

**Anwendungen der cyclodextrinunterstützten  
Kapillarelektrophorese**

Synthese, Enantiomerenanalytik  
und stereodynamische Untersuchung  
von planar-chiralen Diazaparacyclophanen

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des Doktorgrades  
des Fachbereiches Chemie der  
Universität Hamburg

vorgelegt von

**Klaus P. Scharwächter**

aus Münster/Westf.

Hamburg 2000

1. Gutachter: Prof. Dr. W.A. König
2. Gutachter: Prof. Dr. J. Voß

#### Mündliche Prüfungen

18.08.2000	Anorganische Chemie	Prof. Dr. W. Dannecker
21.08.2000	Lebensmittelchemie	Prof. Dr. Dr. H. Steinhart
23.08.2000	Organische Chemie	Prof. Dr. W.A. König

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1996 bis November 1999 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. W.A. König am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg angefertigt.

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. W.A. König für die interessante Themenstellung, die Förderung und das stete Interesse am Fortgang dieser Arbeit sowie die vielfachen Möglichkeiten zur Teilnahme an nationalen und internationalen Tagungen. Im Weiteren danke ich der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für das erhaltene Stipendium.



*Für meinen Vater,*

*Herrn Dr. Peter Scharwächter, Dipl.-Chem.*



---

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
<b>I. Einführung</b> .....	<b>9</b>
<b>II. Thematik und Arbeitsziele</b> .....	<b>19</b>
<b>III. Allgemeiner Teil</b> .....	<b>20</b>
1. Einleitung.....	20
2. Chiralität und Atropisomerie.....	20
2.1 Konfigurative Stabilität chiraler Substanzen.....	20
2.2 Atropisomerie.....	25
3. Cyclophane.....	27
3.1 Übersicht zur Chemie der Cyclophane.....	27
3.2 Stereochemie der Cyclophane.....	28
3.3 Systematik und Nomenklatur der Phane.....	30
3.4 Synthese von [n]Paracyclophanen.....	31
3.5 Cyclophane in der Natur.....	34
4. Kapillarelektrophorese.....	36
4.1 Allgemeines.....	36
4.2 Prinzipien der Kapillarelektrophorese.....	36
4.2.1 <i>Elektrophorese</i> .....	36
4.2.2 <i>Elektroosmose</i> .....	38
4.3 Methoden der Kapillarelektrophorese.....	42
4.3.1 <i>Allgemeines</i> .....	42
4.3.2 <i>Aufbau einer Kapillarelektrophorese-Apparatur</i> .....	43
4.3.3 <i>Kapillarzonenelektrophorese</i> .....	44
4.3.4 <i>Elektrokinetische Kapillar-Chromatographie</i> .....	47
4.3.5 <i>Probendetektion</i> .....	48
4.4 Enantioselektive Kapillarelektrophorese.....	50
4.4.1 <i>Allgemeines</i> .....	50
4.4.2 <i>Neutrale Cyclodextrine als Selektoren</i> .....	52
4.4.3 <i>Geladene Cyclodextrine als Selektoren</i> .....	54
4.5 Kapillarelektrophoretische Bestimmung von Dissoziationskonstanten.....	56

<b>IV. Spezieller Teil</b> .....	60
1. Rotationsbarrieren chiraler, atropisomerer Diazaparacyclophane .....	60
1.1 Überblick.....	60
1.2 Ausgangssituation .....	60
1.3 Formalismus der konformativen Umwandlung .....	62
1.4 Methoden zur Bestimmung von Rotationsbarrieren .....	65
1.4.1 HPLC/Polarimetrie und kombinierte Methoden.....	65
1.4.2 Diskontinuierliche Kapillaronenelektrophorese .....	67
1.4.3 Dynamische Kernresonanzspektroskopie .....	70
1.4.4 Dynamische Chromatographie .....	73
2. Synthese der Diazaparacyclophane .....	76
2.1 Allgemeines .....	76
2.2 Syntheseplanung .....	76
2.3 Durchführung und Ergebnisse der Synthesen .....	78
3. Analytik der Diazaparacyclophane .....	83
3.1 Ausgangssituation .....	83
3.2 Enantiomerenanalytik der Diazaparacyclophane .....	84
3.2.1 Enantioselektive Kapillarelektrophorese .....	84
3.2.2 Enantioselektive HPLC .....	90
3.3 Rotationsbarrieren der Diazaparacyclophane .....	94
3.3.1 Überblick.....	94
3.3.2 Racemisierung in Gegenwart des chiralen Selektors .....	94
3.3.3 Racemisierung in Abwesenheit des chiralen Selektors .....	102
3.3.4 Externe Racemisierung von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	107
3.4 Dissoziationskonstanten der Diazaparacyclophane .....	109
3.4.1 Vorgehensweise und Auswertung .....	109
3.4.2 $pK_a$ -Werte der Diazaparacyclophane .....	113
3.5 Rotationsbarrieren von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl .....	117
3.6 Analyse und Diskussion der Ergebnisse .....	122
3.6.1 Einführung .....	122
3.6.2 Bestimmung von Rotationsbarrieren durch DCZE.....	123
3.6.3 Interpretation der Ergebnisse .....	124
3.6.4 Vergleich mit anderen [11]Paracyclophanen .....	130
<b>V. Zusammenfassung</b> .....	133
<b>VI. Summary</b> .....	136

<b>VII. Experimenteller Teil</b> .....	138
1. Synthesen .....	138
1.1 Allgemeine Hinweise .....	138
1.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften .....	140
1.3 Synthese von 1,11-Diaza[11]paracyclophan .....	143
1.3.1 <i>N,N'</i> -Dimesyl-1,4-phenylendiamin .....	143
1.3.2 1,11-Dimesyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	143
1.3.3 <i>N,N'</i> -Ditosyl-1,4-phenylendiamin .....	144
1.3.4 1,11-Ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	144
1.3.5 1,11-Diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid .....	145
1.4 Synthese von 2'-Methyl-1,n-diaza[n]paracyclophanen .....	146
1.4.1 2-Methyl-1,4-phenylendiamin .....	146
1.4.2 2-Methyl- <i>N,N'</i> -dimesyl-1,4-phenylendiamin .....	146
1.4.3 2'-Methyl-1,9-dimesyl-1,9-diaza[9]paracyclophan .....	147
1.4.4 2'-Methyl-1,10-dimesyl-1,10-diaza[10]paracyclophan .....	148
1.4.5 2'-Methyl-1,11-dimesyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	148
1.4.6 2'-Methyl-1,12-dimesyl-1,12-diaza[12]paracyclophan .....	149
1.4.7 2'-Methyl-1,13-dimesyl-1,13-diaza[13]paracyclophan .....	150
1.4.8 2'-Methyl-1,10-diaza[10]paracyclophan-dihydrochlorid .....	150
1.4.9 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid .....	151
1.4.10 2'-Methyl-1,12-diaza[12]paracyclophan-dihydrochlorid .....	152
1.5 Synthese von 2'-Methoxy-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	152
1.5.1 2-Methoxy-1,4-phenylendiamin .....	152
1.5.2 2-Methoxy- <i>N,N'</i> -ditosyl-1,4-phenylendiamin .....	153
1.5.3 2'-Methoxy-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	154
1.5.4 2'-Methoxy-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid .....	154
1.6 Synthese von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	155
1.6.1 3-Fluor-4-nitroanilin .....	155
1.6.2 2-Fluor-1,4-phenylendiamin .....	156
1.6.3 2-Fluor- <i>N,N'</i> -ditosyl-1,4-phenylendiamin .....	157
1.6.4 2'-Fluor-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	157
1.6.5 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid .....	158
1.7 Synthese von 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	159
1.7.1 2-Chlor- <i>N,N'</i> -ditosyl-1,4-phenylendiamin .....	159
1.7.2 2'-Chlor-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	160
1.7.3 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid .....	160
1.8 Synthese von 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	161
1.8.1 2-Brom-4-nitroanilin .....	161
1.8.2 2-Brom-1,4-phenylendiamin .....	162
1.8.3 2-Brom- <i>N,N'</i> -ditosyl-1,4-phenylendiamin .....	162
1.8.4 2'-Brom-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	163

1.8.5	2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid .....	164
1.9	Synthese von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan.....	165
1.9.1	2-Trifluormethyl-1,4-phenylendiamin .....	165
1.9.2	2-Trifluormethyl-N,N'-ditosyl-1,4-phenylendiamin .....	165
1.9.3	2'-Trifluormethyl-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	166
1.9.4	2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid .....	167
1.10	Synthese von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan.....	168
1.10.1	2-Nitro-N,N'-ditosyl-1,4-phenylendiamin .....	168
1.10.2	2'-Nitro-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	168
1.10.3	2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid .....	169
1.11	Synthese vollständig methylierter Cyclodextrine.....	170
1.11.1	Hexakis(2,3,6-tri-O-methyl)- $\alpha$ -cyclodextrin .....	170
1.11.2	Heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin .....	171
1.11.3	Oktakis(2,3,6-tri-O-methyl)- $\gamma$ -cyclodextrin .....	171
1.12	Sicherheitshinweise.....	172
2.	Analytik der Diazaparacyclophane .....	173
2.1	Allgemeine Hinweise .....	173
2.2	Rotationsbarrieren von 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	177
2.2.1	Racemisierung im selektorfreien Medium .....	177
2.2.2	Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin .....	178
2.3	Rotationsbarrieren von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	179
2.3.1	Racemisierung im selektorfreien Medium .....	179
2.3.2	Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin .....	180
2.3.3	Externe Racemisierung von (+)-2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan ..	181
2.3.4	Externe Racemisierung von (-)-2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan ..	182
2.4	Rotationsbarrieren von 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan.....	183
2.4.1	Racemisierung im selektorfreien Medium .....	183
2.4.2	Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin .....	184
2.4.3	Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\gamma$ -Cyclodextrin.....	185
2.5	Rotationsbarrieren von 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan.....	186
2.5.1	Racemisierung im selektorfreien Medium .....	186
2.5.2	Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\gamma$ -Cyclodextrin.....	187
2.6	Rotationsbarrieren von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	188
2.6.1	Racemisierung im selektorfreien Medium .....	188
	Auswertung unter Betrachtung des 1. Enantiomers.....	189
	Auswertung unter Betrachtung des 2. Enantiomers.....	190
2.6.2	Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin .....	191
	Auswertung unter Betrachtung des 1. Enantiomers.....	192
	Auswertung unter Betrachtung des 2. Enantiomers.....	193

---

2.7 Rotationsbarrieren von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan .....	194
2.7.1 <i>Racemisierung im selektorfreien Medium</i> .....	194
<i>Auswertung unter Betrachtung des 1. Enantiomers</i> .....	195
<i>Auswertung unter Betrachtung des 2. Enantiomers</i> .....	196
2.7.2 <i>Racemisierung von in Gegenwart von Per-Me-<math>\beta</math>-Cyclodextrin</i> .....	197
<i>Auswertung unter Betrachtung des 1. Enantiomers</i> .....	198
<i>Auswertung unter Betrachtung des 2. Enantiomers</i> .....	199
2.7.3 <i>Abhängigkeit der Rotationsbarriere vom pH des Puffers</i> .....	200
2.8 Rotationsbarrieren von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl .....	203
2.8.1 <i>Racemisierung bei verschiedenen pH-Werten des Meßpuffers</i> .....	203
2.8.2 <i>Racemisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl in Gegenwart</i> .....	206
<i>von Per-Me-<math>\beta</math>-Cyclodextrin</i> .....	206
2.8.3 <i>Deracemisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl in Gegenwart</i> .....	207
<i>von Per-Me-<math>\beta</math>-Cyclodextrin</i> .....	207
2.9 Dissoziationskonstanten der Diazaparacyclophane .....	208
<b>VIII. Glossar stereochemischer Definitionen</b> .....	212
<b>IX. Posterbeiträge und Publikationen</b> .....	214
<b>X. Literaturverzeichnis</b> .....	215

## Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Aufl.	Auflage
ber.	berechnet
CD	Cyclodextrin
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform-d <sub>1</sub>
CE	Kapillarelektrophorese
CEC	Kapillarelektrochromatographie
CEKC	Elektrokinetische Kapillarchromatographie
CZE	Kapillarzonenelektrophorese
d	Tage
DCZE	Diskontinuierlich betriebene Kapillarzonenelektrophorese
$\Delta G^\ddagger$	Freie Aktivierungsenthalpie (Rotationsbarriere)
DGC	Dynamische Gaschromatographie
DHPLC	Dynamische HPLC
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimethylformamid-d <sub>6</sub>
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DNMR	Dynamische Kernresonanzspektroskopie
ee	Enantiomerenüberschuß
EOF	Elektroosmotischer Fluß
exp.	experimentell
FAB	Fast Atom Bombardment
FT	Fourier-Transform
GC	Gaschromatographie
Gl.	Gleichung
h	Stunde
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPLC	Hochdruck Flüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
hydrost.	hydrostatisch
I.D	Innendurchmesser
IR	Infrarot-Spektroskopie
k	Geschwindigkeitskonstante
konz.	konzentriert
Lsg.	Lösung
MEKC	Micellare Elektrokinetische Chromatographie
Me	Methyl-

---

Mes	Methansulfonyl-
min	Minute
mM	Millimol
mL	Milliliter
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse pro Ladung
nL	Nanoliter
NMR	Kernresonanzspektroskopie
O.D	Außendurchmesser
pK	Negativer dekadischer Logarithmus einer Dissoziationskonstante
s	Sekunde
Tos	<i>p</i> -Toluolsulfonyl-
UV-vis	Ultraviolett
verd.	verdünnt



## I. Einführung

Seit *L. Pasteurs* wegbereitenden Entdeckungen vor eineinhalb Jahrhunderten spielt das Konzept der Chiralität eine zentrale Rolle in der Chemie und Biochemie [1]. Es ist jedoch festzuhalten, daß damit ein Phänomen betrachtet wird, welches im Grunde nicht auf physikalische und chemische Erscheinungen zurückzuführen ist. Die Chiralität ist eine allgemeine Eigenschaft von Gegenständen oder Formen, ungeachtet dessen, ob es sich um Molekülmodelle handelt oder nicht. Danach wird eine geometrische Figur als chiral bezeichnet, wenn ihr Bild mit dem eigenen Spiegelbild nicht zur Deckung zu bringen ist (Abb. 1). Jede geometrische Form und jedes starre Molekülmodell ist entweder chiral oder nicht. Keine Form kann beide Eigenschaften beinhalten [2].

Bei chiralen Molekülen zeichnen sich Bild- und Spiegelbild, die als Enantiomere bezeichnet werden, durch identische chemische sowie physikalische Eigenschaften aus. Eine Ausnahme bildet die optische Aktivität der Enantiomere gegenüber linear polarisiertem Licht, welches sie um den gleichen Betrag, aber mit einem umgekehrten Drehsinn, ablenken ((+) *rechts-*, (-) *linksdrehend*). Die Unterscheidung beider gelingt nur gegenüber einer Umgebung, die ebenfalls Chiralität aufweist. Die Kennzeichnung der Enantiomere einer chiralen Verbindung wird teilweise klassisch nach der *Fischer'schen* D/L-Nomenklatur oder allgemeiner nach der von *Cahn, Ingold* sowie *Prelog* eingeführten *R/S*-Nomenklatur vorgenommen.\*

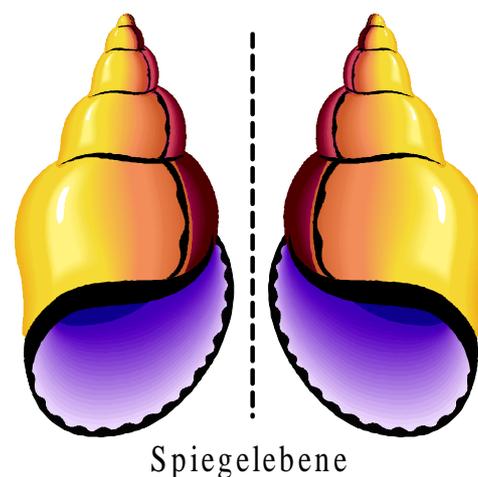


Abb. 1: „Chiralität“.

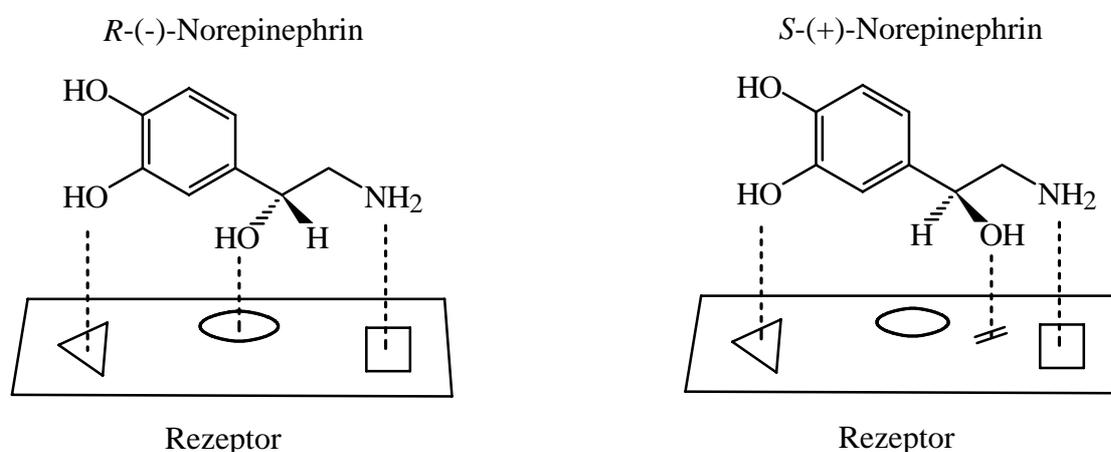
Mit dem Fortschritt in der Analytik von Biopolymeren ab dem Ende des 19. Jahrhunderts, wurde sowohl festgestellt, daß an den elementaren Lebensprozessen weitgehend nur chirale Moleküle beteiligt sind, als auch, daß diese meist nur in einer enantiomeren Form in der Natur vertreten sind. Schon 1894 postulierte *E. Fischer*, daß biochemische Prozesse nach dem „Schloß-Schlüsselprinzip“ ablaufen sollten. Die Voraussetzung für attraktive Wechselwirkungen besteht danach in dem stereokomplementären Aufbau der beteiligten Moleküle, analog der Öffnung eines Türschlosses mit nur einem passenden Schlüssel. Dem räumlichen Aufbau chiraler Bausteine, ihrer Konfiguration, kommt damit im Sinne einer molekularen Erkennung fundamentale Bedeutung zu [3].

Als Beispiele für die Homochiralität der Natur lassen sich die natürlichen Proteine nennen, die sich fast ausschließlich aus L-Aminosäuren aufbauen. Würden sowohl D- und

\* Weiterführende Erläuterungen zur den verwendeten stereochemischen Begriffen finden sich in Kapitel VIII. S. 212, im „Glossar stereochemischer Definitionen“.

L-Aminosäuren in Proteinen, z.B. Enzymen, vorkommen, könnten sie keine  $\alpha$ -Helix ausbilden. Diese stellt eine übergeordnete, schraubenförmige Struktur dar, welche für die Funktion vieler Enzyme und Rezeptoren entscheidend ist. Die Nucleinsäuren, DNA und RNA, enthalten ausschließlich 2-Desoxy-D-ribose- bzw. D-Riboseeinheiten und bilden bevorzugt rechtsgängige Spiralen ( $\rho$ -Helices), mit denen speziell L-Proteine sehr gut in Wechselwirkung treten können [4].

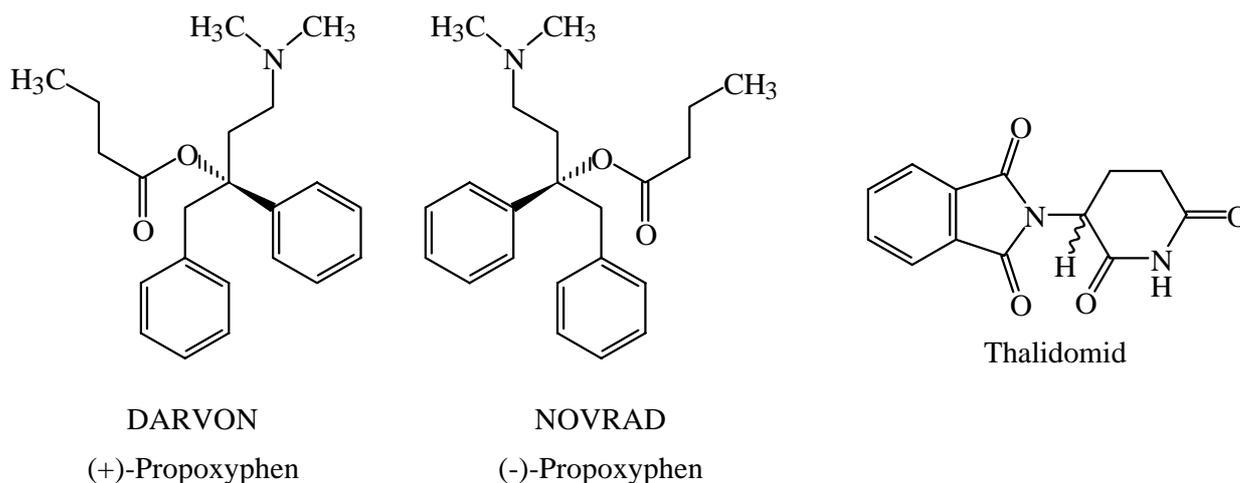
Das Schloß-Schlüsselprinzip gilt im besonderen Maße auch für die Paßform enantiomerer Arzneistoffe auf Rezeptor-, Akzeptor- oder Transportproteine. Dies macht die unterschiedliche pharmakologische Wirkung von Enantiomeren verständlich, wie am Beispiel des Norepinephrins, einem Hormon bzw. Neurotransmitter, in Abb. 2 skizziert ist.



**Abb. 2:** Dreipunkt-Interaktionsmodell des Norepinephrins mit seinem Rezeptor.

Wenn drei Substituenten an einem chiralen Zentrum eines Wirkstoffs an der Rezeptorbindung beteiligt sind, so ist in der Regel eine bestimmte Konfiguration die Voraussetzung für eine attraktive Bindung. Man kann in diesem Fall davon ausgehen, daß große Aktivitätsunterschiede zwischen zwei Stereoisomeren bestehen, d.h., die Bindung erfolgt stereoselektiv. Die Konfiguration des natürlichen *R*-(-)-Norepinephrin erlaubt eine Dreipunkt-Interaktion mit dem Rezeptor, während beim *S*-Enantiomer nur eine Zweipunkt-Interaktion möglich ist. Je nach Art des adrenergen Rezeptors ist das *R*-(-)-Norepinephrin infolge unterschiedlicher Bindungsaffinitäten 20-50 mal wirksamer als das *S*-(+)-Norepinephrin [5].

Im äußersten Fall sind beide Enantiomere eines Wirkstoffs biologisch aktiv, zeigen aber qualitativ verschiedene pharmakodynamische Eigenschaften. Ein Beispiel dafür sind die Enantiomere des Pseudomorphinderivates, Propoxyphen (Abb. 3, links). Das rechtsdrehende (+)-Enantiomer ist analgetisch (schmerzlindernd) wirksam, während die linksdrehende (-)-Form über antitussive (hustenstillende) Aktivität verfügt. In diesem Zusammenhang beweist die Wahl spiegelbildlicher Namen für die beiden Arzneimittelpräparate (DARVON / NOVRAD) einen intelligenten Humor [5].



**Abb. 3:** Pharmazeutika, deren Enantiomere unterschiedliche Wirkung zeigen.

Zu einem der tragischsten Fälle in der Geschichte der Arzneimittelentwicklung führte das unter dem Namen Contergan als Hypnotikum (Schlaf-) und Sedativum (Beruhigungsmittel) vertriebene Thalidomid (Abb. 3, rechts). *Blaschke et al.* konnten nachweisen, daß beide Enantiomere, die im vertriebenen Präparat als Racemat (1:1 Gemisch) vorlagen, zwar die gleiche sedative Wirkung zeigen, aber vom *S*-(+)-Enantiomer eine fatale, teratogene Nebenwirkung hervorgerufen wird [6]. Eine Verabreichung des Wirkstoffs in der nebenwirkungsfreien *R*-(-)-Form ist umstritten, weil die Verbindung unter physiologischen Bedingungen eine säure-base-katalysierte konfigurative Umwandlung (Racemisierung) unter Bildung des *S*-Enantiomers erfahren kann [7].

Aufgrund derartiger Erkenntnisse konzentrierte sich die Entwicklung und die Untersuchung chiraler Arzneimittel mit dem Beginn der achtziger Jahre zunehmend auf reine Enantiomere anstatt auf Racemate.

Vor diesem Hintergrund wurde die asymmetrische Synthese auf breiter Ebene vorangetrieben, mit dem Ziel Produkte herzustellen, die den hohen Ansprüchen an die optische Reinheit genügen. Zur Bestimmung der Effizienz von chemischen Umsetzungen und der stereochemischen Qualität der synthetisierten, pharmakologisch wirksamen Substanzen selbst, wurde parallel die Entwicklung quantitativer analytischer Methoden zwingend [8].

Für die Bestimmung der Enantiomeren-Zusammensetzung einer chiralen Verbindung reichte die klassische Methode der optischen Drehung mit Hilfe eines Polarimeters nicht mehr aus. Sie liefert nur einen Pauschalwert, zu dem alle anwesenden optisch aktiven Spezies ihren entsprechenden Beitrag liefern. Neben der Kernresonanzspektroskopie mit chiralen Hilfsreagenzien [9] entwickelten sich die genaueren chromatographischen Methoden zur Enantiomerenanalytik, die eine direkte Bestimmung der Anteile an optischen Isomeren ermöglichen.

Der chromatographischen Enantiomerentrennung liegt ebenfalls das „Schloß-Schlüsselprinzip“ zugrunde. Wird ein Enantiomerengemisch mit einem chiralen Medium, welches aus einer reinen optisch aktiven Form besteht, zusammengebracht, so können beide Analyten damit differierende, diastereomere Wechselwirkungen eingehen. Demgemäß verwendet die Chromatographie zur Stofftrennung chirale stationäre Phasen einer optisch reinen Form, an denen die Enantiomere mit unterschiedlich langen Retentionen vorbeigeführt werden. Die stationäre Phase besteht dabei entweder selbst aus chiraalem Material oder enthält chemisch gebundene, enantiomerenreine Hilfsreagenzien als Selektoren. Da keine universell einsetzbaren Trennmedien zur Verfügung stehen, ist das Hauptaugenmerk bei Enantiomerentrennungen auf die Auswahl eines geeigneten chiralen Selektors gerichtet.

Mit der enantioselektiven *Gaschromatographie* (GC) etablierte sich ein hochauflösendes Trennverfahren zur Analytik von flüchtigen und thermisch stabilen Substanzen. Nachdem anfänglich Aminosäure- und Peptidderivate [10], optisch aktive Polysiloxane [11] und Metallchelate [12] in chiralen stationären Phasen Anwendung fanden, setzten sich schließlich selektiv modifizierte Cyclodextrine als Selektoren durch [13].

Die weitaus höhere Anzahl schwerflüchtiger sowie thermisch labiler Wirkstoffe, die sich mitunter nur schlecht in flüchtige Derivate überführen lassen, rief einen erheblichen Bedarf an chiralen stationären Phasen für die *Flüssigkeitschromatographie* (LC) hervor. Auf *Pirkle et al.* geht die Entwicklung von chiralen „brush-type“-Phasen zurück, welche die ersten kommerziell erhältlichen HPLC-Phasen für die Enantiomerenanalytik darstellten [14]. In der Folgezeit wurden chirale Phasen auf der Basis von Peptiden [15], linearen Polysacchariden [16] und chiralen synthetischen Polymeren [17] entwickelt. Selektiv modifizierte Cyclodextrine haben bisher nur wenig Anwendung in der HPLC gefunden. Die synthetisch schwierige Monofunktionalisierung der cyclischen Oligosaccharide mit Ankergruppierungen zur Anbindung an feste Träger stellt den begrenzenden Faktor dar [18]. Übersichten und Applikationen zu den heute verfügbaren chiralen Trennphasen in der HPLC sind in verschiedenen Publikationen zusammengefaßt [19].

Seit Mitte der achtziger Jahre ergänzt die *Kapillarelektrophorese* (CE) das bestehende Spektrum der analytischen Trenntechniken. Sprungartig hat sich dieses nicht chromatographische Verfahren insbesondere in der Enantiomerenanalytik etabliert.

Die Stofftrennung basiert, im Unterschied zur Chromatographie, auf der unterschiedlichen elektrophoretischen Eigenbewegung geladener Analyten in trägerfreier Pufferlösung unter Verwendung von Kapillaren sehr kleinen Innendurchmessers (20 bis 100  $\mu\text{m}$ ). Daneben kann ebenfalls eine aus Grenzflächenphänomenen (Elektroosmose) herrührende Pufferströmung, der elektroosmotische Fluß (EOF), in beiden Richtungen der Trennkapillare analytisch wirksam eingesetzt werden [20].

Der rasche Austausch der Befüllung der Kapillare ermöglicht sowohl die schnelle Optimierung von Trennungen, als auch eine Umstellung auf verschiedene CE-Verfahren ohne apparativen Umbau.

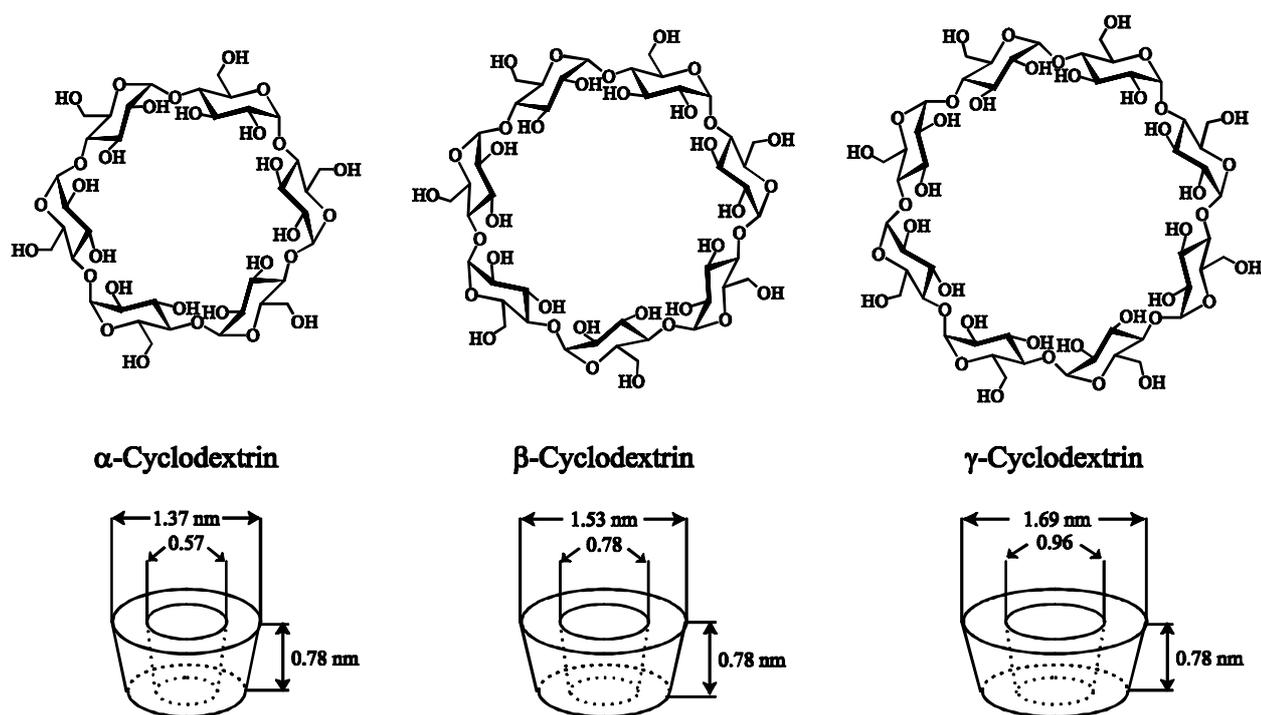
Mit den beiden wichtigsten CE-Varianten, der *Kapillaronenelektrophorese* (CZE) und der *Micellaren Elektrokinetischen Chromatographie* (MEKC), läßt sich ein breites Spektrum an Analyten mit den verschiedensten stoffspezifischen Eigenschaften erfassen. Die CZE erlaubt eine schnelle Analytik von ionisierbaren, niedermolekularen und im Gegensatz zur HPLC auch hochmolekularen Substanzen. Die MEKC gebraucht geladene Micellenbildner als Pufferadditiv, um ungeladene Moleküle und schlecht wasserlösliche Analyten in elektrophoretisch mobile Micellen einzuschließen [21].

Während die Analytik chiraler, leicht verdampfbarer Substanzen weiterhin die Domäne der enantioselektiven GC darstellt, erweist sich die enantioselektive CE gegenüber der HPLC zur Untersuchung schwerflüchtiger, chiraler Substanzen als bedeutend leistungsfähiger.

Diesem Aspekt liegen eine Reihe an Vorteilen zu Grunde, die sich aus dem gänzlich anderen Trennprinzip der CE ergeben. Die Verwendung gelöster chiraler Selektoren als Pufferzusatz ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben. Durch Variation des modifizierenden Additivs lassen sich chirale Applikationen sehr schnell entwickeln, während in der HPLC eine Reihe chiraler Trennsäulen mit verschiedenen Selektoren zur Verfügung stehen und oft in langwierigen Testexperimenten eingesetzt werden müssen.

Als chirale Selektoren finden in der Kapillaronenelektrophorese überwiegend native und derivatisierte Cyclodextrine mit neutralen oder ionisierbaren funktionellen Gruppen Anwendung. Enantiomerentrennungen gelingen damit an ionisierbaren und neutralen Analyten.

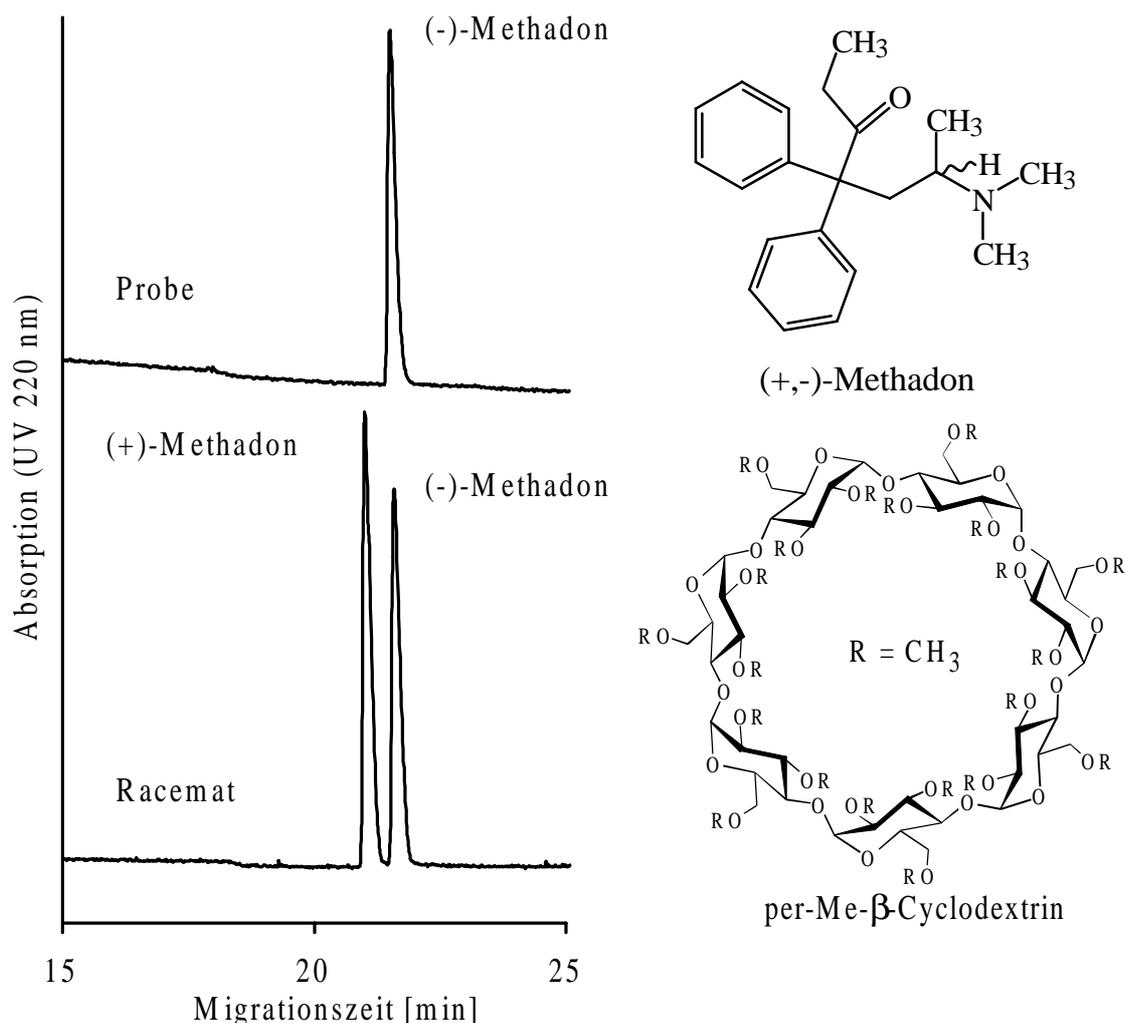
Die Enantioselektivität der Cyclodextrine, welche cyclische Oligosaccharide mit einem kegelstumpfförmigen Molekülaufbau darstellen (Abb. 4), beruht auf dem Phänomen der Ausbildung von diastereomeren Wirt-Gast-Einschlußkomplexen. Enantiomere erfahren durch vollständige oder partielle Einlagerung in den hydrophoben Hohlraum des Cyclodextrins unterschiedliche Komplexbildungskonstanten bzw. Verteilungskoeffizienten und werden darüber aufspalten.



**Abb. 4:** Molekulare Strukturen und Dimensionen der nativen  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrine.

Die Dominanz der überwiegend kommerziell erhältlichen Cyclodextrine als chirale Modifier beruht auf der vielseitigen Variation ihrer Eigenschaften durch Derivatisierung bzw. Funktionalisierung. Daraus ergeben sich neben einer relativ guten Löslichkeit in wässrigen Medien, hohe Enantioselektivitäten bei geringsten Materialverbrauch [22]. Im weitaus geringeren Umfang finden auch chirale Micellenbildner (z.B. Salze der Gallensäuren) [22 h)] sowie chirale Makrocyclen (z.B. Kronenether oder Antibiotika) [23] und lineare Polysaccharide [24] als chirale Selektoren Verwendung.

In Abb. 5 ist die qualitative Analyse einer Probe der Ersatzdroge Methadon als Beispiel für eine kapillarelektrophoretische Enantiomertrennung dargestellt. Über den Vergleich mit einem racemischen Standard konnte das in einer Gewebeprobe vorliegende Enantiomer als das für therapeutische Zwecke eingesetzte (-)-Methadon bzw. L-Polamidon identifiziert werden. Die Aufspaltung der Enantiomere beruht in diesem Fall auf der Befüllung der Trennkapillare mit Meßpuffer, dem das gezeigte, neutrale Cyclodextrinderivat als chiraler Selektor zugesetzt ist. Die Enantiomere, des bei pH 3.0 bereits ionisierten (+,-)-Methadons, erfahren durch Wechselwirkung mit dem Cyclodextrin unterschiedliche Migrationsgeschwindigkeiten und werden darüber aufgetrennt.



**Abb. 5:** Enantiomerenanalytik von (+,-)-Methadon.

*Bedingungen:* Kapillare mit 75  $\mu\text{m}$  I.D. und 75 cm Gesamtlänge (50 cm bis zum Detektor),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer (30 mM/L, pH 3.0), partielle Befüllung (vom Inlet 35 cm) mit Puffer, der 30 mM/L Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin enthält, bei einer Spannung von 20 kV, Probekonzentration: 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

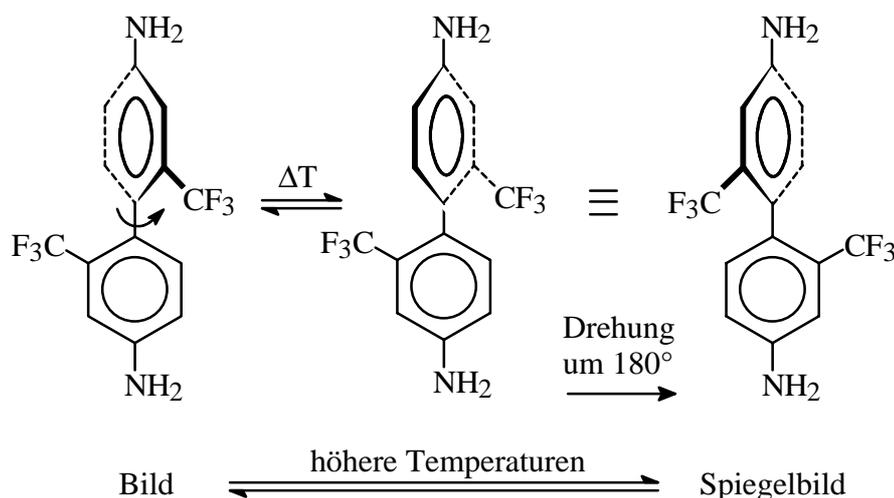
Das selektive Einschlußvermögen der Cyclodextrine beschränkt sich natürlich nicht allein auf den speziellen Fall von optischen Isomeren. Cyclodextrine lassen sich ebenfalls gezielt zur Unterstützung der elektrophoretischen Auftrennung von Diastereomeren [25], Gemischen an Regioisomeren [26] sowie strukturverwandten Substanzen [27] heranziehen. Derartige Substanzklassen zeichnen sich zwar grundsätzlich durch unterschiedliche chemisch-physikalische Eigenschaften aus, aufgrund derer sich eine Trennung vornehmen lassen sollte. Für die Analytik höherer Gemische erweisen sich die Unterschiede oftmals als zu gering, um quantitative Auftrennungen bzw. Bestimmungen zu ermöglichen.

Durch Zusatz von Cyclodextrinen als Modifier im elektrophoretischen Trennmedium kann auf einfachste Weise ein zusätzlicher Separationsmechanismus über selektive Inclusionskomplexe eingebracht werden, der die Stofftrennung fördert.

Auf G. Weseloh geht die Entwicklung eines Verfahrens zurück, welches die Kapillarelektrophorese über den Rahmen der einfachen Enantiomerenanalytik hinaus zur stereodynamischen Untersuchung von konfigurationslabilen Substanzen verwendet.

Die Möglichkeiten der neu entwickelten Methode wurden am Beispiel der Bestimmung der Energiebarrieren für die wechselseitige Umwandlung chiraler, atropisomerer Biphenyle bzw. Benzidine demonstriert [28].

Die thermisch induzierte Konfigurationsumkehr eines Biphenyls ist in Abb. 6 skizziert. Bei Überwindung der sterischen Hinderung durch die *ortho*-ständigen Substituenten, erfolgt eine Rotation um die zentrale Bindung zwischen den Arylresten, so daß Bild und Spiegelbild ineinander überführt werden. Ausgehend von einem Enantiomer läßt sich durch ein Monitoring der Umwandlungsreaktion als Funktion der Reaktionszeit auf die Geschwindigkeitskonstante und somit auf die Rotationsbarriere des Inversionsprozesses zurückschließen.

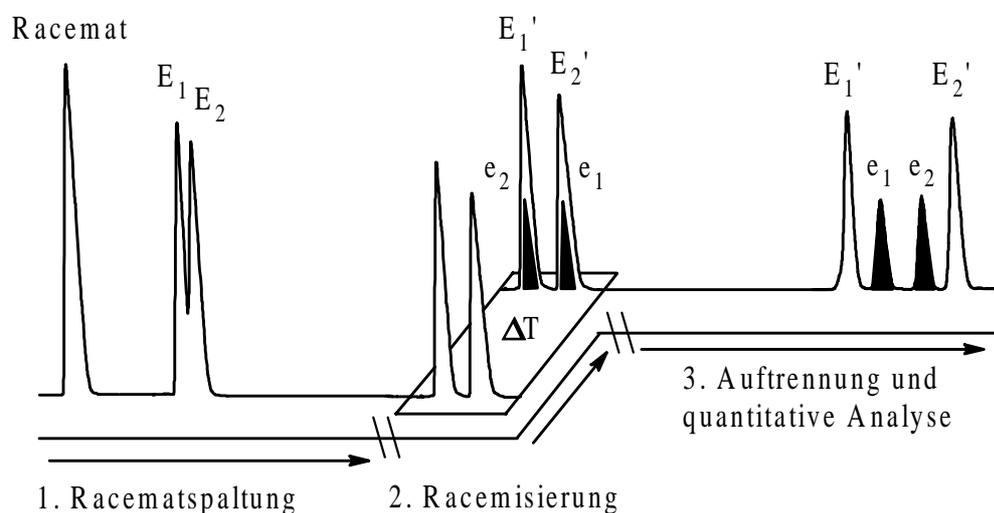


**Abb. 6:** Darstellung der konfigurativen Umwandlung eines rotationsgehinderten Biphenylderivates.

Der Grundgedanke, der das kapillarelektrophoretische Verfahren zur Bestimmung von Rotationsbarrieren kennzeichnet, besteht in der Kombination der drei einzelnen Arbeitsschritte, die bei der klassischen Vorgehensweise zur kinetischen Untersuchung von derartigen Racemisierungen vorzunehmen sind:

1. Präparative Racematspaltung und Isolierung von Proben mit Überschuß an einem Enantiomer
2. Thermische Initiierung der Umwandlungsreaktion an der optisch angereicherten Probe
3. Quantifizierung der sich verändernden Probenzusammensetzung als Funktion der Reaktionszeit

Die Abfolge der angeführten Schritte läßt sich im Sinne von „stopped-flow“-Experimenten auf die Kapillarzonenlektrophorese übertragen (Abb. 7). Die reaktionskinetische Untersuchung geht dabei von einem Racemat aus, sie erfolgt parallel an beiden Enantiomeren und reduziert sich auf den rein analytischen Maßstab, wodurch nur geringste Probenmengen benötigt werden.



**Abb. 7:** Schematische Darstellung eines Racemisierungs-Experimentes in der Kapillarelektrophorese.

Wie dem Schema zu entnehmen ist, wird ein injiziertes Racemat anfangs elektrophoretisch in seine Enantiomere aufgetrennt (1. Schritt). Zu einem bestimmten Zeitpunkt wird der Trennprozeß unterbrochen. Die Erhitzung des Kapillarinhalts ruft dann bei den quantitativ getrennt vorliegenden Enantiomeren wechselseitige Umwandlungen unter Bildung des jeweils anderen Enantiomers hervor (2. Schritt). Die neu entstandenen wie auch die abgereicherten Komponenten werden nach Beendigung der Reaktion entlang der verbliebenen Trennstrecke getrennt und quantitativ erfaßt (3. Schritt). Aus „stopped-flow“-Experimenten mit verschiedenen langen Racemisierungszeiten lassen sich aus dem Konzentrationsverhältnis an neuen und abgereicherten Komponenten die dem Umwandlungsprozeß zugrunde liegenden Aktivierungsparameter ermitteln.

Mit dem Verfahren der diskontinuierlichen Kapillarzonenlektrophorese (DCZE) kann die thermische Stabilität der Konfiguration von polaren, ionisierbaren Substanzen geprüft werden, womit das Methodenspektrum für derartige Analysen erweitert wird.

Mit Untersuchungen dieser Art an konfigurationslabilen Atropisomeren lassen sich auch Informationen zur quantitativen Erfassung von sterischen und elektronischen Effekten durch Substituenten oder Molekülfragmente ableiten. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit Einflüsse durch das Reaktionsmedium auf den Umwandlungsprozeß aufzudecken. Die Chiralität steht hierbei nicht mehr im Vordergrund, sondern dient als einziges Unterscheidungskriterium für die wechselseitig auftretenden konfigurativen bzw. konformativen Formen.



## II. Thematik und Arbeitsziele

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Kapillarelektrophorese als hochauflösendes Trennverfahren. Diese gegenüber den chromatographischen Techniken erst nachträglich eingeführte Methode, etabliert sich derzeit zunehmend in den Analytiklaboren und ergänzt speziell im Bereich der Enantiomerenanalytik das bestehende Methodenspektrum.

Die im vorherigen Abschnitt skizzierten Möglichkeiten der cyclodextrinunterstützten Kapillarelektrophorese, zur schnellen Analytik von optisch aktiven Verbindungen und darüber hinaus im Bereich von stereodynamischen Untersuchungen, stellen die Grundlage für die vorliegende Arbeit dar.

Der Schwerpunkt besteht in der vertieften Anwendung des in der Arbeitsgruppe entwickelten Verfahrens der diskontinuierlichen Kapillarzonenelektrophorese zur Bestimmung der Umwandlungsbarrieren von konfigurationslabilen Verbindungen. Die Technik fand ihre Einführung am Beispiel von chiralen, rotationsgehinderten Biphenylen, worauf nunmehr die Übertragung auf eine andere Verbindungsklasse angestrebt wird.

In Fortsetzung und Ergänzung des Projektes „Dynamische Gaschromatographie und Kapillarelektrophorese“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft, bestand das Interesse in der stereodynamischen Untersuchung von konfigurationslabilen, planar-chiralen Diaza-paracyclophanen.

Systematische Untersuchungen an diesem Verbindungstyp sollten Erkenntnisse zu den Faktoren erbringen, welche die Rotationsbarriere bei Vertretern dieser Substanzklasse beeinflussen. Neben Substituenten-Effekten sollten sich hierbei ebenfalls Einflüsse durch das Reaktionsmedium sowie den darin optional befindlichen chiralen Selektor zu erkennen geben. Somit ergaben sich folgende Aufgaben:

- Systematische Synthese von konfigurationslabilen, planar-chiralen Diaza[n]paracyclophanen mit Rotationsbarrieren geeigneter Größenordnung
- Entwicklung einer Methode zur elektrophoretischen Enantiomerentrennung der Analyten unter Verwendung von Cyclodextrinen als chirale Selektoren
- Bestimmung der Energiebarrieren durch das Verfahren der diskontinuierlichen Kapillarzonenelektrophorese
- Gewinnung von Informationen zur Beeinflussung der Energiebarrieren der Cyclophane durch Substituenten, das Reaktionsmedium und weiterer Faktoren

## III. Allgemeiner Teil

### 1. Einleitung

In diesem Teil der Arbeit werden die wesentlichen Aspekte und Hintergründe dargelegt, auf denen die vorgenommenen wissenschaftlichen Untersuchungen aufbauen. Im Anschluß an die Erläuterung stereochemischer Grundlagen und einer Einführung in die Chemie der Cyclophane wird der Blick auf die Kapillarelektrophorese als modernes Analyseverfahren gerichtet. Die Ausgangspunkte für die verschiedenen Anwendungen der Kapillarelektrophorese in der vorliegenden Arbeit werden skizziert.

### 2. Chiralität und Atropisomerie

Wie anfangs angemerkt, sind weiterführende Erklärungen zu den grundlegenden stereochemischen Begriffen und Definitionen in Kapitel VIII. als „*Glossar stereochemischer Definitionen*“ zusammengestellt. Im folgenden Abschnitt stehen die verschiedenen Aspekte im Vordergrund, welche die konfigurative Stabilität chiraler Verbindungen bestimmen.

#### 2.1 Konfigurative Stabilität chiraler Substanzen

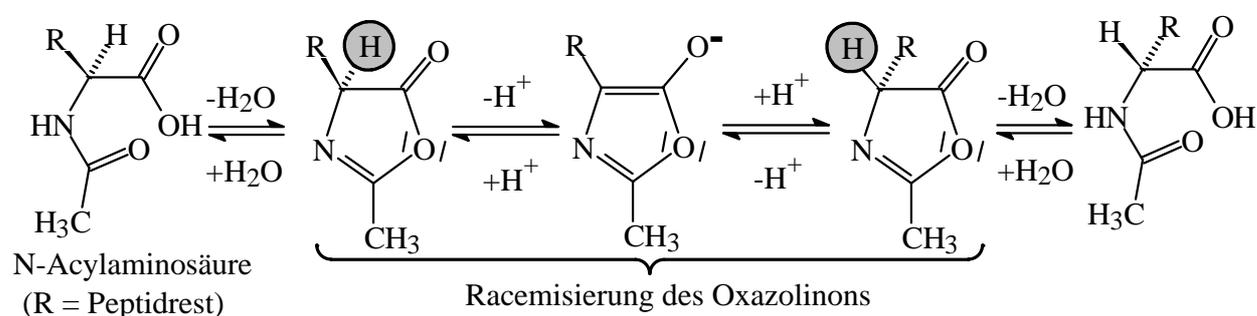
In der obigen Einführung wurde auf die unterschiedliche pharmakologische Wirkung der beiden Enantiomere von chiralen Arzneistoffen hingewiesen. Als problematisch erweist sich in diesem Zusammenhang das Auftreten einer konfigurativen Umwandlung eines Enantiomeren unter Bildung der möglicherweise unerwünschten, spiegelbildlichen Form. Grundsätzlich kann die Racemisierung von chiralen Substanzen sowohl chemisch als auch durch rein physikalische, wie z.B. thermische Einflüsse, initiiert werden. Die Bedingungen zur Auslösung und das Ausmaß enantiomerer Interkonversionen sind mit der Art der Chiralität hervorbringenden Elementes, den chemischen Eigenschaften und der strukturellen Beschaffenheit chiraler Moleküle verknüpft.

Die meisten chiralen Natur- und Wirkstoffe enthalten wenigstens ein tetraedisch, mit vier unterschiedlichen Substituenten (asymmetrisch) koordiniertes, Zentralatom als Chiralität induzierendes Element. Allgemein werden solche Verbindungen als *zentral-chiral* und das Zentralatom als *Chiralitätszentrum* bezeichnet.

An asymmetrischen Kohlenstoffatomen können konfigurative Umwandlungen eintreten, sobald diese beispielsweise reversibel abspaltbare Substituenten aufweisen. Im Zuge der Abspaltung eines solchen Substituenten geht die optische Aktivität am Reaktionszentrum

verloren. Bei der Rückreaktion wird das Chiralitätszentrum zwar wieder hergestellt, da die Reaktion jedoch gewöhnlich nicht stereoselektiv verläuft, wird ein statistisches Gemisch beider enantiomerer Formen erhalten.

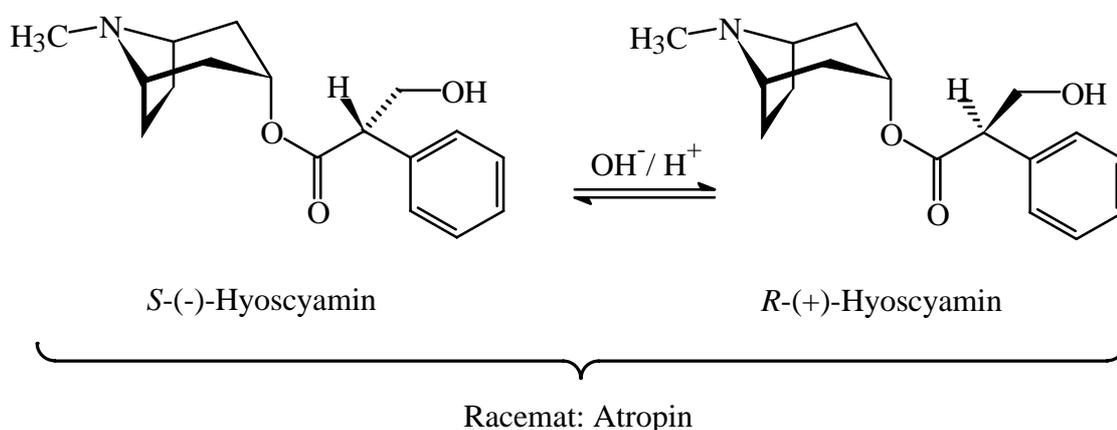
Bei der Peptidsynthese stellt die säure- und basenkatalysierte Racemisierung von N-Acyl-aminosäuren durch Oxazolinonbildung das Hauptproblem dar (Abb. 8). In Oxazolinonen zeigt das  $\alpha$ -H-Atom (○) der Aminosäure eine hohe Acidität bzw. leichte Abspaltbarkeit, da mit der Deprotonierung die Bildung eines stabilen aromatischen Systems verbunden ist. Die reversible Deprotonierung/Protonierung an Oxazolinonen führt zu einem statistischen Gemisch beider enantiomerer N-Acylaminosäuren [29].



**Abb. 8:** Racemisierung von N-Acylaminosäuren bei der Peptidsynthese.

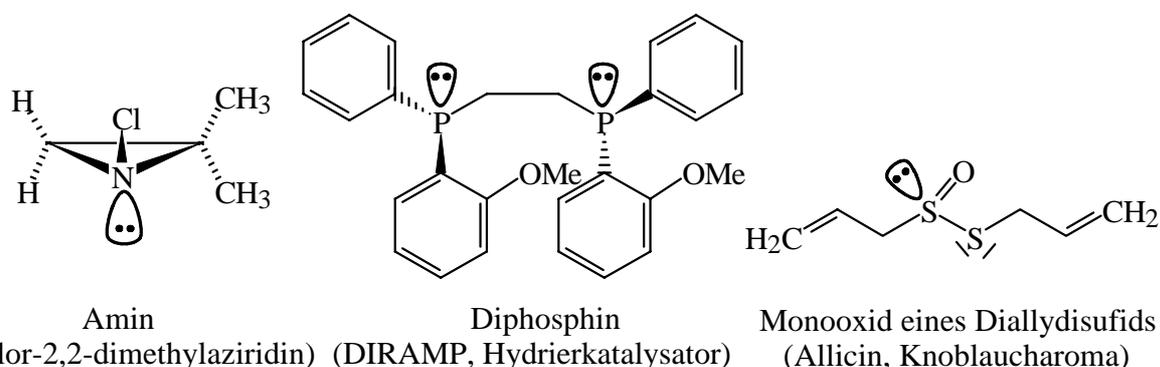
Die chemisch eingeleitete Racemisierung am asymmetrischen Kohlenstoffatom kann, wie gezeigt, im Rahmen von Herstellung und Verwendung chiraler Substanzen eintreten. Sie ist aber auch bei der naßchemischen Extraktion chiraler Naturstoffe zu beachten.

Atropin, ein chiraler Alkaloid-Ester (Tropasäuretropinester), stellt das Racemat des in der „Tollkirsche“ (*Atropa belladonna*) enantiomerenrein vorkommenden *S*-(-)-Hyoscyamins dar. Das Racemat bildet sich bei Isolierungs- und Aufreinigungsschritten unter Verwendung von Säuren und Laugen (Abb. 9) [30, 31].



**Abb. 9:** Säure/Base-katalysierte Entstehung von Atropin.

Die zentrale Chiralität beschränkt sich nicht allein auf Kohlenstoffatome, sondern tritt ebenso bei asymmetrisch substituierten Heteroatomen (N, P, S etc.) sowie komplexierten Metallen in Erscheinung. Ein freies Elektronenpaar kann hierbei ebenfalls als Substituent fungieren (Abb. 10).



**Abb. 10:** Verbindungen mit Heteroatomen als Chiralitätszentren.

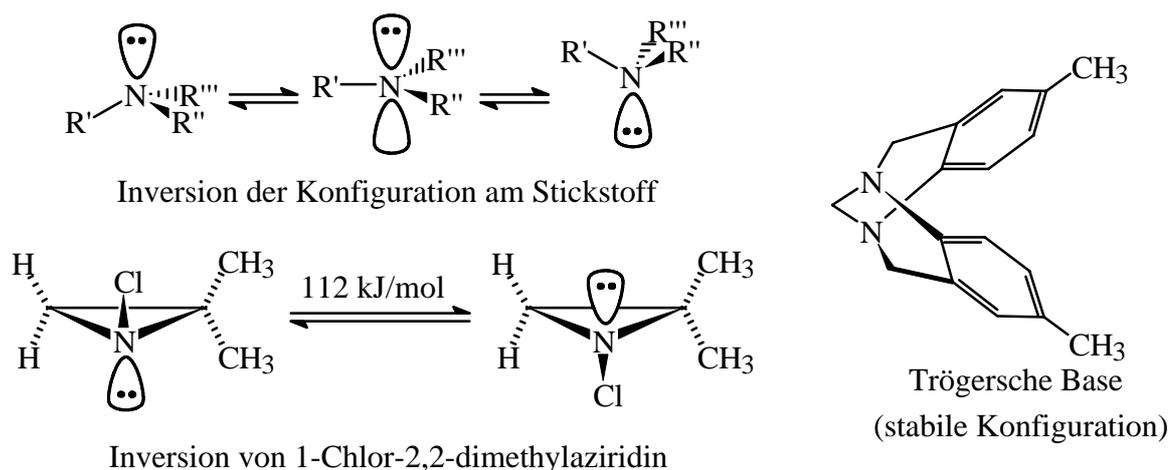
Im Allgemeinen werden Amine trotz asymmetrischer Substitution des Stickstoffs nur mit Einschränkung als chiral bezeichnet. Selbst bei tiefen Temperaturen tritt in offenkettigen Systemen eine schnelle Inversion auf, die beide enantiomeren Formen ineinander überführt und die Isolierung von Enantiomeren ausschließt (Abb. 11).

Die Energiebarriere einer solchen Atominversion hängt stark von der Natur des Zentralatoms und der Substituenten ab. Den Aminen analog aufgebaute Phosphine weisen bei gleicher Substitution deutlich höhere Barrieren auf (z.B. Ethylphenylpropylamin  $\approx 40 \text{ kJ mol}^{-1}$  bzw. -phosphin  $\approx 120 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), so daß deren Enantiomere als konfiguratив stabil gelten.

Mit den freien Elektronenpaaren als Koordinationsstellen eignen sich chirale Phosphine, wie das in Abb. 10 dargestellte DIRAMP, hervorragend als Liganden für chirale Wilkinson-Katalysatoren, die in asymmetrischen Hydrierungen eingesetzt werden [32].

An Verbindungen mit Schwefel als Chiralitätszentrum, wie dem abgebildeten Allicin, wird dagegen keine vergleichbare konfiguratивe Inversion beobachtet.

Das Ausmaß der Inversionsbarriere am Stickstoff wird davon bestimmt, wie leicht das Molekül aus dem pyramidalen Grundzustand in den planaren Übergangszustand übergehen kann. Beim Ammoniak entspricht diesem Prozeß bei Raumtemperatur eine Energiebarriere von nur etwa  $25 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Sterisch anspruchsvolle Substituenten und die Einbindung des Stickstoffs in gespannte Ringsysteme hemmen die Inversion.

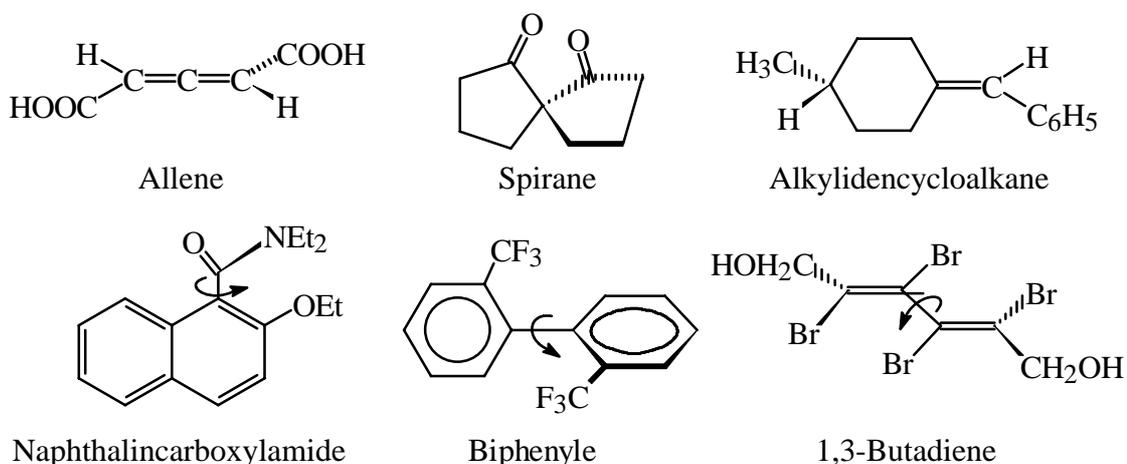


**Abb. 11:** Erläuterungen zur konfigurativen Inversion am Stickstoff.

*Schurig et al.* konnten die Enantiomere des gezeigten 1-Chlor-2,2-dimethylaziridins gaschromatographisch auftrennen und die Inversionsbarriere bei 80°C zu 112.1 kJ mol<sup>-1</sup> bestimmen (Abb. 11) [33]. In tertiären Aminen, wie z.B. der Trögerschen Base, bei denen der Stickstoff in einer Käfigstruktur eingebunden ist, wird die Inversion gänzlich unterdrückt, so daß stabile Konfigurationen resultieren.

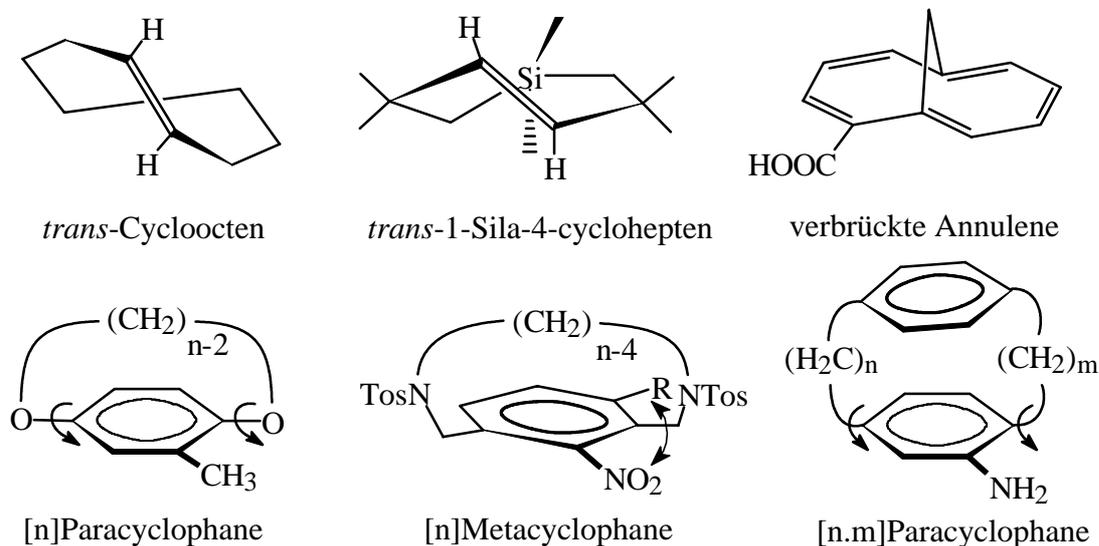
Die Ausführungen zur Chiralität von Aminen und Phosphenen verdeutlichen, daß die Existenz stabiler chiraler Konfigurationen eine Funktion einzelner Atome, aber auch des Molekülaufbaus und der vorliegenden Bindungsverhältnisse sein kann. Das Auftreten von Chiralität ist danach mit einer Energiebarriere verknüpft.

Der letzte Aspekt gewinnt speziell im Fall der Substanzen an Gewicht, die kein Chiralitätszentrum, sondern eine Achse oder eine Ebene als Chiralitätskriterium aufweisen.



**Abb. 12:** Beispiele für axial-chirale Substanzen.

Während die axiale Chiralität durch die paarweise, nicht planare Anordnung von vier Substituenten um eine Achse bedingt wird (Abb. 12), tritt die planare Chiralität infolge der Verschiedenheit der beiden Seiten einer Ebene in Erscheinung (Abb. 13).



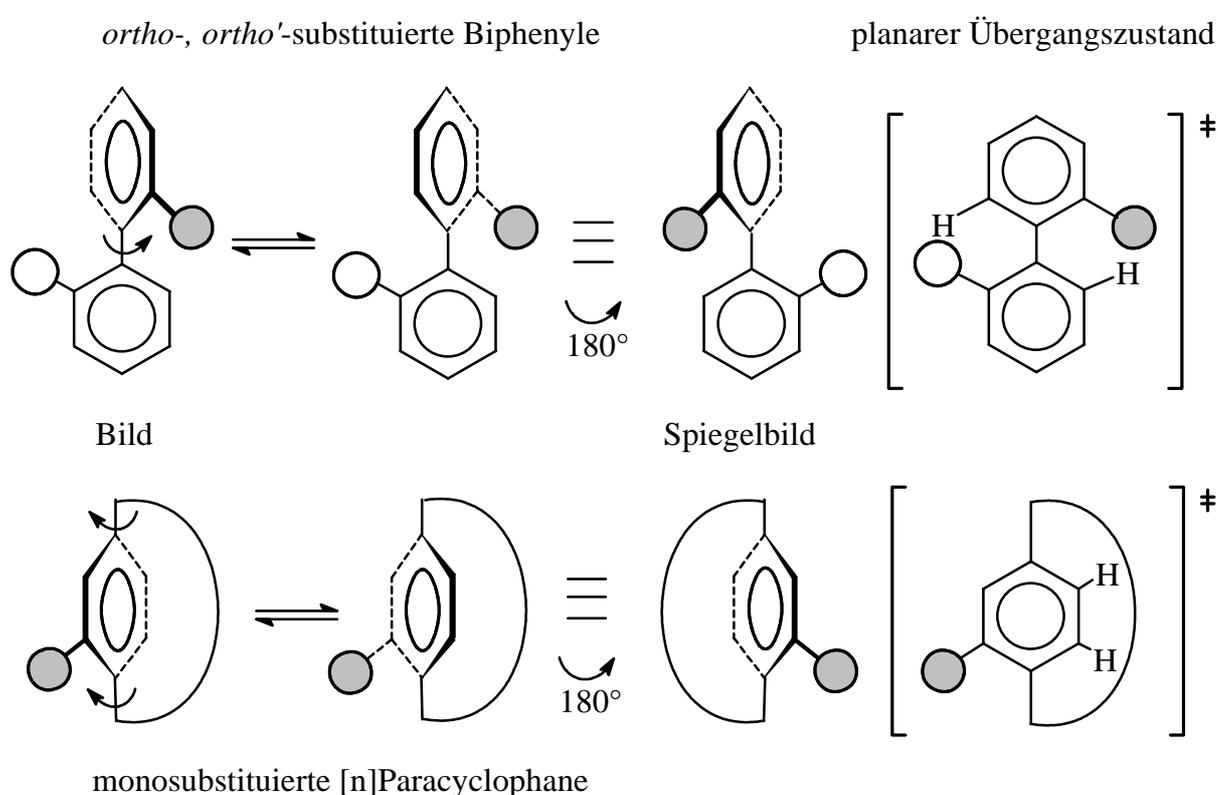
**Abb. 13:** Verbindungen die sich durch planare Chiralität auszeichnen.

Aufgrund der starren Bindungs- und Strukturverhältnisse zeichnen sich von den Beispielen in Abb. 12 und Abb. 13 die Vertreter der oberen Reihen durch definierte, stabile Konfigurationen aus. Eine Inversion kann in diesen Fällen nur unter drastischen Bedingungen durch reversiblen Bindungsbruch oder unter außerordentlicher Deformation des Molekülgerüsts erfolgen.

Bei den weiteren axial- sowie planar-chiralen Vertretern wird das Chiralitätselement durch eine gehinderte Rotations- bzw. Umklappbewegung aufrecht erhalten. Die Drehbewegungen sind in den zutreffenden Beispielen durch Pfeile angedeutet. Bei Überwindung der im Wesentlichen auf sterischen Effekten beruhenden Rotationsbarriere, tritt eine Interkonversion der Enantiomere ein. Damit ist bei derartigen Substanzen in Analogie zur Inversion am Stickstoff ein fließender Übergang zwischen achiralen und chiralen Konformationen bzw. Konfigurationen möglich [34].

## 2.2 Atropisomerie

Nach einem Vorschlag von *R. Kuhn* wird das Auftreten von Stereoisomeren, denen eine durch Molekülteile sterisch behinderte Rotation um Einfachbindungen zugrunde liegt, als *Atropisomerie* bezeichnet [35]. Die ersten Konformationsbetrachtungen an solchen Systemen gehen auf *C.H. Christie* und *J. Kenner* (1922) zurück, die erstmals *ortho*-substituierte Biphenyle, wie 4,6-Dinitrodiphensäure, in ihre Enantiomere auftrennen konnten [36]. Die Raumerfüllung der *ortho*-ständigen Substituenten schränkt die Drehbarkeit um die gemeinsame Achse ein, weshalb die beiden Benzolringe nicht in der gleichen Ebene liegen und wodurch die axiale Chiralität hervorgerufen wird (Abb. 14).



**Abb. 14:** Illustrationen zum Auftreten enantiomerer Formen bei atropisomeren Biphenylen und [n]Paracyclophanen. In den zu durchlaufenden planaren Übergangszuständen treten die größten sterischen Abstoßungskräfte auf.

Bei den für diese Arbeit bedeutenden, einfach substituierten [n]Paracyclophanen beruht die Atropisomerie auf dem gehinderten Durchschwingen des Benzolkerns mit seiner unsubstituierten Seite durch den großen, umhüllenden Brückenring. Die resultierenden Enantiomere unterscheiden sich in der räumlichen Partialstruktur oberhalb der Ebene, die vom Brückenring aufgespannt wird (Abb. 14, unten). Analoge Betrachtungen lassen sich für die weiteren in Abb. 12 und Abb. 13 gezeigten atropisomeren Vertreter anstellen. Die in Abb. 14 dargestellten planaren Übergangszustände skizzieren die sterischen Wechselwirkungen, die das Ausmaß der Rotationsbarriere bestimmen. Daran wird

ersichtlich, daß die tatsächliche Höhe der Energiebarriere individuell von dem Raumbedarf der Substituenten und von den Molekülgegebenheiten abhängt.

Die Barriere des einfachen 2,2'-Dimethylbiphenyls ist mit  $75.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $25^\circ\text{C}$ ) äußerst niedrig, so daß dessen Enantiomere bei Raumtemperatur nicht getrennt isolierbar sind [37]. Dagegen konnte *C. Wolf* die Enantiomere des in Abb. 12 gezeigten 2,2'-Bis(trifluormethyl)biphenyls trennen und durch Enantiomerisierung bei  $58^\circ\text{C}$  eine Barriere von  $109.2 \text{ kJ mol}^{-1}$  ermitteln [38]. Im Vergleich dazu ist die konfigurative Stabilität des von *D.H. Hochmuth* untersuchten Dioxaparacyclophans ( $n = 11$ ) in Abb. 13 mit  $132.0 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $145^\circ\text{C}$ ) deutlich höher [39].

Die drei genannten Beispiele verdeutlichen, daß die Dimensionen der Rotationsbarrieren von Atropisomeren breit streuen. Zusammen mit deren unterschiedlichen Stoffeigenschaften wird damit die Anwendbarkeit von analytischen Verfahren zur Untersuchung der konfigurativen Stabilität festgelegt. Die alternativen Methoden werden zu einem späteren Zeitpunkt näher betrachtet.

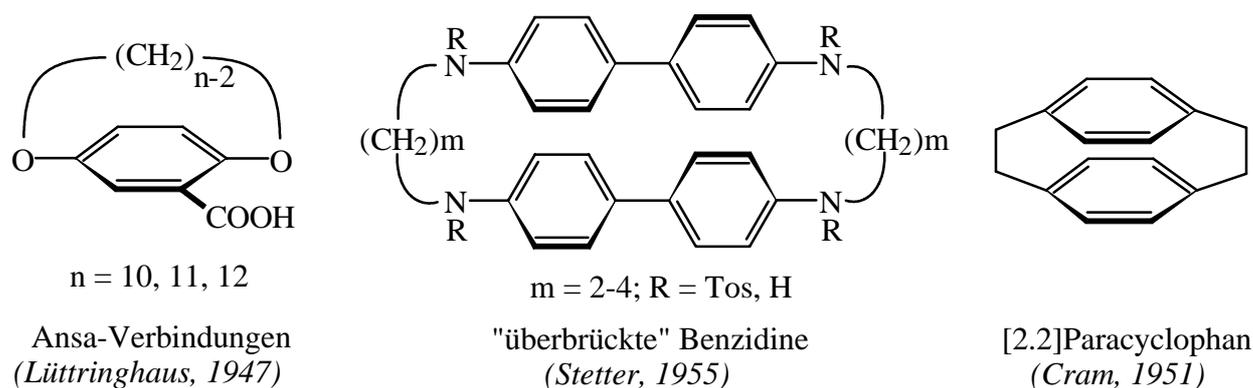
Das Auftreten von Stereoisomeren durch Rotationshinderung erschwert die klassische Differenzierung zwischen Konformation und Konfiguration. Als Kompromiß lassen sich die resultierenden Enantiomere als zwei Konfigurationen betrachten, die sich selbst aus einer Reihe an verschiedenen Konformationen ergeben können.

### 3. Cyclophane

#### 3.1 Übersicht zur Chemie der Cyclophane

Die Chemie der Phane bzw. Cyclophane umfaßt alle verbrückten aromatischen Verbindungen und stellt infolge der sich daraus ergebenden Vielfältigkeit einen der facettenreichsten Zweige der Organischen Chemie dar. Herauszuheben sind hierbei die meist klar definierte starre und dynamische Stereochemie, die transannularen Effekte und außergewöhnlichen elektronischen sowie sterischen Wechselwirkungen in überbrückten oder gestapelten aromatischen Systemen. Des weiteren zeichnen sich natürliche und synthetische Phan-Gerüste durch ihren dreidimensionalen Aufbau aus, der sie zur Ausbildung von Wirt-Gast-Wechselwirkungen befähigt und auf den sich ihre Verwendung als molekulare Bausteine gründet [40].

Die Ursprünge der Cyclophan-Chemie finden sich in richtungsweisenden Arbeiten von „Pionieren“, wie A. Lüttringhaus, H. Stetter und D.J. Cram.



**Abb. 15:** Ursprünge der Cyclophan-Chemie.

Lüttringhaus erkannte erstmals die atropisomeren Eigenschaften von aliphatisch überbrückten Hydrochinonethern (Abb. 15), denen er die Bezeichnung „Ansa-Verbindungen“ (lat. ansa: Henkel) gab [41]. Auf die stereochemischen Aspekte der Ansa-Verbindungen, die heute als [n]Paracyclophane bezeichnet werden, wird im nächsten Abschnitt vertieft eingegangen.

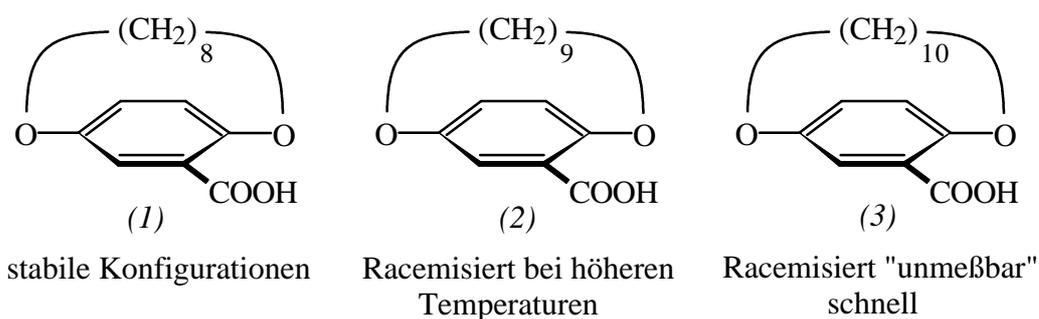
Auf den Arbeiten von Stetter zur Herstellung vielgliedriger, stickstoffhaltiger Ringsysteme gründet sich die Chemie der Makrocyclen. An Tetraazaphanen, wie den überbrückten Benzidinen in Abb. 15, wurde erstmalig der Einschluß lipophiler Moleküle wie Benzol und anderer Aromaten postuliert [42]. Durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse konnte jedoch 1982 nachgewiesen werden, daß die Lösungsmittelmoleküle in cyclischen Benzidinen zwar nur Zwischengitterplätze einnehmen, daß aber in strukturverwandten Cyclen des Diaminonaphthalins tatsächliche Inclusionskomplexe vorliegen [43]. Die

heutige Supramolekulare Chemie nutzt die Wirt-Gast-Beziehungen diverser maßgeschneiderter Phan-Strukturen im Sinne der molekularen Erkennung [44, 45].

Die speziellen Eigenheiten der Cyclophan-Chemie spiegeln sich im [2.2]Paracyclophan wieder, das von *Cram* und *Steinberg* erstmals 1951 gezielt hergestellt wurde [46]. Die herausragenden Charakteristika der [2.2]Paracyclophane bestehen in der Wechselwirkung zwischen den beiden  $\pi$ -Elektronensystemen der „face-to-face“ angeordneten Benzolringe sowie in ihrer Deformation. Als Konsequenz treten transannulare Effekte auf, die sich beispielsweise in Form ringübergreifender dirigierender Effekte bei der elektrophilen aromatischen Zweitsubstitution zeigen. Aus dem selben Grund wird bei Einführung eines Substituenten in einen der beiden Ringe eine Verschiebung aller aromatischen Protonensignale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beobachtet [47]. Die ungewöhnlichen elektronischen Eigenschaften, die veränderte Reaktivität und die interessanten spektroskopischen Eigenschaften machten die [2.2]Paracyclophane zum Gegenstand umfangreicher synthetischer und analytischer Studien.

### 3.2 Stereochemie der Cyclophane

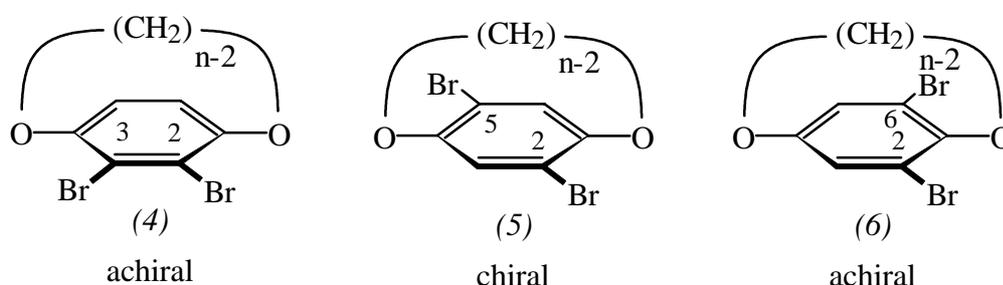
Am Beispiel der Ansa-Verbindungen in Abb. 16 konnte *Lüttringhaus* zeigen, daß bei Gegenwart eines Kernsubstituenten in Abhängigkeit von der Länge des Henkels optisch aktive Isomere auftreten können [48]. Über diastereomere Strychnin- und Chininsalze gelang die präparative Racematspaltung an den Verbindungen (1) und (2). Die Enantiomere des Derivats (3) mit der längsten, insgesamt zwölf Glieder umfassenden Brücke, konnten nicht separat isoliert werden.



**Abb. 16:** Planare Chiralität von Ansa-Verbindungen als Funktion der Brückenlänge.

In Experimenten zur optischen Stabilität der reinen Enantiomere stellte sich heraus, daß die Ansa-Verbindung (1) mit der knappsten, zehngliedrigen Verbrückung selbst bei hohen Temperaturen von  $200^\circ\text{C}$  keine Konformations-Umwandlung erfährt. Mit der Einführung einer zusätzlichen Methylengruppe in den Henkel wird das Durchschwingen des Aromaten unter der Alkylbrücke erleichtert. Die Verbindung (2) ist daher in Lösung bei Raumtemperatur noch konfigurativ stabil, racemisiert aber meßbar oberhalb von  $70^\circ\text{C}$ .

An dem Verhalten dieser Homologen wird verständlich, daß die bei (3) fehlgeschlagene Racemattrennung ihre Ursache in der weniger gehinderten und somit schnellen Ringinversion bei zwölfgliedriger Überbrückung hat [49].

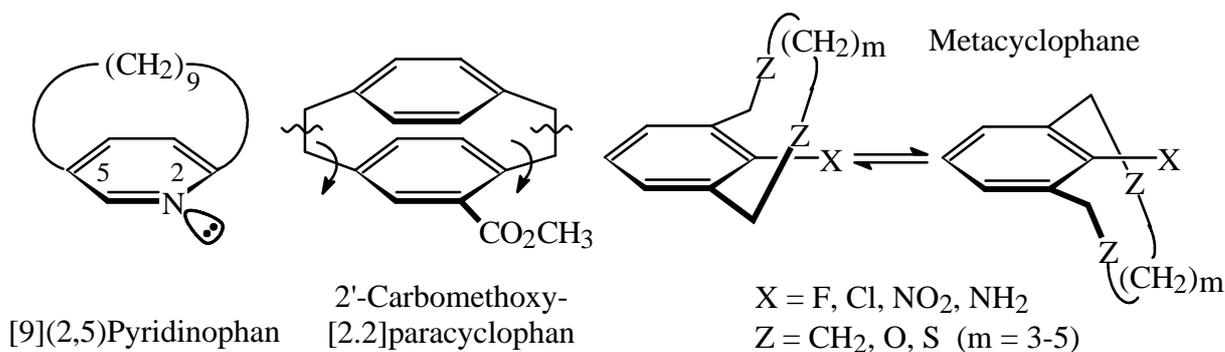


**Abb. 17:** Molekülsymmetrie bei Mehrfachsubstitution mit gleichen Substituenten.

Im Weiteren konnte *Lüttringhaus* zeigen, daß die Molekülsymmetrie der Ansa-Verbindungen bei mehrfacher Substitution des aromatischen Kerns nur im Fall von Vertretern, wie (5) in Abb. 17, mit Substituenten in 2- und 5-Stellung auftritt [41, 50].

Mit der Einführung und Verbesserung der analytischen Methoden, insbesondere der Kernresonanzspektroskopie und den chromatographischen Verfahren folgten weitere Untersuchungen zur Stereochemie der Cyclophane. Mit der Synthese des [9](2,5)Pyridinophans (Abb. 18) und der Auftrennung seiner stabilen Enantiomere konnte *H. Gerlach* zeigen, daß auch ein Heteroatom als Bestandteil des aromatischen Rings bzw. ein freies Elektronenpaar als Substituent planare Chiralität zu induzieren vermag [51].

*D.J. Cram* stellte im Zuge der Arbeiten an planar-chiralen [2.2]Paracyclophanen (Abb. 18) eine schnelle Racemisierung bei Temperaturen oberhalb von 200°C fest. Das außergewöhnliche dynamische Verhalten ließ sich aufgrund der kurzen Ethylenverbrückung nicht mit einem Durchschwingen des substituierten Ringes begründen. Aus der Produktverteilung der thermischen Isomerisierung von zweifach substituierten Homologen konnte *Cram* die Racemisierung auf einen diradikalischen Mechanismus zurückführen [52].



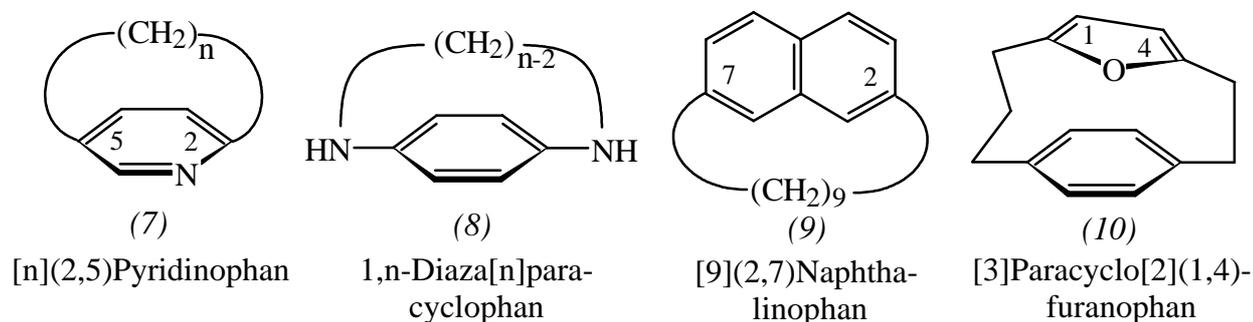
**Abb. 18:** Illustration weiterer Aspekte zur Stereochemie der Cyclophane.

Die aktuelle Chemie der Phane ist eng mit den wissenschaftlichen Arbeiten von *F. Vögtle* verbunden. Auf ihn gehen ausgedehnte Synthesen und intensive Konformationsanalysen an carbocyclischen sowie heteroatom-haltigen Ringsystemen zurück. Aus den dynamischen Untersuchungen, wie z.B. an den in Abb. 18 dargestellten Metacyclophanen, ergaben sich Erkenntnisse zu den räumlichen Verhältnissen in Ringsystemen, vielfältige Anhaltspunkte zur „Größe“ bzw. dem Raumbedarf und zu den elektronischen Einflüssen von Substituenten [53].

Mit dem so gewonnenen Datenmaterial lassen sich sterische sowie elektronische Wechselwirkungen auf die Geschwindigkeit oder Gleichgewichtslage von chemischen Reaktionen in quantitativer Hinsicht erfassen und ergänzen das Verständnis für die Abläufe in der Organischen Chemie. In einer jüngeren Arbeit beschreibt *Vögtle* die strukturellen und chiroptischen Beziehungen in planar-chiralen und helicalen Molekülen [54].

### 3.3 Systematik und Nomenklatur der Phane

Im Allgemeinen werden alle überbrückten aromatischen Verbindungen, unabhängig davon ob benzoide, kondensierte oder Heteroaromaten vorliegen, unter dem Oberbegriff „Phane“ als Stoffklasse zusammengefaßt. Ferner werden die Phane in Gruppen und Untergruppen je nach Charakter ihrer Strukturelemente eingeteilt. Derivate mit einem carbocyclischen aromatischen Kern, wie (9) in Abb. 19, werden als Carbophane und solche mit heteroaromatischen Kernen, wie (7) als Heterophane bezeichnet. Bezieht man den Charakter der Brücke in die Benennung ein, so wird durch die Präfixe Carba- bzw. Hetera- zum Ausdruck gebracht, ob die Brücke nur Kohlenstoff- oder auch Heteroatome enthält. Ein Phan wie (8) mit einem carbocyclischen Kern und heteroatom-haltiger Brücke wird demnach in die Untergruppe der Heteracarbophane eingeordnet.



**Abb. 19:** Beispiele verschiedener Phane zur Veranschaulichung der Systematik und Nomenklatur.

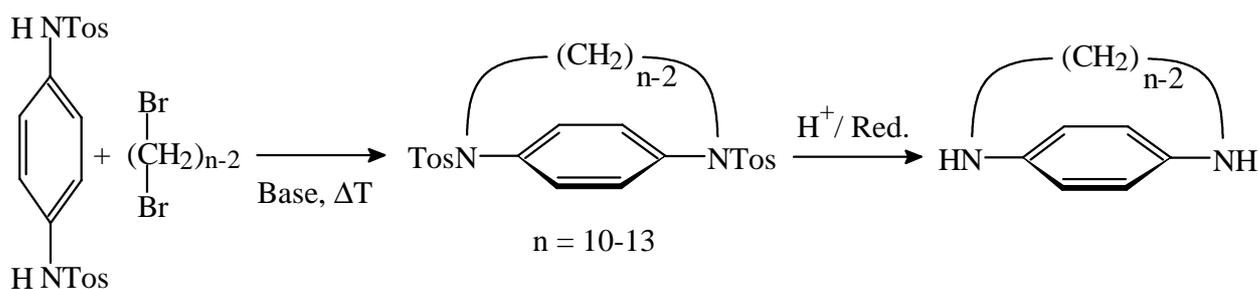
Nach der von *Vögtle* und *Neumann* systematisierten Nomenklatur wird bei der Bezeichnung von Phanen zunächst die Gesamtanzahl der Brückenglieder  $n$  in eckige Klammern gestellt. Danach werden die Brückenkopfspositionen in runden Klammern nach der

üblichen Numerierung in Aromaten angegeben. Der Bezeichnung des aromatischen Kerns wird die Endung -o- und das Suffix -phan angehängt, wie an der Bezeichnung von (7) und (9) zu sehen ist. Lediglich bei überbrückten Benzolkernen wird aus historischen Gründen eine Ausnahme gemacht. Sie werden als Ortho-, Meta- und Paracyclophane beschrieben. Sind mehrere aromatische Kerne und infolgedessen mehrere Brücken vorhanden, lassen sich diese bei gleicher Länge zusammenziehen. Im anderen Fall werden diese getrennt, und zwar beginnend mit der längsten Brücke genannt, wie z.B. in (10). Die Aromaten werden dabei in alphabetisch geordneter Reihenfolge angeben (Cyclophan vor Furanophan). Für weitere Einzelheiten zur Nomenklatur sei auf die Literatur verwiesen [55].

