

Neue maßgeschneiderte HPLC-Trennphasen: Enantioselektive Materialien, Silica-Partikel-Design und Applikationen

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dennis Max Meisel
aus Heilbronn

Tübingen
2019

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:	03.02.2020
Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hermann A. Mayer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Reiner Anwander

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Juli 2016 bis Dezember 2019 am Institut für Anorganische Chemie der Universität Tübingen unter der Anleitung von Prof. Dr. Hermann A. Mayer angefertigt.

Beiträge

Einige Ergebnisse, die in dieser Arbeit präsentiert werden, sind in Kooperation mit der Hochschule Reutlingen und der Firma Dr. Maisch GmbH entstanden:

Konfokale Raman-Mikroskopie (S. 114) wurde von A. Wagner, Fakultät Angewandte Chemie, Hochschule Reutlingen durchgeführt und ausgewertet.

Das Packen aller HPLC-Säulen und die Charakterisierung der C₁₈-NPP HPLC-Säule (S. 118) wurden von der Firma Dr. Maisch GmbH, Entringen durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit baut auf der Dissertation von Johannes Maisch,^[1] der Diplomarbeit von Felix Piaskowski^[2] und der Masterarbeit von Dennis M. Meisel^[3] aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Hermann A. Mayer auf.

Im Rahmen dieser Promotion wurden die Masterarbeit von Lorenz Dietzsch^[4] sowie die Bachelorarbeiten von Dana Tran^[5] und Fabio Fait^[6] unter der Betreuung des Autors angefertigt. Im Einklang mit dem Betreuer der Dissertation sind die in den Bachelor- und Masterarbeiten erhaltenen Ergebnisse und Verbindungen auch Bestandteil dieser Arbeit.

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden bereits in den folgenden Beiträgen veröffentlicht:

D. M. Meisel, J. Maisch, J. Maier-Rosenkranz und H. A. Mayer, *Golfball-Partikel für die HPLC*, GIT-Labor **2018**, *62*, 21–23

D. M. Meisel, E. Nadler, T. Chassé und H. A. Mayer, *One-pot synthesis of hybrid silica microspheres with nanostructured surfaces via the sol-gel route*, Poster für die 6th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Sitges, Spanien, 11.–15. März 2019

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hermann A. Mayer, danke ich für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Überlassung des Promotionsthemas. Seine engagierte Betreuung und Aufmerksamkeit, die intensiven und kritischen Diskussionen, zu denen er jederzeit bereit war und die große persönliche und wissenschaftliche Freiheit, die er mir in der Bearbeitung ließ, haben mich und diese Arbeit wesentlich geprägt und zum Gelingen geführt.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Reiner Anwander für die Begutachtung dieser Arbeit und bei Herrn Prof. Dr. Lars Wesemann für den uneingeschränkten Zugang zu allen Einrichtungen und Geräten bedanken. Frau Prof. Dr. Carolin Huhn und Herrn Prof. Dr. Thomas Chassé danke ich für ihre Bereitschaft, sich mit dieser Arbeit im Rahmen der Disputation auseinanderzusetzen.

Diese Arbeit ist in enger Kooperation mit der Firma Dr. Maisch GmbH, Entlingen entstanden. Herrn Dr. Albin Maisch und Herrn Dr. Johannes Maisch danke ich für das entgegengebrachte Vertrauen, die zur Verfügung gestellten Geräte und die wertvolle Hilfe in allen chromatographischen Angelegenheiten. Herrn Dr. Jürgen Maier-Rosenkranz sowie allen Mitarbeitern der Firma Dr. Maisch GmbH, insbesondere Herrn Dr. Martin Hornung, danke ich für ihre engagierte Anleitung, technische Unterstützung und Diskussionsbereitschaft.

Die analytischen Daten bilden die wissenschaftliche Grundlage dieser Arbeit. Daher möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir den Zugang zu den Geräten ermöglicht, Messungen durchgeführt und ausgewertet, mich in technischen Fragen unterstützt und durch ihr Wissen eine hohe Datenqualität garantiert haben: Kristina Strohmaier und Dr. Klaus Eichele (NMR-Spektroskopie), Elke Nadler und Prof. Dr. Thomas Chassé (Rasterelektronenmikroskopie und EDX-Spektroskopie), Wolfgang Bock (Elementaranalyse), Dr. Dorothee Wistuba, Dr. Peter Haiss und Claudia Krause (Massenspektrometrie), Lorenz Bock und Prof. Dr. Reiner Anwander (BET-Messung), Dr. Hartmut Schubert und Prof. Dr. Lars Wesemann (Kristallstrukturanalyse), Prof. Dr. Hans-Jürgen Meyer (Lichtmikroskopie) sowie Alexandra Wagner und Prof. Dr. Mark Brecht (Raman-Mikroskopie, Hochschule Reutlingen). Für die Überlassung der γ -Lactone zur Analyse bedanke ich mich bei Florian Birk und Prof. Dr. Holger Zorn, Justus-Liebig-Universität Gießen.

Für ihre intensive Beschäftigung mit Teilen dieser Arbeit und ihre wertvollen Anregungen bedanke ich mich herzlich bei Frau Stefanie Wagner und Herrn Tobias Rösch. Für ihre stete Diskussionsbereitschaft, ihren wissenschaftlichen und persönlichen Rat, ihre tatkräftige Unterstützung im Labor und die angenehme Arbeitsatmosphäre möchte ich außerdem Dr. Frederik Aicher, Björn Brodbeck, Dr. Fabian Deuring, Akanksha Dohare, Fabio Fait, Dr. Farzia Hossain Dr. Farhad Jafarli, Dr. Wolfgang Leis, Dr. Johannes Maisch, Dr. Nicole Mews, Tomasz Misztal, allen Kollegen der Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Hermann A. Mayer und Prof. Dr. Lars Wesemann sowie allen Praktikanten herzlichst danken. Für die zuverlässige Arbeit und kreativen Lösungsvorschläge bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des chemischen Zentralinstituts sowie bei Frau Sabine Ehrlich für die Entlastung in Verwaltungsangelegenheiten.

Meine Eltern haben mir durch ihre Unterstützung ein sorgenfreies Studium ermöglicht. Gemeinsam mit meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere Paul-Leon standen sie mir immer zur Seite, wofür ich mich an dieser Stelle von ganzem Herzen bedanken möchte.

Der Bischöflichen Studienförderung Cusanuswerk gilt mein Dank für die Förderung meiner Arbeit durch ein Promotionsstipendium. Der damit verbundene persönliche und fachlich interdisziplinäre Austausch war eine unschätzbare wertvolle Bereicherung.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse	III
Abkürzungen	III
Chemischer Formeln	VI
Symbole und mathematische Formelzeichen	VII
I Einleitung	1
II Entwicklung chiraler Selektoren des Pirle-Typs	3
2.1 Synthese chiraler Selektoren des Pirle-Typs	6
2.1.1 Achirale Vorstufe	10
2.1.2 Aufbau des ersten Stereozentrums	11
2.1.3 Aufbau des zweiten Stereozentrums	12
2.1.4 π -Akzeptor-Derivatisierung	17
2.2 Chirale Strukturaufklärung und Analytik	24
2.3 Präparative Enantiomerentrennung	27
2.3.1 Optimierung der präparativen Enantiomerentrennung	28
2.3.2 Erhöhung des Enantiomerenüberschusses durch Kristallisation	34
2.4 Schlussfolgerung	35
III Modifizierte enantioselektive HPLC-Trennphasen des Pirle-Typs	37
3.1 Hydrosilylierung und Immobilisierung chiraler Selektoren	39
3.2 Enantioselektive Trennphasen	46
3.3 Applikationen	48
3.3.1 Enantiomerentrennung chiraler modifizierter Whelk-Selektoren	49
3.3.2 Enantiomerentrennung chiraler Pharmazeutika	53
3.3.3 Enantiomerentrennung chiraler γ -Lactone	58
3.3.4 Enantiomerentrennung der Trögerschen Base	61
3.4 Schlussfolgerung	65
IV Nichtporöse Silica-Partikel nach einem modifizierten Stöber-Prozess	67

4.1	Grundlagen des Stöber-Prozesses	68
4.2	Partikelwachstum in 1-Butanol/ <i>iso</i> -Propanol ohne zusätzliche Elektrolyte	75
4.2.1	<i>Seeded Growth</i>	75
4.2.2	Kontinuierliche TEOS-Dosierung (<i>semi-batch</i>)	80
4.2.3	Variation der TEOS-Dosierung	85
4.3	Partikelwachstum in Ethanol mit zusätzlichen Elektrolyten	88
4.3.1	Variation von Ammoniak- und Elektrolytkonzentration	88
4.3.2	Variation der Kationen	91
4.4	Partikeleigenschaften	94
4.5	Schlussfolgerung	97
V	Nichtporöse <i>High-Surface</i> Hybrid-Partikel	99
5.1	Co-Kondensation unpolarer Silane mit TEOS	102
5.1.1	Synthesen in 1-Butanol/ <i>iso</i> -Propanol ohne zusätzliche Elektrolyte	102
5.1.2	Synthesen in Ethanol mit zusätzlichen Elektrolyten	108
5.1.3	Analyse der Partikelschichten	113
5.2	Nichtporöse <i>High-Surface</i> C ₁₈ -Partikel	115
5.2.1	Entwicklung	115
5.2.2	HPLC-Applikation	117
5.3	C ₁₈ -Silane als Oberflächentemplat	119
5.3.1	Aufbau von Hybrid-Partikeln	120
5.3.2	Entfernung des Templats	125
5.4	Schlussfolgerung	127
VI	Experimenteller Teil	129
6.1	Allgemeine Arbeits- und Analysemethoden	129
6.2	Synthese chiraler Selektoren	133
6.3	Enantioselektive HPLC-Applikationen	151
6.4	Synthese unfunktionalisierter Silica-Partikel	156
6.5	Synthese funktionalisierter Hybrid-Partikel	166
VII	Zusammenfassung	177
	Literaturverzeichnis	181

Verzeichnisse

Abkürzungen

a, a'	axial, pseudo-axial
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Abs.	Abschnitt
ATM	<i>Automated Tuning and Matching</i> (NMR)
ATR	abgeschwächte Totalreflexion (<i>Attenuated Total Reflection</i> , IR)
BBO	<i>Broadband Observe</i> (NMR)
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BSE	Rückstreuelektronen (<i>Backscattered electrons</i>)
br	breit (<i>broad</i> , IR, NMR)
bzw.	beziehungsweise
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i> (NMR)
cp	kreuzpolarisiert (<i>cross-polarised</i> , NMR)
CSP	chirale stationäre Phase (HPLC)
δ	Deformationsschwingung (IR)
d	Dublett (NMR)
D	<i>Deceleration</i> (REM)
d. h.	das heißt
DLS	dynamische Lichtstreuung
DLVO	Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek
DRIFT	Diffuse Reflexions-Fouriertransformationsinfrarot(spektroskopie) (<i>Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform Spectroscopy</i>)
e, e'	äquatorial, pseudo-äquatorial
EA	Elementaranalyse
EDX	Energiedispersive Röntgen(spektroskopie) (<i>Energy Dispersive X-ray Spectroscopy</i>)
ee	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)
ehem.	ehemalig

eHPLC	enantioselektive HPLC
ESI	Elektrospray-Ionisation
<i>et al.</i>	und andere (<i>et alii/aliae</i>)
FPP	vollporöser Partikel (<i>fully porous particle</i>)
Frakt.	Fraktion
FT	Fourier-Transformation
ges.	gesättigt
ggf.	gegebenenfalls
Gl.	Gleichung
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> (NMR)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>)
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie (<i>High-Resolution Mass Spectrometry</i>)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> (NMR)
ID	Innendurchmesser
IR	Infrarot
ISEC	Inverse Größenausschlusschromatographie (<i>Inverse Size Exclusion Chromatography</i>)
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
Kap.	Kapitel
Kat.	katalytisch
LASER	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
LC	Flüssigkeitschromatographie (<i>Liquid Chromatography</i>)
Lsg.	Lösung
m	Multipllett (NMR)
MAS	<i>Magic Angle Spinning</i> (NMR)
MP	mobile Phase
MS	Massenspektrometrie
ν	Streckschwingung (IR)
ν_{as}	antisymmetrische Streckschwingung (IR)
ν_{komb}	Kombinationsschwingung (IR)
ν_{s}	symmetrische Streckschwingung (IR)
n. a.	nicht verfügbar (<i>not available</i>)
NMR	Kernspinresonanz (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
NOESY	<i>Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy</i> (NMR)

norm.	normiert
NPP	nichtporöser Partikel (<i>non-porous particle</i>)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
p. a.	analysenrein (<i>pro analysi</i>)
PSI	<i>Peak Separation Index</i> (HPLC)
PZC	<i>Point of Zero Charge</i>
q	Quartett (NMR)
QNP	<i>Quattro Nucleus Probe</i> (NMR)
Ref.	Referenz
REM	Rasterelektronenmikroskop/-mikroskopie
Rot.	Rotation
RP	Umkehrphase (<i>Reversed Phase</i> , HPLC)
rpm	Umdrehungen pro Minute (<i>revolutions per minute</i>)
s	Singulett (NMR); stark (<i>strong</i> , IR)
s.	siehe
S.	Seite
Sch.	Schema
SE	Sekundärelektronen
SFC	<i>Supercritical Fluid Chromatography</i>
SPP	Core-Shell Partikel (<i>superficially porous particle</i>)
SPS	<i>Solvent Purification System</i>
Sym.	Symmetrie
t	Triplett (NMR)
Tab.	Tabelle
TEM	Transmissionselektronenmikroskop/-mikroskopie
UHPLC	Ultra-HPLC
UHPSFC	<i>Ultra-High-Performance SFC</i>
UV	ultraviolett
UV/VIS	ultraviolett und sichtbar (<i>ultraviolet and visible</i>)
v%	Volumenprozent
v/v	Volumenanteil
vbr	sehr breit (<i>very broad</i> , IR)
vgl.	vergleiche
w	schwach (<i>weak</i> , IR)
w%	Gewichtsprozent
wässr.	wässrig

Wechselw. Wechselwirkung
z. B. zum Beispiel

Chemischer Formeln

Ac	Acetat
Bu	Butyl-Rest
C ₁₈	Octadecyl-Rest
C ₁₈ Me-DMOS	Dimethoxy(methyl)(octadecyl)silan
C ₁₈ -TMOS	Trimethoxy(octadecyl)silan
C _q	quartärer Kohlenstoff (NMR)
Cy	Cyclohexyl-Rest
DCM	Dichlormethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl-Rest
Hep	Heptan
Hex	Hexan
M	Molekül (MS)
Me	Methyl-Rest; Alkalimetall
Nu	Nucleophil
Ph	Phenyl-Rest
Ph-T ₇ POSS	Phenyl- <i>Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane</i> (unvollständig kondensiert)
Ph-TEOS	Triethoxy(phenyl)silan
POSS	<i>Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane</i>
Pr	Propyl-Rest
Q ₈ M ₈	Octakis(trimethoxysiloxy)silsesquioxan
R	Rest (Definition siehe Text)
R _A	π-Akzeptor-Rest
R _{CH}	Alkyl-Rest
R _D	π-Donor-Rest
R _L	Alkyl-Linker
SAMP	(S)-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
TEOS	Tetraethoxysilan
THF	Tetrahydrofuran
TMOS	Tetramethoxysilan

TMS	Tetramethylsilan
TSO	<i>trans</i> -Stilbenoxid

Symbole und mathematische Formelzeichen

α	Trennfaktor
$[\alpha]_D$	spezifischer Drehwinkel
A_{BET}	BET-Oberfläche
c_{eq}	Gleichgewichtskonzentration
c_k	kritische Konzentration
Γ	Ligandendichte
δ	chemische Verschiebung (NMR)
G	Gibbs-Energie (freie Enthalpie)
Δp	Gegendruck (HPLC)
d, d_P	Durchmesser, Partikeldurchmesser
\bar{d}	arithmetisches Mittel des Partikeldurchmessers
d_i	i -Quantil des Partikeldurchmessers ($d_{01}, d_{10}, d_{50}, d_{90}, d_{99}$)
d_0	initialer Partikeldurchmesser, Durchmesser der Partikelsaat
d_{50}	Median des Partikeldurchmessers
d_C	Säulendurchmesser
d_H	hydrodynamischer Durchmesser
d_P	Partikeldurchmesser
δ	chemische Verschiebung
E	Extinktion
ϵ_e	externe Porosität (HPLC)
ϵ_i	interne Porosität (HPLC)
ϵ_t	totale Porosität (HPLC)
F	Flussrate (HPLC)
$h_{(i)}$	Peakhöhe; reduzierte Bodenhöhe
${}^{(i)}J_{(AB)}$	Kopplungskonstante (NMR)
$k_{(i)}$	Retentionsfaktor
L_C	Säulenlänge (HPLC)
m_P	Partikelmasse
M	Molekulargewicht
M_S	Molekulargewicht des Selektors
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis (MS)

$\tilde{\nu}$	Wellenzahl (IR)
n	Stoffmenge; Stichprobe
n_0	initiale Stoffmenge
n_S	Stoffmenge des Selektors
n_{SiO_2}	Stoffmenge der Si-Spezies
$N_{(i)}$	Zahl theoretischer Böden (HPLC)
N_C	Anzahl Kohlenstoff-Atome
N_P	Anzahl Partikel
Φ	Torsionswinkel
R	Abstand
t	Zeit, Retentionszeit
t_0	Totzeit
$t_R, t_{(i)}$	Retentionszeit
T	Temperatur
v	Zugaberate
V_A	attraktives Potenzial
V_G	Gesamtpotenzial
V_m	molares Volumen
V_R	repulsives Potenzial

I Einleitung

Die chemische Analyse von Rohstoffen und Endprodukten sowie Kontrollen laufender Prozesse sind in allen industriellen Bereichen zwingend erforderlich. Die Untersuchung von Umweltproben, die medizinische Diagnostik und die naturwissenschaftliche Forschung sind Gebiete, in denen effiziente analytische Methoden unerlässlich sind. Neben Effizienz, die über die Balance von Ressourcenverbrauch und Analyseergebnis definiert werden kann, sind auch Flexibilität, Reproduzierbarkeit und Robustheit entscheidende Kriterien. Die Anforderungen an ein Analyseergebnis und die damit verbundene Analysemethode können vielfältig sein. In der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), die eines der wichtigsten Analyseverfahren darstellt, wird die Effizienz maßgeblich über das Trennmittel festgelegt. Enantioselektive Analyse- und Trennmethoden stellen eine besondere Herausforderung dar. Zahlreiche marktrelevante Pharmazeutika, Agrochemikalien und Aromastoffe sind chiral. Lebende Organismen sind selbst aus natürlich vorkommenden, homochiralen Zuckern und Aminosäuren aufgebaut und reagieren aus diesem Grund zum Teil empfindlich auf enantiomere Moleküle.

Für die Enantiomere des Opioid-Analgetikum Tramadol wurden verschiedene Rezeptoraffinitäten nachgewiesen, sodass Nebenwirkungen bei der Gabe des reinen (*S,S*)-Enantiomers reduziert werden konnten.^[7,8] Fatale Auswirkungen kann die Applikation racemischen Thalidomids (ehem. Handelsname Contergan[®]) haben, dessen (*R*)-Enantiomer die gewünschte sedative Eigenschaft hat, wohingegen das (*S*)-Isomer teratogen ist.^[9-13] Häufig ist auch nur die Wirksamkeit eines bestimmten Enantiomers höher. Dennoch können hier durch die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung Metabolismus und Umwelt entlastet werden. Beispiele sind das blutdrucksenkende Carvedilol,^[14-16] das Herbizid Metamifop,^[17,18] das Fungizid Penflufen,^[19,20] und das Insektizid Dinotofuran.^[21] Chirale Aromastoffe können sich in ihren Geschmacks- und Geruchseigenschaften unterscheiden. Beispielsweise riecht (*R*)-Limonen nach Orange und (*S*)-Limonen nach Zitrone.^[22]

Diese Beispiele verdeutlichen, weshalb chirale Analyse- und Trennmethoden unentbehrlich sind. In der enantioselektiven HPLC (eHPLC) werden dafür enantiomerenreine Trennphasen verwendet. Neben Materialien basierend auf Polysacchariden,

Proteinen, Cyclodextrinen, Macrocyclen und Cyclofructane kommen auch vollsynthetische Trennphasen zum Einsatz.^[23] Ein prominentes Beispiel hierfür sind Trennphasen des Pirkle-Typs.^[24,25]

Siliciumdioxid (Silica-Partikel) ist das häufigste Trägermaterial in chiralen und achiralen HPLC-Säulen, da es mechanisch belastbar ist und über verschiedene Herstellungsverfahren sphärische Partikel formbar sind. Silica-Partikel sind chemisch weitgehend inert, tragen jedoch an ihrer Oberfläche reaktive Gruppen, über die nahezu beliebige Moleküle immobilisiert werden können.^[26-28] Die Partikelgröße, Größenverteilung, Porenstruktur und Oberflächenfunktionalisierung beeinflussen maßgeblich die chromatographischen Eigenschaften wie chemische Selektivität, Analysezeitdauer, Bodenzahl und Gegendruck.^[29-31] Weitere Anwendungsbereiche von Silica-Materialien umfassen unter anderem Wirkstofftransport,^[32,33] Katalyse,^[34-36] Sensorik,^[37,38] Farben,^[39] Beschichtungen,^[40] Gummis^[41] und Lebensmittel.^[42,43]

Sphärische Silica-Partikel können über Synthesen in der Gasphase aus SiCl_4 oder über die Sol-Gel-Route aus anorganischen Silicaten oder molekularen Alkoxysilanen hergestellt werden.^[44] Letztere Route ist als Stöber-Prozess bekannt. Sie ist chemisch gut kontrollierbar und ermöglicht die Herstellung von Silica-Partikel mit maßgeschneiderten Eigenschaften.^[45,46]

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung chemisch modifizierter, chiraler Selektoren des Pirkle-Typs. Nach ihrer Immobilisierung an vollporösen Silica-Partikeln und der Herstellung von HPLC-Trennsäulen sollen enantioselektive HPLC-Applikationen demonstriert werden. Ein zweiter Teil dieser Arbeit hat eine detaillierte Untersuchung des Stöber-Prozesses zum Ziel. Modifizierte Syntheserouten nichtporöser Silica-Partikel aus Tetraethoxysilan (TEOS) sollen ein einfaches Partikel-Design mit Durchmessern zwischen 500 nm und 2 μm ermöglichen. Anschließende Oberflächenfunktionalisierungen mit unpolaren Silanen führen zu neuartigen Morphologien und Eigenschaften, die mithilfe einer umfangreichen instrumentellen Analytik näher diskutiert werden. Darüber hinaus wird eine HPLC-Applikation C_{18} -funktionalisierter, nichtporöser Silica-Partikel mit aufgerauter Oberfläche präsentiert.

II Entwicklung chiraler Selektoren des Pirkle-Typs

Die Auftrennung chiraler Substanzen in der Flüssigkeitschromatographie wird durch geeignete, enantiomerenreine Selektoren ermöglicht. Diese befinden sich in Form einer Beschichtung oder kovalent gebunden an der Oberfläche eines Trägermaterials, meist Silica-Partikel. Durch die Wechselwirkung des enantiomerenreinen Selektors mit zwei spiegelbildlichen Analyten bilden sich auf der Trennsäule zwei diastereomere Assoziate. Bei hinreichend großem Energieunterschied der Assoziate kann eine chromatographische Trennung der Analyte erreicht werden. Dies wird durch den Trennfaktor α quantifiziert. Ein zu großer α -Wert ist aus ökonomischen Gründen genauso zu vermeiden wie eine zu lange Retentionszeit, hervorgerufen durch zu starke Wechselwirkungen zwischen Selektor und Analyt. Daher kann der Einsatz modifizierter chiraler Selektoren für ausgewählte Trennprobleme entscheidende Vorteile haben. Eine bereits vielseitig einsetzbare Klasse chiraler Selektoren findet sich in Pirkle-Phasen, die zu den an Silica-Partikeln immobilisierten sogenannten *brush-type*-Phasen zählen. Besonders charakteristisch für den Pirkle-Typ sind π - π -Wechselwirkungen zwischen aromatischen Systemen der stationären Phase und den Analyten. Daneben spielen auch Wasserstoffbrückenbindungen und sterische Interaktionen eine wichtige Rolle. Die zu dieser Familie gehörende Whelk-O1-Phase (Abb. 2.1) bietet sowohl eine π -Akzeptor- als auch eine π -Donor-Bindungsstelle an und ermöglicht über seine Amid-Funktion die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen.^[47] Zentrales Strukturelement ist ein Cyclohexen-Ring, in dem die chirale Information gespeichert ist. Der elektronenreiche Naphthyl-Rest bildet das π -Donor-System, während der orthogonal dazu stehende, elektronenarme 3,5-Dinitrophenyl-Aromat als π -Akzeptor fungiert. Über einen flexiblen Linker ist der gesamte Selektor kovalent an Silica-Partikel gebunden. Der Whelk-O1-Selektor wurde ursprünglich für die Trennung nichtsteroidaler Antirheumatika entwickelt und bietet darüber hinaus ein breites Anwendungsspektrum für die Trennung chiraler Alkohole, Carbonsäuren, Aldehyde, Ketone, Ester, Ether, Amide und verwandter Strukturen.^[47] Die Immobilisierung am Silica-Partikel verleiht der Whelk-O1-Phase eine besondere Stabilität,

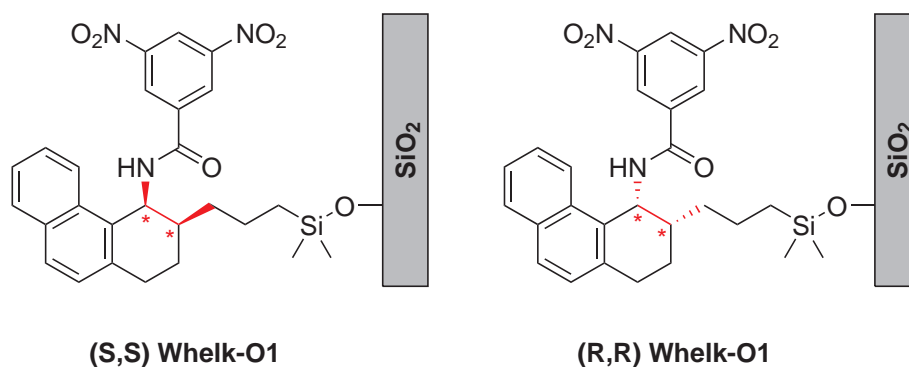


Abbildung 2.1: Enantiomere der Whelk-O1-Trennphase.^[24,48]

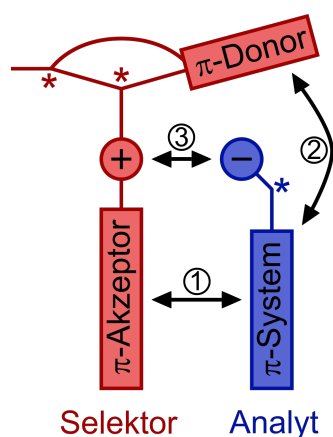


Abbildung 2.2: Erkennungsmodell eines chiralen Analyten (blau) in der Bindungstasche des Whelk-O1-Selektors (rot). (1) *face to face*-Interaktion der π -Systeme; (2) *edge to face*-Interaktion der π -Systeme; (3) Wasserstoffbrückenbindung; * Stereozentrum

sodass viele Eluenten der Normal- und Umkehrphase in einem großen pH-Bereich toleriert werden. Im Gegensatz zu chiralen Trennphasen, deren Konfiguration auf natürlich vorkommender Chiralität beruht (z. B. Zucker und Aminosäuren), können bei der Whelk-O1-Phase beide Enantiomere mit gleichem Aufwand gewonnen werden. Ein weiteres besonderes Merkmal ist daher die Möglichkeit einer Inversion der Elutionsreihenfolge zweier Enantiomere, wenn eine Whelk-O1-Phase durch ihr Spiegelbild ausgetauscht wird (Abb. 2.1).^[47]

Chirales Erkennungsmodell

Nach dem chiralen Erkennungsmodell passt sich ein Analyt mit geeigneter chemischer Struktur und Konfiguration perfekt in die Bindungstasche des Selektors ein (Abb. 2.2).^[24,47] Wasserstoffbrückenbindungen, *face to face*-Interaktionen mit dem

π -Akzeptor und *edge to face*-Interaktionen mit dem π -Donor sind für die chirale Erkennung essentiell. Die Anwendbarkeit des chiralen Erkennungsmodells wurde durch die Kristallisation von (*R*)-*N*-(1-(4-Bromophenyl)ethyl)pivalamid (**2**) mit zwei Enantiomeren von *N*-(3-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-dinitrobenzamid (**1**), die den chiralen Selektor imitieren, experimentell demonstriert (Abb. 2.3a–c).^[49] Beide Kristallstrukturen zeigen die notwendige axiale Substitution des π -Akzeptor-Rests am Cyclohexen-Ring, in deren Folge π -Donor und π -Akzeptor orthogonal zueinander stehen und eine chirale Bindungstasche eröffnen (Abb. 2.3d,e). Im homochiralen (*R,R,R*)-Assoziat ordnet sich der Bromphenyl-Rest des Analyten (*R*)-**2** in dieser Bindungstasche *face to face* mit dem π -Akzeptor und *edge to face* mit dem π -Donor an (Abb. 2.3d). Im heterochiralen (*S,S,R*)-Assoziat be-

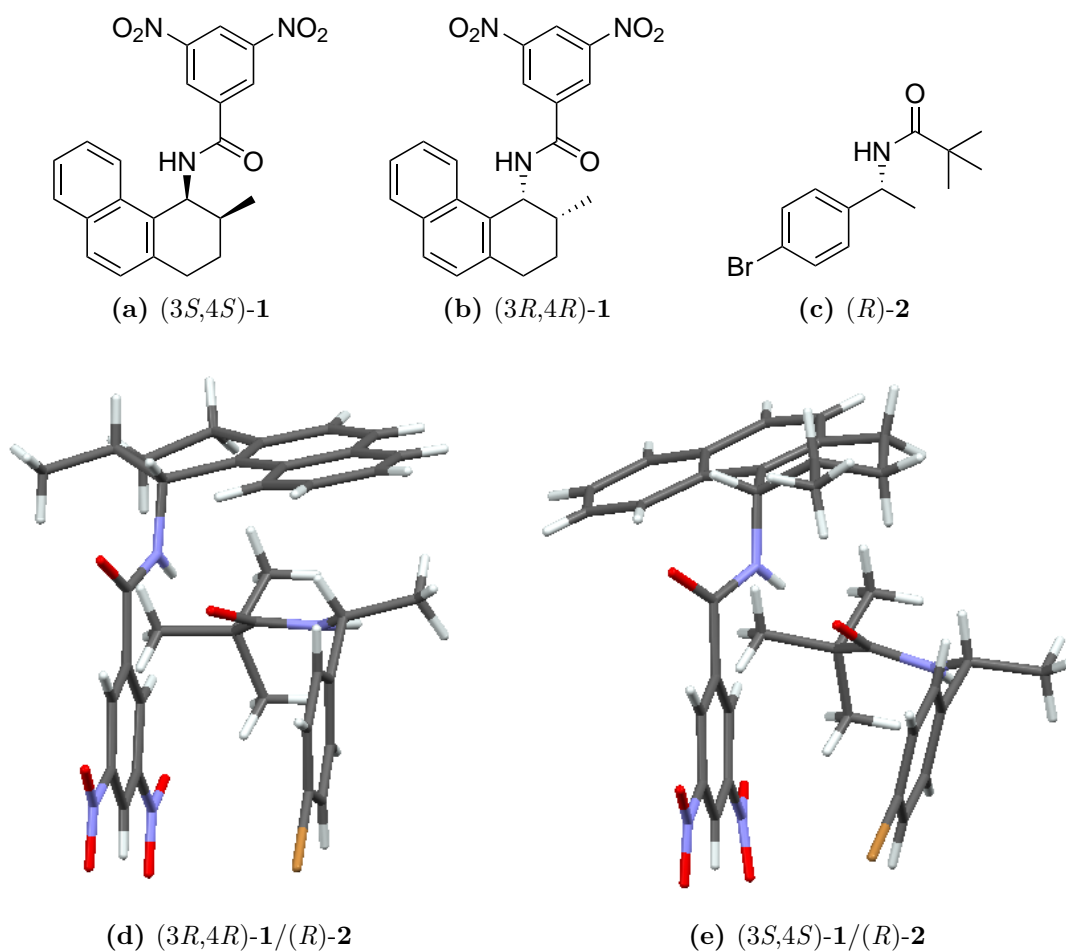


Abbildung 2.3: Chemische Strukturen der (a,b) Selektor-Imitate **1** und (c) des chiralen Analyten **2** sowie Ausschnitte aus den Kristallstrukturen (d) des homochiralen Assoziats^[50] und (e) des heterochiralen Assoziats.^[51] Elementzuordnung: H (weiß), C (grau), N (blau), O (rot), Br (braun)

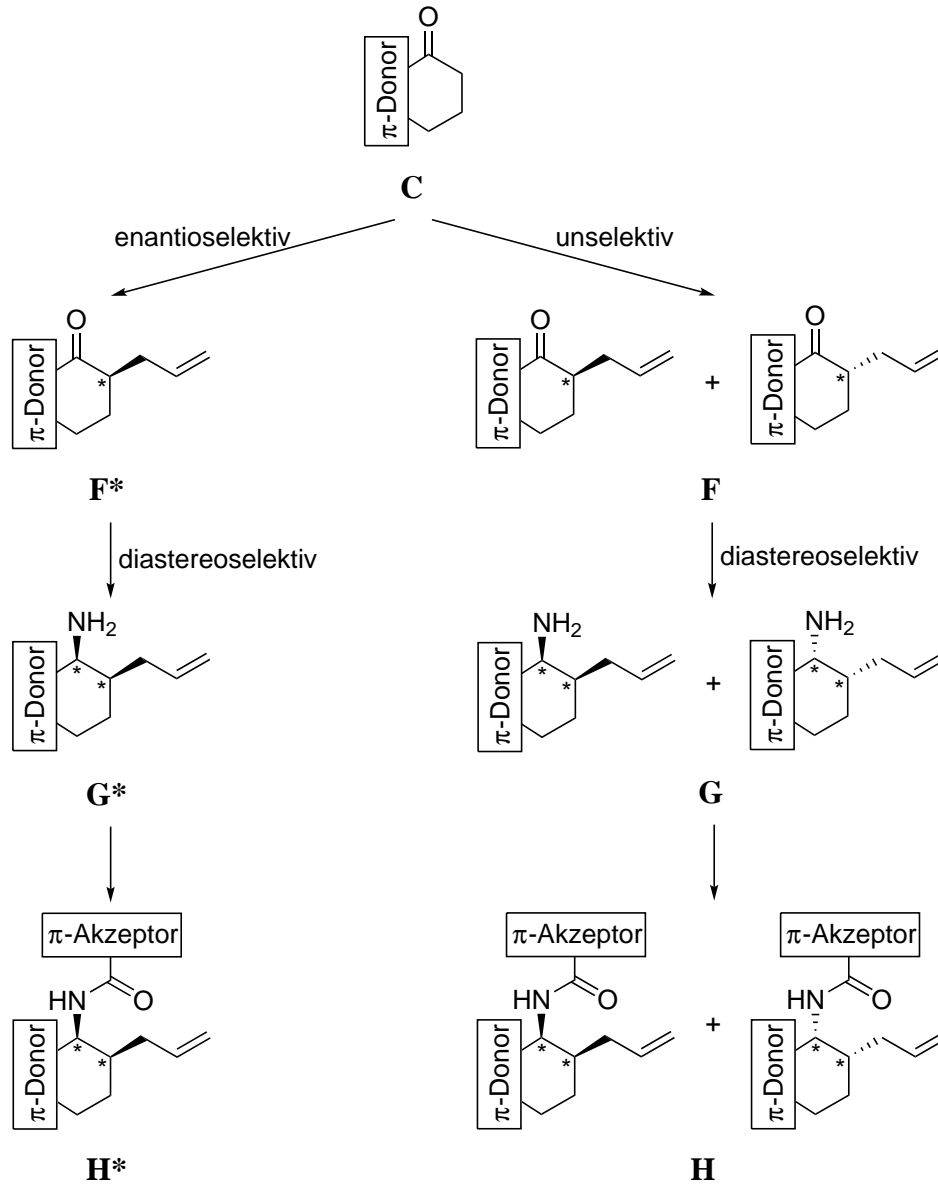
findet sich (*R*)-**2** außerhalb der Bindungstasche, ohne Wechselwirkung zum π -Donor (Abb. 2.3e). Beide Assoziate zeigen die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Amid-Funktionen.^[49] In Lösung konnte eine analoge Bevorzugung des homochiralen Assoziats beobachtet werden. Ein racemisches Gemisch des Analyten **2** wurde über einer (*S,S*)-Whelk-O1-Trennphase chromatographisch mit einem Trennfaktor von $\alpha = 11.63$ getrennt, wobei (*S*)-**2** stärker retiniert wurde. Der aus dem Trennfaktor berechnete energetische Unterschied beider diastereomerer Assoziate beträgt $\Delta\Delta G = 6 \text{ kJ mol}^{-1}$ bei 25 °C.^[49]

Zielsetzung

Hinsichtlich ressourcenschonender Produktionswege und Analysen sind optimierte und maßgeschneiderte Trennphasen für ausgewählte Analyte erforderlich. Aufgrund der herausragenden Bedeutung der π -Donor- und π -Akzeptor-Reste für die Enantioselektivität der chiralen Pirkle-Typ HPLC-Trennphasen werden in dieser Arbeit gezielte Substitutionen der aromatischen Reste durchgeführt und die Auswirkungen auf elektronische und sterische Eigenschaften diskutiert. Über eine optimierte Syntheseroute soll nach dem Bausteinprinzip eine Substanzbibliothek verschiedener Selektor-Varianten angelegt werden. Die Entwicklung einer präparativer Trennmethode für die enantiomeren Selektoren soll die Applikation in chiralen HPLC-Trennphasen ermöglichen.

2.1 Synthese chiraler Selektoren des Pirkle-Typs

Zum Aufbau einer Substanzbibliothek chiraler Selektoren des Pirkle-Typs wurden drei verschiedene π -Donor-Reste mit fünf verschiedenen π -Akzeptor-Resten kombiniert (Abb. 2.4). Die Synthesestrategie ist in Schema 2.1 dargestellt. Die π -Donor-Reste, die sich in der Größe ihres aromatischen Systems unterscheiden, werden bereits in der ersten Synthesestufe durch die Wahl der Ausgangsverbindungen festgelegt. Auf diese Weise entstehen drei unterschiedliche achirale Vorstufen (Synthesestufe **C**, Sch. 2.1). Die Stereozentren werden in den folgenden Syntheseschritten durch die Einführung des Linkers (Synthesestufe **F**) und einer Amin-Funktion (Synthesestufe **G**) am zentralen Cyclohexen-Ring definiert, sodass die Bildung von vier Stereoisomeren möglich ist (Sch. 2.1). Auf dem Weg zum enantiomerenreinen Selektor



Schema 2.1: Synthesestrategie der chiralen Selektoren **H** mit enantioselectivem Syntheseschritt (links) und racemischer Synthese (rechts).

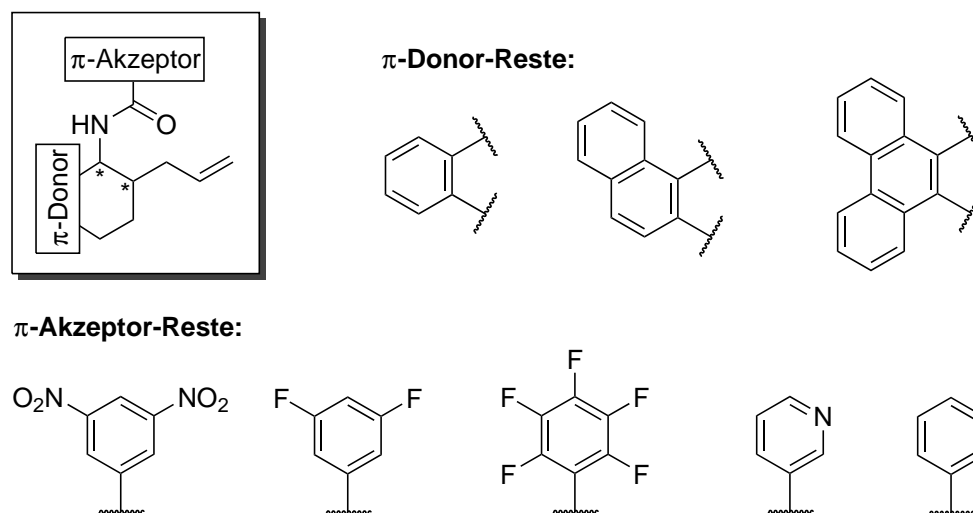


Abbildung 2.4: Chemische Strukturen der verwendeten π -Donor- und π -Akzeptor-Reste und Verknüpfung in der Selektor-Struktur.

tor **H** muss daher jeweils ein diastereoselektiver und ein enantioselectiver Synthese- oder Trennungsschritt erfolgen.

Der enantioselective Aufbau des ersten Stereozentrums ist eine Möglichkeit, im Laufe der Synthese eine aufwendige Racematspaltung zu umgehen, ermöglicht aber nur die Bildung eines einzigen Enantiomers des Selektors **H*** über die gesamte Syntheseroute (Sch. 2.1, linker Pfad). Die praktisch erreichbaren Enantioselectivitäten liegen jedoch selten bei 100 % und Racemisierungen können während der Synthese auftreten, sodass selbst an einen enantioselectiven Syntheseschritt ein enantioselectiver Trennungsschritt angeschlossen werden muss. Die enantioselective Alkylierung der achiralen Vorstufe **C** mithilfe des chiralen Auxiliars (*S*)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP) wurde zusätzlich aufgrund hoher Kosten und geringer Ausbeuten nicht weiter verfolgt.^[3] Eine enantioselective reduktive Aminierung des monoalkylierten Ketons **F** wurde nicht untersucht (Sch. 2.1).

Stattdessen beinhaltet die im Folgenden diskutierte Syntheseroute den unselectiven Aufbau beider Stereozentren, wobei unter gewissen Bedingungen das Amin **G** mit deutlichem Diastereomerenüberschuss gebildet wird (Sch. 2.1, rechter Pfad).^[3,4,52] Die Abtrennung der unerwünschten *trans*-Diastereomere ist im weiteren Verlauf auf der Amin- (**G**) oder der Selektor-Stufe (**H**) möglich. Auf der Synthesestufe desamins **G** folgt die π -Akzeptor-Derivatisierung, in der fünf unterschiedlich substituierte aromatische Reste eingeführt werden (Sch. 2.1, Abb. 2.4). Die so entstehenden Selektoren (**H**) liegen als Racemate vor, die chromatographisch gespalten werden. Im Gegen-

satz zu enantiomerenreinen Synthese können auf diesem Weg beide Enantiomere des Selektors **H** isoliert werden (Sch. 2.1).

Nomenklatur

Die neuen Verbindungen lassen sich strukturell in drei Klassen, die Naphthalin-, Phenanthren- und Triphenylen-Abkömmlinge, unterteilen. Die Regeln der Kranzbezeichnung nach der IUPAC sorgen für eine uneinheitliche Nummerierung späterer Stereozentren (Abb. 2.5). Bei kleinen Strukturveränderungen kann sich außerdem die formale Konfiguration eines Stereozentrums ändern, obwohl keine Inversion vorliegt. Ein Beispiel dieser Problematik ist die Unterscheidung der Enantiomere des originalen Whelk-Selektors durch die Zusätze (*S,S*) und (*R,R*) (Abb. 2.1).^[24,48] Alle synthetischen Vorstufen sind jedoch (*3R,4S*) bzw. (*3S,4R*) konfiguriert. Aus diesem Grund werden in dieser Arbeit Deskriptoren und Abkürzungen verwendet, die zur einheitlichen und übersichtlichen Darstellung beitragen. Die Präfixe *cis* und *trans* beziehen sich auf die relative Lage beider Substituenten an den Stereozentren. Zur Hervorhebung eines *cis/trans*-Gemisches wird ξ verwendet. Ohne Nennung eines Lokanten beziehen sich die Stereodeskriptoren (*R*) und (*S*) nur auf die Konfiguration des Hauptstereozentrums (π -Akzeptor-Rest) in Position 1 (Naphthalin- und Triphenylen-Gerüst) bzw. Position 4 (Phenanthren-Gerüst) im *cis*-Isomer (Abb. 2.5). Die absolute Konfiguration des zweiten Stereozentrums an der Position des Linkers ist damit festgelegt. Zur Hervorhebung eines racemischen Gemisches ist die Verwendung von *rac* möglich.

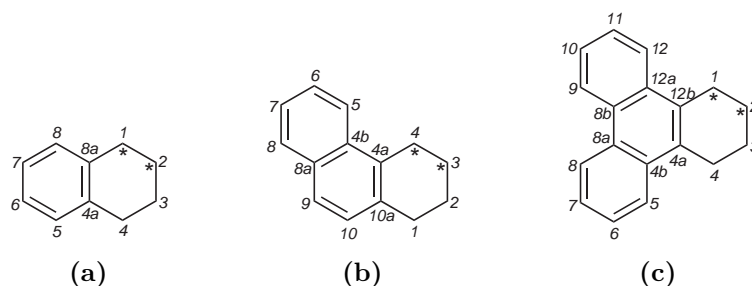
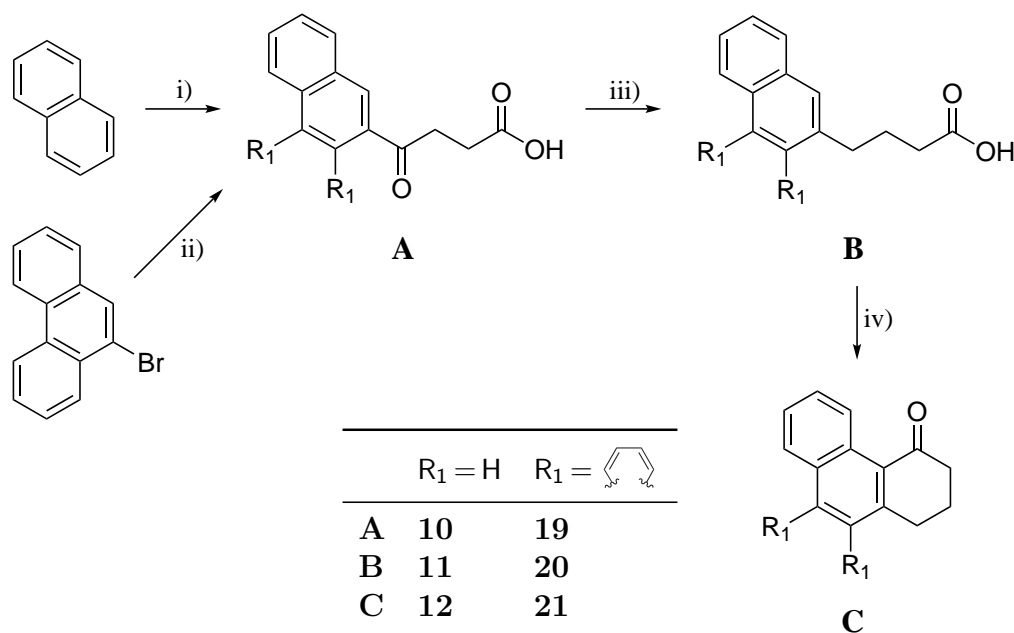


Abbildung 2.5: Chemische Strukturen und Lokanten des (a) Naphthalin-, (b) Phenanthren- und (c) Triphenylen-Gerüsts nach der IUPAC mit Kennzeichnung späterer Stereozentren (*).

2.1.1 Achirale Vorstufe

Die achirale Vorstufe des Selektor-Grundgerüsts, die aus einem funktionalisierbaren Cyclohexanon-Ring mit bereits anelliertem π -Donor-Aromaten besteht (**C**, Sch. 2.2), wurde analog zu literaturbekannten Vorschriften synthetisiert.^[53–58] Für die Selektoren mit einem π -Donor-Aromaten wurde α -Tetralon verwendet.^[2] Das für das originale Whelk-System benötigte 2,3-Dihydrophenanthren-4(1*H*)-on (**12**) wurde über drei Stufen, ausgehend von Naphthalin, mit insgesamt 38% Ausbeute dargestellt (Sch. 2.2). Das um einen aromatischen Ring erweiterte 3,4-Dihydrotriphenylen-1(2*H*)-on (**21**) wurde über drei Stufen aus 9-Bromphenanthren mit insgesamt 27% Ausbeute dargestellt (Sch. 2.2).

Durch eine Friedel-Crafts-Acylierung von Bernsteinsäureanhydrid an Naphthalin^[53,54] war die Isolierung von 4-(Naphthalin-2-yl)-4-oxobuttersäure (**10**) als einziges Regioisomer mit 45% Ausbeute möglich (Sch. 2.2). Eine analoge Reaktion mit Phenanthren lieferte ein untrennbares Gemisch mehrerer konstitutionsisomerer Verbindungen. Eine kontrollierte Synthese von 4-Oxo-4-(phenanthren-9-yl)buttersäure (**19**) erfolgte daher durch eine Grignard-Reaktion aus 9-Bromphenanthren.^[55,56] Das aus



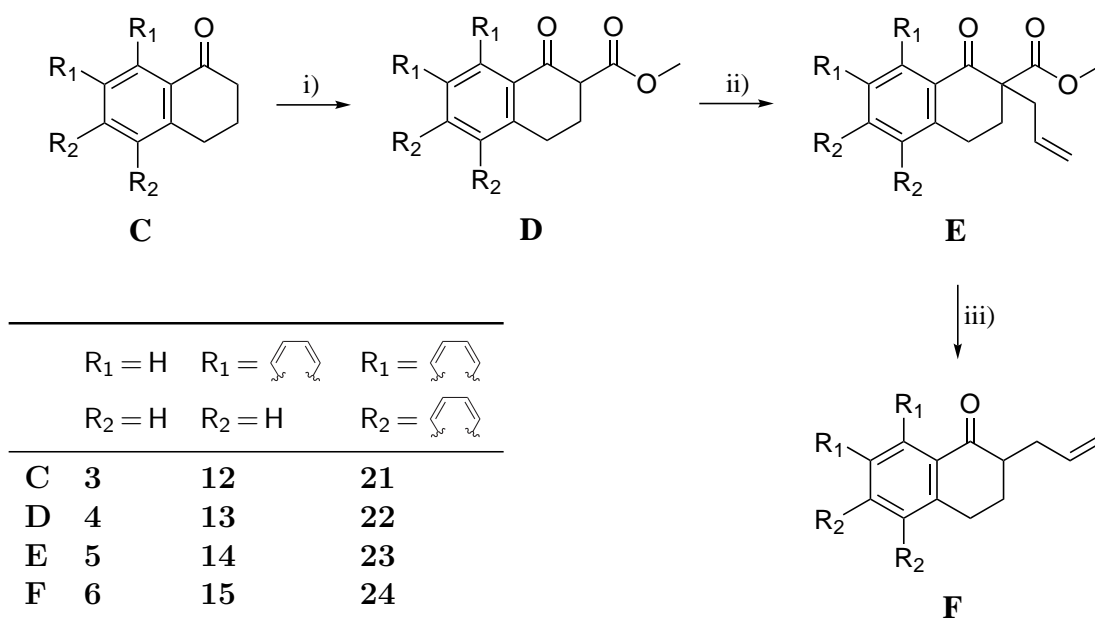
Schema 2.2: Syntheschema der zyklischen Ketone **12** und **21** aus Naphthalin bzw. 9-Bromphenanthren. Reaktionsbedingungen: i) Bernsteinsäureanhydrid, $AlCl_3$, Nitrobenzol, 16 h, 25 °C; ii) 1. Mg, Dibrommethan, THF, 2 h, 66 °C; 2. Bernsteinsäureanhydrid, THF, 45 min, 66 °C; iii) Hydrazinhydrat, KOH, Diethylenglycol, 16 h, 200 °C; iv) Methansulfonsäure, Toluol, 16 h, 70–100 °C

dem Arylhalogenid mit frisch geriebener Magnesiumspäne als THF-Addukt erhaltene Grignard-Reagenz wurde *in situ* mit Bernsteinsäureanhydrid zur Reaktion gebracht. Das acylierte Phenanthren **19** wurde nach Kristallisation mit 38 % Ausbeute erhalten (Sch. 2.2).^[52] Die Reduktion beider Verbindungen **10** und **19** mit Hydrazin^[54,57] stellte 4-(Naphthalin-2-yl)buttersäure (**11**) mit 90 % Ausbeute und 4-(Phenanthren-9-yl)buttersäure (**20**) mit 72 % Ausbeute dar (Sch. 2.2).^[52] Die anschließenden Zyklisierungen zu 2,3-Dihydrophenanthren-4(1*H*)-on (**12**) und 3,4-Dihydrotriphenylen-1(2*H*)-on (**21**) verlaufen mit 90–95 % Ausbeute nach dem Mechanismus einer erneuten Friedel-Crafts-Acylierung (Sch. 2.2).^[52,54,58]

Alle Produkte **10**, **11**, **12**, **19**, **20** und **21** wurden NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch charakterisiert.^[52,57,59]

2.1.2 Aufbau des ersten Stereozentrums

Durch die Einführung einer Allyl-Funktion nach vorheriger Schützung der α -Keto-Position, wurden die monoalkylierten zyklischen Ketone **F** 2-Allyl-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (**6**), 3-Allyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1*H*)-on (**15**) und 2-Allyl-3,4-dihydrotriphenylen-1(2*H*)-on (**24**) quantitativ dargestellt (Sch. 2.3).



Schema 2.3: Syntheschema der chiralen Allyl-Ketone **6**, **15** und **24** aus 1-Tetralon (**3**) bzw. den zyklischen Ketonen **12** und **21**. Reaktionsbedingungen: i) NaH, Dimethylcarbonat, 3.5 h, 65 °C; ii) Allylbromid, KO-*tert*-Bu, THF, 1.5 h, 66 °C; iii) KOH, THF, MeOH, H₂O, 3 h, 65 °C

Analog zu der bekannten Synthese der geschützten Ketone **D** 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-methylcarboxylat (**4**) und 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-3-methylcarboxylat (**13**),^[3] wurde 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-2-methylcarboxylat (**22**) durch Umsetzung des Ketons **21** mit Natriumhydrid in Dimethylcarbonat quantitativ erhalten (Sch. 2.3).

Die Alkylierung der β -Ketoester **4** und **13** mit Allylbromid führte zu den Produkten 2-Allyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-methylcarboxylat (**5**) und 3-Allyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-3-methylcarboxylat (**14**, Sch. 2.3).^[3] Die Alkylierung des vergrößerten Gerüsts **22** erfolgte analog durch Deprotonierung mit Kalium-*tert*-butanolat in THF und Umsetzung mit einem Überschuss Allylbromid. 2-Allyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-2-methylcarboxylat (**23**) wurde quantitativ dargestellt (Sch. 2.3).

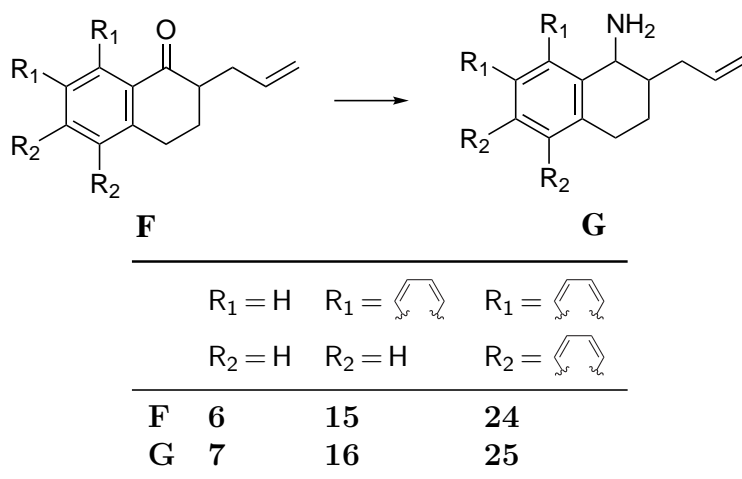
Die Methoxycarbonyl-Schutzgruppe wurde durch basische Decarboxylierung der β -Ketoester **5** und **14** entfernt, sodass die monoalkylierten Ketone **F** 2-Allyl-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (**6**) und 3-Allyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1*H*)-on (**15**) quantitativ erhalten wurden (Sch. 2.3). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde **24** decarboxyliert und führte zum monoalkylierte System **F** 2-Allyl-3,4-dihydrotriphenylen-1(2*H*)-on (**24**), welches als mit 80–100% Ausbeute erhalten wurde (Sch. 2.3).

Eine direkte Alkylierung der zyklischen Ketone **C** ist ineffizient, da sie zu einem Gemisch mono- und disubstituierter Produkte führt, deren Aufreinigung chromatographisch notwendig ist.^[2,3,24,48] Sowohl die direkte Alkylierung als auch die hier bevorzugte Schutzgruppen-Route sind nicht stereoselektiv und erzeugen Racemate der monoalkylierten Ketone **6**, **15** und **24**. Eine Trennung der Enantiomere erfolgte auf dieser Stufe nicht.

Alle Produkte **4–6**, **13–15** und **22–24** wurden NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch charakterisiert.^[2,3,52,60–63]

2.1.3 Aufbau des zweiten Stereozentrums

Durch eine reduktive Aminierung der Keto-Gruppe wurden die Grundgerüste der chiralen Selektoren, 2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-amin (**7**) und 3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-amin (**16**) erhalten (Sch. 2.4). Der Aufbau des zweiten Stereozentrums führt zur Erzeugung von vier Stereoisomeren, die als Gemisch isoliert wurden. Das Grundgerüst des originalen Whelk-Selektors **16** fällt zu 80% als



Schema 2.4: Syntheschema der chiralen Amine **7**, **16** und **25** aus den monoalkylierten Ketonen **6**, **15** und **24**. Reaktionsbedingungen: NaBH_3CN , NH_4Ac , *iso*-PrOH, 16–36 h, 95 °C, 1–10 bar

cis-Isomerengemisch an, da die reduktive Aminierung mit hoher Diastereoselektivität verläuft (Sch. 2.4). Im Fall des auf einen π -Donor-Aromaten reduzierten Amins **7** wurde keine Diastereoselektivität beobachtet.^[2,3] Die Amine **7** und **16** sind als Rohprodukte mit 60–80 % Ausbeute isolierbar (Sch. 2.4). Die reinen *cis*-Isomere konnten durch chromatographische Aufreinigung mit 30–35 % Ausbeute erhalten werden.

Durch eine Autoklavenreaktion des monoalkylierten Ketons **24** in Gegenwart eines Überschusses Ammoniumacetat mit Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel wurde 2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-amin (**25**) als braunes Harz synthetisiert.^[52] Analog zu **16** entstand zu 90 % das *cis*-Produkt, wobei die Gesamtausbeute nach chromatographischer Aufreinigung 30–35 % betrug (Sch. 2.4).

Das Amin mit zwei π -Donor-Aromaten **16** konnte außerdem als Hydrochlorid kristallisiert werden. Somit war es möglich, durch Umkristallisation bereits ausschließlich *cis*-**16** zu isolieren. Dietzsch verwendete später diese Methode erfolgreich im präparativen Maßstab mit 43 % Ausbeute.^[4] Seine Versuche, **16** als Tartrat enantiomerenrein zu kristallisieren, waren nicht erfolgreich.^[4]

Alle Amine **7**, **16** und **25** wurden NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch charakterisiert.^[2,3,52]

Konformation des Cyclohexen-Rings

Das Proton in α -Stellung zur Amin-Funktion (H-4, Abb. 2.6) ist eine hervorragende ^1H -NMR-Sonde zur Beschreibung der stereochemischen Verhältnisse, da eine Ent-

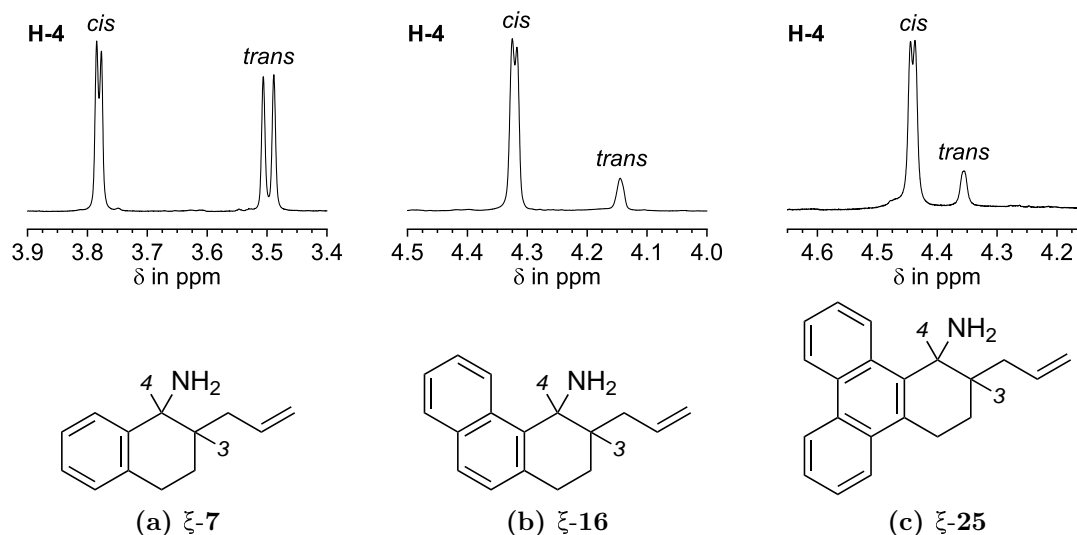


Abbildung 2.6: Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Amine $\xi\text{-7}$ (in DMSO- D_6), $\xi\text{-16}$ (in Benzol- D_6) und $\xi\text{-25}$ (in DMSO- D_6). Dargestellt sind die Signale des H-4 beider Diastereomere. Die Dublett-Aufspaltung ist auf eine skalare Kopplung mit H-3 zurückzuführen.

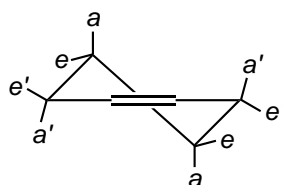


Abbildung 2.7: Halbsessel-Konformation des zentralen Cyclohexen-Rings der chiralen Selektoren.

schirmung für die nötige Isolation von den übrigen aliphatischen Protonen sorgt. Die Diastereomere sind unterscheidbar (die *cis*-Isomere sind stärker entschirmt) und die skalare Kopplung des H-4 über drei Bindungen mit dem β -ständigen Proton (H-3) sorgt für die stereochemische Information im Cyclohexen-Ring (Abb. 2.6). Aufgrund der Halbsessel-Form des zentralen Cyclohexen-Rings aller Amine **7**, **16** und **25** sind die Substituenten der zur Doppelbindung α -stehenden Kohlenstoffatome in pseudo-axialer (a') und pseudo-äquatorialer (e') Stellung. Die übrigen Substituenten stehen axial (a) oder äquatorial (e) (Abb. 2.7).

In den *cis*-Isomeren sind Amin-Funktion und Allyl-Rest folglich in den Konformationen (a',e) oder (e',a) angeordnet. Der Torsionswinkel Φ zwischen H-3 und H-4 beträgt in beiden Konformeren näherungsweise 60° (*gauche*-Anordnung) und ist nach der Karplus-Beziehung (Gl. 2.1) aus der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum abschätzbar.^[64,65]

$$^3J_{\text{HH}} \propto \cos^2 \Phi \quad (2.1)$$

Nach Gl. 2.1 werden die größten Beträge für ${}^3J_{\text{HH}}$ bei $\Phi = 0^\circ$ und 180° , die kleinsten Beträge für $\Phi = 90^\circ$ gemessen. Die experimentell gefundenen Kopplungskonstanten zwischen H-3 und H-4 in den drei *cis*-Amin-Gerüsten liegen zwischen 2.7 und 3.0 Hz (Abb. 2.6) und stehen im Einklang mit der *gauche*-Anordnung der Protonen.

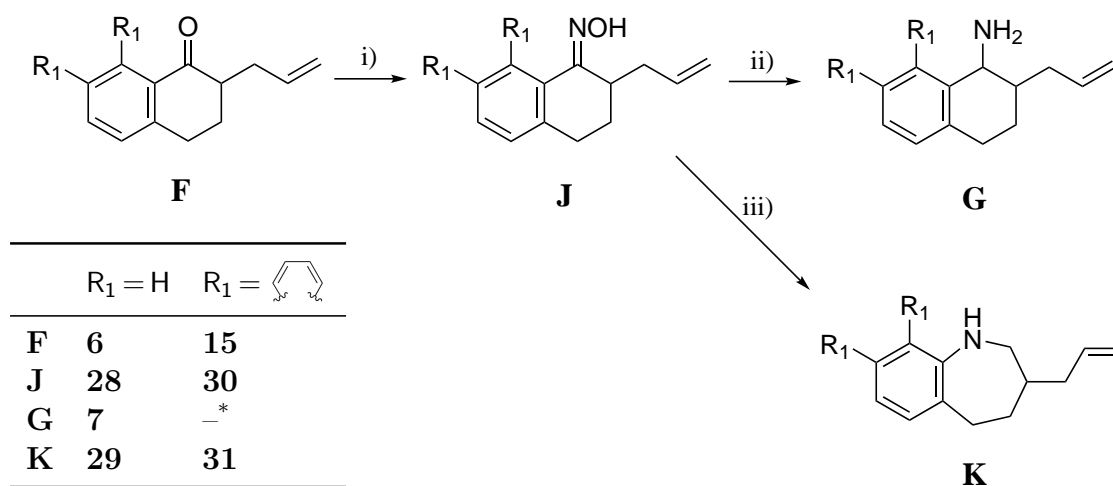
In den *trans*-konfigurierten Aminen stehen Amin-Funktion und Allyl-Rest in den Konformationen (a',a) oder (e',e) zueinander. Im ersten Fall beträgt der Torsionswinkel zwischen H-3 und H-4 ungefähr 60° und die zugehörige ${}^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante ist kleiner als 5 Hz. Stehen Amin- und Allyl-Rest in der (e',e) -Konformation zueinander, folgt für die Protonen eine *anti*-Anordnung, deren zugehörige ${}^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante üblicherweise größer als 9 Hz ist. Die Größe der tatsächlich im ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gemessenen Kopplungskonstante zwischen H-3 und H-4 beträgt für das Amin mit einem π -Donor-Rest *trans*-**7** ${}^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz. Aus der Integration der Protonensignale ergibt sich ein *cis/trans*-Verhältnis von 1:1 (Abb. 2.6a). Diese Beobachtung steht sowohl im Einklang mit einer verzerrten *anti*-Anordnung von H-3 und H-4 im (e',e) -Konformer als auch einer Ringinversion, die beide *trans*-Konformere ineinander überführt. Aussagen zur Ringdynamik sind auf der Grundlage der experimentellen Daten nicht möglich.

Für die Amine mit zwei und drei π -Donor-Resten *trans*-**16** und *trans*-**25** ist die Kopplungskonstante nicht messbar, aber kleiner als 1.5 Hz. Das *cis/trans*-Verhältnis ist bei beiden Verbindungen 5:1 (Abb. 2.6b,c). Die Bildung des (e',e) -Konformers, in dem die H-3 und H-4 *anti* zueinander stehen, ist unterdrückt. Diese Beobachtung lässt sich durch sterische Hinderung einer (e') -ständigen Amin-Funktion durch den anellierten π -Donor-Aromaten erklären. Da das (a',a) -Konformer aufgrund ungünstiger 1,3-Wechselwirkungen des Allyl-Rests ebenfalls energetisch ungünstig ist, zeigt die reduktive Aminierung für zwei und drei π -Donor-Aromaten eine hohe Diastereoselektivität.

Davon ausgehend, dass aus denselben Gründen die (e') -Positionierung der Amin-Funktion auch im *cis*-Isomer aus energetischen Gründen vermieden wird, kann eine Ringinversion für die Gerüste mit zwei und drei π -Donor-Aromaten in Lösung ausgeschlossen werden. Diese Eigenschaft ist von entscheidender Bedeutung für die chromatographische Trennung, da eine geometrisch stabile Konformation der chiralen Bindungstasche für die enantioselektive Erkennung der Analyte unerlässlich ist.

Alternative Syntheserouten

Eine alternative Syntheseroute, in der die monoalkylierten Ketone **F** zunächst in ihre Oxime **J** überführt werden, wurde bereits beschrieben (Sch. 2.5).^[3,52] Eine selektive Reduktion zu den Aminen **G** war nicht möglich.^[3] Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, 2-Allyl-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-onoxim (**28**) mit Natrium in Ethanol zum Amin **7** zu reduzieren. Nach Auswertung der ¹H-NMR-Spektren entstehen beide Diastereomere im Verhältnis 1:1. Bei analoger Reaktionsführung werden im Fall von 3-Allyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1*H*)-onoxim (**30**) Produktgemische erhalten, deren aromatisches System ebenfalls reduziert wurde. Bei der Reduktion beider Oxime **28** und **30** mit LiAlH₄ konnte in Diethylether bei 35 °C nach 24 h hingegen keine Reaktion beobachtet werden. In THF bei 66 °C ist nach 24 h jeweils die Bildung eines Produkts im ¹H-NMR-Spektrum erkennbar, welches in Dioxan bei 101 °C und 48 h Reaktionszeit als Hauptprodukt isoliert wurde. Die NMR-spektroskopische und hochauflösende massenspektrometrische Analytik belegt 3-Allyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepin (**29**) und 3-Allyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-naphtho[1,2-*b*]azepin (**31**) als Hauptprodukte, die aus einer Beckmann-Umlagerung^[66] mit anschließender Reduktion am Carbonyl-Kohlenstoff entstehen (Sch. 2.5). In vergleichbaren Reaktionssequenzen wurden bereits die Bildung von *N*-Ethylanilin^[67] und *N*-Propylanilin^[68] aus Acetophenonoxim bzw. Propiophenonoxim nachgewiesen.

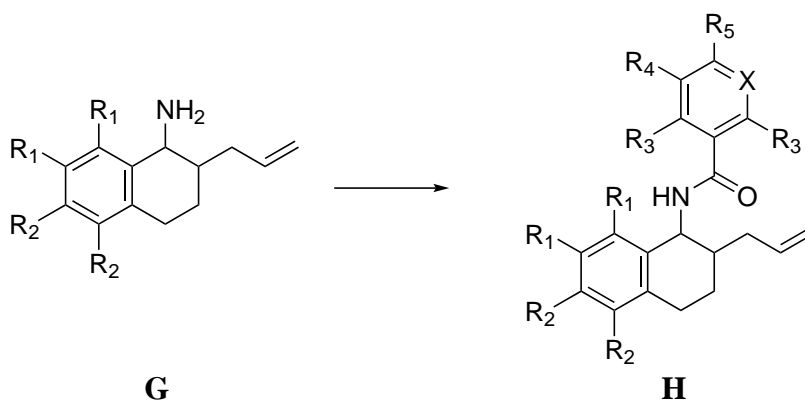





Schema 2.5: Syntheschema der Oxime **28** und **30** aus den monoalkylierten Ketonen **6** und **15** und Reduktionsprodukte. Reaktionsbedingungen: i) Hydroxylamin-Hydrochlorid, Pyridin, EtOH, 40 h, 78 °C; ii) Na, EtOH, 1 h 78 °C; iii) LiAlH₄, Dioxan, 48 h, 101 °C; *nicht über diese Syntheseroute darstellbar

2.1.4 π -Akzeptor-Derivatisierung

Die π -Akzeptor-Reste werden durch eine Amidierung der Grundgerüste der chiralen Selektoren **G** eingeführt. Durch die Kombination dreier π -Donor-Systeme unterschiedlicher Größe (**G**) mit fünf verschiedenen π -Akzeptoren wurde eine Substanzbibliothek mit 14 Selektoren¹ aufgebaut (Sch. 2.6).^[2] Die Amidierung ist über mehrere Reaktionswege ausgehend sowohl von den Rohprodukten der Amine **G** als auch von den reinen *cis*-Aminen **G** möglich. Im ersten Fall bilden sich neben den *cis*-konfigurierten auch die *trans*-konfigurierten Selektoren **H**, die entweder chromatographisch oder kristallographisch abgetrennt werden müssen (Sch. 2.6). Nachdem die Isolierung des reinen *cis*-Amins *cis*-**16** durch die Umkristallisation seines Hydrochlorids gelungen ist (vgl. 2.1.3), ist diese Methode überlegen gegenüber der Aufreinigung auf der Selektor-Synthesestufe **H** (Sch. 2.6). Allgemein erfolgte die

¹Zehn davon im Rahmen dieser Arbeit und vier (**8a-d**) aus Ref. [2]. Bereits beschrieben wurden darüber hinaus **17a**,^[24] **17b**,^[4] **17c**^[3] und **17e**.^[5]



	R ₁ = H	R ₁ = 	R ₁ = 
	R ₂ = H	R ₂ = H	R ₂ = 
G	7	16	25
H	R ₃ , R ₅ = H; R ₄ = NO ₂ ; X = C-NO ₂	8a	17a
	R ₃ , R ₅ = H; R ₄ = F; X = C-F	8b	17b
	R ₃ , R ₄ , R ₅ = F; X = C-F	8c	17c
	R ₃ , R ₄ , R ₅ = H; X = N	8d	17d
	R ₃ , R ₄ , R ₅ = H; X = C-H	–	17e
			26a
			26b
			26c
			26d
			26e

Schema 2.6: Syntheschema der chiralen Selektoren **8**,^[2] **17** und **26**. Reaktionsbedingungen: Substituiertes Benzoylchlorid, DCM oder THF, ges. NaHCO₃-Lsg. oder NEt₃ oder Propylenoxid, 1–4 h, 25 °C

Umsetzung aller Amine **7**, **16** und **25** mit den substituierten Benzoylchloriden der jeweiligen π -Akzeptoren in Gegenwart einer Base (Triethylamin, Propylenoxid oder Natriumhydrogencarbon-Lösung), damit bei der Reaktion gebildete Salzsäure abgefangen wird und nicht zur Protonierung der Amin-Funktion führt (Sch. 2.6).

Mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid waren die dinitrierten Selektoren **H** *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-3,5-dinitrobenzamid (**8a**)^[2], *N*-(3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-dinitrobenzamid (**17a**, Whelk-O1-Selektor) und *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)-3,5-dinitrobenzamid (**26a**)^[52] als gelbe Feststoffe darstellbar (Sch. 2.6). Die zwei Nitrogruppen erhöhen die Polarität und senken die Ladungsdichte im Ring. Berechnungen nach dem Hückel-Modell ergeben eine durchschnittliche π -Elektronenpopulation von 0.935 pro Ringatom (Abb. 2.8), was einem Elektronenmangel entspricht. Für die Berechnungen, durchgeführt mit einer PerkinElmer Chem3D Pro Software, wurde die Struktur der substituierten *N*-Methylbenzamide zugrunde gelegt. Die analogen Fluor-substituierten Selektoren **H** *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-3,5-difluorobenzamid (**8b**)^[2], *N*-(3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-difluorobenzamid (**17b**)^[4] und *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)-3,5-difluorobenzamid (**26b**)^[52] wurden mit 3,5-Difluorobenzoylchlorid als weiße Feststoffe synthetisiert (Sch. 2.6). Sie sind, verglichen mit den dinitrierten Selektoren, weniger polar und das aromatische π -Akzeptor-System ist insgesamt schwächer deaktiviert. Berechnungen ergeben ei-

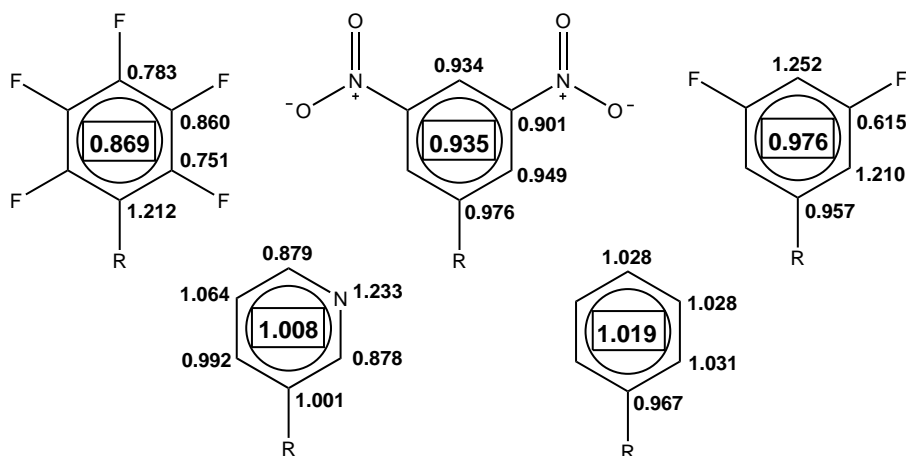


Abbildung 2.8: Nach dem Hückel-Modell berechnete π -Elektronenpopulation an den Kohlenstoff-Positionen der π -Akzeptoren und Mittelwert des gesamten Aromaten (im Kasten). Ein Wert <1 steht für einen π -Elektronenmangel, ein Wert >1 für einen π -Elektronenüberschuss. Die Berechnungen wurden mit einer PerkinElmer Chem3D Pro Software, Version 16.0.1.4, durchgeführt. R = (CO)NHMe

ne π -Elektronenpopulation von 0.976 pro Ringatom (Abb. 2.8). Bei der Verwendung eines perfluorierten Benzoylchlorids entstanden die unpolaren und schwerlöslichen Selektoren **H** *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)-pentafluorobenzamid (**8c**),^[2] *N*-(3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-pentafluorobenzamid (**17c**)^[3] und *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)-pentafluorobenzamid (**26c**)^[52] als weiße Feststoffe (Sch. 2.6). Durch die allseitige Substitution mit Fluor ist das aromatische System sehr elektronenarm. Berechnungen zufolge stellt es mit einer π -Elektronenpopulation von 0.869 pro Ringatom (Abb. 2.8) den stärksten π -Akzeptor dieser Reihe dar. Eine vierte Selektorklasse **H** war durch die Umsetzung der Amine **G** mit Nicotinoylchlorid zugänglich. Der 3-Pyridinyl-Rest in den Selektoren **H** *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl)nicotinamid (**8d**)^[2], *N*-(3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)nicotinamid (**17d**) und *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)nicotinamid (**26d**)^[52], die als weiße Feststoffe anfielen (Sch. 2.6), hat basische Eigenschaften und kann protoniert werden. Der Heterozyklus ist aufgrund der Elektronegativität des Stickstoffs elektronenarm. Am Stickstoff ist rechnerisch eine erhöhte π -Elektronenpopulation von 1.233 zu finden, während auf die restlichen Ringatome durchschnittlich 0.967 π -Elektronen entfallen (Abb. 2.8). Insgesamt hat der 3-Pyridinyl-Rest einen vernachlässigbaren π -Akzeptor-Charakter. Die Umsetzung der Amine **G** mit zwei und drei π -Donor-Aromaten mit Benzoylchlorid führte zu den Selektoren **H** *N*-(3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)benzamid (**17e**)^[5] und *N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)benzamid (**26e**), die als weiße Feststoffe gewonnen wurden (Sch. 2.6). Diese Verbindungen weisen keine π -Akzeptor-Eigenschaften auf. Berechnungen ergeben eine durchschnittliche π -Elektronenpopulation von 1.019 pro Ringatom (Abb. 2.8), die noch maßgeblich von der Amid-Funktion beeinflusst ist. Der Trend, nach dem die π -Akzeptorstärke in der Reihe Pentafluorophenyl- > 3,5-Dinitrophenyl- > 3,5-Difluorophenyl- > 3-Pyridinyl- > Phenyl-Rest abnimmt, steht im Einklang mit einer alternativen Hartree-Fock-Berechnungen der Elektronendichten.^[5]

Konformation des Cyclohexen-Rings

Der perfluorierte Selektor mit einem π -Donor-Aromaten **8c** wurde aus einem Gemisch seiner *cis*- und *trans*-Isomere kristallisiert.^[2] Die Kristallstruktur zeigt das (*R*)-Isomer als asymmetrische Einheit (Abb. 2.9). Da die Verbindung in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit Inversionszentren kristallisiert, ist auch das (*S*)-Isomer vorhanden. Aufgrund einer Fehlordnung im Kristall ist dieselbe Position von *cis*- und *trans*-

Isomeren besetzt, was zu einer schlecht definierten Position des Kohlenstoffs an Position 3 im Ring führt. Der Allyl-Rest nimmt jedoch immer eine äquatoriale Position ein. Die Amid-Funktion steht mit einem Winkel von 61.5° zur Ebene des π -Donors, das α -ständige Proton (H-4) mit einem Winkel von 54.9° . Pseudo-axiale und -äquatoriale Position sind nur sehr schwach ausgeprägt (Abb. 2.9).

Im Gegensatz dazu haben die Protonen im *cis*-Isomer H-1a,b mit Winkeln von 75.9° und 42.8° zur Ebene des π -Donors. Der Torsionswinkel zwischen den Protonen H-3 und H-4 beträgt 49.9° (Abb. 2.9a). In NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurde die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante zwischen H-3 und H-4 mit 4.1 Hz bestimmt, was mit Torsionswinkeln zwischen 40° und 60° konsistent ist.

Im *trans*-Isomer beträgt der Torsionswinkel zwischen Amid-Funktion und Allyl-Rest 62.7° , zwischen H-3 und H-4 154.9° (Abb. 2.9b). In Lösung findet sich bei NMR-spektroskopischer Analyse eine $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 8.1 Hz, deren Größe üblicherweise bei Torsionswinkeln zwischen 130° und 160° auftritt. Dies ist sowohl mit der kristallinen Struktur als auch mit einem invertierenden Cyclohexen-Ring konsistent, in dem H-3 und H-4 dynamisch *syn* und *anti* stehen.

Die übrigen Selektoren mit einem π -Donor-Aromaten **8a,b,d** zeigen in Lösung ein vergleichbares Verhalten mit Werten für $^3J_{\text{HH}}$ zwischen 3.6 Hz und 4.3 Hz (*cis*) bzw. 7.1 Hz und 8.6 Hz (*trans*).^[2]

Der perfluorierte Selektor mit zwei π -Donor-Aromaten **17c** wurde als Racemat seiner *cis*-Isomere kristallisiert.^[3] Beide Enantiomere finden sich in der asymmetrischen Einheit der Elementarzelle wieder. Bedingt durch die kristalline Struktur sind die Torsionswinkel beider Enantiomere nicht identisch. In beiden Molekülen

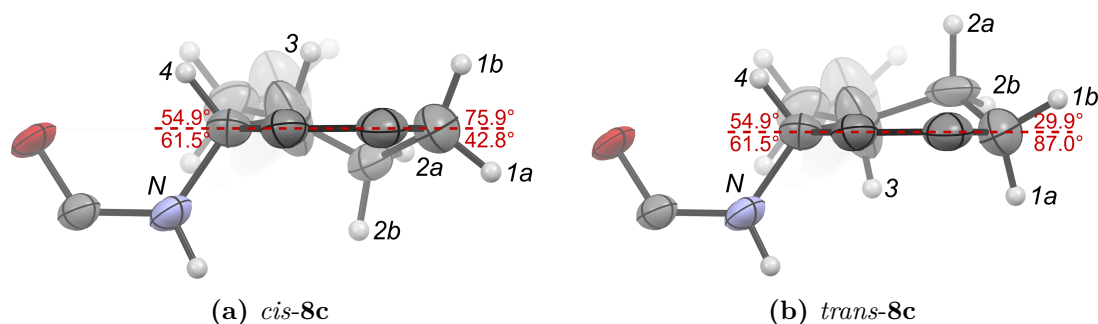


Abbildung 2.9: Ausschnitt des substituierten Cyclohexenrings aus der Kristallstruktur von **8c**^[2] mit Torsionswinkeln für die Amid-Funktion und H-4 sowie H-1a,b zur Ebene der π -Donor-Aromaten. π -Donor- und π -Akzeptor-Reste sind ausgeblendet. Elementzuordnung: H (weiß), C (grau), N (blau), O (rot)

nimmt jedoch der Amid-Rest die pseudo-axiale Position ein ((a',e) -Isomere) und steht mit 77.3° ((S) -Isomer) und 67.8° ((R) -Isomer) zum π -Donor (Abb. 2.10a,b). Analog finden sich in der Kristallstruktur des racemischen difluorierten Selektors *cis*-**17b** ebenfalls beide Enantiomere in der asymmetrischen Einheit.^[4] Die Amid-Reste stehen mit 63.5° ((S) -Isomer) und 71.8° ((R) -Isomer) aus der π -Donor-Ebene heraus (Abb. 2.10c,d) und kristallisieren ausschließlich als (a',e) -Konformere. Die pseudo-axialen Positionen der Amidreste sind stärker ausgeprägt (63.5° – 77.3°), als im perfluorierten Derivat mit einem π -Donor-Rest **8c** (61.5° , Abb. 2.9), da der π -Akzeptor-Rest in pseudo-äquatorialer Position durch den zweiten π -Donor-Rest sterischen Spannungen ausgesetzt ist. Die kristallinen Strukturen stehen im Einklang mit den Strukturen in Lösung, wie sie NMR-spektroskopisch charakterisiert wurden.^[3,4] Vergleichbare Kopplungskonstanten sind für alle anderen Selektoren mit zwei π -Donor-Resten **17a,d,e** messbar.

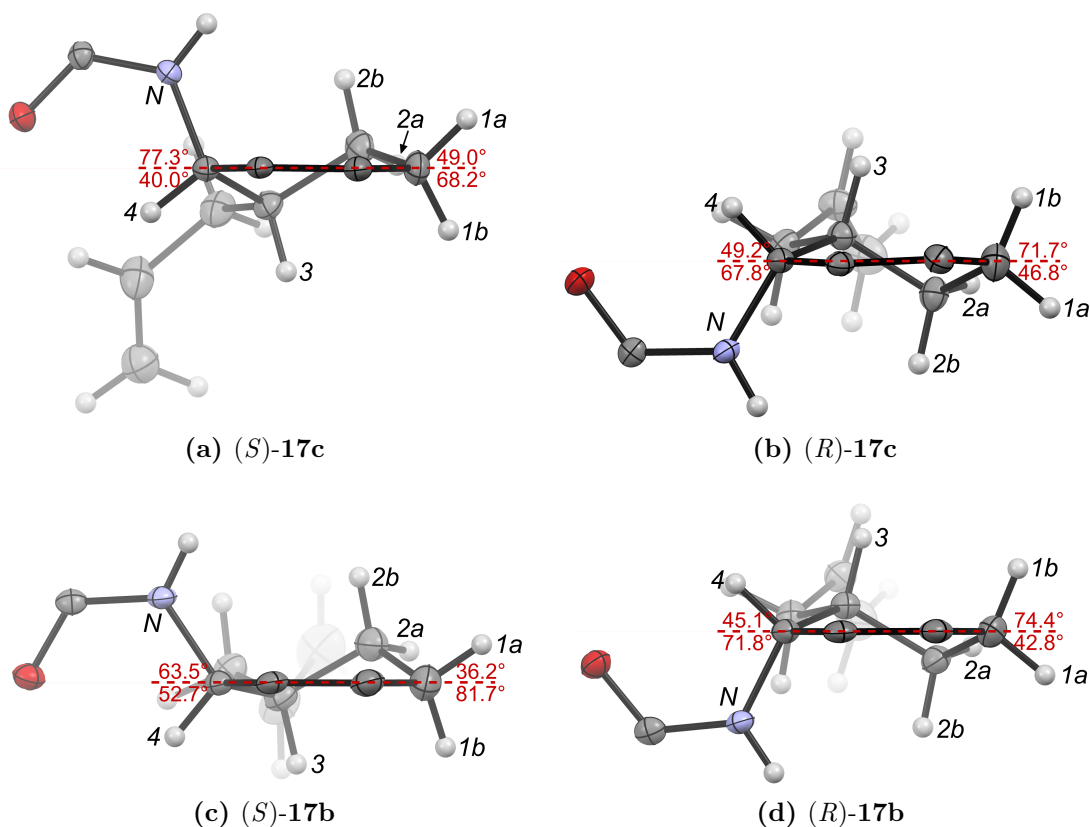


Abbildung 2.10: Ausschnitt des substituierten Cyclohexenrings aus den Kristallstrukturen von **17b**^[4] und **17c**^[3] mit Torsionswinkeln für die Amid-Funktion und H-4 sowie H-1a,b zur Ebene der π -Donor-Aromaten. π -Donor- und π -Akzeptor-Reste sind ausgeblendet. Elementuzuordnung: H (weiß), C (grau), N (blau), O (rot)

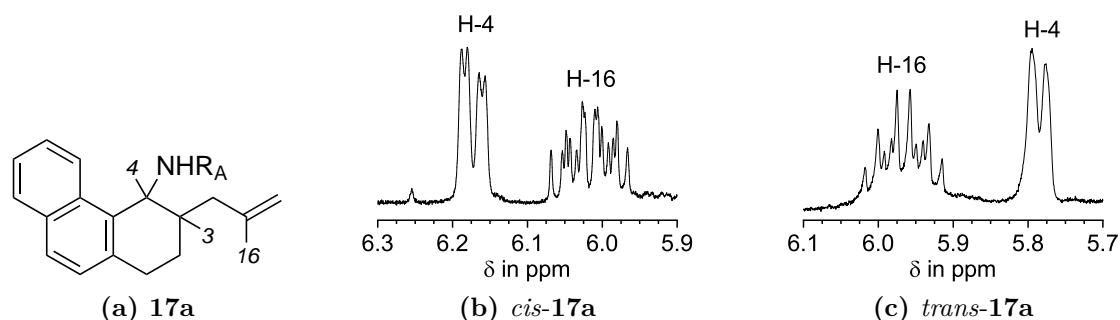


Abbildung 2.11: Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der *cis*- und *trans*-Isomere des Dinitrosubstituierten Selektors **17a** mit Zuordnung der Protonen (in CDCl_3). $\text{R}_A = (\text{CO})\text{C}_6(\text{NO}_2)_2\text{H}_3$

Für den dinitrierten Selektor **17a** gelang die Isolierung des reinen *trans*-Isomers (Abb. 2.11). Während der NMR-spektroskopischen Charakterisierung konnte die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung zwischen H-3 und H-4 nicht aufgelöst werden, sodass das Proton H-4 als verbreitertes Dublett mit einzig messbarer Kopplung zum Amin-Proton erscheint, während die analoge *cis*-Verbindung eine charakteristische Dublett von Dublett-Aufspaltung zeigt (Abb. 2.11). Für das *trans*-Isomer wird aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, analog zu seiner Amin-Vorstufe, eine $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante zwischen H-3 und H-4 kleiner als 1.5 Hz angenommen. Dies entspricht ausschließlich der Anordnung einer (a',a)-Konformation im Cyclohexen-Ring und schließt die invertierte und sterisch gespannte (e',e)-Konformation aus.

Bei den Selektoren mit drei π -Donor-Aromaten **26a–e** kommt eine zweite sterische Hinderung zwischen dem Proton H-8 des aromatischen Systems und den Protonen H-1a,b des Cyclohexen-Rings hinzu (Abb. 2.12). In dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des pentafluorierten Selektors **26c** sind beide Protonen H-1a,b durch eine Differenz ihrer chemischen Verschiebungen unabhängig voneinander analysierbar. Im H,H-NOESY-NMR-Spektrum sind die Kreuzsignale mit dem Proton H-8 des benachbarten aromatischen Systems von unterschiedlicher Intensität (Abb. 2.12). Der daraus abgeleitete mittlere Abstand zwischen H-8 und H-1b ist folglich größer als der Abstand zwischen H-8 und H-1a, da die Stärke der im NOESY-Spektrum gemessenen Dipol-Dipol-Wechselwirkung umgekehrt proportional zur sechsten Potenz des Abstands ist. Die räumliche Nähe zwischen H-8 und H-1a ist für die Anordnung im (a',e)-Konformer, nicht aber in dem invertierten Ring ((e',a) -Konformer), charakteristisch (Abb. 2.12). Eine Ringinversion kann zusätzlich ausgeschlossen werden, da die im (e',a)-Konformer zu erwartende Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den Protonen H-1b und H-2b (*gauche*-Anordnung) im NOESY-Spektrum nicht mess-

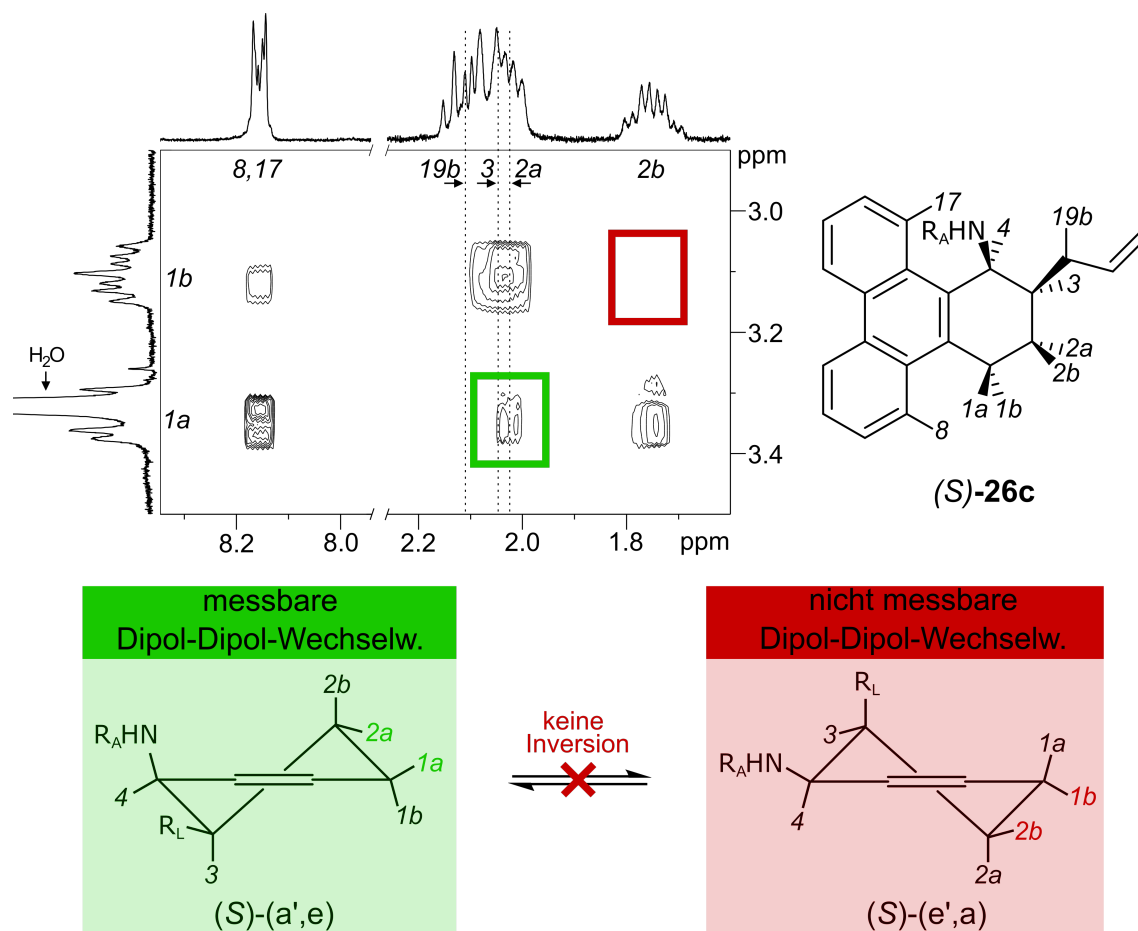


Abbildung 2.12: Ausschnitt aus dem H,H-NOESY-NMR-Spektrum des perfluorierten Selektors *cis*-26c (oben links), Strukturformel von (S)-26c mit Zuordnung der Protonen (oben rechts) und schematische Darstellung möglicher Konformere von (S)-26c mit Zuordnung der Protonen (unten). $R_A = (\text{CO})\text{C}_5\text{F}_5$; $R_L = \text{Allyl}$

bar ist (Abb. 2.12). Die im hier vorliegenden (*a',e*)-Konformer erwartete *gauche*-Anordnung der Protonen H-1a und H-2a ist hingegen durch ein Kreuzsignal im NOESY-Spektrum charakterisiert (Abb. 2.12).

Aus den röntgenkristallographischen Strukturen, die ausschließlich die (*a',e*)-Konformere zeigen, den NMR-spektroskopischen Charakterisierungen in Lösung, die das (*a',a*)-Konformer ausschließen und der sterischen Spannung der (*e',a*)- und (*e',e*)-Konformere ist die Ringdynamik auch in Lösung für die Selektoren mit zwei und drei π -Donor-Aromaten stark eingeschränkt und somit die pseudo-axiale Position des Amid-Rests fixiert.

2.2 Chirale Strukturaufklärung und Analytik

Die Enantiomere aller *cis*-konfigurierten Selektoren mit zwei und drei π -Donor-Aromaten **17a–e** und **26a–e** wurden mittels eHPLC über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material getrennt. Im Anschluss an die UV-Detektion wurde *inline* der spezifische Drehwinkel $[\alpha]_D$ des Analyten gemessen. Der für Enantiomere charakteristische Drehwinkel mit umgekehrtem Vorzeichen kann mit dieser Methode demonstriert und einem Peak im Chromatogramm zugeordnet werden (Abb. 2.13).

Bestimmung der absoluten Konfiguration

Dietzsch gelang die Kristallisation des reinen (+)-Isomers des difluorierten Selektors **17b**.^[4] Nach einer röntgenkristallographischen Charakterisierung von (+)-**17b**, das in der Sohncke-Raumgruppe $P2_12_12_1$ kristallisiert, konnte seine absolute Konfiguration als (*3S,4R*) bestimmt werden (hier kurz: (*R*), Tab. 2.1). Folglich ist das heterochirale Assoziat zwischen immobilisiertem Selektor (*S*)-**17a** der stationären Phase und mobilem Selektor (*R*)-**17b** energetisch bevorzugt. Wird wiederum (*R*)-**17b** immobilisiert und als Trennphase eingesetzt, eluiert analog (*R*)-**17b** vor (*S*)-**17b**.^[4]

Die Kristallstrukturanalysen und NMR-spektroskopischen Charakterisierungen der Selektoren (vgl. Abs. 2.1.4) belegen, dass weder die Variation des π -Donor-Rests noch die Art der Substitution des π -Akzeptor-Rests die räumliche Struktur des Selektors beeinflussen. Bei allen über der (*S,S*)-Whelk-O1-Phase analysierten Selektoren wurde außerdem das (–)-Isomer vor dem (+)-Isomer eluiert (Abb. 2.13). Diese konstante Elutionsreihenfolge stützt die Annahme, dass mit derselben (*S*)-konfigurierten Trennphase auch die heterochiralen Assoziat der strukturverwandten übrigen Selektoren energetisch bevorzugt werden und somit allen (+)-Isomeren die absolute Konfiguration (*R*) an der α -Amin-Position im Cyclohexen-Ring und allen (–)-Isomeren die (*S*)-Konfiguration zugeordnet werden kann (Tab. 2.1).

HPLC-Analytik der chiralen Selektoren

Eine Vergrößerung des π -Donor-Systems von zwei auf drei Aromaten hat bei der Analyse dieser Selektoren über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material eine deutliche Verlängerung der Retentionszeit um den Faktor 2.7 bis 3 zur Folge und kann auf die

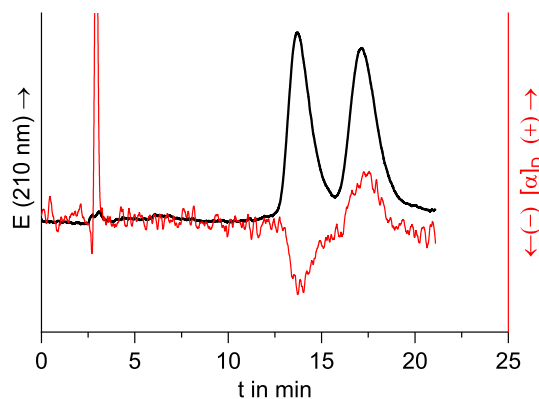
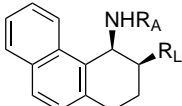
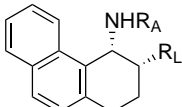
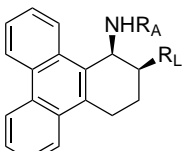
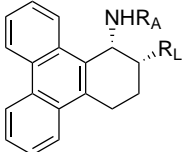


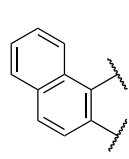
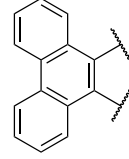
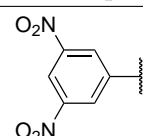
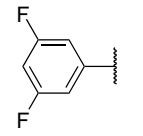
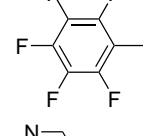
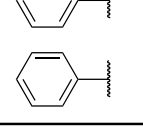

Abbildung 2.13: Chromatogramm der chiralen Trennung des originalen Whelk-Selektors **17a** über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material mit *inline*-Messung des spezifische Drehwinkels. Trennsäule: 15 μm , 250 mm \times 4.6 mm ID; Hep/*iso*-PrOH 60:40 (v/v); 1 mL min⁻¹

Tabelle 2.1: Zusammenhang zwischen Selektorstruktur, spezifischem Drehwinkel $[\alpha]_D$, absoluter Konfiguration nach IUPAC und der hier verwendeten Kurzschreibweise. $R_A = \pi$ -Akzeptor-Rest; $R_L = \text{Allyl}$

Struktur	$[\alpha]_D$	Konfiguration (IUPAC)	Konfiguration (kurz)
	(-)	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- 17a-e	(<i>S</i>)- 17a-e
	(+)	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- 17a-e	(<i>R</i>)- 17a-e
	(-)	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- 26a-e	(<i>S</i>)- 26a-e
	(+)	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 26a-e	(<i>R</i>)- 26a-e

abnehmende Polarität mit der Einführung eines weiteren π -Donor-Aromaten zurückgeführt werden (Tab. 2.2). Parallel nehmen die Trennfaktoren α um den Faktor 1.1 ab, wonach die Energiedifferenz der diastereomeren Assoziat mit zunehmender Größe π -Donor-Systems abnimmt. Als mögliche Ursache kommen sterische Gründe in Betracht, da die Analyte zu groß für die chirale Bindungstasche werden. Die Veränderung der Retentions- und Trennfaktoren bei der Variation des π -Akzeptors folgt in beiden π -Donor-Systemen derselben Reihe. Die sehr unpolaren und π -Elektronenarmen di- und pentafluorierten Selektoren **17b,c** und **26b,c** zeigen kurze Retentionszeiten und hohe Trennfaktoren, während die polarerer dinitrierten Selektoren **17a** und **26a** lange Retentionszeiten und moderate Retentionszeiten aufweisen. Die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen stationärer Phase und Analyt zeigen die Retentions- und Trennfaktoren der übrigen Selektoren **17d,e** und **26d,e**, die sich mit dieser Argumentation nicht in die Reihe einfügen (Tab. 2.2).

Tabelle 2.2: Retentions- und Trennfaktoren der Selektoren **17a–e** und **26a–c,e** über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material mit Zuordnung des spezifischen Drehwinkels. Trennsäule: 15 μm , 250 mm \times 4.6 mm ID; Hep/*iso*-PrOH 60:40 (v/v); $F = 1 \text{ mL min}^{-1}$

π -Akzeptor								
	k_1 (-)	k_2 (+)	α	k_1 (-)	k_2 (+)	α		
	17a	4.00	5.25	1.31	26a	10.90	13.55	1.24
	17b	1.15	1.81	1.57	26b	3.21	4.72	1.47
	17c	0.69	1.22	1.78	26c	1.87	3.09	1.65
	17d	2.37	3.06	1.29	26d	–	–	–
	17e	2.35	3.88	1.65	26e	7.06	10.97	1.55

2.3 Präparative Enantiomerentrennung

Der dinitrierte, originale Whelk-O1-Selektor *rac*-**17a** wurde präparativ über einem 15 μm (*S,S*)-Whelk-O1-Material getrennt. Auf die Trennsäule (250 \times 30 mm ID) wurden pro Trennung 40 mg des Racemats, gelöst in 2.5 mL DCM, geladen und mit einer Mischung Hexan/*iso*-PrOH 2:1 (v/v) und einem Fluss von 50 mL min⁻¹ eluiert (Abb. 2.14a). Zur Vermeidung ungenutzter Analysezeit wurde 10 min vor Ende der

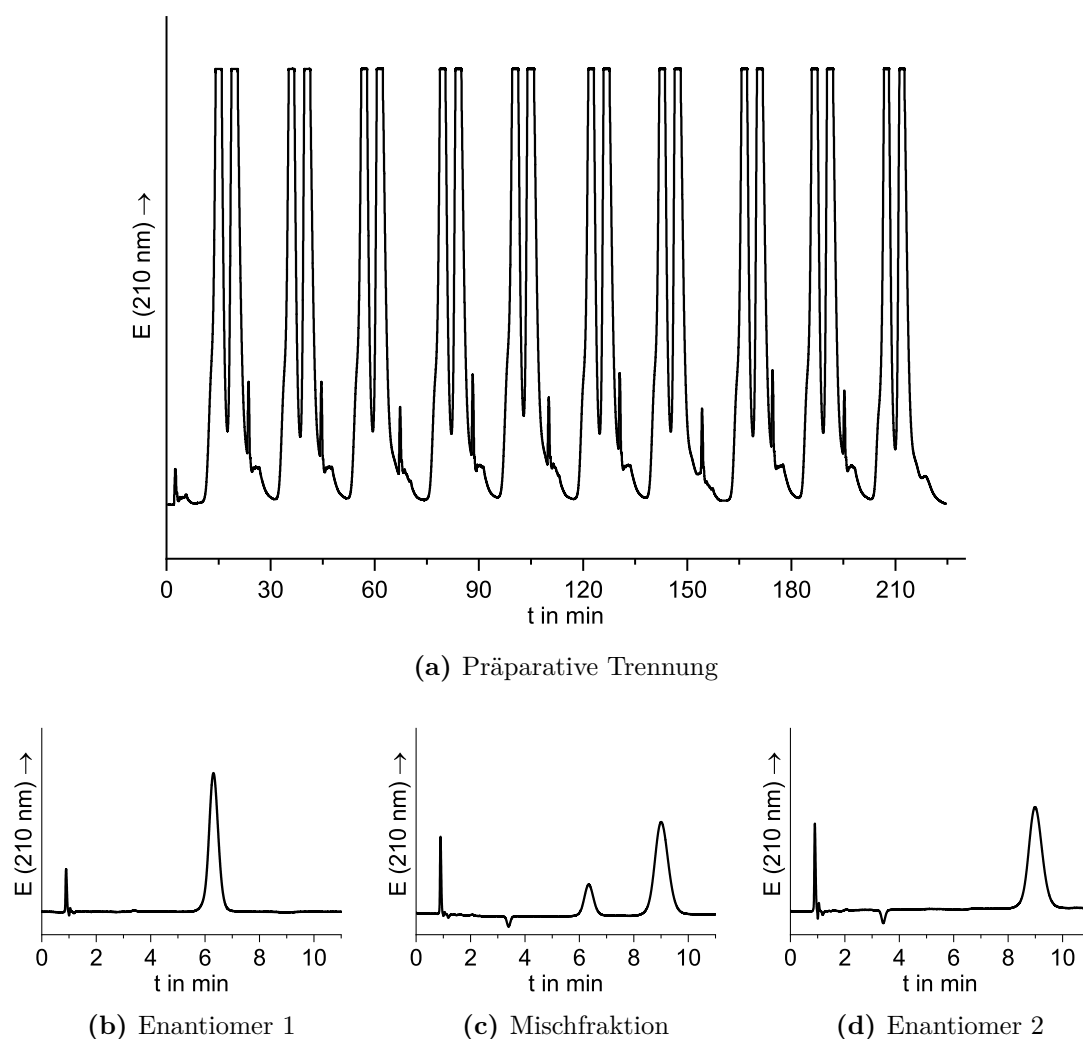


Abbildung 2.14: (a) Chromatogramm der präparativen Enantiomerentrennung des originalen Whelk-Selektors **17a** über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material. Trennsäule: 15 μm , 250 mm \times 30 mm ID; Hex/*iso*-PrOH 2:1 (v/v); 50 mL min⁻¹. (b–d) Chromatogramme der Fraktionskontrolle über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material. Trennsäule: 8 μm , 100 mm \times 4.6 mm ID; Hex/*iso*-PrOH 85:15 (v/v); $F = 1.5$ mL min⁻¹

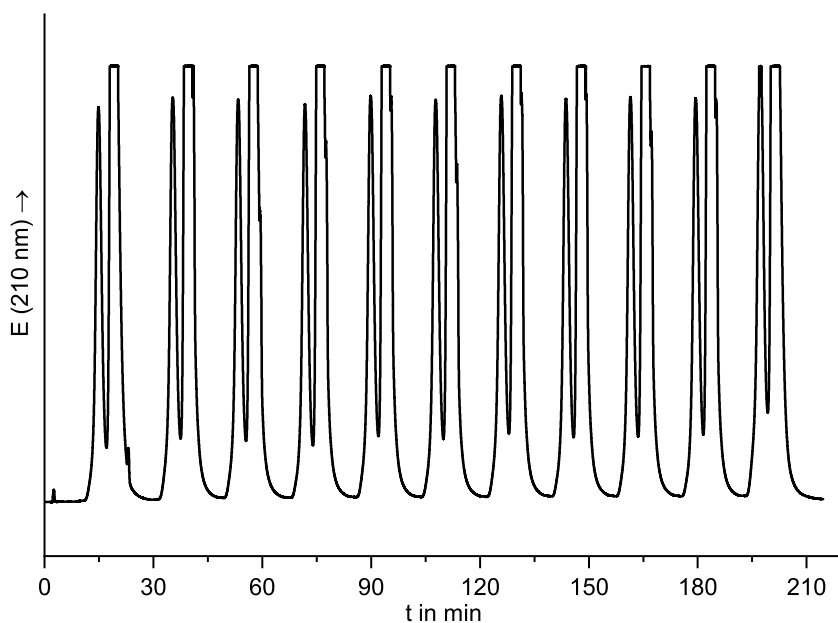
Trennung erneut Racemat injiziert. Da eine Basislinientrennung nicht realisiert werden konnte, wurde manuell fraktioniert und neben den reinen Enantiomeren auch eine Mischfraktion erhalten. Aufgrund des Peaktailings kann das zuerst eluierte Enantiomer mit höherer Ausbeute gewonnen werden. Die Fraktionskontrolle erfolgte ebenfalls über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material und belegt für beide Enantiomere die Reinheit mit einem Enantiomerenüberschuss von $ee > 99\%$. In der Mischfraktion liegt überwiegend das zweite Enantiomer mit einem Überschuss von $ee = 64\%$ vor (Abb. 2.14b–d). Diese Mischfraktion wurde erneut unter gleichen Bedingungen präparativ getrennt (Abb. 2.15). Durch den Enantiomerenüberschuss kann das zweite Enantiomer großzügiger fraktioniert werden. Die nun wesentlich kleinere Mischfraktion zeigt einen Enantiomerenüberschuss von $ee = 72\%$.

Die Trennung der Enantiomere des difluorierten Selektors mit zwei π -Donor-Aromaten **17b** wurde von Dietzsch^[4] und die des pentafluorierten Selektors mit zwei π -Donor-Aromaten **17c** von Fait^[6] beschrieben. Beide verwendeten analoge Methoden.

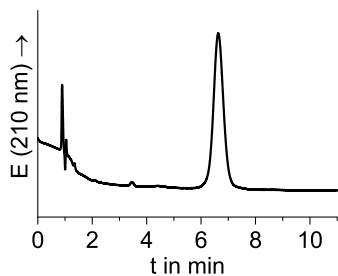
2.3.1 Optimierung der präparativen Enantiomerentrennung

Die präparative Enantiomerentrennung des dinitrierten Selektors mit drei π -Donor-Aromaten *rac*-**26a** wurde zunächst mit einer 15 μm (*S,S*)-Whelk-O1-Trennphase (250 mm \times 4.6 mm ID) optimiert. Der für den analytischen Bereich verhältnismäßig große Partikeldurchmesser führt zwar zu einer signifikanten Peakverbreiterung und Tailing aufgrund der hohen Säulenbeladung, ermöglicht aber ein direktes *up-scaling*, da eine präparative Trennung ebenfalls mit 15 μm großen Partikeln möglich ist. Aus dem Verhältnis zwischen analytischer Säule (250 mm \times 4.6 mm ID) und präparativer Säule (250 mm \times 30 mm ID) ergibt sich ein Skalierungsfaktor von 42.5, der auf Beladung und Fluss anzuwenden ist. Getestet wurden drei Heptan/*iso*-Propanol-Zusammensetzungen mit vier Flussraten zwischen 1.5 und 0.5 mL min^{-1} . Retentions- und Trennfaktoren sind nur vom Eluenten abhängig. Die Analysezeit, die ein Vielfaches der Totzeit t_0 ist, ist abhängig vom Säulendurchmesser d_c , der Säulenlänge L_c , der totalen Porosität der Säule ϵ_t und des Flusses F :

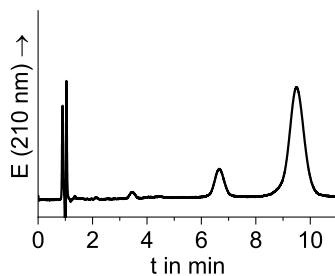
$$t_0 = \frac{\pi}{4} \cdot \frac{\epsilon_t \cdot d_c^2 \cdot L_c}{F} \quad (2.2)$$



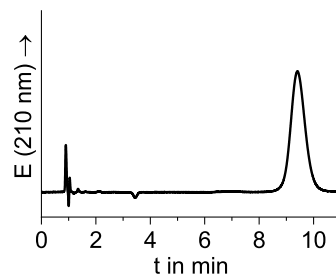
(a) Präparative Trennung



(b) Enantiomer 1



(c) Mischfraktion



(d) Enantiomer 2

Abbildung 2.15: (a) Chromatogramm der erneuten präparativen Enantiomerentrennung der Mischfraktion des originalen Whelk-Selektors **17a** über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material. Trennsäule: 15 μm , 250 mm \times 30 mm ID; Hex/*iso*-PrOH 2:1 (v/v); 50 mL min⁻¹. (b–d) Chromatogramme der Fraktionskontrolle über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material. Trennsäule: 8 μm , 100 mm \times 4.6 mm ID; Hex/*iso*-PrOH 85:15 (v/v); 1.5 mL min⁻¹

Die Peakseparation ist abhängig von der Auflösung R , die eine Funktion der Bodenzahl N ist:

$$R = \frac{1}{2} \cdot \frac{t_2 - t_1}{\frac{t_1}{\sqrt{N_1}} + \frac{t_2}{\sqrt{N_2}}} \quad (2.3)$$

Über die van-Deemter-Gleichung besteht ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Fluss. Als Maß für die Analysezeit wird die Retentionszeit des zweiten Enantiomers t_2 herangezogen, obwohl die gesamte Analysezeit stets größer als t_2 ist. Für die totale Säulenporosität wird $\epsilon_t = 0.65$ angenommen, sodass sich die Retentionszeit t_2 in Abhängigkeit vom Fluss F mithilfe von Gl. 2.2 berechnen lässt:

$$t_2(\text{min}) = \frac{2.7}{F(\text{mL min}^{-1})} \cdot (k_2 + 1) \quad (2.4)$$

Aufgrund der flussabhängigen, zunehmend asymmetrischen Peakform sind der Trennfaktor α und die Auflösung R keine geeigneten Maße zur Charakterisierung der Peakseparation. Stattdessen wird der *Peak Separation Index* (PSI) verwendet, der die Trennung zweier Peaks über die Höhe des zweiten Peaks h_2 und die Höhe des Minimums zwischen beiden Peaks h_{min} quantifiziert:

$$\text{PSI} = 1 - \frac{h_{\text{min}}}{h_2} \quad (2.5)$$

Mit zunehmendem *iso*-Propanol-Gehalt reduziert sich der Trennfaktor des zweiten Enantiomers (+)-**26a** von $k_2 = 34.1$ (20 v% *iso*-PrOH) auf 12.1 (50 v% *iso*-PrOH), was seine Retentionszeit bei einem Fluss von 1.5 mL min^{-1} von $t_2 = 63.2 \text{ min}$ auf 23.8 min reduziert (Tab. 2.3 und 2.4). Eine Veränderung des Trennfaktors kann nicht beobachtet werden. Aufgrund eines signifikanten Tailings, reduziert sich der PSI bei hohem Fluss von 0.87 auf 0.68 mit zunehmendem *iso*-Propanol-Gehalt, sodass eine saubere Trennung nicht möglich ist. Mit sinkendem Fluss nimmt der PSI bei 50 v% *iso*-Propanol von 0.68 (1.5 mL min^{-1}) auf 0.92 (0.5 mL min^{-1}) zu

Tabelle 2.3: Retentions- und Trennfaktoren der Enantiomere von **26a** auf einer $15 \mu\text{m}$ (*S,S*)-Whelk-O1-Trennphase ($250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm ID}$) bei unterschiedlichen Eluent-Zusammensetzungen.

Hep/ <i>iso</i> -PrOH	k_1 (-)	k_2 (+)	α
80:20 (v/v)	27.6	34.1	1.24
70:30 (v/v)	16.3	20.3	1.24
50:50 (v/v)	9.7	12.1	1.25

Tabelle 2.4: Retentionszeit des zweiten Enantiomers von **26a** und *Peak Separation Index* bei der Enantiomerentrennung über einer 15 μm (*S,S*)-Whelk-O1-Trennphase (250 mm \times 4.6 mm ID) bei unterschiedlichen Eluent-Zusammensetzungen und Flussraten. *Berechnete Werte

Hep/ <i>iso</i> -PrOH	1.5 mL min ⁻¹		1.0 mL min ⁻¹		0.7 mL min ⁻¹		0.5 mL min ⁻¹	
	<i>t</i> ₂	PSI	<i>t</i> ₂	PSI	<i>t</i> ₂	PSI	<i>t</i> ₂	PSI
80:20 (v/v)	63.2 min	0.87	95 min*		135 min*		190 min*	
70:30 (v/v)	37.8 min	0.81	56.8 min	0.88	83.5 min	0.94	115 min*	
50:50 (v/v)	23.8 min	0.68	36.0 min	0.82	50.5 min	0.88	69.8 min	0.92

(Tab. 2.4). Die gleichzeitige Zunahme der Retentionszeit kann durch zeitversetzte Probenaufgaben im präparativen Betrieb teilweise kompensiert werden, sodass als optimaler Eluent ein Heptan/*iso*-Propanol-Gemisch im Verhältnis 1:1 (v/v) und ein Fluss von 0.5 mL min⁻¹ ausgewählt wurden.

Die Chromatogramme bei einer Säulenbeladung mit 200 μg und 600 μg Selektor *rac*-**26a** zeigen, dass keine Basislinientrennung möglich ist (Abb. 2.16a,b). Im Zeitraum zwischen 64 min und 76 min wurden daher im Abstand von zwei Minuten Fraktionen gesammelt und *atline* auf ihren Enantiomerenüberschuss untersucht (Abb. 2.16c–h). Eine Quantifizierung belegt, dass bis zu einer Retentionszeit von 66 min ausschließlich (–)-**26a** eluiert wird und seine Konzentration im Eluenten danach stetig abnimmt (Tab. 2.5). Zwischen 68 min und 70 min wird bereits ein Enantiomerenüberschuss des (+)-Isomers eluiert. Aufgrund des starken Tailings des vorderen Peaks kann selbst bei einer Fraktionierung hinter dem Peakmaximum des zweiten Peaks nur ein Enantiomerenüberschuss von maximal 96 % erreicht werden (Tab. 2.5). Zur Isolierung des reinen (+)-Isomers ist folglich eine zweite HPLC-Trennung notwendig.

Tabelle 2.5: Analyse der Enantiomerenverhältnisse in den Fraktionen der Enantiomerentrennung von 600 μg **26a** (s. Abb. 2.16).

Fraktion	(–)- 26a	(+)- 26a	<i>ee</i> (–/+)
64–66 min	>99 %	0 %	>99 % (–)
66–68 min	87 %	13 %	74 % (–)
68–70 min	11 %	89 %	78 % (+)
70–72 min	3 %	97 %	94 % (+)
72–74 min	2 %	98 %	96 % (+)
74–76 min	2 %	98 %	96 % (+)

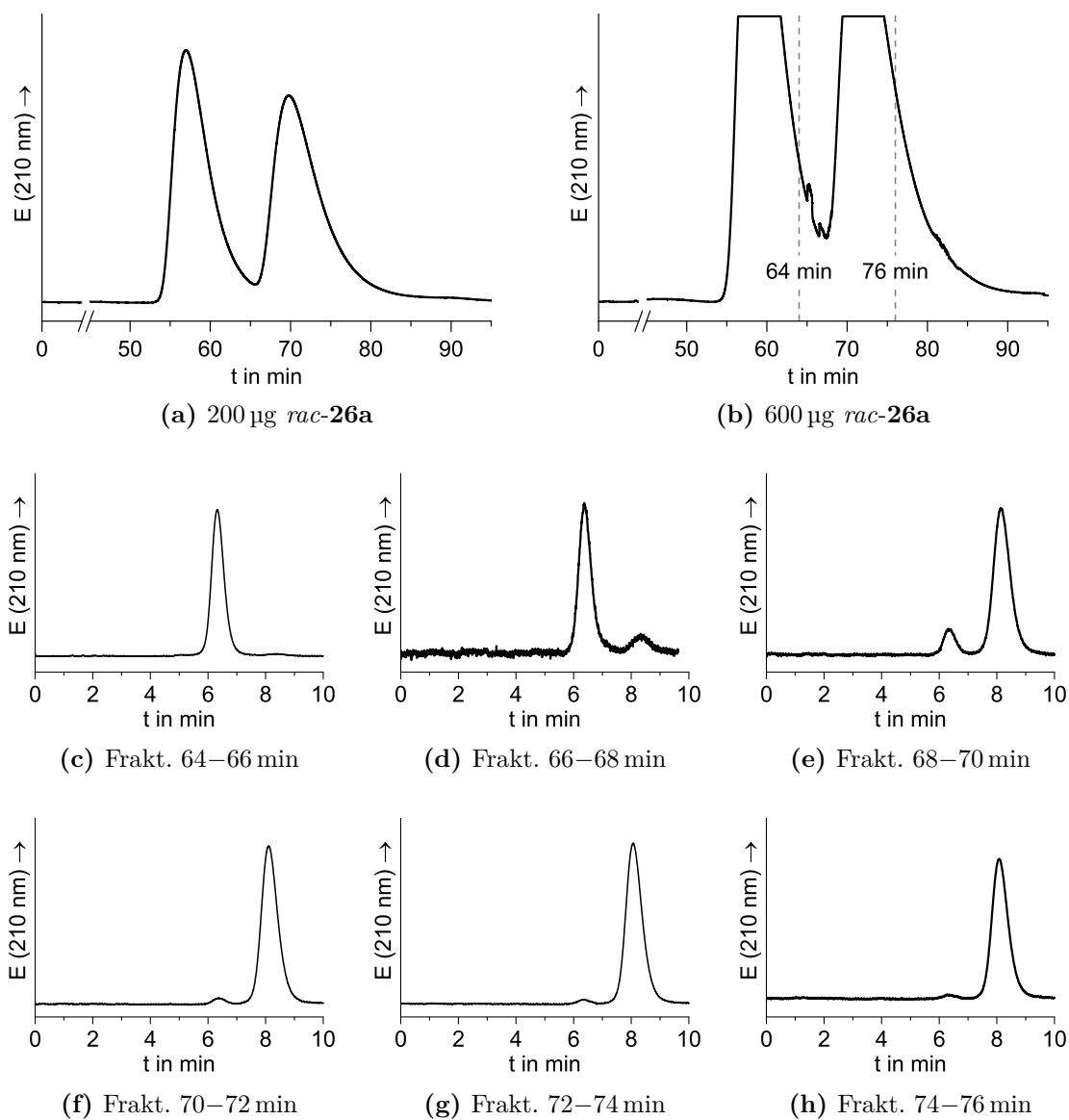


Abbildung 2.16: (a,b) Chromatogramme der Enantiomerentrennung des dinitrierten Selektors *rac*-**26a** über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material mit unterschiedlicher Beladung. Trennsäule: 15 μm , 250 mm \times 4.6 mm ID; Hep/*iso*-PrOH 1:1 (v/v); 0.5 mL min^{-1} . (c–h) Chromatogramme der Fraktionen aus der Enantiomerentrennung von 600 μg *rac*-**26a**. Trennsäule: 8 μm , (*S,S*)-Whelk-O1, 100 mm \times 4.6 mm ID; Hep/*iso*-PrOH 1:1 (v/v); 1.0 mL min^{-1}

Der dinitrierte Selektor mit drei π -Donor-Aromaten *rac*-**26a** wurde präparativ über einem 15 μm (*S,S*)-Whelk-O1-Material getrennt. Auf die Trennsäule (250 \times 30 mm ID) wurden pro Trennung 1 g des Racemats, gelöst in 0.5 mL THF, aufgeladen und mit einer Mischung Heptan/*iso*-PrOH 1:1 (v/v) und einem Fluss von 22 mL min⁻¹ eluiert (Abb. 2.17a). Zur Kompensation der langen Retentionszeiten, die zu einer Gesamtanalysedauer von 90 min führt, wird nach 75 min erneut Racemat injiziert. Eine *atline*-Analyse der Fraktionen zeigt, dass zwar das (-)-Enantiomer in reiner

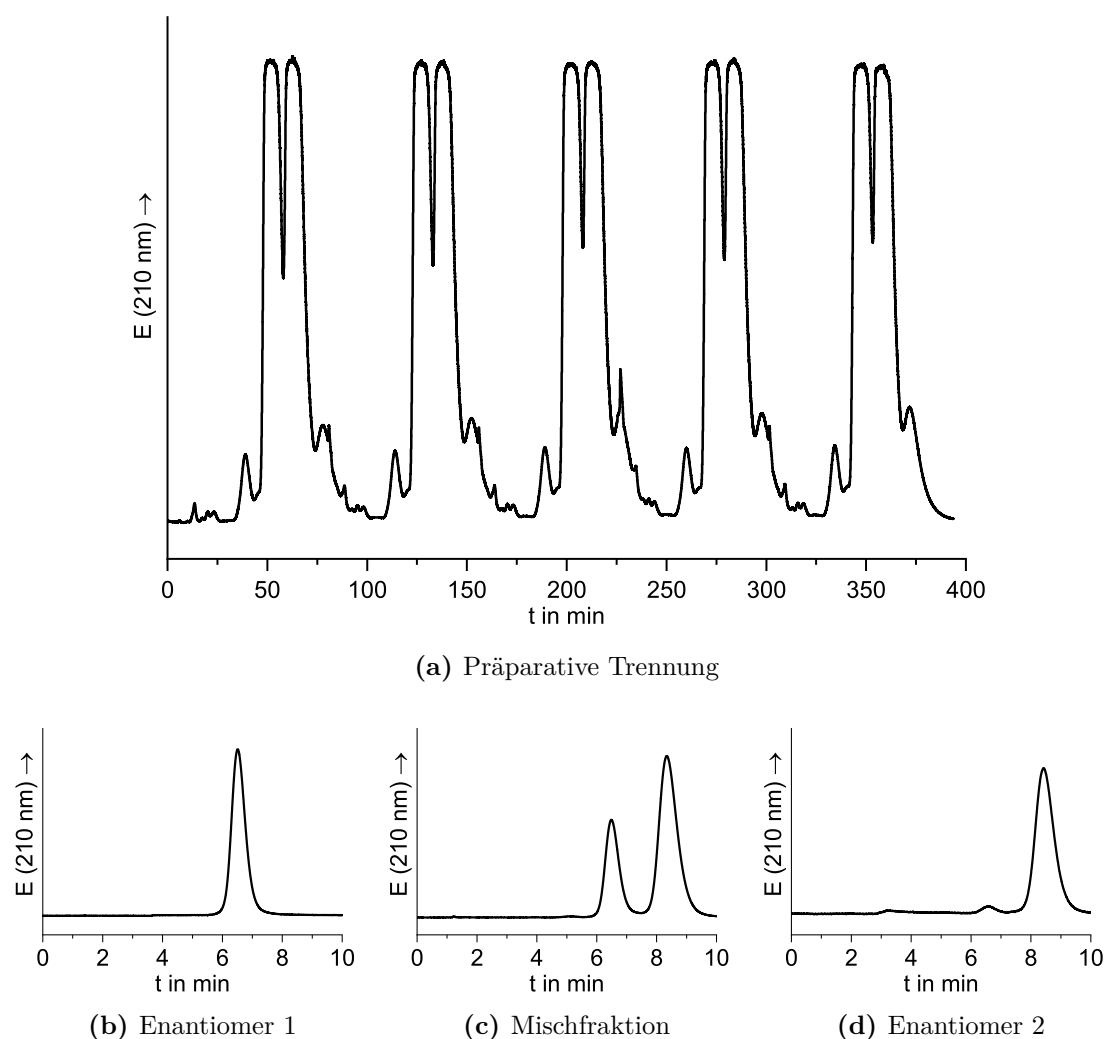


Abbildung 2.17: (a) Chromatogramm der präparativen Enantiomerentrennung des dinitrierten Selektors **26a** über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material. Trennsäule: 15 μm , 250 mm \times 30 mm ID; Hep/*iso*-PrOH 1:1 (v/v); 22 mL min⁻¹. (b–d) Chromatogramme der Fraktionskontrolle über einem (*S,S*)-Whelk-O1-Material. Trennsäule: 8 μm , 100 mm \times 4.6 mm ID; Hep/*iso*-PrOH 1:1 (v/v); 1 mL min⁻¹

Form isoliert werden konnte, die Fraktion des (+)-Enantiomers aber noch Verunreinigungen seines Spiegelbilds enthält. Die Mischfraktion enthält einen Enantiomerenüberschuss des (+)-Isomers von 36 % (Abb. 2.17b–d).

2.3.2 Erhöhung des Enantiomerenüberschusses durch Kristallisation

Zwei Mischfraktionen, in denen das dinitrierte (+)-**26a** mit einem Enantiomerenüberschuss von 36.2 % bzw. 36.1 % enthalten war (Abb. 2.18a), wurde bei 50 °C unter Vakuum sukzessive Heptan entzogen. Aus den mit *iso*-Propanol angereicherten Lösungen konnte beim Abkühlen der racemische Selektor *rac*-**26a** kristallisiert werden. In der Folge wurde in der überstehenden Lösung eine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses in einem Kristallisationsschritt von 36.2 % auf 81.9 % (Mischfraktion I) bzw. 36.1 % auf 83.0 % (Mischfraktion II) erreicht (Abb. 2.18b, Tab. 2.6). Die bevorzugte Kristallisation der racemischen Selektoren kann präparativ genutzt werden, da sie im Gegensatz zur HPLC beliebig skalierbar ist. Somit sind hohe Säulenbeladungen möglich, die dann zu entsprechend großen Mischfraktionen aufgrund der Peaküberschneidung führen. Aus gesammelten Mischfraktionen mit einem Überschuss des später eluierten Enantiomers kann das Racemat durch Kristallisation rückgewon-

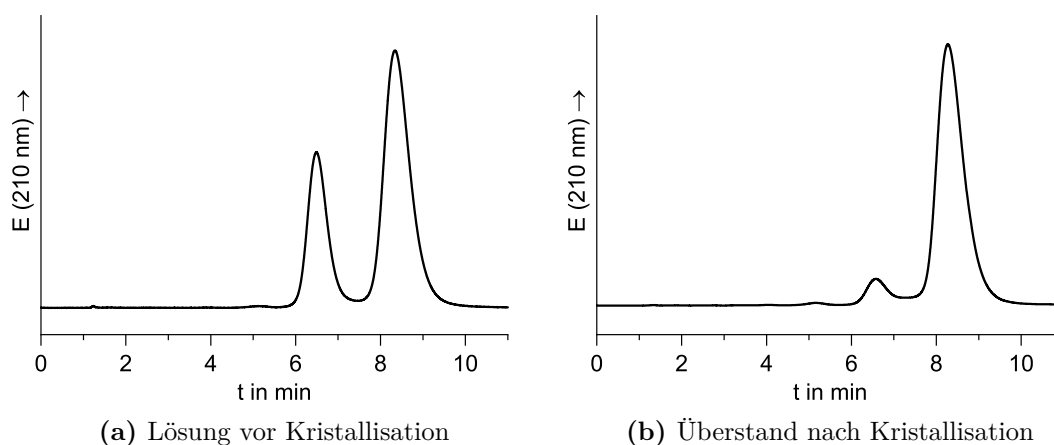


Abbildung 2.18: Chromatogramme der Mischfraktion I nach der Enantiomerentrennung des dinitrierten Selektors **26a** (a) vor der Kristallisation des Racemats und (b) des Überstands nach der Kristallisation des Racemats. Trennsäule: 8 μm , (*S,S*)-Whelk-O1, 100 mm \times 4.6 mm ID; Hep/*iso*-PrOH 1:1 (v/v); 1 mL min⁻¹

nen werden. Die angereicherte Mischfraktion ist in einer zweiten HPLC-Trennung effizienter trennbar.

Tabelle 2.6: Analyse der Enantiomerenverhältnisse in den Mischfraktionen I und II der präparativen Enantiomerentrennung von **26a** vor und nach der Kristallisation des Racemats (s. Abb. 2.18).

Mischfraktion		(-)- 26a	(+)- 26a	ee (+)
I	vor Kristallisation	31.92 %	68.08 %	36.16 %
	nach Kristallisation	9.05 %	90.95 %	81.90 %
II	vor Kristallisation	31.93 %	68.07 %	36.14 %
	nach Kristallisation	8.51 %	91.49 %	82.98 %

2.4 Schlussfolgerung

Auf der Grundlage des Whelk-O1-Selektors wurden Variation von π -Donor- und π -Akzeptor-Resten mithilfe einer modularisierten Syntheseroute durchgeführt. Die Diversität der auf diese Weise aufgebauten Selektor-Bibliothek konnte insbesondere durch die Verwendung elektronenarmer, polarer π -Akzeptor-Aromaten und elektronenarmer, unpolarer π -Akzeptor-Aromaten sowie von π -Donor-Systemen unterschiedlicher Größe erreicht werden.

Die stark variierenden Retentions- und Trennfaktoren, die bei der chromatographischen Analyse der Selektoren auf einer kommerziellen Whelk-O1-Trennphase beobachtet wurden, ließen sich mit ihren elektronischen Eigenschaften korrelieren und unterstreichen ihr hohes Potenzial für die Verwendung in enantioselektiven HPLC-Materialien.

Aus kristallographischen und NMR-spektroskopischen Untersuchungen war die Rekonstruktion der Selektor-Geometrie im Festkörper und in Lösung möglich. Ein strukturdirigierender Effekt konnte dem π -Donor-Rest zugeschrieben werden. Die daraus resultierende Diastereoselektivität während der Synthese der Selektoren mit zwei und drei π -Donor-Aromaten **17a–e** und **26a–e** und die eingeschränkte Dynamik dieser Selektoren führen zu einer fixierten chiralen Bindungstasche. Diese ist essentiell für die chirale Erkennung.

Aus der bekannten absoluten Konfiguration des difluorierten Selektors mit zwei π -Donor-Aromaten **17b** war es durch chromatographische und optische Untersuchungen möglich, die absolute Konfiguration aller weiteren Selektoren abzuleiten.

Die präparative Enantiomertrennung der dinitrierten Selektoren mit zwei und drei π -Donor-Aromaten **17a** und **26a** war erfolgreich. Ergänzend konnte eine Kristallisationsmethode am Beispiel des dinitrierten Selektors mit drei π -Donor-Aromaten **26a** entwickelt werden, die zur einer signifikanten Erhöhung des Enantiomerenüberschusses in nicht-racemischen Lösungen führt und eine großtechnische Umsetzung erleichtert.

III Modifizierte enantioselektive HPLC-Trennphasen des Pirkle-Typs

Analytische HPLC-Säulen mit vollporösen Partikeln (*fully porous particles*, FPP, Abb. 3.1a) zwischen 3 und 5 μm decken über 90 % aller Applikationen ab.^[69] Vollporöse Partikel unterhalb von 2 μm (sub-2 μm FPP) ermöglichen außergewöhnlich hohe Bodenzahlen und ultraschnelle Analysezeiten, da das Minimum der van-Deemter-Kurve bei höheren Fließgeschwindigkeiten liegt. Diesen Vorteilen stehen jedoch hohe apparative Anforderungen entgegen. Aus erhöhter Fließgeschwindigkeit F und verringertem Partikeldurchmesser d_p resultiert ein hoher Gegendruck Δp (Gl. 3.1), der den Einsatz spezieller *Ultra*-HPLC-Systeme (UHPLC) erfordert.^[70]

$$\Delta p \propto \frac{F}{d_p^2} \quad (3.1)$$

Die geringen Totvolumina und kurzen Analysezeiten setzen darüber hinaus entsprechende kleine Systemvolumina und eine hohe Detektionsfrequenz voraus.^[71,72] Eine Alternative zu sub-2 μm FPP stellen Core-Shell-Partikel (*superficially porous particles*, SPP) dar. Die SPP der zweiten Generation, die aus einem 1.2 bis 1.7 μm großen unporösen Kern und einer mehrere Hundert Nanometer dicken porösen Schale bestehen, wurden 2006 kommerziell eingeführt (Abb. 3.1b).^[73,74] Einheitlichere Partikelgrößen und beständigere Säulenpackungen^[75] sowie kürzere Diffusionswege der Analyten^[76] führen zu höheren Bodenzahlen und kürzeren Analysezeiten, verglichen

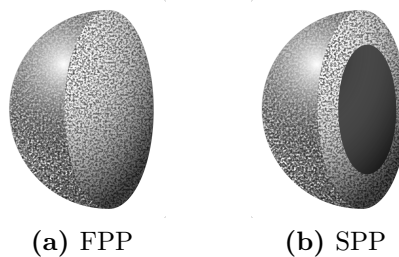


Abbildung 3.1: Querschnitt eines (a) vollporösen Partikels (FPP) und (b) Core-Shell Partikels (SPP).

mit herkömmlichen FPP.^[73,77,78] Im Gegensatz zu sub-2 μm -Partikeln ist der erzeugte Gegendruck moderat, sodass der Betrieb in herkömmlichen HPLC-Anlagen auch bei hohen Flussraten möglich ist.^[78] In der Praxis können 2.7 μm SPP bei geringerem Gegendruck die Effizienz von sub-2 μm FPP erreichen.^[73,77]

Der Einsatz von Core-Shell-Materialien in der enantioselektiven HPLC (eHPLC) erfolgte 2011 und ist kaum etabliert.^[79] Hintergrund ist eine Kontroverse, die die Überlegenheit der SPP gegenüber sub-2 μm FPP bei enantioselektiven Trennungen infrage stellt.^[80–82] Zum einen führt der vergleichsweise langsame Massentransfer chiraler Analyte zu einem steileren Verlauf der van-Deemter-Kurve bei hohen Fließgeschwindigkeiten, wodurch die Trenneffizienz begrenzt wird.^[71,80,82–85] Zum anderen ist die Qualität der Säulenpackung entscheidend. Während mit C₁₈-funktionalisierten SPP gute Ergebnisse erzielt werden, ist dies bei chiral funktionalisierten SPP nicht automatisch gegeben.^[80,86] Gegenstand aktueller Forschung sind daher Cellulose-,^[87–89] Amylose-,^[88] Cyclofructan-,^[90–92] Cyclodextrin-,^[92,93] Antibiotika-^[92,94] und Whelk-basierte^[83,86,95] SPP und sub-2 μm -Materialien. Neben LC-Applikationen ist der Einsatz chiraler Materialien auch in der *Supercritical Fluid Chromatography* (SFC) möglich.^[72,96,97]

Im Rahmen dieser Arbeit wurden als Trägermaterialien für die entwickelten chiralen Selektoren 3.5 und 5 μm FPP (Kromasil[®]) verwendet. Damit ist ihr Betrieb in herkömmlichen HPLC-Anlagen ohne spezielle Anforderungen möglich und geeignete Referenzmaterialien stehen zur Verfügung. Darüber hinaus sind die Packprozesse Whelk-basierter FPP in den ebenfalls verwendeten *Microbore*-Säulen (2 mm ID) etabliert.

Zielsetzung

Die in dieser Arbeit entwickelten chiralen Selektoren des Pirkle-Typ werden in enantiomerenreiner Form an vollporöse Silica-Partikel angebunden. Die Partikel und die damit gepackten eHPLC-Säulen sollen charakterisiert und mit der kommerziellen Whelk-O1-Phase sowie untereinander verglichen werden. Durch die Analyse verschiedener chiraler Verbindungsklassen werden das breite Applikationsspektrum und die individuellen Retentions- und Selektivitätsprofile der eigenproduzierten Trennphasen demonstriert.

3.1 Hydrosilylierung und Immobilisierung chiraler Selektoren

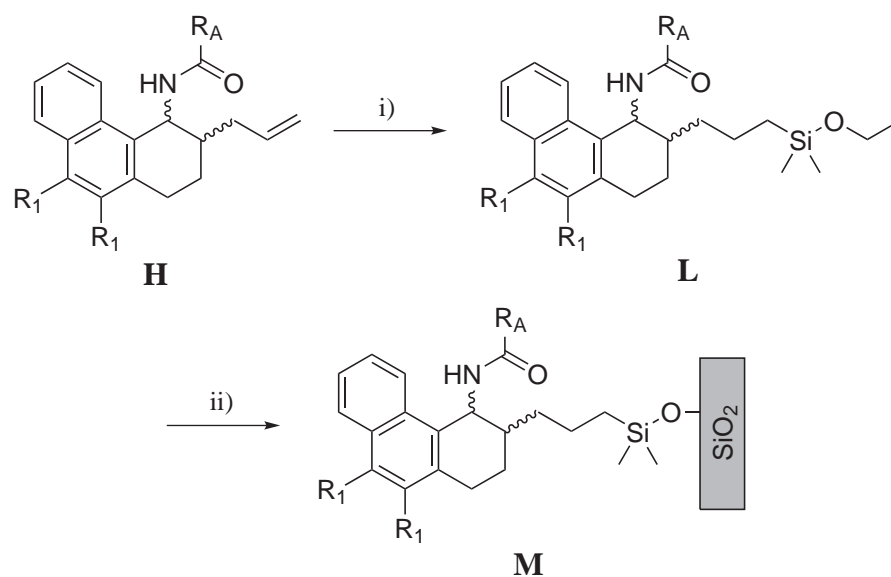
In einer Platin-katalysierten Hydrosilylierung wurden die hier synthetisierten, enantiomerenreinen Selektoren **H** in die korrespondierenden Silane **L** überführt (Sch. 3.1). Die eHPLC-Materialien **M** wurden von der Firma Dr. Maisch durch anschließende Immobilisierung an vollporösen Silica-Partikeln hergestellt (Sch. 3.1).

Hydrosilylierung

Die terminale Doppelbindung der reinen (*S*)-Enantiomere der dinitrierten Selektoren mit zwei und drei π -Donor-Aromaten (*S*)-**17a** und (*S*)-**26a** wurde im Rahmen dieser Arbeit durch Chlordimethylsilan in Gegenwart von Hexachloridoplatinsäure und Isopropanol (Speier-Katalysator)^[98] hydrosilyliert (Sch. 3.1).^[24] Der weithin akzeptierte Mechanismus von Chalk und Harrod^[99] geht von einer oxidativen Addition des Silans aus, gefolgt von der Koordination der Doppelbindung des Selektors an das Platin. Nach der Olefininsertion folgt die reduktive Eliminierung des Silans. Die katalytisch aktive Pt-Spezies entsteht erst nach einer Induktionsperiode durch Reduktion von $[\text{PtCl}_6]^{2-}$ mit *iso*-Propanol.^[100–102] Die nach der Hydrosilylierung gebildeten Chlorsilane wurden *in situ* in basischer Umgebung mit Ethanol in die korrespondierenden Ethoxysilane *N*-((3*R*,4*S*)-3-(3-(Ethoxydimethylsilyl)propyl)-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-dinitrobenzamid ((*S*)-**18a**) und *N*-((1*S*,2*R*)-2-(3-(Ethoxydimethylsilyl)propyl)-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)-3,5-dinitrobenzamid ((*S*)-**27a**) überführt (Sch. 3.1). Neben den enantiomerenreinen Silanen wurde auch eine racemische Synthese des dinitrierten Silans *rac*-**18a** durchgeführt.

Nach dem gleichen Syntheschema wurde aus dem perfluorierten Selektor mit zwei π -Donor-Aromaten (*R*)-**17c** zusammen mit Fait^[6] das entsprechende Silan (*R*)-**18c** synthetisiert (Sch. 3.1). Dietzsch^[4] stellte separat beide Enantiomere des difluorierten Silans mit zwei π -Donor-Aromaten (*S*)- und (*R*)-**18b** aus den Selektoren (*S*)- und (*R*)-**17b** her (Sch. 3.1).

Alle Silane *rac*-**18a**, (*S*)-**18a**, (*S*)-**18b**, (*R*)-**18b**, (*R*)-**18c** und (*S*)-**27a** fielen als braunes Harz an. Sie wurden NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch charakterisiert.



M	Konfiguration	R ₁	R _A	H	L	Trägermaterial
<i>rac</i> -M1		H		<i>rac</i> -17a	<i>rac</i> -18a	5 μm P1b
(<i>S</i>)-M2		H		(<i>S</i>)-17a	(<i>S</i>)-18a	5 μm P1b
(<i>S</i>)-M3a		H		(<i>S</i>)-17b	(<i>S</i>)-18b	3.5 μm P1a
(<i>R</i>)-M3b		H		(<i>R</i>)-17b	(<i>R</i>)-18b	3.5 μm P1a
(<i>R</i>)-M4		H		(<i>R</i>)-17c	(<i>R</i>)-18c	5 μm P1b
(<i>S</i>)-M5				(<i>S</i>)-26a	(<i>S</i>)-27a	3.5 μm P1a

Schema 3.1: Syntheschema der chiralen Silane **18a–c** und **27a** und Trennmaterialien **M1–M5**. Reaktionsbedingungen: i) 1. HSiClMe₂, H₂PtCl₆/*iso*-PrOH, DCM, 3 h, 40 °C; 2. EtOH, NEt₃, Et₂O, 30 min, 0 °C; ii) Immobilisierung an Trägermaterialien **P1a,b** durch die Firma Dr. Maisch, Entringen.

