf aliphatische und aromatische Thiole, welche zur Ausbildung von SAMs befähigt

sind, sowohl im Positiv-, als auch im Negativprozess angewandt. Aus der Literatur¹¹ sind eine Vielzahl von erfolgreichen Studien zur Präparierung von geordneten und ungeordneten SAM mittels langkettiger Alkylthioether funktionalisierten Calixarene und Resorcinarene bekannt.

Thiole mit verschiedensten Längen der entsprechenden Alkylketten können durch eine radikalische Additionsreaktion an endständige Doppelbindungen langer Alkylketten addiert werden. Lange Spacer sind im Falle der Calixaren-basierten SAMs notwendig, um eine regelmäßige Selbstorganisation zu ermöglichen^{11,12}. Die Ausbildung von Monolagen direkt mit entsprechenden Calixarenthiolen²¹¹, welche synthetisch durch eine *Newman-Kwart*-Umlagerung zugänglich sind, erscheint nicht sinnvoll, da hierbei sehr starke kovalente Bindungen mit der Goldoberfläche entstehen würden. Diese sind hier nicht erwünscht, da der Lack nach der Strukturierung wieder zu entfernen sein sollte. Gleiches trifft auch auf die in der nichtlinearen Optik praktizierte kovalente Anbindung über mit endständigen Trichlorsilangruppen versehenen Calixarenstrukturen als Monolagenbildner auf Silizium zu.

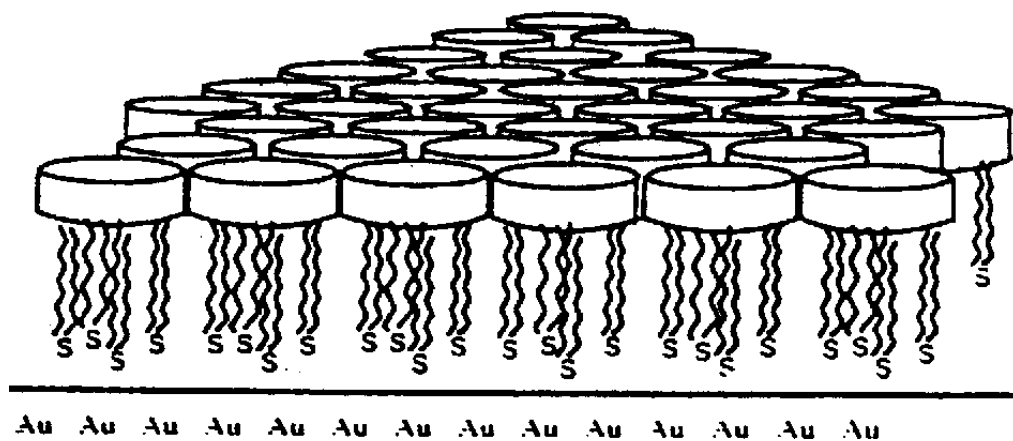


Abb. 105: Schematische Darstellung einer geordneten Calixaren-Monolage auf einer Goldoberfläche

Raible et al.²¹² konnten mittels eines langkettigen Resorcinaren-Alkylthioethers erfolgreich SAMs darstellen und charakterisieren. Basierend auf diesen Arbeiten sollen sowohl mit dem dort angewandten Resorcinarendervat, als auch mit

entsprechend funktionalisierter Calixarene Studien zur Eignung dieser Substanzen als Lackmaterial in der SAM-Lithographie betrieben werden. Zur Generierung von Calixarenderivaten, welche zur Ausbildung solcher Monolagen befähigt sind, wurde der in Abbildung angeführte Syntheseweg beschriftet. Im ersten Reaktionsschritt wurde 8-Bromoocten in Gegenwart von Natriumhydrid an die phenolischen Hydroxylgruppen des *tert.*-Butylcalix[4]arenes angebunden. Die endständige Doppelbindung des so eingeführten Alkylspacers wird nun in einer von Reinhoudt et al.⁸² beschriebenen radikalischen Additionsreaktion unter Katalyse von 9-BBN zur Addition an Octanthiol verwandt.

Die so dargestellten Calixarenalkylthioether können, neben der Anwendung in der SAM-EBL, auch zur Präparierung von entsprechenden Schichten im Bereich der Sensorik dienen. Die Eignung hierzu muss noch in weiterführenden Studien gezeigt werden.

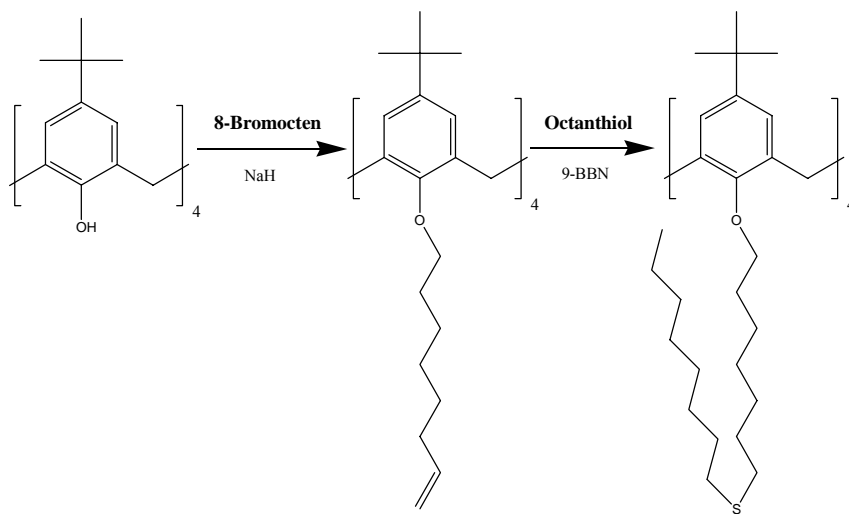


Abb. 106: Synthese des zur Ausbildung von Monolagen auf Gold befähigten Thioetherderivates von *tert.*-Butylcalix[4]aren

Die Präparation der entsprechenden Monolagen und die Evaluierung der Empfindlichkeit der dadurch erhaltenen Schichten in der EBL sind Teil des letzten Forschungsbausteines des BMBF-Projektes und die Arbeiten hierzu daher noch nicht abgeschlossen. Experimentelle Ergebnisse können aus diesem Grund an dieser Stelle noch nicht angegeben werden.

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien

Reagenzien und Ausgangsverbindungen:

Nicht aufgeführte Chemikalien stammen aus der Chemikalienausgabe des Chemischen Instituts der Universität Tübingen.

Folgende Substanzen und Materialien waren in den Beständen des Arbeitskreises Schurig durch Synthesen ehemaliger Mitarbeiter vorhanden:

Permethyl-monoundec-10-enyl- β -cyclodextrin, *p*-Sulfonatocalix[4]aren,
Poly(dimethylhydromethyl)polysiloxane, Chirasil-CalixVal-Dex, Chirasil-Dex

Folgende Chemikalien wurden bei den angegebenen Firmen käuflich erworben:

Fluka, Buchs, CH: Bromessigsäurechlorid; *tert.*-Butylphenol; Cäsiumcarbonat; *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid; *N,N*-Diethylanilin; Dimetyldichlorsilan; Diphenylether; *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid; Tetraethylglycoldimethylether; TMEDA; 3-(Trimethoxysilyl)propanthiol, *n*-Butyllithium; Dimethylamin; Allylbromid; Natriumhydrid; Ammoniumacetat; *tert.*-Butyltrimethylchlorsilan; Essigsäureanhydrid; Bromessigsäurechlorid; Iodessigsäure; *tert.*-Butylamin; Methyloxiran; Isopropylisocyanat; Triethylamin; Ethylenglycol

Merck, Darmstadt, D: *tert.*-Butyldimethylchlorsilan; Calciumhydrid

DEGUSSA, Mannheim, D: Hexachloroplatinsäure

Sigma-Aldrich, Taufkirchen, D: Diethylglycoldimethylether; Undec-10-enal; Kupferacetat

BASF, Ludwigshafen, D: Formalin-Lösung (37%ig)

Lancaster, Morecambe, GB: *p-tert.*-Anisol; Cäsiumcarbonat; Allylbromid

Riedel-deHaën, Seelze, D: Pyridin, getrocknet p.a.

Gase:

Alle Gase wurden von der Fa. Messer-Griessheim bezogen: Wasserstoff (Reinheit 5.0) Stickstoff (Reinheit 4.6).

Dünnschichtchromatographie:

Die zu Reaktionskontrollen und Analysen der säulenchromatographisch erhaltenen Fraktionen eingesetzten DC-Fertigplatten Polygram Sil G/UV254 (Größe 75 x 40 mm, Kunststoffträger) wurden von der Fa. Macherey-Nagel (Düren, D) bezogen.

Trocknung von Lösemitteln:

Dichlormethan wurde über Nacht mittels Lagerung über Calciumchlorid vorgetrocknet und anschließend über basisches Aluminiumoxid gesäult. THF und Diethylether wurden über basisches Aluminiumoxid gesäult und anschließend mit Natrium refluxiert, bis Benzophenon die Abwesenheit von Wasser anzeigte. N-Hexan wurde 24 h mit KOH bei Raumtemperatur gerührt und auf Molsieb (4Å) destilliert. Toluol wurde über Natrium getrocknet und anschließend destilliert, wobei 50 ml als azeotrope Vorfraktion verworfen wurde.

Testsubstanzen für die chromatographischen Testungen:

EPA 610 PAH Mix (Fa. Supelco, USA); Testmischung nach *Schurig* (Fa. Chrompack, NL); o-, m-, p-1,2-Dinitrobenzen (Fa. Riedel deHaën, D); Ala-Pro, Leu-Pro, Phe-Pro (Fa. ICN Biochemicals, USA)

Fluka, Buchs, CH: (Chemikalien wurden jeweils in der höchsten angebotenen Reinheit bezogen) *cis*-Stilben; *trans*-Stilben; Anilin; Benzoessäureethylester; Phenol; Nitrobenzen; *N,N*-Diethylanilin; Crotonsäurenitril (*cis*+*trans*); Ethylbenzen; Uracil

6.2 Geräte

NMR-Spektroskopie: Bruker Advance 400. Messfrequenzen: ^1H -Spektren bei 400 MHz, ^{13}C -Spektren bei 100 MHz

Referenzierung gegen Restprotonensignale der deuterierten Lösungsmittel bezogen auf TMS;

ATR-IR-Spektroskopie: FTS 135 Spektrometer der Firma Biorad gekoppelt mit einem UMA 500 IR-Mikroskop. Datenauswertung: SPC-3200 Datenstation. Das Mikroskop ist mit einem Objektiv und einem mit flüssigem Stickstoff gekühltem Quecksilber-Cadmium-Tellurid-Detektor ausgestattet.

Massenspektrometrie: EI-Spektren: Finnigan MAT TSQ 70; FAB-Spektren: Finnigan MAT 711A (modifiziert von der Fa. AMD).

Elementaranalyse: Vario EL der Fa. Elementar.

Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsgerät B-540; Fa. Büchi, CH. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Thermische Analyse: Thermowaage STA 409C; Fa. Netzsch-Gerätebau

CIS-MS: API III TAGA 6000E (Fa. Perkin-Elmer Sciex, Kanada);
Spritzenpumpe: Stringe Infusion Pump 22 (Fa. Harvard Apparatus, USA)

XPS: Röntgenquelle: $\text{AgK}\alpha$ -Strahlung (1253,6 eV; unchromatisiert);
Ultrahochvakuum-System: $5 \cdot 10^{-10}$ mbar; Einschleusung der Probe über 10 h mittels eines Transfersystems; Analysator: hemisphärischer Analysator ($r = 125$ mm) mit 1-Kanal-SEV; Fitprogramm: UNIFIT 2004²¹³

Festkörper-NMR: Bruker DSX 200 and ASX 300; MAS: ^{13}C -NMR (ZrO_2 -Doppelrotor 4 mm, 10 Hz), ^{29}Si -NMR (ZrO_2 -Doppelrotor 7 mm, 3,5 Hz), ^1H -NMR (ZrO_2 -Doppelrotor 4 mm, 14 Hz); Protonen-90°-Impuls: ^{13}C -NMR (3 μs , Intervall 3 s), ^{29}Si -NMR (6 μs , Intervall 2 s), ^1H -NMR (4 μs , Intervall 4 s)

6.2.1 Gaschromatographie

GC-Systeme: Carlo Erba 5300 Mega series und HP 5890. Injektion: Splitinjektor. Detektion: FID. Datenaufzeichnung: Shimadzu C-R6A und HP. Trägergas: Wasserstoff (vorgereinigt mit OXYSORB[®]-Aktivkohle-Filtern). Integrator: C-R3A und C-R6A (Fa. Shimadzu).

6.2.2 Hochleistungsflüssigchromatographie

Pumpen: Sykam S1021 und Merck-Hitachi L-7100. Probenaufgabe: Rheodyne 7725. Detektion: Linear[™] UVIS-205. Datenaufzeichnung: Shimadzu C-R6A. Säulentemperierung: Sykam S4011 Säulenofen.

Kieselgele: Nucleosil 100-5 und Nucleosil 100-5 SH; Fa. Macherey-Nagel, D.

Lösemittel: Methanol, Acetonitril, Propan-2-ol und n-Hexan wurden in der HPLC-grade Qualität von verschiedenen Herstellern über die Chemikalienversorgung des Chemischen Zentralinstitutes bezogen. Wasser wurde mittels einer Q 150 Anlage (Milipore, Fa. Waters) doppelt demineralisiert.

6.3 Synthesen der nichtpolymeren Lackmaterialien

6.3.1 Synthesen der calixarenartigen Grundkörper

6.3.1.1 C-Methylresorcinaren

Diese Substanz wurde nach Literaturvorschrift²¹⁴ dargestellt. Ausbeute: 55 % der Theorie. Mp. >350°C. ¹H-NMR (Aceton-*d*₆; 400 MHz; ppm): 8.5 (s, 8H, OH), 7.65 (s, 4H, Ar), 6.2 (s, 4H, Ar), 4.47-4.57 (q, 4H, Brücke), 1.75, 1.77 (s, 12H, C-CH₃). ¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 100 MHz, ppm): 152, 125.9, 125, 103.4, 28.5, 20.1. MS(FAB): 543.9 [M⁺]

6.3.1.2 *tert.*-Butylcalix[n]aren (n = 4, 6, 8)

Die entsprechenden Substanzen wurden in mehreren Ansätzen nach Literaturvorschrift⁸ dargestellt. Typische Ansätze hierzu waren:

tert.-Butylcalix[4]aren:

tert.-Butylphenol: 100 g (0,666 mol)

Formalin-Lösung (37 %): 62 ml (entspr. 0,83 mol Formaldehyd)

NaOH: 1,2 g (0,03 mol)

Ausbeute: 60 g (55,5 % der Theorie). Auf die in der Literatur empfohlene Rekristallisation aus Toluol wurde aus Gründen der Aufarbeitungszeit und der Ausbeuteverluste verzichtet, sofern das Produkt zu weiteren Synthesen verwandt wurde. Das Refluxieren der Reaktionslösung in Phenyloxybenzen bei 240°C wurde mittels eines handelsüblichen digitalen Kontaktthermometers kontrolliert. Über eine spezielle, in den Werkstätten des Chemischen Institutes angefertigten, Kontrollvorrichtung wurde der zum Erhitzen verwandte Heizpilz gesteuert. Die hier angegebene Analytik wurde nach Rekristallisation aus Toluol vorgenommen. Die NMR-Spektren des Rohproduktes wiesen allerdings nur geringe Verunreinigungen auf. Mp. 336-338°C. ¹H-NMR (Pyridin-*d*₅; 400MHz; ppm): 10.3 (br s, 4H, OH), 7.1 (s, 8H, Ar), 3.9-3.5 (d, 8 H, Brücke), 1.2 (s, 36 H, *t*Bu). MS(FAB): 650,1 [M⁺]

tert.-Butylcalix[6]aren:

tert.-Butylphenol: 100 g (0.666 mol)

Formalin-Lösung (37 %): 135 ml (entspr. 1,8 mol Formaldehyd)

KOH: 15 g (0,227 mol)

Ausbeute: 89,9 g (83,3 % der Theorie). Mp. >350°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz; ppm): 10.5 (br s, 6 H, OH), 7.2 (s, 12 H, Ar), 3.8 (br s, 12 H, Brücke), 1.2 (s, 54 H, *t*Bu). MS(FAB): 973,3 [M^+]

tert.-Butylcalix[8]aren:

tert.-Butylphenol: 100 g (0,67 mol)

Paraformaldehyd: 35 g (1,1 mol)

NaOH: 2 ml (0,02 mol) einer 10 N wässrigen Lösung

Ausbeute: 67 g (62 % der Theorie). Mp. > 350°C. $^1\text{H-NMR}$ (Benzen- d_6 ; 400MHz; ppm): 9.9 (br s, 8 H, OH), 7.0 (s, 16 H, Ar), 3.3 (s, 16 H, Brücke), 1.24 (s, 72 H, *t*Bu). MS(FAB): 1296,2 [M^+]

6.3.1.3 *tert.*-Butylthiacalix[4]aren

Die Reaktion wurde im wesentlichen nach den Literaturangaben¹⁸⁷ durchgeführt. Die unter Schutzgas stehende Apparatur wird mit *p-tert.*-Butylphenol (14,8 g, 0,23 mol), elementarem Schwefel (14,8 g, 0,46 mol), NaOH (4,74 g, 0,115 mol) und Tetraethylenglycoldimethylether (10 ml) befüllt. Unter Zuhilfenahme der unter 6.3.1.1 beschriebenen Temperaturkontrolle wird die Mischung langsam (über 2 h) auf 230°C erhitzt. Die Reaktionsschmelze wird 4,5 h bei 230°C gehalten. Während der Reaktion wird ein schwacher Stickstoffstrom über die Schmelze geblasen, um das entstehende H_2S auszutreiben. Anschließend wird das tiefrote Rohprodukt auf Raumtemperatur abgekühlt und zu der so entstandenen starren, braunen Masse 50 ml Toluol und 50 ml 4 M Schwefelsäure gegeben. Die Lösung wird mit 50 ml Diethylether extrahiert und der dabei entstehende Niederschlag abfiltriert (Fritte Pore 3). Das Rohprodukt wird aus DCM rekristallisiert und über Nacht bei 70°C und reduziertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 20,7 g (50 % der Theorie). Mp. >350°C $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 400MHz; ppm): 9.5 (s, 4 H, OH), 7.55 (s, 8 H, Ar), 1.15 (s, 36 H, *t*Bu). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ;

100MHz; ppm): 155.7, 136.4, 120.6, 34.25, 31.25. MS(FAB): 720.3 [M^+], 742.3 [$M+Na^+$]. EA: C-66.4%, H-6.6%, S-17.7%

6.3.1.4 *tert.*-Butylsulfonylcalixarenes

Die Oxidation wurde im wesentlichen laut Literaturvorschrift^{188,215} durchgeführt. Hierzu werden *tert.*-Butylthiacalix[4]aren (1 g; 3,18 mmol) in 30 ml DCM suspendiert und mit Essigsäure (50 ml) und $NaBO_3 \cdot H_2O$ (2 g; 13 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 19 h bei 50°C erhitzt. Das Produkt wird durch aufschlämmen in Methanol gereinigt.

Ausbeute: 0,8 g (68 % der Theorie). Mp. >350°C. 1H -NMR($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): 8.10 (s, 8H, Ar), 1.27 (s, 36 H, *t*Bu). IR(ATR-Mikroskop): 3344 cm^{-1} (OH), 1316 und 1158 cm^{-1} (SO_2). MS(FAB): 1009 [$M+H^+$]

6.3.1.5 Methoxydimethylsila-*tert.*-butylcalixaren

Die Synthese wurden nach den Angaben in der Literatur²¹⁶ durchgeführt. Unter Schutzgas werden *p-tert.*-Butylanisol (5 g), TMEDA (5 ml) und n-Butyllithium (3,35 ml einer 10 M Lösung in Hexan) in 60 ml trockenem Hexan 16 h lang bei RT gerührt. Anschließend werden 1,85 ml Me_2SiCl_2 in 80 ml trockenem Hexan zugefügt und das so entstandene Reaktionsgemisch 1 h gerührt. Das hierbei entstandene Produkt wird abfiltriert und getrocknet.

Unter Schutzgas werden nun 3 g des erhaltenen Zwischenproduktes in 200 ml trockenem Hexan mit TMEDA (2,6 ml) und n-Butyllithium (1,7 ml einer 10 M Lösung in Hexan) 17 h bei RT gerührt. Nach Hinzufügen von Me_2SiCl_2 (0,7 ml) in 48 ml trockenem Hexan wird noch eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Wasser geleitet und die organische Phase anschließend zwei Mal mit je 130 ml Wasser gewaschen, mittels $CaCl_2$ 16 h getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat) gereinigt und die Produktfraktion aus Methanol/Ethylacetat (3:2) rekristallisiert.

Ausbeute: 360 mg (10 % der Theorie). Mp. 155-157°C. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz, ppm})$: 7.8 (s, 8H, Ar), 3.1 (br s, 12 H, OCH_3), 1.19 (s, 36 H, *t*Bu), 0.49 (br s, 24 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$). MS(FAB): 825,1 [M^+]

6.3.2 Synthesen der „upper rim“-Calixarenderivate

6.3.2.1 Calix[n]arene

Die Synthesen wurden teilweise in mehreren Ansätzen unter Anwendung modifizierter Angaben aus Literaturvorschrift²¹⁷ durchgeführt. In einer typischen Synthese werden unter Schutzgas das entsprechende Calix[n]aren mit Phenol (1 eq. pro *t*Bu-Gruppe) und wasserfreies AlCl_3 (1,5 eq. pro *t*Bu-Gruppe) in Toluol (15 ml pro g Calix[n]aren) gelöst und 2 h bei 60°C zur Reaktion gebracht. Die Reaktionslösung wird anschließend in ein HCl-Eiswasser-Gemisch (0,2 M; 10 ml pro g eingesetztem Calixaren) gegeben und 30 min. gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und das Lösemittel evaporiert. Zur vollständigen Entfernung des Lösemittels muss über längere Zeit bei 100°C unter reduziertem Druck getrocknet werden. Nach Hinzufügen von Diethylether (10 ml pro g Calixaren) wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und aus DCM/Methanol rekristallisiert. Trocknung des Produktes erfolgte jeweils über Nacht bei 80°C und reduziertem Druck.