### 3.4 Synthese von [n]Paracyclophanen

Die Reaktionsbedingungen bei der Synthese mittelgroßer und großer Ringsysteme zielen darauf ab, die Bildung linearer und oligomerer Nebenprodukte soweit wie möglich zu unterdrücken. Unabhängig vom Typ der Ringschlußreaktion stellt die Reaktionsführung nach dem *Verdünnungsprinzip* den maßgeblichen Aspekt für den Umsatz von bifunktionellen Reaktanden zum cyclischen Produkt dar. Eine geringe stationäre Konzentration des bzw. der Ausgangsstoffe im Reaktionsmedium fördert den *intramolekularen* Ringschluß. Die optimalen Bedingungen für eine Cyclisierungsreaktion liegen dann vor, wenn pro Zeiteinheit ebensoviel Ausgangsmaterial zum Produkt umgesetzt wird, wie der Reaktionsmischung zugesetzt wird [56].

Die Herstellung von heteroatom-verbrückten [n]Paracyclophanen mit zeh- bis dreizehngliedrigen Henkeln ( $n = 10-13$ , einschließlich der Heteroatome) gelingt klassisch durch nucleophile Substitution am gesättigten Kohlenstoffatom im Sinne einer „Eintopfreaktion“. Hierzu lassen sich Hydrochinone oder zur Monoalkylierung aktivierte *p*-Phenylendisulfonamide nach dem Verdünnungsprinzip vorzugsweise mit 1, $\omega$ -Dibromalkanen umsetzen (Abb. 20). Eine äquimolare Lösung beider bifunktioneller Reaktionspartner wird hierbei langsam zur der eigentlichen Reaktionsmischung gegeben, die einen Überschuß an Base enthält [49, 57, 58, 59].

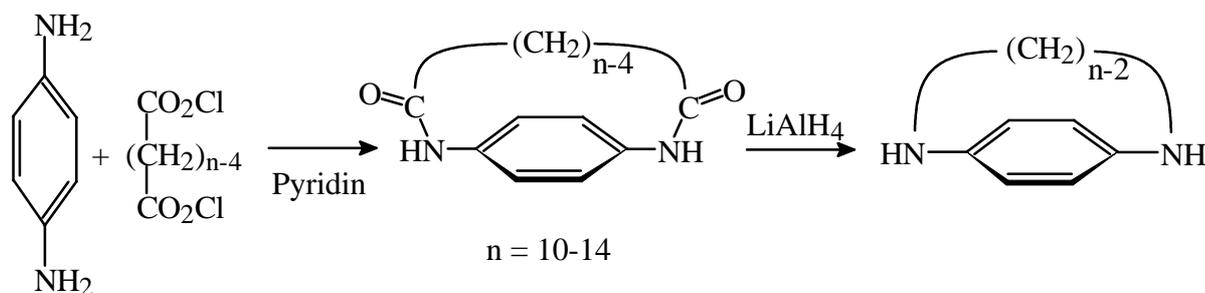


**Abb. 20:** Klassische Synthese von Diaza[n]paracyclophanen mittlerer Kettenlänge unter den Bedingungen des Verdünnungsprinzips.

Die Freisetzung der Diazaparacyclophane erfordert im Folgeschritt die Spaltung der Sulfonamidfunktionen, was nur unter energischen, reduktiven Bedingungen oder durch Hydrolyse in stark saurem Medium gelingt [60].

Zur Synthese chemisch labiler Azaphane läßt sich die Tosylfunktion durch die Trifluoracetylgruppe ersetzen. Die Nucleophilie des Stickstoffs ist in der Amidfunktion weniger stark ausgeprägt und schlägt sich in geringeren Ausbeuten bei der Ringschlußreaktion nieder. Die finale Entschützung ist jedoch unter relativ milden Bedingungen möglich [54].

Alternativ lassen sich Diazaparacyclophane über ihre cyclischen Diamide als Zwischenstufe aus den freien *p*-Phenylendiaminen und langkettigen Dicarbonsäurechloriden herstellen (Abb. 21). Diese Variante findet generell Anwendung zur Herstellung höhergliedriger stickstoffhaltiger Makrocyclen [61].



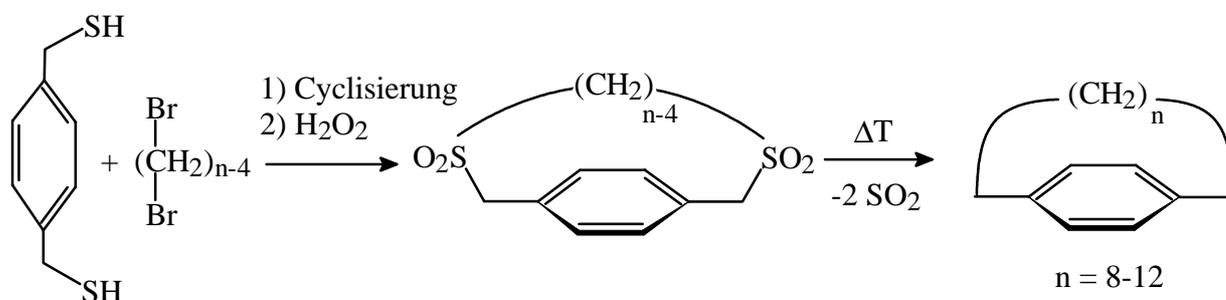
**Abb. 21:** Herstellung von Diaza[n]paracyclophanen über cyclische Diamide.

Die Reaktivität der Säurechloride erfordert jedoch eine andere Reaktionsführung als im oben geschilderten Fall. Die in getrennten Reservoiren vorliegenden Ausgangsstoffe müssen zeitgleich in äquimolaren Mengen in das Reaktionsvolumen eingetragen werden. Eine genaue Abstimmung der Zulaufgeschwindigkeiten ist daher zwingend.

Unter optimalen Verdünnungsbedingungen liegen die Ausbeuten an verbrückten *p*-Phenylendiamiden ( $n = 10$  (13%), 11 (14%)) merklich unter denen entsprechend verbrückter Disulfonamide ( $n = 10$ , 45%). Die gehinderte Rotation um die CO-N-Bindung sowie der zu etwa 120° aufgeweitete Bindungswinkel der Carbonylfunktion erschweren den intramolekularen Ringschluß [57, 61].

Allgemein gelingt die Reduktion der Diamide mit Lithiumaluminiumhydrid und führt zu den cyclischen Basen. Durch Variation der molaren Verhältnisse an beiden Komponenten sowie deren Konzentration im Reaktionsmedium sind ebenfalls größere, oligomere Ringssysteme zugänglich.

Rein aliphatisch verbrückte Cyclophanstrukturen lassen sich über Dithiacyclophane bzw. deren Sulfone herstellen. Entsprechende Dithiacyclophane sind durch Umsetzung von *p*-Bis(mercaptomethyl)benzol und 1, $\omega$ -Dibromalkanen zugänglich. Durch Oxidation lassen sich daraus relativ leicht Sulfone erzeugen (Abb. 22).



**Abb. 22:** Synthese carbocyclischer Cyclophane durch Pyrolyse der cyclischen Sulfone.

Cyclische Sulfone, die Strukturelemente wie aromatische Ringe, Heteroatome, funktionelle Gruppen und weitere  $\text{SO}_2$ -Gruppen als Ringglieder enthalten können, zerfallen beim Erhitzen unter Abspaltung von Schwefeldioxid und Knüpfung einer neuen C-C-Bindung. Die „Sulfonpyrolyse“ ist eine allgemein anwendbare Methode, mit der sich auch sterisch gespannte mittel- und vielgliedrige Cyclophane herstellen lassen [62].

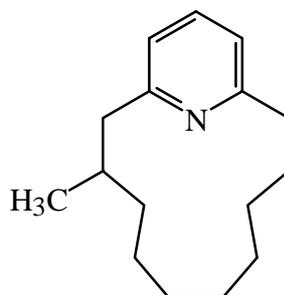
Die klassischen Cyclisierungsmethoden versagen jedoch bei der Herstellung von [n]Paracyclophanen mit Brückenlängen  $n \leq 9$ . Durch die geringe Anzahl der Brückenglieder ist die Kette zu kurz, um den Benzolkern spannungsfrei zu überbrücken. Die zwangsläufig hohe Spannungsenergie in kleinen Cyclophanen, die eine Deformation des ursprünglich planaren Benzolrings herbeiführt und die Reaktivität der Verbindungen bestimmt, erfordert gänzlich andere Synthesestrategien [63, 64].

### 3.5 Cyclophane in der Natur

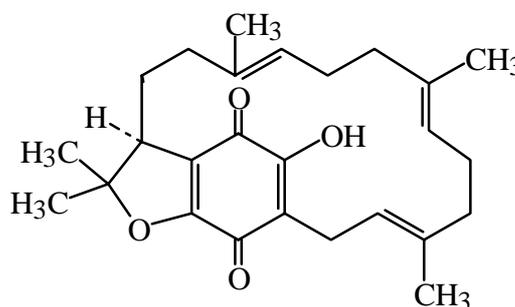
Die Natur hält eine beachtliche Zahl an media- und makrocyclischen Verbindungen bereit, die zur Stoffklasse der Phane gezählt werden können. Viele makrocyclische Vertreter zeichnen sich sowohl durch interessante Strukturen als auch durch ihre physiologische Wirkung aus. Auf den beiden genannten Aspekten beruhen verschiedene An- bzw. Verwendungen.

Das in Abb. 23 dargestellte *Muscopyridin*, ein 3-Methyl-[10](2,5)pyridinophan, stellt einen relativ kleinen Vertreter aus der Reihe natürlicher Phane dar. Es ist eine der Hauptduftkomponenten des als „Moschus“ bezeichneten Drüsen-Sekrets. Es wird von dem im ostasiatischen Hochland lebenden Moschusbock gebildet und findet seit der Antike in Parfüms Anwendung [65].

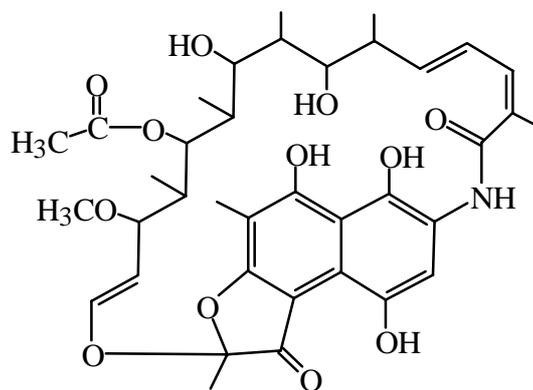
Hinter der Bezeichnung *Tridentochinon* verbirgt sich ein [13](3,6)Benzofuranophan, welches dem „Rostroten Lärchenröhrling“, *Suillus tridentinus* (Boletales), seine namensgebende Farbe verleiht. Das optisch aktive Tridentochinon ( $[\alpha]_D^{25} = +1190$ ,  $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), besitzt ausgeprägte lipophile Eigenschaften und lässt sich daher leicht aus dem Pilzmaterial extrahieren [66].



Muscopyridin



Tridentochinon



Rifamycin

**Abb. 23:** Beispiele für media- und makrocyclische Phane in der Natur.

Hervorzuheben sind die makrocyclischen Antibiotika, wie *Rifamycin* (Abb. 23) und *Vancomycin* (Abb. 24). Rifamycin und seine Abkömmlinge sind strukturell durch ein Naphtho[2,1-b]furan gekennzeichnet, das von einem langgliedrigen aliphatischen Henkel überzogen ist. Daher werden sie der Gruppe der *Ansamycine* zugeordnet. Die Bedeutung der Rifamycine liegt in ihrer therapeutischen Anwendung als Tuberkolostatika [31, 67].

Vancomycin stellt ein Glucopeptid-Antibiotikum dar, dessen mehrfach verbrücktes Heptapeptid-Aglykon zum Teil chlorierte aromatische Aminosäuren sowie auch D-Aminosäuren beinhaltet. Es wird therapeutisch eingesetzt bei schweren Infektionen mit



## 4. Kapillarelektrophorese

### 4.1 Allgemeines

In dem folgenden Kapitel werden die Grundlagen und Methoden der Kapillarelektrophorese dargelegt. Die Ausführungen beschreiben die auftretenden Transportphänomene im Hinblick auf die Vornahme von Stofftrennungen und die beiden bisher am meisten angewandten Verfahren der Kapillarelektrophorese. Die Methoden der enantioselektiven, cyclodextrinunterstützten Kapillarelektrophorese stehen im Zentrum dieser Arbeit und werden daher in einem gesonderten Abschnitt beschrieben.

### 4.2 Prinzipien der Kapillarelektrophorese

#### 4.2.1 Elektrophorese

Das grundsätzliche Prinzip der Elektrophorese, als der Migration in Lösung befindlicher geladener Teilchen unter Einwirkung eines elektrischen Feldes, wurde von *Kohlrausch* (1897) beschrieben [71]. Auf der Grundlage dieses Transportphänomens beruhen alle elektrophoretischen Trennverfahren, ob an festen Trägern oder in freier Elektrolytlösung. Die Trennung geladener Analyten erfolgt hiernach allein aufgrund unterschiedlicher elektrophoretischer Eigenbeweglichkeiten bzw. Mobilitäten.

Die Migrationsgeschwindigkeit ( $v$ ) eines geladenen Teilchens in einem Elektrolytpuffer ist eine Funktion der angelegten elektrischen Feldstärke ( $E$ ), seiner Eigenladung ( $q$ ) sowie dem Reibungswiderstand, den das betrachtete Teilchen in der Pufferlösung erfährt. Diese Beziehungen lassen sich durch Gl. (1) ausdrücken, wobei ( $r$ ) den Radius des Teilchens sowie ( $\eta$ ) die Viskosität des Puffers darstellt:

$$v = \frac{qE}{6\pi\eta r} \quad (\text{cm s}^{-1}) \quad (1)$$

Bei konstanter Feldstärke und gleichbleibender, definierter Pufferzusammensetzung ist die Migrationsgeschwindigkeit nur noch eine Funktion von Ladung, Größe und Gestalt der Teilchen. Um die Wanderungsgeschwindigkeiten verschiedener ionischer Analyten miteinander vergleichen zu können, werden diese auf eine einheitliche Feldstärke von  $1 \text{ V cm}^{-1}$  bezogen. Der Quotient aus Geschwindigkeit und Feldstärke stellt die elektrophoretische Mobilität  $\mu_e$  dar:

$$\mu_e = \frac{v}{E} \quad (\text{cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}) \quad (2)$$

Die Gleichungen (1) und (2) machen deutlich, daß die elektrophoretische Mobilität ( $\mu_e$ ) unter gegebenen Bedingungen eine substanzspezifische Größe darstellt und damit für Stofftrennungen entscheidend ist.

Die Migrationsgeschwindigkeit hängt außer von den in Gl. (1) angesprochenen Faktoren noch von der Temperatur, dem pH-Wert und der Ionenstärke des Puffers ab. Nicht nur aus diesen Gründen gibt Gl. (1) trotz prinzipieller Gültigkeit die wirklichen Verhältnisse nur angenähert wieder.

Der Temperatur kommt, aufgrund ihrer Einflußnahme auf alle am elektrophoretischen Transport zugrundeliegenden Faktoren, größte Bedeutung zu. In stromdurchflossenen Elektrolyten geht ein Teil der elektrischen Energie in Form der Jouleschen Wärme verloren und bewirkt die Aufheizung des Trennmediums. Zur Aufrechterhaltung konstanter Meßbedingungen muß eine wirksame Wärmeabfuhr gewährleistet sein. Die Temperierung bzw. Kühlung dient gleichermaßen zur Reduzierung konvektiver Pufferströme, welche die Effizienz von Stofftrennung durch Peakverbreiterung mindern.

Für die Migrationgeschwindigkeit schwacher Säuren, Basen sowie Ampholyten ist der pH-Wert des Puffers entscheidend, da deren Ionisierung vom Dissoziationsgrad abhängt. Neutralverbindungen ( $q = 0$ ) weisen keine elektrophoretische Mobilität auf. Um eine schnelle elektrophoretische Trennung zweier Komponenten zu erzielen, sollte das Medium einen pH-Wert aufweisen, der zwischen den  $pK_a$ -Werten der Analyten liegt. Bei einer gegebenen Ladung ( $q$ ), wird die Migration eines Analyten von seiner Größe bzw. Masse bestimmt. In dem Ausmaß wie diese zunimmt, verringert sich die Geschwindigkeit.

Die Einflußnahme der Ionenstärke auf die Migrationsgeschwindigkeit eines geladenen Teilchens wird durch die *Debye-Hückel-Onsager-Theorie* beschrieben. Danach umgibt ein wanderndes Zentralteilchen eine unsymmetrische Hydrat- und Ionenatmosphäre, die Pufferionen umgekehrten Vorzeichens enthält. Die Ausmaße der Hülle wachsen mit zunehmender Ionenstärke. Die Migrationgeschwindigkeit des Zentralions wird infolge einer unsymmetrischen Ladungsverteilung in der Ionenwolke, seiner reduzierten effektiven Ladung ( $q_{eff}$ ) sowie dem aufgeweiteten Radius ( $r_{eff}$ ) abgebremst [72].

Experimentell läßt sich die Mobilität eines Analyten unter gegebenen Bedingungen auf der Grundlage der Migrationszeit bestimmen. In der Kapillarelektrophorese ist die Migrationszeit definiert als die Zeit, die ein gelöster Analyt benötigt, um die Trennstrecke vom Ort der Injektion bis zum Detektionspunkt zu durchwandern. Danach ergibt sich die Mobilität ( $\mu_a$ ) unter den gegebenen Bedingungen zu:

$$\mu_a = \frac{l}{t_m E} = \frac{l L}{t_m V} \quad (\text{cm}^2 \text{V}^{-1} \text{s}^{-1}) \quad (3)$$

Dabei stellt  $E$  das elektrische Feld (mit  $E = V/L$ ),  $l$  die effektive Länge der Trennstrecke,  $t_m$  die Migrationszeit,  $V$  die angelegte Spannung sowie  $L$  die Gesamtlänge der Kapillare dar.

Der Anwendungsbereich der Elektrophorese beschränkt sich auf Elektrolyten, deren pH-Wert zwischen 2.0 und 12.0 liegt. Sowohl oberhalb als auch darunter erfolgt der Ladungstransport weitgehend nur noch durch Protonen und Hydroxidionen, deren Mobilität um ein Vielfaches höher ist als die anorganischer und organischer Ionen.

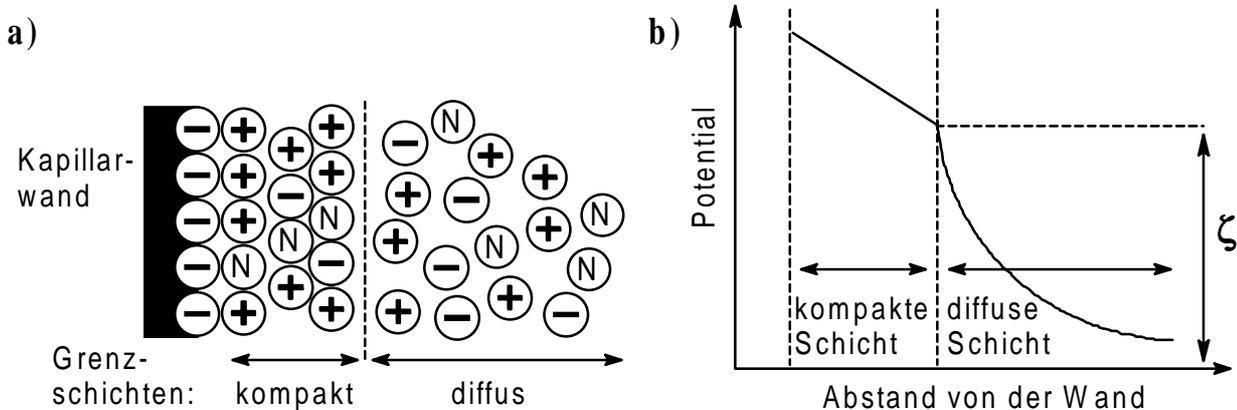
#### 4.2.2 Elektroosmose

Neben der elektrophoretischen Eigenwanderung geladener Analyten unter dem Einfluß des elektrischen Feldes, tritt bei allen elektrophoretischen Verfahren noch ein zweites Transportphänomen in Erscheinung, der elektroosmotische Fluß (EOF). Der EOF beschreibt eine Strömung des Puffermediums unter dem Einfluß des elektrischen Feldes als Folge von Grenzflächenphänomenen zwischen Gefäßwand und Elektrolytlösung.

An einer Vielzahl von Materialien, wie z. B. Glas, amorpher Quarz (fused-silica), Teflon, Papier, Agarose- oder Kieselgel, aus denen Trägerplatten und Kapillaren bzw. feste Träger bestehen, treten Oberflächenladungen auf, die bei Kontakt mit Elektrolytlösungen zur Ausbildung elektrischer Doppelschichten führen.

Bei den in der Kapillarelektrophorese bevorzugt eingesetzten fused-silica-Kapillaren ruft die Dissoziation bzw. Deprotonierung von Silanolgruppen eine negative Aufladung (Potential) der inneren Kapillaroberfläche hervor. Aufgrund der elektrostatischen Anziehung adsorbieren hauptsächlich Gegenionen aus dem Puffer an die Oberfläche und bilden eine unverschiebbare, kompakte Schicht, wodurch die negative Überschussladung abgeschwächt wird (Abb. 25 a). Von dieser Schicht ausgehend folgt in Richtung der Flüssigkeit eine zweite, diffuse Schicht, die den Ladungsrest kompensiert. Beide Schichten zusammen werden als *Helmholtz-* oder *Stern-Doppelschicht* bezeichnet.

Nach *Helmholtz* fällt das Potential in der kompakten Schicht linear, nach *Gouy-Chapman* das Zeta-Potential der diffusen, beweglichen Schicht dagegen exponentiell ab (Abb. 25 b)<sup>[72]</sup>.

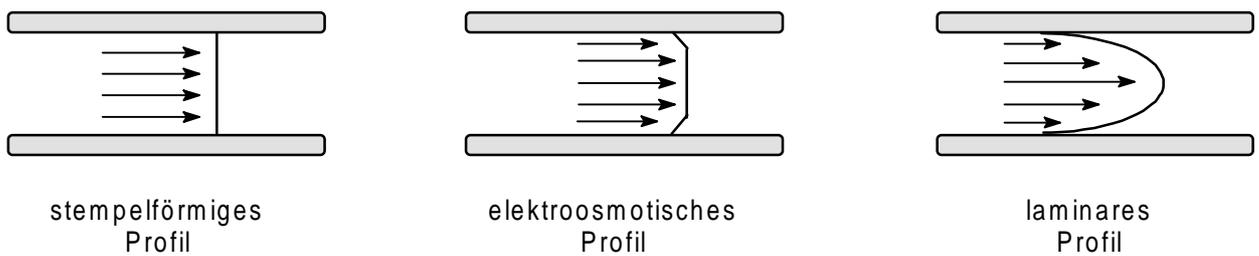


**Abb. 25:** Modell einer elektrischen Doppelschicht an der Oberfläche einer fused-silica-Kapillare (a) und schematische Darstellung eines Zeta-Potentials ( $\zeta$ ) als Funktion des Abstands von der Kapillarwand (b).

In der diffusen Schicht überwiegen positive Ladungsträger, so daß diese beim Anlegen von Spannung in Richtung der Kathode wandern. Obwohl die Doppelschicht nur etwa 100 Å breit ist, überträgt sich die Bewegung der hydratisierten Kationen infolge zwischenmolekularer Wechselwirkungen über den Querschnitt der Kapillare auf das ganze Puffermedium. Innerhalb der Doppelschicht steigt der Fluß von Null an der Oberfläche auf einen maximalen Wert am äußeren Rand der diffusen Schicht. Die Mobilität des EOF ( $\mu_{EO}$ ) ergibt sich hieraus als Funktion des  $\zeta$ -Potentials, der Viskosität ( $\eta$ ) sowie der Dielektrizitätskonstante ( $\epsilon$ ) des Mediums zu:

$$\mu_{EO} = \frac{\epsilon \zeta}{4 \pi \eta} \quad (4)$$

Die so hervorgerufene Pufferströmung zeichnet sich durch ein flaches, nahezu stempel-förmiges Flußprofil aus (Abb. 26). Im Gegensatz dazu ist das Profil einer durch Druck initiierten laminaren Flüssigkeitsströmung, wie in der HPLC, parabol-förmig ausgerichtet. Mit der im Querschnitt der Kapillare konstanten Flußgeschwindigkeit trägt der EOF beim Stofftransport nur unwesentlich zur Peakverbreiterung bei.



**Abb. 26:** Vergleich verschiedener Flußprofile.

Die *Elektrochromatographie* (CEC), eine hochaktuelle Hybridtechnik aus Elektrophorese und Flüssigkeitschromatographie, verwendet den EOF speziell aus diesem Grund zum Antrieb der mobilen Phase und erzielt damit deutlich effizientere Stofftrennungen als die konventionelle, druckgestützte HPLC [73].

Die Mobilität des EOF ( $\mu_{EO}$ ) läßt sich in Anlehnung an Gl. (3) aus der Zeitspanne ( $t_{EO}$ ) bestimmen, in der eine ungeladene Markierungssubstanz, wie z.B. Benzylalkohol oder Dimethylsulfoxid bei UV-Detektion, vom Einlaß der Kapillare bis zum Ort der Detektion transportiert wird:

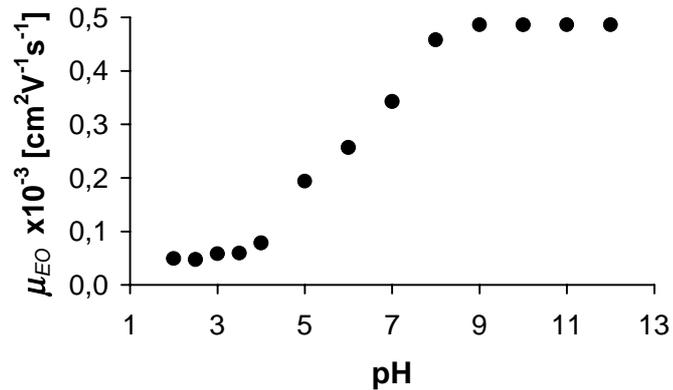
$$\mu_{EO} = \frac{lL}{t_{EO}V} \quad (\text{cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}) \quad (5)$$

( $l$  = effektive Trennstrecke,  $L$  = Gesamtlänge der Kapillare,  $V$  = angelegte Spannung)

Um die effektive elektrophoretische Mobilität ( $\mu_e$ ) eines geladenen Analyten zu ermitteln, muß in Gl. (3) der überlagerte EOF ( $\mu_{EO}$ ) subtrahiert werden:

$$\mu_e = \mu_a - \mu_{EO} = \frac{lL}{V} \left( \frac{1}{t_m} - \frac{1}{t_{EO}} \right) \quad (6)$$

Die Geschwindigkeit bzw. Mobilität des EOF wächst proportional zur angelegten Feldstärke sowie bei ansteigender Temperatur mit der Abnahme der Viskosität. Großen Einfluß nehmen ebenso der pH-Wert und die Ionenstärke des Puffers. Mit dem Anstieg des pH-Wertes verbindet sich eine Erhöhung des Dissoziationsgrades der Silanolgruppen auf der Kapillaroberfläche und folglich des EOF. Entsprechend einem  $pK_a$ -Wert um 7.7 für das Dissoziationsgleichgewicht von Silanolgruppen [74] ist die Mobilität des EOF unter sauren Bedingungen um  $pH = 2.0$  weitgehend unterdrückt. Darüber hinaus steigt die Mobilität entlang einer S-förmigen Kurve auf einen maximalen Wert im stark



**Abb. 27:** Abhängigkeit der Mobilität des EOF vom pH des Puffers.

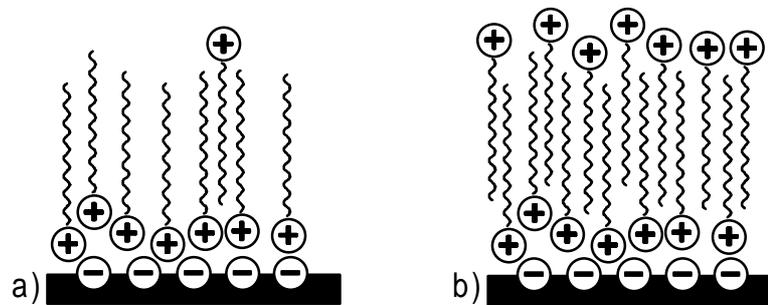
alkalischen Milieu, wie aus Abb. 27 zu ersehen ist. Hohe Ionenstärken des Puffers führen zu einem steilen Potentialabfall in den Doppelschichten und verringern deren Ausmaße. Der Fluß reduziert sich daher mit ansteigender Ionenstärke.

Als Pufferströmung kann der EOF selbst keinen Betrag zur Trennung von Substanzgemischen leisten. Da sich der Fluß jedoch stets mit der elektrophoretischen Wanderung geladener Analyten überlagert, kommt seiner Unterdrückung sowie der Richtungsumkehr wichtige Bedeutung zu.

Durch eine dynamische Belegung der Kapillaroberfläche (*Coating*) mit neutralen Polymeren, wie z.B. Polyvinylalkoholen oder Hydroxyethylcellulosen [75], läßt sich der EOF reversibel ausschalten. Die hohe Viskosität des dünnen Polymerfilms, der die Oberfläche bzw. Doppelschicht überzieht, verhindert die Ausbildung des EOF. Eine derartige Modifizierung der Kapillaroberfläche reduziert zudem störende elektrostatische Wechselwirkungen zwischen stark positiv geladenen Analyten und negativ geladenen Gruppen an der Kapillaroberfläche.

Organische Lösungsmittel als Pufferzusatz, wie z. B. Methanol, Ethanol oder 2-Propanol, nehmen ebenfalls Einfluß auf die Größe des EOF. Allgemein nimmt der Fluß mit ansteigender Konzentration an derartigen Modifiern ab [76]. Bei Verwendung von Acetonitril wird jedoch das Gegenteil festgestellt [77].

Eine Richtungsumkehr des EOF gelingt durch die Adsorption kationischer Detergenzien, wie z.B. Cetyltrimethylammoniumbromid [78] oder Tetradecyltrimethylammoniumbromid [79], an die Kapillaroberfläche. Die Umkehr der Strömung beruht hierbei auf der Ausbildung einer Doppelschicht des Detergenzes mit in Richtung des Elektrolyten zeigenden positiven Gruppen (Abb. 28).



**Abb. 28:** Adsorption kationischer Detergenzien an die Kapillarwand: a) einfache Schicht, b) Detergenzdoppelschicht, die eine Richtungsinversion des EOF hervorruft.

Alternativ zur dynamischen Oberflächenbelegung werden auch Kapillaren mit chemisch modifizierten Oberflächen eingesetzt, die entweder gar keinen oder einen konstanten, pH-unabhängigen EOF hervorbringen. Als problematisch erweist sich jedoch die geringe Robustheit dieser Belegungen bei längerer Verwendung [80].

### 4.3 Methoden der Kapillarelektrophorese

#### 4.3.1 Allgemeines

In der modernen Naturstoff- bzw. Bioanalytik haben sich die elektrophoretischen Trennverfahren über weite Anwendungsbereiche in analytischer sowie präparativer Hinsicht neben den chromatographischen Methoden etabliert [81].

Die Kapillarelektrophorese konnte erst zu Beginn der 80iger Jahre nach der Einführung von Quarzkapillaren kleinsten Innendurchmessern (bis 20  $\mu\text{m}$ ) ihre hohe Leistungsfähigkeit und das damit verbundene Anwendungspotential entfalten [82].

In engen Kapillaren ist durch das große Verhältnis von Oberfläche zu Innendurchmesser eine sehr gute Wärmeabführung gegeben. Konvektive Ströme im Elektrolyten, die als Folge der Jouleschen Wärmeentwicklung Peak- bzw. Bandenverbreiterung induzieren, werden weitgehend ausgeschaltet und ermöglichen so hocheffiziente Stofftrennungen.

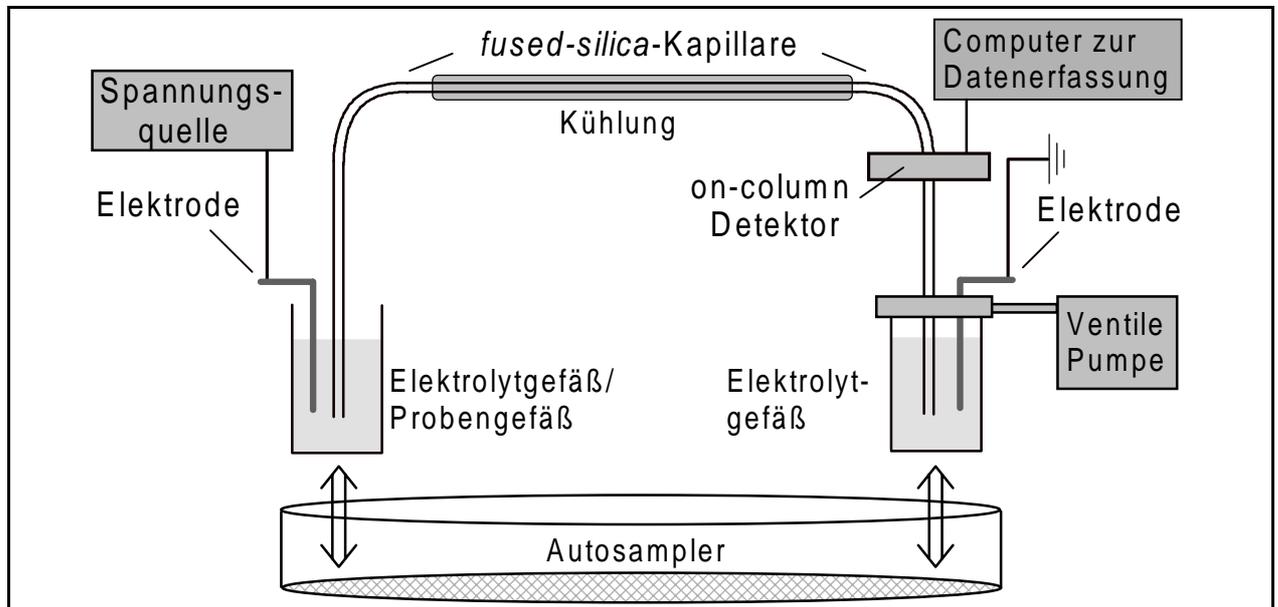
Damit besteht ein erheblicher Unterschied zur etwa zeitgleichen Einführung von Kapillaren in den chromatographischen Analyseverfahren, wie der Kapillargaschromatographie [83]. In engen Kapillaren verkürzen sich die Diffusionswege beim Massentransport zwischen mobiler und stationärer Phase. Dadurch werden chromatographische Trennungen sowohl beschleunigt, als auch aufgrund geringerer Peakverbreiterung in ihrer Effizienz deutlich gesteigert. In der CE ist der Einfluß der Miniaturisierung auf die Effizienz von Stofftrennungen daher nur sekundär oder indirekt [84].

Die *Kapillarzonenelektrophorese* (CZE) und die *Micellare Elektrokinetische Chromatographie* (MEKC) stellen die bislang am häufigsten angewandten CE-Verfahren dar. Der Vorzug beider Techniken besteht zum einen in der Möglichkeit Stofftrennungen in trägerfreier Lösung vorzunehmen, zum anderen ergänzen sich beide hinsichtlich der Analyten, die der jeweiligen Methode zugänglich sind.

Mit geringen Einschränkungen läßt sich die CE nahezu universell zur Analytik von nieder- und hochmolekularen, ionisierbaren sowie neutralen organischen Substanzen und letztlich auch anorganischen Ionen heranziehen [85].

### 4.3.2 Aufbau einer Kapillarelektrophorese-Apparatur

Die wesentlichen Komponenten einer Meßanlage für die Anwendung der kapillarelektrophoretischer Methoden sind in Abb. 29 dargestellt:



**Abb. 29:** Instrument für die Kapillarelektrophorese.

- Die Enden, einer beiderseits offenen polyimid-beschichteten Quarzkapillare (fused-silica) mit 25-100  $\mu\text{m}$  I.D und einer Gesamtlänge  $L$  von 10 -150 cm, tauchen neben den Platindrahtelektroden in Elektrolytgefäße.
- Die Spülung und Befüllung der Kapillare mit Lösungen erfolgt durch Anlegen von Druck oder Vakuum auf eines der Elektrolytgefäße.
- Zum Wechsel der Proben- und Elektrolytgefäße dient ein Autosampler.
- Proben lassen sich durch hydrostatischen Druck oder bei angelegter Spannung elektrokinetisch injizieren.
- Eine regelbare Hochspannungsquelle liefert konstante Spannungen von 0-30 kV bei variablen elektrischen Strömen von 0-200  $\mu\text{A}$ .
- Die „on-column“-Detektion erfolgt durch ein Fenster ohne äußere Polyimidbeschichtung. Die in dieser Arbeit verwendete Anlage enthielt einen UV-vis-Detektor, dessen Wellenlänge zwischen 190-350 nm variiert werden konnte.
- Die effektive Trennstrecke  $l$  vom Einlaß bis zum Detektorfenster wird zur Wärmeabfuhr durch eine Wasserkühlung temperiert. Für kinetische Experimente wurde die Kühlvorrichtung nach Umschaltung ebenfalls zum Beheizen des Kapillarinhaltes genutzt. Das System wird hierbei durch externe Thermostaten gespeist. Die Temperaturmessung erfolgte direkt vor und hinter der Kapillare.
- Die Datenaufzeichnung und -auswertung sowie die Systemsteuerung in modernen Geräten erfolgen durch Personalcomputer.

### 4.3.3 Kapillarzonenelektrophorese

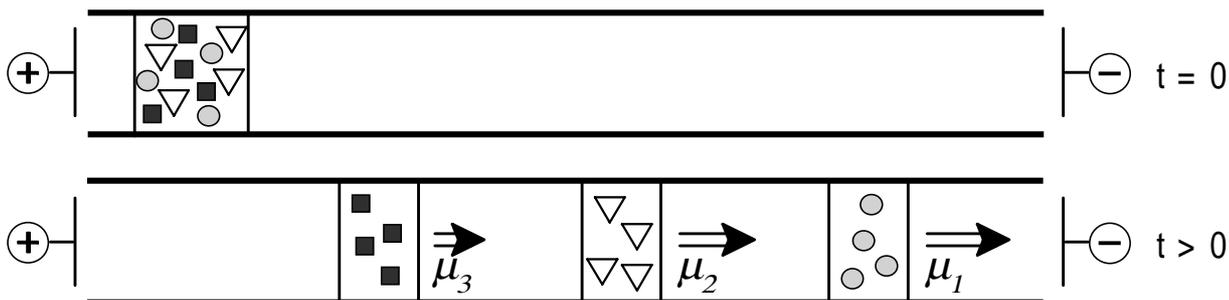
In der CZE erfolgt die Auftrennung von Proben geladener Analyten über deren unterschiedliche effektive elektrophoretische Mobilitäten, die sich in erster Linie von den  $pK_a$ -Werten und dem Verhältnis von Ladung zu Masse ( $q/m$ ) ableiten.

Die Kapillare ist mit einem einheitlichen Puffersystem befüllt, um den Stromtransport, eine einheitliche Feldstärke und einen konstanten pH-Wert aufrecht zu erhalten. Die Injektion kann elektrokinetisch oder durch Druck vorgenommen werden.

Die elektrokinetische Injektion erreicht man durch kurzzeitiges Anlegen von Hochspannung auf die in die Probenflüssigkeit getauchte Kapillare. Die Analyten werden dabei elektrophoretisch oder elektroosmotisch unter hoher Reproduzierbarkeit in die Kapillare transportiert. Es besteht jedoch die Gefahr, daß neutrale oder Analyten mit niedriger Mobilität diskriminiert werden.

Durch äußeren Druck oder die Gravitationskraft beim Anheben der Einlaßseite läßt sich ein Probevolumen im nL-Bereich in die Kapillare einbringen. Die Druckinjektion schließt die Veränderung der Probenzusammensetzung aus und kann in automatisierten CE-Systemen mit hoher Reproduzierbarkeit vorgenommen werden.

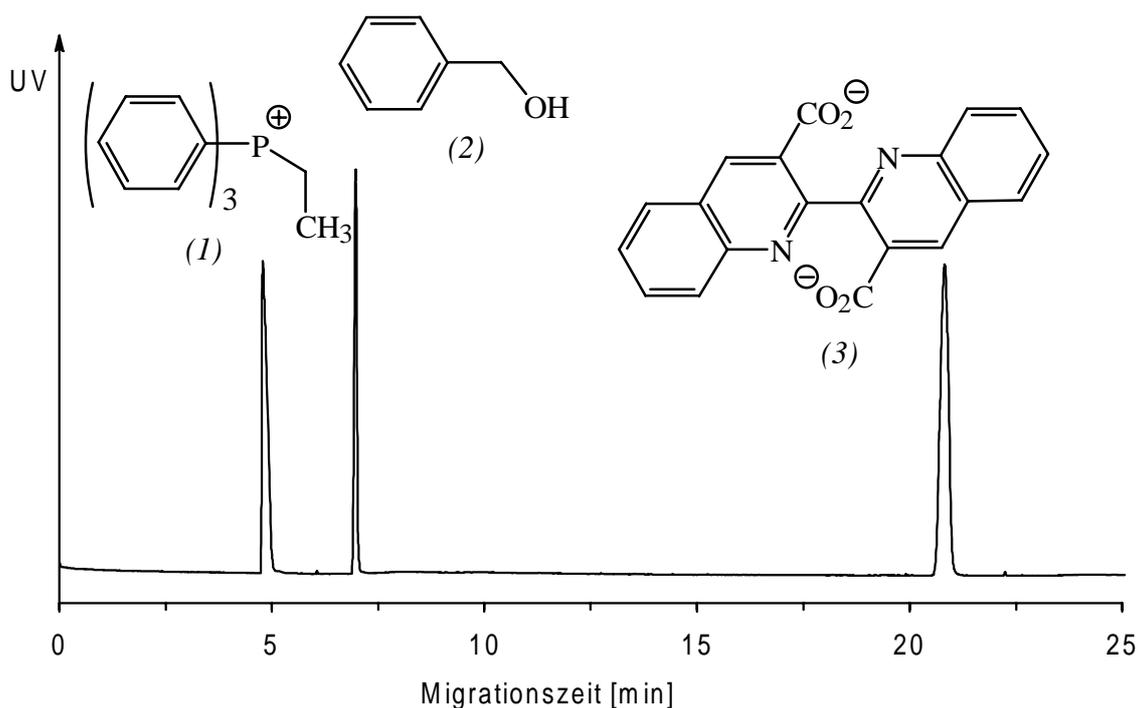
Das Prinzip der Zonenelektrophorese ist in Abb. 30 schematisch dargestellt. Die Analyt-Ionen einer schmalen Probenzone ( $t = 0$ ) wandern im elektrischen Feld unabhängig voneinander mit einer ihrer Mobilität ( $\mu_1 > \mu_2 > \mu_3$ ) entsprechenden Geschwindigkeit. Es bilden sich diskrete Analyt-Zonen ( $t > 0$ ), die zum Detektionspunkt wandern.



**Abb. 30:** Prinzip der Zonenelektrophorese.

Aufgrund des in unbehandelten fused-silica-Kapillaren stets kathodisch ausgerichteten EOF erfolgt die Probenaufgabe üblicherweise auf der Seite der Anode, während die Detektion nahe der Kathode vorgenommen wird. Die Kombination von elektrophoretischer Migration und EOF ermöglicht Stofftrennungen im elektroosmotischen Gleich- und Gegenstrommodus.

Im schwach basischen Bereich liegt die Größe des EOF schon deutlich über der Migrationsgeschwindigkeit von einfach geladenen organischen Ionen. Durch einen kathodischen EOF werden Kationen in ihrer Migration beschleunigt (Gleichstrom), während anionische Analyten auch gegen ihre eigentliche Migrationsrichtung zum Detektionspunkt nahe der Kathode bewegt werden können (Gegenstrom). Neutralverbindungen werden nicht aufgespalten und als gemeinsamer Peak detektiert. Der beschriebene Sachverhalt lässt sich anhand der Migrationsreihenfolge bei der Auftrennung des Dreistoffgemisches in Abb. 31 nachvollziehen.



**Abb. 31:** Elektrophoretische Trennung eines Stoffgemisches bestehend aus einer kationischen (1), einer neutralen (2) sowie einer negativ geladenen Komponente (3) in einem Boratpuffer (50 mM) bei pH 7.0, einer Spannung von +20 kV und kathodenseitiger UV-Detektion.

Die Beschreibung eines Trennergebnisses in der CE erfolgt analog der Chromatographie durch die Bestimmung des Trennfaktors, der Peakauflösung und der Effizienz bzw. Trennstufenzahl aus den erhaltenen Elektropherogrammen.

Der Trennfaktor  $\alpha_a$  (auch  $\alpha$ -Wert) beschreibt die Selektivität einer Stofftrennung hinsichtlich der unterschiedlichen Mobilitäten, die zwei geladene Analyten (1 und 2) unter den gegebenen Bedingungen aufweisen. Er ist definiert als Quotient aus der höheren Mobilität ( $\mu_{a1}$ ) des schnell und der niedrigeren Mobilität ( $\mu_{a2}$ ) des langsam wandernden Analyten:

$$\alpha_a = \frac{\mu_{a1}}{\mu_{a2}} = \frac{t_{a2}}{t_{a1}} \quad (7)$$

Da bei CE-Trennungen keine Totzeit zu berücksichtigen ist, kann  $\alpha_a$  auch direkt aus den Migrationszeiten ( $t_a$ ) bestimmt werden (mit  $t_{a2} > t_{a1}$ ).

Da dem  $\alpha$ -Wert keine Aussagen zur Qualität von Trennungen, wie partielle oder vollständige Peakaufspaltung, zu entnehmen ist, kommt der Ermittlung der Peakauflösung ( $R_s$ ) größere Bedeutung zu:

$$R_s = \frac{2(t_{a2} - t_{a1})}{(w_{a1} + w_{a2})} \quad (8)$$

Neben den Migrationszeiten gehen in die Auflösung zusätzlich Informationen zu den Peakbasisbreiten ( $w_{a1}$ ) und ( $w_{a2}$ ) zweier Analyten ein. Eine große Peakbasisbreite kann als Indiz für schlechte Trennbedingungen gewertet werden. Unter der Voraussetzung von symmetrischen Peaks sollte nach Gl. (8) eine Auflösung von  $R_s \geq 1$  eine Grundlinientrennung beschreiben.

Die Effizienz von CE-Trennungen kann ebenfalls analog der Chromatographie durch die Zahl theoretischer Trennstufen ( $N$ ) wiedergegeben werden:

$$N = 16 \left( \frac{t_a}{w_a} \right)^2 \quad (9)$$

Diese bezeichnen die theoretische Anzahl an einzelnen, zu durchlaufenden Trennzyklen, die erforderlich sind bis eine Stofftrennung erlangt wird.

Der Trennung der Analyten wirkt die Peakverbreiterung entgegen. Da das stempelartige Strömungsprofil des EOF nur unwesentlich zur Bandenverbreiterung beiträgt, ist in der CE nur die longitudinale Diffusion zu berücksichtigen. Diese resultiert aus Geschwindigkeitsunterschieden innerhalb der wandernden Analyt-Zone. Mit der Erhöhung der Spannung steigt die Mobilität der Analyten, die Analysezeit reduziert sich und damit auch die diffusionsbedingte Peakauflösung. Analyten mit kleinen Diffusions-

koeffizienten, wie z.B. Proteine, Peptide sowie DNA-Fragmente, lassen sich daher in der CZE mit hoher Effizienz auftrennen.

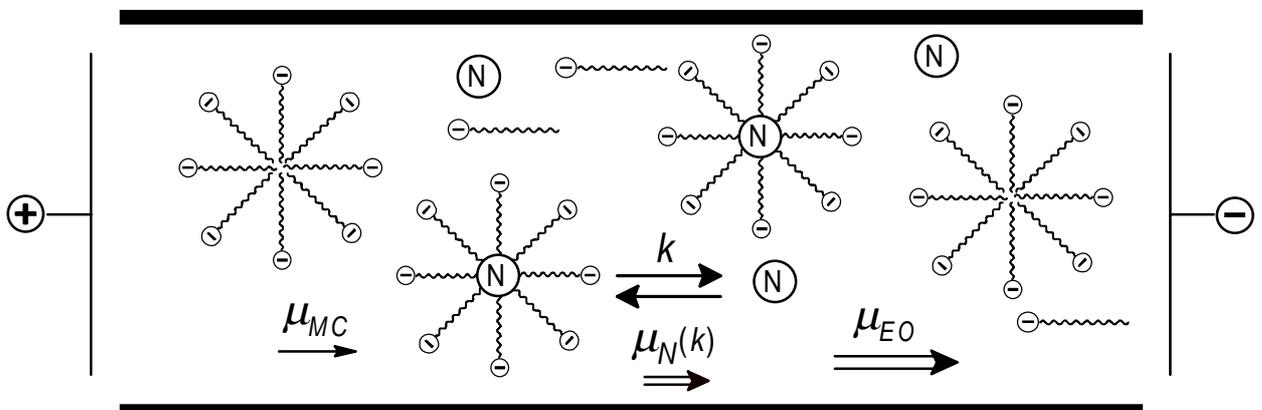
Der indirekte aber inverse Zusammenhang zwischen elektrophoretischer Mobilität und Diffusion unterstreicht die hohe Trennleistung der CE über ein breites Spektrum von Substanzen mit geringer und hoher Molekülmasse.

#### 4.3.4 Elektrokinetische Kapillar-Chromatographie

Mit der Einführung der *Micellaren Elektrokinetischen Chromatographie* (MEKC) durch Terabe (1984) wurde es möglich auch ungeladene Moleküle und schlecht wasserlösliche Analyten elektrophoretisch zu analysieren [21].

Das Verfahren verwendet ionische Detergenzien als Pufferadditive, die oberhalb einer bestimmten Konzentration geladene Micellen bilden. In die elektrophoretisch mobilen Micellen können die Analyten eindringen und erfahren ihrem Verteilungsgleichgewicht zwischen Puffer und Micelle entsprechend unterschiedliche Mobilitäten. Die Verteilung zwischen Puffer und dem Innern der Micelle wird maßgeblich von der Hydrophobie der Analyten bestimmt [86]. Damit ähnelt der geschilderte Trennmechanismus dem „reversed-phase“-Modus der Flüssigkeitschromatographie an stationären Phasen, an deren Oberfläche langkettige aliphatische Reste immobilisiert sind.

Bei Verwendung anderer Modifier, wie geladenen Cyclodextrinen oder Makrocyclen als Komplexbildnern, erfolgen Stofftrennungen nach dem gleichen Schema. Daher wird das Trennverfahren allgemein als *Elektrokinetische Kapillar-Chromatographie* (CEKC) bezeichnet. Das Prinzip der CEKC unter Verwendung von Micellenbildnern ist in Abb. 32 wiedergegeben. In freier Lösung entspricht die Mobilität eines Neutralanalyten der des EOF ( $\mu_{EO}$ ). Nach dem Einschluß entspricht die Beweglichkeit des Analyten der Mobilität der Micelle ( $\mu_{MC}$ ). Daraus resultiert eine effektive Mobilität des Analyten ( $\mu_N$ ), die eine Funktion des Verteilungskoeffizienten  $k$  darstellt.



**Abb. 32:** Schematische Darstellung des Trennprinzips der CEKC mit anionischen Micellenbildnern.

Der kathodisch ausgerichtete EOF stellt selbst schon im schwach alkalischen bzw. neutralen Medium das dominierende Transportphänomen dar. Aufgrund ihrer entgegengesetzten Migrationsrichtung bewegen sich die anionischen Micellen langsamer als der EOF und fungieren daher als stationäre Phase im Sinne der Chromatographie. Die Migrationszeit eines retardierten Analyten bewegt sich daher in einem Zeitfenster, das von der Mobilität des EOF als Totzeit und der Mobilität der Micellen begrenzt wird.

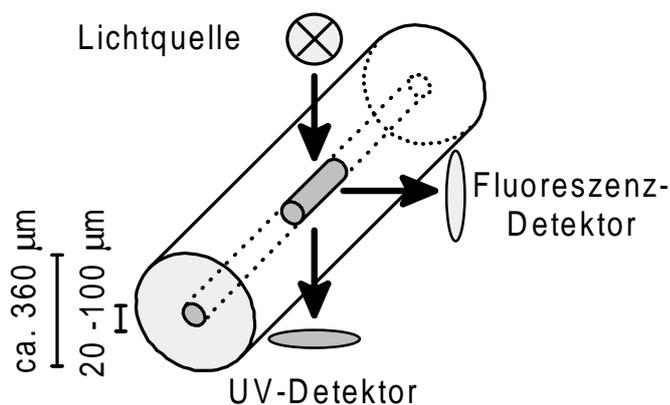
#### 4.3.5 Probendetektion

Allgemein ist die UV-vis-Detektion in der CE am weitesten verbreitet. Nahezu universell lassen sich damit die meisten organischen Analyten mit ihren funktionellen Gruppen als Chromophore erfassen. Analyten ohne Chromophor können bei Verwendung UV-aktiver Hintergrundelektrolyten indirekt detektiert werden [87]. Fehlen geeignete Funktionalitäten, wie z.B. in nativen Kohlenhydraten, ist vorab eine Derivatisierung mit chromophoren Reagenzien notwendig [88].

Eine Erweiterung der UV-Detektion besteht in Dioden-Array-Detektoren (DAD), welche die Möglichkeiten von quantitativen Bestimmungen verbessern und Informationen zur Identifikation sowie Reinheit von Analyten liefern. Das Monitoring von Proben kann bei mehr als einer Wellenlänge vorgenommen werden, so daß einzelne Komponenten gezielt im Bereich ihrer individuellen Absorptionsmaxima erfaßbar sind. Die Aufnahme von UV-Spektren während der Detektion erlaubt unter Verwendung von Spektrenbibliotheken eine Identifizierung sowie eine Quantifizierung sich überlappender Peaks. Durch DAD sowie die Kopplung mit der Massenspektrometrie kann der Informationsgehalt erhöht werden. Dieser Aspekt ist von Bedeutung, da sich in der CE, anders als in der HPLC, präparative Fraktionierungen nur schwer vornehmen lassen [89].

Als weitere optische Methoden sind die Fluoreszenz- und die laser-induzierte Fluoreszenz-Detektion zu nennen. Alle genannten Verfahren detektieren „on-column“ durch ein schmales, vom äußeren Polyimid-Coating befreiten Fenster der optisch transparenten fused-silica-Kapillaren (Abb. 33).

Bei quantitativen Bestimmungen ist hierbei zu berücksichtigen, daß die



**Abb. 33:** „on-column“-Detektion.

Komponenten einer Probe in unterschiedlicher Migrationsgeschwindigkeit am Detektionsfenster vorbeiziehen. Da die Absorption als Funktion der Zeit aufgenommen wird, erfordert die Auswertung integrierter Peakflächen eine Korrektur durch Normierung auf die Migrationszeit. Bei Enantiomerentrennungen ist die Peakflächenkorrektur jedoch nur

erforderlich, sobald in chiraler Umgebung detektiert wird, in der beide Enantiomere verschiedene Migrationsgeschwindigkeiten aufzeigen.

Wie bereits ausgeführt wurde, werden in der CE Kapillaren mit kleinsten Innendurchmesser (20-100  $\mu\text{m}$ ) eingesetzt, um hohe Trenneffizienzen zu erzielen. Hinsichtlich der Empfindlichkeit der optischen Detektion ergibt sich dadurch der Nachteil von oftmals hohen Nachweisgrenzen bzw. einer geringen Konzentrationsempfindlichkeit.

Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz ist die Absorption einer Probe direkt proportional der optischen Weglänge durch das absorbierende Medium. Danach ist eine Erhöhung der Empfindlichkeit nur durch Vergrößerung des Innendurchmessers der Kapillare möglich. Um einen sich hieraus ergebenden nachteiligen Effekt auf die Trenneffizienz zu vermindern, werden Kapillaren mit sogenannten „bubble“-Zellen eingesetzt. Nur im Bereich des Detektionsfensters ist die Kapillare durch Einwirkung von Flußsäure zu einer tropfenförmigen Küvette aufgeweitet. Alternativ läßt sich der Strahlengang verlängern, indem durch ein Z-förmig gebogenes Teilstück der Kapillare detektiert wird. In derartigen Zellen wird über eine Distanz von 1 bis 3 mm entlang der Kapillarachse detektiert [90].

Neben den Aspekten zur optischen Weglänge tragen die geringen Probenvolumina im Nanoliter-Bereich zur Verschlechterung der Nachweisgrenze bei. Um bei Analysen Verunreinigungen im Bereich von  $\leq 0.1\%$  zu erfassen, sind recht hohe Probenkonzentrationen (0.5 - 1 mg/L) notwendig. Eine Erhöhung der Probenkonzentration kann wiederum sehr schnell zu einer Überladung des Systems führen, worunter die Trenneffizienz leidet. Die Nachweisgrenze für UV-aktive Analyten ergibt sich aufgrund der geschilderten Umstände zu etwa  $1 \times 10^{-7}$  Mol.

Durch Fluoreszenz und insbesondere laserinduzierte Fluoreszenzdetektion lassen sich die Nachweisgrenzen jedoch erheblich reduzieren. Durch die im Vergleich zu Lampen mehr als 1000-fach höhere Anregungsintensität des Laserlichts lassen sich Konzentrationen bis in den aM-Bereich ( $1 \times 10^{-18}$  Mol) erfassen. In gleicher Weise wie bei der UV-Detektion lassen sich Substanzen, die keine fluoreszierenden Gruppen im Molekül enthalten, erst im Anschluß an eine Derivatisierung mit geeigneten Fluorophoren erfassen. Bei Verwendung von Pufferadditiven, wie z.B. Fluorescein, kann eine indirekte Detektion vorgenommen werden [91].

Weitere, nichtoptische Detektionsmethoden sind die Amperometrie und Konduktometrie [92] sowie die Massenspektrometrie. Die Detektion durch Massenspektrometrie (MS) bzw. die CE/MS-Kopplung gewinnt derzeit immer mehr an Bedeutung. Die Kopplung der CE als hochauflösendes Trennverfahren mit der Massenspektrometrie als hochauflösendes Analyseverfahren, gestattet die Untersuchung kleinster Probemengen bei hoher Sensitivität und erbringt daneben spezifische Stoffinformationen.

Verschiedene MS-Techniken, wie ESI-MS (electrospray ionization), PD-MS (plasma desorption), FAB-MS (fast bombardment) sowie MALDI-TOF-MS (matrix-assisted laser

desorption/ionization time-of-flight) wurden bisher on-line oder off-line mit der CE gekoppelt und in verschiedenen Applikationen beschrieben. Die Anwendungen finden sich speziell im Bereich der Analytik von Biopolymeren, wie Peptiden, Proteinen und DNA [93].

Bei der CE/MS-Kopplung erweist sich jedoch eine durch die Verbindung mit der Vakuumvorrichtung des Massenspektrometers induzierte laminare Strömung in der Trennkapillare von Nachteil. Ein weiteres Problem stellt die leichte Verunreinigung der Ionenquelle durch Pufferbestandteile dar. Daher finden vorzugsweise flüchtige Puffer, wie z.B. Ammoniumacetat oder -formiat, Anwendung.

Abschließend sei die Direktkopplung der CE mit der Kernresonanzspektroskopie (NMR) zu nennen, die ebenso wie die CE/MS-Kopplung die Methoden der Strukturaufklärung von Substanzgemischen erweitert [94].

## 4.4 Enantioselektive Kapillarelektrophorese

### 4.4.1 Allgemeines

Die Kapillarelektrophorese hat insbesondere im Bereich der Enantiomerenanalytik an Bedeutung gewonnen. Der hierfür maßgebliche Aspekt besteht in dem raschen Austausch der Befüllung der Kapillare mit Trennmedien, welchen die verschiedensten chiralen Additive zugesetzt werden können. Für die Bestimmung der optischen Reinheit sind die genannten Nachweisgrenzen bei UV-Detektion meist ausreichend. Zudem zeichnen sich Enantiomere sowohl durch identische Extinktionskoeffizienten als auch im achiralen Medium durch gleiche elektrophoretische Mobilitäten aus, wodurch sich Quantifizierungen vereinfachen [95].

Die optische Reinheit ist als Enantiomerenüberschuß (*ee*) definiert und ergibt sich folgendermaßen aus den Konzentrationen der Enantiomere  $E_1$  und  $E_2$ :

$$\% ee = \frac{[E_1] - [E_2]}{[E_1] + [E_2]} \cdot 100 \quad \text{mit } [E_1] > [E_2] \quad (10)$$

Zur Trennung von optisch aktiven Verbindungen ist der Einsatz chiraler Selektoren erforderlich, die über stereoselektive Wechselwirkungen Mobilitätsunterschiede der Enantiomere hervorrufen. Weitere Anforderungen an die chiralen Modifier bestehen in einer guten Löslichkeit in wäßrigen Medien sowie einer geringen Absorption im UV-Bereich. Cyclodextrine und ihre neutralen sowie geladenen Derivate erfüllen die genannten Anforderungen und bieten aufgrund ihrer Funktionalitäten ein Anwendungsspektrum in der trennenden Analytik, welches weit über den Spezialfall der Trennung von Enantiomeren hinaus geht.

Mit ihrer torusartigen Molekülstruktur, aufgebaut aus sechs bis acht  $\alpha$ -1,4-*O*-glycosidisch verknüpften D-Glucoseeinheiten, sind sie befähigt in Lösung Einschluß- bzw. Inclusionskomplexe mit niedermolekularen Analyten auszubilden.

Das Einschlußvermögen der cyclischen Oligosaccharide beruht auf der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophoben, Dipol-Dipol- und van der Waals Wechselwirkungen. Mit dem Aufbau des Cyclodextringerüsts aus D-Glucoseeinheiten, in die jeweils fünf Asymmetriezentren eingebunden sind, begründet sich die enantioselektive Erkennung.

Das Einschlußvermögen der Cyclodextrine wird über die Anwendungen in den Trennverfahren hinaus zur Formulierung von pharmazeutischen Wirkstoffen genutzt. Schlecht wasserlösliche Wirkstoffe lassen sich in includierter Form über wasserlösliche Cyclodextrine als Träger verabreichen. Durch selbstständiges Entweichen oder enzymatischen Abbau des Cyclodextrins kann der Arzneistoff dosiert freigesetzt werden, so daß eine lang anhaltende Wirkung erzielt wird [96]. In der Kosmetik-, Pflege- und Duftstoffindustrie dienen Cyclodextrine der Bindung von Aromastoffen, um diese über längere Zeitspannen dosiert frei zu setzen.

In der Kapillarelektrophorese unterliegen chirale Applikationen unter Verwendung von Cyclodextrinen einer Reihe an Faktoren, so daß sich generell keine Regeln für den Erfolg von Trennungen erstellen lassen.

Der pH-Wert des Puffers bestimmt den Ionisierungsgrad und die Mobilität der Analyten, den Ladungszustand ionisierbarer Cyclodextrine und zuletzt auch die Stärke des EOF als zweites Transportphänomen. Hierdurch wird die Verweilzeit der Analyten im chiralen Medium und damit die Effektivität des Trennmechanismus bestimmt.

Das Ausmaß der Wechselwirkungen eines Enantiomerenpaares mit einem Cyclodextrin wird maßgeblich von seiner Beschaffenheit und von dessen Konzentration in Lösung geprägt.

Hierbei stellen die Dimensionen des Hohlraumes als Funktion der Anzahl an Glucosebausteinen, der neutrale oder geladene Charakter, wie auch der Substitutionsgrad und die Position von Substituenten die entscheidenden Einflußfaktoren dar [22 a), 22 e), 97].

Durch Derivatisierung der primären und sekundären OH-Gruppen, lassen sich die Ausmaße der beiden Öffnungen zum hydrophoben Hohlraum des Cyclodextrins modifizieren. Mit der Einführung unpolarer Reste, z.B. durch *O*-Alkylierung, werden die hydrophoben Eigenschaften des Moleküls verstärkt. Die Einführung von polaren oder ionisierbaren Gruppen, wie z.B. Amino-, Carboxy-, Sulfat-, Sulfonat-, teils direkt an den OH-Gruppen oder teils über *O*-Alkylspacer führt zur Erhöhung der Löslichkeit in wäßrigen Medien und erbringt zusätzliche Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, elektrostatischen und hydrophoben Wechselwirkungen.

4.4.2 Neutrale Cyclodextrine als Selektoren

Als neutrale Selektoren finden in der CZE die nativen  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Cyclodextrine und eine Reihe kommerziell erhältlicher, neutraler Derivate mit Methyl-, Hydroxyethyl- und Hydroxypropylresten in unterschiedlichen Substitutionsgraden Verwendung.

In Tab. 1 ist eine Übersicht zu den Eigenschaften der am häufigsten eingesetzten Cyclodextrine zusammengestellt. Neuere Applikationen sowie Übersichten zur Trennung von Enantiomeren mit neutralen Cyclodextrinen sind in der Literatur beschrieben [22, 98].

	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	Methylierte $\beta$ -CDs			2-Hydroxypropyl- $\beta$ -CD	
				stat.-DM	2,6-DM	2,3,6-TM	(DS 2.7)	(DS 4.6)
M [g/mol]	972	1135	1297	1317	1331	1429	1292	1384
Löslichkeit in H <sub>2</sub> O [g%] (w/v, 25°C)	14.5	1.85	23.2	> 100	> 50	> 70	> 33	> 33
Substituenten / CD-Einheit	-	-	-	~ 13	14	21	~ 2.7	~ 4.6

DM: di-O-methyl, TM: 2,3,6-tri-O-methyl, DS: Substitutionsgrad pro Cyclodextrineinheit

Tab. 1: Neutrale Cyclodextrine für die elektrophoretische Enantiomerentrennung [98 f)].

An neutralen Cyclodextrinen lassen sich Trennungen von geladenen, elektrophoretisch mobilen Analyten im elektroosmotischen Gleich- sowie Gegenstrommodus vornehmen. In beiden Fällen bewirken diastereomere Cyclodextrin-Analyt-Komplexe mit unterschiedlichen Komplexbildungskonstanten ( $K_R \neq K_S$ ) unterschiedliche Mobilitäten der Enantiomere ( $\mu_R \neq \mu_S$ ), welche letztlich die Trennung herbeiführen.

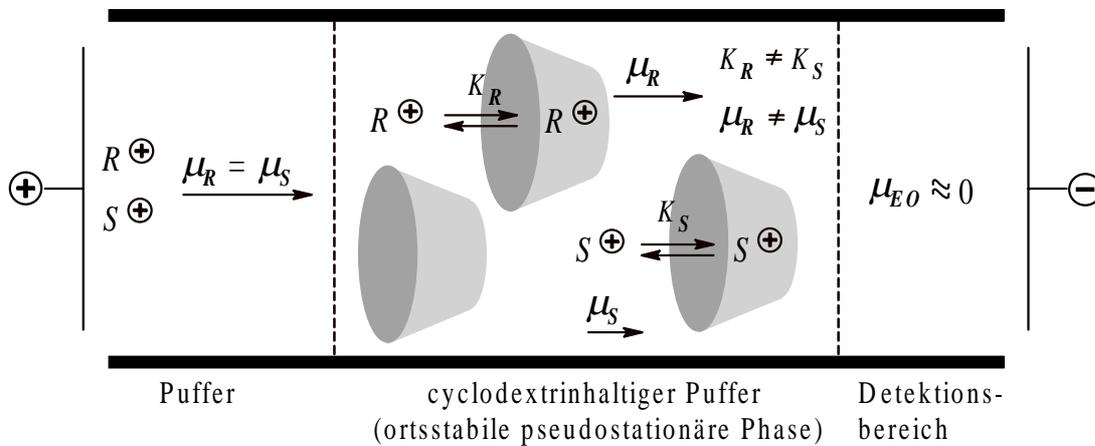
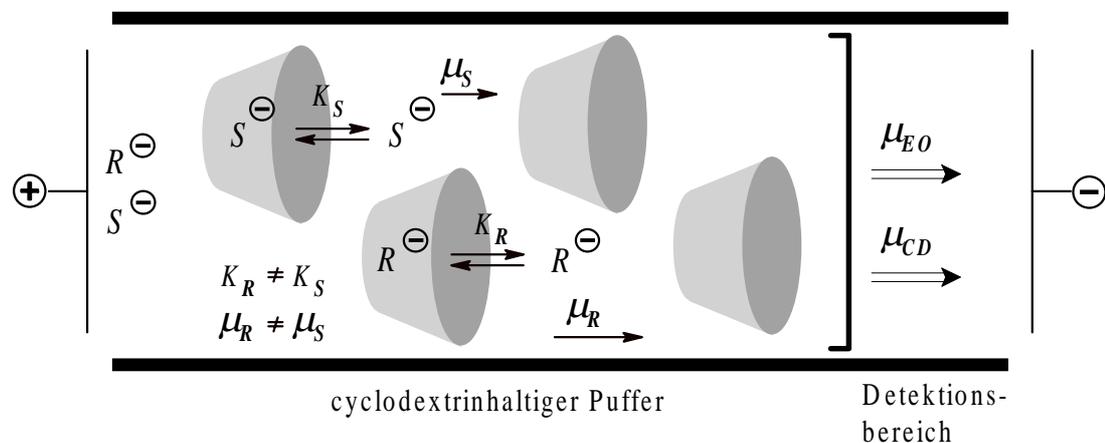


Abb. 34: Trennung kationischer Enantiomere unter Verwendung neutraler Cyclodextrine.

Bei der Trennung kationischer Analyten im sauren Medium (Abb. 34) erweist es sich als zweckmäßig, den kathodisch ausgerichteten EOF gänzlich auszuschalten. Der cyclodextrinhaltige Puffer stellt unter dieser Voraussetzung eine unbewegte pseudostationäre Phase dar, die von den Enantiomeren mit unterschiedlicher Geschwindigkeit durchwandert wird. Der Cyclodextrin-Analyt-Einschlußkomplex ist aufgrund des äußerst geringen Verhältnisses von Ladung zu Masse kaum elektrophoretisch mobil. Daher ist die effektive Mobilität des stärker retardierten Enantiomers geringer als die seines optischen Antipoden.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß meist eine *partielle* Befüllung der Trennstrecke mit selektorhaltigem Puffer ausreicht, um eine Aufspaltung von Enantiomeren zu erzielen. Die partielle Befüllung der Trennstrecke mit mehreren ortstabilen Pufferzonen, die teils chiralen Selektor enthalten teils aber auch normal ausgelegt sein können, bildet einen herausragenden Vorzug der Kapillaronenelektrophorese im Rahmen von Racemisierungs-Experimenten. Durch Vergleich der Geschwindigkeitskonstanten der wechselseitigen Umwandlung chiraler, konfigurationslabiler Substanzen in Gegenwart sowie in Abwesenheit des chiralen Selektors, läßt sich dessen Einflußnahme feststellen.

Anionische Analyten lassen sich unter alkalischen Bedingungen im elektroosmotischen Gegenstromverfahren mit neutralen Cyclodextrinen in Enantiomere aufspalten (Abb. 35). Hierbei bewegen sich die Cyclodextrin-Analyt-Komplexe mit der Mobilität des kathodischen EOF ( $\mu_{CD} \approx \mu_{EO}$ ). In freier Lösung ist die Mobilität der Enantiomere gleich groß, aufgrund des ladungsbedingten Trends zur Migration in Richtung der Anode gegenüber dem EOF jedoch verringert. In diesem Fall erfährt das stärker inkludierte Enantiomer eine höhere effektive Mobilität gegenüber seiner spiegelbildlichen Form. Entsprechend ihrer Verteilung zwischen freier Lösung und Einschlußkomplex resultieren die unterschiedlichen effektiven Mobilitäten für die Enantiomere ( $\mu_R \neq \mu_S$ ), worauf die Trennung beruht.



**Abb. 35:** Trennung anionischer Enantiomere unter Verwendung neutraler Cyclodextrine

#### 4.4.3 Geladene Cyclodextrine als Selektoren

Der entscheidende Unterschied geladener Cyclodextrine gegenüber ihren neutralen Analoga besteht sowohl in deren elektrophoretischer Eigenmobilität als auch in der Möglichkeit, stark bindende elektrostatische Wechselwirkungen mit entgegengesetzt geladenen Analyten auszubilden.

Die am häufigsten eingesetzten, kommerziell erhältlichen anionischen Cyclodextrine umfassen carboxyalkylierte, sulfoalkylierte, sulfatierte und phosphorylierte Derivate. Als kationische Vertreter dienen solche mit Alkylamino- oder Tetraalkylammoniumfunktionen (Tab. 2) [22, 99].

	Substituenten/ CD-Einheit	M [g/mol]
Carboxymethyl- $\beta$ -CD (CM- $\beta$ -CD)	3.6	~ 1340
Carboxyethyl- $\beta$ -CD	~ 6	~ 1570
Sulfobutylether- $\beta$ -CD (SBE- $\beta$ -CD)	4	~ 1730
Sulfatiertes- $\beta$ -CD	7-11	-
6-Aminomethyl- $\beta$ -CD	1	1165
2-Hydroxypropyltrimethylammonium- $\beta$ -CD (TMA- $\beta$ -CD)	3.5	-

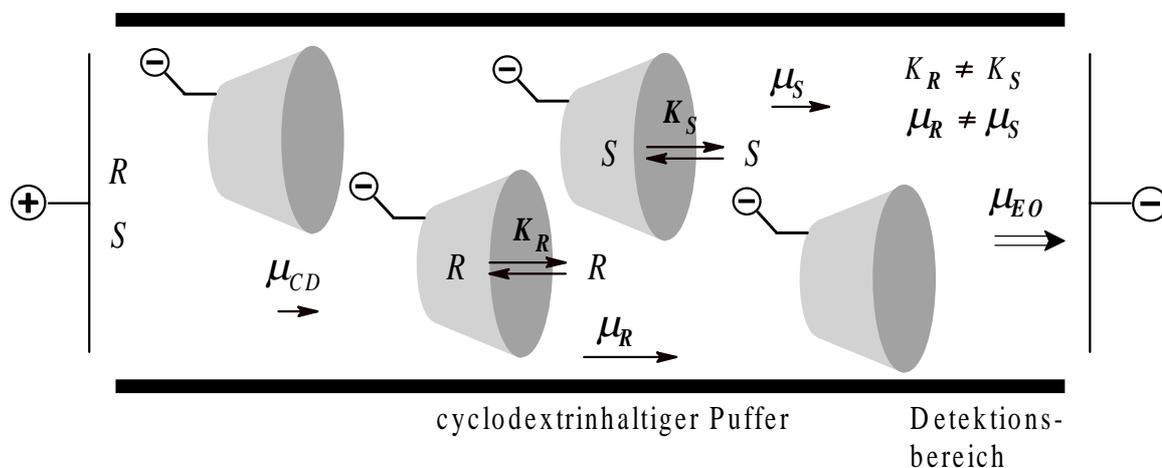
**Tab. 2:** Beispiele für kommerziell erhältliche geladene Cyclodextrinderivate.

Von den Beispielen in Tab. 2 lassen sich die carboxy- und aminomethylierten Cyclodextrine in Abhängigkeit vom pH-Wert des Trennmediums optional als neutrale oder ionische Selektoren einsetzen. Ebenso wie das TMA- $\beta$ -Cyclodextrin mit beständiger positiver Ladung sind SBE- $\beta$ -Cyclodextrine mit den bereits im sauren Medium weitgehend dissoziierten Sulfonsäurefunktionen über weite pH-Bereiche elektrophoretisch nutzbar [97, 99 c), 100].

Mit geladenen Cyclodextrinen läßt sich die elektrokinetische Chromatographie (CEKC) vornehmen, wodurch ionisierbare als auch neutrale, wasserlösliche Enantiomerenpaare analysierbar sind. Durch die Kombination geladener Cyclodextrine und Micellenbildnern als Pufferadditiven (CD-MEKC) erweitert sich die Methodik auch auf hydrophobe Analyten [101].

Abb. 36 zeigt schematisch die Auftrennung neutraler Enantiomere durch ein anionisches Cyclodextrin im schwach basischen Milieu. In freier Lösung werden die Analyten vom EOF erfaßt und in Richtung der Kathode transportiert. Das anionische Cyclodextrin bewegt sich aufgrund seiner negativen Ladung langsamer als der EOF ( $\mu_{CD} < \mu_{EO}$ ). Die Enantiomere werden daher durch den Einschluß im Cyclodextrin in ihrer Mobilität gebremst. Entsprechend ihrer Komplexbildungskonstanten ( $K_R \neq K_S$ ) erfahren sie unter-

schiedliche effektive Mobilitäten ( $\mu_R \neq \mu_S$ ). Das weniger stark mit dem Cyclodextrin wechselwirkende Enantiomer wird hiernach zuerst detektiert bzw. eluiert.



**Abb. 36:** Trennung neutraler Enantiomere durch anionische Cyclodextrine.

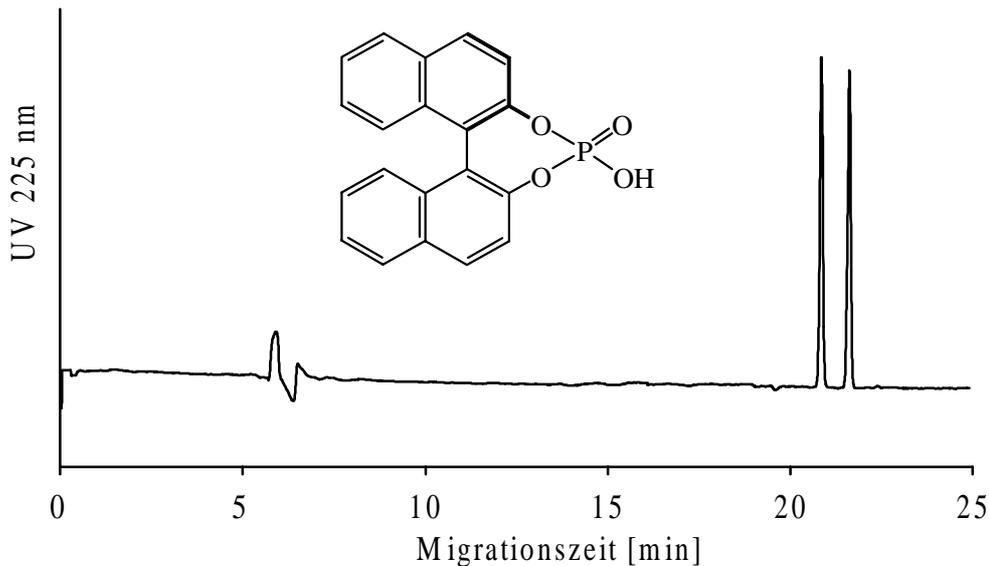
Im sauren Medium läßt sich der oben beschriebene Vorgang unter Verwendung kationischer Cyclodextrine umkehren. Bei unterdrückten oder nur schwach ausgeprägten EOF erfahren die Enantiomere nur im inkludierten Zustand eine Vorwärtsbewegung in Richtung des Detektionspunktes nahe der Kathode ( $\mu_{CD} > \mu_{EO}$ ). Hierdurch wird dasjenige Enantiomer in kürzerer Zeit eluieren, welches bevorzugt vom Cyclodextrin eingelagert wird.

*Blaschke et al.* erzielten beispielsweise bei der Analytik des anfangs gezeigten (+/-)-Thalidomids (Abb. 3) durch Verwendung von CM- $\beta$ -Cyclodextrin eine Elutionsfolge, beginnend mit dem R(+)-Enantiomer. Nach Austausch des Selektors gegen TMA- $\beta$ -Cyclodextrin kehrte sich die Reihenfolge zugunsten des S(-)-Enantiomers um [99 d)].

Die Umkehr der Elutionsfolge ist bei der quantitativen Bestimmung der optischen Reinheit von erheblicher Bedeutung. Die Minorkomponente eines Gemisches mit einem hohen Enantiomerenüberschuß (ee) ist unter Umständen überhaupt nur als in Front liegender Peak vor dem breiten Signal der Hauptkomponente zu erfassen [102].

Durch zusätzliche elektrostatische Wechselwirkungen zwischen entgegengesetzt geladenen Analyten und Cyclodextrinen kann sich das Komplexierungsvermögen erhöhen. Daraus resultiert oftmals ein Anstieg der Selektivität von Trennungen und erlaubt unter Umständen die Verringerung der Konzentration an Selektor im Trennmedium.

Wie an der Trennung des ( $\pm$ )-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphats (BDHP) mit einem SBE- $\beta$ -Cyclodextrin in Abb. 37 zu erkennen ist, lassen sich auch anionische Analyten mit gleichgeladenen Cyclodextrinen aufspalten. Unter den gewählten Bedingungen (pH 7.0) ist sowohl der Analyt als auch der Selektor weitgehend dissoziiert.



**Abb. 37:** Enantiomerentrennung von  $(\pm)$ -1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat unter Verwendung von SBE- $\beta$ -Cyclodextrin (DS 3.6).

*Bedingungen:* Kapillare 50/70 cm (I/L), 75  $\mu$ m I.D., +20 kV, 20°C, UV 225 nm, Phosphat-Puffer: 50 mM/L, pH 7.0, SBE- $\beta$ -Cyclodextrin: 3 mg/mL.

Die kommerziellen Cyclodextrinderivate, wie die Vertreter in Tab. 2, stellen herstellungsbedingt meist uneinheitliche Produkte dar. Die Anzahl der Substituenten pro Cyclodextrineinheit sowie deren Position innerhalb der Glucoseeinheiten variieren je nach Herstellungsverfahren und Anbieter [103].

#### 4.5 Kapillarelektrophoretische Bestimmung von Dissoziationskonstanten

Eine weitere Anwendung der Kapillarezonenelektrophorese besteht in der Bestimmung von Dissoziationskonstanten bzw.  $pK_a$ -Werten. Die elektrophoretische Mobilität eines ionisierbaren Analyten hängt neben anderen Faktoren vom pH-Wert des verwendeten Puffersystems ab. In einer Meßreihe unter Variation des pH als einzigen Parameter, läßt sich anhand der resultierenden Mobilitäten auf die Dissoziationskonstante zurückschließen.

Gegenüber den beiden konventionellen Methoden zur Ermittlung von Dissoziationskonstanten, der potentiometrischen Titration und der Ultraviolett-Spektroskopie, erbringt eine kapillarelektrophoretische Bestimmung verschiedene Vorteile. Die CE verwendet nur geringste Probenmengen und gestattet damit auch eine Untersuchung von Substanzen, die in wäßrigen Medien nur wenig löslich sind. Da hier ein Verfahren zur Stofftrennung Anwendung findet, sind die Ansprüche an die Reinheit der Analyten gering. Verunreinigungen werden meist separat von der Hauptkomponente detektiert. Dadurch lassen sich sowohl instabile bzw. leicht zersetzliche Substanzen, als auch mehrere Analyten simultan unter gleichen Bedingungen analysieren [104, 105, 106].

Die Methode wurde im Rahmen dieser Arbeit zur Bestimmung von Dissoziationskonstanten eingesetzt und wird im Folgenden am Beispiel des Pyridiniumchlorids, welches als eine der Referenzsubstanzen diente, erläutert.

Für das Pyridiniumchlorid, als einfach protonierte Base, läßt sich das Ionisierungsgleichgewicht in wäßriger Lösung wie folgt beschreiben:



Die dem Gleichgewicht zugrunde liegende Dissoziationskonstante  $K_a$  läßt sich vereinfacht über die Konzentrationen der beteiligten Komponenten definieren. Der Zusammenhang zwischen der Dissoziationskonstante und dem pH des Mediums wird durch die *Henderson-Hasselbalch-Gleichung* wiedergegeben, Gl. (12).

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{B}]}{[\text{HB}^+]} \quad \text{bzw.} \quad \text{pH} = \text{p}K_a - \log \frac{[\text{B}]}{[\text{HB}^+]} \quad (12)$$

Zur Bestimmung der *thermodynamischen* Dissoziationskonstante  $K_a^{\text{th}}$  sind die in Lösung auftretenden Wechselwirkungen durch den Ersatz der Konzentrationen gegen die Aktivitäten zu berücksichtigen, worauf später eingegangen wird.

Die elektrophoretische Mobilität einer ionisierbaren Verbindung ergibt sich als Summe der vom Dissoziationsgrad abhängigen Beiträge aller in Lösung vorliegenden Komponenten. Die effektive Mobilität ( $\mu_e$ ) der protonierten Base ergibt sich daher zu:

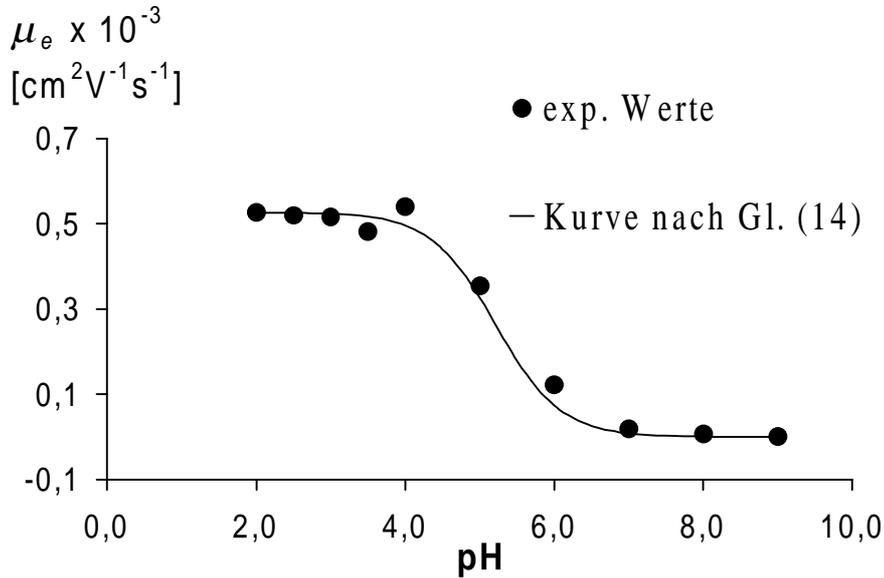
$$\mu_e = \frac{[\text{HB}^+]}{[\text{HB}^+] + [\text{B}]} \mu_{\text{HB}^+} + \frac{[\text{B}]}{[\text{HB}^+] + [\text{B}]} \mu_{\text{B}} \quad (13)$$

Hierbei stellt ( $\mu_{\text{HB}^+}$ ) die Mobilität der vollständig protonierten Base dar. In neutraler Form ist die Base elektrophoretisch nicht mobil ( $\mu_{\text{B}} = 0$ ), so daß der zweite Term entfällt. Hieraus läßt sich ein zu Gl. (12) analoger Ausdruck ableiten:

$$\text{Mit} \quad \mu_e = \frac{[\text{H}^+]/K_a}{1 + [\text{H}^+]/K_a} \mu_{\text{HB}^+} \quad \text{ergibt sich} \quad \text{pH} = \text{p}K_a - \log \frac{\mu_e}{\mu_{\text{HB}^+} - \mu_e}. \quad (14)$$

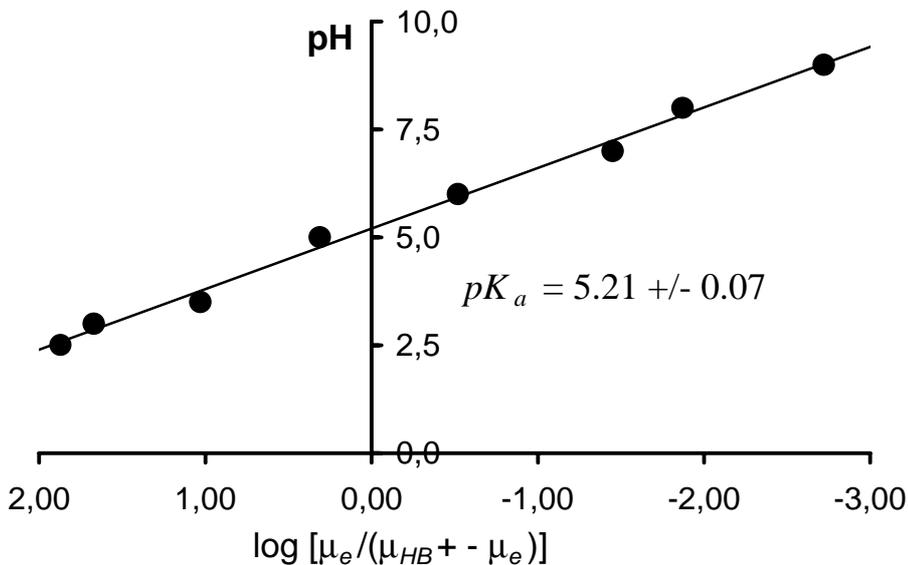
Durch Auftragen der experimentell bestimmten Nettomobilitäten ( $\mu_e$ ) (abzüglich des EOF) gegen den pH erhält man eine S-förmige Kurve, die dem Verlauf einer Titrationskurve entspricht und sich durch Gl. (14) beschreiben läßt. Der Wendepunkt der

Kurve bezeichnet die Beziehung von  $pH = pK_a$ , da sich an diesem Punkt der Ausdruck  $\log [\mu_e/(\mu_{HB^+} - \mu_e)]$  zu Null ergibt.



**Abb. 38:** Auftragung der experimentell bestimmten Mobilitäten ( $\mu_e$ ) von Pyridiniumchlorid in Abhängigkeit vom pH des Puffermediums.

Aus der Auftragung von  $\log [\mu_e/(\mu_{HB^+} - \mu_e)]$  gegen pH ergibt sich entsprechend Gl. (14) eine Gerade, deren Schnittpunkt mit der pH-Achse zum  $pK_a$ -Wert führt (Abb. 39).



**Abb. 39:** Graphische Bestimmung des  $pK_a$ -Wertes von Pyridiniumchlorid als Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der pH-Achse.

Wie zu Beginn des Abschnitts angesprochen, erfordert die Bestimmung der thermodynamischen Dissoziationskonstanten  $K_a^{th}$  eine Aktivitätskorrektur der einfachen  $K_a$ -Werte, um den Wechselwirkungen in Lösungen Rechnung zu tragen.

