

**Synthese und Racematspaltung chiraler
9,9'-Spirobifluorene und 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene als
potenzielle Affinitätsmaterialien für Quarzmikrowaagen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Frau Diplom-Chemikerin

Caroline Stobe

aus Brühl

Bonn, 2015

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter	Prof. Dr. Arne Lützen
2. Gutachter	Prof. Dr. Sigurd Höger
Tag der Promotion:	13.05.2016
Erscheinungsjahr:	2017

Inhaltsangabe

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Synthese geeigneter Derivate des 9,9'-Spirobifluorens für die Anwendung als Affinitätsmaterialien in Quarzmikrowaagen untersucht. Dabei wurden zwei grundsätzliche Ansätze verfolgt: Zum einen wurden Bipyridin-Derivate des 9,9'-Spirobifluorens dargestellt, zum anderen Derivate des 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorens. Um auf lange Sicht eine ganze Reihe möglicher Zielstrukturen synthetisieren zu können, wurde die Synthese auf die Entwicklung eines geeigneten „Baukastens“ ausgelegt. Die Elemente dieses „Baukastens“ sollten sich prinzipiell alle untereinander durch Übergangsmetall katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen verknüpfen lassen. Dementsprechend stellt die Synthese der 9,9'-Spirobifluoren-, 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluoren- und Bipyridin-Derivate einen bedeutenden Bestandteil dieser Arbeit dar. Um die Möglichkeit einer chiralen Erkennung zu eröffnen, wurde auch eine Reihe chiraler Bausteine dargestellt. Die Racematspaltung dieser Verbindungen (Abbildung 0.1) mittels HPLC an chiralen stationären Phasen sowie die Aufklärung ihrer absoluten Konfiguration bildet somit einen weiteren Schwerpunkt der Arbeit.

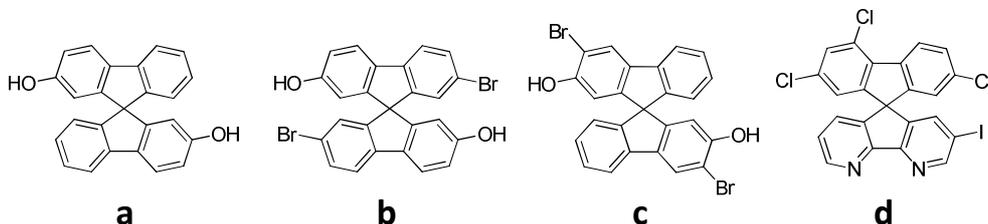


Abbildung 0.1: Verbindungen des „Baukastens“, die durch HPLC an CSPs enantiomerenrein erhalten werden konnten.

Das im Rahmen der Untersuchungen zur Enantiomertrennung dieser Verbindungen erworbene Know-how wurde im Folgenden auch für die Racematspaltung einer Reihe anderer Substanzen genutzt. Im Falle des Spiropentazyklus' e aus der Arbeitsgruppe *Waldvogel* sowie zweier monosubstituierter Tribenzotriquinacene von *Hopf et al.* (f und g in Abbildung 0.2) konnte erstmals die absolute Konfiguration der so erhaltenen reinen Enantiomere bestimmt werden.

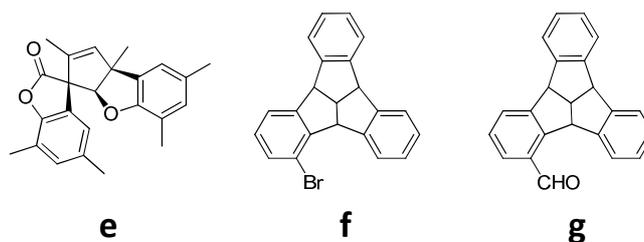


Abbildung 0.2: Spiropentazyklus aus der Arbeitsgruppe *Waldvogel* und zwei TBTQ-Derivate von *Hopf*, deren Racematspaltung etabliert und deren absolute Konfiguration anschließend bestimmt werden konnte.

Von den im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden schließlich sechs hinsichtlich ihrer Eignung als Affinitätsmaterialien untersucht:

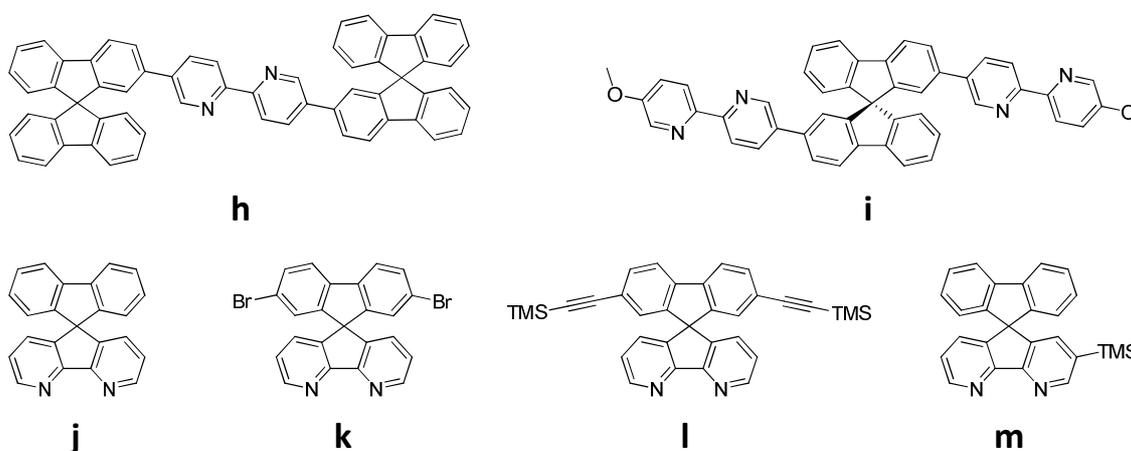


Abbildung 0.3: Im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Affinitätsmaterialien für QMBs.

Alle zeigen eine gute Affinität zu BTEX-Aromaten (Benzol, Toluol, Ethylbenzole, Xylol) und unter diesen auch eine gewisse Selektivität, die jedoch für eine Sensoranwendung leider nicht ausreichend ist. Insbesondere ein chirales Bipyridin-Derivat des 9,9'-Spirobifluorens **i** besitzt eine hohe Affinität zu Triacetontriperoxid (TATP), die mit dem bisher etablierten Sensor-Material durchaus vergleichbar ist. Allerdings ist es diesem hinsichtlich der Kreuzaffinitäten zu Störanalyten geringfügig unterlegen.

*„Our greatest weakness lies in giving up.
The most certain way to succeed is always
to try just one more time.”*

(Thomas Alva Edison)

Meiner Familie

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie die Leistung einer Einzelperson, sondern vielmehr ein gemeinsames Werk einer ganzen Reihe von Personen. Ich möchte mich an dieser Stelle deshalb bei den Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Mein Dank gilt zunächst *Prof. Dr. Arne Lützen* für das entgegengebrachte Vertrauen sowie die große Freiheit bei der Bearbeitung der interessanten Themenstellung dieser Dissertation.

Ich danke Herrn *Prof. Dr. Sigurd Höger* für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens sowie Herrn *Prof. Dr. Stefan Grimme* und Herrn *Prof. Dr. Rainer Manthey* für ihre Teilnahme an der Prüfungskommission.

Allen Mitarbeitern der NMR-Abteilung sowie der Massenspektrometrie danke ich besonders für die Vermessung zahlreicher Proben.

Herrn *Prof. Dr. Kari Rissanen* sowie seinem Mitarbeiter *M. Sc. Filip Topić* von der Universität Jyväskylä (Finnland) gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme im Herbst 2012, den wertvollen Einblick in die Kristallisation organischer Verbindungen sowie die Durchführung einiger Einkristallröntgenstrukturanalysen.

Auch bei Herrn *Dr. Gregor Schnakenburg* und Frau *Charlotte Rödde* möchte ich mich herzlich für die Röntgenstrukturanalyse meiner Verbindungen bedanken.

Herrn *Dr. Alexander Linke* sowie Frau *Dipl.-Chem. Isabella Pyka* aus dem Arbeitskreis von Herrn *Prof. Dr. Siegfried Waldvogel* danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit im Rahmen des *Enquete*-Projekts sowie die Vermessung der Affinitätssubstanzen.

Für die quantenmechanische Berechnung theoretischer CD- und NMR-Spektren danke ich ganz besonders Herrn *M. Sc. Christoph Bannwarth* aus der Arbeitsgruppe von Herrn *Prof. Dr. Stefan Grimme*.

Ein großer Dank gilt weiterhin Herrn *Andreas J. Schneider* vom HPLC-Pool der Universität Bonn für seine unermüdliche Unterstützung bei diversen HPLC-Trennungen sowie den regen Austausch beim „wissenschaftlichen Kaffeeklatsch“.

Allen ehemaligen und aktuellen Kollegen und Kolleginnen danke ich für die schönen Jahre im Arbeitskreis *Lützen* – für die stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft, für das gute Arbeitsklima und gesellige Runden inner- und außerhalb des Labors. Besonders hervorzuheben sind dabei meine Mit-Exilanten des „5. Stocks“ Frau *Dr. Lea Kuchler*, Herr *Dr. Georg Meyer-Eppler* und Herr *Dr. Andreas Osadnik* – bessere Laborkollegen hätte ich mir nicht wünschen können! Den „alten Hasen“ Herrn *Dr. Christoph Gütz*, Herrn *Dr. Christian Benkhäuser* und Herrn *Dipl.-Chem. Rainer Hovorka* möchte ich ebenfalls ganz besonders danken. Danke, dass ich mich immer auf euch verlassen konnte – ob im Labor oder im „Dungeon“ im Angesicht böser Drachen.

Herrn *Hannes Bock* danke ich für seine Unterstützung während unserer gemeinsamen Jahre.

Frau *Angelina L. Wimmers* danke ich für die vielen schöne Momente während und nach unserem Studium, für ihren Rat sowie ihre Unterstützung in allen Lebenslagen. Danke, dass ich deine Freundin sein darf.

Meiner Familie, ganz besonders meiner Mutter *Petra Stobe*, danke ich für nicht weniger als Liebe, Rückhalt und Vertrauen. Danke, dass ihr immer an mich glaubt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	X
Strukturformeln.....	XIII
1. Einleitung	1
2. Zielsetzung.....	12
3. Design der Affinitätsmaterialien	15
4. Enantiomertrennung mittels HPLC	18
4.1 HPLC – eine kurze Einführung und wichtige Kenngrößen	20
4.2 Darstellung und Racematspaltung von 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren.....	39
4.3 Darstellung und Racematspaltung von 2,2'-Dibrom-7,7'-dihydroxy-9,9'- spirobifluoren.....	41
4.4 Darstellung und Racematspaltung von 3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy-9,9'- spirobifluoren.....	48
4.5 Racematspaltung von (<i>rac</i>)-2,5,5',7,7',8b-Hexamethyl-3a,8b-dihydro-2'H- spiro[benzo[b]cyclopenta[d]furan-3,3'-benzofuran]-2'-on	49
4.6 Racematspaltung chiraler 1,2,3-Triazol-Derivate	52
4.7 Racematspaltung von 1,1'-Bis(1-hydroxyethyl)ferrocen.....	55
4.8 Racematspaltung und Bestimmung der Konfiguration zweier Tribenzotriquinacene	57
5. Bipyridin-Derivate des 9,9'-Spirobifluorens.....	66
5.1 Synthetische Vorüberlegungen.....	66
5.2 Darstellung von 5,5'-Di(9,9'-spirobifluoren-2-yl)-2,2'-bipyridin	68
5.3 Synthese von (<i>R</i>)-2,2'-Bis(5'-methoxy-2'-bipyridin-5-yl)-9,9'-spirobifluoren	74
5.4 Eigenschaften als Affinitätsmaterialien in QMBs	78
6. 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene	82
6.1 Synthetische Vorüberlegungen.....	82
6.2 Funktionalisierung im Biphenyl-Segment.....	83
6.3 Funktionalisierung am Bipyridin-Segment.....	85
7. Zusammenfassung und Ausblick	102

8. Experimenteller Teil.....	108
8.1 Allgemeine Angaben zur Analytik	108
8.2 Durchführung von Synthesen	111
8.3 Darstellung der Pyridine und Bipyridine	112
8.4 Darstellung der 9,9'-Spirobifluorene	124
8.5 Darstellung der 4,5-Diazafluoren-9-one	145
8.6 Darstellung der 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene	149
8.7 Daten zu den HPLC-Trennungen	167
8.8 Kristallographische Daten	169
9. Literaturverzeichnis	171

Abkürzungsverzeichnis

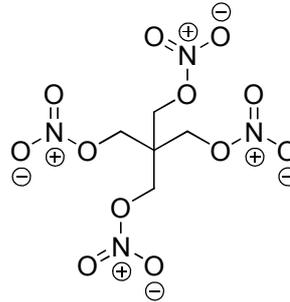
[Ni(PPh₃)₂Br₂]	Dibromidobis(triphenylphosphin)nickel(II)
[Pd(PPh₃)₄]	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
[Pd(P^tBu₃)₂]	Bis(tri- <i>tert</i> -butylphosphin)palladium(0)
[Pd₂(dba)₃·CH₃Cl]	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), Komplex mit Chloroform
[PdCl₂(dppf)]·CH₂Cl₂	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichloridopalladium(II), Komplex mit Dichlormethan
ABS	Antiblockiersystem
Ac	Acetyl-
ADF	Amsterdam Density Functional
Äq.	Äquivalent(e)
ATR-IR	Attenuated Total Reflection-Infrared (Spectroscopy)
BAW	Bulk Acoustic Wave
BTEX	Benzol, Toluol, Ethylbenzole, Xylol
Bu	Butyl-
CCC	Countercurrent Chromatography
CCD	Cambridge Crystallographic Database
CDR	Chiral Derivatizing Reagent, chirales Derivatisierungsreagenz
CHEMFET	Chemisch sensibler Feldeffekttransistor
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
COSY	Correlated Spectroscopy
CSP	Chirale stationäre Phase
CSR	Chirales Shift-Reagenz
Cy	Cyclohexan, Cyclohexyl-
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dcm	D, D-dicampholylmethanat
DEB	Diethylbenzol
DMG	Directed Metalation Group
DMSO	Dimethylsulfoxid
DoM	Directed <i>ortho</i> -Metalation
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DreM	Directed remote Metalation
ECD	Electronic Circular Dichroism
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure

EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrosprayionisation
ESP	Elektronisches Stabilitätsprogramm
Et	Ethyl-
facam	3-Trifluoracetyl-D-campher
GC	Gaschromatographie
GFC	Gelfiltrationschromatographie
GoF	Goodness of Fit
GPC	Gelpermeationschromatographie
HDC	Hydrodynamische Chromatographie
hfbc	3-Heptafluorbutyryl-D-campher
HFIP	Hexafluorisopropanol; 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HME	Homemade Explosives
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HPTLC	High Performance Thinlayer Chromatography
HTM	Hole Transport Material
IED	Improvised Explosive Device
IMS	Ionen-Mobilitäts-Spektrometrie
ISFET	Ionenselektiver Feldeffekttransistor
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LC	Liquid Chromatography
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LTMP	Lithiumtetramethylpiperidid
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
MFC	Mass Flow Controller
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>n</i>-Hep	<i>n</i> -Heptan
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy
PETN	Pentaerythryltetranitrat
PFC	Perfusionschromatographie
Ph	Phenyl-
Piv	Pivaloyl-

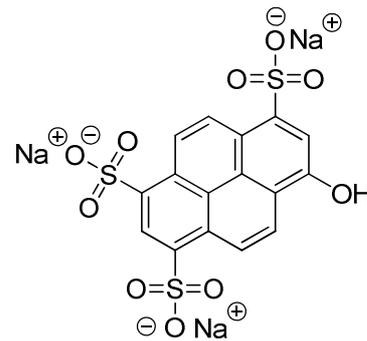
PPA	Polyphosphoric acid, Polyphosphorsäure
ppm	Parts per million
QCM	Quartz Crystal Microbalance
QMB	Quartz Microbalance
RT	Raumtemperatur
RP	Reversed Phase
SAW	Surface Acoustic Wave
SFC	Superkritische Fluidchromatographie
ssDSC	Solid-state Dye-sensitised Solar Cell
SMB	Simulated Moving Bed
sTD-DFT	Simplified Time-Dependent Density Functional Theory
TATP	Triacetontriperoxid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TBTQ	Tribenzotriquinacen
TD-DFT	Time-Dependent Density Functional Theory
TEA	Triethylamin
TEB	Triethylbenzol
THC	Tetrahydrocannabinol
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl-
TNT	Trinitrotoluol
Ts	Tosyl-, <i>para</i> -Toluolsulfonyl-
TSM	Thickness Shear Mode
USBV	Unkonventionelle Spreng- und Brandvorrichtung
UV	Ultraviolett
Vis	Visible
VCD	Vibrational Circular Dichroism
ZORA	Zeroth Order Regular Approximation

Strukturformeln

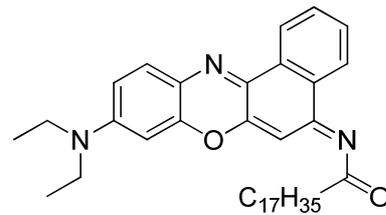
PETN (Pentaerythrityltetranitrat, 1,3-Bis(nitryloxy)-2,2-bis(nitryloxymethyl)propan



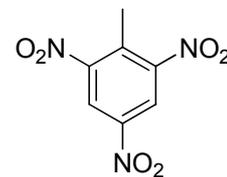
Pyranin



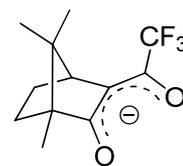
Selectophore™



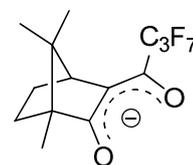
TNT (Trinitrotoluol, 2-Methyl-1,3,5-trinitrobenzen)



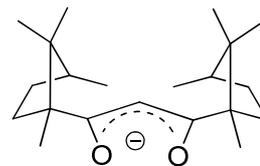
facam (3-Trifluoracetyl-D-campher)



hfbc (3-Heptafluorobutyryl-D-campher)



dcm (D, D-dicampholylmethanat)



1. Einleitung

Sensoren (von lat. *sentire*, „fühlen“) sind aus unserem modernen Leben nicht mehr wegzudenken. Obwohl wir sie häufig nicht wahrnehmen, befinden sich in unserer nächsten Umgebung oftmals hunderte Sensoren. In Haushaltsgeräten wie Wasch- und Spülmaschinen ermitteln sie neben Temperatur, Verschmutzungsgrad und Durchflussmenge des Wassers auch Beladungsmenge und Unwucht der Maschine. Beschleunigungs- und Gyrosensoren zur Bestimmung der eigenen Position oder Bewegung gehören heute zum Standard in fast jedem Smartphone. Ähnliche Sensoren sollen in Controllern von Spielkonsolen ein möglichst realitätsnahes Spielerlebnis ermöglichen oder bestimmen beispielsweise, ob ein Laptop vom Tisch fällt, so dass die Festplatte geschützt werden kann. Moderne Automobile sind durch den Einsatz zahlreicher Sensoren nicht nur komfortabler, sondern auch treibstoffsparender und verkehrssicherer geworden (eine kurze Übersicht hierzu bietet Abbildung 1).

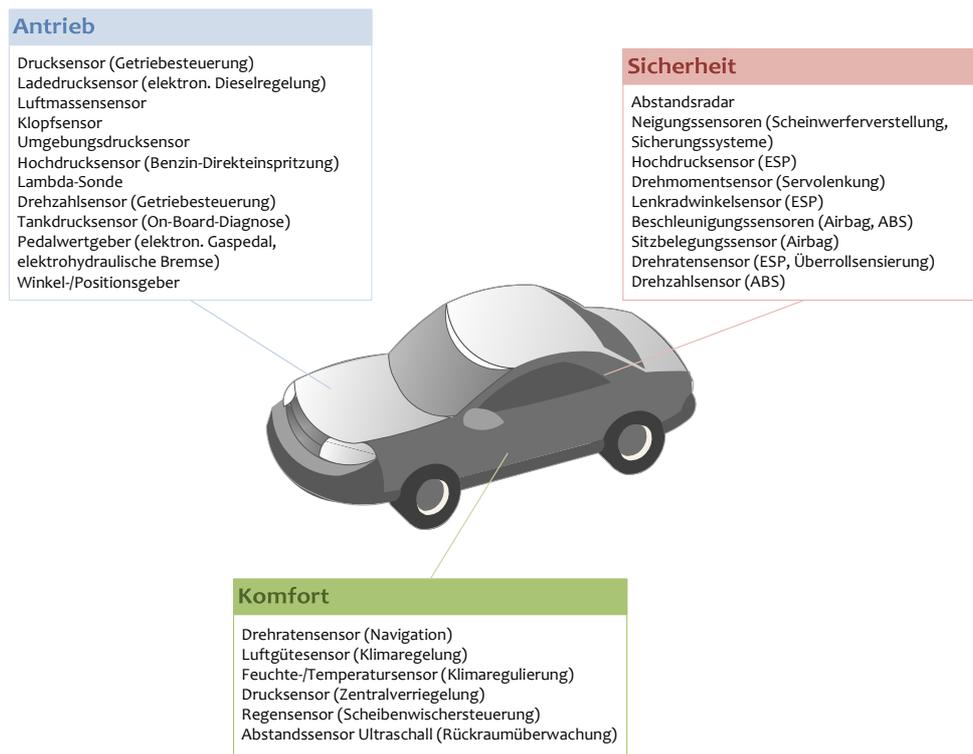


Abbildung 1: Einige Sensoren und ihre Anwendungsbereiche im Automobil.^[1]

Neben diesen eher alltäglichen Anwendungsbereichen besitzen Sensoren eine große Bedeutung in der Automatisierungstechnik, der Prozess- und der Qualitätskontrolle. Eines der wichtigsten Anwendungsgebiete von Sensoren war darüber hinaus schon immer die Sicherheitstechnik.