Calix[4]aren:

tert.-Butylcalix[4]aren: 40 g (54 mmol)

Phenol: 11,7 g (216 mmol)

AlCl_3 : 43,8 g (324 mmol)

Ausbeute: 15,1 g (65 % der Theorie). Mp. 310-312°C. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz, ppm})$: 10.1 (br s, 4H, OH), 6.75-7.25 (m, 12H, Ar), 3.65 und 3.42 (d, 8H, Brücke). MS(FAB): 424,3 [M^+]

Calix[6]aren:

tert.-Butylcalix[6]aren: 90 g (92,5 mmol)

Phenol: 50 g (532 mmol)

AlCl_3 : 100 g (760 mmol)

Ausbeute: 40,6 g (68 % der Theorie). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): 10.4 (br s, 6H, OH), 6.7-7.4 (m, 18H, Ar), 4.0 (br s, 12H, Brücke). MS(FAB): 635,8 [M^+]

Calix[8]aren:

tert.-Butylcalix[8]aren: 22,7 g (17,5 mmol)

Phenol: 13 g (140 mmol)

AlCl_3 : 27,5 g (210 mmol)

Ausbeute: 12,9 g (85 % der Theorie). $^1\text{H-NMR}$ (Pyridin- d_5 , 400 MHz, ppm): 6.2-7.05 (m, 24H, Ar), 3.4 (br s, 16H, Brücke). MS(FAB): 848,8 [M^+]

6.3.2.2 Tetraallylcalix[4]aren

Die Substanz wurde in mehreren Ansätzen nach Angaben in Literatur²¹⁷ synthetisiert. In einem typischen Ansatz werden Tetraallyloxycalix[4]aren (14,3 g, 25 mmol) in einer Schutzgasatmosphäre in frisch destilliertem *N,N*-Diethylanilin (225 ml) bei 220°C unter Verwendung der unter 6.3.1.2 beschriebenen Temperaturkontrolle 3 h refluxiert. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung auf 4 L eines HCl-Eiswasser-Gemisches gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert (Fritte Pore 3) und aus Propan-2-ol rekristallisiert und anschließend über Nacht bei 60°C und reduziertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 12.6 g (88 % der Theorie). Mp. 240-242°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): 10.1 (br s, 4H, OH), 6.8 (s, 16H, Ar), 5.8 (m, 8H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.9 (m, 16H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.1 und 3.5 (br d, 8H, Brücke), 3.2 (s, 4H, $\text{ArCH}_2\text{C}=\text{C}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): 145.8, 136.3, 132.2, 127.7, 126.9, 114.2, 38, 30.5. MS(FAB): 584.2 [M^+]

6.3.2.3 Tetra(cyanomethyl)calix[4]aren

Die Reaktion wurde im wesentlichen nach den Literaturangaben¹⁸¹ durchgeführt.

1. Mannich-Reaktion:

In einer Stickstoffatmosphäre werden Calix[4]aren (1g, 2,5 mmol), gelöst in 25 ml THF, gerührt. Langsam werden nacheinander Essigsäure (3 ml), Dimethylamin (40 %ige wässrige Lösung; 1,4 g) und Formalin-Lösung (1 g) zugefügt. Die

Reaktionslösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels unter reduziertem Druck wird der verbleibende Rückstand in 25 ml Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert. Nach Neutralisation der Lösung mit einer 10 %igen Kaliumcarbonat-Lösung wird der entstandene Niederschlag über eine Fritte (Pore 3) abfiltriert und getrocknet. Das Produkt wurde nach DC-Kontrolle ohne weitere Aufreinigung zur Synthese der zweiten Reaktionsstufe verwandt.

2. *p*-Chinonmethid-Reaktion:

Der im ersten Reaktionsschritt entstandene Feststoff wird in 20 ml DMSO (über Molsieb getrocknet) gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Schutzgas (Stickstoff) Iodmethan (0,8 ml; 12,5 mmol) zugefügt. Die Reaktionslösung wird 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man NaCN (1,25 g; 25 mmol) zu und erhitzt die Reaktionsmischung für 3 h bei 80 °C. Nach Abkühlen wird die Lösung auf 100 ml Eiswasser geschüttet mit 2 N HCl angesäuert und der entstandene Niederschlag über eine Fritte (Pore 3) abfiltriert. Nach Rekristallisation aus Acetonitril wird das Produkt als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0,93 g (80 % der Theorie). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆; 400 MHz; ppm): 10.1-9 (br s, 4H), 7.06 (s, 8H), 3.41 (br s, 8H, Brücke), 3.74 (s, 8H, Cyanomethyl-). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): 150.4, 129.1, 128.6, 123.2, 119.4, 30.6, 21.9. MS (FAB): 580.4.

6.3.3 Synthesen der „lower rim“-Calixarenderivate

6.3.3.1 Tetraallyloxy-calix[4]aren

Die Substanz wurde in mehreren Ansätzen nach Angaben in Literatur²¹⁸ synthetisiert. In einer typischen Synthese werden hierzu Calix[4]aren (8 g, 18,8 mmol) in 370 ml trockenem THF unter Schutzgas suspendiert. Anschließend werden langsam NaH (7,5 g, 0,31 mol) und Allylbromid (73,5 ml, 0,868 mol) zugefügt und die so entstandene Reaktionslösung 2 h refluxiert. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand in 100 ml DCM aufgenommen und mit 2x 50 ml Wasser extrahiert. Nach Entfernen des Lösemittels bleibt eine ölig-braune Substanz zurück,

welche durch Zufügen von 25 ml Ethanol auskristallisiert (-5°C, über Nacht). Das so erhaltene Produkt wird über Nacht bei 60°C und reduziertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 9,1 g (83 % der Theorie). Mp. 180-182°C. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 7.1 (m, 12H, Ar), 5.8 (m, 4H, CH=CH₂), 5.3 und 5.15 (dd, 8H, CH=CH₂), 4.25 (d, 8H, OCH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): 155.9, 135.6, 128.9, 122.4, 121.8, 116.7, 75.9, 31.4. MS(FAB): 584.2 [M⁺]

6.3.3.2 Trimethylsilylether der Calix[n]arene (n = 4, 6, 8) und des *tert.*-Butylcalix[4]aren bzw. Tetraallylcalix[4]aren

Die Derivatisierungen wurden anhand der Angaben in Literatur²¹⁸ durchgeführt. In einer typischen Derivatisierungsreaktion wird das entsprechende Calixaren und *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid (5 eq. bezogen auf eine Hydroxylgruppe) unter Schutzgas in Acetonitril (50 ml pro g Calixaren) gelöst. Die Reaktionslösung wird über Nacht refluxiert und das entstandene Produkt abfiltriert (Fritte Pore 3). Das Rohprodukt wird anschließend aus DCM/Methanol rekristallisiert.

Ausbeuten: in allen Fällen >90 % der Theorie. Die Produkte konnten alle anhand ¹H-NMR-Spektroskopie (fehlendes Signal der Hydroxylgruppe und Auftreten eines Signales bei etwa 0.1 bis 0.2 ppm, welches die Si(CH₃)₃-Gruppierung repräsentiert) und Massenspektrometrie charakterisiert werden.

6.3.3.3 Tetrakis(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-*p*-tetraallylcalix[4]aren

In einer Stickstoffatmosphäre wird *p*-Tetraallylcalix[4]aren (420 mg; 0,72 mmol) in 20 ml trockenem Pyridin (schon getrocknet vom Hersteller bezogen; Lagerung über Molsieb) gelöst. Unter Kühlung (+5°C) wird TBDMS-Cl (433 mg; 2,9 mmol) in 5 ml trockenem Pyridin langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösemittel evaporiert (wässrige HCl-Lösung vorlegen!). Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und nacheinander mit 1M wässriger KHSO₄-Lösung (60 ml), ges. NaCl-Lösung (25 ml) und Wasser (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösemittel evaporiert.

Ausbeute: 0,75 g (73 % der Theorie). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): 7.1 (s, 8H, Ar), 6.1 (m, 4H, CHCH_2), 5.2 (m, 8H, CHCH_2), 3.6 und 3.4 (br d, 8H, Brücke), 3.2 (d, 8H, $\text{ArCH}_2\text{C}=\text{C}$), 0.9 (s, 36H, Si-*t*Bu), 0.3 (s, 24H, Si CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): 154.2, 137.8, 135.2, 134.4, 127.1, 113.8, 38.8, 37.6, 24.9, 17.6, -4.6. MS(FAB): 1039,8 [M^+]

6.3.3.4 Tetraacetoxycalix[4]aren

Die Synthese wurde im wesentlichen nach Literatur²¹⁸ durchgeführt. Die Reaktion wurde mittels Acetanhydrid als Reagenz in Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Die Rekrystallisation wurde aus Toluol durchgeführt.

Ausbeute: 60 % der Theorie. Mp. $>350^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): 7 (s, 12H, Ar), 3.68 (s, 8H, Brücke), 1.49 (s, 12H, CH_3CO). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): 166.5, 147.9, 133.2, 129.1, 125.7, 36.8, 28.4. MS(FAB): 593.1 [M^+], 615.1 [$\text{M}+\text{Na}^+$]

6.3.3.5 Tetra(bromacetoxy)calix[4]aren

Die Substanz wurde nach modifizierter Literatur²¹⁹ dargestellt. Unter Schutzgas wird Calix[4]aren (0,75 g, 1,2 mmol) in 25 ml DCM refluxiert. Zu dieser Lösung wird langsam eine Suspension aus AlCl_3 (2,4 g) und Bromacetylchlorid (3,66 ml) zugetropft und 2 h auf Reaktionstemperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wird auf 250 ml Eiswasser gegeben, die organische Phase abgetrennt und das Lösemittel evaporiert. Der hierbei resultierende violette Feststoff wird in DCM gelöst und 3 Tage bei -6°C gelagert. Der hierbei entstandene weiße Feststoff wird abfiltriert, wiederum in DCM gelöst und mit ges. NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Das Lösemittel wird evaporiert und das Produkt über Nacht bei reduziertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 0,74 g (68 % der Theorie). Mp. $235\text{-}237^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): 7.2 (s, 4H, Ar), 7.1 (s, 8H, Ar), 4.1 (s, 8H, BrCH_2CO), 3.68 (s, 8H, Brücke). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): 169.5, 149.9, 135.2, 131.1, 129.7, 35.8, 26.4. MS(FAB): 908, 4 [M^+]

6.3.3.6 Tetra(iodacetoxy)calix[4]aren

Zur Generierung des Iodacetylchlorids wird Iodessigsäure mit einem Überschuss frisch destilliertem Thionylchlorid erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Das unreaktierte Thionylchlorid wird mittels Destillation entfernt. Das so erhaltene Säurechlorid wurde sofort weiterverarbeitet.

Unter Schutzgas werden Calix[4]aren (1,53 g; 3,6 mmol) in 50 ml DCM gelöst. Langsam wird eine Lösung aus AlCl_3 (4,93 g) und Iodacetylchlorid (20 ml) in 50 ml DCM zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei 50°C refluxiert und anschließend in 300 ml Eiswasser gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt (schon ausgefallener Feststoff wird abfiltriert (Fritte Pore 3)) und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird evaporiert und der Rückstand aus DCM/Methanol (10:9) rekristallisiert. Das Produkt wird über Nacht bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 2,29 g (58 % der Theorie). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): 7.1 (s, 4H, Ar), 7 (s, 8H, Ar), 3.8 (s, 8H, ICH_2CO), 3.63 (s, 8H, Brücke). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): 168.6, 149.7, 134.8, 131.1, 129.7, 36.3, 26.9. MS(FAB): 1095.8 [M^+]

6.3.3.7 Tetra(oxiran-2-ylmethoxy)-tetra-*tert.*-butylcalix[4]arenes

Die Darstellung dieser Substanz erfolgte in mehreren Ansätzen nach einer modifizierten Literaturvorschrift¹⁹⁷. Anstatt des in der Literatur bevorzugten Glycidyltosylates wurde (\pm)-Epichlorhydrin [2-(Chlormethyl)oxiran] verwandt. Die Reaktion wurde in einer Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Das Reaktionslösemittel DMF wurde über Molsieb getrocknet.