Da die Aktivitäten der Protonen ( $H^+$ ) und der Base (B) den Konzentrationen entsprechen, beschränkt sich die Korrektur auf die Konzentration der protonierten Base  $[HB^+]$  durch den Aktivitätskoeffizienten ( $\gamma_{HB^+}$ ), wie in Gl. (15) dargestellt ist:

$$K_a^{th} = \frac{[H^+] \cdot [B]}{\gamma_{HB^+} [HB^+]} \quad \text{bzw.} \quad pK_a^{th} = pK_a + \log \frac{1}{\gamma_{HB^+}} \quad (15)$$

Der Aktivitätskoeffizient ( $\gamma$ ) ist nach *Debye* und *Hückel* [107] eine Funktion der Ionenstärke ( $I$ ) des verwendeten Puffersystems (mit  $c_i$  als Konzentration und  $z$  als der Ladung des  $i$ -ten Pufferions)

$$I = 0.5 \sum c_i z^2 \quad (16)$$

und läßt sich durch folgenden Ausdruck für eine Temperatur von 25°C berechnen, wobei ( $z$ ) der Ladung des betrachteten Ions entspricht:

$$-\log \gamma_i = \frac{0.512 z^2 \sqrt{I}}{1 + 1.5 \sqrt{I}} \quad (17)$$

Für das Pyridiniumchlorid wurde nach dem oben geschilderten Auswerteverfahren ein  $pK_a$ -Wert von  $5.21 \pm 0.1$  (25°C) erhalten. Die Korrektur hinsichtlich der Ionenstärke erbringt einen Wert von  $pK_a^{th} = 5.35 \pm 0.1$ , der relativ gut mit den potentiometrisch bestimmten Literaturwerten von 5.23 [108] und 5.25 (25°C) [107] übereinstimmt.

## IV. Spezieller Teil

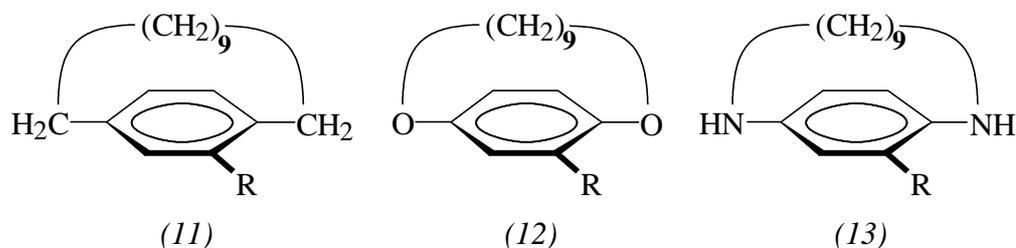
### 1. Rotationsbarrieren chiraler, atropisomerer Diazaparacyclophane

#### 1.1 Überblick

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Untersuchung der stereodynamischen Eigenschaften von atropisomeren Diazaparacyclophanen. Im Folgenden werden die maßgeblichen Zusammenhänge für diese Untersuchungen skizziert. Die Ausführungen beschreiben danach die vorgenommenen Arbeiten sowie die Interpretation der erzielten Ergebnisse.

#### 1.2 Ausgangssituation

Die bisherigen Arbeiten zur Untersuchung atropisomerer, monosubstituierter [n]Paracyclophane kommen zum Ergebnis, daß Vertreter mit insgesamt elfgliedriger Überbrückung des Benzolringes ( $n = 11$ ) die Schwelle zwischen konformativ labilen und stabilen Derivaten kennzeichnen (Abb. 40). Die Höhe der Rotationsbarriere in den betrachteten Cyclophanen ermöglicht bei Raumtemperatur die Trennung der Enantiomere und bei höheren Temperaturen eine Untersuchung der konformativen Umwandlung.



**Abb. 40:** Atropisomere [n]Paracyclophane, deren Ringweite die Bestimmung von Rotationsbarrieren erlaubt.

Wie zuletzt *D.H. Hochmuth* im Rahmen von Untersuchungen an carbocyclischen (11) und oxygenierten Paracyclophanen (12) (Abb. 40) feststellen konnte, bewirkt der Austausch von Methylene-Gruppen gegen Sauerstoff als Brückenkopfglieder eine merkliche Erhöhung der Rotationsbarriere von bis zu  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Das Phänomen erklärt sich mit einer Verringerung der absoluten Ringweite durch die im Vergleich zu mittleren C-C-Bindungen ( $1.54 \text{ \AA}$ ) kürzeren C-O-Bindungsabstände ( $1.43 \text{ \AA}$ ) [109].

Hinsichtlich sterischer Einflüsse des Kernsubstituenten trat aus einer Serie an alkylierten Cyclophanen ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ,  $n\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $iso\text{-C}_3\text{H}_7$ ,  $tert\text{-C}_4\text{H}_9$ ) nur der Vertreter mit dem raumbeanspruchenden *tert.*-Butylsubstituenten hervor, der im Vergleich zu den anderen Derivaten eine um etwa  $7 \text{ kJ mol}^{-1}$  erniedrigte Energiebarriere aufzeigt. Elektronische

Einflüsse konnten durch die Gegenüberstellung von Substanzen mit polareren Substituenten (R = Br, Acetyl, Carboxymethyl) kaum ausgemacht werden [39].

In Fortsetzung der vorausgehenden Untersuchungen bestand das Ziel der vorliegenden Arbeit in der Prüfung von konfigurationslabilen Diazaparacyclophanen (13). Der Ersatz von CH<sub>2</sub>- gegen NH-Glieder wirft interessante Fragenstellungen bezüglich der zu erwartenden Umwandlungsbarrieren auf:

- Gemessen an der Länge von mittleren NH-C-Bindungen (1.47 Å), sollte die absolute Henkelweite weniger stark komprimiert werden und die Energiebarrieren der Diazaparacyclophane somit zwischen denen der carbocyclischen und oxygenierten Analoga angesiedelt sein
- Eine Inversion an den beiden Stickstoff-Funktionen, die bei Methylengruppen keine Rolle spielt, kann eine höhere Flexibilität der Bindungswinkel hervorrufen. Diese dürfte sich als Ringaufweitung äußern und mit einer Erniedrigung der Energiebarriere verbunden sein
- Die Protonierung der Aminofunktionen und die damit verbundene Ausschaltung der Inversion sollte daher einen Anstieg der Rotationsbarrieren bewirken.
- Ein elektronischer Einfluß des aromatischen Substituenten könnte sich über die Resonanzwechselwirkung zwischen dem aromatischen  $\pi$ -System und dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs bemerkbar machen

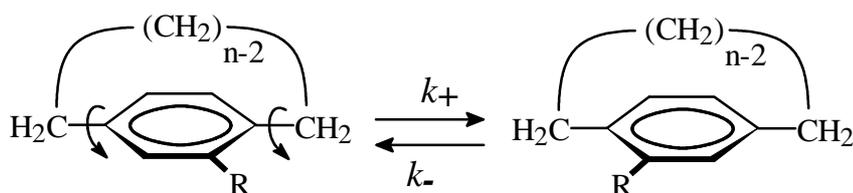
Zur Bearbeitung dieser Fragestellungen wurde das eingangs vorgestellte Verfahren der diskontinuierlich betriebenen Kapillarzonenelektrophorese zur Bestimmung von Rotationsbarrieren eingesetzt. Aus den damit durchführbaren kinetischen „stopped-flow“-Experimenten sollten sich die beschriebenen Zusammenhänge in ihrer Wirkung auf die Umwandlungsbarriere insbesondere in Abhängigkeit vom pH-Wert des umgebenden Mediums dokumentieren lassen. Zur Unterstützung der Interpretation der Ergebnisse der stereodynamischen Analysen erschien die Ermittlung der Dissoziationskonstanten der Cyclophane als aromatische Diamine zweckdienlich. Die vorgenommenen Arbeitsschritte gliedern sich in folgende Unterpunkte:

- Synthese von Diazaparacyclophanen mit geeigneter Henkellänge, unter Variation des Kernsubstituenten hinsichtlich der von ihm ausgehenden induktiven und mesomeren Effekte
- Entwicklung einer Enantiomerenanalytik für die Diazaparacyclophane unter Verwendung der cyclodextrinunterstützten Kapillarzonenelektrophorese (CZE)
- Bestimmung von Rotationsbarrieren durch das Verfahren der diskontinuierlichen CZE sowie der Dissoziationskonstanten durch CZE
- Interpretation der erhaltenen Ergebnisse

Im Anschluß folgen Erläuterungen zum Formalismus sowie zu den Methoden, mit denen sich die kinetischen Aktivierungsparameter von konformativen Umwandlungsprozessen bei atropisomeren Verbindungen erfassen lassen. Darauf aufbauend, werden die vorgenommenen synthetischen und analytischen Arbeiten nacheinander abgehandelt und abschließend anhand der Ergebnisse bilanziert und diskutiert.

### 1.3 Formalismus der konformativen Umwandlung

Bei der Racemisierung von atropisomeren Paracyclophanen kommt es zum Durchschwingen des Benzolkerns mit der unsubstituierten Seite unterhalb des überbrückenden Henkels. Die Rotationsbewegung erfolgt um die auf der *para*-Achse liegenden Einfachbindungen zu beiden Brückenkopf-Atomen und führt zur gegenseitigen Umwandlung der Enantiomere.



**Abb. 41:** Beschreibung der Racemisierung atropisomerer [n]Paracyclophane ( $n > 10$ ) als reversible Reaktion 1. Ordnung.

Der Prozeß läßt sich daher als reversible Reaktion 1. Ordnung betrachten. Ausgehend von einem Enantiomer strebt das System in Abhängigkeit von der Reaktionszeit dem Gleichgewichtszustand entgegen. Mit der ansteigenden Bildung des zweiten Enantiomers und dem Einsetzen der Rückreaktion ist der Gleichgewichtszustand durch identische Konzentrationen an beiden Enantiomeren (Racemat) charakterisiert. Das bedeutet nicht, daß die Reaktion zum Stillstand kommt. Nach wie vor wandeln sich die Enantiomere wechselseitig mit gleichen Geschwindigkeitskonstanten ( $k_+ = k_-$ ) ineinander um, so daß ein *dynamisches* Gleichgewicht besteht.

Wie bereits in Abschnitt III.2.2 beschrieben wurde, wird bei der Umwandlungsreaktion ein planarer Übergangszustand durchlaufen. Aus der darin auftretenden sterischen Abstoßung zwischen den Molekülfragmenten (Henkel und Peripherie des Aromaten) resultiert eine Energiebarriere, deren Höhe über die konformative Stabilität der enantiomeren Formen sowie die Geschwindigkeit einer Racemisierung bestimmt.

Die graphische Herleitung ergibt für die reversible Racemisierungsreaktion folgendes Geschwindigkeitsgesetz, in das die veränderlichen Konzentrationen der Enantiomere eingehen <sup>[110]</sup>:

$$\ln \left( \frac{[\text{E}_1]_t - [\text{E}_1]_G}{[\text{E}_1]_0 - [\text{E}_1]_G} \right) = -k_{\text{Rac}} \cdot t = \ln \left( \frac{\alpha_t}{\alpha_0} \right) \quad (18)$$

Der Übertrag in Enantiomerenüberschüsse (ee) führt zu folgendem Ausdruck:

$$-k_{\text{Rac}} \cdot t = \ln \left( \frac{[\text{E}_1]_t - [\text{E}_2]_t}{[\text{E}_1]_0} \right) = \ln \left( \frac{\text{ee}}{100} \right) \quad (19)$$

Vereinfacht ergibt sich aus Gl. (19) eine Geradengleichung:

$$\ln(\text{ee}) = \ln(100) - k_{\text{Rac}} \cdot t \quad (20)$$

$\text{E}_1, \text{E}_2$ : Enantiomerenpaar

$\alpha_t$ : Polarimetrischer Drehwert zur Zeit  $t$

$[\text{E}_1]_0$ : Konzentration an  $\text{E}_1$  zur Zeit  $t=0$

$\alpha_0$ : Polarimetrischer Drehwert bei  $t = 0$

$[\text{E}_1]_t$ : Konzentration an  $\text{E}_1$  zur Zeit  $t$

$[\text{E}_2]_t$ : Konzentration an  $\text{E}_2$  zur Zeit  $t$

$[\text{E}_1]_G$ : Gleichgewichtskonzentration an  $\text{E}_1$

$k_{\text{Rac}}$ : Geschwindigkeitskonstante der Racemisierung [ $\text{s}^{-1}$ ]

Nach experimenteller Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse (ee) bei verschiedenen langen Reaktionszeiten, sollte die Auftragung von  $\ln \text{ee}$  gegen die Reaktionszeit nach Gl. (20) eine Gerade erbringen. Damit wird das vorausgesetzte Geschwindigkeitsgesetz belegt. Aus der Steigung der Gerade ist die Geschwindigkeitskonstante der Racemisierung ( $k_{\text{Rac}} = k_+ + k_- = 2 k_{\text{enan}}$ ) zugänglich.

Aus der *Theorie des aktivierten Komplexes* läßt sich unter Einbeziehung der absoluten Reaktionstemperatur ( $T$ ) und der Geschwindigkeitskonstante der Enantiomerisierung ( $k_{\text{enan}} = \frac{1}{2} k_{\text{Rac}}$ ) die *Freie Aktivierungsenthalpie* ( $\Delta G^\ddagger$ ) über die *Eyring-Gleichung*, Gl. (21), errechnen.  $\Delta G^\ddagger$  bezeichnet den Energiebetrag, der aufgebracht werden muß, um die sterische Hinderung im Übergangszustand zu kompensieren bzw. zu überwinden. Der Betrag von  $\Delta G^\ddagger$  wird daher allgemein als Rotationsbarriere bezeichnet <sup>[111]</sup>.

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln \left[ \frac{\kappa h k_{\text{enan}}}{T k_B} \right] \quad (21)$$

Unter Verwendung der *Gibbs-Helmholtz-Gleichung*, Gl. (22), lassen sich die *Aktivierungsenthalpie* ( $\Delta H^\ddagger$ ) und die *Aktivierungsentropie* ( $\Delta S^\ddagger$ ) berechnen [112].

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (22)$$

Die Standardabweichung (S.D.) der Rotationsbarriere ergibt sich unter Berücksichtigung der beiden fehlerbehafteten Meßgrößen,  $k_{enan}$  und  $T$ , nach der üblichen Systematik der Fehlerfortpflanzung [113] zu:

$$m_{\Delta G}^2 = \left( \frac{\partial (\Delta G^\ddagger)}{\partial T} \right)^2 m_T^2 + \left( \frac{\partial (\Delta G^\ddagger)}{\partial k_{enan}} \right)^2 m_{k_{enan}}^2 \quad (23)$$

$$m_{\Delta G}^2 = \left( -R \left( 1 + \ln \left[ \frac{\kappa h k_{enan}}{T k_B} \right] \right) \right)^2 m_T^2 + \left( \frac{RT}{k_{enan}} \right)^2 m_{k_{enan}}^2 \quad (24)$$

$R$ : Gaskonstante,  $8.3144 \text{ [J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}]$      $h$ : Plancksche Konstante,  $6.6262 \times 10^{-34} \text{ [J s]}$   
 $T$ : Absolute Temperatur [K]     $k_B$ : Boltzmann-Konstante,  $1.3807 \times 10^{-23} \text{ [J K}^{-1}]$   
 $m_T$ : Varianz von  $T$  [K]     $k_{enan}$ : Enantiomerisierungskonstante [ $\text{s}^{-1}$ ]  
 $\kappa$ : Transmissionskoeffizient (= 1)     $m_{k_{enan}}$ : Varianz von  $k_{enan}$  [ $\text{s}^{-1}$ ]  
 $m_{\Delta G^\ddagger}$ : Varianz von  $\Delta G^\ddagger$  [ $\text{kJ mol}^{-1}$ ]

Bei einer Racemisierung in chiraler Umgebung ist zu beachten, daß die Voraussetzung von gleich großen Geschwindigkeitskonstanten für die Hin- und Rückreaktion im Gleichgewicht möglicherweise nicht mehr gegeben ist ( $k_+ \neq k_-$ ). Die Interkonversion der Enantiomere kann durch diastereomere Wechselwirkungen beeinträchtigt werden. Eine Erkennung derartiger Einflüsse gelingt durch eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der separaten Racemisierung beider Enantiomere in chiraler Umgebung.

Zur Betrachtung von konformativen oder konfigurativen Umwandlungsreaktionen lassen sich sowohl *kinetische* als auch *dynamische* Methoden heranziehen. Die kinetischen Verfahren verfolgen hierbei die Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes, ausgehend von einer optisch angereicherten Komponente, unter gegebenen Bedingungen als Funktion der Zeit. Im Gegensatz dazu kennzeichnet die dynamischen Techniken die Untersuchung der wechselseitigen Umwandlung beider Konformere unter gegebenen Bedingungen aus dem dynamischen Gleichgewichtszustand heraus.

## 1.4 Methoden zur Bestimmung von Rotationsbarrieren

### 1.4.1 HPLC/Polarimetrie und kombinierte Methoden

Für kinetische Untersuchungen zur konformativen und konfigurativen Stabilität von chiralen Verbindungen sind im Allgemeinen mindestens zwei Arbeitsschritte nötig.

Die Grundvoraussetzung besteht in einer präparativen Isolierung optisch reiner oder angereicherter Proben der zu untersuchenden konfigurationslabilen Verbindung. In der Vergangenheit wurden hierzu Racematspaltungen über fraktionierte Kristallisation diastereomerer Salze erzielt. Heute werden derartige Trennungen weitgehend durch die enantioselektive Flüssigkeitschromatographie erreicht. Erst im Folgeschritt kann das eigentliche kinetische Experiment vorgenommen werden.

Die Racemisierung von Proben mit einem Enantiomerenüberschuß kann klassisch durch Polarimetrie in einer temperierten Küvette verfolgt werden. Mit dem Anfangsdrehwert ( $\alpha_0$ ) und den sich zeitlich verändernden Meßwerten ( $\alpha_t$ ) läßt sich die Geschwindigkeitskonstante des Prozesses nach Gl. (18) bestimmen. Die Reaktionsverfolgung endet im äußersten Fall mit der Entstehung des racemischen Gemisches, das keine optische Aktivität mehr hat.

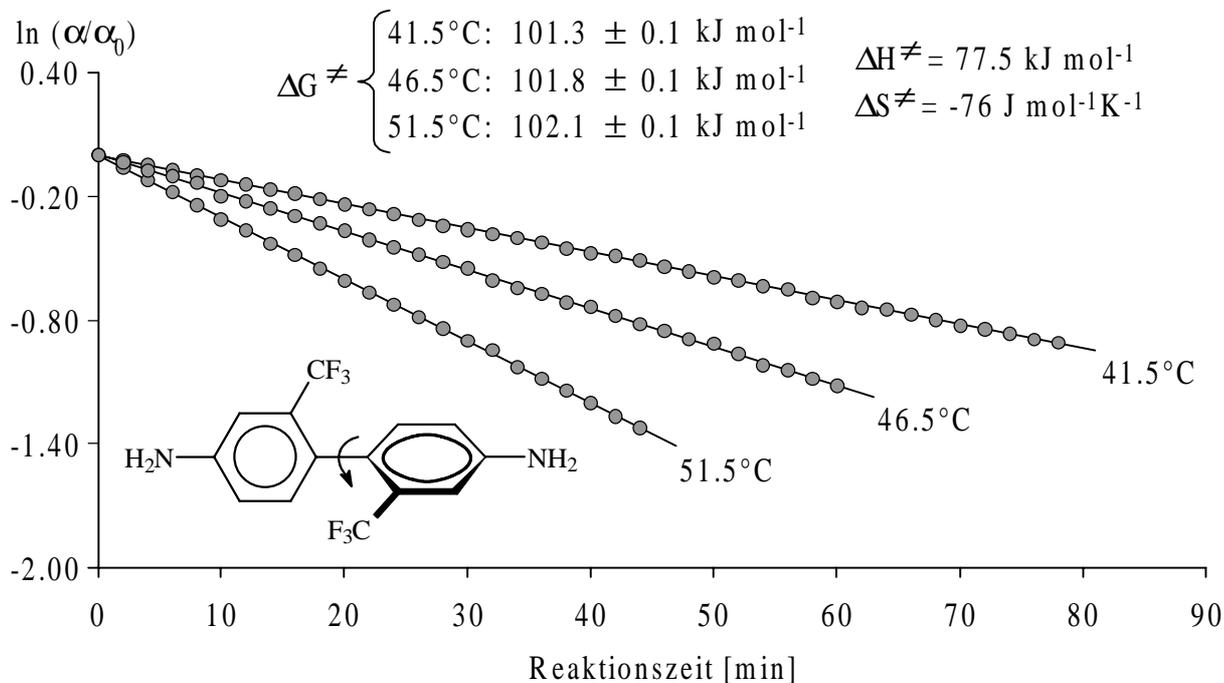
Die Umwandlungsbarrieren einer Vielzahl von konfigurationslabilen Substanzen, wie z.B. Dioxaparcyclophane [48], *o*-, *o'*-substituierte Biphenyle [114], Thiazoline [115], N-Aryl-4-pyridone [116] oder 9,10-Phenantrenchinone [117] wurden polarimetrisch analysiert.

Die Vorteile der klassischen Polarimetrie bestehen sowohl in der guten Temperatursteuerung, wodurch zumeist relativ genaue Ergebnisse im Bereich von  $\pm 0.2$  bis  $0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  erhalten werden, als auch in einer nahezu unbegrenzten Zeitskala. Damit erschließt sich der Methode ein weiter Bereich an Energiebarrieren (ca. 60 bis  $180 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) und die Möglichkeit zur Untersuchung von Analyten mit unterschiedlichsten spezifischen Stoffeigenschaften. Über die Wahl des Lösungsmittels (polar/unpolar, aprotisch/protisch usw.), läßt sich zudem der Einfluß von Solvatationseffekten auf die Interkonversion studieren.

Als nachteilig erweisen sich die oftmals erforderlichen, recht hohen Analytkonzentrationen, insbesondere bei geringer spezifischer Drehung der Analyten. Verunreinigungen oder chirale Hilfsstoffe stören die Drehwertbestimmung und müssen zuvor abgetrennt werden.

In Abb. 42 ist das Ergebnis einer polarimetrisch verfolgten Racemisierung eines atropisomeren Biphenyls bei verschiedenen Temperaturen dargestellt. Das Racemat wurde durch präparative HPLC an mikrokristalliner Triacetylcellulose (Ethanol/Wasser, 96:4) aufgetrennt, wobei das zuerst eluierende (+)-Enantiomer mit einem ee von 93% angereichert werden konnte. Die Racemisierung des (+)-Enantiomers wurde in 96%igen Ethanol vorgenommen.

Die Auftragung von  $\ln(\alpha/\alpha_0)$  gegen die Reaktionszeit erbringt jeweils eine Gerade, deren Steigung die Geschwindigkeitskonstante  $k_{rac}(T)$  entnommen werden kann. Die Aktivierungsparameter berechnen sich nach den in Abschnitt 1.3 dargelegten Gleichungen. Mit der Freien Aktivierungsenthalpie  $\Delta G^\ddagger$  als Funktion der Temperatur lassen sich die Aktivierungsenthalpie  $\Delta H^\ddagger$  sowie die Entropie  $\Delta S^\ddagger$  der Interkonversion bestimmen.



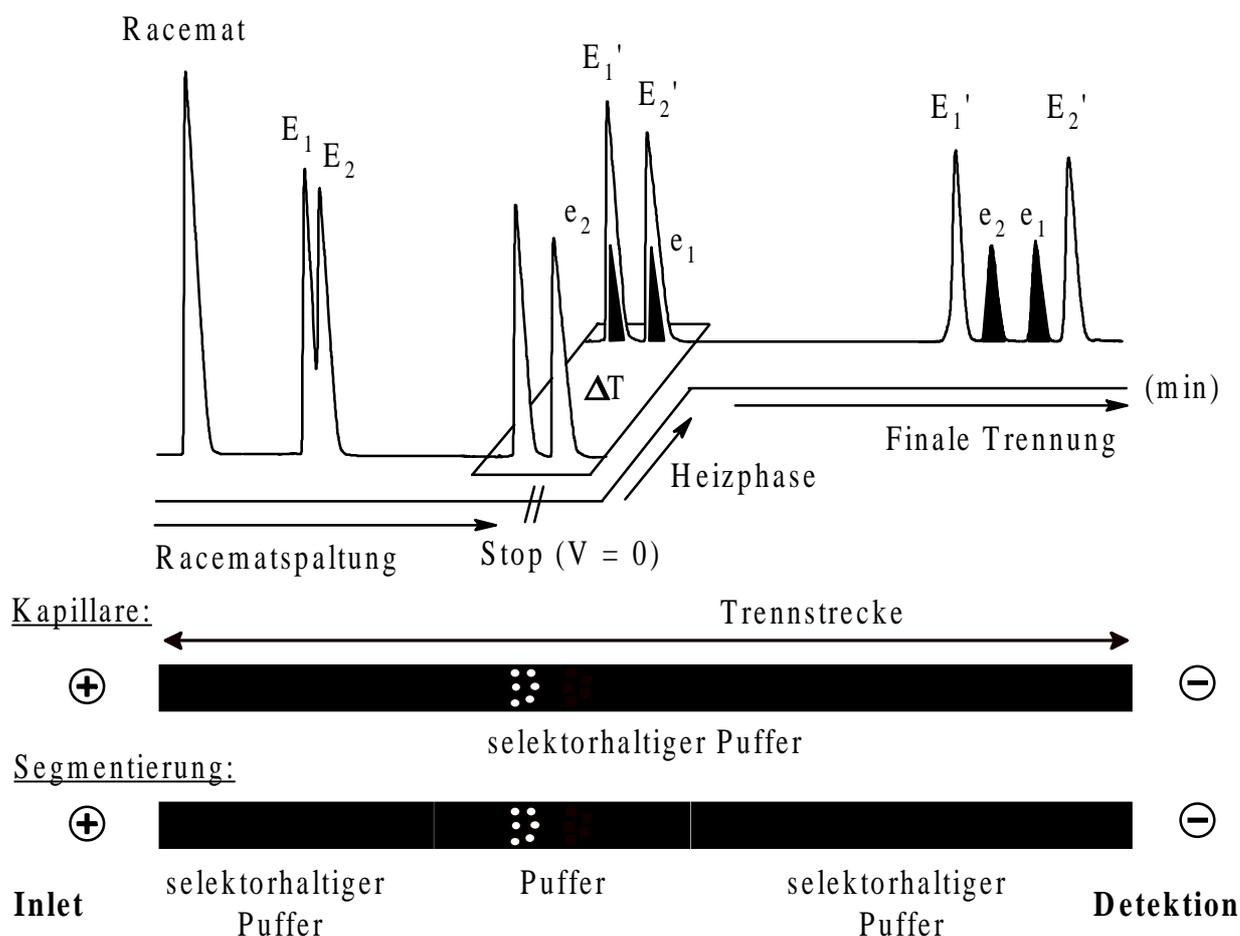
**Abb. 42:** Ergebnis der polarimetrisch verfolgten Racemisierung von (+)-4,4'-Diamino-2,2'-bis(trifluormethyl)biphenyl bei ansteigenden Temperaturen.

Alternativ lassen sich Racemisierungen an zuvor optisch angereicherten Proben auch in thermostatisierten Probegefäßen vornehmen. Analog der Dokumentation einer chemischen Umsetzung werden in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer Proben gezogen. Die Zusammensetzung kann unter der Voraussetzung einer vollständig zum Stillstand gekommenen Interkonversion (niedrige Temperaturen) durch ein geeignetes enantioselektives Analyseverfahren (GC, HPLC oder CE) bestimmt werden.

Die konfigurative Stabilität bzw. die säure-base-katalysierte Racemisierung einer Anzahl unterschiedlicher Naturstoffe und physiologisch wirksamer Substanzen wurde nach der beschriebenen Vorgehensweise analysiert. Der Einfluß des pH-Wertes und der Ionenstärke wäßriger Reaktionsmedien, von chiralen Selektoren sowie die Temperaturabhängigkeit, wurden hierin untersucht [30, 118].

### 1.4.2 Diskontinuierliche Kapillaronenelektrophorese

Das Verfahren der diskontinuierlich betriebenen Kapillaronenelektrophorese (DCZE) wurde mit Schwerpunkt in dieser Arbeit angewandt. Die Methode stellt eine elegante Technik dar, die nicht nur die genannten Einzelschritte der klassischen Kinetik zur Bestimmung von Rotationsbarrieren in einem Experiment kombiniert, sondern zugleich auch die simultane Racemisierung beider Enantiomere einer konfigurationslabilen Verbindung unter identischen Bedingungen ermöglicht. Der Ablauf derartiger Experimente ist in Abb. 43 schematisch wiedergegeben.



**Abb. 43:** Schematische Erläuterung zu kinetischen „stopped-flow“-Experimenten in der Kapillaronenelektrophorese.

Im Anschluß an die quantitative Trennung eines injizierten Racemats (Schritt 1.) wird der elektrophoretische Vorgang durch Abschalten der Spannung unterbrochen („stopped-flow“). Der Zeitpunkt der Unterbrechung und die bis zu diesem Moment bereits erzielte Trennung der Enantiomere werden in Vorversuchen festgelegt bzw. geprüft.

Die beiden Enantiomere, die innerhalb der Kapillare in örtlich vollständig getrennten und unbewegten Zonen vorliegen ( $E_1$  und  $E_2$ ), werden anschließend durch einen Temperaturprung Bedingungen unterworfen, bei denen die Racemisierung einsetzt (Schritt 2.). Das

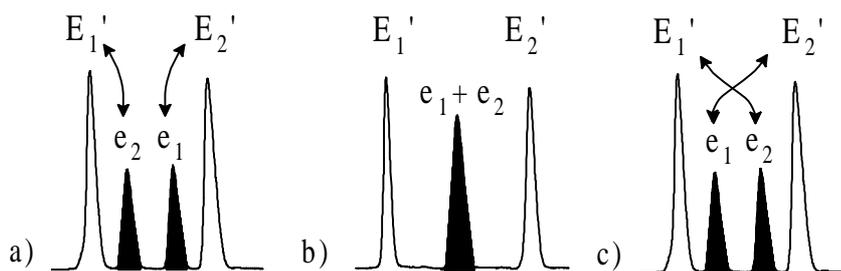
Kühlsystem der Kapillarelektrophorese wird dabei zum Erhitzen des Kapillarinhalts umfunktioniert.

Während der Heizphase des Experiments wird aus jedem der Enantiomere eine definierte Menge des anderen optischen Antipoden gebildet ( $E_1 \rightleftharpoons e_2$  und  $E_2 \rightleftharpoons e_1$ ). Bei ausreichend langer Reaktionszeit wird in beiden Fällen ein Racemat gebildet. Durch einen abrupten Temperatursturz wird die wechselseitige Umwandlung schlagartig beendet und die bis dahin entstandenen Enantiomerenüberschüsse werden eingefroren.

Im letzten Schritt erfolgt die Trennung der neu gebildeten und abgereicherten Anteile der Enantiomere (Schritt 3.). Hierbei sind die thermischen Bedingungen so zu wählen, daß eine Fortsetzung der Interkonversion ausbleibt. Das resultierende Elektropherogramm kennzeichnet das Auftreten der beiden neuen Peaks,  $e_1$  und  $e_2$ , flankiert von den Restsignalen der beiden abgereicherten Enantiomere  $E_1'$  und  $E_2'$ .

Voraussetzung für die Durchführung zeitgleicher Racemisierungen an den beiden *in situ* getrennten Enantiomeren ist eine geringe Zonen- oder Peakverbreiterung durch Diffusion beim Erhitzen des Kapillarinhalts. In Kapillaren kleinsten Innendurchmessers reduzieren vermutlich die an der Kapillarwand wirkenden Adhäsionskräfte selbst bei höheren Temperaturen eine rasche Vermischung der Substanzzonen. Bei hohen Peakauflösungen ( $R \cong 1.5$ ) nach der ersten Enantiomerentrennung wird gewährleistet, daß die Zonen der Enantiomere genügend weit auseinander liegen, um sich während der Heizphase nicht gegenseitige zu durchdringen.

Abhängig von den entlang der Trennstrecken für die erste und zweite Enantiomerentrennung erzielten Auflösungen  $R$ , lassen sich die neu entstandenen Konzentrationen an Enantiomeren,  $e_1$  und  $e_2$ , getrennt oder auch als Racemat in Form eines Peaks detektieren (Abb. 44).



**Abb. 44:** Erläuterungen zur Enantiomerentrennung nach der Racemisierung.

Ist die erste Trennstrecke länger als die zweite, werden die neuen und abgereicherten Komponenten paarweise aufgespalten (Abb. 44 a). Sind beide Strecken gleich lang, d.h. die Racemisierung erfolgt in der Mitte der gesamten Trennstrecke, werden  $e_1$  und  $e_2$  „zusammengefahren“ und gemeinsam als Racemat detektiert (Abb. 44 b). Ist der zweite Trennabschnitt länger, durchdringen sich  $e_1$  und  $e_2$  zunächst und werden schließlich getrennt erfaßt (Abb. 44 c).

Über das relative Verhältnis der Peakflächen der abgereicherten ( $E_1'$ ,  $E_2'$ ) und neu entstandenen Konzentrationen ( $e_1$ ,  $e_2$ ), lassen sich die Enantiomerenüberschüsse (ee) als Funktion der Reaktionszeit nach Gl. (25) oder (26) berechnen.

$$\% ee = \frac{(E_1' - e_2)}{(E_1' + e_2)} \cdot 100 \quad (25)$$

$$\% ee = \frac{\bar{E}_{1,2}' - (e_1 + e_2)/2}{\bar{E}_{1,2}' + (e_1 + e_2)/2} \cdot 100 \quad (26)$$

Bei Auftrennungen nach Abb. 44 a) und c) (4-Peak-Experimente) lassen sich unter Verwendung von Gl. (25) die zeitgleich ablaufenden Racemisierungen  $E_1 \rightleftharpoons e_2$  sowie  $E_2 \rightleftharpoons e_1$  separat analysieren. Im Fall von 3-Peak-Experimenten (Abb. 44 b) erfolgt die Auswertung über das Verhältnis der gemittelten Peakflächen der abgereicherten Komponenten,  $\bar{E}_{1,2}'$ , zum Racemat aus  $e_1$  und  $e_2$  nach Gl. (26). Die erhaltenen Aktivierungsparameter stellen gemittelte Werte aus den beiden zeitgleich ablaufenden Umwandlungsreaktionen dar. Hieran lassen sich zwar nur bedingt Aussagen zum Ablauf der einzelnen Enantiomerisierungen machen. Dennoch ist die Variante zweckmäßig, sobald die erzielbaren Trennfaktoren der Analyten relativ klein sind.

Durch eine variable Befüllung der Kapillare läßt sich die Racemisierung in Gegenwart oder in Abwesenheit des chiralen Selektors vornehmen (Abb. 43, unten). Im einfachsten Fall lassen sich Untersuchungen in Gegenwart des Selektors bei Befüllung der gesamten Trennstrecke mit einem chiralen Puffer vornehmen.

Durch Segmentierung der Trennstrecke in drei Pufferzonen, von denen die mittlere keinen Selektor enthält, läßt sich ein aufgetrenntes Enantiomerenpaar innerhalb dieser Zone unter normalen Bedingungen racemisieren. Die Segmentierung der Kapillare mit achiralen und selektorhaltigen Puffern gelingt dabei durch aufeinanderfolgendes Einsaugen der jeweiligen Lösungen in die Kapillare und setzt die vollständige Unterdrückung des EOF als Pufferströmung bei Stromfluß voraus.

*Weseloh* stellte bei seinen stereodynamischen Untersuchungen an atropisomeren Biphenylen mitunter erhebliche Einflüsse von Cyclodextrinderivaten fest. Das stärker retardierte Enantiomer wurde hierbei teilweise gegen die Interkonversion stabilisiert. Im Zuge derartiger Beobachtungen ließ sich im umgekehrten Sinne eine thermische Deracemisierung unter der Einwirkung eines Cyclodextrins vornehmen. Ausgehend vom Racemat des in Abb. 42 gezeigten 4,4'-Diamino-2,2'-bis(trifluormethyl)biphenyls gelang unter dem Einfluß von permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin eine Enantiomerenanreicherung mit einem ee von etwa 30% [119].

Das wäßrige Trennsystem in der CE beschränkt die Reaktionstemperaturen auf einen Bereich zwischen 15 und 100°C. Durch DCZE können daher kinetische Untersuchungen von ionisierbaren Verbindungen mit Energiebarrieren zwischen ca. 90 und 130 kJ mol<sup>-1</sup> vorgenommen werden.

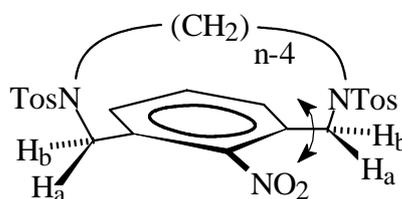
Als Voraussetzung für genaue Messungen muß ein sprunghafter Wechsel auf die Reaktionstemperatur und anschließend zurück auf Meßbedingungen möglich sein. Das Kühl- bzw. Heizsystem der verwendeten Kapillarelektrophorese erlaubte durch die Verwendung von zwei externen Thermostaten rasche Temperaturwechsel zwischen 20°C und 95°C innerhalb von ca. 20 s. Eine hieraus resultierende Abweichung in den Energiebarrieren erscheint wesentlich geringer als der Fehler, der sich allein aus der Ungenauigkeit bei der Temperaturmessung von  $\pm 1.0^\circ\text{C}$  ergibt. Die Energiebarrieren sind darüber mit einem maximalen Fehler von etwa  $\pm 0.3 \text{ kJ mol}^{-1}$  behaftet. In diesem Zusammenhang sei angemerkt, daß die Temperatur vor und hinter der Kapillare gemessen wurde. Für die Auswertung der kinetischen Experimente diente das Temperaturmittel.

### 1.4.3 Dynamische Kernresonanzspektroskopie

Schnelle Konformations-Umwandlungen lassen sich als reversible, dynamische Prozesse mit der Kernresonanzspektroskopie verfolgen. Charakteristisch ist hierbei das Auftreten von Koaleszenzerscheinungen in der Linienform der Resonanzsignale als Funktion der Temperatur. Die quantitative Analyse der Linienform liefert die Geschwindigkeitskonstanten und die Aktivierungsparameter für derartige Vorgänge [120].

Dynamische Prozesse werden in der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie sichtbar, sobald Verbindungen diastereotope Protonen aufzeigen, die infolge der Interkonversion ihre Positionen austauschen. Diastereotope Protonen sind aufgrund der Verschiedenheit der sie umgebenden Molekülpartialstruktur als chemisch nicht äquivalent einzustufen, womit sich deren diskrete Resonanzfrequenzen bzw. Signale bei unterschiedlichen chemischen Verschiebungen begründen.

In Abb. 45 ist ein Vertreter, der von Vögtle intensiv mittels DNMR-Spektroskopie untersuchten Metacyclophane dargestellt [53]. Die mit  $H_a$  und  $H_b$  gekennzeichneten Paare an Protonen der isolierten benzyllischen Methylengruppen sind diastereotop und tauschen ihre Positionen im Zuge der Umklapp-Bewegung des Moleküls ( $H_a \rightleftharpoons H_b$ ). Mit ansteigender Temperatur und Geschwindigkeit der Umwandlung vermindert sich die Auflösung, so daß die diskreten Signale zu einem einzigen koaleszieren.



**Abb. 45:** Beispiel für ein durch DNMR-Spektroskopie untersuchtes Metacyclophan.

Die Ursache für die geschilderten Vorgänge ist mit der geringen Energiedifferenz zwischen den Resonanzlinien der austauschenden Protonen verknüpft. Nach der *Heisenbergschen Unschärferelation* ist zur Messung einer Energiedifferenz ( $\Delta E$ ) bzw. einer Frequenzdifferenz ( $\delta\nu$ ) eine bestimmte Zeit ( $\tau$ ) erforderlich, deren Größenordnung durch die Beziehungen

$$\delta\nu = \nu_{H_a} - \nu_{H_b} = \frac{E}{h} \quad \text{und} \quad \tau \approx \frac{1}{2\pi} \delta\nu \quad (27)$$

festgelegt ist (mit  $h$  als Planckkonstante).

Mit steigender Temperatur und Umwandlungsgeschwindigkeit wird die Aufenthaltsdauer der austauschenden Protonen in den beiden verschiedenen Positionen immer kürzer.  $\Delta E$  bzw.  $\delta\nu$  sind daher nicht mehr exakt zu bestimmen, was eine Linienverbreiterung der Signale bewirkt. Bei der Koaleszenztemperatur wird schließlich das Auflösungsvermögen des NMR-Gerätes überschritten, so daß eine Unterscheidung der Signale nicht mehr möglich ist. Darüber hinaus erscheint schließlich ein einzelnes Resonanzsignal beim Frequenzmittelwert.

Im Rahmen einer vollständigen Linienformanalyse, welche die Aufnahme sowie die Berechnung bzw. Computersimulation der Spektren bei verschiedenen Temperaturen einschließt, lassen sich die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten und Aktivierungsparameter des dynamischen Vorgangs ermitteln.

Andererseits genügt es häufig, nur die Größenordnung von Geschwindigkeitskonstanten bei Raumtemperatur zu kennen, z.B. um festzustellen, ob die Trennung zweier sich umwandelnder Isomere unter normalen Bedingungen möglich ist, oder ob sie bei tiefen Temperaturen vorgenommen werden muß. Für solche Fälle lassen sich Näherungslösungen heranziehen.

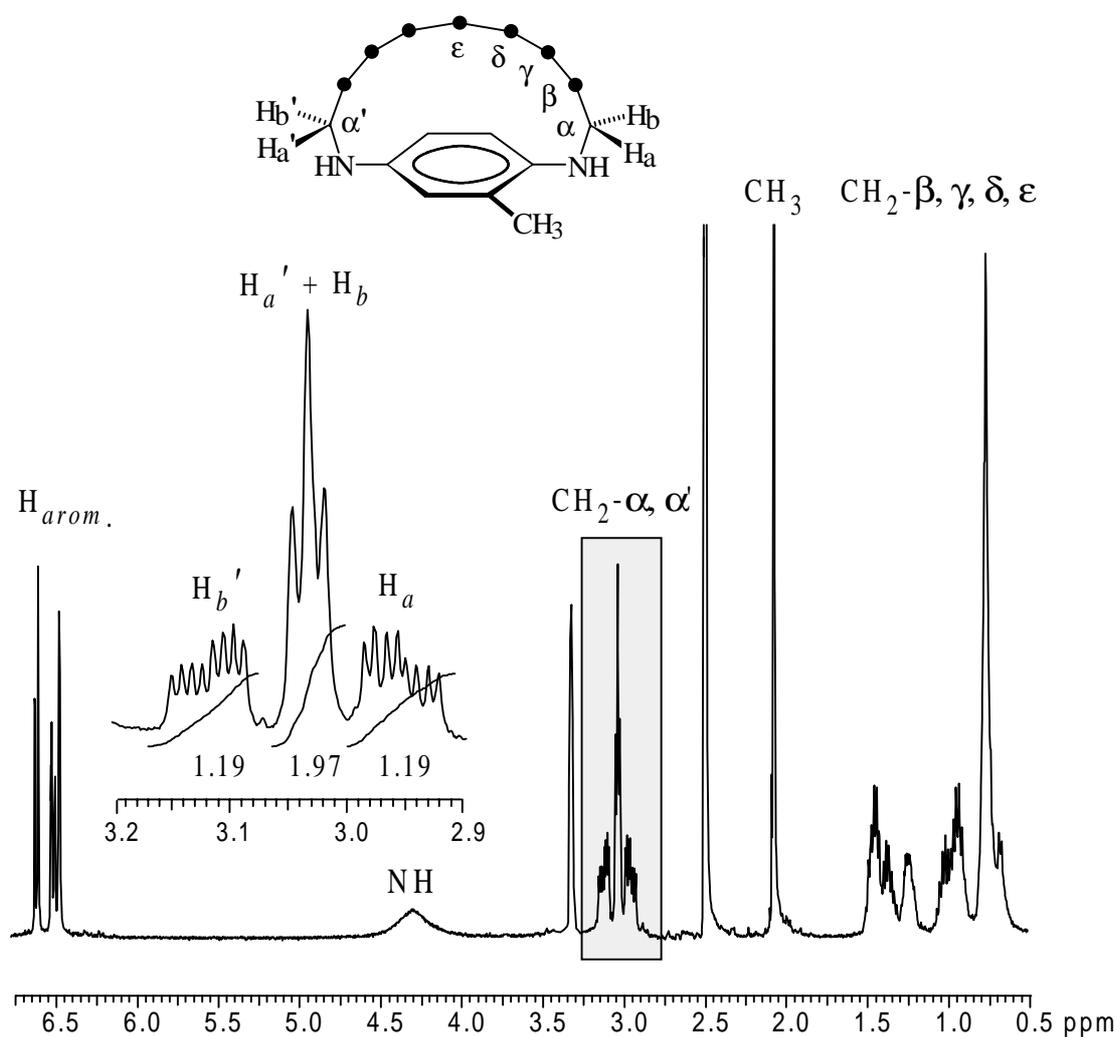
Unter der Voraussetzung, daß der dynamische Prozeß kinetisch 1. Ordnung verläuft, die austauschenden Kerne nicht miteinander koppeln, und die resultierenden Signale gleich intensiv sind, ergibt sich die Geschwindigkeitskonstante ( $k_c$ ) des Vorgangs bei der Koaleszenztemperatur ( $T_c$ ) zu:

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \delta\nu \quad (28)$$

Wobei  $\delta\nu$  die Frequenzdifferenz der Resonanzsignale bei tiefer Temperatur darstellt. Diese Beziehung erlaubt mit Hilfe der *Eyring-Gleichung*, Gl. (21), eine rasche Abschätzung der Energiebarriere des betreffenden Vorgangs zumindest bei der Koaleszenztemperatur. Mit der Näherungslösung lassen sich Energiebarrieren mit einer Abweichung von ungefähr  $\pm 2 \text{ kJ mol}^{-1}$  bestimmen. Der Bereich der analysierbaren Energiebarrieren ergibt sich aus dem Auflösungsvermögen des Spektrometers und den anwendbaren Meßtemperaturen zu etwa 40 und 110  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

Planar-chirale Diaza- und Dioxaparacyclophane, bei denen sich die Heteroatome unmittelbar am aromatischen Kern befinden, eignen sich aufgrund der kopplungsbedingten Aufspaltung sowie einer partiellen Überlagerung der Signale ihrer diastereotopen Protonen weniger für DNMR-Untersuchungen.

Die Chiralität induzierenden Substituenten rufen die Verschiedenheit der beiden  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-Gruppen hervor, wodurch paarweise diastereotopie Protonen auftreten. In Abb. 46 ist zur Veranschaulichung das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des planar-chiralen 2'-Methyl-1,11-diaza[11]-paracyclophans dargestellt.



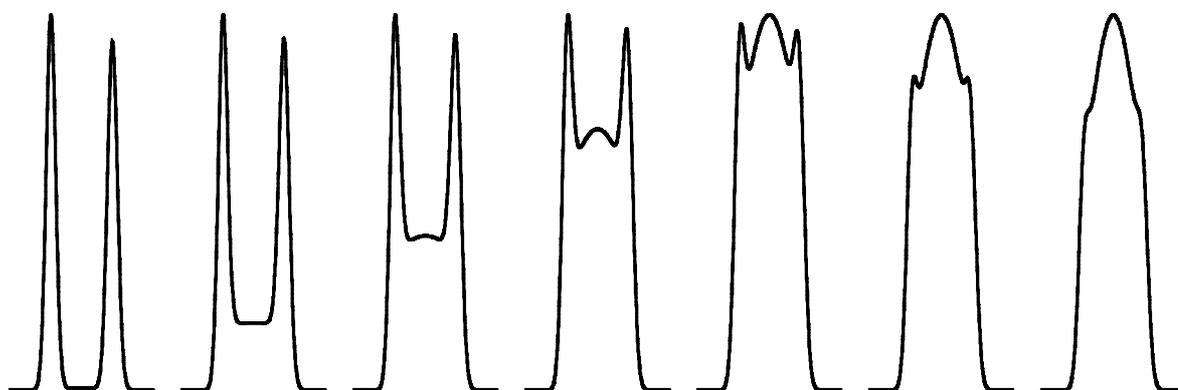
**Abb. 46:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>).

#### 1.4.4 Dynamische Chromatographie

Ähnlich der DNMR-Spektroskopie werden auch in der enantioselektiven Chromatographie (GC, HPLC und SFC) bei konformationslabilen Verbindungen temperaturabhängige Koaleszenzphänomene beobachtet [121]. Die Konkurrenz zwischen Stofftrennung und gegenseitiger Umwandlung der Enantiomere ruft bei höheren Temperaturen Elutionsprofile hervor, die sich durch ein Plateau zwischen den Peaks der Enantiomere auszeichnen.

In Abb. 47 ist eine Auswahl an Gaschromatogrammen zusammengestellt, die das Verhalten konfigurationslabiler Substanzen skizzieren. Bei niedrigen Temperaturen sind die optischen Isomere ausreichend stabil, d.h. es findet keine wechselseitige Umwandlung statt, so daß zwei separate Peaks erhalten werden. Bei höheren Temperaturen setzt die Enantiomerisierung ein, von der die Ausbildung des Plateaus herrührt.

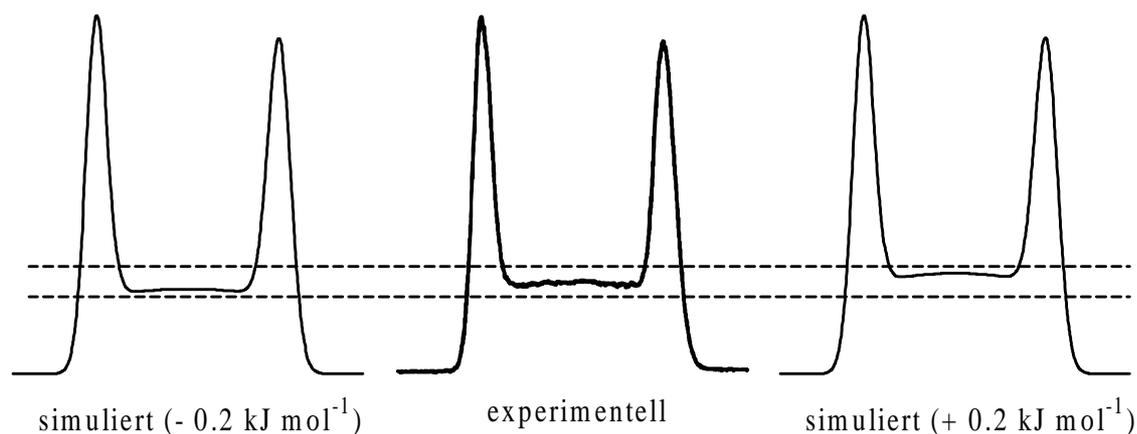
Die Höhe des Plateaus ist eine Funktion der gegebenen Temperatur sowie der Verweilzeit des Enantiomerenpaares auf der Trennsäule und daher letztlich abhängig vom Fluß der mobilen Phase. Bei sehr hoher Temperatur oder überlangen Verweilzeiten verschmelzen die Peaks der Enantiomere über das Plateau hinaus zu einem einzigen Signal.



**Abb. 47:** Elutionsprofile in der dynamischen Gaschromatographie bei von links nach rechts ansteigender Temperatur.

Durch Computersimulation der Chromatogramme lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten bestimmen und die kinetischen Aktivierungsparameter der Interkonversion berechnen.

Als Parameter werden den experimentellen Chromatogrammen die Retentionszeiten und die Halbwertsbreiten der flankierenden Peaks der Enantiomere sowie die Plateauhöhe entnommen. Nach einem Einschachtelungsverfahren lassen sich die simulierten Elutionsprofile den experimentellen mit einer relativ hohen Genauigkeit von etwa  $\pm 0.2 \text{ kJ mol}^{-1}$  anpassen (Abb. 48).



**Abb. 48:** Darstellung des Verfahrens zur Annäherung von simulierten experimentellen Elutionsprofilen.

Auf *Schurig et al.* geht die Entwicklung eines der ersten Simulationsprogramme zurück mit dem sich die Umwandlungsbarrieren von konfigurationslabilen Aziridinen, Diaziridinen und Homofuran aus gaschromatographischen Untersuchungen ermitteln ließen [122]. *C. Wolf* und *D.H. Hochmuth* nutzten eine erweiterte Software zur Bestimmung der Energiebarrieren einer Reihe von atropisomeren Biphenylen und Paracyclophanen durch DGC sowie von Arylnaphthalinlignanen durch Tieftemperatur DSFC [38, 39, 123].

*J. Veciana* und *C. Villani* entwickelten Verfahren zur Simulation von dynamischen HPLC-Profilen und analysierten Epimerisierungen und Enantiomerisierungen an propellerförmigen Triarylmethylradikalen, rotationsgehinderten Naphthylketonen, -amiden und -sulfoxiden [124].

Die wichtigsten Vorzüge der dynamischen Chromatographie bestehen in dem rein analytischen Maßstab der Untersuchungen. Ebenso wie in der diskontinuierlichen Kapillarelektrophorese lassen sich Racemate einsetzen, wobei separat detektierte Verunreinigungen selten stören. Die Reaktionstemperatur stellt im Rahmen der dynamischen Untersuchungen den einzigen zu verändernden Parameter dar.

Die Auswahl des geeigneten Chromatographieverfahrens richtet sich nach den spezifischen Stoffeigenschaften des chiralen Analyten, wie der Flüchtigkeit oder der Löslichkeit in Eluentensystemen und nach der Höhe der Umwandlungsbarriere.

Mittels DGC lassen sich Energiebarrieren im Bereich von 90 bis 155 kJ mol<sup>-1</sup> bestimmen, während die DHPLC sich auf Werte zwischen etwa 80 und 105 kJ mol<sup>-1</sup> beschränkt. In beiden Fällen werden die maximal anwendbaren Temperaturen durch die Stabilität der chiralen stationären Phase beschränkt (GC: ca. 230°C, HPLC: ca. 65°C). In der HPLC bestimmt im übrigen die in der Kälte ansteigende Viskosität des Eluenten das Temperaturminimum. Mit der DSFC lassen sich ergänzend auch bei niederen Temperaturen von bis zu -25°C Barrieren bis ca. 70 kJ mol<sup>-1</sup> ermitteln.

Nachteilig bei den vorgestellten dynamischen Chromatographieverfahren ist die Gegenwart einer chiralen stationären Phase. Die stationäre Phase selbst oder der chirale Selektor können auf den Interkonversionsprozeß Einfluß nehmen und das Simulationsergebnis verfälschen.

*Villiani et al.* stellten fest, daß bei der Enantiomerisierung von atropisomeren Naphthylketonen in der dynamischen HPLC erhebliche Unterschiede in den Geschwindigkeitskonstanten der Umwandlung in der mobilen Phase und an der stationären Phase zu berücksichtigen sind. Die thermische Racemisierung im reinen Eluenten erbrachte im Vergleich zu den durch DHPLC und Computersimulation an chiralen stationären Phasen erhaltenen Werten erniedrigte Rotationsbarrieren ( $> 5.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Aus der Einzelbetrachtung der beiden Enantiomere gingen ebenfalls erhebliche Differenzen in den Energiebarrieren hervor ( $\approx 4.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

Daran wird ersichtlich, daß die Enantiomerisierung einerseits durch die Adsorption des Analyten an die stationäre Phase verlangsamt wird, andererseits aber auch infolge diastereomerer Wechselwirkungen mit dem chiralen Selektor in unterschiedlicher Geschwindigkeit für beide Enantiomere abläuft [125].

*C. Wolf* und *D.H. Hochmuth* stellten bei der dynamischen Gaschromatographie atropisomerer Biphenyle an verschiedenen Cyclodextrin-Phasen ebenfalls Differenzen in den Umwandlungsbarrieren von bis zu  $2.0 \text{ kJ mol}^{-1}$  fest [38]. Im Unterschied zur DHPLC läßt sich bei der DGC die Geschwindigkeitskonstante der Interkonversion in der mobilen Gasphase nicht analysieren.

Um zumindest den Einfluß des chiralen Selektors auf die Interkonversion auszuschließen, entwickelten *Schurig et al.* das Verfahren der diskontinuierlichen, multidimensionalen Gaschromatographie [33]. Unter Verwendung eines mehrdimensionalen Gaschromatographen, der zwei chirale Trennsäulen mit einer achiralen Reaktorsäule kombiniert, lassen sich ähnlich der diskontinuierlichen Kapillarzonenlektrophorese „stopped-flow“-Versuche zur Bestimmung von Interkonversionsbarrieren vornehmen.

Hierbei wird im Anschluß an die quantitative Auftrennung des eingesetzten Racemats eines der beiden Enantiomere über eine Weiche in die Reaktorsäule überführt. Nach Unterbrechung des Trägergasstromes kann die ruhende Substanzprobe bei einer geeigneten Temperatur racemisiert werden. Zur Analyse der Zusammensetzung wird die Probe schließlich bei niedrigerer Temperatur auf die zweite chirale Säule geleitet.

Mit dem Verfahren konnten die relativ hohen Rotationsbarrieren einer Reihe polychlorierter Biphenyle von etwa  $200 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei bis zu  $300^\circ\text{C}$  ermittelt werden. Der apparative Aufwand für die gaschromatographischen „stopped-flow“-Experimente ist zwar beträchtlich, ermöglicht aber die Racemisierung von konfigurationslabilen Analyten in achiraler Umgebung [126].

## 2. Synthese der Diazaparacyclophane

### 2.1 Allgemeines

Die synthetischen Arbeiten konzentrierten sich auf die Herstellung von atropisomeren Diazaparacyclophanen mit insgesamt elfgliedriger aliphatischer Verbrückung ( $n = 11$ ). Analog den früher analysierten carbocyclischen sowie Dioxaparacyclophanen sollten deren Enantiomere bei höheren Temperaturen im Experiment ebenfalls eine Racemisierung erfahren.

Da die vorgesehene Methode zur Untersuchung der Zielsubstanzen (DCZE) den Einsatz von Racematen ermöglichen, war es nicht erforderlich die Synthese enantioselektiv anzulegen. Der Chiralität induzierende, aromatische Substituent wurde im Hinblick auf die Ermittlung von elektronischen Einflüssen auf die Rotationsbarriere in seinen Eigenschaften variiert. Bei dessen Auswahl standen weniger sterische sondern eher induktive und mesomere Substituenten-Effekte im Vordergrund. Für Vergleichszwecke wurden auch achirale Derivate ohne Kernsubstituenten und konformativ labile Vertreter mit längeren Henkeln synthetisiert.

### 2.2 Syntheseplanung

Die Synthese der Diazaparacyclophane wurde auf klassischem Weg nach *Stetter* (Abschnitt III.3.4) durch Umsetzung von *p*-Phenylendisulfonamiden mit 1, $\omega$ -Dibromalkanen unter den Bedingungen des Verdünnungsprinzips vorgenommen. Die Methode erschien hinsichtlich der Durchführung als Zweikomponenten-Eintopf-Variante äußerst praktikabel und ließ ergiebigeren Ausbeuten erwarten als die Ringschlußreaktion entsprechender Diamine mit Dicarbonsäurechloriden.

Die Spaltung der stabilen Sulfonamidgruppen erfordert zwar drastische Reaktionsbedingungen, läßt sich aber unter verschiedenen Bedingungen vornehmen. Daher konnte der zu verändernde Substituent im aromatischen Kern schon in den Ausgangsstoffen vor der Ringschlußreaktion eingeführt werden.

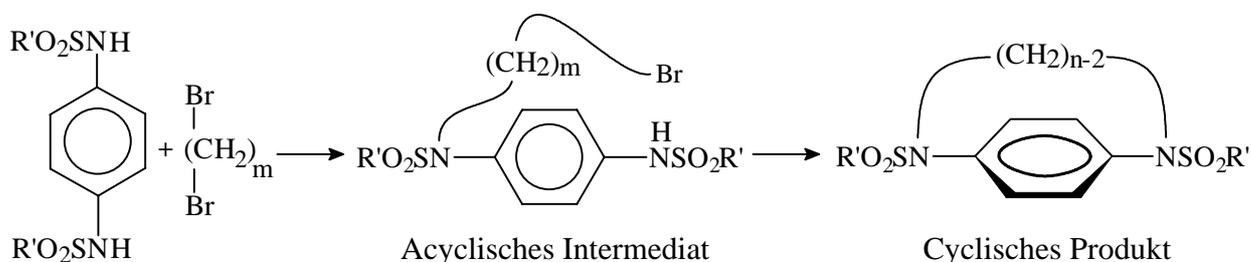
Die verwendeten *p*-Phenylendiamine lassen sich relativ leicht mit Alkyl- oder Arylsulfonsäurechloriden in ihre *N,N'*-Disulfonamide überführen und sind in dieser Form für die Cyclisierung aktiviert.

Die Sulfonamide primärer Amine zeichnen sich durch eine relativ hohe Acidität des verbliebenen Protons aus. Die basenkatalysierte Deprotonierung führt zu einem Anion, welches sich infolge seiner Nucleophilie leicht mit primären Alkylhalogeniden unter Monoalkylierung des Stickstoffs umsetzt. Das beschriebene Reaktionsschema stellt die Grundlage für die vorgenommenen Ringschlußreaktionen dar.

Die Überbrückung des aromatischen Kerns erfordert die Knüpfung von zwei neuen Bindungen. Dieser Vorgang kann in einer einzigen Umsetzung ausgehend von zwei bifunktionellen Reaktanden, dem  $N,N'$ - $p$ -Phenylendisulfonamid und dem 1, $\omega$ -Dibromalkan, unter den Bedingungen des Verdünnungsprinzips erreicht werden.

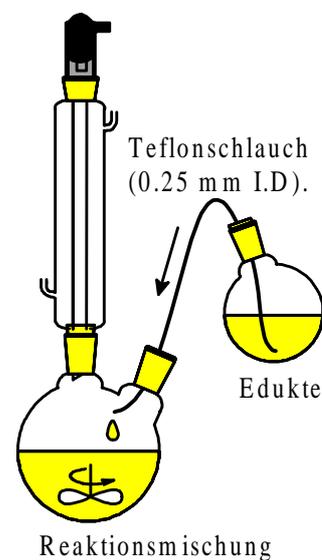
Im Anschluß an die *intermolekulare* Verknüpfung beider Komponenten erfordert der *intramolekulare* Ringschluß, als zweiter Schritt, eine hohe Verdünnung. Damit erweitert sich die Zeitspanne, in welcher die beiden reaktiven Enden des acyclischen Intermediats aufeinander treffen können, um die zweite Bindung einzugehen (Abb. 49).

Die Entstehung linearer Nebenprodukte wird bei niedrigen Konzentrationen an Ausgangsstoffen ebenfalls zurückgedrängt. Unter der Voraussetzung eines irreversiblen Ablaufs der Cyclisierung und der chemischen Passivität des cyclischen Produkts ist die Ringschlußreaktion unabhängig von der ansteigenden Produktkonzentration im Verlauf der Umsetzung.



**Abb. 49:** Illustrationen zum Ablauf von Zwei-Komponenten-Ringschlußreaktionen.

Die Bedingungen des Verdünnungsprinzips bei Zwei-Komponenten-Eintopf-Cyclisierungen werden herbeigeführt, indem eine verdünnte, äquimolare Lösung beider Reaktionspartner langsam in die sowohl kräftig bewegte und temperierte, als auch die Base enthaltene Reaktionsmischung eingetragen wird. Die Zuführung der Edukte erfolgte gravimetrisch über einen 40 cm langen Kapillarschlauch aus einem höher angebrachten Reservoir, wie Abb. 50 zu entnehmen ist. Ein zweiter, nicht eingezeichneter Schlauch, diente dem notwendigen Druckausgleich zwischen Vorratsgefäß und Reaktionsapparatur. Unter Verwendung der gezeigten Vorrichtung gelang es, eine sehr konstante Zuflußgeschwindigkeit von etwa 3.5 mL/h einzustellen, womit sich bei Reaktionszeiten von bis zu sieben Tagen eine gleichbleibend geringe Konzentration an Ausgangsstoffen im Reaktionsraum aufrechterhalten ließ.

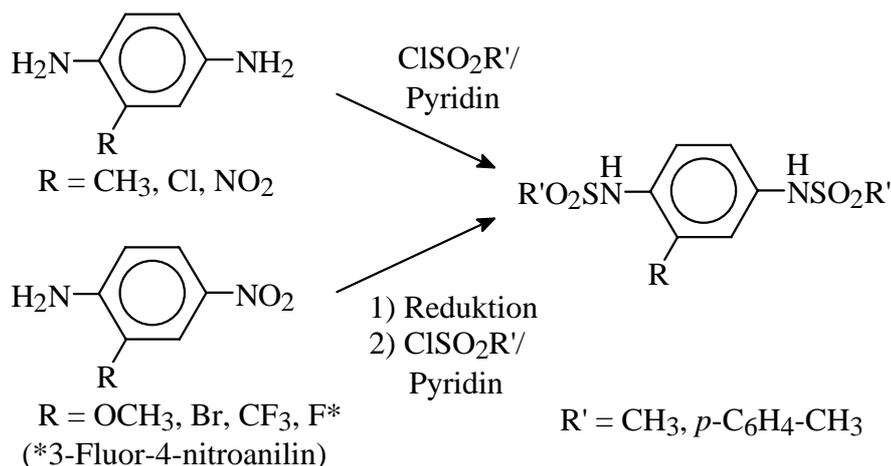


**Abb. 50:** Experimenteller Aufbau für die vorgenommenen Ringschlußreaktionen.

### 2.3 Durchführung und Ergebnisse der Synthesen

Bei den Ausgangsstoffen zur Herstellung der Zielverbindungen konnte teilweise auf kommerziell erhältliche, in 2-Stellung substituierte 1,4-Phenylendiamine zurückgegriffen werden (R = Methyl-, Chlor-, Nitro-). Andere Derivate waren als 4-Nitroaniline erhältlich, die sich auf klassische Weise mit Zinn(II)chlorid/konz. Salzsäure oder unter Verwendung von Raney-Nickel/Hydrazin-Hydrat zu den entsprechenden Diaminen reduzieren ließen (R = Methoxy-, Trifluormethyl-). 2-Brom-4-nitroanilin und 3-Fluor-4-nitroanilin konnten durch elektrophile aromatische Bromierung bzw. Nitrierung von 4-Nitroanilin sowie 3-Fluoranilin erzeugt werden.

Für die nachfolgende Ringschlußreaktion wurden die *p*-Phenylendiamine mit Mesyl- oder Tosylchlorid unter Verwendung von Pyridin als Base und Lösungsmittel in ihre *N,N'*-Disulfonamide überführt. Die sehr gut kristallisierenden *N,N'*-Disulfonamide konnten in Ausbeuten von über 75% dargestellt werden (Abb. 51).

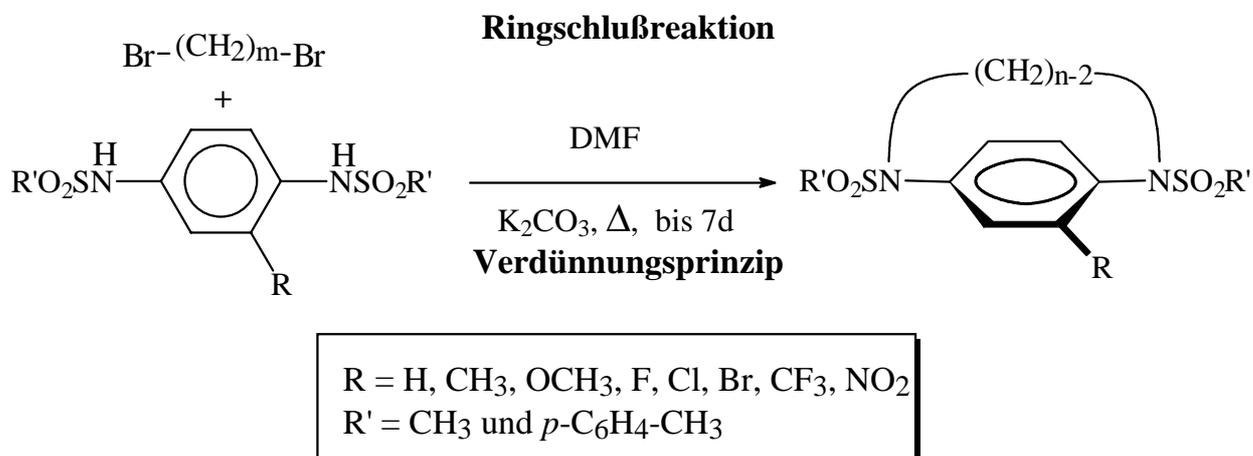


**Abb. 51:** Vorbereitung der Ausgangsstoffe für die nachfolgende Ringschlußreaktion.

Abb. 52 gibt einen Überblick zu den hergestellten Cyclophanderivaten. Die Größe der Ansätze bzw. die aufzuwendenden Lösungsmittelvolumina orientierten sich an den eingesetzten Stoffmengen der Ausgangsverbindungen. In Standardansätzen wurden 600 mL wasserfreies DMF aufgewendet, um je 40 mM an beiden Komponenten unter Verdünnung zu lösen. Für die basenhaltige Reaktionsmischung wurde das gleiche Volumen an Lösungsmittel eingebracht.

Mit der relativ konstanten Zugabegeschwindigkeit benötigten die Standardansätze eine Reaktionszeit von einer Woche, während kleinere entsprechend kürzere Zeitspannen ermöglichten. Im Gegensatz zu den Umsetzungen der *N,N'*-dimesylierten *p*-Phenylendiamine bei 90°C, erforderten die sterisch gehinderten *N,N'*-ditosylierten Analoga eine höhere Reaktionstemperatur von 135°C.

Die in den Ringschlußreaktionen erzielten Ausbeuten an *N,N'*-disulfonamidierten Diaza-paracyclophanen sind in Tab. 3 zusammengestellt. Für einen Vergleich enthält das Spektrum der erzeugten Substanzen auch achirale Vertreter ( $R = H$ ) sowie Derivate mit variierender Brückenlänge ( $n = 9-13$ ).



**Abb. 52:** Allgemeines Schema der Synthese von kernsubstituierten 1,*n*-Diaza[*n*]paracyclophanen ( $n = 10-13$ ).

2'-Substituent R ( <i>N,N'</i> -Disulfonamid)	1,ω-Dibromalkan	Brücken- glieder [n]	Ausbeute [%]
H (Mes)	1,9-Dibromnonan	11	49
H (Tos)	– " –	11	32
CH <sub>3</sub> (Mes)	1,7-Dibromheptan	9	8
CH <sub>3</sub> (Mes)	1,8-Dibromoctan	10	56
CH <sub>3</sub> (Mes)	1,9-Dibromnonan	11	76
CH <sub>3</sub> (Mes)	1,10-Dibromdecan	12	79
CH <sub>3</sub> (Mes)	1,11-Dibromundecan	13	48
OCH <sub>3</sub> (Tos)	1,9-Dibromnonan	11	30
F (Tos)	– " –	11	45
Cl (Tos)	– " –	11	38
Br (Tos)	– " –	11	35
CF <sub>3</sub> (Tos)	– " –	11	23
NO <sub>2</sub> (Tos)	– " –	11	27

Mes:  $-SO_2CH_3$ , Tos =  $-SO_2-p-C_6H_4-CH_3$

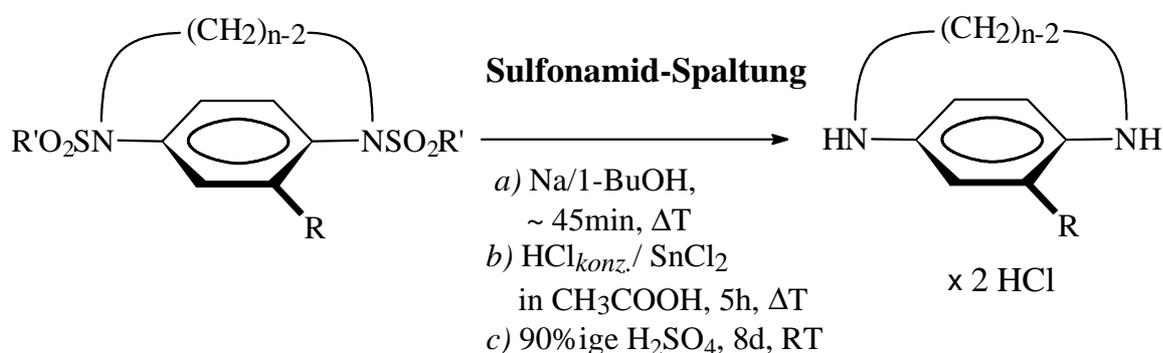
**Tab. 3:** Übersicht zu den Ausbeuten bei den Cyclisierungsreaktionen.

Anhand der Daten ist ersichtlich, daß die Umsetzungen der sterisch weniger gehinderten *N,N'*-dimesylierten *p*-Phenylendiamine gegenüber den tosylierten Analoga mit 1, $\omega$ -Dibromalkanen gleicher Länge deutlich höhere Ausbeuten liefern.

Die Art des verwendeten Sulfonamids entschied sich an der Stabilität des Kernsubstituenten bei der Schutzgruppenabspaltung. Die *N*-Mesylierung erwies sich in diesem Zusammenhang nur bei Derivaten mit relativ inerten Substituenten als geeignet (R= H und CH<sub>3</sub>).

Die Serie der *N,N'*-dimesylierten 2'-Methyl-1,*n*-diazan[*n*]paracyclophane zeigt hinsichtlich der Ausbeute ein Maximum bei elf- und zwölfgliedrigen Verbrückungen. Mit abnehmender Brückenlänge erschwert sich der Ringschluß zunehmend und gelingt mit dem 1,7-Dibromheptan (*n* = 9) nur noch spärlich. Über Henkel mittlerer Länge hinaus (*n* > 12) verringert sich das Ergebnis ebenfalls, da mit zunehmender Kettenlänge Entropie-Effekte wirksam werden, die dem Zusammentreffen der reaktiven Enden im offenkettigen Intermediat entgegenwirken.

Die Spaltung der Sulfonamidgruppen, welche zu den stabilsten Aminoschutzgruppen gehören [127], gelingt nur unter scharfen Reaktionsbedingungen (Abb. 53). Bei der Abspaltung wurden in Abhängigkeit von der Stabilität des Kernsubstituenten R drei verschiedene Varianten angewandt (Tab. 4).



**Abb. 53:** Entschützung der Diaza[*n*]paracyclophane.

Variante der Spaltung	Substituent R (Sulfonamid)
a) Na / 1-BuOH	H, CH <sub>3</sub> (Mes), OCH <sub>3</sub> (Tos)
b) HCl <sub>konz.</sub> / SnCl <sub>2</sub> / in CH <sub>3</sub> OOH	F, Cl, Br, CF <sub>3</sub> (Tos)
c) 90%ige H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	NO <sub>2</sub> (Tos)

**Tab. 4:** Alternative Verfahren zur Sulfonamidspaltung.

Die Variante *a*) beschreibt die reduktive Spaltung der Schwefel-Stickstoff-Bindung unter alkalischen Bedingungen. Die Reduktion erfolgt hierbei durch *nascierenden* Wasserstoff, der beim Eintragen kleiner Stücke elementaren Natriums in die siedende Lösung des *N,N'*-Disulfonamids in 1-Butanol entsteht. Neben dem freien Diazaparacyclophan als Produkt werden je nach Art des Sulfonamids das flüchtige Methylmercaptan oder Thio-kresol als Nebenprodukte erzeugt. Die Reaktion gelingt innerhalb einer Zeitspanne von etwa 45 min, beschränkt sich aber auf Ausgangsstoffe, die sich nicht weiter mit dem metallischen Natrium umsetzen.

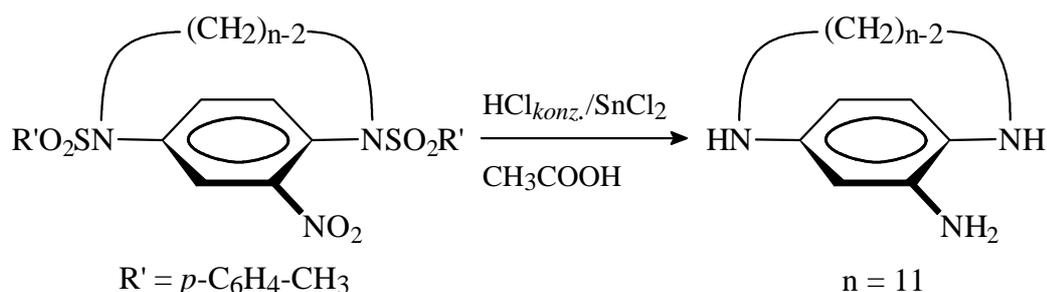
Die halogenierten *N,N'*-Disulfonamide wurden daher nach Variante *b*) deblockiert. Auch in diesem Fall handelt es sich um eine reduktive Spaltung jedoch mit Zinn(II)chlorid und Salzsäure in Eisessig, die ein mehrstündiges Kochen unter Rückfluß erfordert. Im Rahmen der Umsetzung erzeugtes Thiokresol fällt beim Erkalten der Reaktionsmischung größtenteils aus und kann vor dem Beginn der wäßrigen Aufarbeitung abfiltriert werden.

Die Freisetzung des 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophans gelang schließlich durch Hydrolyse des entsprechenden Sulfonamids im stark schwefelsauren Medium bei Raumtemperatur (Variante *c*)) und erfordert eine Reaktionszeit von über einer Woche.

Die relativ gute Löslichkeit der freien Diazaparacyclophane in wäßrigen Medien begrenzt deren Extrahierbarkeit mit organischen Lösungsmitteln bei der naßchemischen Aufarbeitung, wodurch es zu größeren Substanzverlusten kam.

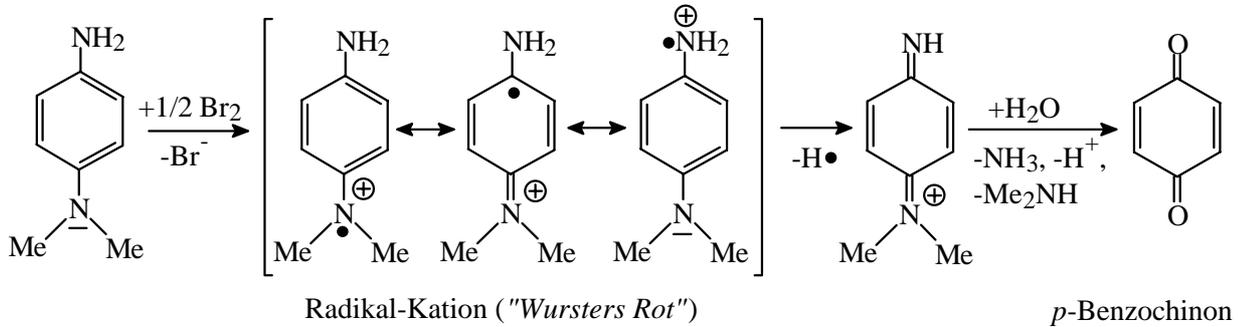
Analog den *o*- und *p*-Hydrochinonen sowie Aminophenolen lassen sich auch *p*-Phenylen-diamine leicht durch Luftsauerstoff oxidieren [128]. Um dem zu begegnen, wurden die Zielverbindungen direkt im Anschluß an ihre Entschützung als Dihydrochloride auskristallisiert, in dieser Form charakterisiert und unter Schutzgasatmosphäre verwahrt. Die hiernach erzielten Ausbeuten an Diazaparacyclophan-dihydrochloriden bewegen sich daher nur im Bereich um 20%.

Mit einer schnellen Autoxidation begründet sich vermutlich auch die fehlgeschlagene Herstellung des 2'-Amino-1,11-diaza[11]paracyclophans aus der entsprechenden Nitro-Verbindung (Abb. 54). Im Zuge der reduktiven Abspaltung der Sulfonsäurereste sollte ebenfalls die Nitrofunktion reduziert werden. Im Rahmen der wäßrig-alkalischen Aufarbeitung des Ansatzes trat jedoch eine rasche Zersetzung der freien Aminoverbindung unter rotbrauner Verfärbung sowie Bildung eines wasserunlöslichen Niederschlags ein.



**Abb. 54:** Fehlgeschlagene Herstellung von 2'-Amino-1,11-diaza[11]paracyclophan.

Die leichte Oxidierbarkeit von *p*-Phenylendiaminen läßt sich am Beispiel des *p*-Amino-*N,N*-dimethylanilins nachvollziehen, dessen Oxidation mit Brom zum sogenannten „Wursters Rot“ [129] führt:



**Abb. 55:** Oxidation von *p*-Amino-*N,N*-dimethylanilin und Skizzierung der Folgeprodukte.

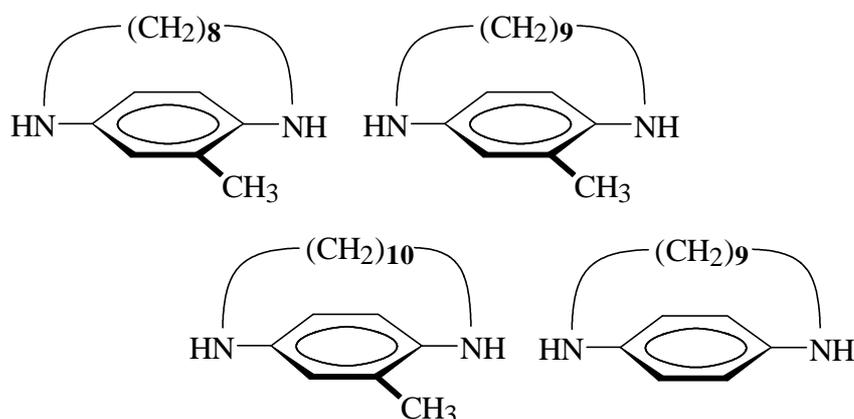
Der namensgebende Farbeffekt beruht hierbei auf der Bildung eines durch Mesomerie stabilisierten Radikal-Kations. Bei weiterer Oxidation entsteht daraus ein Chinon-Immonium-Salz, welches in wäßrigen Medien sehr schnell zum *p*-Benzochinon hydrolysiert.

Im Rahmen der folgenden elektrophoretischen Untersuchungen zeigten alle wäßrigen Lösungen der Diazaparacyclophane nach kurzer Zeit eine schwach rosa oder violette Färbung und konnten nur einen Meßtag lang verwendet werden. Durch Begasen mit Helium ließen sich die Lösungen der Proben gegen die Autoxidation stabilisieren.

### 3. Analytik der Diazaparacyclophane

#### 3.1 Ausgangssituation

Mit Vollendung der ersten Synthesesequenz stand eine Auswahl von vier Diazaparacyclophanen zur Verfügung, die sich in ihren optischen Eigenschaften unterscheiden sollten (Abb. 56). In Anlehnung an das Verhalten homologer Dioxaparacyclophane wurde erwartet, daß die beiden Vertreter in der oberen Reihe über eine konfigurative Stabilität verfügen, die eine Enantiomerenanalytik bei Raumtemperatur zuläßt. Im Gegensatz dazu sollten die beiden darunter gezeigten Vergleichssubstanzen zum einen in Anbetracht der weiten zwölfgliedrigen Überbrückung und zum anderen aufgrund des fehlenden Kernsubstituenten keine Chiralität aufzeigen.



**Abb. 56:** Erste Serie an synthetisierten Diazaparacyclophanen mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften.

Bei der angestrebten Untersuchung der planar-chiralen Diazaparacyclophane konnte in keiner Weise auf bereits beschriebene chromatographische oder elektrophoretische Applikationen zurückgegriffen werden. Die Analytik der hergestellten Verbindungen wurde daher von Grund auf entwickelt.

Als zweibasige, sekundäre Diamine erweisen sich die Diazacyclophane in ihren chemischen Eigenschaften als deutlich polarer als ihre carbocyclischen und oxygenierten Analoga, welche als reine Kohlenwasserstoffe sowie Ether des Hydrochinons eine ausreichende gaschromatographische Flüchtigkeit aufzeigen. Die Isolierung der Zielverbindungen in Form ihrer Dihydrochloride und die damit verbundene gute Löslichkeit in wäßrigen Medien legte eine Untersuchung der Substanzen durch die enantioselektive Kapillarelektrophorese nahe. Ebenso erschien die Flüssigkeitschromatographie im „reversed-phase“-Modus als Analysemethode geeignet, jedoch unter der Einschränkung einer geringen Auswahl an chiralen stationären Phasen.

## 3.2 Enantiomerenanalytik der Diazaparacyclophane

### 3.2.1 *Enantioselektive Kapillarelektrophorese*

Als ionisierbare Diamine sind die Diazaparacyclophane unter sauren Bedingungen im elektrischen Spannungsfeld elektrophoretisch mobil und lassen sich mit dem aromatischen Kern als Chromophor im UV-Bereich detektieren.

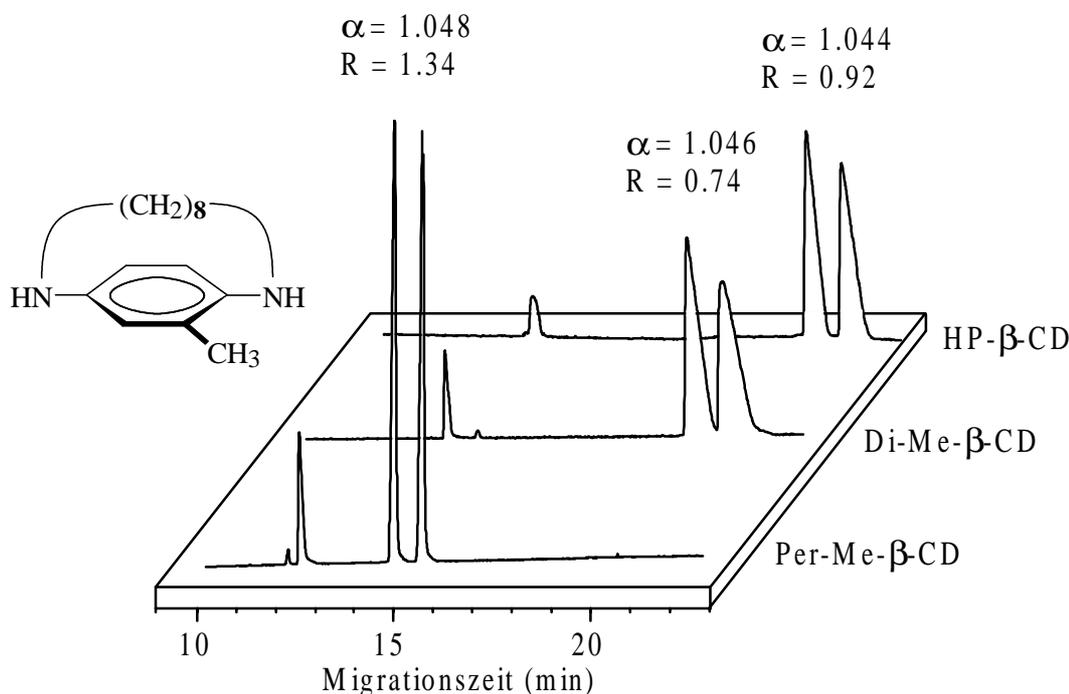
Für die Enantiomerenanalytik wurde das Verfahren der *Kapillarzonenelektrophorese* (CZE) unter Verwendung gelöster, neutraler Cyclodextrine als chirale Selektoren herangezogen. Um die Effizienz, der im sauren Medium durchzuführenden Trennungen zu steigern, wurde der kathodisch ausgerichtete EOF stets durch ein dynamisches Coating der Kapillaroberfläche unterdrückt. Die Kapillare wurde hierzu regelmäßig vor einer Messung mit einer 0.1%igen (w/w) wäßrigen Lösung von Hydroxyethylcellulose konditioniert. Bei unterdrückter Pufferströmung durchwandern die Enantiomere den unbewegten Puffer und erfahren über die Komplexbildung mit dem Selektor unterschiedliche Mobilitäten. Dabei ist es jedoch nicht zwingend, die gesamte Trennstrecke mit Puffer zu befüllen, der den chiralen Selektor enthält.

Als Hintergrundelektrolyten dienten Phosphat-Puffer mit unterschiedlichen pH-Werten in Konzentrationen von 30 und 50 mM/L. Die Proben an Diazaparacyclophanen wurden in Konzentrationen von etwa 0.5 bis 2 mg/mL im jeweils verwendeten Puffer gelöst und hydrostatisch durch Anheben des Probenhalters injiziert.

Die Variation entscheidender Trennparameter, wie dem pH-Wert des Puffers (pH 2.4 bis 5.0), der Meßspannung (+10 bis +25 kV), der Art und Konzentration des Cyclodextrins als Pufferadditiv und der Länge der selektorhaltigen Pufferzone, erbrachten erstmals Enantiomeren-Trennungen von planar-chiralen Paracyclophanen durch Kapillarzonenelektrophorese.

Die ersten Trennungen gelangen am konfigurationsstabilen 2'-Methyl-1,10-diaza[10]paracyclophan unter mäßig sauren Bedingungen (pH 4.0) mit substituierten  $\beta$ -Cyclodextrin-Derivaten. Die nativen  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrine erbrachten jedoch keine Trennungen. Das Ergebnis der ersten Untersuchungsreihe ist in Abb. 57 dargestellt und verdeutlicht, daß mit dem vollständig methylierten  $\beta$ -Cyclodextrin (Per-Me- $\beta$ -CD) als Selektor hinsichtlich des Trennfaktors ( $\alpha$ ) und der Auflösung (R) das beste Ergebnis erzielt wurde. Die beiden anderen Cyclodextrinderivate, statistisch substituiertes Di-O-methyl- $\beta$ -Cyclodextrin (Di-Me- $\beta$ -CD, DS 1.8) und Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD, DS 0.9), ergaben Trennungen mit längeren Migrationszeiten und stark verbreiterten Peaks. Stärkere Wechselwirkungen zwischen Cyclodextrin und Analyt, in die vermutlich auch Wasserstoffbrückenbindungen über die freien OH-Gruppen eingeschlossen sind, gehen in diesen Fällen scheinbar auf Kosten der Selektivität. Mit dem permethylierten  $\beta$ -Cyclodextrin, welches eigens für die Untersuchung der Diazaparacyclophane hergestellt

wurde, fand sich ein nahezu universeller Selektor für die Auftrennung der meisten anderen Diazaparacyclophane.\*

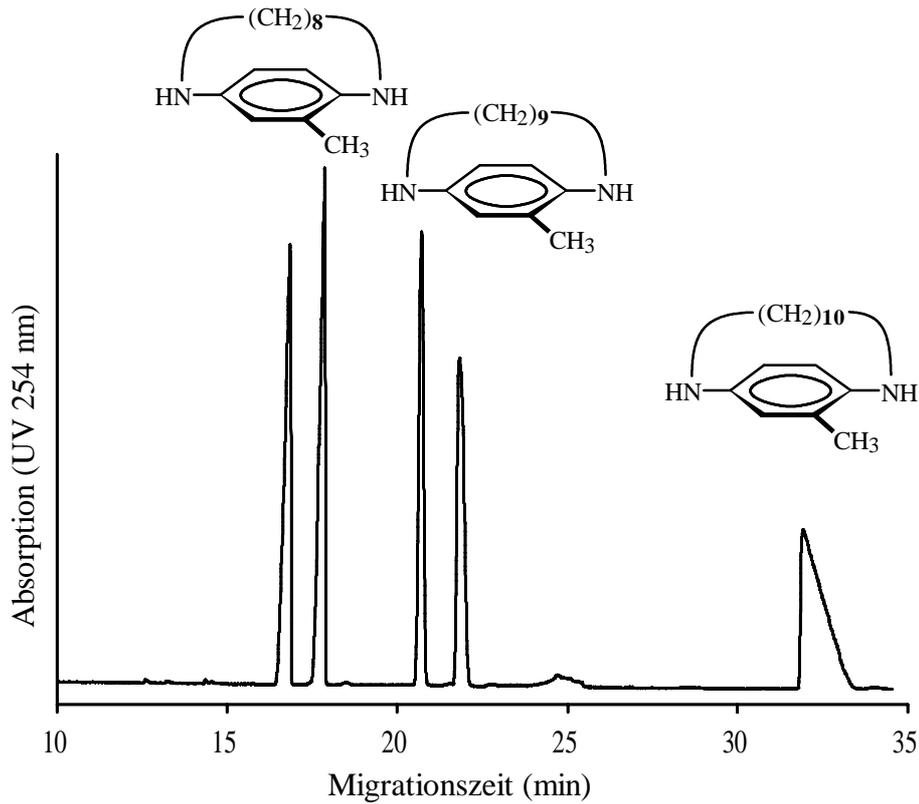


**Abb. 57:** Trennung von 2'-Methyl-1,10-diaza[10]paracyclophan an verschiedenen  $\beta$ -Cyclodextrinen bei partieller Befüllung der Trennstrecke (40 cm) mit selektorhaltigem Puffer. *Bedingungen:* Kapillare 50/70 cm (I/L), I.D 75  $\mu$ m,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer 50 mM/L, pH 4.0, 20 kV, 20°C, UV 254 nm, Coating(HEC), 40 cm cyclodextrinhaltiger Puffer (30 mM/L).