So zahlreich die Einsatzbereiche von Sensoren sind – das zugrunde liegende Wirkprinzip ist stets dasselbe: Ein Sensor dient zur qualitativen und/oder quantitativen Erfassung einer physikalischen, biologischen, medizinischen oder chemischen Größe. Dabei wandelt die so genannte Sensoreinheit die zu messende Größe in eine quantifizierbare, meist elektrische um. Diese einfachste Art eines Sensors wird als Elementarsensor bezeichnet. An die Sensoreinheit angeschlossen ist in der Regel eine Auswerteelektronik, welche je nach geforderter Funktionalität des Sensors lediglich aus einer Signalaufbereitung oder einer zusätzlichen Signalverarbeitung bestehen kann. Die Signalaufbereitung kann dabei z.B. Verstärkung, Filterung, Linearisierung oder Normierung der durch den Elementarsensor generierten, elektrischen Größe umfassen (integrierter Sensor). Im Falle eines intelligenten Sensors erfolgt eine (häufig rechnergesteuerte) Auswertung dieses aufbereiteten Signals. Auf dieser Ebene – der Signalverarbeitung – wird im Grunde ebenfalls eine elektrische Ausgangsgröße generiert. Oftmals handelt es sich dabei bereits um eine digitale Größe, die als Steuerinformation für das durch den Sensor überwachte System dient. Früher wurde eine Kombination aus Sensoreinheit und Auswerteelektronik als Sensorsystem bezeichnet. Da heutzutage Sensoreinheit und signalverarbeitende Elektronik häufig auf einem einzigen Halbleiterchip integriert sind, findet kaum mehr eine Unterscheidung zwischen Sensorsystem und Sensor statt (Abbildung 2).^[2]

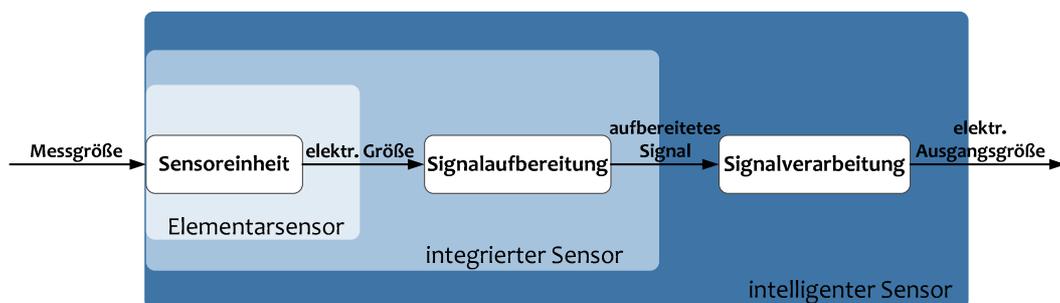


Abbildung 2: Schematisches Wirkprinzip eines Sensors.^[2]

Aufgrund der Vielzahl an Sensoren und Anwendungsmöglichkeiten fällt eine Kategorisierung der Sensortypen nicht leicht. Häufig wird eine Einteilung entweder nach der Messgröße (z.B. Temperatur, Druck, Viskosität) oder dem Messprinzip (z.B. kapazitiv, optisch, piezoelektronisch) vorgenommen. Eine detaillierte Auflistung der möglichen Messgrößen und –prinzipien würde hier zu weit führen. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass der *AMA Fachverband für Sensorik und Messtechnik e.V.* auf seiner Internetpräsenz einen umfangreichen Überblick zu diesem Thema bietet.^[3]

Eine besondere Stellung innerhalb der Sensortechnik nehmen chemische Sensoren ein. Die *International Union Of Pure And Applied Chemistry* (IUPAC) definiert einen chemischen Sensor wie folgt:

„A chemical sensor is a device that transforms chemical information, ranging from the concentration of a specific sample component to total composition analysis, into an analytically useful signal. The chemical information, mentioned above, may originate from a chemical reaction of the analyte or from a physical property of the system investigated.“^[4]

Gemäß dieser recht allgemeinen Definition liefert ein chemischer Sensor also ein Signal in Abhängigkeit von der Konzentration eines (oder mehrerer) Analyten. Abbildung 3 zeigt den schematischen Aufbau eines chemischen Sensors. Dieser besteht stets aus zwei grundlegenden Untereinheiten: Einem Rezeptor und einem Messwandler (in der Literatur häufig auch engl. *transducer*). Der Rezeptor wechselwirkt mit dem Analyten und wandelt diese chemische Information in eine Energie um, welche vom Messwandler gemessen wird. Der Messwandler transformiert diese Energie in ein analytisches Signal. Wichtig zu erwähnen ist hier, dass der Wandler allein keinerlei Selektivität besitzt – die eigentliche Erkennung des Analyten findet auf der Ebene des Rezeptors statt.^[4] Im Falle einiger spezieller chemischer Sensoren fungiert allerdings ein und dasselbe Bauelement sowohl als Erkennungseinheit als auch als Messwandler. Als Beispiel hierfür seien Gassensoren auf der Basis von Metalloxid-Halbleitern genannt, deren Leitfähigkeit sich ändert, wenn sie in Kontakt mit bestimmten Gasen treten.^[5]

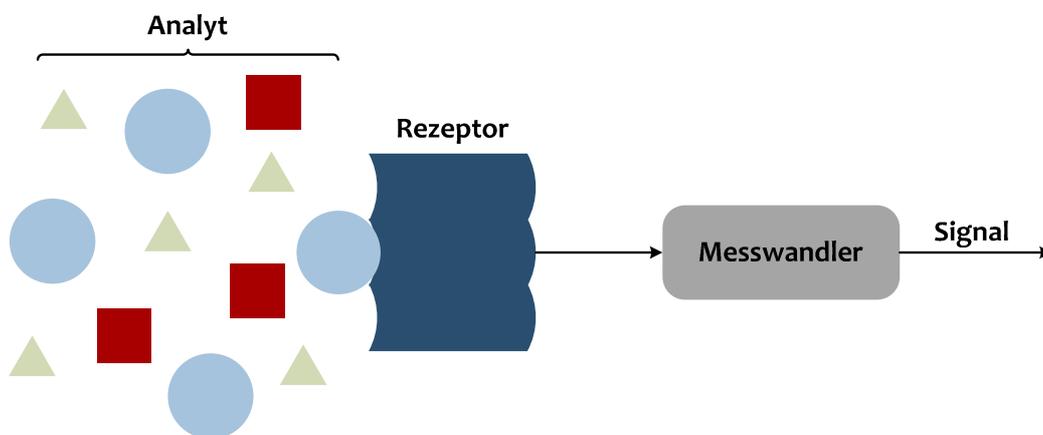


Abbildung 3: Schematischer Aufbau eines chemischen Sensors.

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, welche Art Reaktion an der Grenzfläche des Rezeptors stattfinden kann. Tabelle 1 veranschaulicht die häufigsten Reaktionstypen anhand konkreter Beispiele:

Tabelle 1: Chemische Reaktionen an der Grenzfläche Rezeptor / Analyt – einige Beispiele.

Chemische Reaktion	Beispiel	Sensor
Adsorption	$O_{2,gas} + SnO_2 = [O_{2,ads.} SnO_2]$	Taguchi-Sensoren ^[5]
Verteilung	$H_3O_{aq}^+ + Selectophore_{Membran}^{TM} = [Selectophore^{TM}H]_{Membran}^+ + H_2O_{aq.}$	Ionenselektive Feldeffekt-Transistoren (ISFET) ^[5-6]
Säure/Base	$Pyranin + H_3O^+ = [PyraninH]^+ + H_2O$	pH-Optrode (pH-Messung) ^[7]
Ausfällung	$Ag_{aq}^+ + Cl_{aq}^- = AgCl \downarrow$	Detektion von Chloridionen ^[8]
Ionentausch	$SiO^-Na^+ + H_3O^+ = SiO^-H_3O^+ + Na_{aq}^+$	Glaselektrode (pH-Messung)
Redoxreaktion	$O_2 + 4 e^- = 2 O^{2-}$	Lambdasonde (O ₂ -Messung) ^[5]

Chemische Sensoren werden allerdings häufig nicht nach der Art der Reaktion an der Grenzfläche Rezeptor / Analyt eingeteilt. In der Regel erfolgt ihre Kategorisierung nach dem Arbeitsprinzip des Messwandlers – also nach der sich ändernden physikalischen Größe. Daraus ergeben sich die in Abbildung 4 gezeigten grundsätzlichen Klassen der chemischen Sensoren.^[4]

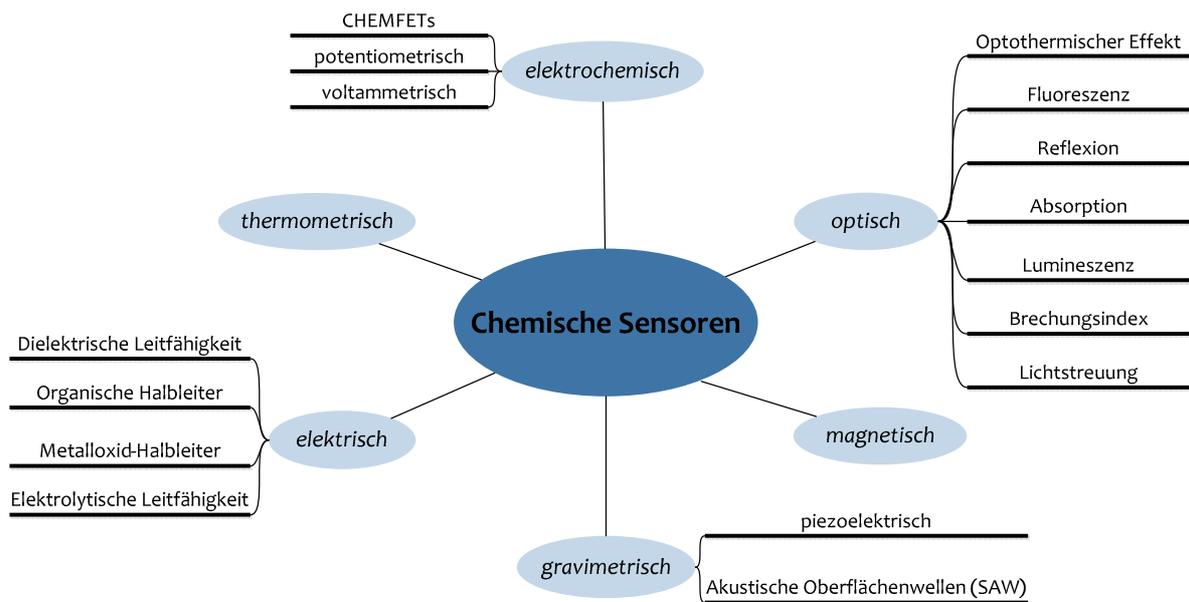


Abbildung 4: Chemische Sensoren - Kategorien gemäß des Arbeitsprinzips des Wandlers.

Eine Sensorklasse, welche in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung war und ist, beruht auf dem piezoelektrischen Effekt – die so genannte Quarzmikrowaage (engl. *Quartz Microbalances*, QMB).^[9] Synonym in der Literatur werden auch die Bezeichnungen *Quartz Crystal Microbalance* (QCM), *Bulk Acoustic Wave Resonator* (BAW-Sensor) oder *Thickness Shear Mode Resonator* (TSM-Resonator) verwendet.

Der piezoelektrische Effekt wurde bereits im 19. Jahrhundert von *Jacques* und *Pierre Curie* entdeckt. Sie fanden heraus, dass sich auf der Oberfläche bestimmter Kristalle elektrische Ladungen bilden, wenn diese (elastisch) mechanisch verformt werden (Abbildung 5). Das dabei entstehende elektrische Feld kann durch Aufbringen von Elektroden auf die Kristalloberfläche in Form einer Spannung abgegriffen werden. Umgekehrt kann bei einem piezoelektrischen Festkörper durch Anlegen einer Spannung eine Verformung induziert werden. Handelt es sich dabei um eine Wechselspannung, führt der piezoelektrische Körper eine mechanische Schwingung aus.

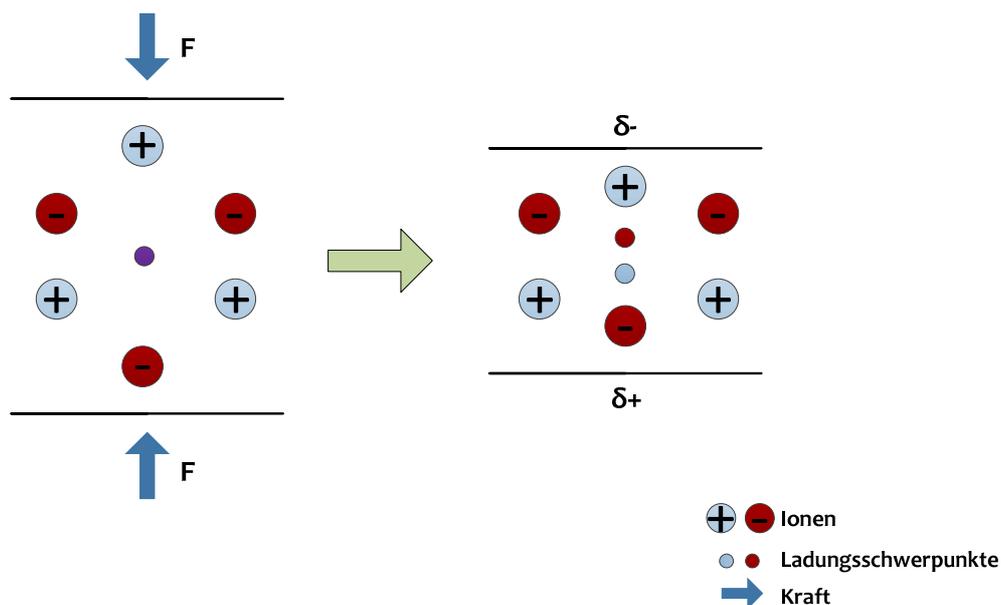


Abbildung 5: Schematische Darstellung des piezoelektrischen Effekts am Beispiel der α -Quarz-Elementarzelle. Durch Krafteinwirkung auf die Kristalloberfläche werden die Ladungsschwerpunkte verschoben, es resultiert eine makroskopische Polarisierung.

Piezoelektrizität tritt nur in Kristallklassen ohne Inversionszentrum auf. Darüber hinaus zeigt auch die kubische Kristallklasse 432 aufgrund ihrer inneren Symmetrie kein piezoelektrisches Verhalten. Demzufolge tritt der piezoelektrische Effekt nur in 20 Kristallklassen auf.^[10]

Eines der technisch bedeutsamsten Piezoelektrika ist der α -Quarz („Tiefquarz“). α -Quarz ist bis 573 °C bei Atmosphärendruck die thermodynamisch stabile Form des Siliziumdioxids SiO_2 und kristallisiert in der Raumgruppe $P3_221$. Seine Struktur besteht aus einem Netzwerk von eckenverknüpften SiO_4 -Tetraedern. Diese bilden Spiralen, die in einem Kristall entweder alle rechts- oder linkshändig gewunden sind. Die Schwingungseigenschaften eines Quarzes hängen maßgeblich von der Güte des Kristalls ab. In der Technik werden daher heute fast ausschließlich synthetische Quarze eingesetzt, die industriell durch Hydrothermalsynthese hergestellt werden.^[11] Für die meisten Anwendungen werden aus den so erhaltenen Quarzkristallen dünne Quarz-Wafer geschnitten. Abhängig von der Schnittrichtung eines Quarz-Wafers aus dem Rohkristall können vier unterschiedliche Schwingungsformen angeregt werden: Biege-, Dehnungs-, Flächenscherungs- und Dickenscherschwingung.

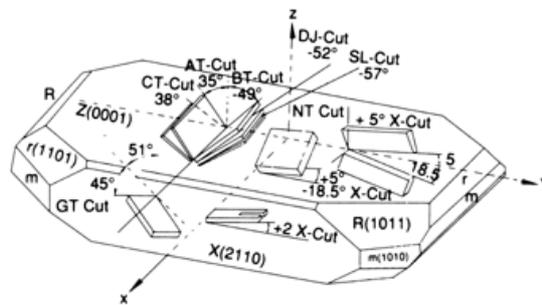


Abbildung 6: Gängige Quarzschnitte in Bezug zu den Kristallachsen, © auris-GmbH.^[12]

Die Schnittebene bestimmt zudem Bereich und Temperaturabhängigkeit der Resonanzfrequenz des Quarz-Wafers. Einer der am häufigsten verwendeten Quarzschnitte ist der so genannte AT-Schnitt (Dickenscherschwinger), da die Frequenz seiner Schwingung nur eine sehr geringe Temperaturabhängigkeit besitzt und somit fast ausschließlich von der Masse des Kristalls abhängt. Die Schwingungsfrequenz eines solchen Quarzes wird durch die *Sauerbrey*-Gleichung beschrieben:

$$\Delta f = f_0^2 \frac{-\Delta m}{A \sqrt{\rho_Q \cdot \mu_Q}} \quad \text{Gl. (1)}$$

- mit f_0 : Resonanzfrequenz des Kristalls / s^{-1}
 m : Gesamtmasse / g
 A : aktive Fläche des Kristalls / cm^2
 ρ_Q : Dichte des Quarzes / g cm^{-3}
 μ_Q : Schermodul des Quarzes / $\text{g cm}^{-2} \text{s}^{-2}$

Für einen Quarz mit einer gegebenen aktiven Fläche A ist die Schwingungsfrequenz demnach direkt seiner Masse proportional. Dabei erzeugen bereits kleine Masseänderungen – z. B. durch die Adsorption eines Analyten – eine signifikante Änderung der Frequenz: Bei einem Quarz mit einer Resonanzfrequenz von $f_0 = 10$ MHz würde bereits eine Änderung von 10 ng/cm^2 eine Frequenzverschiebung von 2.3 Hz bewirken. Frequenzänderungen in dieser Größenordnung können mit heutiger Messtechnik sehr einfach und genau bestimmt werden.^[5] Nicht zuletzt deshalb haben Sensoren auf der Basis von Schwingquarzen in den letzten Jahren zahlreiche Anwendungen gefunden. Wichtig aber ist: Die Oberfläche des Schwingquarzes besitzt selbst keine Selektivität bezüglich eines oder mehrerer Analyten. Somit stellt die Quarzmikrowaage – bestehend aus einem Schwingquarz und der zugehörigen Elektronik zur Anregung sowie Messung der Frequenz – als solche noch keinen chemischen Sensor dar, sondern lediglich einen Wandler. Um den Einsatz als chemischen Sensor zu ermöglichen, muss die Waage mit einem geeigneten Rezeptor kombiniert werden. Dies lässt sich realisieren, indem der Schwingquarz mit einem geeigneten Affinitätsmaterial beschichtet wird, welches die Selektivität für den jeweils gewünschten Analyten besitzt (Abbildung 7).

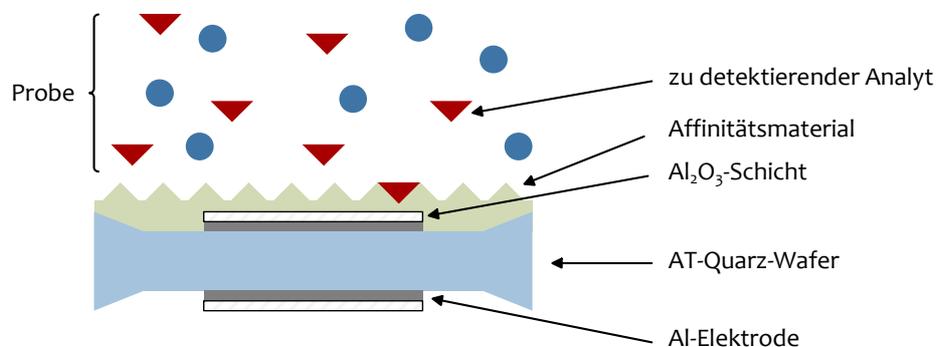


Abbildung 7: Prinzipieller Aufbau eines chemischen Sensors auf Basis einer QMB.

Im Jahr 2010 konnte die Arbeitsgruppe von *S. R. Waldvogel* den Prototypen eines Sensors auf Basis einer QMB vorstellen, welcher mit sehr hoher Empfindlichkeit einen besonderen Analyten detektiert: Triacetontriperoxid (TATP, **2**).^[9] TATP (auch bekannt als APEX) ist ein hochexplosiver Sprengstoff, der seit den 1980er Jahren bei zahlreichen Bombenattentaten zum Einsatz kam. Besonders in den Fokus der Öffentlichkeit geriet TATP nach den verheerenden Anschlägen in London im Jahr 2005, bei denen über 700 Menschen verletzt und 56 Menschen getötet wurden.

Nach wie vor wird TATP von Terroristen sehr häufig für den Bau so genannter *unkonventioneller Spreng- und Brandvorrichtungen* (USBV, engl. *Improvised Explosive Device*, IED) verwendet. Die Gründe hierfür liegen zum einen in seinen physikalischen Eigenschaften und zum anderen in seiner leichten Herstellung: TATP besitzt eine mit Trinitrotoluol (TNT) vergleichbare Sprengkraft, benötigt aber im Gegensatz zu diesem keinen Initialzündler, da seine Empfindlichkeit gegenüber Schlag, Reibung und Druck sogar noch größer ist als die des kommerziell genutzten Initialsprengstoffs PETN (Pentaerythrityltetranitrat). Dabei kann es relativ leicht durch die Einwirkung von Wasserstoffperoxid auf Aceton in Anwesenheit katalytischer Mengen *Brønsted*-Säure dargestellt werden (Abbildung 8). Da zudem beide Edukte – wenn auch in verdünnter Form – in diversen Haushaltsprodukten enthalten und somit frei verkäuflich sind, zählt TATP heute in Terroristenkreisen zu den populärsten so genannten *Homemade Explosives* (HME).^[13]

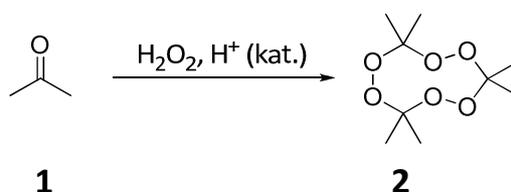


Abbildung 8: Darstellung von TATP.

Aufgrund dieser Tatsache war und ist die Entwicklung geeigneter Detektionsmethoden für TATP in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Forschung. So unterschiedlich die diversen Ansätze hierbei sind, so besitzen sie zumeist mindestens einen der folgenden Nachteile: Eine ganze Reihe an Detektionsmethoden weist nicht TATP direkt nach, sondern sein Hydrolyseprodukt Wasserstoffperoxid. Dies kann zum einen ganz offensichtlich zu falsch positiven Nachweisen führen, da Wasserstoffperoxid ein gebräuchliches Bleichmittel ist. Zum anderen erfordern diese Nachweismethoden eine recht zeitaufwendige Probenpräparation, bei der in der Regel TATP in gelöster Form benötigt wird. Eine Online-Detektion des Gefahrstoffes an Ort und Stelle ist damit nicht möglich. Methoden, die diese Problematik zu umgehen versuchen, sind z.B. die laserbasierte IR-Spektroskopie, die Ionen-Mobilitätsspektrometrie (IMS) und die Time-Of-Flight-Massenspektrometrie. Zwar wird die IMS an einigen Flughäfen zur Kontrolle von Gepäckstücken verwendet. Doch ist sie apparativ aufwendig – somit also ebenfalls für eine Online-Detektion ungeeignet – und zudem sehr kostenintensiv.^[14] In der Praxis werden daher heute immer noch vor allem speziell ausgebildete Spürhunde eingesetzt, um Sprengstoffe wie TATP zuverlässig und zeitnah zu

detektieren. Zu diesem Zweck müssen sich jedoch sowohl der Diensthund als auch sein Hundeführer einer mehrjährigen, anspruchsvollen Ausbildung unterziehen. Darüber hinaus hängt die Einsatzzeit eines Spürhundes stark vom Terrain ab, das er untersuchen soll. Selbst unter idealen Bedingungen beträgt die maximale Einsatzdauer 20 Minuten, gefolgt von einer Pause von mindestens 40 Minuten. Das Gespann aus Spürhund, Hundeführer und einer speziellen Begleitperson kann insgesamt maximal acht Stunden täglich für die Suche nach Sprengmitteln eingesetzt werden. In Kriegsregionen wird die ohnehin anspruchsvolle Aufgabe des Hundes zudem durch ständig vorhandene Spuren von Kampfstoffen noch zusätzlich erschwert, so dass sich die Einsatzzeiten dramatisch verkürzen können.^[15] Aus diesem Grund besteht nach wie vor ein großes Forschungsinteresse an einer instrumentellen Methode, die einen geeigneten Ersatz für die Verwendung von Spürhunden darstellt.