Ausbeute: 43-47 % der Theorie. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm): 7.1 und 7 (s, 8H, Ar), 3.8 (dd, 4H, ArOCH_2), 3.66 (d, 8H, Brücke), 3.05 (m, 4H, Oxiran), 2.6 und 2.7 (dd, 8H, Oxiran), 1.2 (s, 36H, *t*Bu). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): 155.6, 144.5, 132.9, 132.9, 72.5, 50.4, 44.7, 37.3, 33.5, 31.4. MS(FAB): 872 [M^+]

6.3.4 Darstellung der Calixaren-Komplexe

6.3.4.1 Wolfram(VI)-*p*-tert.-butylcalix[4]aren-Komplex

Der Komplex wurde im wesentlichen nach der Literatur²⁰² dargestellt. Die Vorstufe $W(eg)_3$ wurde anhand einer Vorschrift in Literatur²²⁰ synthetisiert. Hierzu werden H_2WO_4 (5,18 g) und H_2eg (40 ml) 30 min. bei $150^\circ C$ erhitzt. Durch eine anschließende azeotrope Destillation mit Chlorbenzen wird das unreaktierte H_2eg abgetrennt. Der so erhaltene weiße Feststoff wird vor Weiterverwendung unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute: 4,05 g.

Das hieraus resultierende $W(eg)_3$ (180 mg, 0,5 mmol) wird unter Schutzgas mit *tert.*-Butylcalix[4]aren (320 mg; 0,5 mmol) in 50 ml trockenem Toluol 20 h refluxiert. Das hierbei entstehende H_2eg wird durch azeotrope Destillation mit Toluol aus der rot gefärbten Reaktionslösung abgetrennt. Nach anschließendem Evaporieren des Lösemittels bleibt ein roter Feststoff zurück, welcher in DCM/Hexan aufgenommen wird. Nach 2 Wochen Lagerung bei $-18^\circ C$ fällt ein roter Feststoff aus, welcher vor Trocknung mit Hexan gewaschen wird.

Ausbeute: 350 mg (78 % der Theorie). 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): 7.1 (s, 4H, Ar), 6.9 (s, 4H, Ar), 5.5 (s, 8H, CH_2O), 4.45 und 3.6 (d 4H, Brücke), 1.2 (s, 36H, *t*Bu).

6.3.4.2 Barium-*p*-tert.-butyl-tetra-(carboxylmethoxy)calix[4]aren

Das zur Komplexierung verwandte *p*-tert.-Butyl-tetra-(carboxylmethoxy)calix[4]aren wurde nach Literatur²⁰¹ dargestellt und mittels Massenspektrometrie und 1H -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Die Komplexierung selbst wurde nach Literatur²⁰³ durchgeführt. Hierzu werden *p*-tert.-Butyl-tetra-(carboxylmethoxy)calix[4]aren (1g) und Bariumacetat (0,3 g) in Methanol (0,012 % Wasser) auf einen pH-Wert von 9 mittels Trimethylamin eingestellt. Die Reaktionslösung wird 92 h gerührt und das Produkt anschließend abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird getrocknet und unter Stickstoff aufbewahrt.

6.4 Synthesen der Polysiloxan-fixierten Stationärphasen

6.4.1 Synthese der Mischphase Chirasil-CalixVal-Dex

6.4.1.1 C-Dec-10-enylresorcinaren

C-Dec-10-enylresorcinarene wurde in mehreren Ansätzen aus dem ω -ungesättigten Aldehyd Undec-10-enal und Resorcin nach einer publizierten Methode der Arbeitsgruppe Reinhoudt⁸² hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisation in Acetonitril gereinigt. Der so entstandene schwach gelbe Feststoff wurde unter reduziertem Druck bei 60 °C über Nacht getrocknet.

Ausbeute: je nach Ansatz 45 - 55% der Theorie. Mp. 288-290°C, ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 1.05-1.35 (s, 48H), 1.90-2.03 (m, 16H), 4.20 (t, J = 7.58 Hz, 4H), 4.85-5.00 (m, 8H), 5.65-5.80 (m, 4H), 6.14 (s, 4H), 7.09 (s, 4H), 8.87 (s, 8H). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): 27.78, 28.39, 28.58, 29.02, 29.19, 29.27, 32.95, 33.25, 34.16, 102.39, 114.49, 123.01, 124.68, 139.69, 151.72. MS(FAB): 1043.0.

6.4.1.2 Synthese des L-Valindiamid-Selektors

6.4.1.2.1 Synthese von N-Bromacetyl-L-valin

In einer Stickstoffatmosphäre werden L-Valin (5 g, 42,7 mmol) in 30 ml absolutem THF suspendiert. Nach langsamer Zugabe von Bromacetylchlorid (3,56 ml, 42,7 mmol) und Methyloxiran (9,2 ml, 130 mmol) wird das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Die anfänglich trübe Suspension klärt nach etwa 10 min unter Wärmeentwicklung auf. Anschließend werden die verbleibenden Feststoffe (unreagiertes Valin) abfiltriert (Fritte Pore 3; unbedingt Kühlfalle vor die Pumpe schalten) und mit besonderer Sorgfalt das Lösemittel evaporiert. Das so erhaltene gelbliche Rohprodukt wird aus Ethylacetat/Petrolether 3:5 bei -5 °C rekristallisiert und unter reduziertem Druck getrocknet.

Ausbeute: 8,8 g (86,6 % der Theorie). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm): 4.2 (d, 1H, C*), 3.95 (s, 2H, CH₂Br), 2.2 (m, 1H, CHMe₂), 1.1 (d, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C-

NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, ppm): 170.4, 164.2, 55.3, 27.9, 26.9, 16.9, 15.7. MS (EI, 200 °C, 70 eV): 237.8, 239.9 [M^+] (25% , 24%), 192, 194 [$M-CHO_2^+$] (100%).

6.4.1.2.2 Synthese von *N*-Bromacetyl-L-valin-*tert.*-butylamid

Zu *N*-Bromacetyl-L-Valin (6,6 g, 27.72 mmol) in 50 ml trockenem DCM werden unter Kühlung durch ein Eisbad langsam DCC (5.75 g, 27.8 mmol) und *tert.*-Butylamin (3,17 ml, 30 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 30 min unter Eiskühlung und über Nacht bei RT gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abfiltriert (Fritte Pore 3) und mit DCM gewaschen. Von den vereinigten DCM-Phasen wird das Lösemittel evaporiert. Der braune, ölige Rückstand wird in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und auf 50 °C erhitzt. Hierbei eventuell zurückbleibende Feststoffe werden abfiltriert (Fritte Pore 4) und zur so gereinigten Lösung 50 ml Petrolether zugegeben. Bei Lagerung im Eisschrank (-5 °C) wird ein weißer Niederschlag erhalten, welcher abfiltriert (Fritte Pore 3) und unter reduziertem Druck getrocknet wird.

Ausbeute: 6,9 g (84 % der Theorie). Mp. 180-182 °C. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm): 4.2 (dd, 1H, C*), 3.9 (s, 2H, CH_2Br), 2.09 (m, 1H, $CHMe_2$), 1.29 (s, 9H, *t*Bu), 1.02 (d, 6H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, ppm): 169.1, 165.8, 59.4, 51.5, 34.1, 28.6, 19.2, 18.1. MS (EI, 200 °C, 70 eV): 295.4, 293.4 [M^+] (26% , 25%).

6.4.1.3 Octakis-[(1-*tert*-Butylcarbamoyl-2-methylpropyl)carbamoylmethoxy]undec-10-enylresorcinaren

Die Kupplung des Diamid-Selektors auf das Resorcinaren erfolgte analog zur Literatur^{86,121}. Das erhaltene Produkt konnte mittels 1H -, ^{13}C -NMR-Spektroskopie und HRMS eindeutig als das gewünschte charakterisiert werden.

6.4.1.4 Anbindung der Selektoren an das Polysiloxan

Unter Schutzgas werden der Resorcinarensелеktor (45 mg; 15 Gew%) und der Cyclodextrinselektor mit 11er-Spacer (60 mg; 20 Gew%) zu einer Lösung aus absolutem THF (4ml), absolutem Toluol (8 ml) und Poly(12,4% hydromethyl 87,6%

dimethyl)siloxan (195 mg) gegeben. Anschließend fügt man 150 μ l der Katalysatorlösung (1 mg Hexachloroplatinsäure in 1 ml THF) zu und refluxiert das Reaktionsgemisch 48 h. Nach Abkühlen wird die Lösemittel entfernt und die resultierende viskose Flüssigkeit in 10 ml DCM aufgenommen. Eventuell auftretende Rückstände werden abfiltriert. Das Polymer wird bis zum Belegen der Säule zur Vermeidung von Quervernetzungen in DCM unter Lichtausschluss gelagert.

6.5 Synthesen der Kieselgel-fixierten Stationärphasen

6.5.1 Synthese der Carbamatphase

6.5.1.1 Oktakis-*O*-(isopropylcarbamoyloxy)-*C*-decenylresorcinaren

Zu einer gerührten Lösung von *C*-Dec-10-enylresorcinaren (3 g, 2.88 mmol) in Toluol (50 ml) wurden in einer Stickstoffatmosphäre langsam Isopropylisocyanat (3.4 ml, 34.5 mmol) und Triethylamin (4.02 ml, 34.5 mmol) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde dann für 24 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurden nochmals Isopropylisocyanat (1.7 ml) und Triethylamin (2 ml) zugegeben und die Reaktionslösung für weitere 12h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt (Petrolether/Ethylacetat).

Ausbeute 3.2 g (65% der Theorie). Mp. 152-154 °C; ^1H NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz, ppm): 1.00-1.40 (m, 104H), 1.85 (m, 8H), 2.89 (s, 8H), 3.65-3.90 (m, 8H), 4.23 (t, $J = 6.83$ Hz, 4H), 4.85-5.00 (m, 8H), 5.70-5.85 (m, 4H), 6.62-6.76 (br. s, 4H), 6.95-7.15 (br. s, 4H). ^{13}C NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz, ppm): 23.44, 29.64, 30.26, 30.43, 30.93, 31.12, 35.01, 35.75, 38.62, 44.47, 115.21, 127.10, 140.28, 149.03, 154.81. MS(FAB): 1745.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

6.5.1.2 Mercaptopropyl-funktionalisiertes Kieselgel

Ein 250-ml Rundkolben wird mit Hilfe eines Rotationsverdampfers zur besseren Vermischung der Reaktionssuspension gedreht. In diesem Rundkolben wurde zuvor 9

g aktiviertem[^] Nucleosil 100-5 in 100 ml trockenem Toluol suspendiert. Das Lösemittel wurde langsam unter reduziertem Druck entfernt. In einer Stickstoffatmosphäre wurde im folgenden zu dem Kieselgel 30 ml Toluol, 18.8 ml Pyridin und 31.3 ml 3-(Trimethoxysilyl)-propanthiol hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 80 °C 28 h lang durchmischt. Nach Abkühlen wurde das Phasenmaterial nacheinander mit Aceton, Diethylether, n-Hexan, und Diethylether (jeweils ca. 150 ml) gewaschen und anschließend unter reduziertem Druck einige Tage getrocknet.

EA: S - 2.204%, C - 6.022%, H - 0.708%.

6.5.1.3 Anbindung des Selektors an Mercaptopropyl-Silica

In einer Stickstoffatmosphäre werden zu 7 g Mercaptopropyl-Silica, welches in 100 ml trockenem Toluol suspendiert wurde, Oktakis-*O*-(isopropylcarbamoyloxy)-*C*-decenylresorcinaren (2.1 g) und AIBN (0.9 g) zugefügt. Die Reaktionssuspension wird bei 80 °C für 24 h mit Hilfe eines Rotationsverdampfers langsam durchmischt. Nach nochmaliger Zugabe von 0.4 g AIBN wird weitere 24 h bei 80 °C durchmischt. Nach Abkühlen wurde das Phasenmaterial nacheinander mit Aceton, Diethylether, n-Hexan, und Diethylether (jeweils ca. 150 ml) gewaschen und anschließend unter reduziertem Druck einige Tage getrocknet.