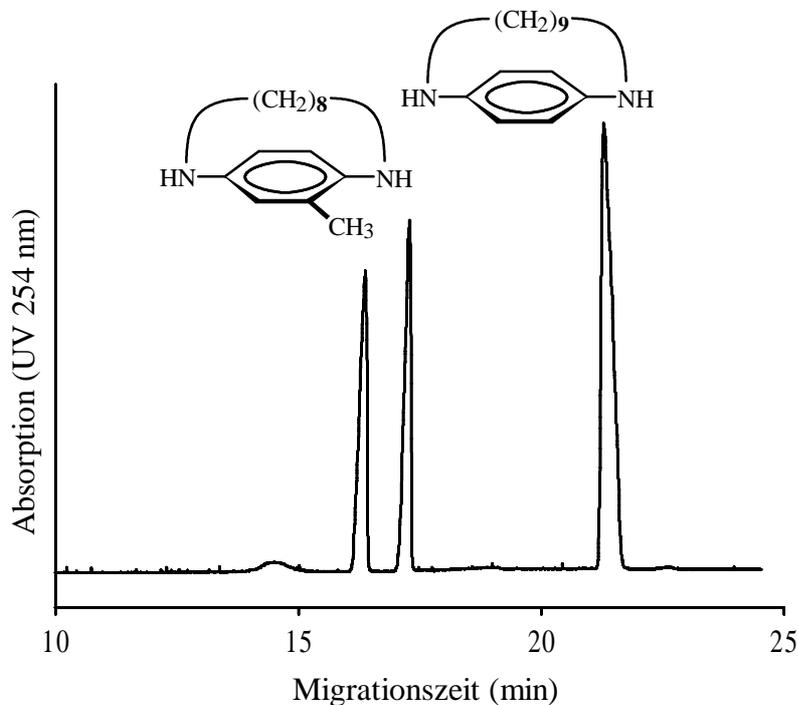
In Abb. 58 ist die Auftrennung einer Serie an unterschiedlich lang verbrückten 2'-Methyl-1,n-diaza[n]paracyclophanen ( $n = 10, 11, 12$ ) dargestellt. Die analytischen Racemat-spaltungen der beiden Vertreter mit zeh- und elfgliedrigen Henkeln belegen die anfangs geäußerten Vermutungen zur konfigurativen Stabilität dieser Cyclophane bei Raumtemperatur. Folgerichtig mißlingt die Auftrennung der Verbindung mit der weiten, zwölfgliedrigen Brücke, die in der zu niedrigen Rotationsbarriere begründet ist.

In einer weiteren Messung wurde ein planar-chirales Derivat einem achiralen Vertreter gegenübergestellt (Abb. 59). Über die Aufspaltung des chiralen Cyclophans hinaus ist die Stofftrennung an sich bemerkenswert. Die beiden betrachteten Analyten stellen Konstitutionsisomere mit gleicher Summenformel,  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2$ , dar, deren elektrophoretische Auftrennung in Abwesenheit des Cyclodextrins mißlingt.

\*Zur Herstellung methylierter Cyclodextrine sei auf den Experimentellen Teil, Kapitel VII., verwiesen.



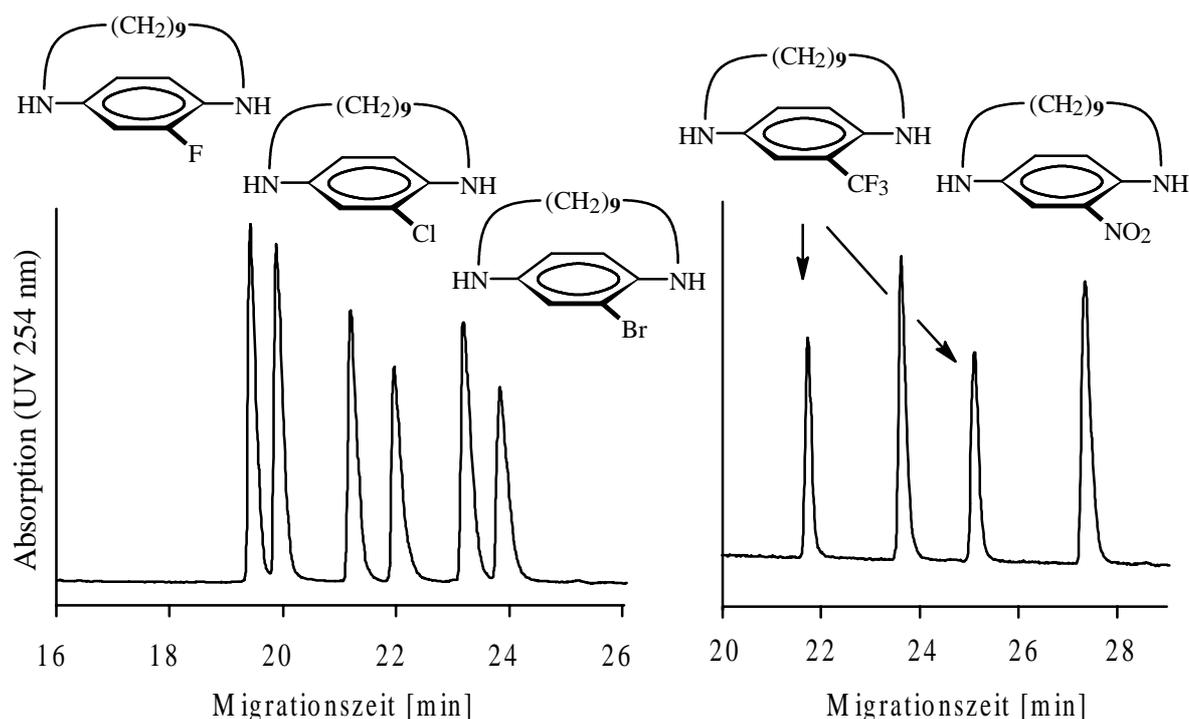
**Abb. 58:** Auftrennung der Serie an 2'-Methyl-1,n-diaza[n]paracyclophanen ( $n = 10-12$ ).  
 Bedingungen: Kapillare 50/70 cm (I/L), I.D. 75  $\mu\text{m}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer 50 mM/L, pH 4.0, 20 kV, 20°C, UV 254 nm, Coating(HEC), 30 mM/L Per-Me- $\beta$ -CD-Zusatz (40 cm Zone).



**Abb. 59:** Gegenüberstellung eines chiralen und eines achiralen Diazaparacyclophanen.  
 Bedingungen: Kapillare 50/70 cm (I/L), I.D. 75  $\mu\text{m}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer 50 mM/L, pH 4.0, 20 kV, 20°C, UV 254 nm, Coating(HEC), 30 mM/L Per-Me- $\beta$ -CD-Zusatz (40 cm Zone).

Mit Vollendung der Synthese weiterer elfgliedrig überbrückter, planar-chiraler Diaza-paracyclophane konnten diese in die analytischen Arbeiten mit einbezogen werden. Für die nachfolgenden Racemisierungs-Experimente wurde die Auftrennung der Enantiomere jeweils in der Weise optimiert, um größtmögliche Trennfaktoren zu erbringen.

An den Derivaten mit Fluor-, Chlor-, Brom-, Nitro- und Trifluormethyl-Substituenten gelangen quantitative Racematspaltungen unter Verwendung von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin und dem, um eine Glucoseeinheit größeren, permethylierten  $\gamma$ -Cyclodextrin (Per-Me- $\gamma$ -CD). Mit permethyliertem  $\alpha$ -Cyclodextrin, dem dritten Derivat in der Reihe der vollständig methylierten Cyclodextrine, konnten jedoch keine Trennungen erzielt werden. In allen Fällen wurde eine relativ hohe Konzentration an Cyclodextrin von 30 mM/L eingesetzt. Bis auf das Brom-Derivat wurden die größeren Trennfaktoren und Peakauflösungen in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin als Selektor erhalten. Abb. 60 zeigt Auftrennungen an den genannten Cyclophanen.



**Abb. 60:** Auftrennung der halogenierten 1,11-Diaza[11]paracyclophane mit Per-Me- $\gamma$ -Cyclodextrin (links). Beim 2'-Nitro- und 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan wurden mit Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin die höchsten Auflösungen von  $R = 3.80$  und  $4.59$  erzielt (rechts).

*Bedingungen:* Kapillare 50/70 cm (I/L), I.D. 75  $\mu$ m,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer 50 mM/L, pH 3.5, 20 kV, 20°C, UV 254 nm, Coating(HEC), Cyclodextrin (30 mM/L) entlang der gesamten Trennstrecke (50 cm).

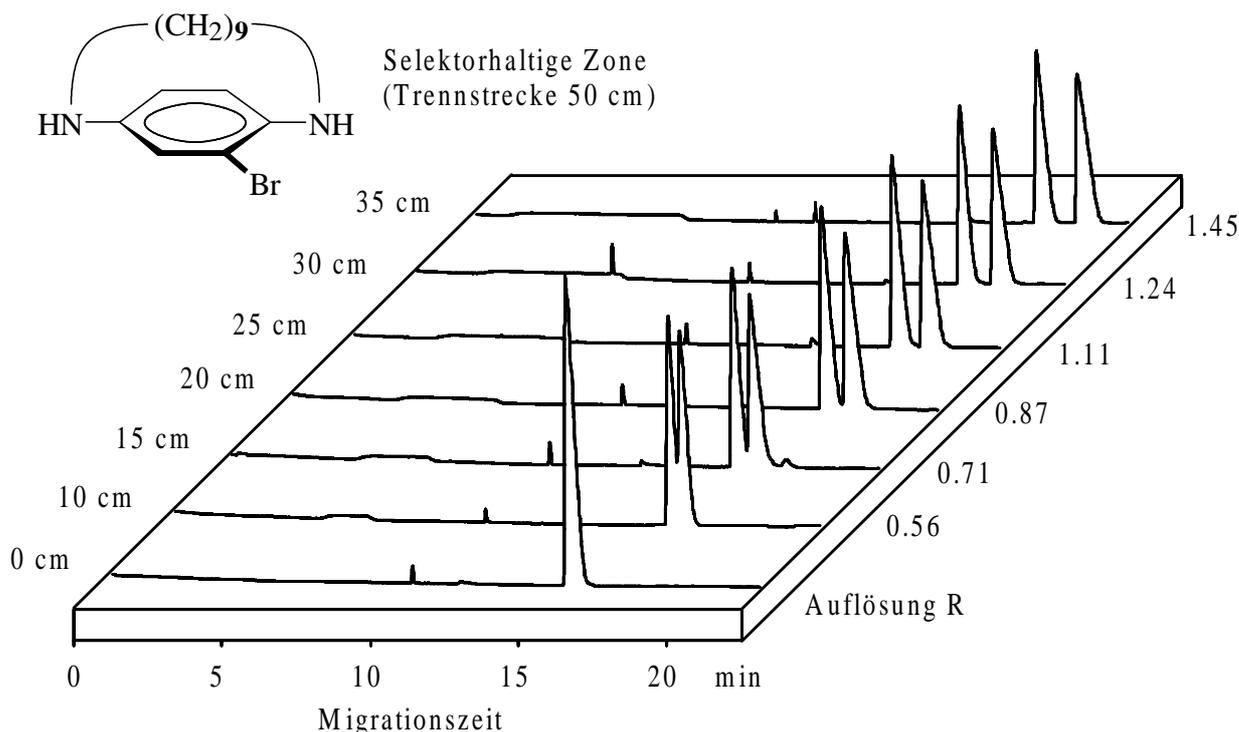
Die individuelle Anpassung der Meßbedingungen erbrachte sehr hohe Peakaufösungen, wie an den Daten in Tab. 5 zu ersehen ist. Die Trennungen konnten durch Erhöhung des pH-Wertes sowie teilweise durch Reduzierung der Meßspannung verbessert werden. Durch die damit verbundene Verringerung der Migrationsgeschwindigkeit erhöht sich die Verweilzeit der Analyten im chiralen Medium, wodurch der Selektionsmechanismus gefördert wird.

Eine Ausnahme bildete das 2'-Methoxy-1,11-diaza[11]paracyclophan. An dieser Verbindung konnte keine Enantiomerentrennung erzielt werden. Trotz Verwendung diverser Cyclodextrine in verschiedenen Konzentrationen und unter Variation des Puffers hinsichtlich seines pH-Wertes gelang nicht einmal eine Antrennung der Enantiomere.

Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	pH	Cyclodextrin (30mM/L) Trennstrecke/partielle Befüllung [cm]	Spannung [kV]	$\alpha$ -Wert	Auflösung R
CH <sub>3</sub>	3.5	Per-Me- $\beta$ , 50/50	20.0	1.056	1.90
	3.5	Per-Me- $\beta$ , 50/50	18.0	1.059	2.05
	4.0	Per-Me- $\beta$ , 50/40	15.0	1.056	2.41
	4.0	Per-Me- $\beta$ , 50/50	12.5	1.061	2.62
OCH <sub>3</sub>	2.4- 4.5	diverse Cyclodextrine	15-20	-	-
F	3.5	Per-Me- $\beta$ , 50/50	20.0	1.130	3.20
	3.5	Per-Me- $\gamma$ , 50/30	20.0	1.024	0.51
Cl	2.4	Per-Me- $\beta$ , 50/30	20.0	1.066	1.24
	2.4	Per-Me- $\gamma$ , 50/30	20.0	1.061	1.41
	3.5	Per-Me- $\beta$ , 50/50	20.0	1.093	3.28
	3.5	Per-Me- $\gamma$ , 50/50	20.0	1.096	2.85
	3.5	Per-Me- $\beta$ , 50/50	20.0	1.093	3.28
Br	2.4	Per-Me- $\beta$ , 50/30	20.0	1.031	0.59
	2.4	Per-Me- $\gamma$ , 50/30	20.0	1.057	1.37
	3.5	Per-Me- $\beta$ , 50/50	18.0	1.027	0.73
	3.5	Per-Me- $\gamma$ , 50/50	15.0	1.106	2.65
CF <sub>3</sub>	3.5	Per-Me- $\beta$ , 55/55	20.0	1.155	4.59
	3.5	Per-Me- $\gamma$ , 55/55	20.0	1.044	1.16
NO <sub>2</sub>	3.5	Per-Me- $\beta$ , 55/55	20.0	1.158	3.80
	3.5	Per-Me- $\gamma$ , 55/55	20.0	1.070	1.74

**Tab. 5:** Übersicht zur Enantiomerentrennung von substituierten Diaza[11]paracyclophanen mit vollständig methylierten Cyclodextrinen unter Variation der Spannung sowie des pH-Wertes des Trennmediums.

Durch die partielle Befüllung der Kapillare mit einer selektorhaltigen Pufferzone läßt sich die Länge der effektiven Trennstrecke bzw. pseudostationären Phase variieren. Die Meßreihe in Abb. 61 zeigt den Anstieg der Peakauflösung  $R$  mit zunehmender Länge der cyclodextrinhaltigen Zone. Unter den gewählten Bedingungen gelang bereits bei halber Befüllung der Trennstrecke mit chiral ausgelegtem Puffer (Per-Me- $\gamma$ -CD) eine vollständige Grundlinientrennung ( $R = 1.11$ ) der Enantiomere des 2'-Brom-1,11-diaza[11]-paracyclophans.



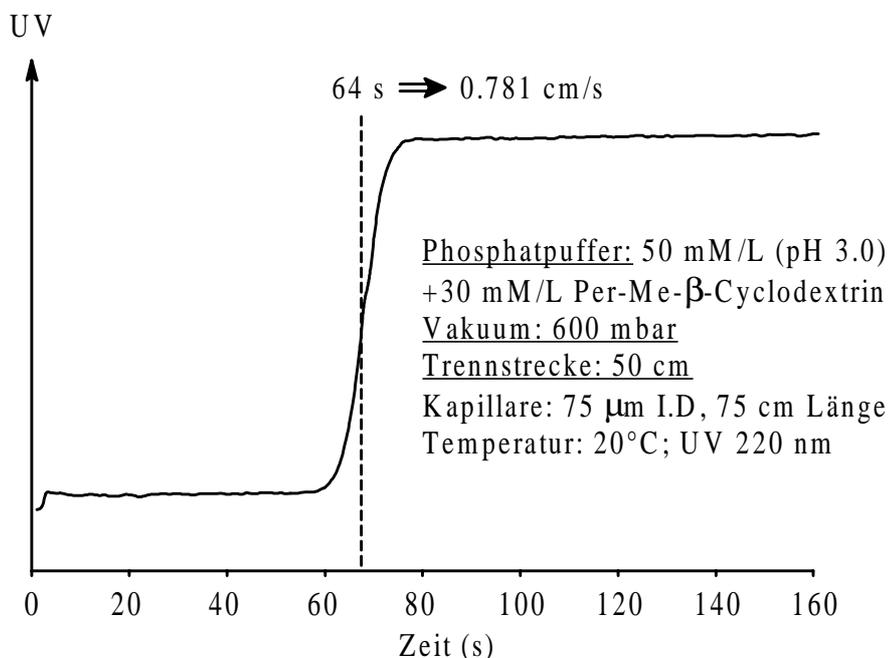
**Abb. 61:** Auftrennung von 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan bei partieller Befüllung der Trennstrecke mit selektorhaltigen Pufferzonen.

*Bedingungen:* Kapillare 50/70 cm (l/L), 75  $\mu$ m I.D., 20 kV, 20°C, UV 254 nm, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 3.5, hydrost. Injektion, Coating, 30 mM/L Per-Me- $\gamma$ -CD.

Durch Variation der Länge der selektorhaltigen Pufferzone läßt sich somit die Mindeststrecke ermitteln, die für eine quantitative Trennung erforderlich ist. Im Rahmen von Racemisierungs-Experimenten wird danach der Zeitpunkt festgelegt, an dem der elektrophoretische Lauf unterbrochen werden kann, um die örtlich getrennten Enantiomere zu racemisieren. Aus der maximal erzielbaren Auflösung wird ersichtlich, ob eine abschließende Auftrennung der abgereicherten und der neu entstandenen Konzentrationen an Enantiomeren nach der Racemisierung möglich ist.

Zur partiellen Befüllung der Kapillare mit Pufferzonen unterschiedlicher Zusammensetzung müssen die Strömungsgeschwindigkeiten der jeweiligen Lösungen beim Einsaugen unter konstantem Vakuum bekannt sein. Durch die Beimischung von Cyclodextrinen zum Grundelektrolyten erhöht sich dessen Viskosität, wodurch sich die Fließgeschwindigkeit reduziert. Durch Aufnahme des Strömungsvorgangs, läßt sich die Zeitspanne ermitteln, in

der sich eine Lösung entlang der Trennstrecke vom Inlet bis zum Detektionsfenster bewegt. UV-inaktive Puffer werden durch Zusatz geringster Mengen an Dimethylsulfoxid oder Benzylalkohol zwecks UV-Detektion markiert. Bei bekannter Strömungsgeschwindigkeit lassen sich somit beliebig lange Pufferzonen in die Trennstrecke einbringen.



**Abb. 62:** Ermittlung der Strömungsgeschwindigkeit eines selektorhaltigen Puffers durch Einsaugen der Lösung bis zum Detektionsfenster.

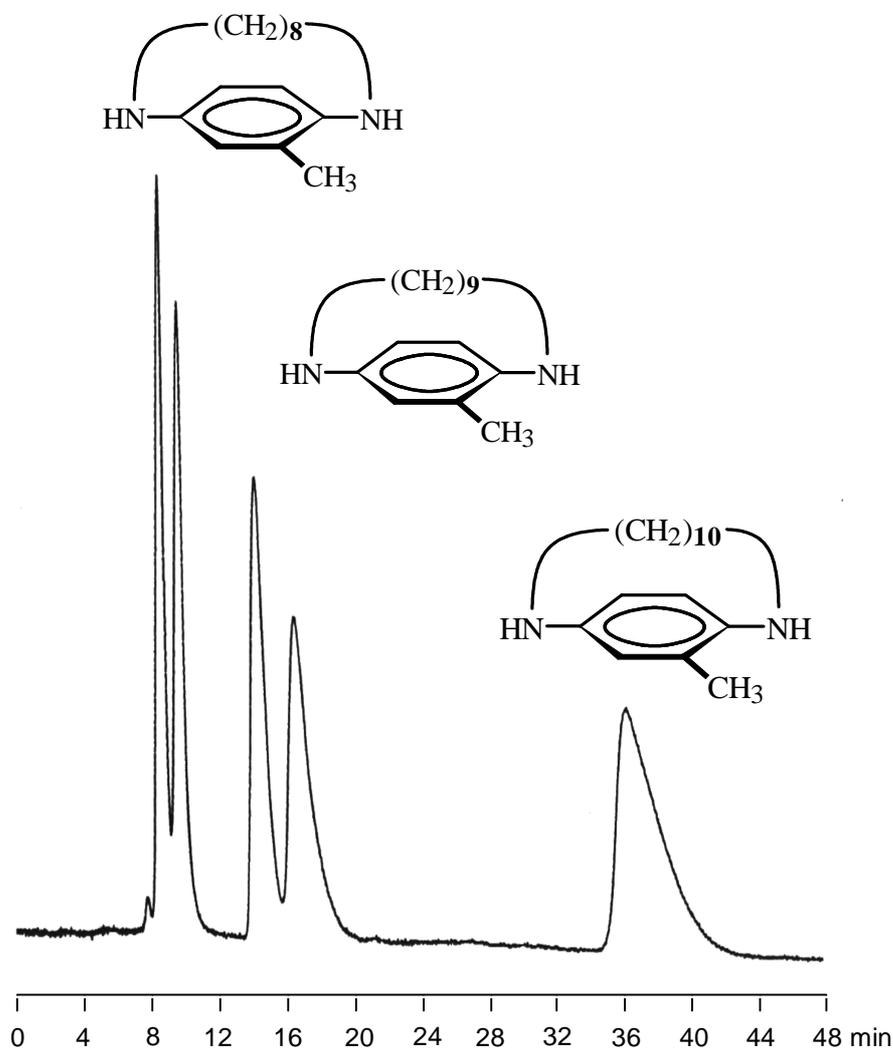
### 3.2.2 Enantioselektive HPLC

Parallel zu den elektrophoretischen Enantiomerentrennungen an den racemischen Diazaparacyclophanen wurde deren Auftrennung mittels Flüssigkeitschromatographie untersucht. Etwa im selben zeitlichen Rahmen, in dem die vorliegende Dissertation angefertigt wurde, produzierte *H. Dittmann* verschiedene chirale stationäre Phasen für die Kapillar-Flüssigkeitschromatographie [130]. Auf *Dittmann* geht unter anderen die Synthese und Immobilisierung von monofunktionalisierten  $\beta$ -Cyclodextrinderivaten mit unterschiedlichen Substitutionsmustern zurück, darunter auch das permethylierte  $\beta$ -Cyclodextrin, welches als Pufferadditiv bereits erfolgreich zur elektrophoretischen Auftrennung der Zielverbindungen eingesetzt wurde.

An einer stationären Phase bestehend aus 6'-Aminohexyl-per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin an Aldehyd-Kieselgel, konnte ebenfalls die Auftrennung der planar-chiralen Diazaparacyclophane durch Kapillar-HPLC unter „reversed-phase“-Bedingungen erzielt werden.

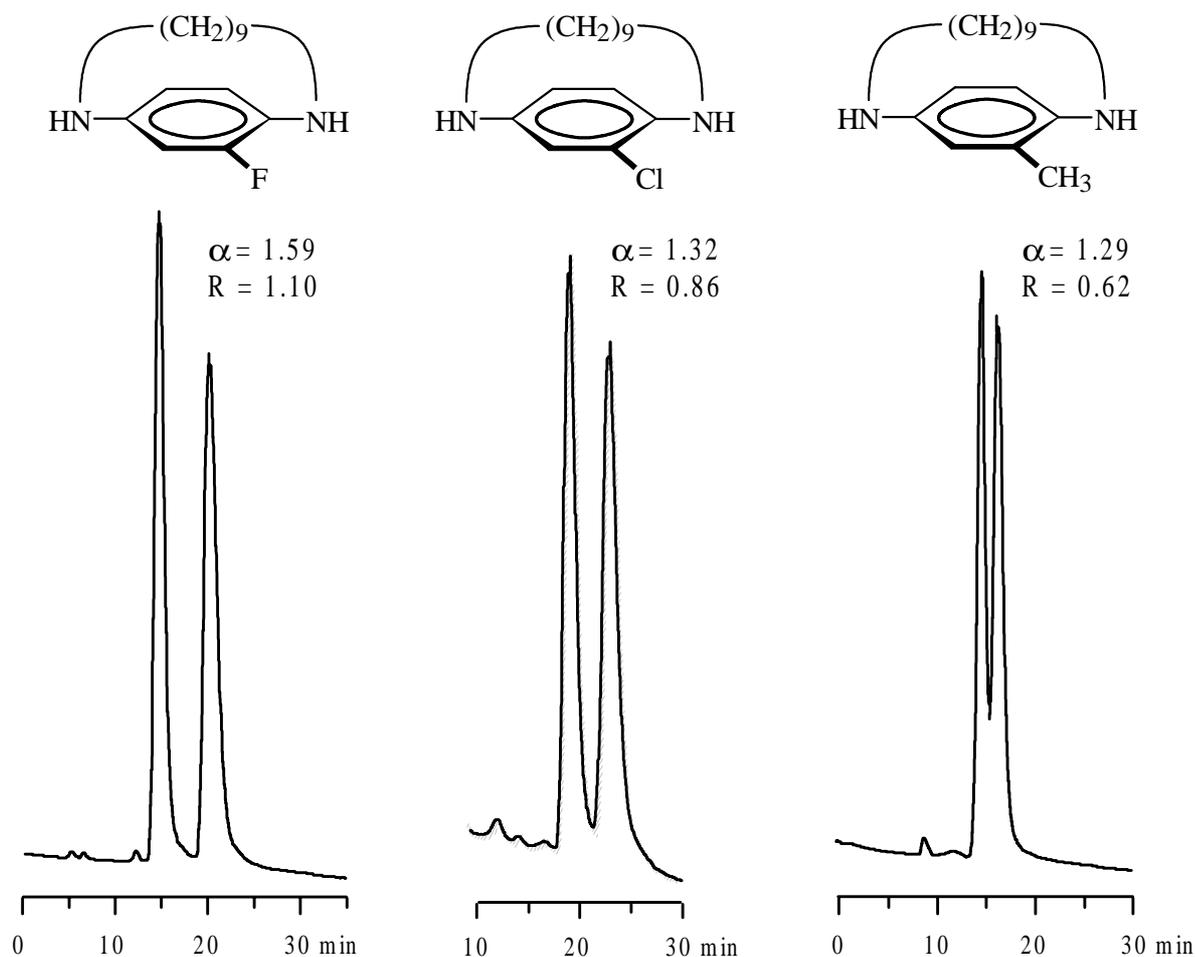
In Abb. 63 ist die Untersuchung der Serie von 2'-Methyl-1,n-diaza[n]paracyclophanen dargestellt, bei der analog zur CE-Trennung (vergl. Abb. 58) die Derivate mit zehn- und

elfgliedriger Überbrückung getrennt wurden. Am zwölfgliedrig verbrückten Homologen versagte die HPLC ebenso wie die CE aufgrund der geringen konformativen Stabilität des Analyten.



**Abb. 63:** Trennung von 2'-Methyl-1,n-diaza[n]paracyclophanen durch Kapillar-HPLC unter „reversed-phase“-Bedingungen. Kapillar-HPLC: 55 cm  $\times$  150  $\mu$ m, 6'-Aminohexyl-per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin an Aldehyd-Kieselgel (5  $\mu$ m),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer (100 mM/L, pH 4.0) 95%, Acetonitril 5%, Injektion: 200 nl, Druck: 250 bar, UV 220 nm.

Weitere Enantiomerentrennungen gelangen mit 6'-Carboxypentyl-2,3-di-Me- $\beta$ -Cyclodextrin, immobilisiert an Aminopropyl-Kieselgel, wie in Abb. 64 dargestellt ist [18 b)]. Die mittels „reversed-phase“-HPLC erzielten Trennungen unter Verwendung von partiell und vollständig methylierten  $\beta$ -Cyclodextrinderivaten zeigen die Parallelen zu den elektrophoretischen Trennungen auf. In beiden Systemen stellt die unterschiedliche Verteilung der beiden Enantiomere zwischen der hydrophoben Cavität des Selektors und der freien Lösung die Grundlage für den Trennmechanismus dar.



**Abb. 64:** Auftrennung verschieden substituierter 1,11-Diaza[11]paracyclophane durch Kapillar-HPLC an 2,3-Di-Me- $\beta$ -Cyclodextrin. Kapillar-HPLC: 75 cm  $\times$  150  $\mu$ m), 6'-Carboxypentyl-2,3-di-Me- $\beta$ -Cyclodextrin an Aminopropyl-Kieselgel (5  $\mu$ m),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer (100 mM/L, pH 4.0) 95%, Acetonitril 5%, Injektion: 200 nl, Druck: 350 bar, UV 210 nm.

Den dargestellten Beispielen ist zu entnehmen, daß die chromatographischen Trennungen gegenüber den elektrophoretischen deutlich geringere Peakauflösungen R hervorbringen. Nur im Fall des 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophans gelangen vollständige Grundlinientrennungen mit  $R > 1$ .

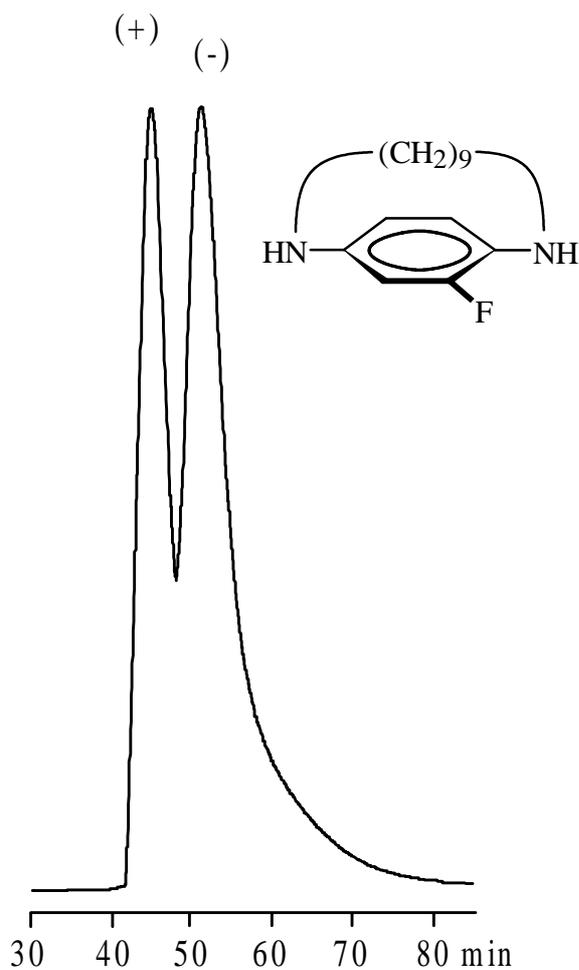
Als Ursache hierfür sind die weniger ausgeprägten Diffusionsphänomene in der CE zu nennen, da Wechselwirkungen mit der reinen stationären Phase fehlen. Zudem erlaubt die Elektrophorese die Anwendung höherer Konzentrationen an chiraalem Selektor, womit sich die Effizienz von Trennungen auch entlang kurzer Trennstrecken steigern läßt.

Beim Übergang von der Kapillar- auf die konventionelle analytische HPLC nahm die Qualität der Trennungen weiterhin ab. Dennoch konnte am 2'-Fluor-1,11-diaza[11]-paracyclophan eine präparative Enantiomerenanreicherung erzielt werden. Unter Verwendung einer halbpräparativen Säule mit 6'-Epoxyoctyl-per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin belegter stationärer Phase konnten angereicherte Proben beider Enantiomere isoliert werden. Die partielle Racematspaltung erfolgte hierbei durch getrenntes Auffangen des Eluenten (Wasser-Methanol, 80:20), wobei der Fraktionswechsel am Minimum zwischen den beiden Peaks vorgenommen wurde (Abb. 65).

Die Vorzeichen der Drehwerte wurden bereits während der Trennungen mit einem hinter dem UV-Detektor angeschlossenen Polarimeter unter Verwendung einer Durchflußküvette ermittelt. Vom (+)-Enantiomer konnten 3 mg Substanz isoliert werden, wobei der ee elektrophoretisch zu 79% bestimmt wurde. Das (-)-Enantiomer wurde in einer Menge von 4 mg erhalten und wies einen ee von 51% auf. Beide Proben dienten, wie später erläutert wird, zur externen Racemisierung unter verschiedenen Bedingungen, wodurch ein Vergleich mit den Racemisierungen durch diskontinuierliche Kapillarelektrophorese möglich wurde.

**Abb. 65:** Präparative Racematspaltung von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan.

HPLC: Säule  $250 \times 8$  mm, 6'-Epoxyoctyl-per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin an Kieselgel ( $5 \mu\text{m}$ ), Eluent:  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (80:20), Fluß:  $0.80 \text{ mL}/\text{min}$ , Druck:  $173 \text{ bar}$ , Probenkonzentration:  $12 \text{ mg}/\text{mL}$ , Injektion:  $50 \mu\text{L}$ , UV:  $254 \text{ nm}$ .



### 3.3 Rotationsbarrieren der Diazaparacyclophane

#### 3.3.1 Überblick

Die stereodynamischen Untersuchungen der Diazaparacyclophane wurden in zwei Untersuchungsreihen unter Anwendung der diskontinuierlichen Kapillarzonenlektrophorese vorgenommen. Die Racemisierungen erfolgten dabei sowohl in Gegenwart des chiralen Selektors als auch in dessen Abwesenheit.

An ausgewählten Analyten wurden die Studien durch Experimente bei verschiedenen pH-Werten des Meßpuffers vertieft. Weitere Informationen zur Interpretation der Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen erbrachte die im Anschluß vorgenommene elektrophoretische Bestimmung der Dissoziationskonstanten bzw.  $pK_a$ -Werte der Analyten. Zum Vergleich mit den planar-chiralen Diazaparacyclophanen wurde das axial-chirale 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl mit in die Untersuchungen aufgenommen.

#### 3.3.2 Racemisierung in Gegenwart des chiralen Selektors

Die in Abschnitt 3.2.1 ausgearbeiteten Bedingungen zur kapillarelektrophoretischen Auftrennung der monosubstituierten 1,11-Diaza[11]paracyclophane dienten als Grundlage der ersten Untersuchungsreihe zur Bestimmung von Rotationsbarrieren durch DCZE. Die Racemisierungen wurden hierbei in Gegenwart des chiralen Selektors vorgenommen.

Mit Ausnahme des 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophans, welches bei pH 4.0 vermessen wurde, erfolgten die kinetischen Untersuchungen aller anderen Cyclophane in einem cyclodextrinhaltigen Phosphat-Puffer mit pH 3.5 und einer Konzentration von 50 mM/L. In Tab. 6 sind die Trennparameter für die einzelnen Analyten zusammengestellt.

Die konformative Stabilität der Cyclophane mit Methyl, Fluor, Brom und Chlor als Substituenten erwies sich als relativ hoch. Erst bei einer Temperatur von 95.5°C begannen die genannten Derivate unter den gewählten Bedingungen merklich zu invertieren.

Im Gegensatz dazu racemisierten das 2'-Trifluormethyl- und das 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan unter analogen Bedingungen vollständig innerhalb von weniger als zehn Minuten. Erst nach Absenkung der Reaktionstemperatur auf 75.5 bzw. 70.5°C verlangsamte sich die Geschwindigkeit der Umwandlung und konnte zeitlich verfolgt werden.

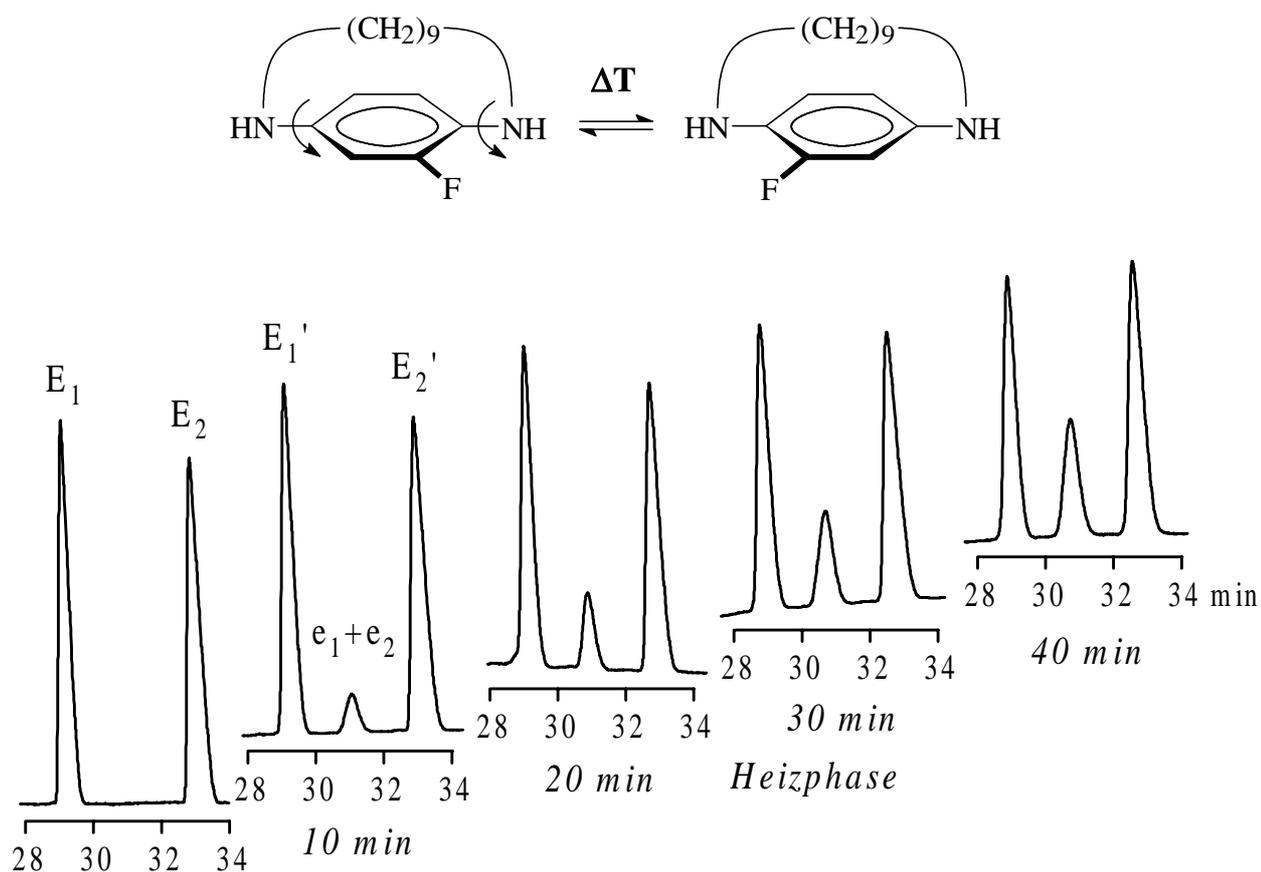
Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	pH	Cyclodextrin, (30 mM/L)	Spannung [kV]	$\alpha$ -Wert	Auflösung R
CH <sub>3</sub>	4.0	Per-Me- $\beta$ -CD	12.5	1.06	2.62
F	3.5	Per-Me- $\beta$ -CD	20.0	1.13	3.20
Cl	3.5	Per-Me- $\beta$ -CD	20.0	1.09	3.28
Cl	3.5	Per-Me- $\gamma$ -CD	20.0	1.10	2.85
Br	3.5	Per-Me- $\gamma$ -CD	15.0	1.11	2.65
CF <sub>3</sub>	3.5	Per-Me- $\beta$ -CD	20.0	1.16	4.59
NO <sub>2</sub>	3.5	Per-Me- $\beta$ -CD	20.0	1.16	3.80

**Tab. 6:** Übersicht zu den Trennparametern der Diazaparacyclophane bei der Ermittlung von Rotationsbarrieren unter Einfluß des chiralen Selektors.

Die Cyclophane mit Methyl-, Fluor-, Chlor- und Brom-Substituenten wurden aufgrund kleinerer Trennfaktoren und Peakaufösungen in der Mitte der Trennstrecke racemisiert (3-Peak-Experiment). Die Anteile an neu entstandenen Enantiomeren wurden in diesen Fällen „zusammengefahren“ und als Racemat-Peak detektiert (Abb. 66). Die Auswertung erfolgte über das relative Verhältnis der gemittelten Peakflächen der abgereicherten Komponenten ( $E_1'$  und  $E_2'$ ) zu der des Racemat-Peaks ( $e_1 + e_2$ ) nach Gl. (26).

Im Fall der Analyten mit Trifluormethyl- und Nitro-Substituenten, welche die größten Trennfaktoren erbrachten, bestand die Möglichkeit, die neu entstandenen Komponenten getrennt zu erfassen (Abb. 67). Die Unterbrechung der einleitenden Enantiomeren-trennung zwecks nachfolgender Racemisierung erfolgte dabei nachdem die Analyten etwa 2/3 der Trennstrecke zurückgelegt hatten. Die Komponenten wurden daher in der Reihenfolge  $E_1'$ ,  $e_2$ ,  $e_1$  und  $E_2'$  detektiert. Im Rahmen der separaten Auswertung der Messungen nach Gl. (25) wurde eine Korrektur der Peakflächen durch Normierung auf die Migrationszeiten vorgenommen, um dem überhöht aufgezeichneten Signal des langsamer wandernden Enantiomers Rechnung zu tragen.

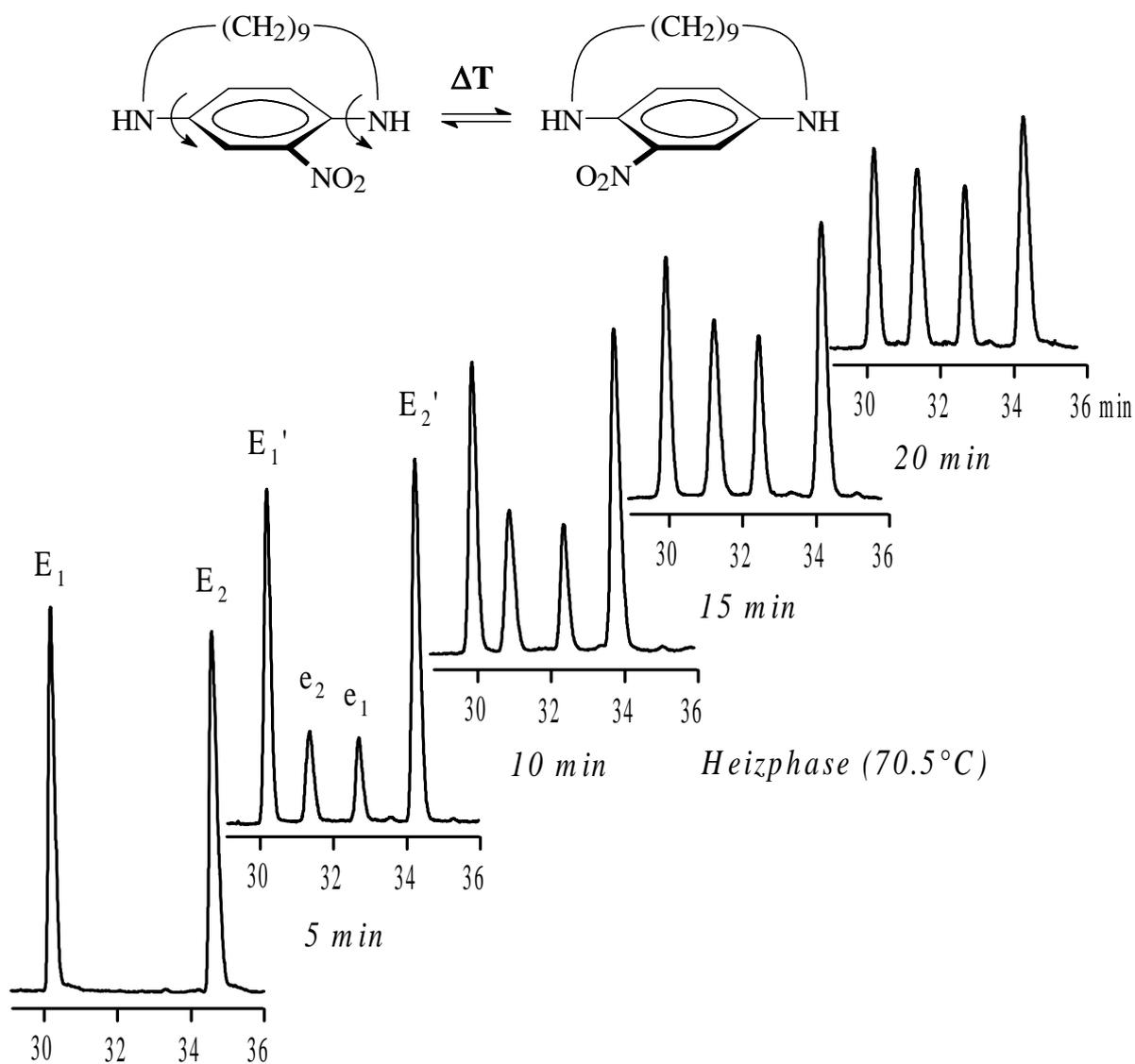
Abb. 66 zeigt am Beispiel des 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophans das Ergebnis der ersten Untersuchungsreihe. Mit zunehmender Reaktionszeit wächst der Racemat-Peak an (Mitte). Im Falle einer vollständigen Racemisierung würde sich ein relatives Verhältnis der Peaks von 1:2:1 einstellen. Dabei entstehen aus den anfänglichen Enantiomerkonzentrationen  $E_1$  und  $E_2$  jeweils 50% des anderen optischen Antipoden  $e_2$  und  $e_1$ .



**Abb. 66:** Elektropherogramme von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan nach verschiedenen langen Racemisierungszeiten bei 95.5°C im selektorhaltigen Puffer.

*Bedingungen:* Kapillare 50/70 cm (I/L), I.D. 75  $\mu$ m, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Puffer 50 mM/L, pH 3.5, 20 kV, 20°C, UV 254 nm, Coating(HEC), Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (30 mM/L) entlang der gesamten Trennstrecke (50 cm).

In Abb. 67 ist das Resultat der Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan graphisch dargestellt. Wie bereits angesprochen, wurden die Komponenten  $e_1$  und  $e_2$  getrennt erfaßt. Bei einer vollständigen Racemisierung ergibt sich danach ein Verhältnis der Peakflächen von 1:1:1:1. Abweichungen von diesem Verhältnis sind zu erwarten, sobald der chirale Selektor über diastereomere Wechselwirkungen im Zuge der Bildung von Einschlußkomplexen auf die Umwandlungsreaktion der Enantiomere Einfluß nimmt.



**Abb. 67:** Racemisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan bei 70.5°C im cyclodextrinhaltigen Trennmedium.

*Bedingungen:* Kapillare 55/75 cm (I/L), I.D. 75  $\mu$ m,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Puffer 50 mM/L, pH 3.5, 20 kV, 20°C, UV 254 nm, Coating (HEC), Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (30 mM/L) entlang der gesamten Trennstrecke (55 cm).

Die Rotationsbarrieren der ersten Untersuchungsreihe sind in Tab. 7 zusammengefaßt. Hieraus ist zu entnehmen, daß die Energiebarrieren der unterschiedlich substituierten Diazaparacyclophane unter den gewählten Bedingungen zwischen etwa 105 und 120 kJ mol<sup>-1</sup> variieren.

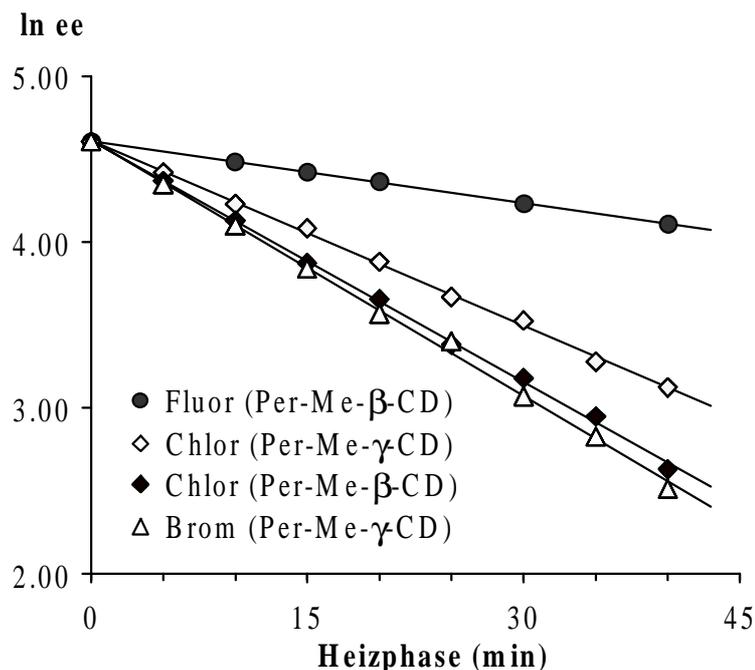
Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	Cyclodextrin (30 mM/L)	pH	Temperatur [°C]	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	S.D. [kJ mol <sup>-1</sup> ]
CH <sub>3</sub>	Per-Me- $\beta$ -CD	4.0	95.5	119.6	$\pm 0.4$
F	Per-Me- $\beta$ -CD	3.5	95.5	119.0	$\pm 0.3$
Cl	Per-Me- $\beta$ -CD	3.5	95.5	114.9	$\pm 0.3$
Cl	Per-Me- $\gamma$ -CD	3.5	95.5	115.7	$\pm 0.3$
Br	Per-Me- $\gamma$ -CD	3.5	95.5	114.7	$\pm 0.3$
CF <sub>3</sub>	Per-Me- $\beta$ -CD	3.5	75.5	110.7	$\pm 0.4$
NO <sub>2</sub>	Per-Me- $\beta$ -CD	3.5	70.5	104.9	$\pm 0.3$

**Tab. 7:** Rotationsbarrieren der planar-chiralen 1,11-Diaza[11]paracyclophane bei Racemisierung in Gegenwart permethylierter Cyclodextrine als chirale Pufferadditive. (Die Auswertung erfolgte in allen Fällen über die gemittelten Peakflächen an neuen und abgereicherten Komponenten)

In der Reihe der halogenierten Cyclophane zeichnen sich das 2'-Chlor- und das 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan durch sehr nahe beieinander liegende Rotationsbarrieren aus. Die Chlorverbindung wurde in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin sowie dem um eine Glucoseeinheit größeren Per-Me- $\gamma$ -Cyclodextrin racemisiert. Anhand der daraus hervorgehenden relativ geringen Differenz in den Barrieren (0.8 kJ mol<sup>-1</sup>) scheint die Inversion nur wenig von der Größe des Cyclodextrins beeinträchtigt zu werden. Damit läßt sich das Brom-Derivat in den Vergleich mit einbeziehen, dessen Untersuchung sich auf Per-Me- $\gamma$ -Cyclodextrin als chirales Pufferadditiv beschränkte.

In Abb. 68 ist das Ergebnis der Racemisierungen der drei halogenierten Cyclophane anhand der Regressionsgeraden dargestellt, die sich aus der Auftragung von  $\ln ee$  gegen die Reaktionszeit ergeben. Daran wird belegt, daß die Interkonversionen in einer reversiblen Reaktion 1. Ordnung ablaufen. Der gleiche Sachverhalt konnte ebenso bei den anderen Derivaten festgestellt werden.

Die Steigung der Regressionsgeraden kennzeichnet die Geschwindigkeitskonstante der Racemisierung. An dem weniger steilen Verlauf der Gerade des 2'-Fluor-1,11-diaza-para[11]paracyclophans ist der deutlich langsamere Ablauf der Umwandlungsreaktion gegenüber den beiden anderen Derivaten ersichtlich.



**Abb. 68:** Auswertung der Racemisierungen der halogenierten 1,11-Diaza[11]paracyclophane bei 95.5°C in Gegenwart von Cyclodextrinen.

Beim 2'-Nitro- und 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan erbrachte die Auswertung der simultan an den Enantiomeren ablaufenden Racemisierungen leichte Unterschiede in den Energiebarrieren. In beiden Fällen wurde für das stärker retardierte, zweite Enantiomer ( $E_2$ , Abb. 67) eine leicht höhere Umwandlungsbarriere ermittelt. Die Differenzen ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) betragen im einzelnen 2.5 kJ mol<sup>-1</sup> bei der Nitro- und 1.9 kJ mol<sup>-1</sup> bei der Trifluormethylverbindung (Tab. 8).

Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	Racemisierung	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	S.D. [kJ mol <sup>-1</sup> ]	Mittelung [kJ mol <sup>-1</sup> ]
NO <sub>2</sub> (70.5°C, Per-Me-β-CD)	$E_1 \rightleftharpoons e_2$	103.6	±0.4	104.9 ±0.3
	$E_2 \rightleftharpoons e_1$	106.1	±0.3	(aus Tab. 7)
CF <sub>3</sub> (75.5°C, Per-Me-β-CD)	$E_1 \rightleftharpoons e_2$	109.8	±0.3	110.7 ±0.4
	$E_2 \rightleftharpoons e_1$	111.7	±0.4	(aus Tab. 7)

**Tab. 8:** Separate Betrachtung der Racemisierung beider Enantiomere des 2'-Nitro- und 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophans im cyclodextrinhaltigen Puffer.

Das Ergebnis deutet darauf hin, daß das stärker vom Cyclodextrin retardierte Enantiomer gegenüber seinem Spiegelbild eine leichte Stabilisierung gegen die Interkonversion erfährt. Die Auswertung über gemittelte Peakflächen gleicht die leichte Diskriminierung aus, wie an den Daten in Tab. 7 zu ersehen ist. Bei Racemisierung in Abwesenheit von

Cyclodextrinen sollten die Racemisierungs-Geschwindigkeiten für beide Enantiomere wieder einander entsprechen. Bei den anderen Cyclophanen erbrachte der Vergleich der hinsichtlich der Migrationszeiten korrigierten Peakflächen an abgereicherten Enantiomerkonzentrationen,  $E_1'$  und  $E_2'$ , keine weiteren Hinweise auf die Diskriminierung einer der beiden Komponenten während der Racemisierung. Die Konzentrationen reduzierten sich in Abhängigkeit von der Reaktionszeit mit gleichen Anteilen.

Eine erste Bewertung der Untersuchungsserie zeigt auf, daß die Rotationsbarrieren der Diazaparacyclophane bei Bestimmung unter annähernd gleichen Bedingungen um einen Betrag von bis zu  $15 \text{ kJ mol}^{-1}$  differieren. Hierbei scheinen die Substituenten im aromatischen Kern durch die von ihnen ausgehenden elektronischen Effekte auf die Höhe der Energiebarrieren Einfluß zu nehmen.

Die elektronischen Substituenten-Effekte lassen sich induktiven und mesomeren Effekten korrelieren (Tab. 9). Induktive Effekte äußern sich allgemein als elektronenziehende ( $-I$ -Effekt) oder -schiebende ( $+I$ -Effekt) Polarisierung von Bindungen. Mesomere Effekte beschreiben dagegen die Übertragung bzw. Delokalisation von Elektronendichte (charge-transfer). Ein Substituent mit  $+M$ -Effekt vermag danach Elektronendichte zu spenden, während ein solcher mit  $-M$ -Effekt in der Lage ist, solche aufzunehmen und zu delokalisieren [131].

<i>Substituent R</i>	<i>I-Effekt</i>	<i>M-Effekt</i>
CH <sub>3</sub>	(+) schwach	/
F	(-)	(+) stark
Cl	(-)	(+)
Br	(-)	(+)
CF <sub>3</sub>	(-) stark	/
NO <sub>2</sub>	(-) stark	(-) stark

**Tab. 9:** Übersicht zu den elektronischen Substituenten-Effekten.

Beim 2'-Methyl- und 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan wurden die höchsten Energiebarrieren mit  $119.6$  und  $119.0 \text{ kJ mol}^{-1}$  ermittelt. Dem Methylrest ist dabei nur ein leichter  $+I$ -Effekt zuzuschreiben, während beim Fluorsubstituenten ein ausgeprägter  $+M$ -Effekt über den elektronenziehenden  $-I$ -Effekt dominiert. Diese beiden Faktoren erhöhen offensichtlich die Energiebarrieren.

Die Nitrogruppe zeichnet sich in diesem Zusammenhang sowohl durch einen ausgeprägten  $-I$ - als auch einen  $-M$ -Effekt aus. Diese Kombination scheint die Interkonversion ebenso zu fördern, wie der alleinige sowie kräftige  $-I$ -Effekt der Trifluormethylgruppe.

Aus dieser ersten Korrelation von Substituenten-Einflüssen und Rotationsbarrieren läßt sich jedoch noch nicht auf die Mechanismen der Einflußnahme zurückschließen. Die

induktiven und mesomeren Effekte könnten sich direkt über Veränderungen von Bindungslängen und -winkeln im Benzolring auf die energetische Lage des planaren Übergangszustands der Interkonversion auswirken.

Des weiteren ist davon auszugehen, daß die Kernsubstituenten die Basizität der Aminogruppen in den Brückenkopfpositionen der Cyclophane beeinträchtigen. Unter den weitgehend konstanten Meßbedingungen im sauren Medium würden die Diazaparacyclophane danach mit unterschiedlichem Protonierungsgrad vorliegen. Je nachdem, wie stark sich dieser Faktor auf den Umwandlungsprozeß auswirkt, würden die Substituenten daher einen indirekten Einfluß auf die Energiebarriere ausüben.

### 3.3.3 *Racemisierung in Abwesenheit des chiralen Selektors*

In der zweiten Untersuchungsreihe wurde das stereodynamische Verhalten der Analyten im cyclodextrinfreien Puffer analysiert. Die Trennstrecke wurde hierzu in drei Zonen eingeteilt, wobei die erste und die dritte jeweils cyclodextrinhaltige Puffer enthielten und der einleitenden sowie entgültigen Enantiomerentrennung dienten. Der mittlere Bereich, in dem die Racemisierung erfolgen sollten, wurde mit selektorfreen Puffern ausgelegt.

Unter der Voraussetzung eines durch Coating der Kapillaroberfläche unterdrückten EOF, erweisen sich die Pufferzonen auch unter Stromfluß als ortstabil. Aufgrund der geringen Diffusionserscheinungen in Kapillaren mit kleinsten Innendurchmesser, kommt es an den Zonengrenzen nur bedingt zur Vermischung. Diese beiden Aspekte stellen die Grundlage für die Racemisierungs-Experimente in segmentierten Kapillaren dar.

Die Trennbedingungen wurden für jeden Analyten individuell optimiert und sind in Tab. 10 aufgelistet. Durch den Wechsel auf eine längere Kapillare von insgesamt 85 cm, erweiterte sich die effektive Trennstrecke auf eine Länge von 65 cm. Mit erhöhten Konzentrationen an Selektor (35 und 40 mM/L) konnte die Längen der effektiven Trennstrecken für vollständige Enantiomerentrennungen reduziert werden.

Im Fall der Cyclophane mit Methyl, Fluor, Chlor und Brom als Substituenten wurde die Trennstrecke mit zweimal 20 cm langen selektorhaltigen Pufferzonen ausgelegt. Dazwischen befand sich eine 25 cm lange Zone mit dem normalen Puffer. Analog der ersten Untersuchungsreihe wurden die genannten Derivate in 3-Peak-Experimenten analysiert.

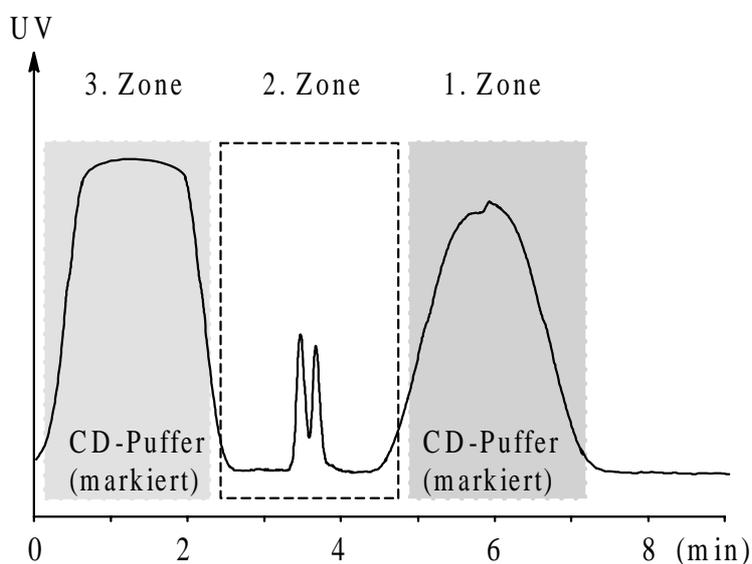
Bei den Nitro- und Trifluormethylderivaten wurde die Trennstrecke mit 15 und 30 cm langen chiralen Zonen ausgelegt. Für die Racemisierung erwies sich bei diesen Verbindungen eine 20 cm lange achiralen Zone als ausreichend. Die höheren Trennparameter erlaubten bei diesen Derivaten, der ersten Meßreihe entsprechend, die Vornahme von 4-Peak-Experimenten. In diesem Fall wurde die Strecke für die abschließende Enantiomerentrennung länger ausgelegt (30 cm), worauf die einzelnen Komponenten in der Reihenfolge  $E_1'$ ,  $e_1$ ,  $e_2$  und  $E_2'$  detektiert wurden.

Beim Durchwandern der ersten selektorhaltigen Pufferzone wurden die Enantiomere des injizierten Racemats quantitativ aufgetrennt, in den achiralen Bereich hineingefahren und dort zwecks Racemisierung abgestoppt. Die Peakauflösung betrug zu diesem Zeitpunkt in allen Fällen  $R > 1.5$ , so daß eine diffusionsbedingte Vermischung der Komponenten während der Reaktionsphase ausgeschlossen werden konnte.

Diaza[11]para-cyclophan Substituent R	pH	Spannung [kV]	Cyclodextrin, Konzentration [mM/L]	Selektorhaltige Zonen [cm]	$\alpha$ -Wert / Auflösung R
CH <sub>3</sub>	4.0	20	Per-Me- $\beta$ -CD, 40	20	1.03 / 1.58
				2 × 20	1.05 / 2.23
F	4.5	22.5	Per-Me- $\beta$ -CD, 35	20	1.05 / 2.41
				2 × 20	1.10 / 2.99
Cl	4.5	25	Per-Me- $\beta$ -CD, 35	20	1.03 / 2.03
				2 × 20	1.10 / 2.78
Br	4.5	20	Per-Me- $\gamma$ -CD, 35	20	1.04 / 1.72
				2 × 20	1.07 / 3.09
CF <sub>3</sub>	3.5	20	Per-Me- $\beta$ -CD, 35	15	1.05 / 1.57
				15 + 30	1.11 / 3.82
NO <sub>2</sub>	3.5	20	Per-Me- $\beta$ -CD, 35	15	1.08 / 1.60
				15 + 30	1.12 / 4.76

**Tab. 10:** Trennbedingungen für die Racemisierungs-Experimente der Diaza[11]para-cyclophane in segmentierten Kapillaren.

Die Position des Enantiomerenpaares zwischen den selektorhaltigen Zonen zum Zeitpunkt des Abstoppens der Elektrophorese läßt sich durch Aufnahme des Kapillarinhalts beim Heraussaugen bei angelegtem Vakuum visuell überprüfen (Abb. 69). Die cyclodextrinhaltigen Lösungen wurden hierzu mit geringen Konzentrationen an Benzylalkohol für die UV-Detektion markiert.



**Abb. 69:** Überprüfung der Position eines in der selektorfreen Zone abgestoppten Enantiomerenpaares durch Heraussaugen des Kapillarinhaltes.

Aufgrund der laminaren Strömung in der Kapillare kommt es neben einer erheblichen Verbreiterung der Peaks der beiden Enantiomere auch zu einer Aufweitung der Pufferzonen. Dennoch läßt sich die Lage des Enantiomerenpaares zwischen den Zonen sicherstellen.

Im Gegensatz zu den Cyclophanen mit Methyl-, Nitro- und Trifluormethyl-Substituenten, die entsprechend den Bedingungen der ersten Versuchsreihe analysiert werden konnten, gelang die Racemisierung der drei halogenierten Diazaparacyclophane erst nach Erhöhung des pH-Wertes um eine Einheit von pH 3.5 auf pH 4.5. Bei niederen pH-Werten des Reaktionsmediums konnte bei diesen Analyten selbst nach einer Reaktionszeit von 60 Minuten bei 95.5°C keine Inversion festgestellt werden.

Die Ergebnisse der zweiten Versuchsreihe sind in Tab. 11 wiedergegeben. An den Daten ist zu erkennen, daß die Racemisierung in selektorfreier Pufferlösung gegenüber der im cyclodextrinhaltigen Medium erheblich höheren Rotationsbarrieren unterliegt. Die Energiebarrieren variieren dabei, je nach Substituent, zwischen etwa 113 und 126 kJ mol<sup>-1</sup> und liegen im Vergleich zu den Werten aus der ersten Serie um etwa 6 bis 8 kJ mol<sup>-1</sup> höher.

Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	pH	Temperatur [°C]	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	S.D. [kJ mol <sup>-1</sup> ]
CH <sub>3</sub>	4.0	95.5	125.1	± 0.4
F	4.5	95.5	126.1	± 0.4
Cl	4.5	95.5	122.9	± 0.4
Br	4.5	95.5	122.4	± 0.4
CF <sub>3</sub>	3.5	75.5	118.1	± 0.6
NO <sub>2</sub>	3.5	70.5	112.7	± 0.5

**Tab. 11:** Rotationsbarrieren der 1,11-Diaza[11]paracyclophane bei Racemisierung im cyclodextrinfreien Medium. (Die Auswertung erfolgte in allen Fällen über die gemittelten Peakflächen an neuen und abgereicherten Komponenten)

Analog der ersten Untersuchungsreihe wurden die simultan ablaufenden Racemisierungen der Enantiomere des 2'-Nitro- und des 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza-[11]paracyclophans separat ausgewertet. Hierbei ergaben sich, wie bei der Umsetzung im selektorfreien Medium zu erwarten war, nur kleinste Abweichungen in den resultierenden Rotationsbarrieren (Tab. 12).

Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	Racemisierung	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	S.D. [kJ mol <sup>-1</sup> ]	Mittelung [kJ mol <sup>-1</sup> ]
NO <sub>2</sub> (70.5°C)	E <sub>1</sub> ⇌ e <sub>2</sub>	112.5	±0.6	112.7 ±0.5
	E <sub>2</sub> ⇌ e <sub>1</sub>	112.9	±0.5	(aus Tab. 11)
CF <sub>3</sub> (75.5°C)	E <sub>1</sub> ⇌ e <sub>2</sub>	117.9	±0.5	118.1 ±0.6
	E <sub>2</sub> ⇌ e <sub>1</sub>	118.1	±0.6	(aus Tab. 11)

**Tab. 12:** Separate Betrachtung der Racemisierung beider Enantiomere des 2'-Nitro- und 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophans im normalen Puffersystem.

Das Verhalten der drei halogenierten Derivate, deren Racemisierung erst bei einem höheren pH-Wert des Mediums eintrat, weist auf eine erhebliche Abhängigkeit der Umwandlungsreaktion vom pH-Wert des umgebenden Mediums hin.

Der Zusammenhang wurde am Beispiel des 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophans mit der niedrigsten Rotationsbarriere eingehender untersucht. In Erwartung höherer Rotationsbarrieren bei absinkendem pH-Wert des Mediums, wurde die Reaktionstemperatur auf 95.5°C angehoben und in Puffern mit pH-Werten von 2.5, 3.0 und 3.5 racemisiert.

Die Ergebnisse der drei Meßserien sind zusammen mit den Elektropherogrammen in Abb. 70 dargestellt. Die mit einem sinkenden pH-Wert abnehmende Reaktionsgeschwindigkeit läßt sich in den Elektropherogrammen erkennen. Die Peaks an neu gebildeten Komponenten (mittlere Signale) verringern sich bei gleicher Dauer der Heizphase mit dem pH von rechts nach links.

Die Auswertung der Messungen unterstreichen die oben geschilderten Zusammenhänge, wie den ermittelten Rotationsbarrieren in Tab. 13 zu entnehmen ist. Durch Verringerung des pH-Wertes ergibt sich ein nichtlinearer Anstieg der Energiebarrieren.

pH-Wert des Mediums	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	S.D. [kJ mol <sup>-1</sup> ]
2.5	115.6	± 0.3
3.0	113.9	± 0.3
3.5	111.2	± 0.4

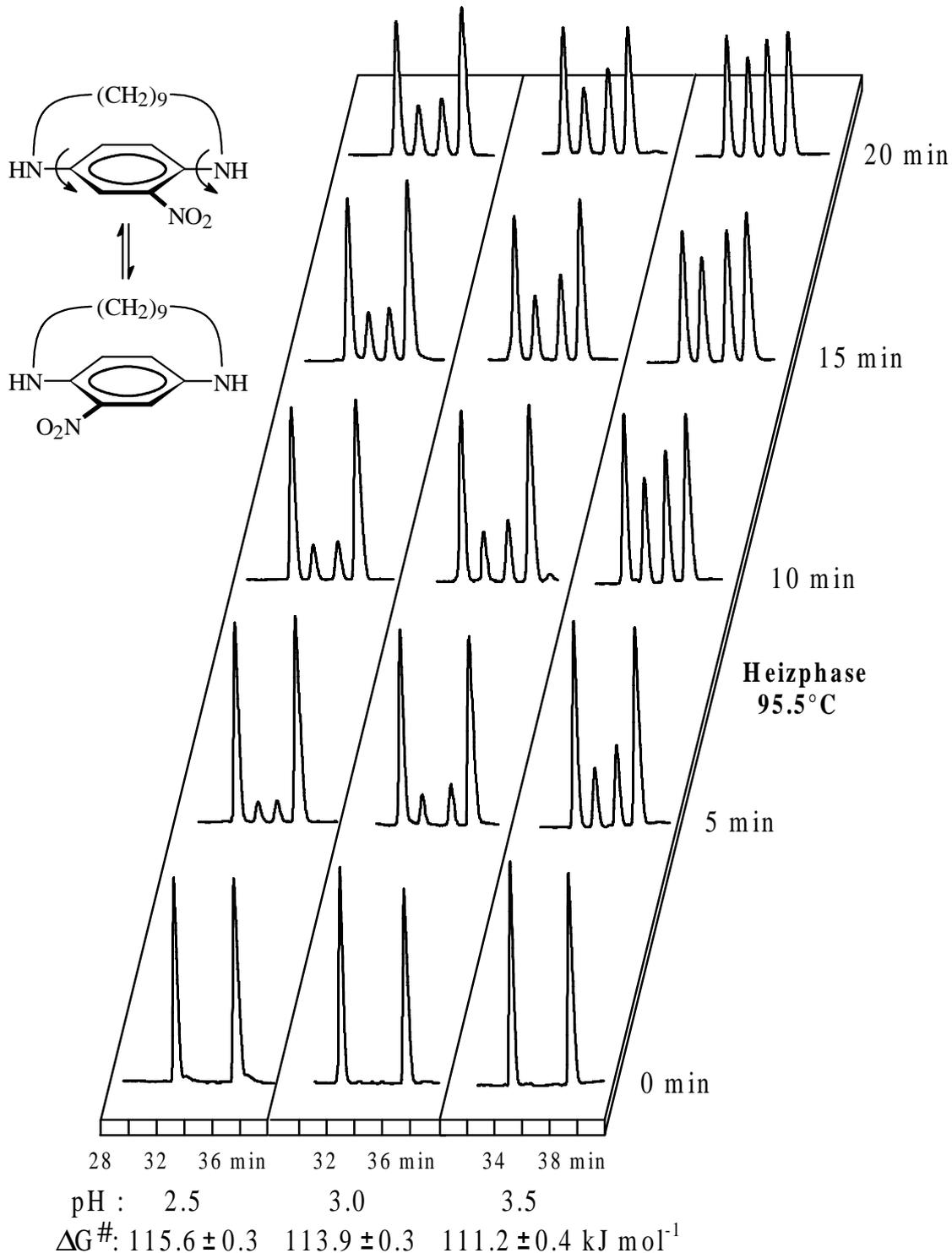
**Tab. 13:** Rotationsbarrieren von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan in Abhängigkeit vom pH-Wert des umgebenden Mediums (95.5°C).

Aus den relativ hohen Differenzen der Energiebarrieren bei Verminderung des pH-Wertes, läßt sich schlußfolgern, daß diese weniger von den leicht veränderten Bindungsverhältnissen in den resultierenden Ammoniumfunktionen herrühren, sondern möglicherweise durch die Unterbindung der Inversion an einem oder sogar beiden protonierten Stickstoff-Brückenköpfen geprägt werden können.

Wie sensibel das System auf leichte Veränderungen im Protonierungsgrad reagiert, läßt sich an dem Einfluß der Reaktionstemperatur nachvollziehen. Die am Nitro-Derivat im gleichen Medium (pH 3.5) vorgenommenen Racemisierungen bei 70.5 und 95.5°C erbrachten eine leichte Abnahme der Energiebarriere um 1.5 kJ mol<sup>-1</sup> bei ansteigender Temperatur ( $\Delta G^\ddagger(70.5^\circ\text{C}) = 112.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  und  $\Delta G^\ddagger(95.5^\circ\text{C}) = 111.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

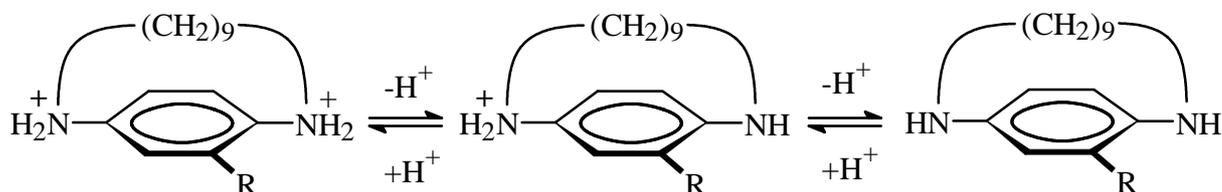
*D. Hochmuth* stellte bei seinen gaschromatographischen Untersuchungen an Dioxaparacyclophanen einen gegenteiligen Effekt fest [132]. Aufgrund von zunehmenden Entropieeffekten ( $\Delta S^\ddagger < 0$ ) bei ansteigenden Temperaturen, sollte eine Anhebung der Energiebarrieren zu erwarten sein, da der Umklapp-Prozeß durch zunehmende Schwingungen des Molekülgerüsts behindert wird.

Im Fall der ionisierten Diazaparacyclophane könnte dieser Effekt von der Verschiebung des Protonierungs-Gleichgewichtes überlagert werden. Demnach sollte der Ionisierungsgrad der Analyten mit steigender Temperatur leicht abnehmen.



**Abb. 70:** Vergleich der Racemisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan in Puffern mit unterschiedlichen pH-Werten. *Bedingungen:* Kapillare 65/85 cm (I/L), I.D. 75  $\mu\text{m}$ , NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Puffer 50 mM/L, pH 2.5-3.5, 20 kV, 20°C, UV 254 nm, Coating(HEC), Segmentierung (3 Zonen): 15 u. 30 cm Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (35 mM/L), 20 cm normaler Puffer (mittig).

Unter sauren Bedingungen wird das Ausmaß der Protonierung der Diazaparacyclophane durch die zwei Dissoziationskonstanten der konjugierten Säuren bestimmt. Danach existieren je nach pH-Wert des Mediums neben der neutralen Form, die einfach- oder zweifach protonierten Derivate nebeneinander (Abb. 71).



**Abb. 71:** Dissoziationsgleichgewichte bei den untersuchten Diazaparacyclophanen.

Um an weiterführende Informationen zur Interpretation des stereodynamischen Verhalten der Diazaparacyclophane zu gelangen, wurden angereicherte Proben des 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan extern unter sauren sowie basischen Bedingungen racemisiert. Die im Weiteren vorgenommenen, elektrophoretischen Bestimmungen der Dissoziationskonstanten der Diazaparacyclophane hatten zum Ziel, das Ausmaß der Substituenteneffekte auf die Basizität der Aminofunktionen darzulegen.

### 3.3.4 Externe Racemisierung von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan

Am 2'-Fluor-diaza[11]paracyclophan gelang, wie bereits in Abschnitt 3.2.2 beschrieben wurde, durch präparative HPLC eine Isolierung von optisch angereicherten Proben, die zur Überprüfung und Ergänzung der Racemisierungen durch DCZE eingesetzt wurden. Die gelösten Proben wurden hierzu in einem Heizblock bei 95.0°C racemisiert. Die Probenzusammensetzung wurde elektrophoretisch als Funktion der Reaktionszeit analysiert. Die Untersuchung der Probe des (+)-Enantiomers erfolgte unter den gleichen Bedingungen, die zuvor beim Racemat des 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan durch DCZE unter Ausschluß des Selektors angewandt wurden. Die Messung diente der Überprüfung des kapillarelektrophoretischen Verfahrens.

Die Probe mit einem Überschuß am (-)-Enantiomer wurde im stark alkalischen Medium bei pH 11.0 racemisiert. Unter diesen Bedingungen sollte das Cyclophan in Lösung als Neutralverbindung existieren. Die erhaltenen Daten sind zum Vergleich in Tab. 14 zusammengestellt.

	Cyclodextrin im Puffer (30 mM/L)	pH	Temperatur [°C]	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	S.D. [kJ mol <sup>-1</sup> ]
Racemat (DCZE)	per-Me- $\beta$ -CD	3.5	95.5	119.0	$\pm 0.3$
Racemat (DCZE)	ohne	4.5	95.5	126.1	$\pm 0.4$
(+)-Enantiomer	ohne	4.5	95.0	126.4	$\pm 0.4$
(-)-Enantiomer	ohne	11.0	95.0	119.3	$\pm 0.4$

**Tab. 14:** Vergleich der nach unterschiedlichen Methoden und in verschiedenen Medien bestimmten Rotationsbarrieren des 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophans. (Alle Reaktionen wurden in Phosphatpuffern mit Konzentrationen von 50 mM/L vorgenommen)

Die Racemisierung des (+)-Enantiomeren im Heizblock bei pH 4.5, bestätigte mit einer Energiebarriere von  $126.4 \pm 0.4$  kJ mol<sup>-1</sup> das Ergebnis der Untersuchung des 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophans durch DCZE ( $126.1 \pm 0.4$  kJ mol<sup>-1</sup>). Die Differenz zwischen den erhaltenen Energiebarrieren liegt im Bereich der beiderseitigen Standardabweichungen und läßt sich mit einem leichten Unterschied in der Reaktionstemperatur erklären. Der Vergleich beider Messungen unterstreicht die Zuverlässigkeit der elektro-phoretischen Methode.

Die Untersuchung des (-)-Enantiomeren im basischen Milieu bei pH 11.0 erbrachte eine deutlich erniedrigte Energiebarriere von nur 119.3 kJ mol<sup>-1</sup>. Damit wird letztlich belegt, daß die Protonierung der Brückenkopfstickstofffunktionen eine kräftige Erhöhung der Rotationsbarriere nach sich zieht.

Überraschender Weise ist der erhaltene Wert jedoch nahezu identisch mit dem, der in der ersten Untersuchungsreihe in einem sauren, cyclodextrinhaltigen Puffer (pH 3.5) erhalten wurde. Da sich die Fluorverbindung im normalen Puffer bei pH 3.5 als konfigurativ stabil erwies, läßt sich schlußfolgern, daß die Racemisierung des Cyclophans in Gegenwart von Cyclodextrin möglicherweise aus dem inkludierten Zustand heraus erfolgt. Da dem Hohlraum des verwendeten, permethylierten Cyclodextrins ein überwiegend hydrophober Charakter zugeschrieben werden kann, erscheint es als möglich, daß der Analyt nicht in der polaren ionischen Form, sondern als Neutalmolekül eingelagert wird.

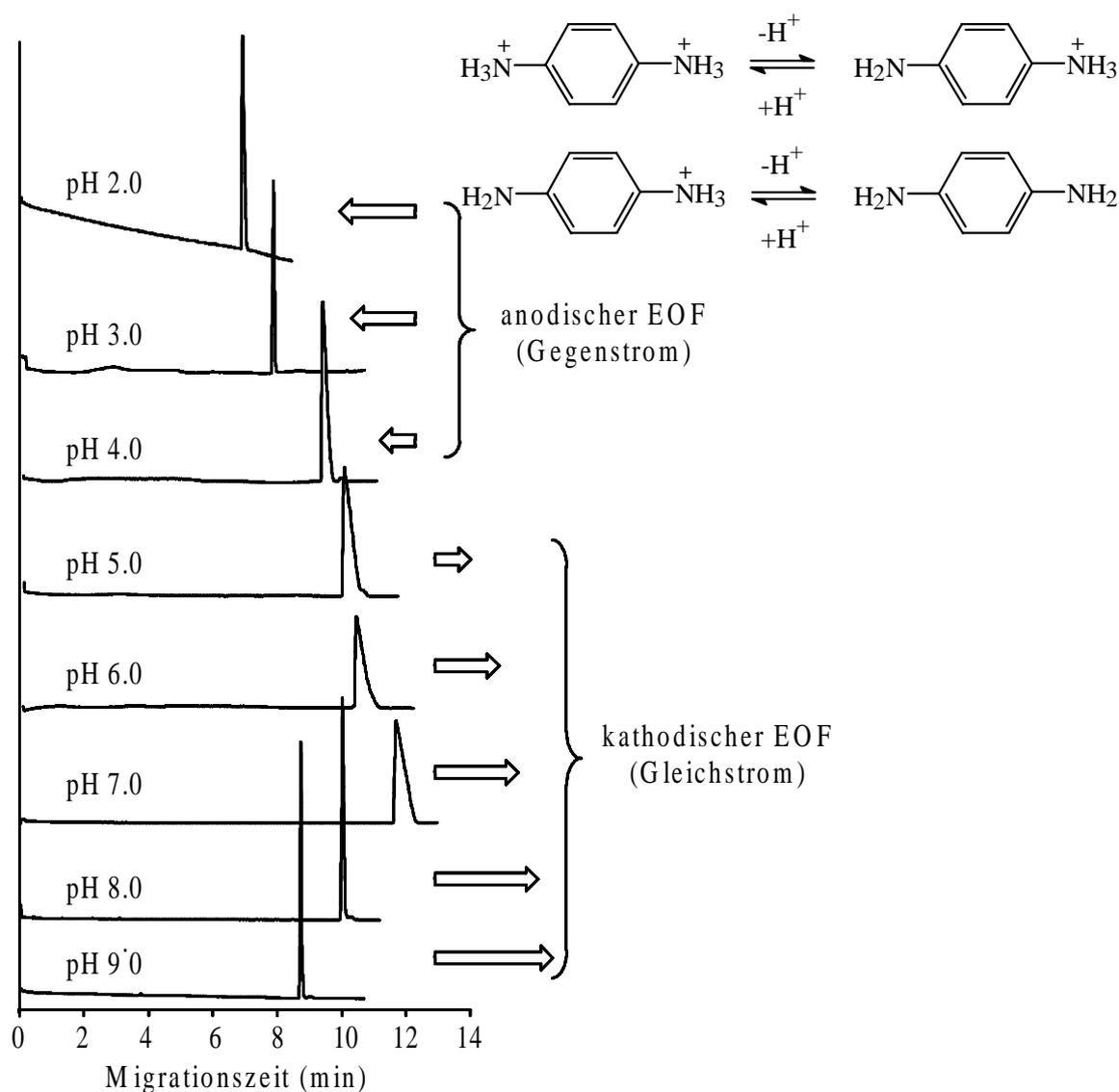
Ein derartiger Zusammenhang läßt sich jedoch nur bedingt verallgemeinern und auf die anderen Cyclophane übertragen, da die Inclusion den individuellen Komplexbildungskonstanten unterworfen ist. Unter den gewählten Bedingungen, bei einer relativ hohen Konzentration an Cyclodextrin in Lösung, könnte das Komplexbildungs-Gleichgewicht aber durchaus auf der Seite des Einschlußkomplexes liegen. Aus dieser Untersuchung läßt sich somit ein deutlicher Hinweis auf die Ursache für die bei Gegenwart von Cyclodextrinen verringerten Rotationsbarrieren der Diazaparcyclophane ableiten.

### 3.4 Dissoziationskonstanten der Diazaparacyclophane

#### 3.4.1 Vorgehensweise und Auswertung

Die elektrophoretische Bestimmung der Dissoziationskonstanten der Diazaparacyclophane wurde in Anlehnung an Beschreibungen von *El Rassi et al.* vorgenommen, die vergleichbare Untersuchungen an Anilin-Derivaten durchführten [105 a)].

Dementsprechend wurden die elektrophoretischen Mobilitäten der Cyclophane über einen pH-Bereich zwischen pH 2.0 und 9.0 in Einzelmessungen unter stufenweiser Anhebung des pH-Wertes ermittelt. In Abb. 72 sind Ausschnitte der entsprechenden Untersuchung am Beispiel des *p*-Phenylendiamins dargestellt.



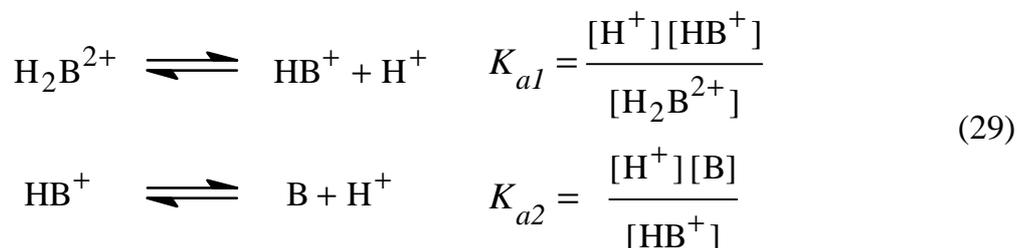
**Abb. 72:** Darstellung der elektrophoretischen Beweglichkeit von *p*-Phenylendiamin bei verschiedenen pH-Werten des Meßpuffers. *Bedingungen:* Kapillare: 50/70 cm (l/L), 50  $\mu\text{m}$  ID, 20 kV, 25°C, UV 220 nm, Puffer (in 0.2 M/L NaCl): pH 2.0-3.5 10 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 4.0-5.0 10 mM/L  $\text{CH}_3\text{COONa}$ , pH 6.0-9.0 10 mM/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , hydrostat. Injektion, Proben im jeweiligen Puffer (etwa 1 mg/mL).

Den Elektropherogrammen ist zu entnehmen, daß sich die Migrationszeiten mit ansteigenden pH-Werten des Mediums als Folge der sich verringern Ionisierung des Analyten verlängern. Bis etwa pH 4.5 ist dabei noch ein anodischer EOF zu überwinden. Darüber hinaus wechselt die Pufferströmung ihre Richtung und bewegt schließlich den nahezu neutralen Analyten oberhalb von pH 7.0 mit ansteigender Geschwindigkeit in Richtung des Detektionsfensters. Für die Bestimmung der Dissoziationskonstanten ist die Mobilität des EOF von den experimentellen Mobilitäten der Analyten nach Gl. (6) herauszurechnen.

Den verwendeten Natriumphosphat- und Acetat-Puffern wurde ein Überschuß an indifferenten Natriumchlorid (0.2 M/L) zugesetzt, um sowohl elektrostatische Wechselwirkungen der kationischen Analyten mit der Kapillaroberfläche zu reduzieren, als auch um eine konstante Ionenstärke über den gesamten Meßbereich zu gewährleisten.

In Abschnitt III.4.5 wurde bereits auf den Zusammenhang zwischen der elektrophoretischen Mobilität und der Dissoziationskonstante am Beispiel des Pyridiniumchlorids eingegangen. Die Bestimmung erbrachte hierbei ein Resultat, das sich durchaus mit dem der potentiometrischen Titration vergleichen läßt.

Bei den Diazaparacyclophanen bzw. ihren Dihydrochloriden sind jedoch zwei Dissoziationsstufen zu berücksichtigen. Hieraus ergeben sich folgende Gleichgewichte bzw. Konstanten:



Im Bereich der ersten Dissoziationsstufe setzt sich die effektive elektrophoretische Mobilität ( $\mu_1$ ) aus den Anteilen der ein- und zweifach geladenen Komponenten zusammen:

$$\mu_1 = \frac{[\text{H}^+]/K_{a1}}{1 + [\text{H}^+]/K_{a1}} \mu_{\text{H}_2\text{B}^{2+}} + \frac{K_{a1}/[\text{H}^+]}{1 + K_{a1}/[\text{H}^+]} \mu_{\text{HB}^+}
 \tag{30}$$

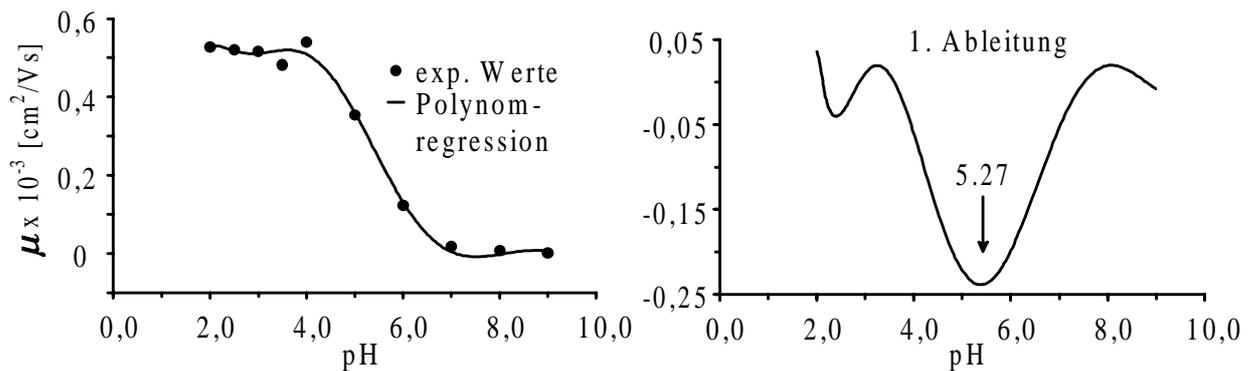
Bei der zweiten Stufe ergibt sich, analog der Umschreibung für eine einfach protonierbare Base, folgender Ausdruck für die Mobilität ( $\mu_2$ ):

$$\mu_2 = \frac{[\text{H}^+]/K_{a2}}{1 + [\text{H}^+]/K_{a2}} \mu_{\text{HB}^+}
 \tag{31}$$

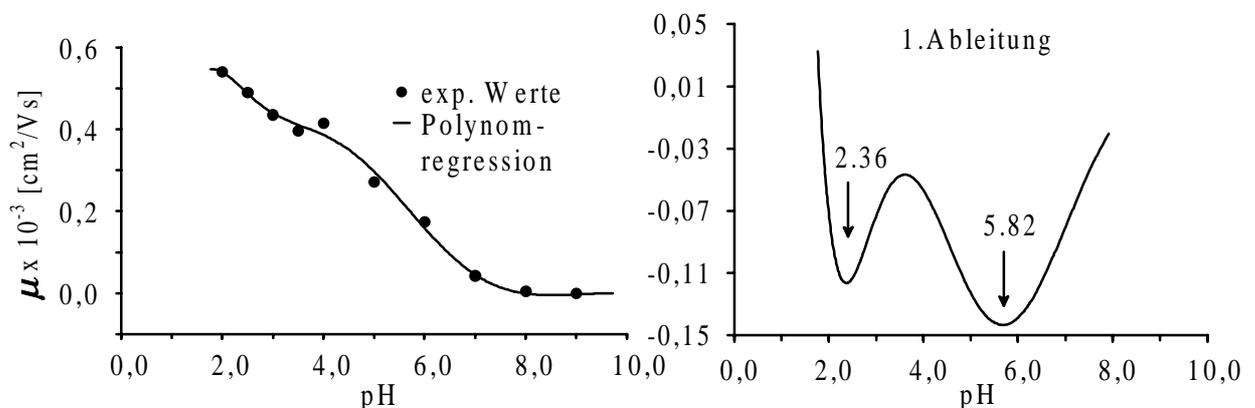
Die beiden Beziehungen liefern jeweils den Zusammenhang zwischen den effektiven Mobilitäten ( $\mu_1$  und  $\mu_2$ ) und den beiden Dissoziationskonstanten ( $K_{a1}$  und  $K_{a2}$ ). Für die Bestimmung der Dissoziationskonstanten müssen jedoch die Mobilitäten der vollständig zweifach sowie der einfach protonierten Spezies  $\mu_{H_2B^{2+}}$  und  $\mu_{HB^+}$  bekannt sein. Während sich  $\mu_{H_2B^{2+}}$  zumindest aus einer Messung im stark Sauren ermitteln lassen sollte, ist  $\mu_{HB^+}$  als Mobilität der *in situ* auftretenden Komponente kaum festzulegen.