Der Ansatz der Arbeitsgruppe *Waldvogel* macht sich zu Nutze, dass TATP – obwohl es bei Raumtemperatur ein Feststoff ist – einen hohen Dampfdruck von ca. 7 Pa besitzt, was einer Gasphasenkonzentration von 70 ppm entspricht.^[16] Typische USBV enthalten etwa 0.5 bis 10 kg TATP verpackt in Plastiktüten.^[13b] Da TATP relativ unpolar ist, diffundiert es leicht durch derartige Verpackungen und kann somit theoretisch in der Umgebungsluft von USBV nachgewiesen werden. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, dass diese Umgebungsluft neben den TATP-Spuren vor allem Stickstoff, Sauerstoff und Wasser enthält. Der Prototyp des Sensors besteht daher nicht aus einer einzelnen QMB, sondern aus einem Array von drei Quarzmikrowaagen. Jeder dieser drei Quarze ist mit einem anderen Affinitätsmaterial beschichtet, welches jeweils eine ganz unterschiedliche Wechselwirkung mit einer Reihe von Analyten besitzt. Neben Wasser liegt das Augenmerk vor allem auf den Störanalyten Aceton und Wasserstoffperoxid – schließlich soll ein geeigneter Sensor den Explosivstoff zuverlässig von seinen Edukten unterscheiden können.

Bei den Affinitätssubstanzen des Prototyps handelt es sich zum einen um Td-G4-Ph **3** – ein Dendrimer der vierten Generation, welches im Jahr 2005 von der Arbeitsgruppe *Müllen* vorgestellt wurde (Abbildung 9).^[17]

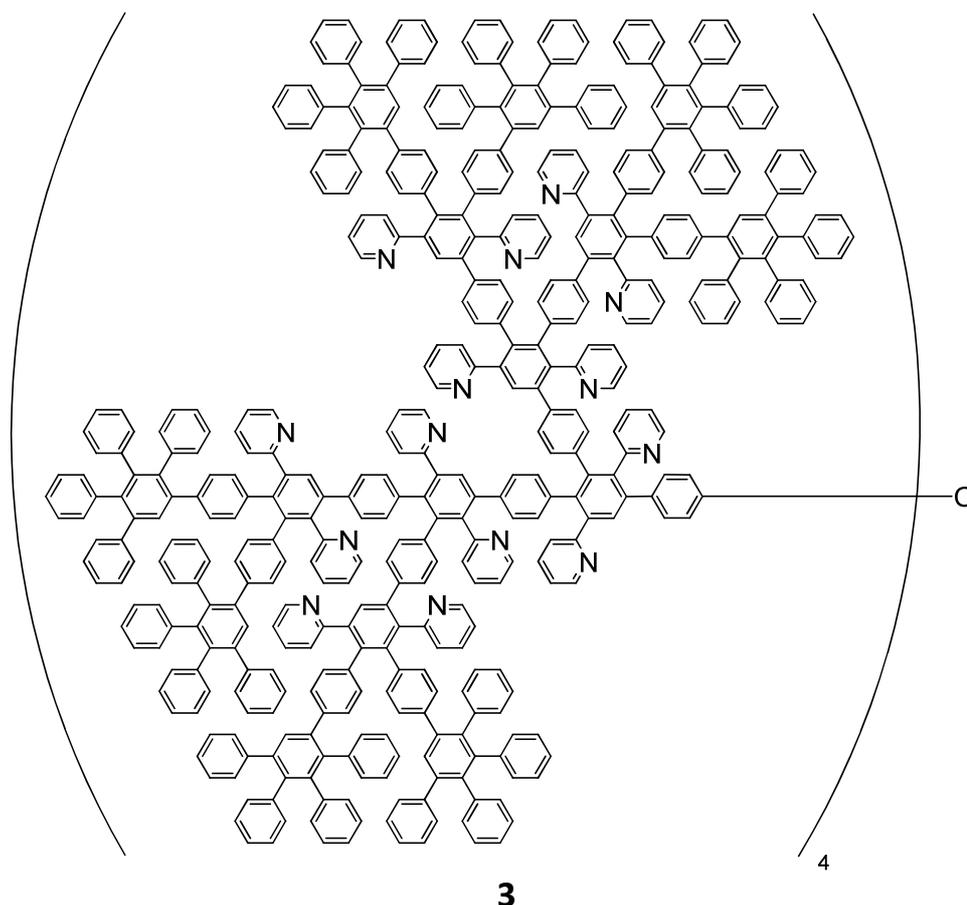


Abbildung 9: Td-G4-Ph – ein Dendrimer der vierten Generation von *Müllen et al.*^[17]

Es besitzt von den drei Materialien die höchste Affinität für TATP (8.91 Hz/ppm), zeigt aber auch eine deutliche Affinität zu Bis-*tert*-butylperoxid sowie zu Aceton. Die zweite Quarzbeschichtung Natriumcholat **4**, das kommerziell erhältliche Natriumsalz der Cholsäure, stellt daher eine sinnvolle Ergänzung dar (Abbildung 10). Es besitzt eine sehr hohe Affinität zu Wasserstoffperoxid und Wasser. Hingegen bindet Aceton an diesen Rezeptor fast gar nicht. Darüber hinaus findet das perallylierte γ -Cyclodextrin **5** Anwendung. Im Gegensatz zu den beiden anderen Affinitätsmaterialien bindet es Wasser so gut wie gar nicht. Durch Kombination und computergestützte Auswertung der charakteristischen Frequenzänderungen aller drei Quarze für die entsprechenden Analyten kann somit eine eindeutige Unterscheidung getroffen und TATP zuverlässig detektiert werden.

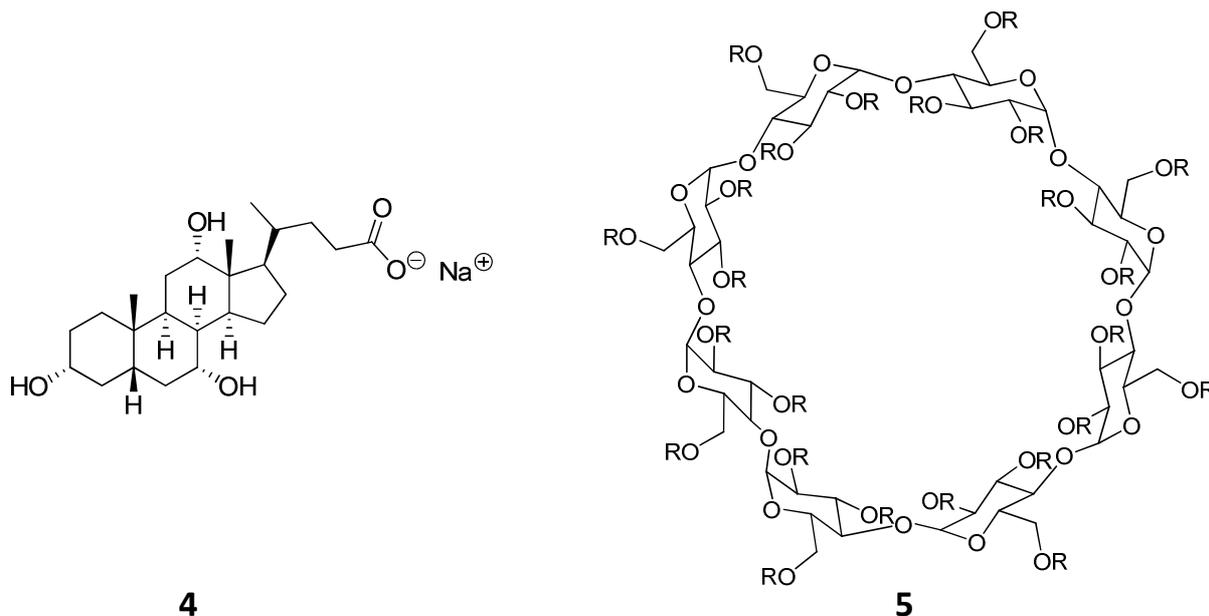


Abbildung 10: Zwei der Affinitätsmaterialien für die Detektion von TATP.
 Links: Natriumcholat 4. Rechts: Perallyl- γ -cyclodextrin 5. R = Allyl.

Abbildung 11 zeigt den Prototypen des so realisierten Handheld-Sensors: Dieser enthält neben dem eigentlichen Sensorarray sowie der zugehörigen Elektronik einen kleinen Ventilator, der die zu untersuchende Umgebungsluft mit einer Geschwindigkeit von 1.8 L/s einsaugt.^[9i] Die Realisierung eines solchen Prototyps verdeutlicht das große Potenzial der QMB-Technik.

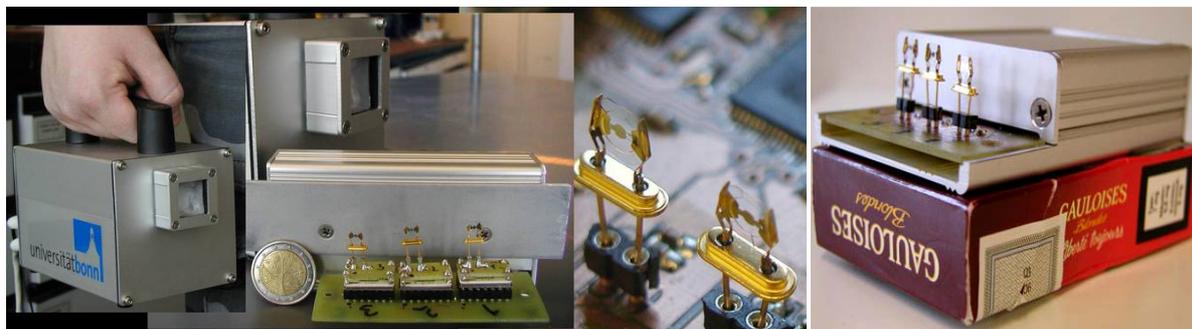


Abbildung 11: Prototyp des TATP-Sensors von Waldvogel et al. Links: Handheld-Ausführung des Sensors.
 Mitte: Das Array aus drei QMB. Rechts: QMB-Array zur Veranschaulichung seiner Größe auf einer Zigarettenschachtel,
 © S. R. Waldvogel.

2. Zielsetzung

Der von *Waldvogel et al.* vorgestellte TATP-Sensor zeigt, dass die QMB-Technik einen vielversprechenden Ansatz für die Entwicklung von Sensorsystemen darstellt. Entscheidend für den erfolgreichen Einsatz als Sensor ist die Beschichtung der verwendeten Quarze mit einem geeigneten Affinitätsmaterial, welches den oder die gewünschten Analyten erkennen kann. Um neben TATP in Zukunft weitere Analyten detektieren zu können, ist die Identifizierung neuer Affinitätsmaterialien unerlässlich. Um zu verstehen, auf welche Weise sich geeignete Materialien für eine Anwendung auf QMBs identifizieren lassen, ist es notwendig, sich mit der Wechselwirkung zwischen Sensormaterial und Analyt zu befassen. Voraussetzung für die gewünschte Selektivität ist ein *molekularer Erkennungsprozess* – also die Unterscheidung eines *Wirt*-Moleküls (dem Affinitätsmaterial) zwischen verschiedenen potenziellen *Gast*-Molekülen (dem Analyten) durch Bildung eines *Wirt-Gast-Komplexes*. Entscheidend hierbei ist: Die Bildung dieses Komplexes soll zwar selektiv, aber auch reversibel erfolgen – anderenfalls wäre die Rezeptor-Schicht auf der QMB nach einiger Zeit mit dem Analyten gesättigt und der Sensor somit nicht weiter zu verwenden. Um einen langfristigen Einsatz des Sensors zu gewährleisten, beruht die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes somit auf reversiblen, nicht-kovalenten, den so genannten *supramolekularen* Wechselwirkungen.

Tabelle 2: Typische supramolekulare Wechselwirkungen.^[18]

Supramolekulare Wechselwirkung	Bindungsenergie / kJ mol ⁻¹
Ion-Ion	100-350
<i>van der Waals</i>	< 5
Closed-shell Metall-Metall	5-60
Ion-Dipol	50-200
Dipol-Dipol	5-50
Koordinative Bindung	100-300
Wasserstoffbrücken	4-120
Halogenbindungen	10-50
π - π	2-50
Kation- π und Anion- π	5-80

Tabelle 2 fasst die wichtigsten dieser nicht-kovalenten Wechselwirkungen sowie die durchschnittlich durch sie erreichten Bindungsenergien zusammen. In einem supramolekularen System bewirkt sehr häufig nicht eine einzelne dieser Wechselwirkung die Erkennung des Gastes durch den Wirt. Da es sich bei supramolekularen um vergleichsweise schwache Wechselwirkungen handelt, werden für die Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes vielmehr mehrere dieser Wechselwirkungen benötigt. Für die Untersuchung eines solchen Systems bedeutet dies:

„When considering a supramolecular system it is vital to consider the interplay of all these interactions and effects relating both to the host and guest as well as their surroundings (e.g. solvation, ion pairing, crystal lattice, gas phase etc.).“ (J. W. Steed und J. L. Atwood)^[19]

Steed und Atwood weisen in diesem Zitat auf einen weiteren wichtigen Aspekt der molekularen Erkennung hin – ihre Abhängigkeit von der Umgebung von Wirt und Gast. Insbesondere die An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels besitzt einen bedeutenden Einfluss auf die Stabilität eines Wirt-Gast-Komplexes. Dabei kann das Lösungsmittel zum einen destabilisierend wirken, indem seine Wechselwirkungen mit dem Wirt und/oder dem Gast (Solvathülle) mit denen zwischen Wirt und Gast konkurrieren. Demgegenüber kann insbesondere die Verwendung von polaren Lösungsmitteln zur Stabilisierung eines Wirt-Gast-Komplexes führen, da unpolare Gäste im unpolaren Inneren eines Wirtes besser stabilisiert werden als im polaren Solvens (*hydrophober Effekt*). Darüber hinaus lässt sich in einigen Fällen eine Stabilisierung beobachten, die im Wesentlichen entropischer Natur ist: Lösungsmittelmoleküle im Inneren der Kavität eines Wirtes werden durch den Gast „verdrängt“, die Teilchenzahl im Solvens erhöht sich.^[18-19] Ebenso wie in allen anderen chemischen Gas-Sensoren, werden die Affinitätsmaterialien für QMBs als Feststoff eingesetzt; die Analyten sind gasförmig – ein Lösungsmittel fehlt also völlig. Entsprechend lassen sich die Ergebnisse zu Erkennungseigenschaften eines Wirtes in Lösung, für die mittlerweile zahlreiche Untersuchungsmethoden existieren,^[19-20] nicht auf einen entsprechenden QMB-Sensor übertragen. Ebenso lassen sich Studien zur molekularen Erkennung in der Gas-Phase, für die sich die Massenspektrometrie als geeignete Methode erwiesen hat,^[20-21] nur bedingt auf derartige Gas-Sensoren übertragen. Zwar liegt der potenzielle Gast als gasförmiger Stoff vor, doch soll er in Wechselwirkung mit dem festen Wirt treten. *Grate* und *Abraham* zeigten 1996, dass ein Affinitätsmaterial nicht automatisch

eine geeignete Selektivität bzgl. eines bestimmten Analyten zeigt, nur weil die Verbindung eine entsprechende Kavität besitzt: Sie verglichen die Selektivitätsprofile von QMBs, die mit Cavitanden und Cyclodextrinen beschichtet waren, mit denen, die eine einfache Polymer-Beschichtung besaßen. Alle QMBs zeigten eine ähnliche Selektivität bzgl. der meisten untersuchten Analyten. Die Wechselwirkung der Analyten mit der Rezeptor-Schicht beruhte demnach im Wesentlichen nicht auf der Komplementarität zwischen Wirt und Gast, sondern auf unspezifischen Dispersionswechselwirkungen.^[22] Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass sich ein Analyt nicht nur in die Kavität eines festen Gastes einlagern kann, sondern auch zwischen die Wirt-Moleküle innerhalb der Rezeptor-Schicht, so dass ebenfalls eine nicht-spezifische, attraktive Wechselwirkung resultiert.^[21] Für das rationale Design hoch-selektiver Affinitätsmaterialien wäre folglich ein Verständnis der supramolekularen Wechselwirkungen zwischen dem auf einem Schwingquarz aufgebrauchten Rezeptor und dem entsprechenden Analyten auf molekularer Ebene nötig. Bislang gibt es jedoch leider keine Methoden, die eine direkte Untersuchung dieser Wechselwirkungen erlauben. Zwar haben *Pirondini* und *Dalcanale* gezeigt, dass eine Kombination aus Gas-Phasen-Untersuchungen mittels Massenspektrometrie und Röntgenstrukturanalyse bestimmter Wirt-Gast-Systeme recht zuverlässige Vorhersagen über das Verhalten als Sensor-Material ermöglichen können.^[21] Doch existiert in der Literatur eine Reihe von Beispielen, die verdeutlichen, wie problematisch die Identifizierung schwacher Wechselwirkungen in Kristallen sein kann.^[23] Darüber hinaus ist die Rezeptor-Schicht von Gas-Sensoren nicht kristallin, sondern amorph. Die tatsächliche räumliche Struktur des Wirtes bzw. die Anordnung der Wirte im Festkörper kann demnach stark von der im kristallinen Material abweichen. So sehr es einem Wissenschaftler zunächst missfallen mag: Ein intensives Screening einer Vielzahl potenzieller Affinitätsmaterialien direkt auf der QMB stellt bislang die einzige Möglichkeit dar, diese zu identifizieren und ggf. Leitstrukturen abzuleiten, die sich grundsätzlich für die Entwicklung von Sensormaterialien eignen.^[9] Voraussetzung für eine derartige Untersuchung ist natürlich zunächst die Bereitstellung geeigneter Substanzen. Ziel dieser Arbeit war daher die Identifizierung und Synthese geeigneter Zielstrukturen auf Basis des Anforderungsprofils für QMB-Affinitätsmaterialien.

3. Design der Affinitätsmaterialien

Materialien, die Anwendung in QMBs finden sollen, müssen neben der gewünschten Affinität und Selektivität für einen bestimmten Analyten noch eine Reihe weiterer Anforderungen erfüllen. Eine recht offensichtliche Voraussetzung für den Einsatz in Sensoren ist eine hohe Stabilität der Materialien gegenüber Feuchtigkeit sowie gegenüber Oxidation durch Luftsauerstoff. Darüber hinaus muss das Affinitätsmaterial ein Feststoff sein, der auf der Quarzoberfläche eine gute Haftkraft besitzt. Gleichzeitig ist eine gute Löslichkeit der Substanzen in organischen Lösungsmitteln notwendig. Der Grund hierfür ist, dass die Beschichtung der Quarzmikrowaagen zweckmäßigerweise durch ein Elektrospray-Verfahren erfolgt.^[9], 24] Hinsichtlich der potenziellen Erkennungseigenschaften der Materialien ist eine relativ starre, konkave Grundstruktur des Rezeptors, die eine Kavität aufweist, von Vorteil.

Eine Substanzklasse, welche die zuvor genannten Anforderungen an Affinitätsmaterialien in besonderem Maße erfüllt, sind die 9,9'-Spirobifluorene. Nachdem *Clarkson* und *Gomberg* 1930 erstmals die Synthese des 9,9'-Spirobifluorens **6** vorgestellt hatten,^[25] fand es bald Anwendung als Rückgratmolekül in einer ganzen Reihe artifizierlicher Rezeptorsysteme.^[26] Darüber hinaus wurden seine Derivate recht bald auch im Bereich der Katalyse,^[27] der Koordinations-^[28] sowie der Polymerchemie^[29] eingesetzt. In den letzten Jahren sind die 9,9'-Spirobifluorene besonders aufgrund ihrer speziellen (opto-)elektronischen Eigenschaften intensiv untersucht worden.^[30] So wird z.B. 2,2',7,7'-Tetrakis(*N,N*-di-*p*-methoxyphenylamin)-9,9'-spirobifluoren (*spiro-MeOTAD*) **7** als besonders effizienter Lochleiter (engl. *Hole Transport Material*, HTM) in hochleistenden Festkörper-Grätzel-Zellen (engl. *Solid-state Dye Sensitised Solar Cells*, ssDSCs) verwendet (Abbildung 12).^[31] Abbildung 12 zeigt das Grundgerüst des 9,9'-Spirobifluorens **6**: Es besteht aus zwei aromatischen Biphenyl-Untereinheiten, die über ein sp³-hybridisiertes Kohlenstoffatom verknüpft sind. Die daraus resultierende, nahezu orthogonale Anordnung der beiden π-Systeme führt zu einer Minimierung ihrer elektronischen Wechselwirkung. Die beiden π-Systeme können daher in erster Näherung als elektronisch unabhängig voneinander betrachtet werden. Allerdings sei erwähnt, dass für einige Derivate im angeregten Zustand eine Wechselwirkung der Orbitale beider Systeme diskutiert wird – das Phänomen der so genannten Spirokonjugation.^[30], 32]

Zum anderen resultiert aus der starren, sterisch anspruchsvollen Struktur der 9,9'-Spiro-bifluorenderivate eine sehr gute Löslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln. Da sie außerdem eine sehr hohe thermische und chemische Stabilität besitzen, sind die spaltenförmigen 9,9'-Spirobifluorene geradezu für einen Einsatz als Affinitätsmaterialien prädestiniert.