EA: N - 1.784 %, C - 16.71 %, S - 2.064 %, H - 1.657 %. ²⁹Si-CP/MAS-NMR: -50.1 (T₁), -58.2 (T₂), -66.5 (T₃), -101.6 (Q₃), -110.7 (Q₄). ¹³C-CP/MAS-NMR : 154.2, 147.2, 126.6, 117.5, 51.2, 43.2, 36.1, 29.2, 22.2, 11.7.

6.5.2 Synthese der prolinhaltigen LEC-Phase

6.5.2.1 Aminomethylierung des Resorcinarenes

Allgemeine Arbeitsvorschrift⁷³:

[^] Kieselgel in 150 ml halbkonz. HCl-Lösung für 8 h leicht erhitzen. Anschließend mit bidest. Wasser auf pH 4 einstellen. Kieselgel abfiltrieren und über Nacht bei 110°C unter reduziertem Druck trocknen.

Unter Stickstoffatmosphäre werden 4 eq. L-Prolin und 4 eq. Formaldehyd gelöst und auf 70 °C erhitzt. Nach wenigen Minuten wird die anfänglich trübe Lösung klar. Es werden nun 1 eq. des entsprechenden Resorcinarenes zugefügt. Nach etwa 5-10 min. kann ein sich bildender Niederschlag beobachtet werden. Die Reaktionslösung wird für 3 h auf 70 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag mittels einer Fritte (Pore 3) abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Produkt wird über Nacht unter reduziertem Druck bei 50 °C getrocknet.

Ansatz mit *C*-Methylresorcinaren als CH-acide Komponente:

L-Prolin: 2,53 g (22 mmol)

C-Methylresorcinaren: 3 g (5,5 mmol)

Formaldehyd: 2 ml Formalin-Lösung (37 %ig)

Ausbeute: 4,62 g (80 % der Theorie). Mp. 316-318°C. ¹H NMR (D₂O, 400 MHz, ppm): 6.45 (s, 4H, Ar), 4.48 (q, 4H, Ar-CHMe-Ar), 4.15 (m, 8H, ArCH₂N), 3.7 (m, 4H, C*H), 3.1-3.5 (m, 8H, Prolin), 2.4-2.6 (m, 8H, Prolin), 1.9-2.1 (m, 8H, Prolin), 1.2-1.4 (12H, C-CH₃). MS(FAB): 1052,3 [M⁺]

Ansatz mit *C*-Undecenylresorcinaren als CH-acide Komponente:

L-Prolin: 2,53 g (22 mmol)

C-Undec-10-enylresorcinaren: 5,73 g (5,5 mmol)

Formaldehyd: 2 ml Formalin-Lösung (37 %ig)

Ausbeute: 6,2 g (73 % der Theorie). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm): 1.2-1.4 (12H, C-CH₃), 1.9-2.1 (m, 8H, Prolin), 2.4-2.6 (m, 8H, Prolin), 3.1-3.5 (m, 8H, Prolin), 3.7 (m, 4H, C*H), 3.9 (s, 8H, ArCH₂N), 4.2 (d, 8H, Brücke), 4.8-5.0 (m, 8H, CH=CH₂), 5.7-5.8 (m, 4H, CH=CH₂), 6.9 (br s, 4H, Ar). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): 172.11, 140.7, 138.3, 130.4, 118.4, 114.2, 111.9, 70.4, 54.9, 45.2, 39.1, 34.8, 32.5, 29.9, 29.5, 29.3, 27.9, 23.5. MS(FAB): 549,5 [M⁺]

6.5.2.2 Anbindung des Tetrakis-((S)-prolinomethyl)-resorcinarens

In einem Dreihalskolben werden an einem unter Schutzgasatmosphäre stehenden Rotationsverdampfer Tetrakis-((S)-prolinomethyl)-resorcinaren (1 g) und Nucleosil 100-5 SH (10 g), welches bei 80 °C vorgetrocknet wird, in 150 ml Ethanol suspendiert und mit 50 mg AIBN unter Rückflussbedingungen umgesetzt. Nach 16 h werden nochmals 50 mg AIBN zugefügt. Die Reaktion wird nach insgesamt 40 h durch Filtration der Stationärphase durch eine Fritte (Pore 4) beendet. Das modifizierte Kieselgel wird anschließend langsam nacheinander mit je 200 ml Dichlormethan, Aceton, Aceton/Wasser, Aceton und Dichlormethan gewaschen. Das rosa-gefärbte Kieselgel wurde bei 60 °C für 48 h getrocknet.

EA: N - 0.266 %, C - 12.903 %, S - 2.284 %, H - 2.069 %. ²⁹Si-CP/MAS-NMR: 13.7 (M), -57.8 (T₂), -66.1 (T₃), -102.7 (Q₃), -110.5 (Q₄). ¹³C-CP/MAS-NMR : 165.3, 151.8, 138.6, 125.2, 112.5, 107.0, 69.2, 51.1, 33.6, 28.9, 16.7, 11.9, 1.1.

6.5.2.3 Packen der Edelstahlsäule

Die Stationärphase (3 g) wurde in 45 ml eines Gemisches aus Tetrachlorethen und Propanol (2:1 (v/v)) suspendiert und bei 500 bar in eine 250 x 4 mm Edelstahlsäule gepresst. Die Säule wurde anschließend mit 200 ml Acetonitril (1ml/min) und 400 ml Wasser (0,5 ml/min) gespült und konditioniert.

6.5.2.4 Komplexierung des Selektors mit Kupfer-Ionen

Über eine HPLC-Pumpe wurde nach dem unter 6.5.2.3 beschriebenen Waschschrift bei Raumtemperatur langsam (0,5 ml/min) 250 ml einer 10 mM wässrigen Kupfersulfat-Lösung durch die gepackte Edelstahlsäule gespült. Dieser Vorgang sollte wiederholt werden, falls die Zusammensetzung der Mobilphase stark verändert werden soll.

6.5.2.5 Reinigung der HPLC-Pumpe nach Verwendung Kupfer-haltiger Mobilphasen

Um ein Korrodieren der Metallbauteile der HPLC-Pumpe zu vermeiden, sollte diese nach Gebrauch unbedingt gespült werden. Hierzu wurde die Pumpe mit 250 ml 0,1 M wässriger Salpetersäure (1 ml/min) und anschließend mit 1 L Wasser (0,25 ml/min) gespült. Der Reinigung wird durch Spülen der Pumpe mit 250 ml Propan-2-ol abgeschlossen.

7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese, Charakterisierung und chromatographischen Anwendung neuartiger Stationärphasen zur Anwendung in der GC und HPLC auf Basis der supramolekular interessanten Stoffklasse der Resorcinarene.

Ausgehend von den in der Arbeitsgruppe Schurig entwickelten Stationärphasen Chirasil-CalixVal und Chirasil-Dex, wurde das neuartige Konzept der gemischten Stationärphase chromatographisch untersucht. Mit einem so erhaltenen kapillaren Trennsystem konnten sowohl Enantiomere unpolarer chiraler Kohlenwasserstoffe, als auch alle essentiellen Aminosäuren, nach der in der GC üblichen Derivatisierung, enantiodifferenziert werden. Die zwei im selben Syntheseschritt an Polysiloxan angebondenen Selektoren arbeiten, nach jetzigem Erkenntnisstand, im Falle enantioselektiver Trennprobleme unabhängig voneinander. Durch den, verglichen mit Chirasil-Dex, geringen Cyclodextrinselektorgehalt (10 Gewichtsprozent) der gemischten Stationärphase traten jedoch, im Falle von Trennproblematiken mit geringem Trennfaktor α auf Chirasil Dex, Schwierigkeiten beim Erreichen von Basislinientrennungen auf. Die Anwendungsbreite der gemischten Phase kann, bezüglich enantiodifferenzierbarer Substanzklassen, gegenüber der Anwendung der Einzelphasen beträchtlich erweitert werden. Das neuartige Konzept der gemischten Stationärphasen kann somit als erster wichtiger Schritt hin zu einer universell einsetzbaren Trennphase in der enantioselektiven Gaschromatographie angesehen werden. Eine weitere gemische Stationärphase wurde dargestellt, bei der die Konzentration des Cyclodextrinselektors erhöht und durch Verwendung eines C11-Spacers die Spacerlängen der beiden Selektoren angeglichen wurde.

Durch die Synthese eines mit Carbamatresten funktionalisiertem Resorcinarens, welches an Kieselgel angebunden wurde, konnte das neuartige Konzept der „polar headed“-RP-Phase in die HPLC eingeführt werden. Das resultierende Kieselgel wurde mittels IR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Festkörper-NMR-Spektroskopie charakterisiert. Die chromatographische Evaluation der Phase zeigte, im Vergleich zu

konventionellen RP-Alkylphasen, zusätzliche polare Selektivitäten. Ein Vergleich mit einigen kommerziell erhältlichen Stationärphasen wurde durchgeführt. Die neuartige Stationärphase verfügt über mehrere, zu unterschiedlichen Wechselwirkungen mit den Analyten befähigten, Teilstrukturen. Eine Beteiligung des hydrophoben Alkylspacers, der polaren Kopfgruppe und des zur π -Wechselwirkung befähigten Grundkörpers des Resorcinarens wurde beobachtet. Die Auftrennung unpolarer PAKs konnte erfolgreich durchgeführt werden. Durch Anwendung der online-Kopplung mit der CIS-MS-Technik wurde eine Detektion der PAK-Mischungen möglich, welche mit der üblichen Kopplung mit der ESI-MS nicht möglich ist. Besondere Selektivitäten der neuartigen Stationärphase wurden im Bereich der Auftrennung von *cis/trans*-Isomeren gefunden. Dies konnte anhand Auftrennungen einiger *cis/trans*-Isomere prolinhaltiger Dipeptide, *cis/trans*-Crotonsäurenitril und *cis/trans*-Stilben gezeigt werden. Die, im Falle der RP-Alkylphasen, problematische Trennung von organischen Säuren mittels einer rein wässrigen Mobilphase, konnte mit der neuartigen Resorcinarenphase durchgeführt werden. Allgemein konnte gezeigt werden, dass die neuartige Stationärphase, neben den im Umkehrphasen-Modus üblichen polaren Mobilphasenzusammensetzungen, auch im Normalphasen-Modus betrieben werden kann. Die neuartige „polar headed“ RP-Phase zeichnet sich, gegenüber den statistischen „polar embedded“- und „polar encapped“-Phasen, durch eine definierte, zyklische Anordnung der polaren Gruppen aus.

Erstmalig konnte ein Resorcinarensелеktor in der Ligandenaustauschchromatographie (LEC) zur Trennung underivatisierter Aminosäuren angewandt werden. Hierzu wurde ein Resorcinaren mit L-Prolin im Sinne einer *Mannich*-Reaktion aminomethyliert, an Kieselgel angebunden und die resultierende Stationärphase mit Kupfer(II)-Ionen beladen. Das Kieselgel konnte mittels IR-Spektroskopie, Elementaranalyse und Festkörper-NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Durch die, verglichen mit üblicherweise in der LEC verwandten Prolin-Kupfer-Komplexen, stärkere Komplexierung, mussten die chromatographischen Trennungen generell bei höheren Temperaturen durchgeführt werden. Ein starkes Tailing der Signale konnte auch hiermit nicht unterdrückt werden. Trotz der nicht

unproblematischen Signalprofile konnten einige Aminosäuren mit großem Trennfaktor α aufgetrennt werden. In Bezug auf eine weitere Entwicklung dieser Phase muss daher über chemische Modifikationen am beschriebenen Selektormolekül nachgedacht werden.