Aufgrund dieser Umstände erfolgte die Ermittlung der Dissoziationskonstanten in einer Näherung über die Polynomregression der experimentellen Daten. Die so erhaltene Funktion beschreibt den Verlauf der zweistufigen Kurve und liefert über ihre erste Ableitung die in den Wendepunkten liegenden  $pK_a$ -Werte als Minima.

Die so vorgenommene Auswertung der Messungen der beiden Referenzsubstanzen Pyridiniumchlorid und *p*-Phenylendiammoniumchlorid erbringt die in den Abb. 73 und Abb. 74 dargestellten Resultate.



**Abb. 73:** Annäherung der experimentellen Mobilitäten des Pyridiniumchlorids durch Polynomregression und Ermittlung des  $pK_a$ -Wertes aus der 1. Ableitung.



**Abb. 74:** Annäherung der experimentellen Mobilitäten des *p*-Phenylendiammoniumchlorids durch Polynomregression und Ermittlung der  $pK_a$ -Werte aus der 1. Ableitung.

Die Korrektur der einfachen  $pK_a$ -Werte durch die Aktivitätskoeffizienten gelingt über die Ausdrücke in Gl. (32)<sup>[107]</sup>.

$$pK_{a1}^{th} = pK_{a1} + \log \frac{\gamma_{HB^+}}{\gamma_{H_2B^{2+}}} \quad \text{und} \quad pK_{a2}^{th} = pK_{a2} + \log \frac{1}{\gamma_{HB^+}} \quad (32)$$

Die Aktivitätskoeffizienten  $\gamma_{H_2B^{2+}}$  und  $\gamma_{HB^+}$  lassen sich nach dem Debye-Hückelschen Grenzgesetz, Gl. (17) berechnen. Hierbei gehen die Ladung des jeweiligen Ions ( $z$ ) und die Ionenstärke des im Überschuß vorliegenden indifferenten Natriumchlorids ( $I = 0.2$  M/L) ein. Mit  $\gamma_{H_2B^{2+}} = 0.29$  und  $\gamma_{HB^+} = 0.74$  ergeben sich die beiden Korrekturterme für alle Analyten zu  $\log (\gamma_{HB^+}/\gamma_{H_2B^{2+}}) = 0.41$  und  $\log (1/\gamma_{HB^+}) = 0.13$ .

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß die Debye-Hückelsche Gleichung die Aktivitätskoeffizienten nur bis zu Ionenstärken von 0.1 M/L gut wiederzugeben vermag. Bei höheren Ionenstärken können Abweichungen auftreten <sup>[133]</sup>.

Mit dem Auswerteverfahren und der erhöhten Ionenstärke sind die elektrophoretisch ermittelten Daten nur als Näherung für die absoluten thermodynamischen  $pK_a^{th}$ -Werte anzusehen. Die Untersuchung des Pyridiniumchlorids und des *p*-Phenylendiammoniumchlorids als Referenzsubstanzen erbrachte jedoch  $pK_a$ -Werte, deren Beträge nach der Korrektur mit den Aktivitätskoeffizienten gegenüber den Literaturwerten mit geringen Abweichungen von nur bis zu etwa 0.25 differieren (Tab. 15). Es ist anzunehmen, daß die Konstanten der Diazaparacyclophane mit Abweichungen in der gleichen Größenordnung behaftet sind.

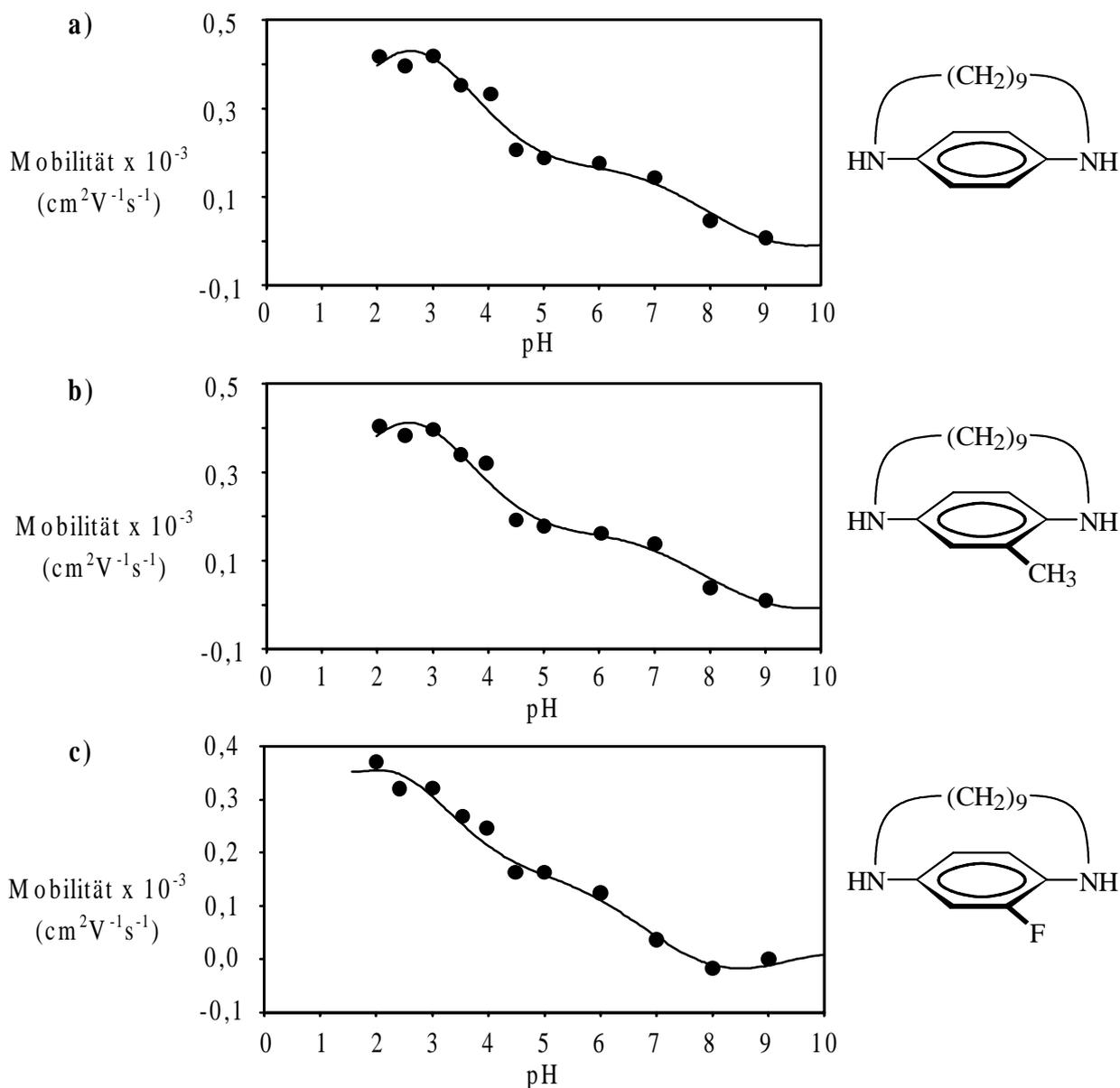
Referenzsubstanz	$pK_a$	$pK_a$ (korr.)	Vergleichswerte [107, 108]
Pyridiniumchlorid (25°C)	5.27	5.40	5.23, 5.25 (25°C)
<i>p</i> -Phenylendiammoniumchlorid (25°C)	2.36	2.77	2.67 (25°C)
	5.82	5.96	6.20

**Tab. 15:** Vergleich der experimentell bestimmten  $pK_a$ -Werte der Referenzsubstanzen mit den Literaturwerten.

Trotz der Unsicherheit in den ermittelten  $pK_a$ -Werten lassen sich daran Aussagen zum Protonierungsgrad der Analyten in den Medien machen, die für die Racemisierungen eingesetzt wurden. Aus dem relativen Vergleich der Dissoziationskonstanten sollten sich zudem die Substituenteneffekte erkennen lassen, welche die Basizität der Aminofunktionen prägen.

### 3.4.2 $pK_a$ -Werte der Diazaparacyclophane

In Abb. 75 ist das Ergebnis der Vermessung dreier Diaza[11]paracyclophane anhand der Auftragung der Nettomobilitäten als Funktion des pH-Wertes des Meßpuffers dargestellt. Die zweistufigen Kurven sind im Vergleich zur Stammverbindung, dem *p*-Phenylen-diamin, wesentlich stärker ausgeprägt, was als erster Hinweis auf den Einfluß der Verbrückung sowie der Substituenten im aromatischen Kern gewertet werden kann.



**Abb. 75:** Darstellung der Auftragung der experimentellen Mobilitäten als Funktion des pH-Wertes des Meßpuffers von a) 1,11-Diaza[11]paracyclophan, b) 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan und c) 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan.

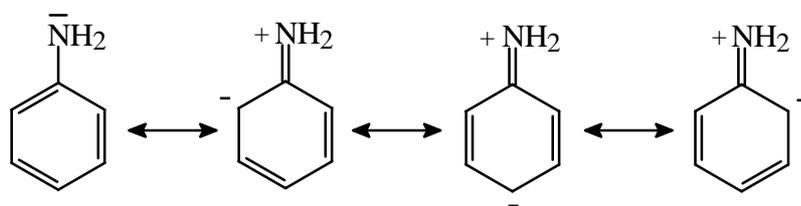
Die aus der Polynomregression der experimentellen Daten hervorgegangenen und korrigierten  $pK_a$ -Werte aller untersuchten Diazaparacyclophane sind in Tab. 16 zusammengestellt. Zum Vergleich sind die am *p*-Phenylendiamin ermittelten Werte vorangestellt.

Analyt (als Dihydrochlorid)	$pK_{a1}$	$pK_{a2}$	$pK_{a1}$ (korr.)	$pK_{a2}$ (korr.)
<i>p</i> -Phenylendiamin	2.36	5.82	2.77	5.96
1,11-Diaza[11]paracyclophan	3.74	8.03	4.15	8.16
2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan	3.69	7.88	4.10	8.01
2'-Methoxy-1,11-diaza[11]paracyclophan	3.88	7.92	4.29	8.05
2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan	3.29	6.79	3.70	6.92
2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan	3.20	6.67	3.61	6.80
2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan	3.35	6.71	3.76	6.84
2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan	≈ 2.00*	5.89	≈ 2.5*	6.02
2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan	< 2.00*	5.20	≈ 2.0*	5.33

**Tab. 16:** Übersicht zu den ermittelten Dissoziationskonstanten bzw.  $pK_a$ -Werten der Diazaparacyclophane. (\* Die außerhalb bzw. an der Grenze des Meßbereiches liegenden Werte wurden abgeschätzt)

Zur Interpretation und Diskussion der Einflüsse der *N,N'*-Alkylverbrückung und der Kernsubstituenten auf die  $pK_a$ -Werte lassen sich die vom Anilin her bekannten Aspekte heranziehen [134].

Die schwache Basizität aromatischer Amine bzw. der relativ saure Charakter ihrer Ammoniumsalze begründet sich in der Resonanzwechselwirkung bzw. -stabilisierung zwischen der Aminogruppe und dem Aromaten. Die Wechselwirkung ist am Beispiel des Anilins ( $pK_a = 4.87$ , 25°C) [107] in Form der möglichen Resonanzstrukturen dargestellt (Abb. 76). Aus der Delokalisation des nichtbindenden Elektronenpaares am Stickstoff resultiert die Resonanzstabilisierung, die im Ammonium-Ion nicht möglich ist.



**Abb. 76:** Basizitätssenkende Resonanzwechselwirkung im Anilin.

Der Delokalisierungseffekt und der leicht elektronenziehende Charakter des Phenylrestes (*-I-Effekt*) begründen die erniedrigte Basizität aromatischer Amine gegenüber den aliphatischen Analoga. Substituenten am Stickstoff und im aromatischen Ring können die

Resonanzwechselwirkung durch sterische oder elektronische Effekte beeinflussen, was sich auf die Lage der Dissoziationsstufen auswirkt.

Beim *p*-Phenylendiamin, dem Grundkörper der Diazaparacyclophane, prägen die Einflüsse der ionisierten und neutralen Aminofunktionen die Lage der beiden Dissoziationsstufen. Die ionisierte Aminogruppe fördert durch ihren *-I*-Effekt die Resonanzwechselwirkung, worauf die erste Dissoziationsstufe relativ zum  $pK_a$ -Wert des Anilins erheblich abgesenkt wird. Der Effekt der neutralen Aminofunktion, die einen *+M*-Effekt ausübt, hebt die zweite Stufe dagegen leicht an.

Die Verbrückung der beiden Stickstoff-Funktionen des *p*-Phenylendiamins zum 1,11-Diaza[11]paracyclophan ruft eine eminente Erhöhung beider Dissoziationsstufen hervor. Als Ursache läßt sich nicht allein der leicht basizitätssteigernde *+I*-Effekt der Alkylreste heranziehen.

Als Brückenkopfatome werden die Aminogruppen durch die Verbrückung aus der Ebene des Benzolringes herausgedreht, so daß die Resonanzwechselwirkung mit dem aromatischen System empfindlich gestört wird. Die Lage der Alkylverbrückung oberhalb der Ebene des aromatischen Ringes zeigt sich im Übrigen an den Signalen der Methylengruppen in den NMR-Spektren. Diese erfahren über den induzierten Ringstrom des Aromaten eine verstärkte Abschirmung und werden bei hohem Feld detektiert (s. Abb. 46, Seite 72).

Der Vergleich des 1,11-Diaza[11]paracyclophans mit den kernsubstituierten Analoga legt die Einflüsse der Substituenten auf beide Dissoziationsstufen dar. Hierbei ist davon auszugehen, daß die Basizität einer Aminofunktion von dem Substituenten in der benachbarten *ortho*-Stellung sowohl induktiv als auch sterisch beeinträchtigt werden kann. Aus der *meta*-Stellung sollten die Substituenten rein induktiv wirken.

Während die Methyl- und Methoxygruppen nur geringe Auswirkungen auf die Lage beider Dissoziationsstufen relativ zu Werten des 1,11-Diaza[11]paracyclophans ausüben, macht sich bei den halogenierten Cyclophanen der elektronenziehende *-I*-Effekt basizitätssenkend bemerkbar. Am stärksten äußert sich dieser Einfluß beim Trifluormethyl- und Nitroderivat, deren erste Dissoziationsstufen gerade am Beginn des Meßbereiches sowie unterhalb davon angesiedelt sind. Die zweite, höhere Stufe liegt sogar im Bereich des zweiten  $pK_a$ -Wertes von *p*-Phenylendiamin. Es ist anzunehmen, daß in diesen Fällen zudem sterische Abstoßungen die Dissoziation der protonierten Aminofunktion in der benachbarten *ortho*-Stellung fördern und damit zur Erniedrigung des ersten  $pK_a$ -Wertes beitragen.

Die mesomeren Substituenten-Effekte, wie der ausgeprägte *+M*-Effekt des Fluoratoms oder der starke *-M*-Effekt der Nitrogruppe, sollten sich aufgrund der sterisch behinderten Resonanz zwischen den Aminofunktionen und dem aromatischen  $\pi$ -System kaum auswirken können.

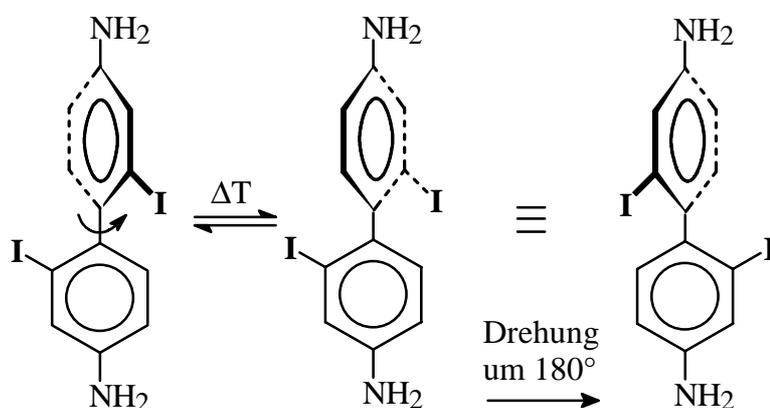
Anhand der Dissoziationsstufen in Tab. 16 lassen sich Aussagen zum Protonierungszustand der Analyten bei den Racemisierungs-Experimenten machen. Die Bestimmung der Rotationsbarrieren erfolgte hierbei in Phosphatpuffern mit pH-Werten zwischen 3.5 und 4.5.

Bei einer genauen Betrachtung der Ionisierung der Analyten unter den Reaktionsbedingungen dürfen die Ionenstärke des Mediums und die erhöhte Temperatur nicht unberücksichtigt bleiben, die sich beide auf die Lage von Dissoziations-Gleichgewichten auswirken. Dennoch läßt sich festhalten, daß die ersten Dissoziationsstufen der Diazapara-cyclophane mit Methyl-, Fluor-, Chlor- und Brom-Substituenten in den betrachteten pH-Bereich fallen. Daraus läßt sich ableiten, daß die Analyten etwa zu gleichen Teilen in der zweifach sowie einfach ionisierten Form existierten. Unter den gleichen Bedingungen sollten jedoch die beiden Analyten mit Trifluormethyl- und Nitrogruppen, deren erste  $pK_a$ -Werte als deutlich niedriger eingestuft wurden, überwiegend als einfach protonierte Derivate vorliegen. Damit ergibt sich ein deutlicher Hinweis zur Erklärung der erniedrigten Rotationsbarrieren des 2'-Trifluormethyl- und 2'-Nitro-1,11-diaza[11]para-cyclophans.

### 3.5 Rotationsbarrieren von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl

Für eine Gegenüberstellung mit den planar-chiralen Diazaparacyclophanen wurde das von *M. Rüster* synthetisierte, axial-chirale 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl in die stereodynamischen Untersuchungen mit einbezogen [135].

Als Benzidinderivat ist das in Abb. 77 gezeigte konfigurationslabile Biphenyl unter sauren Bedingungen elektrophoretisch mobil und läßt sich hinsichtlich seiner Umwandlungsbarriere durch diskontinuierliche Kapillarelektrophorese analysieren. In Anlehnung an die kinetischen Untersuchungen der Diazaparacyclophane stand bei der Betrachtung dieser Substanz die Frage im Vordergrund, wie sich der pH-Wert des umgebenden Mediums und der chirale Selektor auf Racemisierungs-Geschwindigkeit bzw. Umwandlungsbarriere auswirken.

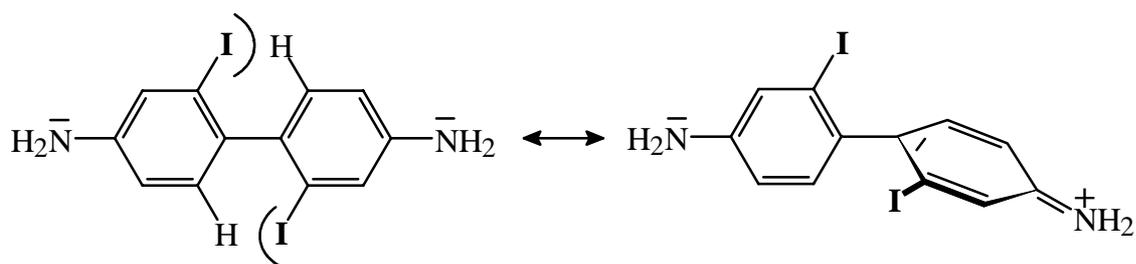


**Abb. 77:** Konformative Umwandlung des 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyls.

Den Ausführungen in Abschnitt III.2.2 entsprechend, wird die Rotationsbarriere des 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyls makroskopisch durch die sterische Abstoßung zwischen den großen Iodsubstituenten und den *ortho*-ständigen Wasserstoffatomen des gegenüberliegenden Arylrestes im planaren Übergangszustand des Rotationsprozesses bestimmt.

Substituenten in den beiden *para*-Positionen können hierbei nur einen vergleichsweise geringen, rein elektronischen Einfluß ausüben. *Ling* und *Harris* bestimmten die Energiebarriere des neutralen 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyls polarimetrisch zu 88.3 kJ mol<sup>-1</sup> (25°C) [114 b)]. *C. Wolf* untersuchte das *para*-unsubstituierte 2,2'-Diiodbiphenyl polarimetrisch und ermittelte in diesem Zusammenhang eine höhere Rotationsbarriere von 96.7 kJ mol<sup>-1</sup> (45.6°C) [136]. Die Energiebarrieren der genannten Derivate legen nahe, daß die beiden neutralen Aminofunktionen eine Erhöhung der Racemisierungs-Geschwindigkeit bewirken bzw. die Umwandlungsbarriere deutlich absenken.

Der elektronische Einfluß der Aminogruppen wird allgemein mit deren +*M*-Effekt beschrieben, worauf sich das sterische Abstoßungspotential im planaren Übergangszustand durch eine Resonanzwechselwirkung vermindert.



**Abb. 78:** Darstellung der Verminderung des Abstoßungspotentials im 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl durch Resonanzwechselwirkung.

Die abgeklappte Resonanzstruktur in Abb. 78 skizziert die Verringerung der sterischen Abstoßung, die den Rotationsprozeß begünstigt. Durch eine Protonierung der Aminofunktionen wird dem System die Möglichkeit zur Resonanzwechselwirkung genommen. Bei ansteigendem Protonierungsgrad ist daher mit einer kräftigen Anhebung der Rotationsbarriere zu rechnen.

Analog den Untersuchungen der Diazaparacyclophane wurden die Rotationsbarrieren des 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyls in zwei Meßreihen in Abwesenheit sowie in Gegenwart des chiralen Selektors analysiert. Enantiomerentrennungen gelangen hierbei ebenfalls unter Verwendung des permethylierten  $\beta$ -Cyclodextrins. Im Unterschied zur Auftrennung der Cyclophane erwies sich eine geringe Konzentration von nur 10 mM/L an Selektor im Elektrolyten als ausreichend, um auf Trennstrecken von nur wenigen Zentimetern Länge quantitative Aufspaltungen der Enantiomere zu bewirken. In Tab. 17 sind die Trennparameter für die Untersuchung der Rotationsbarriere des 2,2'-Diiodbenzidins bei verschiedenen pH-Werten des Meßpuffers in Abwesenheit von Cyclodextrin zusammengestellt.

pH-Wert	Spannung [kV]	Selektorhaltige Zonen (CD 10 mM/L) [cm]	$\alpha$ -Wert / Auflösung R
2.0	15.0	2.5	1.07 / 2.05
		2.5 + 5.0	1.44 / 7.19
2.5	20.0	2.5	1.17 / 2.77
		2.5 + 9.0	1.35 / 8.08
3.0	22.5	2.5	1.12 / 2.89
		2.5 + 9.0	1.46 / 9.74

**Tab. 17:** Übersicht zu den elektrophoretischen Trennparametern der Untersuchung der Rotationsbarriere von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl bei verschiedenen pH-Werten des umgebenden Puffers.

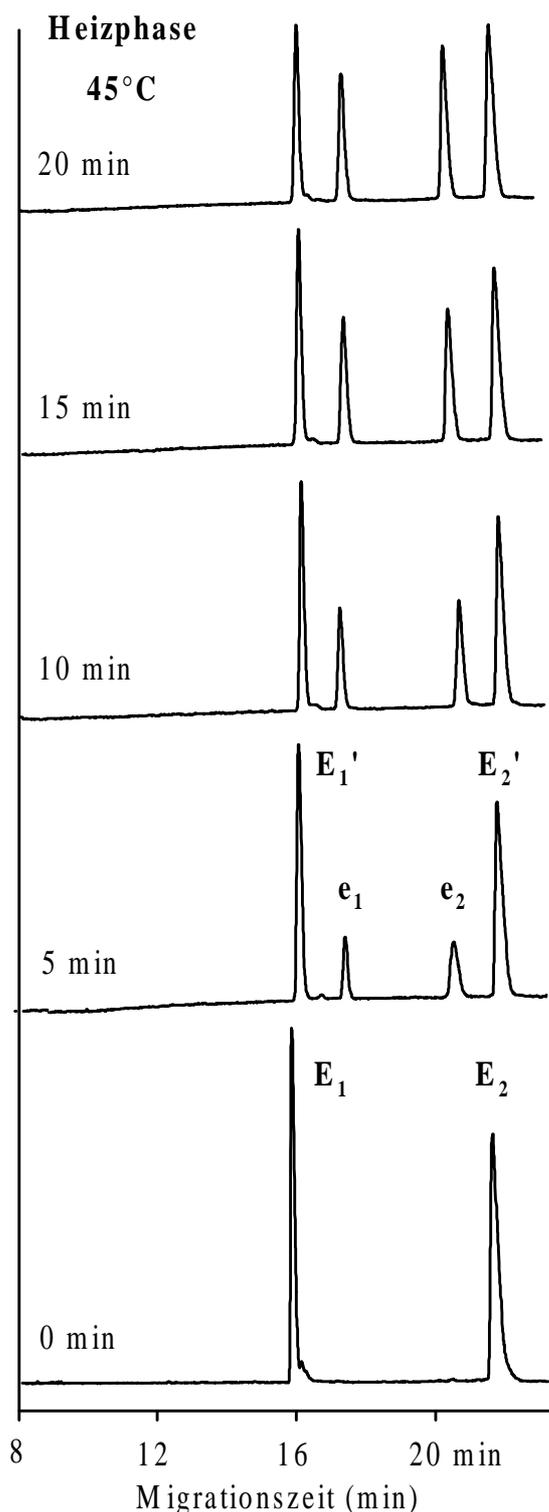
Auf einer kurzen Distanz von nur 2.5 cm mit selektorhaltigen Puffer wurde bereits eine Peakauflösung von  $R > 2.0$  erzielt. Im Rahmen der kinetischen Untersuchungen wurden die selektorhaltigen Zonen am Anfang (2.5 cm) und am Ende (5.0 bzw. 9.0 cm) der Trennstrecke mit einer Gesamtlänge von 50 cm plaziert. Die Racemisierungen erfolgten im mittleren, selektorfreen Bereich bei 45.0°C.

In Abb. 79 ist das Resultat der Racemisierung am 2,2'-Diiodbenzidin in einem Phosphatpuffer (50 mM/L) mit pH 2.5 dargestellt. Aufgrund des relativ niedrigen Betrages der Rotationsbarriere erforderten die elektrophoretischen Trennungen eine Meßtemperatur von 10°C, um eine Interkonversion des Analyten in dieser Phase der Experimente auszuschließen. Die bei pH 2.0, 2.5 und 3.0 ermittelten Rotationsbarrieren sind in Tab. 18 zusammengestellt.

pH-Wert	$k_{\text{enan}}$ [min <sup>-1</sup> ]	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	S.D. [kJ mol <sup>-1</sup> ]
2.0	$3.443 \times 10^{-2}$	97.8	$\pm 0.3$
2.5	$5.525 \times 10^{-2}$	96.6	$\pm 0.3$
3.0	$6.657 \times 10^{-2}$	96.1	$\pm 0.3$

**Tab. 18:** Ergebnis der Racemisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl bei 45°C unter Variation des pH-Wertes des Mediums. (Die Auswertung erfolgte über gemittelte Peakflächen an neuen und abgereicherten Komponenten.)

Die erhaltenen Aktivierungsparameter unterstreichen die oben angeführten Zusammenhänge. Mit abnehmenden pH des Mediums und zunehmenden Protonierungsgrad werden im Vergleich zur Neutralverbindung deutlich höhere und ansteigende Energiebarrieren erhalten. Der bei pH 2.5 ermittelte Wert stimmt mit der Rotationsbarriere des 2,2'-Diiodbiphenyls von 96.7 kJ mol<sup>-1</sup> [136] überein.



**Abb. 79:** Ergebnis der Racemisierung des 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyls bei pH 2.5. Kapillare: 50/70 cm, 75  $\mu$ m I.D., 20 kV, 10°C, 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 2.5, Coating (HEC), UV 254 nm, hydrost. Injektion, Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (10 mM/L), Länge der Zonen mit Selektor: 2.5 cm u. 9.0 cm.

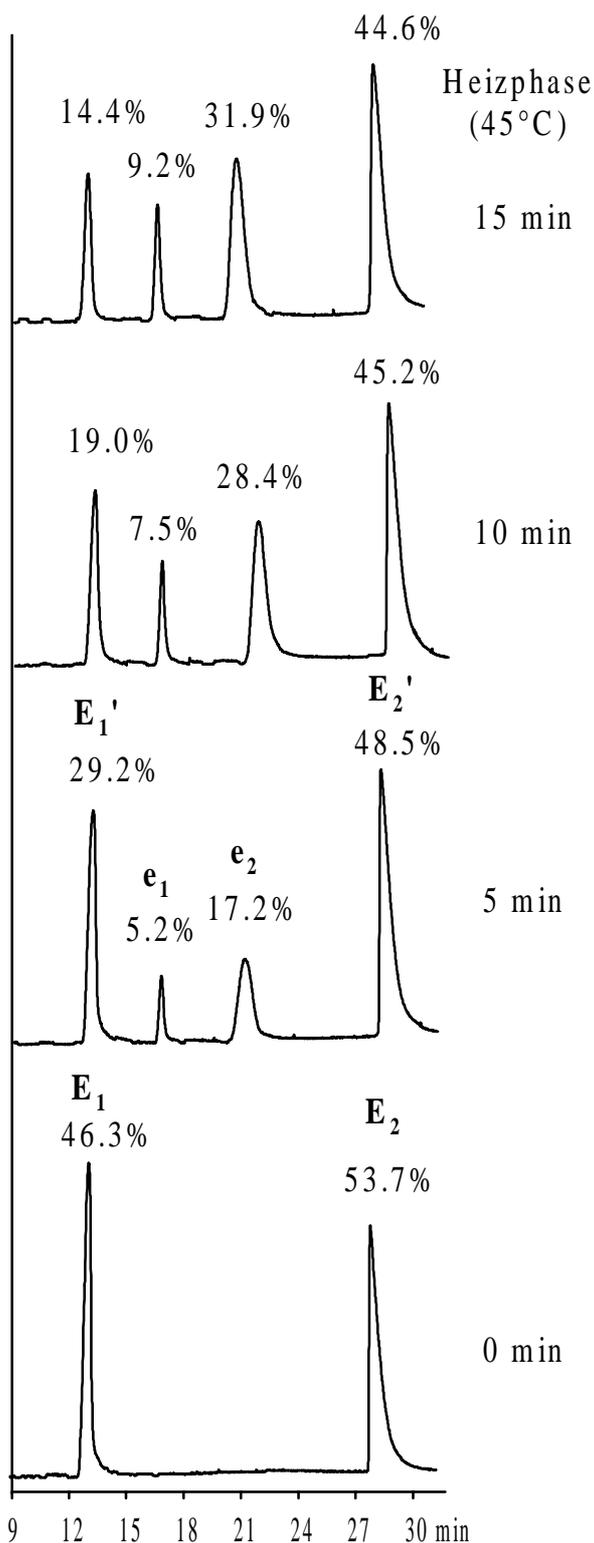
Das Benzidinderivat könnte unter diesen Bedingungen in der einfach protonierten Form existieren, so daß sich die gegensätzlichen Einflüsse der neutralen sowie ionisierten Aminogruppe gerade kompensieren. Unter stark sauren Bedingungen sollte die Rotationsbarriere des zweifach ionisierten 2,2'-Diiodbenzidins deutlich über 100 kJ mol<sup>-1</sup> liegen.

In einer weiteren Untersuchungsreihe wurde die Racemisierung des 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyls in Gegenwart des chiralen Selektors vorgenommen.

Die drei Schritte umfassenden Enantiomerisierungs-Experimente wurden hierbei in einer 20 cm langen, Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (10 mM/L) enthaltenden Pufferzone (pH 3.0) bei 45°C vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Unterbrechung der Elektrophorese lagen die Enantiomere bereits quantitativ mit einer Auflösung von  $R = 2.73$  getrennt vor.

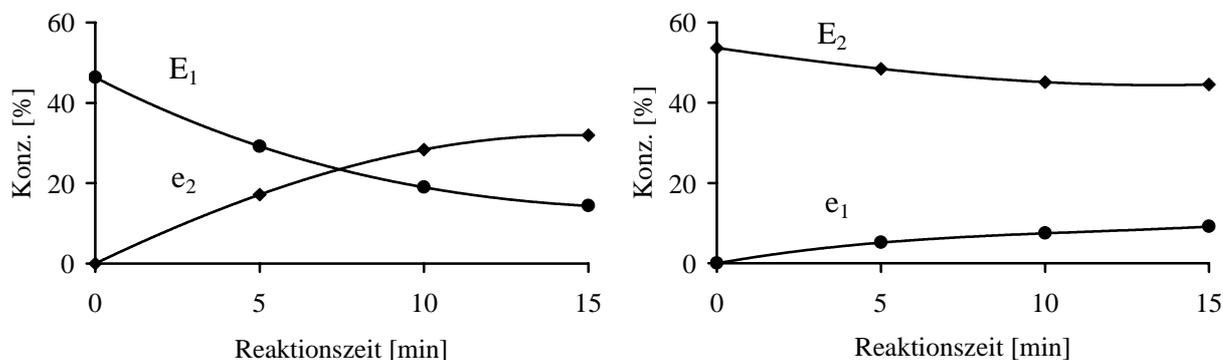
Die Elektropherogramme in Abb. 80 zeigen das außergewöhnliche Resultat der Messung. Der Ablauf der Racemisierung wird eminent durch das Cyclodextrinderivat beeinflusst.

Während sich das stärker retardierte Enantiomer ( $E_2$ ) kaum umwandelt ( $E_2 \rightleftharpoons e_1$ ), setzt sich  $E_1$  bzw.  $E_1'$  mit hohen Umsatzraten zu  $e_2$  um ( $E_1 \rightleftharpoons e_2$ ). Die Kinetik der reversiblen Reaktion 1. Ordnung wird für beide Enantiomere aufgehoben. Dabei wird das 2. Enantiomer vermutlich durch die Einlagerung im Cyclodextrin gegen die Interkonversion stabilisiert. Im Zuge der voranschreitenden Bildung aus dem 1. Enantiomer werden die Konzentrationen an  $e_2$  größtenteils inkludiert und somit dem Reaktionsgleichgewicht entzogen. In Abb. 81 sind die Konzentrationsverläufe der



**Abb. 80:** Ergebnis der Racemisierung von 2,2'-Diiodobenzidin in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin bei pH 3.0 und 45°C. Kapillare: 50/70 cm, I.D.: 75  $\mu$ m, 20 kV, 10°C, 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.0, UV 254 nm, 20 cm Puffer mit Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (10 mM/L).

beiden unterschiedlich ablaufenden Enantiomerisierungen dargestellt. Hieran ist ersichtlich, daß die Umwandlung des 1. Enantiomers in etwa dem Formalismus einer *irreversiblen* Reaktion 1. Ordnung entspricht. Im Fall der vorausgehenden Racemisierungen unter Ausschluß des Cyclodextrins nähern sich die Konzentrationen an beiden Enantiomeren jeweils mit zunehmender Reaktionszeit dem Verhältnis von 1:1.



**Abb. 81:** Verlauf der Racemisierung an den Enantiomeren  $E_1$  und  $E_2$  anhand der Auftragung der sich zeitlich verändernden Konzentrationen an jeweils beteiligten Komponenten.

Durch ein einfaches Eintragen von racemischen 2,2'-Diodbenzidin in den auf 45°C erwärmten Phosphatpuffer (50 mM/L, pH 3.0) mit Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (10 mM/L) konnte, den obigen Beschreibungen entsprechend, eine partielle Deracemisierung beobachtet werden. Die Enantiomerenanreicherung wurde elektrophoretisch verfolgt. Das finale Reaktionsgleichgewicht führte nach etwa 20 min zu einer Anreicherung von etwa 72%, was einem Enantiomerenüberschuß von 44% entspricht.

Die am Beispiel des 2,2'-Diodbenzidin festgestellte Diskriminierung eines der beiden Enantiomere bei der konformativen Umwandlung demonstriert anschaulich die eminent mögliche Einflußnahme von Cyclodextrinen auf derartige Prozesse. Dagegen erscheinen die an den Diazaparacyclophanen festgestellten Unterschiede bei der Racemisierung der Enantiomere in Gegenwart des Selektors nur als geringfügig.

### 3.6 Analyse und Diskussion der Ergebnisse

#### 3.6.1 Einführung

In den vorausgehenden Abschnitten wurden die entscheidenden Faktoren geprüft, die das stereodynamische Verhalten der synthetisierten, planar-chiralen 1,11-Diaza[11]paracyclophane prägen. Die Kapillarelektrophorese erwies sich im Rahmen dieser Untersuchungen als sehr flexibel einsetzbare Methode, da sie den Zugang zu einem breiten Spektrum an Informationen ermöglichte.

Über die Auftrennung der Enantiomere hinaus konnten die Rotationsbarrieren der Analyten unter Variation der Beschaffenheit des Reaktionsmediums analysiert werden. Die elektrophoretische Ermittlung der Dissoziationskonstanten erbrachte weitere Hinweise zu den spezifischen Stoffeigenschaften der Untersuchungsobjekte, welche die Interpretation des stereodynamischen Verhaltens unterstützen.

Die Untersuchungen an den atropisomeren Diazaparacyclophanen führen in den Bereich der Konformationsanalyse. Atropisomere kennzeichnet das Auftreten zweier Stereoisomere aufgrund einer gehinderten Rotation von Molekülteilen um Einfachbindungen. Mit der Chiralität als Unterscheidungsmerkmal lassen sich unter Anwendung enantioselektiver Analyseverfahren wechselseitige Umwandlungen zwischen den enantiomeren Konformationen verfolgen. Der Vergleich der diesen Prozessen zugrunde liegenden Aktivierungsparameter erbringt Auskünfte zu den einflußnehmenden Faktoren.

Wie bereits in Abschnitt III.2.2 beschrieben wurde, besteht allgemein bei Paracyclophanen eine Behinderung der freien Drehbewegung des Benzolringes unterhalb der Brücke hindurch. Bei mittleren Längen des aliphatischen Henkels ist die substituierte Seite des Benzolringes sterisch blockiert, so daß ein Durchschwingen nur über die mit Wasserstoffen substituierte Seite erfolgen kann. Die hierbei zu überwindende Energieschwelle ergibt sich aus der Kollision der Brückenglieder mit den aromatischen Wasserstoffen bei dichtester Annäherung im planaren Übergangszustand.

In unsubstituierten Paracyclophanen bestehen demnach zu beiden Seiten der Peripherie des Benzolringes Abstoßungspotentiale gleicher Größe, die den Alkylhenkel in der Lage oberhalb des aromatischen Kerns halten. Da ein Kernsubstituent den Umklapp-Prozeß auf die entgegengesetzte Seite des Benzolringes steuert, ist er selbst vom Kollisionszentrum räumlich weit entfernt und sollte demnach keinen direkten Einfluß auf den Interkonversionsprozeß haben. Die Aktivierungsparameter sollten demnach mit denen des unsubstituierten Vertreters übereinstimmen.

Die Höhe der Rotationsbarriere wird danach nur durch die Länge der Alkylverbrückung bestimmt, wobei [n]Paracyclophane mit insgesamt elfgliedriger Alkylbrücke den Übergang zwischen konformativ labilen und stabilen Derivaten kennzeichnen. Die vorge-

nommenen Analysen konzentrierten sich daher speziell auf Vertreter dieser Substanzklasse.

Beim Austausch von Methylenheiten in der Verbrückung gegen Heteroatome, wie Sauerstoff oder Schwefel, ändern sich einerseits Bindungsabstände und Bindungswinkel, andererseits treten nichtbindende Elektronenpaare an die Stelle der Wasserstoffatome. Die absolute Ringweite und damit die Höhe der Umwandlungsbarriere wird hierdurch in gewissen Grenzen beeinflusst.

Durch den Einbau von Aminofunktionen in die Verbrückung des Paracyclophansystems, speziell in den Positionen direkt am aromatischen Kern, treten neben den veränderten Bindungsverhältnissen die Phänomene hinzu, welche die charakteristischen Eigenschaften von Aminoverbindungen kennzeichnen.

Hierbei sind die pyramidale Inversion am dreibindigen Stickstoff, die Möglichkeit zur Resonanzwechselwirkung mit aromatischem System sowie die basischen Eigenschaften hervorzuheben. Die Ausmaße der beiden zuletzt genannten Aspekte werden jedoch erheblich durch Substituenten-Effekte geprägt. Daher muß erwartet werden, daß die Rotationsbarrieren der 1,11-Diaza[11]paracyclophane durch eine Reihe unterschiedlicher Faktoren beeinflusst werden.

### 3.6.2 Bestimmung von Rotationsbarrieren durch DCZE

Die kapillarelektrophoretischen Untersuchungen zur Racemisierung der monosubstituierten 1,11-Diaza[11]paracyclophane wurden nach dem Formalismus einer reversiblen Reaktion 1. Ordnung ausgewertet. In allen Fällen erbrachte die Auftragung von  $\ln c$  gegen die Reaktionszeit eine Gerade, wodurch das zugrunde gelegte Geschwindigkeitsgesetz bestätigt wird. Die aus der Regressionsanalyse hervorgehende Meßabweichung der Geschwindigkeitskonstante ( $k_{enan}$ ) geht zusammen mit der Varianz in der Temperaturmessung ( $\pm 1^\circ\text{C}$ ) durch Fehlerfortpflanzung in die Standardabweichung der Energiebarriere ein. Hierbei wurden Fehlerwerte von  $\pm 0.3$  bis  $\pm 0.6$  kJ mol<sup>-1</sup> erhalten.

Die Ungenauigkeit in der Temperaturmessung trägt etwa zu einem Drittel bei. Der zweite Anteil resultiert aus Fehlern bei der Bestimmung der Geschwindigkeitskonstante. Als Ursachen sind hierbei die Temperatursteuerung zu nennen, welche den beiderseitigen Wechsel zwischen Trenn- und Reaktionstemperatur sowie leichte Temperaturschwankungen bei langen Racemisierungszeiten beinhaltet. Die diffusionsbedingte Peakverbreiterung der Signale läßt sich trotz Auswertung über gemittelte Peakflächen sowie durch die Korrektur der integrierten Signalflächen bei Detektion in chiraler Umgebung nicht gänzlich ausgleichen. Die Zuverlässigkeit der durch diskontinuierliche Kapillaronenelektrophorese bestimmten Rotationsbarrieren konnte am Beispiel des 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophans durch Vergleich mit dem Ergebnis einer externen Racemisierung geprüft werden. Die im gleichen Reaktionsmedium vorgenommenen Untersuchungen erbrachten eine relativ gute Übereinstimmung (Tab. 19).

### 3.6.3 Interpretation der Ergebnisse

Die durch DCZE in sauren, cyclodextrinfreien Medien vorgenommenen Racemisierungen der Diazaparacyclophane mit gleicher Brückenlänge legen eine deutliche Abhängigkeit der Rotationsbarrieren vom pH-Wert des umgebenden Mediums offen.

Die drei halogenierten Cyclophane konnten erst oberhalb von pH 4.5 racemisiert werden. Am 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan wurde durch externe Racemisierung einer angereicherten Probe des (-)-Enantiomeren im stark basischen Milieu eine Energiebarriere von  $119.3 \pm 0.4$  kJ mol<sup>-1</sup> bestimmt, welche der Barriere des neutralen Analyten entsprechen sollte. Die Untersuchung der angereicherten Probe des (+)-Enantiomeren unter sauren Bedingungen (pH 4.5) erbrachte dagegen bei gleicher Reaktionstemperatur einen um etwa 7 kJ mol<sup>-1</sup> höheren Wert. Am 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan bestätigte sich der Trend von ansteigenden Rotationsbarrieren in zunehmend sauren Reaktionsmedien. Aus den Messungen bei pH-Werten von 3.5, 2.5 und 2.0 geht ein nicht-linearer Anstieg der Rotationsbarrieren hervor. Die Erniedrigung des pH-Wertes um eine Einheit erbrachte in dieser Serie bereits eine Differenz in den Rotationsbarrieren von mehr als 4 kJ mol<sup>-1</sup> (Tab. 19).

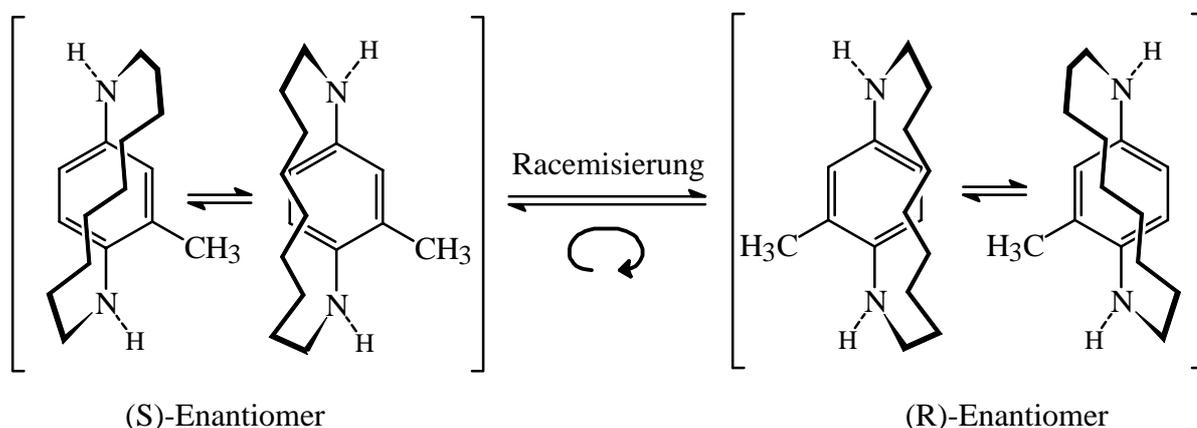
Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R		Temperatur [°C]	pH	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]
F	(extern)	95.0	11.0	$119.3 \pm 0.4$
F	(extern)	95.0	4.5	$126.4 \pm 0.4$
F	(DCZE)	95.5	4.5	$126.1 \pm 0.4$
NO <sub>2</sub>	(DCZE)	95.5	3.5	$111.2 \pm 0.4$
NO <sub>2</sub>		95.5	3.0	$113.9 \pm 0.3$
NO <sub>2</sub>		95.5	2.5	$115.6 \pm 0.3$

**Tab. 19:** Ergebnisse der Enantiomerisierung von 2'-Fluor- und 2'-Nitro-1,11-diaza[11]-paracyclophan bei verschiedenen pH-Werten des Reaktionsmediums.

Mit der Protonierung der Aminogruppen in den Brückenkopfpositionen der Cyclophane sind nur geringfügige Veränderungen in den Bindungsverhältnissen verbunden. Die leichte Aufweitung der mittleren N-C-Bindungslängen und die Annäherung an Tetraederwinkel im Ammonium-Ion lassen sich kaum als Ursache für den Anstieg der Umwandlungsbarrieren aufführen. Das zusätzliche Wasserstoffatom in einer protonierten Aminofunktion erhöht zwar deren räumliche Ausmaße sollte aber keine schwerwiegenden sterischen Abstoßungen hervorbringen. Die in Ammoniumfunktionen eingefrorene pyramidale Inversion und die Unterbindung von Resonanzwechselwirkungen lassen sich jedoch als Erklärung heranziehen.

Die Inversion an den beiden sekundären Aminogruppen dürfte in den mit elf Kettengliedern relativ weit verbrückten Diazaparacyclophanen eine recht niedrige Aktivierungsschwelle aufzeigen. Erst bei kurzkettingen Verbrückungen ( $n \leq 8$ ), die eine hohe Ringspannung beinhalten und den Benzolring „out-of-plane“ deformieren, muß mit einer Anhebung der Aktivierungsenthalpie für die Atominversion gerechnet werden. *Vögtle* analysierte die Auswirkungen der Ringspannung in kurzketting überbrückten 2',6'-disubstituierten [n]Paracyclophanen ( $n = 7, 8$ ) [137]. Am 4-Oxa[7]paracyclophan wurde für den Konformationswechsel innerhalb der Verbrückung eine Aktivierungsenthalpie von  $48 \text{ kJ mol}^{-1}$  bei 55 K durch DNMR-Spektroskopie ermittelt. Daraus läßt sich ableiten, daß bei relativ weiter elfgliedriger Überbrückung des Benzolringes eine noch niedrigere Ringspannung auftreten sollte.

Die Inversion an den Stickstoffatomen der Diazaparacyclophane sollte der gesamten Überbrückung eine erweiterte Flexibilität verleihen [53, 54, 138]. Der Zusammenhang ist in Abb. 82 anhand von alternativen Konformationen innerhalb der beiden enantiomeren Konfigurationen (R und S) schematisch skizziert. Die Konformationen der Alkylbrücke können durch partielle Rotation um die N-C<sub>arom</sub>-Bindungen oder zusätzlich durch die Inversion am Stickstoff ineinander überführt werden. Mit der Inversion ist allerdings auch eine dynamische Spreizung der Bindungswinkel verbunden, die sich insgesamt als Ringaufweitung äußern sollte und die Rotationsbarriere absenken müßte.



**Abb. 82:** Schematische Darstellung von möglichen konformativen Umwandlungen, die keine Racemisierung zur Folge haben und solchen, welche die enantiomeren Formen ineinander überführen.

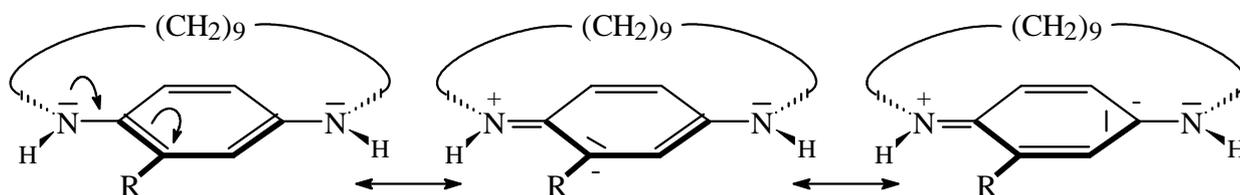
Umgekehrt bewirken versteifende Brückenglieder eine Verkürzung der Brücke und damit eine Erhöhung der Rotationsbarriere, wie *Vögtle et al.* bei der Untersuchung von konformativ gehinderten Cryptanden bzw. verbrückten Diamiden der *p*-Phenylendiessigsäure feststellten [61 c), d)].

Durch eine partielle oder vollständige Protonierung der Aminofunktionen in den Diazaparacyclophanen geht die zusätzlich gewonnene Ausdehnung des Henkels verloren und ruft entsprechend eine Erhöhung der Rotationsbarriere hervor.

In Anlehnung an den durch Resonanz energetisch begünstigten Übergangszustand der Interkonversion von atropisomeren Biphenylen, wie dem 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl, könnte auch bei den Diazaparacyclophanen eine derartige Wechselwirkung auftreten, die zur Erniedrigung der Rotationsbarriere beiträgt und deren Ausmaße vom Kernsubstituenten mit geprägt werden.

Beim 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl tritt mit abnehmendem pH-Wert des Meßpuffers und ansteigender Ionisierung eine Erhöhung der Rotationsbarriere auf (96.1, 96.6 und 97.8 kJ mol<sup>-1</sup> bei pH 3.0, 2.5 und 2.0 (45°C)). Der Anstieg der Energiebarriere läßt sich mit der zunehmenden Unterbindung von Resonanz-Effekten erklären.

Als Folge der Verbrückung sollte eine Resonanzwechselwirkung in den Diazaparacyclophanen im Grundzustand sterisch behindert sein. Im Übergangszustand liegt der Alkylhenkel jedoch in einer Ebene mit dem Benzolring. Die Aminogruppen in den Brückenkopfpositionen werden bei der Einnahme dieser Konformation in eine Stellung gedreht, die eine optimale Wechselwirkung des nichtbindenden Elektronenpaares mit dem  $\pi$ -System ermöglicht (Abb. 83).



**Abb. 83:** Darstellung einer möglichen Resonanzwechselwirkung im planaren Übergangszustand der Interkonversion der Diazaparacyclophane.

Die skizzierte Wechselwirkung dürfte den planaren Übergangszustand energetisch stabilisieren oder im Zuge einer daraus hervorgehenden Deformation des Benzolringes eine Verringerung des sterischen Abstoßungspotentials zwischen der Peripherie des Aromaten und der aliphatischen Kette bewirken. Mit der Protonierung der N-Atome gehen die Möglichkeiten zur Resonanzwechselwirkung verloren und bewirken auch in diesem Fall eine Erhöhung der Rotationsbarriere.

An den beschriebenen Zusammenhängen lassen sich die Ergebnisse der Racemisierungen an den substituierten 1,11-Diaza[11]paracyclophanen unter den verschiedenen Meßbedingungen relativieren. Die Untersuchungen in cyclodextrinfreien Puffern im pH-Bereich von 3.5 bis 4.5 erbrachte Energiebarrieren, die sich bei unterschiedlichen Substituenten zwischen etwa 113 und 126 kJ mol<sup>-1</sup> bewegen (Tab. 20). Über eine Korrelation mit den

elektrophoretisch ermittelten Dissoziationskonstanten läßt sich die Varianz in den Umwandlungsbarrieren mit dem unterschiedlichen Protonierungsgrad der Analyten im Reaktionsmedium erklären. Die Analyten mit Methyl-, Fluor-, Chlor- und Brom-Substituenten wurden in Meßpuffern racemisiert, deren pH-Wert etwa dem ersten  $pK_a$ -Wert entspricht. Die Cyclophane sollten danach etwa zu gleichen Anteilen in der einfach und zweifach protonierten Form vorliegen. Die Rotationsbarrieren der vier Analyten liegen zwischen 122 bis 126 kJ mol<sup>-1</sup> und heben sich deutlich von den Werten der beiden anderen Derivate ab. Am 2'-Trifluormethyl- und 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan wurden niedrigere  $pK_a$ -Werte und Rotationsbarrieren von 118.2 und 112.7 kJ mol<sup>-1</sup> festgestellt. Beide Verbindungen sollten unter den Meßbedingungen (pH 3.5) überwiegend einfach protoniert vorliegen.

Da die Dissoziationskonstanten und damit der Ionisierungsgrad der Analyten unter sauren Bedingungen weitgehend durch elektronische Substituenten-Effekte geprägt werden, nehmen die Kernsubstituenten in diesem Zusammenhang einen indirekten Einfluß auf die Rotationsbarrieren. Eine direkte Einflußnahme der Substituenten ist im Rahmen der stabilisierenden Resonanzwechselwirkung zu erwarten, wie im Folgenden noch erläutert wird.

Der Einfluß der Reaktionstemperatur ist gegenüber den Auswirkungen der Protonierung nur als gering einzustufen. Die beim 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan festgestellte Absenkung der Rotationsbarriere bei ansteigender Reaktionstemperatur, läßt sich mit einer leichten Verschiebung des Dissoziationsgleichgewichtes zugunsten der weniger protonierten Komponente erklären.

Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	Temperatur [°C]	pH	$pK_{a1}$ (korr.)	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]
CH <sub>3</sub>	95.5	4.0	4.10	125.1
F	95.5	4.5	3.70	126.1
Cl	95.5	4.5	3.61	122.9
Br	95.5	4.5	3.76	122.4
CF <sub>3</sub>	75.5	3.5	≈ 2.5	118.1
NO <sub>2</sub>	70.5	3.5	≈ 2.0	112.7
NO <sub>2</sub>	95.5	3.5	≈ 2.0	111.2

**Tab. 20:** Ergebnisse der Racemisierung der 1,11-Diaza[11]paracyclophane durch DCZE unter sauren Bedingungen in cyclodextrinfreien Medien.

In einer weiteren Untersuchungsreihe wurde die Racemisierung der Analyten in Gegenwart von Cyclodextrinen als chiralen Selektoren vorgenommen. Bei der Beschreibung des Einflusses der Cyclodextrine auf die Interkonversion sind zwei Aspekte zu diskutieren. Der erste betrifft die Auswirkungen diastereomerer Wechselwirkungen, welche die konformative Umwandlung der beiden Enantiomere in unterschiedlicher Weise beeinträchtigen können. Der zweite Aspekt umfaßt die Konsequenzen der Inclusions-Komplexbildung auf die Ionisierung der Analyten in Lösung.

Die separate Betrachtung der Racemisierungen beider Enantiomere des 2'-Nitro- und 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophanes in Gegenwart von permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin (30 mM/L) erbrachte leicht höhere Rotationsbarrieren für das jeweils stärker retardierte Enantiomer  $E_2$  (Tab. 21). In beiden Fällen wird die Kinetik der Umwandlungsreaktion jedoch kaum beeinträchtigt. Damit steht das Ergebnis im Gegensatz zur Racemisierung des axial-chiralen 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyls. An dem Biphenylderivat konnte eine außerordentliche Diskriminierung eines Enantiomers durch den chiralen Selektor festgestellt werden. Das stärker inkludierte Enantiomer wird durch Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin in einer Konzentration von nur 10 mM/L im Puffer fast vollständig gegen die Interkonversion stabilisiert. Der Ablauf der reversiblen Umwandlung 1. Ordnung wird dabei außer Kraft gesetzt. Im Gegenzug gelang eine partielle Deracemisierung einer Probe des Racemats, wobei eine Enantiomerenanreicherung von 72% bzw. einen Enantiomerenüberschuß von 44% erzielt wurde.

Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	Racemisierung	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ] (Per-Me- $\beta$ -CD)	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ] (ohne CD)
NO <sub>2</sub> (pH 3.5, 70.5°C)	$E_1 \rightleftharpoons e_2$	103.6	112.5
	$E_2 \rightleftharpoons e_1$	106.1	112.9
CF <sub>3</sub> (pH 3.5, 75.5°C)	$E_1 \rightleftharpoons e_2$	109.8	117.9
	$E_2 \rightleftharpoons e_1$	111.7	118.1

**Tab. 21:** Einfluß des chiralen Selektors auf die Rotationsbarrieren.

Neben dem leichten stereoselektiven Einfluß ergab sich aus den Untersuchungen in Gegenwart von Cyclodextrinen ein zweiter, viel gravierenderer Effekt. Die Racemisierungen führten bei allen Derivaten im Vergleich zu denen in selektorfreien Medien zu 6 bis 8 kJ mol<sup>-1</sup> erniedrigten Energiebarrieren (Tab. 22). Am 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan wurde in diesem Zusammenhang eine Energiebarriere ermittelt, die mit dem Wert der Neutralverbindung von  $119.3 \pm 0.4$  kJ mol<sup>-1</sup> sehr gut übereinstimmt.

Daraus läßt sich schließen, daß die Diazaparacyclophane unter den gewählten Bedingungen scheinbar bevorzugt als Neutralverbindung im hydrophoben Hohlraum der permethylierten Cyclodextrine eingelagert werden.

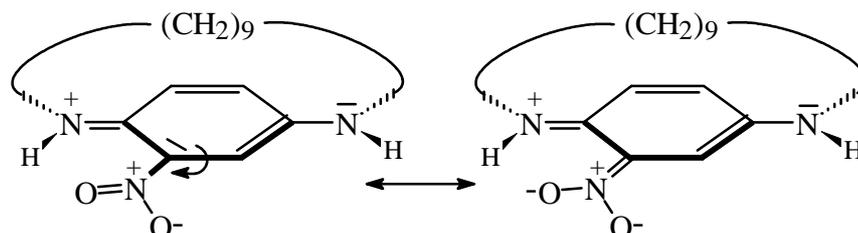
Aufgrund der hohen Konzentration an Cyclodextrin (30 mM/L) erscheint es durchaus möglich, daß das Komplexbildungs-Gleichgewicht fast quantitativ auf der Seite des Einschlußkomplexes liegt. Die Überlegungen zur Inclusion der Analyten als Neutalmoleküle stehen im Einklang mit den Untersuchungen von *Vigh et al.*, die bei der Entwicklung eines mathematischen Modells zur Vorhersage bzw. Optimierung enantioselektiver CE-Trennungen Cyclodextrin-Analyt-Inklusionskomplexe analysierten [22 a)].

In neutraler Form racemisieren die Diazaparacyclophane dabei wesentlich leichter, als bei partieller Ionisierung in freier Lösung. Die beiden Faktoren, Inversion am Stickstoff und Resonanzwechselwirkung im planaren Übergangszustand, deren Einschränkung bei Protonierung der Aminogruppen einen Anstieg der Rotationsbarrieren bewirkt, kommen nunmehr ungestört zum Tragen und drücken sich in den erniedrigten Energiebarrieren aus. Aufgrund der gleichen Brückenlänge in den verschiedenen Cyclophanen, lassen sich die unterschiedlichen Barrieren von 105 bis 120 kJ mol<sup>-1</sup> nur auf elektronische Einflüsse der Substituenten zurückführen.

Diaza[11]paracyclophan mit Substituent R	Temperatur [°C]	pH	$\Delta G^\ddagger$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]
CH <sub>3</sub>	95.5	4.0	119.6
F	95.5	3.5	119.0
Cl	95.5	3.5	114.9
Cl*	95.5	3.5	115.7
Br*	95.5	3.5	114.7
CF <sub>3</sub>	75.5	3.5	110.7
NO <sub>2</sub>	70.5	3.5	104.9

**Tab. 22:** Ergebnisse der Racemisierungen in cyclodextrinhaltigen Puffern (30 mM/L). (Mit Ausnahme der beiden markierten Beispiele, für deren Analyse Per-Me- $\gamma$ -CD eingesetzt wurde, erfolgten alle anderen Enantiomerisierungen in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -CD)

Der direkte Einfluß des Kernsubstituenten läßt sich in Verbindung mit der bereits beschriebenen Resonanzwechselwirkung im planaren Übergangszustand der Inversion (Abb. 83) leicht aufzeigen. Vertreter mit ausgeprägten  $-I$ - und/oder  $-M$ -Effekten, die Elektronendichte aus dem aromatischen System abziehen oder delokalisieren, sollten die Wechselwirkung fördern. Die niedrigen Rotationsbarrieren des 2'-Trifluormethyl- und 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophans lassen sich mit diesen Überlegungen sehr gut in Einklang bringen.



**Abb. 84:** Schematische Darstellung einer weiteren Resonanzstruktur im Übergangszustand der Inversion des 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophans.

Über eine Delokalisation von Elektronendichte kann die Nitro-Gruppe sogar eine weitere Resonanzstruktur hervorrufen, wodurch der Übergangszustand eine zusätzliche Stabilisierung erfährt (Abb. 84). Damit läßt sich die im Vergleich zu den anderen Analyten niedrigste Rotationsbarriere des Nitro-Derivats erklären. Substituenten, die jedoch über  $+I$ - und  $+M$ -Effekte Elektronendichte in den aromatischen Kern verschieben, scheinen die Resonanzwechselwirkung kaum zu fördern oder eventuell sogar zu vermindern. Dementsprechend finden sich beim 2'-Methyl- und 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan nicht nur vom Betrag her sehr ähnliche sondern auch die höchsten Energiebarrieren in dieser Untersuchungsreihe. Eine genaue Prüfung der Zusammenhänge setzt jedoch die Untersuchung aller Analyten in neutraler Form voraus.

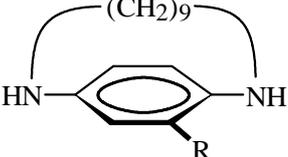
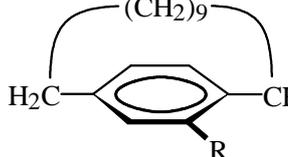
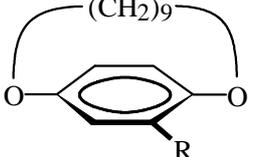
### 3.6.4 Vergleich mit anderen [11]Paracyclophanen

Unter Einbeziehung der Umwandlungsbarrieren von gleichartig kernsubstituierten carbocyclischen und oxygenierten [11]Paracyclophanen lassen sich die Konsequenzen des Austausches von NH-Funktionen gegen  $\text{CH}_2$ -Gruppen darlegen. Zwar sind die jeweiligen Bedingungen bei der Ermittlung der Energiebarrieren wie Reaktionsmedium und Reaktionstemperatur recht verschieden, dennoch lassen sich vergleichende Aussagen treffen (Tab. 23).

Bei den von *Hochmuth* durch dynamische Gaschromatographie und Computersimulation analysierten carbocyclischen sowie oxygenierten Cyclophanen erklären sich die höheren Rotationsbarrieren der Dioxaparacyclophane mit den gegenüber mittleren C-C-Bindungsängen (1.54 Å) verkürzten C-O-Bindungsabständen (1.43 Å). Die absolute Henkelweite wird hierdurch reduziert und bewirkt eine Erhöhung des sterischen Abstoßungspotentials im Übergangszustand der Interkonversion [132].

Bei den Diazaparacyclophanen sind danach, gemessen am mittleren N-C-Bindungsabstand von 1.47 Å, Rotationsbarrieren zu erwarten, deren Beträge zwischen denen der carbocyclischen und oxygenierten Analoga liegen. Die Annahmen finden Bestätigung, wie anhand der Rotationsbarrieren des 2'-Methyl- und 2'-Brom-1,11-diaza[11]para-

cyclophans, bestimmt durch Messung im sauren, cyclodextrinfreien Puffer, in Tab. 23 zu sehen ist. Die Diazaparacyclophane sind zwar unter diesen Bedingungen zu etwa gleichen Teilen ein- und zweifach protoniert, weshalb mit einer leichten Aufweitung der N-C-Bindungslängen gerechnet werden muß. Die Effekte durch eine mögliche Inversion am Stickstoff oder durch die Resonanzwechselwirkung fallen jedoch weitgehend aus.

Substituent R			
CH <sub>3</sub>	125.1 <sup>a</sup> / 119.4 <sup>b</sup> (95.5°C)	118.6 <sup>c</sup> / 119.4 (105.5°C / 116.6°C)	132.0 <sup>c</sup> (145.0°C)
Br	122.4 <sup>a</sup> / 114.7 <sup>b</sup> (95.5°C)	120.8 <sup>c</sup> / 121.1 (107.6°C)	132.5 <sup>c</sup> (139.0°C)

**Tab. 23:** Vergleich der Rotationsbarrieren ( $\Delta G^\ddagger$  in kJ mol<sup>-1</sup>) homologer [11]Paracyclophane. (<sup>a</sup> Untersuchung durch DCZE in sauren Medien, <sup>b</sup> möglicherweise Barrieren der Neutralverbindungen aus der DCZE in Gegenwart von Cyclodextrinen, <sup>c</sup> Rotationsbarrieren bestimmt durch DGC an verschiedenen Cyclodextrin-Phasen)

Die Rotationsbarriere des 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophans (125.1 kJ mol<sup>-1</sup>) liegt annähernd in der Mitte zwischen den Barrieren der entsprechenden carbocyclischen und oxygenierten Cyclophane. Beim 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan wurde hingegen eine etwas niedrigere Rotationsbarriere (122.4 kJ mol<sup>-1</sup>) ermittelt, die nur wenig höher ist als die des 2'-Brom[11]paracyclophans.

Aus den Messungen im cyclodextrinhaltigen Medium gehen die stark erniedrigten Energiebarrieren der Diazaparacyclophane hervor, die den neutralen Analyten zugeschrieben werden können. Unter diesen Bedingungen wird für das 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan eine Rotationsbarriere erhalten (119.4 kJ mol<sup>-1</sup>), die mit den Werten des 2'-Methyl[11]paracyclophans übereinstimmt (118.1 bzw. 119.4 kJ mol<sup>-1</sup>). Das Resultat läßt sich mit einer Kompensation der verschiedenen Effekte erläutern, die in den Diazaparacyclophanen Einfluß auf die Höhe der Rotationsbarriere nehmen. Der kürzere N-C-Bindungsabstand, der eine Erhöhung der Energiebarriere erwarten läßt, kann durch die absenkende Wirkung einer Inversion an den N-Atomen und durch eine stabilisierende Resonanzwechselwirkung ausgeglichen werden. Von der Methyl-Gruppe als Substituent ist dabei kein auffallender elektronischer Effekt zu erwarten.

Dagegen ist die Rotationsbarriere des 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophans (114.7 kJ mol<sup>-1</sup>) gegenüber der des carbocyclischen Derivats deutlich verringert. In Ergänzung der Faktoren, die bereits beim Methyl-Derivat genannt wurden, läßt sich die niedrige Energiebarriere mit dem elektronischen Einfluß des Brom-Substituenten (*-I*-Effekt)

interpretieren, der die attraktive Resonanzwechselwirkung im Übergangszustand der Interkonversion fördert. Bei den carbocyclischen aber auch den oxygenierten Paracyclophanen spielen Resonanzwechselwirkungen nur eine untergeordnete Rolle. Die vom Kernsubstituenten herrührenden elektronischen Einflüsse können sich daher im Vergleich zu den Diazaparacyclophanen weniger stark bemerkbar machen. Während die Rotationsbarrieren der 1,11-Diaza[11]paracyclophane mit unterschiedlichen Substituenten um bis zu  $15 \text{ kJ mol}^{-1}$  variieren, wurden bei den bisher analysierten carbocyclischen und Dioxa[11]paracyclophanen jeweils nur Differenzen von bis zu  $3 \text{ kJ mol}^{-1}$  festgestellt [132].

## V. Zusammenfassung

Die synthetischen und analytischen Beiträge in der vorliegenden Arbeit führen zu einer detaillierten Übersicht bezüglich der stereodynamischen Eigenschaften von konfigurationslabilen, atropisomeren Diazaparacyclophanen. Die Kapillarelektrophorese als modernes Verfahren zur Analytik wasserlöslicher und ionisierbarer Substanzen erwies sich in diesem Zusammenhang als vielseitig einsetzbare Methode. Über einfache Stoff- und Enantiomerentrennungen hinaus konnten sowohl die Dissoziationskonstanten als auch die Umwandlungsbarrieren der Untersuchungsobjekte elektrophoretisch ermittelt werden.

Die synthetischen Arbeiten zielten auf die Herstellung von zahlreichen 1,n-Diaza[n]paracyclophanen ( $n = 10-12$ ) mit verschiedenen Kernsubstituenten ab, deren Untersuchung bisher noch nicht beschrieben wurde. In Analogie zu bereits untersuchten carbocyclischen und oxygenierten [n]Paracyclophanen wurde erwartet, daß speziell die elfgliedrig überbrückten Diazaparacyclophane bei Raumtemperatur stabile Enantiomere bilden. Bei höheren Temperaturen sollten diese jedoch racemisieren und sich somit für stereodynamische Untersuchungen eignen. Bei der Enantiomerisierung ergibt sich die zu überwindende Energiebarriere aus dem sterischen Abstoßungspotential beim Durchschwingen des Benzolringes unterhalb der aliphatischen Verbrückung. Mit der Variation des Substituenten im aromatischen Kern wurde das Ziel verfolgt, eine elektronische Beeinflussung der konformativen Umwandlung aufzuzeigen.

Die Synthese der Diazaparacyclophane gelang auf einer klassischen Route, wobei der Schlüsselschritt in der intermolekularen Cyclisierung von *p*-Phenylendisulfonamiden mit 1, $\omega$ -Dibromalkanen unter den Bedingungen des Verdünnungsprinzips liegt. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen erbrachte in den bis zu einer Woche andauernden Ring-schlußreaktionen Ausbeuten von bis zu 79%. Die Zielverbindungen wurden im Anschluß an die Abspaltung der Schutzgruppen und die Isolierung in Form ihrer wasserlöslichen Dihydrochloride direkt der elektrophoretischen Untersuchung zugeführt.

Im Rahmen der analytischen Beiträge gelangen elektrophoretische Enantiomerentrennungen der Analyten, die bei der Synthese als Racemat erhalten wurden. Die Trennungen erfolgten unter Verwendung von permethyliertem  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin als Selektor im Meßpuffer. Die individuelle Optimierung der Meßbedingungen erbrachte hohe Trennfaktoren, welche die Voraussetzung für eine Bestimmung der Rotationsbarrieren durch das Verfahren der diskontinuierlichen Kapillaronenelektrophorese (DCZE) darstellen. Durch DCZE lassen sich die Umwandlungsbarrieren von chiralen, ionisierbaren Verbindungen mit thermisch labiler Konfiguration ohne vorausgehende präparative Enantiomerentrennung im analytischen Maßstab bestimmen. In „stopped-flow“-Experimenten

werden die *in situ* getrennten Enantiomere in der Kapillare während einer Heizphase partiell racemisiert. Die hierbei entstehenden Anteile an neu gebildeten und abgereicherten Enantiomeren werden im Anschluß elektrophoretisch getrennt und quantitativ erfaßt. Aus Untersuchungen mit verschiedenen langen Heizphasen lassen sich die Geschwindigkeitskonstante und die Energiebarriere der Umwandlungsreaktion bestimmen. Durch Racemisierung bei verschiedenen pH-Werten sowie in selektorfreien oder selektorhaltigen Puffern lassen sich weitere Faktoren analysieren, die den Interkonversionsprozeß beeinflussen. Die Rotationsbarrieren der elfgliedrig überbrückten Diazaparacyclophane konnten bei Temperaturen bis 95°C unter variablen Meßbedingungen durch DCZE bestimmt werden.

Die Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß die Höhe der Rotationsbarriere in diesen Verbindungen sowohl vom Ionisierungsgrad der Aminogruppen unter sauren Meßbedingungen abhängt als auch durch elektronische Substituenten-Effekte geprägt wird.

In einer Untersuchungsreihe in mäßig sauren, cyclodextrinfreien Puffern wurden für die unterschiedlich substituierten Analyten Rotationsbarrieren von 113 bis 126 kJ mol<sup>-1</sup> erhalten. Die Barrieren nehmen dabei in Abhängigkeit vom Substituenten in der dargestellten Reihenfolge zu: NO<sub>2</sub> ≫ CF<sub>3</sub> > Br > Cl > CH<sub>3</sub> ≈ F. Weiterhin wurden mit abnehmendem pH-Wert des Reaktionsmediums ansteigende Rotationsbarrieren festgestellt. Racemisierungen unter nahezu gleichen Bedingungen jedoch in Gegenwart von Cyclodextrinderivaten erbrachten für alle Analyten um 6-8 kJ mol<sup>-1</sup> erniedrigte Rotationsbarrieren. In diesem Zusammenhang ergaben sich deutliche Hinweise auf eine Inclusion der Analyten als Neutalmoleküle durch die im Puffer befindlichen Cyclodextrine. In diesem Zustand racemisieren die Cyclophane leichter als bei partieller Ionisierung in freier Lösung. Ein stereoselektiver Einfluß der Cyclodextrine auf die wechselseitige Umwandlung der Enantiomere konnte dabei jedoch kaum ausgemacht werden.

Die Abhängigkeit der Höhe der Rotationsbarriere von der Acidität des Reaktionsmediums läßt sich mit zwei Faktoren erläutern. Der erste Faktor könnte in einer pyramidalen Inversion an den beiden N-Atomen bestehen, die eine leichte Aufweitung der Brückenlänge bewirken und die sterische Hinderung der Rotation vermindern sollte. Der zweite Faktor läßt sich einer Resonanzwechselwirkung zwischen den Aminogruppen und dem aromatischen π-System zuschreiben, welche den planaren Übergangszustand der Interkonversion energetisch stabilisieren könnte. Beide Faktoren werden jedoch durch die Protonierung der Aminogruppen teilweise oder vollständig ausgeschaltet, worauf ein Anstieg der Barrieren eintritt.

Bei den unterschiedlich substituierten Diazaparacyclophanen lassen sich die hohen Differenzen in den Rotationsbarrieren von bis zu 15 kJ mol<sup>-1</sup> mit induktiven und mesomeren Effekten der Substituenten erklären. In den neutralen Cyclophanen dürften sich diese Effekte direkt über die Resonanzwechselwirkung im Übergangszustand der Inter-

konversion auf die Rotationsbarriere auswirken. Während Substituenten mit ausgeprägten  $-I$ - und/oder  $-M$ -Effekten die Wechselwirkung fördern und eine Erniedrigung der Energiebarriere bewirken (z.B.  $\text{NO}_2$  u.  $\text{CF}_3$ ), haben solche mit  $+I$ - und  $+M$ -Effekt einen geringen oder gegenteiligen Einfluß (z.B.  $\text{CH}_3$  u.  $\text{F}$ ).

Die elektronischen Substituenten-Effekte prägen zudem die Basizität der Aminogruppen bzw. die Dissoziationskonstanten der entsprechenden Ammonium-Salze. Aus der Korrelation der Ergebnisse der kinetischen Untersuchungen mit den elektrophoretisch bestimmten Dissoziationskonstanten der Analyten geht hervor, daß die Differenzen der Rotationsbarrieren im sauren Medium überwiegend auf den unterschiedlichen Ionisierungsgrad zurückzuführen sind. Der Einfluß der Substituenten kann in diesem Zusammenhang als indirekt bezeichnet werden.

## VI. Summary

This work includes synthetic and analytic contributions that give a detailed overview of the stereodynamic properties of configurationally labile atropisomeric diazaparacyclophanes. Since capillary electrophoresis has become a powerful and popular separation technique for water-soluble and ionized compounds it offers various applications. In this work the CE technique is used for chiral and non-chiral separations as well as for the determination of ionization constants and interconversion barriers.

The main synthetic aspect was to prepare several 1,*n*-diazaparacyclophanes ( $n = 10 - 12$ ) that contain different substituents in the benzene ring and which have not been under investigation so far. Analogously to widely known carbocyclic and oxygen containing homologues diazaparacyclophanes with a bridge of eleven members should form stable enantiomers at room temperature that racemize under heating. Therefore they are suitable for stereodynamic studies. The energy barrier results from a hindered rotation of the benzene ring around single bonds through the aliphatic bridge. The substituent in the benzene ring was assorted in order to search for electronic effects which may influence the interconversion process.

The synthesis of the planar-chiral diazaparacyclophanes was achieved on a classical route *via* a one-step intermolecular cyclization reaction of *p*-phenylene disulfonamides and 1, $\omega$ -dibromoalkanes under high dilution conditions. Under optimized conditions the ring-forming reaction produces yields up to 79% but requires almost one week. After removal of the protecting groups and the isolation of the analytes as water-soluble dihydrochlorides they were employed for measurements by capillary electrophoresis.

The racemic 1,11-diaza[11]paracyclophanes obtained in the synthesis can be separated by CZE in acidic media using fully methylated  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins as additive to the running buffer. The separation conditions were optimized in each case resulting in high separation factors which are necessary for the determination of rotational energy barriers by discontinuously driven capillary zone electrophoresis (DCZE).

The interconversion barriers of configurationally labile compounds can be investigated by DCZE. For the method only minimum amounts of the analytes are required and furthermore, no pre-separation and isolation of the pure enantiomers is necessary. In *stopped-flow* experiments enantiomers being baseline separated *in situ* are partially racemized for certain periods by heating. Finally newly formed and the remaining portions of the original enantiomers are separated and the peaks are quantified. From investigations at different heating periods the rate constant and the energy barrier for the interconversion process are derived. Racemization at different pH values and in chiral or non-chiral buffers indicates additional aspects that influence the interconversion.

The rotational energy barriers of the diazaparacyclophanes with a bridge of eleven members were determined by DCZE under different conditions and at temperatures up to 95°C.

It was noticed that the interconversion barrier of the cyclophanes is defined by both, the degree of ionization of the amino groups in acidic media and the electronic effects of the substituents. Under moderately acidic conditions the different analytes result in rotational energy barriers from 113 up to 126 kJ mol<sup>-1</sup>. The values increase in order of the substituents: NO<sub>2</sub> ≫ CF<sub>3</sub> > Br > Cl > CH<sub>3</sub> ≈ F. Moreover, the energy barriers increase with increasing acidity.

In contrast to the former series the rotational barriers of all analytes were diminished for 6-8 kJ mol<sup>-1</sup> in buffers that additionally contain cyclodextrins. Thus, it is assumed that cyclodextrin-solute inclusion complexes are formed. The diazaparacyclophanes probably are included as neutral molecules and therefore racemize much easier than in free acidic solution. Only a negligible stereoselective influence on the racemization process of each enantiomer was observed when cyclodextrins were added to the buffer.

There are two factors that may influence the magnitude of the energy barrier. The first aspect is a pyramidal inversion at the N-atoms that may promote the racemization due to a higher flexibility and widening of the bridge. The second factor depends on resonance between the amino groups and the π-system of the benzene ring. This resonance may stabilize the planar transition state of the rotational conversion. As a result of an increasing ionization the influence of both factors that lower the energy barriers decreases.

The differences in the magnitude of the rotational energy barriers (up to 15 kJ mol<sup>-1</sup>) in the series of a variety of substituted diazaparacyclophanes can be interpreted by considering inductive and mesomeric effects of each substituent. In neutral diazaparacyclophanes the electronic influence immediately should affect the described resonance in the transition state of the interconversion. Substituents, with *-I*- and/or *-M*-effects (e.g. NO<sub>2</sub> or CF<sub>3</sub>) increase the resonance and decrease the energy barrier. In contrast the influence of substituents with *+I*- and *+M*-effects is insignificant or opposite (e.g. CH<sub>3</sub>, or F).

Furthermore, the substituents were found to exert on the basic strength of both amino groups and the ionization constants of their corresponding ammonium salts, respectively. The correlation of the results obtained from the kinetic investigations with the electrophoretically determined ionization constants of the analytes shows that the disparities in the rotational energy barriers under acid conditions are caused by a different degree of ionization. Under these circumstances the influence of the substituent on the rotational energy barrier can be described as indirect.

## VII. Experimenteller Teil

### 1. Synthesen

#### 1.1 Allgemeine Hinweise

##### *Lösungsmittel und Reagenzien*

Handelsübliche bzw. technische Lösungsmittel wurden vor der Verwendung in Umsetzungen oder Aufarbeitungen durch einmalige Destillation aufgereinigt. Absolute Lösungsmittel für Reaktionen unter inerten Bedingungen wurden in der Qualität „p.a., absolut“ bei den Firmen *Fluka* oder *Merck* erworben und direkt eingesetzt. Alle in den Synthesen eingesetzten Grundchemikalien und Reagenzien wurden von den Firmen *Merck*, *Aldrich* oder *Fluka* bezogen und fanden ohne vorausgehende Reinigung Verwendung.

##### *Reaktionen unter inerten Bedingungen*

Alle synthetischen Arbeiten unter Feuchtigkeitsausschluß wurden unter Anwendung des Gegenstromverfahrens mit Stickstoff als Schutzgas in sekurierten Apparaturen vorgenommen. Feste Ausgangsstoffe wurden vor der Verwendung mindestens 6 h lang im Hochvakuum getrocknet.

##### *Flüssigkeitschromatographie*

Präparative Stofftrennungen wurden durch Säulenchromatographie nach der Flash-Methode an Kieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.200 mm, *Merck*) bei einem Druck von etwa 0.2 bar in hausgefertigten Glassäulen vorgenommen. Die Füllhöhe an Kieselgel betrug grundsätzlich etwa 20 cm. Die Auswahl des Säulendurchmessers wurde durch die Menge des aufzutrennenden Stoffgemisches bestimmt. Die hierbei aufgetragenen Substanzmengen sind in Tab. 24 als Funktion des Säulendurchmessers zusammengestellt. Das Lösungsmittel wurde zuvor durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgelplatten (Kieselgel 60 F254 auf Aluminiumfolie, Schichtdicke 0.2 mm, *Merck*)

Durchmesser der Säule	Auftragsmenge
10 mm	unter ½ g
20 mm	ca. 1 g
30 mm	ca. 3 g
40 mm	ca. 5 g
50 mm	ca. 7 g
60 mm	ca. 10 g

**Tab. 24:** Hinweise zur Säulenchromatographie nach der Flash-Methode.

ermittelt. Der  $R_f$ -Wert, der am nächsten zur Laufmittelfront liegenden Substanz betrug hierbei nicht mehr als ca. 0.3. Die visuelle Auswertung von DC-Chromatogrammen erfolgte im UV-Licht oder durch Entwicklung in einer Iod-Kammer.

### ***NMR-Spektroskopie***

Kernresonanz-Spektren wurden mit den Geräten DRX 500 ( $^1\text{H}$ -NMR: 500.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR: 125.8 MHz) und AMX 400 ( $^1\text{H}$ -NMR: 400.1 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR: 100.6 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Das  $^1\text{H}$ - sowie  $^{13}\text{C}$ -Restsignal der verwendeten deuterierten Lösungsmittel wurde zur Kalibrierung der Spektren auf den TMS-Standard herangezogen. Durch Aufnahme zweidimensionaler  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelations-Spektren wurde die Zuordnung der Signale abgesichert.

In Rahmen der Auswertung von  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurde die Anzahl der an einem Kohlenstoffatom gebundenen Protonen durch die DEPT-Methode bestimmt. Primäre und tertiäre Kohlenstoffatome werden mit (+), sekundäre mit (-) und quartäre C-Atome mit (o) gekennzeichnet. Die Zuordnung von quartären C-Atomen erfolgte durch Berechnung nach Inkrement-Methoden [139].

### ***Massenspektrometrie***

Die Massenspektren im Direkteinlaß wurden unter EI-Bedingungen (70 eV) mit einem Massenspektrometer MAT 311 A der Firma *Varian* aufgenommen. Die Aufnahme von hochaufgelösten und FAB-Massenspektren wurde an einem Sektorfeld-Gerät VG70-250S der Firma *VG Analytical* vorgenommen. Bei der FAB-Massenspektrometrie diente Xenon als Stoßgas und *m*-Nitrobenzylalkohol als Matrix. MALDI-TOF-Massenspektren wurden im Reflektor-Modus mit Hydroxy- $\alpha$ -cyanozimtsäure mit einem Massenspektrometer *Bruker Biflex* angefertigt.

### ***Infrarot-Spektroskopie***

Die FT-IR-Spektren wurden an einem ATI Galaxis FT-IR-Spektrometer der Firma *Mattson* aufgenommen. Die Proben wurden in Form von Kaliumbromid-Preßlingen vermessen. Die charakteristischen Absorptionen werden hinsichtlich ihrer Intensität folgendermaßen gekennzeichnet: s = stark, m = mittel, w = wenig intensiv.

### ***Polarimetrie***

Die Bestimmung von Drehwerten wurde mit einem Polarimeter PE 243 (*Perkin-Elmer*) bei 589 nm (Na-D-Linie) vorgenommen. Die Küvette wies die Länge von 1 dm auf und verfügte über einen Heizmantel. Racemisierungen wurden durch konstante Beheizung der Küvette mit einem Thermostaten (Wasser) vorgenommen.

### ***Schmelzpunkte***

Die Bestimmung der angegebenen Schmelzpunkte erfolgte mit einer Apparatur der Firma *Electrothermal*. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

## 1.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### [AAV 1] *Mesylierung sowie Tosylierung von 1,4-Phenylendiamin-Derivaten* [58, 140]

Unter Ausschluß von Feuchtigkeit wird eine eisgekühlte Lösung von des 1,4-Phenylendiamin-Derivates in absolutem Pyridin unter kräftigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von zwei Äquivalenten Methansulfonsäurechlorid oder 4-Toluolsulfonsäurechlorid ebenfalls in absolutem Pyridin versetzt. Im Anschluß an die etwa 30 min andauernde Zugabe wird die tiefgefärbte Reaktionsmischung mindestens 16 h lang bei Raumtemperatur (22°C) gerührt. Zur Beendigung der Umsetzung wird der Ansatz schließlich in ein großes Volumen an 10%iger Salzsäure gegeben, worauf sich das Rohprodukt nach einigen Stunden in fester Form abscheidet. Der so erhaltene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und schließlich in siedendem Eisessig gelöst. Unge löste Partikel werden durch Filtration der heißen Lösung abgetrennt. Beim Erkalten kristallisiert das Produkt aus. Der kristalline Feststoff wird absaugt, mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

### [AAV 2] *Herstellung der N,N'-mesylierten bzw. -tosylierten 1,n-Diaza[n]paracyclophane unter Anwendung des Verdünnungsprinzips* [57, 58, 140]

In einem Vorratsgefäß wird eine verdünnte Lösung beider Reaktanden vorbereitet, indem äquimolare Mengen an derivatisierter Diamino-Komponente und 1,ω-Dibromalkan in absolutem N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst werden. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit wird die Lösung gravimetrisch aus einem erhöht angebrachten Vorratsbehältnis über einen 40 cm langen Teflonschlauch (I.D. 0.25 mm) mit einer relativ konstanten Tropfgeschwindigkeit von etwa 3.50 mL/h zu einer kräftig gerührten Suspension von wasserfreiem Kaliumcarbonat in DMF gegeben. Die kaliumcarbonathaltige Suspension wird im Fall der Umsetzung von N,N'-mesylierten Phenylendiamin-Derivaten konstant bei 90°C gehalten, im Fall der N,N'-tosylierten Derivate ist eine höhere Reaktionstemperatur von 135°C erforderlich. Nach einer Zeitspanne von bis zu 7 Tagen, je nach zuge tropftem Volumen, ist die kontinuierliche Zugabe der Lösung der Reaktanden zur eigentlichen Reaktionsmischung abgeschlossen. Der Ansatz wird dann noch etwa 3-4 h lang bei Reaktionstemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird die erkaltete Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer vollständig abgezogen. Der Rückstand wird in etwa 500 mL Chloroform/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach der Phasentrennung wird die abgeschiedene wäßrige Lösung mit ca. 200 mL Chloroform nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie nach der Flash-

Methode mit Chloroform (bei tosylierten Produkten) sowie Chloroform/Aceton (20:1) (bei mesylierten Produkten) aufgereinigt. Das cyclische Produkt wird in allen Fällen als erste Komponente eluiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bzw. beim Trocknen im Ölpumpenvakuum kristallisieren die *N,N'*-dimesylierten und *N,N'*-ditosylierten Diazaparacyclophane in fester Form.