Immobilisierung

Durch die Hydrolyse der Silane **L** und anschließende Kondensation mit den Silanol-Gruppen der Partikeloberfläche erfolgte nach einem einheitlichen Syntheseprotokoll die kovalente Anbindung an die Trägermaterialien (Sch. 3.1). Eine dinitrierte Phase mit zwei π -Donor-Aromaten (Whelk-O1-Trennphase) wurde sowohl racemisch (*rac*-**M1**) als auch enantiomerenrein (*(S)*-**M2**) produziert. Im Rahmen dieser Arbeit entstand außerdem eine dinitrierte Phase mit drei π -Donor-Aromaten (*(S)*-**M5**). Zusätzlich wurden von Dietzsch zwei enantiomerenreine, difluorierte Phasen mit zwei π -Donor-Aromaten (*(S)*-**M3a** und *(R)*-**M3b**)^[4] sowie von Fait eine enantiomerenreine, pentafluorierte Phase mit zwei π -Donor-Aromaten (*(R)*-**M4**)^[6] hergestellt (Sch. 3.1).

Als HPLC-geeignete Trägermaterialien wurden vollporöse 3.5 μm (**P1a**) und 5 μm Partikel (**P1b**) der Firma Nouryon verwendet (Kromasil®). Eine detaillierte Auswertung der Partikelgrößenverteilung der hier verwendeten Charge mittels REM ergab einen Median von $d_{50} = 3.73 \mu\text{m}$ und $5.66 \mu\text{m}$. Die Verteilung der Partikelgrößen im 3.5 μm Material **P1a** ist symmetrisch zum Median, wodurch die vier Dezile oberhalb (begrenzt durch d_{90}) und unterhalb (begrenzt durch d_{10}) äquivalent sind. Aus der Breite, die 1.14 μm umfasst und in der 80 % aller Partikel liegen, folgt $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.36$ (Abb. 3.2). Im 5 μm Material **P1b** ist eine leichte Asymmetrie der Verteilung erkennbar, die zu einer leichten Verschiebung des Medians unterhalb des Mittelwerts führt. 80 % aller Partikel finden sich erst innerhalb einer deutlich größeren Spanne

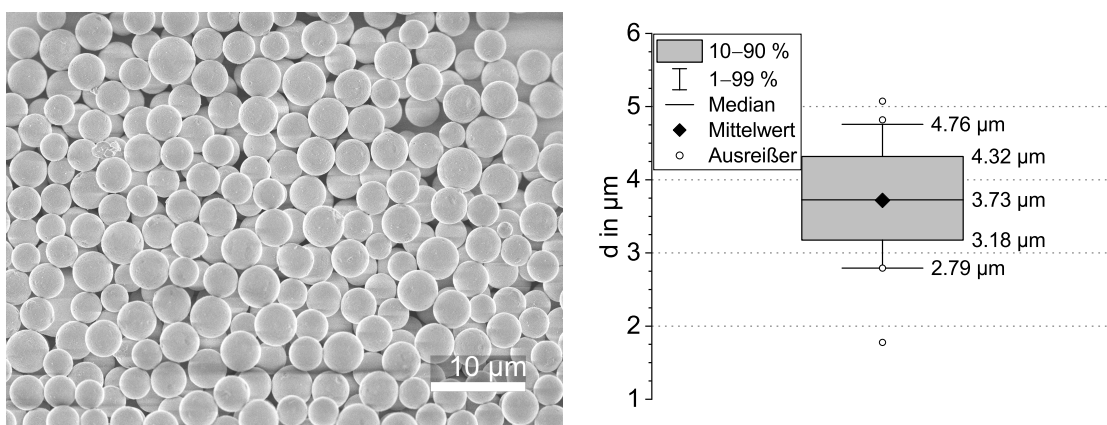


Abbildung 3.2: REM-Aufnahmen und Auswertung der Partikeldurchmesser vollporöser 3.5 μm Kromasil-Partikel **P1a** mit Angabe von d_{01} , d_{10} , d_{50} , d_{90} und d_{99} . REM-Bedingungen: 2000 \times , 1.0 kV, SE(U)

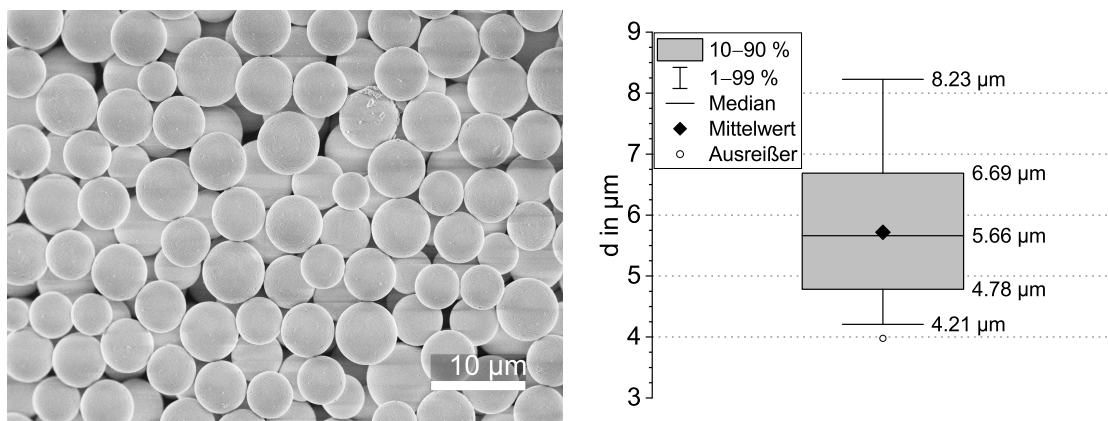


Abbildung 3.3: REM-Aufnahmen und Auswertung der Partikeldurchmesser vollporöser 5 µm Kromasil-Partikel **P1b** mit Angabe von d_{01} , d_{10} , d_{50} , d_{90} und d_{99} . REM-Bedingungen: 2000 ×, 1.0 kV, SE(U)

von 1.91 µm wieder. Die relative Dispersität ist mit $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.40$ hingegen vergleichbar (Abb. 3.3). Laut Herstellerangaben beträgt die BET-Oberfläche der Partikel $320 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ mit einem mittleren Porendurchmesser von 110 Å. 97 % der Oberfläche sind für Toluol zugänglich.^[103]

Selektor-Dichte

Die Berechnung der Selektor-Dichte Γ (in Anzahl Selektoren pro nm^2 Partikeloberfläche) ist nach Gl. 3.2 aus dem über die Elementaranalyse gemessenen Kohlenstoffgehalt (in Prozent) möglich.^[104]

$$\Gamma(\text{nm}^{-2}) = 6.022 \cdot 10^5 \cdot \frac{\%C}{(1200 \cdot N_C - \%C \cdot (M_S - 1)) \cdot A_{\text{BET}}} \quad (3.2)$$

Das in der Berechnung verwendete Molekulargewicht des Selektors M_S (in g mol^{-1}) berücksichtigt die Situation nach der Anbindung an den Partikel und entspricht dem Molekulargewicht des Silans abzüglich der Ethoxy-Gruppe. Die Gleichung bezieht außerdem die Anzahl der Kohlenstoff-Atome N_C pro Selektor-Molekül und die BET-Oberfläche A_{BET} (in $\text{m}^2 \text{ g}^{-1}$) ein.

Der Kohlenstoffgehalt der hier verwendeten unfunktionalisierten Trägermaterialien **P1a,b** wurde elementaranalytisch auf 0.6 % bzw. 0.3 % bestimmt (Tab. 3.1). Eine Korrektur der Elementaranalyse nach der Funktionalisierung um diesen Wert erfolgte nicht, da beispielsweise Lösungsmittelreste oder teilveresterte Oberflächen als

Tabelle 3.1: Eigenschaften der Trägermaterialien **P1a,b**, originaler Whelk-O1-Phasen und der eigenproduzierten Trennmaterialien **M1–M5** in Bezug auf ihre Oberflächenmodifizierung.

	d_P	M_S	$\frac{n_S}{m_P}$	%C	Γ	
	in μm	in g mol^{-1}	(norm.)	(EA)	in nm^{-2}	norm.
P1a	3.5	–	–	0.6	–	–
P1b	5	–	–	0.3	–	–
(<i>S,S</i>)-Whelk-O1	5	490.61	–	13.6	1.04	100 %
(<i>S,S</i>)-Whelk-O1	8	490.61	–	12.6	0.95	
(<i>S,S</i>)-Whelk-O1	15	490.61	–	13.8	1.07	
<i>rac</i> - M1	5	490.61	46 %	7.8	0.54	52 %
(<i>S</i>)- M2	5	490.61	100 %	13.6	1.04	100 %
(<i>S</i>)- M3a	3.5	436.60	44 %	8.2	0.56	54 %
(<i>R</i>)- M3b	3.5	436.60	n.a.	7.6	0.51	49 %
(<i>R</i>)- M4	5	490.57	43 %	6.5	0.44	42 %
(<i>S</i>)- M5	3.5	540.67	44 %	8.0	0.48	44 %

Ursache in Betracht kommen, die durch die Funktionalisierung entfernt werden. Drei Whelk-O1-Materialien unterschiedlicher Partikelgröße (5 μm , 8 μm und 15 μm) wurden als Referenz ebenfalls vermessen. Ihr Kohlenstoffgehalt liegt unabhängig von der Partikelgröße^[105] zwischen 12.6 % und 13.8 %, was nach Gl. 3.2 einer Selektor-Dichte zwischen 0.95 und 1.07 nm^{-2} entspricht (Tab. 3.1).

Vergleichbare Werte konnten mit der eigenproduzierten Whelk-O1-Phase (*S*)-**M2** erreicht werden. Bei der Verwendung des racemischen Whelk-Selektors *rac*-**17a**, aus dem das Material *rac*-**M1** hergestellt wurde, wurde das Silan-Partikel-Verhältnis reduziert und nur 46 % der Stoffmenge n_S bei gleicher Partikelmasse m_P eingesetzt. Das Ergebnis ist eine auf 52 % verringerte Selektordichte (Tab. 3.1). Analog wurden beide Enantiomere des difluorierten Trennmaterials (*S*)-**M3a** und (*R*)-**M3b**,^[4] des perfluorierten Trennmaterials (*R*)-**M4**^[6] und des dinitrierten Trennmaterials mit drei π -Donor-Aromaten (*S*)-**M5** mit einem Selektor-Partikel-Verhältnis zwischen 43 % und 44 % produziert. Bezogen auf die eigenproduzierte Whelk-O1-Phase (*S*)-**M2** wurden Selektor-Dichten zwischen 42 % und 54 % erhalten (Tab. 3.1). Die Selektor-Dichten Γ korrelieren in diesem Bereich linear mit dem Selektor-Partikel-Verhältnis $\frac{n_S}{m_P}$ (Abb. 3.4).

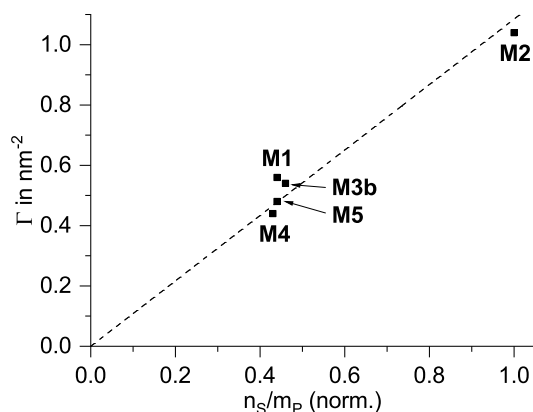
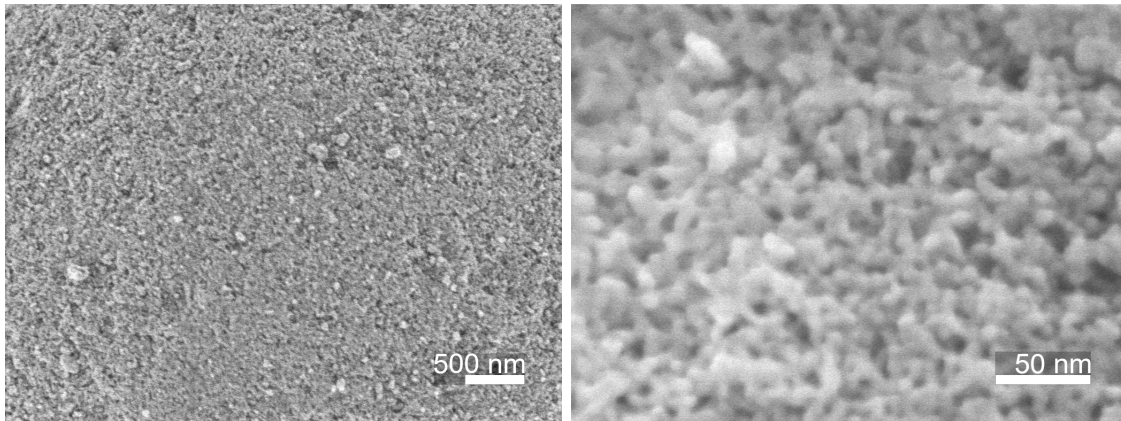


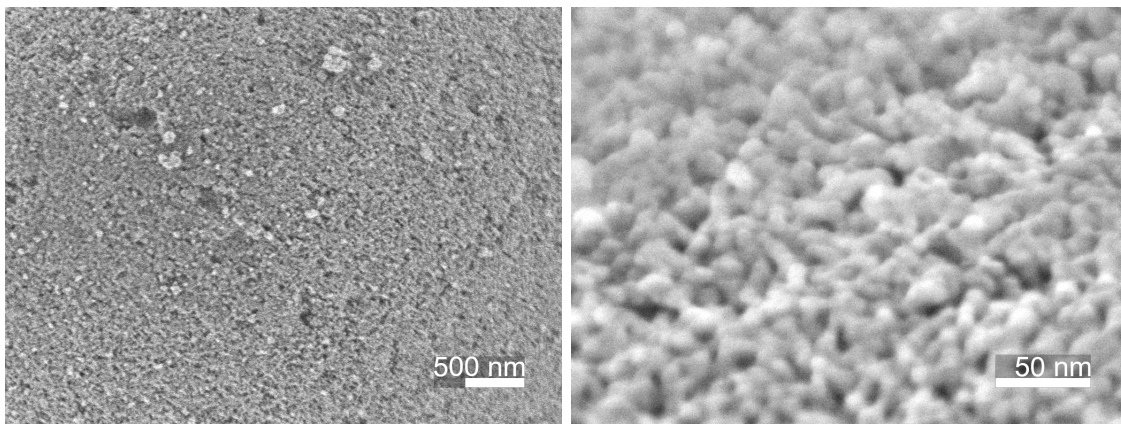
Abbildung 3.4: Lineare Korrelation zwischen Selektordichte Γ und Selektor-Partikel-Verhältnis $\frac{n_S}{m_P}$ für die chiralen Materialien **M1–M5**.

Partikeloberfläche

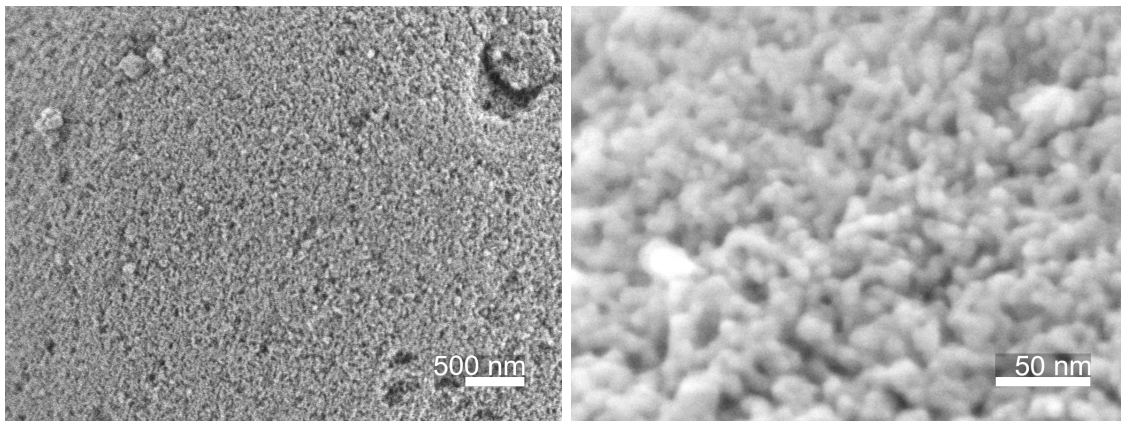
Die raue Partikeloberfläche des Trägermaterials **P1b**, des dinitrierten Materials **M2** und des pentafluorierten Materials **M4** konnte mittels REM in einem Ausschnitt von ca. $4.7 \times 3.5 \mu\text{m}$ visualisiert werden (Abb. 3.5). Die geringe Energie des auf die Probe treffenden Elektronenstrahls im hier verwendeten Deceleration-Modus (0.5 kV-D) ermöglichte durch ein geringes Interaktionsvolumen in der Probe eine verbesserte Auflösung der Oberflächenregion. Gleichzeitig wurde die elektrische Aufladung der nichtleitenden Probe reduziert und die Darstellung des daraus resultierenden Kontrasts durch die gleichzeitige Detektion von Sekundär- und Rückstreuelektro- nen (SE+BSE) zusätzlich unterdrückt. Die Abbildung der Porenstruktur gelang bei instrumentell 400 000-facher Vergrößerung, in der ein Ausschnitt von ca. $300 \times 220 \text{ nm}$ dargestellt wird (Abb. 3.5). Neben den einzelnen Poren wurde die körnige Struktur des Partikel-Skeletts aufgelöst, das wiederum aus einzelnen, wenige Nanometer großen und miteinander kondensierten Partikeln besteht. Anhand dieser REM-Aufnahmen konnten keine topographischen Unterschiede vor und nach der Oberflächenfunktionalisierung beobachtet werden.



(a) unfunktionalisiertes Trägermaterial **P1b**



(b) dinitriertes Material **M2**



(c) pentafluoriertes Material **M4**

Abbildung 3.5: REM-Aufnahmen des (a) unfunktionalisierten Trägermaterials **P1b**, (b) dinitrierten Materials **M2** und (c) pentafluorierten Materials **M4**. REM Bedingungen: 50 000 \times , 0.5 kV-D, SE+BSE(U) (linke Bilder) und 400 000 \times , 3.0 kV, SE(U) (rechte Bilder)

3.2 Enantioselektive Trennphasen

Aus dem racemischen Trennmaterial **M1** und den fünf enantiomerenreinen Trennmaterialien **M2**, **M3a**, **M3b**, **M4** und **M5** wurden von der Firma Dr. Maisch HPLC-Säulen mit den Dimensionen 150 mm × 2 mm ID gepackt.

Die Totzeit t_0 der Trennphasen, die zur Berechnung der Retentionsfaktoren notwendig ist, wurde nach Gl. 3.3 mithilfe der totalen Porosität ϵ_t , des Säulendurchmessers d_C , der Säulenlänge L_C und der Fließgeschwindigkeit F berechnet. ϵ_t setzt sich aus der externen Porosität ϵ_e (Anteil der Partikelzwischenräume am Leervolumen der Säule) und der internen Porosität ϵ_i (Anteil des Porenvolumens am Partikelvolumen) zusammen (Gl. 3.4).

$$t_0 = \frac{\pi}{4} \cdot \frac{\epsilon_t \cdot d_C^2 \cdot L_C}{F} \quad (3.3)$$

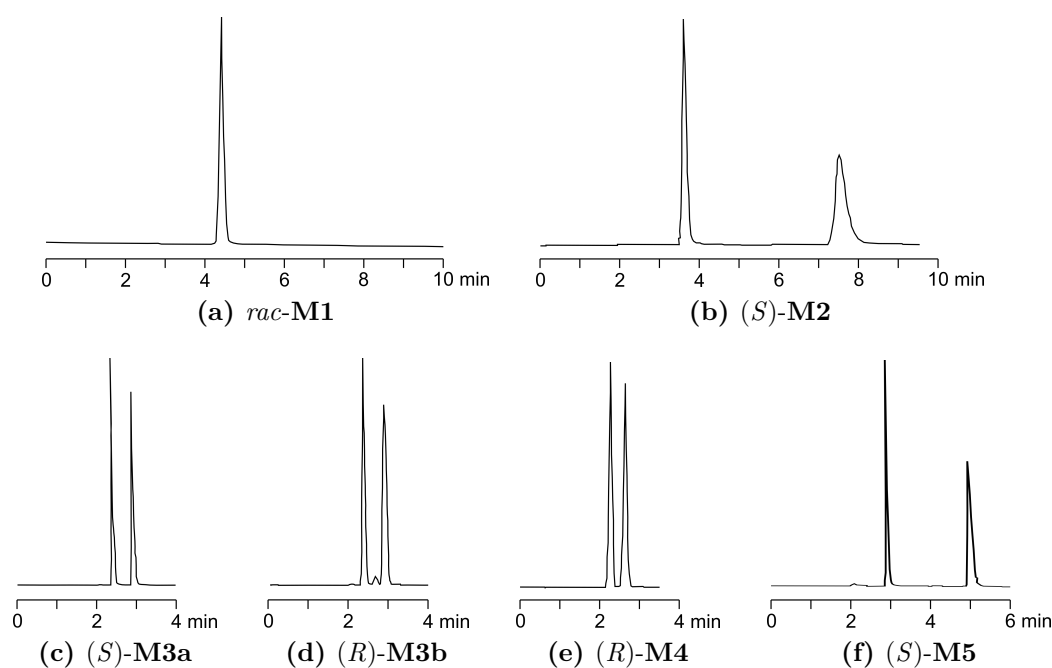
$$\epsilon_t = \epsilon_e + (1 - \epsilon_e) \cdot \epsilon_i \quad (3.4)$$

Die Porositäten werden üblicherweise über Pyknometrie,^[106] *Inverse Size Exclusion Chromatography* (ISEC)^[107,108] oder *Total Pore Blocking* (TPB)^[109,110] experimentell bestimmt. Für 5 µm Whelk-O1-Trennphasen wurden Porositäten von $\epsilon_t = 0.60$ und $\epsilon_e = 0.38$ ^[95] bzw. $\epsilon_t = 0.69$ ^[111] gemessen. Im Fall kleinerer Partikel geben Ismail *et al.* $\epsilon_t = 0.67$ und $\epsilon_e = 0.41$ (2.5 µm) bzw. $\epsilon_t = 0.64$ und $\epsilon_e = 0.39$ (1.8 µm) an.^[86] Externe Porositäten zwischen 0.35 und 0.42 entsprechen dabei den üblicherweise erhaltenen Säulenpackungen.^[112,113] Die totalen Porositäten der eigenproduzierten Trennphasen wurden im Rahmen dieser Arbeit experimentell nicht bestimmt und werden im Folgenden für die Berechnung der Retentionsfaktoren mit $\epsilon_t = 0.65$ angenommen.

Charakterisierung mit *trans*-Stilbenoxid

Die Charakterisierung der chiralen stationären Phasen (CSP) erfolgte unter identischen Bedingungen mit *trans*-Stilbenoxid (TSO). Auf der Grundlage von Simulationsexperimenten, die in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden stehen, kommt es für ein Enantiomer von TSO bevorzugt zum π -stacking mit dem π -Akzeptor-Aromaten des Selektors innerhalb der chiralen Bindungstasche.^[114]

Auf der racemischen dinitrierten Phase *rac*-**M1** konnte erwartungsgemäß keine Auftrennung der Enantiomere von TSO erreicht werden (Abb. 3.6a). Dies ist auf die gleiche Anzahl spiegelbildlicher Bindungstaschen zurückzuführen, wodurch die Zahl enantioselektiver Wechselwirkungen für beide Enantiomere gleich ist. Die entsprechende enantiomerenreine Phase (*S*)-**M2** ist eine eigene Reproduktion der kommerziellen Whelk-O1-Trennphase. Auf ihr konnten beide Enantiomere von TSO mit einem Faktor von $\alpha = 2.87$ getrennt werden (Abb. 3.6b). Auch eine verlängerte Retention wurde qualitativ für **M2** gegenüber **M1** beobachtet, die auf die erhöhte Selektor-Dichte der enantiomerenreinen Phase zurückgeführt wird. Retentions- und Trennfaktoren sind Größen, die im Fall von FPP unabhängig von der Partikelgröße



	Γ in nm^{-2}	k_1	k_2	α
(a) <i>rac</i> - M1	0.54	1.89	–	–
(b) (<i>S</i>)- M2	1.04	1.37	3.94	2.87
(c) (<i>S</i>)- M3a	0.56	0.54	0.87	1.60
(d) (<i>R</i>)- M3b	0.51	0.55	0.90	1.64
(e) (<i>R</i>)- M4	0.44	0.49	0.73	1.49
(f) (<i>S</i>)- M5	0.48	0.89	2.24	2.52

Abbildung 3.6: Chromatogramme, Retentions- und Trennfaktoren von TSO auf verschiedenen Trennphasen (chromatographische Details s. Tab. 6.2, S. 151). Dimension: 150 mm \times 2 mm ID; MP: Hep/*iso*-PrOH 85:15 (v/v); $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

sind. Im Falle unterschiedlicher Selektor-Dichten oder mobiler Phasen verändern sich auch Retentionsvermögen und Selektivität. Der Zusammenhang zwischen den chromatographischen Bedingungen und der chiralen Erkennung ist komplex und bisher nicht in einem einfachen Modell zu beschreiben.^[105]

Verglichen mit der dinitrierten Trennphase mit zwei π -Donor-Aromaten (*S*)-**M2** sind die Selektor-Dichten der übrigen difluorierten Phasen (*S*)-**M3a** und (*R*)-**M3b**, der pentafluorierten Phase (*R*)-**M4** und der dinitrierten Phase mit vergrößertem π -Donor-System (*S*)-**M5** etwa halbiert (Abb. 3.6c–f). Hierdurch und aufgrund der variierten Selektor-Struktur stellen sie jeweils individuelle Trennphasen mit neuen Eigenschaften dar. Insgesamt zeigen alle neuen Phasen im Test mit TSO kurze Retentionszeiten mit $k_1 < 1$, die nicht ausschließlich auf die geringere Selektor-Dichte zurückgeführt werden können (Abb. 3.6c–f). So ist bei vergleichbarer Selektor-Dichte das Retentionsvermögen der dinitrierten Phase mit drei π -Donor-Aromaten **M5** deutlich größer als das der drei fluorierten Phasen mit zwei π -Donor-Aromaten **M3a,b** und **M5**. Gleichzeitig sind die Trennfaktoren geringer (Abb. 3.6). Die zueinander enantiomeren difluorierten Phasen (*S*)-**M3a** und (*R*)-**M3b** sind weder in ihrem Retentionsvermögen noch in ihrer Selektivität unterscheidbar (Abb. 3.6c,d).

Besonders hervorgehoben werden soll an dieser Stelle der Selektivitätsvergleich zwischen den dinitrierten Phasen mit zwei und drei π -Donor-Aromaten **M2** und **M5**. Obwohl für die Produktion von **M5** nur die Hälfte der Selektor-Menge verwendet wurde, ist der Trennfaktor für TSO mit $\alpha = 2.52$ bei gleichzeitig kürzeren Retentionszeiten nur unwesentlich niedriger als auf **M2** mit $\alpha = 2.87$ (Abb. 3.6). Darüber hinaus ist auf allen neuen Trennphasen unter identischen chromatographischen Bedingungen und bei basisliniengetrennten Peaks nur eine gesamte Analysezeit von 3.5 min (**M3a,b**), 3 min (**M4**) und 5.5 min (**M5**) gegenüber ursprünglich 8.5 min (**M2**) notwendig (Abb. 3.6).

3.3 Applikationen

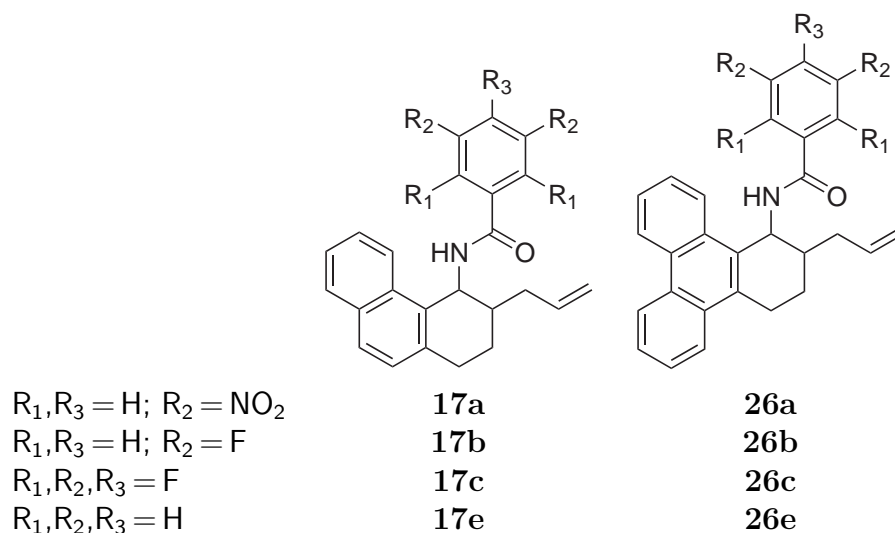
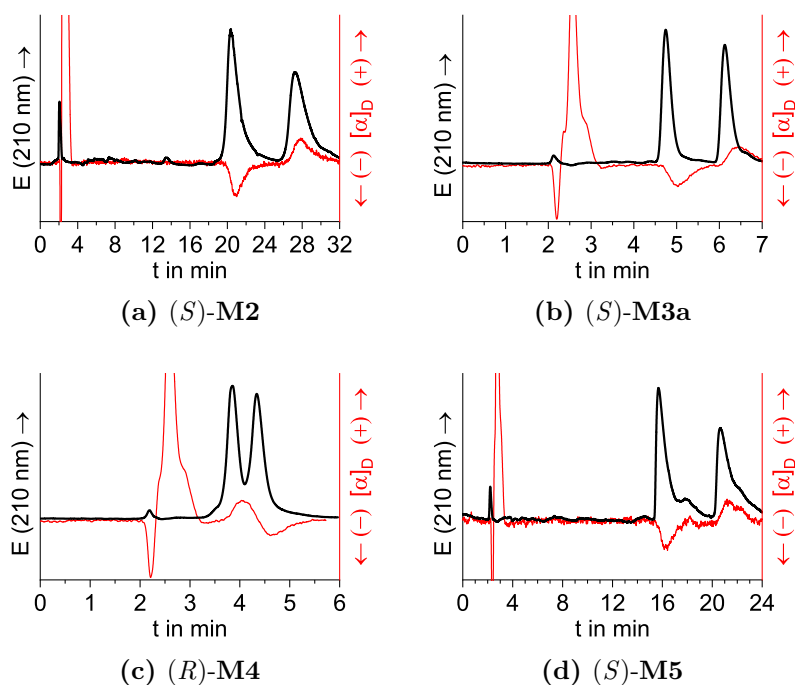
Vier verschiedene Klassen chiraler Analyte wurden für diese Arbeit auf den neuen enantioselektiven Trennphasen getestet. Dazu zählen eine Auswahl von acht Selektoren des Pirkle-Typs, deren Entwicklung hier bereits diskutiert wurde (vgl. Kap. 2), sechs Pharmazeutika, fünf γ -Lactone und die Trögersche Base. Die chromatographischen Bedingungen blieben innerhalb einer Klasse von Analyten unverändert, sodass

eine Vergleichbarkeit der verschiedenen CSP möglich ist. Für einzelne Analyte wurde zusätzlich eine Optimierung durchgeführt.

3.3.1 Enantiomerentrennung chiraler modifizierter Whelk-Selektoren

Die chiralen Selektoren des Pirkle-Typs, die während dieser Arbeit entwickelt wurden, erfüllen die Kriterien eines potenziell geeigneten Analyten für die Whelk-O1-Trennphase (vgl. Kap. 2). Aus diesem Grund war bereits die präparative Trennung der vier racemischen Selektoren **17a–c** und **26a** auf einer kommerziellen Whelk-O1-Trennphase erfolgreich (vgl. Abs. 2.3). Aufgrund der unterschiedlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften sowohl der entwickelten Selektoren **17a–e** und **26a–e** als auch der daraus produzierten CSP **M2**, **M3a**, **M4** und **M5** werden chromatographisch besonders günstige Kombinationen (*match*) und ungünstige Kombinationen (*mismatch*) erwartet. Aus den Kristallstrukturen des difluorierten Selektors *rac-17b* und (*R*)-**17b**^[4] sowie des pentafluorierten Selektors *rac-17c*^[3] können keine Anordnungen zwischen zwei Molekülen identifiziert werden, aus denen auf eine bevorzugte Wechselwirkung geschlossen werden kann. Vielmehr kann auch ohne Kenntnis der Kristallstrukturen die vollständige Unterbringung eines Selektors in der Bindungstasche einer CSP aus sterischen Gründen ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wurden acht Selektoren **17a–c,e** und **26a–c,e** (Abb. 3.7) unter den gleichen chromatographischen Bedingungen auf den vier Trennphasen **M2**, **M3a**, **M4** und **M5** analysiert. Parallel zur UV-Absorption bei 210 nm wurde bei allen Trennungen *inline* der spezifische Drehwinkel gemessen. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit aller Analyte, eluieren auf den (*S*)-konfigurierten Trennphasen konsequent die (–)-(*S*)-Isomere vor den (+)-(*R*)-Isomeren. Eine Inversion der Elutionsreihenfolge konnte bei der (*R*)-konfigurierten Trennphase beobachtet werden.

Beispielhaft sind die Chromatogramme des dinitrierten Selektors mit zwei π -Donor-Aromaten **17a** (Whelk-O1-Selektor) auf dem CSP **M2**, **M3a**, **M4** und **M5** abgebildet (Abb. 3.8). Ein *match* ist die Kombination von **17a** mit der difluorierten Trennphase **M3a**. Hier ist eine hohe Selektivität ($\alpha = 1.43$) mit einem kleinen Retentionsfaktor ($k_1 = 2.10$) kombiniert, sodass die Analyse nach 7 min beendet ist (Abb. 3.8b). Eine noch kürzere Analysezeit von 5 min ist zwar auf der pentafluorierten CSP **M4** möglich, jedoch nimmt auch der Trennfaktor ab ($\alpha = 1.21$, Abb. 3.8c).


 Abbildung 3.7: Chemische Strukturen der analysierten Selektoren **17a-c,e** und **26a-c,e**.


	Trennphase	k_1	k_2	α
(a)	(S)-M2	12.33	16.82	1.36
(b)	(S)-M3a	2.10	3.01	1.43
(c)	(R)-M4	1.52	1.84	1.21
(d)	(S)-M5	9.26	12.51	1.35

 Abbildung 3.8: Chromatogramme, Retentions- und Trennfaktoren des dinitrierten Selektors mit zwei π -Donor-Aromaten (**17a**, Whelk-O1-Selektor) auf verschiedenen chiralen Trennphasen. Säule: $150 \text{ mm} \times 2 \text{ mm ID}$, MP: Hep/*iso*-PrOH 80:20 (v/v), $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

Die beiden dinitrierten Trennphasen mit zwei und drei π -Donor-Aromaten **M2** und **M5** weisen vergleichbare Selektivitäten ($\alpha = 1.36$ bzw. 1.35) auf, unterscheiden sich jedoch im Retentionsvermögen ($k_1 = 12.33$ bzw. 9.26 , Abb. 3.8a,d). Als Ursachen kommen neben der geringeren Selektor-Dichte von **M5** auch sterische und elektronische Effekte durch den vergrößerten π -Donor-Rest in Betracht. Die längste Analysedauer wird mit 32 min auf der dinitrierten CSP mit zwei π -Donor-Aromaten **M2** benötigt.

Ohne die Kenntnis des bevorzugten Bindungsmodells und aller beteiligten Wechselwirkungen zwischen Analyt und CSP ist keine Vorhersage von *match* und *mismatch* möglich. Ein Vergleich der Retentions- und Trennfaktoren aller acht Selektoren **17a–c,e** und **26a–c,e** (Abb. 3.7) in Kombination mit den vier eigenproduzierten CSP ist daher im Selektivitätsdiagramm dargestellt (Abb. 3.9). Folgende Trends wurden beobachtet:

- Die Retentionszeiten der Analyte nehmen auf den dinitrierten CSP **M2** und **M5** mit zunehmender Polarität des π -Akzeptors im Analyt zu. Auf den fluorierten Phasen **M3a** und **M4** besteht keine signifikante Abhängigkeit.
- Die Retentionszeiten der Analyte nehmen auf allen CSP durch die Einführung des dritten π -Donors im Analyt zu. Der Effekt ist für die dinitrierten CSP **M2** und **M5** stärker ausgeprägt als für die fluorierten CSP **M3a** und **M4**.
- Das durchschnittlich stärkste Retentionsvermögen ($k_{1,\max} = 34.77$) weist die dinitrierte CSP mit zwei π -Donor-Aromaten **M2** auf. Etwas geringer retiniert die dinitrierte CSP mit drei π -Donor-Aromaten **M5** ($k_{1,\max} = 19.04$), wobei hier auch die halbierte Selektor-Dichte berücksichtigt werden muss. Sehr kurze Retentionszeiten weisen die difluorierte und pentafluorierte CSP **M3a** und **M4** auf ($k_{1,\max} = 2.55$ bzw. 1.98).
- Die Selektivität ist weder absolut noch relativ von der Retentionszeit abhängig.
- Auf den dinitrierten CSP **M2** und **M5** und der pentafluorierten CSP **M4** nimmt die Selektivität für die dinitrierten, difluorierten und pentafluorierten Analyte **17a–c** und **26a–c** mit abnehmender Polarität ihres π -Akzeptors gemäß der Reihe Dinitro < Difluoro < Pentafluoro zu. Auf der difluorierten

CSP **M3a** wurden keine Selektivitätsunterschiede beobachtet. Die Phenyl-Selektoren **17e** und **26e** fügen sich in keinen Trend ein.

- Auf der dinitrierten CSP mit zwei π -Donor-Aromaten **M2** wird allgemein eine höhere Selektivität für die Analyte mit drei π -Donoren **26a–c,e** beobachtet. Auf den fluorierten CSP **M3a** und **M4** werden hingegen die Analyte mit zwei π -Donoren **17a–c,e** stärker getrennt. Die dinitrierten CSP **M5** mit drei π -Donoren zeigt keine Selektivitätsunterschiede.

Unter den gegebenen chromatographischen Bedingungen ist die Kombination der dinitrierten Selektoren **17a** und **26a** mit den dinitrierten CPS **M2** und **M5** ein *mismatch* (lange Retentionszeit und kleine Trennfaktoren, Abb. 3.9). Deutliche günstigere Trennbedingungen bieten hier die fluorierten CSP **M3a** und **M4**. Ein *match* ist die Kombination des pentafluorierten Selektors **26c** auf der dinitrierten CSP mit

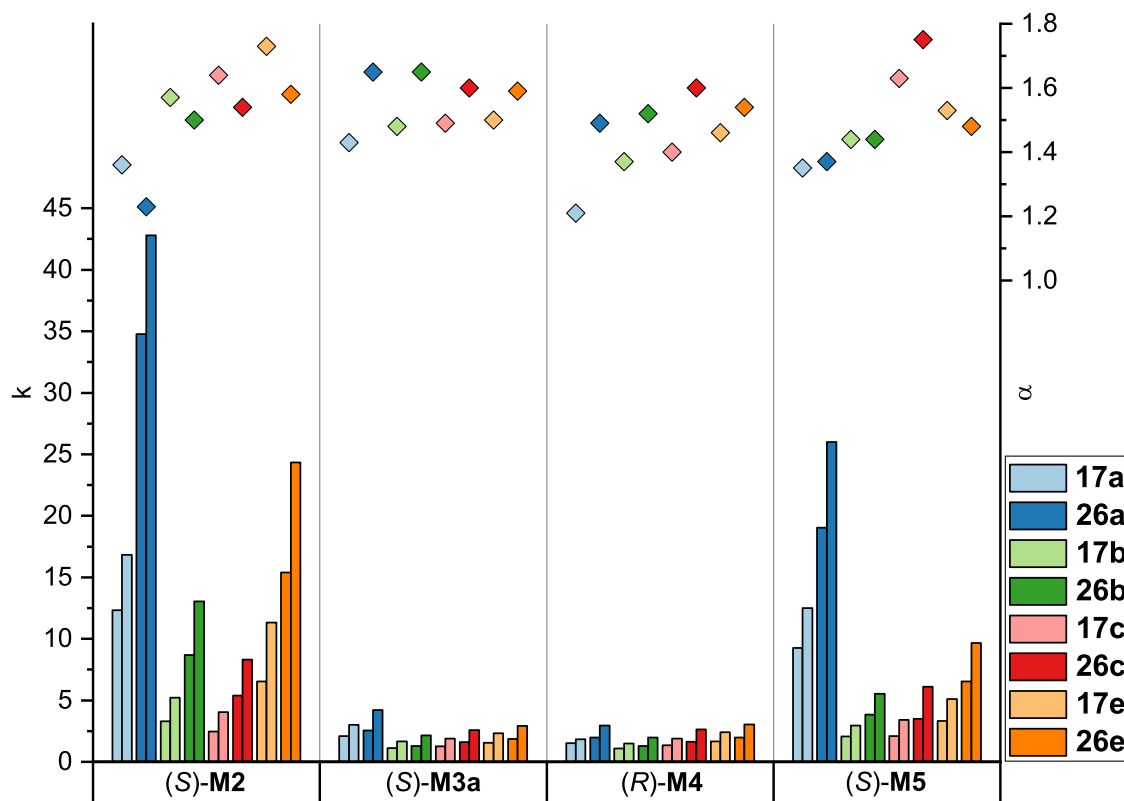


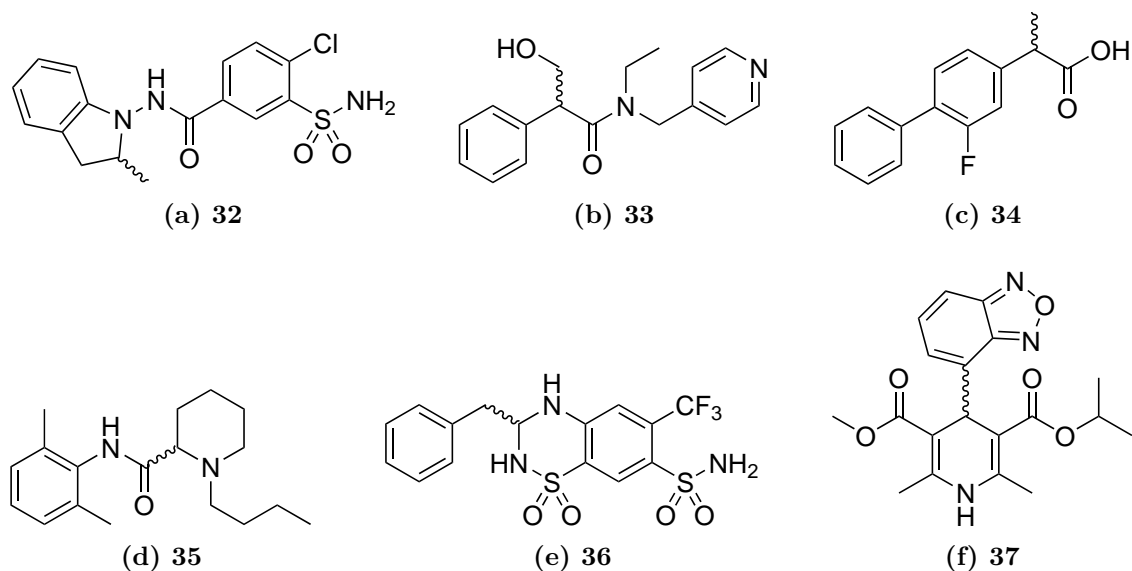
Abbildung 3.9: Retentionsfaktoren $k_{1,2}$ (Balken) für beide Enantiomere der Selektoren **17a–c,e** und **26a–c,e** und Trennfaktoren α (Punkte) auf verschiedenen chiralen Trennphasen (Experimentelle Details s. Tab. 6.3, S. 151). Säule: 150 mm \times 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 80:20 (v/v), $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

drei π -Donor-Aromaten **M5** ($k_1 = 3.49$, $\alpha = 1.75$, Abb. 3.9). Die deutlich leistungsfähigste Trennphase für die Trennung der modifizierten Whelk-Selektoren ist die difluorierte CSP **M3a**, deren Retentionszeit für alle analysierten Selektoren kurz ist ($k_{1,\max} = 2.55$) und deren Selektivität hoch ist ($\alpha_{\min} = 1.43$, $\alpha_{\max} = 1.65$, Abb. 3.9).

3.3.2 Enantiomerentrennung chiraler Pharmazeutika

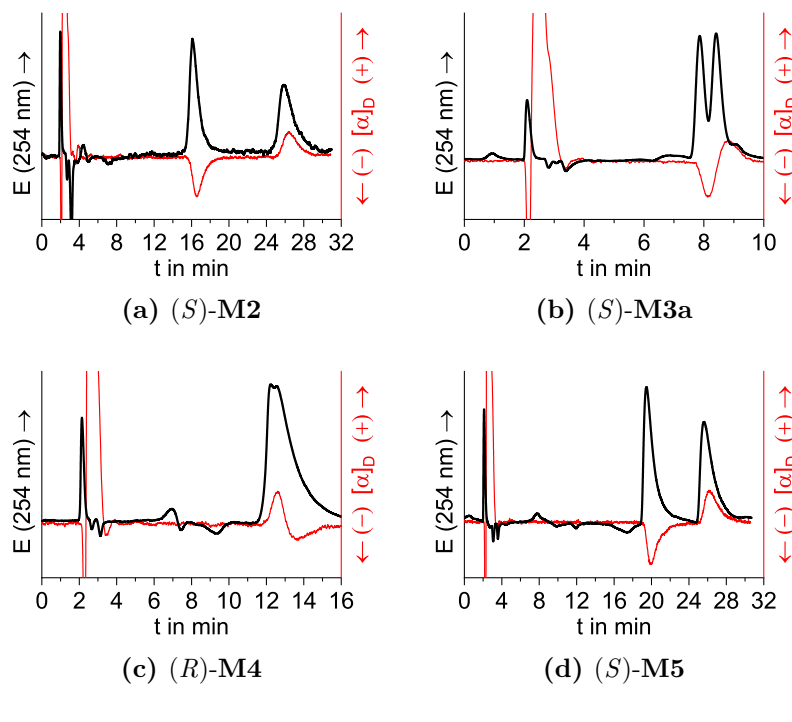
Das erste Applikationsbeispiel der Whelk-O1-Trennphase war die Analyse chiraler nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR). Der größte Trennfaktor, der für Naproxen mit $\alpha = 2.93$ beobachtet wurde, ist auf die gute Wechselwirkung des Phenanthryl-Rests im Analyten mit dem π -Akzeptor der Whelk-O1-Trennphase und die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen.^[24] In einer späteren Veröffentlichung wurden weitere Applikationen mit einem Schwerpunkt auf chiralen pharmazeutischen Wirkstoffen präsentiert.^[115] Die chromatographischen Bedingungen sowie Retentions- und Trennfaktoren sind für eine Auswahl pharmazeutischer Analyte zusammengefasst (Abb. 3.10). Die Strukturvielfalt der Pharmazeutika **32–37** beinhaltet Alkohole, Carbonsäuren, Carbonsäureester, Carbonsäureamide, Sulfonamide, halogenierte Aromaten sowie gesättigte und ungesättigte Heterozyklen (Abb. 3.10). Daher ist eine große Anzahl von Wechselwirkungen dieser Strukturelemente mit verschiedenen Regionen der neu entwickelten Trennphasen denkbar. Die Auswirkungen der unterschiedlichen Selektoren der CSP **M2**, **M3a**, **M4** und **M5** auf die Analytik der Pharmazeutika **32–37** wurde unter den gleichen chromatographischen Bedingungen empirisch untersucht. Die Detektion erfolgte über UV-Absorption bei 254 nm und *inline*-Messung des spezifischen Drehwinkels.

Exemplarisch sind die vier Chromatogramme von Indapamid (**32**) auf allen Trennphasen abgebildet (Abb. 3.11). Die dinitrierte Trennphase mit zwei π -Donor-Aromaten **M2** zeigt die höchste Selektivität ($\alpha = 1.67$), erfordert jedoch eine Analysedauer von 30 min ($k_1 = 9.52$, Abb. 3.11a). Die selbe Analysezeit wird bei der dinitrierten Trennphase mit drei π -Donor-Aromaten **M5** benötigt. Zusätzlich ist der Trennfaktor kleiner ($\alpha = 1.35$) und die Elution des ersten Enantiomers verschiebt sich nach hinten ($k_1 = 11.72$, Abb. 3.11d). Welchen Einfluss die verringerte Selektor-Dichte auf das Trennergebnis hat, kann auf der Grundlage dieser Daten nicht festgestellt werden. Beide fluorierte CSP **M3a** und **M4** führen zwar zu kürzeren Retentionszeiten



	Verbindung	Klasse	mobile Phase (v/v)	k_1	α
(a)	32 Indapamid	Diuretikum	Hex/ <i>iso</i> -PrOH 1:1	2.46	1.68
(b)	33 Tropicamid	Parasympatholytikum	Hex/ <i>iso</i> -PrOH 3:1 + 0.1 % NEt ₃	2.02	1.42
(c)	34 Flurbiprofen	NSAR	Hex/ <i>iso</i> -PrOH 4:1 + 10 mM NH ₄ Ac	0.37	1.59
(d)	35 Bupivacain	Lokalanästhetikum	Hex/ <i>iso</i> -PrOH 97:3	1.89	1.25
(e)	36 Bendroflumethiazid	Diuretikum	Hex/ <i>iso</i> -PrOH 1:1	7.89	1.16
(f)	37 Isradipin	Antihypertonikum	MeOH/H ₂ O 63:37	11.21	1.12

Abbildung 3.10: Chemische Strukturen diverser pharmazeutischer Wirkstoffe sowie ihre Retentions- und Trennfaktoren auf der Whelk-O1-Trennphase unter den genannten Bedingungen.^[24,115]



	Trennphase	k_1	k_2	α
(a)	(<i>S</i>)- M2	9.52	15.91	1.67
(b)	(<i>S</i>)- M3a	4.14	4.50	1.09
(c)	(<i>R</i>)- M4	7.02	7.21	1.03
(d)	(<i>S</i>)- M5	11.72	15.77	1.35

Abbildung 3.11: Chromatogramme, Retentions- und Trennfaktoren von racemischem Indapamid (**32**) auf verschiedenen chiralen Trennphasen. Säule: 150 mm \times 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 80:20 (v/v) + 10 mM NH₄Ac, $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

($k_1 = 4.14$ bzw. 7.02), sind aber auch vergleichsweise unselektiv ($\alpha = 1.09$ bzw. 1.03 , Abb. 3.11b,c).

Die vergleichende Darstellung aller Retentions- und Trennfaktoren der Analyte auf den vier CSP demonstriert die Individualität jeder Trennphase (Abb. 3.12). Dies äußert sich vor allem durch nur wenige, allgemein zu beobachtender Trends und zahlreiche Alleinstellungsmerkmale für die einzelnen CSP:

- Gute Selektivitäten ($\alpha \geq 1.29$) werden auf der dinitrierten CSP mit zwei π -Donor-Aromaten **M2** für Indapamid (**32**), Tropicamid (**33**), Flurbiprofen (**34**) und Bupivacain (**35**) erreicht. Die Retentionsfaktoren nehmen mit sinkendem Trennfaktor ab.

- Die Retention von Tropicamid (**33**), Flurbiprofen (**34**) und Bendroflumethiazid (**36**) ist auf der dinitrierten CSP mit drei π -Donor-Aromaten **M5** erhöht. Eine Erhöhung des Trennfaktors konnte nicht erreicht werden. Nur Indapamid und Flurbiprofen können mit guter Selektivität ($\alpha > 1.30$) getrennt werden.
- Die difluorierte CSP **M3a** ist sehr unselektiv ($\alpha < 1.05$). Trotz erhöhter oder vergleichbarer Retention von Flurbiprofen (**34**) und Tropicamid (**33**) verglichen mit **M2** werden keine praxistauglichen Trennfaktoren erreicht.
- Die pentafluorierte CSP **M4** ist unter den Testbedingungen gänzlich unselektiv gegenüber allen Analyten. Auffällig ist eine starke Retention von Bendroflumethiazid (**36**, $k_1 = 17.63$)

Die Elutionsreihenfolge jedes einzelnen Analyten ist trotz markanter Retentions- und Selektivitätsunterschiede auf den (*S*)-konfigurierten Trennphasen **M2**, **M3a** und **M5** gleich. Auf der (*R*)-konfigurierten Trennphase **M4** konnte für drei Analyte die Bevorzugung eines Enantiomers über den *inline* gemessenen spezifischen Drehwin-

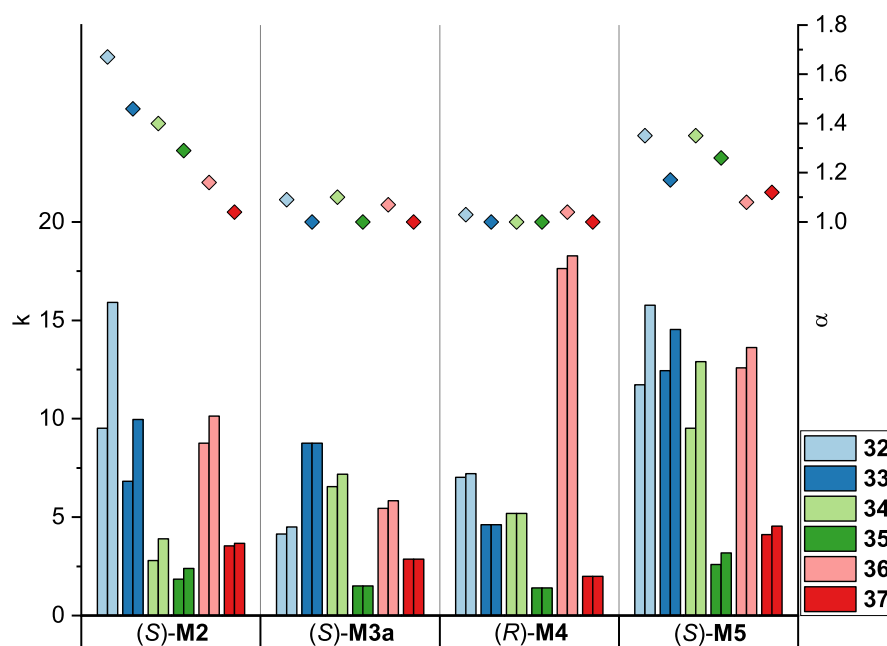
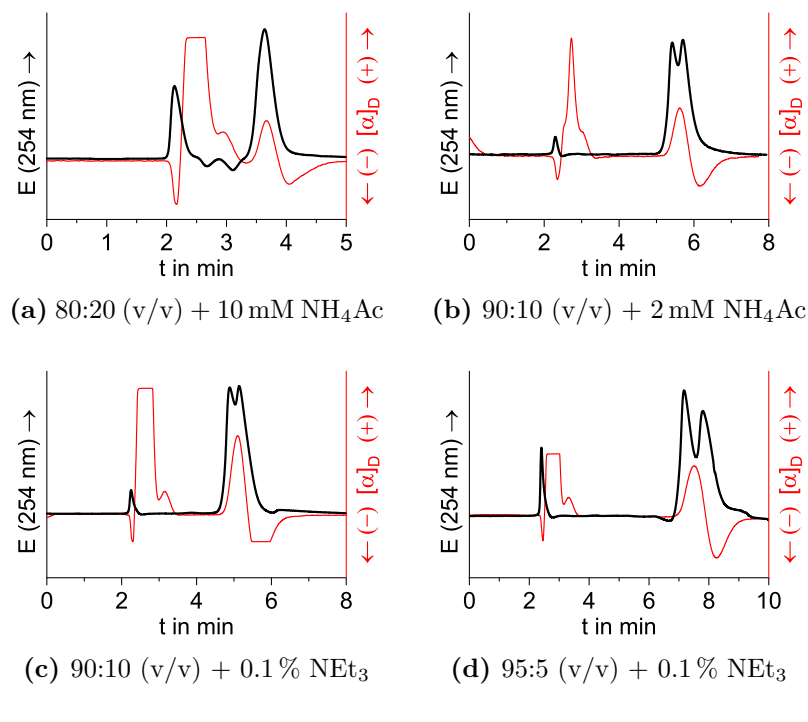


Abbildung 3.12: Retentionsfaktoren k (Balken) für beide Enantiomere der Pharmazeutika **32–37** und Trennfaktoren α (Punkte) auf verschiedenen chiralen Trennphasen (Chromatographische Details s. Tab. 6.4, S. 153). Säule: 150 mm \times 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 80:20 (v/v) + 10 mM NH_4Ac , $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$



	mobile Phase (Hep/ <i>iso</i> -PrOH)	k_1	k_2	α
(a)	80:20 (v/v) + 10 mM NH ₄ Ac	1.40	1.40	1.00
(b)	90:10 (v/v) + 2 mM NH ₄ Ac	2.55	2.74	1.07
(c)	90:10 (v/v) + 0.1 % NEt ₃	2.20	2.36	1.08
(d)	95:5 (v/v) + 0.1 % NEt ₃	3.69	4.10	1.11

Abbildung 3.13: Chromatogramme, Retentions- und Trennfaktoren von racemischem Bupivacain (**35**) auf der perfluorierten Trennphase (*R*)-M4 mit unterschiedlicher Zusammensetzung der mobilen Phase (Hep/*iso*-PrOH). Säule: 150 mm × 2 mm ID, $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

kel gemessen werden, obwohl über die UV-Detektion keine Enantiomerentrennung beobachtet wurde. In diesen Fällen war die Elutionsreihenfolge invertiert.

Die fehlende Enantioselektivität der pentafluorierten Trennphase wurde am Beispiel von Bupivacain (**35**) eingehender untersucht (Abb. 3.13). Durch eine Verringerung des *iso*-Propanol-Gehalts in der mobilen Phase von 20 % auf 10 % konnte die Retentionszeit verlängert und eine Peakseparation der Enantiomere mit einem Trennfaktor von $\alpha = 1.07$ erreicht werden (Abb. 3.13b). Der Austausch des Puffers Ammoniumacetat gegen die Base Triethylamin führte zu keiner signifikanten Veränderung (Abb. 3.13c). Eine weitere Reduktion des *iso*-Propanol-Gehalts auf 5 % zusammen mit dem Additiv Triethylamin führte erwartungsgemäß zu einer stärkeren Retention

des Analyten, kombiniert mit einer höheren Selektivität von $\alpha = 1.11$ (Abb. 3.13d). Eine Basislinientrennung konnte mit dem hier verwendeten 5 μm Material nicht realisiert werden. Für eine weitere Optimierung sind demnach schmalere Peaks notwendig, die mit den entsprechenden 3.5 μm oder sub-2 μm Materialien erhalten werden können. Allerdings ist die Enantiomerentrennung auf der dinitrierten Trennphase mit zwei π -Donor-Aromaten **M2** bei kürzerer Analysedauer mit deutlich größeren Trennfaktor ($\alpha = 1.29$) möglich.

3.3.3 Enantiomerentrennung chiraler γ -Lactone

Die industrielle Gewinnung von Riboflavin (Vitamin B₂) verläuft über Fermentation mit *Ashbya gossypii*.^[116,117] Als Nebenprodukte wurden unter anderem die chiralen γ -Lactone γ -Nonalacton (**38**), γ -Decalacton (**39**), γ -Dodecalacton (**40**), γ -(*E*)-Dec-5-enlacton (**41**) und γ -(*Z*)-Dec-7-enlacton (**42**) identifiziert (Abb. 3.14b–f).^[118] Alle γ -Lactone wurden außerdem als natürliche Aromen in verschiedenen Früchten (unter anderem Erdbeere, Himbeere, Pfirsich, Nektarine, Passionsfrucht, Ananas und Pflaume) nachgewiesen.^[119–122] Abhängig von der relativen Position des Alkyl-Rests kann den γ -Lactonen einheitlich ein negativer oder positiver spezifischer Drehwinkel zugeordnet werden (Abb. 3.14a). Die absoluten Konfigurationen können sich abhängig von der chemischen Natur des Alkyl-Rests unterscheiden, ohne Auswirkung

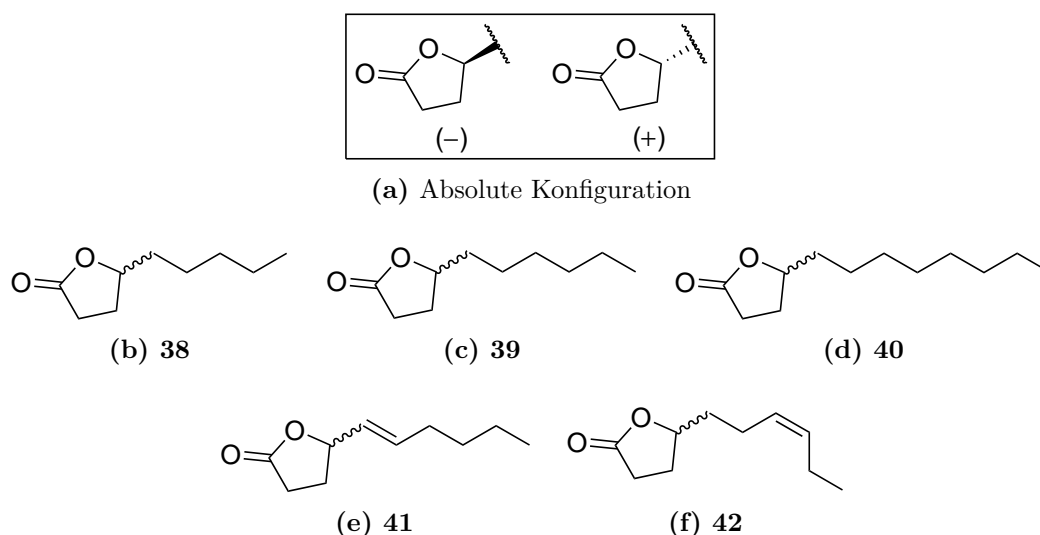


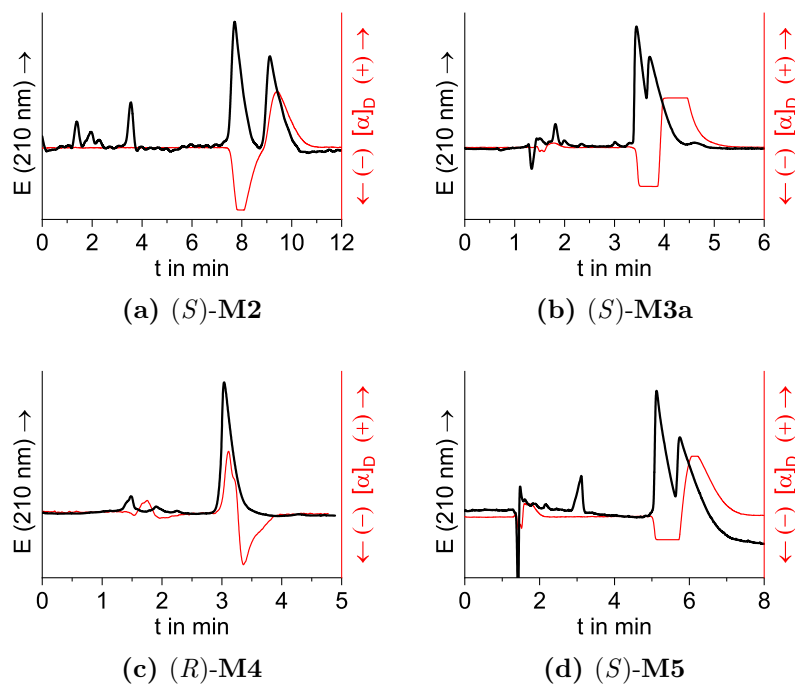
Abbildung 3.14: (a) Absolute Konfiguration Alkyl-substituierter γ -Lactone und chemische Strukturen von (b) γ -Nonalacton (**38**), (c) γ -Decalacton (**39**), (d) γ -Dodecalacton (**40**), (e) γ -(*E*)-Dec-5-enlacton (**41**) und (f) γ -(*Z*)-Dec-7-enlacton (**42**).

auf den spezifischen Drehwinkel.^[118] Da einige Enantiomere der γ -Lactone bereits anhand ihres Geruchs deutlich unterscheidbar sind,^[118] ist eine enantioselektive Analysemethode unentbehrlich.

Aryl-substituierte γ -Lactone wurden bereits erfolgreich über Whelk-O1-Trennphasen analysiert.^[123] Allerdings verfügt keines der hier verwendeten γ -Lactone über einen aromatischen Rest, von dem angenommen wird, dass er maßgeblich für die chirale Erkennung der Analyte auf Trennphasen des Pirkle-Typs verantwortlich ist.^[124,125] Da die γ -Lactone **38–42** jedoch Akzeptoren von Wasserstoffbrückenbindungen sind und durch ihren langen Alkyl-Rest eine ausgeprägte Sterik aufweisen, können die Enantiomere von **38–42** mit Phasen des Pirkle-Typs getrennt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die enantioselektive Analyse mithilfe der eigenproduzierten CSP **M2**, **M3a**, **M4** und **M5** durchgeführt. Die Detektion erfolgte über UV-Absorption bei 210 nm und *inline*-Messung des spezifischen Drehwinkels.

Zur Veranschaulichung der Trennexperimente sind die Chromatogramme von γ -Nonalacton (**38**) auf den vier verschiedenen CSP **M2**, **M3a**, **M4** und **M5** dargestellt (Abb. 3.15). Die Elutionsreihenfolge auf den (*S*)-konfigurierten Phasen ist gleich. Die höchste Selektivität hat die dinitrierte CSP mit zwei π -Donor-Aromaten **M2** ($\alpha = 1.21$), die gleichzeitig auch das größte Retentionsvermögen aufweist ($k_1 = 6.54$, Abb. 3.15a). Mit geringerer Selektivität ($\alpha = 1.15$) und kürzerer Retentionszeit ($k_1 = 4.03$) erfolgte die Trennung auf der dinitrierten CSP mit drei π -Donor-Aromaten **M5** (Abb. 3.15d). Die difluorierte CSP **M3a** retiniert den Analyten **38** unter denselben Bedingungen noch schwächer ($k_1 = 2.37$) und ist weniger selektiv ($\alpha = 1.11$, Abb. 3.15b). Dem Trend der abnehmenden Polarität der CSP folgend, wird die kürzeste Retentionszeit ($k_1 = 1.98$) auf der pentafluorierten CSP **M4** beobachtet (Abb. 3.15d). Gleichzeitig ist über die UV-Detektion keine Enantioselektivität erkennbar. Über die *inline*-Messung des spezifischen Drehwinkels kann dennoch die Bevorzugung des (+)-Isomers festgestellt werden. Da es sich bei **M5** um eine (*R*)-konfigurierte CSP handelt, ist die Elutionsreihenfolge erwartungsgemäß gegenüber **M2**, **M3a** und **M5** vertauscht.

Ein Vergleich aller fünf γ -Lactone **38–42** in Kombination mit den vier eigenproduzierten CSP **M2**, **M3a**, **M4** und **M5** zeigt das Selektivitätsdiagramm (Abb. 3.16). Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der γ -Lactone sind die Unterschiede zwischen den Analyten auf derselben CSP nicht signifikant. Eine deutliche Veränderung der Retention und Selektivität wird jedoch beim Wechsel zu einer anderen CSP erreicht (Abb. 3.16). Für die vier γ -Lactone **39–42** ist derselbe Trend zu beobachten, der



	Trennphase	k_1	k_2	α
(a)	(<i>S</i>)- M2	6.54	7.93	1.21
(b)	(<i>S</i>)- M3a	2.37	2.63	1.11
(c)	(<i>R</i>)- M4	1.98	1.98	1.00
(d)	(<i>S</i>)- M5	4.03	4.64	1.15

Abbildung 3.15: Chromatogramme, Retentions- und Trennfaktoren von γ -Nonalacton (**38**) auf verschiedenen chiralen Trennphasen. Säule: 150 mm \times 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 90:10 (v/v), $F = 0.3 \text{ mL min}^{-1}$

für γ -Nonalacton (**38**) bereits ausführlich diskutiert wurde. Während die Abnahme des Retentionsvermögens beim Wechsel von **M2** auf **M5** vor allem auf die geringere Selektor-Dichte zurückgeführt wird, sinkt das Retentionsvermögen beim Wechsel von **M5** auf **M3a** und auf **M4** mit der abnehmenden Polarität der CSP. Die durchschnittlichen Selektivitäten der einzelnen CSP sinken parallel dazu (**M2** > **M5** > **M3a** > **M4**, Abb. 3.16).

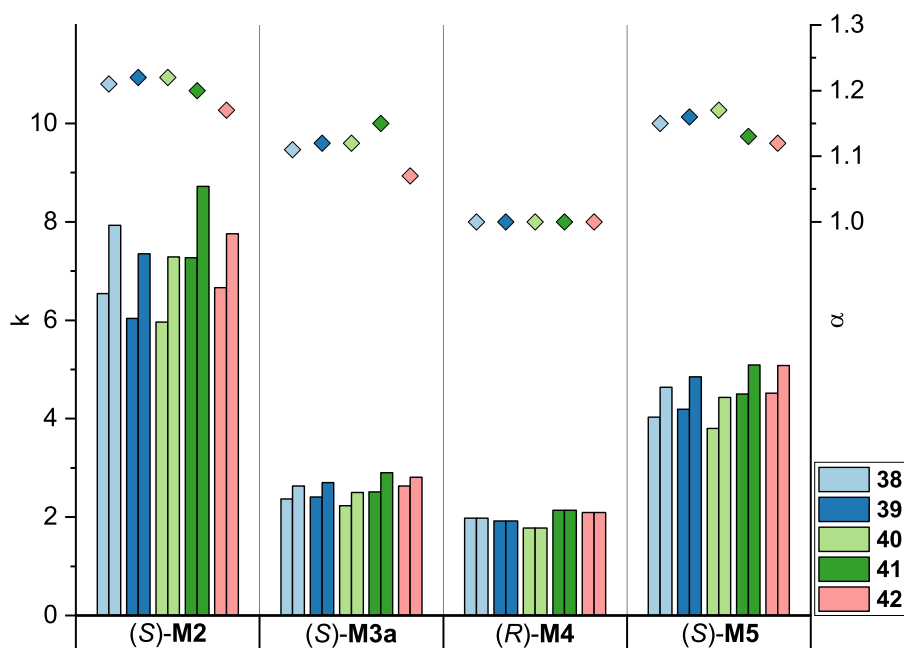


Abbildung 3.16: Retentionsfaktoren k (Balken) für beide Enantiomere der γ -Lactone **38**–**42** und Trennfaktoren α (Punkte) auf verschiedenen chiralen Trennphasen (Chromatographische Details s. Tab. 6.6, S. 154). Säule: 150 mm \times 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 90:10 (v/v), $F = 0.3 \text{ mL min}^{-1}$

3.3.4 Enantiomerentrennung der Trögerschen Base

Die Struktur der bereits 1887 synthetisierten Trögerschen Base (**43**)^[126] konnte erst 1935 aufgeklärt werden (Abb. 3.17).^[127] Die Stickstoff-Atome sind Chiralitätszentren, da sie mit drei unterschiedlichen Resten substituiert sind. Die normalerweise niedrige Energiebarriere, die zu einer invertierten Geometrie führt, ist bei der Trögerschen Base aus sterischen Gründen ausreichend groß, beide enantiomere Formen zu stabilisieren (Abb. 3.17). Die Trennung beider Enantiomere gelang 1944 durch enantioselektive Chromatographie auf D-Lactose.^[128] Die Trögersche Base ist ein häufig verwendeter chromatographischer Standard und Ausgangsverbindung zahlreicher chiraler Moleküle mit Applikationen unter anderem in den Bereichen

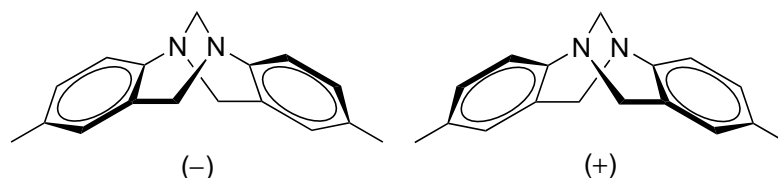
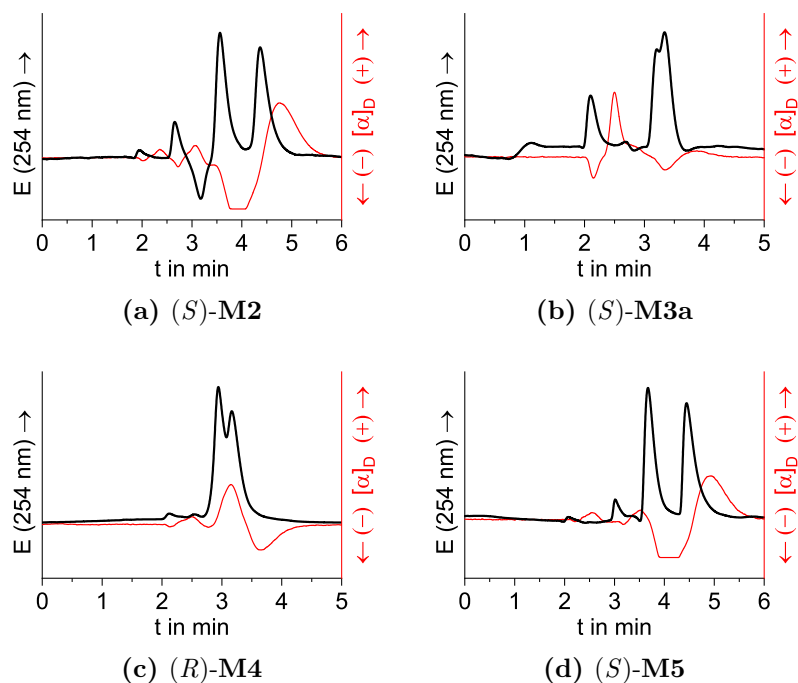


Abbildung 3.17: Chemische Struktur beider Enantiomere der Trögerschen Base (**43**).

enantioselektiver Katalyse,^[129,130] molekularer Erkennung^[131,132] und medizinischer Chemie.^[133,134] Die Enantiomere der Trögerschen Base (**43**) wurden für diese Arbeit auf den vier CSP **M2**, **M3a**, **M4** und **M5** analysiert (Abb. 3.18). Es ist davon auszugehen, dass in der chiralen Bindungstasche eine Wasserstoffbrückenbindung zum basischen Stickstoff ausgebildet wird. Orientiert sich die Trögersche Base anschließend so, dass ein Aromat parallel zum π -Akzeptor der CSP steht, kommt es durch die gewinkelte und starre Molekülgeometrie zu einer ebenfalls parallelen Anordnung des zweiten Aromaten mit dem π -Donor der CSP. Diese Hypothese wird durch die folgenden experimentelle Beobachtung gestützt: Wird der Methyl-Substituent in *para*-Position zum Stickstoff durch sterisch anspruchsvollere Reste (*iso*-Propyl, *tert*-Butyl, *n*-Hexyl) ersetzt, hat dies keinen negativen Einfluss auf die Selektivität

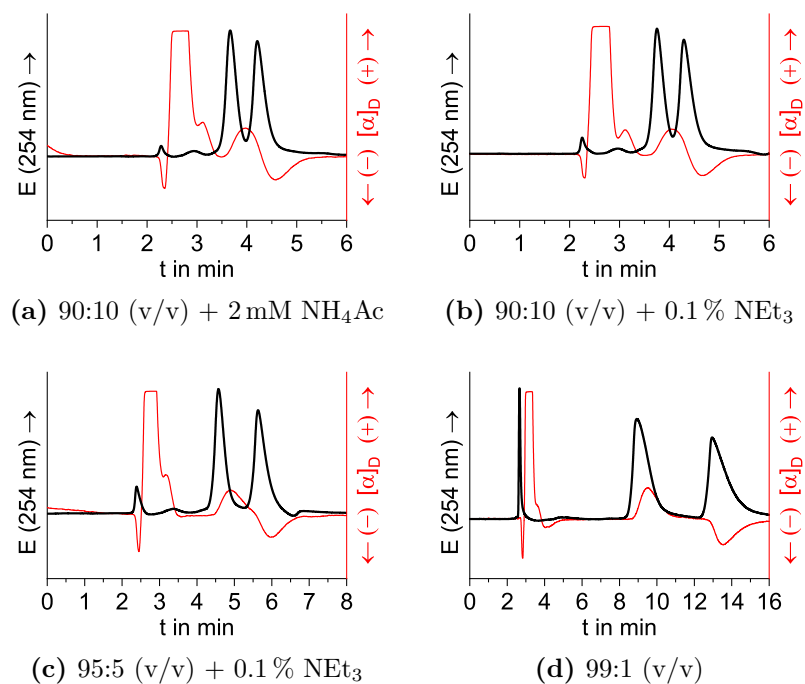


	Trennphase	k_1	k_2	α
(a)	(<i>S</i>)- M2	1.33	1.86	1.40
(b)	(<i>S</i>)- M3a	1.10	1.18	1.08
(c)	(<i>R</i>)- M4	0.93	1.07	1.15
(d)	(<i>S</i>)- M5	1.40	1.91	1.36

Abbildung 3.18: Chromatogramme, Retentions- und Trennfaktoren der racemischen Trögerschen Base (**43**) auf verschiedenen chiralen Trennphasen. Säule: 150 mm \times 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 80:20 (v/v) + 10 mM NH₄Ac, $F = 0.2$ mL min⁻¹

der Whelk-O1-Trennphase.^[135] Die Substitution eines Protons durch eine Methyl-Gruppe an einer anderen Position im Aromaten senkt hingegen die Selektivität deutlich.^[135] In der vorgeschlagenen Orientierung der Trögerschen Base ragen *para*-substituierte Reste aus der chiralen Bindungstasche heraus, wohingegen in allen anderen Substitutionsmustern eine sterische Hinderung mit den π -Donor- und π -Akzeptor-Resten der CSP zu erwarten ist. Dieses Modell liefert eine mögliche Erklärung für die gleichen Retentionszeiten und Trennfaktoren auf den beiden dinitrierten CSP mit zwei und drei π -Donoren **M2** und **M5** (Abb. 3.18a,d). Demnach wird im Fall des stereochemisch bevorzugten Enantiomers der Trögerschen Base die um etwa 50 % geringere Selektor-Dichte von **M5** durch eine stärkere Wechselwirkung seines vergrößerten π -Donor-Rests mit einem Aromaten der Trögerschen Base kompensiert. Erwartungsgemäß sind die Retentions- und Trennfaktoren auf der difluorierten und pentafluorierten CSP **M3a** und **M4** geringer (Abb. 3.18b,c). Ursächlich sind neben der geringeren Selektor-Dichte gegenüber **M2** auch sterische und elektronische Eigenschaften der fluorierten Trennphasen **M3a** und **M4**. Während auf allen (*S*)-konfigurierten Trennphasen **M2**, **M3a** und **M5** die (+)-Isomere der Trögerschen Base stärker retiniert werden, dreht sich die Elutionsreihenfolge auf der (*R*)-konfigurierten Trennphase **M4** um (Abb. 3.18).