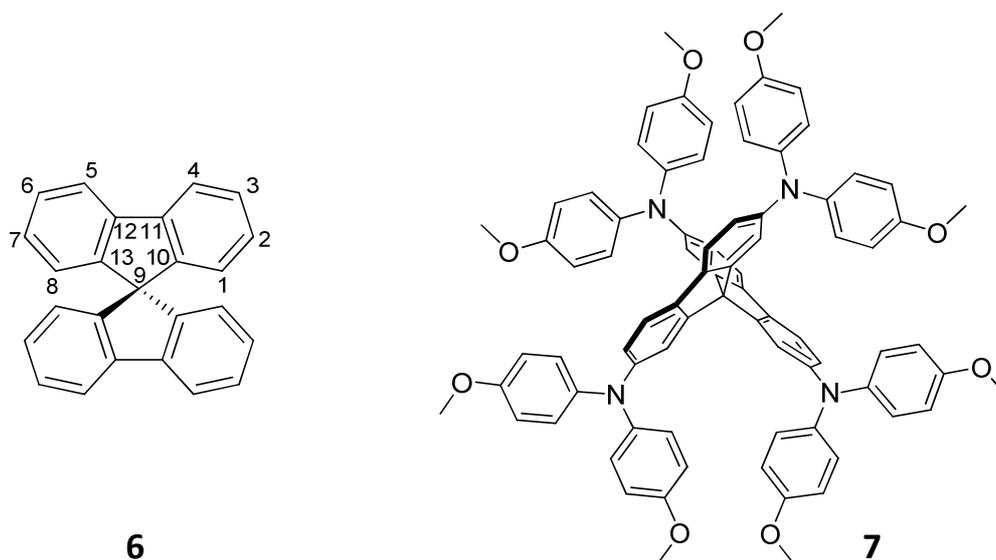


Abbildung 12: Links: Das 9,9'-Spirobifluoren-Grundgerüst und Konvention zur Zählweise der Kohlenstoffatome. Rechts: spiro-MeOTAD.

Eine zusätzliche Eigenschaft dieser vielseitigen Substanzklasse erweitert das Konzept der Affinitätsmaterialien für Quarzmikrowaagen um einen wichtigen Aspekt: Durch geeignete Substitution lässt sich das 9,9'-Spirobifluoren-Grundgerüst in chirale, C_2 -symmetrische Derivate überführen (siehe Abbildung 13).

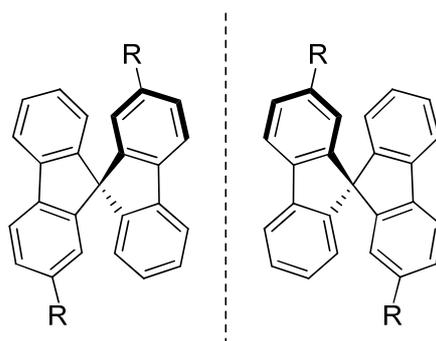


Abbildung 13: Enantiomere von 2,2'-disubstituierten 9,9'-Spirobifluorenen ($R \neq H$).

Beschichtungen auf Basis solcher Derivate würden chirale Bindungstaschen besitzen, die die Möglichkeit stereoselektiver Erkennung von Substraten eröffnen. Dies ist besonders relevant für die Detektion von Naturstoffen, welche oft selbst chiral sind.

Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe *Waldvogel* haben gezeigt, dass sich starre Verbindungen, die zudem aromatische Stickstoffheterozyklen enthalten, als Sensormaterial besonders gut eignen. Sie besitzen im Allgemeinen nicht nur große Absolutaffinitäten für eine ganze Reihe von Analyten, sondern auch eine besonders hohe Stabilität bezüglich Oxidation durch Luftsauerstoff. Um aromatische Stickstoffheterozyklen in Affinitätsmaterialien auf Basis von 9,9'-Spirobifluorenen einzubringen, wurden im Rahmen dieser Arbeit zwei prinzipielle Ansätze verfolgt. Zum einen sollte der Einbau von Stickstoffheterozyklen durch die Darstellung von Bipyridin-Derivaten des 9,9'-Spirobifluorens erfolgen. Dabei sollten sowohl achirale als auch chirale 9,9'-Spirobifluorene eingesetzt werden. Zum anderen sollten Stickstoffatome direkt in die Spiroverbindung eingebracht werden – in Form so genannter Azaspirobifluorene. Bei beiden Ansätzen sollte die Verknüpfung der aromatischen Einheiten möglichst direkt erfolgen, d.h. ohne Spacer wie beispielsweise die häufig verwendete Acetyleneinheit, um die Oxidationsstabilität der Verbindungen zu gewährleisten.

4. Enantiomerentrennung mittels HPLC

Wie bereits erwähnt, sollte im Rahmen dieser Arbeit auch das Potenzial der 9,9'-Spirobifluorenderivate als chirale Affinitätsmaterialien genutzt werden. Grundvoraussetzung hierfür ist natürlich der Zugang zu enantiomerenreinen Ausgangsverbindungen.

Für die 9,9'-Spirobifluorene war bislang der Dialkohol 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **12** das Edukt der Wahl. *Toda* publizierte bereits 1988 eine Methode zur erfolgreichen Gewinnung von enantiomerenreinem (*R*)-2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren: Durch Bildung eines Clathrats mit dem Weinsäurederivat (*R,R*)-(+)-2,3-Dimethoxy-*N,N,N',N'*-tetracyclohexylsuccinamid **11** und anschließende Spaltung des Clathrats wird das (*R*)-Enantiomer in guter Ausbeute erhalten.^[33] Durch Weiterentwicklung dieser Methode in unserem Arbeitskreis durch *Thiemann* kann auch das (*S*)-Enantiomer isoliert werden.^[34]

Allerdings gestaltet sich diese Variante der Racematspaltung von (*rac*)-**12** durchaus nicht unproblematisch. Zum einen muss der Clathratbildner (*R,R*)-(+)-2,3-Dimethoxy-*N,N,N',N'*-tetracyclohexylsuccinamid **11** zunächst selbst in einer dreistufigen Synthese dargestellt werden (Abbildung 14).^[33, 35]

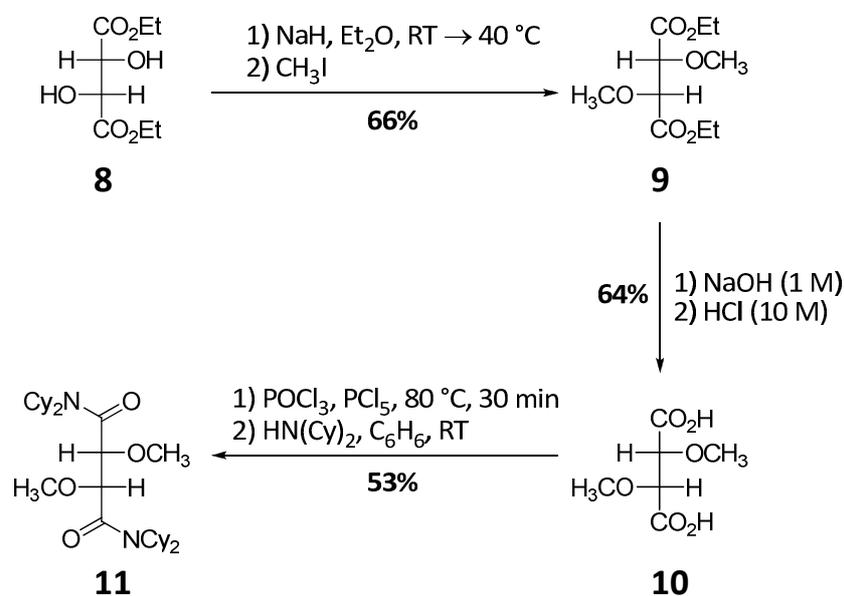


Abbildung 14: Darstellung von (*R,R*)-(+)-2,3-Dimethoxy-*N,N,N',N'*-tetracyclohexylsuccinamid; Ausbeuten gemäß Literatur.^[33, 35]

Insbesondere der zweite Reaktionsschritt der oben gezeigten Synthese ist diffizil, da die (+)-2,3-Di-O-methylweinsäure **10** leicht racemisieren kann, wenn im zweiten Reaktionsschritt zu stark angesäuert wird. Eine Messung des spezifischen Drehwertes von **10** ist daher nach diesem Syntheseschritt unbedingt notwendig. Zudem ist die Gesamtausbeute der Synthese mit 22% eher schlecht.^[33] Zum anderen bedarf auch die Racematspaltung selbst großer Sorgfalt und einiger präparativer Erfahrung, um die beiden Enantiomere von **12** in guter Reinheit und Ausbeute zu erhalten (Abbildung 15). Insbesondere (-)-(S)-2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren wird auf diesem Wege nicht in der Reinheit erhalten wie das (+)-(R)-Enantiomer.

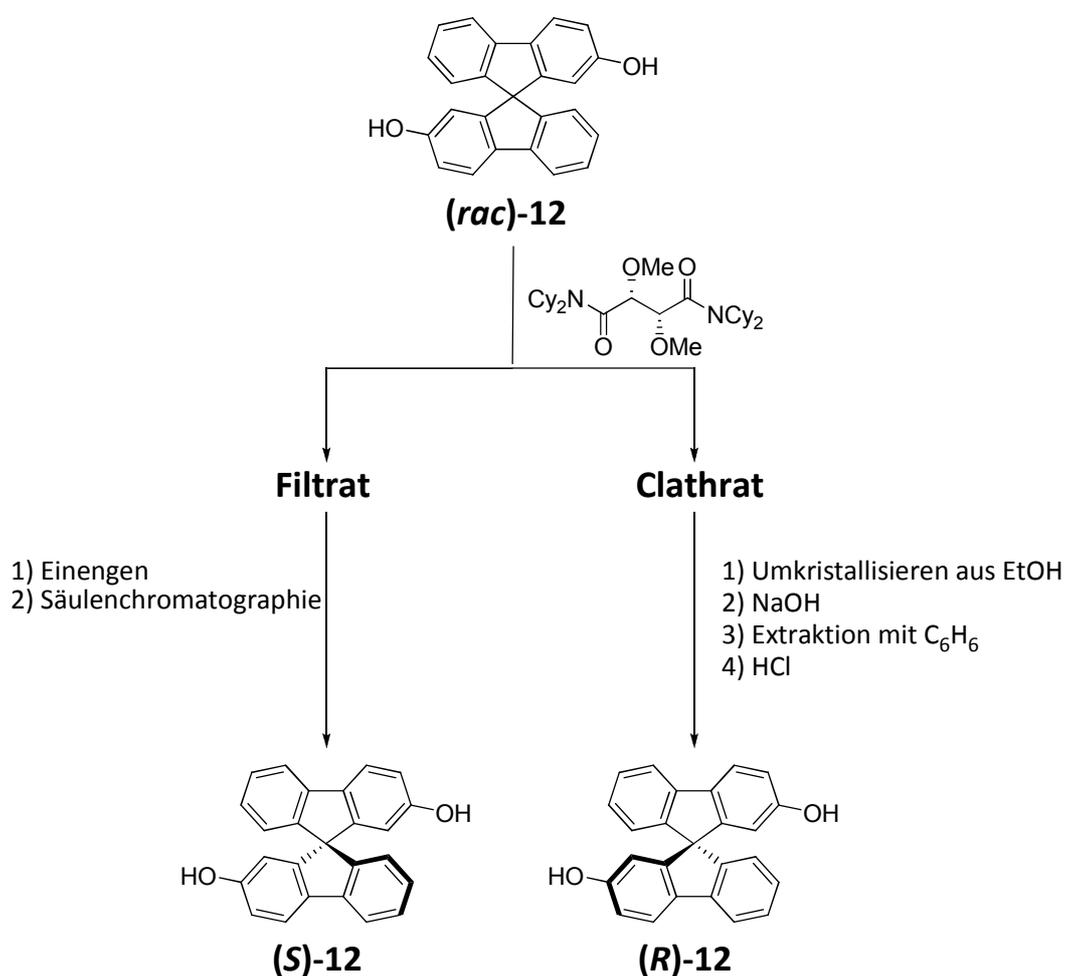


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Racematspaltung von **12** gemäß *Toda* und *Thiemann*.^[33-34]

Es lag daher nahe, nach einer alternativen Methode zur Racematspaltung von **12** zu suchen, die zum einen mit einem geringeren präparativen Aufwand verbunden ist und zum anderen auch einen Zugang zu reinem (S)-**12** bietet.

Unter den diversen Möglichkeiten, Racemate zu spalten, hat die Enantiomerentrennung an chiralen stationären Phasen (engl. *Chiral Stationary Phases*, CSPs) mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. *High Performance Liquid Chromatography*, HPLC) in den letzten Jahren breite Anwendung gefunden. Insbesondere die Entwicklung effizienter CSPs, hochempfindlicher Detektoren und der *Simulated Moving Bed*-Chromatographie (SMB) hat die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zu einer einfachen und effektiven Methode zur Racematspaltung gemacht – sowohl im analytischen als auch im präparativen Maßstab.^[36] Die Verwendung der HPLC an chiralen Phasen – auch in Kombination mit Recycling-HPLC-Verfahren – erlaubte unserem Arbeitskreis kürzlich z.B. die Trennung einiger chiraler Derivate der *Tröger'schen Base*^[37] sowie des [2.2]Paracyclophans.^[38] Da die Trennung von Racematen mittels HPLC einen wesentlichen Teil dieser Arbeit darstellt, soll die Methode im Folgenden zunächst noch etwas eingehender vorgestellt werden, bevor ihre Anwendung für die 9,9'-Spirobifluorene und einige weitere chirale Bausteine behandelt wird.

4.1 HPLC – eine kurze Einführung und wichtige Kenngrößen

4.1.1 Geschichtliches

Unter den modernen Analysemethoden nimmt die Chromatographie heute eine bedeutende Stellung ein. Bereits in der Antike nutzte Aristoteles die adsorptive Wirkung bestimmter Tonerden für die Reinigung von Meerwasser. Die wissenschaftliche Entwicklung der Chromatographie begann jedoch erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts: Der deutsche Chemiker *Friedlieb Ferdinand Runge* (1794 – 1867) fertigte Tüpfelanalysen gefärbter Flüssigkeiten auf Druck- und Löschpapier an. Darüber hinaus führte er chemische Reaktionen auf Löschpapier durch und beschrieb die Ergebnisse 1855 in seiner Arbeit „Der Bildungstrieb der Stoffe. Veranschaulicht in selbständig gewachsenen Bildern“. *Runge* selbst sah seine Ergebnisse allerdings eher unter ästhetischen Gesichtspunkten ohne jegliche analytische Anwendung. Als eigentlicher Entdecker der Chromatographie als Trennverfahren gilt daher der Botaniker *Michail Semjonowitsch Tswett* (1872 – 1919). Dieser stellte im Jahr 1903 der biologischen Sektion der *Warschauer Naturforschenden Gesellschaft* seine systematischen Studien zu den Adsorptionseigenschaften diverser anorganischer und organischer Farbstoffe vor. Dabei konnte er zeigen, dass sich Chlorophyllpigmente aus einer Ligroinlösung an

gepulvertem Calciumcarbonat trennen lassen. Im Folgenden veröffentlichte er 1906 in den *Berichten der deutschen botanischen Gesellschaft* seine Arbeit zur „Adsorptionsanalyse und chromatographischen Methode. Anwendung auf die Chemie des Chlorophylls“. Inspiriert durch die Farbzonen, welche er bei der flüssigchromatographischen Trennung der Blattfarbstoffe beobachten konnte, prägte er auch den Namen der Methode: Wörtlich übersetzt bedeutet der Begriff Chromatographie, der sich aus den Wörtern *chroma* (griech. *χρωμα*) „Farbe“ und *graphein* (griech. *γραφειν*) „schreiben“ zusammensetzt, „Farbschreiben“. Anschließend sollten jedoch über 20 Jahre vergehen, bevor *Tswetts* Methodik erneut Beachtung fand. Im Arbeitskreis von *Richard Kuhn* (1900 – 1967) wurde die Säulen-Elutionchromatographie u.a. für dessen Arbeiten über Carotinoide und Vitamine angewendet, für die er 1939 den Nobelpreis erhielt. Einen weiteren Meilenstein in der Entwicklung der Säulenchromatographie stellen die Arbeiten der britischen Forscher *Martin* (1910 – 2002) und *Synge* (1914 – 1994) dar, die im Jahr 1952 für die Erfindung der Verteilungschromatographie ebenfalls mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt wurden. *Martin* postulierte in seinen Arbeiten darüber hinaus, dass kleine Trägerpartikel unter Verwendung höherer Drücke eine hohe chromatographische Trennleistung ermöglichen sollten. Dies wurde ab Mitte der 1960er Jahre auch experimentell umgesetzt und die bis dato verwendeten Teilchengrößen von rund 100 µm wurden rasch durch kleinere und eng fraktionierte Materialien ersetzt. Dies stellt zusammen mit den Theorien von *van Deemter*, *Giddings* und *Hamilton* die Grundlage für die moderne Hochleistungsflüssigkeitschromatographie dar. Maßgeblich vorangetrieben wurde die Etablierung dieser Methode natürlich auch durch die Entwicklungen im Bereich von Detektoren, Automatisierung und der Computertechnik.^[39]

4.1.2 Theoretische Grundlagen

Heute existiert eine ganze Reihe von Definitionen für den Begriff „Chromatographie“. Eine der allgemeinsten, die somit auch die meisten Teilbereiche dieser Methode erfasst, stammt von *Eppert*:

„Unter *Chromatographie* versteht man den Stofftransport durch ein für den Stoffaustausch selektives Zweiphasensystem, bewirkt durch Relativbewegung der Phasen. Eine Phase ist stets kompakt, die andere fluid.“^[40]

Bewirkt allein die Fluidphase den Stofftransport, wird sie als *mobile* Phase bezeichnet. Die Kompaktphase erhält entsprechend die Bezeichnung *stationäre* Phase. Ähnlich wie bei den Sensoren (vgl. Kapitel 1) lässt sich das Gebiet der Chromatographie anhand verschiedener Kriterien auf diverse Arten kategorisieren. Eine recht allgemeine Einteilung bietet das jeweils angewandte Trennsystem bzw. dessen Geometrie.^[39a] Somit ergeben sich im Wesentlichen zwei Arten der Chromatographie: Am geläufigsten ist dabei sicherlich die *Säulenchromatographie*, bei der die mobile Phase durch eine Säule strömt, die mit der stationären Phase beladen ist. Methoden wie die (eher historische) Papierchromatographie, die klassische Dünnschichtchromatographie sowie die instrumentelle Hochleistungs-dünnschichtchromatographie (eng. *High Performance Thin-Layer Chromatography*, HPTLC) werden unter dem Begriff der *Planarchromatographie* zusammengefasst, da planar angeordnete Materialien als stationäre Phase verwendet werden.

Eine alternative Einteilung beruht auf dem Aggregatzustand der mobilen Phase, so dass prinzipiell zwischen *Gaschromatographie* (GC), *Flüssigchromatographie* (engl. *Liquid Chromatography*, LC) und *Superkritischer Fluidchromatographie* (SFC) unterschieden werden kann. Im Folgenden wird nur die Flüssigchromatographie näher behandelt, da die beiden anderen Methoden im Rahmen dieser Arbeit keine Anwendung fanden. Abbildung 16 zeigt eine Einteilung der Flüssigchromatographie basierend auf dem jeweils zugrundeliegenden Trennprinzip. Für die Enantiomerentrennung unter Verwendung von chiralen stationären Phasen findet am häufigsten die *Adsorptionschromatographie* Anwendung. Daneben werden auch chirale *Ionentauscher* verwendet.

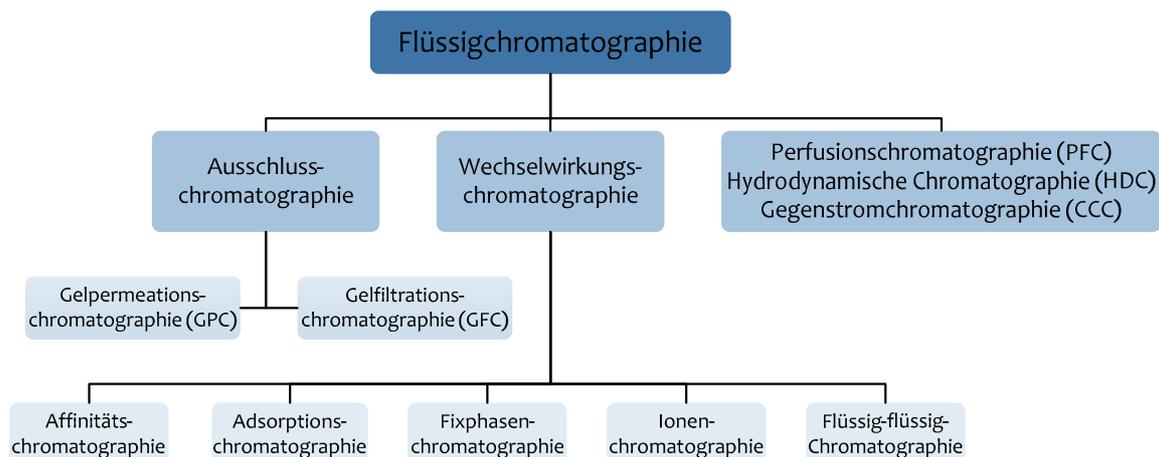


Abbildung 16: Gliederung der Flüssigchromatographie.

Mit einer theoretischen Beschreibung der chiralen Erkennung an CSPs hat sich insbesondere *William H. Pirkle* intensiv auseinandergesetzt. Voraussetzung für die chirale Erkennung an einer CSP ist die Bildung zweier diastereomerer Adsorbate aus den beiden Enantiomeren und entsprechenden Wechselwirkungsstellen der CSP. Entscheidend dabei ist, dass sich die freie Enthalpie der Adsorbatbildung für beide Enantiomere ausreichend unterscheidet. Bezüglich der Wechselwirkungen zwischen CSP und den Enantiomeren gilt die so genannte *Drei-Punkt-Regel*, die *Pirkle* wie folgt formuliert:

„Chiral recognition requires a minimum of three simultaneous interactions between the CSP and at least one of the enantiomers, with at least one of these interactions being stereochemically dependent.“^[41]

Abbildung 17 veranschaulicht die Regel: Jedes der beiden Enantiomere ist in der Lage, mit zwei Punkten des chiralen Selektors zu interagieren. Die Unterscheidung erfolgt erst durch die An- oder Abwesenheit der dritten Wechselwirkung, welche nicht kollinear mit den beiden anderen sein darf. Wichtig hierbei ist: Nicht alle Wechselwirkungen müssen attraktiver bzw. „bindender“ Natur sein. In vielen Fällen sind bei der chiralen Erkennung auch repulsive sterische Wechselwirkungen beteiligt. Darüber hinaus muss die Koordinationsgeometrie des Adsorbats nicht notwendigerweise tetraedrisch sein. Der Grund hierfür liegt in der Natur einiger Wechselwirkungen, die typischerweise zur Komplexbildung beitragen. Dies sind für gewöhnlich die „klassischen“ supramolekularen, so genannten „schwachen“ Wechselwirkungen. Dabei sind Wasserstoffbrückenbindungen sowie *end-to-*

end Dipol-Dipol-Wechselwirkungen *Ein-Punkt-Wechselwirkungen*. Dipol- sowie π - π -Stacking hingegen stellen *Mehrpunkt-Wechselwirkungen* dar, bei denen eine Wechselwirkung sozusagen mehrere Eckpunkte des Tetraeders in Abbildung 17 repräsentiert.