Im Arbeitsgebiet Nanotechnologie wurden nichtpolymere Lackmaterialien zur Anwendung in der Elektronenstrahlithographie (EBL) auf Basis von Calixarenderivaten entwickelt. Zur systematischen Evaluation des Einflusses chemischer Veränderungen am Calixarenmolekül wurde eine Vielzahl an Calixarenderivaten, Resorcinarenen und heteroatomhaltigen Calixarensystemen dargestellt. Durch Modifikationen am „upper rim“ bzw. „lower rim“ der Calixarene konnte sowohl die Qualität der Lackschichten, als auch deren Empfindlichkeit im lithographischen Prozess verbessert werden. Durch Silylierung der phenolischen Hydroxylgruppen konnte die Ätzstabilität der Calixarene gegenüber einem Sauerstoffplasma erhöht werden. Das synthetisch vollständig vorsilylierte Tetrakis(trimethylsilyloxy)calix[4]aren konnte erfolgreich als „toplayer“ in einem „bilayer“ Prozess angewandt werden. Neben der systematischen chemischen Modifikation der Calixarene wurden noch zwei weitere Ansätze zur Erhöhung der Empfindlichkeit besprochen. Zum einen wurde versucht durch Einsatz von stabilen Calixarenkomplexen mit Ionen höherer Ordnungszahl die Energieabgabe der Primärelektronen in der Lackschicht zu erhöhen und somit die benötigte Elektronendosis zu verringern. Die hierfür in Monte-Carlo-Simulationen berechnete Erhöhung der Empfindlichkeit konnte bislang experimentell nicht beobachtet werden. Zum anderen kam das im Bereich der polymeren Lackmaterialien erfolgreich angewandte Konzept der chemischen Verstärkung zur Anwendung. Ein mit Oxiranresten modifiziertes Calix[4]aren (TOMCA4) wurde hierbei, zusammen mit einem Triarylsulfoniumsalz, als Lacksystem eingesetzt. Die Empfindlichkeit konnte, unter Anwendung dieses Konzeptes, um etwa drei Größenordnungen gegenüber dem unmodifizierten Calix[4]aren gesteigert werden und ist somit mit der Empfindlichkeit üblicherweise verwandter polymerer Lacksysteme vergleichbar.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Gutsche, C.D., Muthukrishnan, R., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4905
- [2] Richter, G., Milne, M., *Shapes and names of athenian vases*, Metropolitan Museum of Art, New York, **1935**
- [3] Schierling, W., *Griechische Tongefäße*, Gebr. Mann Verlag, Berlin, D
- [4] Lissarrague, F.; *The Aesthetics of the Greek Banquet*, Princeton University Press, Princeton
- [5] Gutsche, C.D., *Calixarenes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **1989**
- [6] Timmermann, P., Verboom, W., Reinhoudt, D.N., *Tetrahedr.*, **1996**, 52, 2663
- [7] König, B., Fonseca, M.H., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2000**, 2303
- [8] Gutsche, C.D., Iqbal, M., *Org. Synth.*, **1990**, 68, 234
- [9] Gutsche, C.D., *Calixarenes Revisited*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **1998**
- [10] Böhmer, V., Vicens, J., *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1991**
- [11] Milbradt, R., Böhmer, V., *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, NL, **2001**
- [12] Mandolini, L., Ungaro, R., *Calixarenes in Action*, Imperial College Press, London, UK, **2000**
- [13] Milbradt, R., Böhmer, V., *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, NL, **2001**, Chapter 36, 663
- [14] Szejtli, J., *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1743
- [15] Mangia, A., Pochini, A., Ungano, R., Andreetti, G.C., *Anal. Lett.*, **1983**, 16, 1027
- [16] Mnuk, P., Feltl, L., *J. Chromatogr. A*, **1995**, 696, 101
- [17] Mnuk, P., Feltl, L., Schurig, V., *J. Chromatogr. A*, **1996**, 732, 63
- [18] Lim, H.J., Lee, H.S., Kim, L.W., Chang, S.H., Moon, S.C., Kim, B.E., Park, J.H., *Chromatographia*, **1998**, 48, 422

- [19] Lin, L., Wu, C.Y., Yan, X.Q., Su, X.L., Han, H.M., *Chromatographia*, **1998**, 47, 689
- [20] Gross, B., Jauch, J., Schurig, V., *J. Microcol. Sep.*, **1999**, 11, 313
- [21] Xing, J., Wu, C.-Y., Li, T., Zhong, Z.-L., Chen, Y.-Y., *Anal. Sci.*, **1999**, 15, 785
- [22] Suh, J.K., Kim, I.W., Chang, S.H., Kim, B.E., Ryu, J.W., Park, J.H., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2001**, 22, 409
- [23] Yu, X.D., Lin, L., Han, H.M., Wu, C.Y., *Chromatographia*, **2001**, 53, 519
- [24] Zeng, Z.-R., Guan, N., Tang, X.-H., Lu, X.-R., *Analyst*, **2000**, 125, 843
- [25] Lai, X.H., Lin, L., Wu, C.Y., *Chromatographia*, **1999**, 50, 82
- [26] Park, J.H., Lim, H.J., Lee, Y.K., Park, J.K., Kim, B.E., Ryoo, J.J., Lee, K.-P., *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1999**, 22, 679
- [27] Zhang, L.-F., Chen, L., Lu, X.-R., Wu, C.-Y., Chen, Y.-Y., *J. Chromatogr. A*, **1999**, 840, 225
- [28] Zhang, H., Ling, Y., Dai, R., Wen, Y., Fu, R., Gu, J., *Chem. Lett.*, **1997**, 225
- [29] Zhang, H., Dai, R., Ling, Y., Wen, Y., Zhang, S., Fu, R., Gu, J., *J. Chromatogr. A*, **1997**, 787, 161
- [30] Xiao, D.-Q., Ling, Y., Wen, Y.-X., Fu, R.-N., Gu, J.-L., Dai, R.-J., Luo, A.-Q., *Chromatographia*, **1997**, 46, 177
- [31] Iki, N., Narumi, F., Suzuki, T., Sugawara, A., Miyano, S., *Chem. Lett.*, **1998**, 1065
- [32] Narumi, F., Iki, N., Suzuki, T., Onodera, T., Miyano, S., *Enantiomer*, **2000**, 5, 83
- [33] Pfeiffer, J., Schurig, V., *J. Chromatogr. A*, **1999**, 840, 145
- [34] Ruderisch, A., Pfeiffer, J., Schurig, V., *J. Chromatogr. A*, **2003**, 994, 127
- [35] Zheng, J.-Z., Wu, J.-S., Toda, K., Sanemasa, I., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2001**, 74, 505
- [36] a) Pietraszkiewicz, O., Pietraszkiewicz, M., *Pol. J. Chem.*, **1998**, 72, 2418. b) Pietraszkiewicz, M., Pietraszkiewicz, O., Kozbial, M., *Pol. J. Chem.*, **1998**, 72, 1963. c) Pietraszkiewicz, O., Pietraszkiewicz, M., *J. Incl. Phenom.*, **1999**, 35, 261

- [37] Takeuci, T., Chu, J., Miwa, T., *Analisis*, **1996**, 24, 271
- [38] Dodi, A., *Analisis*, **2000**, 28, 93
- [39] Millership, J.S., McKervey, M.A., Russell, J.A., *Chromatographia*, **1998**, 48, 402
- [40] Park, J.H., Lee, Y.K., Cheong, N.Y., Jang, M.D., *Chromatographia*, **1993**, 37, 221
- [41] a) Lipokowski, J., Kalchenko, O.I., Slowikowska, J., Kalchenko, V.I., Lukin, O.V., Markovsky, L.N., Nowakowsky, R., *J. Phys. Org. Chem.*, **1998**, 11, 426.
b) Kalchenko, O.I., Solovyov, A.V., Lipokowski, J., Kalchenko, V.I., *J. Incl. Phenom.*, **1999**, 34, 259
- [42] Kalchenko, O.I., Lipokowski, J., Kalchenko, V.I., Vysotsky, M.A., Markovsky, L.N., *J. Chromatogr. Sci.*, **1998**, 36, 269
- [43] Glennon, J.D., O'Connor, K., Srijaranai, S., Manley, K., Harris, S.J., McKervey, M.A., *Anal. Lett.*, **1993**, 26, 153
- [44] a) Glennon, J.D., Horne, E., O'Connor, K., Kearney, G., Harris, S.J., McKervey, M.A., *Anal. Proc.*, **1994**, 31, 33. b) Brindle, R., Albert, K., Harris, Tröltzsch, C., Horne, E., McKervey, M.A., *J. Chromatogr. A*, **1996**, 731, 41. c) Glennon, J.D., Horne, E., Hall, K., Cocker, D., Kuhn, A., Harris, S.J., McKervey, M.A., *J. Chromatogr. A*, **1996**, 731, 47
- [45] a) Friebe, S., Gebauer, S., Krauss, G.J., Görmar, G., Krüger, J., *J. Chromatogr. Sci.*, **1995**, 33, 281. b) Gebauer, S., Friebe, S., Gübitz, G., Krauss, G.J., *J. Chromatogr. Sci.*, **1998**, 36, 383. c) Gebauer, S., Friebe, S., Scherer, C., Gübitz, G., Krauss, G.J., *J. Chromatogr. Sci.*, **1998**, 36, 388. d) Krauss, G.J., Friebe, S., Gebauer, S., *J. Protein Chem.*, 1998, 17, 515. e) Menge, S., Gebauer, S., Krauss, G.J., *Proteome and Protein Analysis*, Springer-Verlag, Berlin, D, **2000**, 199
- [46] Lee, Y.K., Ryu, K., Ryu, J.W., Kim, B.E., Park, J.H., *Chromatographia*, **1997**, 46, 507
- [47] Xiao, X.-Z., Feng, Y.-Q., Da, S.-L., Zhang, Y., *Anal. Lett.*, **2000**, 33, 3355

- [48] a) Sokoließ, T., Menyes, U., Roth, U., Jira, T., *J. Chromatogr. A*, **2000**, 898, 35. b) Menyes, U., Haak, A., Sokoließ, T., Jira, T., Roth, U., Troltsch, C., *GIT Spez. Sep.*, **1999**, 19, 17
- [49] Sokoließ, T., Menyes, U., Roth, U., Jira, T., *J. Chromatogr. A*, **2002**, 948, 309
- [50] Sokoließ, T., Opolka, A., Menyes, U., Roth, U., Jira, T., *Pharmazie*, **2002**, 57, 589
- [51] Fernández-Gutiérrez, A., Cruces-Blanco, C., Cortacero-Ramírez, S., Segura-Carretero, A., *Chromatographia*, **2000**, 52, 413
- [52] Zhao, T., Hu, X., Cheng, J., Lu, X., *Anal. Chim. Acta*, **1998**, 358, 263
- [53] Zhao, T., Hu, X., Cheng, J., Lu, X., *J. Liq. Chromatogr.*, **1998**, 21, 3111
- [54] Yang, W.-C., Yu, X.-D., Yu, A.-M., Chen, H.-Y., *J. Chromatogr. A*, **2001**, 910, 311
- [55] Britz-McKibbin, P., Chen, D.D.Y., *Anal. Chem.*, **1998**, 70, 907
- [56] Shohat, D., Grushka, E., *Anal. Chem.*, **1994**, 66, 747
- [57] Sun, S., Sepaniak, J., Wang, J.-S., C.D. Gutsche, *Anal. Chem.*, **1997**, 69, 344
- [58] Arce, L., Segura-Carretero, A., Ríos, A., Crucis, C., Fernández, A., Valcárcel, M., *J. Chromatogr. A*, **1998**, 816, 243
- [59] Bazzanella, A., Bächmann, K., Milbradt, R., Böhmer, V., Vogt, W., *Electrophoresis*, **1999**, 20, 92
- [60] a) Bazzanella, A., Mörbel, H., Bächmann, K., Milbradt, R., Böhmer, V., Vogt, W., *Biomed. Chromatogr.*, **1998**, 12, 111. b) Bazzanella, A., Mörbel, H., Bächmann, K., Milbradt, R., Böhmer, V., Vogt, W., *J. Chromatogr. A*, **1997**, 792, 143
- [61] Tanaka, Y., Kishimoto, Y., Otsuka, K., Terabe, S., *J. Chromatogr. A*, **1998**, 817, 49
- [62] Bächmann, K., Bazzanella, A., Haag, I., Han, K.-Y., Arnecke, R., Böhmer, V., Vogt, W., *Anal. Chem.*, **1998**, 67, 1722
- [63] Sánchez-Peña, M., Zhang, Y., Warner, I.M., *Anal. Chem.*, **1997**, 69, 3239
- [64] Wang, Z., Chen, Y., Yuan, H., Huang, Z., Liu, G., *Electrophoresis*, **2000**, 21, 1620