**[AAV 3]**     *Alkalische Spaltung von Sulfonamidgruppierungen* [60, 140]

Unter Feuchtigkeitsausschluß wird eine siedende Lösung des *N,N'*-dimesylierten oder *N,N'*-ditosylierten Diazaparacyclophans (0.01 mol) in 100 mL absolutem 1-Butanol vorsichtig mit 0.21 mol Natrium versetzt. Um eine zu heftige Wasserstoffentwicklung zu vermeiden, erfolgt die Zugabe des Natriums in kleinen Stücken über einen Zeitraum von 30 min. Sobald sich das Alkalimetall gänzlich umgesetzt hat, was an der ausbleibenden Wasserstoffproduktion zu erkennen ist, wird die Reaktionsmischung noch in der Hitze vorsichtig mit 80 mL Wasser versetzt. Nach dem Abkühlen wird die alkoholische Phase abgetrennt und mit 150 mL verd. Salzsäure extrahiert. Hierbei auftretende Emulsionen werden durch Zugabe gesättigter Kochsalzlösung gebrochen. Die saure Phase wird zunächst mit 100 mL Diethylether gewaschen und anschließend durch Zugabe 30%iger Natronlauge alkalisch gemacht. Das Produkt wird hieraus mit 300 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat und vollständigem Abziehen des Lösungsmittels wird das sich an der Luft schnell rotbraun färbende Produkt in 5 mL konz. Salzsäure aufgenommen. Nach Zusatz von etwa 30 mL Ethanol und wenig Diethylether kristallisiert das Produkt in der Kälte in Form des Bisammoniumchlorids. Das so erhaltene Produkt wird abfiltriert, mit wenig kaltem Ethanol sowie Diethylether gewaschen und schließlich im Ölpumpenvakuum getrocknet.

**[AAV 4]**     *Saure Spaltung von Sulfonamidgruppierungen mit Zinn(II)chlorid* [60, 141]

Ca. 0.01 mol der *N,N'*-ditosylierten Ausgangsverbindung wird in 50 mL siedendem Eisessig gelöst, dann mit einer Lösung von 0.02 mol Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 15 mL konz. Salzsäure versetzt und 5 h lang zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen der Reaktionsmischung fällt ein Teil des als Nebenprodukt gebildeten Thiokresols als farbloser Niederschlag aus und wird abfiltriert. Das Filtrat wird durch Zugabe 37%iger Natronlauge alkalisiert und danach mit 250 mL Diethylether extrahiert. Die produktthaltige, organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, zur Hälfte eingengt und mit ca. 100 mL verd. Salzsäure erneut extrahiert. Die saure Phase wird mit 100 mL Diethylether gewaschen und im Stickstoffstrom bis zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird in etwa 5 mL konz. Salzsäure aufgenommen. Nach Zugabe von etwa 30 mL Ethanol und wenig Diethylether kristallisiert das Produkt in der Kälte als Bisammoniumchlorid. Das kristalline Produkt wird abfiltriert, mit wenig kaltem Ethanol sowie Diethylether gewaschen und schließlich im Ölpumpenvakuum getrocknet.

**[AAV 5]** *Vollständige Methylierung von Cyclodextrinen* <sup>[119]</sup>

Unter Ausschluß von Feuchtigkeit wird eine intensiv gerührte sowie eisgekühlte Lösung des gefriergetrockneten Cyclodextrins in absolutem DMF mit einem Überschuß an frisch entöltem Natriumhydrid versetzt. Zur quantitativen Derivatisierung ist je Hydroxygruppe ein dreifacher Überschuß an Base einzusetzen. Im Anschluß läßt man das Natriumhydrid etwa 1½ h lang bei langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur einwirken, wobei eine zunehmende Wasserstoffentwicklung auftritt. Danach wird der Reaktionsmischung unter erneuter Eiskühlung eine dem Überschuß an Base entsprechende Menge an Methyljodid vorsichtig zugesetzt. Nach einer Reaktionszeit von mindestens 72 h bei Raumtemperatur werden Reste an nicht umgesetzter Base mit Methanol hydrolysiert.

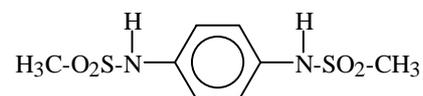
Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum gänzlich abgezogen und der verbliebene Rückstand in einem ausreichenden Volumen an Wasser gelöst. Nach der Extraktion der wäßrigen Lösung mit etwa drei Volumina an Chloroform erfolgt die Trocknung des organischen Extrakts über Natriumsulfat. Nach dem vollständigen Abziehen des Chloroforms wird das Rohprodukt in Form eines braunen Sirups isoliert. Nach Säulenchromatographie (Flash-Methode) an Kieselgel (Essigester/Methanol, 20:1) wird ein schwach gelbes Produkt in kristalliner Form erhalten.

Die Reinheit der so erhaltenen Produkte ist jedoch für eine Verwendung in der Kapillarelektrophorese als Pufferadditiv noch unzureichend. Die Abtrennung von Resten an eingeschlossenen anorganischen Salzen, wie Natriumiodid, sowie Spuren an Lösungsmitteln gelingt durch zweimalige Gelpermeationschromatographie an Sephadex LH-20 (Säule: 60 × 3.5 cm, Eluent: Methanol/Wasser, 3:1). Nach dem Abziehen des Eluenten und Lyophilisation des Rückstands werden die hochreinen Cyclodextrinderivate als farblose, kristalline Feststoffe erhalten.

### 1.3 Synthese von 1,11-Diaza[11]paracyclophan

Ausgangsverbindung der Synthese: 1,4-Phenylendiamin

#### 1.3.1 *N,N'*-Dimesyl-1,4-phenylendiamin



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 1]

*Ansatz:* 10.9 g (0.089 mol) 1,4-Phenylendiamin in 75 mL abs. Pyridin, 13.9 mL (0.178 mol) Mesylchlorid in 75 mL abs. Pyridin, 800 mL 10%iger Salzsäure, Kristallisation aus 450 mL Eisessig.

*Ausbeute:* 19.1 g (0.069 mol) = 77 %, graue Kristalle.

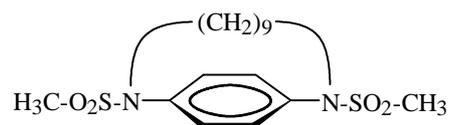
*Schmelzpunkt:* 228°C

*<sup>1</sup>H-NMR(400MHz):*  $\delta$  (ppm) = 2.94 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 7.16 (s, 4H, 4 arom. H), 9.61 (s, 2H, 2 NH).

*<sup>13</sup>C-NMR(100MHz):*  $\delta$  (ppm) = 39.15 (+, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 121.54 (+, 4 arom. C), 134.50 (o, 2 arom. C).

*MS(EI,70eV):* m/z (%) = 264 [M<sup>+</sup>](10), 185 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S](76), 107 [M<sup>+</sup>-2×CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, +H](100), 79 [CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>] (26).

#### 1.3.2 1,11-Dimesyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 13.22 g (0.05 mol) *N,N'*-Dimesyl-1,4-phenylendiamin und 14.30 g (0.05 mol) 1,9-Dibromnonan in 600 mL abs. DMF, 110 g (1.1 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 650 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 7 d.

*Ausbeute:* 9.55 g (0.025 mol) = 49 %, hellbrauner Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 246°C

*<sup>1</sup>H-NMR(400MHz):*  $\delta$  (ppm) = 0.73, 0.88 (2 m, 10H, CH<sub>2</sub>- $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- $\beta$ ), 3.05 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 3.64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- $\alpha$ ), 7.49 (s, 4H, 4 arom. H).

*<sup>13</sup>C-NMR(100MHz):*  $\delta$  (ppm) = 25.27, 25.83, 27.25, 28.43 (-, 7 CH<sub>2</sub>,  $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 37.27 (+, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 49.09 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha$ ), 130.42 (+, 4 arom. C), 139.49 (o, 2 arom. C).

*FT-IR:*  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3040, 3016 (w), 2942, 2927 (m), 2859 (w), 1508 (m), 1334, 1147 (s), 1051 (w), 975, 761 (m).

*MS(EI,70eV):*  $m/z$  (%) = 388 [ $M^+$ ](38), 309 [ $M^+ - CH_3O_2S$ ](100), 230 [ $M^+ - 2 \times CH_3O_2S$ ](58), 133 [ $M^+ - 2 \times CH_3O_2S, -C_6H_{11}N$ ](69).

### 1.3.3 *N,N'*-Ditosyl-1,4-phenylendiamin <sup>[142]</sup>



10.73 g (0.07 mol) 1,4-Phenylendiamin-dihydrochlorid werden in 135 mL Wasser gelöst und mit einer Lösung von 28.35 g (0.15 mol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 120 mL Diethylether überschichtet. Nach Zugabe von 200 mL 10%iger Natronlauge (0.5 mol) färbt sich der Ansatz dunkelrot und wird 5 h lang kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Umsetzung werden unter ständigem Rühren 200 mL 15%ige Salzsäure zugeführt, wobei das Produkt als hellbrauner, voluminöser Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und solange mit Methanol gewaschen, bis das Filtrat farblos abfließt. Der farblose Rückstand wird unter Erwärmung in 65 mL DMF gelöst und mit 400 mL Methanol versetzt. Innerhalb von zwei Tagen kristallisiert das Produkt bei Raumtemperatur. Die Kristalle werden abfiltriert, mit Methanol und Diethylether gewaschen sowie im Ölpumpenvakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 11.02 g (0.03 mol) = 38 %, farblose Kristalle.

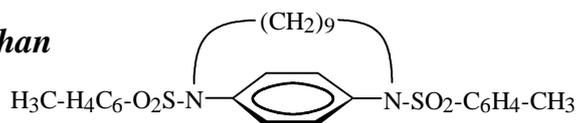
*Schmelzpunkt:* 274°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz):  $\delta$  (ppm) = 2.32 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 6.89 (s, 4H, 4 arom. H), 7.28 (d, 4H,  $J_{a,b} = 8.25$  Hz, 2 Tos-H<sub>a</sub>, -H<sub>a'</sub>), 7.52 (d, 4H,  $J_{a,b} = 8.25$  Hz, 2 Tos-H<sub>b</sub>, -H<sub>b'</sub>), 9.99 (s, 2H, 2 NH).

<sup>13</sup>C-NMR(100MHz):  $\delta$  (ppm) = 21.11 (+, CH<sub>3</sub>), 121.67 (+, 4 arom. C), 126.81, 129.71 (+, C-Tos), 134.16 (o, 2 arom. C), 136.68, 143.29 (o, C-Tos).

*MS(EI,70eV):*  $m/z$  (%) = 416 [ $M^+$ ](28), 261 [ $M^+ - C_7H_7O_2S$ ](76), 155 [ $C_7H_7O_2S^+$ ](66), 107 [ $M^+ - 2 \times C_7H_7O_2S$ ](16), 91 [ $C_7H_7^+$ ](100).

### 1.3.4 *1,11*-Ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 8.33 g (0.02 mol) *N,N'*-Ditosyl-1,4-phenylendiamin und 5.72 g (0.02 mol) 1,9-Dibromnonan in 300 mL abs. DMF, 48.50 g (0.35 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 350 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 4 d.

*Ausbeute:* 3.47 g ( $6.4 \times 10^{-3}$  mol) = 32 %, hellbrauner Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 221°C

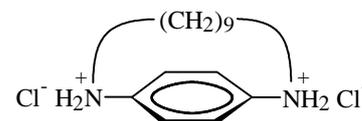
$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.60, 0.84 (2 m, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.33 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.41 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 3.50 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 7.05 (s, 4H, 4 arom. H), 7.40 (d, 4H,  $J_{a,b} = 8.27$  Hz, 2 Tos- $\text{H}_a$ , - $\text{H}_a'$ ), 7.48 (d, 4H,  $J_{a,b} = 8.25$  Hz, 2 Tos- $\text{H}_b$ , - $\text{H}_b'$ ).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.40 (+,  $\text{CH}_3$ ), 25.37, 25.95, 27.29, 28.25 (-, 7  $\text{CH}_2$ ,  $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 49.51 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 127.63 (+, 4 arom. C), 130.20, 130.34 (+, C-Tos), 135.72 (o, 2 arom. C), 139.20, 143.84 (o, C-Tos).

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3064, 3039, 3021 (w), 2933 (s), 2857 (m), 1596 (w), 1504 (m), 1349, 1164 (s), 1089, 819, 715 (m).

*MS(EI, 70eV)*:  $m/z$  (%) = 540 [ $\text{M}^+$ ](42), 385 [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](100), 230 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](39), 155 [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$ ](10), 133 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S} - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$ ](44), 91 [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ] (36).

### 1.3.5 1,11-Diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 3]

*Ansatz:* 5 g (0.013 mol) 1,11-Dimesyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in 120 mL 1-Butanol und 6.3 g (0.27 mol) Natrium.

*Ausbeute:* 0.95 g ( $3.1 \times 10^{-3}$  mol) = 24 %, farblose Kristalle.

*Schmelzpunkt:* >216°C (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.70, 0.78 (2 m, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.54 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 3.29 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 7.65 (s, 4H, 4 arom. H).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 24.46, 25.84, 25.90, 26.82 (-, 7  $\text{CH}_2$ ,  $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 48.67 (-,  $2 \times \text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 124.92 (+, 4 arom. C), 137.04 (o, 2 arom. C).

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3463 (m), 3181, 3133, 3058, 3041 (w), 2927, 2888, 2854 (m), 2748, 2707, 2615, 2480, 2445, 2408 (m), 1751, 1639 (w), 1513, 1457 (m), 1224, 921, 825 (w).

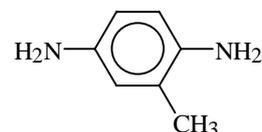
*MS(FAB)*:  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]: 233.3

*HRMS(FAB)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2 + \text{H}^+$ ]: 233.2018 (ber.), 233.2006 (exp.).

## 1.4 Synthese von 2'-Methyl-1,n-diaza[n]paracyclophanen

Ausgangsverbindung der Synthesen: 2-Methyl-1,4-phenylendiammoniumsulfat

### 1.4.1 2-Methyl-1,4-phenylendiamin



Eine Suspension von 25 g (0.114 mol) 2-Methyl-1,4-phenylendiammoniumsulfat in 100 mL Wasser wird unter kräftigen Rühren durch Zugabe von 30%iger Natronlauge stark alkalisch gemacht. Anschließend wird das freie Diamin mit 500 mL Diethylether extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird vollständig eingengt und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 11.89 g (0.097 mol) = 85 %, rotbrauner Feststoff.

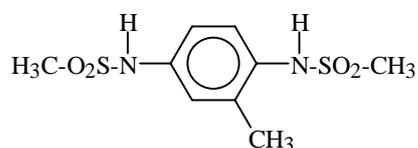
*Schmelzpunkt:* 144°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (bs, 4H, 2 NH<sub>2</sub>), 6.16 (dd, 1H,  $J_{5,6}$  = 8.14 Hz,  $J_{3,5}$  = 2.05 Hz, arom. H-5), 6.19 (d, 1H,  $J_{3,5}$  = 2.05 Hz, arom. H-3), 6.28 (dd, 1H,  $J_{5,6}$  = 8.14 Hz, arom. H-6).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 17.73 (+, CH<sub>3</sub>), 113.15 (+, arom. C-5), 115.69 (+, arom. C-6), 117.06 (+, arom. C-3), 122.67 (o, arom. C-2), 137.01 (o, arom. C-4), 139.27 (o, arom. C-1).

*MS(EI,70eV)*:  $m/z$  (%) = 122 [M<sup>+</sup>](100), 121 [M<sup>+</sup>-H](66), 106 [M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>](15).

### 1.4.2 2-Methyl-N,N'-dimesyl-1,4-phenylendiamin



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 1]

*Ansatz:* 10.90 g (0.089 mol) 2-Methyl-1,4-phenylendiamin in 75 mL abs. Pyridin, 13.9 mL (0.178 mol) Methansulfonsäurechlorid in 50 mL abs. Pyridin, das Rohprodukt fällt aus 500 mL 10%iger Salzsäure, Kristallisation des Produkts aus 450 mL Eisessig.

*Ausbeute:* 19.06 g (0.069 mol) = 77 %, farblose Nadeln.

*Schmelzpunkt:* 199°C

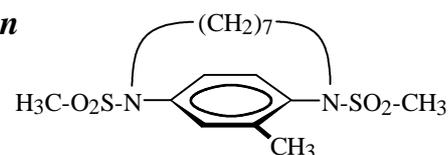
$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 2.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S'), 7.02 (dd, 1H,  $J_{5,6}$  = 8.59 Hz,  $J_{3,5}$  = 2.46 Hz, arom. H-5), 7.05 (d, 1H,  $J_{3,5}$  =

2.46 Hz, arom. H-3), 7.20 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 8.59$  Hz, arom. H-6), 8.48 (s, 1H, NH), 9.17 (s, 1H, NH').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 18.47 (+,  $\text{CH}_3$ ), 39.12 (+,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ), 39.89 (+,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}'$ ), 118.11 (+, arom. C-5), 122.09 (+, arom. C-6), 127.87 (+, arom. C-3), 131.47 (o, arom. C-2), 135.94 (o, arom. C-4), 136.72 (o, arom. C-1).

$MS(EI, 70\text{eV})$ :  $m/z$  (%) = 278 [ $\text{M}^+$ ](12), 199 [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ](79), 121 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ ](100).

### 1.4.3 2'-Methyl-1,9-dimesyl-1,9-diaza[9]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz*: 5.06 g (0.018 mol) 2-Methyl- $N,N'$ -dimesyl-1,4-phenylendiamin und 4.90 g (0.019 mol) 1,7-Dibromheptan in 300 mL abs. DMF, 55.30 g (0.4 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 350 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 4 d.

*Ausbeute*: 0.54 g ( $1.4 \times 10^{-3}$  mol) 8 %, hellbrauner Feststoff.

*Schmelzpunkt*: 147°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.35, 0.43-0.73 (2 bm, 6H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma, \delta$ ), 1.14-1.44 (bm, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ), 3.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}'$ )

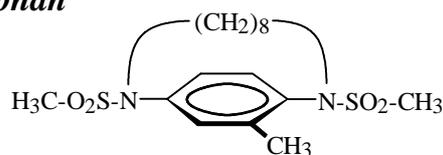
3.32 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 3.55 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 12.71$  Hz,  $J = 8.12$  Hz,  $J = 2.55$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a'$ ), 3.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b, -\alpha_b'$ ), 7.33 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.04$  Hz, arom. H-5'), 7.43 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.04$  Hz, arom. H-3'), 7.55 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz, arom. H-6').

$^{13}\text{C-NMR}(125\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 18.19 (+,  $\text{CH}_3$ ), 25.37, 25.82, 25.89, 25.90, 26.07 (-, 5  $\text{CH}_2$ ,  $\beta, \gamma, \delta$ ), 37.96 (+,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ), 38.08 (+,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}'$ ), 49.56 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 49.84 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 130.28 (+, arom. C-5'), 131.48 (+, arom. C-6'), 133.17 (+, arom. C-3'), 137.58 (o, arom. C-2'), 139.06 (o, arom. C-4'), 141.61 (o, arom. C-1').

$FT\text{-IR}$ :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3008 (w), 2929 (s), 2861, 1720 (m), 1498, 1332, 1153 (s), 1072, 970, 757 (m).

$MS(EI, 70\text{eV})$ :  $m/z$  (%) = 374 [ $\text{M}^+$ ](13), 295 [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ](100), 216 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ](16), 187 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S} - \text{CH}_2\text{NH}$ ](10), 146 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S} - \text{C}_4\text{H}_8\text{N}$ ](30), 79 [ $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}^+$ ](18).

#### 1.4.4 2'-Methyl-1,10-dimesyl-1,10-diaza[10]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 7 g (0.025 mol) 2-Methyl-*N,N'*-dimesyl-1,4-phenylendiamin und 7.07 g (0.026 mol) 1,8-Dibromoctan in 300 mL abs. DMF, 78 g (0.564 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 300 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 4 d.

*Ausbeute:* 5.44 g (0.014 mol) 56%, hellbrauner Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 152°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.43, 0.75 (2 m, 8H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta$ ), 1.08-1.50 (bm, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ), 3.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}'$ ), 3.41 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 12.81$  Hz,  $J = 7.66$  Hz,  $J = 2.50$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 3.52-3.67 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'_a, -\alpha'_b, -\alpha'_b'$ ), 7.31 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.63$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.50$  Hz, arom. H-5'), 7.38 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.50$  Hz, arom. H-3'), 7.50 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.63$  Hz, arom. H-6').

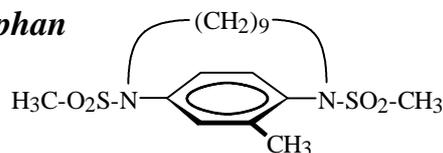
$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 18.44 (+,  $\text{CH}_3$ ), 24.32, 25.21, 26.12, 26.74, 27.23 (-, 6  $\text{CH}_2$ ,  $\beta,\gamma,\delta$ ), 37.01 (+,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ), 37.78 (+,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}'$ ), 48.70 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 49.42 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 128.99 (+, arom. C-5'), 130.34 (+, arom. C-6'), 132.06 (+, arom. C-3'), 137.32 (o, arom. C-2'), 138.85 (o, arom. C-4'), 140.83 (o, arom. C-1').

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3018 (w), 2931 (s), 2857 (w), 1496 (m), 1332, 1322, 1153 (s), 968, 761 (m).

*MS(EI,70eV)*:  $m/z$  (%) = 388 [ $\text{M}^+$ ](20), 309 [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ](100), 230 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ](17), 201 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}, -\text{CH}_2\text{NH}$ ](4), 146 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}, -\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}$ ](22).

*HRMS(EI,70eV)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2^+$ ]: 388.1491 (ber.) 388.1492 (exp.).

#### 1.4.5 2'-Methyl-1,11-dimesyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 7 g (0.025 mol) 2-Methyl-*N,N'*-dimesyl-1,4-phenylendiamin und 7.44 g (0.026 mol) 1,9-Dibromnonan in 300 mL abs. DMF, 77 g (0.56 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 300 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 4 d.

*Ausbeute:* 7.67 g (0.019 mol) 76 %, hellbrauner Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 155°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.75-0.92 (bm, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.36-1.56 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}'$ ), 3.25 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.30$  Hz,  $J = 7.15$  Hz,  $J = 2.05$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 3.40 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.06$  Hz,  $J = 7.15$

Hz,  $J = 4.03$  Hz, CH<sub>2</sub>-α<sub>b</sub>), 3.45-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-α<sub>a'</sub>, -α<sub>b'</sub>), 7.37-7.39 (m, 2H, arom. H-3', arom. H-6'), 7.53 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.75$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.63$  Hz, arom. H-5').

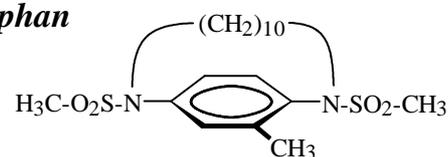
<sup>13</sup>C-NMR(100MHz): δ (ppm) = 18.56 (+, CH<sub>3</sub>), 25.39, 25.72, 25.89, 26.01, 27.48, 27.79, 29.15 (-, 7 CH<sub>2</sub>, β,γ,δ,ε), 37.56 (+, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 37.78 (+, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S'), 49.20 (-, CH<sub>2</sub>-α), 49.65 (-, CH<sub>2</sub>-α'), 127.90 (+, arom. C-5'), 129.96 (+, arom. C-6'), 132.29 (+, arom. C-3'), 138.37 (o, arom. C-2'), 140.41 (o, arom. C-4'), 140.82 (o, arom. C-1').

FT-IR: ν (cm<sup>-1</sup>) = 3019 (w), 2931 (s), 2856, 1496 (m), 1334, 1153 (s), 962, 757 (m).

MS(EI,70eV): m/z (%) = 402 [M<sup>+</sup>](10), 323 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S](100), 244 [M<sup>+</sup>-2×CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S](36), 215 [M<sup>+</sup>-2×CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, -CH<sub>2</sub>NH](5), 145 [M<sup>+</sup>-2×CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N](16).

HRMS(EI,70eV): m/z [C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>]: 402.1670 (ber.) 402.1642 (exp.).

#### 1.4.6 2'-Methyl-1,12-dimesyl-1,12-diaza[12]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

Ansatz: 7 g (0.025 mol) 2-Methyl-*N,N'*-dimesyl-1,4-phenylendiamin und 7.80 g (0.026 mol) 1,10-Dibromdecan in 300 mL abs. DMF, 77 g (0.56 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 300 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 4 d.

Ausbeute: 8.21 g (0.02 mol) 79 %, hellbrauner Feststoff.

Schmelzpunkt: 162°C

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz): δ (ppm) = 0.68-0.82 (bm, 4H, CH<sub>2</sub>-ε), 0.88-1.12 (bm, 8H, CH<sub>2</sub>-γ,δ), 1.27-1.49 (bm, 4H, CH<sub>2</sub>-β), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 3.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S'), 3.45 (ddd, 1H,  $J_{gem} = 12.77$  Hz,  $J = 5.92$  Hz,  $J = 2.45$  Hz, CH<sub>2</sub>-α<sub>a</sub>), 3.54-3.70 (bm, 3H, CH<sub>2</sub>-α<sub>b</sub>, α<sub>a'</sub>, α<sub>b'</sub>), 7.29 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.61$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-5'), 7.37 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-3'), 7.49 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz, arom. H-6').

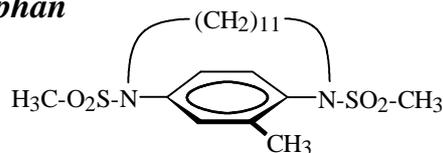
<sup>13</sup>C-NMR(100MHz): δ (ppm) = 18.67 (+, CH<sub>3</sub>), 24.37, 24.49, 26.41, 26.70, 26.74, 26.98, 27.46 (-, 8 CH<sub>2</sub>, -β,γ,δ,ε), 36.87 (+, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S), 37.28 (+, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S'), 48.96 (-, CH<sub>2</sub>-α), 49.87 (-, CH<sub>2</sub>-α'), 127.53 (+, arom. C-5'), 129.01 (+, arom. C-6'), 131.12 (+, arom. C-3'), 137.99 (o, arom. C-2'), 139.36 (o, arom. C-4'), 140.39 (o, arom. C-1').

FT-IR: ν (cm<sup>-1</sup>) = 3021 (w), 2929 (s), 2856, 1668, 1496 (m), 1334, 1151 (s), 962, 757 (m).

MS(EI,70eV): m/z (%) = 416 [M<sup>+</sup>](9), 337 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S](100), 257 [M<sup>+</sup>-2×CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, -H](98), 147 [M<sup>+</sup>-2×CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, -C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N](56).

HRMS(EI,70eV): m/z [C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>]: 416.1804 (ber.) 416.1808 (exp.).

## 1.4.7 2'-Methyl-1,13-dimesyl-1,13-diaza[13]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 8.08 g (0.029 mol) 2-Methyl-*N,N'*-dimesyl-1,4-phenylendiamin und 9.42 g (0.03 mol) 1,11-Dibromundecan in 300 mL abs. DMF, 90 g (0.65 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 300 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 4 d.

*Ausbeute:* 5.81 g (0.014 mol) 48 %, hellbrauner Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 165°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz):  $\delta$  (ppm) = 0.86 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\zeta$ ), 0.98, 1.08, 1.17 (3 m, 12H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.39 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ), 3.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}'$ ), 3.49 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 12.75$  Hz,  $J = 7.12$  Hz,  $J = 2.55$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 3.73 (bm, 3H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a',-\alpha_b,-\alpha_b'$ ), 7.37 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.65$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-5'), 7.39 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-3'), 7.72 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.65$  Hz, arom. H-6').

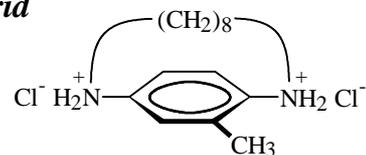
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz):  $\delta$  (ppm) = 18.66 (+,  $\text{CH}_3$ ), 24.36, 24.83, 26.52, 26.62, 26.79, 27.18, 27.27, 27.57, 27.66 (-, 9  $\text{CH}_2$ , - $\beta,\gamma,\delta,\epsilon,\zeta$ ), 36.76 (+,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ), 37.03 (+,  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{S}'$ ), 49.06 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 50.28 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 126.82 (+, arom. C-5'), 128.55 (+, arom. C-6'), 130.96 (+, arom. C-3'), 137.86 (o, arom. C-2'), 139.04 (o, arom. C-4'), 140.21 (o, arom. C-1').

*FT-IR:*  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3016 (w), 2929 (s), 2856, 1496 (m), 1342, 1324, 1151 (s), 970, 759 (m).

*MS*(EI,70eV):  $m/z$  (%) = 430 [ $\text{M}^+$ ](6), 351 [ $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}$ ](100), 271 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}, -\text{H}$ ](69), 147 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{CH}_3\text{O}_2\text{S}, -\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$ ](44).

*HRMS*(EI,70eV):  $m/z$  [ $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2^+$ ]: 430.1960 (ber.) 430.1946 (exp.).

## 1.4.8 2'-Methyl-1,10-diaza[10]paracyclophan-dihydrochlorid



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 3]

*Ansatz:* 3.50 g ( $9.0 \times 10^{-3}$  mol) 2'-Methyl-1,10-dimesyl-1,10-diaza[10]paracyclophan in 100 mL abs. 1-Butanol und 4.35 g (0.19 mol) Natrium.

*Ausbeute:* 0.87 g ( $2.0 \times 10^{-3}$  mol) = 22 %, farblose Kristalle, hygroskopisch.

*Schmelzpunkt:* >212°C (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz):  $\delta$  (ppm) = 0.21, 0.60, 0.85 (3 m, 8H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta$ ), 1.18-1.48 (bm, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.83 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 14.20$  Hz,  $J = 8.56$  Hz,  $J = 2.58$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 2.89 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 14.20$  Hz,  $J = 8.56$  Hz,  $J = 3.55$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b$ ), 3.02 (ddd,

$^1\text{H}$ ,  $J_{\text{gem}} = 14.20$  Hz,  $J = 8.69$  Hz,  $J = 2.58$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-}\alpha_a'$ ), 3.08 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 14.20$  Hz,  $J = 8.69$  Hz,  $J = 3.55$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-}\alpha_b'$ ), 6.47 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.16$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.47$  Hz, arom. H-5'), 6.51 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.47$  Hz, arom. H-3'), 6.64 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.16$  Hz, arom. H-6').

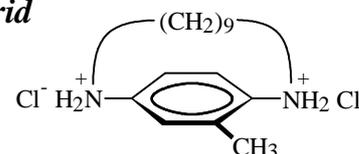
$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 17.65 ( $\text{CH}_3$ ), 23.69, 24.44, 26.73, 26.88, 27.71, 29.40 (-, 6  $\text{CH}_2$ ,  $-\beta,\gamma,\delta$ ) 46.31 ( $\text{CH}_2\text{-}\alpha$ ), 46.44 ( $\text{CH}_2\text{-}\alpha'$ ), 117.24 (+, arom. C-5), 121.44 (+, arom. C-6'), 121.77 (+, arom. C-3'), 128.35 (o, arom. C-2'), 139.92 (o, arom. C-4'), 143.57 (o, arom. C-1').

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3430, 3183 (m), 3023 (w), 2960, 2923, 2857, 2721, 2663, 2499 (s), 2437, 1583, 1569, 1461 (m), 1394, 1290, 1049, 835 (w).

*MS(FAB)*:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 233.3

*HRMS(FAB)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2+\text{H}^+$ ]: 233.2018 (ber.), 233.2029 (exp.)

#### 1.4.9 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 3]

*Ansatz*: 2.30 g ( $5.7 \times 10^{-3}$  mol) 2'-Methyl-1,11-dimesyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in 50 mL abs. 1-Butanol und 2.76 g (0.12 mol) Natrium.

*Ausbeute*: 0.35 g ( $1.1 \times 10^{-3}$  mol) = 19 %, hellbraune Kristalle, hygroskopisch.

*Schmelzpunkt*:  $>218^\circ\text{C}$  (Zersetzung)

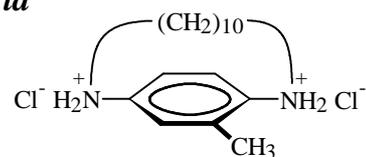
$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.76, 0.86-1.08 (2 m, 10H,  $\text{CH}_2\text{-}\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.31-1.52 (bm, 4H,  $\text{CH}_2\text{-}\beta$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.94 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 11.74$  Hz,  $J = 8.13$  Hz,  $J = 3.61$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-}\alpha_a$ ), 3.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-}\alpha_a',-\alpha_b$ ), 3.11 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 10.68$  Hz,  $J = 7.12$  Hz,  $J = 3.54$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-}\alpha_b'$ ), 6.46 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-3'), 6.50 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-5'), 6.61 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.65$  Hz, arom. H-6').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 17.98 (+,  $\text{CH}_3$ ), 25.66, 25.73, 26.93, 26.99, 27.82, 29.09, 29.52 (-, 7  $\text{CH}_2$ ,  $-\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ) 45.87 ( $\text{CH}_2\text{-}\alpha$ ), 45.90 ( $\text{CH}_2\text{-}\alpha'$ ), 115.98 (+, arom. C-5'), 119.89 (+, arom. C-6'), 119.99 (+, arom. C-3'), 126.62 (o, arom. C-2'), 136.55 (o, arom. C-4'), 139.49 (o, arom. C-1').

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432 (m), 3129, 3024 (w), 2923, 2854, 2719, 2665, 2624 (s), 2493, 1577, 1511, 1461 (m), 1392, 958, 835 (w).

*MS(FAB)*:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 247.3

*HRMS(FAB)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2+\text{H}^+$ ]: 247.2174 (ber.), 247.2182 (exp.).

**1.4.10 2'-Methyl-1,12-diaza[12]paracyclophan-dihydrochlorid**

Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 3]

*Ansatz:* 2.60 g ( $6.3 \times 10^{-3}$  mol) 2'-Methyl-1,12-dimesyl-1,12-diaza[12]paracyclophan in 80 mL abs. 1-Butanol und 2.99 g (0.13 mol) Natrium.

*Ausbeute:* 0.47 g ( $1.4 \times 10^{-3}$  mol) = 22 %, hellbraune Kristalle, hygroskopisch.

*Schmelzpunkt:*  $>223^\circ\text{C}$  (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.75, 0.81-1.09, 1.23 (3 m, 12H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.32-1.57 (bm, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.06-3.29 (bm, 3H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a,\alpha'_a,\alpha_b$ ), 3.35 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b'$ ), 7.33 (m, 2H, arom. H-3', arom. H-5'), 7.41 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.52$  Hz, arom. H-6').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 17.78 (+,  $\text{CH}_3$ ), 22.93, 23.01, 24.28, 24.62, 26.08, 26.19, 26.53, 26.58 (-, 8  $\text{CH}_2$ , - $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ) 46.75 ( $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 48.06 ( $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 115.19 (+, arom. C-5'), 121.06 (+, arom. C-6'), 121.61 (+, arom. C-3'), 125.14 (o, arom. C-2), 135.60 (o, arom. C-4'), 139.08 (o, arom. C-1').

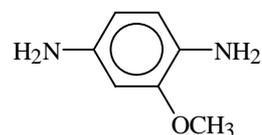
*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3428 (m), 3156, 3133, 3029 (w), 2927, 2856 (s), 2753, 2740, 2701, 2498 (m), 1617, 1575 (w), 1509, 1461 (m).

*MS(FAB)*:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 261.3

*HRMS(FAB)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2+\text{H}^+$ ]: 261.2331 (ber.), 261.2345 (exp.).

**1.5 Synthese von 2'-Methoxy-1,11-diaza[11]paracyclophan**

Ausgangsverbindung der Synthese: 2-Methoxy-4-nitroanilin

**1.5.1 2-Methoxy-1,4-phenylendiamin** <sup>[143]</sup>

15 g (0.09 mol) 2-Methoxy-4-nitroanilin werden in 200 mL Ethanol gelöst und mit 20 mL 80%iger Hydrazinhydrat-Lösung versetzt. Anschließend werden dem kräftig gerührten Gemisch in der Siedehitze kleine Portionen frisch aktivierten Raney-Nickels<sup>[144]</sup> in der Weise zugesetzt, daß die auftretende Wasserstoffentwicklung nicht zu heftig wird. Nach einer Reaktionszeit von 3 h klingt die Gasentwicklung auch nach erneuter Zugabe kleiner Mengen an Katalysator ab und die anfänglich gelbe Reaktionsmischung hat sich nahezu

entfärbt. Der abgekühlte Ansatz wird filtriert und vollständig eingengt. Der Rückstand wird aus 400 mL Tetrachlorkohlenstoff auskristallisiert.

*Ausbeute:* 11.80 g (0.085 mol) = 94%, blaßviolette Nadeln.

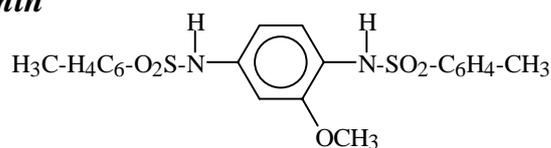
*Schmelzpunkt:* > 85°C (Zersetzung).

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (bs, 4H, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>'), 5.86 (d, 1H,  $J_{3,5} = 2.54$  Hz, H-3), 5.92 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 8.65$  Hz,  $J_{3,5} = 2.54$  Hz, H-5), 6.24 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8.65$  Hz, H-6).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 53.73 (+, OCH<sub>3</sub>), 104.15 (+, arom. C-3), 110.69 (+, arom. C-5), 118.06 (+, arom. C-6), 122.67 (o, arom. C-1), 136.01 (o, arom. C-4), 150.27 (o, arom. C-2).

*MS(EI,70eV)*:  $m/z$  (%) = 138 [M<sup>+</sup>](100), 123 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>](39), 107 [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>](6).

### 1.5.2 2-Methoxy-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 1]

*Ansatz:* 11.80 g (0.085 mol) 2-Methoxy-1,4-phenylendiamin in 100 mL abs. Pyridin, 34.32 g (0.18 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 mL abs. Pyridin, Fällung des Rohprodukts aus 800 mL 10%iger Salzsäure, Kristallisation des Produkts aus 500 mL Eisessig.

*Ausbeute:* 35.35 g (0.079 mol) = 98 %, graubraune Kristalle.

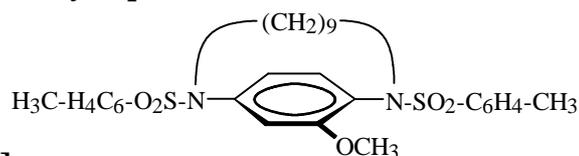
*Schmelzpunkt:* 242°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 2.33 (s, 6H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>'), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.53 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 8.64$  Hz,  $J_{3,5} = 2.04$  Hz, H-5), 6.57 (d, 1H,  $J_{3,5} = 2.03$  Hz, H-3), 6.98 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8.14$  Hz, H-6), 7.25 (d, 2H,  $J_{a,b} = 8.14$  Hz, Tos(I)-H<sub>a</sub>, -H<sub>a</sub>'), 7.33 (d, 2H,  $J_{a,b} = 8.14$  Hz, Tos(II)-H<sub>a</sub>, -H<sub>a</sub>'), 7.43 (d, 2H,  $J_{a,b} = 8.62$  Hz, Tos(I)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b</sub>'), 7.59 (d, 2H,  $J_{a,b} = 8.62$  Hz, Tos(II)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b</sub>'), 9.24 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 1H, NH').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.10 (+, CH<sub>3</sub>), 55.35 (+, OCH<sub>3</sub>), 103.91 (+, arom. C-3), 111.87 (+, arom. C-5), 121.38 (+, arom. C-6), 126.72 (o, arom. C-1), 126.78, 126.93, 129.21, 129.78 (+, C-Tos), 136.62, 136.80 (o, C-Tos), 137.71 (o, arom. C-4), 142.83, 143.46 (o, C-Tos), 153.22 (o, arom. C-2).

*MS(EI,70eV)*:  $m/z$  (%) = 446 [M<sup>+</sup>](3), 291 [M<sup>+</sup> -C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](35), 155 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>](19), 137 [M<sup>+</sup>+H, -2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](61), 107 [M<sup>+</sup> -2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, -CH<sub>3</sub>, -N](49), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>](100).

### 1.5.3 2'-Methoxy-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 17.86 g (0.04 mol) 2-Methoxy-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin und 11.45 g (0.04 mol) 1,9-Dibromnonan in 600 mL abs. DMF, 90 g (0.651 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 600 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 7 d.

*Ausbeute:* 7.02 g (0.012 mol) = 30 %, farbloser Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 152°C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 0.59-0.92 (bm, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.32-1.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3'$ ), 3.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a,-\alpha_a'$ ), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 14.25$  Hz,  $J = 7.63$  Hz,  $J = 3.56$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b$ ), 3.66 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.22$  Hz,  $J = 7.12$  Hz,  $J = 3.56$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b'$ ), 6.50 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.65$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-5'), 6.77 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-3'), 7.27 (d, 2H,  $J_{a,b} = 8.14$  Hz, Tos(I)-H<sub>a,-H<sub>a</sub>'</sub>), 7.28 (d,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz, arom. H-6'), 7.30 (d, 2H,  $J_{a,b} = 8.14$  Hz, Tos(II)-H<sub>a,-H<sub>a</sub>'</sub>), 7.61 (d, 2H,  $J_{a,b} = 8.14$  Hz, Tos(I)-H<sub>b,-H<sub>b</sub>'</sub>), 7.63 (d, 2H,  $J_{a,b} = 8.14$  Hz, Tos(II)-H<sub>b,-H<sub>b</sub>'</sub>).

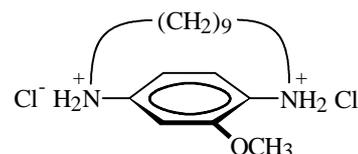
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz): $\delta$  (ppm) = 21.14 (+,  $\text{CH}_3$ ), 21.17 (+,  $\text{CH}_3'$ ), 25.20, 25.37, 25.76, 25.82, 27.13, 27.78, 28.63 (-, 7  $\text{CH}_2$ ,  $-\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 47.35 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 49.38 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 113.49 (+, arom. C-3'), 121.89 (+, arom. C-5'), 126.37 (o, arom. C-1'), 127.32, 127.54, 129.57, 129.95 (+, C-Tos), 132.98 (+, arom. C-6'), 135.62 (o, arom. C-4'), 137.09, 141.34, 143.14, 143.67 (o, C-Tos), 156.70 (o, arom. C-2').

*FT-IR:*  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3066, 3029, 3004 (w), 2929 (s), 2856, 1596 (m), 1498, 1459 (s), 1407 (m), 1346 1292 (s), 1407 (m), 1346, 1292, 1162, 1089, 1037 (s), 852, 815 (m).

*MS*(EI,70eV):  $m/z$  (%) = 570 [ $\text{M}^+$ ](5), 415 [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](70), 260 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](23), 155 [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$ ](19), 91 [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ](88).

*HRMS*(EI,70eV):  $m/z$  [ $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2^+$ ]: 570.2222 (ber.) 570.2225 (exp.).

### 1.5.4 2'-Methoxy-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 3]

*Ansatz:* 8 g (0.014 mol) 2'-Methoxy-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in 100 mL 1-Butanol und 6.90 g (0.3 mol) Natrium.

*Ausbeute:* 1.55 g ( $4.5 \times 10^{-3}$  mol) = 32 %, blaßtürkiser Feststoff, hygroskopisch.

*Schmelzpunkt:*  $>204^\circ\text{C}$  (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.56, 0.69-0.92 (2m, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.39-1.69 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 3.22 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.22$  Hz,  $J = 7.12$  Hz,  $J = 2.54$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 3.26-3.45 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a'$ ,  $-\alpha_b$ ,  $-\alpha_b'$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.20 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz, arom. H-5'), 7.37 (s, 1H, arom. H-3'), 7.69 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz, arom. H-6').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 24.60, 25.29, 25.94, 26.10, 26.13, 26.19, 27.06 (-, 7  $\text{CH}_2$ - $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 46.91 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 48.32 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 57.20 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 107.95 (+, arom. C-3'), 115.71 (+, arom. C-5'), 123.13 (o, arom. C-1'), 126.02 (+, arom. C-6'), 137.34 (o, arom. C-4'), 153.70 (o, arom. C-2').

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3428 (m), 3140, 3041 (w), 2925, 2854, 2823, 2751, 2728, 2668, 2622 (s), 2483, 1629, 1569 (m), 1517 (s), 1463, 1280, 1025 (m).

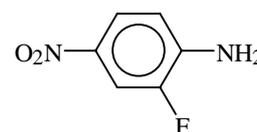
*MS (FAB)*:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 263.2

*HRMS (FAB)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}+\text{H}^+$ ]: 263.2123 (ber.) 263.2129 (exp.).

## 1.6 Synthese von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan

Ausgangsverbindung der Synthese: 3-Fluoranilin

### 1.6.1 3-Fluor-4-nitroanilin <sup>[145]</sup>



25 g (0.23 mol) 3-Fluoranilin sowie 25 g (0.24 mol) Benzaldehyd werden zusammen gegeben und 45 min lang bei  $100^\circ\text{C}$  unter Rückfluß gekocht. Die Lösung der erzeugten Schiffschen Base wird anschließend unter Eiskühlung mit 100 mL konz. Schwefelsäure versetzt. Zu diesem Gemisch werden dann innerhalb von 2 h 65 mL Nitriersäure zugetropft, wobei eine Temperatur von  $5^\circ\text{C}$  nicht überschritten werden sollte. Die Nitriersäure wird zuvor durch vorsichtiges Zusammengeben von 15 mL rauch. Salpetersäure und 50 mL konz. Schwefelsäure bereitgestellt. Nach Beendigung der Zugabe wird der Ansatz noch 15 min lang gerührt, auf 350 mL Eiswasser gegeben und durch Zusatz von 37%iger Natronlauge alkalisch gemacht. Im Alkalischen scheidet sich das Rohprodukt als viskose Masse ab, die abgesogen und aus Ethanol/Wasser (1:1) in der Kälte kristallisiert wird. Die Abtrennung des als Nebenprodukt entstandenen 3-Fluor-6-nitroanilin gelingt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Chloroform/Hexan, 4:1), wobei das zitronengelbe 3-Fluor-6-nitroanilin (Smp.  $97^\circ\text{C}$ ) zuerst eluiert. Nach dem

Abziehen des Lösungsmittels wird das 3-Fluor-4-nitroanilin als orangegelber Feststoff (Smp. 151°C) erhalten.

*Ausbeute:* 10.20 g (0.065 mol) = 28 %, orangegelber Feststoff.

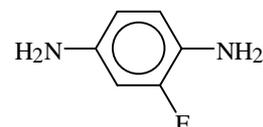
*Schmelzpunkt:* 151°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 6.46 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 7.68$  Hz,  $J_{2,6} = 2.48$  Hz, arom. H-6), 6.74 (dd, 1H,  $^3J_{2,F} = 11.24$  Hz,  $J_{2,6} = 2.60$  Hz, arom. H-2), 7.58 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.04 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 9.16$  Hz,  $^4J_{5,F} = 6.12$  Hz, arom. H-5).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 99.71 (+, d,  $^2J_{C,F} = 23$  Hz, arom. C-2), 109.42 (+, s, arom. C-6), 124.62 (o, d,  $^2J_{C,F} = 6$  Hz, arom. C-4), 128.82 (+, s, arom. C-5), 157.26 (o, d,  $^3J_{C,F} = 13$  Hz, arom. C-1), 158.10 (o, d,  $^1J_{C,F} = 258$  Hz, arom. C-3).

*MS(EL,70eV)*:  $m/z$  (%) = 156 [ $\text{M}^+$ ] (100), 126 [ $\text{M}^+-\text{NO}$ ] (17), 110 [ $\text{M}^+-\text{NO}_2$ ] (39).

### 1.6.2 2-Fluor-1,4-phenylendiamin <sup>[146]</sup>



9.20 g (0.06 mol) 3-Fluor-4-nitroanilin werden in 60 mL konz. Salzsäure gelöst und innerhalb von 30 min tropfenweise mit einer Lösung von 41 g (0.182 mol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 85 mL konz. Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird darauf noch 3 h lang bei 80°C gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird dann mit 37%iger Natronlauge alkalisch gemacht sowie mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat sowie vollständigen Einengen wird der Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert.

*Ausbeute:* 6.30 g (0.05 mol) = 83 %, blaßgraue Nadeln.

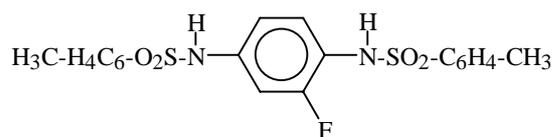
*Schmelzpunkt:* > 86°C (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 4.13 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.47 (bs, 2H,  $\text{NH}_2'$ ), 6.17 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 8.14$  Hz,  $J_{3,5} = 2.54$  Hz, arom. H-5), 6.28 (dd, 1H,  $^3J_{3,F} = 13.74$  Hz,  $J_{3,5} = 2.54$  Hz, arom. H-3), 6.50 (dd, 1H,  $^4J_{6,F} = 8.57$  Hz,  $J_{5,6} = 8.14$  Hz, arom. H-6).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 102.04 (+, d,  $^2J_{C,F} = 21$  Hz, arom. C-3), 110.70 (+, d,  $^4J_{C,F} = 3$  Hz, arom. C-5), 118.16 (+, d,  $^3J_{C,F} = 6$  Hz, arom. C-6), 125.68 (o, d,  $^2J_{C,F} = 14$  Hz, arom. C-1), 140.36 (o, d,  $^3J_{C,F} = 10$  Hz, arom. C-4), 151.85 (o, d,  $^1J_{C,F} = 235$  Hz, arom. C-2).

*MS(EL,70eV)*:  $m/z$  (%) = 126 [ $\text{M}^+$ ] (100), 109 [ $\text{M}^+-\text{NH}_3$ ] (4), 98 [ $\text{M}^+-\text{N}_2$ ] (27).

### 1.6.3 2-Fluor-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 1]

*Ansatz:* 6.20 g (0.05 mol) 2-Fluor-1,4-phenylendiamin in 90 mL abs. Pyridin, 18.80 g (0.1 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 mL abs. Pyridin, Fällung des Rohprodukts aus 600 mL 10%iger Salzsäure, Kristallisation des Produkts aus 450 mL Eisessig.

*Ausbeute:* 17.05 g (0.039 mol) = 79 %, hellbraune Kristalle.

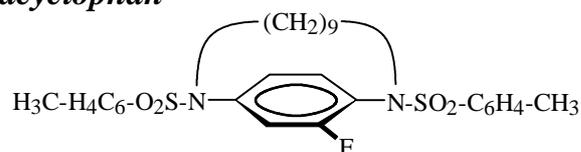
*Schmelzpunkt:* 237°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 2.34 (2 s, 6H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>'), 6.75-6.82 (m, 2H, arom. H-3, H-5), 7.04 (dd, 1H,  $^4J_{6,\text{F}} = 9.18$  Hz,  $J_{5,6} = 8.10$  Hz, arom. H-6), 7.29 (d, 2H,  $J = 8.62$  Hz, Tos(I)-H<sub>a</sub>, H<sub>a</sub>'), 7.34 (d, 2H,  $J = 8.62$  Hz, Tos(II)-H<sub>a</sub>, H<sub>a</sub>'), 7.47 (d, 2H,  $J = 8.62$  Hz, Tos(I)-H<sub>b</sub>, H<sub>b</sub>'), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.62$  Hz, Tos(II)-H<sub>b</sub>, H<sub>b</sub>'), 9.86 (s, 1H, NH), 10.43 (s, 1H, NH').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.16 (+, CH<sub>3</sub>), 107.23 (+, d,  $^2J_{\text{C},\text{F}} = 23$  Hz, arom. C-3), 115.76 (+, arom. C-6), 119.90 (o, d,  $^2J_{\text{C},\text{F}} = 19$  Hz, arom. C-1), 126.71, 126.85 (+, C-Tos), 128.30 (+, arom. C-5), 129.67, 129.95 (+, C-Tos), 136.34, 137.12 (o, C-Tos), 137.24 (o, d,  $^3J_{\text{C},\text{F}} = 9$  Hz, arom. C-4), 143.55, 143.78 (o, C-Tos), 158.63 (o, d,  $^1J_{\text{C},\text{F}} = 261$  Hz, arom. C-2).

*MS(EI, 70eV)*:  $m/z$  (%) = 434 [M<sup>+</sup>](19), 279 [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](38), 155 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>](44), 125 [M<sup>+</sup> - 2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, + H<sup>+</sup>], 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>] (100).

### 1.6.4 2'-Fluor-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 17 g (0.039 mol) 2-Fluor-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin und 11.45 g (0.04 mol) 1,9-Dibromnonan in 600 mL abs. DMF, 110 g (0.796 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 600 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 7 d.

*Ausbeute:* 9.80 g (0.018 mol) = 45 %, farbloser Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 176°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.57-0.89 (bm, 10H, CH<sub>2</sub>- $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.32-1.52 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- $\beta$ ), 2.41 (s, 6H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>'), 3.39-3.48 (m, 3H, CH<sub>2</sub>- $\alpha_a,-\alpha_a',-\alpha_b$ ), 3.53 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 11.22$  Hz,  $J = 6.09$  Hz,  $J = 4.57$  Hz, CH<sub>2</sub>- $\alpha_b'$ ), 7.02 (dd, 1H,  $J_{5,6'} = 8.14$  Hz,  $J_{3,5'} = 2.04$

Hz, arom. H-5'), 7.18 (dd, 1H,  $^3J_{3',F} = 11.51$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.04$  Hz, arom. H-3'), 7.20 (dd, 1H,  $^4J_{F,6'} = 8.65$  Hz,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz, arom. H-6'), 7.44 (d, 4H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(I),(II)-H<sub>a</sub>, -H<sub>a'</sub>), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(I)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b'</sub>), 7.63 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(II)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b'</sub>).

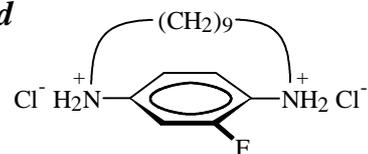
$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.21 (+, CH<sub>3</sub>), 24.95, 25.22, 25.71, 25.77, 27.12, 27.74, 28.46 (-, 7 CH<sub>2</sub>, - $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ), 48.61 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha$ ), 49.13 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha'$ ), 117.68 (+, d,  $^2J_{C,F} = 21$  Hz, arom. C-3'), 126 (o, d,  $^2J_{C,F} = 17$  Hz, arom. C-1'), 126.03 (+, d,  $^3J_{C,F} = 3$  Hz, arom. C-6'), 127.40, 127.43, 130.06, 130.11 (+, C-Tos), 132.31 (+, arom. C-5'), 135.29, 135.77 (o, C-Tos), 141.52 (o, d,  $^3J_{C,F} = 9$  Hz, C-4'), 143.89 (o, C-Tos), 159.15 (o, d,  $^1J_{C,F} = 252$  Hz, arom. C-2').

*FT-IR*:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3091, 3064, 3027 (w), 2929 (s), 2859, 1596 (m), 1500 (s), 1455 (m), 1351, 1164, 1091 (s), 1037, 954, 815 (m).

*MS(EI, 70 eV)*:  $m/z$  (%) = 558 [M<sup>+</sup>](51), 403 [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](100), 248 [M<sup>+</sup> - 2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](59), 155 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>](36), 151 [M<sup>+</sup> - 2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N] (51), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>] (76).

*HRMS(EI, 70 eV)*:  $m/z$  [C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>]: 558.2022 (ber.) 558.2010 (exp.).

### 1.6.5 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 4]

*Ansatz*: 7 g (0.013 mol) 2'-Fluor-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in 60 mL Eisessig, 5.90 g (0.026 mol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 25 mL konz. Salzsäure.

*Ausbeute*: 0.78 g ( $2.4 \times 10^{-3}$  mol) = 19 %, farblose Kristalle, hygroskopisch.

*Schmelzpunkt*: >168°C (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.59-1.00 (bm, 10H, CH<sub>2</sub>- $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) 1.39-1.58 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- $\beta$ ), 3.12 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 14.19$  Hz,  $J = 9.14$  Hz,  $J = 5.53$  Hz, CH<sub>2</sub>- $\alpha_a$ ), 3.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- $\alpha_a'$ , - $\alpha_b$ ), 3.35 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 14.19$  Hz,  $J = 9.14$  Hz,  $J = 2.65$  Hz, CH<sub>2</sub>- $\alpha_b'$ ), 7.14 (bd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.17$  Hz, arom. H-5'), 7.26 (d, 1H,  $^3J_{3',F} = 12.26$  Hz, arom. H-3'), 7.37 (dd, 1H,  $^4J_{6',F} = 8.66$  Hz,  $J_{5',6'} = 8.17$  Hz, arom. H-6').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 25.42, 25.92, 26.18, 26.18, 26.34, 26.43, 26.51, 27.46 (-, 7 CH<sub>2</sub>, - $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ), 46.17 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha$ ), 47.77 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha'$ ), 103.46 (+, d,  $^2J_{C,F} = 17$  Hz, arom. C-3'), 109.72 (+, arom. C-5'), 118.68 (+, d,  $^4J_{C,F} = 7$  Hz, arom. C-6'), 123.05 (o, d,  $^2J_{C,F} = 14$  Hz, C-1'), 140.26 (o, d,  $^3J_{C,F} = 6$  Hz, C-4'), 154.29 (o, d,  $^1J_{C,F} = 248$  Hz, C-2').

*FT-IR*:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3421 (m), 3170, 3039 (w), 2929, 2856, 2730, 2721, 2458, 2399 (s), 1623, 1567 (m), 1513 (s), 1459, 1270, 954 (w).

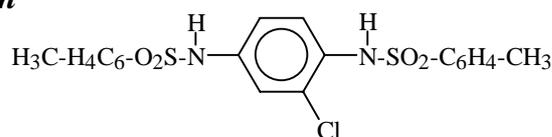
*MS (FAB)*:  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>: 251.2

HRMS (FAB):  $m/z$  [ $C_{15}H_{23}FN_2+H^+$ ]: 251.1923 (ber.), 251.1938 (exp.).

## 1.7 Synthese von 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan

Ausgangsstoff der Synthese: 2-Chlor-1,4-phenylendiamin

### 1.7.1 2-Chlor-N,N'-ditosyl-1,4-phenylendiamin



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 1]

*Ansatz:* 14.26 g (0.145 mol) 2-Chlor-1,4-phenylendiamin in 50 mL abs. Pyridin, 57.20 g (0.3 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 150 mL abs. Pyridin, Fällung des Rohprodukts aus 1000 mL 10%iger Salzsäure, Kristallisation des Produkts aus 700 mL Eisessig.

*Ausbeute:* 49 g (0.11 mol) = 76 %, blaßgelbe Nadeln.

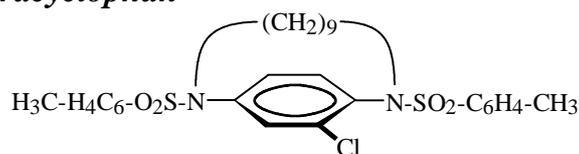
*Schmelzpunkt:* 198°C

*$^1H$ -NMR(400MHz):*  $\delta$  (ppm) = 2.34 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.35 (s, 3H,  $CH_3'$ ), 6.98 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 8.65$  Hz,  $J_{3,5} = 2.54$  Hz, arom. H-5), 7.01 (d, 1H,  $J_{3,5} = 2.54$  Hz, arom. H-3), 7.08 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8.65$  Hz, arom. H-6), 7.29 (d, 1H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(I)- $H_a$ ,  $H_a'$ ), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(II)- $H_a$ ,  $H_a'$ ), 7.46 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(I)- $H_b$ ,  $H_b'$ ), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(II)- $H_b$ ,  $H_b'$ ), 8.89 (s, 1H, NH), 9.60 (s, 1H, NH').

*$^{13}C$ -NMR(100MHz):*  $\delta$  (ppm) = 21.19 (+,  $CH_3$ ), 118.90 (+, arom. C-3), 120.36 (+, arom. C-5), 126.81, 126.86 (+, C-Tos), 129.01 (+, arom. C-6), 129.38, 129.70 (+, C-Tos), 130.02 (o, arom. C-2), 130.24 (o, arom. C-1), 136.33 (o, arom. C-4), 137.19, 137.52, 143.35, 143.86 (o, C-Tos).

*MS(EI,70eV):*  $m/z$  (%) = 452 [ $M^{+37}Cl$ ](12), 450 [ $M^{+35}Cl$ ](38), 297 [ $M^{+37}Cl - C_7H_7O_2S$ ](22), 295 [ $M^{+35}Cl - C_7H_7O_2S$ ](57), 155 [ $C_7H_7O_2S^+$ ](88), 143 [ $M^{+37}Cl - 2 \times C_7H_7O_2S, +H^+$ ](10), 141 [ $M^{+35}Cl - 2 \times C_7H_7O_2S, +H^+$ ](38), 105 [ $M^+ - 2 \times C_7H_7O_2S, -Cl$ ](8), 91 [ $C_7H_7^+$ ](100).

## 1.7.2 2'-Chlor-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 18.04 g (0.04 mol) 2-Chlor-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin und 11.45 g (0.04 mol) 1,9-Dibromnonan in 600 mL abs. DMF, 98 g (0.709 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 600 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 7 d.

*Ausbeute:* 8.74 g (0.015 mol) = 38 %, farbloser Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 194°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.58-0.93 (bm, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.32-1.54 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.42 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3'$ ), 3.32 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 11.20$  Hz,  $J = 6.22$  Hz,  $J = 4.58$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 3.48 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 11.20$  Hz,  $J = 6.61$  Hz,  $J = 4.07$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a'$ ), 3.55-3.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b$ ,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b'$ ), 7.11 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.64$  Hz, arom. H-6'), 7.15 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.64$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.01$  Hz, arom. H-5'), 7.41 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.02$  Hz, arom. H-3'), 7.45 (d, 4H,  $J = 8.33$  Hz, Tos(I)(II)- $\text{H}_a$ - $\text{H}_a'$ ), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.33$  Hz, Tos(I)- $\text{H}_b$ - $\text{H}_b'$ ), 7.68 (d, 2H,  $J = 8.33$  Hz, Tos(II)- $\text{H}_b$ - $\text{H}_b'$ ).

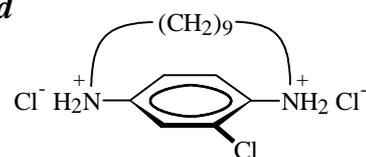
$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.23 (+,  $\text{CH}_3$ ), 24.91, 25.54, 25.63, 25.75, 27.14, 27.22, 28.82 (-, 7  $\text{CH}_2$ - $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 48.99 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 49.15 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 127.46, 127.62 (+, C-Tos), 128.82 (+, arom. C-5'), 130.11, 130.15 (+, C-Tos), 131.04 (+, arom. C-6'), 132.34 (+, arom. C-3'), 135.00, 135.33 (o, C-Tos), 135.80 (o, arom. C-2'), 136.05 (o, arom. C-1'), 141.26 (o, arom. C-4'), 143.93, 143.95 (o, C-Tos).

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3064, 3033 (w), 2927 (s), 2856 (m), 1596 (m), 1484 (s), 1459 (m), 1347, 1089 (s), 1037, 917, 815 (m).

*MS(EI, 70 eV)*:  $m/z$  (%) = 576 [ $\text{M}^{+37}\text{Cl}$ ](14), 574 [ $\text{M}^{+35}\text{Cl}$ ](37), 421 [ $\text{M}^{+37}\text{Cl}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](37), 419 [ $\text{M}^{+35}\text{Cl}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](100), 266 [ $\text{M}^{+37}\text{Cl}-2\times\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](21), 264 [ $\text{M}^{+35}\text{Cl}-2\times\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ] (60), 169 [ $\text{M}^{+35}\text{Cl}-2\times\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}, -\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$ ](12), 167 [ $\text{M}^{+35}\text{Cl}-2\times\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}, -\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$ ] (41), 155 [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$ ] (44), 91 [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ] (90).

*HRMS(EI, 70 eV)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{29}\text{H}_{35}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2^+$ ]: 574.1727 (ber.) 574.1721 (exp.),  $m/z$  [ $\text{C}_{29}\text{H}_{35}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}_2^+$ ]: 576.1697 (ber.) 576.1719 (exp.).

## 1.7.3 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 4]

*Ansatz:* 5.70 g (0.01 mol) 2'-Chlor-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in 30 mL Eisessig, 4.50 g (0.02 mol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 15 mL konz. Salzsäure.

*Ausbeute:* 0.36 g ( $1.1 \times 10^{-3}$  mol) = 11 %, hellbrauner Feststoff.

*Schmelzpunkt:*  $>177^\circ\text{C}$  (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.55, 0.62-0.95, 1.06 (3 m, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma, \delta, \epsilon$ ), 1.31-1.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 3.19 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a, -\alpha_a', -\alpha_b$ ), 3.48 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 12.22$  Hz,  $J = 8.63$  Hz,  $J = 3.05$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b'$ ), 7.19 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.69$  Hz, arom. H-6'), 7.31 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.61$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.04$  Hz, arom. H-5'), 7.46 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.04$  Hz, arom. H-3').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 24.09, 25.31, 26.34, 26.66, 26.84, 27.70, 28.40 (-, 7  $\text{CH}_2$ - $\beta, \gamma, \delta, \epsilon$ ), 44.21 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 48.85 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 117.95 (o, arom. C-5'), 120.97 (o, arom. C-2'), 122.77 (+, arom. C-3'), 123.97 (+, arom. C-6'), 130.56 (o, arom. C-1'), 139.38 (o, arom. C-4').

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432 (m), 3160, 3031 (w), 2931, 2854, 2717, 2697, 2578, 2522, 2470, 2391 (s), 1571 (w), 1500, 1463 (s), 1064 (w).

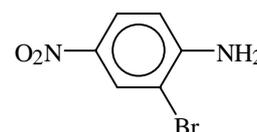
*MS (FAB)*:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 267.3

*HRMS (FAB)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_2+\text{H}^+$ ]: 267.1628 (ber.), 267.1631 (exp.).

## 1.8 Synthese von 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan

Ausgangsstoff der Synthese: 4-Nitroanilin

### 1.8.1 2-Brom-4-nitroanilin <sup>[147]</sup>



Eine Lösung von 20.90 g (0.151 mol) 4-Nitroanilin in 210 mL Eisessig wird bei  $60^\circ\text{C}$  tropfenweise innerhalb von 60 min mit einer Lösung von 7.70 mL (0.15 mol) Brom in 60 mL Eisessig versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 75 min lang bei  $60^\circ\text{C}$  gerührt. Schon während der Umsetzung fällt Produkt in Form eines gelben Niederschlags aus. Zur Aufarbeitung wird die abgekühlte Suspension in 750 mL Eiswasser gegeben, der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser säurefrei gewaschen sowie im Wasserstrahlpumpenvakuum trocken gesogen. Das Produkt wird abschließend aus 2-Propanol auskristallisiert.

*Ausbeute:* 14.66 g (0.068 mol) = 45 %, gelbe Kristalle.

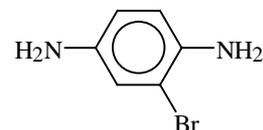
*Schmelzpunkt:*  $104^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 6.82 (d, 1H,  $J_{5,6} = 9.20$  Hz, arom. H-6), 6.85 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.97 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 9.17$  Hz,  $J_{3,5} = 2.59$  Hz, arom. H-5), 8.22 (d, 1H,  $J_{3,5} = 2.59$  Hz, arom. H-3).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 105.15 (o, arom. C-2), 113.59 (+, arom. C-6), 125.27 (+, arom. C-2), 129.03 (+, arom. C-3), 136.40 (o, arom. C-4), 152.62 (o, arom. C-1).

$MS(EI,70eV)$ :  $m/z$  (%) = 218 [ $\text{M}^{+81}\text{Br}$ ] (58), 216 [ $\text{M}^{+79}\text{Br}$ ] (56), 188 [ $\text{M}^{+81}\text{Br}-\text{NO}$ ] (42), 186 [ $\text{M}^{+79}\text{Br}-\text{NO}$ ] (42), 172 [ $\text{M}^{+81}\text{Br}-\text{NO}_2$ ] (18), 170 [ $\text{M}^{+79}\text{Br}-\text{NO}_2$ ] (17).

### 1.8.2 2-Brom-1,4-phenylendiamin <sup>[146]</sup>



14 g (0.065 mol) 2-Brom-4-nitroanilin werden in 85 mL konz. Salzsäure gelöst und bei 65°C unter ständigem Rühren portionsweise mit einer Lösung von 51.10 g (0.226 mol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 85 mL konz. Salzsäure versetzt. Der Ansatz wird 3 h lang bei 65°C gerührt, wobei sich die anfänglich braune Mischung blaßgrün färbt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung durch Zugabe von 37%iger Natronlauge alkalisch gemacht und mit 600 mL Diethylether extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird bis zur Trockne eingeengt, so daß der resultierende Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff kristallisiert werden kann.

*Ausbeute*: 9.39 g (0.05 mol) = 77 %, hellbraune Nadeln.

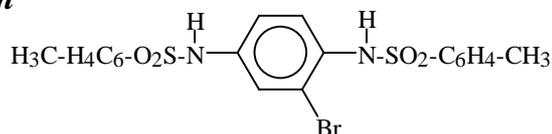
*Schmelzpunkt*: 75°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 4.36 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.47 (bs, 2H,  $\text{NH}_2'$ ), 6.39 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 8.46\text{ Hz}$ ,  $J_{3,5} = 2.56\text{ Hz}$ , arom. H-5), 6.56 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8.46\text{ Hz}$ , arom. H-6), 6.66 (d, 1H,  $J_{3,5} = 2.56\text{ Hz}$ , arom. H-3).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 109.00 (o, arom. C-2), 115.57 (+, arom. C-5), 117.04 (+, arom. C-6), 117.51 (+, arom. C-3), 136.03 (o, arom. C-4), 140.77 (o, arom. C-1).

$MS(EI,70eV)$ :  $m/z$  (%) = 188 [ $\text{M}^{+81}\text{Br}$ ] (100), 186 [ $\text{M}^{+79}\text{Br}$ ] (100), 107 [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ] (38).

### 1.8.3 2-Brom-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 1]

*Ansatz*: 16.50 g (0.088 mol) 2-Brom-1,4-phenylendiamin in 120 mL abs. Pyridin und 34.32 g (0.18 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 120 mL abs. Pyridin. Fällung des Rohprodukts aus 1000 mL 10%iger Salzsäure, Kristallisation des Produkts aus 650 mL Eisessig.

*Ausbeute*: 36.70 g (0.074 mol) = 84 %, farblose Nadeln.

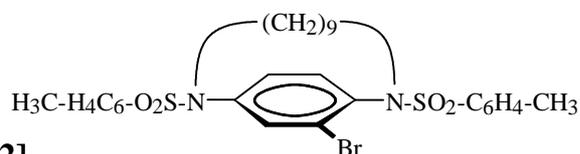
*Schmelzpunkt*: 187°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>'), 7.01 (m, 2H, arom. H-5, H-6) 7.18 (d, 1H,  $J_{3,5} = 2.56$  Hz, arom. H-3), 7.30 (d, 2H,  $J = 8.20$  Hz, Tos(I)-H<sub>a</sub>,-H<sub>a</sub>'), 7.36 (d, 2H,  $J = 8.20$  Hz, Tos(II)-H<sub>a</sub>,-H<sub>a</sub>'), 7.46 (d, 2H,  $J = 8.20$  Hz, Tos(I)-H<sub>b</sub>,-H<sub>b</sub>'), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.20$  Hz, Tos(II)-H<sub>b</sub>,-H<sub>b</sub>'), 9.66 (s, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.16 (+, CH<sub>3</sub>), 119.31 (+, arom. C-5), 121.19 (o, arom. C-2), 123.51 (+, arom. C-6), 126.85 (+, C-Tos), 129.10 (+, arom. C-3), 129.70, 130.01 (+, C-Tos), 130.80 (o, arom. C-4) 136.33 (o, arom. C-1), 137.38, 137.62, 143.28, 143.84 (o, C-Tos).

$MS(EI, 70eV)$ :  $m/z$  (%) = 496 [ $M^{+}/^{81}\text{Br}$ ] (5), 494 [ $M^{+}/^{79}\text{Br}$ ] (5), 341 [ $M^{+}/^{81}\text{Br}$ , -C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S] (25), 339 [ $M^{+}/^{79}\text{Br}$ , -C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S] (26), 186 [ $M^{+}/^{81}\text{Br}$ , -2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S] (6), 184 [ $M^{+}/^{79}\text{Br}$ , -2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S] (8), 155 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>](61), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>](100).

#### 1.8.4 2'-Brom-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz*: 19.82 g (0.04 mol) 2-Brom-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin und 11.45 g (0.04 mol) 1,9-Dibromnonan in 600 mL abs. DMF, 90 g (0.65 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 600 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 7 d.

*Ausbeute*: 8.90 g (0.014 mol) = 35 %, farbloser Feststoff.

*Schmelzpunkt*: 191°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.58-0.93 (bm, 10H, CH<sub>2</sub>- $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.39, 1.46 (2 m, 4H, CH<sub>2</sub>- $\beta$ ), 2.42 (s, 6H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>'), 3.27 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.60$  Hz,  $J = 7.01$  Hz,  $J = 2.54$  Hz, CH<sub>2</sub>- $\alpha_a$ ), 3.47 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.61$  Hz,  $J = 7.02$  Hz,  $J = 2.56$  Hz, CH<sub>2</sub>- $\alpha_a'$ ), 3.55-3.69 (bm, 2H, CH<sub>2</sub>- $\alpha_b$ , CH<sub>2</sub>- $\alpha_b'$ ), 7.03 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.54$  Hz, arom. H-6'), 7.16 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.54$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-5'), 7.45 (d, 4H,  $J = 8.54$  Hz, Tos(I),(II)-H<sub>a</sub>,-H<sub>a</sub>'), 7.55 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-3'), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.54$  Hz, Tos(I)-H<sub>b</sub>,-H<sub>b</sub>'), 7.69 (d, 2H,  $J = 8.54$  Hz, Tos(II)-H<sub>b</sub>,-H<sub>b</sub>').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.22 (+, CH<sub>3</sub>), 21.24 (+, CH<sub>3</sub>'), 24.91, 25.61, 25.69, 25.76, 26.96, 27.13, 28.88 (-, 7 CH<sub>2</sub>,- $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 49.18 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha$ ), 49.34 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha'$ ), 125.97 (o, arom. C-2'), 127.45, 127.73 (+, C-Tos), 129.22 (+, arom. C-5'), 130.11, 130.14 (+, C-Tos), 131.94 (+, arom. C-6'), 134.20 (+, arom. C-3'), 135.33, 135.94 (o, C-Tos), 137.42 (o, arom. C-4'), 141.29 (o, arom. C-1'), 143.94 (o, C-Tos).

$FT-IR$ :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3062, 3033 (w), 2927 (s), 2856 (m), 1596 (m), 1481, 1349, 1089 (s), 916, 815 (m).

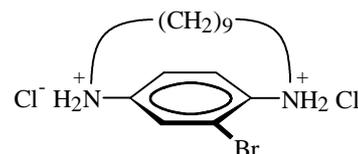
$MS(EI, 70eV)$ :  $m/z$  (%) = 620 [ $M^{+}/^{81}\text{Br}$ ] (31), 618 [ $M^{+}/^{79}\text{Br}$ ] (30), 465 [ $M^{+}/^{81}\text{Br}$ , -C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S] (74), 463 [ $M^{+}/^{79}\text{Br}$ , -C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S] (74), 310 [ $M^{+}/^{81}\text{Br}$ , -2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S] (33), 308

$[M^{+}/^{79}\text{Br}, -2\times\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]$  (31), 229  $[M^{+}, -2\times\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}, -\text{Br}]$  (47), 155  $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^{+}]$ (38), 91  $[\text{C}_7\text{H}_7^{+}]$ (100).

*HRMS*(*EI*, 70 eV):  $m/z$   $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2^{+}]$ : 618.1223 (ber.), 618.1222 (exp.),  
 $m/z$   $[\text{C}_{29}\text{H}_{35}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2^{+}]$ : 620.1201 (ber.), 620.1195 (exp.).

### 1.8.5 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid

Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 4]



*Ansatz*: 6.20 g (0.01 mol) 2'-Brom-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in 30 mL Eisessig und 4.50 g (0.02 mol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 10 mL konz. Salzsäure.

*Ausbeute*: 0.48 g ( $1.3\times 10^{-3}$  mol) = 13 %, grauer Feststoff.

*Schmelzpunkt*:  $>201^{\circ}\text{C}$  (Zersetzung)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 0.56, 0.60-0.97, 1.05 (3 m, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.31-1.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 3.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a'$ ), 3.24 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 12.22$  Hz,  $J = 8.77$  Hz,  $J = 2.64$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b$ ), 3.48 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.19$  Hz,  $J = 9.68$  Hz,  $J = 3.60$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b'$ ), 7.18 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.56$  Hz, arom. H-6'), 7.39 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.56$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.00$  Hz, arom. H-5'), 7.65 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.00$  Hz, arom. H-3').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz):  $\delta$  (ppm) = 23.92, 25.22, 26.35, 26.74, 26.85, 27.75, 28.69 (-, 7  $\text{CH}_2$ - $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 44.24 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 46.01 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 110.43 (o, arom. C-2'), 116.40 (+, arom. C-5'), 119.75 (+, arom. C-6'), 123.41 (+, arom. C-3'), 132.35 (o, arom. C-4'), 140.51 (o, arom. C-1').

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432 (m), 3160, 3027 (w), 2931, 2852, 2717, 2643, 2607, 2580, 2508, 2441, 2402 (s), 1602, 1573 (m), 1496 (s), 1463 (m), 1051 (w).

*MS* (*FAB*):  $m/z$   $[\text{M}^{+}/^{79}\text{Br}+\text{H}^{+}]$ : 311.2,  $m/z$   $[\text{M}^{+}/^{81}\text{Br}+\text{H}^{+}]$ : 313.2.

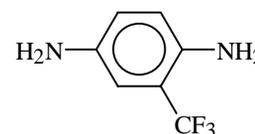
*HRMS* (*FAB*):  $m/z$   $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}^{79}\text{BrN}_2+\text{H}^{+}]$ : 311.1122 (ber.), 311.1157 (exp.),

$m/z$   $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}^{81}\text{BrN}_2+\text{H}^{+}]$ : 313.1102 (ber.), 313.1119 (exp.).

## 1.9 Synthese von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan

Ausgangsverbindung der Synthese: 2-Trifluormethyl-4-nitroanilin

### 1.9.1 2-Trifluormethyl-1,4-phenylendiamin <sup>[148]</sup>



15 g (0.073 mol) 2-Trifluormethyl-4-nitroanilin werden in 100 mL konz. Salzsäure gelöst und bei 80°C innerhalb von 30 min tropfenweise mit einer Lösung von 50 g (0.22 mol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 100 mL konz. Salzsäure versetzt. Die anfangs klare, hellbraune Mischung färbt sich nach etwa 1 h Reaktionszeit gelb. Nach insgesamt 3 h Reaktionszeit wird abgekühlt, durch Zugabe von 37%iger Natronlauge alkalisch gemacht sowie mit 500 mL Diethylether extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird die organische Phase vollständig eingengt und der erhaltene Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff auskristallisiert.

*Ausbeute:* 9.50 g (0.054 mol) = 74 %, schwach gelbe Nadeln.

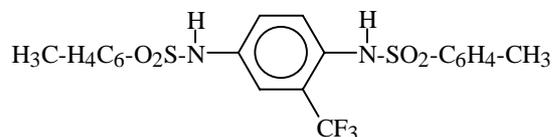
*Schmelzpunkt:* >53°C (Zersetzung)

*<sup>1</sup>H-NMR(400MHz):* δ (ppm) = 4.60 (bs, 4H, NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>'), 6.62, 6.63 (bm, 3H, arom. H).

*<sup>13</sup>C-NMR(100MHz):* δ (ppm) = 110.80 (+, q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 6 Hz, arom. C-3), 112.28 (o, q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 28 Hz, arom. C-2), 125.47 (o, q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 272 Hz, CF<sub>3</sub>), 118.87 (+, arom. C-6), 120.46 (+, arom. C-5), 136.74 (o, q, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 2 Hz, arom. C-1), 139.01 (o, arom. C-4).

*MS(EI,70eV):* m/z (%) = 176 [M<sup>+</sup>](100), 156 [M<sup>+</sup> -HF](58), 105 [M<sup>+</sup> -CF<sub>3</sub>, -H<sub>2</sub>](42).

### 1.9.2 2-Trifluormethyl-N,N'-ditosyl-1,4-phenylendiamin



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 1]

*Ansatz:* 9.40 g (0.053 mol) 2-Trifluormethyl-1,4-phenylendiamin in 100 mL abs. Pyridin, 20.97 g (0.11 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 100 mL abs. Pyridin, Rohprodukt fällt aus 600 mL 10%iger Salzsäure, Kristallisation des Produkts aus 450 mL Eisessig.

*Ausbeute:* 15.10 g (0.031 mol) = 59 %, hellbrauner Feststoff.

*Schmelzpunkt:* 196°C

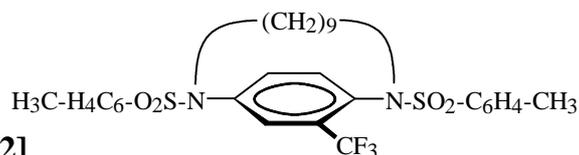
*<sup>1</sup>H-NMR(400MHz):* δ (ppm) = 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>'), 6.87 (d, 1H, *J*<sub>5,6</sub> = 8.65 Hz, arom. H-6), 7.23 (dd, 1H, *J*<sub>5,6</sub> = 8.65 Hz, *J*<sub>3,5</sub> = 2.03 Hz arom. H-5), 7.34 (d, 1H,

$J_{3,5} = 2.03$  Hz, arom. H-3), 7.36 (d, 4H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(I),(II)-H<sub>a</sub>, -H<sub>a'</sub>), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(I)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b'</sub>), 7.64 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(II)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b'</sub>), 9.72 (s, 1H, NH), 10.68 (s, 1H, NH').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.13 (+, CH<sub>3</sub>), 21.16 (+, CH<sub>3</sub>'), 117.30 (+, q,  $^3J_{\text{C,F}} = 5$  Hz, arom. C-3), 122.81 (o, q,  $^1J_{\text{C,F}} = 274$  Hz, CF<sub>3</sub>), 123.28 (+, arom. C-5), 126.80, 126.85 (+, C-Tos), 127.41 (o, q,  $^2J_{\text{C,F}} = 29$  Hz, arom. C-2), 129.41 (o, arom. C-1), 129.80, 130.05 (+, C-Tos), 130.36 (+, arom. C-6), 136.22 (o, arom. C-4), 137.16, 138.13, 143.30, 143.99 (o, C-Tos).

$MS(EI, 70\text{eV})$ :  $m/z$  (%) = 484 [M<sup>+</sup>](22), 329 [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](39), 309 [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, - HF](5), 155 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>](74), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>](100).

### 1.9.3 2'-Trifluormethyl-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

**Ansatz:** 15.05 g (0.031 mol) 2-Trifluormethyl-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin und 9.44 g (0.033 mol) 1,9-Dibromnonan in 500 mL abs. DMF, 110 g (0.8 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 500 mL DMF, Reaktionszeit: 6 d.

**Ausbeute:** 4.10 g ( $6.7 \times 10^{-3}$  mol) = 23 %, hellbrauner Feststoff.

**Schmelzpunkt:** 169°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm) = 0.50, 0.68, 0.83, 0.94 (4 m, 10H, CH<sub>2</sub>- $\gamma, \delta, \epsilon$ ), 1.41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- $\beta$ ), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>'), 3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>- $\alpha_a, -\alpha_b$ ), 3.50 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.73$  Hz,  $J = 7.12$  Hz,  $J = 2.04$  Hz, CH<sub>2</sub>- $\alpha_a'$ ), 3.64 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.73$  Hz,  $J = 6.61$  Hz,  $J = 3.56$  Hz, CH<sub>2</sub>- $\alpha_b'$ ), 7.22 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.65$  Hz, arom. H-6'), 7.30 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos-H<sub>a</sub>, -H<sub>a'</sub>), 7.31 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.03$  Hz, arom. H-3'), 7.35 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos'-H<sub>a</sub>, -H<sub>a'</sub>), 7.43 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.65$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, arom. H-5'), 7.59 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(I)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b'</sub>), 7.77 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(II)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b'</sub>).

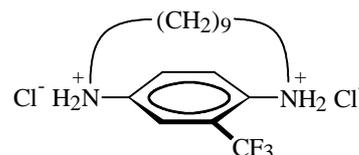
$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  (ppm) = 21.20 (+, CH<sub>3</sub>), 21.24 (+, CH<sub>3</sub>'), 24.85, 25.42, 25.76, 25.82, 26.09, 26.96, 28.98 (-, 7 CH<sub>2</sub>, - $\beta, \gamma, \delta, \epsilon$ ), 49.13 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha$ ), 50.77 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha'$ ), 122.83 (o, q,  $^1J_{\text{C,F}} = 274$  Hz, CF<sub>3</sub>), 127.49, 128.07 (+, C-Tos), 128.80 (o, q,  $^3J_{\text{C,F}} = 5$  Hz, arom. C-3'), 130.16, 130.21 (+, C-Tos), 130.52 (o, q,  $^2J_{\text{C,F}} = 30$  Hz, arom. C-2'), 132.08 (+, arom. C-5'), 133.96 (+, arom. C-6'), 135.08, 135.30 (o, C-Tos), 136.35 (o, arom. C-1'), 141.05 (o, arom. C-4'), 143.67, 143.72 (o, C-Tos).

$FT\text{-IR}$ :  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3089, 3062, 3045 (w), 2933 (m), 2860, 1599 (w), 1498 (m), 1417 (w), 1371, 1355, 1168 (s), 1130, 1089, 1049, 921, 817 (m).

*MS(EI,70eV)*:  $m/z$  (%) = 608 [M<sup>+</sup>](17), 453 [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](47), 298 [M<sup>+</sup> - 2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](45), 201 [M<sup>+</sup> - 2C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S, -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>N](20), 155 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>](43), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>](100).

*HRMS(EI,70eV)*:  $m/z$  [C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>]: 608.1990 (ber.) 608.2003 (exp.).

#### 1.9.4 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 4]

*Ansatz*: 4 g ( $6.6 \times 10^{-3}$  mol) 2'-Trifluormethyl-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in 30 mL Eisessig, 4 g (0.017 mol) Zinn(II)chlorid-Dihydrat in 12 mL konz. Salzsäure.

*Ausbeute*: 0.65 g ( $1.7 \times 10^{-3}$  mol) = 18 %, grünbrauner Feststoff, hygroskopisch.

*Schmelzpunkt*: >132°C (Zersetzung)

*<sup>1</sup>H-NMR(400MHz)*:  $\delta$  (ppm) = 0.60-0.97 (bm, 10H, CH<sub>2</sub>- $\gamma, \delta, \epsilon$ ), 1.32-1.57 (m, 4H, CH<sub>2</sub>- $\beta$ ), 3.07-3.81 (m, 3H, CH<sub>2</sub>- $\alpha_a, -\alpha_a', \alpha_b$ ), 3.61 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 15.26$  Hz,  $J = 7.12$  Hz,  $J = 4.58$  Hz, CH<sub>2</sub>- $\alpha_b$ ), 7.46 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.03$  Hz, arom. H-5'), 7.61 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.03$  Hz, arom. H-3'), 7.67 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.14$  Hz, arom. H-6').

*<sup>13</sup>C-NMR(100MHz)*:  $\delta$  (ppm) = 23.41, 25.18, 26.43, 26.92, 27.07, 27.83, 29.37 (-, 7 CH<sub>2</sub>- $\beta, \gamma, \delta, \epsilon$ ), 49.57 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha$ ), 50.63 (-, CH<sub>2</sub>- $\alpha'$ ), 116.28 (+, q,  $^3J_{\text{C,F}} = 3$  Hz, arom. C-3'), 118.02 (o, q,  $^2J_{\text{C,F}} = 30$  Hz, arom. C-2'), 122.15 (+, arom. C-5'), 126.98 (o, q,  $^1J_{\text{C,F}} = 263$  Hz, CF<sub>3</sub>), 128.95 (+, arom. C-6'), 132.22 (o, arom. C-1'), 137.99 (o, arom. C-4').

*FT-IR*:  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434 (m), 3046 (w), 2931 (s), 2857, 2800, 2740, 2707, 2661, 2607, 2501, 2453 (m), 1513, 1461 (w), 1319, 1157, 1133 (s), 1056 (m).

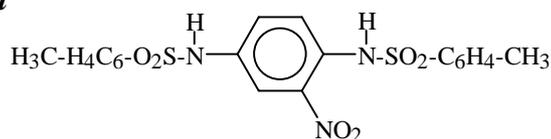
*MS(FAB)*:  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>]: 301.2

*HRMS(FAB)*:  $m/z$  [C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>]: 301.1891(ber.), 301.1910 (exp.).

### 1.10 Synthese von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan

Ausgangsstoff der Synthese: 2-Nitro-1,4-phenylendiamin

#### 1.10.1 2-Nitro-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 1]

*Ansatz:* 20.20 g (0.132 mol) 2-Nitro-1,4-phenylendiamin in 120 mL abs. Pyridin, 50.20 g (0.263 mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid in 120 mL abs. Pyridin, Rohprodukt fällt aus 1000 mL 10%iger Salzsäure, Produkt kristallisiert aus 600 mL Wasser/Aceton (2:1).

*Ausbeute:* 27.90 g (0.061 mol) = 46 %, gelbbrauner Feststoff.

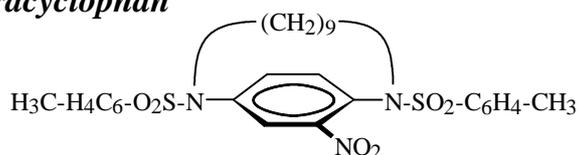
*Schmelzpunkt:* 157°C

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 2.34, 2.35 (2 s, 6H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>'), 7.09 (d, 1H,  $J_{5,6}$  = 8.72 Hz, arom. H-6), 7.28 (d, 1H,  $J_{5,6}$  = 8.72 Hz,  $J_{3,5}$  = 2.67 Hz, arom. H-5), 7.30 (d, 2H,  $J$  = 8.52 Hz, Tos(I)-H<sub>a</sub>, -H<sub>a</sub>'), 7.36 (d, 2H,  $J$  = 8.52 Hz, Tos(II)-H<sub>a</sub>, -H<sub>a</sub>'), 7.47 (d, 2H,  $J$  = 8.52 Hz, Tos(I)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b</sub>'), 7.56 (d, 1H,  $J_{3,5}$  = 2.58 Hz, arom. H-6), 7.63 (d, 2H,  $J$  = 8.52 Hz, Tos(II)-H<sub>b</sub>, -H<sub>b</sub>'), 10.01 (s, 1H, NH), 10.72 (s, 1H, NH')

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.17 (+, CH<sub>3</sub>), 115.59 (+, arom. C-3), 124.67 (+, arom. C-5), 126.88 (+, arom. C-6), 128.08, 129.85, 130.07 (+, C-Tos), 136.08 (o, arom. C-1), 136.29, 136.38 (o, C-Tos), 143.26 (o, arom. C-2), 143.79 (o, arom. C-4), 144.04, 144.09 (o, C-Tos).

*MS(EI, 70 eV)*:  $m/z$  (%) = 461 [M<sup>+</sup>](21), 306 [M<sup>+</sup> - C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](37), 155 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>](42), 151 [M<sup>+</sup> - 2×C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S](39), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>](100).

#### 1.10.2 2'-Nitro-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan



Durchführung und Aufarbeitung analog [AAV 2]

*Ansatz:* 18.46 g (0.04 mol) 2-Nitro-*N,N'*-ditosyl-1,4-phenylendiamin und 11.45 g (0.04 mol) 1,9-Dibromnonan in 600 mL abs. DMF, 95 g (0.687 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat in 600 mL abs. DMF, Reaktionszeit: 7 d.

*Ausbeute:* 6.24 g (0.011 mol) = 27 %, gelber Feststoff.