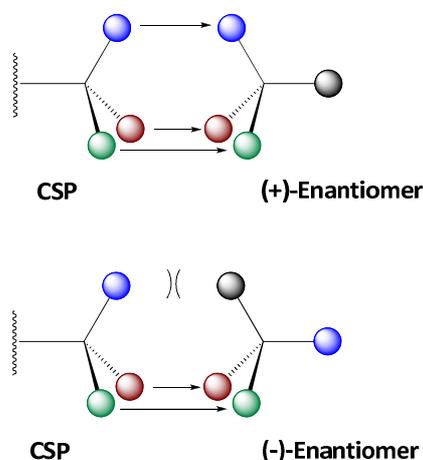


Abbildung 17: Das Prinzip der Drei-Punkt-Wechselwirkung.

Wie aber beeinflusst nun der energetische Unterschied zweier diastereomerer Adsorbate das chromatographische Verhalten? Einige chromatographische Größen unterliegen thermodynamischer Kontrolle, andere hingegen sind kinetisch kontrolliert. Zu den thermodynamisch kontrollierten Parametern gehört der so genannte Kapazitätsfaktor k_n . Er beschreibt die Verteilung eines Analyten zwischen der stationären und der mobilen Phase. Aus den chromatographischen Daten errechnet er sich anhand der Retentionszeit t_n des Analyten sowie der so genannten Totzeit t_0 . Letztere entspricht der Zeit, die eine Inertkomponente benötigt, um das gesamte chromatographische System zu passieren (Abbildung 18). Der Kapazitätsfaktor ergibt sich damit zu:

$$k_n = \frac{(t_n - t_0)}{t_0} \quad \text{Gl. (2)}$$

mit t_0 : Totzeit / min
 t_n : Retentionszeit der Komponente n / min

Mit Hilfe des Kapazitätsfaktors lässt sich die chromatographische Trennung zweier Komponenten anhand des Trennfaktors (oder auch Selektivitätskoeffizient) α beschreiben.

$$\alpha_{2,1} = \frac{(t_2 - t_0)}{(t_1 - t_0)} = \frac{k_2}{k_1} \quad \text{Gl. (3)}$$

Eine Trennung zweier Komponenten wird demnach für $\alpha > 1$ erhalten.

Da der Kapazitätsfaktor eines Analyten auch der Gleichgewichtskonstanten des Verteilungsgleichgewichts entspricht, ist α direkt mit der Differenz der molaren freien Enthalpien der Adsorbatbildung verknüpft:

$$\Delta\Delta G^m = -RT \ln \alpha \quad \text{Gl. (4)}$$

mit R : Allgemeine Gaskonstante $\approx 8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$
 T : Temperatur / K
 α : Trennfaktor

Gleichung Gl. (4) veranschaulicht, wie effektiv derartige chromatographische Prozesse sind, denn bereits sehr kleine Werte für $\Delta\Delta G^m$ sind ausreichend für einen guten Trennfaktor. Eine Enthalpiedifferenz von $-0.46 \text{ kJ mol}^{-1}$ reicht z.B. bei Raumtemperatur bereits aus, um einen Trennfaktor von $\alpha = 1.22$ zu erhalten.^[41]

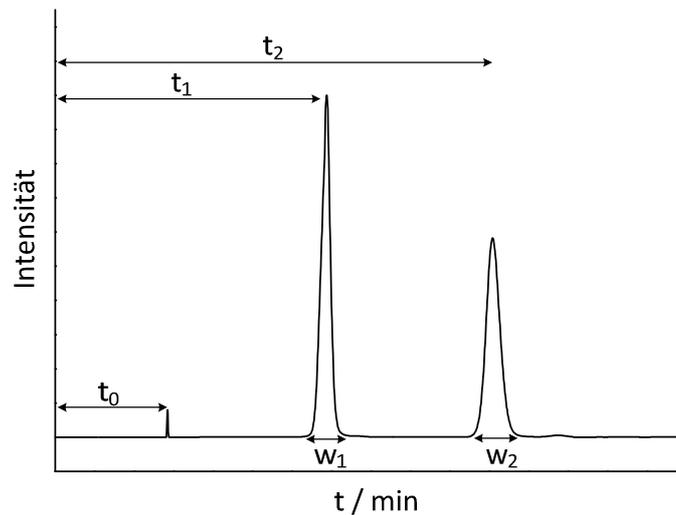


Abbildung 18: Ein Beispielchromatogramm zur Veranschaulichung der chromatographischen Kenngrößen.

Abbildung 18 zeigt neben der Retentionszeit einen weiteren Faktor, der die Güte einer Trennung bestimmt: Die Peakbreite w_n . Diese kann sowohl auf halber Höhe eines Peaks als auch, wie hier gezeigt, an dessen Basis bestimmt werden. Unter Berücksichtigung der Basis-peakbreiten kann die Auflösung des Chromatogramms R_s berechnet werden:

$$R_s = \frac{2(t_2 - t_1)}{(w_1 + w_2)} \quad \text{Gl. (5)}$$

Dabei gilt: Zwei Peaks sind basisliniengetrennt für $R_s = 1.5$.

Die mögliche Auflösung für eine gegebene chromatographische Trennung ist direkt abhängig von der Effizienz der verwendeten Trennsäule. Als Maß für die Effizienz einer Säule dienen die so genannte Bodenzahl N oder die Bodenhöhe H , für die gilt:

$$N = 16 \left(\frac{t_n}{w_n} \right)^2 \quad \text{und} \quad H = \frac{L}{N} \quad \text{Gl. (6)}$$

mit L : Säulenlänge / m

Entsprechend ist die Effizienz einer Säule umso größer, je mehr theoretische Böden N sie besitzt bzw. je kleiner ihre Bodenhöhe H ist. Kommerziell erhältliche Umkehrphasen (engl. *Reversed Phase*, RP) mit einem Teilchendurchmesser von 5 μm besitzen ca. 50000 Böden pro Meter. Die Bodenzahl ist mit der Auflösung zweier Peaks wie folgt verknüpft:

$$R_S = 0.25 \left(\frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \left(\frac{\bar{k}}{1 + \bar{k}} \right) \sqrt{N} \quad \text{Gl. (7)}$$

mit N : Durchschnittliche Bodenzahl der beiden Peaks
 \bar{k} : Durchschnittlicher k -Wert der beiden Peaks

Somit gilt, dass für eine gewünschte Auflösung drei Bedingungen erfüllt sein müssen:

- Die Peaks müssen voneinander getrennt sein ($\alpha > 1$).
- Die Substanzen müssen mit der stationären Phase wechselwirken ($k > 0$).
- Die Säule muss eine ausreichend große Bodenzahl besitzen.

Dabei wird der Kapazitätsfaktor k vor allem durch die Zusammensetzung der mobilen Phase bestimmt. Die Selektivität α kann sowohl durch die Art der stationären Phase als auch der mobilen Phase beeinflusst werden. Eine Verbesserung der Auflösung durch Erhöhung der Bodenzahl N mittels „klassischer“ HPLC-Verfahren ist in der Praxis nur schwer realisierbar, da sie vor allem von der Säulenlänge, der Partikelgröße und der Flussrate abhängt.^[42] Die beiden letztgenannten Parameter sind durch den vom chromatographischen System maximal tolerierbaren Druck limitiert. Darüber hinaus ist sicherlich einleuchtend, dass auch beliebige Säulenlängen kaum praktikabel sind. Eine Lösung bietet hier die Methode der *Recycling-HPLC* (siehe Abschnitt 4.1.4).

Wie Gleichung Gl. (5) zeigt, hängt die Auflösung maßgeblich von der Breite der Chromatographie-Peaks ab. Wie aber kommt es zu einer Verbreiterung der Banden? Verantwortlich hierfür ist eine ganze Reihe von hauptsächlich kinetisch kontrollierten Faktoren, die sich in zwei Kategorien einteilen lassen: Bandenverbreiterung der Probe beim Passieren der Säule und so genannte *Extra-Column-Effects*, die durch Totvolumina im übrigen chromatographischen System verursacht werden. Die Peakverbreiterung beim Wandern des Analyten durch die Trennsäule wird durch die *van-Deemter*-Gleichung beschrieben.^[42-43]

$$H = A + \frac{B}{u} + C \cdot u \quad \text{Gl. (8)}$$

- mit
- H*: Bodenhöhe / m
 - u*: Lineare Fließgeschwindigkeit / m s⁻¹
 - A*: *Eddy*-Diffusions-Konstante / m
 - B*: Longitudinal-Diffusions-Konstante / m² s⁻¹
 - C*: Massentransports-Konstante / s

Demnach tragen im Wesentlichen drei Phänomene zur Verbreiterung der Banden bei. Der *A*-Term der *van Deemter*-Gleichung beschreibt die so genannte Wirbel- oder auch *Eddy*-Diffusion. Darunter wird die Vermischung zweier Komponenten in einem fluiden System aufgrund von Wirbelbewegungen verstanden. Innerhalb einer Säule ergibt sich diese Vermischung aufgrund unterschiedlich langer Flusswege der Probe. Diese entstehen durch unterschiedliche Teilchengrößen und –formen der stationären Phase sowie Lücken im Säulenbett (Abbildung 19). Um die *Eddy*-Diffusion gering zu halten, empfiehlt sich für die stationäre Phase folglich die Verwendung möglichst kleiner, sphärischer Partikel mit einer geringen Größenverteilung. In erster Näherung ist *A* unabhängig von der Fließgeschwindigkeit *u*. In der Praxis steigt *A* jedoch geringfügig mit zunehmender Fließgeschwindigkeit.

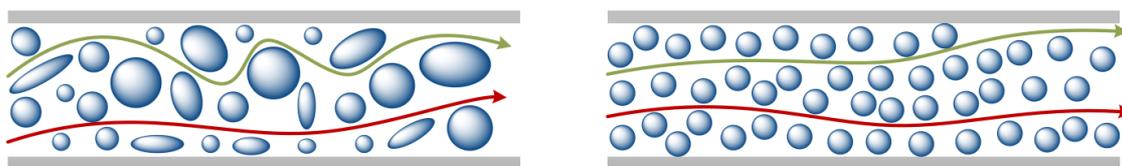


Abbildung 19: Ursachen der *Eddy*-Diffusion. Links: Säulenmaterial mit sehr unterschiedlicher Korngröße und –form und die daraus resultierenden unterschiedlich langen Fließwege. Rechts: Sphärisches Material mit einheitlicher Korngröße und die daraus resultierenden ähnlich langen Fließwege.

Ein weiterer Diffusionsterm, der zur Bandenverbreiterung beiträgt, ist die Longitudinal-Diffusion B . Je größer die Diffusion der Probenmoleküle in axialer Richtung der Säule, umso größer ist auch die Peakdispersion. Da dieser Effekt mit zunehmender Verweildauer der Probe in der Säule zunimmt, lässt sich die Longitudinal-Diffusion durch Erhöhung der Flussrate verringern. Der C -Term schließlich fasst alle Massentransport-Effekte zusammen: Wechselwirkt ein Probenmolekül mit der stationären Phase, verbringt es in und auf ihr eine gewisse Zeit bevor es mit der mobilen Phase weitertransportiert wird. Moleküle, die an dieser Stelle keine Wechselwirkung mit der stationären Phase eingehen, wandern somit schneller durch die Säule. Darüber hinaus besitzen die Partikel der stationären Phase häufig eine poröse Struktur. Da der Fluss im Inneren der Poren sehr klein ist, müssen Moleküle, die in sie hineingeraten, durch Diffusion zunächst wieder an die Oberfläche des Partikels gelangen bevor sie durch die mobile Phase weitertransportiert werden können. Sie bleiben so hinter Probenmolekülen zurück, die nur an der Oberfläche der stationären Phase adsorbieren. Die Bedeutung derartiger Massentransport-Effekte nimmt mit steigender Fließgeschwindigkeit zu. Um sie bei gegebener Flussrate klein zu halten, kann unter anderem auf Säulenmaterialien mit kleinen Teilchen und/oder kleinen Porendurchmessern zurückgegriffen werden. Auch die Verwendung von Eluenten mit niedrigen Viskositäten kann der Bandenverbreiterung aufgrund von Massentransport-Effekten entgegenwirken.

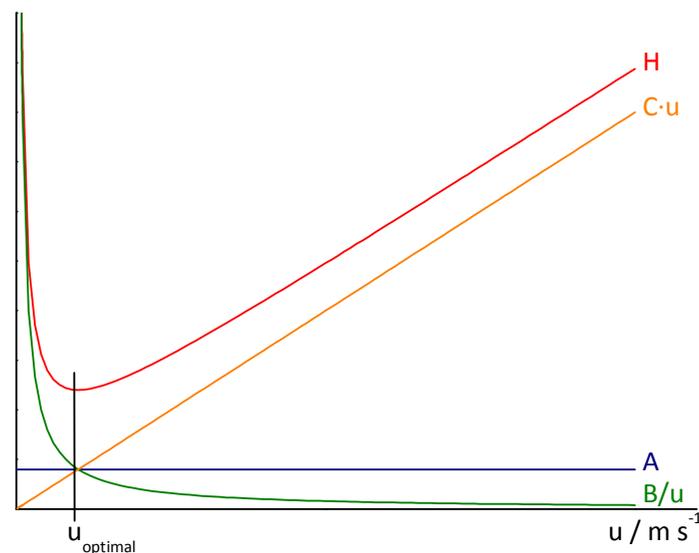


Abbildung 20: Der *van Deemter*-Plot. Die rote Kurve stellt die Summe aller drei Bandenverbreiterungsmechanismen dar.

Abbildung 20 zeigt die graphische Auftragung der *van Deemter*-Gleichung sowie ihrer drei Teilterme in Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit u : Wie bereits oben beschrieben, ist der Wert für A (in erster Näherung) unabhängig von u . Die Longitudinal-Diffusion B strebt für große Fließgeschwindigkeiten gegen Null, wohingegen der Massentransport proportional mit u zunimmt. Die somit für die Bodenhöhe H resultierende Kurve besitzt ein systemabhängiges Minimum für die Fließgeschwindigkeit $u_{optimal}$. Die Steigung nach diesem Punkt hängt vor allem vom Teilchendurchmesser der stationären Phase ab sowie dem Durchmesser der Trennsäule. Da im Bereich der analytischen HPLC vor allem kleine Partikelgrößen sowie enge Säulen Anwendung finden, fällt die Kurve oft sehr viel flacher ab als in Abbildung 20 dargestellt. Somit können in diesem Fall relativ hohe Flussraten verwendet werden ohne allzu große Peakverbreiterung.^[42]

Neben der Bandendispersion, die beim Wandern der Probe durch die Säule entsteht, tragen *Extra-Column-Effects* zur Verschlechterung der Auflösung bei. Verursacht werden diese durch so genannte Totvolumina in Injektor, Detektor sowie sämtlichen Leitungen der chromatographischen Anlage. Als Totvolumen wird jedes Volumen innerhalb der Anlage bezeichnet, das nicht zur Trennung der Probe beiträgt. Ursächlich für die Bandenverbreiterung aufgrund von Totvolumina ist in erster Linie die *Taylor-Dispersion*: Bei einer in einem leeren Rohr strömenden Flüssigkeit werden Rand nahe Schichten aufgrund von Reibung an der Wandung zurückgehalten. Das anfänglich noch kolbenförmige Konzentrationsprofil einer Substanz verformt sich somit und gleicht schließlich einer Parabel. Daraus resultiert ein Konzentrationsgefälle, welches wiederum eine Diffusion in radialer Richtung induziert, die dem parabelförmigen Profil entgegenwirkt (Abbildung 21).^[39a]

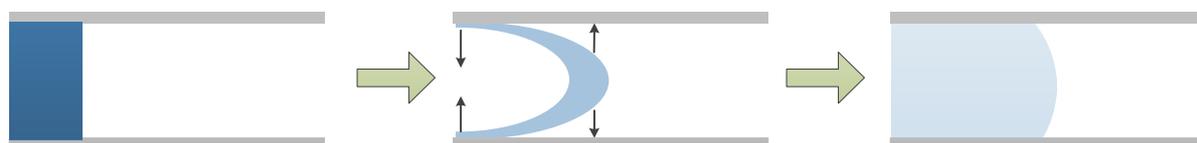


Abbildung 21: *Taylor-Dispersion* einer Probe in einer Kapillare.

4.1.3 Die stationäre Phase

Im vorangegangenen Abschnitt wurden einige Kenngrößen vorgestellt, die dazu dienen, die Effizienz einer chromatographischen Trennung zu beschreiben. Darüber hinaus wurde erläutert, welche kinetischen und thermodynamischen Prozesse diese Kenngrößen, insbesondere die Auflösung R_s , beeinflussen. Das Verständnis dieser Prozesse und ihrer Einflussgrößen stellt sicherlich die Grundlage jeder Optimierung eines chromatographischen Trennprozesses hinsichtlich apparativer Aspekte wie z.B. Kapillar- und Säulendurchmesser, Flussrate sowie Partikelgröße dar. Voraussetzung für eine derartige Optimierung ist jedoch natürlich, dass überhaupt eine Trennung des Substanzgemisches beobachtet werden kann (und sei diese zunächst noch so schlecht). Die Basis hierfür ist vor allem die Wahl der „richtigen“ stationären Phase sowie eines für diese geeigneten Eluenten. Die in der HPLC am häufigsten genutzte stationäre Phase ist Kieselgel, wobei in den meisten Fällen so genannte Umkehrphasen (engl. *Reversed Phase*, RP) verwendet werden. Dabei handelt es sich um Kieselgel, dessen Silanol-Gruppen (Si-OH) alkyliert wurden, so dass ein hydrophober bzw. unpolarer Charakter der stationären Phase resultiert. Als Eluenten dienen hier folglich polare Lösungsmittel wie Acetonitril, Methanol oder gar Wasser. Diese Kombination aus einer unpolaren stationären Phase und einem polaren Eluenten hat sich in den letzten Jahrzehnten immer mehr gegen die „klassische“ Normalphasen-Trennung durchgesetzt, bei der eine polare stationäre Phase mit einem unpolaren Eluenten kombiniert wird. Für Enantiomerentrennung mittels HPLC ohne eine vorherige Derivatisierung werden entweder chirale Eluenten oder chirale stationäre Phasen benötigt. Dabei hat sich die Verwendung chiraler Phasen weitgehend durchgesetzt. Bereits in den 1920er Jahren wurden Naturfasern wie Wolle oder Seide verwendet, um racemische Gemische von Farbstoffen zu trennen.^[44] *Henderson* gelang im Jahr 1939 die Racematspaltung von *D/L-p*-Phenylbisimincampher durch Verwendung von Lactose als stationäre Phase.^[45] Während diese ersten Versuche zur Identifizierung geeigneter chiraler Phasen im Wesentlichen auf der „Trial-and-Error“-Methode basierten, konnte *Baczuk* 1971 eine CSP vorstellen, die er zuvor anhand des Drei-Punkt-Modells zur Trennung von DOPA (Dihydroxyphenylalanin) konzipiert hatte.^[46] Im selben Jahr konnten *Davankov* und *Rogozhin* die erste Basislinien-Trennung eines Racemats via Flüssigkeitschromatographie vorstellen.^[47] Seither wurden zahlreiche weitere CSPs entwickelt und über einhundert sind mittlerweile kommerziell erhältlich. Aufgrund der

Vielzahl an CSPs werden im Folgenden nur die grundsätzlichen Typen von CSPs kurz vorgestellt. Lediglich auf die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten CSPs (in Abbildung 22 rot dargestellt) soll etwas näher eingegangen werden. Grundsätzlich lassen sich die chiralen stationären Phasen in drei Klassen unterteilen: So genannte *Brush-Type*-Phasen (engl. *brush*, „Bürste“) und natürliche sowie synthetische Polymere (Abbildung 22).

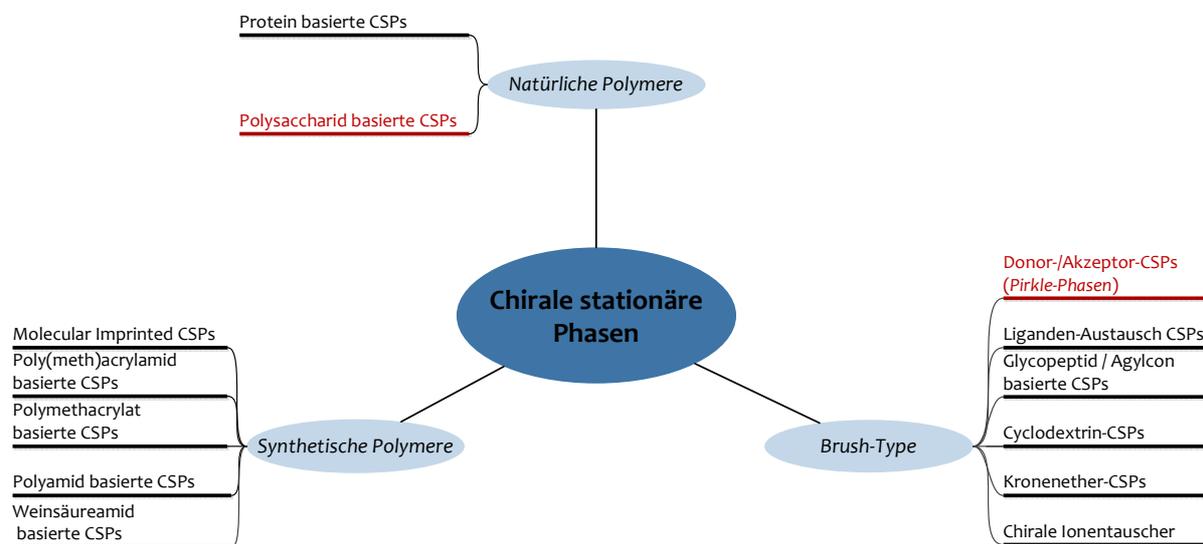


Abbildung 22: Übersicht über Typen chiraler stationärer Phasen.
Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten CSPs sind rot hervorgehoben.