- [65] Grady, T., Joyce, T., Smyth, M.R., Harris, S.J., Diamond, D., *Anal. Comm.*, **1998**, 35, 123
- [66] Vysotsky, M., Schmidt, C., Böhmer, V., *Advances in Supramolecular Chemistry*, JAI Press Inc., **2000**, 7, 139
- [67] Jauch, J., Schurig, V., *Tetrahedron Asym.*, **1997**, 8, 169
- [68] Soi, A., Pfeiffer, J., Jauch, J., Schurig, V., *Tetrahedr. Asym.*, **1999**, 10, 177
- [69] Gibb, B.C., Mezo, A.R., Causton, A.S., Fraser, J.R., Tsai, F.C.S., Sherman, J.C., *Tetrahedr.*, **1995**, 51, 8719
- [70] Gibb, B.C., Mezo, A.R., Sherman, J.C., *Tetrahedr. Lett.*, **1995**, 36, 7587
- [71] Dondoni, A., Marra, A., Scherrmann, M.-C., Casnati, A., Sansone, F., Ungaro, R., *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 1774
- [72] Iwanek, W., Wolff, C., Mattay, J., *Tetrahedr. Lett.*, **1995**, 36, 8969
- [73] Schneider, U., Schneider, H.-J., *Chem. Ber.*, **1994**, 127, 2455
- [74] Matsushita, Y., Matsui, T., *Tetrahedr. Lett.*, **1993**, 34, 7433
- [75] Yanagihara, R., Tominaga, M., Aoyama, Y., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6865
- [76] Curtis, A.D.M., *Tetrahedr. Lett.*, **1997**, 38, 4295
- [77] Botta, B., Delle Monache, G., Salvatore, P., Gasparri, F., Villani, C., Botta, M., Corelli, F., Tafi, A., Santini, A., Carvalho, C., Misiti, D., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 932
- [78] Caccamese, S., Bottino, A., Consolo, F., Parlato, S., Neri, P., *Tetrahedr. Asym.*, **2000**, 11, 3103
- [79] Wolff, A., Böhmer, V., Vogt, W., Ugozzoli, F., Andretti, G.D., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5665
- [80] O. Trapp, S. Caccamese, C. Schmidt, V. Böhmer, V. Schurig, *Tetrahedr. Asym.*, **2001**, 12, 1395
- [81] Fujita, J., Ohnishi, Y., Ochiai, Y., Matsui, S., *Appl. Phys. Lett.*, **1996**, 68, 1297
- [82] Thoden, E.U., van Velzen, J.F., Engbersen, J., Reinhoudt, D.N., *Synthesis*, **1995**, 989
- [83] Schurig, V., Grosenick, H., *J. Chromatogr. A*, **1994**, 666, 617
- [84] Speier, J., Webster, J., Barnes, G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 79, 974

- [85] Bradshaw, J., Aggarwal, S., Rouse, C., Tarbet, B., Markides, K., Lee, M., *J. Chromatogr.*, **1987**, 405, 169
- [86] Ruderisch, A., Pfeiffer, J., Schurig, V., *Tetrahedr. Asymm.*, **2001**, 12, 2025
- [87] Jung, M., *Dissertation*, Uni Tübingen, D, **1993**
- [88] Schurig, V., Ossig, J., Link, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 194
- [89] Schurig, V., Jung, M., Fluck, M., Negura, S., Jakubetz, H., *J. Chromatogr. A*, **1995**, 694, 119
- [90] Schurig, V., Czesla, H., *Enantiomer*, **2001**, 6, 107
- [91] Ghanem, A., Ginatta, C., Jiang, Z.J., Schurig, V., *Chromatographia*, **2003**, Suppl. Vol. 57, S-275
- [92] Jakubke, H.-D., Jeschkeit, H., *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, VCH, Weinheim, D, **1982**
- [93] Sheehan, J.C., Cruickshank, P.A., Boshart, G.L., *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2525
- [94] Sheehan, J.C., Preston, J., Cruickshank, P.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2492
- [95] Ronwin, E., *J. Org. Chem.*, **1953**, 18, 127
- [96] Pirkle, W.H., House, D.W., Finn, J.M., *J. Chromatogr.*, **1980**, 192, 143
- [97] Pirkle, W.H., Hyun, M.H., *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3043
- [98] Layne, J., *J. Chromatogr. A*, **2002**, 957, 149
- [99] Takeichi, T., Toriyama, H., Shimura, S., Takayama, Y., *J. High Resol. Chromatogr.*, **1995**, 18, 179
- [100] Cachau, C., Thienpont, A., Soulard, M.-H., Félix, G., *Chromatographia*, **1997**, 44, 411
- [101] König, B., Fricke, T., Dix, I., Jones, P.G., Thondorf, I., *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 2315
- [102] Middel, O., Verboom, W., Reinhoudt, D.N., *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, 1525
- [103] Rosini, C., Bertucci, C., Pini, D., Altemura, P., Salvatori, P., *Tetrahedr. Lett.*, **1985**, 26, 3361
- [104] Wistuba, D., Czesla, H., Roeder, M., Schurig, V., *J. Chromatogr. A*, **1998**, 815, 183

- [105] Unger, K.K., Becker, N., Roumeliotis, P., *J. Chromatogr.*, **1976**, *125*, 115
- [106] Barth, M., *Diplomarbeit*, Universität Tübingen, **2000**
- [107] Albert, K., *J. Sep. Sci.*, **2003**, *23*, 215
- [108] Pines, A., Gibby, M.G., Waugh, J.S., *J. Chem. Phys.*, **1973**, *59*, 569
- [109] Albert, K., Brindle, R., Adam, S., Bischoff, K., *LaborPraxis*, Februar **1997**, 18
- [110] Davankov, V.A., *Adv. Chromatogr.*, **1980**, *Vol. 18*, Marcel Dekker, N.Y., USA, 139
- [111] Roumeliotis, P., Unger, K.K., Kurganov, A.A., Davankov, V.A., *Angew. Chem.*, **1982**, *94*, 928
- [112] Roumeliotis, P., Kurganov, A.A., Davankov, V.A., *J. Chromatogr.*, **1983**, *266*, 439
- [113] Lindner, W., Veigl, E., *J. Chromatogr. A*, **1994**, *660*, 255
- [114] Yanagihara, R., Tominga, M., Aoyama, Y., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6865
- [115] Matsushita, Y., Matsui, T., *Tetrahedr. Lett.*, **1993**, *34*, 7433
- [116] Grigg, G., Gunaratne, H.Q.N., *Tetrahedr. Lett.*, **1983**, *24*, 4457
- [117] König, W.A., *Enantioselective Gas Chromatography with Modified Cyclodextrins*, Hüthig, Heidelberg, D, **1992**
- [118] Schurig, V., Nowotny, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 939
- [119] Schurig, V., Schmalzing, D., Mühleck, U., Jung, M., Schleimer, M., Mussche, P., Duvecot, C., Buyten, J., *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1990**, *13*, 713
- [120] Schurig, V., Jung, M., Mayer, S., Negura, S., Fluck, M., Jakubetz, H., *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 2265
- [121] Pfeiffer, J., *Dissertation*, Universität Tübingen, **1999**
- [122] Frank, H., Nicholson, G., Bayer, E., *J. Chromatogr. Sci.*, **1977**, *15*, 174
- [123] Schurig, V., *Angew. Chem.*, **1984**, *96*, 733-752
- [124] Schurig, V., *J. Chromatogr. A*, **2001**, *906*, 275-299
- [125] Schurig, V., Schmalzing, D., Schleimer, M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 987
- [126] Jing, P., Fu, R.N., Dai, R.J., Gu, J.L., Huang, Z., Chen, Y., *Chromatographia*, **1996**, *43*, 546

- [127] Karpf, M., *Dissertation*, Universität Stuttgart, D, **1994**
- [128] Ghanem, A., *Dissertation*, Universität Tübingen, D, **2002**
- [129] Mayer, S., Schmalzing, D., Jung, M., Schleimer, M., *LC-GC Int.*, **1992**, 5, 58
- [130] Cousin, H., Trapp, O., Peulon-Agasse, V., Pannecoucke, X., Banspach, L., Trapp, G., Jiang, Z., Combret, J.C., Schurig, V., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3273
- [131] Schomburg, G., *Gaschromatographie*, VCH Verlag, Weinheim, **1990**
- [132] Aced, G., Möckel, H.J., *Liquidchromatographie*, Wiley-VCH, Weinheim, D, 1991
- [133] Claessens, H.A., van Straten, M.A., Cramers, C.A., Jezierska, M., Buszewski, B., *J. Chromatogr. A*, **1998**, 826, 135
- [134] a) Engelhardt, H., Löw, H., Götzinger, W., *J. Chromatogr.*, **1991**, 544, 371. b) Engelhardt, H., Jungheim, M., *Chromatographia*, **1990**, 29, 59
- [135] Kimata, K., Iwaguci, K., Onischi, S., Jinno, K., Eksteen, R., Hosoya, K., Araki, M., Tanaka, N., *J. Chromatogr. Sci.*, **1989**, 27, 721
- [136] Cole, L.A., Dorsey, J.G., *Anal. Chem.*, **1992**, 64, 1317
- [137] Dorsey, J.G., Dill, K.A., *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 331
- [138] Zander, M., *Polycyclische Aromaten*, B.G. Teubner, Stuttgart, D, **1995**
- [139] van den Driest, P.J., Ritchie, H.J., *Chromatographia*, **1987**, 24, 325
- [140] Hayen, H., Zurek, G., van Leeuwen, S., Karst, U., *G.I.T.*, **2002**, 216
- [141] Fenn, J., Mann, M., Meng, C., Wong, S., Whitehouse, C., *Science*, **1989**, 246, 64
- [142] Blakley, C., Adams, M., Vestal, M., *J. Chromatogr.*, **1978**, 158, 261
- [143] Bayer, E., Gfrörer, P., Rentel, C., *Angew. Chem.*, **1999**, 11, 1046
- [144] von Brocke, A., Wistuba, D., Gfrörer, P., Stahl, M., Schurig, V., Bayer, E., *Electrophoresis*, **2002**, 23, 2963
- [145] Rentel, C., Gfrörer, P., Bayer, E., *Electrophoresis*, **1999**, 20, 2329
- [146] Strohschein, S., Rentel, C., Lacker, T., Bayer, E., Albert, K., *Anal. Chem.*, **1999**, 71, 1780
- [147] Fischer, G., *Angew. Chem.*, **1994**, 106, 1479