Mit dem Ziel, auf der pentafluorierten CSP **M4** eine Basislinientrennung zu erreichen, wurde der *iso*-Propanol-Gehalt der mobilen Phase schrittweise gesenkt. Mit abnehmender Polarität der mobilen Phase konnte so der Trennfaktor der Trögerschen Base von $\alpha = 1.15$ (20 % *iso*-PrOH, Abb. 3.18c) auf $\alpha = 1.54$ (1 % *iso*-PrOH, Abb. 3.19d) erhöht werden. Gleichzeitig nimmt die Retentionszeit zu, sodass eine Basislinientrennung beider Enantiomere unter den hier verwendeten Bedingungen auf der pentafluorierten CSP **M4** erst bei einer Analysedauer von ca. 7 min erreicht werden kann (Abb. 3.19c). Auf den dinitrierten CSP **M2** und **M5** war die Analyse mit Basislinientrennung bereits nach ca. 5.5 min möglich (Abb. 3.18a,d).



	mobile Phase (Hep/ <i>iso</i> -PrOH)	k_1	k_2	α
	80:20 (v/v) + 10 mM NH ₄ Ac	0.93	1.07	1.15
(a)	90:10 (v/v) + 2 mM NH ₄ Ac	1.40	1.75	1.25
(b)	90:10 (v/v) + 0.1 % NEt ₃	1.46	1.80	1.24
(c)	95:5 (v/v) + 0.1 % NEt ₃	1.99	2.69	1.35
(d)	99:1 (v/v)	4.84	7.47	1.54

Abbildung 3.19: Chromatogramme, Retentions- und Trennfaktoren der racemischen Trögerschen Base (**43**) auf der perfluorierten CSP (*R*)-**M4** mit unterschiedlicher Zusammensetzung der mobilen Phase (Hep/*iso*-PrOH). Säule: 150 mm × 2 mm ID, $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

3.4 Schlussfolgerung

Im Bereich zwischen 0 bis 1.1 Selektoren pro nm² Partikeloberfläche war die Immobilisierung modifizierter Selektoren des Pirkle-Typs unabhängig von der chemischen Selektor-Struktur quantitativ möglich. Retentions- und Trennfaktoren späterer Analysen auf den chiralen Materialien korrelierten nicht ausschließlich mit der Selektordichte. Die Partikeloberfläche und Porenstruktur wurden durch die Immobilisierung nicht verändert, wie aus einem Vergleich des unfunktionalisierten Trägermaterials mit zwei oberflächenfunktionalisierten Materialien mittels REM-Aufnahmen auf der Nanometer-Skala visualisiert wurde. Durch die Applikation von *trans*-Stilbenoxid, modifizierter Whelk-Selektoren, verschiedener Pharmazeutika, nicht-aromatischer γ -Lactone und der Trögerschen Base konnten teils divergente Retentions- und Selektivitätsprofile für vier verschiedene enantioselektive Trennphasen erstellt werden. Der größte Applikationsbereich wurde von der CSP mit Dinitrophenyl-Akzeptor und zwei π -Donor-Aromaten **M2** (Whelk-O1-Trennphase) abgedeckt. Die CSP mit fluoriertem π -Akzeptor **M3a** und **M4** sind nur für ausgewählte Analysen geeignet, zeigten dort aber deutliche Vorteile. So wurde die besondere Eignung der difluorierten CSP **M3a** bei der schnellen und selektiven Enantiomerentrennung von *trans*-Stilbenoxid und den modifizierten Whelk-Selektoren demonstriert. Die Zusammensetzung der mobilen Phase kann sich entscheidend auf die Enantioselektivität der Trennphasen auswirken, wie am Beispiel der Enantiomerentrennung von Bupivacain und der Trögerschen Base auf der pentafluorierten CSP **M4** veranschaulicht wurde. Die zahlreichen Applikationen stellen das komplexe Zusammenspiel der elektronischen und sterischen Einflüsse von Analyt und CSP dar, das zusätzlich über die chromatographischen Bedingungen moduliert wird. Aus diesem Grund sind die neuen enantioselektiven Trennphasen eine wertvolle Ergänzung des bisher verfügbaren HPLC-Säulen-Pools.

IV Nichtporöse Silica-Partikel nach einem modifizierten Stöber-Prozess

Die Hydrolyse und Kondensation von Alkoxysilanen in alkoholischer Lösung unter Ammoniak-Katalyse ist eine spezielle Form des Sol-Gel-Prozesses. Kolbe stellte bereits 1956 fest, dass unter diesen Bedingungen die Synthese von SiO₂-Partikeln (Silica-Partikeln) möglich ist.^[136] Zwölf Jahre später veröffentlichten Stöber, Fink und Bohn eine ausführliche Untersuchung zum Einflusses der Reaktionsbedingungen auf die Partikelgröße und -verteilung,^[45] wodurch sich das Verfahren unter dem Namen Stöber-Prozess etabliert hat. Unter geeigneten Bedingungen war somit die Synthese bis zu 2 µm großer Silica-Partikel möglich.

Umfassende Studien von van Helden *et al.*,^[137] Bogush *et al.*^[138] und Giesche^[139] befassten sich weiter mit dem Einfluss der Reaktionsbedingungen auf das Partikelwachstum im sub-Mikrometerbereich und ermöglichten die Vorhersage von Partikelgrößen in speziellen Reaktionssystemen. Weitere Veröffentlichungen anderer Arbeitsgruppen ergänzen die bekannten Synthesevorschriften, nach denen Silica-Partikel bis zu einem Durchmesser von 700 nm unter verschiedenen Bedingungen hergestellt werden können.^[140–148]

Systematische Betrachtungen der Bedingungen, die Stöber *et al.*^[45] zu Mikrometer großen Partikeln führte, sind jedoch rar. Nozawa *et al.*^[149] stellten eine Methode vor, nach der auch Partikelgrößen oberhalb von 1 µm vorhersagbar wurden. Qualitative Trends wurden ebenfalls von Lei *et al.*^[150] und Luo *et al.*^[151] beschrieben. Abseits hiervon dominieren Syntheserouten einzelner Partikel-Spezies die Literatur.^[1,152,153]

Ein Anwendungsgebiet nichtporöser, Mikrometer großer Silica-Partikel ist die HPLC. Dort wurden sie erfolgreich als Trägermaterialien beispielsweise bei der chromatographischen Trennung von Fullerenen^[154] und Proteinen^[155] eingesetzt. Auch die Verwendung als Edukt mehrstufiger *Core-Shell*-Synthesen ist etabliert.^[156–159] Die kontrollierbare Größe und Dispersität der Partikel des Stöber-Prozesses machen sie außerdem für die Forschung auf dem Gebiet kolloidaler Kristalle nutzbar.^[160] Ka-

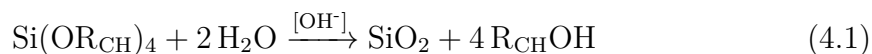
washita *et al.*^[161] erreichten eine antibakterielle Wirkung gegen *Escherichia coli* durch die Dotierung der Partikel mit Silber-Ionen, die in wässriger Lösung langsam abgegeben wurden. Speicherung, Transport und Abgabe von Wirkstoffen und Proteinen sind durch Silica-Partikel möglich.^[162,163] Dieses Prinzip wurde erfolgreich am Beispiel von NO (Therapie der Koronaren Herzerkrankung)^[164] und Dopamin (Parkinson-Therapie)^[165] demonstriert. Tang *et al.* entwickelten ein Imaging-Verfahren für Lymphknotenmetastasen.^[166] Es basiert auf Silica-Partikeln, die durch eine Oligonucleotid-Funktionalisierung eine besondere Affinität zu der Oberfläche der Krebszellen haben. Durch die Markierung mit einem Radionuklid konnten entsprechende Bereiche durch bildgebende Verfahren hervorgehoben werden.^[166]

Zielsetzung

In diesem Kapitel werden neue Reaktionssysteme präsentiert, die für die Herstellung monodisperser, Mikrometer großer Silica-Partikel geeignet sind. Mithilfe kleiner Modifikationen der Reaktionsbedingungen soll mit geringem synthetischen Aufwand eine flexible Kontrolle über die finale Partikelgröße zwischen 500 nm und 2 μm demonstriert werden. *In situ*-Untersuchungen einzelner Wachstumsprozesse werden durchgeführt, um das Wachstumsverhalten in den neuen Reaktionssystemen mit bereits bekannten Systemen zu vergleichen. Die Möglichkeit, Partikelgrößen innerhalb klar abgegrenzter Reaktionssysteme vorherzusagen, wird auf der Basis der experimentellen Daten geprüft.

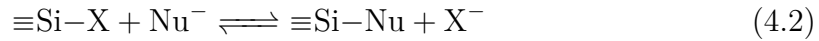
4.1 Grundlagen des Stöber-Prozesses

Die Brutto-Reaktionsgleichung des Stöber-Prozesses (Gl. 4.1) ist das Ergebnis einer Kaskade von Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen, in denen Tetraalkoxysilane zu dreidimensionalen SiO_2 -Netzwerken reagieren.^[45] R_{CH} steht für einen beliebigen Alkyl-Rest:



Chemische Betrachtung: Hydrolyse und Kondensation

Die einzelnen Teilreaktionen sind nucleophile Substitutionsreaktionen, deren Gleichgewichtslage und Geschwindigkeit von der chemischen Umgebung der Si-Spezies (hier allgemein $\equiv\text{Si}$), der Nucleophile (Nu^-) und der Abgangsgruppen (X^-) sowie der Reaktionsbedingungen abhängt (Gl. 4.2):^[46,167]



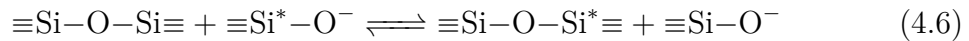
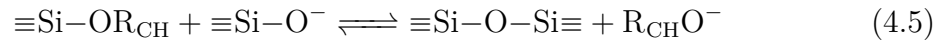
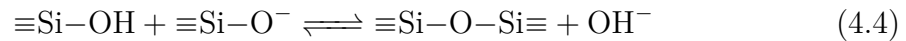
Neben einem klassischen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus mit Inversion am Si-Atom^[168–170] wurde auch ein assoziativer Mechanismus vorgeschlagen, bei dem zuerst das Nucleophil unter Ausbildung eines negativ geladenen, pentakoordinierten Intermediats gebunden wird und anschließend in einem zweiten Schritt die Abgangsgruppe austritt.^[171–173] Da Letzteres unter Retention der Liganden verlaufen kann, erlaubt der assoziative Mechanismus Hydrolyse und Kondensation auch in höher kondensierten, sterisch anspruchsvolleren Umgebungen. Ergänzend schlugen Johnson *et al.* die Bildung von $\text{Si}(\text{OH})_5^-$ als katalytisch aktive Spezies vor.^[174]

Die Hydrolyse, in der das Nucleophil ein Hydroxid-Ion ist, beschreibt die Bildung eines Silanols. Die Hydrolyse eines Alkoxysilans ist die initiale Reaktion des Stöber-Prozesses (Gl. 4.3). Die Rückreaktion, die sogenannte Rückveresterung, kann, abhängig vom Lösungsmittel, zu einem Austausch des Alkoxy-Rests führen.^[167]

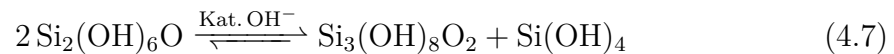


Die Kondensation, in der das Nucleophil ein Silanolat-Ion ist, beschreibt die Bildung eines Siloxans. Die Nucleophilie des Silanolats ist in großem Maße von der chemischen Umgebung des Si-Atoms abhängig.^[46] Die Kondensation mit einem Silanol bedarf eines zusätzlichen Hydrolyseschritts und trägt zum Polymerwachstum bei (Gl. 4.4). Die Rückreaktion ist die Hydrolyse einer Siloxanbindung, die im Extremfall zur vollständigen Depolymerisation führt. Sie ist für eine strukturelle Reorganisation von Bedeutung (Ostwald-Reifung).^[169,175] Mit einem Alkoxysilan verläuft die Kondensation ohne zusätzliche Hydrolyse und trägt somit ebenfalls zum Polymerwachstum bei (Gl. 4.5). Eine dritte plausible Reaktion ist die Kondensation mit einem Siloxan, in der es formal zum Austausch zweier Silanole kommt (Gl. 4.6). Die Reaktion kann, ähnlich wie die Hydrolyse der Siloxanbindung, einen Beitrag zur

strukturellen Reorganisation leisten.



Eine NMR-spektroskopische und gaschromatographische Untersuchung der Kondensationsprodukte in einem frühen Reaktionsstadium ergaben eine bimodale Verteilung des Molekulargewichts hauptsächlich monomerer, dimerer und oligomerer Si-Spezies. Im einfachsten Fall lässt sich die Dynamik des Kondensationsprozesses durch das Gleichgewicht zweier Dimere mit einem Trimer und einem Monomer beschreiben (Gl. 4.7).^[176,177]



Wie bereits erwähnt, ist die Kinetik der Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen abhängig vom Fortschritt des Sol-Gel-Prozesses, da sich die chemische Umgebung eines Si-Atoms mit jedem Reaktionsschritt verändert. Mit zunehmendem Hydrolysegrad sinken die Elektronendichte und die sterische Abschirmung am Si-Atom, während die Polarität zunimmt. Folglich ist ein nucleophiler Angriff begünstigt und sowohl die Hydrolysegeschwindigkeit als auch die Kondensationsgeschwindigkeit steigt innerhalb der Reihe $\text{Si}(\text{OR}_{\text{CH}})_4 < \text{Si}(\text{OR}_{\text{CH}})_3(\text{OH}) < \text{Si}(\text{OR}_{\text{CH}})_2(\text{OH})_2 < \text{Si}(\text{OR}_{\text{CH}})(\text{OH})_3 < \text{Si}(\text{OH})_4$ an.^[46] Mit zunehmendem Kondensationsgrad hemmt der wachsende sterische Anspruch der Siloxan-Reste weitere nucleophile Angriffe. Gleichzeitig steigt die Acidität verbleibender Silanole.^[178,179] Der isoelektrische Punkt von Stöber-Partikeln liegt aus diesem Grund im Bereich um $\text{pH} = 2$.^[180]

Physikalische Betrachtung: Klassische Keimbildung und Wechselwirkung zwischen Kolloiden

In der klassischen Keimbildungstheorie wird davon ausgegangen, dass während einer Induktionsphase die Konzentration eines (ggf. aktivierten) Monomers zunächst über die Gleichgewichtskonzentration c_{eq} ansteigt (Abb. 4.1, Phase I). In dieser Phase findet in der übersättigten Lösung keine Keimbildung statt. Sobald die Konzentration einen kritischen Wert c_{k} überschreitet kommt es zur Keimbildung (Abb. 4.1, Pha-

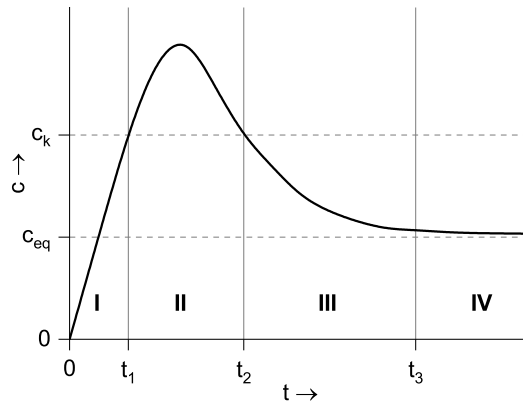


Abbildung 4.1: Zeitabhängiges Konzentrationsprofil des gelösten, aktiven Monomers nach LaMer und Dinegar^[181] und Leubner^[182] mit vier Phasen: (I) Induktionsperiode, (II) Keimbildungsphase, (III) Übergangsphase und (IV) Quasi *Steady State*

se II). Diese Phase hält so lange an, bis die Konzentration c_k wieder unterschritten wird. In der Übergangsphase trägt das aktivierte Monomer zum Wachstum der Kristalle bei und seine Konzentration in Lösung nähert sich langsam c_{eq} an (Abb. 4.1, Phase III). Die letzte Phase ist quasi-stationär und durch eine gleichbleibende Konzentration gekennzeichnet, die c_{eq} entspricht (Abb. 4.1, Phase IV). Solange eine Quelle für aktive Monomere vorhanden ist kann hier die Kristallmasse weiter zunehmen. Andernfalls bleibt die Masse konserviert und ein Wachstum kann nur durch Ostwald-Reifung stattfinden. Experimentelle Beispiele für diese Wachstumsphasen gaben LaMer und Dinegar^[181] für Schwefel und Leubner^[182] für Silberhalogenide.

Auch im Fall von Silica führt das fortschreitende Polymerwachstum zur Phasentrennung und Bildung einer kolloidalen Partikelsuspension. Die besonderen Eigenschaften der Kolloide und interpartikuläre Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden. Aufgrund des niedrigen isoelektrischen Punkts ist die Partikeloberfläche bei $\text{pH} > 7$ negativ geladen.^[46,167,169] Dies führt zur Ausbildung eines Oberflächenpotenzials und zu einer repulsiven elektrostatischen Wechselwirkung V_R zwischen zwei Partikeln. *Van-der-Waals*-Wechselwirkungen sorgen gleichzeitig für ein attraktives Potenzial V_A . Beide Potenziale V_R und V_A sind eine Funktion des Partikelabstandes R . Die DLVO-Theorie (Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek) sagt aus der Kombination beider Potenziale V_R und V_A zu einer Gesamtwechselwirkungsenergie V_G bei geeigneten Bedingungen die Existenz zweier Energieminima voraus (Abb. 4.2b).^[183–185] Die elektrostatische Wechselwirkung kann entscheidend durch den Zusatz von Salzen beeinflusst werden, deren Kationen das negative Oberflächenpotenzial der Partikel abschirmen (Abb. 4.2).

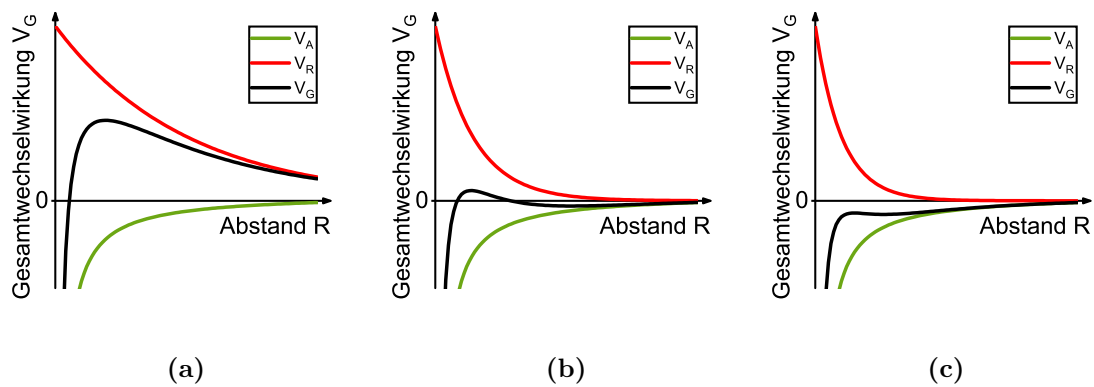


Abbildung 4.2: Qualitativer Vergleich der Energieprofile der *van-der-Waals*-Wechselwirkung V_A , elektrostatischen Wechselwirkung V_R und der Gesamtwechselwirkung V_G mit zunehmenden Abstand R zweier Partikel nach dem DVLO-Modell für eine (a) sehr geringe, (b) moderate und (c) sehr hohe Salzkonzentration.

Experimentelle Betrachtung: Variation der Reaktionsbedingungen

Alle bisher beschriebenen Reaktionen und Wechselwirkungen werden durch die Veränderung der Reaktionsbedingungen entscheidend moduliert. Dazu zählen im speziellen Fall des Stöber-Prozesses:

- Kettenlänge und -verzweigung des Alkohols (Lösungsmittel)
- Art und Konzentration der Base (hier nur Ammoniak)
- Wasser-Konzentration
- Art und Konzentration eines Elektrolyten
- Kettenlänge und -verzweigung des Alkoxysilans (hier nur TEOS)
- Konzentration und ggf. die Dosierung/Zugaberate des Alkoxysilans
- Reaktionstemperatur

Die experimentell beobachteten Auswirkungen auf die Partikelgröße folgt aus einem komplexen Zusammenspiel aller Parameter. Aus diesem Grund werden im Folgenden die Einflüsse und die Entwicklung der Partikelgrößen möglichst allgemein beschrieben.

Die Eigenschaften des Lösungsmittels (Viskosität, Permittivität, Polarität) beeinflussen die Geschwindigkeitskonstanten der Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen, Diffusionsprozesse, Löslichkeiten, Mischbarkeiten und die Eigenschaften geladener Teilchen. Durch die Rückreaktion der Hydrolyse von Alkoxysilanen (Rückver-

esterung) kann das Lösungsmittel zusätzlich als Reagenz agieren. Mit zunehmender Alkyl-Kettenlänge und -verzweigung entstehen größere Partikel.^[45,46,141,167,186–188]

Über die Ammoniak-Konzentration wird die Zahl der Hydroxid-Ionen festgelegt, die die Nucleophile der Hydrolysereaktion sind. Der pH-Wert (soweit die Definition im alkoholischen Reaktionsgemisch sinnvoll ist) beeinflusst das Protolysegleichgewicht der Silanol-Gruppen, deren Anion ebenfalls Nucleophil der Kondensationsreaktion ist. Außerdem spielen Ammonium-Ionen eine Rolle in der Ausbildung der Stern-Doppelschicht um Partikel, da sie die negative Oberflächenladung abschirmen. Je höher die Ammoniak-Konzentration ist, desto größer ist der finale Partikeldurchmesser.^[1,45,46,137–139,141,151,153,167,186,189]

Wasser beeinflusst die Gleichgewichtslage der Hydrolyse positiv und die der Kondensation negativ. Eine zunehmende Wasserkonzentration erhöht außerdem die Löslichkeit von Silica-Spezies, Ammoniak und Elektrolyten. Aufgrund der komplexen Zusammenhänge durchschreiten die finalen Partikelgrößen in Abhängigkeit von der Wasserkonzentration häufig ein Maximum.^[1,45,46,137–139,141,151,167,186,189,190]

Zusätzliche Elektrolyte erhöhen die Leitfähigkeit der Reaktionslösung und modulieren das elektrostatische Potenzial eines Partikels. Eine Erhöhung der Ionenkonzentration verkürzt die Debye-Länge (Ein Maß für die Entfernung von der Partikeloberfläche, in der das elektrische Potenzial auf den Bruchteil von e^{-1} abgefallen ist).^[46,142,151] Eine Erhöhung der Salzkonzentration führt zu größeren Partikeln. Bei der Überschreitung einer kritischen Konzentration kommt es jedoch zur unkontrollierten Bildung von Agglomeraten.^[142,151,152,191] Im Rahmen dieser Arbeit wurden nur Alkalimetallchloride verwendet.

Mit zunehmender Kettenlänge und -verzweigung des Alkyl-Rests der Alkoxysilane nimmt ihre Hydrolysegeschwindigkeit ab. Für diesen Trend sind der zunehmende sterische Anspruch und die induktiven Effekte der Reste verantwortlich, die die Elektronendichte am Si-Atom erhöhen und einen nucleophilen Angriff hemmen. Die gleichzeitig sinkende Polarität nicht hydrolysierter Monomere kann, abhängig vom Lösungsmittel, zu einer Phasenseparation führen. Die Partikelgröße steigt mit zunehmender Kettenlänge und -verzweigung und einer Verringerung der Zugaberate.^[45,46,137–139,149,151,167,187,188,192] Im Rahmen dieser Arbeit wurde für die Partikelsynthese nur TEOS verwendet. Durch die Verwendung von *iso*-Propanol und 1-Butanol werden aber auch solche Alkoxysilane diskutiert, die aus der Rückveresterung gebildet werden.

Die Reaktionstemperatur beeinflusst die Geschwindigkeitskonstanten von Hydrolyse

und Kondensation sowie die Löslichkeit der Reaktionskomponenten. Mit steigender Temperatur sinkt die Partikelgröße.^[46,138,139,147,151,167,192]

Modellhafte Betrachtung: Keimbildung und Wachstum von Stöber-Partikeln

Zwei Modelle, die das Wachstum von Silica-Partikeln beschreiben sollen, stehen sich in der Literatur gegenüber: Das Monomer-Addition-Modell von Matsoukas und Gulari^[140,186] und das Aggregation-Modell von Bogush und Zukoski.^[193,194] Das Monomer-Addition-Modell beruht auf der Flory-Stockmayer-Theorie.^[195–198] Es fokussiert Hydrolyse und Kondensation und beschreibt das Wachstum durch die Kondensation von Monomeren (oder löslichen Silica-Spezies) mit der Partikeloberfläche. Das Aggregation-Modell basiert auf der Koagulationstheorie von Smoluchowski^[199] und Müller^[200] sowie der DLVO-Theorie.^[183,184] Es fokussiert kolloidale Eigenschaften und beschreibt das Wachstum durch die Aggregation instabiler Partikel untereinander und mit stabilen Partikeln.

Unabhängig davon, nach welchem Mechanismus das Wachstum stattfindet, beschreiben alle hier vorgestellten Modelle für Silica-Partikel zunächst die Entstehung eines sogenannten Keims. In dem Modell von Matsoukas und Gulari wird die Dimerisierung bereits als Keimbildung interpretiert.^[140,186] Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist dort die Hydrolyse des Alkoxysilans, die die Keimbildungsrate reguliert. Wesentlich verbreiteter ist das Modell einer gleichmäßigen Polykondensation, die zur Erhöhung des Molekulargewichts gelöster Spezies führt. Gleichzeitige Quervernetzungen führen zur Verdichtung, sodass die Löslichkeit schließlich überschritten wird und ein Keim ausfällt.^[180,190,193–198] Nicht zwingend dazu im Widerspruch steht die Variante einiger Autoren, wenige Nanometer große Partikel als Primärpartikel zu bezeichnen, die aufgrund ihrer kolloidalen Instabilität durch Aggregation wachsen.^[139,141,187,188,201] Erst die stabilen Partikel sind dann per Definition Keime (in einigen Publikationen auch als Sekundärpartikel bezeichnet).

Nach erfolgter Keimbildung ist das Wachstum der Partikel nach Ansicht zahlreicher Autoren durch Addition gelöster, molekularer Silica-Spezies dominiert. Die Definition dieser molekularen Silica-Spezies variiert, abhängig von den Autoren, und umfasst auch polymere Spezies.^[139,140,149,181,186,187,189,190,192,195–198] Daneben wird von anderen Autoren auch ein Wachstum der Keime durch weitere Aggregation von Primärpartikeln vertreten.^[142,191,193,194,201] Aufgrund uneinheitlicher Definitionen der beteiligten

Spezies, unvollständiger Beschreibungen der Reaktionssysteme und einer fehlenden Abgrenzung verschiedener Reaktionsphasen findet sich in der Literatur eine teils unübersichtliche Vermischung der Begriffe.

4.2 Partikelwachstum in 1-Butanol/*iso*-Propanol ohne zusätzliche Elektrolyte

Für die Synthese Mikrometer großer, teils polydisperser, Silica-Partikel favorisierten Stöber *et al.*^[45] die Verwendung höherer Alkohole (1-Butanol, 1-Pentanol) und Alkoxysilane mit *n*-Butyl- oder *n*-Pentyl-Resten. Jedoch bedürfen insbesondere *n*-Butyl- und *n*-Pentyltetraethoxysilan eines aufwendigen Herstellungsprozesses, sodass die Verwendung von TEOS allgemein bevorzugt wird. Anstelle höherer Alkohole als Lösungsmittel ist in der Literatur meist nur die Verwendung von Ethanol beschrieben. Um dennoch Partikeldurchmesser im Mikrometerbereich zu erreichen werden zwei Verfahren, die *Seeded Growth*-Technik^[191,202] und die *semi-batch*-Synthese,^[143,149,152,153,192] angewandt.

Innerhalb dieses Abschnitts werden auf der Grundlage der Synthesevorschrift von Maisch^[1] *Seeded Growth*- und *semi-batch*-Synthesen Mikrometer großer Silica-Partikel aus TEOS in Mischungen aus 1-Butanol und *iso*-Propanol präsentiert.

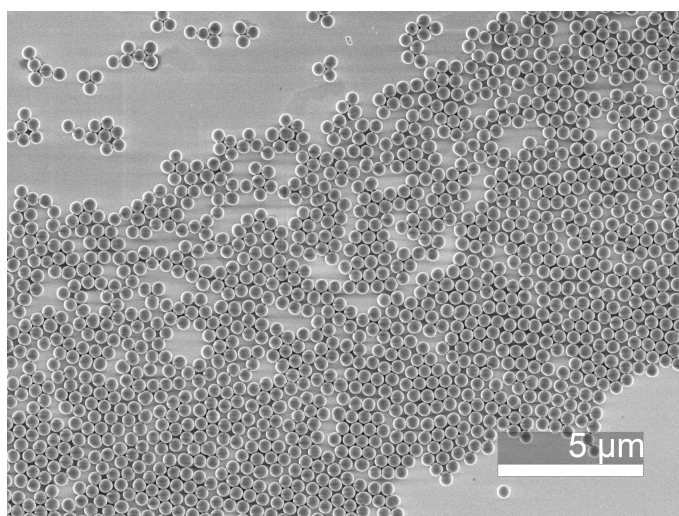
4.2.1 *Seeded Growth*

Die *Seeded Growth*-Technik imitiert die natürlichen Phasen von Keimbildung und Wachstum. In einem ersten Schritt wird eine beliebige Anzahl monodisperser Partikel gesät. Die Saaten sind häufig bereits größer als 100 nm und werden in einem zweiten Schritt durch weitere TEOS-Zugabe zum Wachstum angeregt. Entscheidend ist eine angepasste TEOS-Dosierung, sodass keine erneute Keimbildung stattfindet. Bogush *et al.*^[138] synthetisierten nach diesem Prinzip aus 170 nm großen Saaten bis zu 900 nm große Partikel und erhöhten den Massenanteil von 1.5 w% auf bis zu 14.3 w%. Zhang *et al.*^[203] verwendeten 420 nm große Saaten, die durch weitere TEOS-Zugabe auf 1 μ m vergrößert werden konnten.

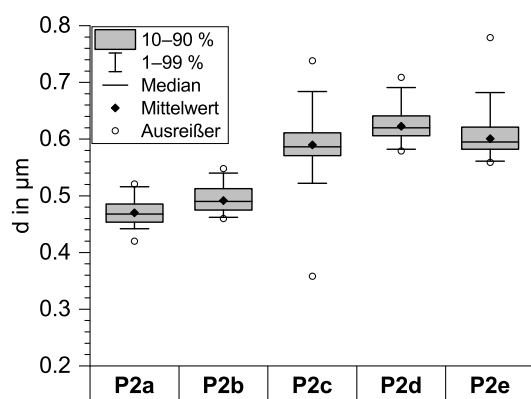
Herstellung von Partikelsaaten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Partikelsaaten (*Seeds*) in einer Lösung aus 1-Butanol und *iso*-Propanol (2:1 (v/v), 1.3 M NH₃, 3.0 M H₂O) durch einmalige Zugabe unterschiedlicher TEOS-Mengen zwischen 13.3 mmol und 133.2 mmol hergestellt (**P2a–e**). Dies entspricht einer Anfangskonzentration von 0.04 M bis 0.4 M TEOS.

REM-Aufnahmen der finalen Partikel **P2a–e** nach 90 min Reaktionszeit belegen monodisperse Größenverteilungen und keine signifikante Abhängigkeit der finalen Partikelgröße von der initialen TEOS-Menge n_0 (Abb. 4.3). Als Mittelwert aller



(a) REM-Aufnahme von **P2a**



(b) Partikelgrößenverteilung von **P2a–e**

	$n_0(\text{TEOS})$	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$
P2a	13.3 mmol	468 nm	1.07
P2b	26.6 mmol	490 nm	1.08
P2c	44.4 mmol	587 nm	1.07
P2d	88.8 mmol	620 nm	1.06
P2e	133.2 mmol	595 nm	1.07

(c) Partikelgrößen von **P2a–e**

Abbildung 4.3: (a) REM-Aufnahme von **P2a** und (b,c) Auswertung der Partikeldurchmesser von **P2a–e**. Reaktionsbedingungen: 1-BuOH/*iso*-PrOH 2:1 (v/v), 1.3 M NH₃, 3.0 M H₂O; REM-Bedingungen: 2000 ×, 1.0 kV, SE(U)

d_{50} -Werte¹ ergibt sich ein Durchmesser von 552 nm. Die Unabhängigkeit der Partikelgröße von der initialen TEOS-Menge bei ausreichend geringer Konzentration ist bekannt und führt zu der Schlussfolgerung, dass die Anzahl gebildeter Partikel N_P in diesen Fällen proportional zur TEOS-Stoffmenge n_0 ist.^[45,139]

Die Saatbildung, die selbst wiederum aus Keimbildung und Wachstum besteht, wurde in getrennten Experimenten zeitabhängig untersucht. Dazu wurden von **P2a–e** nach der TEOS-Zugabe im Abstand von 5 min je ein Tropfen Partikelsuspension entnommen, unmittelbar mit 1 mL Ethanol verdünnt und die hydrodynamischen Partikeldurchmesser d_H mittels DLS bestimmt. Die gemittelten Werte aller Einzelmessungen sind gegen die Reaktionszeit t aufgetragen (Abb. 4.4). In allen Reaktionen **P2a–e** ist ein kontinuierlicher Anstieg des Partikeldurchmessers zu erkennen, der zwischen 40 min und 50 min anhält (Abb. 4.4). Eine Induktionsperiode, wie sie von einigen Autoren beschrieben wurde kann nicht erkannt werden. Stattdessen verläuft die Keimbildung derart schnell, dass in allen Fällen bereits nach 5 min ein kolloidal stabiles System mit Partikeldurchmessern >100 nm vorliegt. Diese Eigenschaft ist auf das verwendete Lösungsmittelgemisch zurückzuführen, das die Bildung größerer Partikel fördert. Die gleichzeitige Darstellung aller Mittelwerte verdeutlicht die bereits festgestellte Unabhängigkeit der Partikelgröße von der TEOS-Menge n_0 (Abb. 4.4f). Trotz der statistischen Unsicherheit, insbesondere bei großen Durchmessern, ist in allen Fällen eine Approximation der finalen hydrodynamischen Partikelgröße d_H mithilfe einer linearen Ausgleichsfunktion ohne Steigung möglich (Abb. 4.4, Tab. 4.1). Die errechneten hydrodynamischen Durchmesser liegen zwischen 633 nm und 813 nm und stimmen gut mit den ermittelten Partikeldurchmessern aus der REM-Untersuchung überein (468–620 nm, Abb. 4.3).

In separaten Versuchsdurchführungen zeigte eine nähere Betrachtung der Partikel-

¹ d_{50} : Median aller Partikelgrößen; d_{10} : 10 % aller Partikel sind kleiner als dieser Wert; d_{90} : 10 % aller Partikel sind größer als dieser Wert; $\frac{d_{90}}{d_{10}}$: Kleinere Werte zeigen geringere Dispersitäten an

Tabelle 4.1: Auswertung der finalen Partikelgröße d_H von **P2a–e** und nach 5 min aus der Wachstumsuntersuchung mittels DLS.

	$n_0(\text{TEOS})$	$t \geq 50 \text{ min}$ d_H	$t = 5 \text{ min}$ d_H
P2a	13.3 mmol	(685±36) nm	(107±21) nm
P2b	26.6 mmol	(751±46) nm	(153±35) nm
P2c	44.4 mmol	(633±26) nm	(143±16) nm
P2d	88.8 mmol	(813±43) nm	(178±4) nm
P2e	133.2 mmol	(750±45) nm	(206±6) nm

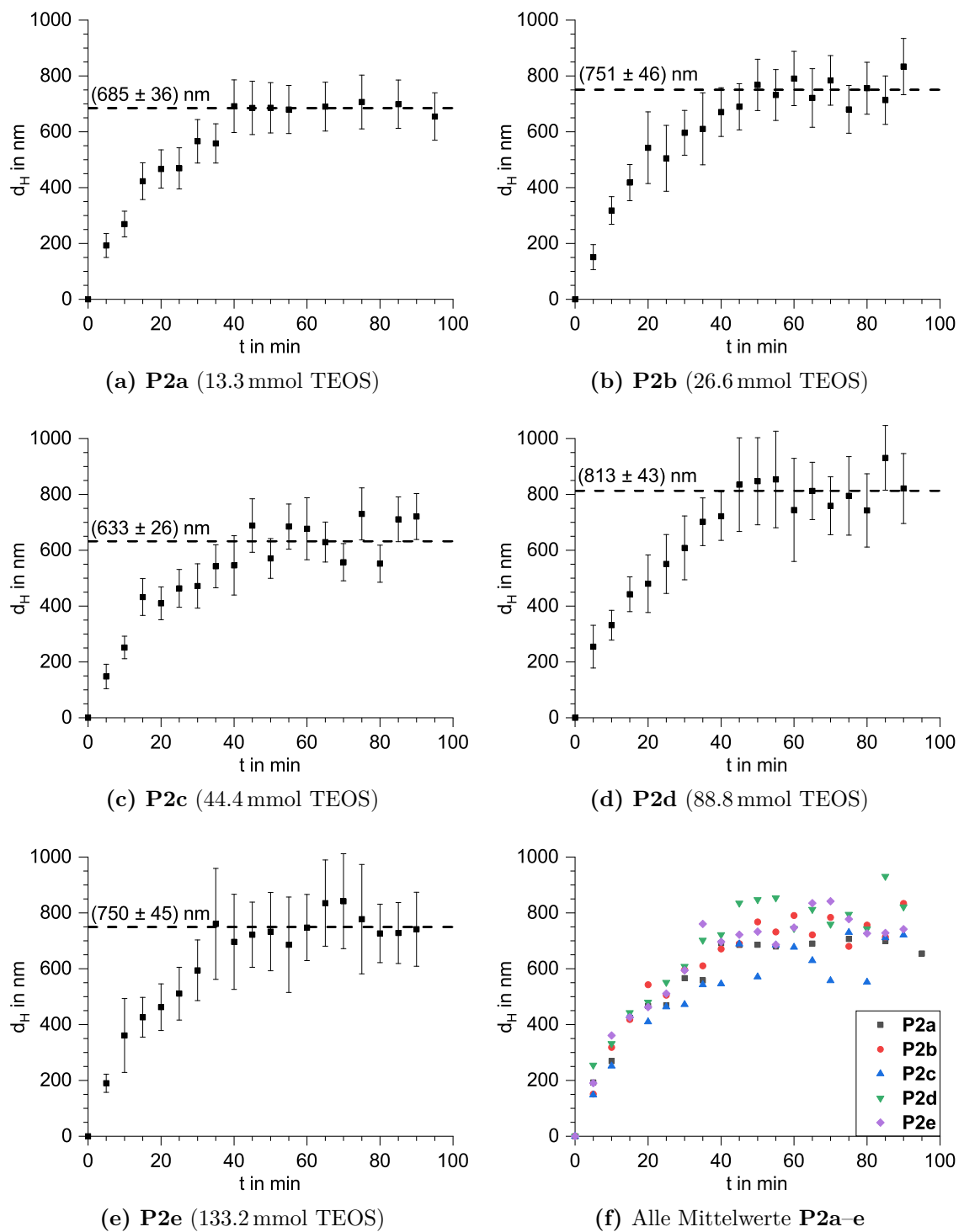


Abbildung 4.4: *In situ*-Analyse der Partikelgröße d_H von **P2a-e** bei verschiedenen TEOS-Stoffmengen mittels DLS und Bestimmung des finalen Durchmessers bei $t \geq 50$ min (gestrichelte Linie).

proben von **P2a–e** nach 5 min Reaktionszeit jedoch eine zunehmende Partikelgröße mit steigender TEOS-Menge (Tab. 4.1). Zur Verringerung statistischer Fehler wurden die Proben über 60 min kontinuierlich mittels DLS vermessen. Die Ergebnisse der Einzelmessungen waren dabei ausschließlich statistischen Schwankungen unterworfen. Während bei einer initialen TEOS-Stoffmenge von 13.3 mmol nach 5 min ein hydrodynamischer Partikeldurchmesser von 107 nm gemessen wurde, betrug dieser zum gleichen Reaktionszeitpunkt bei der zehnfachen TEOS-Stoffmenge bereits 206 nm (Tab. 4.1). Da die Volumenunterschiede zwischen den einzelnen Systemen **P2a–e** vernachlässigbar gering sind, hat die Erhöhung der TEOS-Menge n_0 auch eine proportionale Erhöhung der Partikelkonzentration zur Folge. Eine Beschleunigung der Keimbildung und frühen Wachstumsphase ist plausibel. Die daraus resultierenden Unterschiede in der Partikelgröße sind in der frühen Reaktionsphase stärker ausgeprägt und gleichen sich im Verlauf des Wachstums aus.

Wachstum der Partikelsaaten

Die beschriebenen Partikelsaaten **P2a–e** wurden anschließend durch eine zweite Zugabe von TEOS in einen weiteren Wachstumsprozess geführt. Die Gesamt-TEOS-Stoffmenge wurde auf 133.2 mmol festgelegt und entspricht der bereits im Ansatz **P2e** vollständig zugegebenen Menge. Für die übrigen Systeme mit $n_0 < 133.2$ mmol ergeben sich vier Ansätze mit unterschiedlicher TEOS-Stoffmenge n im Wachstumsprozess (**P2f–i**, Tab. 4.2). Bei einer geringeren Anzahl Saaten ($N_P \propto n_0$) in Kombination mit erhöhter TEOS-Menge n im Wachstumsschritt ist eine Zunahme des Partikeldurchmessers zu erwarten. Entsprechend wurden die kleinsten Partikel mit 693 nm Durchmesser (**P2f**) bei großer Anzahl Saaten ($n_0 = 88.8$ mmol) und kleiner TEOS-Menge ($n = 44.4$ mmol) erhalten (Tab. 4.2). Mit einer geringen Anzahl Saaten ($n_0 = 13.3$ mmol) und höherer TEOS-Menge (119.8 mmol) wurden die größ-

Tabelle 4.2: Auswertung der Partikelgrößen d_{50} von **P2f–i** mittels REM.

	n_0 (TEOS)	n (TEOS)	v (TEOS)	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$
P2a–e	13.3–133 mmol	–	–	0.468–0.620 μm	<1.1
P2f	88.8 mmol	44.4 mmol	25 mmol h ⁻¹	0.693 μm	1.16
P2g	44.4 mmol	88.8 mmol	49 mmol h ⁻¹	1.048 μm	1.06
P2h	26.2 mmol	106.5 mmol	59 mmol h ⁻¹	1.489 μm	1.15
P2i	13.3 mmol	119.8 mmol	67 mmol h ⁻¹	1.702 μm	1.07

ten Partikel mit 1.702 μm erhalten (**P2i**, Tab. 4.2). Trotz gleichzeitiger Erhöhung der TEOS-Zugaberate v sind alle erhaltenen Partikelproben monodispers. Eine Abhängigkeit zwischen Zugaberate und finalem Partikeldurchmesser besteht nicht, solange eine zweite Keimbildung unterdrückt ist. Dies konnte für alle Partikel **P2f–i** demonstriert werden. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass alle Synthesen innerhalb desselben Zeitraums durchgeführt werden können. In diesem Punkt unterscheidet sich diese *Seeded Growth*-Technik von *semi-batch*-Verfahren, in denen die TEOS-Dosierung über mehrere Tage notwendig ist.^[149]

Die wichtige Charakteristik monodisperser Materialien liegt bekanntlich in der raschen Keimbildung und frühen Festlegung der Partikelzahl.^[167,204] In diesem Fall ist der finale Partikeldurchmesser d mit dem Durchmesser der Saaten d_0 über die TEOS-Stoffmengen n_0 und n verknüpft:

$$d = d_0 \cdot \left(\frac{n}{n_0} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (4.8)$$

In doppelt logarithmischer Darstellung von $\frac{d}{d_0}$ gegen $\frac{n}{n_0}$ ist nach Gl. 4.9 eine Gerade mit der Steigung $\frac{1}{3}$ zu erwarten.

$$\log \frac{d}{d_0} = \frac{1}{3} \cdot \log \frac{n}{n_0} \quad (4.9)$$

Für d_0 wird dabei der aus den Partikeln **P2a–e** errechnete Mittelwert von 552 nm zugrunde gelegt. Die graphische Darstellung bestätigt den Zusammenhang nach Gl. 4.9 (Abb. 4.5). Die Steigung der Ausgleichsfunktion beträgt 0.31 ± 0.05 . Ein zusätzlicher Gewinn durch die Ausgleichsfunktion besteht in der Möglichkeit, eine Partikelgröße anhand des Verhältnisses von n zu n_0 zwischen 0.7 μm und 1.7 μm einzustellen. Limitiert ist die Vorhersage einerseits durch die Größe der Saaten und durch ein hier nicht näher bestimmtes kritisches Stoffmengenverhältnis ($\frac{n}{n_0} > 10$) sowie andererseits durch die geltende Beschränkung $n_0 + n = 133.2 \text{ mmol}$.

4.2.2 Kontinuierliche TEOS-Dosierung (*semi-batch*)

Eine Alternative der zuvor diskutierten *Seeded Growth*-Technik ist die kontinuierliche TEOS-Zugabe ohne Partikelsaat (*semi-batch*-Prozess). Die Partikelzahl wird hier durch die TEOS-Dosierung definiert. Im Vergleich mit der einmaligen, vollständigen TEOS-Zugabe (*batch*-Prozess) findet im Modell der klassischen Keimbildung

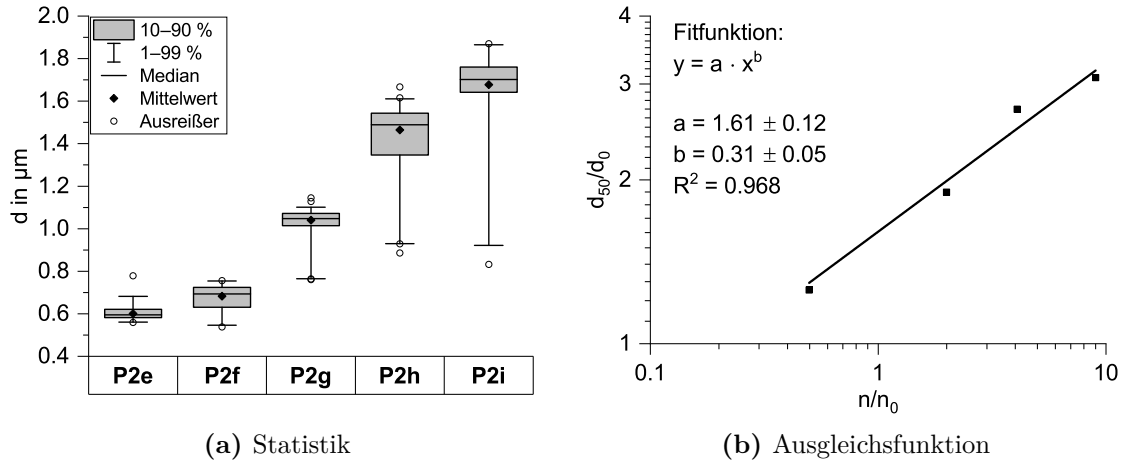


Abbildung 4.5: (a) Statistische Darstellung der Partikelgrößen d von **P2e-i** und (b) Zusammenhang der Partikeldurchmesser d und d_0 mit den TEOS-Stoffmengen n und n_0 . $d_0 = 552$ nm, $n + n_0 = 133.2$ mmol

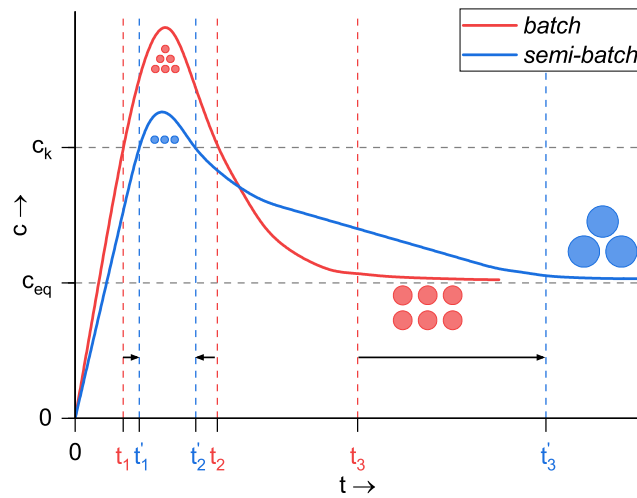


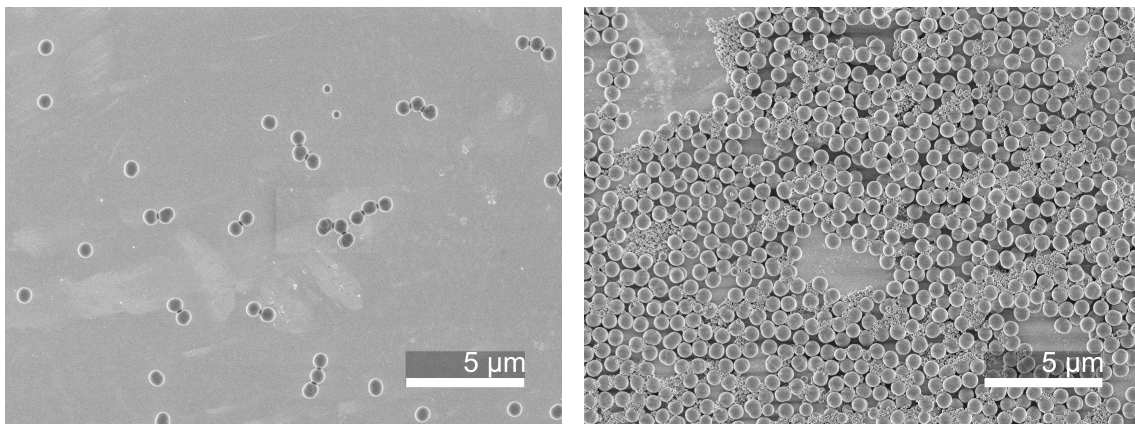
Abbildung 4.6: Zeitabhängige Konzentrationsprofile des gelösten, aktiven Monomers im *batch*-Verfahren nach LaMer und Dinegar^[181] (rot) und *semi-batch*-Verfahren nach Park *et al.*^[143] (blau).

der Konzentrationsanstieg eines (teil)hydrolysierten Monomers (aktives Monomer) langsamer statt (Abb. 4.6).^[143] Eine kritische Konzentration c_k , während der die Keimbildung stattfindet, wird später erreicht und es bilden sich vergleichsweise wenig Partikelkeime. Die Keimbildungsphase verkürzt sich. Der anschließende Konzentrationsabfall ist durch die kontinuierliche Zufuhr weiteren Monomers verlangsamt. Unterhalb von c_k findet keine Keimbildung statt und gebildete aktive Monomere werden kontinuierlich im Wachstumsprozess verbraucht (freies Wachstum). Dieser Prozess ist qualitativ mit einem *Seeded Growth*-Verfahren vergleichbar, in dem eine

geringe initiale TEOS-Menge in Kombination mit einer großen TEOS-Menge, die im zweiten Schritt zugeführt wird, zu großen Partikeln führt. Der genaue Verlauf der Konzentrationsprofile (Abb. 4.6) ist durch die Reaktionsbedingungen kontrollierbar, wobei die TEOS-Dosierung ein einfaches Instrument zur Modulation von Keimbildung und freier Wachstumsphase bietet.

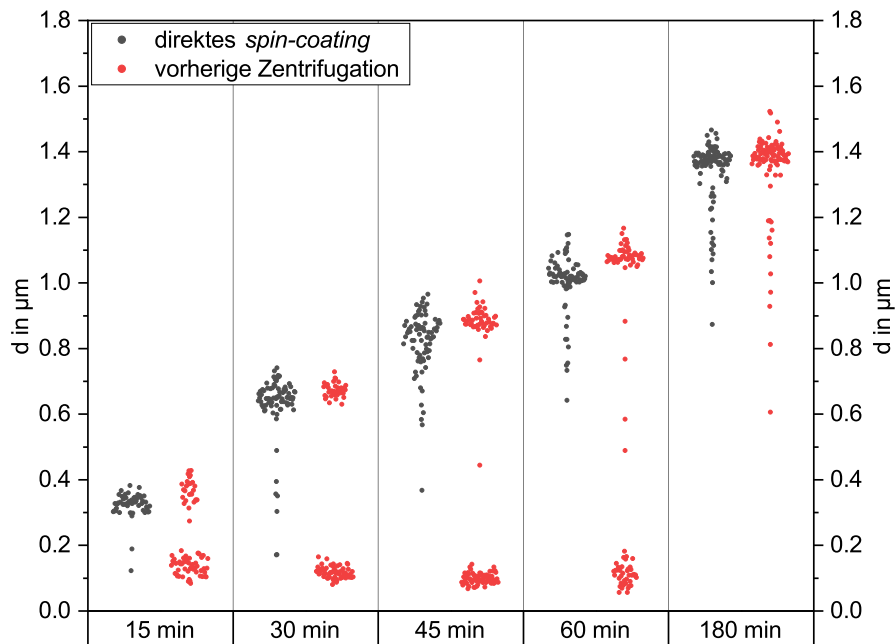
Aufgrund der kontinuierlichen TEOS-Zugabe ist die Partikelsuspension übersättigt, sodass bei der *in situ*-Größenanalyse eine spezielle Vorgehensweise während der Probenpräparation erforderlich ist. Nach der Probenentnahme muss das Wachstum durch sofortiges *Quenching* gestoppt werden. Dies erfolgte bei den bisherigen DLS-Untersuchungen durch die starke Verdünnung mit Ethanol. Da im Größenbereich $>1\ \mu\text{m}$ keine DLS-Untersuchung möglich war, wurden die Partikelgrößen mittels REM bestimmt. Die Probenpräparation erfolgte durch direktes *spin-coating* der Partikelsuspension auf einem Si-Wafer. Durch die Entfernung des Lösungsmittels wurde das Wachstum binnen Sekunden gestoppt.

Anhand einer Synthese von Maisch^[1] (1-Butanol/*iso*-Propanol 5:2 (v/v), 1.3 M NH_3 , 3.1 M H_2O , 133.2 mmol TEOS mit $133\ \text{mmol h}^{-1}$, **P3**) wurden in dieser Arbeit zwei Präparationsmethoden miteinander verglichen. Für diese Untersuchung wurde zu vier Zeitpunkten während der TEOS-Zugabe ($t = 15, 30, 45, 60\ \text{min}$) und nach 3 h eine Probe (1 Tropfen Partikelsuspension) via *spin-coating* präpariert (Abb. 4.7a) und eine zweite Probe (2 mL Partikelsuspension) vorher 3 min zentrifugiert, der Niederschlag resuspendiert und anschließend via *spin-coating* präpariert (Abb. 4.7b). Die REM-Aufnahmen und die Auswertung der Partikeldurchmesser zeigen bis 60 min Reaktionszeit in der zentrifugierten Probe ca. 100 nm große Partikel neben der stetig wachsenden Spezies (Abb. 4.7b,c). Diese kleineren Partikel entstehen als Folge der hohen TEOS-Konzentration. Da die Reaktion nicht gestoppt wurde, führt die während der Zentrifugation stattfindende TEOS-Hydrolyse zu einem Konzentrationsanstieg (teil)hydrolysierter Monomere und wiederum zu einer erneuten Keimbildung. Nach 3 h Reaktionszeit bzw. 2 h nach Ende der TEOS-Zugabe wurden keine 100 nm großen Partikel gebildet, da die Gleichgewichtskonzentration c_{eq} erreicht war. Bailey und Mecartney^[190] detektierten in Transmissionselektronenmikroskop-Analysen (TEM) ebenfalls eine zweite, wenige Nanometer große Partikelspezies, die in Cryo-TEM-Analysen bei sofortigem Einfrieren der Lösung nicht beobachtet werden konnte. Sie schlussfolgerten, dass hydrolysierte Monomere polymerisieren und sich durch zunehmendes Wachstum und Quervernetzung unlösliche Keime bilden, sofern die Monomere und löslichen Polymere nicht an bestehende Partikel kondensie-



(a) direktes *spin-coating* (30 min)

(b) vorherige Zentrifugation (30 min)



(c) statistische Auswertung der Partikelgröße

Abbildung 4.7: REM-Aufnahme der Partikel **P3** nach 30 min Reaktionszeit (a) nach direktem *spin-coating* und (b) nach vorheriger Zentrifugation mit (c) statistischer Auswertung der Partikelgröße d . Probenentnahme zu verschiedenen Zeitpunkten mit Präparation ohne Aufarbeitung (schwarze Datenpunkte) und nach Zentrifugation (rote Datenpunkte). REM-Bedingungen: 5 000 \times , 1.0 kV, SE(U)

ren. Im hier gezeigten Beispiel **P3** ist dieser unerwünschte Wachstumsprozess durch die Phasentrennung während Zentrifugation nicht mehr möglich und es kommt zur Keimbildung im Zentrifugat. Der Vergleich beider Proben, die nach 30 min aus demselben Reaktionsgemisch entnommen wurden, zeigt deutlich unförmigere Partikel bei direktem *spin-coating* (Abb. 4.7a), wohingegen die Partikel der zentrifugierten Probe sphärisch und glatt sind (Abb. 4.7b). Die ungleichmäßige Form der Partikel ist ein Indiz für den Aggregation-Mechanismus, während dem größere Strukturen koagulieren. Die bereits diskutierte Übersättigung ermöglicht in der zentrifugierten Probe den Ausgleich dieser Unebenheiten, wobei hier der Monomer-Addition-Mechanismus anzunehmen ist.

Ein Partikelwachstumsprozess unter anderen Reaktionsbedingungen (1-Butanol/*iso*-Propanol 5:1 (v/v), 1.4 M NH₃, 3.2 M H₂O, 133.2 mmol TEOS, 55 mmol h⁻¹, **P4**) wurde *in situ* mittels REM verfolgt. Besonderes Charakteristikum ist der hohe 1-Butanol-Anteil und die kleine TEOS-Zugaberate. Zur Vermeidung extremer Konzentrationsgradienten, die durch das Eintropfen des TEOS lokal entstehen können, wurde die TEOS-Lösung im Verhältnis 1:1 (v/v) mit *iso*-Propanol verdünnt. Die vollständige Zugabe dieser Lösung nahm somit 144 min in Anspruch.

Die Partikelgröße folgt mit zunehmender Reaktionszeit qualitativ dem Verlauf, der ebenfalls bei der DLS-Untersuchung des *Seeded Growth*-Experiment beobachtet wurde und der auch an anderer Stelle in der Literatur für *semi-batch*-Prozesse beschrieben wurde (Abb. 4.8).^[1,149] Besonders hervorgehoben werden soll die Beobachtung, dass nach Ende der TEOS-Zugabe der Partikeldurchmesser mit ca. 1.4 µm erst 86 % des finalen Partikeldurchmessers von 1.620 µm erreicht hat. Wird dies auf das Partikelvolumen bezogen, das den gesamten Reaktionsfortschritt repräsentiert, entspricht das 65 %. Trotz der langsamen TEOS-Zugabe liegen folglich am Ende der TEOS-Zugabe näherungsweise 35 % der Si-Spezies unverändert als TEOS oder als (teil)hydrolysierte Spezies (Monomere bis gelöste Polymere) vor. Diese Beobachtung ist konsistent mit den Beobachtungen von Han *et al.*, die als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt die Bildung monoanionischen Spezies (EtO)₃SiO⁻ annehmen.^[189] Nach der Keimbildungsphase reagieren hydrolysierte Spezies folglich rasch in der Kondensation ab. Im *semi-batch*-Verfahren kommt es dabei nicht zu einer Akkumulation und erneuter Keimbildung.

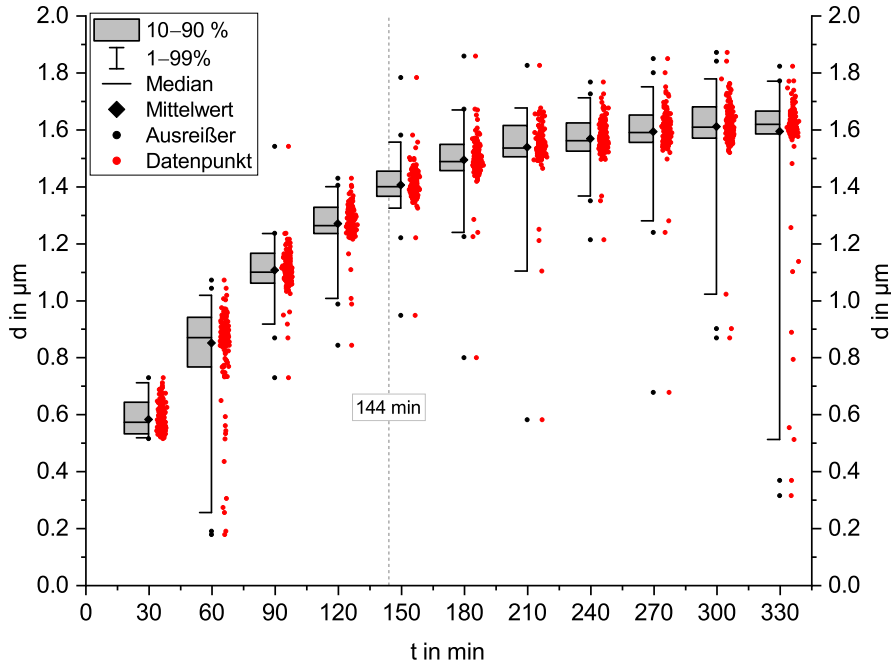


Abbildung 4.8: *In situ*-Analyse der Partikelgröße d von **P4** mittels REM.

4.2.3 Variation der TEOS-Dosierung

Ausgehend von den im vorherigen Abschnitt diskutierten Partikeln **P4** wurde zusätzlich die Abhängigkeit der Partikelgröße von der TEOS-Dosierung untersucht. Dem Reaktionssystem (1-Butanol/*iso*-Propanol 5:1 (v/v), 1.4 M NH_3 , 3.2 M H_2O) wurde 133.2 mmol TEOS zugegeben. Neben dem ursprünglichen Ansatz **P4** wurden zusätzlich Dosierungen zwischen 33 mmol h^{-1} und 104 mmol h^{-1} (**P5**, **P6**, **P7** und **P8**) gewählt (Tab. 4.3). In allen Experimenten wurden mit *iso*-Propanol verdünnte TEOS-Lösungen verwendet.

Qualitativ ist mit abnehmender TEOS-Zugaberate eine Zunahme des finalen Partikeldurchmessers zu beobachten (Tab. 4.3). Aus dieser Beobachtung folgt, dass die Anzahl gebildeter Keime ebenfalls mit abnehmender Zugaberate sinkt. Der niedrigeren Keimzahl steht anschließend eine größere TEOS-Menge pro Keim zur Verfügung, sodass ein stärkeres Wachstum jedes Keims möglich ist. Nach Leubner^[182,205] ist die Anzahl Keime/Partikel N_P proportional zur Zugaberate v der keimbildenden Spezies:

$$N_P \propto v \quad (4.10)$$

Tabelle 4.3: TEOS-Dosierung und Auswertung der Partikelgrößen von **P4**, **P5**, **P6**, **P7** und **P8** mittels REM. Reaktionsbedingungen: 1-BuOH/*iso*-PrOH 5:1 (v/v), 1.4 M NH₃, 3.2 M H₂O, 133.2 mmol TEOS (Lösungen in *iso*-PrOH)

	TEOS-Lsg.	$v(\text{TEOS})$	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$
P5	67 v%	104 mmol h ⁻¹	1.209	1.06
P6	67 v%	89 mmol h ⁻¹	1.351	1.07
P7	67 v%	74 mmol h ⁻¹	1.499	1.06
P4	50 v%	55 mmol h ⁻¹	1.620	1.05
P8	50 v%	33 mmol h ⁻¹	2.016	1.07

Gleichzeitig sind die Partikelzahl N_P und der finale Partikeldurchmesser d mit der SiO₂-Stoffmenge n_{SiO_2} und ihrem molaren Volumen V_m verknüpft:

$$N_P \cdot \frac{1}{6} \pi d^3 = n_{\text{SiO}_2} \cdot V_m \quad (4.11)$$

Daraus ergibt sich eine Proportionalität zwischen N_P und d :

$$d \propto N_P^{-\frac{1}{3}} \quad (4.12)$$

Kombiniert mit Gl. 4.10 folgt:

$$d \propto v^{-\frac{1}{3}} \quad (4.13)$$

In einer doppelt logarithmischen Auftragung von d gegen v ist demnach ein linearer Zusammenhang mit der Steigung $-\frac{1}{3}$ zu erwarten. Nozawa *et al.* bestätigten dies experimentell für die *semi-batch*-Synthese von Silica-Partikeln.^[149] Sie schlussfolgerten aus allen experimentellen Daten, dass die Kondensation diffusionskontrolliert sei (langsamer Transport, schnelle Reaktion). Dem entgegen stehen Untersuchungen von van Blaaderen *et al.*^[141] und weiteren Arbeitsgruppen,^[152,191,202] die von einem reaktionskontrollierten Schritt ausgehen (schneller Transport, langsame Reaktion). Die experimentellen Daten dieser Arbeit erlauben keine Aussage hinsichtlich der geschwindigkeitsbestimmenden Schritte. Nach Leubner besteht der proportionale Zusammenhang nach Gl. 4.13 jedoch unabhängig davon.^[205] Folglich zeigen die Durchmesser der Partikel **P4**, **P5**, **P6**, **P7** und **P8** in der doppelt logarithmischen Auftragung von d_{50} gegen v einen linearen Zusammenhang. Die experimentellen Daten werden gut durch eine Ausgleichsfunktion der Form $y = a \cdot x^b$ repräsentiert, mit $y = d$ und $x = v$ (Abb. 4.9). Der Exponent b der Ausgleichsfunktion beträgt -0.41 ± 0.02 und stimmt nicht mit dem zu erwartenden Wert von -0.33

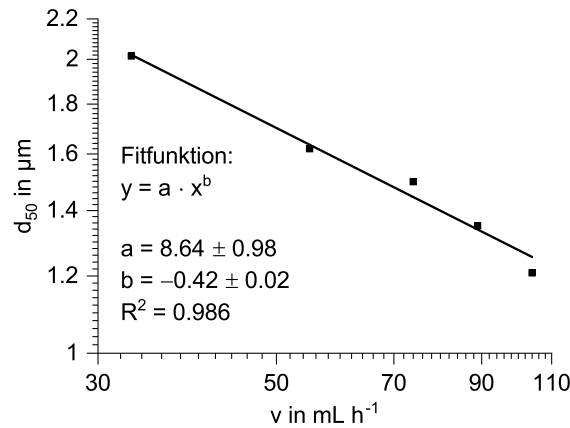


Abbildung 4.9: Graphische Auswertung der Abhängigkeit zwischen d_{50} und v von **P4**, **P5**, **P6**, **P7** und **P8** mit Ausgleichsfunktion.

und dem Wert von Nozawa *et al.* von -0.32 überein.^[149] Als Ursache müssen neben den mathematischen Unsicherheiten der Ausgleichsfunktion auch die Reaktionsbedingungen dieser Arbeit in Betracht gezogen werden. Während Nozawa *et al.*^[149] die Partikelsynthese in Ethanol mit einer TEOS-Dosierung zwischen $19 \mu\text{mol h}^{-1}$ und 38mmol h^{-1} durchführten, wurden die hier gezeigten Ergebnisse in einer Mischung höherer Alkohole und mit deutlich schnellerer Zugaberate ($33\text{--}104 \text{mmol h}^{-1}$) erhalten. Dennoch ist durch die Ausgleichsfunktion eine Vorhersage der finalen Partikeldurchmesser zwischen $1.2 \mu\text{m}$ und $2.0 \mu\text{m}$ bei variabler TEOS-Dosierung plausibel möglich.