*Schmelzpunkt:* -

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.66, 0.76-0.91 (2 bm, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.39, 1.45 (2 m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 2.42 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3'$ ), 3.27 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.73$  Hz,  $J = 6.61$  Hz,  $J = 4.58$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 3.47 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.73$  Hz,  $J = 6.61$  Hz,  $J = 4.07$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a'$ ), 3.58 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.22$  Hz,  $J = 7.13$  Hz,  $J = 2.54$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b$ ), 3.64 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.22$  Hz,  $J = 6.61$  Hz,  $J = 2.54$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_b'$ ), 7.03 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 8.64$  Hz, arom. H-6'), 7.16 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 8.64$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.55$  Hz, arom. H-5'), 7.45 (bd, 4H,  $J = 7.12$  Hz, Tos(I),(II)- $\text{H}_a,\text{H}_a'$ ), 7.55 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.55$  Hz, arom. H-3'), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(I)- $\text{H}_b,\text{H}_b'$ ), 7.69 (d, 2H,  $J = 8.14$  Hz, Tos(II)- $\text{H}_b,\text{H}_b'$ ).

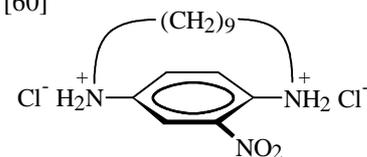
$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 21.22 (+,  $\text{CH}_3$ ), 24.91, 25.61, 25.69, 25.76, 26.96, 27.13, 28.88 (-, 7  $\text{CH}_2$ - $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 49.18 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 49.34 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 125.97 (o, arom. C-1'), 127.45, 127.73 (+, C-Tos), 129.22 (+, arom. C-3'), 130.11, 130.14 (+, C-Tos), 131.94 (+, arom. C-5'), 134.20 (+, arom. C-6'), 135.33 (o, arom. C-4'), 135.94 (o, arom. C-2'), 137.42, 141.29, 143.94 (+, C-Tos).

*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3091, 3064 (w), 2927, 2856 (m), 1722, 1596 (w), 1537, 1494 (s), 1349, 1164, 1089 (s), 813 (m).

*MS(EL,70eV)*:  $m/z$  (%) = 585 [ $\text{M}^+$ ](13), 430 [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](29), 275 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}$ ](20), 229 [ $\text{M}^+ - 2 \times \text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}, -\text{NO}_2$ ](6), 155 [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}^+$ ](39), 91 [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ](100).

*HRMS(EL,70eV)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2^+$ ]: 585.1967 (ber.), 585.1959 (exp.).

### 1.10.3 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan-dihydrochlorid <sup>[60]</sup>



5 g ( $8.9 \times 10^{-3}$  mol) 2'-Nitro-1,11-ditosyl-1,11-diaza[11]paracyclophan werden in 40 mL 90%iger Schwefelsäure suspendiert und 8 d lang bei Raumtemperatur langsam gerührt. Der Ansatz wird anschließend in 75 mL Eiswasser gegeben und durch Zugabe von 37%iger Natronlauge alkalisch gemacht, worauf die wäßrige Lösung mit 250 mL Diethylether extrahiert wird. Nach Trocknung der organische Phase über Natriumsulfat wird das Produkt mit 120 mL halbkonz. Salzsäure extrahiert. Die saure Lösung wird mit 100 mL Diethylether gewaschen und vollständig eingedampft. Der Rückstand wird in etwa 5 mL konz. Salzsäure aufgenommen und kristallisiert nach Zugabe von etwa 20 mL Ethanol und wenig Diethylether in der Kälte als Bisammoniumchlorid. Das so erhaltene Produkt wird abfiltriert, mit wenig kaltem Ethanol sowie Diethylether gewaschen und schließlich im Ölpumpenvakuum getrocknet.

*Ausbeute:* 0.56 g ( $1.6 \times 10^{-3}$  mol) = 17 %, dunkelgrüner Feststoff, hygroskopisch.

*Schmelzpunkt:* -

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 0.65-0.94, 1.24 (2 bm, 10H,  $\text{CH}_2$ - $\gamma,\delta,\epsilon$ ), 1.46-1.63 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ - $\beta$ ), 3.29 (ddd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.23$  Hz,  $J = 6.61$  Hz,  $J = 2.54$  Hz,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a$ ), 3.17 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ - $\alpha_a',-\alpha_b,-\alpha_b'$ ), 7.12 (d, 1H,  $J_{5',6'} = 9.15$  Hz, H-6'), 7.74 (dd, 1H,  $J_{5',6'} = 9.15$  Hz,  $J_{3',5'} = 2.54$  Hz, H-5'), 8.28 (d, 1H,  $J_{3',5'} = 2.55$  Hz, H-3').

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 25.51, 26.01, 26.32, 26.85, 27.27, 27.85, 28.55 (-, 7  $\text{CH}_2$ - $\beta,\gamma,\delta,\epsilon$ ), 42.30 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha$ ), 49.73 (-,  $\text{CH}_2$ - $\alpha'$ ), 118.50 (+, arom. C-3'), 120.62 (+, arom. C-6'), 121.60 (+, arom. C-5'), 125.53 (o, arom. C-1'), 130.59 (o, arom. C-2'), 131.56 (o, arom. C-4').

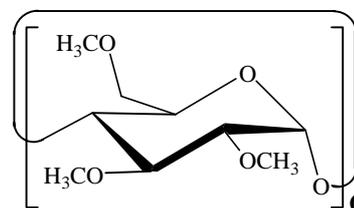
*FT-IR*:  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3467, 3392, 3361 (m), 3168, 3064 (w), 2925 (s), 2857, 2740, 2717, 2680, 2616, 2524, 2441, 1639 (m), 1585, 1523 (s), 1427 (w), 1347, 1253 (m), 1178 (w).

*MS (FAB)*:  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 278.3

*HRMS (FAB)*:  $m/z$  [ $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}^+$ ]: 278.1863 (ber.) 278.1882 (exp.).

## 1.11 Synthese vollständig methylierter Cyclodextrine<sup>[119]</sup>

### 1.11.1 Hexakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $\alpha$ -cyclodextrin



Durchführung und Aufarbeitung gemäß [AAV 5]

*Ansatz*: 10 g (0.01 mol)  $\alpha$ -Cyclodextrin in 250 mL abs. DMF, 4.35 g (0.18 mol) Natriumhydrid sowie 11.2 mL (0.18 mol) Iodmethan.

*Ausbeute*: 7.55 g ( $6.2 \times 10^{-3}$  mol) = 62 %, farbloser kristalliner Feststoff, hygroskopisch.

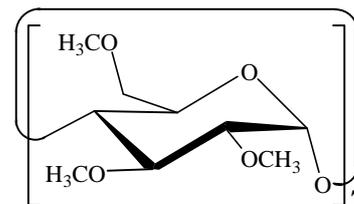
$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 3.15 (dd, 6H,  $J_{1,2} = 3.05$  Hz,  $J_{2,3} = 9.67$  Hz, H-2), 3.39, 3.47 (2 s, 42H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 3.52 (dd, 6H,  $J_{2,3} = 9.16$  Hz,  $J_{3,4} = 9.16$  Hz, H-3), 3.56 (dd, 6H,  $J_{3,4} = 9.15$  Hz,  $J_{4,5} = 10.15$  Hz, H-4), 3.62 (s, 18H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.68 (m, 6H, H-6<sub>a</sub>), 3.73-3.85 (m, 12H, H-5, H-6<sub>b</sub>), 5.03 (d, 6H,  $J_{1,2} = 3.05$  Hz, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ : 57.83, 58.96, 61.77 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 71.20 (+, C-5), 71.44 (-, C-6), 81.23 (+, C-4), 82.18 (+, C-3), 82.45 (+, C-2), 100.10 (+, C-1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : + 141.5 ( $c = 1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ).

*MALDI-TOF-MS*:  $m/z$  [ $\text{C}_{54}\text{H}_{96}\text{O}_{30}$ ]: 1247.4 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>, 1263.3 [ $\text{M}+\text{K}$ ]<sup>+</sup>.

### 1.11.2 Heptakis(2,3,6-tri-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin



Durchführung und Aufarbeitung gemäß [AAV 5]

*Ansatz:* 12.40 g (0.011 mol)  $\beta$ -Cyclodextrin in 300 mL abs. DMF, 5.80 g (0.24 mol) Natriumhydrid sowie 15.0 mL (0.24 mol) Iodmethan.

*Ausbeute:* 7.41 g ( $5.2 \times 10^{-3}$  mol) = 47 %, farbloser kristalliner Feststoff, hygroskopisch.

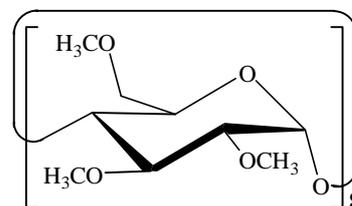
$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 3.17 (dd, 7H,  $J_{1,2} = 3.56$  Hz,  $J_{2,3} = 9.66$  Hz, H-2), 3.37, 3.49 (2 s, 42H, 2 OCH<sub>3</sub>), 3.50 (dd, 7H,  $J_{2,3} = 9.66$  Hz,  $J_{3,4} = 8.65$  Hz, H-3), 3.53-3.64 (m, 35H, H-4, H-6<sub>a</sub>, OCH<sub>3</sub>), 3.74-3.87 (m, 14H, H-5, H-6<sub>b</sub>), 5.11 (d, 6H,  $J_{1,2} = 3.56$  Hz, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ : 58.14, 58.58, 61.08 (+, OCH<sub>3</sub>), 70.55 (+, C-5), 71.04 (-, C-6), 79.93 (+, C-4), 81.39 (+, C-3), 81.69 (+, C-2), 98.59 (+, C-1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : + 156.5 (c = 1, H<sub>2</sub>O).

*MALDI-TOF-MS*: m/z [C<sub>63</sub>H<sub>112</sub>O<sub>35</sub>]: 1451.3 [M+Na]<sup>+</sup>, 1467.3 [M+K]<sup>+</sup>.

### 1.11.3 Oktakis(2,3,6-tri-O-methyl)- $\gamma$ -cyclodextrin



Durchführung und Aufarbeitung gemäß [AAV 5]

*Ansatz:* 10 g ( $7.8 \times 10^{-3}$  mol)  $\gamma$ -Cyclodextrin in 300 mL abs. DMF, 4.60 g (0.19 mol) Natriumhydrid sowie 12.0 mL (0.19 mol) Iodmethan.

*Ausbeute:* 7.16 g ( $4.4 \times 10^{-3}$  mol) = 56 %, farbloser kristalliner Feststoff, hygroskopisch.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz})$ :  $\delta$  (ppm) = 3.19 (dd, 8H,  $J_{1,2} = 3.56$  Hz,  $J_{2,3} = 9.67$  Hz, H-2), 3.36 (s, 24H, OCH<sub>3</sub>), 3.46-3.57 (m, 40H, H-3, H-6<sub>a</sub>, OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 24H, OCH<sub>3</sub>), 3.65-3.78 (m, 16H, H-4, H-5), 3.84 (m, 8H, H-6<sub>b</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz})$ :

58.67, 58.98, 61.34 (+, OCH<sub>3</sub>), 70.91 (+, C-5), 71.27 (-, C-6), 78.44 (+, C-4), 81.92 (+, C-3), 81.99 (+, C-2), 98.00 (+, C-1).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ : + 162.4 (c = 1, H<sub>2</sub>O).

*MALDI-TOF-MS*: m/z [C<sub>72</sub>H<sub>128</sub>O<sub>40</sub>]: 1655.9 [M+Na]<sup>+</sup>, 1671.9 [M+K]<sup>+</sup>.

**1.12 Sicherheitshinweise**

Sicherheitsdaten der verwendeten Ausgangs- und Grundchemikalien:

Substanz	Gefahren- symbol	R-Sätze	S-Sätze
Benzylalkohol	Xn	20/22	26
Brom	T+, C	26-35	7/9-26-45
1-Butanol	Xn	10-20	16
1,ω-Dibromalkane	-	-	-
Chloroform	Xn	22-38-40-48/20/22	36/37
2-Chlor-1,4-phenylen- diammoniumsulfat	-	-	22-24/25
Diethylether	F+	12-19	9-16-29-33
Dimethylformamid	T	61-E20/21-36	53-45
Dimethylsulfoxid	Xi	36/38	26
Essigsäure	C	10-35	23.2-26-45
Ethylacetat	F	11	16-23.2-29-33
3-Fluoranilin	Xi	36/38	26
Hydraziniumhydroxid (80%ig)	T	45-E23/24/25-34-43	53-26-36/37/39-45
Iodmethan	T	21-23/25-37/38-44	36/37-38-44
Methansulfonsäurechlorid	T+	21/22-26-34-37-52/53	26-28.1-36/37/39-45
Methanol	T, F	11-23/25	2-7-16-24
2-Methoxyanilin	Xn	22	
2-Methyl-1,4-phenylen- diammoniumsulfat	T, N	20/21-25-43-50/53	24-37-45-60-61
Natrium	C, F	14/15-34	5.3-8-43.7-45
Natronlauge	C	35	2-26
4-Nitroanilin	T	23/24/25-43-50/53	28.1-36/37-45-60-61
2-Nitro-1,4-phenylendiamin	Xn	40-43	36/37
1,4-Phenylen- diammoniumchlorid	T, N	23/24/25-43-50/53	28.1-36/37-45-60-61
Salpetersäure, rauchend	C, O	8-35,	23.2-26-36-45
Salzsäure, konz.	C	34-37	2-26
Schwefelsäure, konz.	C, F	35	2-26-30
4-Toluolsulfonsäurechlorid	C	34	26-36/37/39-45
Tetrachlorkohlenstoff	T, N	23/24/25-40-48/23-52/53-59	23.2-36/37-45-59-61
Zinn(II)chlorid	Xn	22-36/37/38	26

## 2. Analytik der Diazaparacyclophane

### 2.1 Allgemeine Hinweise

#### *Kapillarelektrophorese*

Die elektrophoretischen Untersuchungen an den Diazaparacyclophanen wurden unter Verwendung einer Kapillarelektrophorese-Apparatur, System 100, der Firma *Grom* (Herrenberg) vorgenommen. Das Gerät ist mit zwei manuell zu bedienenden Probensamplern an beiden Seiten der Kapillare erweitert, die eine Verwendung von Eppendorf-Cups (Fassungsvermögen: 0.5 und 1.5 mL) als Proben- und Puffergefäße gestatten [119]. Durch das Anheben des inletseitigen Probensamplers um eine Höhendifferenz von 10 cm gegenüber dem Outlet besteht die Option zur hydrostatischen Druckinjektion. Die Thermostatisierung der Trennstrecke mit Wasser erfolgt durch zwei über Umschalter mit dem Flüssigkeitskreislauf verbundene *Julabo-Paratherm-FT-20B*-electronic-Thermostaten. Die Temperatur im Flüssigkeitskreislaufs wurde direkt vor und hinter der Kapillare gemessen. Das Detektorsignal (UV) wurde digital mit einem Atari-ST-Computer unter Verwendung eines Datenerfassungsprogramms von *F. & A. Gibau* (Hamburg) aufgezeichnet.

#### *Konditionierung der Trennkapillaren*

Neue Fused-silica-Kapillaren (*MicroQuarz*, München) mit 50 oder 75  $\mu\text{m}$  I.D. und 375  $\mu\text{m}$  O.D. wurden nach Einbrennen des Detektionsfensters und der Installation jeweils 10 min lang durch Anlegen von Vakuum am Outlet (400-600 mbar) mit wäßrigen Lösungen in der aufgeführten Reihenfolge durchspült: 1 M Salzsäure, Wasser, 1 M Natronlauge, Wasser, 0.1 M Natronlauge und Wasser.

Vor dem Beginn täglicher Meßserien wurde die Kapillare jeweils 6 min lang mit 0.1 M Natronlauge und Wasser sowie abschließend 10 min lang mit Meßpuffer gespült bzw. konditioniert.

Nach jeder Messung wurden die Pufferlösungen in den Reservoirs am Inlet und Outlet der Kapillare erneuert und die Befüllung durch 2 min langes Spülen mit frischem Puffer ersetzt.

Zum Passivieren (Coating) der Kapillaroberfläche wurde eine 0.1%ige (w/w) wäßrige Lösung von Hydroxyethylcellulose (*Fluka*, medium viscosity 1) 2 min lang durch die Kapillare gesogen. Die Lösung wurde anschließend mit dem jeweiligen Meßpuffer herausgespült. Nach zwei bis drei Messungen wurde der Prozeß wiederholt.

### ***Pufferlösungen***

Alle hergestellten Reagenz- und Pufferlösungen wurden mit vollentsalztem Wasser (*Millipore* – RQ<sub>10</sub> Plus) angesetzt und vor der Verwendung durch Feinfilter (*Satorius*, 0.45 µm) filtriert.

Von den Firmen *Fluka* und *Merck* wurden die Ausgangsmaterialien zur Herstellung der Elektrolytlösungen, wie Natriumdihydrogen- und *di*-Natriumhydrogenphosphat sowie Natriumtetraborat in der Qualität „zur Analyse“ bezogen. Bei den selben Anbietern wurden die verwendeten Säuren und Laugen als Maßlösungen in den genannten Konzentrationen bezogen.

Die als Pufferadditiv eingesetzten  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Cyclodextrine sowie Heptakis(di-O-methyl)- $\beta$ -Cyclodextrin (DS 1.8) und Heptakis(hydroxypropyl)- $\beta$ -Cyclodextrin (DS 0.9) wurden von *Wacker Chemie* (München) bezogen. Die nativen Cyclodextrine dienen zudem als Ausgangsstoffe zur Herstellung der permethylierten Cyclodextrine.

Die Befüllung der Kapillare mit additivhaltigen Lösungen erfolgte durch Einsaugen am Inlet der Kapillare. In Vorversuchen wurde die Strömungsgeschwindigkeit der jeweiligen Lösung ermittelt, wobei diesen geringe Konzentrationen an Benzylalkohol oder DMSO (ca. 5 mM/L) als UV-Marker zugesetzt wurden. In Kapillaren mit einer Gesamtlänge von 70 cm und einem I.D. von 75 µm ergeben sich auf einer Trennstrecke von 50 cm Länge, bei 600 mbar Vakuum und einer Temperatur von 20°C Spülzeiten zwischen 55 bis 65 s, d.h. Geschwindigkeiten von 0.91 bis 0.77 cm/s.

### ***Enantiomerentrennungen durch Kapillarzonenelektrophorese***

Die Enantiomerentrennungen der planar-chiralen Diazaparacyclophane und des 2,2'-Diodbenzidins gelangen unter sauren Elektrophoresebedingungen in Phosphatpuffern (30 bis 50 mM/L) mit pH-Werten zwischen 2.0 und 4.5. Zur Unterdrückung des EOF wurde die Kapillare (75 µm I.D.) vor den Messungen mit einer 0.1%igen (w/w) wässrigen HEC-Lösung durchspült. Für die Enantiomerentrennung wird die Trennstrecke entweder partiell (Zone innerhalb der Trennstrecke) oder vollständig mit cyclodextrinhaltigem Puffer befüllt. Die Konzentration des Selektors betrug in den meisten Fällen 30 mM/L. Die elektrophoretischen Trennungen gelingen bei Spannungen zwischen +12 und +25 kV und erfolgten durch UV-Detektion bei einer Wellenlänge von 254 nm.

Die in Form ihrer Bisammoniumsalze eingesetzten Analyten wurden in Konzentrationen von etwa 0.5 bis 2 mg/mL (etwa 1 bis 5 mM/L) im jeweiligen Meßpuffer gelöst und hydrostatisch etwa 5 bis 10 s lang injiziert (angehobenes Inlet). Zur Unterbindung der Autoxidation der Analyten wird der Puffer zuvor einige Minuten lang mit Helium entgast. Im Anschluß an jede Messung wird der Kapillarinhalt vollständig ausgetauscht und für die nachfolgende Messung mit frischem, cyclodextrinhaltigem Puffer befüllt.

### ***Bestimmung von Rotationsbarrieren durch DCZE***

Die Elektrophoresebedingungen entsprechen bei den kinetischen Untersuchungen im Wesentlichen den zuvor genannten Parametern bei den einfachen Enantiomeren-trennungen.

Die Bedingungen für die „stopped-flow“-Experimente werden in Vorversuchen festgelegt. Neben der Bestimmung der Migrationsgeschwindigkeiten der Enantiomere im normalen und cyclodextrinhaltigen Puffer wird durch partielle Befüllung der Kapillare mit selektorhaltigen Pufferzonen die Länge der Trennstrecke ermittelt, die für eine quantitative Trennung mit einer Auflösung von mindestens  $R = 1.5$  ausreicht. Für Racemisierungen in Gegenwart des Selektors kann anhand dieser Daten bereits der Zeitpunkt festgelegt werden, bei dem die elektrophoretische Trennung unterbrochen wird, um die örtlich getrennten Enantiomere in der Kapillare zu racemisieren.

Die maximal erzielbare Auflösung ergibt sich aus der Messung bei vollständiger Befüllung der Trennstrecke mit cyclodextrinhaltigem Puffer. Daran läßt sich ersehen, ob die neu und abgereicherten Anteile der Enantiomere nach der Racemisierung getrennt erfaßt werden können.

Für Racemisierungen in einer selektorfreen Pufferzone, die von cyclodextrinhaltigen Pufferzonen flankiert wird, muß der Zeitpunkt zur Unterbrechung der Elektrophorese vorausberechnet werden. Mit den Migrationsgeschwindigkeiten im chiralen und achiralen Puffer wird die Zeitspanne berechnet, welche die Enantiomere jeweils benötigen, um die erste Zone mit selektorhaltigem Puffer zu durchwandern und etwa bis zur Mitte der selektorfreen Pufferzone zu gelangen. Die Position des getrennten Enantiomerenpaares in der mittleren Zone wird visuell (UV-Detektion) durch Herausspülen des Kapillarinhalts geprüft. Cyclodextrinhaltige Puffer werden hierzu durch Zusatz von UV-aktiven Reagenzien angefärbt.

Die jeweilige Länge der beiden cyclodextrinhaltigen Pufferzonen wird in Vorversuchen ermittelt. Dabei werden die Bedingungen so optimiert, daß auf kürzesten Trennstrecken größte Auflösungen erzielt werden. Die mittlere Zone wird dagegen möglichst breit ausgelegt. Für derartige Experimente muß die Gesamtlänge der Trennstrecke (Standard 50 cm) unter Umständen verlängert werden. Damit die Pufferzonen während der Elektrophorese bzw. bei Stromfluß unbewegt bleiben, muß der EOF stets durch ein Coating der Kapillaroberfläche vor jedem Experiment ausgeschaltet werden. Desweiteren erfordert die leichte Oxidierbarkeit der Diazaparacyclophane die Entgasung der Pufferlösungen mit Helium.

Zur Racemisierung wird die Kapillare entlang der gesamten Trennstrecke beheizt. Um den Temperaturwechsel in einer kurzen Zeitspanne zu realisieren, wird das Kühlwasser nach Unterbrechung der Elektrophorese aus dem Flüssigkeitskreislauf abgelassen. In den Kreislauf wird danach Heißwasser mit überhöhter Temperatur ( $T > T_{rac}$ ) eingespeist. Der Thermostat wird danach auf die eigentliche Reaktionstemperatur eingestellt. Umgekehrt wird zur abrupten Beendigung der Racemisierung Eiswasser in den Flüssigkeitskreislauf

eingespeist. Der zweite Thermostat bringt das Kühlwasser anschließend wieder auf Meßtemperatur für die Fortsetzung der Elektrophorese.

Die Auswertung der Messungen erfolgt über die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse, die sich aus unterschiedlich langen Heizphasen ergeben. Der ee berechnet sich aus dem relativen Verhältnis der Peakflächen von neu entstandenen ( $e_1$  und  $e_2$ ) und abgereicherten Enantiomeren ( $E_1'$  und  $E_2'$ ). Bei Detektion im chiralen Puffer wurden die Peakflächen mit den Migrationszeiten korrigiert.

### ***Kapillar-HPLC***

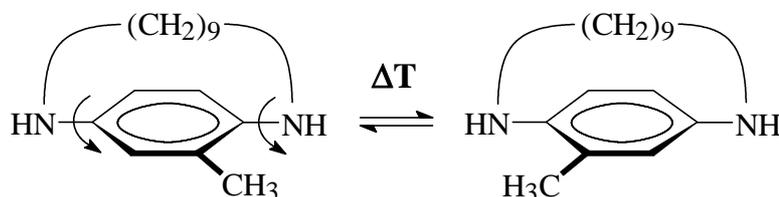
Trennungen durch Kapillar-HPLC wurden mit einem kombinierten System bestehend aus einer HPLC-Pumpe (L-6200A, *Merck*) zwei Injektionsventilen (7010 und 7520, *Rheodyne*) und dem UV-vis-Detektor einer Kapillarelektrophorese (System 100, *Grom*) vorgenommen. Die mobile Phase wurde über ein Injektionsventil (7010) mit einer Probenschleife (2 ml) in das System gegeben. Als Druckflüssigkeit diente Wasser, das von der HPLC-Pumpe mit Drücken von bis zu 300 bar herangeführt wurde. Die Probenaufgabe erfolgte mit dem zweiten Injektionsventil (7520) bei einem Aufgabevolumen von 200 nl. Eine 10 cm lange Kapillare (50  $\mu\text{m}$  I.D) stellte die Verbindung zwischen beiden Injektionsventilen her. Die mit Kieselgel befüllte Trennkapillare (150 und 180  $\mu\text{m}$  I.D) wurde über Micro-Inline-Filter (*Upchurch Scientific*) mit dem Injektionsventil (7520) und einer Detektionskapillare (50  $\mu\text{m}$  I.D) verbunden. Die Aufnahme von Chromatogrammen erfolgte mit einem Integrator (D-2500, *Merck-Hitachi*).

### ***Konventionelle HPLC***

Die chromatographische Racematspaltung des 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophans gelang unter Verwendung einer halbpräparativen Säule (250  $\times$  8 mm) mit 6'-Epoxyoctylper-Me- $\beta$ -Cyclodextrin an Kieselgel (Korngröße 5  $\mu\text{m}$ ) als stationäre Phase. Das HPLC-System bestand aus einer Hochdruckgradientenpumpe (L-6200, *Merck*), einem Injektor (*Rheodyne*), einem UV-Detektor (655 A *Merck-Hitachi*) und einem polarimetrischen Detektor mit Durchflußküvette (*Knauer*).

## 2.2 Rotationsbarrieren von 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan

### 2.2.1 Racemisierung im selektorfreien Medium



#### Bedingungen:

Kapillare: 65/85 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 20 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 4.0, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 35 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: 20 cm CD-Puffer/25 cm Puffer/20 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 32 min 10 s ( $E_1$ ), 32 min 58 s (rac. Peak), 33 min 42 s ( $E_2$ )

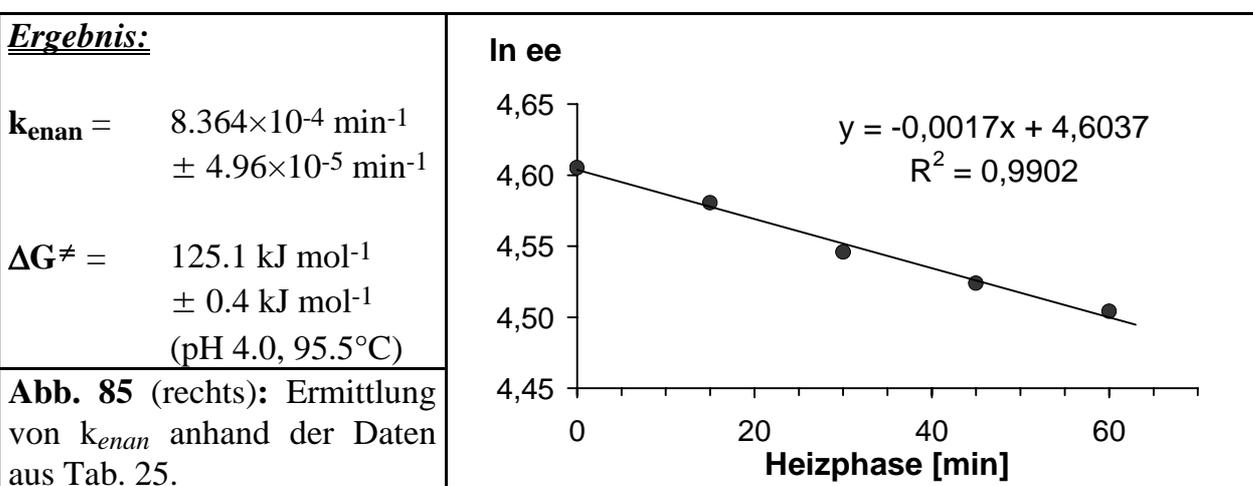
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 16 min 30 s

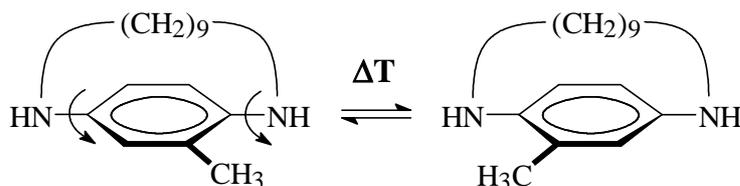
Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	51.48	0.00	48.52	50.00	100.00	4.6052
15	47.75	1.22	51.03	49.39	97.56	4.5805
30	46.2	2.88	50.92	48.56	94.24	4.5458
45	44.62	3.91	51.47	48.05	92.18	4.5237
60	46.63	4.81	48.56	47.60	90.38	4.5040

**Tab. 25:** Enantiomerisierung von 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan.



2.2.2 Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -CyclodextrinBedingungen:

Kapillare: 50/70 cm, I.D: 75  $\mu$ m, Spannung: 15.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 4.0, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion (10 cm), dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: keine, 50 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 31 min 0 s ( $E_1$ ), 31 min 52 s (rac. Peak), 32 min 50 s ( $E_2$ )

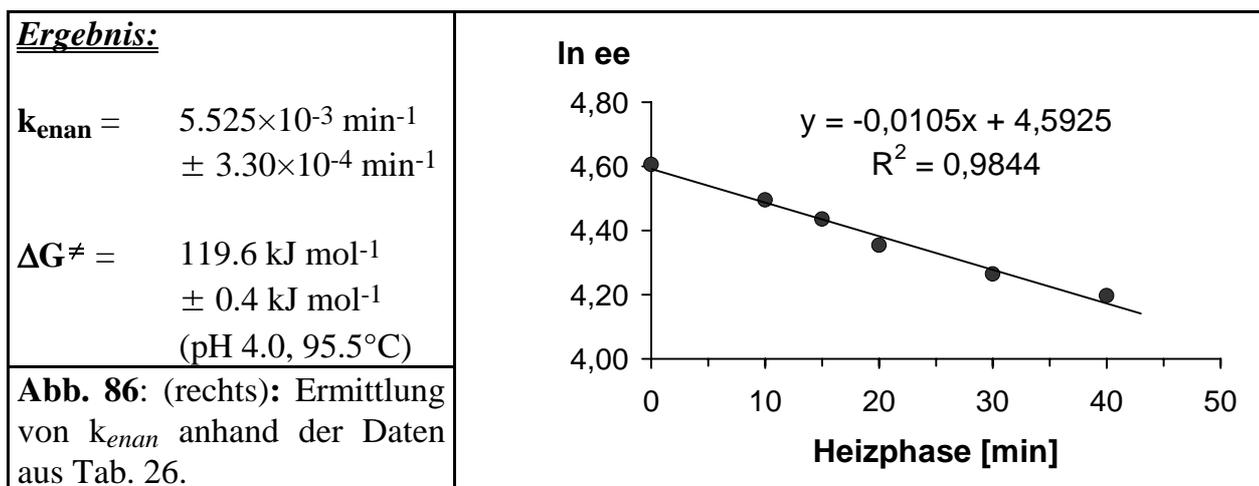
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 17 min

Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

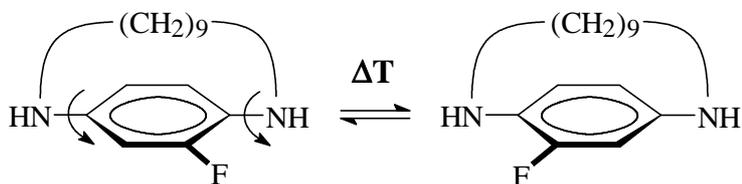
Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	46.94	0.00	53.06	50.00	100.00	4.6052
10	42.47	5.22	52.31	47.39	89.56	4.4949
15	40.02	7.83	52.15	46.09	84.34	4.4349
20	38.31	11.12	50.57	44.44	77.76	4.3536
30	37.15	14.45	48.39	42.77	71.10	4.2640
40	39.78	16.79	43.43	41.61	66.42	4.1960

**Tab. 26:** Enantiomerisierung von 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in Gegenwart des chiralen Selektors.



## 2.3 Rotationsbarrieren von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan

### 2.3.1 Racemisierung im selektorfreien Medium



#### Bedingungen:

*Kapillare:* 65/85 cm, *I.D.:* 75  $\mu\text{m}$ , *Spannung:* 22.5 kV, *Temperatur:* 20°C, *Puffer:* 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 4.5, *Cyclodextrin:* Per-Me- $\beta$ -CD, 35 mM/L, *hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV:* 254 nm.

*Segmentierung der Kapillare:* 20 cm CD-Puffer/25 cm Puffer/20 cm CD-Puffer

*Migrationszeiten:* 36 min 57 s ( $E_1$ ), 38 min 39 s (*rac. Peak*), 39 min 55 s ( $E_2$ )

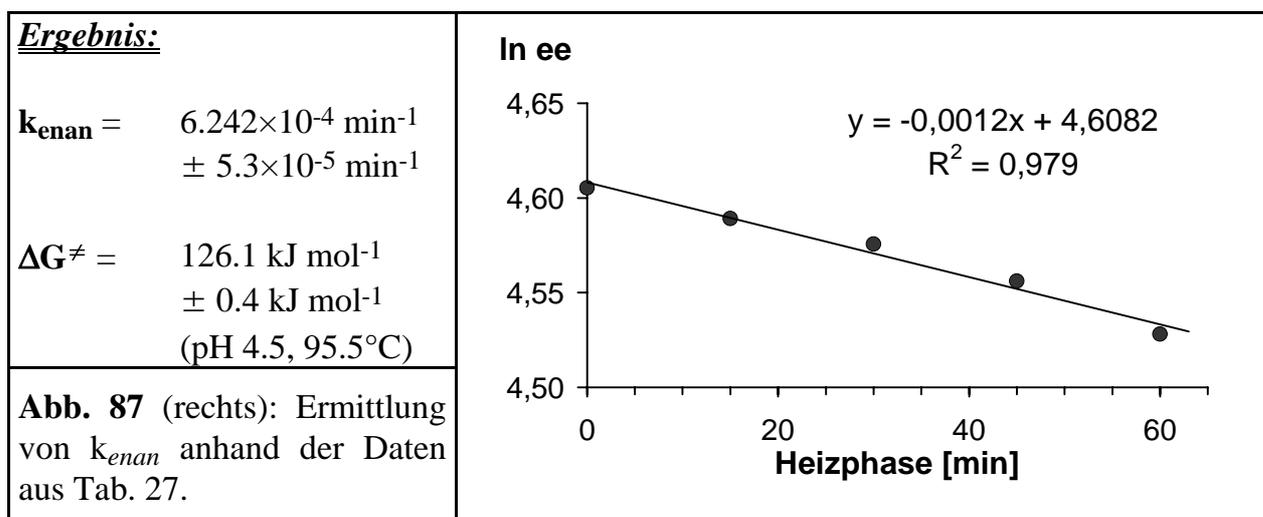
*Unterbrechung der Elektrophorese nach:* 19 min

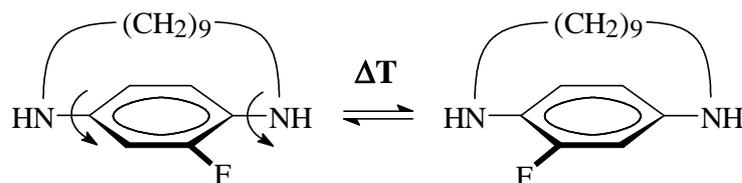
*Reaktionstemperatur:* 95.5°C

*Peakflächenkorrektur:* nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	49.62	0.00	50.38	50.00	100.00	4.6052
15	45.63	0.80	53.57	49.60	98.40	4.5890
30	48.14	1.46	50.40	49.27	97.08	4.5755
45	46.60	2.40	51.00	48.80	95.20	4.5560
60	44.71	3.71	51.58	48.15	92.58	4.5281

**Tab. 27:** Enantiomerisierung von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan.



2.3.2 Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -CyclodextrinBedingungen:

Kapillare: 50/70 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: keine, 50 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 29 min 47 s ( $E_1$ ), 31 min 46 s (rac. Peak), 33 min 4 s ( $E_2$ )

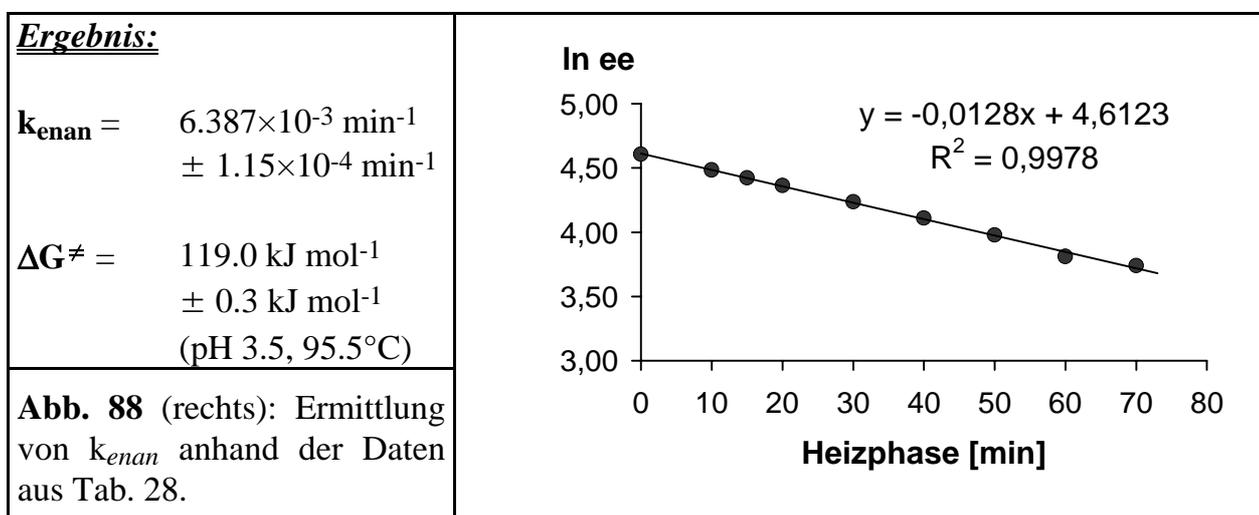
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 15 min 32 s

Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	49.87	0.00	50.13	50.00	100.00	4.6052
10	45.26	5.67	49.07	47.17	88.66	4.4848
15	40.98	8.37	50.65	45.82	83.26	4.4220
20	43.35	10.77	45.88	44.62	78.46	4.3626
30	40.09	15.49	44.42	42.26	69.02	4.2344
40	35.75	19.59	44.65	40.20	60.82	4.1079
50	35.07	23.35	41.59	38.33	53.30	3.9760
60	31.39	27.38	41.24	36.32	45.25	3.8121
70	30.48	29.01	40.52	35.50	41.99	3.7373

**Tab. 28:** Enantiomerisierung von 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan in Gegenwart des chiralen Selektors.



### 2.3.3 Externe Racemisierung von (+)-2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan

#### Durchführung:

Von dem mit der HPLC angereicherten Material des (+)-Enantiomers (3 mg) wurde eine Probelösung in 0.5 mL Phosphat-Puffer (pH 4.5, 50 mM/L) hergestellt. Der verwendete Puffer wurde zuvor 10 min lang mit Helium entgast. Jeweils 100 µl der Probelösung wurden in verschließbare Druckglasgefäße (Volumen: 0.5 mL) mit Rührstäbchen gegeben. Die Probengefäße wurden anschließend zeitgleich in einen auf 95°C temperierten Thermomixer gestellt. Nach einer Aufheizphase von 10 min wurde das erste Probengefäß entnommen und mit Eiswasser rasch abgekühlt. Der Enantiomerenüberschuß der Probe wurde elektrophoretisch nach Verdünnung mit 100 µl Puffer zu 78.10 % ee bestimmt und diente als Anfangswert der Meßreihe (t = 0). Die weiteren Proben wurden in Abständen von 20 min kalt abgeschreckt und entsprechend analysiert.

#### Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung der Proben durch CZE:

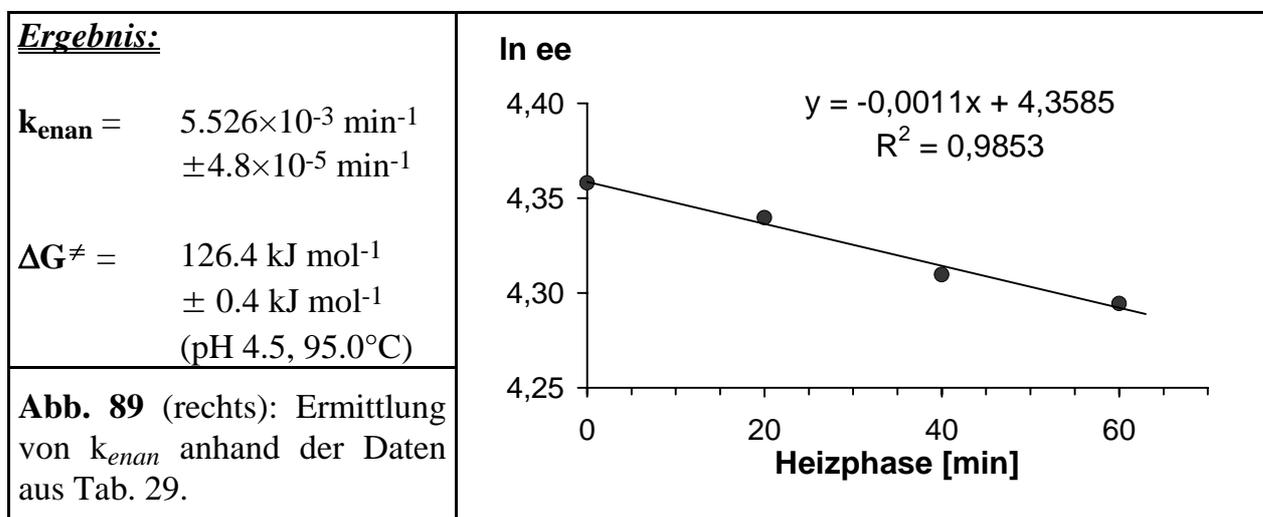
Kapillare: 55/75 cm, I.D.: 75 µm, Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.0, Cyclodextrin: Per-Me-β-CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion (10 cm): 7 s, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Migrationszeiten: 19 min 14 s (+)-Enantiomer, 20 min 14 s (-)-Enantiomer

Peakflächenkorrektur: notwendig (Detektion im chiralen Puffer)

Heizphase [min]	Peak 1 (+) Fläche [%]	Peak 2 (-) Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	89.05	10.95	78.10	4.3580
20	88.25	11.65	76.68	4.3396
40	87.53	12.84	74.41	4.3097
60	86.64	13.36	73.28	4.2943

**Tab. 29:** Racemisierung von (+)-2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan bei pH 4.5.



### 2.3.4 Externe Racemisierung von (-)-2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan

#### Durchführung:

Von dem mit der HPLC angereicherten Material des (-)-Enantiomers (4 mg) wurde eine Probelösung in 1.0 mL Phosphat-Puffer (pH 11.0, 50 mM/L) hergestellt. Der verwendete Puffer wurde zuvor 10 min lang mit Helium entgast. Jeweils 150 µl der Probelösung wurden in verschließbare Druckglasgefäße (Volumen: 0.5 mL) mit Rührstäbchen gegeben. Die Probengefäße wurden anschließend zeitgleich in einen auf 95°C temperierten Thermomixer gestellt. Nach einer Aufheizphase von 10 min wurde das erste Probengefäß entnommen und rasch mit Eiswasser abgekühlt. Der Enantiomerenüberschuß der ersten Probe wurde elektrophoretisch nach Verdünnung mit 50 µl Wasser zu 50.50 % ee bestimmt und diente als Anfangswert (t = 0) der Meßreihe. Die weiteren Proben wurden in Abständen von 10 min kalt abgeschreckt und entsprechend analysiert.

#### Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung der Proben durch CZE:

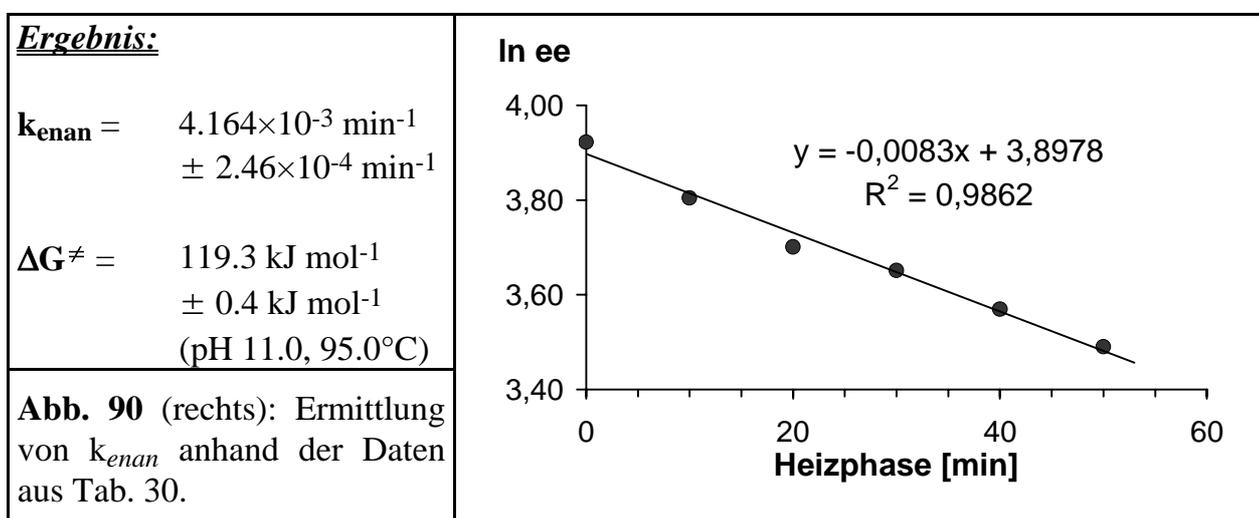
Kapillare: 55/75 cm, I.D.: 75 µm, Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.0, Cyclodextrin: Per-Me-β-CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Migrationszeiten: 18 min 44 s (+)-Enantiomer, 20 min 21 s (-)-Enantiomer

Peakflächenkorrektur: notwendig (Detektion im chiralen Puffer)

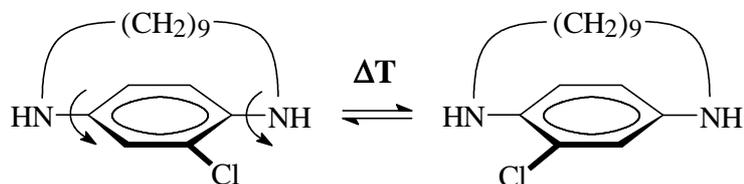
Heizphase [min]	Peak 1 (+) Fläche [%]	Peak 2 (-) Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	24.75	75.25	50.50	3.9220
10	27.56	72.45	44.89	3.8041
20	29.75	70.25	40.50	3.7013
30	30.74	69.26	38.52	3.6512
40	32.25	67.75	35.50	3.5695
50	33.61	66.39	32.78	3.4898

Tab. 30: Racemisierung von (-)-2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan bei pH 11.0.



## 2.4 Rotationsbarrieren von 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan

### 2.4.1 Racemisierung im selektorfreien Medium



#### Bedingungen:

*Kapillare:* 65/85 cm, *I.D.:* 75  $\mu\text{m}$ , *Spannung:* 25.0 kV, *Temperatur:* 20°C, *Puffer:* 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 4.5, *Cyclodextrin:* Per-Me- $\beta$ -CD, 35 mM/L, *hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV:* 254 nm.

*Segmentierung der Kapillare:* 20 cm CD-Puffer/25 cm Puffer/20 cm CD-Puffer

*Migrationszeiten:* 36 min 46 s ( $E_1$ ), 38 min 23 s (*rac. Peak*), 40 min 02 s ( $E_2$ )

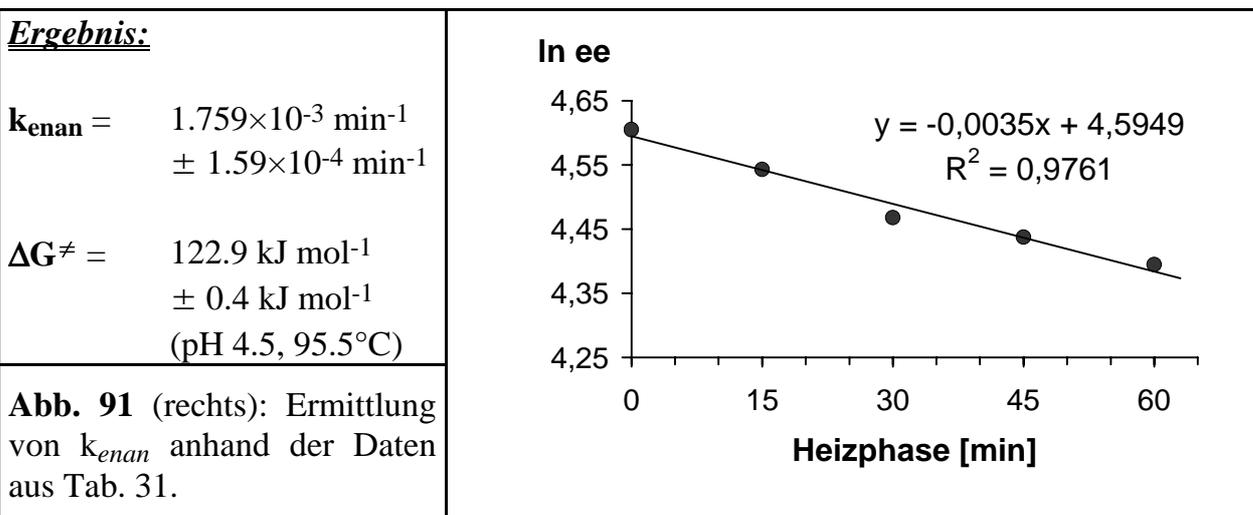
*Unterbrechung der Elektrophorese nach:* 20 min 0 s

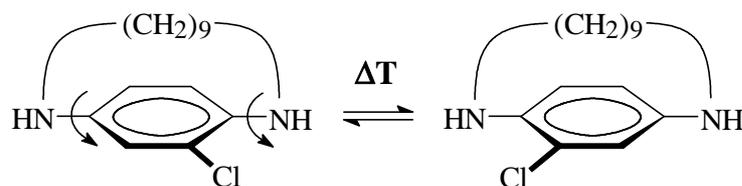
*Reaktionstemperatur:* 95.5°C

*Peakflächenkorrektur:* nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	44.51	0.00	55.49	50.00	100.00	4.6052
15	44.88	3.03	52.08	48.48	93.94	4.5426
30	43.27	6.42	50.30	46.79	87.16	4.4677
45	38.20	7.74	54.06	46.13	84.52	4.4370
60	36.22	9.51	54.27	45.25	80.98	4.3942

**Tab. 31:** Enantiomerisierung von 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan.



2.4.2 Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -CyclodextrinBedingungen:

Kapillare: 50/70 cm, I.D.: 75  $\mu$ m, Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: keine, 50 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 31 min 49 s ( $E_1$ ), 33 min 18 s (rac. Peak) 34 min 41 s ( $E_2$ )

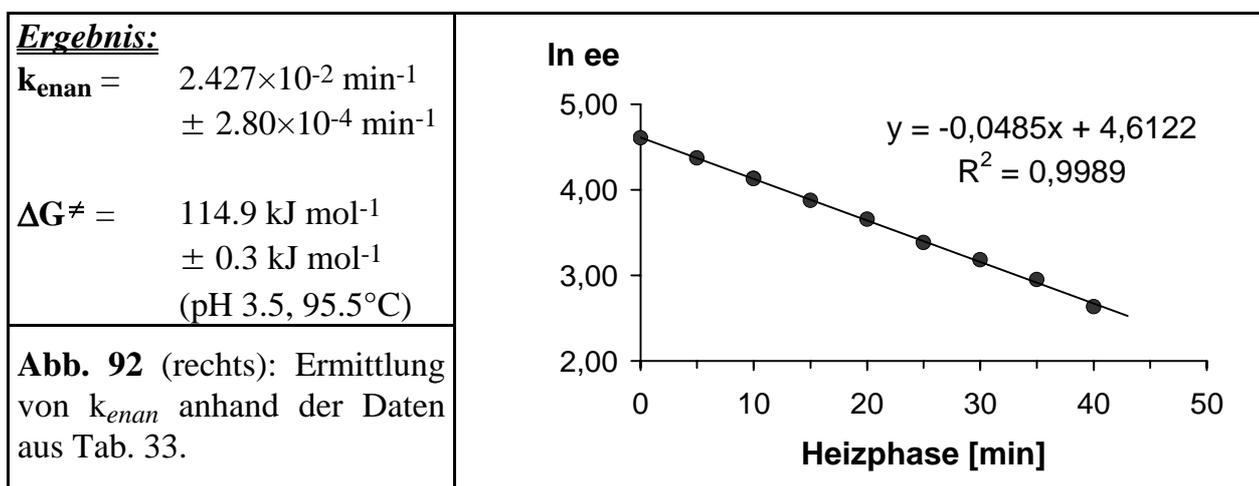
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 16 min 5 s

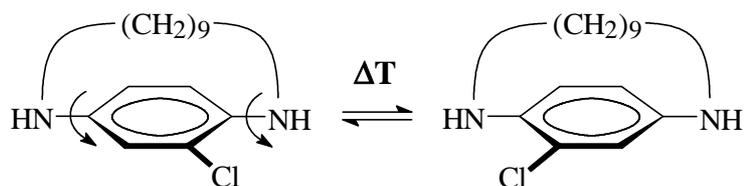
Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	47.93	0.00	52.07	50.00	100.00	4.6052
5	42.49	10.50	47.01	44.75	79.00	4.3694
10	40.42	18.89	40.69	40.56	62.22	4.1307
10	38.37	18.97	42.66	40.52	62.06	4.1281
15	35.61	25.96	38.43	37.02	48.08	3.8729
20	34.55	30.67	34.78	34.67	38.66	3.6548
25	29.89	35.29	34.82	32.36	29.42	3.3817
30	29.76	38.00	32.25	31.01	24.01	3.1784
35	29.45	40.47	30.09	29.77	19.07	2.9480
40	28.42	43.06	28.52	28.47	13.88	2.6304

**Tab. 32:** Enantiomerisierung von 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin.



2.4.3 Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\gamma$ CyclodextrinBedingungen:

Kapillare: 50/70 cm, I.D.: 75  $\mu$ m, Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\gamma$ CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: keine, 50 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 20 min 49 s ( $E_1$ ), 21 min 51 s (rac. Peak), 22 min 51 s ( $E_2$ )

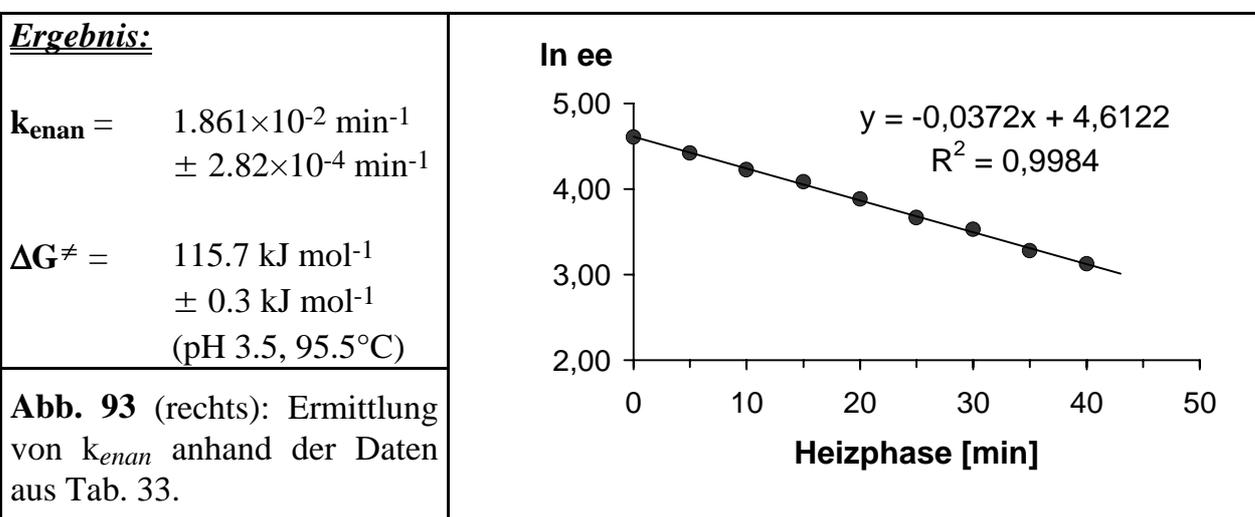
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 10 min 31 s

Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

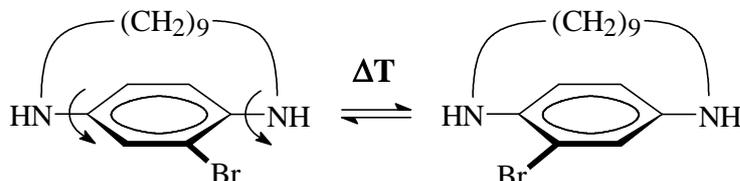
Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	46.77	0.00	53.23	50.00	100.00	4.6052
5	44.72	8.50	46.78	45.75	83.00	4.4188
10	37.13	15.13	43.90	40.52	68.53	4.2273
15	38.25	20.36	41.39	39.82	59.28	4.0823
20	37.03	25.75	37.22	37.13	48.50	3.8816
25	33.76	30.43	35.82	34.79	39.15	3.6673
30	33.61	33.01	33.39	33.50	33.99	3.5260
35	30.96	36.73	32.31	31.64	26.54	3.2787
40	30.00	38.64	31.36	30.68	22.72	3.1232

**Tab. 33:** Enantiomerisierung von 2'-Chlor-1,11-diaza[11]paracyclophan in Gegenwart von Per-Me- $\gamma$ -Cyclodextrin.



## 2.5 Rotationsbarrieren von 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan

### 2.5.1 Racemisierung im selektorfreien Medium



#### Bedingungen:

Kapillare: 65/85 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 4.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\gamma$ -CD, 35 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: 20 cm CD-Puffer/25 cm Puffer/20 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 33 min 53 s ( $E_1$ ), 34 min 51 (rac. Peak), 35 min 43 s ( $E_2$ )

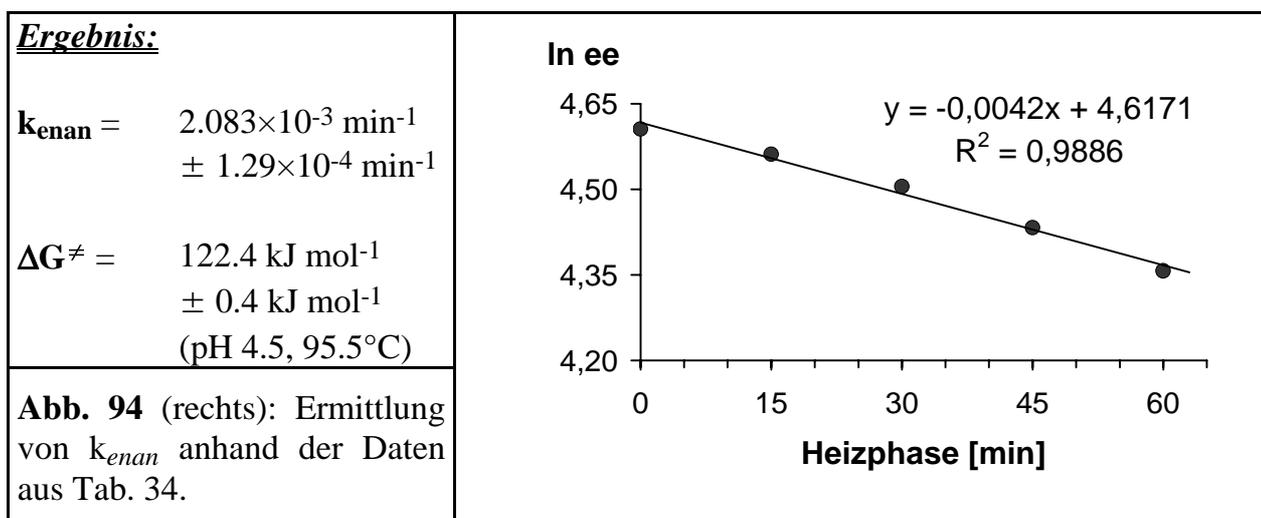
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 17 min 0 s

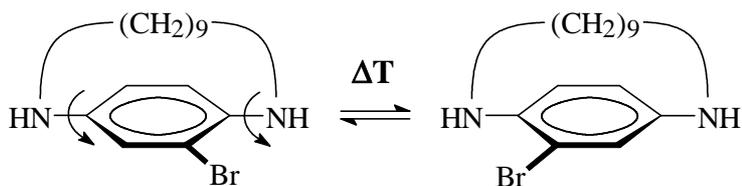
Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	47.43	0.00	52.57	50.00	100.00	4.6052
15	46.13	2.15	51.72	48.93	95.70	4.5612
30	44.38	4.78	50.84	47.61	90.44	4.5047
45	42.85	7.94	49.21	46.03	84.12	4.4322
60	40.12	10.98	48.9	44.51	78.04	4.3572

**Tab. 34:** Enantiomerisierung von 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan im selektorfreien Puffer.



2.5.2 Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\gamma$ CyclodextrinBedingungen:

Kapillare: 50/70 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 15.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\gamma$ -CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: keine, 50 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 29 min 20 s ( $E_1$ ), 30 min 52 s (rac. Peak), 32 min 4 s ( $E_2$ )

Unterbrechung der Elektrophorese nach: 16 min 34 s

Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Mittel 1 u.3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	48.42	0.00	51.58	50.00	100.00	4.6052
5	42.30	11.39	46.31	44.31	77.22	4.3467
10	37.95	19.88	42.17	40.06	60.24	4.0983
15	36.02	26.80	37.19	36.61	46.41	3.8374
20	33.09	32.23	34.67	33.88	35.53	3.5705
25	32.50	35.01	32.48	32.49	29.97	3.4003
30	30.41	39.24	30.35	30.38	21.52	3.0690
35	29.20	41.54	29.26	29.23	16.92	2.8285
40	26.92	43.83	29.25	28.09	12.34	2.5128

**Tab. 35:** Enantiomerisierung von 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan in Gegenwart des chiralen Selektors.

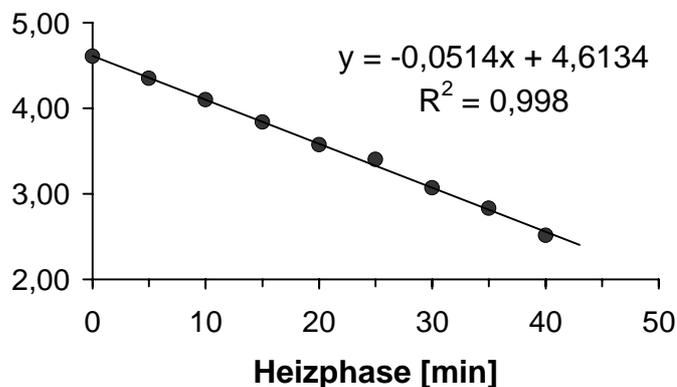
Ergebnis:

$$k_{\text{enan}} = 2.570 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1} \pm 4.30 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger = 114.7 \text{ kJ mol}^{-1} \pm 0.3 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ (pH 3.5, 95.5}^\circ\text{C)}$$

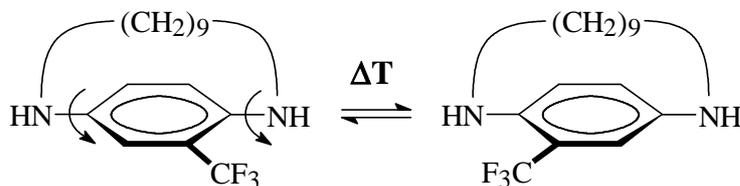
**Abb. 95** (rechts): Ermittlung von  $k_{\text{enan}}$  anhand der Daten aus Tab. 35.

ln ee



## 2.6 Rotationsbarrieren von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan

### 2.6.1 Racemisierung im selektorfreien Medium



#### Bedingungen:

Kapillare: 65/85 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 35 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: 15 cm CD-Puffer/20 cm Puffer/30 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 38 min 07 s ( $E_1$ ), 39 min 53 s ( $e_1$ ), 41 min 44 s ( $e_2$ ), 42 min 53 s ( $E_2$ )

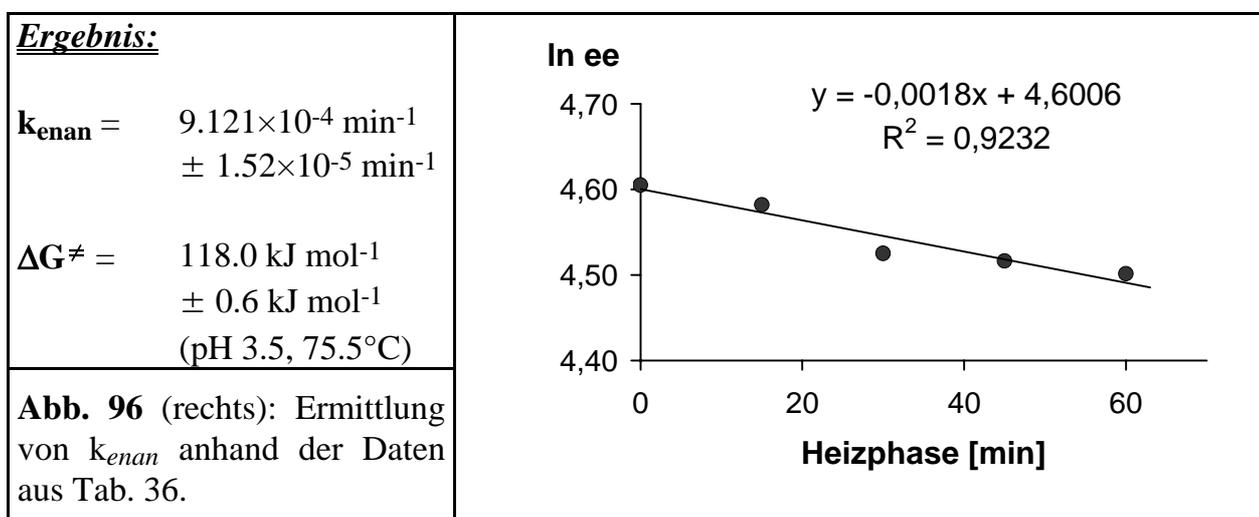
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 14 min 30 s

Reaktionstemperatur: 75.5°C

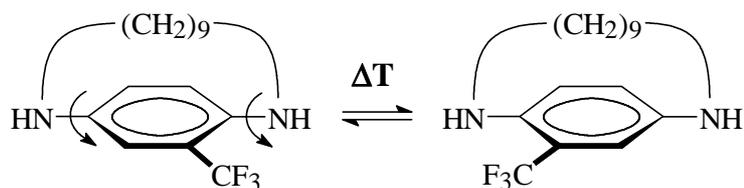
Peakflächenkorrektur: erforderlich (Detektion im chiralen Medium)

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	50.00	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	100.00	4.6052
15	49.10	0.47	0.69	49.74	49.42	0.58	97.68	4.5817
45	50.48	1.82	2.02	45.68	48.08	1.92	92.32	4.5253
30	48.70	1.99	2.27	47.04	47.87	2.13	91.48	4.5161
60	49.10	2.28	2.66	45.96	47.53	2.47	90.12	4.5011

**Tab. 36:** Enantiomerisierung von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan im selektorfreien Puffer (Gesamtbeobachtung).

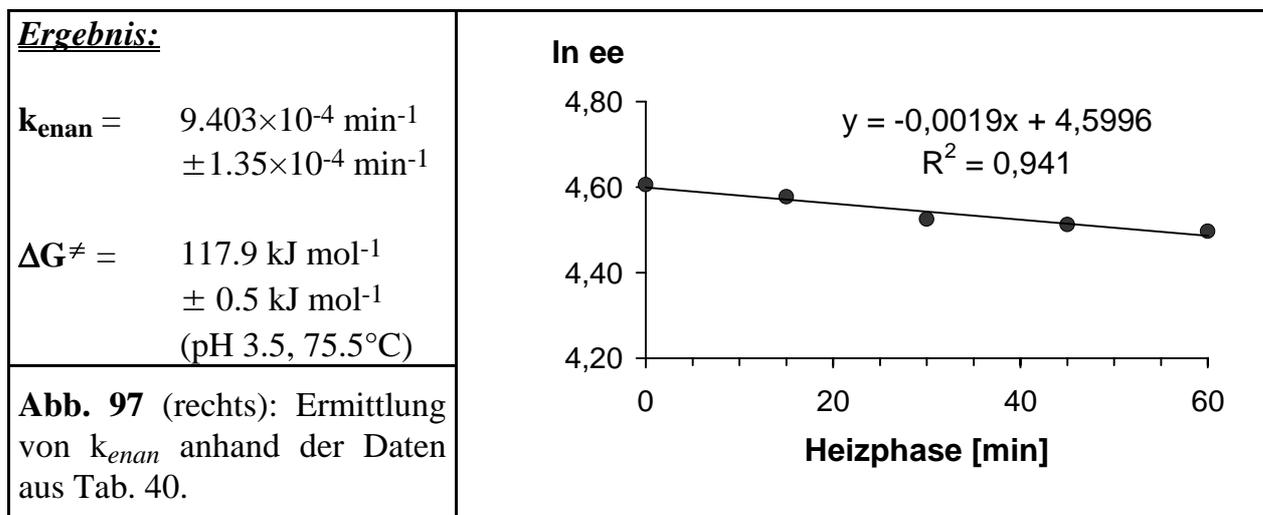


## Auswertung unter Betrachtung des 1. Enantiomers

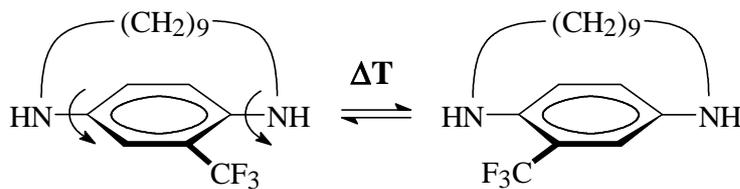


Heizphase [min]	Peak 1 ( $E_1$ ) Fläche [%]	Peak 2 ( $e_2$ ) Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	50.00	0.00	100.00	4.6052
15	49.10	0.69	97.23	4.5771
30	50.48	2.02	92.30	4.5251
45	48.70	2.27	91.09	4.5119
60	49.10	2.66	89.72	4.4967

**Tab. 37:** Enantiomerisierung von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan.  
1. Enantiomer.

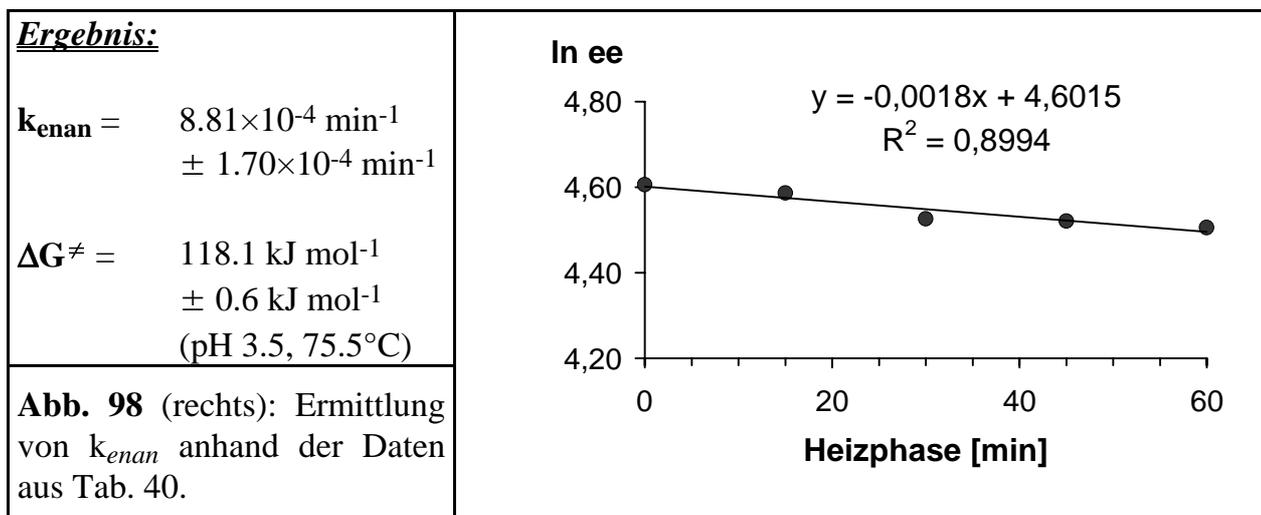


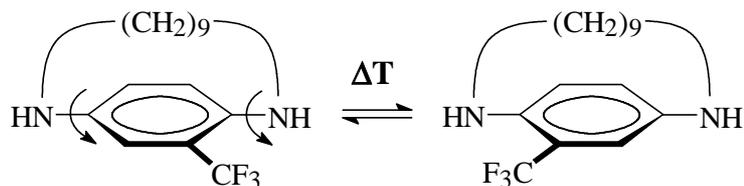
## Auswertung unter Betrachtung des 2. Enantiomers



Heizphase [min]	Peak 3 ( $e_1$ ) Fläche [%]	Peak 4 ( $E_2$ ) Fläche [%]	ee [%]	$\ln ee$
0	0.00	50.00	100.00	4.6052
15	0.47	49.74	98.13	4.5863
30	1.82	45.68	92.34	4.5254
45	1.99	47.04	91.88	4.5205
60	2.28	45.96	90.55	4.5059

**Tab. 38:** Enantiomerisierung von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan.  
**2. Enantiomer.**



2.6.2 Racemisierung in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -CyclodextrinBedingungen:

Kapillare: 55/75 cm, I.D.: 75  $\mu$ m, Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: keine, 55 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 29 min 57 s ( $E_1$ ), 30 min 27 s ( $e_2$ ), 31 min 44 s ( $e_1$ ), 33 min 32 s ( $E_2$ )

Unterbrechung der Elektrophorese nach: 20 min 0 s

Reaktionstemperatur: 75.5°C

Peakflächenkorrektur: erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	50.10	0.00	0.00	49.90	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	45.92	2.64	1.57	49.88	47.90	2.11	91.58	4.5172
15	38.87	9.88	6.52	44.73	41.80	8.20	67.20	4.2077
25	35.98	13.39	9.02	41.61	38.80	11.21	55.18	4.0106
35	31.58	15.57	11.09	41.76	36.67	13.33	46.68	3.8433

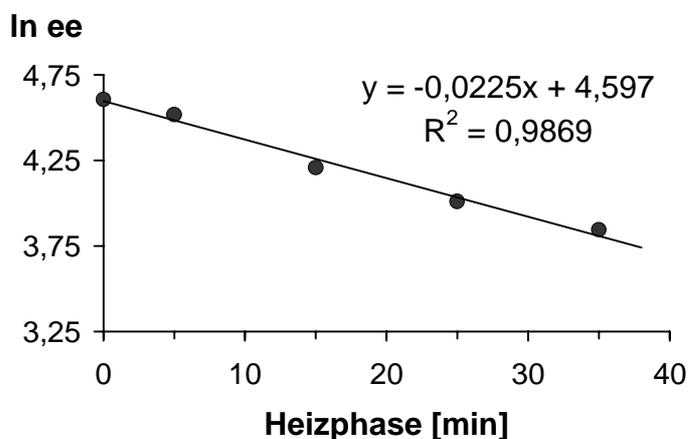
**Tab. 39:** Enantiomerisierung von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (Gesamtbetrachtung).

Ergebnis:

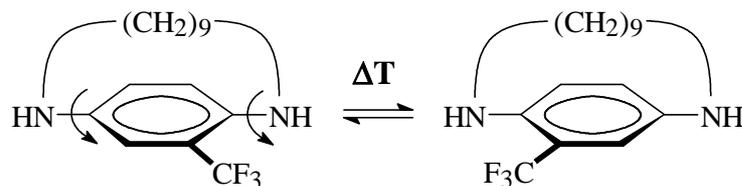
$$k_{\text{enan}} = 1.126 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1} \pm 7.50 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$$

$$\Delta G^\ddagger = 110.7 \text{ kJ mol}^{-1} \pm 0.4 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ (pH 3.5, 75.5}^\circ\text{C)}$$

**Abb. 99** (rechts): Ermittlung von  $k_{\text{enan}}$  anhand der Daten aus Tab. 39.

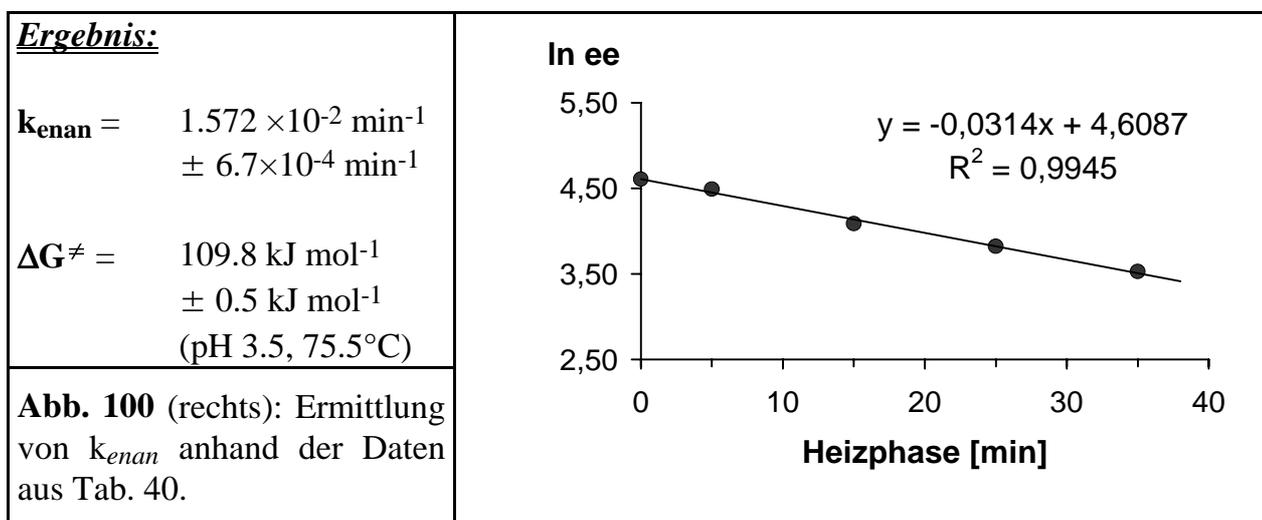


## Auswertung unter Betrachtung des 1. Enantiomers

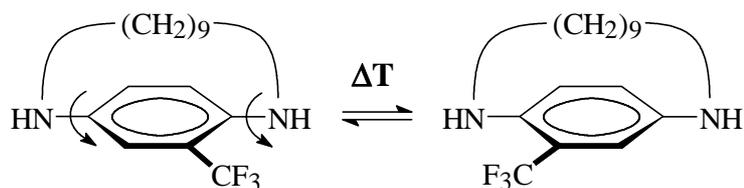


Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	50.10	0.00	100.00	4.6052
5	45.92	2.64	89.13	4.4901
15	38.87	9.88	59.47	4.0854
25	35.98	13.39	45.76	3.8233
35	31.58	15.57	33.96	3.5250

**Tab. 40:** Enantiomerisierung von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan.  
1. Enantiomer.

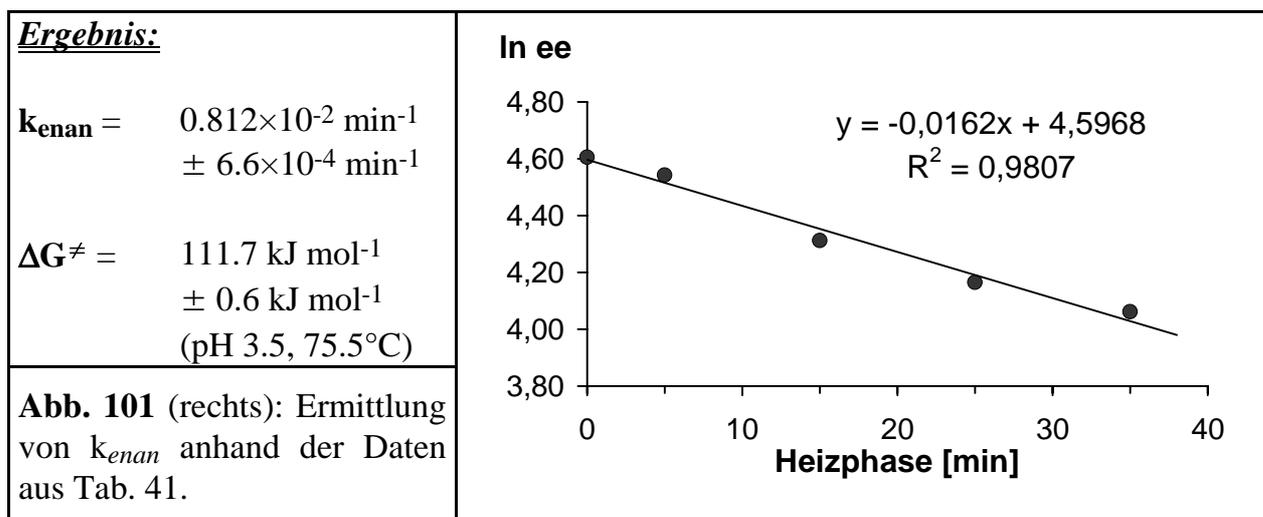


## Auswertung unter Betrachtung des 2. Enantiomers



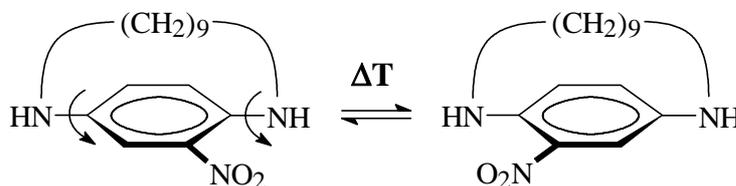
Heizphase [min]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	0.00	49.90	100.00	4.6052
5	1.57	49.88	93.90	4.5422
15	6.52	44.73	74.56	4.3116
25	9.02	41.61	64.37	4.1646
35	11.09	41.76	58.03	4.0610

**Tab. 41:** Enantiomerisierung von 2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan. 2. Enantiomer.



## 2.7 Rotationsbarrieren von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan

### 2.7.1 Racemisierung im selektorfreien Medium



#### Bedingungen:

Kapillare: 65/85 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 35 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: 15 cm CD-Puffer/20 cm Puffer/30 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 36 min 03 s ( $E_1$ ), 37 min 46 s ( $e_1$ ), 39 min 25 s ( $e_2$ ), 40 min 49 s ( $E_2$ )

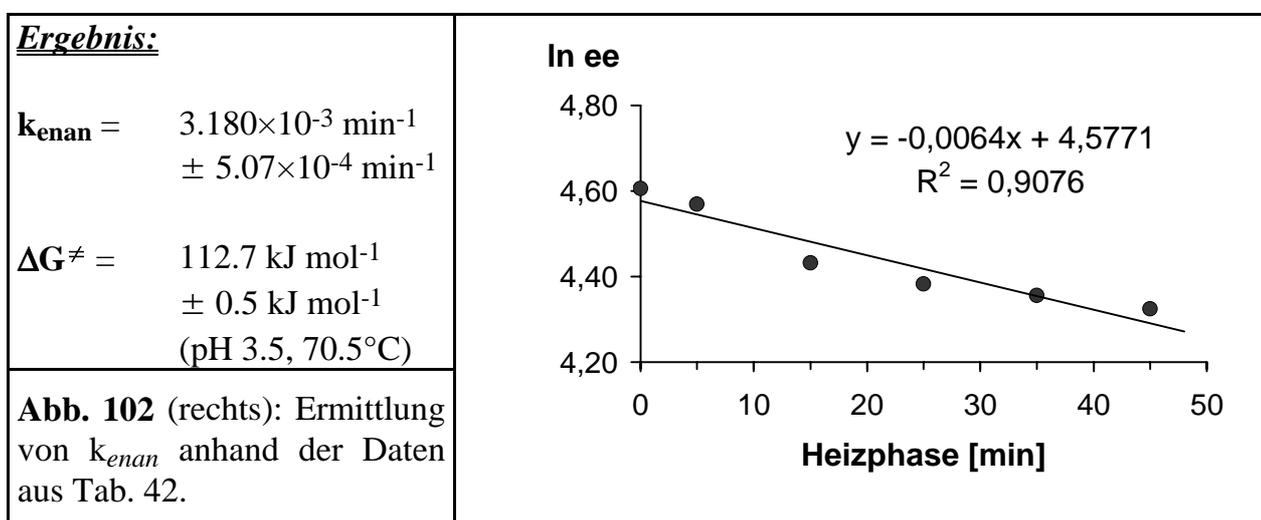
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 15 min 0 s

Reaktionstemperatur: 70.5°C

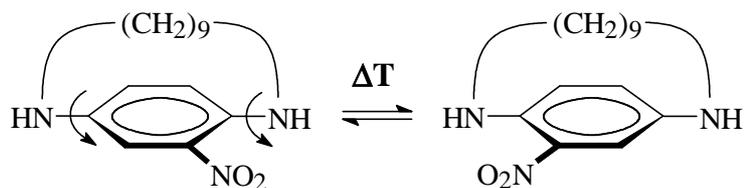
Peakflächenkorrektur: erforderlich (Detektion im chiralen Medium)

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	49.90	0.00	0.00	50.10	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	52.19	0.65	1.12	46.13	49.16	0.89	96.46	4.5692
15	48.10	3.46	4.51	43.93	46.02	3.99	84.06	4.4315
25	46.55	4.28	5.70	43.48	45.02	4.99	80.04	4.3826
35	44.87	4.47	6.59	44.08	44.48	5.53	77.88	4.3552
45	45.29	5.88	6.36	42.47	43.88	6.12	75.52	4.3244

**Tab. 42:** Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan im selektorfreien Puffer (Gesamtbetrachtung).

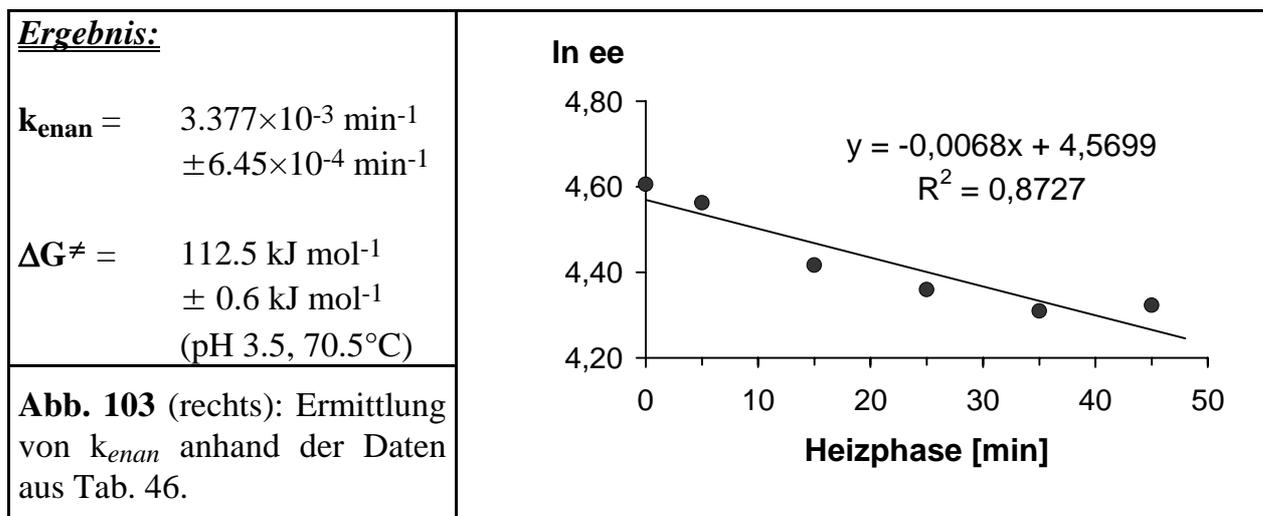


## Auswertung unter Betrachtung des 1. Enantiomers

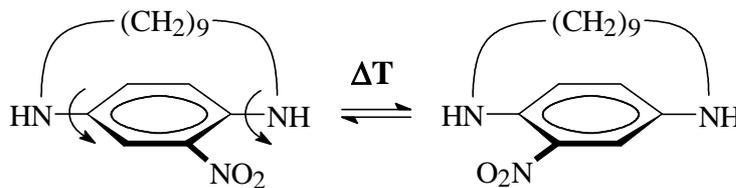


Heizphase [min]	Peak 1 ( $E_1$ ) Fläche [%]	Peak 3 ( $e_2$ ) Fläche [%]	ee [%]	$\ln ee$
0	49.90	0.00	100.00	4.6052
5	52.19	1.12	95.80	4.5622
15	48.10	4.51	82.85	4.4171
25	46.55	5.70	78.18	4.3590

Tab. 43: Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan. 1. Enantiomer.

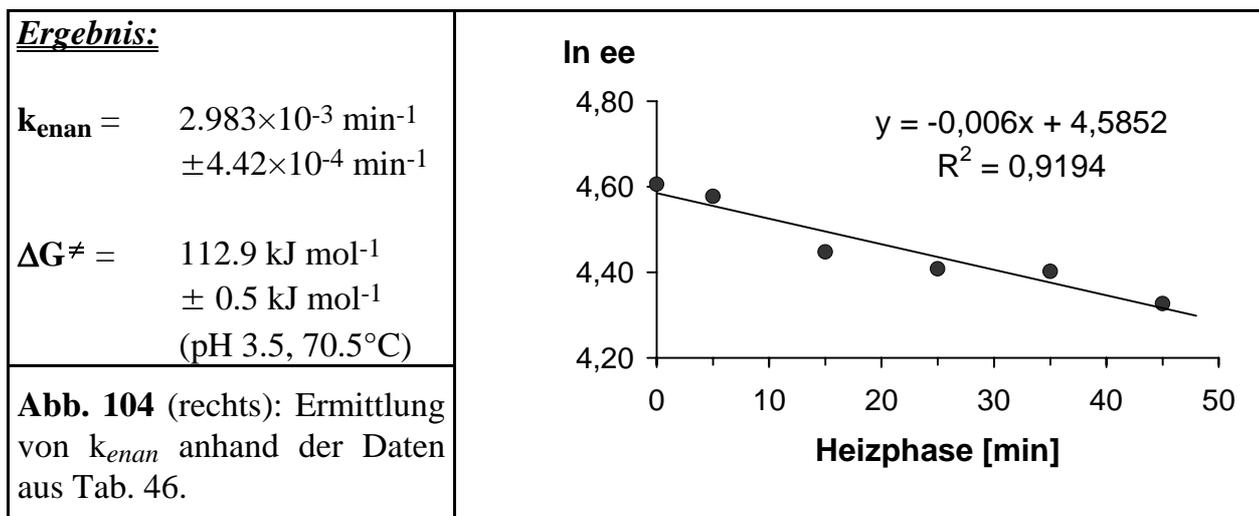


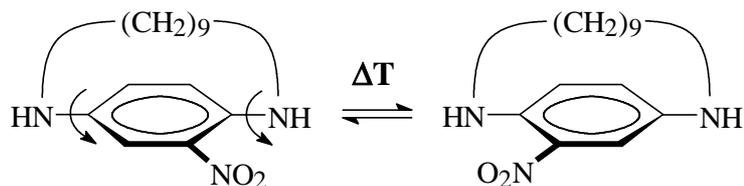
## Auswertung unter Betrachtung des 2. Enantiomers



Heizphase [min]	Peak 2 ( $e_1$ ) Fläche [%]	Peak 4 ( $E_2$ ) Fläche [%]	ee [%]	$\ln ee$
0	0.00	50.10	100.00	4.6052
5	0.65	46.13	97.22	4.5770
15	3.46	43.93	85.40	4.4473
25	4.28	43.48	82.08	4.4077

Tab. 44: Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan. 2. Enantiomer.