Nachdem *Blaschke* 1974 ein Polyacrylamid mit einer chiralen Seitenkette **13** vorstellte, welches in der Lage ist Mandelsäure in seine Enantiomere zu trennen,^[48] wurden zahlreiche weitere CSPs entwickelt, die auf synthetischen Polymeren basieren. Das Spektrum reicht hierbei von recht einfachen Poly(meth)acrylamiden, Polymethacrylaten und Polyamiden bis hin zu recht komplexen polymeren Derivaten der Weinsäure (Abbildung 23 zeigt einige ausgewählte Beispiele). Interessanterweise zeigt sich für Poly(meth)acrylamid basierte CSPs sehr häufig eine Abhängigkeit ihrer Erkennungseigenschaften von der gewählten Syntheseroute: Wird Poly(acryloylchlorid) mit entsprechenden chiralen Aminen zur Reaktion gebracht, zeigen die resultierenden Polymere nur eine sehr geringe chirale Erkennung von Analyten. Sehr gute CSPs werden hingegen bei der radikalischen Polymerisation chiraler Monomere erhalten. Dies bedeutet, dass die chiralen Erkennungseinheiten der CSPs erst während des Polymerisationsprozesses gebildet werden. Diese Tatsache wird auch bei der Synthese einiger Polymethacrylate wie z.B. **14** genutzt. Diese besitzen eine einhändige, helikale Struktur, obwohl sie durch die Polymerisation eines achiralen Monomers dargestellt

werden. Die chirale Information wird dabei entweder durch einen optisch aktiven, anionischen Initiator eingebracht oder aber allein durch die Verwendung sperriger Endgruppen im Monomer (wie z.B. Triphenylmethyl), welche die syndiotaktische Addition von weiterem Monomer an die wachsende Kette verhindern.^[49]

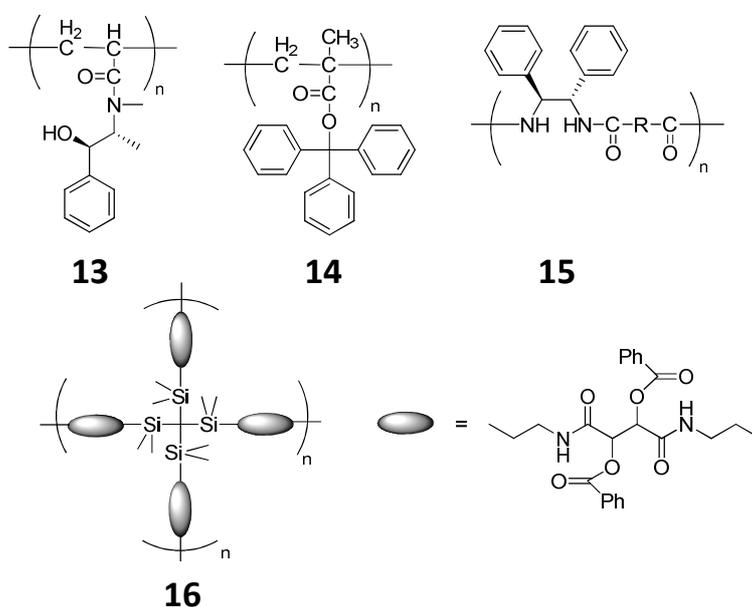


Abbildung 23: Einige Beispiele für synthetische Polymere, die als CSP eingesetzt werden.^[36, 50]

Neben den rein synthetischen Polymeren dient eine ganze Reihe von natürlich vorkommenden Polymeren sowie deren Derivaten als geeignete stationäre Phase zur Racematspaltung. Protein basierte CSPs sind heute ein unverzichtbares Instrument für das Bio-Monitoring chiraler Arzneistoffe geworden, da sie biologisch aktive Substanzen ohne vorherige Derivatisierung unter Reversed-Phase-Bedingungen trennen können. Für präparative Trennungen hingegen sind sie wenig geeignet, da sie nur eine eingeschränkte Zahl von Erkennungseinheiten besitzen. Darüber hinaus können Konformationsänderungen der Proteine zu Stabilitätsproblemen führen.^[36]

Im Gegensatz zu den Protein-Phasen besitzen auf Polysacchariden basierende CSPs große Anwendbarkeit sowohl im analytischen als auch im präparativen Bereich. In der Tat wird ein Großteil der durch SMB-Technik gereinigten, optisch aktiven Medikamente unter Verwendung von Polysaccharid-Phasen getrennt.^[51]

Während zu Beginn noch natürlich vorkommende Polysaccharide als stationäre Phase verwendet wurden,^[45, 52] liegt der Fokus der Entwicklung von Polysaccharid-CSPs seit den 1960er Jahren vor allem auf synthetischen Derivaten. Der Grund hierfür liegt in den verhältnismäßig schlechten Erkennungseigenschaften natürlich vorkommender Polysaccharide, die deren Anwendungsbereiche sehr stark einschränken. Eines der ersten als CSP eingesetzten Derivate wurde 1973 von *Hesse* und *Hagel* vorgestellt^[53] und im Folgenden für zahlreiche chirale Trennungen eingesetzt: Cellulosetriacetat.^[54] Seit den 1980er Jahren wurde die Forschung im Bereich Polysaccharid basierender CSPs vor allem durch die Arbeitsgruppe von *Okamoto* und die japanische Firma *Daicel* vorangetrieben. Im Zuge dieser Arbeiten wurde eine ganze Reihe chiraler Phasen entwickelt und eingehend hinsichtlich ihrer Erkennungseigenschaften sowie der ihnen zugrundeliegenden Mechanismen untersucht. Sehr gute Übersichten zu diesem Thema finden sich unter anderem bei *Okamoto*^[36] und *Chankvetadze*.^[51b]

Als besonders geeignet für eine Vielzahl unterschiedlicher Anwendungen erwiesen sich Phenylester und Phenylcarbamate der Cellulose und der Amylose, von denen in der Folge einige kommerzialisiert wurden. Während im Fall des Cellulosetriacetats der chirale Selektor häufig in reiner, (mikro-)kristalliner Form eingesetzt wird, wird er bei diesen Phasen auf ein inertes Trägermaterial aufgebracht. Dabei hat sich Kieselgel mit Partikelgrößen von 3 – 7 µm für analytische Zwecke und 5 – 20 µm für präparative Säulen durchgesetzt (zwar wurden auch andere Materialien wie z.B. Zirconiumdioxid ZrO₂ oder Titandioxid TiO₂ getestet, sie bieten aber gegenüber SiO₂ keine besonderen Vorteile). Der Polysaccharidselektor kann auf zwei unterschiedliche Arten auf den Träger aufgebracht werden: Beim *Coating*-Verfahren wird der chirale Selektor durch Adsorption auf das Kieselgel aufgebracht. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt zum einen in der einfachen Handhabung – weder der Selektor noch der Träger müssen zuvor präpariert werden. Zum anderen kann das Tris-Derivat des Polysaccharids (d.h. alle Hydroxylgruppen des Zuckers wurden verestert) verwendet werden, da keine funktionelle Gruppe für eine kovalente Anbindung an den Träger benötigt wird.

Die so erhaltene CSP besitzt somit die größtmögliche Anzahl an chiralen Bindungsstellen und zudem eine große Flexibilität, wodurch eine sehr hohe Trenneffizienz erreicht wird. Der große Nachteil des *Coating*-Verfahrens liegt in der nur begrenzten Lösungsmittelstabilität der erhaltenen Phasen. Viele gängige organische Lösungsmittel wie Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Aceton oder Toluol können nicht als Eluenten für derartige CSPs verwendet werden, da sie – im besten Falle – ein Aufquellen des chiralen Selektors bewirken oder ihn gar lösen und somit vom Träger spülen. Die Phase wird somit irreparabel beschädigt. Für Normalphasen-Trennungen begrenzt sich die Wahl des Eluenten somit im Wesentlichen auf Alkan-Alkohol-Gemische und für RP-Trennungen auf Wasser-Acetonitril-Gemische. Diese Eluenten sind für viele organische Verbindungen mäßige bis schlechte Lösungsmittel. Für eine effiziente präparative Racematspaltung ist aber eine hohe Löslichkeit der Probe im verwendeten Laufmittel grundlegende Voraussetzung. Darüber hinaus kann der Eluent auch großen Einfluss auf die Gestalt der chiralen Bindungstasche und somit auf die Erkennungseigenschaften der Phase haben. Eine Erweiterung des Spektrums an möglichen Laufmitteln für Polysaccharid basierende CSPs bietet das zweite Verfahren zum Aufbringen des Selektors. Bei der so genannten *Immobilisierung* wird der Selektor kovalent an das Trägermaterial gebunden.^[36, 51b] Die auf diese Weise hergestellten CSPs können problemlos mit allen gängigen organischen Eluenten und auch im RP-Modus betrieben werden. Zwar besitzen die immobilisierten Phasen verglichen mit ihren gecoateten Analoga grundsätzlich eine geringere Trenneffizienz. Doch lässt sich dieser Effekt durch die Wahl eines geeigneten Verfahrens, bei dem nur ein geringer Anteil funktioneller Gruppen für die Immobilisierung genutzt und zudem eine zu starke Vernetzung der Polysaccharideinheiten vermieden wird, weitgehend minimieren.^[55] Abbildung 24 zeigt die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten, kommerziell erhältlichen, immobilisierten Polysaccharid-CSPs *CHIRALPAK®IA* und *CHIRALPAK®IB* der Firma *Daicel*. Bei der IA-Phase handelt es sich um das Tris(3,5-dimethylphenylcarbammat)-Derivat der Amylose, während das Triscarbamat der Cellulose der IB-Phase entspricht. Obwohl beide CSPs den gleichen aromatischen Substituenten besitzen, weisen sie ein sehr unterschiedliches Trennverhalten auf. Wie eine Vielzahl an Untersuchungen (u.a. mittels NMR, VCD, ECD, ATR-IR-Spektroskopie, Molecular Modelling) gezeigt hat, hängen die Erkennungseigenschaften von Polysaccharid-Derivaten maßgeblich von ihrer übergeordneten Suprastruktur ab.

Sowohl das Amylose- als auch das Cellulosecarbamat besitzen eine helicale Struktur (eine 4/3-Helix im Fall der Amylose und eine 3/2-Helix im Fall der Cellulose). Während über die Linkshändigkeit der Amylose Einigkeit besteht, wird die Händigkeit des Cellulosecarbamats noch diskutiert. Beiden Strukturen gemein ist: Die Glucose-Einheiten sind entlang der Schraubenachse angeordnet, so dass die Substituenten eine chirale Furche bilden. Die Carbamatgruppen ragen in die Furche hinein, die hydrophoben Phenylreste befinden sich außen. Die Erkennung eines chiralen Analyten erfolgt zum einen durch Wasserstoffbrückenbindungen mit der NH- oder der C=O-Funktion der Carbamatgruppe. Zum anderen sind π - π -Wechselwirkungen mit den Phenylringen beteiligt. Unterschiedlich ist die Ausdehnung der Furche: Anscheinend ist sie für das Cellulosecarbamats etwas größer, was ein Grund für das unterschiedliche Erkennungsverhalten der beiden CSPs sein kann.^[36, 51b, 56]

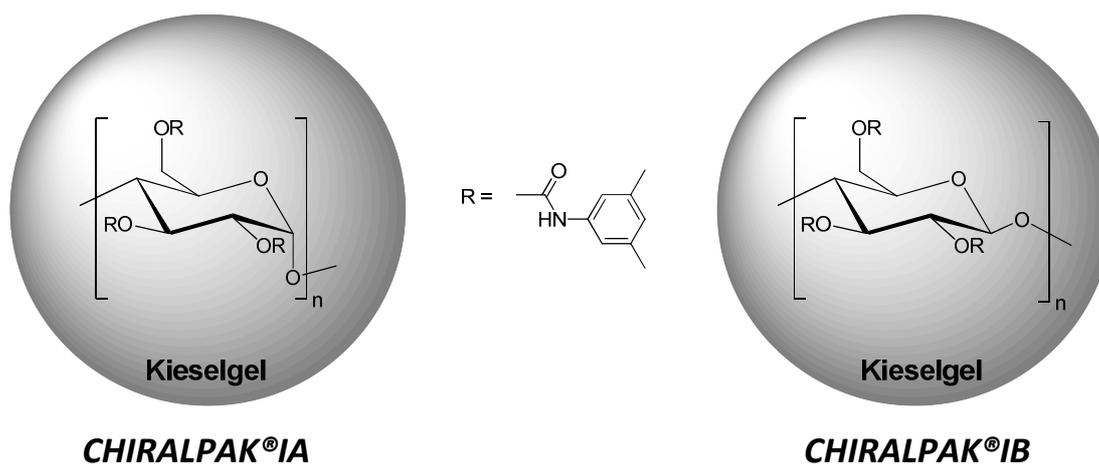


Abbildung 24: Schematische Darstellung der Polysaccharid-CSPs *CHIRALPAK®IA* und *CHIRALPAK®IB*.

Neben den zuvor beschriebenen Polysaccharid-CSPs wurde im Rahmen dieser Arbeit auch eine chirale Phase verwendet, die zu den so genannten *Brush-Type*-CSPs zählt. Unter diesem Begriff wird eine ganze Reihe (im Vergleich zu Polymeren) kleiner, optisch aktiver Moleküle zusammengefasst, die häufig auf Kieselgel oder einem organischen Polymer als Trägermaterial immobilisiert sind. Obwohl die erste Basislinientrennung eines Racemats mittels Flüssigchromatographie durch *Davankov* und *Rogozhin* unter Verwendung der Liganden-Austausch-Phase **17** realisiert wurde, besitzt diese Klasse von CSPs heute nur noch eine geringe Bedeutung.^[47] Demgegenüber finden sowohl die Kronenether- (z.B. **18**) als auch die Cyclodextrin-Phasen **20** breite Anwendung – wenn auch hauptsächlich im analytischen

Bereich. Zu den recht neuen CSPs gehören die auf *Cinchona* Alkaloiden basierenden, chiralen Ionentauscher wie beispielsweise **19** sowie die Glycopeptid/Agylocon basierten CSPs (**21** entspricht dem Glycopeptid *Vancomycin*, welches auch als Antibiotikum Anwendung findet).

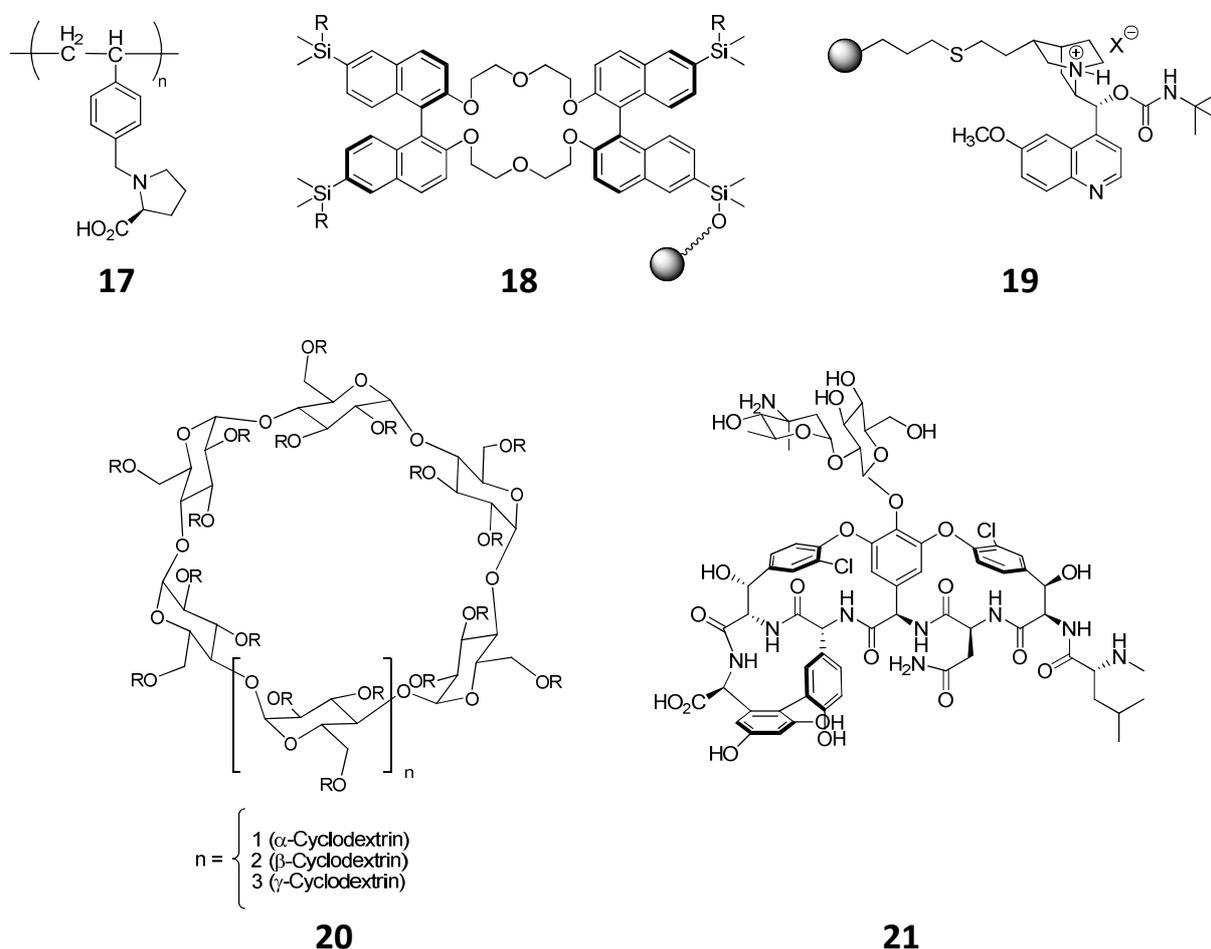


Abbildung 25: Einige Beispiele für *Brush-Type*-Phasen.^[36]

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendete *Brush-Type*-CSP (*Whelk-O1*) gehört zu den sogenannten *Donor-Akzeptor*-Phasen (auch *Pirkle*-Phasen genannt). Die Entwicklung dieser Klasse von *Brush-Type*-Phasen wurde maßgeblich durch die Arbeitsgruppe um *Pirkle* vorangetrieben. Dabei stand vor allem das rationale Design chiraler Selektoren basierend auf der Untersuchung und dem Verständnis chiraler Erkennungsprozesse im Zentrum ihrer Forschung.^[41, 57] In der Folge konnten sie nicht nur die erste kommerzialisierte chirale stationäre Phase **22** vorstellen, sondern auch eine der erfolgreichsten kommerziellen CSPs – *Whelk-O1* **23**. *Pirkle* führte außerdem das *Reziprozitätsprinzip* für das Design Analyt spezifischer *Donor-Akzeptor*-Phasen ein. Demnach sind die Rollen eines chiralen Selektors und eines Analyten austauschbar. Anschaulich formuliert: Kann eine CSP mit dem chiralen

Selektor (+)-A zwischen (+)-B und (-)-B unterscheiden, so unterscheidet eine CSP mit dem Selektor (+)-B oder (-)-B auch die beiden Enantiomere von A.^[57-58]

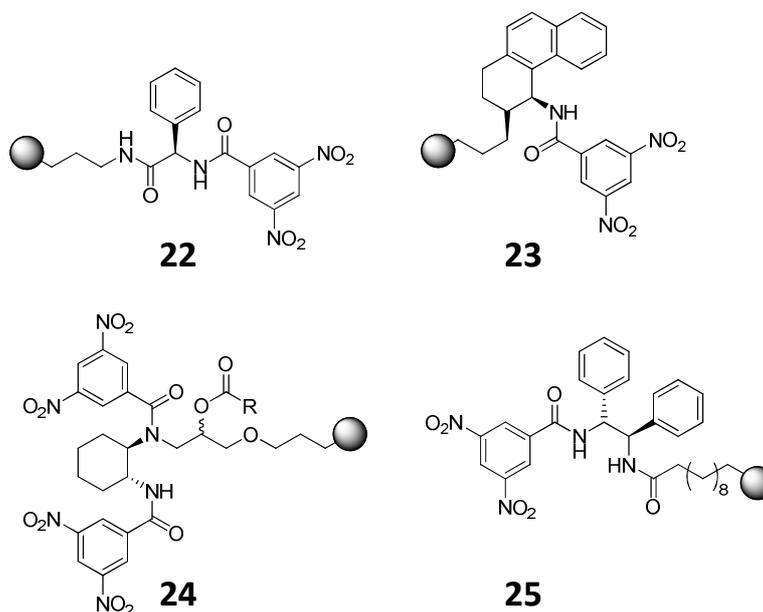


Abbildung 26: Einige Beispiele für Donor-Akzeptor-CSPs.^[36]

Die hohe Trennleistung der *Donor-Akzeptor*-Phasen beruht auf ihrer gemeinsamen Grundstruktur – einer stark präorganisierte Spalte, welche drei unterschiedliche Funktionalitäten aufweist: Den „Boden“ der Spalte bildet ein π -basischer, aromatischer Substituent, die Wände eine π -saure 3,5-Dinitrobenzamid-Gruppe. Die π -basische Gruppe eines Analyten, der in die Spalte diffundiert, kann somit gleichzeitig sowohl eine *face-to-edge*- als auch eine *face-to-face*- π - π -Wechselwirkung eingehen. Die NH-Funktion des Amids fungiert zusätzlich als Wasserstoffbrücken-Donor.

4.1.4 Die HPLC-Anlage

In Abschnitt 4.1.2 wurden bereits einige apparative Aspekte der HPLC diskutiert. Abbildung 27 zeigt den schematischen Aufbau der Anlage, die für einen Großteil der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Trennungen verwendet wurde. Das verwendete System besitzt zwei Kreisläufe – einen analytischen und einen semipräparativen – zwischen denen mittels eines Handschaltventils gewechselt werden kann. Für den analytischen Betrieb steht eine 20 μ L- und für den semipräparativen eine 200 μ L-Probenschleife zur Verfügung. Der Probenauftrag erfolgt mittels einer *Hamilton*-Spritze über ein manuelles Injektionsventil.

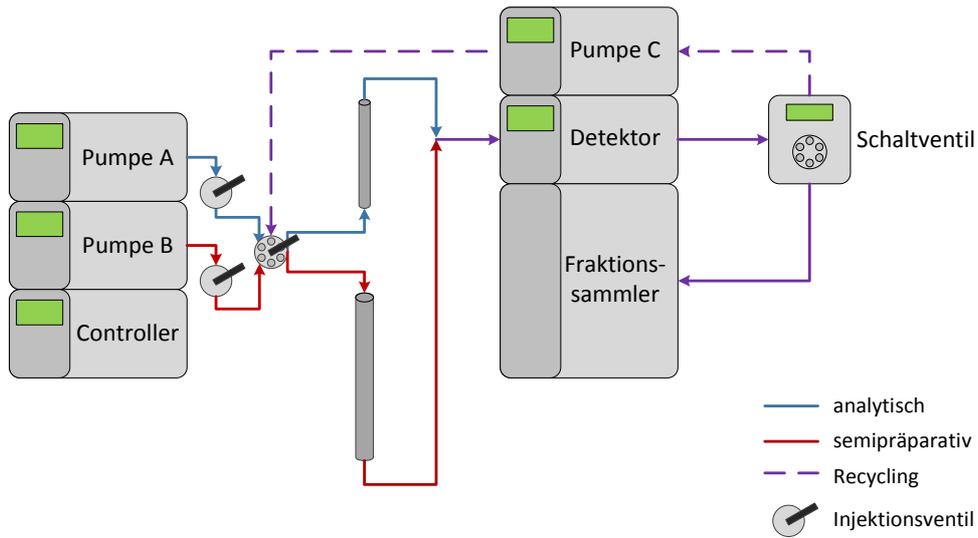


Abbildung 27: Schematische Darstellung der verwendeten HPLC-Anlage.