Auch in einem zweiten Reaktionssystem mit höherem *iso*-Propanol-Anteil (1-Butanol/*iso*-Propanol 2:1 (v/v), 1.4 M NH_3 , 3.2 M H_2O , 133 mmol TEOS), das in dieser Arbeit bereits für die Untersuchung des *Seeded Growth*-Verfahrens verwendet wurde, konnte eine Zunahme des Partikeldurchmessers mit abnehmender TEOS-Dosierrate beobachtet werden (Tab. 4.4). Die Synthese von **P9** mit $v = 111 \text{mmol h}^{-1}$ führte zu

Tabelle 4.4: TEOS-Dosierung und Auswertung der Partikelgrößen von **P2e**, **P9** und **P10** mittels REM. Reaktionsbedingungen: 1-BuOH/*iso*-PrOH 2:1 (v/v), 1.4 M NH_3 , 3.2 M H_2O , 133.2 mmol TEOS (ggf. Lösung in *iso*-PrOH)

	TEOS-Lsg.	v	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$
P2e	100 v%	∞	0.595	1.07
P9	100 v%	111mmol h^{-1}	1.116	1.07
P10	67 v%	74mmol h^{-1}	1.555	1.06

1.116 μm großen Partikeln. Durch eine langsamere TEOS-Zugabe war im Fall von **P10** eine Partikelgröße von 1.555 μm zugänglich (Tab. 4.4). Das *batch*-Experiment **P2e**, in dem die gesamte TEOS-Menge ohne Dosierung zugegeben wurde, kann in der Beschreibung als *semi-batch*-Experiment idealisiert mit unendlich hoher Zugaberate dargestellt werden. Tatsächlich ist durch die Injektion der TEOS-Menge in der Praxis eine endliche Zugaberate anzunehmen. Der Vergleich zwischen **P2e** und **P10** zeigt eine mögliche Vergrößerung des Partikeldurchmessers um den Faktor 2.6. Bezogen auf jeden einzelnen Partikel bestehen diese im *semi-batch*-Experiment aus der bis zu 17.9-fachen TEOS-Menge.

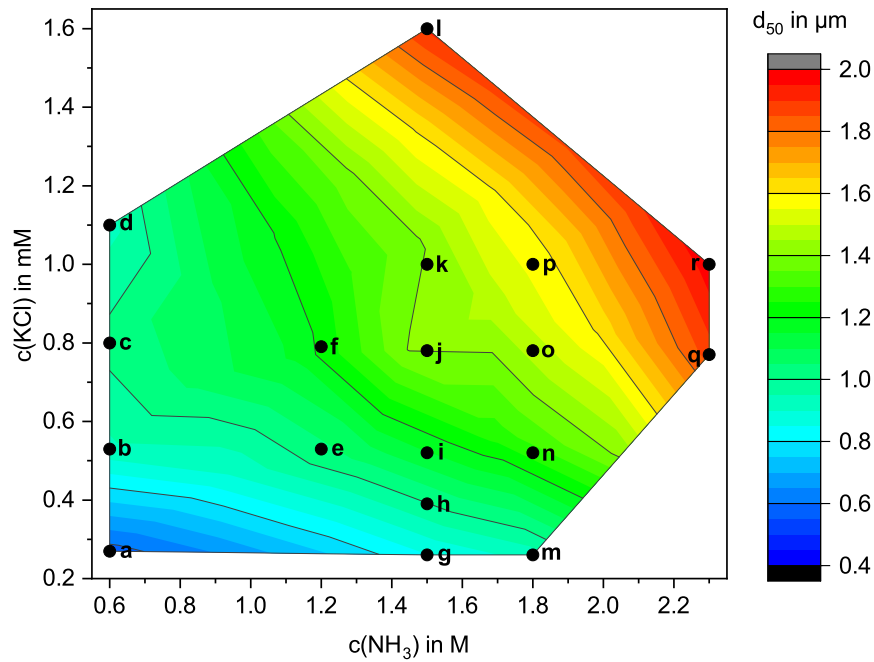
4.3 Partikelwachstum in Ethanol mit zusätzlichen Elektrolyten

Mit der Verwendung von TEOS in Ethanol waren Stöber *et al.* in der Lage, im optimalen Konzentrationsverhältnis von Ammoniak und Wasser 900 nm große Partikel herzustellen.^[45] Reaktionen bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$,^[206] *Seeded-Growth*-Verfahren,^[202] und *semi-batch*-Synthesen^[149] machten dennoch Mikrometer große Partikel zugänglich. Chen *et al.* beobachteten, dass die Zugabe von Natriumchlorid während eines *Seeded Growth*-Experiments eine zweite Keimbildungsphase unterdrückt.^[202] Sie schlussfolgerten, dass die Absenkung des ζ -Potenzials durch Natrium-Kationen die Diffusion kolloidal instabiler Spezies zur Partikeloberfläche erleichtert. Nakabayashi *et al.* kombinierten einen *semi-batch*-Ansatz mit der Zugabe von Kaliumchlorid und ermöglichten auf diese Weise bis zu 7 μm große Partikel.^[152]

Innerhalb dieses Abschnitts wird auf der Grundlage der Synthesevorschrift von Cong *et al.*^[153] eine systematische Untersuchung der Partikeldurchmesser in Abhängigkeit von der Kaliumchlorid- und Ammoniak-Konzentration beschrieben. Außerdem wird der Einfluss aller Alkalimetallchloride von Lithiumchlorid bis Caesiumchlorid in Abhängigkeit ihrer Konzentration betrachtet.

4.3.1 Variation von Ammoniak- und Elektrolytkonzentration

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Partikelsynthesen mit variabler Ammoniak- (0.6–2.3 M) und Kaliumchlorid-Konzentration (0.3–1.6 mM) durchgeführt (Abb. 4.10).



	$c(\text{NH}_3)$	$c(\text{H}_2\text{O})$	$c(\text{KCl})$	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$
P11a	0.6 M	6.4 M	0.3 mM	0.566 μm	1.14
P11b	0.6 M	6.4 M	0.5 mM	0.962 μm	1.10
P11c	0.6 M	6.4 M	0.8 mM	1.033 μm	1.09
P11d	0.6 M	6.4 M	1.1 mM	0.914 μm	1.13
P11e	1.2 M	6.3 M	0.5 mM	0.989 μm	1.11
P11f	1.2 M	6.3 M	0.8 mM	1.203 μm	1.07
P11g	1.5 M	6.3 M	0.3 mM	0.771 μm	1.12
P11h	1.5 M	6.3 M	0.4 mM	1.358 μm	1.08
P11i	1.5 M	6.3 M	0.5 mM	1.013 μm	1.09
P11j	1.5 M	6.3 M	0.8 mM	1.513 μm	1.04
P11k	1.5 M	6.3 M	1.0 mM	1.366 μm	1.11
P11l	1.5 M	6.3 M	1.6 mM	1.918 μm	1.03
P11m	1.8 M	6.2 M	0.3 mM	0.910 μm	1.12
P11n	1.8 M	6.2 M	0.5 mM	1.285 μm	1.09
P11o	1.8 M	6.2 M	0.8 mM	1.439 μm	1.06
P11p	1.8 M	6.2 M	1.0 mM	1.533 μm	1.04
P11q	2.3 M	6.2 M	0.8 mM	1.895 μm	1.06
P11r	2.3 M	6.2 M	1.0 mM	1.978 μm	1.04

Abbildung 4.10: Auswertung der Partikelgrößen d_{50} von **P11a-r** in Abhängigkeit von der NH_3 - und KCl-Konzentration. Reaktionsbedingungen: EtOH, 19.6 mmol TEOS (11.6 v% in EtOH), $v(\text{TEOS}) = 4.6 \text{ mmol h}^{-1}$

Die Wasser-Konzentration wurde zwischen 6.2 M und 6.4 M konstant gehalten. Allen Mischungen wurde 19.6 mmol TEOS in Form einer ethanolischen Lösung (11.6 v%) mit 4.6 mmol h^{-1} zugegeben.

Bei konstanter Ammoniak-Konzentration (1.5 M) führte eine Erhöhung der Kaliumchlorid-Konzentration von 0.3 mM auf 1.6 mM zu steigenden Partikeldurchmessern von $0.771 \mu\text{m}$ auf $1.918 \mu\text{m}$ (**P11g,j,l**, Abb. 4.11). Dieser Effekt kann auf die Adsorption von Kalium-Ionen an die negativ geladene Partikeloberfläche zurückgeführt werden. Das dadurch gesenkte ζ -Potenzial begünstigt im Frühstadium die Koagulation kolloidal instabiler Spezies und führt zu einer Verringerung der Keimzahl. In der späteren Wachstumsphase konnte eine bevorzugte Kondensation kolloidal instabiler Spezies an der Partikeloberfläche nachgewiesen werden.^[141,142,152,191,202] Beide Effekte sind eine mögliche Erklärung für die zunehmenden Partikeldurchmesser. Mit steigender Kaliumchlorid-Konzentration verstärkt sich dieser Effekt, solange eine kritische Konzentration nicht überschritten wird, ab der es zu einer unkontrollierten Koagulation sämtlicher Partikel kommt.

Bei einer konstanten Kaliumchlorid-Konzentration (0.8 mM KCl) ist mit steigender Ammoniak-Konzentration von 0.6 M auf 2.3 M ebenfalls eine Zunahme des Partikeldurchmessers von $1.033 \mu\text{m}$ auf $1.895 \mu\text{m}$ zu beobachten (**P11c,j,q**, Abb. 4.12). Eine zunehmende Ammoniak-Konzentration führt hier, analog zu Synthesen ohne zusätzliche Elektrolyte, zu steigenden Partikeldurchmessern. Andere Kombinationen von Kaliumchlorid- und Ammoniak-Konzentration, die für diese Arbeit durchgeführt wurden, werden in Form einer *Heatmap* zusammengefasst, in der die Partikelgröße in Farbabstufungen codiert ist (Abb. 4.10). Die bisher diskutierten Effekte von Kaliumchlorid und Ammoniak finden sich über alle Konzentrationsbereiche wieder. Be-

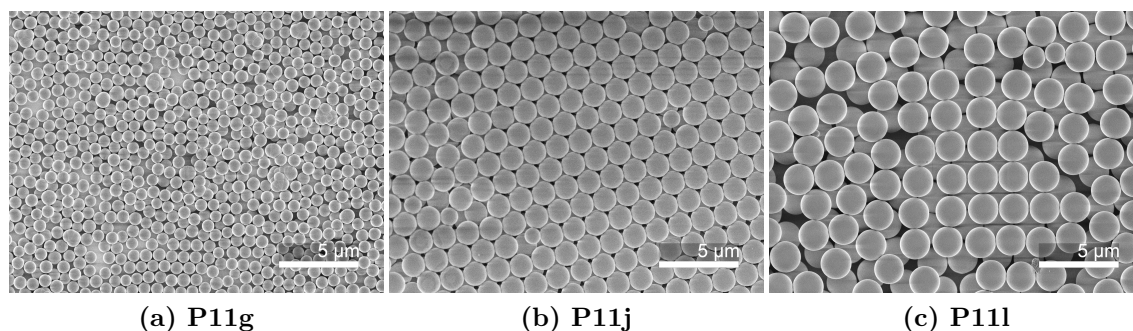


Abbildung 4.11: REM-Aufnahmen der Partikel **P11g** (0.3 mM KCl), **P11j** (0.8 mM KCl) und **P11l** (1.6 mM KCl). Reaktionsbedingungen: EtOH, 1.5 M NH_3 , 6.2–6.4 M H_2O , 19.6 mmol TEOS (11.6 v% in EtOH), $v(\text{TEOS}) = 4.6 \text{ mmol h}^{-1}$; REM-Bedingungen: 5 000 \times , 1.0 kV, SE(U)

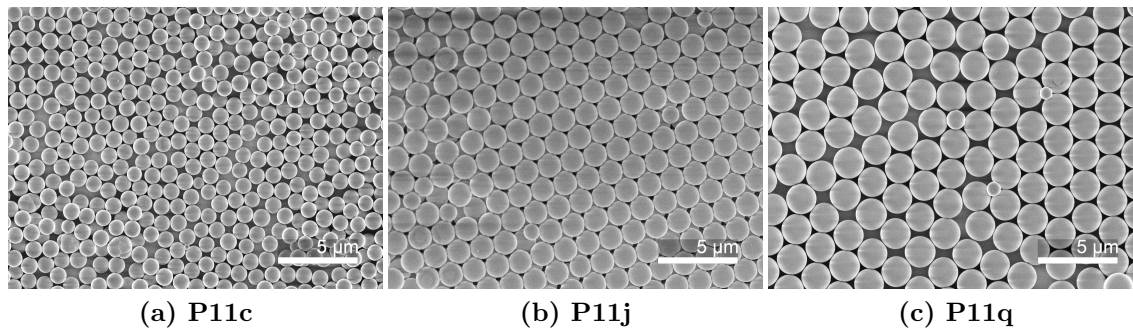


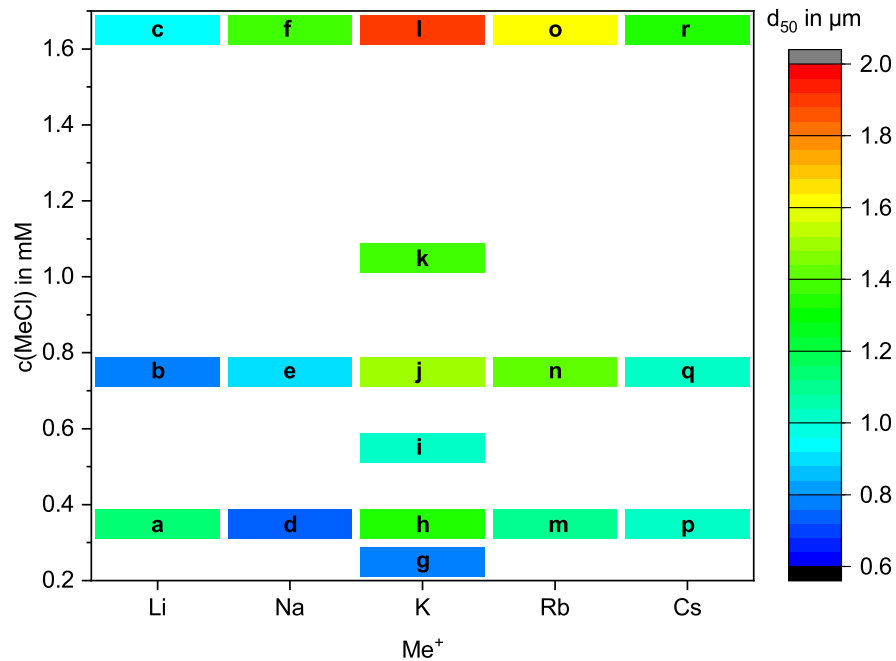
Abbildung 4.12: REM-Aufnahmen der Partikel **P11c** (0.6 M NH_3), **P11j** (1.5 M NH_3) und **P11q** (2.3 M NH_3). Reaktionsbedingungen: EtOH, 6.2–6.4 M H_2O , 0.8 mM KCl, 19.6 mmol TEOS (11.6 v% in EtOH), $v(\text{TEOS}) = 4.6 \text{ mmol h}^{-1}$; REM-Bedingungen: 5 000 \times , 1.0 kV, SE(U)

sonders deutlich wird der synergetische Effekt, sodass die kleinsten Partikel (566 nm, **P11a**) bei niedrigsten Konzentrationen (0.6 M NH_3 , 0.3 mM KCl) und die größten Partikel (1.978 μm , **P11r**) bei höchsten Konzentrationen (2.3 M NH_3 , 1.0 mM KCl) erhalten werden (Abb. 4.10). Partikel im Bereich zwischen 1.0 μm und 1.5 μm können über vielfältige Kombinationsmöglichkeiten erhalten werden.

4.3.2 Variation der Kationen

In einer zweiten Versuchsreihe wurden Partikelsynthesen mit variabler Salzkonzentration (0.4–1.6 mM) auf alle Alkalimetallchloride von Lithium, Natrium, Kalium, Rubidium und Caesium ausgeweitet (Abb. 4.13). Die übrigen Reaktionsparameter waren konstant (1.5 M NH_3 , 6.3 M H_2O , 19.6 mmol TEOS in ethanolischer Lösung (11.6 v%), Dosierung mit 4.6 mmol h^{-1}).

Bei einer Salzkonzentration von 1.6 M nahmen die Partikeldurchmesser in der Reihe $\text{LiCl} < \text{NaCl} < \text{KCl}$ von 0.93 μm auf 1.92 μm zu (**P12c,f,l**, Abb. 4.14). Der gleiche Trend wurde ebenfalls von Nagao *et al.*^[142] und Nakabayashi *et al.*^[152] beschrieben. Er steht im Einklang mit den ζ -Potenzialen, die während des Partikelwachstums und bei verschiedenen Salzkonzentrationen gemessen wurden. Demnach sinkt der Betrag des ζ -Potenzials von Li^+ nach K^+ und mit steigender Salzkonzentration.^[142] Viele Autoren setzen die Reihe für RbCl und CsCl logisch fort und beschreiben die stärkste Affinität zwischen der Silica-Oberfläche und Cs^+ , gepaart mit einem kleineren ζ -Potenzial und einer schrumpfenden elektrochemischen Doppelschicht.^[144,207–211] Der daher erwartete weitere Anstieg der Partikeldurchmesser in Gegenwart von RbCl



	Me ⁺	c(MeCl)	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$
P12a	Li ⁺	0.4 mM	1.151 μm	1.06
P12b	Li ⁺	0.8 mM	0.794 μm	1.13
P12c	Li ⁺	1.6 mM	0.928 μm	1.10
P12d	Na ⁺	0.4 mM	0.730 μm	1.14
P12e	Na ⁺	0.8 mM	0.913 μm	1.11
P12f	Na ⁺	1.6 mM	1.382 μm	1.05
P12g	K ⁺	0.3 mM	0.771 μm	1.12
P12h	K ⁺	0.4 mM	1.358 μm	1.08
P12i	K ⁺	0.5 mM	1.013 μm	1.09
P12j	K ⁺	0.8 mM	1.513 μm	1.04
P12k	K ⁺	1.0 mM	1.366 μm	1.11
P12l	K ⁺	1.6 mM	1.918 μm	1.03
P12m	Rb ⁺	0.4 mM	1.112 μm	1.08
P12n	Rb ⁺	0.8 mM	1.420 μm	1.05
P12o	Rb ⁺	1.6 mM	1.628 μm	1.04
P12p	Cs ⁺	0.4 mM	1.039 μm	1.07
P12q	Cs ⁺	0.8 mM	1.039 μm	1.05
P12r	Cs ⁺	1.6 mM	1.329 μm	1.04

Abbildung 4.13: Auswertung der finalen Partikelgrößen d_{50} von **P12a–r** in Abhängigkeit von der Alkalimetallchlorid-Konzentration und dem Kation. Reaktionsbedingungen: EtOH, 1.5 M NH_3 , 6.3 M H_2O , 19.6 mmol TEOS (11.6 v% in EtOH), $v(\text{TEOS}) = 4.6 \text{ mmol h}^{-1}$

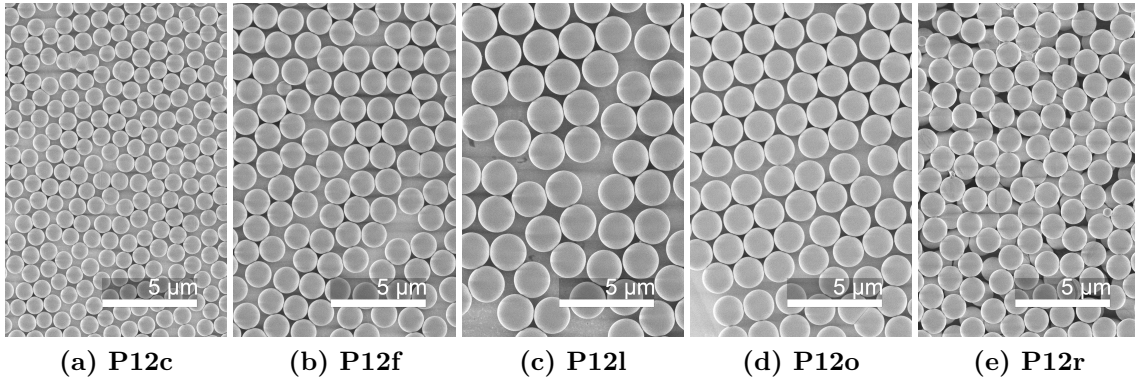


Abbildung 4.14: REM-Aufnahmen der Partikel **P12c** (LiCl), **P12f** (NaCl), **P12l** (KCl), **P12o** (RbCl) und **P12r** (CsCl). Reaktionsbedingungen: EtOH, 1.5 M NH₃, 6.3 M H₂O, 1.6 mM MeCl, 19.6 mmol TEOS (11.6 v% in EtOH), $v(\text{TEOS}) = 4.6 \text{ mmol h}^{-1}$; REM-Bedingungen: 5 000 \times , 1.0 kV, SE(U)

und CsCl wurde jedoch unter den Bedingungen des Stöber-Prozesses bisher experimentell nicht belegt. Stattdessen zeigen die experimentellen Daten dieser Arbeit sehr deutlich einen sinkenden Partikeldurchmesser von 1.918 μm auf 1.329 μm in der Reihe $\text{KCl} > \text{RbCl} > \text{CsCl}$ (**P12l,o,r**, Abb. 4.14). Hinweise auf ein anomales Verhalten von Cs⁺ geben Allen und Matijeivić im Kontext der Konzentrations- und pH-Wert abhängigen Koagulation von kolloidalem Silica.^[212] Kosmulski *et al.* zeigten außerdem einen Vorzeichenwechsel des ζ -Potenzials in Ethanol für 800 nm Partikel bei geringen Konzentrationen CsCl.^[213] Eine Erklärung für die hier beobachtete Abnahme der Partikelgröße in der Reihe von KCl nach CsCl stellten Morag *et al.* vor.^[214] Sie beobachteten eine zunehmende Verdrängung von Cs⁺ von der Silica-Oberfläche mit steigendem pH-Wert, während dieser Effekt bei Na⁺ und Li⁺ ausblieb. Ursache ist die zunehmende Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen deprotonierten Silanolen und Wasser mit steigendem pH-Wert. Die Anlagerung der kosmotropen (strukturbildenden) Kationen Na⁺ und Li⁺, die zur Ausbildung einer geordneten Hydrathülle neigen, wird dadurch nicht gestört.^[214,215] Die Autoren gehen davon aus, dass das Aufbrechen der Wasserstoffbrückenbindungen durch das chaotrope (strukturstörende) Cs⁺ hingegen energetisch nachteilig ist, da die Cs-Kationen nur eine geringe Neigung zur Ausbildung einer Hydrathülle haben.^[214]

Die gleichzeitige graphische Darstellung der Partikelgröße in Abhängigkeit von der Salzkonzentration und dem Kation hebt den ausgeprägten Kationen-Effekt bei hoher Salzkonzentration und den ausgeprägten Konzentrationseffekt in Gegenwart von Kaliumchlorid hervor (Abb. 4.13). Die Partikelgröße zeigt bei niedriger Salzkonzentration nur eine geringe Abhängigkeit vom Kation, da die Effekte durch Adsorption

an der Partikeloberfläche gering sind und die Partikelgröße durch andere Reaktionsparameter dominiert wird. Ebenso wirkt sich eine Konzentrationsänderung von LiCl und CsCl nur schwach aus, da Li^+ aufgrund seiner sehr großen Hydratationsenthalpie und Cs^+ aufgrund seiner sehr kleinen Hydratationsenthalpie den geringsten Einfluss auf die elektrochemischen Potenziale haben. Die Partikelgröße wird somit auch hier durch andere Reaktionsparameter dominiert.

4.4 Partikeleigenschaften

Die chemische Struktur der Partikel, die in diesem Kapitel aufgeführt wurden, wird im Folgenden durch DRIFT-Spektroskopie, ^{13}C - und ^{29}Si -Festkörper-NMR-Spektroskopie sowie Elementaranalyse diskutiert. Die Partikel **P7** ($d_{50} = 1.499 \mu\text{m}$) und **P8** ($d_{50} = 2.093 \mu\text{m}$) stehen stellvertretend für die Gruppe der in 1-Butanol/*iso*-Propanol synthetisierten Partikel. **P11j** ($d_{50} = 1.513 \mu\text{m}$) wird stellvertretend für die Gruppe der in Ethanol in Gegenwart von Kaliumchlorid synthetisierten Partikel analysiert.

In den DRIFT-Spektren sind für alle Partikel einheitlich die OH-Streckschwingungen der Silanol-Gruppen, adsorbierten Wassers und Alkohole zu erkennen (Abb. 4.15). Aufgrund der amorphen Partikelstruktur und den zahlreichen Möglichkeiten der Wasser-Adsorption ist der OH-Streckschwingungsbereich zwischen 3700 cm^{-1} und 2500 cm^{-1} sehr breit und intensiv.^[216–218] Die zugehörige Deformationsschwingung des Wassers liegt etwa bei 1630 cm^{-1} (Abb. 4.15).^[217,218] Die wichtigsten Schwingungen des SiO_2 -Gerüsts sind die symmetrischen und asymmetrischen Streckschwingungen der Siloxan-Bindungen um 1170 cm^{-1} , 1060 cm^{-1} und 800 cm^{-1} . Die Streck-schwingung der Silanol-Bindung liegt dazwischen um 960 cm^{-1} .^[216,218,219] Ergänzt werden diese Grundschnwingungen durch Kombinationsschwingungen, die weniger intensiv bei 1970 cm^{-1} und 1870 cm^{-1} im Spektrum zu finden sind (Abb. 4.15).^[218,219] Die Gegenwart der intensiven Silanol-Streckschwingung ist charakteristisch für unvollständig kondensierte Si-Spezies. Streck- und Deformationsschwingungen der Kohlenwasserstoffe sind in den Partikeln **P7** und **P11j** sehr schwach um 2990 cm^{-1} , 2910 cm^{-1} und 1460 cm^{-1} erkennbar (Abb. 4.15). Sie resultieren aus nicht hydrolysierten Alkoxysilanen und adsorbiertem Lösungsmittel aus Synthese und Aufreinigung.^[216,218] Das Spektrum der Partikel **P8** zeigt keine CH-haltigen Rückstände (Abb. 4.15). Aufgrund der wesentlich größeren Partikel ist jedoch auch der Massen-

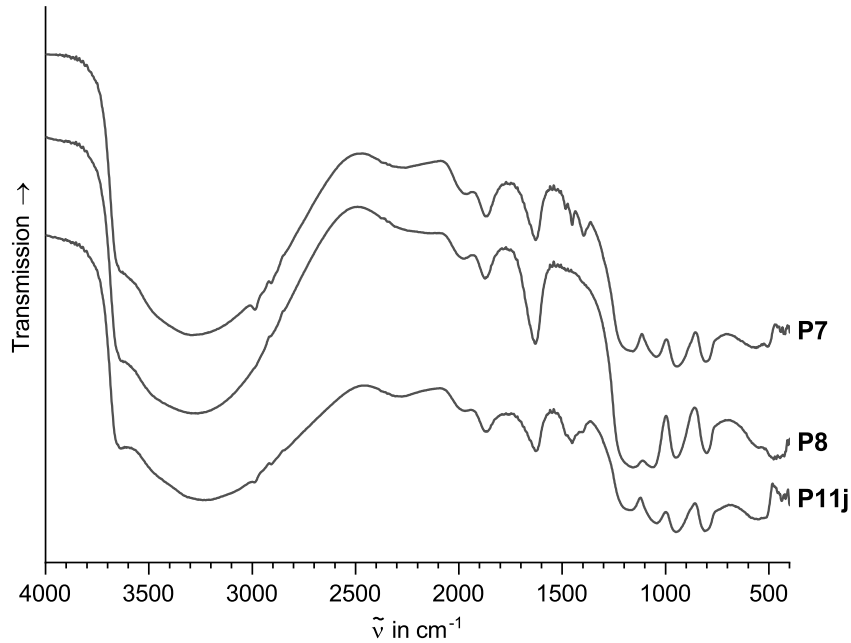


Abbildung 4.15: DRIFT-Spektren der Partikel **P7**, **P8** und **P11j**.

anteil von SiO_2 höher, sodass die entsprechenden Schwingungen von den intensiveren Schwingungen des Silicas überlagert sind.

Die Gegenwart von Kohlenwasserstoffen kann auch über die Elementaranalyse der Partikel **P7** und **P11j** bestätigt werden. Der Massenanteil des Kohlenstoffs beträgt hier 1.82 % bzw. 0.93 %. Eine Unterscheidung zwischen im Partikel verbliebener Alkoxy-Reste und adsorbierten Lösungsmittel-Molekülen ist anhand dieser Daten nicht möglich.

Die Festkörper ^{13}C -NMR-Spektren von **P7** und **P11j** zeigen deutliche Signale, während das Signal-Rausch-Verhältnis im Spektrum von **P8** wesentlich niedriger ist (Abb. 4.16). Alle Spektren wurden mit der gleichen Anzahl Scans aufgenommen. Unter Annahme gleicher Packungsdichten der Festkörper NMR-Proben findet sich auch in den ^{13}C -NMR-Spektren ein Indiz für einen geringeren Gehalt von Kohlenwasserstoffen in **P8**, der auf den größeren Partikeldurchmesser zurückgeführt werden kann. Bei einer chemischen Verschiebung um 60 ppm sind in den Spektren der Partikel **P7** und **P11j** ein breites und ein scharfes Signal zu erkennen (Abb. 4.16). Übereinstimmend mit der Literatur kann das breite Signal den OCH_2 -Gruppen von Alkoxysilanen und das scharfe Signal der OCH_2 -Gruppe eines Alkohols zugeordnet

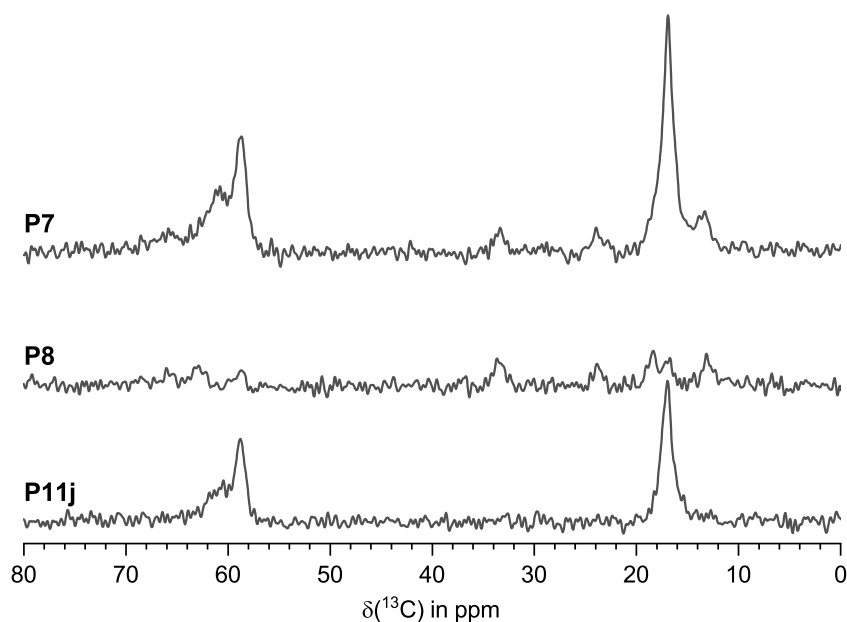


Abbildung 4.16: Festkörper ^{13}C -NMR-Spektren (cp/MAS) der Partikel **P7**, **P8** und **P11j**.

werden.^[220–222] Die zugehörigen CH_3 -Gruppen erzeugen ein Signal um 17 ppm. Im Unterschied zu dem Spektrum der in Ethanol synthetisierten Partikel **P11j** sind in den Spektren der in 1-Butanol/*iso*-Propanol hergestellten Partikel **P7** und **P8** zusätzliche, verbreiterte Signale erkennbar (Abb. 4.16). Das Signal bei 34 ppm erlaubt den Rückschluss auf 1-Butanol (CH_2 -Gruppe). Die zugehörige OCH_2 -Gruppe erzeugt ein Signal um 65 ppm, das ebenfalls schwach erkennbar ist und die CH_3 -Gruppe ein Signal bei 13 ppm. Außerdem kann aus dem Signal bei 24 ppm auf 2-Propanol geschlossen werden (CH_3 -Gruppe). Die zugehörige OCH -Gruppe erzeugt ein Signal bei 63 ppm. Ob es sich hierbei um adsorbierte Lösungsmittel-Moleküle handelt oder um Propoxy- und Butoxy-Gruppen an der Partikeloberfläche kann nicht interpretiert werden.

Aufgrund charakteristischer chemischer Verschiebungsbereiche können die Signale im ^{29}Si -NMR-Spektrum zwischen -90 ppm und -115 ppm den Q-Gruppen² zugeordnet werden. (Abb. 4.17).^[223–225] Es wurden Signale von Q^2 -, Q^3 - und Q^4 -Gruppen erhalten. Aufgrund der durchgeführten Kreuzpolarisation während der Messung ist keine Integration möglich. Qualitativ erzeugen Si-Spezies mit Protonen in räumlicher

²In der Nomenklatur von Siloxan-Verbindungen eine Si-Spezies mit vier Si-O-Bindungen. Ein hochgestellter Index kann zusätzlich die Zahl der Siloxan-Bindungen angeben.

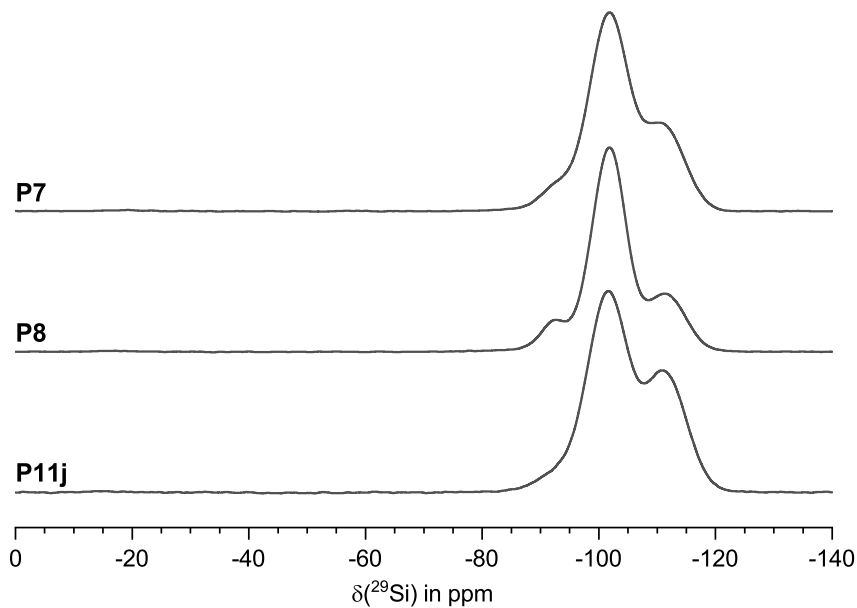


Abbildung 4.17: Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektren (cp/MAS) der Partikel **P7**, **P8** und **P11j**.

Nähe intensivere Signale. Dazu zählen insbesondere die unvollständig kondensierten Q^0 - bis Q^3 -Gruppen, aber auch Q^4 -Gruppen in Nachbarschaft zu unvollständig kondensierten Spezies sowie alle oberflächennahen Spezies. Insofern erlauben die Spektren keine Aussage über die relativen Anteile der einzelnen Q-Gruppen. Jedoch kann die Abwesenheit von Q^0 - und Q^1 -Gruppen nachgewiesen werden und auch der Anteil Q^2 -Gruppen ist gering (Abb. 4.17). Die Partikel **P7**, **P8** und **P11j** bestehen folglich hauptsächlich aus Si-Spezies, die drei oder vier Siloxanbindungen ausbilden.

4.5 Schlussfolgerung

Durch die Verwendung eines Lösungsmittelgemisches von 1-Butanol und *iso*-Propanol konnten überdurchschnittlich große Partikelsaaten im Größenbereich um 550 nm mit geringer Dispersität hergestellt werden. Davon ausgehende *Seeded Growth*-Verfahren ermöglichten Partikeldurchmesser bis zu 1.7 μm . Im gesamten Größenbereich zwischen 0.6 und 1.7 μm gestattet ein mathematischer Zusammenhang zwischen Reaktionsbedingungen und Partikelgröße eine gezielte Synthese und plausible Vorhersagen.

Durch *in situ*-Untersuchungen des Partikelwachstums wurden experimentelle Belege für eine geschwindigkeitsbestimmende TEOS-Hydrolyse gefunden, da nach Ende einer langsamen, kontinuierlichen TEOS-Zugabe ein hoher Anteil unkondensiertes TEOS indirekt nachgewiesen wurde. REM Untersuchungen, die in einem frühen Reaktionsstadium ungleichmäßige Nanopartikel zeigten, stützen die Annahme, dass Aggregationsprozesse supramolekularer Einheiten zur Keimbildung beitragen. Nach einigen Minuten in Gegenwart einer übersättigten TEOS-Lösung wurde eine glatte, sphärische Partikelstruktur beobachtet, die den Wechsel des Wachstumsmechanismus zu einer Monomer-Addition hinweist.

Durch eine kontinuierliche TEOS-Zugabe konnten Partikel zwischen 1.2 und 2.0 μm hergestellt werden. Ein mathematischer Zusammenhang zwischen Zugaberate und Partikeldurchmesser wurde experimentell verifiziert, sodass die Synthese beliebiger Partikelgrößen im Bereich zwischen 1.2 und 2 μm allein durch die Einstellung der TEOS-Dosierung möglich ist. Das Reaktionssystem erlaubt dabei außerordentlich hohe Zugaberaten ohne Einbußen in der Dispersität, sodass alle Wachstumsprozesse innerhalb weniger Stunden abgeschlossen sind.

Durch systematische Untersuchung konnte ein Synergismus von Ammoniak-Konzentration und Kaliumchlorid-Konzentration festgestellt werden, sodass in ethanolischer Lösung aus TEOS 2.0 μm große Partikel synthetisiert werden konnten. Innerhalb der Reihe der Alkalimetallchloride wurde für das Kalium-Kation die größte Konzentrationsabhängigkeit festgestellt. Auf diese Weise ist es in ethanolischer Lösung mit Kaliumchlorid möglich, allein durch Konzentrationsänderungen die Partikelgröße im Bereich zwischen 0.7 und 1.9 μm einzustellen.

V Nichtporöse *High-Surface* Hybrid-Partikel

Die Reaktivität der Partikeloberfläche wird über die Partikelgröße und die Zahl der OH-Gruppen bestimmt. An der Oberfläche wurden anhand von ^{29}Si -NMR-Spektroskopie Q^3 - und Q^2 -Gruppen nachgewiesen (Abb. 5.1).^[224] Silanole an Q^3 -Gruppen sind entweder vicinal oder isoliert (Abb. 5.1), wobei sich vicinale Silanole durch Wasserstoffbrückenbindungen auszeichnen und daher anhand der reduzierten Energie der O–H-Streckschwingung in der IR-Spektroskopie identifiziert werden können.^[167,226] Abhängig von der Partikelmorphologie müssen vicinale Silanole nicht direkt benachbart sein, sondern können sich auch in offenen Ringstrukturen bilden.^[227,228] IR- und NMR-Spektroskopie sind jedoch grundsätzlich nicht oberflächensensitiv und erfassen auch Q^3 - und Q^2 -Gruppen im Partikelinneren.

Für die Reaktivität spielt die Erreichbarkeit der Gruppen eine zentrale Rolle. So sind zwar nahezu alle äußeren Gruppen für Wasser erreichbar, bei einer Oberflächenfunktionalisierung mit einem sterisch anspruchsvollen Silan hingegen gibt es Einschränkungen. Selbst mit Chlor(trimethyl)silan ist es nicht möglich, alle oberflächlichen Gruppen abzusättigen.^[167,224] Die Anzahl Silanole pro Fläche wurde ausführlich von Zhuravlev^[229,230] an zahlreichen Proben untersucht und experimentell mit 4 bis 6 OH nm^{-2} bestimmt. Der Mittelwert von 4.9 OH nm^{-2} wird daher als unabhängig von den Synthesebedingungen angesehen. Thermische Behandlung reduziert die Zahl

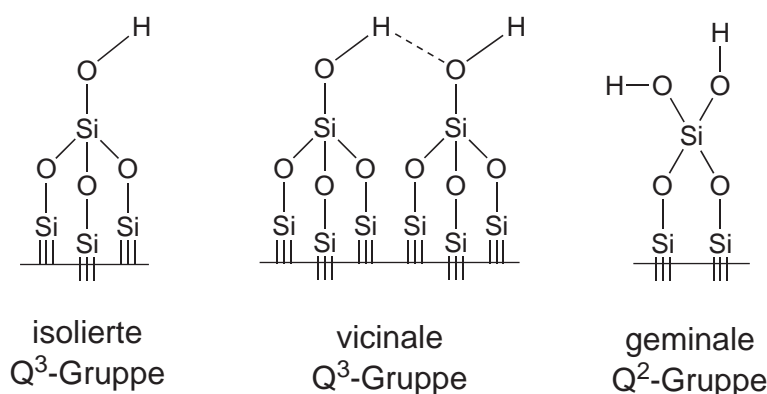


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung isolierter und vicinaler Q^3 -Gruppen sowie einer geminalen Q^2 -Gruppe.

der OH-Gruppen durch Kondensation zweier Silanole auf bis zu 1 OH nm^{-2} ($T > 500 \text{ }^\circ\text{C}$). Bei höheren Temperaturen ($T > 800 \text{ }^\circ\text{C}$) werden Poren geschlossen und das Material verdichtet.^[230–232] Oberhalb von $1200 \text{ }^\circ\text{C}$ existieren keine OH-Gruppen.^[230] Das an der polaren Partikeloberfläche in geordneten Clustern adsorbierte Wasser kann bereits bei $190 \text{ }^\circ\text{C}$ im Vakuum vollständig entfernt werden.^[230,233–235]

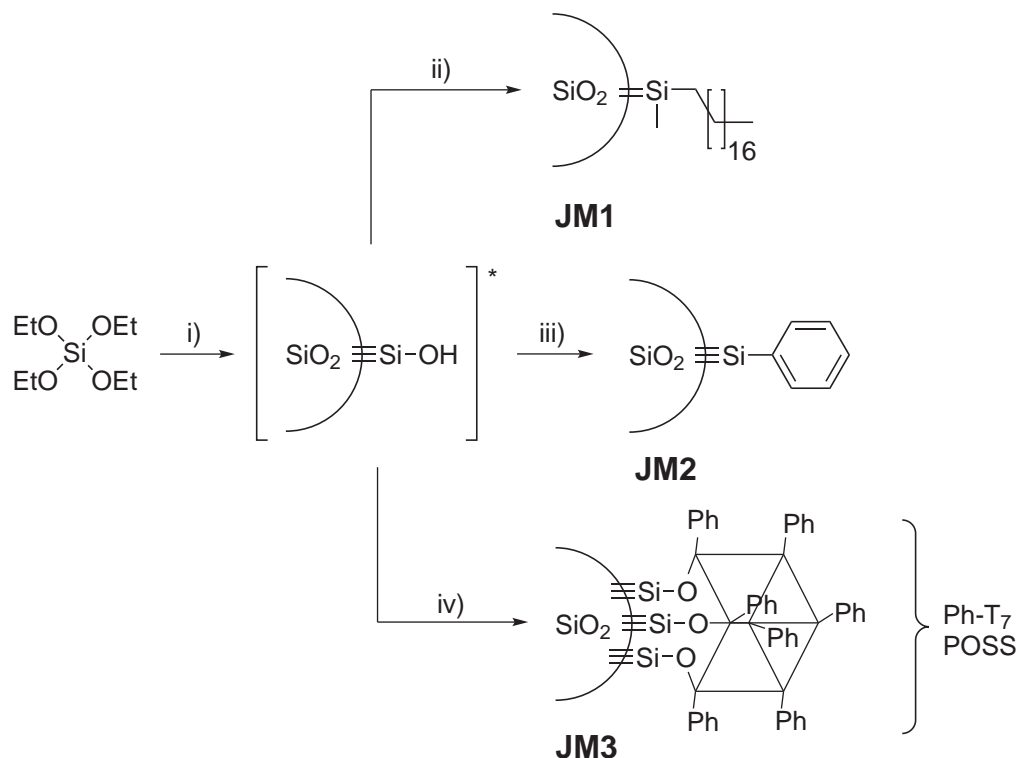
Oberflächenfunktionalisierung

Für die chemische Modifizierung der Oberfläche werden Organosilane bevorzugt, da die Si–O–Si-Bindung gegenüber einer Si–O–C-Bindung thermodynamisch stabiler ist und Organosilane mit vielfältigen Eigenschaften verfügbar sind. Durch die organischen Reste werden die Eigenschaften der späteren hybriden anorganisch-organischen Materialien eingestellt. Neben unpolaren Alkyl-, Allyl- und Phenyl-Resten ist der Einsatz polarer Gruppen wie Aminen, Acrylaten und Epoxiden ebenfalls möglich. Klassische Funktionalisierungsverfahren verlaufen unabhängig von den eingesetzten Silica-Materialien, die vor der Reaktion in einem geeigneten Lösungsmittel suspendiert werden. Sander und Wise synthetisierten C_{18} -Materialien durch die Funktionalisierung vollporöser Silica-Partikel mit Chlor(dimethyl)(octadecyl)silan oder Trichlor(octadecyl)silan. Letzteres bietet durch seine Trifunktionalität die Möglichkeit zur Anbindung eines weiteren Organosilans.^[26] Nach Meyer ist die Synthese hydrophober C_{18} -, Phenyl- und Diphenyl-Silica-Partikel für die *Reversed Phase*-HPLC (RP-HPLC) durch Reaktion der jeweiligen Chlorsilane in Toluol möglich.^[31]

Barrera *et al.* führten die Funktionalisierung von Silica-Partikeln mit unpolaren Organosilanen direkt im Anschluss an das Partikelwachstum (*in situ*) durch. Sie verwendeten verschiedene Alkyl- und Phenyl-substituierte T-Gruppen¹, wobei jedoch eine unkontrollierte Polymerisation die Partikel verklebte.^[236] Maisch entwickelte eine Methode, mit der die *in situ*-Funktionalisierung von Silica-Partikeln mit unpolaren Organosilanen kontrolliert möglich war.^[1] In einem ersten Schritt wurden die 1.2 bis $1.5 \mu\text{m}$ großen Partikel nach einem modifizierten Stöber-Verfahren synthetisiert. Nach dem Abschluss der Wachstumsphase konnte durch die direkte Zugabe von Dimethoxy(methyl)(octadecyl)silan ($\text{C}_{18}\text{Me-DMOS}$) ein C_{18} -funktionalisiertes Material (**JM1**) und mit Triethoxyphenylsilan (Ph-TEOS) ein Phenyl-funktionalisiertes Material (**JM2**) erhalten werden (Sch. 5.1).^[1] In REM-Untersuchungen wurde we-

¹In der Nomenklatur von Siloxan-Verbindungen eine Si-Spezies mit drei Si–O-Bindungen. Ein hochgestellter Index kann zusätzlich die Zahl der Siloxan-Bindungen angeben.

der eine Zunahme des Partikeldurchmessers noch eine morphologische Veränderung der Partikeloberfläche beobachtet. Die BET-Oberfläche der glatten Partikel beträgt $3 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$.^[1] Durch die Verwendung eines Phenyl-funktionalisierten polyedrischen oligomeren Silsesquioxans mit offener Käfigstruktur (Ph-T₇ POSS) wurde von Maisch ebenfalls eine Phenyl-Oberfläche erhalten, jedoch mit einer aufgerauten Morphologie, die zu einer vergrößerten Oberfläche von insgesamt $14 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ führte (**JM3**).^[1]



Schema 5.1: Syntheschema der *in situ*-funktionalisierter Hybrid-Partikeln nach Maisch^[1] mit C₁₈-Gruppen (**JM1**) und Phenyl-Gruppen (**JM2** und **JM3**). Reaktionsbedingungen: i) 1-BuOH/*iso*-PrOH, wässr. NH₃, 25 °C; ii) 1-BuOH/*iso*-PrOH, wässr. NH₃, C₁₈Me-DMOS, 25 °C; iii) 1-BuOH/*iso*-PrOH, wässr. NH₃, Ph-TEOS, 25 °C; iv) 1-BuOH/*iso*-PrOH, wässr. NH₃, Ph-T₇ POSS, 25 °C; **in situ* generiert, nicht isoliert

Nichtporöse *Reversed Phase*-HPLC-Materialien

Als Säulenmaterial für die HPLC kommen hauptsächlich vollporöse Partikel und Core-Shell Materialien zum Einsatz. Sie bieten eine hohe Oberfläche, an der Wechselwirkungen zwischen stationärer Phase und Analyt stattfinden können. Das Porensystem ist jedoch zugleich für Ausschlusseffekte bei sterisch anspruchsvollen Analyten verantwortlich.^[237–239] Für die Analyse von Makromolekülen, Peptiden und

Proteinen eignen sich daher nichtporöse Partikel.^[240-244] Ein weiterer Vorteil dieser Technologie sind die üblicherweise hohen Bodenzahlen und die kurzen Analysezeiten. Gleichzeitig kann sich die kleine Partikeloberfläche aber nachteilig auf die Selektivität auswirken. Außerdem entsteht im HPLC-Betrieb ein hoher Gegendruck, der häufig zum Einsatz von UHPLC-Systemen führt.^[245]

Zielsetzung

In diesem Kapitel werden die bekannten *in situ*-Techniken zur Oberflächenfunktionalisierung von Silica-Partikeln, die im Stöber-Prozess synthetisiert wurden, mit einer neuen Co-Kondensationstechnik kombiniert. Durch die Co-Kondensation zwischen unpolaren Organosilanen und TEOS sollen spezielle feinkörnige Partikel-Morphologien mit vergrößerter Oberfläche (*High Surface*) erhalten und mittels moderner instrumenteller Analysemethoden analysiert werden. Die Eigenschaft eines neuen C₁₈-funktionalisierten, nichtporösen *High-Surface* Säulenmaterials in der RP-HPLC wird demonstriert. Zusätzlich wird der Einsatz von C₁₈-Silanen als Templat beim Aufbau dünner poröser Hüllen < 100 nm aus TEOS um 1.5 µm große Silica-Partikel etabliert.

5.1 Co-Kondensation unpolarer Silane mit TEOS

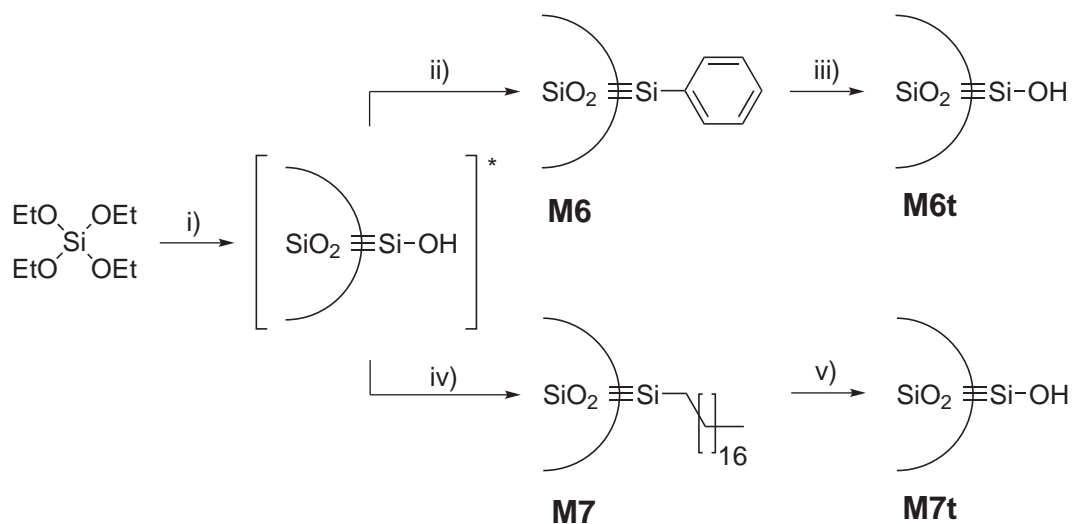
In diesem Kapitel wird die Co-Kondensation von Phenyl- und C₁₈-Silanen auf der Oberfläche *in situ* hergestellter, nichtporöser Silica-Partikel (Stöber-Partikel) beschrieben.

5.1.1 Synthesen in 1-Butanol/*iso*-Propanol ohne zusätzliche Elektrolyte

Die hier diskutierten Materialien mit Phenyl-Oberfläche (**M6**) und mit C₁₈-Oberfläche (**M7**) bauen auf der bereits beschriebenen Partikelsynthese **P7** auf (s. Kap. 4, 1-Butanol/*iso*-Propanol 5:1 (v/v), 1.4 M NH₃, 3.2 M H₂O, 133 mmol TEOS). Aufgrund unterschiedlicher TEOS-Zugaberaten variieren jedoch die Partikelgrößen von **M6** und **M7**. Nach Abschluss der Wachstumsphase wurde ohne Aufarbeitung eine

TEOS-Lösung (22.2 mmol, 50 vol% in *iso*-Propanol) über 24 min zugegeben. Zu Beginn und im Abstand von 6 min wurden fünf Einzeldosen Ph-TEOS (je 1.2 mmol, **M6**) bzw. Trimethoxy(octadecyl)silan (C₁₈-TMOS, je 0.7 mmol, **M7**) hinzugefügt (Sch. 5.2). Ein Teil der Materialien **M6** und **M7** wurde anschließend bei 600 °C für 12 h getempert (**M6t** und **M7t**, Sch. 5.2).

Die Partikelgrößen nach der Oberflächenfunktionalisierung betragen 1.48 μm (**M6**) und 1.37 μm (**M7**, Tab. 5.1). Durch das Tempern ist eine Abnahme der Durchmesser um ca. 100 nm zu erkennen, die nicht ausschließlich auf die Entfernung der organischen Reste zurückzuführen ist, sondern hauptsächlich aus einem Schrumpfen des Siloxan-Gerüsts resultiert. Durch die hohen Temperaturen finden im Partikelinneren weitere Kondensationsprozesse von Q²- und Q³-Gruppen statt, die zu einer



Schema 5.2: Syntheschema der Materialien **M6(t)** und **M7(t)** aus TEOS. Reaktionsbedingungen: i) 1-BuOH/*iso*-PrOH, wässr. NH₃, 25 °C; ii) 1-BuOH/*iso*-PrOH, wässr. NH₃, Ph-TEOS, TEOS, 25 °C; iii) 12 h, 600 °C; iv) 1-BuOH/*iso*-PrOH, wässr. NH₃, C₁₈-TMOS, TEOS, 25 °C; v) 12 h, 600 °C; **in situ* generiert, nicht isoliert

Tabelle 5.1: Partikeldurchmesser und -dispersität der Materialien **M6**, **M6t**, **M7** und **M7t** aus REM-Aufnahmen.

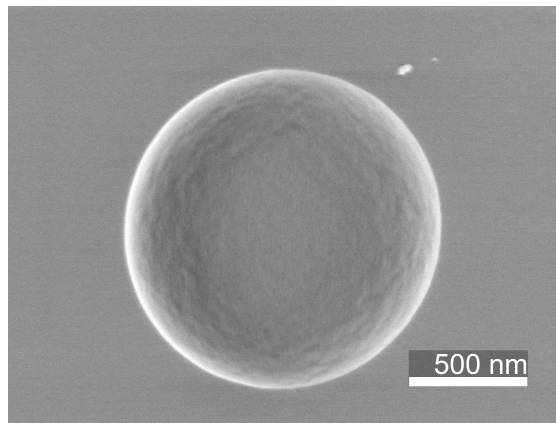
	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$
M6	1.478 μm	1.12
M6t	1.404 μm	1.09
M7	1.368 μm	1.14
M7t	1.242 μm	1.10

Verdichtung des Partikels führen. Eine zweite Keimbildungsphase durch die erneute TEOS-Zugabe kann ausgeschlossen werden, da die finale Partikeldispersität gering ist ($\frac{d_{90}}{d_{10}} < 1.15$).

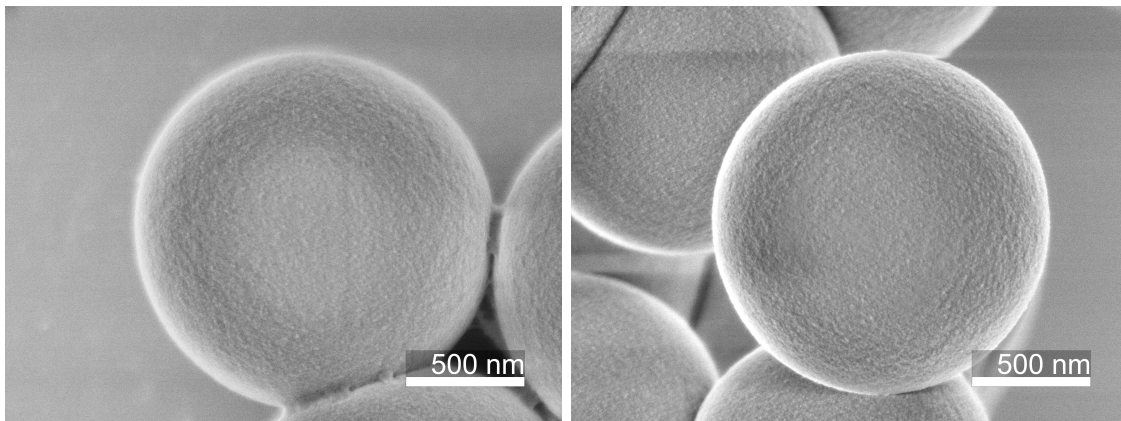
Eine genaue Betrachtung der Partikeloberfläche in REM-Aufnahmen zeigt eine deutliche Veränderung der Partikelmorphologie durch die Co-Kondensation. Während die unfunktionalisierten Partikel (hier zum Vergleich **P7**) eine glatte Oberfläche haben, ist die Oberfläche der Phenyl-Materialien **M6** feinkörnig aufgeraut (Abb. 5.2). Dass diese Morphologie nicht allein durch das Phenyl-Silan entsteht zeigen Vergleiche mit den Phenyl-Materialien von Maisch, die ebenfalls eine glatte Oberfläche haben.^[1] Außerdem ist nach dem Tempern und Entfernen aller Phenyl-Reste die Morphologie des Materials **M6t** nahezu unverändert. Aus diesem Grund ist von einer Co-Kondensation zwischen TEOS und Ph-TEOS auszugehen. Durch die T-Gruppen mit hydrophoben Resten entsteht eine teilweise vergiftete Oberfläche, an der keine weiteren Kondensationsreaktionen stattfinden können. Die gleichzeitige Zugabe von TEOS und Ph-TEOS imitiert die Funktion des Ph-T₇-POSS, durch dessen Verwendung Maisch in der Lage war, vergleichbare feinkörnige Partikeloberflächen zu generieren (**JM3**).^[1]

Das C₁₈-Material **M7** weist hingegen Anzeichen einer unkontrollierten Kondensation auf, da polymere Strukturen einzelne Partikel verkleben (Abb. 5.2). Ein Großteil des Polymerats konnte durch Tempern entfernt werden, eine körnige Oberflächenmorphologie konnte zunächst jedoch nicht realisiert werden. Unterhalb einer dünnen, glatten Schicht auf dem Material **M7t** ist dennoch deutlich eine oberflächenporöse Struktur erkennbar, die durch das Herausbrennen des C₁₈-Silans entstanden ist (Abb. 5.2). Mögliche Ursachen der verschiedenen Morphologien von **M6** und **M7** sind unterschiedliche Hydrolysegeschwindigkeiten der Ethoxy- und Methoxy-Gruppen der T-Silane und der unterschiedliche Raumbedarf von Phenyl- und C₁₈-Resten. Auch die Fähigkeit der T-Silane, in Kombination mit Q-Gruppen großflächige, dreidimensionale Netzwerke aufzubauen, muss in Betracht gezogen werden.

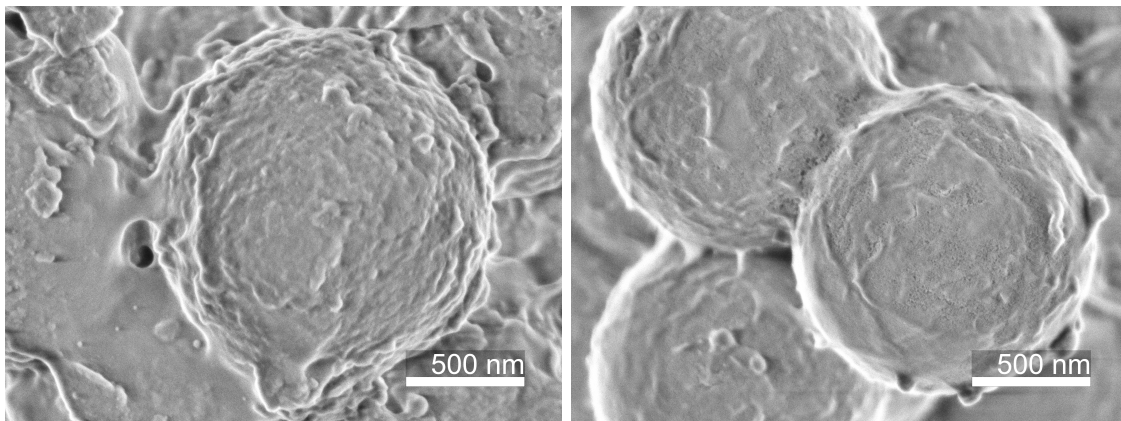
Der Kohlenstoffgehalt der vergleichbaren unfunktionalisierten Partikel **P7** beträgt 1.82 % und ist auf Lösungsmittel und Alkoxy-Reste zurückzuführen. Im Phenyl-Material **M6** wurde eine Zunahme auf 2.70 %, im C₁₈-Material **M7** auf 12.85 % gemessen. Dennoch zeigt das DRIFT-Spektrum von **M6** keine signifikante Veränderung der CH-Streck- und Deformationsschwingungen. Ebenso bleibt die Deformationsschwingung des adsorbierten Wassers bei 1627 cm⁻¹ unverändert (Abb. 5.3). Dies spricht für einen geringen Kohlenstoffanteil, den auch die Elementaranalyse



(a) P7



(b) M6 (links), M6t (rechts)



(c) M7 (links), M7t (rechts)

Abbildung 5.2: REM-Aufnahmen der Materialien M6, M6t, M7 und M7t im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln P7. REM-Bedingungen: 50 000 \times , 1.0 kV, SE(U)

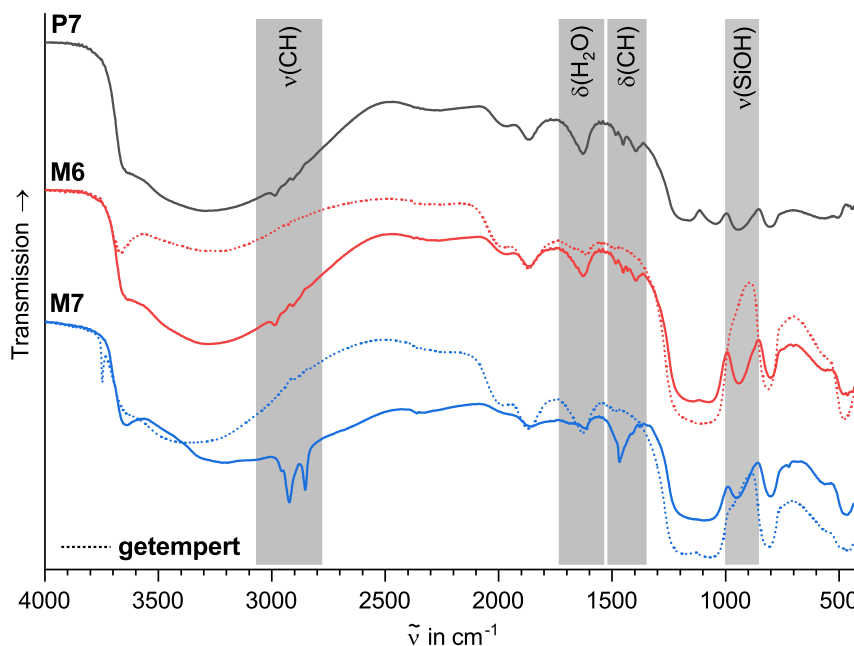


Abbildung 5.3: DRIFT-Spektren der Materialien **M6**, **M6t**, **M7** und **M7t** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln **P7**. Besonders charakteristische Schwingungsbereiche sind grau unterlegt.

bestätigt. Durch das anschließende Tempern bei 600 °C nimmt der Anteil des adsorbierten Wassers in **M6t** ab. Besonders charakteristisch sind hier auch die Abwesenheit der CH-Streck- und Deformationsschwingungen sowie eine deutliche Abnahme der SiOH-Streckschwingung bei etwa 950 cm⁻¹ (Abb. 5.3). Im Gegensatz dazu zeigt das DRIFT-Spektrum des C₁₈-Materials **M7** deutliche CH-Schwingungen, die durch das Tempern vollständig verschwinden (Abb. 5.3). Dies ist auf den hohen Kohlenstoff-Anteil, der auch durch die Elementaranalyse bestätigt wurde, zurückzuführen. Durch die daraus resultierende unpolare Oberfläche ist die Wasser-Adsorption ungünstig, sodass das getemperte Material **M7t** in diesem Fall deutlich ausgeprägtere OH-Schwingungen zeigt als das Hybrid-Material **M7** (Abb. 5.3). Die OH-Schwingung der Silanole im Bereich zwischen 3750 und 3500 cm⁻¹ sind in den getemperten Materialien **M6t** und **M7t** markant. In **M7t** tritt bei 3748 cm⁻¹ eine sehr scharfe Schwingungsbande auf, die isolierten Silanol-Gruppen zugeordnet werden kann (Abb. 5.3).^[218,246]

Die bisherige Charakterisierung wird durch Festkörper ¹³C- und ²⁹Si-NMR-Spektroskopie unterstützt. Die Signale der Phenyl-Reste in **M6** sind im ¹³C-NMR-Spektrum im Bereich um 130 ppm deutlich erkennbar (Abb. 5.4). Alle weiteren Signale kön-

nen den Lösungsmitteln oder Alkoxy-Gruppen an der Partikeloberfläche zugeordnet werden. Die Detektion der T-Gruppen der Phenyl-Silane war über ^{29}Si -NMR-Spektroskopie aufgrund ihres geringen Vorkommens nicht möglich (Abb. 5.5). Im ^{13}C -NMR-Spektrum des C_{18} -Materials **M7** können die zwei intensiven Signale bei 32.6 und 30.2 ppm den inneren CH_2 -Gruppen der C_{18} -Kette zugeordnet werden. Die schwachen Signale um 23 und 13 ppm werden durch die CH_3 - und die SiCH_2 -Gruppe sowie die äußeren CH_2 -Gruppen der Alkylkette hervorgerufen (Abb. 5.4).^[225,247] Das Signal bei 32.6 ppm ist charakteristisch für eine *trans*-Konformation der C_{18} -Kette, wohingegen das Signal bei 30.2 ppm einer ungeordneten Konformation entspricht (Abb. 5.4).^[248,249] Albert spricht auch von rigiden und mobilen Anordnungen.^[247] Nach dem Tempern beider Materialien sind keine Signale in den ^{13}C -NMR-Spektren zu finden. Im ^{29}Si -NMR-Spektrum des C_{18} -Materials **M7** konnten die T^2 - und T^3 -Gruppen der C_{18} -Silane zwischen -50 und -70 ppm werden (Abb. 5.5). Nach dem Tempern sind keine T-Gruppen im Produkt **M7t** enthalten, da eine vollständige Oxidation zu Q-Gruppen stattgefunden hat. Im Gegensatz zu **M7** können auch Q^2 -Gruppen nachgewiesen werden. Dies legt die Interpretation nahe, dass die T-

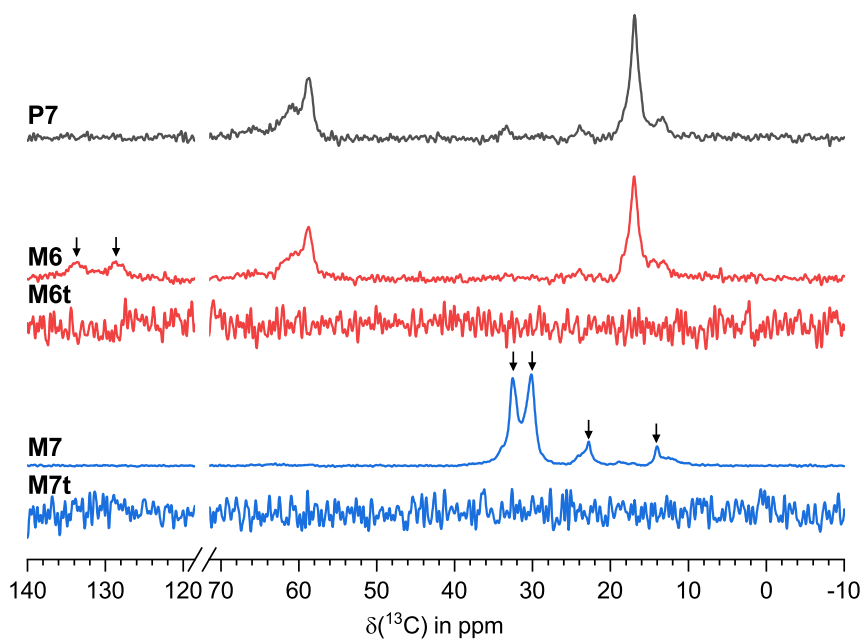


Abbildung 5.4: Festkörper ^{13}C -NMR-Spektren (cp/MAS) der Materialien **M6**, **M6t**, **M7** und **M7t** im Vergleich mit den unfunktionierten Partikeln **P7**. Die Signale der oberflächenfunktionalisierten Spezies sind durch Pfeile gekennzeichnet.

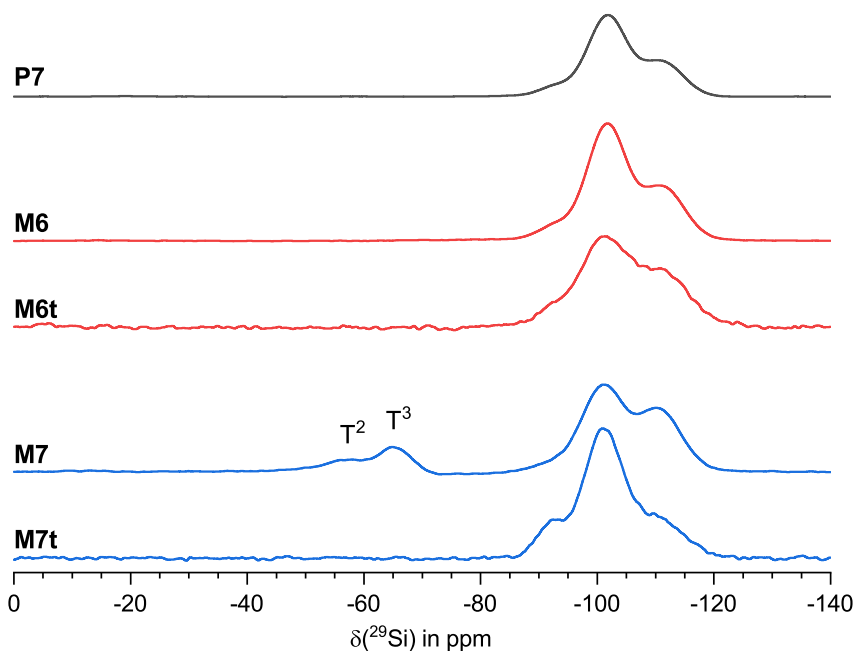


Abbildung 5.5: Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektren (cp/MAS) der Materialien **M6**, **M6t**, **M7** und **M7t** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln **P7**.

Gruppen zwar oxidiert wurden, jedoch aufgrund ihres sterischen Anspruchs nicht vollständig kondensieren konnten.

5.1.2 Synthesen in Ethanol mit zusätzlichen Elektrolyten

Da die gewünschte feinkörnige Partikelmorphologie mit C_{18} -Gruppen bisher nicht erreicht werden konnte, wurden weitere Untersuchungen in Ethanol und in Gegenwart von Kaliumchlorid durchgeführt. Zur Unterdrückung einer unkontrollierten Polymerisation wurde das D-Silan² $\text{C}_{18}\text{Me-DMOS}$ verwendet. Ausgehend von der Partikelsynthese **P11j** (s. Kap. 4, EtOH, 1.5 M NH_3 , 6.3 M H_2O , 0.8 mM KCl, 19.6 mmol TEOS) wurde im Anschluss an die Wachstumsphase 4.4 mmol TEOS (10 vol% in *iso*-Propanol) über 60 min zugegeben. Zu Beginn und im Abstand von 12 min wurden sechs Einzeldosen $\text{C}_{18}\text{Me-DMOS}$ (je 0.6 mmol) hinzugefügt (Sch. 5.3, **M8**). Der Partikeldurchmesser d_{50} des erhaltenen C_{18} -Materials **M8** wurde mittels REM bestimmt und beträgt 1.50 μm . In weiteren REM-Untersuchungen konnte festgestellt

²In der Nomenklatur von Siloxan-Verbindungen eine Si-Spezies mit zwei Si–O-Bindungen. Ein hochgestellter Index kann zusätzlich die Zahl der Siloxan-Bindungen angeben.