2.7.2 Racemisierung von in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -CyclodextrinBedingungen:

Kapillare: 55/75 cm, I.D.: 75  $\mu$ m, Spannung: 20.0 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 30 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: keine, 50 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 27 min 0 s ( $E_1$ ), 28 min 08 s ( $e_2$ ), 29 min 47 s ( $e_1$ ), 31 min 19 s ( $E_2$ )

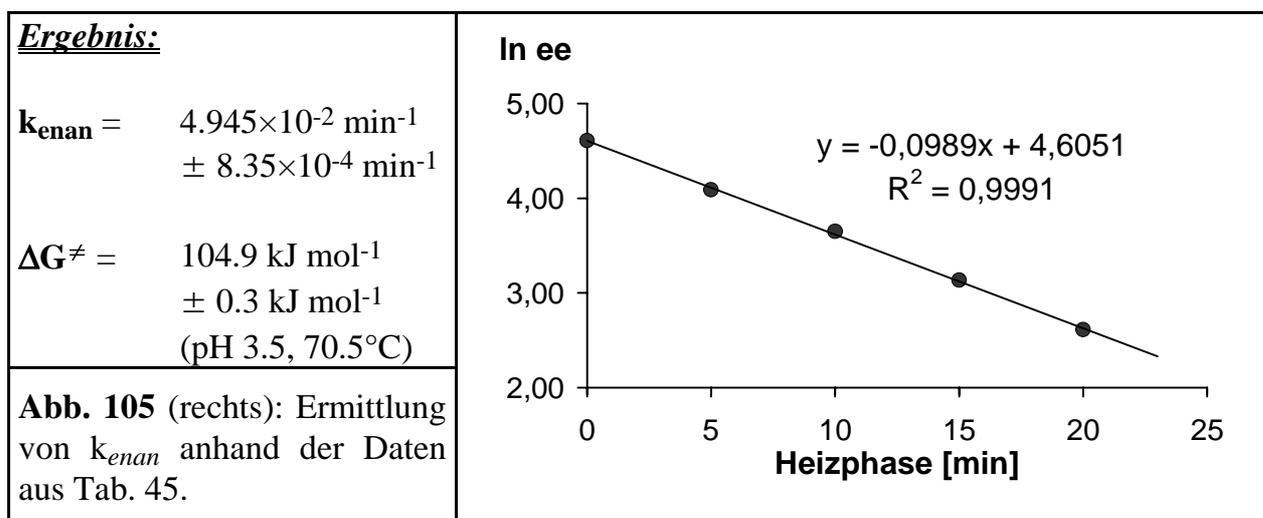
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 20 min 0 s

Reaktionstemperatur: 70.5°C

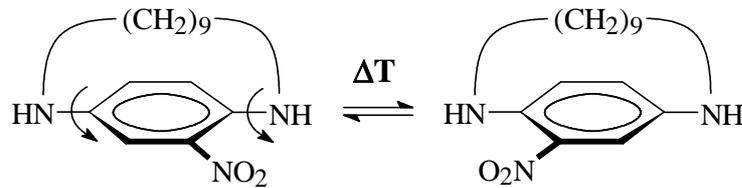
Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	49.90	0.00	0.00	50.10	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	38.28	11.57	8.69	41.46	39.87	10.13	59.48	4.0856
10	32.98	18.01	12.79	36.22	34.60	15.40	38.40	3.6481
15	27.06	22.28	16.25	34.41	30.74	19.27	22.94	3.1329
20	25.18	25.06	18.15	31.62	28.40	21.61	13.59	2.6092

**Tab. 45:** Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin (Gesamtbetrachtung).

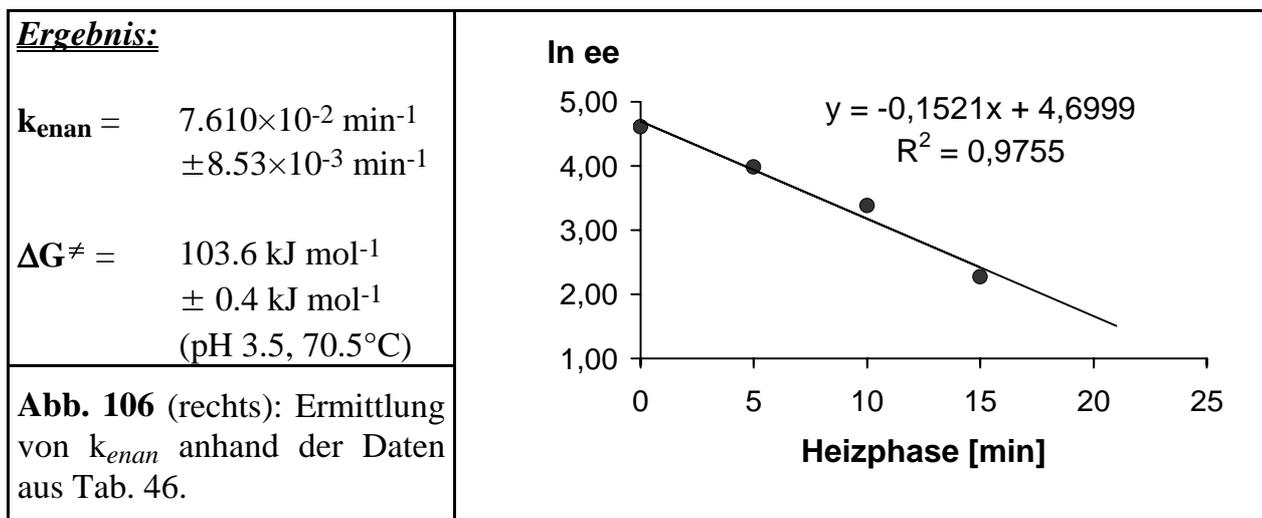


## Auswertung unter Betrachtung des 1. Enantiomers

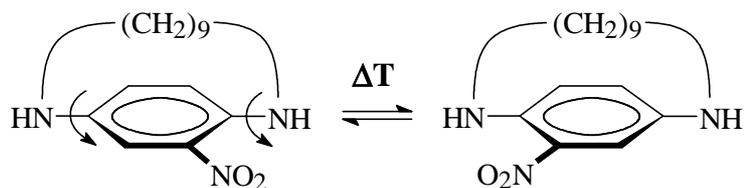


Heizphase [min]	Peak 1 ( $E_1$ ) Fläche [%]	Peak 2 ( $e_2$ ) Fläche [%]	ee [%]	$\ln ee$
0	49.90	0.00	100.00	4.6052
5	38.28	11.57	53.58	3.9812
10	32.98	18.01	29.36	3.3796
15	27.06	22.28	9.69	2.2709
20	25.18	25.06	0.24	-1.4319

Tab. 46: Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan. 1. Enantiomer.

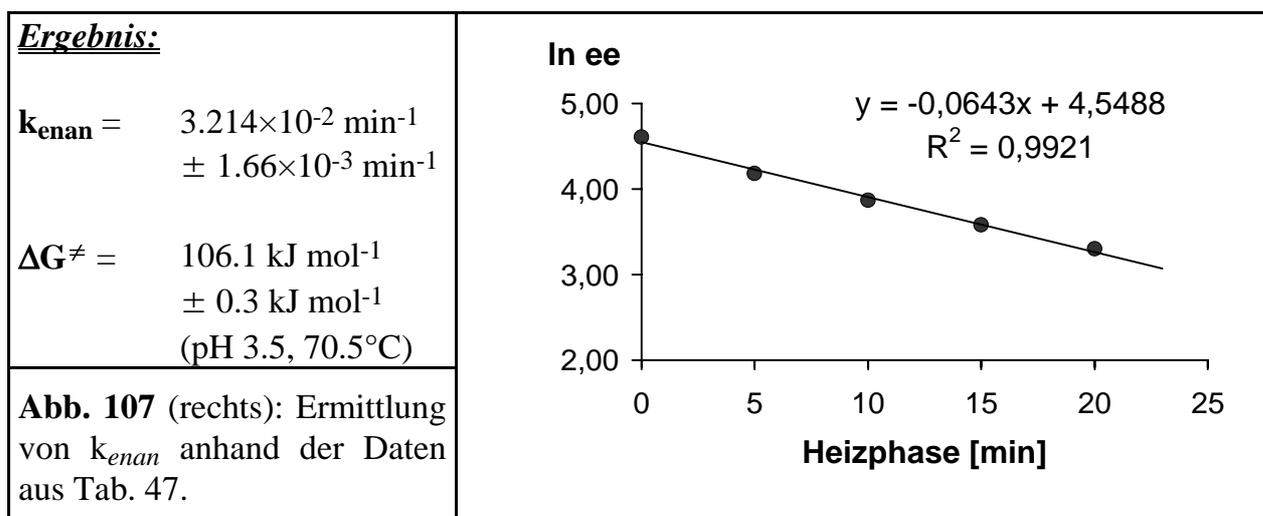


## Auswertung unter Betrachtung des 2. Enantiomers

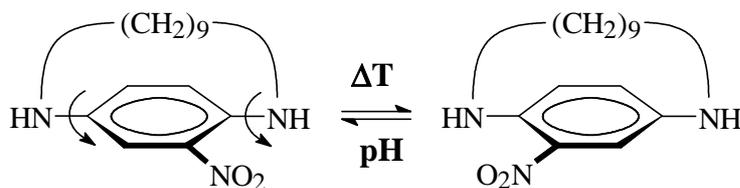


Heizphase [min]	Peak 3 ( $e_1$ ) Fläche[%]	Peak 4 ( $E_2$ ) Fläche [%]	$ee$ [%]	$\ln ee$
0	0.00	50.10	100.00	4.6052
5	8.69	41.46	65.34	4.1797
10	12.79	36.22	47.81	3.8672
15	16.25	34.41	35.85	3.5793
20	18.15	31.62	27.06	3.2982

Tab. 47: Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan. 2. Enantiomer.



### 2.7.3 Abhängigkeit der Rotationsbarriere vom pH des Puffers



#### Untersuchung bei pH 2.5

##### Bedingungen:

Kapillare: 65/85 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 20 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 2.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 35 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: 15 cm CD-Puffer/20 cm Puffer/30 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 31 min 44 s ( $E_1$ ), 33 min 13 s ( $e_1$ ), 34 min 27 s ( $e_2$ ), 35 min 38 s ( $E_2$ )

Unterbrechung der Elektrophorese nach: 13 min 0 s

Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: erforderlich (Detektion im chiralen Medium)

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	49.68	0.00	0.00	50.32	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	45.22	4.36	4.52	45.91	45.57	4.44	82.24	4.4097
10	40.99	8.00	8.59	42.42	41.71	8.30	66.82	4.2020
15	37.12	10.20	11.08	41.60	39.36	10.64	57.44	4.0507
20	35.47	13.04	14.01	37.48	36.48	13.53	45.90	3.8265

**Tab. 48:** Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan bei pH 2.5 (Gesamt Betrachtung)

#### Untersuchung bei pH 3.0

##### Bedingungen:

Kapillare: 65/85 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 20 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 3.0, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 35 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: 15 cm CD-Puffer/20 cm Puffer/30 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 34 min 1 s ( $E_1$ ), 35 min 35 s ( $e_1$ ), 37 min 35 s ( $e_2$ ), 38 min 50 s ( $E_2$ )

Unterbrechung der Elektrophorese nach: 14 min 0 s

Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: erforderlich (Detektion im chiralen Medium)

Heiz- phase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	53.39	0.00	0.00	46.61	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	43.90	5.93	8.36	41.81	42.86	7.15	71.42	4.2686
10	38.74	10.91	12.54	37.82	38.28	11.73	53.10	3.9723
15	33.77	14.06	17.74	34.43	34.10	15.90	36.40	3.5946
20	32.13	16.68	20.41	30.79	31.46	18.55	25.83	3.2514

**Tab. 49:** Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan bei pH 3.0 (Gesamt Betrachtung).

### Untersuchung bei pH 3.5

#### Bedingungen:

Kapillare: 65/85 cm, I.D.: 75  $\mu$ m, Spannung: 20 kV, Temperatur: 20°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 35 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung der Kapillare: 15 cm CD-Puffer/20 cm Puffer/30 cm CD-Puffer

Migrationszeiten: 36 min 39 s ( $E_1$ ), 37 min 7 s ( $e_1$ ), 39 min 38 s ( $e_2$ ), 40 min 54 s ( $E_2$ )

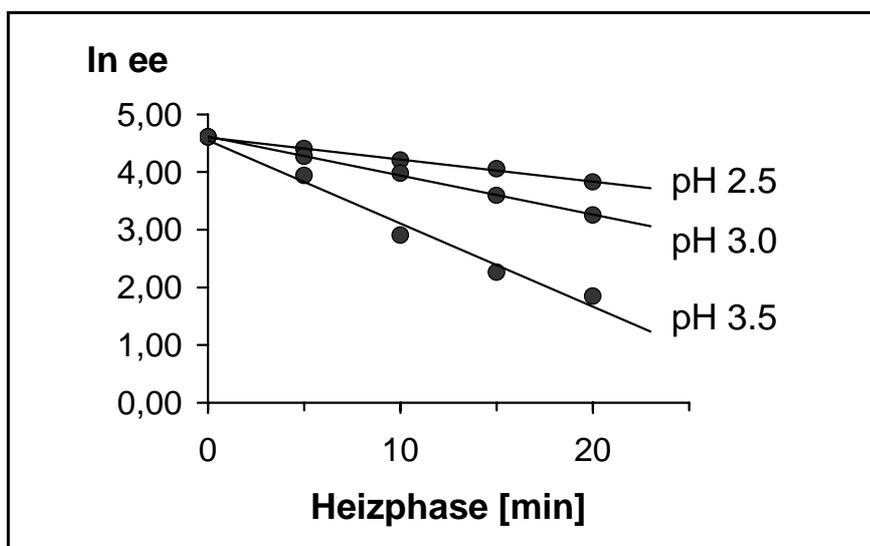
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 15 min 0 s

Reaktionstemperatur: 95.5°C

Peakflächenkorrektur: erforderlich (Detektion im chiralen Medium)

Heiz- phase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	53.39	0.00	0.00	46.61	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	38.90	10.84	13.53	36.74	37.82	12.19	51.26	3.9370
10	27.13	16.90	24.02	31.95	29.54	20.46	18.16	2.8992
15	26.14	20.48	24.74	28.65	27.40	22.61	9.57	2.2585
20	27.02	22.26	24.58	26.14	26.58	23.42	6.32	1.8437

**Tab. 50:** Enantiomerisierung von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan bei pH 3.5 (Gesamt Betrachtung).



**Abb. 108:** Ermittlung von  $k_{enan}$  anhand der Daten aus Tab. 48, Tab. 49 sowie Tab. 50.

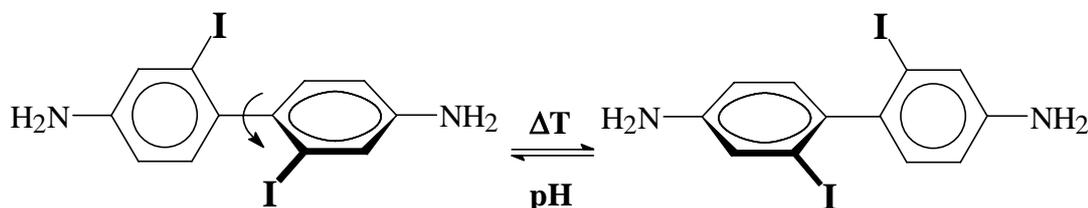
**Ergebnis:**

<i>pH</i> -Wert	$k_{enan}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\Delta G^\ddagger$ [ $\text{kJ mol}^{-1}$ ]
2.5	$1.916 \times 10^{-2} \pm 5.57 \times 10^{-4}$	$115.6 \pm 0.3$
3.0	$3.382 \times 10^{-2} \pm 6.95 \times 10^{-4}$	$113.9 \pm 0.3$
3.5	$7.201 \times 10^{-2} \pm 5.96 \times 10^{-3}$	$111.6 \pm 0.4$

**Tab. 51:** Rotationsbarrieren von 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan bei verschiedenen pH-Werten des Trennpuffers.

## 2.8 Rotationsbarrieren von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl

### 2.8.1 Racemisierung bei verschiedenen pH-Werten des Meßpuffers



#### Untersuchung bei pH 2.0

##### Bedingungen:

Kapillare: 50/75 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 15 kV, Temperatur: 10°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 2.0, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 10 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung: 2.5 cm Puffer/2.5 cm CD-Puffer/35 cm Puffer/5 cm CD-Puffer/5 cm Puffer

Migrationszeiten: 16 min 9 s ( $E_1$ ), 17 min 2 s ( $e_1$ ), 19 min 15 s ( $e_2$ ), 19 min 58 s ( $E_2$ )

Unterbrechung der Elektrophorese nach: 7 min

Reaktionstemperatur: 45.0°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	46.86	0.00	0.00	53.14	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	40.27	7.35	7.11	45.27	42.77	7.23	71.08	4.2638
10	35.82	12.36	13.04	38.78	37.30	12.70	49.20	3.8959
15	31.83	15.53	16.80	35.85	33.84	16.17	35.35	3.5652
20	29.61	18.32	19.00	33.07	31.34	18.66	25.36	3.2332

**Tab. 52:** Enantiomerisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl bei pH 2.0 (Gesamtbetrachtung).

#### Untersuchung bei pH 2.5

##### Bedingungen:

Kapillare: 50/75 cm, I.D.: 75  $\mu\text{m}$ , Spannung: 20 kV, Temperatur: 10°C, Puffer: 50 mM/L  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , pH 2.5, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 10 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung: 2.5 cm Puffer/ 2.5 cm CD-Puffer/30 cm Puffer/9 cm CD-Puffer/6 cm Puffer

Migrationszeiten: 14 min 39 s ( $E_1$ ), 15 min 45 s ( $e_1$ ), 17 min 46 s ( $e_2$ ), 19 min 26 s ( $E_2$ )

Unterbrechung der Elektrophorese nach: 8 min

Reaktionstemperatur: 45.0°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	40.08	0.00	0.00	59.92	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	35.73	8.44	12.75	43.08	39.41	10.60	57.62	4.0539
10	29.94	14.93	18.07	37.06	33.50	16.50	34.00	3.5264
15	26.33	19.04	22.41	32.21	29.27	20.73	17.09	2.8386
20	23.14	19.06	25.14	32.65	27.90	22.10	11.59	2.4502

**Tab. 53:** Enantiomerisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl bei pH 2.5 (Gesamt-betrachtung).

### Untersuchung bei pH 3.0

#### Bedingungen:

Kapillare: 50/75 cm, I.D.: 75  $\mu$ m, Spannung: 22.5 kV, Temperatur: 10°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.0, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 10 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung: 2.5 cm Puffer/ 2.5 cm CD-Puffer/30 cm Puffer/9 cm CD-Puffer/6 cm Puffer

Migrationszeiten: 18 min 41 s ( $E_1$ ), 20 min 39 s ( $e_1$ ), 25 min 57 s ( $e_2$ ), 27 min 53 s ( $E_2$ )

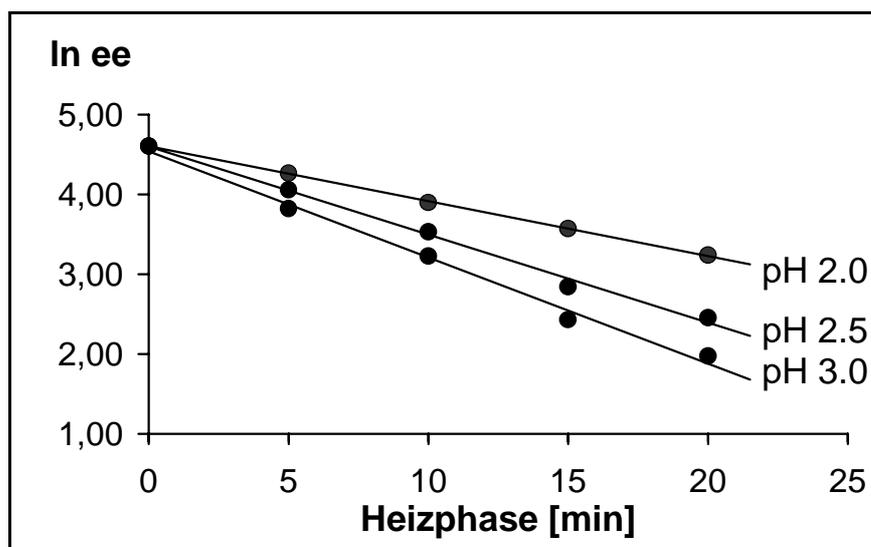
Unterbrechung der Elektrophorese nach: 9 min

Reaktionstemperatur: 45.0°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heizphase [min]	Peak 1 Fläche [%]	Peak 2 Fläche [%]	Peak 3 Fläche [%]	Peak 4 Fläche [%]	Mittel 1-4 Fläche [%]	Mittel 2-3 Fläche [%]	ee [%]	ln ee
0	47.47	0.00	0.00	52.53	50.00	0.00	100.00	4.6052
5	35.77	13.49	13.75	36.99	36.38	13.62	45.52	3.8182
10	27.31	16.97	20.52	35.21	31.26	18.75	25.03	3.2200
15	26.46	20.82	23.51	29.22	27.84	22.17	11.35	2.4291
20	24.00	21.18	25.23	29.59	26.80	23.21	7.18	1.9713

**Tab. 54:** Enantiomerisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl bei pH 3.0 (Gesamt-betrachtung).



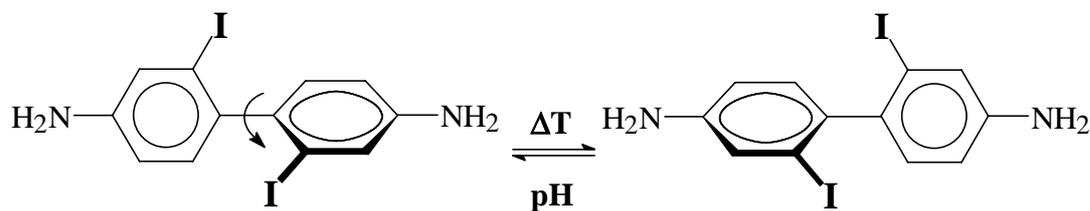
**Abb. 109:** Ermittlung von  $k_{enan}$  anhand der Daten aus Tab. 52, Tab. 53 sowie Tab. 54.

**Ergebnis:**

pH-Wert	$k_{enan}$ [ $\text{min}^{-1}$ ]	$\Delta G^\ddagger$ [ $\text{kJ mol}^{-1}$ ]
2.0	$3.443 \times 10^{-2} \pm 3.81 \times 10^{-4}$	$97.84 \pm 0.3$
2.5	$5.525 \times 10^{-2} \pm 2.27 \times 10^{-3}$	$96.58 \pm 0.3$
3.0	$6.657 \times 10^{-2} \pm 3.13 \times 10^{-3}$	$96.09 \pm 0.3$

**Tab. 55:** Rotationsbarrieren von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl bei verschiedenen pH-Werten des Trennpuffers.

### 2.8.2 Racemisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin



#### Bedingungen:

Kapillare: 50/75 cm, I.D.: 75  $\mu$ m, Spannung: 25 kV, Temperatur: 10°C, Puffer: 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.0, Cyclodextrin: Per-Me- $\beta$ -CD, 10 mM/L, hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV: 254 nm.

Segmentierung: 5 cm Puffer/ 25 cm CD-Puffer/25 cm Puffer

Migrationszeiten: 21 min 36 s ( $E_1$ ), 25 min 14 s ( $e_1$ ), 29 min 21 s ( $e_2$ ), 36 min 29 s ( $E_2$ )

Unterbrechung der Elektrophorese nach: 9 min

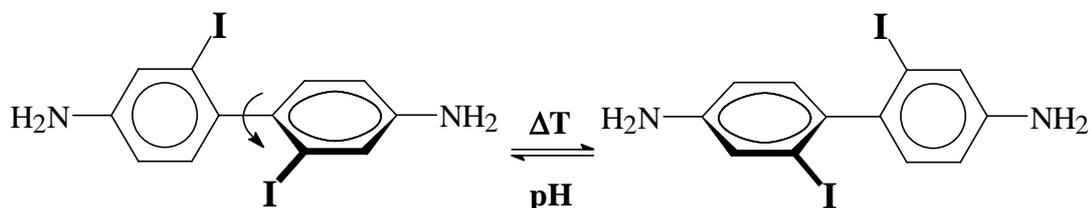
Reaktionstemperatur: 45.0°C

Peakflächenkorrektur: nicht erforderlich

Heiz- phase [min]	Peak 1 ( $E_1$ ) Fläche [%]	Peak 2 ( $e_1$ ) Fläche [%]	Peak 3 ( $e_2$ ) Fläche [%]	Peak 4 ( $E_2$ ) Fläche [%]
0	46.34	0.00	0.00	53.66
5	31.51	5.58	15.99	45.17
10	20.48	8.08	26.45	42.08
15	15.49	9.88	29.74	41.53

**Tab. 56:** Ergebnis der Racemisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin.

### 2.8.3 Deracemisierung von 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyl in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin



#### Durchführung:

Es wurde eine Stammlösung von 1.5 mg racemischen 4,4'-Diamino-2,2'-diiodbiphenyls in 0.5 mL Methanol/Phosphat-Puffer (4:1) hergestellt. Jeweils 20  $\mu$ l der Stammlösung wurden in Reaktionsgefäße pipettiert, die 300  $\mu$ l cyclodextrinhaltigen Phosphat-Puffer (pH 3.0, 50 mM/L und 10 mM/L Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin) enthielten und im Wasserbad bereits auf 45°C vorgewärmt wurden. Die Ansätze wurden nach der Zugabe der Lösung des Racemats definierte Zeiten lang im Wasserbad erwärmt. Die Proben wurden zur Ermittlung der Enantiomerenanreicherung im Ethanol-Trockeneis-Bad abgeschreckt und sofort elektrophoretisch bei einer Meßtemperatur von 10°C analysiert.

#### Bedingungen:

*Kapillare:* 50/75 cm, *I.D.:* 75  $\mu$ m, *Spannung:* 22.5 kV, *Temperatur:* 10°C, *Puffer:* 50 mM/L NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 3.0, *Cyclodextrin:* Per-Me- $\beta$ -CD, 10 mM/L, *hydrost. Injektion, dynam. HEC-Coating, UV:* 254 nm.

*Segmentierung der Kapillare:* 10 cm Puffer/10 cm CD-Puffer/40 cm Puffer

*Migrationszeiten:* 19 min 1 s (*E*<sub>1</sub>), 27 min 37 s (*E*<sub>2</sub>)

*Peakflächenkorrektur:* nicht erforderlich

<i>Zeit</i> [min]	<i>Peak 1 (E<sub>1</sub>)</i> <i>Fläche</i> [%]	<i>Peak 2 (E<sub>2</sub>)</i> <i>Fläche</i> [%]	<i>ee</i> [%]
5	38.53	61.47	22.94
10	34.13	65.87	31.74
15	30.34	69.66	39.32
20	28.03	71.97	43.94
30	28.44	71.56	43.12

**Tab. 57:** Verfolgung des ee als Funktion der Reaktionszeit bei der Deracemisierung von 2,2'-Diamino-4,4'-diiodbiphenyl in Gegenwart von Per-Me- $\beta$ -Cyclodextrin.

## 2.9 Dissoziationskonstanten der Diazaparacyclophane

Zur Bestimmung der Dissoziationskonstanten bzw.  $pK_a$ -Werte wurden die elektrophoretischen Nettomobilitäten der Diazaparacyclophane in Puffern mit pH-Werten zwischen pH 2.0 und 9.0 ermittelt. Hierbei wurden in den pH-Bereichen von pH 2.0 bis 3.5 Natriumdihydrogenphosphat- (10 mM/L), von pH 4.0 bis 5.0 Natriumacetat- (10 mM/L) und von pH 6.0 bis 9.0 Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer eingesetzt.

Alle Puffer enthielten eine Konzentration von 0.2 M/L Natriumchlorid als indifferenten Hintergrundelektrolyten. Die Bestimmungen wurden bei einer Meßspannung von 20 kV, einer Temperatur von 25°C unter Verwendung einer 50/70 cm (l/L) Kapillare mit 50 µm I.D. vorgenommen.

Vor dem Beginn einer Meßreihe wurde die Kapillare 10 min lang mit dem neuen Puffer gespült und 5 min lang bei angelegter Spannung konditioniert. Nach jeder Messung wurde der Inhalt der Kapillare durch 2 min langes Spülen mit frischem Puffer erneuert. Die ersten Messungen in einer Serie wurde zwei bis drei mal wiederholt, bis konstante Migrationszeiten erhalten wurden. Alle Analyten wurden dann nacheinander im jeweiligen Puffer vermessen.

Die Analyten wurden in Konzentrationen von 1 bis 2 mg/mL im jeweiligen Puffer gelöst und hydrostatisch injiziert. Zur Berechnung der Nettomobilitäten wurde der EOF, der mit Benzylalkohol bestimmt wurde, von den Migrationszeiten der Analyten abgezogen.

Zur Auswertung wurden die Nettomobilitäten gegen den pH-Wert des Mediums aufgetragen. Mit Hilfe des Computerprogramms *MicroCal Origin 2.8* wurde anhand der experimentellen Daten eine Funktionsentwicklung durch Polynomregression vorgenommen. Aus dem Kurvenverlauf der ersten Ableitung dieser Funktion konnten die  $pK_a$ -Werte als Minima entnommen werden.

In den folgenden Tabellen sind neben den Migrationszeiten und Mobilitäten der Analyten die über die Polynomregression erhaltenen, unkorrigierten  $pK_a$ -Werte dargestellt. Auf die Angabe der Funktionen aus der Polynomentwicklung wird verzichtet.

pH-Wert	Benzylalkohol (EOF)	
	Migrations- zeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]
2.0	-1731	-0.101
2.5	-1708	-0.102
3.0	-1900	-0.092
3.5	-1925	-0.091
4.0	-2449	-0.071
4.5	4571	0.038
5.0	4037	0.043
6.0	1638	0.107
7.0	907	0.193
8.0	568	0.308
9.0	521	0.336

**Tab. 58:** Meßwerte der Bestimmung des EOF bei verschiedenen pH-Werten des Puffers.

Pyridin			<i>p</i> -Phenylendiamin	
pH-Wert	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]
2.0	411	0.527	398	0.541
2.5	422	0.517	451	0.490
3.0	400	0.527	506	0.435
3.5	447	0.482	571	0.397
4.0	364	0.540	510	0.415
4.5	-	-	609	0.249
5.0	440	0.354	555	0.272
6.0	765	0.122	620	0.175
7.0	829	0.018	743	0.043
8.0	601	-0.017	577	-0.005
9.0	520	0.001	520	0.001
Polynom		9. Ordnung		9. Ordnung
$R^2$		0.9962		0.9965
$pK_{a1}$		5.27		2.36
$pK_{a2}$		-		5.82

**Tab. 59:** Meßwerte und Ergebnis der Untersuchung von Pyridin und *p*-Phenylendiamin

1,11-Diaza- [11]paracyclophan			2'-Methyl-1,11-diaza- [11]paracyclophan	
pH-Wert	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]
2.0	544	0.422	571	0.408
2.5	596	0.396	631	0.380
3.0	531	0.419	569	0.397
3.5	670	0.352	702	0.340
4.0	610	0.358	682	0.328
4.5	763	0.191	782	0.185
5.0	758	0.188	789	0.178
6.0	619	0.176	642	0.166
7.0	520	0.144	529	0.138
8.0	494	0.046	504	0.039
9.0	511	0.007	506	0.010
Polynom		9. Ordnung		9. Ordnung
$R^2$		0.9793		0.9832
$pK_{a1}$		3.74		3.69
$pK_{a2}$		8.03		7.88

**Tab. 60:** Meßwerte und Ergebnis der Untersuchung von 1,11-Diaza[11]paracyclophan und 2'-Methyl-1,11-diaza[11]paracyclophan.

2'-Methoxy-1,11-diaza- [11]paracyclophan			2'-Fluor-1,11-diaza- [11]paracyclophan	
pH-Wert	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]
2.0	552	0.416	642	0.374
2.5	548	0.424	845	0.310
3.0	563	0.403	754	0.321
3.5	666	0.356	964	0.272
4.0	666	0.334	795	0.292
4.5	-	-	893	0.157
5.0	744	0.192	846	0.164
6.0	580	0.198	758	0.124
7.0	501	0.168	763	0.036
8.0	487	0.056	601	-0.017
9.0	516	0.003	521	0.000
Polynom		9. Ordnung		9. Ordnung
$R^2$		0.9950		0.9902
$pK_{a1}$		3.88		3.29
$pK_{a2}$		7.92		6.79

**Tab. 61:** Meßwerte und Ergebnisse der Untersuchung von 2'-Methoxy- und 2'-Fluor-1,11-diaza[11]paracyclophan.

2'-Chlor-1,11-diaza- [11]paracyclophan			2-Brom-1,11-diaza- [11]paracyclophan	
pH-Wert	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]
2.0	739	0.338	866	0.303
2.5	746	0.337	917	0.293
3.0	838	0.298	937	0.276
3.5	738	0.328	927	0.280
4.0	850	0.277	910	0.264
4.5	908	0.154	899	0.156
5.0	881	0.155	860	0.160
6.0	778	0.118	811	0.109
7.0	793	0.028	778	0.032
8.0	643	-0.036	615	-0.024
9.0	521	0.000	520	0.001
Polynom		8. Ordnung		9. Ordnung
$R^2$		0.9941		0.9976
$pK_{a1}$		3.21		3.35
$pK_{a2}$		6.93		6.71

**Tab. 62:** Meßwerte und Ergebnis der Untersuchung von 2'-Chlor- und 2'-Brom-1,11-diaza[11]paracyclophan.

	2'-Trifluormethyl-1,11-diaza[11]paracyclophan		2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan	
pH-Wert	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]	Migrationszeit [s]	$\mu_e \times 10^{-3}$ [cm <sup>2</sup> /V s]
2.0	899	0.294	873	0.299
2.5	874	0.305	831	0.316
3.0	872	0.292	847	0.298
3.5	886	0.291	855	0.298
4.0	857	0.276	852	0.277
4.5	-	-	-	-
5.0	806	0.174	846	0.164
6.0	669	0.157	916	0.087
7.0	750	0.052	830	0.029
8.0	601	-0.012	575	0.001
9.0	520	0.001	520	0.001
Polynom		9. Ordnung		9.Ordnung
$R^2$		0.9850		0.9984
$pK_{a1}$		$\approx 2.0$		< 2.0
$pK_{a2}$		5.89		5.20

**Tab. 63:** Meßwerte und Ergebnis der Untersuchung von 2'-Trifluormethyl- und 2'-Nitro-1,11-diaza[11]paracyclophan.

## VIII. Glossar stereochemischer Definitionen

### **Atropisomerie**

Verbindungen, die aufgrund einer gehinderten Rotation um Einfachbindungen dissymmetrisch oder asymmetrisch sind und daher ein Paar von Enantiomeren hervorbringen, werden als Atropisomere bezeichnet.

**Chiralität.** (Synonym: Händigkeit) Die Chiralität kennzeichnet die Eigenschaft eines Moleküls, oder allgemeiner formuliert eines Objektes, sich von seinem Spiegelbild zu unterscheiden. Im Gegensatz zu achiralen Molekülen bzw. Objekten sind Original und gespiegeltes Bild weder durch Drehung und/oder Translation zur Deckung zu bringen, d.h. im Molekül bestehen keine Symmetrieebenen, Symmetriezentren oder Drehspiegelachsen. Ursprung von Chiralität molekularer Systeme kann eine a- bzw. dissymmetrische Anordnung von Atomen um einen Punkt oder um eine Achse oder beiderseitig einer Ebene sein.

**Diastereomere.** Stereoisomere, die nicht enantiomer zueinander sind und chiral oder achiral sein können. Sie besitzen im Unterschied zu Enantiomeren unterschiedliche chemisch-physikalische Eigenschaften.

**Enantiomere.** Stereoisomere mit Gestalt von nicht deckungsgleichem Bild und Spiegelbild, die sich mit Ausnahme ihrer optischen Aktivität nicht in ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften unterscheiden.

### **Enantiomerisierung.**

Die Enantiomerisierung beschreibt die Umwandlung eines Enantiomeren in sein Spiegelbild. Im Gegensatz zur Racemisierung betrachtet die Enantiomerisierung den mikroskopischen Prozeß der Interkonversion eines einzelnen Moleküls.

**Konformationsisomere (Konformere).** Stereoisomere, die aus der nahezu freien Rotation um Einfachbindungen sowie durch eine Flexibilität von Bindungswinkeln entstehen und Energieminima aufweisen. In der Regel kommt es zur schnellen Umwandlung der Isomere ineinander, ohne daß dabei Bindungen gebrochen und neu geknüpft werden. Konformationsisomere sind meist nicht isolierbar.

**Optische Aktivität.** Als optische Aktivität wird die Fähigkeit von Verbindungen bezeichnet, die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht zu drehen. Dies ist nur der Fall, wenn die Substanz chiral ist und nicht als Racemat vorliegt. Die Drehungsbeiträge von Enantiomeren haben entgegengesetzte Vorzeichen, so daß nur Gemische mit einer Komponente im Überschuß optische Aktivität zeigen.

**Racemat.** Gemisch aus gleichen Anteilen an Enantiomeren.

**Racemisierung.**

Mit dem Begriff Racemisierung wird die irreversible Bildung eines racemischen Gemisches ausgehend von einer optisch reinen oder angereicherten Probe einer chiralen Substanz beschrieben. Dieser Begriff stellt im Gegensatz zur Enantiomerisierung einen makroskopischen und statistischen Prozeß dar und kann nicht auf einzelne Moleküle angewandt werden.

**R/S-Nomenklatur.** Von *Cahn*, *Ingold* und *Prelog* entwickeltes Nomenklatursystem (CIP-System) zur eindeutigen Benennung der absoluten Konfiguration von Stereoisomeren. Die Zuordnung von Enantiomeren zur *R*- (lat. rectus = rechts) und *S*- (lat. sinister = links) Kategorie erfolgt durch Einteilung der Substituenten um ein Chiralität hervorbringendes Element in einer Prioritätsfolge. Definierte Sequenzregeln finden hierzu Anwendung [149].

## IX. Posterbeiträge und Publikationen

### Posterbeiträge

10<sup>th</sup> International Symposium on Chiral Discrimination

30. August - 3. September 1998, Wien / Österreich

„*Separation of Planar Chiral Diazaparacyclophanes by Capillary Zone Electrophoresis and Micro-HPLC using Cyclodextrins*”.

21<sup>st</sup> International Symposium on Capillary Chromatography & Electrophoresis

20.- 24. Juni 1999, Park City / Utah, USA

„*Separation of Chlorophenols by Cyclodextrin Supported CZE – Monitoring of the Electrochemical Dehalogenation of Pentachlorophenol*”.

### Publikationen

A.W. Krebs, B. Thölke, W.A. König, K. Scharwächter, S. Grimme, F. Vögtle, A. Sobanski, J. Schramm, J. Hormes, *Tetrahedr. Asym.* **1999**, *10*, 3483-3492.

„*Synthesis of enantiomerically pure (E)-1,1,3,3,6,6-hexamethyl-1-sila-4-cycloheptene and its absolute configuration*”

H. Dittmann, K. Scharwächter, W.A. König, *Carbohydr. Res.* **2000**, *324(2)*, 75-96.

„*Synthesis and Silica-Based Immobilization of Monofunctionalized Cyclomaltoheptaose Derivatives for Enantioselective HPLC*”

K. Scharwächter, O. Kranz, J. Voss, W.A. König, *J. Microcol. Sep.* **2000**, *12(2)*, 68-74.

„*Separation of Chlorophenols by Cyclodextrin Supported Capillary Zone Electrophoresis –Monitoring of the Electrochemical Dehalogenation of Pentachlorophenol*”

Klaus P. Scharwächter, Detlev H. Hochmuth, Helmut Dittmann and Wilfried A. König, *Chirality* **2000**, submitted.

„*Synthesis, Resolution and Investigation to the Rotational Interconversion Process of Atropisomeric 1,n-Diaza[n]paracyclophanes Using Cyclodextrin Mediated CZE*”

## X. Literaturverzeichnis

- [1] a) K. Roth, S. Hoefl-Schleeh  
*CHIUZ* **1995**, 6, 338-344.  
Pasteur und die Weinsäure
- b) H. Weyer  
*Angew. Chem.* **1974**, 86, 604-611.  
Hundert Jahre Stereochemie – Ein Rückblick auf die wichtigsten Entwicklungsphasen
- [2] A.B. Buda, T. Auf der Hyde, K. Mislow  
*Angew. Chem.* **1992**, 104, 1012-1031.  
Quantifizierung der Chiralität
- [3] a) E. Fischer  
*Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985-2993.  
Einfluß der Configuration auf die Wirkung der Enzyme
- b) F.W. Lichtenthaler  
*Angew. Chem.* **1994**, 106, 2456-2467.  
Hundert Jahre Schlüssel-Schloß-Prinzip: Was führte Emil Fischer zu dieser Analogie ?
- [4] G. Jung  
*Angew. Chem.* **1992**, 104, 1484-1486.  
Proteine aus der D-chiralen Welt
- [5] H.J. Roth, C.E. Müller, G. Folkers  
„Stereochemie & Arzneistoffe: Grundlagen – Betrachtungen – Auswirkungen“,  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **1998**.
- [6] G. Blaschke, H.P. Kraft, K. Fickentscher, F. Kohler  
*Arzneim. Forsch.* **1979**, 29, 1640-1642.  
Chromatographic racemic separation of thalidomide and teratogenic activity of its enantiomers
- [7] a) G.W. Müller  
*CHEMTECH* **1997**, 27(1), 21-25.  
Thalidomide: from tragedy to new drug discovery
- [8] a) J. Knabe  
*PHIUZ*, 1995, 6, 324-330.  
Synthetische Enantiomere als Arzneistoffe
- b) H.-J. Federsel  
*CHIUZ* **1993**, 2, 78-87.

Chirale Arzneimittel: Scale-up, Kontrolle und deren Bedeutung für die pharmazeutische Forschung.

- [9] D. Parker  
*Chem. Rev.* 1991, *91*(7), 1441-  
NMR Determination of Enantiomeric Purity
- [10] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Siegler  
*Tetrahedron Lett.* **1966**, *10*, 1009-1015.  
Separation of Enantiomers by Gas Liquid Chromatography with an Optically Active Stationary Phase
- [11] H. Frank, G.J. Nicholson, E. Bayer  
*J. Chromatogr. Sci.* **1977**, *15*, 174-176.  
Rapid Gaschromatographic Separation of Amino Acid Enantiomers with a Novel Chiral Stationary Phase
- [12] V. Schurig  
*Angew. Chem.* **1977**, *89*, 113-114.  
Enantiomerentrennung eines chiralen Olefins durch Komplextrennungsgaschromatographie an einem optisch aktiven Rhodium(I)-Komplex
- [13] a) T. Koscielski, D. Sybilska, J. Jurzak  
*J. Chromatogr.* **1983**, *280*, 131-134.  
Separation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Pinene into enantiomers in gas-liquid chromatography systems via  $\alpha$ -cyclodextrin inclusion complexes
- b) V. Schurig, H.-P. Nowotny  
*J. Chromatogr.* **1988**, *441*, 155-163.  
Separation of Enantiomers on Diluted Permethylated  $\beta$ -Cyclodextrin by High-Resolution Gas Chromatography
- c) W.A. König, S. Lutz, G. Wenz  
*Angew. Chem.* **1988**, *100*, 989-990  
Modifizierte Cyclodextrine – neue, hochemantioselektive Trennphasen für die Gaschromatographie
- [14] W.H. Pirkle, J.M. Fin, J.L. Schreiner, B.C. Hamper  
*J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3964-3966.  
A Widely Useful Chiral Stationary Phase for the High-Performance Liquid Chromatography Separation of Enantiomers
- [15] a) S. Allenmark, B. Bongren, H. Boren  
*J. Chromatogr.* **1983**, *264*, 63-68.

- Direct liquid chromatographic separation of enantiomers on immobilized protein stationary phases
- b) J. Hermansson  
*J. Chromatogr.* **1983**, 269, 71-80.  
Direct liquid chromatographic resolution of racemic drugs using  $\alpha$ 1-acid glucoprotein as chiral stationary phase
- [16] Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada  
*J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5357-5359.  
Useful Chiral Packing Materials for High-Performance Liquid Chromatographic Resolution of Enantiomers: Phenylcarbamates of Polysaccharides Coated on Silica Gel
- [17] G. Blaschke, W. Brocker, W. Frankel  
*Angew. Chem.* **1986**, 98, 808-810.  
Enantiomerentrennung durch HPLC an Silicagel-gebundenen optisch aktiven Polyamiden
- [18] a) J. Dönnecke, C. Paul, W.A. König, L.A. Svensson, O. Gyllenhaal, J. Vessman  
*J. Microcol. Sep.* **1996**, 8, 495-505.  
Immobilization of Heptakis(6-O-tert.-butyldimethylsilyl-2,3-di-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin for Capillary Gas Chromatography, Supercritical Fluid Chromatography and Micro-Liquid Chromatography
- b) H. Dittmann, K. Scharwächter, W.A. König  
*Carbohydr. Res.* **2000**, 324, 75-96.  
Synthesis and silica-based immobilization of monofunctionalized cyclomaltoheptaose derivatives for enantioselective HPLC
- [19] a) Y. Okamoto, E. Yashima  
*Angew. Chem.* **1998**, 110, 1072-1095.  
Chromatographische Enantiomerentrennung an Polysacchariden
- b) E. Francotte  
*J. Chromatogr. A*, **1994**, 666, 565-601.  
Contribution of preparative chromatographic resolution to the investigation of chiral phenomena
- [20] J.W. Jorgenson, K.D. Lukacs  
*J. Chromatogr.* **1982**, 218, 209-216.  
High Resolution Separations Based on Electrophoresis and Electroosmosis
- [21] a) S. Terabe, K. Otsuka, K. Ichikawa, A. Tsuchiya, T. Ando  
*Anal. Chem.* **1984**, 56, 111-113.  
Electrokinetic Separations with Micellar Solutions and Open-Tubular Capillaries

b) S. Terabe, K. Otsuka, T. Ando

*Anal. Chem.* **1985**, *57*, 834-841.

Electrokinetic Chromatography with Micellar Solution and Open-Tubular Capillary

[22] a) B. Chankvetadze

„Capillary Electrophoresis in Chiral Analysis“ J. Wiley & Sons, Inc., New York **1997**.

b) L. Ossicini, S. Fanali

*Chromatographia* **1997**, *45*, 428-432.

Enantiomeric Separations by Electrophoretic Techniques

c) S. Fanali

*J. Chromatogr. A* **1996**, *735*, 77-121.

Identification of chiral drug isomers by capillary electrophoresis

d) B. Chankvetadze, G. Endrez, G. Blaschke

*Chem. Soc. Rev.* **1996**, 141-153.

Charged Cyclodextrin Derivatives as Chiral Selectors in Capillary Electrophoresis

e) G. Weseloh, H. Bartsch, W.A. König

*J. Microcol. Sep.* **1995**, *7(4)* 355-363.

Separation of Basic Drugs by Capillary Electrophoresis Using Selectively Modified Cyclodextrins as Chiral Selectors

f) M.M. Rogan, K.D. Altria, D.M. Goodall

*Chirality* **1994**, *6*, 25-40.

Enantioselective Separations Using Capillary Electrophoresis

g) T.L. Bereuter

*LC-GC INT.* **1994**, *7(2)*, 78-93.

Enantioseparation By Capillary Electrophoresis

h) I.E. Valko, H.A.H. Billiet, H.A.L. Corstjens, J. Frank

*LC-GC INT.* **1993**, *6(7)*, 420-427.

Chiral Separations Using High Performance Capillary Electrophoresis: On Overview

[23] a) K. Verleysen, J. Vandijck, M. Schelfaut, P. Sandra

*J. High Resol. Chromatogr.* **1998**, *21*, 323-331.

Enantiomeric Separations in Capillary Electrophoresis Using 18-Crown-6-tetracarboxylic Acid (18C6H<sub>4</sub>) as Buffer Additive

b) T. M. Oswald, T.J. Ward

*Chirality* **1999**, *11*, 663-668.

Enantioseparations With the Macrocyclic Antibiotic Ristocetin A Using a Countercurrent Process In CE

- [24] a) M. Stefanson, M. Novotny  
*J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11573-11580.  
Electrophoretic Resolution of Monosaccharide Enantiomers in Borate-Oligosaccharide Complexation Media
- b) H. Soini, M. Stefansson, M.-L. Riekkola M.V. Novotny  
*Anal. Chem.* **1994**, *66*, 3477-3484.  
Maltooligosaccharides as Chiral Selectors for the Separation of Pharmaceuticals by Capillary Electrophoresis
- [25] L. Zhou, R.A. Thompson, D.K. Ellison, D.C. Locke  
*J. CAP. ELEC.* **1997**, *6(4)*, 279-285.  
Separation of *cis/trans*-diastereomers and enantiomers of aminoindanol and aminoindan using capillary electrophoresis
- [26] a) W.-C. Lin, F.-C. Chang, C.-H. Kuei  
*J. Microcol. Sep.* **1999** *11(3)*, 231-238.  
Separation of Atropisomeric Polychlorinated Biphenyls by Cyclodextrin Modified Micellar Electrokinetic Chromatography
- c) B.C. Nelson, J. Brown Thomas, S.A. Wise, J.J. Dalluge  
*J. Microcol. Sep.* **1998**, *10(8)*, 671-679.  
The Separation of Green Tea Catechins by Micellar Electrokinetic Chromatography
- c) M.Y. Khaled, H.M. McNair  
*J. High Resol. Chromatogr.* **1996**, *19*, 143-150.  
Capillary Zone Electrophoretic Separation of Isomeric Benzoic Acids Using Cyclodextrins
- [27] a) T. de Boer, R. Bijma, K. Ensing  
*J. CAP. ELEC.* **1998**, *5(1/2)*, 65-71.  
Tuning of the selectivity in capillary electrophoresis by cyclodextrins illustrated by the separation of some structually related phenothiazines
- b) S.J. Kok, E.H.M. Koster, C. Gooijer, N.H. Velthorst, U.A.Th. Brinkman  
*J. High Resol. Chromatogr.* **1996**, *19*, 99-104.  
Separation of Twenty-one Naphthalene Sulfonates by Means of Capillary Electrophoresis
- [28] a) G. Weseloh, C. Wolf, W.A. König  
*Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1771-1772.

Eine neue Anwendung der Kapillarzonenlektrophorese: Bestimmung der Energiebarriere von konfigurationslabilen, chiralen Verbindungen

b) G. Weseloh, C. Wolf, W.A. König

*Chirality* **1996**, 8, 441-445.

New Technique for the Determination of Interconversion Processes Based on Capillary Zone Electrophoresis: Studies With Axially Chiral Biphenyls

[29] H. Determann

*Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 694, 190-199

Einfluß verschiedener N-Acylreste auf die Racemisierung bei Peptidsynthesen

[30] G. Blaschke, E. Lamparter, J. Schlüter

*Chirality* **1993**, 5, 78-83.

Racemization and hydrolysis of tropic acid alkaloids in the presence of cyclodextrin

[31] W. Schunack, K. Meyer, M. Haake

„Arzneistoffe“, 2. überarbeitete Aufl., Vieweg, Braunschweig **1984**.

[32] J. E. Huheey,

„Anorganische Chemie“, W. de Gruyter & Co, Berlin **1988**.

[33] S. Reich, V. Schurig

*J. Microcol. Sep.* **1999**, 11(6), 475-479.

Stopped-flow Multidimensional Gas Chromatography: A New Method for the Determination of Enantiomerization Barriers

[34] a) K. Schlögel

*Top. Curr. Chem.* **1984**, 125, 29-58.

Planar Chiral Molecular Structures

b) E.L. Eliel,

„Stereochemistry of Organic Compounds“ J. Wiley & Sons Inc., New York **1994**.

[35] R. Kuhn

„Stereochemie“, F. Deuticke, Leipzig **1933**.

[36] C.H. Christie, J. Kenner

*J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 614-620.

The Molecular Configurations of Polynuclear Aromatic Compounds I. The Resolution of  $\chi$ -4,6-Dinitro and 4,4',6,6'-Tetranitro-diphenic Acid into Optically Active Compounds

[37] W. Theilacker, H. Böhm

*Angew. Chem.* **1967**, 5, 232.

Optisch-aktives 2,2'-Dimethylbiphenyl, das einfachste atropisomere Kohlenwasserstoff

- [38] a) C. Wolf, W.A. König, C. Roussel  
*Liebigs. Ann.* **1995**, 781-786.  
Influence of Substituents on the Rotational Energy Barrier of Atropisomeric Biphenyls -  
Studies by Polarimetry and Dynamic Gas Chromatography
- b) C. Wolf, D.H. Hochmuth, W.A. König, C. Roussel  
*Liebigs. Ann.* **1996**, 357-363.  
Influence of Substituents on the Rotational Energy Barrier of Axially Chiral Biphenyls, II
- [39] a) D.H. Hochmuth, W.A. König  
*Liebigs. Ann.* **1996**, 947-951.  
Determination of the Rotational Energy Barrier of Planar-Chiral Cyclophanes Using  
Dynamic Enantioselective Gas Chromatography
- b) D.H. Hochmuth, W.A. König  
*Tetrahedr. Asymm.* **1999**, 10, 1089-1097.  
Synthesis, resolution and determination of energy barriers to rotation of atropisomeric,  
planar-chiral [n]paracyclophanes by dynamic enantioselective gas chromatography and  
computer simulation
- [40] F. Vögtle  
„Cyclophan-Chemie“ B.G. Teuber Stuttgart **1990**.
- [41] A. Lüttringhaus, H. Gralheer  
*Liebigs Ann.* **1942**, 550, 67-98.  
Über eine neue Art atropisomerer Verbindungen
- [42] H. Stetter, E.-E. Roos  
*Chem. Ber.* **1955**, 88, 1390-1395.  
Zur Kenntnis der makrocyclischen Ringsysteme, II: Über die Bis-[N,N'-alkylen-  
benzidine]
- [43] R. Hilgenfeld, W. Saenger  
*Angew. Chem.* **1982**, 94, 788-789.  
Die Stetterschen Komplexe sind keine intramolekularen Einschlußverbindungen
- [44] F. Vögtle  
„Supramolekulare Chemie“ B.G. Teuber Stuttgart **1989**.
- [45] a) N. Berthet, J. Michon, J. Lhomme, M.-P. Teulade-Fichou, J.P. Vigneron, J.-M.  
Lehn  
*Chem. Eur. J.* **1999**, 5(12), 3625-3630.  
Recognition of Abasic Sites in DNA by a Cyclobisacridine Molecule
- b) B. König

*GIT Laborfachzeitschrift*, **1997**, 10, 1002-1003.

Reaktive Makrocyclen

c) B. König, H. Hollnagel, B. Ahrens, P.G. Jones

*Angew. Chem.* **1995**, 107, 2763-2765.

Aktivierung von makrocyclischen Biaryl-Endiinen durch Koordination von Metallionen

d) M.E. Garcia, J.A. Gavin, N. Deng, A.A. Andrievsky, T.E. Mallouk

*Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8313-8316

Combinatorial Synthesis of Modular Chiral Cyclophanes

[46] D.J. Cram, H. Steinberg

*J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5691-5704.

Macro Rings. I. Preparation and Spectra of the Paracyclophanes

[47] a) H.J. Reich, D.J. Cram,

*J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3527-3533.

Macro Rings. XXXVII. Multiple Electrophilic Substitution Reactions of [2.2]Paracyclophanes and Interconversions of Polysubstituted Derivatives

b) H.J. Reich, D.J. Cram,

*J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3534-3543.

Macro Rings. XXXVIII. Determination of Positions of Substituents in the [2.2]Paracyclophane Nucleus through Nuclear Magnetic Resonance Spectra

[48] A. Lüttringhaus, H. Gralheer

*Liebigs Ann.* **1947**, 557, 112-120.

Optisch aktive Ansa-Verbindungen. III. Asymmetrie durch einen Kernsubstituenten

[49] A. Lüttringhaus, G. Eyring

*Liebigs Ann.* **1957**, 604, 111-121.

Optisch aktive Ansa-Verbindungen. IV. Über den Wirkungsbereich des an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatoms

[50] A. Lüttringhaus, H. Gralheer

*Liebigs Ann.* **1947**, 557, 108-109.

Optisch aktive Ansa-Verbindungen. II. Asymmetrie bei gleichen Kernsubstituenten

[51] H. Gerlach, E. Huber

*Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 2027-2044.

Synthese und Eigenschaften von [n](2,5)Pyridinophanen und ihren Derivaten

[52] H.J. Reich, D.J. Cram

*J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3517-3526.

Macro Rings. XXXVI. Ring Expansion, Racemization, and Isomer Interconversions in the [2.2]Paracyclophane system through a Diradical Intermediate

- [53] a) H. Förster, F. Vögtle  
*Angew. Chem.* **1977**, *89*, 443-455.  
Sterische Wechselwirkungen in der organischen Chemie: Der Raumbedarf von Substituenten
- c) F. Vögtle, P. Neumann  
*Tetrahedr. Lett.* **1970**, *2*, 115-118.  
Sterische Wechselwirkungen im Innern Cyclischer Verbindungen, 14: Diaza- und Dioxaphane
- [54] S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle  
*Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491-1509.  
Structure/Chiroptics Relationships of Planar Chiral and Helical Molecules
- [55] a) F. Vögtle, P. Neumann  
*Tetrahedr. Lett.* **1969**, *60*, 5329-5334.  
Zur Nomenklatur der Phane
- b) F. Vögtle, P. Neumann  
*Tetrahedr. Lett.* **1970**, *26*, 5847-5863.  
Zur Nomenklatur der Phane - II
- [56] F. Vögtle  
*Chemiker-Zeitung* **1972**, *7*, 396-403.  
Verdünnungsprinzip-Reaktionen-Einteilung und Durchführung
- [57] V. Boekelheide, L. Rossa, I. Tabushi, F. Vögtle, K. Yamamura  
*Top. Curr. Chem.* **1983**, *113*, 1-86.  
Cyclophanes I
- [58] T. Doornbos, J. Strating  
*Org. Prep. Proc.* **1970**, *2*, 101-115.  
N,N'-Dialkylation of Sulfonamides of p-Phenylendiamines
- [59] H. Stetter, E.-E. Roos  
*Chem. Ber.* **1955**, *87*, 566-571.  
Eine Synthese makrocyclischer, stickstoffhaltiger Ringsysteme
- [60] S. Searles, S. Nukina  
*Chem. Rev.* **1959**, *59*, 1077-1103.  
Cleavage and Rearrangement of Sulfonamides

- [61] a) H. Stetter, J. Marx  
*Liebigs Ann.* **1957**, 607, 59-66.  
Eine einfache Methode zur Herstellung Makrocyclische Diamide.
- b) H. Stetter, L. Marx-Moll  
*Chem. Ber.* **1958**, 91, 677-680.  
Makrocyclische Diamide, ausgehend von aromatischen Diaminen
- c) E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle  
*Chem. Ber.* **1979**, 112, 546-558.  
Lipophile und konformativ gehinderte Cryptanden
- d) E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle  
*Chem. Ber.* **1979**, 112, 559-566.  
Zur gehinderten Rotation an der Carbonamid-Bindung von Kronenethern-, Cryptand- und verwandten Systemen – Elektronische und sterische Substituenteneinflüsse
- [62] a) T. Otsubo, S. Misumi  
*Synth. Comm.* **1978**, 8(5), 285-289.  
Facile Syntheses of [n]Cyclophanes
- b) F. Vögtle, L. Rossa  
*Angew. Chem.* **1979**, 91, 534-549.  
Sulfonpyrolyse als Synthesemethode
- [63] S.M. Rosenfeld, K.A. Choe  
„Cyclophanes“ Bd. I, Academic Press, New York **1983**.
- [64] W. Raffay  
„Untersuchungen zur Darstellung von [5]- und [6]Paracyclophanen als Bausteine für linear anellierte Aromaten“ Dissertation, Universität Hamburg **1997**.
- [65] H. Schinz, L. Ruzicka, U. Geyer, V. Prelog  
*Helv. Chim. Acta* **1946**, 29, 1524-1528.  
Muscopyridin, eine Base C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N aus natürlichem Moschus
- [66] H. Besel, H.-J. Hecht, P. Luger, V. Pasupathy, W. Steglich  
*Chem. Ber.* **1975**, 108, 3675-3691.  
Tridentochinon, ein [13](3,6)Benzofuranophan aus *Suillus tridentus* (Boletales)
- [67] W. Wehrli  
*Top. Curr. Chem.* **1977**, 72, 21-49.  
Ansamycins – Chemistry, Biosynthesis and Biological Activity
- [68] J. Falbe, M. Regnitz

- „Römpp Chemie Lexikon“, 9. erweiterte Auf., G. Thieme Verlag, Stuttgart **1995**.
- [69] D.W. Armstrong, K.L. Rundlett, J.-R. Chen  
*Chirality* **1994**, *6*, 496-509.  
Evaluation of the Macrocyclic Antibiotic Vancomycin as a Chiral Selector for Capillary Electrophoresis
- [70] a) L.A. Svensson, K.-E. Karlsson, A. Karlsson, J. Vessman  
*Chirality* **1998**, *10*, 273-280.  
Immobilized Vancomycin as Chiral Stationary Phase in Packed Capillary Liquid Chromatography
- b) J. Dönnecke, L.A. Svensson, Olle Gyllenhaal, K.-E. Karlsson, A. Karlsson, J. Vessman  
*J. Microcol. Sep.* **1999**, *11(7)*, 521-533.  
Evaluation of a Vancomycin Chiral stationary phase in Packed Capillary Supercritical Fluid Chromatography
- [71] F. Kohlrausch  
*Ann. Phys. (Leipzig)* **1897**, *62*, 209-239.  
Ueber Concentrations-Verschiebungen durch Electrolyse im Innern von Lösungen und Lösungsgemischen
- [72] G. Ohlenschläger, I. Berger, W. Depner  
„Synopsis der Elektrophorese Techniken“, GIT-Verlag, Darmstadt **1980**.
- [73] a) J.H. Knox, I.H. Grant  
*Chromatographia* **1987**, *24*, 135-143  
Miniaturisation in Pressure and Electroosmotically Driven Liquid Chromatography: Some Theoretical Considerations
- b) K.D. Altria, N.W. Smith, C.H. Turnbull  
*Chromatographia* **1997**, *46*, 664-674.  
A Review of the Current Status of Capillary Electrochromatography Technology and Applications
- c) R. Stevenson, K. Mistry, I.S. Krull  
*Int. Laboratory* **1998**, *11*, 11-22.  
CEC '98: The state of the art
- d) T. Adam, K.K. Unger  
*GIT Labor-Fachzeitschrift*, **1999**, *10*, 1056-1061.  
Elektro-Chromatographie – Eine junge, vielversprechende, schnelle und hochauflösende Analysenmethode

- [74] M.L. Hair, W.Hertel  
*J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 91-94.  
Acidity of Surface Hydroxyl Groups
- [75] M. Gilges, H. Husman, M.-H. Kleemiß, S.R. Motsch, G. Schomburg  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1992**, *15*, 452-457.  
CZE Separations of Basic Proteins at Low pH in Fused Silica Capillaries with Surfaces Modified by Silane Derivatisation and/or Adsorption of polar Polymers
- [76] C. Schwer, E. Kandler  
*Anal. Chem.* **1991**, *63*, 1801-1807.  
Electrophoresis in Fused-Silica-Capillaries: The Influence of Organic Solvents on the Electroosmotic Velocity and the  $\zeta$ -Potential
- [77] S. Fujiwara, S. Honda  
*Anal. Chem.* **1987**, *59*, 487-490.  
Effect of Addition of Organic Solvents on the Separation of Positional Isomers in High-Voltage Capillary Zone Electrophoresis
- [78] a) T. Tsuda, K. Nomura, G. Nagakawa  
*J. Chromatogr.* **1983**, *264*, 385-392.  
Separation of Organic and Metal Ions by High Voltage Capillary Elektrophoresis
- b) K.D Altria, C.F. Simpson  
*Chromatographia* **1987**, *24*, 527-532.  
High Voltage Capillary Zone Electrophoresis: Operating Parameters Effects on Electroosmotic Flows and Electrophoretic Mobilities
- [79] X. Huang, J.A. Luckey, M.J. Gordon, R.N. Zare  
*Anal. Chem.* **1989**, *61*, 766-770.  
Quantitative Analysis of Low Molecular Weight Carboxylic Acids by Capillary Zone Electrophoresis
- [80] H. Engelhardt  
„Kapillarelektrophorese“ Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH,  
Braunschweig, Wiesbaden **1994**.
- [81] a) Q. Yang, K. Hidajat, A.F.Y. Li  
*J. Chromatogr. Sci.* **1997**, *35*, 358-373.  
Trends in Capillary Electrophoresis: 1997
- b) P. Schreier  
*GIT Laborfachzeitschrift* **1997**, *2*, 50.  
Fortschritte in der Naturstoffanalytik

- c) F. Lottspeich, H. Zorbas  
„Bioanalytik“, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin **1998**.
- [82] J.W. Jorgenson, K.D. Lukacs  
*Anal. Chem.* **1981**, *53*, 1298-1302.  
Zone Electrophoresis in Open-Tubular Glass Capillaries
- [83] G. Braun  
*LABO* **1999**, *12*, 46-48.  
Gaschromatographie – Von den Anfängen bis zu den neusten Trends
- [84] G. Schomburg  
*GIT Laborfachzeitschrift* **1993**, *1*, 7-17.  
Kapillar-Elektrophorese – Eine neue miniaturisierte Analyse-methode zur Trennung kleiner und großer Moleküle in wäßrigen Systemen
- [85] a) M.J. Gordon, X. Huang, S.L. Pentoney, Jr., R.N. Zare  
*Science*, **1988**, *242*, 224-228.  
Capillary Electrophoresis
- b) B.L. Karger, A.S. Cohen, A. Guttman  
*J. Chromatogr.* **1989**, *492*, 585-614.  
High-Performance Capillary Electrophoresis in the Biological Science
- [86] P.G. Muijselaar, H.A. Claessens, C.A. Cramers  
*Chromatographia* **1997**, *45*, 433-434.  
Evaluation and Characterization of Pseudo-stationary Phases in Micellar Electrokinetic Chromatography
- [87] a) E.S. Yeung, W.G. Kuhr  
*Anal. Chem.* **1991**, *63*, 275A-282A.  
Indirect Detection Methods for Capillary Separations
- b) T. Wang, R.A. Hartwig  
*J. Chromatogr.* **1992**, *607*, 119-125.  
Noise and Detection Limits of Indirect Absorption Detection in Capillary Electrophoresis
- [88] a) E. Grill, C. Huber, P. Oefner, A. Vorndran, G. Bonn  
*Electrophoresis* **1993**, *14*, 1004-1010.  
Capillary zone electrophoresis of p-aminobenzoic acid derivatives of aldoses, ketoses and uronic acids
- b) H. Schwaiger, P.J. Oefner C. Huber, E. Grill, G.K. Bonn  
*Electrophoresis* **1994**, *15*, 941-952.

Capillary zone electrophoresis and micellar electrokinetic chromatography of 4-aminobenzonitrile carbohydrate derivatives

- [89] A. Paulus  
*Angew. Chem.* **1996**, *108*, 931-933.  
Trennen, Charakterisieren und Fraktionieren mit Nanolitermengen in der Kapillarelektrophorese
- [90] a) J.P. Chevret, R.E.J. van Soest, M. Ursem  
*J. Chromatogr.* **1991**, *543*, 439-449.  
Z-Shaped Flow Cell for UV Detection in Capillary Electrophoresis
- b) K.D. Altria  
*LC-GC International* **1999**, *1*, 24-29.  
Optimization of Sensitivity in Capillary Electrophoresis
- [91] M. Kibler, H. Lochmann  
*GIT Laborfachzeitschrift* **1996**, *10*, 1004-1007.  
Anwendung und Grenzen der Laserinduzierten Fluoreszenz in der Kapillarelektrophorese
- [92] a) C.A.P. Avdalovic, A.R. Rocklin, J.R. Stillian  
*Anal. Chem.* **1993**, *65*, 1470-1475.
- b) T.J. O'Shea, S.M. Lunte, W.R. La Course  
*Anal. Chem.* **1993**, *65*, 948-951.
- [93] a) M. Serwe, G. Ross  
*Chromatographia* **1999**, *49*, 73-77.  
Peptide Characterisation by CE-ESI-MS with Orthogonal Spray
- b) A. Ingendoh, A. Kiehne, M. Greiner  
*Chromatographia* **1999**, *49*, 87-92.  
CE-MS-MS of Peptides Using a Noval Orthogonal CE ESI Sprayer and Ion trap MS
- c) V. Virtanen, G. Bodin  
*Chromatographia* **1999**, *49*, 83-86.  
Separation and identification of Metallothionein Isoforms by CZE-PDA
- d) I.M. Lazar, G. Naisbitt, M.L. Lee  
*Chromatographia* **1999**, *50*, 188-194.  
Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry of an Opium Powder
- [94] a) K. Albert  
*Angew. Chem.* **1995**, *107*, 699-701.

Direktkopplung von Kapillarelektrophorese und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

b) J. Schwitz, K. Pusecker, P. Gfrörer, U. Götz, L.-H. Tseng, K. Albert, E. Bayer  
*Chromatographia* **1999**, *50*, 333-337.

Direct Coupling of Capillary Electrophoresis and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for the Identification of a Dinucleotide

[95] a) C. Silverman

*J. CAP. ELEC.* **1997**, *4(4)*, 181-187.

Chiral separations by capillary electrophoresis in process chemistry

b) S. Fanali, P. Boček

*Electrophoresis* **1990**, *11*, 757-760.

Enantiomer resolution by using capillary zone electrophoresis: resolution of racemic tryptophan and determination of the enantiomer composition of commercial pharmaceutical epinephrine

[96] J. Szejtli

„Cyclodextrin Technology“, in J.E.D. Davis (Hrsg.), Topics in Inclusion Science, Kluwer, Dordrecht **1988**.

[97] E. Francotte, L. Brandel, M. Jung

*J. Chromatogr. A* **1997**, *792*, 379-384.

Influence of the degree of substitution of cyclodextrin sulfobutyl ether derivatives on enantioselective separations by electrokinetic chromatography

[98] a) X. Ren, Y. Dong, A. Huang, Y. Sun, Z. Sun

*Chromatographia* **1999**, *49*, 411-414.

Separation of the enantiomers of Four Chiral Drugs by Neutral Cyclodextrin-Mediated Capillary Zone Electrophoresis

b) B. Chankvetadze, N. Burjanadze, G. Pintore, D. Strickmann, D. Bergenthal, G. Blaschke

*Chirality* **1999**, *11* 635-644.

Chiral Recognition of Verapamil by Cyclodextrins Studied With Capillary Electrophoresis, NMR Spectroscopy, and Electropray Ionization Mass Spectrometry

c) B. Koppenhoefer, U. Epperlein, A. Jakob, S. Wuerthner, Z. Xiaofeng, L. Bingcheng

*Chirality* **1998**, *10*, 548-554.

Separation of Enantiomers of drugs by Capillary Electrophoresis, Part 7: Gamma-Cyclodextrin as Chiral Solvating Agent

d) L. Bingcheng, Z. Xiaofeng

*J. High Resol. Chromatogr.* **1998**, *21*, 215-224.

Separation of Enantiomers of Drugs by Capillary Electrophoresis, Part 6. Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin as Chiral Solvating Agent

e) A.-E.F. Nassar, E.J. Guarco, D.E. Gran, J.D. Stuart, W.M. Reuter

*J. Chromatogr. Science* **1998**, *36*, 19-22.

Optimizing a Method for Separating Chiral Compounds by Capillary Electrophoresis

f) F. Bresolle, M. Audran, T.-N. Pham, J.J. Vallon

*J. Chromatogr. B* **1996**, *687*, 303-336.

Cyclodextrins and enantiomeric separations of drugs by liquid chromatography and capillary electrophoresis: basic principles and new developments

[99] a) H. Cai, G. Vigh

*J. Microcol. Sep.* **1998**, *10(3)*, 293-299.

Use of Heptakis-(2,3-*O*-dimethyl-6-sulfato)- $\beta$ -cyclodextrin, a New Single-Isomer Chiral Resolving Agent for the Separation of the Enantiomers of Neutral Compounds by Capillary Electrophoresis

b) S. Fanali, S. Furlanetto, Z. Aturki, S. Pinzauti

*Chromatographia* **1998**, *48*, 395-401.

Experimental Design Methodologies to Optimize the CE Separation of Ephinephrine Enantiomers

c) Y. Dong, A. Huang, Y. Sun, Z. Sun

*Chromatographia* **1998**, *48*, 310-313.

Chiral Separation of Chloroquine and Pemoline by Capillary Zone Electrophoresis with Sulfobutyl Ether  $\beta$ -Cyclodextrin as Buffer Additive

d) F.A. Valenzuela, T. Green, D.B. Dahl

*Anal. Chem.* **1998**, *70*, 3612-3618

Enantiomeric separation of Sulfonium Ions by Capillary Electrophoresis Using Neutral and Charged Cyclodextrins

e) B. Chankvetadze

*J. Chromatogr. A* **1997**, *792*, 269-295.

Separation selectivity in chiral capillary electrophoresis with charged selectors

f) G. Schultze, B. Chankvetadze, G. Blaschke

*J. Chromatogr. A* **1997**, *771*, 259-266.

Enantioseparation in capillary electrophoresis using 2-hydroxypropyltrimethylammonium salt of  $\beta$ -cyclodextrin as a chiral selector

g) Y. Tanaka, S. Terabe

- J. Chromatogr. A* **1997**, 781, 151-160.  
Enantiomer separation of acidic racemates by capillary electrophoresis using cationic and amphoteric  $\beta$ -cyclodextrins as chiral selectors
- [100] C. Desiderio, S. Fanali  
*J. Chromatogr. A* **1995**, 716, 183-196  
Use of negatively charged sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrins for enantiomeric separations by capillary electrophoresis
- [101] a) Y. Tanaka, M. Yanagawa, S. Terabe  
*J. High Resol. Chromatogr.* **1996**, 19, 421-433.  
Separation of Neutral and Basic Enantiomers by Cyclodextrin Electrokinetic Chromatography Using Anionic Cyclodextrin Derivatives as Chiral Pseudo-Stationary Phases
- b) H. Nishi  
*J. High Resol. Chromatogr.* **1995**, 18, 659-664.  
Separation of Binaphthyl Enantiomers by Capillary Zone Electrophoresis and Electrokinetic Chromatography
- c) H. Nishi, T. Fukuyama  
*J. Chromatogr.* **1991**, 553, 503-516.  
Chiral separation by cyclodextrin-modified micellar electrokinetic chromatography
- [102] V.G. Rodriguez, S.E. Lucangioll, G.C. Fernandez Otero, C.N. Carducci  
*J. High Resol. Chromatogr.* **1996**, 19, 703-705.  
Purity Testing of Drugs by Capillary Electrophoresis
- [103] B. Chankvetadze, G. Endrez, G. Blaschke, M. Juza, H.J. Jakubetz, V. Schurig  
*Carbohydr. Res.* **1996**, 287, 139-155.  
Analysis of charged cyclomalto-oligosaccharides (cyclodextrin) derivatives by ion-spray, matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight and fast-atom bombardment mass spectrometry, and capillary electrophoresis
- [104] R. Kuhn, S. Hoffstetter-Kuhn  
„Capillary Electrophoresis: Principles and Practice“ Springer-Verlag, Heidelberg **1993**, 74-81.
- [105] a) J. Cai, J.T. Smith, Z. El Rassi,  
*J. High Res. Chromatogr.*, **1992**, 15, 30-32.  
Determination of the Ionization Constants of Weak Electrolytes by Capillary Zone Electrophoresis
- b) E. Örnskov, K.E. Markides, S. Folestad

21<sup>st</sup> International Symposium on Capillary Chromatography & Electrophoresis **1999**, Park City/Utah, USA.

Determination of Dissociation Constants of Labile Drug Compounds by Capillary Electrophoresis

[106] J.-P. Mercier, Ph. Morin, M. Dreux, A. Tambute,  
*Chromatographia* **1998**, 48, 529-534.

Determination of Weak (2.0-2.5) Dissociation Constants of Non-UV Absorbing Solutes by Capillary Electrophoresis

[107] A. Albert, E.P. Serjant

„The Determination of Ionization Constants“ 3rd Ed., Chapman and Hall, New York **1984**.

[108] Z. Rappoport

„Identification of Organic Compounds“, CRC Press, Boca Raton, USA **1967**.

[109] T.L. Gilchrist

„Heterocyclic Chemistry“ 2nd Ed., Longman Scientific & Technical, Burnt Mill, England **1992**.

[110] H. Maskill,

„The Physical Basis of Organic Chemistry“, University Press, Oxford **1989**.

[111] M. Reist, B. Testa, P.-A. Carrupt, M. Jung, V. Schurig

*Chirality* **1995**, 7, 396-400.

Racemization, Enantiomerization, Diastereomerization, and Epimerization: Their Meaning and Pharmacological Significance

[112] K.S. Schwetlick,

„Chemische Kinetik“, 5., durchgesehene Auflage, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig **1989**.

[113] W. Walcher

„Praktikum der Physik“ B.G. Teuber Stuttgart **1989**.

[114] a) C. Wolf, W.A. König, C. Roussel

*Chirality* **1995**, 7, 610-611.

Conversion of a Racemat Into a Single Enantiomer in One Step by Chiral Liquid Chromatography

b) C.C.K. Ling, M.M. Harris

*J. Chem. Soc.* **1964**, 1825-1835.

The Mechanism of Racemization of 2,2'-Di-iodobiphenyl

- [115] C. Roussel, A. Djafri  
*Nouv. J. Chim.* **1986**, *10*, 399-405.  
Separation of Enantiomers on Triacetylcellulose and Barriers to Rotation in *m*-Substituted N-Phenyl-Delta-4-Thiazoline-2-Thiones
- [116] M. Mintas, Z. Orhanović, K. Jakopčić, H. Koller, G. Stühler, A. Mannschreck  
*Tetrahedron* **1985**, *41*, 229-233.  
Enantiomers of Sterically Hindered N-Aryl-4-Pyridones
- [117] R. Fritsch, E. Hartmann, D. Andert, A. Mannschreck  
*Chem. Ber.* **1992**, *125*, 849-855.  
Synthesis, Enrichment of Enantiomers, and Barriers to Racemization of twisted 9,10-Phenanthrenequinones
- [118] a) B. Mey, H. Paulus, E. Lamparter, G. Blaschke  
*Chirality*, **1998**, *10*, 307-315.  
Kinetics of Racemization of (+)- and (-)-Diethylpropion: Studies in Aqueous Solution, With and Without the Addition of Cyclodextrins, in Organic Solvents and in Human Plasma
- b) A. Bunke, T. Jira, T. Beyrich  
*J. Chromatogr. A* **1996**, *728*, 441-445.  
Influence of different types of cyclodextrins on the racemization of scopolamine-N-butylbromide
- c) M. Reist, L. Hein Christiansen, P. Christoffersen, P.-A. Carrupt, B. Testa  
*Chirality*, **1995**, *7*, 469-473.  
Low Configuration Stability of Amfepramone and Cathinone: Mechanism and Kinetics of Chiral Inversion.
- [119] G. Weseloh  
„Kapillarelektrophorese und Cyclodextrinderivate“ Dissertation, Hamburg **1996**.
- [120] H. Günther  
„NMR-Spektroskopie“ G. Thieme Verlag, Stuttgart **1973**.
- [121] V. Schurig  
*Chirality* **1998**, *10*, 140-146.  
Peak Coalescence Phenomena in Enantioselective Chromatography
- [122] a) W. Bürkle, H. Karfunkel, V. Schurig  
*J. Chromatogr.* **1984**, *288*, 1-14.  
Dynamic Phenomena During Enantiomer Resolution By Complexation Gas Chromatography – A Kinetic Study of Enantiomerization

b) V. Schurig, M. Jung, M. Schleimer, F.-G. Klärtner  
*Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1301-1303.

Investigation of Enantiomerization Barrier of Homofuran by Computer Simulation of Interconversion Profiles Obtained by Complexation Gas Chromatography

c) M. Jung, V. Schurig  
*J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 529-534.

Determination of Enantiomerization Barriers by Computer Simulation of Interconversion Profiles: Enantiomerization of Diaziridines during Chiral Inclusion Gas Chromatography

d) M. Jung, M. Fluck, V. Schurig  
*Chirality* **1994**, *6*, 510-512.

Enantiomerization of 2,2'-Diisopropylbiphenyl During Chiral Inclusion Gas Chromatography

[123] C. Wolf, W.H. Pirkle, C. Welch, D.H. Hochmuth, W.A. König, C.J. Oleschuk, G.-L. Charlton  
*J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5208-5210.

Determination of the Enantiomerization Barrier of Arylnaphthalene Lignans by Cryogenic Subcritical Fluid Chromatography and Computer Simulation

[124] a) J. Veciana, M.I. Crespo  
*Angew. Chem.* **1991**, *103*, 85-88.

Dynamische HPLC, eine Methode zur Bestimmung von Geschwindigkeitskonstanten, Energiebarrieren und Gleichgewichtskonstanten bei dynamischen Prozessen.

b) C. Villani, W.H. Pirkle  
*Tetrahedr. Asym.* **1995**, *6*, 27-30.

Chromatographic Resolution of the Interconverting Stereoisomers of Hindered Sulfinyl and Sulfonyl Naphthalene Derivatives

c) D. Casarini, L. Lunazzi, S. Alcaro, F. Gasparrini, C. Villani  
*J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5515-5519.

Atropisomerism in Hindered Naphthyl Sulfones Investigated by Dynamic NMR and Dynamic HPLC Techniques

d) D. Casarini, L. Lunazzi, F. Pasquali, F. Gasparrini, C. Villani  
*J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6521-6527.

Conformation, Stereodynamics, and Chiral Separation of the Rotational Enantiomers of Hindered Naphthyl Ketones

[125] F. Gasparrini, D. Mistiti, M. Pierini, C. Villani  
*Tetrahedr. Asym.* **1997**, *8*, 2069-2073.

Enantiomerization barriers by dynamic HPLC. Stationary phase effects.

- [126] V. Schurig, S. Reich  
*Chirality* **1998**, *10*, 316-320.  
Determination of the Rotational Barriers of Atropisomeric Polychlorinated Biphenyls (PCBs) by a Novel Stopped-Flow Multidimensional Gas Chromatographic Technique
- [127] T.W. Greene, P.G.M. Wuts  
„Protective Groups in Organic Synthesis“, Sec. Ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York **1991**.
- [128] a) P. Grünanger,  
Houben-Weyl, Bd. 7/3b, Thieme Verlag, Stuttgart **1979**, 235-267.  
Chinonimine durch Oxidation
- b) R. Adams, A.S. Nagarakatti  
*J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4601-4608.  
Quinone Imides. I. *p*-Quinone Disulfonimides
- [129] Autorenkollektiv  
„Organikum“, 18. ber. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, 365-371.
- [130] H. Dittmann  
Definiert monofunktionalisierte  $\beta$ -Cyclodextrinderivate – Synthese und Anwendung in der enantioselektiven HPLC“, Dissertation, Universität Hamburg **2000**.
- [131] J. March  
„Advanced Organic Chemistry“ 4th Ed. J. Wiley & Sons Inc., New York **1992**.
- [132] D.H. Hochmuth  
„Computersimulation dynamischer Phänomene in der enantioselektiven Gaschromatographie zur Ermittlung von Rotationsbarrieren atropisomerer Verbindungen“ Dissertation, Universität Hamburg **1997**.
- [133] R. Brička  
„Grundlagen der Physikalischen Chemie“, 5., ergänzte u. überarbeitete Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1965**.
- [134] Siehe einschlägige Lehrbücher der Organischen Chemie, Stichwort: „Basizität aromatischer Amine“.
- [135] M. Rüster  
„Synthese und elektrophoretische Trennung geladener atropisomerer Biphenyle“, Diplomarbeit, Universität Hamburg **1996**.

- [136] C. Wolf  
„Synthese, Enantiomerentrennung und Untersuchung der konfigurativen Stabilität axial-chiraler Biphenyle“, Dissertation, Universität Hamburg **1995**.
- [137] a) I. Pischel, M. Nieger, A. Archut, F. Vögtle  
*Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10043-10052.  
Chiral Dithia[n]paracyclophanes – Synthesis, Crystal Structure, and Chiroptical Properties
- b) S. Grimme, I. Pischel, S. Lauffenberg, F. Vögtle  
*Chirality*, **1998**, *10*, 147-153.  
Synthesis, Structure, and Chiroptical Properties of First 4-Oxa[7]Paracyclophane
- [138] E. Weber, W. Wieder, F. Vögtle  
*Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1002-1010.  
Konsequenzen beim Ersatz von CH<sub>2</sub> durch Heteroatome in Ringverbindungen
- [139] H. Hesse, H. Meier, B. Zeeh  
„Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie“ 4. überarbeitete Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart **1991**.
- [140] H. Stetter  
*Chem. Ber.* **1953**, *86*, 197-205.  
Ein neues Prinzip zur Darstellung höhergliedriger Ringsysteme, I. Mittel.: Ringschluß-Reaktionen bei Sulfonamiden des o-Phenylendiamins
- [141] D. Klamann, G. Hofbauer  
*Chem. Ber.* **1953**, *86*, 1246-1252.  
Reduktive Spaltungen von Sulfonamiden
- [142] H. Stetter, E.-E. Roos  
*Chem. Ber.* **1954**, *87*, 566-571.  
Eine Synthese makrocyclischer, stickstoffhaltiger Ringsysteme.
- [143] C. Weygand, G. Hilgetag  
„Organisch-Chemische Experimentierkunst“ 4. überarb. und vervollst. Auflage, J. Ambrosius Barth Verlag, Leipzig **1970**, 570-577.
- [144] Autorenkollektiv  
„Organikum“ 18., berichtigte Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin **1990**, 655.
- [145] H.H. Hodgson, D.E. Nicholson

*J. Chem. Soc.* **1941**, 143, 766-770.

Nitrous Acid as a Nitrating and Oxidising Agent. Part V. Reactions with the Four 3-Halogendimethylanilines.

[146] B.H. Nicolet, W.L. Ray

*J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 1801-1806.

Positive Halogens Attached to Carbon in the Aromatic Series. III. Derivatives of p-Phenylenediamine, p-Nitroaniline and Mesitylene

[147] L.F. Tietze, Th. Eicher

„Reaktionen und Synthesen“, 2. neubearbeitete Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1991**, 158.

[148] M.R. Pettit, J.C. Tatlow

*J. Chem. Soc.* **1951**, 3459-3464.

Synthesis of Certain Trifluoromethyldiphenyl Derivatives

[149] R.S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog

*Angew. Chem.* **1966**, 78, 413-447.

Spezifikation der molekularen Chiralität

## Danksagungen

Ich danke Herrn Dr. V. Sinnwell und seinem Team für die zuverlässige und schnelle Messung von NMR-Proben.

Ich bedanke mich bei unseren Laboranten Frau A. Meiners und Herrn M. Preuße für die stete Hilfsbereitschaft und die prompte Durchführung etlicher massenspektrometrischer Analysen.

Herrn Dr. G. Weseloh danke ich für die ausführliche Einführung in die Methodik der Kapillarelektrophorese und die Überlassung der umfangreichen Hintergrundliteratur, die den Ausgangspunkt der vorliegenden Dissertation markieren.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Förderung der vorliegenden Arbeit im Rahmen des DFG-Projektes „Dynamische Gaschromatographie und Kapillarelektrophorese“.

Ich danke Frau Cand. Chem. M. Khedmanti-Moghaddam für die im Rahmen ihres Schwerpunktpraktikums vorgenommenen synthetischen Arbeiten und kapillarelektrophoretischen Untersuchungen.

Herrn Dipl.-Chem. M. Rüter danke ich für die Überlassung des 2,2'-Diiodbenzidins.

Dem gesamten Arbeitskreis gilt mein Dank für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang den Herren Dr. N. Bülow, Dr. H. Dittmann, Dr. M. Pietsch, Dr. Y. Saritas, Dr. D.H. Hochmuth und Frau Dipl.-Chem. C. Paul für die vielen anregenden Fachdiskussionen und freundschaftlichen Gespräche, die mir den Laboralltag stets abwechslungsreich und ansprechend gestalteten.

Ein großer Dank gebührt Herrn Dipl.-Chem. O. Kranz für die gemeinschaftliche Zusammenarbeit über die Arbeitskreisgrenzen hinweg bei unserem Projekt zur Analytik der chlorierten Phenole.

Frau Prof. Dr. P. Mischnick danke ich für die Aufnahme in das Projekt „SBE- $\beta$ -Cyclodextrin Research“ sowie Frau Dr. N. Rogmann und den weiteren Mitarbeitern des AK Mischnick für die gute Zusammenarbeit.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei allen aktiven und ehemaligen Mitgliedern des AK Köster für die bereitwillige Stillung meines großen Bedarfs an Wasser, welches mir in deionisierter Form oder mit Kaffee aufgebrüht überlassen wurde.

Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Henrike für die Unterstützung und ihr wunderbares Verständnis während des Zusammenschreibens.

Bei meinen Eltern möchte ich mich für die liebevolle und tatkräftige Unterstützung während des Studiums und der Promotion bedanken.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

Name Klaus Peter Scharwächter

Geburtsdatum, Ort: 11. August 1967, Münster / Westfalen

Familienstand: ledig

## Schulbildung

---

Juni 1987 Abitur, Ludwig-Meyn-Schule, Gymnasium in Uetersen

## Wehrdienst

---

Oktober 1987 - Dezember 1988 Kellinghusen / Schleswig-Holstein

## Hochschulausbildung

---

Oktober 1989 - Oktober 1996 Studium der Chemie an der Universität Hamburg  
Diplom-Vorprüfung: 2. April 1992  
Diplom-Hauptprüfung: 17. November 1995

Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie bei Herrn Prof. Dr. W.A. König über das Thema:  
*„Synthese seitenketten-deuterierter 2,2'-Diisopropylbiphenyle und Untersuchung ihrer Rotationsbarrieren“*

11. Oktober 1996 Erhalt des Diploms

November 1996 Beginn der vorliegenden Dissertation

## Berufliche Tätigkeiten

---

02.01.1989 – 30.09.1989 Pharmaproduktion bei der Knoll Deutschland AG (BASF Pharma), Werk Uetersen

01.03.1993 – 30.06.1993 Studentische Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg

01.12.1996 – 30.11.1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Projekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft *„Dynamische Gaschromatographie und Kapillarelektrophorese“*

01.12.1998 – 31.05.1999 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Projekt *„SBE-Cyclodextrin Research“* für Pfizer Inc., UK