Für die Mischung und Förderung des Eluenten stehen drei Pumpen (A bis C) zur Verfügung, so dass der Betrieb grundsätzlich sowohl binär (Verwendung von zwei Lösungsmitteln) als auch ternär (Eluent aus drei Komponenten) erfolgen kann. Dabei kann die Trennung entweder isokratisch, also mit einem Eluenten mit fester Zusammensetzung, oder unter Verwendung eines Gradienten (zeitliche Veränderung der Eluenten-Zusammensetzung) durchgeführt werden. Als UV/Vis-Detektor dient ein *PDA* (engl. *Photo Diode Array*, Photodiodenzeile), der es in Kombination mit einer Wolfram- sowie einer Deuteriumlampe als Anregungsquellen ermöglicht, simultan alle Wellenlängen im Bereich von 160 bis 800 nm zu detektieren (Abbildung 28).

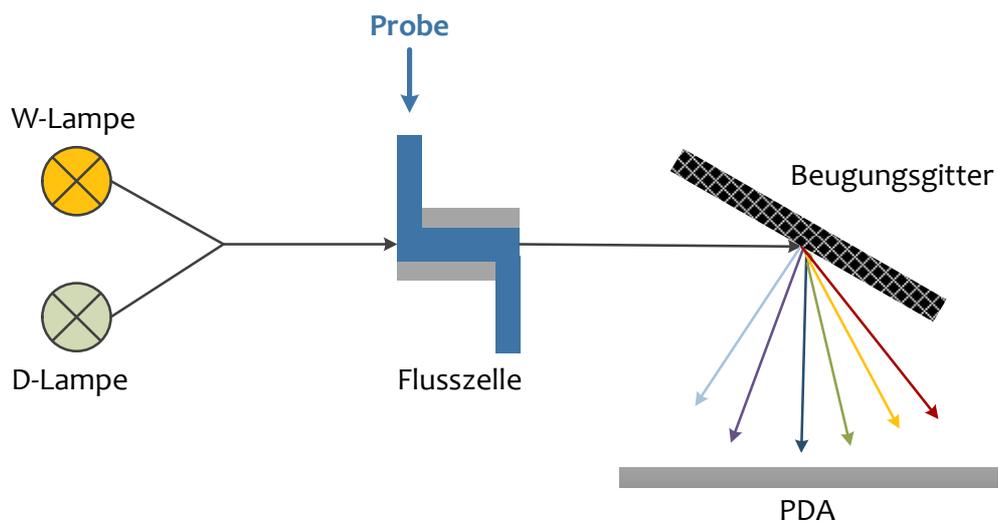


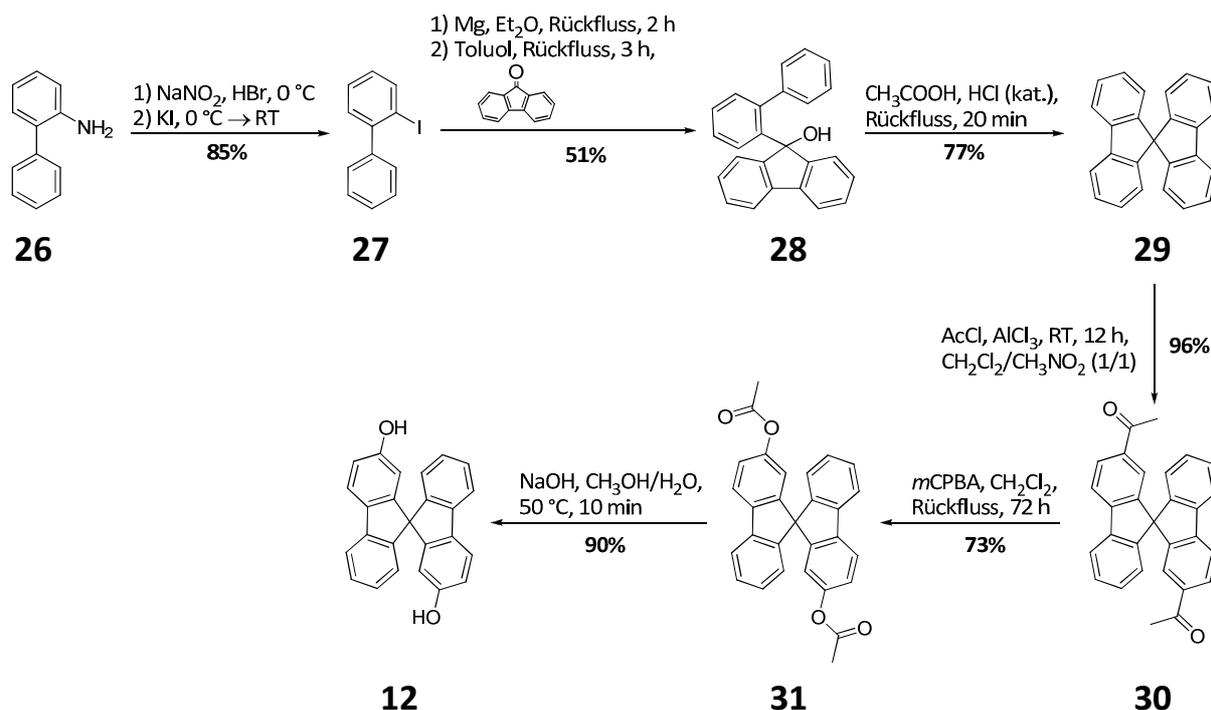
Abbildung 28: Schematische Darstellung des Strahlengangs in einem PDA-UV/Vis-Detektor.

Das so erhaltene, dreidimensionale Chromatogramm erleichtert die Identifizierung zweier Enantiomeren-Peaks bei verunreinigten Proben enorm, insbesondere, wenn die enthaltenen Verunreinigungen dem Racemat chemisch ähnlich sind. Zudem ermöglicht diese Art der Detektion im semipräparativen Betrieb die saubere Fraktionierung des Analyten auch bei starker Überladung, da anstatt beim absoluten Absorptionsmaximum auch in einem lokalen Maximum detektiert werden kann. Nach Passieren des Detektors wird die Probe entweder über einen automatischen Fraktionssammler gesammelt oder in den Abfallbehälter geleitet.

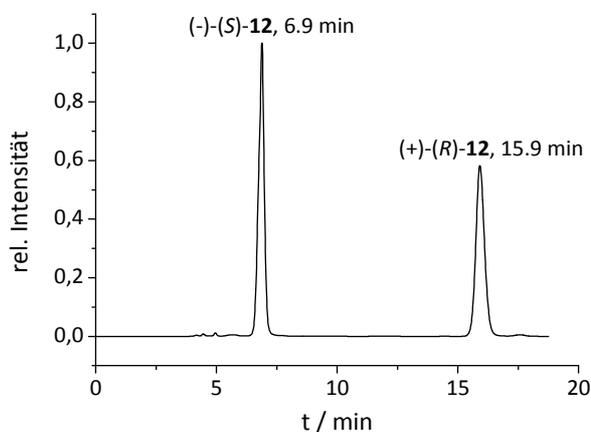
Das verwendete HPLC-System besitzt gegenüber gängigen Anlagen eine Besonderheit: Ein automatisches Schaltventil, das Detektor, Pumpe C sowie den Fraktionssammler verbindet. Dieses ermöglicht den Betrieb im so genannten *Recycling*-Modus. Das bedeutet, dass eine Probe nach Passieren des Detektors mittels Pumpe C nicht in Richtung Fraktionssammler/Abfall weitergeleitet wird, sondern erneut über die Trennsäule. Dieser Kreislauf kann im Prinzip beliebig oft durchlaufen werden. Auf diese Weise wird ein unendlich langes Säulenbett simuliert, ähnlich wie bei der SMB-Technik. Dies ermöglicht auch schwierige Trennungen, die beim einfachen Passieren der CSP nicht erreicht werden können. Auf diese Weise gelang *Kiehne* und *Benkhäuser* aus unserer Arbeitsgruppe beispielsweise die Racematspaltung einer ganzen Reihe von Derivaten der *Tröger'schen Base*.^[37]

4.2 Darstellung und Racematspaltung von 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren

Die Darstellung des racemischen 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluorens **12** erfolgte in sechs Schritten ausgehend von 2-Aminobiphenyl **26** in Anlehnung an die Synthesevorschriften von *Gomberg* und *Prelog* (Abbildung 29).^[25, 26b, 59] Den Schlüsselschritt zur 2,2'-Difunktionalisierung des Spirobifluoren-Grundgerüsts stellt die *Friedel-Crafts-Acylierung* dar. Diese konnte im Vergleich zur Literatur^[59] deutlich verbessert werden: Im Gegensatz zur Vorschrift von *Haas* und *Prelog* wurde nicht das hoch toxische und nur schwer zu entfernende Lösungsmittel Kohlenstoffdisulfid verwendet, sondern ein 1/1-Gemisch aus Dichlormethan und Nitromethan. Auf diese Weise konnte zum einen die Reinigung des Rohprodukts vereinfacht und zum anderen die Ausbeute der Reaktion auf bis zu 96% (Lit.:^[59] 89%) gesteigert werden.


 Abbildung 29: Darstellung von (*rac*)-2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **12**.

Für die chirale Trennung von **12** erwies sich die Polysaccharid-Phase *CHIRALPAK*[®]*IA* als besonders geeignet (Abbildung 30).


 Abbildung 30: Analytisches Chromatogramm der Trennung von (*rac*)-2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **12** an *CHIRALPAK*[®]*IA*; Eluent: Chloroform/2-Propanol = 95/5; Flussrate 0.5 mL min^{-1} ; Detektionswellenlänge $\lambda = 300 \text{ nm}$.

Als Eluent kann ein Gemisch von Chloroform und 2-Propanol im Verhältnis 95/5 verwendet werden. Die gute Löslichkeit des Racemats in diesem Lösungsmittelgemisch in Verbindung mit außergewöhnlich hohen Werten für Trennfaktor ($\alpha = 4.31$) und Auflösung ($R_s = 7.86$) ermöglicht es, bei der semipräparativen Trennung mit hohen Beladungen (ca. 40 mg pro Trennlauf) bei gleichbleibend guter Enantiomerenreinheit (99.9% für beide Enantiomere) zu

arbeiten. Auf diese Weise können auch größere Mengen des Racemats in vertretbarer Zeit gespalten werden. Da zudem bei dieser Methode auch das (S)-Enantiomer von **12** in sehr guter Enantiomerenreinheit erhalten wird, hat sie sich gegenüber der klassischen Variante der Clathratbildung als überlegen erwiesen. Die Zuordnung der Peaks zu den beiden optischen Antipoden erfolgte durch Vergleich der spezifischen Drehwerte der beiden Fraktionen mit Literaturdaten.^[34] Die Daten der semipräparativen Trennungen sind in Abschnitt 8.4.4 angegeben.

4.3 Darstellung und Racematspaltung von 2,2'-Dibrom-7,7'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren

Nachdem sich die HPLC an chiralen stationären Phasen im Falle des 2,2'-Dihydroxyderivats als geeignete Racematspaltungsmethode erwiesen hatte, sollten auch höher funktionalisierte Derivate hinsichtlich ihrer Trennbarkeit untersucht werden. Aufgrund der Orientierung seiner Substituenten sowie der Vielzahl an möglichen chemischen Transformationen, stellt 2,2'-Dibrom-7,7'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **34** einen reizvollen Synthesebaustein dar. *Diederich et al.* publizierten 1992 eine Syntheseroute für dieses Derivat, ausgehend von 2,2'-Diäcetyl-9,9'-spirobifluoren **30** (Abbildung 31).^[26i]

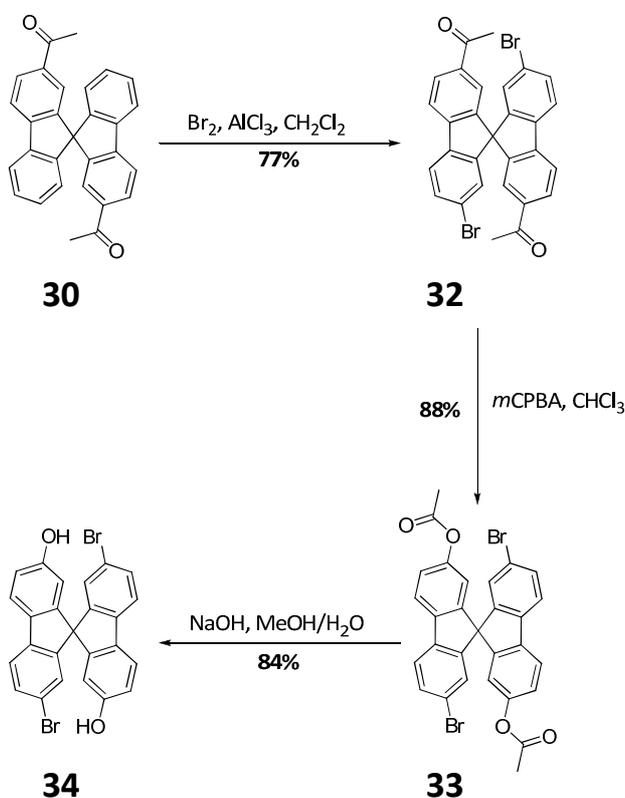


Abbildung 31: Darstellung von **34** nach *Diederich*; Ausbeuten gemäß Literatur.^[26i]

In der Tat lässt sich **34** unter identischen Bedingungen wie **12** in seine beiden Enantiomere trennen. Zwar sind Trennfaktor ($\alpha = 3.96$) sowie die Auflösung ($R_s = 3.72$) in diesem Fall aufgrund von Peak-Tailing etwas schlechter als für das reine Diol, doch kann auch hier die semipräparative Trennung noch mit einer guten Beladung von ca. 20 mg pro Lauf durchgeführt werden.

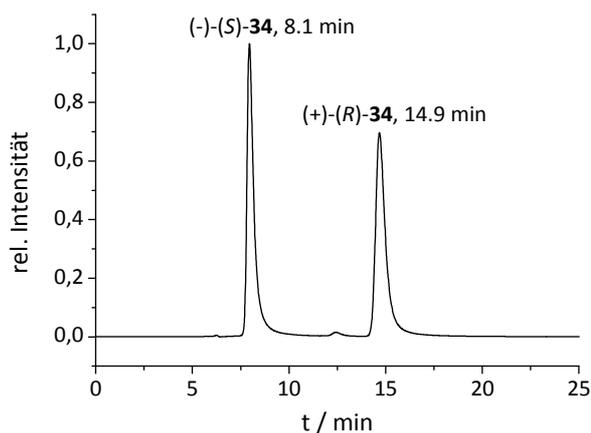


Abbildung 32: Analytisches Chromatogramm der Trennung von (*rac*)-2,2'-Dibrom-7,7'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **34** an *CHIRALPAK*[®]IA; Eluent: Chloroform/2-Propanol = 95/5; Flussrate 0.5 mL min⁻¹; Detektionswellenlänge $\lambda = 300$ nm.

Da dieses Derivat in der Literatur bislang nur racemisch bekannt war, konnten für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der beiden Fraktionen nicht wie im Falle von **12** die spezifischen Drehwerte herangezogen werden. Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration organischer Verbindungen sind neben der Polarimetrie spezielle NMR-Techniken (z.B. Derivatisierung mit chiralen Auxiliaren, Verwendung chiraler Shift-Reagenzien)^[60], die *Circulardichroismus*-Spektroskopie (CD-Spektroskopie) sowie die Kristallstrukturanalyse (anomale Dispersion, *Bijvoet*-Methode)^[61] geeignet. Die Bestimmung absoluter Konfigurationen mittels NMR-Spektroskopie ist im Allgemeinen schwierig und häufig mit enormem Aufwand verbunden. Dabei finden zwei grundsätzliche Ansätze Anwendung, die auf der Bildung und NMR-spektroskopischen Analyse diastereomerer Verbindungen beruhen: Bei der Derivatisierungsmethode wird die enantiomerenreine, chirale Verbindung, deren Absolutkonfiguration bestimmt werden soll, mit einem chiralen Auxiliar (chirales Derivatisierungsreagenz, engl. *Chiral Derivatizing Reagent*, CDR) umgesetzt. Die absolute Konfiguration des Stereozentrums, welches durch das CDR eingebracht wird, ist bekannt. Im Folgenden wird durch Techniken wie beispielsweise *2D-NOESY* (Näheres hierzu vgl. Abschnitt 6.3.4) die relative Konfiguration dieses und des gesuchten Stereozentrums

ermittelt. Abbildung 33 verdeutlicht anhand der Kristallstruktur von (*R*)-**12**, warum diese Methode für die Konfigurationsbestimmung der chiralen 9,9'-Spirobifluorene nicht geeignet ist: Untersucht werden müsste die räumliche Nähe eines Protons des chiralen Auxiliars L* und eines Protons des anderen, orthogonalen π -Systems wie z.B. H-8'. H-8' ist aber aufgrund der C₂-Symmetrie des Moleküls chemisch äquivalent zu H-8, welches zum selben π -System wie L* gehört, und besitzt demnach im Allgemeinen dieselbe chemische Verschiebung.

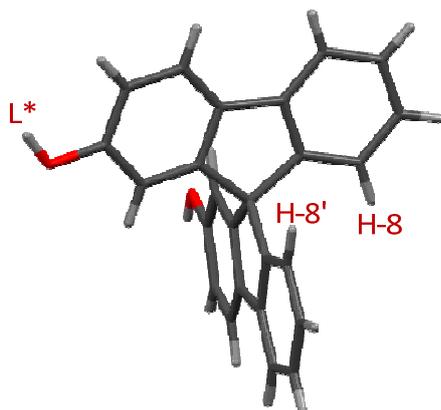


Abbildung 33: (*R*)-2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren (Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Weinsäure-Clathrats).^[34]

Eine Unterscheidung der beiden π -Systeme wäre nur durch selektive Funktionalisierung eines der beiden Systeme mit L* und die so erhaltene Aufhebung der C₂-Symmetrie denkbar. Neben dem hiermit verbundenen synthetischen Aufwand sowie dem resultierenden, komplexen NMR-Spektrum, würde sich bei dieser Methode noch ein weiteres Problem stellen: Um anhand der relativen Anordnung des Protons des bekannten Stereozentrums von L* und eines Protons des 9,9'-Spirobifluorens auch auf die absolute Konfiguration schließen zu können, muss die Vorzugskonformation von L* (unter den Messbedingungen) bekannt sein. In den meisten Fällen liegt L* aber nicht in einer einzelnen Konformation vor. Vielmehr wird in Lösung ein komplexes Gleichgewicht mehrerer Konformere beobachtet. In der Praxis ist daher entweder die Synthese und Untersuchung einer Reihe von ähnlichen Derivaten des chiralen Auxiliars mit bekannter absoluter Konfiguration zur Ableitung empirischer Regeln nötig oder aber die quantenchemische Berechnung und Analyse der möglichen Konformere.^[60c] Eine ähnliche Schwierigkeit tritt bei Anwendung der zweiten grundsätzlichen Methode zur Bestimmung von Absolutkonfigurationen mittels NMR auf – der Verwendung chiraler Shift-Reagenzien (CSR). Diese Methode beruht auf der Bildung diastereomerer Komplexe aus den optischen Antipoden, deren Konfiguration unbekannt ist,

und einem so genannten Shift-Reagenz. Letzteres ist sehr häufig ein Lanthanid-Chelatkomplex, wie z.B. [Eu(facam)₃], [Eu(hfbc)₃] oder [Eu(dcm)₃]. Die reversible Komplexbildung derartiger Lanthanid-Verbindungen mit nucleophilen Gruppen der zu untersuchenden Enantiomere führt zur Verschiebung der NMR-Absorptionen. Deren Größe ist von der Stabilität der gebildeten, zueinander diastereomeren Komplexe abhängig. Durch Komplexbildung mit dem chiralen Shift-Reagenz werden die beiden Enantiomere somit zwar NMR-spektroskopisch unterscheidbar. Doch lässt sich über ihre absolute Konfiguration so noch keine Aussage treffen. Wie auch im Fall der CDR müssten hierfür entweder der experimentelle Vergleich mit dem Verhalten chemisch ähnlicher Verbindungen oder aber theoretische Berechnungen zur Stabilität der diastereomeren Komplexe herangezogen werden. Chirale Shift-Reagenzien werden aus diesem Grund heute im Wesentlichen zur *ee*-Bestimmung herangezogen.^[60a, 60b, 60d]

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von Absolutkonfigurationen bietet die *CD-Spektroskopie*. Wie Abbildung 34 a) zeigt, kann linear polarisiertes Licht *E* als Summe zweier zirkular polarisierter Lichtwellen gleicher Amplitude, aber unterschiedlicher Drehrichtung (*L* und *R*) betrachtet werden. In einem optisch aktiven Medium werden diese beiden Komponenten unterschiedlich stark absorbiert, woraus für *E* eine elliptische Polarisation resultiert. Die resultierende Summe der elektrischen Feldvektoren wird beschrieben durch die beiden Hauptachsen *a* und *b* der Ellipse sowie den Winkel φ . Dieser wird als *Elliptizität* bezeichnet und ist mit der durch die Absorption verursachten Differenz der molaren Absorptionskoeffizienten $\Delta\varepsilon$ (*Circular dichroismus*) verbunden:

$$\varphi = \arctan \frac{b}{a} = \frac{1}{4} \ln 10 \frac{180^\circ}{\pi} \cdot \Delta\varepsilon \cdot c \cdot d \quad \text{Gl. (9)}$$

- mit
- φ : Elliptizität / °
 - a, b*: Hauptachsen der Ellipse E / m
 - $\Delta\varepsilon$: Molarer Absorptionskoeffizient / L mol⁻¹ cm⁻¹
 - c*: Probenkonzentration / mol L⁻¹
 - d*: Schichtdicke der Probe / cm

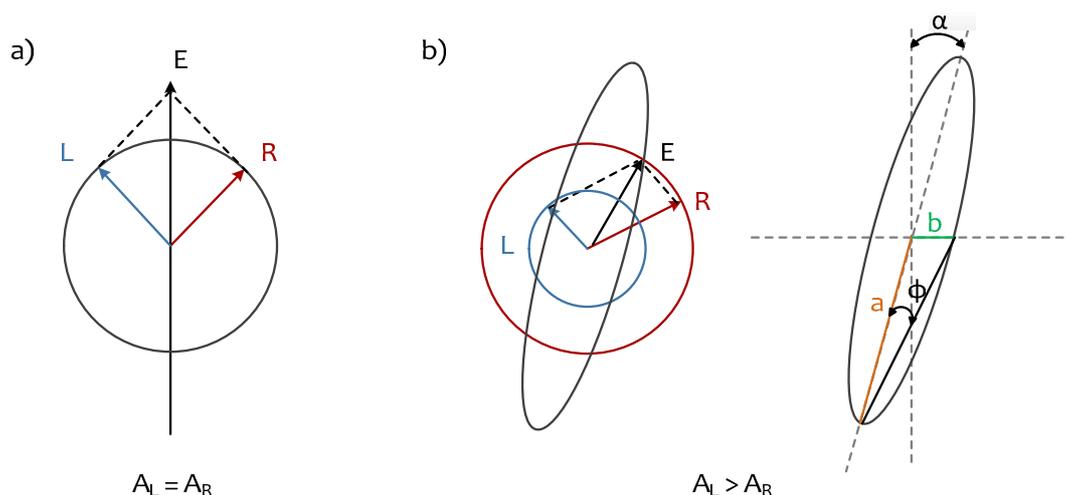


Abbildung 34: Schematische Darstellung zum Phänomen des CD. a) Linear polarisiertes Licht E kann als Summe zweier zirkular polarisierter Lichtwellen mit gleicher Amplitude, aber gegensätzlichem Drehsinn aufgefasst werden. b) In einem optisch aktiven Medium wird (in diesem Falle) das links-polarisierte Licht stärker absorbiert. Aus dem linear polarisierten Licht wird dann elliptisch polarisiertes Licht.