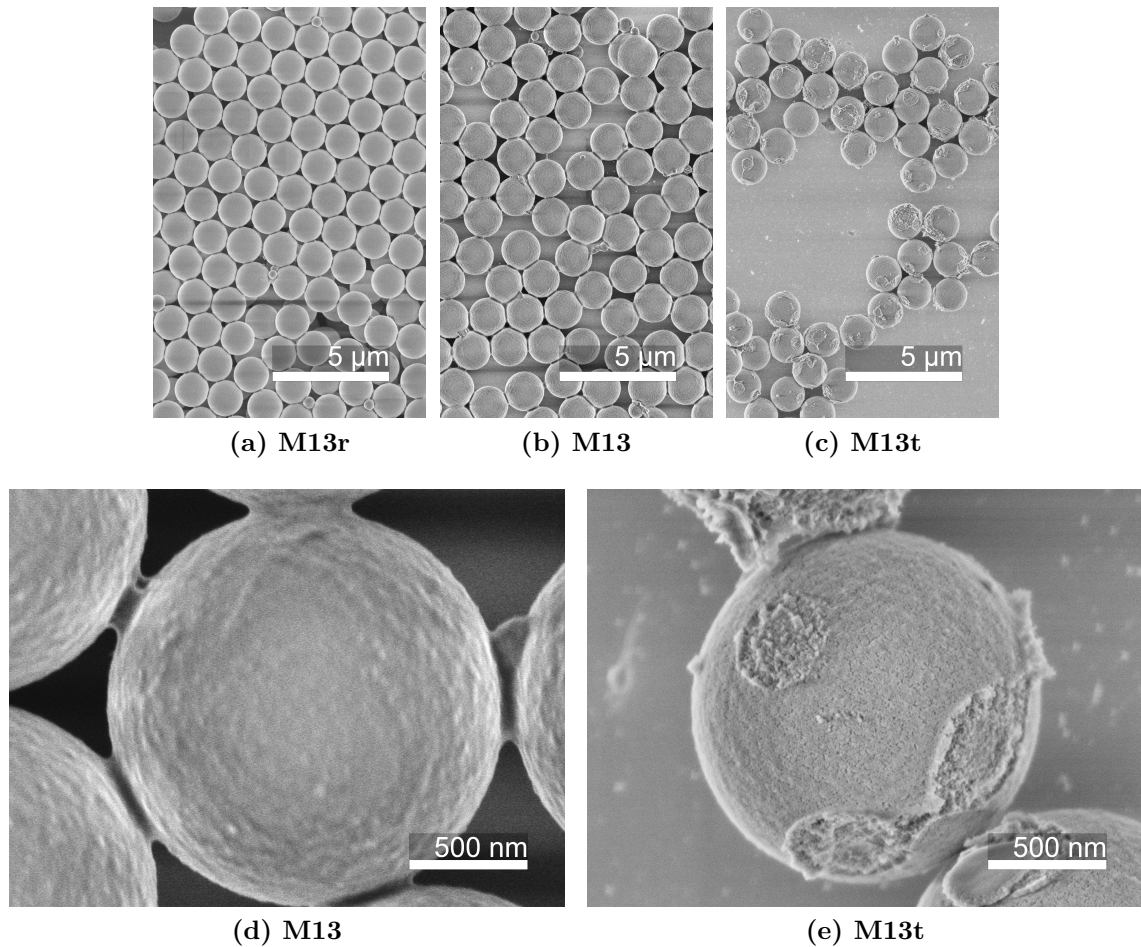


Abbildung 5.7: REM-Aufnahmen der Materialien **M13r**, **M13** und **M13t**. REM-Bedingungen: $5000 \times / 50000 \times$, 1.0 kV, SE(U)

getemperte Material **M13t** größer ist als das Rohmaterial **M13r** (Abb. 5.7b,c). Bei einer stärkeren mikroskopischen Vergrößerung der Partikeloberfläche wird deutlich, dass die Morphologie des C_{18} -Materials **M13** vergleichsweise glatt ist (Abb. 5.7d). Einen Beweis für die erfolgreiche Co-Kondensation liefert die REM-Aufnahme des getemperten Materials **M13t** (Abb. 5.7e). Hier ist eine oberflächenporöse Struktur erkennbar, die durch die langkettigen Alkylreste erzeugt wurde. An den Kontaktstellen zweier Partikel ist die Hülle aufgebrochen.

Die Elementaranalyse zeigt eine Erhöhung des Kohlenstoffgehalts von 0.93 % auf 5.53 % (**M8**) und 8.15 % (**M13**). Entsprechend zeigen die DRIFT-Spektren deutlich ausgeprägte CH-Schwingungsbanden (Abb. 5.8). Beide Materialien sind in den DRIFT-Spektren ununterscheidbar. Die fehlenden CH-Schwingungen des getemper-

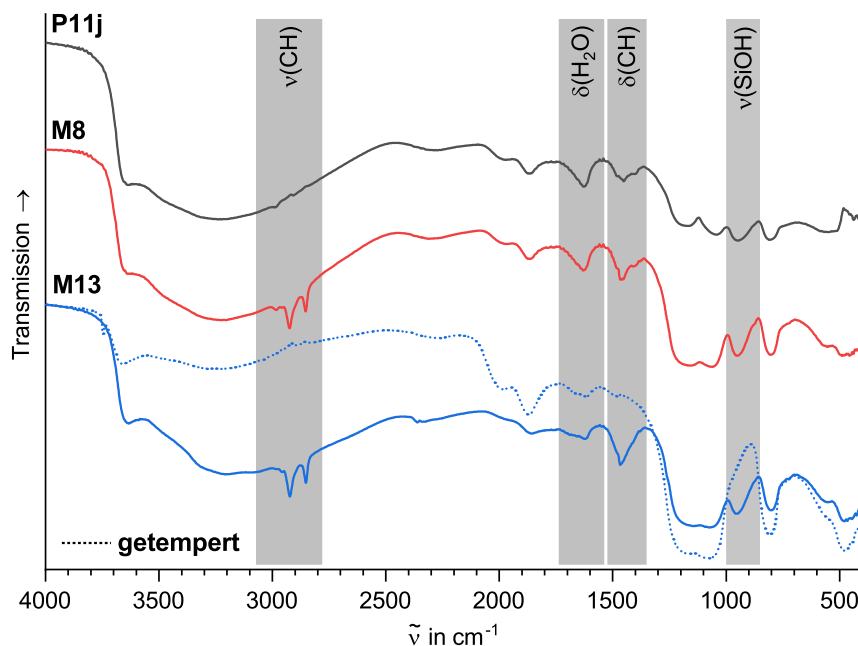


Abbildung 5.8: DRIFT-Spektren der Materialien **M8**, **M13** und **M13t** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln **P11j**. Besonders charakteristische Schwingungsbereiche sind grau unterlegt.

ten Materials **M13t** belegen den Verlust der organischen Komponenten (Abb. 5.8). Außerdem ist die charakteristische Abnahme der SiOH-Streckschwingung bei etwa 955 cm^{-1} durch die Kondensation benachbarter Silanole sichtbar, während die Zahl isolierter Silanole zunimmt (scharfe Bande bei 3749 cm^{-1}).

Neben restlichen Signalen, die Ethanol und Ethoxy-Gruppen zuzuordnen sind, zeigen die ^{13}C -NMR-Spektren die für C_{18} -Ketten charakteristischen Signale. Ein zusätzliches Signal bei -1.8 ppm wird von der Methyl-Gruppe erzeugt, die direkt am Si-Atom der D-Gruppe gebunden ist (Abb. 5.9). Auffallend ist, dass im Spektrum von **M8** fast ausschließlich ungeordnete C_{18} -Ketten nachgewiesen werden können, während in **M13** mit gleicher Intensität auch das Signal der *trans*-Konformation erkennbar ist (Abb. 5.9). Ein Zusammenhang mit den experimentellen Bedingungen ist jedoch nicht ersichtlich. Die ^{29}Si -NMR-Spektren zeigen ausschließlich hoch kondensierte Partikel mit Q^3 - und Q^4 -Gruppen. Außerdem sind bei -16 ppm die Signale der D-Gruppen zu finden (Abb. 5.10). Die D-Gruppen werden durch das Tempern des Materials **M13** vollständig in Q-Gruppen überführt. Das zugehörige ^{13}C -NMR-Spektrum ist ohne Signale (Abb. 5.9) und belegt, in Kombination mit dem DRIFT-Spektrum, die vollständige Entfernung aller organischer Komponenten.

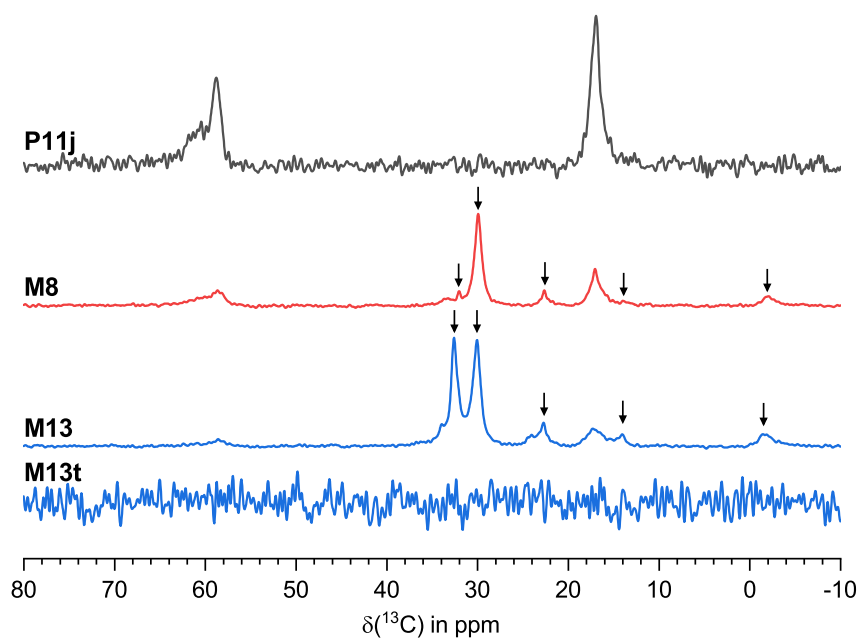


Abbildung 5.9: Festkörper ^{13}C -NMR-Spektren (cp/MAS) der Materialien **M8**, **M13** und **M13t** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln **P11j**. Die Signale der oberflächenfunktionalisierten Spezies sind durch Pfeile gekennzeichnet.

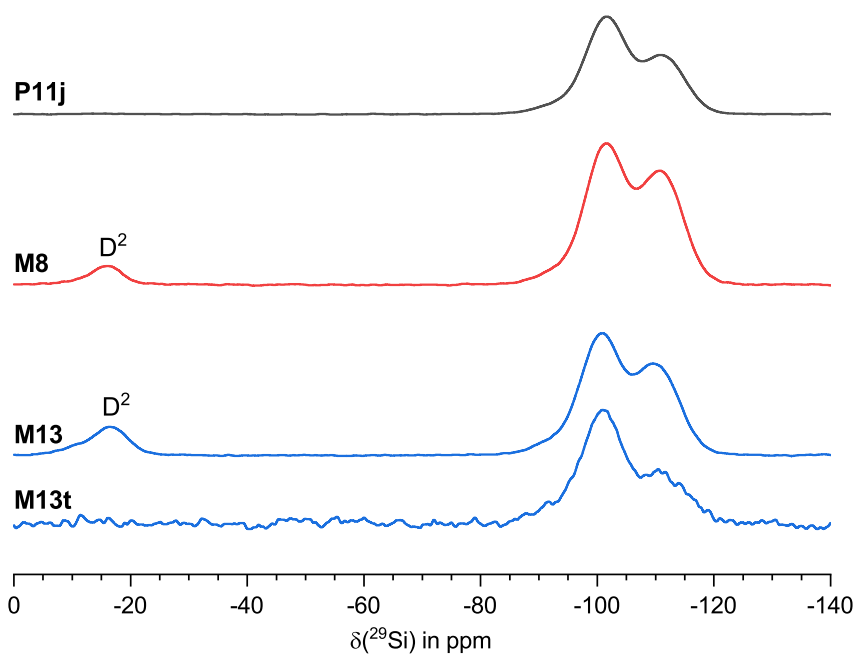


Abbildung 5.10: Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektren (cp/MAS) der Materialien **M8**, **M13** und **M13t** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln **P11j**.

5.1.3 Analyse der Partikelschichten

Die bisherigen Ergebnisse haben gezeigt, dass im Fall des C₁₈-Materials **M13** durch die Co-Kondensation zwischen C₁₈Me-TMOS und TEOS eine ca. 75 nm dicke, hybride Hülle aufgebaut wird. Bisher konnte diese Hülle nur indirekt nachgewiesen werden. Mithilfe Energiedispersiver Röntgenspektroskopie (EDX) ist es möglich, eine Aussage über die Häufigkeit bestimmter Elemente orts aufgelöst zu erhalten. Zu diesem Zweck wurde ein *Linescan* über einen einzelnen Partikel des Materials **M13** durchgeführt (Abb. 5.11). Aufgrund einer nicht näher bestimmten Wechselwirkungstiefe mit dem Material und der geringen Genauigkeit beim Nachweis der leichten Elemente Sauerstoff und Kohlenstoff wurde keine Quantifizierung durchgeführt. Die Probe wurde auf einem Si-Wafer vermessen, sodass jenseits der Grenzen des Partikels hauptsächlich Si nachgewiesen wurde. Im Bereich des Partikels überwiegt in Konsistenz mit der Summenformel SiO₂ qualitativ der Sauerstoff-Anteil (Abb. 5.11). Auch Kohlenstoff konnte zweifelsfrei nachgewiesen werden. Am Rand des Partikels ist der Kohlenstoff-Anteil deutlich erhöht, während der Sauerstoff-Anteil deutlich sinkt (Abb. 5.11). Diese Beobachtung lässt sich mit der Eindringtiefe des Elektronenstrahls in den Partikel erklären. Unter der Annahme, dass diese Eindringtiefe an allen Messpunkten auf dem Partikel gleich ist, wird am Rand ein größerer Anteil der hybriden Schale erfasst als in der Partikelmitte.

Als zweite Untersuchungsmethode wurde am Material **M13** konfokale Raman-Mikroskopie durchgeführt (Abb. 5.12). Innerhalb einer Fokalebene wurden für jedes Pixel ein einzelnes Raman-Spektren aufgenommen. Die erste und letzte Fokalebene sind auf der Partikeloberfläche fokussiert (links oben und rechts unten im Raman-Bild). Die weiteren vier Fokalebenen zeigen vollständige Partikelschnitte. Anhand der einzelnen Raman-Spektren konnten zwei Bereiche abgegrenzt werden. Bereiche, in denen CH-Schwingungen dominieren (2700–3000 cm⁻¹), sind in den Partikelschnitten vor allem am Rand zu finden (Abb. 5.12a,b). Im Partikelinneren dominieren SiO-Schwingungen (100–500 cm⁻¹, Abb. 5.12c,d). Somit ist es analytisch möglich, die hybride Schicht, die reich an Kohlenstoff ist, gegen den anorganischen SiO₂-Kern abzugrenzen.

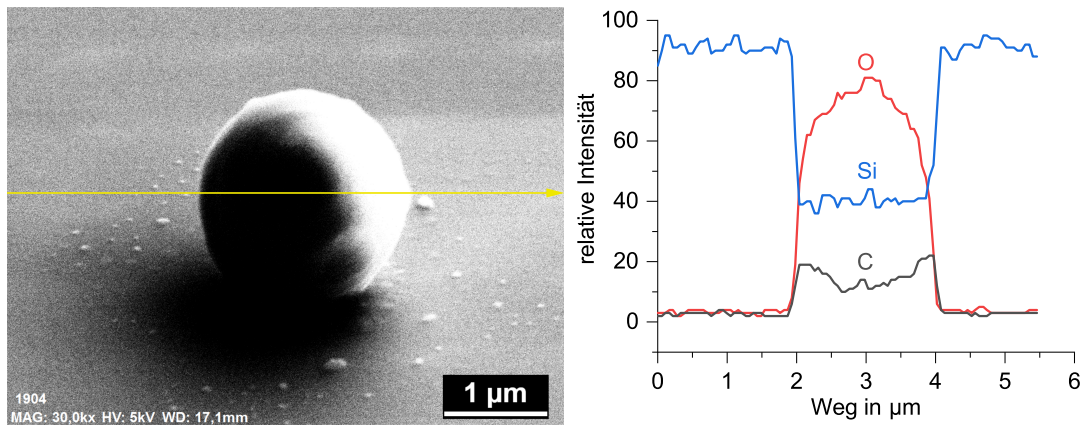
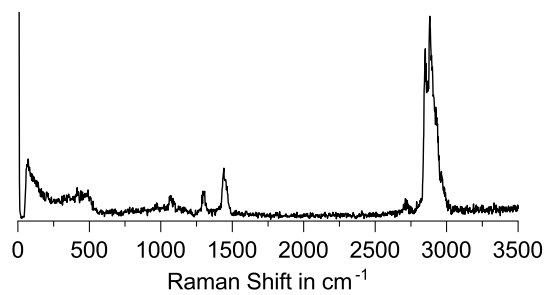
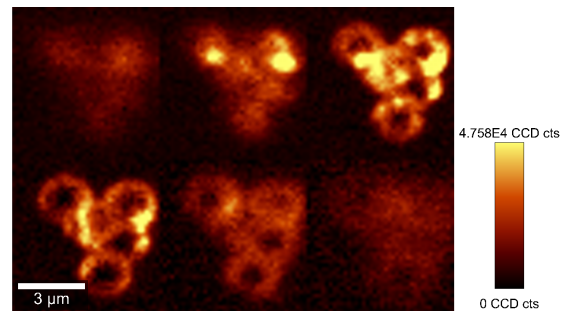


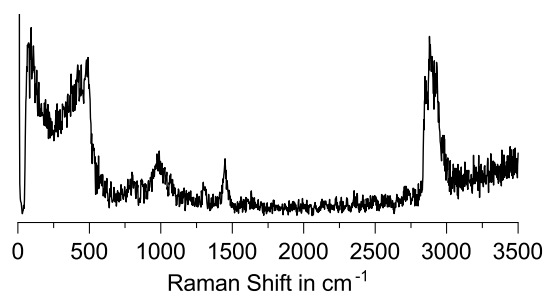
Abbildung 5.11: EDX-*Linescan* über einen einzelnen Partikel des Materials **M13** unter Berücksichtigung der Elemente C (K), O (K) und Si (K α). EDX-Bedingungen: 30 000 \times , 5.0 kV, Messzeit: 3:42 min



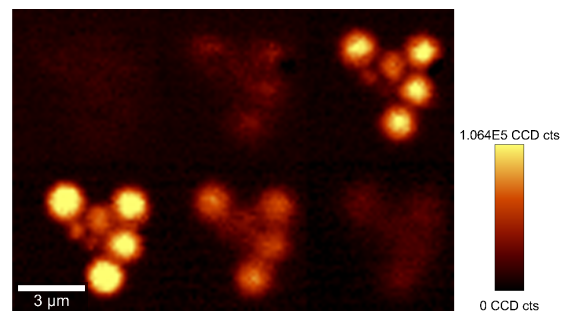
(a) Spektrum CH_x-dominiert



(b) Bild CH_x-dominiert



(c) Spektrum SiO_x-dominiert



(d) Bild SiO_x-dominiert

Abbildung 5.12: Konfokale Raman-Mikroskopie des Material **M13**. Getrennte Auflösung von Bereichen im Partikel mit dominierenden CH-Schwingungen (oben) und SiO-Schwingungen (unten). Die Raman-Bilder stellen sechs Fokalebene dar (*z-stacking*), beginnend links oben.

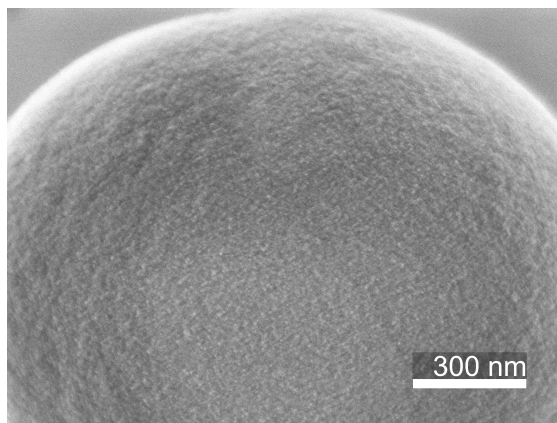


Abbildung 5.13: REM-Aufnahme des Materials **M9**. REM-Bedingungen: 80 000 \times , 1.0 kV, SE(U)

den kann. Das DRIFT-Spektrum zeigt keine charakteristischen Unterschiede beim Vergleich der unfunktionalisierten Partikel mit dem C_{18} -Material **M9** (Abb. 5.14). Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die Signale des C_{18} -Silans aufgrund des geringen Kohlenstoffgehalts sehr schwach zu erkennen. Beide Spektren werden zudem von den Signalen des Lösungsmittel und der Alkoxy-Gruppen dominiert (Abb. 5.15). Die ^{29}Si -NMR-Spektren der unfunktionalisierten Partikel **P7** und des C_{18} -Material **M9** sind ununterscheidbar. Die D-Gruppen des C_{18} -Silans konnten nicht nachgewiesen werden (Abb. 5.16).

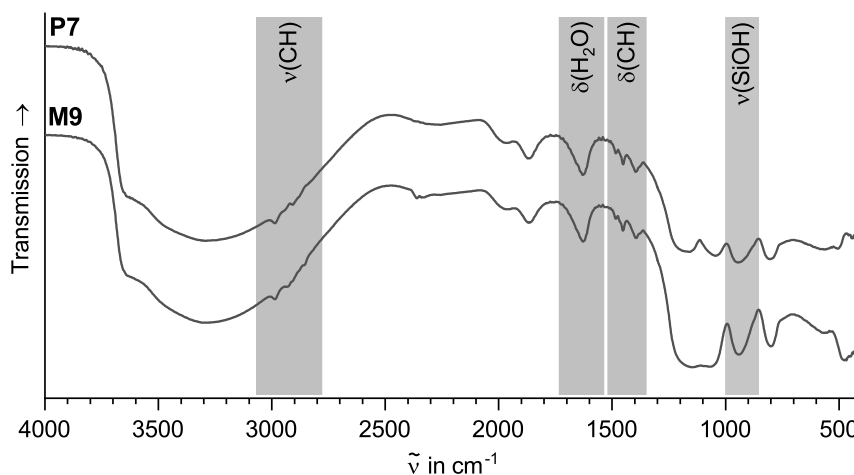


Abbildung 5.14: DRIFT-Spektrum des Materialien **M9** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln **P7**. Besonders charakteristische Schwingungsbereiche sind grau unterlegt.

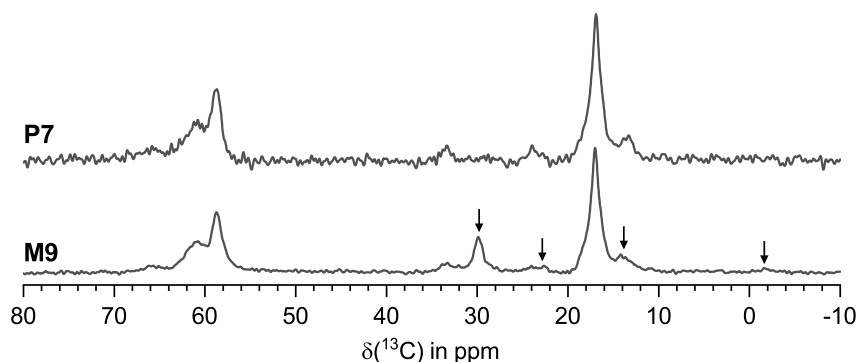


Abbildung 5.15: Festkörper ^{13}C -NMR-Spektren (cp/MAS) des Materials **M9** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln **P7**. Die Signale der oberflächenfunktionalisierten Spezies sind durch Pfeile gekennzeichnet.

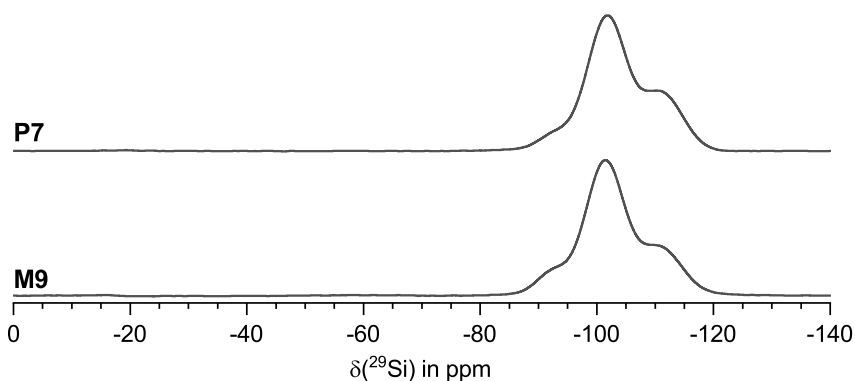


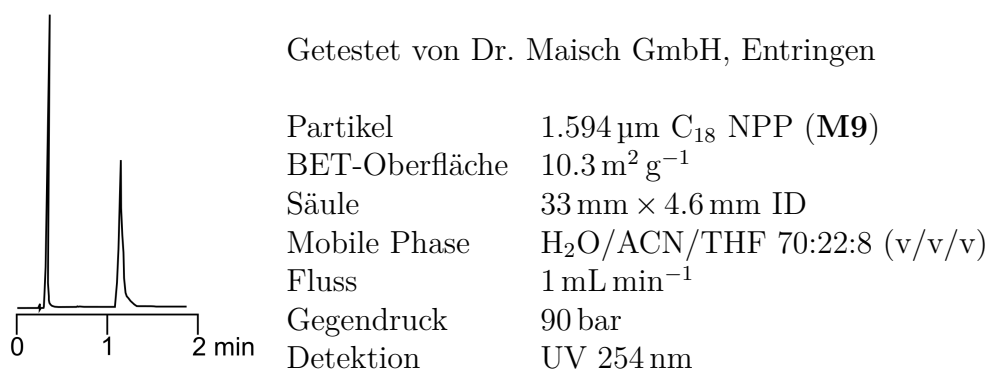
Abbildung 5.16: Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektren (cp/MAS) des Materials **M9** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Partikeln **P7**.

5.2.2 HPLC-Applikation

Die nichtporösen *High-Surface* C_{18} -Partikel **M9** wurden von der Firma Dr. Maisch GmbH in eine Trennsäule mit den Maßen $33\text{ mm} \times 4.6\text{ mm ID}$ gepackt. Der Säulentest erfolgte mit Nitrobenzol und Biphenyl (Abb. 5.17). Als Referenz werden die Eigenschaften einer MICRA ODS I Trennphase herangezogen (Tab. 5.2).^[1] Das Material der MICRA ODS I Trennphase ist nichtporös und C_{18} -funktionalisiert mit einer glatten Oberfläche ($A_{\text{BET}} = 2\text{--}3\text{ m}^2\text{ g}^{-1}$).^[1] Die Retentionszeiten von Nitrobenzol und Biphenyl auf beiden Trennphasen liegen zwar im selben Größenbereich, sind aufgrund verschiedener Flussraten aber nicht absolut vergleichbar. Unter der Annahme identischer totaler Porositäten ϵ_t beider Säulen, ist der Retentionsfaktor von Biphenyl k_2 auf MICRA ODS I um 9% höher. Mit der Trennphase **M9** wurden

für Biphenyl 161 826 theoretische Böden pro Meter erreicht (Abb. 5.17). Die Bodenzahl liegt damit um 15 % höher als im Referenzmaterial. Dabei sind die kleinen Unterschiede der Partikelgrößen und der Flussrate nicht ursächlich für die erhöhte Bodenzahl, da sich eine Erhöhung des Partikeldurchmessers negativ auf die Bodenzahl auswirkt. Ebenso zeigte Maisch,^[1] dass das Minimum der van-Deemter-Kurve vergleichbarer Materialien bei Flussraten um 0.4 mL min^{-1} liegt und der Verlauf mit zunehmender Flussrate extrem flach ist.

Ein großer technischer Nachteil der nichtporösen Säulenmaterialien ist der hohe Gegendruck, der unter den Testbedingungen bei einer nur 33 mm langen MICRA ODS I und $F = 0.9 \text{ mL min}^{-1}$ bereits 200 bar beträgt (Tab. 5.2). Das Einsatzgebiet ist somit auf sehr kurze Säulen und niedrige Flussraten beschränkt. Der Vorteil des schnellen Massentransfers in nichtporösen Materialien, der bei hohen Flussraten einen Erhalt der hohen Bodenzahlen ermöglicht, kann in der HPLC bis 400 bar Gegendruck nicht ausgeschöpft werden. Das hier entwickelte Material **M9** hingegen zeigte bei



Analyt	t_R	Sym. (10 %)	Theoretische Böden	reduzierte Bodenhöhe
Nitrobenzol	0.31 min	3	87 019 m^{-1}	7
Biphenyl	1.14 min	1.1	161 826 m^{-1}	3.7

Abbildung 5.17: HPLC-Applikation der nichtporösen *High-Surface* C₁₈-Partikel **M9**.

Tabelle 5.2: MICRA ODS I 1.5 μm , $A_{\text{BET}} = 2\text{--}3 \text{ m}^2 \text{g}^{-1}$, 33 mm \times 4.6 mm ID, H₂O/ACN/THF 70:22:8 (v/v/v), 0.9 mL min^{-1} , $\Delta p = 200 \text{ bar}$. Daten entnommen aus Ref. [1]

Analyt	t_R	Sym. (10 %)	Theoretische Böden	reduzierte Bodenhöhe
Nitrobenzol	0.33 min	3.8	85 706 m^{-1}	7.8
Biphenyl	1.36 min	2.4	140 259 m^{-1}	4.8

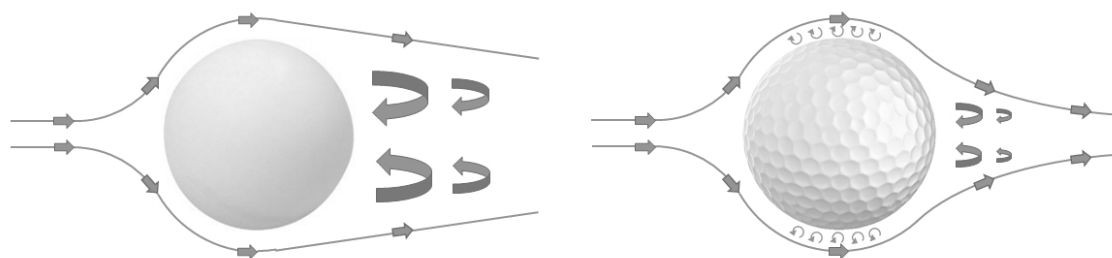


Abbildung 5.18: Laminares Strömungsprofil um eine glatte Kugel (links) und turbulentes Strömungsprofil um einen Golfball. Übernommen aus Ref. [250] mit Genehmigung des Verlags.

einem Fluss von 1 mL min^{-1} unter sonst gleichen Testbedingungen nur einen Gegendruck von 90 bar. Die etwa 100 nm größeren Partikel von **M9** im Vergleich mit MICRA ODS I rechtfertigen nur eine Druckminderung um etwa 10 bar, die wiederum durch die erhöhte Flussrate kompensiert wird. Weitere Beispiele und eine Interpretation der ungewöhnlich hohen Reduktion des Gegendrucks finden sich bei Maisch *et al.*^[1,250] Demnach zeigen die neu entwickelten *High-Surface* Materialien Analogien zu Golfbällen. Deren Oberfläche, die mit sogenannten *Dimples* versehen ist, sorgt für einen verringerten Luftwiderstand im Flug. Ursächlich dafür ist der Übergang von einer laminaren zu einer turbulenten Strömung. Die turbulente Strömung reißt später von der Partikeloberfläche ab und erzeugt eine kleinere Wirbelzone, deren geringerer Unterdruck für den kleineren Druckwiderstand verantwortlich ist (Abb. 5.18).^[250–252] Dieses Prinzip wurde ausführlich von Choi *et al.* untersucht, die eine Reduktion des Druckwiderstands von mehr als 50 % feststellen konnten.^[253] Im HPLC-Betrieb erhöht der turbulente Fluss in Verbindung mit der vergrößerten Oberfläche die Wechselwirkungsmöglichkeiten zwischen Analyt und stationärer Phase zudem erheblich.^[1]

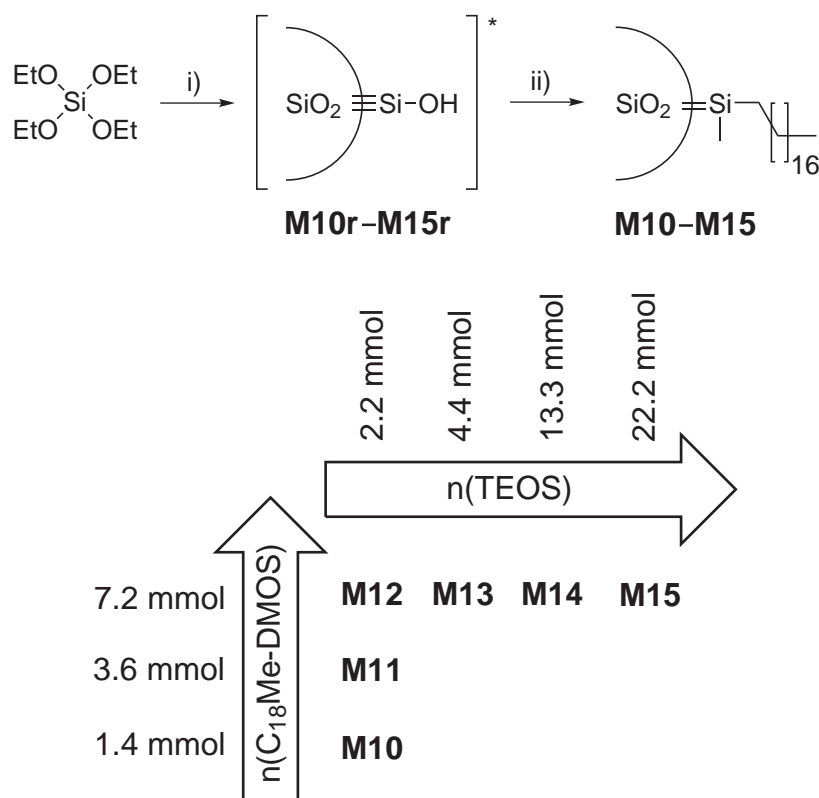
5.3 C₁₈-Silane als Oberflächentemplat

Durch das Tempern des C₁₈-Materials **M13** konnte in **M13t** die Bildung eines oberflächlichen Porensystems beobachtet werden. In diesem Kapitel sollen zunächst Hybrid-Partikel durch die Co-Kondensation von C₁₈Me-DMOS mit TEOS in unterschiedlichen molaren Verhältnissen aufgebaut werden und durch anschließendes thermisches Entfernen der C₁₈-Reste eine Reihe oberflächenporöser unfunktionalisierter Partikel erhalten werden.

5.3.1 Aufbau von Hybrid-Partikeln

Basierend auf der Synthese der Partikel **P11j** und des C₁₈-Materials **M13** (EtOH, 1.5 M NH₃, 6.3 M H₂O, 0.8 mM KCl, 19.6 mmol TEOS) wurden zunächst Silica-Partikel synthetisiert (**M10r–M15r**, Sch. 5.5). Im Anschluss an die Wachstumsphase wurde eine Lösung aus C₁₈Me-DMOS und TEOS in *iso*-Propanol zugegeben (**M10–M15**, Sch. 5.5). Dabei wurde zunächst bei konstanter TEOS-Stoffmenge (2.2 mmol) die Stoffmenge von C₁₈Me-DMOS von 1.4 mmol auf 7.2 mmol erhöht. Anschließend wurde die TEOS-Stoffmenge bei konstanter C₁₈Me-DMOS-Stoffmenge (7.2 mmol) von 2.2 mmol auf 22.2 mmol erhöht (Sch. 5.5).

Zur Abschätzung der Dicke der hybriden Schicht von **M10–M15** wurden vor der Oberflächenfunktionalisierung REM-Proben entnommen und die Partikeldurchmesser bestimmt (Tab. 5.3). Während die Erhöhung des Organosilan-Anteils nur einen geringen Zuwachs der hybriden Schicht zur Folge hat, führt die sukzessive Erhö-



Schema 5.5: Syntheschema der Materialien **M10(r)–M15(r)** aus TEOS. Reaktionsbedingungen: i) EtOH, wässr. NH₃, wässr. KCl, 25 °C; ii) EtOH, wässr. NH₃, wässr. KCl, C₁₈Me-DMOS, TEOS, 25 °C; **in situ* generiert, nicht isoliert, REM-Proben entnommen

Tabelle 5.3: Partikeldurchmesser und -dispersität der Materialien **M10(r)**, **M11(r)**, **M12(r)**, **M13(r)**, **M14(r)** und **M15(r)** jeweils vor (**r**) und nach der Oberflächenfunktionalisierung aus REM-Aufnahmen. Δd_{50} gibt die Zunahme des Partikeldurchmessers im zweiten Reaktionsschritt (Oberflächenfunktionalisierung) an.

	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$	Δd_{50}	Schichtdicke
M10r	–	–	–	–
M10	1.689 μm	1.05	–	–
M11r	1.543 μm	1.06	42 nm	21 nm
M11	1.585 μm	1.06		
M12r	1.438 μm	1.07	56 nm	28 nm
M12	1.494 μm	1.06		
M13r	1.491 μm	1.50	149 nm	75 nm
M13	1.640 μm	1.05		
M14r	1.796 μm	1.04	310 nm	155 nm
M14	2.106 μm	1.14		
M15r	1.535 μm	1.05	416 nm	208 nm
M15	1.951 μm	1.06		

hung der TEOS-Stoffmenge zu einem Anwachsen der Schicht von 28 nm (**M12**) auf 208 nm (**M15**, Tab. 5.3) Während dieses Reaktionsschritts bleibt eine sekundäre Keimbildung unterdrückt. Bei hoher C_{18}Me -DMOS-Stoffmenge können auch polymere Strukturen im partikelfreien Raum beobachtet werden. Gleichzeitig tritt mit der Erhöhung der Organosilan-Konzentration die körnige Strukturierung der Partikeloberfläche stärker hervor und die Korngrößen nimmt zu (**M10–M12**, Abb. 5.19). Mit der Erhöhung der TEOS-Konzentration bleiben die Erhebungen auf der Oberfläche erhalten und werden geglättet (**M12–M15**, Abb. 5.19).

Die Ergebnisse der Elementaranalyse belegen durch den erhöhten Kohlenstoffgehalt in allen Materialien, verglichen mit den unfunktionalisierten Partikeln **P11j**, den erfolgreichen Aufbau einer hybriden Schicht (Tab. 5.4). Mit steigender Organosilan-Stoffmenge nimmt auch der Kohlenstoffanteil zu. Auffälligerweise wurde zwischen den Materialien **M12** und **M13** eine Verdoppelung des Kohlenstoffanteils von 4.46 % auf 8.15 % gemessen, obwohl hier die Organosilan-Stoffmenge unverändert war. Da im Material **M12** die Organosilan-Stoffmenge mehr als dreimal so hoch ist wie die TEOS-Stoffmenge muss davon ausgegangen werden, dass das bereitgestellte Orga-

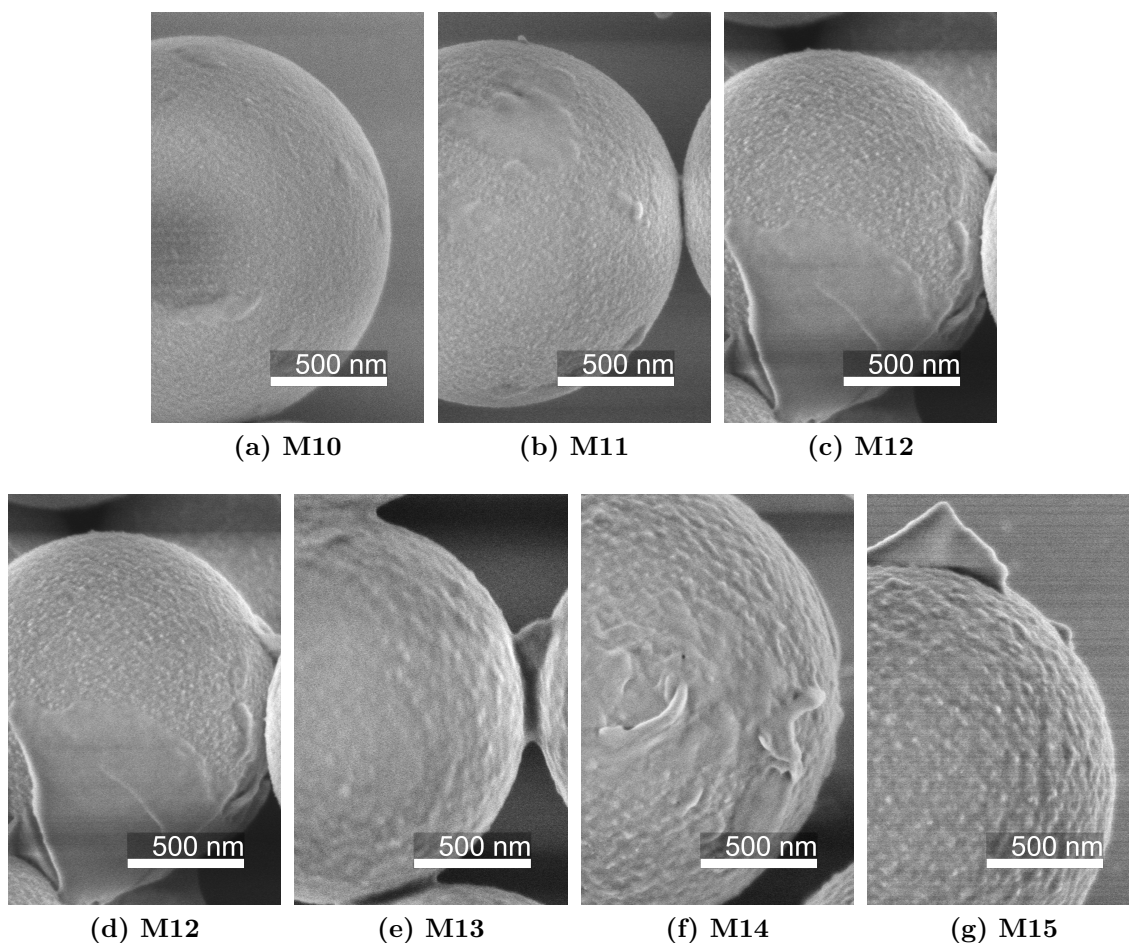


Abbildung 5.19: REM-Aufnahmen der Materialien **M10–M12** ($n(\text{TEOS}) = 2.2 \text{ mmol}$) und **M12–M15** ($n(\text{C}_{18}\text{Me-DMOS}) = 7.2 \text{ mmol}$). REM-Bedingungen: $50\,000\times$, 1.0 kV , SE(U)

Tabelle 5.4: Elementaranalyse der Materialien **M10–M15** im Vergleich mit den unfunktionierten Partikeln **P11j**.

	%C	%H	%N
P11j	0.93	1.09	0.42
M10	1.91	1.70	1.78
M11	3.23	1.88	1.64
M12	4.46	2.07	1.44
M13	8.15	2.69	1.67
M14	8.17	2.75	1.68
M15	8.15	2.50	1.37

nosilan nicht vollständig an die Partikeloberfläche binden konnte. Bei weiterer Erhöhung der TEOS-Menge bleibt der Kohlenstoffgehalt konstant.

Die DRIFT-Spektren von **M10–M15** spiegeln die Ergebnisse der Elementaranalyse wieder. Mit zunehmendem Kohlenstoffgehalt nimmt auch die Intensität der CH-Streck- und -Deformationsschwingungen zu (Abb. 5.20). In den Festkörper ^{13}C -NMR-Spektren ist ebenfalls mit steigendem Kohlenstoffgehalt von **M10** nach **M13** eine zunehmende Intensität der zum C_{18} -Silan gehörenden Signale (im Spektrum grau unterlegt) relativ zum adsorbierten Lösungsmittel zu erkennen (Abb. 5.21).

Aus den Spektren kann auf variierende Verhältnisse der *trans* angeordneten und ungeordneten C_{18} -Ketten geschlossen werden. Ein klarer Trend ist nicht erkennbar und ein Bezug zu den experimentellen Bedingungen besteht nicht. Die Ursache sind möglicherweise unbewusste Unterschiede in der Aufarbeitung und Nachbehandlung. Die Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektren zeigen abgesehen von Q^3 - und Q^4 -Gruppen ein deutliches Signal der D^2 -Gruppen des Organosilans um -16 ppm (Abb. 5.22). Die Intensität des Signals der D^2 -Gruppen nimmt mit steigendem Kohlenstoffgehalt der Materialien relativ zu den Signalen der Q -Gruppen zu. Trotz Kreuzpolarisation wähl-

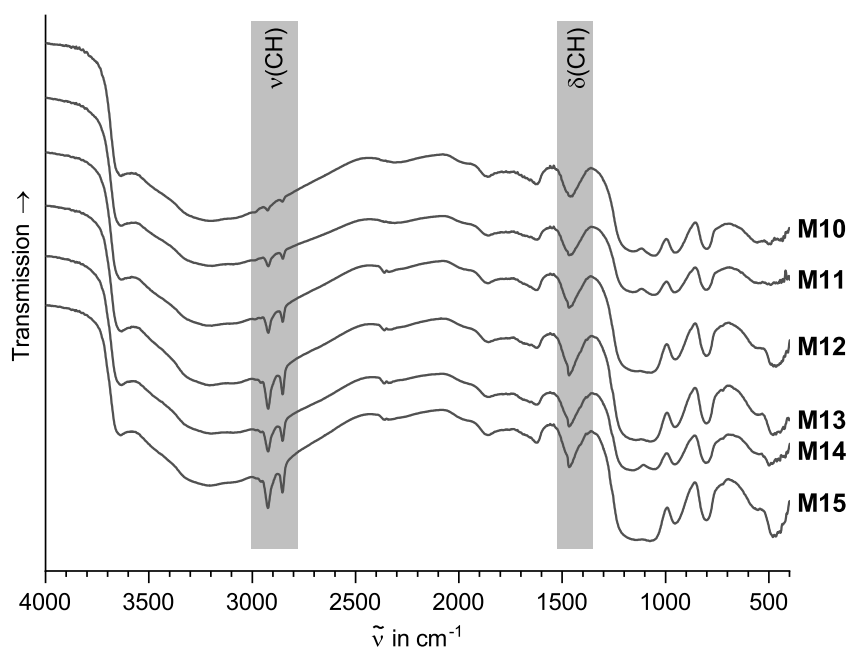


Abbildung 5.20: DRIFT-Spektren der Materialien **M10–M15**. Besonders charakteristische Schwingungsbereiche sind grau unterlegt.

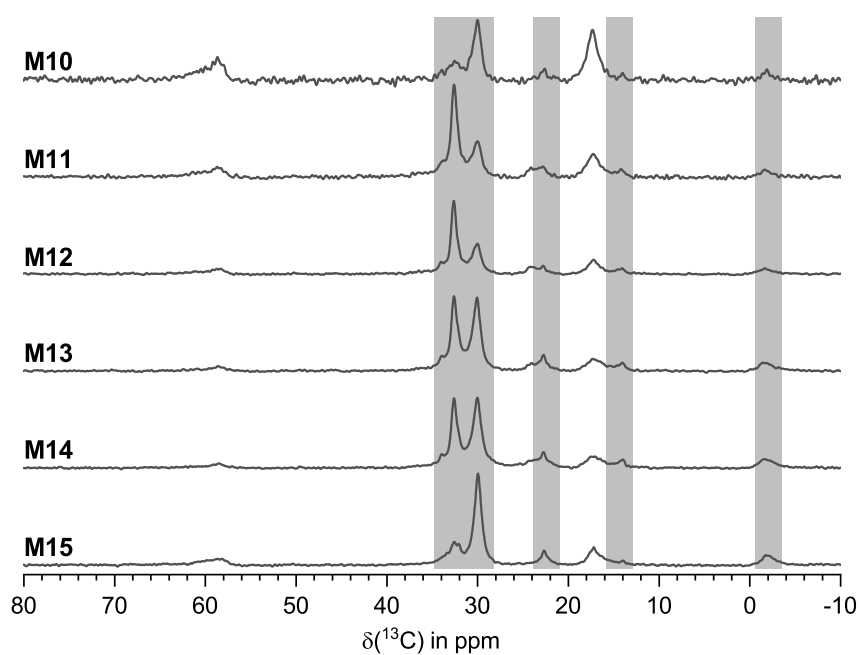


Abbildung 5.21: Festkörper ^{13}C -NMR-Spektren (cp/MAS) der Materialien M10–M15. Die Signale der oberflächenfunktionalisierten Spezies sind grau unterlegt.

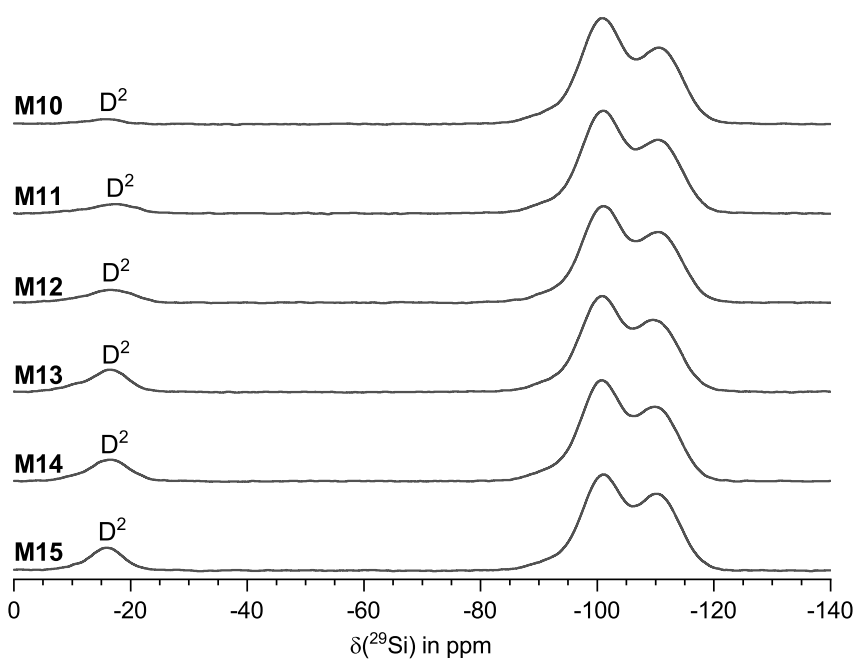
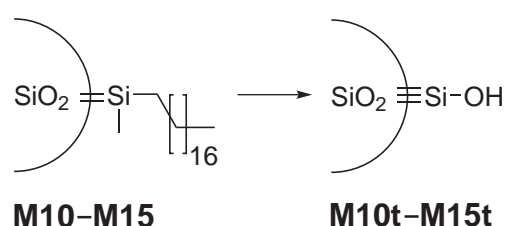


Abbildung 5.22: Festkörper ^{29}Si -NMR-Spektren (cp/MAS) der Materialien M10–M15.

rend der Spektrenaufnahme kann die Intensität des D²-Signal folglich mit der Menge angebunden Organosilans korreliert werden.

5.3.2 Entfernung des Templats

Alle Materialien **M10–M15** mit einer hybriden Hülle wurden bei 600 °C über einen Zeitraum von 12 h getempert (**M10t–M15t**, Sch. 5.6). Anders als bei dem Aufbau der hybriden Hülle ist die Volumenabnahme der Partikel während des Temperns scheinbar unabhängig von der Dicke der hybriden Hülle und liegt durchschnittlich zwischen 103 und 162 nm pro Partikel (Tab. 5.5). Die Abnahme des Partikeldurch-



Schema 5.6: Syntheschema der Materialien **M10t–M15t** aus **M10–M15**. Reaktionsbedingungen: 12 h, 600 °C

Tabelle 5.5: Partikeldurchmesser und -dispersität der Materialien **M10(t)–M15(t)** jeweils vor und nach dem Tempern (**t**) aus REM-Aufnahmen. Δd_{50} gibt die Abnahme des Partikeldurchmessers im dritten Reaktionsschritt (Tempern) an.

	d_{50}	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$	Δd_{50}
M10	1.689 μm	1.05	–129 nm
M10t	1.560 μm	1.05	
M11	1.585 μm	1.06	–105 nm
M11t	1.480 μm	1.05	
M12	1.494 μm	1.06	–103 nm
M12t	1.391 μm	1.06	
M13	1.640 μm	1.05	–132 nm
M13t	1.508 μm	1.05	
M14	2.106 μm	1.14	–162 nm
M14t	1.944 μm	1.09	
M15	1.951 μm	1.06	–151 nm
M15t	1.800 μm	1.05	

messers ist folglich nicht primär auf die Entfernung der organischen Reste zurückzuführen, sondern wird durch die Verdichtung des Partikelkerns durch die weitere Kondensation benachbarter Silanol-Gruppen dominiert.

REM-Aufnahmen der Partikeloberfläche von **M10t–M15t** visualisieren die Oberflächenmorphologie. Sie folgt einem Trend, der bereits bei den ungetemperten Materialien **M10–M15** beobachtet wurde. Mit zunehmender Organosilan-Stoffmenge im Edukt ist die raue Morphologie stärker ausgeprägt und die Korngröße nimmt zu (Abb. 5.23a–c). Mit der Erhöhung der TEOS-Menge wird die Oberfläche in den Produkten **M13–M15** zunehmend glatter und es sind nur noch einzelne Löcher erkennbar (Abb. 5.23d–g). Aus den REM-Aufnahmen wurde als Material mit der besten Morphologie **M12t** ausgewählt (Abb. 5.24). In einer BET-Messung wurde die

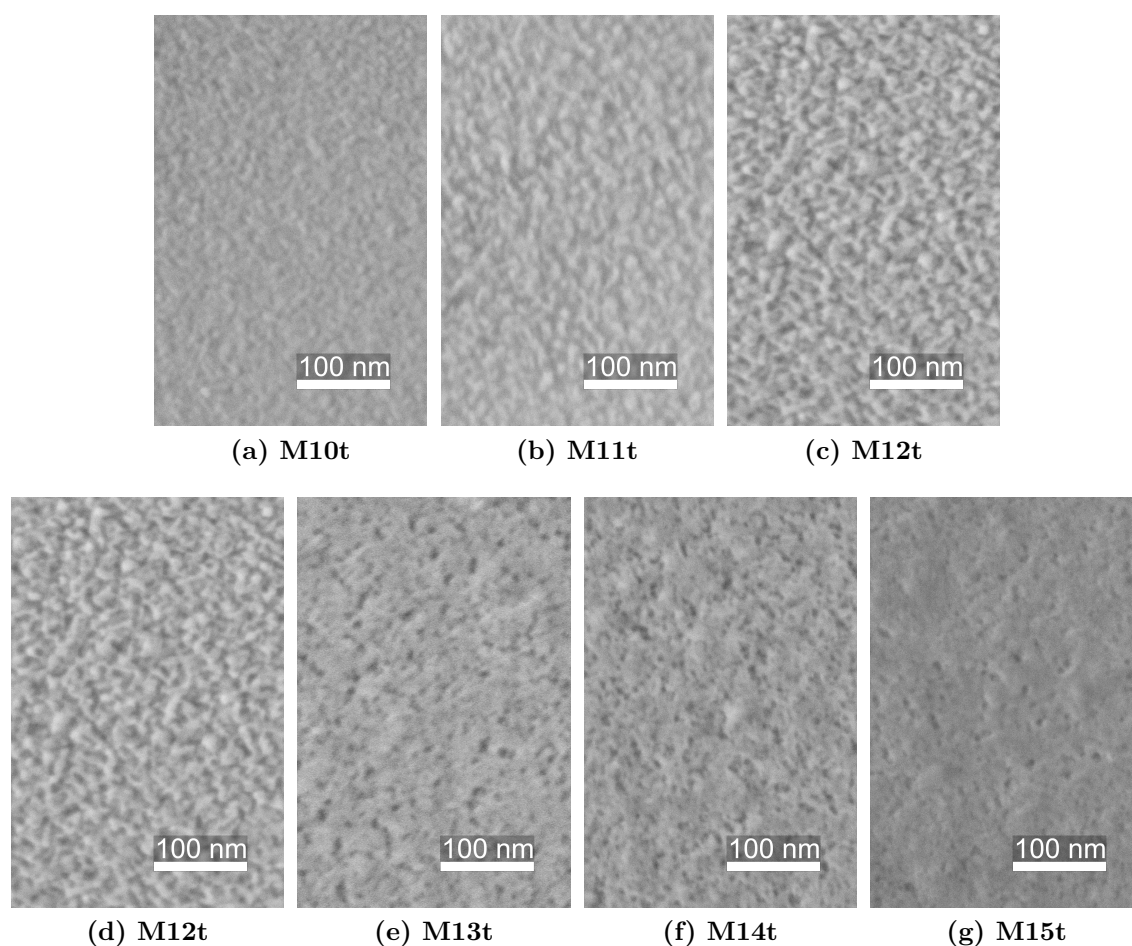


Abbildung 5.23: REM-Aufnahmen der Materialien **M10t–M12t** ($n(\text{TEOS}) = 2.2 \text{ mmol}$) und **M12t–M15t** ($n(\text{C}_{18}\text{Me-DMOS}) = 7.2 \text{ mmol}$). REM-Bedingungen: $200\,000\times$, 1.0 kV, SE(U)

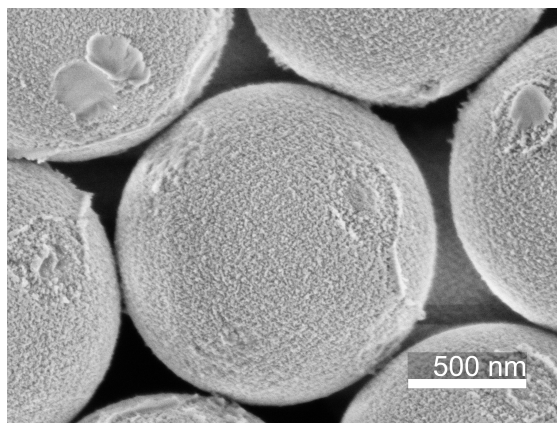


Abbildung 5.24: REM-Aufnahme des Materials **M12t**. REM-Bedingungen: 50 000 \times , 1.0 kV, SE(U)

Oberfläche mit $7.5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ bestimmt. Das Material **M12t** erfüllt somit die Voraussetzung nichtporöser *High-Surface* Partikel. Da die Oberfläche durch das Tempern unfunktionalisiert ist, kann sie nach geeigneter Behandlung mit beliebigen Organosilanen refunktionalisiert werden.

5.4 Schlussfolgerung

Die Co-Kondensation unpolarer Silane mit TEOS auf der Oberfläche von Silica-Partikeln war im Anschluss an ihre Wachstumsphase *in situ* möglich. Mit Triethoxyphenylsilan und Dimethoxy(methyl)(octadecyl)silan konnte eine feinkörnige Partikelmorphologie aufgebaut werden. $1.6 \mu\text{m}$ große, C_{18} -funktionalisierte nichtporöse *High-Surface* Partikel (**M9**) mit einer BET-Oberfläche von $10.3 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ zeigten hervorragende Eigenschaften als Trennmateriale in der RP-HPLC. Die chromatographische Trennung von Nitrobenzol und Biphenyl erreichte mit dem Säulen-Prototyp Bodenzahlen $> 160\,000 \text{ m}^{-1}$ für Biphenyl. Ein gegenüber einem herkömmlichen Material um 50 % reduzierter Gegendruck konnte auf die einzigartige, feinkörnige Morphologie der Partikel zurückgeführt werden. Somit kombiniert das Material Eigenschaften verschiedener Partikeltechnologien und nimmt eine Stellung zwischen nichtporösen Partikeln und Core-Shell-Partikeln ein.

Durch die Variation des molaren Verhältnisses der co-kondensierenden Silane wurden hybride Hüllen mit verschiedenen Schichtdicken zwischen 21 nm und 208 nm aufgebaut. Eine Visualisierung der Schichtstruktur gelang mittels EDX-Spektroskopie und konfokaler Raman-Mikroskopie. Das C_{18} -Silan übernahm in der Co-Kondensation

die Rolle eines Templats, das bei 600 °C vollständig entfernt werden konnte. Die somit in nur zwei Schritten erhaltenen reinen Silica-Partikel waren oberflächenporös. Unter optimierten Bedingungen wurden auf diese Weise die unfunktionalisierten nichtporösen Silica-Partikel (**M12t**) mit einer BET-Oberfläche von $7.5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ hergestellt, die durch die Möglichkeit zur Refunktionalisierung flexibel einsetzbar sind.

VI Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Arbeits- und Analysemethoden

Reaktionen unter Schutzgas (Argon-Atmosphäre) wurden mithilfe der Schlenk-Technik durchgeführt. Wasserfreie Lösungsmittel wurden über ein *Solvent Purification System* (SPS-800) der Firma MBRAUN (DCM, Et₂O, EtOH, THF) oder durch Destillation (*iso*-PrOH, NEt₃) erhalten und unter Argon-Atmosphäre gelagert.

Für Synthesen verwendete Lösungsmittel sind, soweit nicht anders angegeben, analytischer Reinheit (p. a.). Für Partikelsynthesen wurde ausschließlich der Reinheitsgrad HPLC-grade verwendet.

Deuterierte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie (C₆D₆, CDCl₃, CD₂Cl₂, (CD₃)₂SO) wurden von der Chemikalienabteilung der Universität Tübingen bezogen und ohne Aufreinigung verwendet.

Präparative Chromatographie wurde am *Reveleris X2 Flash System* der Firma Grace, chirale präparative Chromatographie mit einer modularen HPLC-Anlage, bestehend aus Besta HD 2-200 Pumpe, Rheodyne Einspritzblock, 15 µm (*S,S*)-Whelk-O1-Trennphase (250 mm × 30 mm ID) und Jasco 875-UV/VIS-Detektor, durchgeführt.

Lösungsmittel und Reagenzien

Allylbromid (98 %, Merck), Ammoniak (wässr. Lsg., 29 w%, Sigma-Aldrich; wässr. Lsg., 29.2 w% Alfa Aesar), Benzoylchlorid (99 %, abcr), Caesiumchlorid (99.99 %, Alfa Aesar), Chlor(dimethyl)silan (99.5 %, abcr), 3,5-Difluorobenzoylchlorid (98 %, abcr), Dimethoxy(methyl)(octadecyl)silan (Isomere, abcr), Dimethylcarbonat (99 %, Acros Organics), 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (98 %, Sigma-Aldrich), Hexachloroplatin(IV)-säure-Hexahydrat (40 % Pt, Degussa), Hydrazinhydrat (99 %, Alfa Aesar), Kaliumchlorid (wässr. Lsg., 1 M, Alfa Aesar), Kalium-*tert*-butanolat (97 %, abcr), Lithiumaluminiumhydrid (95 %, Sigma-Aldrich), Lithiumchlorid (wässr. Lsg., 1 M, Alfa Aesar), Methansulfonsäure (99 %, Sigma-Aldrich), Natriumchlorid (wässr.

Lsg., 0.1 M, Alfa Aesar), Natriumcyanoborhydrid (95 %, abcr), Natriumhydrid (60 %, Sigma-Aldrich), Nicotinoylchlorid-Hydrochlorid (97 %, Sigma-Aldrich), Pentafluorobenzoylchlorid (99 %, abcr), Propylenoxid (99.5 %, Sigma-Aldrich), Pyridin (99.9 %, Sigma-Aldrich), Rubidiumchlorid (99 %, Alfa Aesar), Triethoxy(phenyl)silan (98 %, Sigma-Aldrich), Trimethoxy(octadecyl)silan (95 %, 85 % *n*-Isomer, abcr) und Tetraethoxysilan (99 %, abcr) sowie die analytischen Standards (\pm)-*trans*-Stilbenoxid (98 %, Dr. Maisch), (\pm)-Bendroflumethiazid (>99 %, Sigma-Aldrich) (\pm)-Bupivacain (>99 %, abcr) (\pm)-Flurbiprofen (98 %, Acros Organics) (\pm)-Indapamid (>99 %, Sigma-Aldrich) (\pm)-Isradipin (>99 %, Sigma-Aldrich) (\pm)-Trögersche Base (98 %, Sigma-Aldrich) und (\pm)-Tropicamid (>99 %, Sigma-Aldrich) wurden in der angegebenen Reinheit und von den genannten Herstellern bezogen.

Die Verbindungen mit einem π -Donor-Aromaten **4**,^[60,63,254] **5**,^[61,62,254] **6**,^[2,62,254] **7**,^[2] **8a–d**^[2] und mit zwei π -Donor-Aromaten **10**,^[53,54,57,59] **11**,^[54,57,59] **12**,^[54,57–59] **13**,^[3] **14**,^[3] **15**,^[3] **16**,^[3,24] **17c**,^[3] **17e**,^[5] **18b**^[4] und **18c**^[6] wurden wie beschrieben synthetisiert und der Literatur entsprechend charakterisiert. Die *cis*-Isomere von **16**, **17c** und **17e** konnten chromatographisch^[3] oder durch Kristallisation^[4] erhalten werden. Die Verbindungen (3*R*,4*S*)-(–)-**18b**,^[4] (3*S*,4*R*)-(+)–**18b**^[4] und (3*S*,4*R*)-(+)–**18c**^[6] wurden enantiomerenrein isoliert. Alle weiteren Synthesen wurden, soweit nicht anders angegeben, stereounspezifisch durchgeführt. Die γ -Lactone **38–42** wurden von F. Birk, Justus-Liebig-Universität Gießen zur Verfügung gestellt und sind publiziert.^[118]

Lösungsmittel technischer Reinheit und alle hier nicht genannten Chemikalien wurden von der Chemikalienausgabe der Universität Tübingen bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Analytische Methoden

¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-NMR-Spektren in Lösung wurden an einem Bruker AVII+400 (5 mm QNP Probenkopf), ²⁹Si-NMR-Spektren an einem Bruker DRX-250 (5 mm BBO ATM Probenkopf) NMR-Spektrometern bei 25 °C aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind auf das jeweils verwendete deuterierte Lösungsmittel referenziert^[255] und relativ zu TMS bzw. CFCl₃ angegeben. Die Signalzuordnung wurde durch zweidimensionale Experimente (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) unterstützt. ¹³C- und ²⁹Si-NMR-Spektren im Festkörper wurden an einem Bruker ASX

300 NMR-Spektrometer bei 25 °C aufgenommen. Die Proben in 7 mm ZrO₂-Rotoren bei Rotationsgeschwindigkeiten zwischen 5 kHz und 10 kHz vermessen und extern mit Octakis(trimethylsiloxy)silsesquioxan (Q₈M₈) referenziert. Die Auswertung erfolgte mithilfe der TopSpin Software (Fa. Bruker).

Massenspektren wurden an einem Bruker Daltonics Esquire 3000+ Massenspektrometer, HR-Massenspektren an einem maXis Massenspektrometer aufgenommen und mit der Compass DataAnalysis Software (Fa. Bruker) ausgewertet.

Elementaranalysen wurden an einem Elementar Vario Mikro Elementaranalysator gemessen und ausgewertet.

IR-Spektren wurden am Bruker Vertex 70 FT-IR-Spektrometer aufgenommen. Organische Molekülverbindungen wurden mithilfe der ATR-Methode unverdünnt gemessen. Silica-Partikel wurden in KBr (20 w%) vermörsert und mithilfe der DRIFT-Methode gemessen. Die Auswertung erfolgte mithilfe der OPUS Software (Fa. Bruker).

Analytische HPLC wurde mit einer modularen HPLC-Anlage, bestehend aus Merck/Hitachi L-6200A Pumpe, Rheodyne Einspritzblock, Knauer Variable Wavelength Monitor mit semi-präparativer UV-Durchflusszelle (3 mm Schichtdicke, 2 µL), durchgeführt. Die Messung des spezifischen Drehwinkels erfolgte durch ein IBZ Messtechnik Chiraliser mit 200 x 0.5 mm Messzelle. Abweichend hiervon wurden die standardisierte Charakterisierung der neuen Trennphasen **M1**, **M2**, **M3a,b**, **M4** und **M5** mit einer modularen Anlage, bestehend aus Merck/Hitachi L-6000A Pumpe, Rheodyne Einspritzblock, Shimadzu SPD-6A UV-Detektor (0.4 µL Messzelle) und Shimadzu C-R6A Integrator, durchgeführt.

REM wurde an einem Hitachi SU8030 mit Triple-Detektor (Lower, Upper, Top) und kalter Feldemissions-Kathode durchgeführt. Die Probenpräparation erfolgte durch *spin-coating* homogener Partikelsuspensionen auf Si-Wafer. Diese kann ohne weitere Aufarbeitung aus der Reaktionslösung entnommen werden. Alternativ werden bereits isolierte Silica-Partikel in EtOH dispergiert (Ultraschall, min. 10 min). Die Auswertung erfolgte mithilfe der ImageJ Software (s. nächster Abs.). EDX-Spektren wurden am Hitachi SU8030 mithilfe eines Bruker QUANTAX 6G-Systems mit XFlash 6/60-Detektor aufgenommen und mithilfe der ESPRIT Software (Fa. Bruker) ausgewertet.

Adsorptions- und Desorptionsisothermen wurden bei $-195.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ an einem Micromeritics ASAP 2020 aufgenommen.

Konfokale Raman-Mikroskopie wurden am WiTec alpha300 mit UHTS 300-Detektor durchgeführt. Die Anregung erfolgte mit einem 532.3 nm LASER. Innerhalb der xy -Ebene (Fokalebene) wurde pro Pixel ein Raman-Spektrum aufgenommen und durch Kombination mehrerer Fokalebenen ein z -stacking erhalten. Die darauf basierenden Raman-Bilder wurden mit WiTec Project FIVE erzeugt.

Die graphischen Darstellungen in dieser Arbeit wurden mithilfe der Programme Origin 2019 (Fa. OriginLab), Inkscape 0.92 und GIMP 2.10.12 erstellt.

Auswertung von Partikelgrößen aus REM-Aufnahmen

Die Auswertung von Partikelgrößen aus REM-Aufnahmen (Abb. 6.1a) erfolgte nach vorheriger Kalibrierung anhand des bildeigenen Maßstabs manuell mit der ImageJ Software. Jeder Partikeldurchmesser und die Bildkoordinaten werden dabei gespeichert. Diese Information kann über die originale REM-Aufnahme gelegt werden (Abb. 6.1b) und ermöglicht die Zusammenführung von Messergebnissen aus mehreren Einzelaufnahmen, die Korrektur einzelner Messwerte und die nachträgliche Erweiterung der Stichprobe. Außerdem kann eine wiederholte Messung desselben Partikels vermieden werden. Die Bestimmung von d_{10} , d_{50} und d_{90} erfolgte aus den einzelnen Partikeldurchmessern mithilfe von Microsoft Excel (Tab. 6.1).

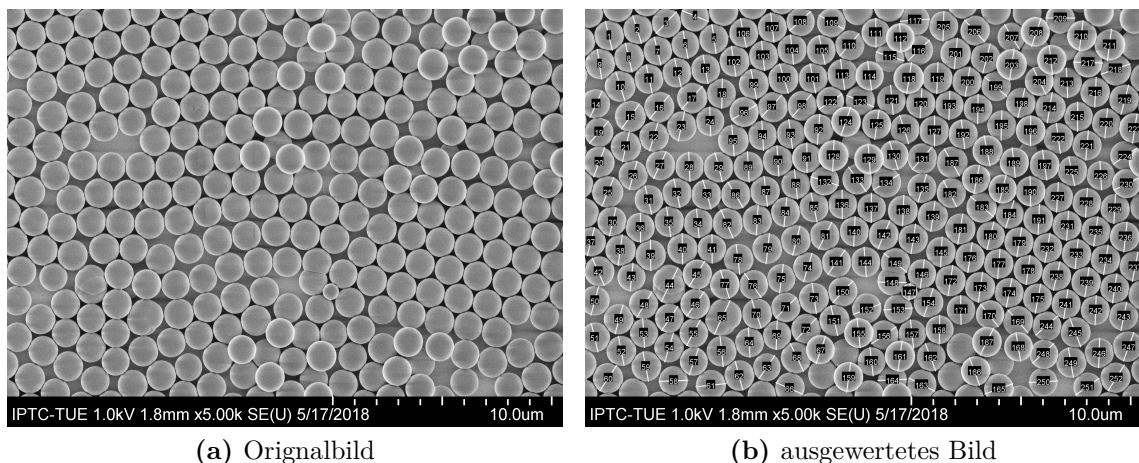


Abbildung 6.1: Beispielhafte Auswertung von Partikelgrößen aus einer REM-Aufnahme

Tabelle 6.1: Bestimmung von d_{10} , d_{50} und d_{90} mit Microsoft Excel.

Maß	Beschreibung	Berechnung
d_{10}	10 % aller Partikel sind kleiner als dieser Wert	=QUANTIL.EXKL(„Daten“;0.1)
d_{50}	50 % aller Partikel sind größer/kleiner als dieser Wert	=MEDIAN(„Daten“)
d_{90}	10 % aller Partikel sind größer als dieser Wert	=QUANTIL.EXKL(„Daten“;0.9)

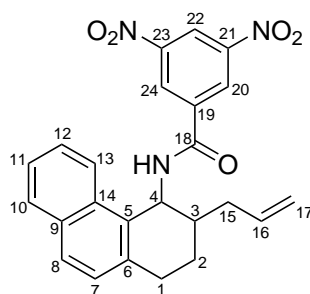
6.2 Synthese chiraler Selektoren

2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-amin (7)

Alternative Darstellung zu Piaskowski:^[2] Unter Schutzgas werden 4 mL EtOH abs. mit 150 mg (6.5 mmol) Na bis zum Sieden erhitzt. Anschließend werden erst weitere 310 mg (13.5 mmol) Na zugegeben und dann 200 mg (1.0 mmol) 2-Allyl-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-onoxim (**28**), gelöst in 2 mL EtOH abs., zutropft. Nach 1 h wird die Reaktion bei 25 °C durch Zugabe von EtOH/Wasser (1:1) gestoppt. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wird die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es werden 150 mg (0.8 mmol) **7** (81 % Ausbeute) als Stereoisomerengemisch erhalten. Die NMR-spektroskopische Charakterisierung entspricht der Literatur.^[2]

N-(3-Allyl)-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-dinitrobenzamid (17a)

17a wurde wie beschrieben synthetisiert.^[24] Durch Kristallisation aus EtOH werden nur die *cis*-Isomere isoliert. Die präparative Enantiomerentrennung erfolgt über einer 15 µm (*S,S*)-Whelk-O1 Trennsäule (250 x 30 mm) mit *n*-Hexan/*iso*-PrOH (2:1) und einem Fluss von 50 mL min⁻¹. Pro Zyklus werden 40 mg Racemat in 2.5 mL DCM aufgegeben.