- [148] Melander, W.R., Jacobson, J., Horváth, *J. Chromatogr.*, **1982**, 234, 269
- [149] Gesquiere, J.C., Diesis, E., Cung, M.T., Tatar, A., *J. Chromatogr.*, **1989**, 478, 121
- [150] a) Friebe, S., Krauss, G.J., *J. Chromatogr. A*, **1992**, 598, 139. b) Friebe, S., Hartroth, B., Neubert, K., Kraus, G.J., *J. Chromatogr. A*, **1994**, 661, 7. c) Wutte, A., Gübitz, G., Friebe, S., Kraus, G.J., *J. Chromatogr. A*, **1994**, 677, 186
- [151] Trapp, G.S., *Dissertation*, Universität Tübingen, **2001**
- [152] Kálmán, A., Thuncke, F., Schmidt, R., Schiller, P.W., Horváth, C., *J. Chromatogr. A*, **1996**, 729, 155
- [153] Trapp, G.S., *Dissertation*, Universität Tübingen, **2001**
- [154] Strohschein, S., Schlotterbeck, G., Richter, J., Pursch, M., Tseng, L.-H., Händel, H., Albert, K., *J. Chromatogr. A*, **1997**, 765, 207
- [155] Albert, K., *Trends Anal. Chem.*, **1998**, 17, 648
- [156] Gebauer, S., *Dissertation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, **1999**
- [157] Aoyama, Y., Tanaka, Y., Toi, H., Ogoshi, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 643
- [158] Aoyama, Y., Tanaka, Y., Sugahara, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5397
- [159] Bong, D.T., Ghadiri, M.R., *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 2221
- [160] Wainer, I.W., *Trends in Analytical Chemistry*, **1987**, Vol. 6, No. 5
- [161] Widmann, D., Mader, H., Friedrich, H., *Technologie hochintegrierter Schaltungen*, 2. Aufl., Springer, Berlin, D, **1996**
- [162] Göpel, W., Ziegler, C., *Struktur der Materie: Grundlagen, Mikroskopie und Spektroskopie*, B.G. Teubner Verlagsgesellschaft, Stuttgart, D, **1994**
- [163] Chang, T.H.P., Kern, D.P., Muray, L.P., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **1992**, 6, 2743
- [164] Ohnishi, Y., Fujita, J., Ochiai, Y., Matsui, S., *Microelectron. Eng.*, **1997**, 35, 117-120
- [165] Ohnishi, Y., Wamme, N., Fujita, J., *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **1997**, 77, 453-454
- [166] Fujita, J., Ohnishi, Y., Manato, S., Ochiai, Y., Nomura, E., Matsui, S., *Microelectron. Eng.*, **1998**, 41/42, 323-326

- [167] Sakamoto, T., Manako, S., Fujita, J., Ochiai, Y., Baba, T., *Appl. Phys. Lett.*, **2000**, *77*, 301-303
- [168] Manako, S., Ochiai, Y., Yamamoto, H., Teshima, T., Fujita, J., Nomura, E., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **2000**, *18*, 3424-3427
- [169] Ochiai, Y., Manako, S., Yamamoto, H., Teshima, T., Fujita, J., Nomura, E., *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **2000**, *13*, 413-418
- [170] Fujita, J., Ohnishi, Y., Ochiai, Y., Nomura, E., Matsui, S., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **1996**, *14*, 4272-4276
- [171] Ochiai, Y., Manako, S., Fujita, J., Nomura, E., *J. Photopolym. Sci. Technol.*, **1997**, *10*, 641-646
- [172] Fujita, J., Ohnishi, Y., Manato, S., Ochiai, Y., Nomura, E., Sakamoto, T., Matsui, S., *Jpn. J. Appl. Phys.*, **1997**, *36*, 7769-7772
- [173] Tilke, A., Vogel, M., Simmel, S., Kriele, A., Blick, R.H., Lorenz, H., Wharam, D.A., Kotthaus, J.P., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **1999**, *17*, 1594-1597
- [174] Prins, F.E., Pfeiffer, J., Raible, S., Kern, D.P., Schurig, V., *Microelectron. Eng.*, **1998**, *41/42*, 359-362
- [175] Haba, O., Haga, K., Ueda, M., Morikawa, O., Konishi, H., *Chem. Mater.*, **1999**, *11*, 427-432
- [176] Ueda, M., Takahashi, D., Nakayama, T., Haba, O., *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **1997**, *77*, 455-456
- [177] Ito, H., Nakayama, T., Ueda, M., Sherwood, M., Miller, D., *Polym. Mater. Sci. Eng.*, **1999**, *81*, 51-52
- [178] Gutsche, C.D., Levine, J.A., Sujeeth, P.K., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5802
- [179] Gutsche, C.D., Dhawan, B., Levine, J.A., No, K.H., Bauer, L.J., *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 409
- [180] Sailer, H., Ruderisch, A., Kern, D.P., Schurig, V., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **2002**, *20*, 2958-2961
- [181] Gutsche, C.D., Nam, K.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6153
- [182] Diakoumakos, C.D., Douvas, A., Raptis, I., Kakabakos, S., Dimotikalli, D., Terzoudi, G., Argitis, P., *Microelec. Eng.*, **2002**, *61-62*, 819

- [183] Klebe, J.F., Finkbeiner, H., White, D.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 3390
- [184] a) Lalonde, M., Chan, T.H., *Synthesis*, **1985**, 817 b) Corey, E.J., Venkateswarlu, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6220
- [185] Gutsche, C.D., Lin, L.-G., *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1633-1640
- [186] Ruderisch, A., Sailer, H., Schurig, V., Kern, D.P., *Microelec. Eng.*, **2003**, 67-68, 292-299
- [187] Kumagai, H., Hasegawa, M., Miyanari, S., Sugawa, Y., Sato, Y., Hori, T., Ueda, S., Kamiyama, Miyano, S., *Tetrahedr. Lett.*, **1997**, 38, 3971-3972
- [188] Iki, N., Kumagai, H., Morohashi, N., Ejima, K., Hasegawa, M., Miyanari, S., Miyano, S., *Tetrahedr. Lett.*, **1998**, 39, 7559-7562
- [189] König, B., Rödel, M., Bubenitschek, P., Jones, P.G., *Angew. Chem.*, **1995**, 107, 752-754
- [190] König, B., Rödel, M., Bubenitschek, P., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7406-7410
- [191] Shaw, J.M., Hatzakis, M., Babich, E.D., Paraszcak, J.R., Witman, D.F., Stewart, K.J., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **1989**, 7, 1709
- [192] Gogolides, E., Tzevelekis, D., Grigoropoulos, S., Tegou, E., Hatzakis, M., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **1996**, 14, 3332
- [193] Elian, K., Irmscher, M., Butschke, J., Letzkus, F., Reuter, C., Springer, R., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **1999**, 17, 3122
- [194] Schock, K.-D., Prins, F.E., Strähle, S., Kern, D.P., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **1997**, 15, 2323
- [195] Leuschner, R., Pawlowski, G., *Handbook of Semiconductor Technology: Processing of Semiconductors*, Kapitel „Photolithography“, Wiley-VCH, **1998**
- [196] MicroChem Inc., Newton, USA; SOTEC Microsystem, Renens, CH
- [197] Takata, T., Takagi, H., Furusho, Y., *Enantiomer*, **2002**, 7, 129-132
- [198] Neri, P., Bottino, A., Geraci, C., Piattelli, M., *Tetrahedr.: Asymmetry*, **1996**, 7, 17
- [199] Wu, B., Neureuther, A., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **2001**, 19, 2508
- [200] Reimer, J., *Scanning Electron Microscopy*, Springer-Verlag, 2. Auflage
- [201] Chang, S.-K., Cho, I., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1986**, 211-214

- [202] Lehtonen, A., Sillanpää, R., *Polyhedr.*, **1998**, *17*, 3327-3330
- [203] Arnaud-Neu, F., Barrett, G., Harris, S., Owens, M., McKervey, M., Schwing-Weill, M.-J., Schwinté, P., *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 2644-2650
- [204] Schröder, Z. *Naturforsch.*, **1973**, *46*, 286
- [205] Briggs, D., Seah, *Practical Surface Analysis*, Wiley, Chichester, GB, **1992**
- [206] Beamson, G., Briggs, D., *High Resolution XPS of Organic Polymers-The Scienta ESCA300 Database*, Wiley, Chichester, GB, **1992**
- [207] Kulkarni, G.U., Rao, C.N.R., Roberts, M.W., *Langmuir*, **1995**, *11*, 2572
- [208] Maute, O., *Dissertation*, Uni Tübingen, **1999**
- [209] Weinmann, T., Geyer, W., Hinze, P., Stadler, V., Eck, W., Gölzhäuser, A., *Microelec. Eng.*, **2001**, *57-58*, 903-907
- [210] Geyer, W., Stadler, V., Eck, W., Gölzhäuser, A., Grunze, M., Sauer, M., Weinmann, T., Hinze, P., *J. Vac. Sci. Technol. B*, **2001**, *19*, 2723-2735
- [211] Gibbs, C.G., Sujeeth, P.K., Rogers, J.S., Stanley, G.G., Krawiec, M., Watson, W.H., Gutsche, C.D., *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8394-8402
- [212] Raible, S., Pfeiffer, J., Weiss, T., Clauss, W., Goepel, W., Schurig, V., Kern, D.P., *Appl. Phys. A*, **2000**, *70*, 607
- [213] Hesse, R., Chassé, T., Szargan, R., *Fresenius J. Anal. Chem.*, **1999**, *365*, 45
- [214] a) Högberg, A.G.S., *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4498. b) Högberg, A.G.S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6046
- [215] Morohashi, N., Iki, N., Sugawara, A., Miyano, S., *Tetrahedr.*, **2001**, *57*, 5557
- [216] König, B., Rödel, M., Bubenitschek, P., Jones, P.G., *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 752
- [217] Gutsche, D.C., Levine, J.A., Sujeeth, P.K., *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5802
- [218] Gutsche, C.D., Dhawan, B., Levine, J.A., No, K.H., Bauer, L., *Tetrahedr.*, **1983**, *39*, 409
- [219] Gutsche, D.C., Lin, L.-G., *Tetrahedr.*, **1986**, *42*, 1633
- [220] Lehtonen, A., Sillanpää, R., *Polyhedron*, **1995**, *14*, 455

Meine akademische Ausbildung verdanke ich:

K. Albert, E. Bayer[†], M. Brendle, D. Christen, H. Eckstein, G. Gauglitz, W. Göpel[†], P. Grathwohl, G. Häfelinger, H.-P. Hagenmaier, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, G. Jung, S. Kemmler-Sack, D. P. Kern, B. Koppenhöfer, K.-A. Kovar, D. Krug, N. Kuhn, H. Liebich, E. Lindner, M. E. Maier, H. A. Mayer, H.-J. Meyer, U. Nagel, W. Nakel, H. Oberhammer, D. Oelkrug, H. Pauschmann, H. Pommer, V. Schurig, E. Schweda, F. F. Seelig, B. Speiser, H. Stegmann, J. Strähle, W. Voelter, K.-P. Zeller, C. Ziegler.

Lebenslauf

Name: Alexander Ruderisch

Geburtsdatum: 13.12.1973

Geburtsort: Schramberg

Familienstand: verheiratet

Schulbildung: 1980 - 1984 Grundschule des Bildungszentrums Sulzbergschule in Alpirsbach
1984 - 1990 Realschule des Bildungszentrums Sulzbergschule in Alpirsbach
1990 - 1993 Ernährungswirtschaftliches Gymnasium der Luise-Büchner-Schule in Freudenstadt
1993 Abitur

Zivildienst: August 1993 - Oktober 1994 Werkstatt für Behinderte in Dornstetten

Studium: Oktober 1994 - August 2000 Studium der Chemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Diplomprüfung: Februar 2000

Diplomarbeit: März 2000 - August 2000 bei Prof. Dr. Volker Schurig, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen

Titel: „Chirale Resorcinarene in der Gaschromatographie – Synthese und Anwendung von Chirasil-Ile-Calix“

Promotion: September 2000 – Oktober 2003 unter der Anleitung von Prof. Dr. Volker Schurig, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen

Titel: „Synthese von Calixaren- und Resorcinarenderivaten und deren Anwendung in Chromatographie und Nanotechnologie“