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_2Cl_2): δ (in ppm) = 9.06 (t, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H-22), 8.85 (d, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H-20,24), 8.05 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H-13), 7.79 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H-10), 7.72 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H-8), 7.50 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, H-12), 7.42 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, H-11), 7.27 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H-7), 6.45 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, NH), 6.14 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, H-4), 6.04 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H-16), 5.13 (dm, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H-17a), 5.09 (dm, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H-17b) 3.16–3.01 (m, 2H, H-1), 2.64–2.60 (m, 1H, H-2a), 2.17–2.06 (m, 3H, H-2b,3,15a), 1.74–1.63 (m, 1H, H-15b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_2Cl_2): δ (in ppm) = 162.4 (C-18), 148.9 (C-21,23), 138.2 (C-19), 137.1 (C-16), 136.1 (C-6), 132.9 (C-9), 132.4 (C-14), 130.8 (C-5), 129.0 (C-10), 128.9 (C-8), 128.2 (C-7), 127.6 (C-20,24), 127.5 (C-12), 125.7 (C-11), 123.0 (C-13), 121.4 (C-22), 116.7 (C-17), 48.2 (C-4), 40.2 (C-3), 37.2 (C-15), 30.7 (C-1), 23.3 (C-2)

EA berechnet (gefunden): 66.81 (66.73) % C, 4.91 (5.00) % H, 9.74 (9.49) % N

MS (ESI) berechnet (gefunden): $m/z = 430.1$ (430.1) $[\text{M}-\text{H}]^-$, 466.1 (466.0) $[\text{M}+\text{Cl}]^-$

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 1626 (s, $\nu(\text{C}=\text{O})$), 1532 (s, $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$), 1340 (s, $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$), 709 (br, $\delta(\text{NH})$)

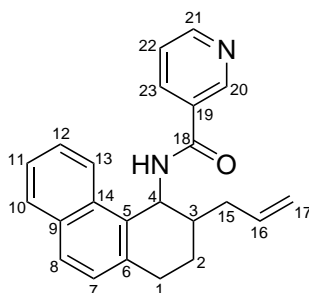
***N*-(3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-difluorobenzamid (17b)**

Die *cis*-Isomere von **17b** wurden wie beschrieben synthetisiert und NMR-spektroskopisch charakterisiert.^[4]

EA berechnet (gefunden): 76.37 (76.46) % C, 5.61 (5.47) % H, 3.71 (3.85) % N

***N*-(3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)nicotinamid (17d)**

17d wurde analog zur Synthese von **17a** dargestellt.^[24] Es werden 5 g (21.1 mmol) 3-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-amin (**16**) mit 8.8 mL (63.2 mmol) Triethylamin in 50 mL DCM abs. vorgelegt. 4.6 g (25.3 mmol) Nicotinoylchlorid-Hydrochlorid werden langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die organische Phase bei Raumtemperatur zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach Kristallisation aus EtOH werden 1.1 g (15 %) *cis*-**17d** diastereomerenrein als farblose Nadeln erhalten.



¹H-NMR (400.1 MHz, CD₂Cl₂): δ (in ppm) = 8.82 (dd, 1H, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, ⁵J_{HH} = 0.9 Hz, H-20), 8.60 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H-21), 8.12 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H-13), 8.01 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H-23), 7.79 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H-10), 7.71 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H-8), 7.50 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H-12), 7.42 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H-11), 7.30 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ⁵J_{HH} = 0.9 Hz, H-22), 7.25 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H-7), 6.28 (d, 1H, ³J_{HH} = 9.4 Hz, NH), 6.10 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.4 Hz, H-4), 6.04 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H-16), 5.11 (dm, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H-17a), 5.08 (dm, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H-17b), 3.12–2.98 (m, 2H, H-1), 2.66–2.58 (m, 1H, H-2a), 2.13–2.00 (m, 3H, H-2b,3,15a), 1.69–1.57 (m, 1H, H-15b)

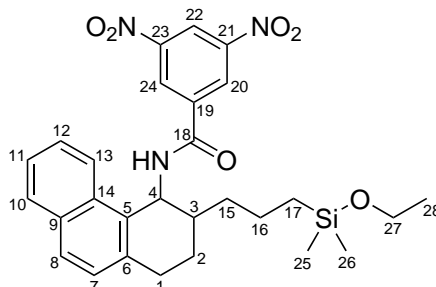
¹³C-NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂): δ (in ppm) = 165.2 (C-18), 152.6 (C-21), 148.3 (C-20), 137.5 (C-16), 135.8 (C-6), 135.2 (C-23), 132.9 (C-9), 132.6 (C-14), 131.6 (C-5), 130.7 (C-19), 128.9 (C-10), 128.6 (C-8), 128.1 (C-7), 127.3 (C-12), 125.7 (C-11), 123.7 (C-22), 123.4 (C-13), 116.4 (C-17), 47.3 (C-4), 40.3 (C-3), 37.2 (C-15), 30.8 (C-1), 23.3 (C-2)

EA berechnet (gefunden): 80.67 (80.77) % C, 6.48 (6.59) % H, 8.18 (8.17) % N

MS (ESI) berechnet (gefunden): *m/z* = 341.2 (341.1) [M–H][–], 343.2 (343.2) [M+H]⁺, 365.2 (365.2) [M+Na]⁺, 377.1 (377.1) [M+Cl][–], 381.1 (381.1) [M+K]⁺

***N*-(3-(3-(Ethoxydimethylsilyl)propyl)-1,2,3,4-tetrahydrophenanthren-4-yl)-3,5-dinitrobenzamid (18a)**

(3*R*,4*S*)-(–)-18a wurde wie beschrieben synthetisiert.^[24]



¹H-NMR (400.1 MHz, C₆D₆): δ (in ppm) = 8.54 (d, 2H, ⁴*J*_{HH} = 2.1 Hz, H-20,24), 8.51 (d, 1H, ³*J*_{HH} = 8.5 Hz, H-13), 8.41 (t, 1H, ⁴*J*_{HH} = 2.1 Hz, H-22), 7.57 (d, 1H, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, H-10), 7.49 (d, 1H, ³*J*_{HH} = 8.5 Hz, H-8), 7.43 (ddd, 1H, ³*J*_{HH} = 8.5 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, H-12), 7.20 (ddd, 1H, ³*J*_{HH} = 8.0 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, H-11), 7.01 (d, 1H, ³*J*_{HH} = 8.5 Hz, H-7), 6.49 (d, 1H, ³*J*_{HH} = 9.4 Hz, NH), 6.25 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 9.4 Hz, H-4), 3.61 (q, 2H, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, H-27), 2.85–2.67 (m, 2H, H-1), 1.90–1.79 (m, 1H, H-2a), 1.81–1.51 (m, 2H, H-15), 1.75–1.66 (m, 2H, H-16), 1.74–1.66 (m, 1H, H-3), 1.46–1.38 (m, 1H, H-2b), 1.17 (t, 3H, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, H-28), 0.72–0.67 (m, 2H, H-17), 0.21 (s, 3H, H-25/26), 0.20 (s, 3H, H-25/26)

¹³C-NMR (100.6 MHz, C₆D₆): δ (in ppm) = 162.5 (C-18), 148.3 (C-21,23), 135.7 (C-6), 132.9 (C-9/14), 132.9 (C-9/14), 131.6 (C-5), 129.0 (C-10), 128.8 (C-8), 128.0 (C-7), 127.5 (C-12), 127.1 (C-19), 126.9 (C-20,24), 125.8 (C-11), 123.5 (C-13), 120.5 (C-22), 58.4 (C-27), 47.5 (C-4), 39.9 (C-3), 36.7 (C-2), 30.8 (C-1), 24.1 (C-16), 21.4 (C-15), 18.9 (C-28), 17.3 (C-17), –1.7 (C-25/26), –1.8 (C-25/26)

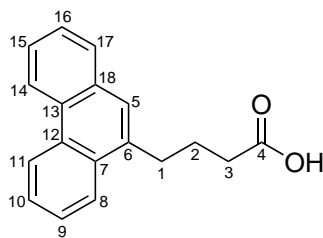
²⁹Si-NMR (49.7 MHz, C₆D₆): δ = 16.0 ppm

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): *m/z* = 534.20659 (534.20871) [M–H][–], 558.20309 (558.20367) [M+Na]⁺, 570.18536 (570.18327) [M+Cl][–]

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (in cm^{–1}) = 1628 (s, ν (C=O)), 1538 (s, ν_{as} (NO₂)), 1341 (s, ν_{s} (NO₂))

4-Oxo-4-(phenanthren-9-yl)buttersäure (19)

19 wurde wie beschrieben synthetisiert.^[55,56]



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (in ppm) = 12.23 (s, 1H, COOH), 8.91 (d, 1H, H-11/14), 8.87 (d, 1H, H-11/14), 8.49 (s, 1H, H-5), 8.45 (d, 1H, H-8), 8.15 (d, 1H, H-17), 7.85–7.65 (m, 4H, H-9,10,15,16), 3.42 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, H-2), 2.71 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, H-3)

4-(Phenanthren-9-yl)buttersäure (20)

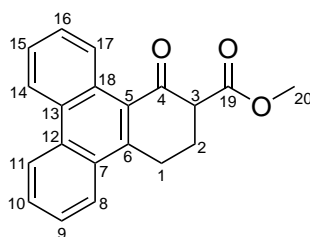
20^[56] wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **11**,^[54,57,59] dargestellt. 8.68 g (31.2 mmol) 4-Oxo-4-(phenanthren-9-yl)buttersäure (**19**) werden in Diethylenglycol (120 mL) suspendiert und nach Zugabe von 5.37 mL (109 mmol) Hydrazinhydrat 2 h bei 100 °C gerührt. Anschließend werden 5.77 g (103 mmol) Kaliumhydroxid zugegeben und die Reaktion für 16 h auf 200 °C erhitzt. Bei 25 °C wird die Lösung mit 250 mL Wasser versetzt und das Produkt aus salzsaurer Lösung gefällt (250 mL, 5 M, 30 min). Die Lösung wird filtriert, der Feststoff zweimal mit jeweils 50 mL Wasser und 50 mL *n*-Hexan gewaschen und anschließend bei 80 °C im Vakuum getrocknet. Die Charakterisierung entspricht der Literatur.^[56,256]

3,4-Dihydrotriphenylen-1(2H)-on (21)

21^[56] wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **12**,^[54,58,59] dargestellt. 5.18 g (19.6 mmol) 4-(Phenanthren-9-yl)buttersäure (**20**) werden in Toluol (300 mL) gelöst, mit 15 mL (58.7 mmol) Methansulfonsäure versetzt und 16 h bei 70 °C zur Reaktion gebracht. Anschließend wird die Lösung auf Eis gegossen und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 50 mL Toluol extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird dreimal mit jeweils 50 mL Wasser gewaschen, über NaSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Die Charakterisierung entspricht der Literatur.^[56,256]

1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-2-methylcarboxylat (**22**)

22 wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **13**,^[3] dargestellt. Zu 29 g (118 mmol) 3,4-Dihydrotriphenylen-1(2*H*)-on (**21**) in 250 mL (2.9 mol) Dimethylcarbonat bei 0 °C werden 7.06 g (294 mmol) NaH gegeben und die Reaktion anschließend 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Bei 25 °C wird das Gemisch mit Salzsäure neutralisiert und die wässrige Phase fünfmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. **22** wird quantitativ als braunes Öl erhalten.



¹H-NMR (400.1 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 9.08–9.04 (m, 1H, H-17), 8.88 (d, 1H, ³*J*_{HH} = 8.3 Hz, H-11), 8.87–8.83 (m, 1H, H-14), 8.30 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 8.3 Hz, ⁴*J*_{HH} = 0.980 Hz, H-8), 7.85 (ddd, 1H, ³*J*_{HH} = 8.3 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, H-10), 7.76 (ddd, 1H, *bJ* = 8.3 Hz, ³*J*_{HH} = 7.0 Hz, H-9), 7.71–7.64 (m, 2H, H-15,16), 4.05–4.00 (m, 1H, H-3), 3.72 (s, 3H, H-20), 3.59 (ddd, 1H, ²*J*_{HH} = 18.2 Hz, H-2a), 3.43 (ddd, 1H, ²*J*_{HH} = 18.2 Hz, H-2b) 2.60–2.37 (m, 2H, H-1)

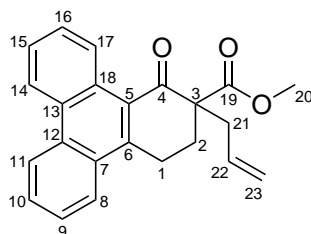
¹³C-NMR (100.6 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 196.3 (C-4), 170.5 (C-19), 144.4 (C_q), 131.7 (C_q), 129.9 (C-10), 129.4 (C_q), 129.2 (C_q), 127.8 (C_q), 127.8 (C-15/16), 127.7 (C-9), 126.9 (C-15/16), 126.3 (C-17), 126.0 (C-8), 125.9 (C_q), 123.3 (C-11), 123.0 (C-14), 54.5 (C-3), 52.0 (C-20), 24.9 (C-2), 24.7 (C-1)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 327.09917 (327.09940) [M+Na]⁺

2-Allyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-2-methylcarboxylat (**23**)

23 wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **14**,^[3] dargestellt. 30 g (98.6 mmol) 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-2-methylcarboxylat (**22**) werden in 450 mL THF abs. gelöst und mit 17.1 g (148 mmol) Kalium-*tert*-butanolat deprotoniert. Anschließend werden 13.1 mL (148 mmol) Allylbromid lang-

sam zugetropft und das Reaktionsgemisch 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Bei 25 °C wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt und organisches Lösungsmittel entfernt. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure angesäuert (pH = 4) und viermal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. **23**) wird quantitativ als braunes Öl erhalten.



¹H-NMR (400.1 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 8.85 (d, 1H, H-11), 8.84–8.78 (m, 2H, H-14,17), 8.24 (d, 1H, H-8), 7.82 (dd, 1H, H-10), 7.72 (dd, 1H, H-9), 7.71–7.62 (m, 2H, H-15,16), 5.88 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H-22), 5.17 (dm, 1H, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H-23a), 5.12 (dm, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H-23b), 3.50 (s, 3H, H-20), 3.50–3.40 (m, 2H, H-1), 2.80 (dd, 1H, ²J_{HH} = 13.8 Hz, H-21a), 2.66 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 13.9 Hz, H-2a), 2.56 (dd, 1H, ²J_{HH} = 13.8 Hz, H-21b), 2.20 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 13.9 Hz, H-2b)

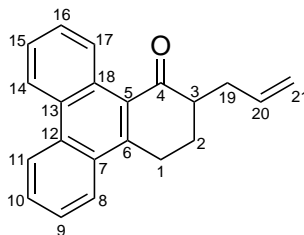
¹³C-NMR (100.6 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 197.4 (C-4), 171.2 (C-19), 141.9 (C_q), 133.3 (C-22), 131.5 (C_q), 129.6 (C-10), 129.4 (C_q), 129.1 (C_q), 127.7 (C_q), 127.6 (C-9/15/16) 127.6 (C-9/15/16) 127.2 (C_q), 126.9 (C-15/16), 126.1 (C-17), 125.8 (C-8) 123.3 (C-11), 122.9 (C-14), 118.9 (C-23), 57.6 (C-3), 52.2 (C-20), 38.2 (C-21), 29.0 (C-2), 23.3 (C-1)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 349.15629 (349.15648) [M+Na]⁺

2-Allyl-3,4-dihydrotriphenylen-1(2H)-on (**24**)

24 wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **15**,^[3] dargestellt. 34 g (98.6 mmol) 2-Allyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-2-methylcarboxylat (**23**) werden zusammen mit 55.3 g (986 mmol) Kaliumhydroxid in 400 mL eines Lösungsmittelgemischs aus Wasser, THF und MeOH (1:1:1 (v/v/v)) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wird die wässrige Phase mit Salzsäure angesäuert (pH 4) und viermal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. **24** wird quantitativ als oranges Öl erhalten.



¹H-NMR (400.1 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 9.03–8.99 (m, 1H, H-17), 8.86 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H-11), 8.85–8.81 (m, 1H, H-14), 8.28 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H-8), 7.83 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H-10), 7.74 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H-9), 7.68–7.62 (m, 2H, H-15,16), 5.91 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H-20), 5.13 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H-21a), 5.07 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H-21a), 3.55 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 18.0 Hz, H-1a), 3.33 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 18.0 Hz, H-1b), 2.83 (dddd, 1H, H-3), 2.69–2.61 (dddd, 1H, ²J_{HH} = 14.1 Hz, H-19a), 2.39–2.32 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 13.2 Hz, H-2a), 2.30–2.22 (dddd, 1H, ²J_{HH} = 14.1 Hz, H-19b), 1.91 (dddd, 1H, ²J_{HH} = 13.2 Hz, H-2b)

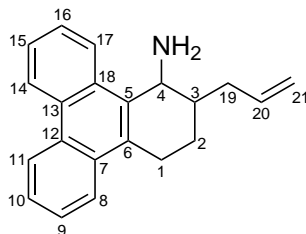
¹³C-NMR (100.6 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 202.4 (C-4), 143.3 (C_q), 136.4 (C-20), 131.5 (C_q), 129.4 (C_q), 129.4 (C_q), 129.4 (C-10), 128.0 (C_q), 127.5 (C-9/15/16), 127.4 (C-9/15/16), 126.9 (C_q), 126.6 (C-15/16/17), 126.5 (C-15/16/17), 125.7 (C-8), 123.2 (C-11), 122.8 (C-14), 116.8 (C-21), 46.9 (C-3), 34.1 (C-19), 26.8 (C-2), 25.4 (C-1)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 309.12499 (309.12535) [M+Na]⁺

2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-amin (**25**)

25 wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **16**,^[3] dargestellt. In einem Edstahlautoklav werden 5.2 g (18.2 mmol) 2-Allyl-3,4-dihydrotriphenylen-1(2*H*)-on (**24**) in 500 mL *iso*-PrOH p.a. mit 57.1 g (726 mmol) Ammoniumacetat und 8.41 g (127 mmol) Natriumcyanoborhydrid unter Druck 50 h bei 95 °C zur Reaktion gebracht. Nach Ablassen des Überdrucks wird die Reaktion bei 25 °C durch Zugabe von Wasser gestoppt und das organische Lösungsmittel entfernt. Die wässrige Phase wird mit KOH-Lösung auf pH = 10 eingestellt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung

gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Diastereomergemisch **25** wird als braunes, langsam erstarrendes Harz erhalten. Das reine *cis*-Isomer ist mit 30 % Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung isolierbar.



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (in ppm) = 8.78–8.73 (m, 2H, H-11,14), 8.37 (dd, 1H, H-17), 8.01–7.97 (m, 1H, H-8), 7.66–7.56 (m, 4H, H-9,10,15,16), 5.95 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H-20), 5.18 (dddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H-21a), 5.09 (dddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H-21b), 4.42 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.1684$ Hz, H-4), 3.18 (dd, 1H, H-1a), 2.86 (m, 1H, H-1b), 2.41–2.34 (m, 1H, H-19a), 2.20–2.13 (m, 1H, H-19b), 1.94–1.80 (m, 1H, H-2a), 1.80–1.50 (br, 2H, NH_2), 1.76–1.65 (m, 1H, H-2b), 1.72–1.61 (m, 1H, H-3)

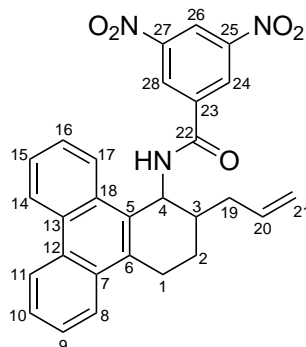
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (in ppm) = 137.7 (C-20), 134.4 (C_q), 131.0 (C_q), 130.7 (C_q), 129.4 (C_q), 129.3 (C_q), 129.2 (C_q), 126.7 (C-9/10/15/16), 126.7 (C-9/10/15/16), 126.1 (C-9/10/15/16), 125.6 (C-9/10/15/16), 124.4 (C-17), 123.8 (C-8), 122.8 (C-11/14), 122.8 (C-11/14), 115.9 (C-21), 47.2 (C-4), 38.9 (C-3), 36.8 (C-19), 26.7 (C-1), 21.2 (C-2)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 288.17468 (288.17490) $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)-3,5-dinitrobenzamid (26a)**

26a wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **17a**,^[24] dargestellt. Es werden 555 mg (1.93 mmol) *cis*-2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-amin (*cis*-**25**) in 13 mL DCM abs. gelöst, 4 mL einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung zugegeben und die Emulsion 20 min intensiv gerührt. Anschließend werden 0.066 mL (2.12 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid, gelöst in 10 mL DCM, zugetropft. Nach einer Stunde wird die wässrige Phase abgetrennt und einmal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. *cis*-**26a** wird durch Kris-

tallisation aus Ethanol mit 75 % Ausbeute als gelbe Nadeln erhalten. Die präparative Enantiomerentrennung erfolgt über einer 15 μm (*S,S*)-Whelk-O1 Trennsäule (250 x 30 mm) mit *n*-Heptan/*iso*-PrOH (1:1 (v/v)) und einem Fluss von 22 mL min⁻¹. Pro Zyklus werden 100 mg Racemat in 0.5 mL THF aufgegeben.



¹H-NMR (400.1 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 9.32 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, NH), 9.11 (d, 2H, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H-24,28), 8.88 (t, 1H, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H-26), 8.87–8.81 (m, 2H, H-11,14), 8.22–8.18 (m, 1H, H-8), 8.12–8.07 (m, 1H, H-17), 7.74–7.69 (m, 2H, H-9,10), 7.61–7.57 (m, 2H, H-15,16), 6.06 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H-4), 6.10–6.00 (m, 1H, H-20), 5.11 (dm, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H-21a), 5.06 (dm, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H-21b), 3.48–3.43 (m, 1H, H-1a), 3.16–3.07 (m, 1H, H-1b), 2.57–2.50 (m, 1H, H-19a), 2.19–1.93 (m, 4H, H-2,3,19b)

¹³C-NMR (100.6 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 162.0 (C-22), 148.1 (C-25,27), 137.2 (C-20), 136.4 (C-23), 132.1 (C_q), 130.7 (C_q), 130.4 (C_q), 129.6 (C_q), 129.5 (C_q), 129.2 (C_q), 127.8 (C-24,28), 127.3 (C-15/16), 127.2 (C-9/10), 126.9 (C-9/10), 126.0 (C-15/16), 124.0 (C-8), 123.2 (C-14), 123.0 (C-11/17), 123.0 (C-11/17), 120.9 (C-26), 116.3 (C-21), 47.3 (C-4), 39.1 (C-3), 36.3 (C-19), 27.0 (C-1), 21.8 (C-2)

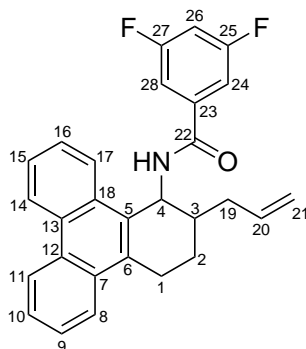
EA berechnet (gefunden): 69.84 (69.53) %C, 4.81 (4.66) %H, 8.73 (8.83) %N

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 504.15299 (504.15363) [M+Na]⁺

***N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenyl-1-yl)-3,5-difluorobenzamid (26b)**

26b wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **17a**,^[24] dargestellt. Zu 5.62 g (19.6 mmol) 2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenyl-1-amin (**25**) (Rohprodukt), gelöst in 100 mL THF abs. werden 1.51 mL (21.5 mmol) Propylenoxid und im Anschluss 2.58 mL (21.5 mmol) 3,5-Difluorobenzoylchlorid gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der entstandene Niederschlag säulenchromatographisch aufgereinigt. *cis*-**26b** wird als weißes Pulver erhalten.



¹H-NMR (400.1 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 8.89–8.81 (m, 2H, H-11,14), 8.74 (d, 1H, ³J_{HH} = 9.0 Hz, NH), 8.22–8.16 (m, 1H, H-8), 8.11–8.07 (m, 1H, H-17), 7.73–7.68 (m, 2H, H-9,10), 7.63–7.56 (m, 4H, H-15,16,24,28), 7.40 (tt, 1H, ³J_{HF} = 13.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H-26), 6.03 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H-20), 5.97 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.0 Hz, H-4), 5.10 (dm, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H-21a), 5.05 (dm, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H-21b), 3.44–3.36 (m, 1H, H-1a), 3.13–3.05 (m, 1H, H-1b), 2.5–2.4 (m, 1H, H-19a), 2.08–1.89 (m, 4H, (H-2,3,19b))

¹³C-NMR (100.6 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 163.6 (C-22), 161 (C-25,27), 137.5 (C-23), 137.3 (C-20), 132.1 (C_q), 130.8 (C_q), 130.5 (C_q), 129.9 (C_q), 129.5 (C_q), 129.2 (C_q), 127.2 (C-15/16), 127.2 (C-9/10), 126.9 (C-9/10), 126.0 (C-15/16), 124.0 (C-8), 123.2 (C-11/14/17), 123.1 (C-11/14/17), 123.1 (C-11/14/17), 116.3 (C-21), 110.9 (m, C-24,28), 106.8 (t, C-26), 46.9 (C-4), 39.0 (C-3), 36.4 (C-19), 27.0 (C-1), 21.8 (C-2)

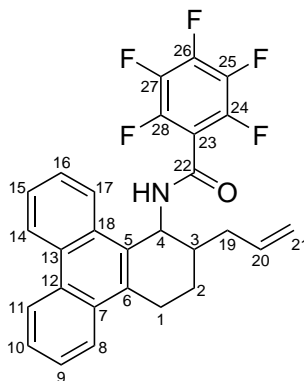
¹⁹F-NMR (376.5 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = –109 (m, 2F)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 450.16399 (450.16411) [M+Na]⁺

***N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenyl-1-yl)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamid (26c)**

26c wurde nach einer Vorschrift von Deuring,^[52] analog zur Synthese von **17a**,^[24] dargestellt. 176 mg (0.61 mmol) 2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenyl-1-amin (**25**) (Rohprodukt), gelöst in 5 mL THF abs. werden mit 47 μ L (0.67 mmol) Propylenoxid versetzt und anschließend 95 μ L (0.67 mmol) 2,3,4,5,6-Pentafluorobenzoylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gerührt und das Lösungs-

mittel entfernt. *cis*-**26c** wird durch Kristallisation aus Ethanol mit 34 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.



¹H-NMR (400.1 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 9.26 (d, 1H, ³*J*_{HH} = 9.3 Hz, NH), 8.87–8.84 (m, 2H, H-11,14), 8.20–8.12 (m, 2H, H-8,17), 7.74–7.63 (m, 4H, H-9,10,15, 16), 6.07 (dddd, 1H, ³*J*_{HH} = 17.1 Hz, ³*J*_{HH} = 10.1 Hz, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, ³*J*_{HH} = 5.8 Hz, H-20), 5.87 (dd, 1H, ³*J*_{HH} = 9.3 Hz, ³*J*_{HH} = 2.7 Hz, H-4), 5.16 (dm, 1H, ³*J*_{HH} = 17.1 Hz, H-21a), 5.11 (dm, 1H, ³*J*_{HH} = 10.2 Hz, H-21b), 3.37–3.30 (m, 1H, H-1a), 3.13–3.04 (m, 1H, H-1b), 2.58–2.50 (m, 1H, H-19a), 2.16–2.06 (m, 1H, H-19b), 2.10–2.00 (m, 2H, H-2a,3), 1.81–1.70 (m, 1H, H-2b)

¹³C-NMR (100.6 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = 156.2 (C-22), 142.9 (dm, ¹*J*_{CF} = 248 Hz, CF), 140.9 (dm, ¹*J*_{CF} = 246 Hz, C-23), 137.1 (C-20), 136.8 (dm, ¹*J*_{CF} = 252 Hz, CF), 131.9 (C_q), 130.6 (C_q), 130.1 (C_q), 129.5 (C_q), 129.4 (C_q), 129.2 (C_q), 127.2 (C-9/10/15/16), 127.0 (C-9/10/15/16), 127.0 (C-9/10/15/16), 126.2 (C-9/10/15/16), 124.0 (C-8/17), 123.3 (C-8/17), 123.2 (C-11/14), 123.0 (C-11/14), 116.4 (C-21), 47.1 (C-4), 38.7 (C-3), 36.4 (C-19), 26.6 (C-1), 21.9 (C-2)

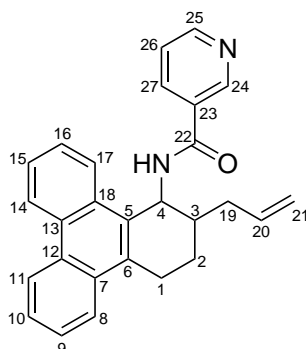
¹⁹F-NMR (376.5 MHz, (CD₃)₂SO): δ (in ppm) = –142 (m, 2F, F-24,28), –153 (t, 1F, F-26, ³*J*_{FF} = 22.0 Hz), –162 (m, 2F, F-25,27)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 504.13573 (504.13622) [M+Na]⁺

***N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)nicotinamid (26d)**

26d wurde analog zur Synthese von **17a**,^[24] dargestellt. 1.8 g (6.26 mmol) 2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-amin (**25**) (Rohprodukt) wird in 50 mL DCM abgelöst, 15 mL ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben und die Emulsion 1 h intensiv gerührt. Anschließend werden 1.53 g (8.35 mmol) Nicotinoylchlorid-Hydrochlorid zugegeben. Nach 16 h wird die wässrige Phase abgetrennt und einmal mit DCM extrahiert.

Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. *cis*-**26d** wird durch Kristallisation aus *n*-Hexan mit 25 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (in ppm) = 8.97 (dd, 1H, $^5J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H-24), 8.87–8.80 (m, 2H, H-11,14), 8.81 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, NH) 8.65 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, H-25), 8.20–8.13 (m, 3H, H-8,17,27), 7.72–7.67 (m, 2H, H-9/10/15/16), 7.63–7.57 (m, 2H, H-9/10/15/16), 7.44 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H-26), 6.04 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H-20), 6.00 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, H-4), 5.11 (dm, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H-21a), 5.05 (dm, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H-21b), 3.43–3.36 (m, 1H, H-1b), 3.13–3.04 (m, 1H, H-1a), 2.55–2.48 (m, 1H, 19a), 2.09–1.90 (m, 4H, H-2,3,19b)

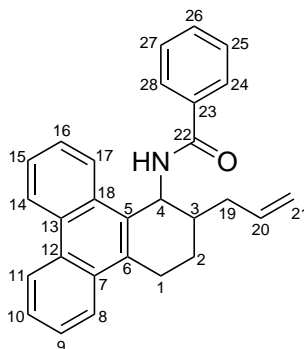
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ (in ppm) = 164.9 (C-22), 151.9 (C-25), 148.6 (C-24), 137.4 (C-20), 135.3 (C-8/17/27), 132.0 (C_q), 130.8 (C_q), 130.5 (C_q), 130.1 (C_q), 129.9 (C_q), 129.5 (C_q), 129.2 (C_q), 127.2 (C-9/10/15/16), 127.2 (C-9/10/15/16), 126.8 (C-9/10/15/16), 126.0 (C-9/10/15/16), 124.0 (C-8/17/27), 123.4 (C-26), 123.2 (C-8/17), 123.2 (C-11/14), 123.0 (C-11/14), 116.2 (C-21), 46.6 (C-4), 39.1 (C-3), 36.5 (C-19), 26.9 (C-1), 21.9 (C-2)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 393.19614 (393.19656) $[\text{M}+\text{H}]^+$

***N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenyl-1-yl)benzamid (26e)**

26e wurde analog zur Synthese von **17a** dargestellt.^[24] 1.8 g (6.26 mmol) 2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenyl-1-amin (**25**) (Rohprodukt) wird in 50 mL DCM gelöst, 15 mL ges. NaHCO_3 -Lösung zugegeben und die Emulsion 1 h intensiv gerührt. Anschließend werden 0.88 mL (7.52 mmol) Benzoylchlorid zugetropft. Nach 16 h wird die wässrige Phase abgetrennt und einmal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. *cis*-**26e** wird durch Kristallisation aus *n*-Hexan mit 27 % Ausbeute als weißer Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_2Cl_2): δ (in ppm) = 8.75–8.67 (m, 2H, H11,14), 8.28–8.23 (m, 1H, H-17), 8.16–8.11 (m, 1H, H-8), 7.72–7.65 (m, 4H, H-9,10,24,28), 7.64–7.56 (m, 2H, H-15,16), 7.47–7.43 (m, 1H, H-26), 7.39–7.34 (m, 1H, H-25,27), 6.31 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, NH), 6.12 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, H-4), 6.08 (dddd, 1H, H-20), 5.14 (dm, 1H, H-21a), 5.10 (dm, 1H, H-21b), 3.51–3.45 (m, 1H, H-1a), 3.21–3.11 (m, 1H, H-1b), 2.72–2.64 (m, 1H, H-19a), 2.24–2.19 (m, 1H, H-2a), 2.16–2.06 (m, 2H, H-3,19b), 1.79–1.68 (m, 1H, H-2b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_2Cl_2): δ (in ppm) = 167.1 (C-22), 137.7 (C-20), 135.2 (C_q), 132.2 (C_q), 131.8 (C-26), 131.5 (C_q), 131.2 (C_q), 131.0 (C_q), 130.5 (C_q), 130.1 (C_q), 128.9 (C-25,27), 127.8 (C-15/16), 127.3 (C-9/10), 127.3 (C-24,28), 127.1 (C-9/10), 126.5 (C-15/16), 124.4 (C-8), 124.3 (C-17), 123.2 (C-11/14), 123.2 (C-11/14), 116.3 (C-21), 47.6 (C-4), 40.0 (C-3), 37.2 (C-19), 27.5 (C-1), 23.0 (C-2)

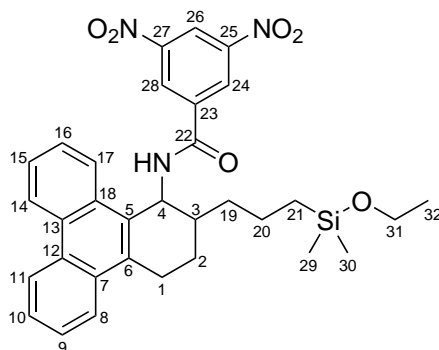
EA berechnet (gefunden): 85.90 (85.21) % C, 6.44 (6.58) % H, 3.58 (3.66) % N

MS (ESI) berechnet (gefunden): 392.20 (392.24) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 414.18 (414.23) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 430.16 (430.20) $[\text{M}+\text{K}]^+$, 805.38 (805.30) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$

***N*-(2-(3-(Ethoxydimethylsilyl)propyl)-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)-3,5-dinitrobenzamid (27a)**

(3*R*,4*S*)-(–)-**27a** wurde analog zur Synthese von **18a** dargestellt.^[24] Unter Schutzgas werden 540 mg (1.12 mmol) (3*R*,4*S*)-(–)-*N*-(2-Allyl-1,2,3,4-tetrahydrotriphenylen-1-yl)-3,5-dinitrobenzamid ((3*R*,4*S*)-(–)-**26a**) mit 7.09 mL (62.6 mmol) Chlorodimethylsilan in 13.5 mL DCM abs. gelöst, 0.125 mL einer 0.1 M Lösung von Hexachloroplatinsäure-Hexahydrat in *iso*-Propanol abs. wird zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Schutz-

gas wird der Rückstand in 10 mL DCM abs. aufgenommen und das Lösungsmittel erneut entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL Diethylether abs. aufgenommen und bei 0 °C ein Gemisch aus 5 mL EtOH abs. und 5 mL Triethylamin abs. zugetropft. Anschließend wird 30 min bei 25 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt in Diethylether gelöst und filtriert. (3*R*,4*S*)-(–)-**26a** wird quantitativ aus dem Filtrat nach Entfernen des Lösungsmittels als braunes Harz erhalten.



¹H-NMR (400.1 MHz, CD₂Cl₂): δ (in ppm) = 8.98 (d, 2H, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H-24,28), 8.76 (t, 1H, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H-26), 8.60–8.52 (m, 2H, H-11,14), 8.35 (d, 1H, ³J_{HH} = 9.3 Hz, NH), 8.28–8.25 (m, 1H, H-8/17), 8.11–8.05 (m, 1H, H-8/17), 7.63–7.49 (m, 4H, H-9,10,15,16), 6.14 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.3 Hz, H-4), 3.70 (q, 2H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-31), 3.50–3.41 (m, 1H, H-1a), 3.20–3.08 (m, 1H, H-1b), 2.23–1.95 (m, 3H, H-2,3), 1.90–1.79 (m, 1H, H-19a), 1.73–1.62 (m, 2H, H-20), 1.52–1.41 (m, 1H, H-19b), 1.19 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-32), 0.74–0.63 (m, 2H, H-21), 0.16 (s, 6H, H-29,30)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂): δ (in ppm) = 163.3 (C-22), 148.1 (C-25,27), 138.5 (C_q), 133.0 (C_q), 131.5 (C_q), 131.3 (C_q), 130.5 (C_q), 130.2 (C_q), 129.7 (C_q), 128.4 (C-24,28), 127.7 (C-9/10/15/16), 127.1 (C-9/10/15/16), 127.0 (C-9/10/15/16), 126.3 (C-9/10/15/16), 124.4 (C-8/17), 124.0 (C-8/17), 123.0 (C-11/14), 122.9 (C-11/14), 120.5 (C-26), 58.4 (C-31), 48.5 (C-4), 39.5 (C-3), 36.4 (C-19), 27.7 (C-1), 23.3 (C-2), 21.3 (C-20), 18.8 (C-32), 17.1 (C-21), –1.9 (C-29/30), –2.0 (C-29/30)

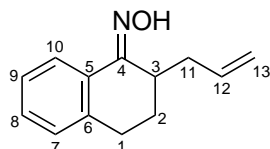
²⁹Si-NMR (49.7 MHz, CD₂Cl₂): δ = 16.9 ppm

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 608.21873 (608.21932) [M+Na]⁺

2-Allyl-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-onoxim (28)

Analog zur Literatur^[257] werden zu einer Lösung aus 8 mL EtOH abs. und 3.2 mL (40 mmol) Pyridin 1.49 g (8 mmol) 2-Allyl-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (6) und 1.68 g (24 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid gegeben und das Reaktionsgemisch

40 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wird der Rückstand in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase viermal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **28** wird quantitativ als brauner Feststoff erhalten.



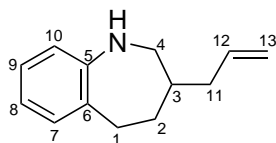
$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, C_6D_6): δ (in ppm) = 9.62 (br s, 1H, NOH), 8.27–8.22 (m, 1H, H-10), 7.07–6.99 (m, 2H, H-8,9), 6.90–6.87 (m, 1H, H-7), 5.81–5.71 (m, 1H, H-12), 4.97–4.92 (m, 2H, H-13), 3.78–3.72 (m, 1H, H-3), 2.67–2.58 (m, 1H, H-1a), 2.61–2.53 (m, 1H, H-11a), 2.30–2.23 (m, 1H, H-1b), 2.10–2.02 (m, 1H, H-11b), 1.70–1.53 (m, 2H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, C_6D_6): δ (in ppm) = 157.8 (C-4), 138.9 (C-6), 136.7 (C-12), 130.7 (C-5), 129.4 (C-9), 129.2 (C-7), 126.8 (C-8), 125.0 (C-10), 116.6 (C-13), 33.6 (C-11), 31.8 (C-3), 25.1 (C-1), 24.6 (C-2)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 202.12264 (202.12278) $[\text{M}+\text{H}]^+$

3-Allyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin (29)

Unter Schutzgas werden 139 mg (3.5 mmol) LiAlH_4 in 15 mL Dioxan suspendiert und unter Eiskühlung eine Lösung von 200 mg (1.0 mmol) 3-Allyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1H)-onoxim (**30**) in 2 mL THF abs. langsam zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 48 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird bei 0 °C durch Zugabe von EtOH/Wasser (1:1 (v/v)) gestoppt. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wird die wässrige Phase filtriert und der Rückstand mit DCM und Wasser nachgewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend bei pH = 10 dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **29** wird als braunes Öl erhalten.



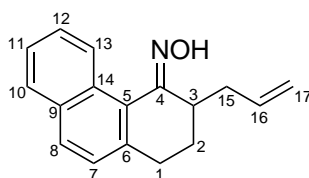
$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, C_6D_6): δ (in ppm) = 7.03 (dd, 1H, H-7), 7.00 (ddd, 1H, H-9), 6.82 (ddd, 1H, H-8), 6.43 (dd, 1H, H-10), 5.67 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H-12), 5.00 (dm, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H-13a), 4.97 (dm, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H-13b), 2.88 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, H-4a), 2.69–2.65 (m, 2H, H-1), 2.23 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Hz, H-4b), 1.88–1.84 (m, 2H, H-11), 1.74–1.66 (m, 1H, H-2a), 1.66–1.56 (m, 1H, H-3), 1.12–1.03 (m, 1H, H-2b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, C_6D_6): δ (in ppm) = 150.9 (C-5), 137.5 (C-12), 133.2 (C-6), 131.0 (C-7), 126.9 (C-9), 120.9 (C-8), 119.3 (C-10), 116.1 (C-13), 53.0 (C-4), 41.3 (C-3), 38.8 (C-11), 33.9 (C-1), 33.0 (C-2)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 188.14338 (188.14375) $[\text{M}+\text{H}]^+$

3-Allyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1H)-onoxim (30)

Analog zur Literatur^[257] werden zu einer Lösung aus 100 mL EtOH abs. und 10.2 mL (127 mmol) Pyridin 10 g (42.3 mmol) 3-Allyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1H)-on (**15**) und 8.91 g (127 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wird der Rückstand in Essigsäureethylester und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **30** wird quantitativ als brauner Feststoff erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, C_6D_6): δ (in ppm) = 9.07 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H-13), 7.61 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H-10), 7.49 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H-8), 7.48 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H-12), 7.25 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H-11), 6.95 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H-7); 5.68 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H-16), 4.89 (dm, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H-17a), 4.83 (dm, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H-17b), 3.81–3.73 (m, 1H, H-3), 2.55–2.47 (m, 1H, H-15a), 2.46–2.39 (m, 1H, H-1a), 2.35–2.27 (m, 1H, H-1b), 2.25–2.17 (m, 1H, H-15b), 1.81–1.73 (m, 1H, H-2a), 1.29–1.19 (m, 1H, H-2b)

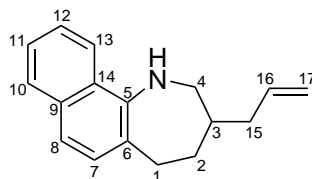
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, C_6D_6): δ (in ppm) = 159.9 (C-4), 140.0 (C-6), 136.2 (C-16),

133.9 (C-9), 131.4 (C-14), 129.4 (C-8), 128.6 (C-10), 128.3 (C-5), 127.1 (C-12), 127.0 (C-13), 126.5 (C-7), 125.5 (C-11), 116.7 (C-17), 36.5 (C-15), 34.7 (C-3), 29.1 (C-1), 27.3 (C-2)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 252.13829 (252.13844) [M+H]⁺

3-Allyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-naphtho[1,2-*b*]azepin (31)

Unter Schutzgas werden 139 mg (3.5 mmol) LiAlH₄ in 15 mL Dioxan suspendiert und unter Eiskühlung eine Lösung von 250 mg (1.0 mmol) 3-Allyl-2,3-dihydrophenanthren-4(1*H*)-onoxim (**30**) in 5 mL Dioxan langsam zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 48 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird bei 0 °C durch Zugabe von EtOH/Wasser (1:1 (v/v)) gestoppt. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wird die wässrige Phase filtriert und der Rückstand mit DCM und Wasser nachgewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend bei pH 10 dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **31** wird als braunes Öl erhalten.



¹H-NMR (400.1 MHz, C₆D₆): δ (in ppm) = 7.73–7.69 (m, 1H, H-10/13), 7.45–7.41 (m, 1H, H-10/13), 7.32 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H-8), 7.29–7.23 (m, 2H, H-11,12), 7.20 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H-7), 5.73 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H-16), 5.05 (dm, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H-17a), 5.02 (dm, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H-17b), 3.09 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 13.0 Hz, H-4a), 2.93–2.79 (m, 2H, H-1), 2.31 (dd, 1H, ²J_{HH} = 13.0 Hz, H-4b), 1.92–1.88 (m, 2H, H-15), 1.83–1.75 (m, 1H, H-2a), 1.74–1.65 (m, 1H, H-3), 1.20–1.11 (m, 1H, H-2b)

¹³C-NMR (100.6 MHz, C₆D₆): δ (in ppm) = 145.4 (C-5), 137.5 (C-16), 133.8 (C-9), 130.2 (C-7), 129.0 (C-10/13), 128.6 (C-6), 126.7 (C-14), 125.3 (C-11/12), 124.9 (C-11/12), 120.7 (C-8), 120.4 (C-10/13), 116.1 (C-17), 52.5 (C-4), 41.2 (C-3), 38.8 (C-15), 34.0 (C-1), 32.5 (C-2)

HR-MS (ESI) berechnet (gefunden): 238.13829 (238.15949) [M+H]⁺

6.3 Enantioselektive HPLC-Applikationen

Die detaillierte Auswertung der Säulencharakterisierung mit TSO und die Auswertung der abgebildeten Chromatogramme und Selektivitätsdiagramme sind in den folgenden Tabellen 6.2–6.8 gegeben.

Säulencharakterisierung mit TSO

Tabelle 6.2: eHPLC-Auswertung zu Abschnitt 3.2 „Enantioselektive Trennphasen“ (Abb. 3.6). Säule: 150 mm × 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 85:15 (v/v), $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

Phase	Analyt	$t_{1,2}$ in min	$k_{1,2}$	α	$N_{1,2}$ in m^{-1}	$h_{1,2}$
<i>rac</i> -M1	TSO	4.42	1.89	1.00	63177	3.2
		4.42	1.89		63177	3.2
<i>(S)</i> -M2	TSO	3.63	1.37	2.87	36181	5.5
		7.56	3.94		27862	7.2
<i>(S)</i> -M3a	TSO	2.36	0.54	1.60	83147	3.4
		2.86	0.87		90028	3.2
<i>(R)</i> -M3b	TSO	2.37	0.55	1.64	36263	7.9
		2.91	0.90		35801	8.0
<i>(R)</i> -M4	TSO	2.28	0.49	1.49	39922	5.0
		2.65	0.73		47084	4.2
<i>(S)</i> -M5	TSO	2.88	0.89	2.52	81357	3.5
		4.96	2.24		72031	4.0

Säulentest mit chiralen modifizierten Whelk-Selektoren

Tabelle 6.3: eHPLC-Auswertung zu Abschnitt 3.3.1 „Enantiomerentrennung chiraler modifizierter Whelk-Selektoren“ (Abb. 3.9). Säule: 150 mm × 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 4:1 (v/v), $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

Phase	Analyt	t_1 in min	t_2 in min	k_1	k_2	α	$[\alpha]_{\text{D},1}$
<i>(S)</i> -M2	17a	20.40	27.27	12.33	16.82	1.36	–

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 6.3 – Fortsetzung

Phase	Analyt	t_1 in min	t_2 in min	k_1	k_2	α	$[\alpha]_{D,1}$
(S)-M2	17b	6.60	9.50	3.31	5.21	1.57	–
(S)-M2	17c	5.30	7.70	2.46	4.03	1.64	–
(S)-M2	17e	11.53	18.87	6.54	11.33	1.73	–
(S)-M2	26a	54.73	67.00	34.77	42.79	1.23	–
(S)-M2	26b	14.83	21.47	8.69	13.03	1.50	–
(S)-M2	26c	9.78	14.23	5.39	8.30	1.54	–
(S)-M2	26e	25.08	38.78	15.39	24.35	1.58	–
(S)-M3a	17a	4.75	6.13	2.10	3.01	1.43	–
(S)-M3a	17b	3.26	4.08	1.13	1.67	1.48	–
(S)-M3a	17c	3.47	4.42	1.26	1.89	1.49	–
(S)-M3a	17e	3.89	5.07	1.54	2.31	1.50	–
(S)-M3a	26a	5.43	7.97	2.55	4.21	1.65	–
(S)-M3a	26b	3.52	4.82	1.30	2.15	1.65	–
(S)-M3a	26c	3.99	5.47	1.61	2.57	1.60	–
(S)-M3a	26e	4.36	6.02	1.85	2.93	1.59	–
(R)-M4	17a	3.86	4.34	1.52	1.84	1.21	+
(R)-M4	17b	3.21	3.82	1.10	1.50	1.37	+
(R)-M4	17c	3.61	4.43	1.36	1.90	1.40	+
(R)-M4	17e	4.05	5.20	1.65	2.40	1.46	+
(R)-M4	26a	4.57	6.07	1.98	2.96	1.49	+
(R)-M4	26b	3.52	4.54	1.30	1.97	1.52	+
(R)-M4	26c	4.04	5.55	1.64	2.63	1.60	+
(R)-M4	26e	4.55	6.17	1.97	3.03	1.54	+
(S)-M5	17a	15.70	20.67	9.26	12.51	1.35	–
(S)-M5	17b	4.67	6.05	2.05	2.95	1.44	–
(S)-M5	17c	4.75	6.77	2.10	3.42	1.63	–
(S)-M5	17e	6.63	9.32	3.33	5.09	1.53	–
(S)-M5	26a	30.67	41.33	19.04	26.01	1.37	–
(S)-M5	26b	7.40	9.98	3.84	5.52	1.44	–
(S)-M5	26c	6.87	10.87	3.49	6.10	1.75	–
(S)-M5	26e	11.53	16.30	6.54	9.65	1.48	–

Säulentest mit chiralen Pharmazeutika

Tabelle 6.4: eHPLC-Auswertung zu Abschnitt 3.3.2 „Enantiomerentrennung chiraler Pharmazeutika“ (Abb. 3.12). Säule: 150 mm × 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 4:1 (v/v) + 0.01 M NH₄Ac, $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

Phase	Analyt	t_1 in min	t_2 in min	k_1	k_2	α	$[\alpha]_{D,1}$
(<i>S</i>)-M2	32	16.10	25.87	9.52	15.91	1.67	–
(<i>S</i>)-M2	33	11.97	16.77	6.82	9.96	1.46	+
(<i>S</i>)-M2	34	5.80	7.49	2.79	3.90	1.40	–
(<i>S</i>)-M2	35	4.37	5.18	1.85	2.39	1.29	–
(<i>S</i>)-M2	36	14.93	17.03	8.76	10.13	1.16	+
(<i>S</i>)-M2	37	6.95	7.15	3.54	3.67	1.04	+
(<i>S</i>)-M3a	32	7.87	8.42	4.14	4.50	1.09	–
(<i>S</i>)-M3a	33	14.93	14.93	8.76	8.76	1.00	+
(<i>S</i>)-M3a	34	11.56	12.52	6.55	7.18	1.10	–
(<i>S</i>)-M3a	35	3.83	3.83	1.50	1.50	1.00	–
(<i>S</i>)-M3a	36	9.85	10.47	5.44	5.84	1.07	+
(<i>S</i>)-M3a	37	5.91	5.91	2.86	2.86	1.00	+
(<i>R</i>)-M4	32	12.27	12.57	7.02	7.21	1.03	+
(<i>R</i>)-M4	33	8.58	8.58	4.61	4.61	1.00	–
(<i>R</i>)-M4	34	9.47	9.47	5.19	5.19	1.00	n.a.
(<i>R</i>)-M4	35	3.67	3.67	1.40	1.40	1.00	+
(<i>R</i>)-M4	36	28.50	29.50	17.63	18.28	1.04	n.a.
(<i>R</i>)-M4	37	4.58	4.58	1.99	1.99	1.00	n.a.
(<i>S</i>)-M5	32	19.47	25.67	11.72	15.77	1.35	–
(<i>S</i>)-M5	33	20.57	23.77	12.44	14.54	1.17	+
(<i>S</i>)-M5	34	16.10	21.27	9.52	12.90	1.35	–
(<i>S</i>)-M5	35	5.50	6.40	2.59	3.18	1.26	–
(<i>S</i>)-M5	36	20.79	22.37	12.59	13.62	1.08	+
(<i>S</i>)-M5	37	7.82	8.48	4.11	4.54	1.12	+

Tabelle 6.5: eHPLC-Auswertung zu Abschnitt 3.3.2 „Enantiomerentrennung chiraler Pharmazeutika“ (Abb. 3.13). Analyt: *rac*-**35**, Säule: (*R*)-**M4** 150 mm × 2 mm ID, $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

Mobile Phase	t_1 in min	t_2 in min	k_1	k_2	α	$[\alpha]_{D,1}$
Hep/ <i>iso</i> -PrOH 80:20 (v/v) + 10 mM NH ₄ Ac	3.67	3.67	1.40	1.40	1.00	+
Hep/ <i>iso</i> -PrOH 90:10 (v/v) + 2 mM NH ₄ Ac	5.43	5.72	2.55	2.74	1.07	+
Hep/ <i>iso</i> -PrOH 90:10 (v/v) + 0.1 % NEt ₃	4.89	5.15	2.20	2.36	1.08	+
Hep/ <i>iso</i> -PrOH 95:5 (v/v) + 0.1 % NEt ₃	7.18	7.80	3.69	4.10	1.11	+

Säulentest mit chiralen γ -Lactonen

Tabelle 6.6: eHPLC-Auswertung zu Abschnitt 3.3.3 „Enantiomerentrennung chiraler γ -Lactone“ (Abb. 3.16). Säule: 150 mm × 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 90:10 (v/v), $F = 0.3 \text{ mL min}^{-1}$

Phase	Analyt	t_1 in min	t_2 in min	k_1	k_2	α	$[\alpha]_{D,1}$
(<i>S</i>)- M2	38	7.69	9.11	6.54	7.93	1.21	–
(<i>S</i>)- M2	39	7.18	8.52	6.04	7.35	1.22	–
(<i>S</i>)- M2	40	7.82	8.94	6.66	7.76	1.17	–
(<i>S</i>)- M2	41	8.43	9.92	7.27	8.72	1.20	–
(<i>S</i>)- M2	42	7.10	8.46	5.96	7.29	1.22	–
(<i>S</i>)- M3a	38	3.44	3.71	2.37	2.63	1.11	–
(<i>S</i>)- M3a	39	3.48	3.77	2.41	2.70	1.12	–
(<i>S</i>)- M3a	40	3.70	3.88	2.63	2.81	1.07	–
(<i>S</i>)- M3a	41	3.58	3.97	2.51	2.90	1.15	–
(<i>S</i>)- M3a	42	3.29	3.57	2.23	2.50	1.12	–
(<i>R</i>)- M4	38	3.04	3.04	1.98	1.98	1.00	+
(<i>R</i>)- M4	39	2.98	2.98	1.92	1.92	1.00	+
(<i>R</i>)- M4	40	3.15	3.15	2.09	2.09	1.00	+
(<i>R</i>)- M4	41	3.21	3.21	2.14	2.14	1.00	+
(<i>R</i>)- M4	42	2.83	2.83	1.78	1.78	1.00	+

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 6.6 – Fortsetzung

Phase	Analyt	t_1 in min	t_2 in min	k_1	k_2	α	$[\alpha]_{D,1}$
(<i>S</i>)-M5	38	5.13	5.75	4.03	4.64	1.15	–
(<i>S</i>)-M5	39	5.30	5.97	4.19	4.85	1.16	–
(<i>S</i>)-M5	40	5.63	6.20	4.52	5.08	1.12	–
(<i>S</i>)-M5	41	5.62	6.21	4.50	5.09	1.13	–
(<i>S</i>)-M5	42	4.90	5.54	3.80	4.43	1.17	–

Säulentest mit der Trögerschen Base

Tabelle 6.7: eHPLC-Auswertung zu Abschnitt 3.3.4 „Enantiomerentrennung der Trögerschen Base“ (Abb. 3.18). Analyt: *rac*-**43**, Säule: 150 mm × 2 mm ID, MP: Hep/*iso*-PrOH 4:1 (v/v) + 0.01 M NH₄Ac, $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

Phase	t_1 in min	t_2 in min	k_1	k_2	α	$[\alpha]_{D,1}$
(<i>S</i>)-M2	3.57	4.37	1.33	1.86	1.40	–
(<i>S</i>)-M3a	3.21	3.34	1.10	1.18	1.08	–
(<i>R</i>)-M4	2.95	3.17	0.93	1.07	1.15	+
(<i>S</i>)-M5	3.67	4.45	1.40	1.91	1.36	–

Tabelle 6.8: eHPLC-Auswertung zu Abschnitt 3.3.4 „Enantiomerentrennung der Trögerschen Base“ (Abb. 3.19). Analyt: *rac*-**43**, Säule: (*R*)-M4 150 mm × 2 mm ID, $F = 0.2 \text{ mL min}^{-1}$

Mobile Phase	t_1 in min	t_2 in min	k_1	k_2	α	$[\alpha]_{D,1}$
Hep/ <i>iso</i> -PrOH 90:10 (v/v) + 2 mM NH ₄ Ac	3.67	4.22	1.40	1.75	1.25	+
Hep/ <i>iso</i> -PrOH 90:10 (v/v) + 0.1 % NEt ₃	3.76	4.29	1.46	1.80	1.24	+
Hep/ <i>iso</i> -PrOH 95:5 (v/v) + 0.1 % NEt ₃	4.58	5.65	1.99	2.69	1.35	+
Hep/ <i>iso</i> -PrOH 99:1 (v/v)	8.93	12.97	4.84	7.47	1.54	+

6.4 Synthese unfunktionalisierter Silica-Partikel

Seeded Growth (P2a–e)

In einem 500 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (35 mm), werden 200 mL 1-BuOH, 100 mL *iso*-PrOH und 30 mL wässr. NH₃-Lsg. (29 w%, 0.46 mol NH₃, 1.07 mol H₂O) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (700 rpm) wird TEOS zugegeben (Tab. 6.9) und das Reaktionsgemisch 90 min gerührt. Parallel wird ab der TEOS-Zugabe in Intervallen von 5 min eine DLS-Probe entnommen (Tab. 6.10). Nach Ende der Reaktion wird zusätzlich eine REM-Probe entnommen (Tab. 6.11). Eine Isolierung der Partikel erfolgt nicht. Aus einem separaten Ansatz wurde die Partikelgröße nach 5 min Reaktionszeit durch kontinuierliche DLS-Messung über einen Zeitraum von 60 min mit größerer Genauigkeit bestimmt (Tab. 6.10).

Tabelle 6.9: Ansatzgrößen der einzelnen Partikel-Wachstumsprozesse mit einmaliger TEOS-Zugabe (*batch*).

	TEOS
P2a	3 mL, 13.3 mmol
P2b	6 mL, 26.6 mmol
P2c	10 mL 44.4 mmol
P2d	20 mL, 88.8 mmol
P2e	30 mL, 133.2 mmol

Tabelle 6.10: Auswertung der Partikelgrößen von **P2a–e** aus DLS-Analysen. Angaben der hydrodynamischen Durchmesser d_h in nm. ^aseparater Ansatz

	P2a	P2b	P2c	P2d	P2e
5 min ^a	107 ± 21 ^a	153 ± 35 ^a	143 ± 16 ^a	178 ± 4 ^a	206 ± 6 ^a
5 min	193 ± 43	151 ± 45	148 ± 44	255 ± 77	190 ± 32
10 min	270 ± 46	318 ± 49	252 ± 41	332 ± 54	361 ± 132
15 min	423 ± 66	418 ± 65	433 ± 66	442 ± 62	426 ± 71
20 min	467 ± 69	543 ± 128	410 ± 59	480 ± 103	462 ± 84
25 min	469 ± 73	505 ± 118	464 ± 68	551 ± 105	511 ± 95
30 min	566 ± 78	596 ± 80	472 ± 79	609 ± 114	594 ± 109
35 min	558 ± 70	611 ± 129	543 ± 77	702 ± 85	761 ± 199
40 min	692 ± 94	671 ± 87	546 ± 106	722 ± 87	696 ± 170
45 min	686 ± 96	690 ± 83	688 ± 96	835 ± 168	722 ± 117

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 6.10 – Fortsetzung

	P2a	P2b	P2c	P2d	P2e
50 min	686 ± 90	768 ± 92	571 ± 71	847 ± 156	733 ± 140
55 min	680 ± 86	732 ± 91	685 ± 81	854 ± 173	686 ± 171
60 min	–	791 ± 97	677 ± 111	744 ± 185	748 ± 119
65 min	690 ± 87	721 ± 105	629 ± 72	813 ± 103	835 ± 154
70 min	–	784 ± 89	557 ± 66	759 ± 104	842 ± 170
75 min	707 ± 96	680 ± 86	730 ± 93	795 ± 141	778 ± 196
80 min	–	756 ± 93	552 ± 67	743 ± 131	727 ± 105
85 min	699 ± 87	713 ± 87	711 ± 80	931 ± 116	728 ± 109
90 min	–	834 ± 101	721 ± 82	821 ± 125	741 ± 133
95 min	655 ± 85	–	–	–	–

Tabelle 6.11: Auswertung der Partikelgrößen von **P2a–e** aus REM-Analysen nach 90 min Reaktionszeit.

	d_{50} in μm	d_{10} in μm	d_{90} in μm	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$	\bar{d}	n
P2a	0.468	0.453	0.486	1.07	0.470	150
P2b	0.490	0.475	0.513	1.08	0.492	150
P2c	0.587	0.571	0.612	1.07	0.590	154
P2d	0.620	0.606	0.643	1.06	0.623	154
P2e	0.595	0.582	0.625	1.07	0.601	151

Seeded Growth (P2f–i)

In einem 500 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (35 mm), werden 200 mL 1-BuOH, 100 mL *iso*-PrOH und 30 mL wässr. NH₃-Lsg. (29 w%, 0.46 mol NH₃, 1.07 mol H₂O) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (700 rpm) wird TEOS zugegeben (Tab. 6.12). Nach einer Zeit t (Tab. 6.12) wird Lösung B zugetropft (Tab. 6.12). Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 3 h gerührt. Die Silica-Partikel werden anschließend einige Minuten sedimentiert und die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Die Partikel werden über einer POR-4 Glasfritte von der Reaktionslösung abgetrennt, einmal mit HCl-Lsg. (3.7 w%), einmal mit H₂O, dreimal mit EtOH und einmal mit Et₂O gewaschen und 24 h bei 80 °C und 10 mbar getrocknet. Die Partikelgrößen wurden mittels REM bestimmt (Tab. 6.13).

Tabelle 6.12: Ansatzgrößen der einzelnen Partikel-Wachstumsprozesse mit einmaliger TEOS-Zugabe und anschließender kontinuierlicher TEOS-Dosierung (*Seeded Growth*).

	Lösung B				
	TEOS	t	TEOS	Lösungsmittel	Dosierung
P2f	20 mL 88.8 mmol	44 min	10 mL 44.4 mmol	35 mL <i>iso</i> -PrOH	25 mL h ⁻¹ 25 mmol h ⁻¹
P2g	10 mL 44.4 mmol	38 min	20 mL 88.8 mmol	25 mL <i>iso</i> -PrOH	25 mL h ⁻¹ 49 mmol h ⁻¹
P2h	6 mL 26.6 mmol	50 min	24 mL 106.5 mmol	21 mL <i>iso</i> -PrOH	25 mL h ⁻¹ 59 mmol h ⁻¹
P2i	3 mL 13.3 mmol	44 min	27 mL 119.8 mmol	18 mL <i>iso</i> -PrOH	25 mL h ⁻¹ 67 mmol h ⁻¹

Tabelle 6.13: Auswertung der Partikelgrößen von **P2f-i** aus REM-Analysen.

	d_{50} in μm	d_{10} in μm	d_{90} in μm	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$	\bar{d}	n
P2f	0.693	0.629	0.727	1.16	0.682	192
P2g	1.048	1.014	1.072	1.06	1.040	216
P2h	1.489	1.346	1.543	1.15	1.464	288
P2i	1.702	1.642	1.760	1.07	1.678	179

Kontinuierliche TEOS-Dosierung (P3 und P4)

In einem 500 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (35 mm), wird Lösungsmittel (Tab. 6.14) zusammen mit 30 mL wässr. NH₃-Lsg. (29 w%, 0.46 mol NH₃, 1.07 mol H₂O) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (750 rpm) wird Lösung B zugegeben (Tab. 6.14). In konstanten Abständen von 15 min (**P3**) bzw. 30 min (**P4**) wird die Reaktionslösung mittels REM analysiert (Tab. 6.15). Nach vollständiger Zugabe von Lösung B wird das Reaktionsgemisch min. 3 h gerührt. Die Silica-Partikel werden anschließend einige Minuten sedimentiert und die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Die Partikel werden über einer POR-4 Glasfritte von der Reaktionslösung abgetrennt, einmal mit HCl-Lsg. (3.7 w%), einmal mit H₂O, dreimal mit EtOH und einmal mit Et₂O gewaschen und 24 h bei 80 °C und 10 mbar getrocknet.

Tabelle 6.14: Ansatzgrößen der einzelnen Partikel-Wachstumsprozesse mit kontinuierlicher TEOS-Dosierung (*semi-batch*).

	Lösungsmittel	Lösung B		
		TEOS	Lösungsmittel	Dosierung
P3	225 mL 1-BuOH	30 mL	–	30 mL h ⁻¹
	90 mL <i>iso</i> -PrOH	133 mmol		133.2 mmol h ⁻¹
P4	250 mL 1-BuOH	30 mL	30 mL <i>iso</i> -PrOH	25 mL h ⁻¹
	50 mL <i>iso</i> -PrOH	133.2 mmol		55 mmol h ⁻¹

Tabelle 6.15: Auswertung der Partikelgrößen von **P4** aus REM-Analysen.

t	d_{50} in μm	d_{10} in μm	d_{90} in μm	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$	\bar{d}	n
30 min	0.574	0.533	0.644	1.21	0.583	188
60 min	0.871	0.768	0.942	1.23	0.852	209
90 min	1.101	1.062	1.167	1.10	1.108	209
120 min	1.264	1.236	1.331	1.08	1.271	232
150 min	1.401	1.367	1.455	1.06	1.406	220
180 min	1.489	1.457	1.550	1.06	1.494	203
210 min	1.536	1.506	1.616	1.07	1.539	198
240 min	1.562	1.526	1.625	1.07	1.569	227
270 min	1.591	1.556	1.653	1.06	1.593	232
300 min	1.610	1.571	1.681	1.07	1.612	217
330 min	1.620	1.585	1.667	1.05	1.594	233

Variation der TEOS-Dosierung (P5–P10)

In einem 500 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (35 mm), wird Lösungsmittel (Tab. 6.16) zusammen mit 30 mL wässr. NH₃-Lsg. (29 w%, 0.46 mol NH₃, 1.07 mol H₂O) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (750 rpm) wird Lösung B zugegeben (Tab. 6.16). Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch min. 3 h gerührt. Die Silica-Partikel werden anschließend einige Minuten sedimentiert und die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Die Partikel werden über einer POR-4 Glasfritte von der Reaktionslösung abgetrennt, einmal mit HCl-Lsg. (3.7 w%), einmal mit H₂O, dreimal mit EtOH und einmal mit Et₂O gewaschen und 24 h bei 80 °C und 10 mbar getrocknet. Die Partikelgrößen wurden mittels REM bestimmt (Tab. 6.17).

Tabelle 6.16: Ansatzgrößen der einzelnen Partikel-Wachstumsprozesse mit kontinuierlicher TEOS-Dosierung (*semi-batch*).

	Lösungsmittel	Lösung B		
		TEOS	Lösungsmittel	Dosierung
P5	250 mL 1-BuOH	30 mL	15 mL <i>iso</i> -PrOH	35 mL h ⁻¹
	50 mL <i>iso</i> -PrOH	133.2 mmol		104 mmol h ⁻¹
P6	250 mL 1-BuOH	30 mL	15 mL <i>iso</i> -PrOH	30 mL h ⁻¹
	50 mL <i>iso</i> -PrOH	133.2 mmol		89 mmol h ⁻¹
P7	250 mL 1-BuOH	30 mL	15 mL <i>iso</i> -PrOH	25 mL h ⁻¹
	50 mL <i>iso</i> -PrOH	133.2 mmol		74 mmol h ⁻¹
P8	250 mL 1-BuOH	30 mL	30 mL <i>iso</i> -PrOH	15 mL h ⁻¹
	50 mL <i>iso</i> -PrOH	133.2 mmol		33 mmol h ⁻¹
P9	200 mL 1-BuOH	30 mL	–	25 mL h ⁻¹
	100 mL <i>iso</i> -PrOH	133.2 mmol		111 mmol h ⁻¹
P10	200 mL 1-BuOH	30 mL	15 mL <i>iso</i> -PrOH	25 mL h ⁻¹
	100 mL <i>iso</i> -PrOH	133.2 mmol		74 mmol h ⁻¹

Tabelle 6.17: Auswertung der Partikelgrößen von **P5**, **P6**, **P7**, **P8**, **P9** und **P10** aus REM-Analysen.

	d_{50} in μm	d_{10} in μm	d_{90} in μm	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$	\bar{d}	n
P5	1.209	1.175	1.244	1.06	1.208	208
P6	1.351	1.306	1.394	1.07	1.340	208
P7	1.499	1.460	1.543	1.06	1.485	206
P8	2.093	2.016	2.156	1.07	2.042	212
P9	1.116	1.081	1.152	1.07	1.108	207
P10	1.555	1.515	1.603	1.06	1.558	207

Analytik P7 ¹³C-NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 65.8 (br, CH₂O (1-BuOR)), 62.8 (br, CHO (2-PrOR)), 60.8 (br, CH₂O (EtOR)), 58.8 (CH₂O (EtOR)), 33.4 (br, CH₂ (1-BuOH)), 23.9 (br, CH₃ (2-PrOR)), 17.0 (br, CH₂ (1-BuOR)), CH₃ (EtOR)), 13.6 (CH₃ (1-BuOR))

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -92 (Q²), -101 (Q³), -111 (Q⁴)

EA: 1.82 %C, 1.48 %H, 0.10 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3641 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3291 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2988 (w, $\nu(\text{CH})$), 2907 (w, $\nu(\text{CH})$), 1971 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1867 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1629 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1454 (w, $\delta(\text{CH})$), 1176 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1047 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 973 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 803 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$)

Analytik P8 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 65.8 (br, CH_2O (1-BuOR)), 62.8 (br, CHO (2-PrOR)), 60.8 (br, CH_2O (EtOR)), 58.8 (CH_2O (EtOR)), 33.4 (br, CH_2 (1-BuOH)), 23.9 (br, CH_3 (2-PrOR)), 18.4 (br, CH_2 (1-BuOR)), 17.0 (br, CH_3 (EtOR)), 13.6 (CH_3 (1-BuOR))

^{29}Si -NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -92 (Q^2), -101 (Q^3), -111 (Q^4)

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3637 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3283 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 1979 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1871 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1635 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1168 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1067 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 945 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 801 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$)

Variation von Ammoniak- und Elektrolytkonzentration und der Kationen (P11a–r und P12a–r)

In einem 250 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (25 mm), werden 65.3 mL EtOH mit Lösung A (Tab. 6.18) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (650 rpm) wird eine Lösung von 4.41 mL TEOS (19.6 mmol) in 33.57 mL EtOH zugegeben (9 mL h^{-1} , 4.6 mmol h^{-1}). Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch min. 3 h gerührt. Die Silica-Partikel werden anschließend einige Minuten sedimentiert und die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Die Partikel werden durch Zentrifugation (3 min, 6000 rpm) von der Reaktionslösung abgetrennt, einmal mit H_2O , dreimal mit EtOH und einmal mit Et_2O gewaschen und 24 h bei 80°C und 10 mbar getrocknet. Die Partikelgrößen wurden mittels REM bestimmt (Tab. 6.19).

Tabelle 6.18: Ansatzgrößen der einzelnen Partikel-Wachstumsprozesse mit kontinuierlicher TEOS-Zugabe (*semi-batch*). Die Partikel **P11g**–**l** entsprechen den Partikeln **P12g**–**l**.

	Lösung A		
	NH ₃ × H ₂ O	Elektrolyt	H ₂ O
P11a	2.99 mL (29.2 w%) 46.1 mmol NH ₃ 106 mmol H ₂ O	1 mL KCl (0.02 M) 0.02 mmol KCl 55.6 mmol H ₂ O	5.76 mL 320 mmol
P11b	2.99 mL (29.2 w%) 46.1 mmol NH ₃ 106 mmol H ₂ O	2 mL KCl (0.02 M) 0.04 mmol KCl 111 mmol H ₂ O	4.76 mL 264 mmol
P11c	2.99 mL (29.2 w%) 46.1 mmol NH ₃ 106 mmol H ₂ O	3 mL KCl (0.02 M) 0.06 mmol KCl 167 mmol H ₂ O	3.76 mL 209 mmol
P11d	2.99 mL (29.2 w%) 46.1 mmol NH ₃ 106 mmol H ₂ O	0.8 mL KCl (0.1 M) 0.08 mmol KCl 44.4 mmol H ₂ O	5.96 mL 331 mmol
P11e	5.97 mL (29.2 w%) 92.1 mmol NH ₃ 211 mmol H ₂ O	2 mL KCl (0.02 M) 0.04 mmol KCl 111 mmol H ₂ O	2.87 mL 159 mmol
P11f	5.97 mL (29.2 w%) 92.1 mmol NH ₃ 211 mmol H ₂ O	3 mL KCl (0.02 M) 0.06 mmol KCl 167 mmol H ₂ O	1.87 mL 104 mmol
P11g	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	1 mL KCl (0.02 M) 0.02 mmol KCl 55.6 mmol H ₂ O	2.92 mL 162 mmol
P11h	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	0.3 mL KCl (0.1 M) 0.03 mmol KCl 16.7 mmol H ₂ O	3.62 mL 201 mmol
P11i	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	2 mL KCl (0.02 M) 0.04 mmol KCl 111 mmol H ₂ O	1.92 mL 107 mmol
P11j	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	3 mL KCl (0.02 M) 0.06 mmol KCl 167 mmol H ₂ O	0.92 mL 51 mmol
P11k	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	0.8 mL KCl (0.1 M) 0.08 mmol KCl 44.4 mmol H ₂ O	3.12 mL 173 mmol

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 6.18 – Fortsetzung

	Lösung A		
	NH ₃ × H ₂ O	Elektrolyt	H ₂ O
P11l	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	1.2 mL KCl (0.1 M) 0.12 mmol KCl 66.7 mmol H ₂ O	2.72 mL 151 mmol
P11m	8.96 mL (29.2 w%) 138 mmol NH ₃ 317 mmol H ₂ O	0.2 mL KCl (0.1 M) 0.02 mmol KCl 11.1 mmol H ₂ O	2.76 mL 153 mmol
P11n	8.96 mL (29.2 w%) 138 mmol NH ₃ 317 mmol H ₂ O	0.4 mL KCl (0.1 M) 0.04 mmol KCl 22.2 mmol H ₂ O	2.56 mL 142 mmol
P11o	8.96 mL (29.2 w%) 138 mmol NH ₃ 317 mmol H ₂ O	0.6 mL KCl (0.1 M) 0.06 mmol KCl 33.3 mmol H ₂ O	2.36 mL 131 mmol
P11p	8.96 mL (29.2 w%) 138 mmol NH ₃ 317 mmol H ₂ O	0.8 mL KCl (0.1 M) 0.08 mmol KCl 44.4 mmol H ₂ O	2.16 mL 120 mmol
P11q	11.9 mL (29.2 w%) 184 mmol NH ₃ 421 mmol H ₂ O	0.6 mL KCl (0.1 M) 0.06 mmol KCl 33.3 mmol H ₂ O	0.49 mL 27.2 mmol
P11r	11.9 mL (29.2 w%) 184 mmol NH ₃ 421 mmol H ₂ O	0.8 mL KCl (0.1 M) 0.08 mmol KCl 44.4 mmol H ₂ O	0.29 mL 16.1 mmol
P12a	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	0.3 mL LiCl (0.1 M) 0.03 mmol LiCl 16.7 mmol H ₂ O	3.62 mL 201 mmol
P12b	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	0.6 mL LiCl (0.1 M) 0.06 mmol LiCl 33.3 mmol H ₂ O	3.32 mL 184 mmol
P12c	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	1.2 mL LiCl (0.1 M) 0.12 mmol LiCl 66.7 mmol H ₂ O	2.72 mL 151 mmol
P12d	7.46 mL (29.2 w%) 115 mmol NH ₃ 264 mmol H ₂ O	0.3 mL NaCl (0.1 M) 0.03 mmol NaCl 16.7 mmol H ₂ O	3.62 mL 201 mmol

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 6.18 – Fortsetzung

	Lösung A		
	NH ₃ × H ₂ O	Elektrolyt	H ₂ O
P12e	7.46 mL (29.2 w%)	0.6 mL NaCl (0.1 M)	3.32 mL
	115 mmol NH ₃	0.06 mmol NaCl	184 mmol
	264 mmol H ₂ O	33.3 mmol H ₂ O	
P12f	7.46 mL (29.2 w%)	1.2 mL NaCl (0.1 M)	2.72 mL
	115 mmol NH ₃	0.12 mmol NaCl	151 mmol
	264 mmol H ₂ O	66.7 mmol H ₂ O	
P12g	7.46 mL (29.2 w%)	1 mL KCl (0.02 M)	2.92 mL
	115 mmol NH ₃	0.02 mmol KCl	162 mmol
	264 mmol H ₂ O	55.6 mmol H ₂ O	
P12h	7.46 mL (29.2 w%)	0.3 mL KCl (0.1 M)	3.62 mL
	115 mmol NH ₃	0.03 mmol KCl	201 mmol
	264 mmol H ₂ O	16.7 mmol H ₂ O	
P12i	7.46 mL (29.2 w%)	2 mL KCl (0.02 M)	1.92 mL
	115 mmol NH ₃	0.04 mmol KCl	107 mmol
	264 mmol H ₂ O	111 mmol H ₂ O	
P12j	7.46 mL (29.2 w%)	3 mL KCl (0.02 M)	0.92 mL
	115 mmol NH ₃	0.06 mmol KCl	51 mmol
	264 mmol H ₂ O	167 mmol H ₂ O	
P12k	7.46 mL (29.2 w%)	0.8 mL KCl (0.1 M)	3.12 mL
	115 mmol NH ₃	0.08 mmol KCl	173 mmol
	264 mmol H ₂ O	44.4 mmol H ₂ O	
P12l	7.46 mL (29.2 w%)	1.2 mL KCl (0.1 M)	2.72 mL
	115 mmol NH ₃	0.12 mmol KCl	151 mmol
	264 mmol H ₂ O	66.7 mmol H ₂ O	
P12m	7.46 mL (29.2 w%)	0.3 mL RbCl (0.1 M)	3.62 mL
	115 mmol NH ₃	0.03 mmol RbCl	201 mmol
	264 mmol H ₂ O	16.7 mmol H ₂ O	
P12n	7.46 mL (29.2 w%)	0.6 mL RbCl (0.1 M)	3.32 mL
	115 mmol NH ₃	0.06 mmol RbCl	184 mmol
	264 mmol H ₂ O	33.3 mmol H ₂ O	
P12o	7.46 mL (29.2 w%)	1.2 mL RbCl (0.1 M)	2.72 mL
	115 mmol NH ₃	0.12 mmol RbCl	151 mmol
	264 mmol H ₂ O	66.7 mmol H ₂ O	

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 6.18 – Fortsetzung

	Lösung A		
	NH ₃ × H ₂ O	Elektrolyt	H ₂ O
P12p	7.46 mL (29.2 w%)	0.3 mL CsCl (0.1 M)	3.62 mL
	115 mmol NH ₃	0.03 mmol CsCl	201 mmol
	264 mmol H ₂ O	16.7 mmol H ₂ O	
P12q	7.46 mL (29.2 w%)	0.6 mL CsCl (0.1 M)	3.32 mL
	115 mmol NH ₃	0.06 mmol CsCl	184 mmol
	264 mmol H ₂ O	33.3 mmol H ₂ O	
P12r	7.46 mL (29.2 w%)	1.2 mL CsCl (0.1 M)	2.72 mL
	115 mmol NH ₃	0.12 mmol CsCl	151 mmol
	264 mmol H ₂ O	66.7 mmol H ₂ O	

Tabelle 6.19: Auswertung der Partikelgrößen von **P11a–r** und **P12a–r** aus REM-Analysen. Die Partikel **P11g–l** entsprechen den Partikeln **P12g–l**.

	d_{50} in μm	d_{10} in μm	d_{90} in μm	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$	\bar{d}	n
P11a	0.566	0.528	0.600	1.14	0.565	152
P11b	0.962	0.919	1.013	1.10	0.968	150
P11c	1.033	0.979	1.070	1.09	1.029	154
P11d	0.914	0.858	0.972	1.13	0.916	152
P11e	0.989	0.940	1.042	1.11	0.986	150
P11f	1.203	1.171	1.249	1.07	1.201	149
P11g	0.771	0.718	0.808	1.12	0.773	201
P11h	1.358	1.292	1.389	1.08	1.345	178
P11i	1.013	0.959	1.048	1.09	1.007	152
P11j	1.513	1.480	1.534	1.04	1.490	155
P11k	1.366	1.285	1.424	1.11	1.344	209
P11l	1.918	1.878	1.941	1.03	1.910	157
P11m	0.910	0.856	0.960	1.12	0.910	151
P11n	1.285	1.232	1.341	1.09	1.299	150
P11o	1.439	1.403	1.492	1.06	1.466	151
P11p	1.533	1.499	1.567	1.04	1.521	151
P11q	1.895	1.846	1.958	1.06	1.874	130
P11r	1.978	1.937	2.023	1.04	1.976	121
P12a	1.151	1.131	1.198	1.06	1.156	170
P12b	0.794	0.739	0.838	1.13	0.792	171
P12c	0.928	0.873	0.957	1.10	0.923	170
P12d	0.730	0.675	0.769	1.14	0.726	161
P12e	0.913	0.860	0.953	1.11	0.911	172

Fortsetzung auf nächster Seite

Tabelle 6.19 – Fortsetzung

	d_{50} in μm	d_{10} in μm	d_{90} in μm	$\frac{d_{90}}{d_{10}}$	\bar{d}	n
P12f	1.382	1.345	1.408	1.05	1.372	171
P12g	0.771	0.718	0.808	1.12	0.773	201
P12h	1.358	1.292	1.389	1.08	1.345	178
P12i	1.013	0.959	1.048	1.09	1.007	152
P12j	1.513	1.480	1.534	1.04	1.490	155
P12k	1.366	1.285	1.424	1.11	1.344	209
P12l	1.918	1.878	1.941	1.03	1.910	157
P12m	1.112	1.067	1.151	1.08	1.112	170
P12n	1.420	1.389	1.455	1.05	1.419	176
P12o	1.628	1.597	1.657	1.04	1.609	164
P12p	1.039	1.004	1.069	1.07	1.038	166
P12q	1.039	1.012	1.062	1.05	1.035	171
P12r	1.329	1.303	1.349	1.04	1.324	180

Analytik P11j ^{13}C -NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 60.6 (br, CH_2O (EtOR)), 58.8 (CH_2O (EtOR)), 17.0 (br, CH_3 (EtOR))

^{29}Si -NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -92 (Q^2), -101 (Q^3), -111 (Q^4)

EA: 0.93 %C, 1.09 %H, 0.42 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3641 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3235 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2988 (w, $\nu(\text{CH})$), 2905 (w, $\nu(\text{CH})$), 1971 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1869 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1629 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1456 (w, $\delta(\text{CH})$), 1181 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1047 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 951 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 805 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$)

6.5 Synthese funktionalisierter Hybrid-Partikel

Phenyl-Material M6

Partikelansatz nach **P7**: In einem 500 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (35 mm), werden 250 mL 1-BuOH, 50 mL *iso*-PrOH und und 30 mL wässr. NH_3 -Lsg. (29 w%, 0.46 mol NH_3 , 1.07 mol H_2O) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (700 rpm) wird eine Lösung von 30 mL TEOS (133 mmol) und 15 mL *iso*-PrOH mit einer Geschwindigkeit von 25 mL h^{-1} (74 mmol h^{-1}) zu-

gegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch 3 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 5 mL TEOS (22.2 mmol) und 5 mL *iso*-PrOH mit einer Geschwindigkeit von 25 mL h⁻¹ (55 mmol h⁻¹) zugegeben. Zu Beginn und nach der Zugabe von 2.5 mL, 5 mL, 7.5 mL und 10 mL werden jeweils 0.3 mL Ph-TEOS (1.2 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h gerührt. Ein Teil des Materials **M6** wird 12 h bei 600 °C getempert (**M6t**).

Analytik M6 ¹³C-NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 135–127 (C_{ar}), 60.5 (br, OCH₂), 58.8 (OCH₂), 17.0 (CH₃), 14.6 (br, CH₃)

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -70 (T²), -79 (T³), -93 (Q²), -102 (Q³), -111 (Q⁴)

EA: 2.70 %C, 1.45 %H, 0.09 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3643 (br, ν (OH)_{SiOH}), 3276 (vbr, ν (OH)_{SiOH}, ν (OH)_{H₂O}), 2988 (w, ν (CH)), 2907 (w, ν (CH)), 1971 (br, ν_{komb} (SiOSi)), 1867 (br, ν_{komb} (SiOSi)), 1627 (br, δ (H₂O)), 1454 (w, δ (CH)), 1158 (br, ν_{as} (SiOSi)), 1080 (br, ν_{as} (SiOSi)), 945 (br, ν (SiOH), δ (CH)), 801 (br, ν_{s} (SiOSi)), 468 (br, δ (OSiO))

REM: d_{50} = 1.478 μm , d_{10} = 1.424 μm , d_{90} = 1.592 μm , $\frac{d_{90}}{d_{10}}$ = 1.12, \bar{d} = 1.482 μm , n = 156

Analytik M6t ¹³C-NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): keine Signale

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -101 (Q³), -111 (Q⁴)

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3670 (br, ν (OH)_{SiOH}), 3257 (vbr, ν (OH)_{SiOH}, ν (OH)_{H₂O}), 1983 (br, ν_{komb} (SiOSi)), 1867 (br, ν_{komb} (SiOSi)), 1613 (br, δ (H₂O)), 1158 (br, ν_{as} (SiOSi)), 1080 (br, ν_{as} (SiOSi)), 814 (br, ν_{s} (SiOSi)), 472 (br, δ (OSiO))

REM: d_{50} = 1.404 μm , d_{10} = 1.342 μm , d_{90} = 1.462 μm , $\frac{d_{90}}{d_{10}}$ = 1.09, \bar{d} = 1.405 μm , n = 140

C₁₈-Material M7

In einem 500 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (35 mm), werden 250 mL 1-BuOH, 50 mL *iso*-PrOH und 30 mL wässr. NH₃-Lsg. (29 w%, 0.46 mol NH₃, 1.07 mol H₂O) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (700 rpm) werden 30 mL TEOS (133 mmol) mit einer Geschwindigkeit von 30 mL h⁻¹ (133 mmol h⁻¹) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch

3 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 5 mL TEOS (22.2 mmol) und 5 mL *iso*-PrOH mit einer Geschwindigkeit von 25 mL h⁻¹ (55 mmol h⁻¹) zugegeben. Zu Beginn und nach der Zugabe von 2.5 mL, 5 mL, 7.5 mL und 10 mL werden jeweils 0.3 mL C₁₈-TMOS (0.7 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h gerührt. Es werden 1.7 mL C₁₈-TMOS (3.9 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 h gerührt. Die Silica-Partikel werden anschließend einige Minuten sedimentiert und die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Die Partikel werden über einer POR-4 Glasfritte von der Reaktionslösung abgetrennt, einmal mit HCl-Lsg. (3.7 w%), einmal mit H₂O, dreimal mit EtOH und einmal mit Et₂O gewaschen und 24 h bei 80 °C und 10 mbar getrocknet. Ein Teil des Materials **M7** wird 12 h bei 600 °C getempert (**M7t**).

Analytik M7 ¹³C-NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 32.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.0 (br, SiCH₂)

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -58 (T²), -65 (T³), -101 (Q³), -110 (Q⁴)

EA: 12.85 %C, 3.04 %H, 0.95 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3643 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3210 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2955 (w, $\nu(\text{CH})$), 2922 (m, $\nu(\text{CH})$), 2853 (m, $\nu(\text{CH})$), 1965 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1860 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1621 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1468 (w, $\delta(\text{CH})$), 1174 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1089 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 955 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 803 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 470 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.368 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.235 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.460 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.14$, $\bar{d} = 1.371 \mu\text{m}$, $n = 171$

Analytik M7t ¹³C-NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): keine Signale

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -93 (Q²), -101 (Q³), -111 (Q⁴)

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3748 (w, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3635 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3368 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 1983 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1867 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1635 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1189 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1078 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 812 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 478 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.242 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.186 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.310 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.10$, $\bar{d} = 1.245 \mu\text{m}$, $n = 167$

C₁₈-Material M8

Partikelansatz nach **P11j**: In einem 250 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (25 mm), werden 65.3 mL EtOH, 7.46 mL wässr. NH₃-Lsg. (29 w%, 115 mmol NH₃, 264 mmol H₂O), 3 mL wässr. KCl-Lsg. (0.02 M, 0.06 mmol KCl, 44.4 mmol H₂O) und 0.92 mL H₂O (51 mmol) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (650 rpm) wird eine Lösung von 4.41 mL TEOS (19.6 mmol) und 33.57 mL EtOH mit einer Geschwindigkeit von 9 mL h⁻¹ (4.6 mmol h⁻¹) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch 12 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 1 mL TEOS (4.4 mmol) und 9 mL *iso*-PrOH mit einer Geschwindigkeit von 10 mL h⁻¹ (4.4 mmol h⁻¹) zugegeben. Zu Beginn und nach der Zugabe von 2 mL, 4 mL, 6 mL, 8 mL und 10 mL werden jeweils 0.25 mL C₁₈Me-DMOS (0.6 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h gerührt. Es werden 0.5 mL C₁₈Me-DMOS (1.2 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 h gerührt. Die Silica-Partikel werden anschließend einige Minuten sedimentiert und die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Die Partikel werden durch Zentrifugation (3 min, 6000 rpm) von der Reaktionslösung abgetrennt, einmal mit H₂O, dreimal mit EtOH und einmal mit Et₂O gewaschen und 24 h bei 80 °C und 10 mbar getrocknet.

¹³C-NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): 58.6 (OCH₂), 32.1 (CH₂), 30.0 (CH₂), 22.7 (CH₂), 17.2 (CH₃), 14.1 (SiCH₂), -2.0 (SiCH₃)

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -16 (D²), -101 (Q³), -111 (Q⁴)

EA: 5.53 %C, 2.15 %H, 0.73 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3639 (br, ν (OH)_{SiOH}), 3230 (vbr, ν (OH)_{SiOH}, ν (OH)_{H₂O}), 2988 (w, ν (CH)), 2924 (m, ν (CH)), 2855 (m, ν (CH)), 1975 (br, ν_{komb} (SiOSi)), 1867 (br, ν_{komb} (SiOSi)), 1629 (br, δ (H₂O)), 1460 (w, δ (CH)), 1164 (br, ν_{as} (SiOSi)), 1064 (br, ν_{as} (SiOSi)), 951 (br, ν (SiOH), δ (CH)), 805 (br, ν_{s} (SiOSi)), 484 (br, δ (OSiO))

REM: $d_{50} = 1.495 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.449 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.536 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.06$, $\bar{d} = 1.472 \mu\text{m}$, $n = 193$

C₁₈-Material M9

Partikelansatz nach **P7**: In einem 500 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (35 mm), werden 250 mL 1-BuOH, 50 mL *iso*-PrOH und und 30 mL wässr. NH₃-

Lsg. (29 w%, 0.46 mol NH₃, 1.07 mol H₂O) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (700 rpm) wird eine Lösung von 30 mL TEOS (133 mmol) und 15 mL *iso*-PrOH mit einer Geschwindigkeit von 25 mL h⁻¹ (74 mmol h⁻¹) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch 3 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 5 mL TEOS (22.2 mmol) und 5 mL *iso*-PrOH mit einer Geschwindigkeit von 25 mL h⁻¹ (55 mmol h⁻¹) zugegeben. Zu Beginn und nach der Zugabe von 2.5 mL, 5 mL, 7.5 mL und 10 mL werden jeweils 0.3 mL C₁₈Me-DMOS (0.7 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h gerührt. Es werden 2 mL C₁₈Me-DMOS (4.8 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 h gerührt. Die Silica-Partikel werden anschließend einige Minuten sedimentiert und die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Die Partikel werden über einer POR-4 Glasfritte von der Reaktionslösung abgetrennt, einmal mit HCl-Lsg. (3.7 w%), einmal mit H₂O, dreimal mit EtOH und einmal mit Et₂O gewaschen und 24 h bei 80 °C und 10 mbar getrocknet.

¹³C-NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 10 kHz Rot.): δ (in ppm) = 65.7 (br, OCH₂), 61.0 (br, OCH₂), 58.8 (OCH₂), 32.8 (br, CH₂), 30.0 (CH₂), 23.4 (br, CH₂), 17.2 (CH₃), 14.1 (SiCH₂), -1.6 (SiCH₃)

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 10 kHz Rot.): δ (in ppm) = -93 (Q²), -101 (Q³), -110 (Q⁴)

EA: 2.26 %C, 1.80 %H, 0.04 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3635 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3297 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2988 (w, $\nu(\text{CH})$), 2926 (w, $\nu(\text{CH})$), 2855 (w, $\nu(\text{CH})$), 1965 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1867 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1629 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1454 (w, $\delta(\text{CH})$), 1147 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1070 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 943 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 801 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 478 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.594 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.545 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.690 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.09$, $\bar{d} = 1.600 \mu\text{m}$, $n = 193$

BET: 10.3 m² g⁻¹

HPLC: 33 × 4.6 mm ID, H₂O/ACN/THF 70:22:8 (v/v/v), 1 mL min⁻¹ (Abb. 6.2)

```

TEST CONDITIONS:

MOBILE PHASE:          W/ACN/THF 70/22/8
FLOW RATE:             1 ML/MIN
TEMPERATURE:          AMBIENT
PRESSURE:              90 BAR
DETECTION:             UV 254 NM
CHART SPEED:          5 MM/MIN

COLUMN APPROVED BY:    9

```



SOLUTES	RETENTION (MIN)	SYMMETRY (10%)	THEORETICAL PLATES/M	REDUCED PLATE HEIGHT H
NITROBENZENE	0.31	3	87019	7
BIPHENYL	1.14	1.1	161826	3.7

Abbildung 6.2: HPLC-Zertifikat von M9.

Templatsynthesen M10–M15

Partikelansatz nach **P11j**: In einem 250 mL Rundkolben, bestückt mit ovalem Rührstab (25 mm), werden 131 mL EtOH, 14.9 mL wässr. NH₃-Lsg. (29 w%, 230 mmol NH₃, 527 mmol H₂O), 1.2 mL wässr. KCl-Lsg. (0.1 M, 0.12 mmol KCl, 66.7 mmol H₂O) und 6.65 mL H₂O (369 mmol) vorgelegt und mit einem Septum verschlossen. Unter Rühren (850 rpm) wird eine Lösung von 8.83 mL TEOS (39.2 mmol) und 40 mL EtOH mit einer Geschwindigkeit von 11.6 mL h⁻¹ (9.3 mmol h⁻¹) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch 12 h gerührt. Anschließend wird eine Lösung C (Tab. 6.20) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h gerührt. Es werden 0.5 mL C₁₈Me-DMOS (1.2 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 h gerührt. Die Silica-Partikel werden anschließend einige Minuten sedimentiert und die überstehende Lösung durch Dekantieren entfernt. Die Partikel werden durch Zentrifugation (3 min, 6000 rpm) von der Reaktionslösung abgetrennt, einmal mit H₂O, dreimal mit EtOH und einmal mit Et₂O gewaschen und 24 h bei 80 °C und 10 mbar getrocknet.

Tabelle 6.20: Ansatzgrößen der einzelnen Oberflächenfunktionalisierungen mit kontinuierlicher TEOS-Zugabe.

	Lösung C			
	TEOS	C ₁₈ Me-DMOS	<i>iso</i> -PrOH	Dosierung
M10	0.5 mL 2.2 mmol	0.6 mL 1.4 mmol	38.9 mL	20 mL h ⁻¹ 1.1 mmol h ⁻¹ TEOS 0.7 mmol h ⁻¹ C ₁₈ Me-DMOS
M11	0.5 mL 2.2 mmol	1.5 mL 3.6 mmol	38 mL	20 mL h ⁻¹ 1.1 mmol h ⁻¹ TEOS 1.8 mmol h ⁻¹ C ₁₈ Me-DMOS
M12	0.5 mL 2.2 mmol	3 mL 7.2 mmol	36.5 mL	20 mL h ⁻¹ 1.1 mmol h ⁻¹ TEOS 3.6 mmol h ⁻¹ C ₁₈ Me-DMOS
M13	1 mL 4.4 mmol	3 mL 7.2 mmol	36 mL	20 mL h ⁻¹ 2.2 mmol h ⁻¹ TEOS 3.6 mmol h ⁻¹ C ₁₈ Me-DMOS
M14	3 mL 13.3 mmol	3 mL 7.2 mmol	34 mL	20 mL h ⁻¹ 6.7 mmol h ⁻¹ TEOS 3.6 mmol h ⁻¹ C ₁₈ Me-DMOS
M15	5 mL 22.2 mmol	3 mL 7.2 mmol	32 mL	20 mL h ⁻¹ 11.1 mmol h ⁻¹ TEOS 3.6 mmol h ⁻¹ C ₁₈ Me-DMOS

Analytik M10 ¹³C-NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 58.6 (OCH₂), 32.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 17.3 (CH₃), 14.1 (SiCH₂), -1.8 (SiCH₃)

²⁹Si-NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -16 (D²), -101 (Q³), -110 (Q⁴)

EA: 1.91 %C, 1.70 %H, 1.78 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3641 (br, ν (OH)_{SiOH}), 3205 (vbr, ν (OH)_{SiOH}, ν (OH)_{H₂O}), 2923 (w, ν (CH)), 2853 (w, ν (CH)), 1971 (br, ν_{komb} (SiOSi)), 1862 (br, ν_{komb} (SiOSi)), 1623 (br, δ (H₂O)), 1464 (w, δ (CH)), 1160 (br, ν_{as} (SiOSi)), 1066 (br, ν_{as} (SiOSi)), 955 (br, ν (SiOH), δ (CH)), 803 (br, ν_{s} (SiOSi))

REM: d_{50} = 1.689 μm , d_{10} = 1.640 μm , d_{90} = 1.718 μm , $\frac{d_{90}}{d_{10}}$ = 1.05, \bar{d} = 1.678 μm , n = 145

Analytik M10t IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3749 (w, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3671 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3128 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 1986 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1873 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1631 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1187 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1070 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 810 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 478 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.560 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.519 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.593 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.05$, $\bar{d} = 1.533 \mu\text{m}$, $n = 164$

Analytik M11r REM: $d_{50} = 1.543 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.501 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.585 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.06$, $\bar{d} = 1.515 \mu\text{m}$, $n = 174$

Analytik M11 ^{13}C -NMR (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 58.6 (OCH_2), 32.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 24.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 17.3 (CH_3), 14.1 (SiCH_2), -1.8 (SiCH_3)

^{29}Si -NMR (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -16 (D^2), -101 (Q^3), -110 (Q^4)

EA: 3.23 %C, 1.88 %H, 1.64 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3641 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3205 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2923 (w, $\nu(\text{CH})$), 2853 (w, $\nu(\text{CH})$), 1971 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1862 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1623 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1464 (w, $\delta(\text{CH})$), 1160 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1066 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 955 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 803 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$)

REM: $d_{50} = 1.585 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.544 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.636 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.06$, $\bar{d} = 1.557 \mu\text{m}$, $n = 153$

Analytik M11t IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3749 (w, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3666 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3145 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 1986 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1873 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1631 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1187 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1070 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 810 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 478 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.480 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.442 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.518 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.05$, $\bar{d} = 1.479 \mu\text{m}$, $n = 185$

Analytik M12r REM: $d_{50} = 1.438 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.385 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.480 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.07$, $\bar{d} = 1.384 \mu\text{m}$, $n = 198$

Analytik M12 $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 58.6 (OCH₂), 32.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 17.3 (CH₃), 14.1 (SiCH₂), -1.8 (SiCH₃)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -16 (D²), -101 (Q³), -110 (Q⁴)

EA: 4.46 %C, 2.07 %H, 1.44 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3641 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3205 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2960 (w, $\nu(\text{CH})$), 2923 (m, $\nu(\text{CH})$), 2853 (m, $\nu(\text{CH})$), 1971 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1862 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1623 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1464 (w, $\delta(\text{CH})$), 1160 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1066 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 955 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 803 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 476 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.494 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.443 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.533 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.06$, $\bar{d} = 1.472 \mu\text{m}$, $n = 169$

Analytik M12t **IR** (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3749 (w, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3668 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3155 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 1986 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1873 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1631 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1187 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1070 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 810 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 478 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.391 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.341 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.427 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.06$, $\bar{d} = 1.359 \mu\text{m}$, $n = 247$

BET: $7.5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$

Analytik M13r **REM:** $d_{50} = 1.491 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.023 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.538 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.50$, $\bar{d} = 1.397 \mu\text{m}$, $n = 185$

Analytik M13 $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 58.6 (OCH₂), 32.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 17.3 (CH₃), 14.1 (SiCH₂), -1.8 (SiCH₃)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -16 (D²), -101 (Q³), -110 (Q⁴)

EA: 8.15 %C, 2.69 %H, 1.67 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3641 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3205 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2960 (w, $\nu(\text{CH})$), 2923 (m, $\nu(\text{CH})$), 2853 (m, $\nu(\text{CH})$), 1971 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1862 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1623 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1464 (w, $\delta(\text{CH})$), 1160 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1066 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 955 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 803 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 476 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.640 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.583 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.669 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.05$, $\bar{d} = 1.628 \mu\text{m}$, $n = 149$

Analytik M13t $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): keine Signale

$^{29}\text{Si-NMR}$ (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -101 (Q^3), -111 (Q^4)

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3749 (w, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3662 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3239 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 1986 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1873 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1631 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1187 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1070 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 810 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 478 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.508 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.467 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.546 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.05$, $\bar{d} = 1.485 \mu\text{m}$, $n = 170$

Analytik M14r **REM:** $d_{50} = 1.796 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.743 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.818 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.04$, $\bar{d} = 1.738 \mu\text{m}$, $n = 279$

Analytik M14 $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 58.6 (OCH_2), 32.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 24.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 17.3 (CH_3), 14.1 (SiCH_2), -1.8 (SiCH_3)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -16 (D^2), -101 (Q^3), -110 (Q^4)

EA: 8.17 %C, 2.75 %H, 1.68 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3641 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3205 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2960 (w, $\nu(\text{CH})$), 2923 (m, $\nu(\text{CH})$), 2853 (m, $\nu(\text{CH})$), 1971 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1862 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1623 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1464 (w, $\delta(\text{CH})$), 1160 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1066 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 955 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 803 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 476 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 2.106 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.890 \mu\text{m}$, $d_{90} = 2.150 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.14$, $\bar{d} = 2.024 \mu\text{m}$, $n = 181$

Analytik M14t **IR** (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) = 3749 (m, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3647 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3268 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 1986 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1873 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1631 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1187 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1070 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 810 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 478 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.944 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.807 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.974 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.09$, $\bar{d} = 1.876 \mu\text{m}$, $n = 165$

Analytik M15r **REM:** $d_{50} = 1.535 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.486 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.564 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.05$, $\bar{d} = 1.508 \mu\text{m}$, $n = 177$

Analytik M15 $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, cp/MAS, 8 kHz Rot.): δ (in ppm) = 58.6 (OCH₂), 32.8 (CH₂), 30.1 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 17.3 (CH₃), 14.1 (SiCH₂), -1.8 (SiCH₃)

$^{29}\text{Si-NMR}$ (59.6 MHz, cp/MAS, 5 kHz Rot.): δ (in ppm) = -16 (D²), -101 (Q³), -110 (Q⁴)

EA: 8.15 %C, 2.50 %H, 1.37 %N

IR (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3641 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3205 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 2960 (w, $\nu(\text{CH})$), 2923 (m, $\nu(\text{CH})$), 2853 (m, $\nu(\text{CH})$), 1971 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1862 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1623 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1464 (w, $\delta(\text{CH})$), 1160 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1066 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 955 (br, $\nu(\text{SiOH})$, $\delta(\text{CH})$), 803 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 476 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.951 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.886 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.992 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.06$, $\bar{d} = 1.926 \mu\text{m}$, $n = 208$

Analytik M15t **IR** (DRIFT): $\tilde{\nu}$ (in cm⁻¹) = 3749 (m, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3639 (br, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$), 3310 (vbr, $\nu(\text{OH})_{\text{SiOH}}$, $\nu(\text{OH})_{\text{H}_2\text{O}}$), 1986 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1873 (br, $\nu_{\text{komb}}(\text{SiOSi})$), 1631 (br, $\delta(\text{H}_2\text{O})$), 1187 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 1070 (br, $\nu_{\text{as}}(\text{SiOSi})$), 810 (br, $\nu_{\text{s}}(\text{SiOSi})$), 478 (br, $\delta(\text{OSiO})$)

REM: $d_{50} = 1.800 \mu\text{m}$, $d_{10} = 1.755 \mu\text{m}$, $d_{90} = 1.837 \mu\text{m}$, $\frac{d_{90}}{d_{10}} = 1.05$, $\bar{d} = 1.778 \mu\text{m}$, $n = 135$

VII Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden neue, leistungsstarke enantioselektive und *Reversed Phase* Säulenmaterialien für die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) hergestellt, umfangreich charakterisiert und getestet. Die Entwicklungen basierten auf einer umfangreichen Bibliothek chiraler Selektoren sowie eingehenden Untersuchungen zum Wachstum nichtporöser Silica-Partikeln und ihrer Oberflächenfunktionalisierung.

Chirale *brush-type* Trennphasen des Pirkle-Typs sind in der enantioselektiven HPLC vielseitig einsetzbar. Die Whelk-O1-Trennphase zeichnet sich durch einen π -Donor- und π -Akzeptor-Aromaten aus, die in der Struktur des Selektors eine chirale Bindungstasche für Analyte ausbilden. In dieser Arbeit wurde eine Substanzbibliothek, bestehend aus vierzehn racemischen Selektoren mit Variation der π -Donor- und π -Akzeptor-Aromaten, synthetisch aufgebaut. Sechs dieser Selektoren zeigten die erforderlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften. Dazu zählt neben der Gruppe, die den originalen π -Donor Naphthyl trägt auch eine Gruppe von drei Selektoren mit einem Phenanthryl-Rest. In beiden Gruppen wurden als Variante des originalen π -Akzeptors 3,5-Dinitrophenyl auch 3,5-Difluorophenyl- und Pentafluorophenyl-Aromaten eingeführt. Röntgenkristallographische, NMR-spektroskopische und chromatographische Analysen konnten zeigen, dass die Selektorstruktur im Festkörper und in Lösung rigide ist und die chirale Information der Bindungstasche konserviert ist. Die Racemate der zwei dinitrierten Selektoren wurden in dieser Arbeit durch präparative enantioselektive HPLC getrennt. In einer Mischfraktion konnte eine Vergrößerung des Enantiomerenüberschusses von 36 % auf 83 % in Lösung durch Kristallisation des Racemats erreicht werden. Die Aufklärung der absoluten stereochemischen Konfiguration aller Selektoren gelang auf der Basis von Vorarbeiten. Neben einer Reproduktion der originalen Whelk-O1-Trennphase wurden Varianten der stationären Phase mit 3,5-Difluorophenyl- und Pentafluorophenyl-Rest als π -Akzeptor sowie einer stationäre Phase mit Phenanthryl-Donor hergestellt. Alle chiralen stationären Phasen (CSP) wurden einheitlich mit *trans*-Stilbenoxid charakterisiert. Die CSP wurden anschließend für die Trennung von acht racemischen

Selektoren aus der Bibliothek dieser Arbeit, sechs Pharmazeutika, fünf γ -Lactonen und der Trögerschen Base eingesetzt. Durch diese vielfältigen Applikationsbeispiele wurden die individuellen Charakteristika der verschiedenen Materialien, die durch die Variation der π -Donor- und π -Akzeptor-Aromaten herbeigeführt wurden, demonstriert. Während beide dinitierte CSP eine große Zahl der ausgewählten Analyte mit guter Selektivität, aber teils langer Analysezeiten trennen konnte, zeigten die di- und pentafluorierten CSP punktuell hohe Enantioselektivitäten in Kombination mit kurzen Analysezeiten.

Die Synthese hochreiner, sphärischer und monodisperser SiO_2 -Partikel (Silica-Partikel) ist im Stöber-Prozess möglich. Das SiO_2 -Netzwerk wird dabei durch sukzessive Hydrolyse und Kondensation von Alkoxysilanen in alkoholischer Lösung in Gegenwart von Wasser, Ammoniak und ggf. eines zusätzlichen Elektrolyten aufgebaut. In dieser Arbeit wurden nach vier modifizierten Synthesestrategien jeweils eine Reihe von Partikeln synthetisiert und charakterisiert:

- (1) Partikelsaaten wurden durch Zugabe von Tetraethoxysilan (TEOS) in einen erneuten Wachstumsprozess überführt (*Seeded Growth*-Verfahren). Über die Anzahl der Saaten in Kombination mit der TEOS-Menge konnte die Partikelgröße vorhergesagt werden.
- (2) In Abwesenheit von Partikelsaaten wurde die Zugaberate von TEOS variiert (*semi-batch*-Verfahren) und ein funktionaler Zusammenhang mit der Partikelgröße experimentell demonstriert.
- (3) Die Partikelgröße wurde in gleichzeitiger Abhängigkeit von Ammoniak- und Kaliumchlorid-Konzentration in 18 Einzelversuchen untersucht.
- (4) Die Partikelgröße wurde in Abhängigkeit der Alkalimetallchloride von Li bis Cs und ihrer Ionenkonzentration in 18 Einzelversuchen untersucht.

Über diese Strategien konnte jeweils durch die Variation eines einzelnen und experimentell leicht zugänglichen Parameters die Partikelgröße zwischen 550 nm und 2 μm verlässlich und mit hervorragender Dispersität eingestellt werden.

Nichtporöse Silica-Partikle (NPP) werden in der *Reversed Phase*-HPLC für die Trennung makromolekularer Analyte eingesetzt. Aufgrund extrem kurzer Diffusionswege sind ultraschnelle Analysen mit hoher Bodenzahl möglich. Der Nachteil des hohen Gegendrucks dieser Materialien und ihrer kleinen Oberfläche wird in dieser Arbeit durch die Weiterentwicklung nichtporöser *High Surface* Materialien kompensiert. Durch die Co-Kondensation zwischen Phenyl- oder Octadecyl-Silanen (C_{18} -Silane) mit TEOS konnte die Oberfläche *in situ* hergestellter Silica-Partikel funktionalisiert werden. Die Partikelmorphologie war feinkörnig strukturiert, sodass Oberflächen

von bis zu $10 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ experimentell bestätigt wurden. Im Vergleich mit einer kommerziellen, nichtporösen C_{18} -Trennphase (MICRA ODS I) führte ein neu entwickeltes $1.6 \mu\text{m}$ *High Surface* C_{18} -Material in der HPLC-Applikation zu einem um etwa 50 % reduzierten Gegendruck. Die übrigen Charakteristika wie Retentionsvermögen, Peaksymmetrie und Bodenzahl blieben vergleichbar. In weiteren Experimenten wurde eine Templatsynthese entwickelt, mit der vergleichbare unfunktionalisierte Silica-Partikel hergestellt werden konnten. Dabei wurde ebenfalls durch Co-Kondensation zwischen C_{18} -Silanen und TEOS zunächst eine hybride Hülle um *in situ* synthetisierte Silica-Partikel aufgebaut und in einem zweiten Schritt die organischen Komponenten bei $600 \text{ }^\circ\text{C}$ entfernt. Abhängig von dem molaren Verhältnis des C_{18} -Silans und TEOS konnten verschiedene Partikelmorphologien erhalten werden. Die Oberfläche eines nichtporösen, unfunktionalisierten *High Surface* Materials beträgt $7.5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ und kann beliebig refunktionalisiert werden.

Das in dieser Arbeit vorgestellte Baukastenprinzip bei der Herstellung neuartiger CSP eröffnet die Möglichkeit, diese an bestehende HPLC-Trennprobleme anzupassen. Die Kombination von präparativer enantioselektiver HPLC mit der vorgestellten Kristallisationsmethode zur Erhöhung des Enantiomerenüberschusses erleichtert die Synthese im großen Maßstab. Aufgrund ihres individuellen Selektivitätsprofils stellen die neuen CSP eine wertvolle Ergänzung der bestehenden Säulen-Bibliothek in chiralen Screenings dar.

Dank des deutlich reduzierten Gegendrucks, den die entwickelten nichtporösen C_{18} *High Surface* Partikel im HPLC-Betrieb zeigten, sind effizientere Trennungen durch längere Säulen, kleinere Partikel oder höhere Flussraten mit bestehenden Anlagen bis 400 bar möglich. Verlässliche Syntheseverfahren nichtporöser Partikel im Bereich zwischen 0.6 und $2.0 \mu\text{m}$ wurden dafür etabliert.

Literaturverzeichnis

- [1] J. Maisch, *Doktorarbeit*, Universität Tübingen, **2016**.
- [2] F. Piaskowski, *Diplomarbeit*, Universität Tübingen, **2015**.
- [3] D. M. Meisel, *Masterarbeit*, Universität Tübingen, **2016**.
- [4] L. Dietzsch, *Masterarbeit*, Universität Tübingen, **2018**.
- [5] D. Tran, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2017**.
- [6] F. Fait, *Bachelorarbeit*, Universität Tübingen, **2017**.
- [7] M. O. Rojas-Corrales, J. Gilbert-Rahola, J. A. Micó, *Life Sci.* **1998**, *63*, PL175–PL180.
- [8] P. Sacerdote, M. Bianchi, L. Gaspani, A. E. Panerai, *Int. J. Immunopharmacol.* **1999**, *21*, 727–734.
- [9] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, Å. Fyge, P. Höglund, *Chirality* **1995**, *7*, 44–52.
- [10] M. Reist, P.-A. Carrupt, E. Francotte, B. Testa, *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1521–1528.
- [11] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, P. Höglund, *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 807–817.
- [12] C. Friedrich in *Die Contergankatastrophe – Eine Bilanz nach 40 Jahren* (Hrsg.: M. A. Rauschmann, K.-D. Thomann und L. Zichner), Steinkopff, Darmstadt, **2005**, S. 1–12.
- [13] V. Jacques, A. W. Czarnik, T. M. Judge, L. H. T. van der Ploeg, S. H. DeWitt, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2015**, *112*, E1471–E1479.
- [14] W. Bartsch, G. Sponer, K. Strein, B. Müller-Beckmann, L. Kling, E. Böhm, U. Martin, H. O. Borbe, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1990**, *38*, S104–S107.
- [15] R. Mehvar, D. R. Brocks, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2001**, *4*, 185–200.
- [16] J. Agustian, A. H. Kamaruddin, S. Bhatia, *Process Biochem.* **2010**, *45*, 1587–1604.
- [17] J. Ye, M. Zhao, L. Niu, W. Liu, *Chem. Res. Toxicol.* **2015**, *28*, 325–338.
- [18] X. Xia, W. Tang, S. He, J. Kang, H. Ma, J. Li, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 34066.
- [19] R. Dunkel, H.-L. Elbe, H. Rieck, B. Hartmann, J. N. Greul, U. Wachendorff-Neumann, P. Dahmen, K.-H. Kuck, A. Suty-Heinze, Patent WO 2005/058839 A1, **2005**.

- [20] X. Huo, D. Su, A. Wang, Y. Zhai, J. Xu, X. Li, M. Bartlam, F. Sun, Z. Rao, *FEBS J.* **2007**, *274*, 1524–1529.
- [21] T. Wakita, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2938–2942.
- [22] S. Locher, G. Krammer in *Römpp Online-Enzyklopädie* (Hrsg.: A. Kirschning), Thieme, Stuttgart, **2008**, Abschnitt: Limonen.
- [23] J. Teixeira, M. E. Tiritan, M. M. M. Pinto, C. Fernandes, *Molecules* **2019**, *24*, 865.
- [24] W. H. Pirkle, C. J. Welch, *J. Liq. Chromatogr.* **1992**, *15*, 1947–1955.
- [25] C. Fernandes, M. E. Tiritan, M. Pinto, *Chromatographia* **2003**, *76*, 871–897.
- [26] L. C. Sander, S. A. Wise, *Anal. Chem.* **1984**, *56*, 504–510.
- [27] R. D. Badley, W. T. Ford, F. J. McEnroe, R. A. Assink, *Langmuir* **1990**, *6*, 792–801.
- [28] K. C. Vrancken, K. Possemiers, P. van der Voort, E. F. Vansant, *Colloids Surf. A* **1995**, *98*, 235–241.
- [29] A. Peeters, L. Buydens, D. L. Massart, P. J. Schoenmakers, *Chromatographia* **1988**, *26*, 101–109.
- [30] T. Hanai, *HPLC: A Practical Guide*, RSC, Cambridge, **1999**.
- [31] V. R. Meyer, *Praxis der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- [32] C. Barbé, J. Bartlett, L. Kong, K. Finnie, H. Q. Lin, M. Larkin, S. Calleja, A. Bush, G. Calleja, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 1959–1966.
- [33] I. I. Slowing, J. L. Vivero-Escoto, C.-W. Wu, V. S.-Y. Lin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1278–1288.
- [34] Z.-L. Lu, E. Lindner, H. A. Mayer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3543–3578.
- [35] A. Budny, F. Nowak, N. Plumeré, B. Schetter, B. Speiser, D. Straub, H. A. Mayer, M. Reginek, *Langmuir* **2006**, *22*, 10605–10611.
- [36] C. Zapolko, Y. Liang, W. Nerdal, R. Anwender, *Chemistry* **2007**, *13*, 3169–3176.
- [37] O. Lev, M. Tsionsky, L. Rabinovich, V. Glezer, S. Sampath, I. Pakratov, J. Gun, *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 22A–30A.
- [38] A. Burns, P. Sengupta, T. Zedayko, B. Baird, U. Wiesner, *Small* **2006**, *2*, 723–726.
- [39] M. Zielecka, E. Bunjnowksa, B. Kepska, M. Wenda, M. Piotrowska, *Prog. Org. Coat.* **2011**, *72*, 193–201.
- [40] B. Mahltig, H. Böttcher, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2003**, *27*, 43–52.
- [41] Y. Ikeda, S. Kohjiya, *Polymer* **1997**, *38*, 4417–4423.

- [42] C. Contado, L. Ravani, M. Passarella, *Anal. Chim. Acta* **2013**, *788*, 183–192.
- [43] P. C. E. van Kesteren, F. Cubadda, H. Bouwmeester, J. C. H. van Eijkeren, S. Dekkers, W. H. de Jong, A. G. Oomen, *Nanotoxicology* **2015**, *9*, 442–452.
- [44] E. D. E. R. Hyde, A. Seyfaee, F. Neville, R. Moreno-Atanasio, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 8891–8913.
- [45] W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62–69.
- [46] U. Schubert in *The Sol-Gel Handbook: Synthesis, Characterization and Applications* (Hrsg.: D. Levy und M. Zayat), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**, S. 3–69.
- [47] Regis Technologies, Inc., *Chiral Application Guide, Vol. 6*, **2007**.
- [48] W. H. Pirkle, C. J. Welch, B. R. Lamm, Patent US5256293 A, **1993**.
- [49] M. E. Koscho, P. L. Spence, W. H. Pirkle, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3147–3153.
- [50] M. E. Koscho, P. L. Spence, W. H. Pirkle, CCDC 273852: Experimental Crystal Structure Determination, **2006**.
- [51] M. E. Koscho, P. L. Spence, W. H. Pirkle, CCDC 273851: Experimental Crystal Structure Determination, **2006**.
- [52] F. Deuring, *Unveröffentlichte Ergebnisse*, Universität Tübingen, **2016**.
- [53] R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1125–1133.
- [54] A. V. Wiznycia, J. Desper, C. J. Levy, *Chem. Commun.* **2005**, *37*, 4693–4695.
- [55] W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1363–1367.
- [56] E. D. Bergmann, O. Blum-Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1441–1442.
- [57] N. Harada, A. Saito, N. Koumura, H. Uda, B. de Lange, W. F. Jager, H. Wynberg, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7241–7248.
- [58] V. Premasagar, V. A. Palaniswamy, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2974–2976.
- [59] S. Huggenberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2295–2301.
- [60] D. S. Brown, B. A. Marples, P. Smith, L. Walton, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3587–3606.
- [61] F. Maertens, S. Toppet, F. Compennolle, G. J. Hoornaert, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2707–2714.
- [62] J. A. Murphy, M. Mahesh, G. McPheators, R. V. Anand, T. M. McGuire, R. Carling, A. R. Kennedy, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3233–3236.
- [63] A. M. R. Smith, H. S. Rzepa, A. J. P. White, D. Billen, K. K. Hii, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3085–3096.

- [64] M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11–15.
- [65] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.
- [66] E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 988–993.
- [67] E. Larsson, *Svensk Kem. Tid.* **1949**, *61*, 242–243.
- [68] D. R. Smith, M. Maienthal, J. Tipton, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 294–297.
- [69] K. K. Unger, S. Lamotte, E. Machtejevas in *Liquid Chromatography* (Hrsg.: S. Fanali, P. R. Haddad, C. F. Poole und M.-L. Riekkola), Elsevier, Weinheim, **2017**, S. 39–89.
- [70] N. Wu, A. M. Clausen, *J. Sep. Sci.* **2007**, *30*, 1167–1182.
- [71] A. Cavazzini, N. Marchetti, R. Guzzinati, M. Pierini, A. Ciogli, D. Kotoni, I. D’Acquarica, C. Villani, F. Gasparrini, *Trends Anal. Chem.* **2014**, *63*, 95–103.
- [72] A. Ciogli, O. H. Ismail, G. Mazzocanti, C. Villani, F. Gasparrini, *J. Sep. Sci.* **2017**, *41*, 1307–1318.
- [73] J. M. Cunliffe, T. D. Maloney, *J. Sep. Sci.* **2007**, *30*, 3104–3109.
- [74] Advanced Materials Technology, Inc., *Produktkatalog HALO*, **2018**.
- [75] R. Hayes, A. Ahmed, T. Edge, H. Zhang, *J. Chromatogr. A* **2014**, *1357*, 36–52.
- [76] F. Gritti, G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* **2011**, *1218*, 3476–3488.
- [77] R. W. Brice, X. Zhang, L. A. Colón, *J. Sep. Sci.* **2009**, *32*, 2723–2731.
- [78] G. Guiochon, F. Gritti, *J. Chromatogr. A* **2011**, *1218*, 1915–1938.
- [79] R. J. Reischl, L. Hartmanova, M. Carrozzo, M. Huszar, P. Frühauf, W. Lindner, *J. Chromatogr. A* **2011**, *1218*, 8379–8387.
- [80] F. Gritti, G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* **2014**, *1348*, 87–96.
- [81] U. Woiwode, S. Neubauer, M. Kaupert, W. Lindner, M. Lämmerhofer, *LC GC Eur.* **2017**, *30*, 34–42.
- [82] M. Catani, O. H. Ismail, F. Gasparrini, M. Antonelli, L. Pasti, N. Marchetti, S. Felletti, A. Cavazzini, *Analyst* **2017**, *142*, 555–566.
- [83] D. Kotoni, A. Ciogli, I. D’Acquarica, J. Kocergin, T. Szczerba, H. Ritchie, C. Villani, F. Gasparrini, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1269*, 226–241.
- [84] F. Gritti, G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* **2014**, *1327*, 57–65.
- [85] F. Gritti, G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* **2014**, *1332*, 35–45; *J. Chromatogr. A* **2014**, *1342*, 92.
- [86] O. H. Ismail, L. Pasti, A. Ciogli, C. Villani, J. Kocergin, S. Anderson, F. Gasparrini, A. Cavazzini, M. Catani, *J. Chromatogr. A* **2016**, *1466*, 96–104.

- [87] K. Lomsadze, G. Jibuti, T. Farkas, B. Chankvetadze, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1234*, 50–55.
- [88] Q. Kharaisvili, G. Jibuti, T. Farkas, B. Chankvetadze, *J. Chromatogr. A* **2016**, *1467*, 163–168.
- [89] L. Bezhitashvili, A. Bardavelidze, T. Ordjonikidze, L. Chankvetadze, M. Chity, T. Farkas, B. Chankvetadze, *J. Chromatogr. A* **2017**, *1482*, 32–38.
- [90] D. A. Spudeit, M. D. Dolzan, Z. S. Breitbach, W. E. Barber, G. A. Micke, D. W. Armstrong, *J. Chromatogr. A* **2014**, *1363*, 89–95.
- [91] M. D. Dolzan, D. A. Spudeit, Z. S. Breitbach, W. E. Barber, G. A. Micke, D. W. Armstrong, *J. Chromatogr. A* **2014**, *1365*, 124–130.
- [92] D. C. Patel, Z. S. Breitbach, M. F. Wahab, C. L. Barhate, D. W. Armstrong, *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 9137–9148.
- [93] C. L. Barhate, Z. S. Breitbach, E. C. Pinto, E. L. Regalado, C. J. Welch, D. W. Armstrong, *J. Chromatogr. A* **2015**, *1426*, 241–247.
- [94] O. H. Ismail, M. Antonelli, C. Ciogli, C. Villani, A. Cavazzini, M. Catani, S. Felletti, D. S. Bell, F. Gasparrini, *J. Chromatogr. A* **2017**, *1520*, 91–102.
- [95] D. Kotoni, A. Ciogli, C. Molinaro, I. D'Acquarica, J. Kocergin, T. Szczerba, H. Ritchie, C. Villani, F. Gasparrini, *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 6805–6813.
- [96] L. Sciascera, O. Ismail, A. Ciogli, D. Kotoni, A. Cavazzini, L. Botta, T. Szczerba, J. Kocergin, C. Villani, F. Gasparrini, *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 9137–9148.
- [97] O. H. Ismail, G. L. Losacco, G. Mazzocanti, A. Ciogli, C. Villani, M. Catani, L. Pasti, Scott Anderson, A. Cavazzini, F. Gasparrini, *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 10828–10836.
- [98] J. L. Speier, J. A. Webster, G. H. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *79*, 974–979.
- [99] A. J. Chalk, J. F. Harrod, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 16–21.
- [100] R. A. Benkeser, J. Kang, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *185*, C9–C12.
- [101] J. Stein, L. N. Lewis, Y. Gao, R. A. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3693–3703.
- [102] A. K. Roy, R. B. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *32*, 9510–9524.
- [103] Eka Chemicals AB, *Kromasil product catalogue*, **2010**.
- [104] L. C. Sander, S. A. Wise in *Advances in Chromatography, Vol. 25* (Hrsg.: J. C. Giddings, E. Grushka, J. Cazes und P. R. Brown), Marcel Dekker, New York, **1986**, S. 139–218.
- [105] S. Felletti, C. De Luca, O. H. Ismail, L. Pasti, V. Costa, F. Gasparrini, A. Cavazzini, M. Catani, *J. Chromatogr. A* **2018**, *1579*, 41–48.

- [106] R. M. McCormick, B. L. Karger, *Anal. Chem.* **1980**, *52*, 2249–2257.
- [107] I. Halász, K. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 901–908.
- [108] H. Guan, G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* **1996**, *731*, 27–40.
- [109] D. Cabooter, F. Lynen, P. Sandra, G. Desmet, *J. Chromatogr. A* **2007**, *1157*, 131–141.
- [110] D. Cabooter, J. Billen, H. Terryn, F. Lynen, P. Sandra, G. Desmet, *J. Chromatogr. A* **2008**, *1178*, 108–117.
- [111] F. Kamarei, A. Tarafder, F. Gritti, P. Vajda, G. Guiochon, *J. Chromatogr. A* **2013**, *1314*, 276–287.
- [112] D. M. Ruthven, *Principles of Adsorption and Adsorption Processes*, Wiley, New-York, **1984**.
- [113] U. D. Neue, *HPLC Columns: Theory, Technology and Practice*, Wiley, New York, **1997**.
- [114] C. Zhao, N. M. Cann, *J. Chromatogr. A* **2007**, *1149*, 197–218.
- [115] C. H. Welch, T. Szczerba, S. R. Perrin, *J. Chromatogr. A* **1997**, *758*, 93–98.
- [116] V. F. Pfeifer, F. W. Tanner, C. Vojnovich, D. H. Traufler, *Ind. Eng. Chem.* **1950**, *42*, 1776–1781.
- [117] K.-P. Stahmann, J. L. Revuelta, H. Seulberger, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *53*, 509–516.
- [118] F. Birk, M. A. Fraatz, P. Esch, S. Heiles, R. Pelzer, H. Zorn, *J. Agric. Food Chem.* **2019**.
- [119] K.-H. Engel, R. A. Flath, R. G. Buttery, T. R. Mon, D. W. Ramming, R. Teranishi, *J. Agric. Food Chem.* **1988**, *36*, 549–553.
- [120] S. Nitz, H. Kollmannsberger, B. Weinreich, F. Drawert, *J. Chromatogr. A* **1991**, *557*, 187–197.
- [121] M. Larsen, L. Poll, *Z. Lebensm.-Untersuch. -Forsch.* **1992**, *195*, 120–123.
- [122] C. Aubert, C. Milhet, *Food Chem.* **1997**, *102*, 375–384.
- [123] W. H. Pirkle, P. L. Spence, *J. Chromatogr. A* **1997**, *775*, 81–90.
- [124] A. Berthod, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 2093–2099.
- [125] M. Lämmerhofer, *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 814–856.
- [126] J. Tröger, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *36*, 225–245.
- [127] M. A. Spielman, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 583–585.
- [128] V. Prelog, P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1127–1134.
- [129] B. Minder, M. Schürch, T. Mallat, A. Baiker, *Catal. Lett.* **1995**, *31*, 143–151.
- [130] Y.-M. Shen, M.-X. Zhao, J. Xu, Y. Shi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8173–8176.

- [131] J. C. Adrian, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8055–8057.
- [132] A. P. Hansson, P.-O. Norrby, K. Wärnmark, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4565–4568.
- [133] R. A. Johnson, R. R. Gorman, R. J. Wnuk, N. J. Crittenden, J. W. Aiken, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3202–3206.
- [134] A. Paul, B. Maji, S. K. Misra, A. K. Jain, K. Muniyappa, S. Bhattacharya, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7460–7471.
- [135] D. Didier, B. Tylleman, N. Lambert, C. M. L. Vande Velde, F. Blockhuys, A. Collas, S. Sergeev, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6252–6262.
- [136] G. Kolbe, *Doktorarbeit*, Universität Jena, **1956**.
- [137] A. K. van Helden, J. W. Jansen, A. Vrij, *J. Colloids Interface Sci.* **1981**, *81*, 354–368.
- [138] G. H. Bogush, M. A. Tracy, C. F. Zukoski, *J. Non-Cryst. Solids* **1988**, *104*, 95–106.
- [139] H. Giesche, *J. Eur. Ceram. Soc.* **1994**, *14*, 189–204.
- [140] T. Matsoukas, E. Gulari, *J. Colloid Interface Sci.* **1989**, *132*, 13–21.
- [141] A. van Blaaderen, J. van Geest, A. Vrij, *J. Colloid Interface Sci.* **1992**, *154*, 481–501.
- [142] D. Nagao, Y. Kon, T. Satoh, M. Konno, *J. Chem. Eng. Jpn.* **2000**, *33*, 468–473.
- [143] S. K. Park, K. D. Kim, H. T. Kim, *J. Colloid Surf. A* **2002**, *197*, 7–17.
- [144] S.-S. Kim, H.-S. Kim, S. G. Kim, W.-S. Kim, *Ceram. Int.* **2004**, *30*, 171–175.
- [145] K. S. Rao, K. El-Hami, T. Kodaki, K. Matsushige, K. Makino, *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, *289*, 125–131.
- [146] X.-D. Wang, Z.-X. Shen, T. Sang, X.-B. Cheng, M.-F. Li, L.-Y. Chen, Z.-S. Wang, *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, *341*, 23–29.
- [147] N. Plumeré, A. Ruff, B. Speiser, V. Feldmann, H. A. Mayer, *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *368*, 208–219.
- [148] M. Meier, J. Ungerer, M. Klinge, H. Nirschl, *Colloids Surf. A* **2018**, *538*, 559–564.
- [149] K. Nozawa, H. Gailhanou, L. Raison, P. Panizza, H. Ushiki, E. Sellier, J. P. Delville, M. H. Delville, *Langmuir* **2005**, *21*, 1516–1523.
- [150] X. Lei, B. Yu, H.-L. Cong, C. Tian, Y.-Z. Wang, Q.-B. Wang, C.-K. Liu, *Integr. Ferroelectr.* **2014**, *154*, 142–146.
- [151] X. Luo, J. Dong, L. Zhang, J. Du, H. Wang, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2017**, *81*, 669–677.

- [152] H. Nakabayashi, A. Yamada, M. Noba, Y. Kobayashi, M. Konno, D. Nagao, *Langmuir* **2010**, *26*, 7512–7515.
- [153] H. Cong, B. Yu, C. Tian, S. Zhang, H. Yuan, *J. Sep. Sci.* **2017**, *40*, 4320–4328.
- [154] B. Yu, H. Cong, L. Xue, C. Tian, X. Xu, Q. Peng, S. Yang, *Anal. Methods* **2016**, *8*, 919–924.
- [155] F. Wang, Y. Min, X. Geng, *J. Sep. Sci.* **2012**, *35*, 3033–3045.
- [156] F. Honda, H. Honda, M. Koishi, *J. Chromatogr. A* **1992**, *609*, 49–59.
- [157] G. Büchel, K. Unger, M. Akihiko, *Tetrahedron* **1998**, *10*, 1036–1038.
- [158] J. J. Kirkland, F. A. Truszkowski, C. H. Dilks, G. S. Engel, *J. Chromatogr. A* **2000**, *890*, 3–13.
- [159] A. Ahmed, W. Abdelmagid, H. Ritchie, P. Myers, H. Zhang, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1270*, 194–203.
- [160] H. Cong, B. Yu, J. Tang, Z. Li, X. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7774–7800.
- [161] M. Kawashita, S. Toda, H.-M. Kim, T. Kokubo, N. Masuda, *J. Biomed. Mater. Res.* **2003**, *66*, 266–274.
- [162] B. Borak, J. Arkowski, M. Skrzypiec, P. Ziólkowski, B. Krajewska, M. Wawrzyńska, B. Grotthus, H. Gliniak, A. Szelag, W. Mazurek, D. Biały, K. Maruszewski, *Biomed. Mater.* **2007**, *2*, 220–223.
- [163] S. S. Bale, S. J. Kwon, D. A. Shah, A. Banerjee, J. S. Dordick, R. S. Kane, *ACS Nano* **2010**, *4*, 1493–1500.
- [164] D. A. Riccio, J. L. Nugent, M. H. Schoenfish, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 1727–1735.
- [165] T. López, J. L. Bata-García, D. Esquivel, E. Ortiz-Islas, R. Gonzalez, J. Ascencio, P. Quintana, G. Oskam, F. J. Álvarez Cervera, F. J. Heredia-López, J. L. Góngora-Alfaro, *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 19–31.
- [166] L. Tang, X. Yang, L. W. Dobrucki, I. Chaudhury, Q. Yin, C. Yao, S. Lezmi, W. G. Heflerich, T. M. Fan, J. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12721–12726.
- [167] C. J. Brinker, G. W. Scherer, *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*, Academic Press, San Diego, CA, **1990**.
- [168] W. T. Grubb, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3408–3414.
- [169] R. Iler, *The Chemistry of Silica: Solubility, Polymerization, Colloid and Surface Properties and Biochemistry*, Wiley, New York, **1979**.
- [170] K. D. Keefer, *Mater. Res. Soc. Proc.* **1984**, *32*, 15–24.
- [171] C. G. Swain, R. M. Esteve, R. H. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 965–971.

- [172] E. R. Pohl, F. D. Osterholtz in *Molecular Characterization of Composite Interfaces* (Hrsg.: H. Ishida und G. Kumar), Plenum, New York, **1985**, S. 157–170.
- [173] I. Artaki, S. Sinha, A. D. Irwin, J. Jonas, *J. Non-Cryst. Solids* **1985**, *72*, 391–402.
- [174] S. E. Johnson, J. A. Deiters, R. O. Day, R. R. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3250–3258.
- [175] W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.* **1897**, *22*, 289–330.
- [176] W. G. Klemperer, S. D. Ramamurthi, *Mater. Res. Soc. Proc.* **1988**, *121*, 1–14.
- [177] W. G. Klemperer, V. V. Mainz, S. D. Ramamurthi, F. S. Rosenberg, *Mater. Res. Soc. Proc.* **1988**, *121*, 15–24.
- [178] *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, (Hrsg.: D. R. Lide), CRC Press, Boca Raton, FL, **2005**.
- [179] M. Sulpizi, M.-P. Gaigeot, M. Sprik, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 1037–1047.
- [180] J. Han, E. Kumacheva, *Langmuir* **2001**, *17*, 7912–7917.
- [181] V. K. LaMer, R. H. Dinegar, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4847–4854.
- [182] I. H. Leubner, *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 6069–6073.
- [183] B. Derjaguin, L. Landau, *Acta Physicochim. USSR* **1941**, *14*, 633–662.
- [184] E. J. W. Verwey, J. T. G. Overbeek, K. van Nes, *Theory of the Stability of Lyophobic Colloids: The Interaction of Sol Particles Having an Electric Double Layer*, Elsevier, New York, **1948**.
- [185] H. Ohshima in *Electrical Phenomena at Interfaces and Biointerfaces: Fundamentals and Applications in Nano-, Bio-, and Environmental Sciences* (Hrsg.: H. Ohshima), Wiley, Hoboken, **2012**, S. 27–34.
- [186] T. Matsoukas, E. Gulari, *J. Colloid Interface Sci.* **1988**, *124*, 252–261.
- [187] M. T. Harris, R. R. Brunson, C. H. Byers, *J. Non-Cryst. Solids* **1990**, *121*, 397–403.
- [188] A. van Blaaderen, A. P. M. Kentgens, *J. Non-Cryst. Solids* **1992**, *149*, 161–178.
- [189] Y. Han, Z. Lu, Z. Teng, J. Liang, Z. Guo, D. Wang, M.-Y. Han, W. Yang, *Langmuir* **2017**, *33*, 5879–5890.
- [190] J. K. Bailey, M. L. Mecartney, *Colloids Surf.* **1992**, *63*, 151–161.
- [191] D. Nagao, T. Satoh, M. Konno, *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, *232*, 102–110.
- [192] S. Zhao, D. Xu, H. Ma, Z. Sun, J. Guan, *J. Colloid Interface Sci.* **2012**, *388*, 40–46.

- [193] G. H. Bogush, C. F. Zukoski, *J. Colloid Interface Sci.* **1991**, *142*, 1–18.
- [194] G. H. Bogush, C. F. Zukoski, *J. Colloid Interface Sci.* **1991**, *142*, 19–34.
- [195] P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1877–1885.
- [196] P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3083–3090.
- [197] P. J. Flory, *J. Phys. Chem.* **1942**, *46*, 132–140.
- [198] W. H. Stockmayer, *J. Chem. Phys.* **1943**, *11*, 45–55.
- [199] M. von Smoluchowski, *Z. Phys.* **1916**, *17*, 557–585.
- [200] H. Müller, *Doktorarbeit*, ETH Zürich, **1928**.
- [201] D. Pontoni, T. Narayanan, A. R. Rennie, *Langmuir* **2002**, *18*, 56–59.
- [202] S.-L. Chen, P. Dong, G.-H. Yang, J.-J. Yang, *J. Colloid Interface Sci.* **1996**, *180*, 237–241.
- [203] J. H. Zhang, P. Zhan, Z. L. Wang, W. Y. Zhang, N. B. Ming, *J. Mater. Res.* **2003**, *18*, 649–653.
- [204] T. Sugimoto, *Monodispersed Particles*, 1. Aufl., Elsevier, Amsterdam, **2001**.
- [205] I. H. Leubner, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2000**, *5*, 151–159.
- [206] C. G. Tan, B. D. Bowen, N. Epstein, *J. Colloid Interface Sci.* **1987**, *118*, 290–293.
- [207] G. V. Franks, *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, *249*, 44–51.
- [208] A.-C. J. H. Johnson, P. Greenwood, M. Hagström, Z. Abbas, S. Wall, *Langmuir* **2008**, *22*, 12798–12806.
- [209] M. Dishon, O. Zohar, U. Sivan, *Langmuir* **2009**, *25*, 2831–2836.
- [210] D. F. Parsons, M. Boström, T. J. Maceina, A. Salis, B. W. Ninham, *Langmuir* **2010**, *26*, 3323–3328.
- [211] M. A. Brown, Z. Abbas, A. Kleibert, R. G. Green, A. Goel, S. May, T. M. Squires, *Phys. Rev. X* **2016**, *6*, 011007.
- [212] L. H. Allen, E. Matijević, *J. Colloid Interface Sci.* **1969**, *31*, 287–296.
- [213] M. Kosmulski, P. Eriksson, C. Brancewicz, J. B. Rosenholm, *Colloids Surf. A* **2000**, *162*, 37–48.
- [214] J. Morag, M. Dishon, U. Sivan, *Langmuir* **2013**, *29*, 6317–6322.
- [215] E. L. DeWalt-Kerian, S. Kim, S. Azam, H. Zeng, Q. Liu, J. M. Gibbs, *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 2855–2861.
- [216] P. Innocenzi, *J. Non-Cryst. Solids* **2003**, *316*, 309–319.
- [217] J.-P. Gallas, J.-M. Goupil, A. Vimont, J.-C. Lavalley, B. Gil, J.-P. Gilson, O. Miserque, *Langmuir* **2009**, *25*, 5825–5834.
- [218] S. L. Warring, D. A. Beattie, A. J. McQuillan, *Langmuir* **2016**, *32*, 1568–1576.

- [219] A. M. Efimov, V. G. Pogareva, *Chem. Geol.* **2006**, *229*, 198–217.
- [220] I. D. Gay, *J. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 38–42.
- [221] J. Klinowski, M. W. Anderson, *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, S68–S81.
- [222] J. Blümel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2112–2113.
- [223] G. Engelhardt, H. Jancke, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 293–300.
- [224] C. A. Fyfe, G. C. Gobbi, G. J. Kennedy, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 277–281.
- [225] K. Albert, R. Brindle, P. Martin, I. D. Wilson, *J. Chromatogr. A* **1994**, *665*, 253–258.
- [226] P. Hoffmann, E. Knözinger, *Surf. Sci.* **1987**, *188*, 181–198.
- [227] T. A. Michalske, B. C. Bunker, *J. Appl. Phys.* **1984**, *56*, 2686–2693.
- [228] B. C. Bunker, D. M. Haaland, T. A. Michalske, W. L. Smith, *Surf. Sci.* **1989**, *222*, 95–118.
- [229] L. T. Zhuravlev, *Langmuir* **1973**, *3*, 316–318.
- [230] L. T. Zhuravlev, *Colloids Surf. A* **2000**, *173*, 1–38.
- [231] I. Matsuyama, K. Susa, S. Satoh, T. Suganuma, *Ceramic Bull.* **1984**, *63*, 1408–1411.
- [232] D. M. Krol, C. A. M. Mulder, J. G. van Lierop, *J. Non-Cryst. Solids* **1986**, *86*, 241–250.
- [233] W. Hertl, M. L. Hair, *Nature* **1969**, *223*, 1150–1151.
- [234] K. Klier, A. C. Zettlemoyer, *J. Colloid Interface Sci.* **1977**, *58*, 216–229.
- [235] D. L. Wood, E. M. Rabinovich, *J. Non-Cryst. Solids* **1986**, *82*, 171–176.
- [236] E. G. Barrera, P. R. Livotto, J. H. Z. dos Santos, *Powder Technol.* **2016**, *301*, 486–492.
- [237] J. J. DeStefano, T. J. Langlois, J. J. Kirkland, *J. Chromatogr. Sci.* **2008**, *46*, 254–260.
- [238] B. M. Wagner, S. A. Schuster, B. E. Boyes, J. J. Kirkland, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1264*, 22–30.
- [239] T. Teutenberg, T. Hetzel, J. Leonhardt, *GIT-Labor* **2017**, *661*, 38–40.
- [240] K. K. Unger, O. Jilge, J. N. Kinkel, M. T. W. Hearn, *J. Chromatogr. A* **1986**, *359*, 61–72.
- [241] B. D. Paasch, Y. S. Lin, S. Porter, N. B. Modi, T. J. Barder, *J. Chromatogr. B* **1997**, *704*, 231–242.
- [242] M. Wieser, P. Malz, T. Arendt, S. Küppers, *Chromatographia* **2000**, *51*, 478–482.
- [243] K. Wagner, T. Miliotis, G. Marko-Varga, R. Bischoff, K. K. Unger, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 809–820.

- [244] E. Machtejevas, H. John, K. Wagner, L. Ständker, G. Marko-Varga, W.-G. Forssmann, R. Bischoff, K. K. Unger, *J. Chromatogr. B* **2004**, *803*, 121–130.
- [245] D. Guillarme, J.-L. Veuthey (Hrsg.), *UHPLC in Life Sciences*, RSC, Cambridge, **2012**.
- [246] R. S. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 850–854.
- [247] K. Albert, *J. Sep. Sci.* **2003**, *26*, 215–224.
- [248] M. Pursch, L. C. Sander, K. Albert, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 4107–4113.
- [249] J. Cheng, M. Fone, M. W. Ellsworth, *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **1996**, *7*, 135–140.
- [250] D. M. Meisel, J. Maisch, J. Maier-Rosenkranz, H. A. Mayer, *GIT-Labor* **2018**, *62*, 21–23.
- [251] J. M. Davies, *J. Appl. Phys.* **1949**, *20*, 821–828.
- [252] P. W. Bearman, J. K. Harvey, *Aeronaut. Q.* **1976**, *27*, 112–122.
- [253] J. Choi, W.-P. Jeon, H. Choi, *Phys. Fluids* **2006**, *18*, 041702.
- [254] M. Pažický, V. Semak, B. Gášpár, A. Bílešová, M. Sališová, A. Boháč, *Arxivoc* **2008**, *8*, 225–241.
- [255] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organomet. Chem.* **2010**, *29*, 2176–2179.
- [256] G. Esteban, M. A. López-Sánchez, M. E. Martínez, J. Plumet, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 197–212.
- [257] W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 420–421.