Durch Auftragung von φ oder $\Delta\varepsilon$ gegen die Wellenlänge des linear polarisierten Lichts, welches eine chirale Probe passiert, wird das CD-Spektrum erhalten. Die für zwei Enantiomere gemessenen Kurven verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegelbild bzgl. der Wellenlängenachse. Die Ableitung der absoluten Konfiguration einer Verbindung anhand ihres CD-Spektrums kann auf drei grundsätzliche Arten erfolgen: Stehen CD-Spektren von chemisch ähnlichen Verbindungen zur Verfügung, deren absolute Konfiguration genau bekannt ist (z.B. durch Röntgenstrukturanalyse, siehe unten), können diese zum Vergleich herangezogen werden. Diese Methode basiert auf der Annahme, dass kleine geometrische und/oder elektronische Veränderungen eines Moleküls dessen chiroptische Eigenschaften nicht signifikant verändern. Wichtig dabei ist, dass die Vergleichssubstanz den gleichen Chromophor enthält und die gleiche Konformation besitzt. Zwar wurde die Korrelation mit CD-Spektren von Verbindungen bekannter Konfiguration für einige Systeme erfolgreich eingesetzt, doch existieren in der Literatur auch Beispiele für die Anfälligkeit dieser Methode. Neben Vergleichsspektren kann für die Interpretation von CD-Spektren eine Reihe von empirischen Regeln – die so genannten *Sektor-Regeln* – herangezogen werden. Je nach Art des Chromophors ist dabei eine spezielle Regel für die Vorhersage der absoluten Konfiguration anhand des CD-Spektrums heranzuziehen. Auch hier existieren in der Literatur diverse Beispiele für und gegen die Anwendbarkeit dieser Interpretationsregeln. Darüber hinaus ist auch hier wie im Falle der Vergleichsspektren eine notwendige Bedingung, dass sich das gesuchte System mit einem Modellsystem korrelieren lässt. Die dritte Methode zur

Interpretation von CD-Spektren hinsichtlich der absoluten Konfiguration wurde auch in unserem Arbeitskreis bereits erfolgreich angewendet.^[37b] Der Vergleich experimenteller Spektren mit theoretischen, berechneten Spektren. Die Grundlage für Berechnungen können dabei sowohl semiempirische (wie z.B. die *Exciton*-Theorie) als auch rein quantenmechanische *ab initio* Methoden bilden.^[62] Auf die CD-spektroskopische Bestimmung der Konfiguration wurde im Falle der 9,9'-Spirobifluorene nicht zurückgegriffen, da sie mangels geeigneter Chromophore nur wenig intensive und somit unspezifische Banden im CD-Spektrum aufweisen. Allerdings konnte diese Methode für andere Systeme erfolgreich eingesetzt werden (vgl. hierzu Abschnitt 4.8).

Die genaueste Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Verbindungen stellt die Röntgenstrukturanalyse dar. Durch Ausnutzung des Phänomens der anomalen Dispersion an Schweratomen hat das *Friedel'sche Gesetz* für nicht-zentrosymmetrische Kristalle keine Gültigkeit mehr. Dies führt dazu, dass für Reflexe (h, k, l) andere Intensitäten erhalten werden als für die Reflexe (-h, -k, -l). Mithilfe der Intensitätsdifferenzen, den so genannten *Bijvoet*-Differenzen, lassen sich im Rahmen der Strukturbestimmung nicht nur die Position der anomalen Streuzentren bestimmen, sondern auch die absolute Konfiguration des dazugehörigen Moleküls.^[61, 63] In der Praxis wird bei der Strukturverfeinerung dafür der so genannte *Flack*-Parameter genutzt.^[64]

Leider konnten für die reinen Enantiomere von **34** keine geeigneten Einkristalle gezüchtet werden, so dass auch die Röntgenstrukturanalyse für die Bestimmung der absoluten Konfiguration nicht herangezogen werden konnte. Daher blieb schließlich nur, **34** aus einer enantiomerenreinen Verbindung herzustellen, deren Konfiguration bekannt ist und anschließend analog zu **12** die Retentionszeiten zu vergleichen. Da keine Trennbedingungen gefunden werden konnten, unter denen einer der Synthesebausteine der Route von *Diederich* (Abbildung 31) enantiomerenrein erhalten werden kann, sollte **34** aus dem enantiomerenreinen Diol **12** dargestellt werden. Weil das elektronenreiche Diol für eine direkte, 7,7'-selektive Halogenierung zu stark aktiviert ist, wurde eine ganze Reihe von Alkohol-Schutzgruppen sowie von Varianten der Bromierung getestet.^[65] Abbildung 35 zeigt das so entwickelte Syntheseprotokoll: Entscheidend ist hierbei zum einen die Wahl des Pivaloylestere als Alkohol-Schutzgruppe. Dieser deaktiviert den Aromaten nicht nur hinsichtlich einer elektrophilen Substitution, sondern blockiert aufgrund seines sterischen

Anspruches auch effektiv die 3,3'-Position. Zum anderen müssen Reaktionszeit und Stöchiometrie der *Lewis*-Säure katalysierten Bromierung möglichst genau eingehalten werden, welche dann auch mit einer sehr guten Ausbeute von 78% verläuft. Durch Verseifung unter Verwendung der starken Base Natriummethanolat wird **34** mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 65% erhalten.

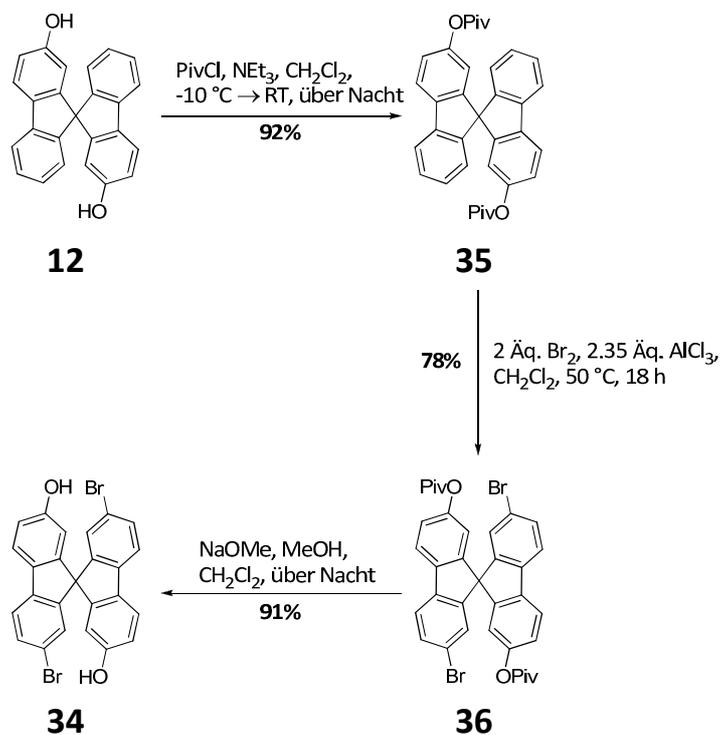


Abbildung 35: Darstellung von **34** ausgehend von **12**.

Durch Vergleich der Retentionszeiten der so erhaltenen, reinen Enantiomere von **34** mit denen des Racemats konnten den Fraktionen schließlich die in Abbildung 30 gezeigten Absolutkonfigurationen zugeordnet werden.

4.4 Darstellung und Racematspaltung von 3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren

Wie die leider erfolglosen Versuche zur Trennbarkeit von Derivaten des 9,9'-Spirobifluorens, die keine freie OH-Gruppe besitzen, zeigen, ist diese für die Racematspaltung mittels HPLC an einer *CHIRALPAK®IA*- oder *CHIRALPAK®IB*-Phase offenbar unabdingbar. Substituenten wie Brom in der 7,7'-Position beeinflussen die chromatographische Trennung der Enantiomere dabei kaum (vgl. Abschnitt 4.3). Um zu untersuchen, inwiefern derselbe Substituent in unmittelbarer Nähe zur OH-Funktion die Racematspaltung beeinflusst, wurde das 3,3'-Dibromderivat von **12** durch Verwendung eines Halogenierungsprotokolls von *Kajigaeshi* dargestellt.^[66]

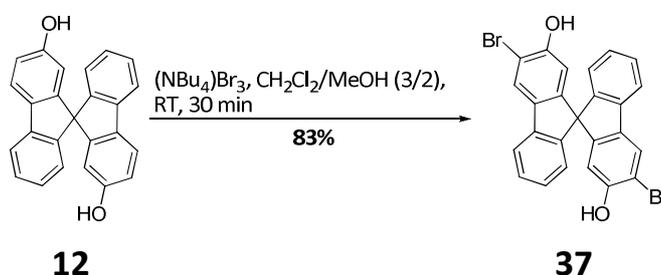


Abbildung 36: Darstellung von 3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **37**.

Die Reaktion verläuft mit einer guten Ausbeute von 83%, wobei das 3,3'-Dihalogenierungsprodukt als einziges Regioisomer erhalten wird.

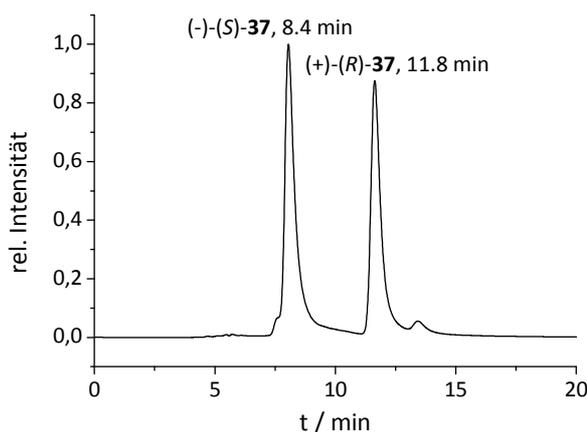


Abbildung 37: Analytisches Chromatogramm der Trennung von (*rac*)-3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren an *CHIRALPAK®IA*; Eluent: Chloroform/*n*-Hexan = 90/10; Flussrate 0.5 mL min⁻¹; Detektionswellenlänge $\lambda = 325$ nm.

Für eine effektive chirale Trennung an *CHIRALPAK®IA* muss in diesem Fall statt 2-Propanol *n*-Hexan als zweite Komponente neben Chloroform im Eluent verwendet werden. Offenbar

bedarf es hier also deutlich weniger polarer Bedingungen als für die 7,7'-Dibromverbindung. Darüber hinaus verschlechtern sich auch Trennfaktor ($\alpha = 1.92$) und Auflösung ($R_S = 1.73$) deutlich. Anscheinend wird die Wechselwirkung des Analyten mit der CSP durch die räumliche Nähe des Halogensubstituenten zur Alkoholfunktion negativ beeinflusst. In der Folge sind die Enantiomeren-Überschüsse der durch semipräparative Trennung erhaltenen Fraktionen auch etwas schlechter als für **12** und **34**. Mit 94.5% für das (*S*)-Enantiomer und 99.1% für (*R*)-**37**, sind diese aber nach wie vor gut. Außerdem kann als Proben-Lösungsmittel, wie für **12** und **34**, ein Gemisch aus Chloroform und 2-Propanol verwendet werden, in dem die Verbindung sehr gut löslich ist. So kann, wenn auch bei geringerer Beladung als zuvor, **37** ebenfalls gut im semipräparativen Maßstab getrennt werden (ca. 20 mg Beladung pro Trennlauf an einer semipräparativen Phase). Die Zuordnung der absoluten Konfiguration der beiden Fraktionen erfolgte auch hier durch Vergleich der Retentionszeiten des Racemats mit denen der aus enantiomerenreinem **12** dargestellten, optisch reinen Verbindungen.

4.5 Racematspaltung von (*rac*)-2,5,5',7,7',8b-Hexamethyl-3a,8b-dihydro-2'H-spiro[benzo[b]cyclopenta[d]furan-3,3'-benzofuran]-2'-on

Das im Rahmen der Enantiomerentrennung der 9,9'-Spirobifluorene mittels HPLC erworbene Know-how wurde auch für die Racematspaltung anderer Systeme von Kooperationspartnern genutzt. Ein Beispiel hierfür ist die pentacyclische Spiro-Verbindung **42**, die bei Versuchen der Arbeitsgruppe *Waldvogel* zur anodischen Oxidation von 2,4-Dimethylphenol zunächst nur als Nebenprodukt erhalten wurde. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass sich bei dieser Reaktion unter Verwendung von Bariumhydroxid/Methanol als Elektrolyt zunächst das Dehydrotetramer des 2,4-Dimethylphenols **39** bildet.^[67] Dieses kann unter entsprechenden Bedingungen in großen Mengen leicht isoliert werden, da es während der Elektrolyse in einer ungeteilten Zelle ausfällt. Bemerkenswert ist, dass ausschließlich das in Abbildung 38 gezeigte Diastereomer gebildet wird. *Waldvogel* konnte zeigen, dass **39** einen vielseitigen Synthesebaustein für die Darstellung diverser polycyclischer Architekturen darstellt. Durch Behandlung mit *Lewis*-Säuren und anschließende Erwärmung wird selektiv die Spiro-Verbindung **41** erhalten. Diese fällt, wie auch sämtliche andere Derivate von **39**, zwar diastereomerenrein, aber racemisch an.^[68]

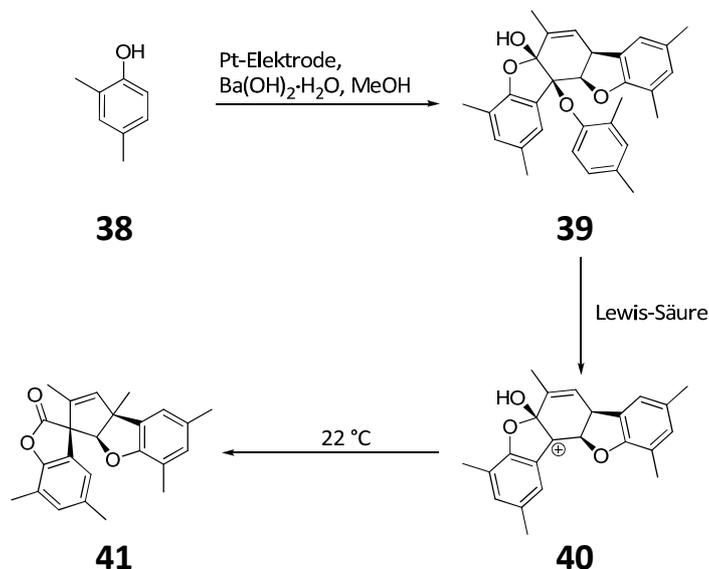


Abbildung 38: Synthese des spirocyclischen Cyclopenta[*b*]benzofurans nach *Mirion*.

Verbindungen, die Cyclopenta[*b*]benzofuran als zentrales Strukturelement enthalten, besitzen häufig pharmakologisch interessante Eigenschaften.^[69] Da die pharmakologische Aktivität chiraler Wirkstoffe sehr oft maßgeblich von ihrer Konfiguration abhängt, ist der Einsatz enantiomerenreiner Verbindungen in Arzneimitteltests unerlässlich geworden.^[70] *Mirion* aus der Arbeitsgruppe *Waldvogel* untersucht daher die enantioselektive Darstellung des Spiropentazyklus' **41** aus **39** mittels geeigneter chiraler Auxiliare.^[71] Um die Enantioselektivität der entsprechenden Synthesen zu untersuchen, musste zunächst ein Zugang zu enantiomerenreinem **41** gefunden werden. Das HPLC-Methoden-Screening erwies sich in diesem Falle als schwierig. Auch unter Ausnutzung eines breiten Spektrums an Lösungsmittelgemischen wurde mithilfe der Polysaccharid-Phasen nicht einmal eine Antrennung des Racemats erreicht. Als einzige geeignete, chirale Phase erwies sich schließlich (*S,S*)-*Whelk-O1* in Kombination mit einem recht unpolaren Eluenten aus *n*-Heptan und Dichlormethan. Auch für diese Trennbedingungen konnte keine Basislinientrennung erreicht werden ($\alpha = 1.14$, $R_S = 0.78$). Ebenso konnte auch durch Verwendung des Recycling-Modus' keine wirkliche Verbesserung festgestellt werden. Wie die Enantiomeren-Überschüsse für die beiden durch präparative Trennung erhaltenen Fraktionen von 99.9% und 97.4% jedoch zeigen, lassen sich die beiden Enantiomere durch sorgfältige Fraktionierung dennoch in sehr guter Reinheit erhalten.

Auch die verhältnismäßig schlechte Löslichkeit von **41** im verwendeten Eluenten bereitete keine größeren Probleme bei der Substanzgewinnung, da eine präparative Säule im Arbeitskreis vorhanden war, auf die entsprechend große Mengen aufgetragen werden konnten.

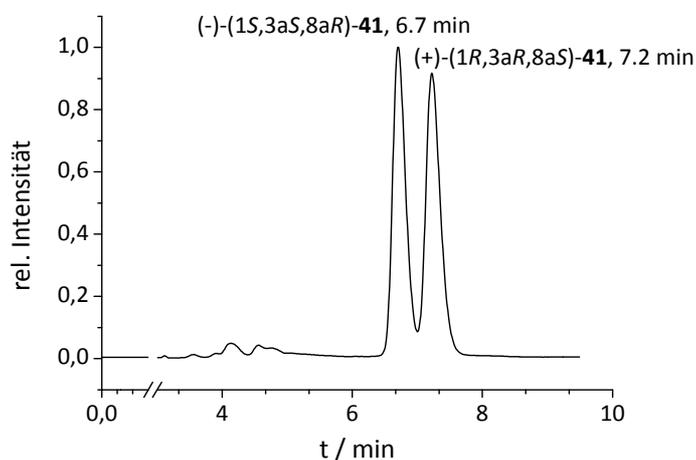


Abbildung 39: Analytisches Chromatogramm der Trennung von (*rac*)-**41** an (*S,S*)-*Whelk-O1*; Eluent: *n*-Heptan/Dichlormethan = 90/10; Flussrate 1.0 mL min⁻¹; Detektionswellenlänge $\lambda = 254$ nm.

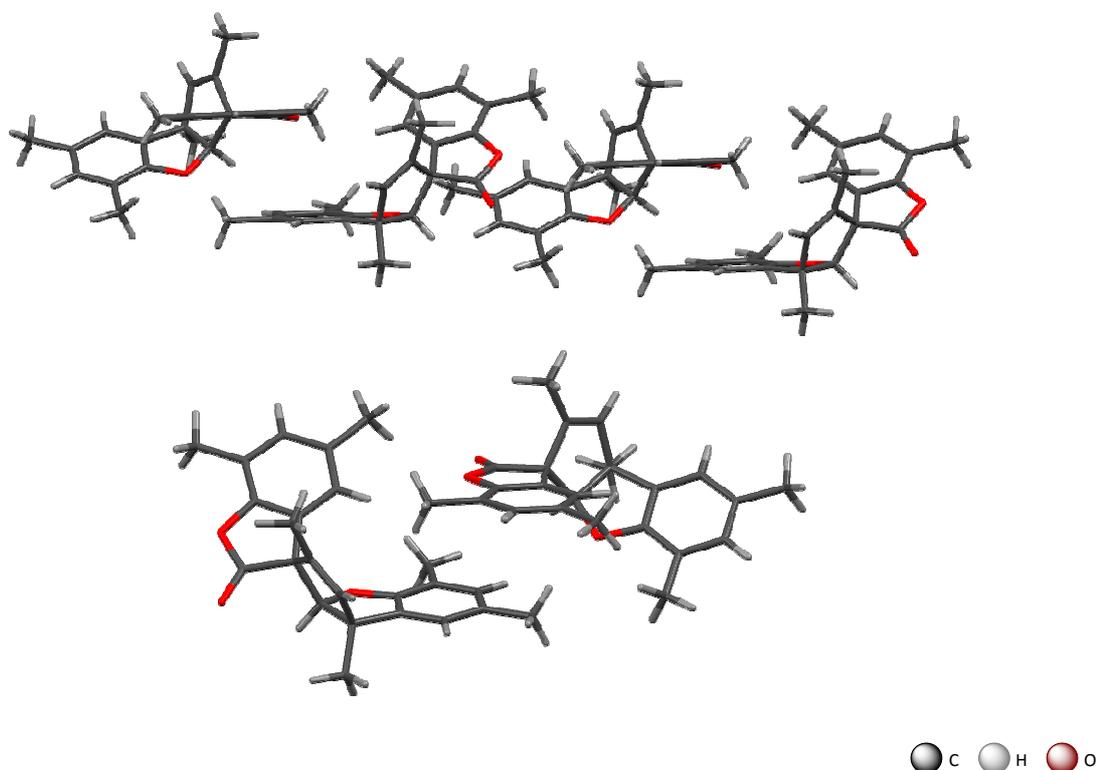


Abbildung 40: Ausschnitte aus der Kristallstruktur von (*rac*)-**41**. Oben: Stränge aus Spirozyklen unterschiedlicher Konfiguration. Unten: Vergrößerung eines „Paares“ aus beiden Enantiomeren.

Nach Gewinnung entsprechender Mengen der reinen optischen Antipoden sollte deren absolute Konfiguration bestimmt werden. Trotz einer ganzen Reihe von Kristallisationsversuchen, konnten geeignete Einkristalle nur vom Racemat erhalten werden. Abbildung 40 zeigt einen Ausschnitt der Kristallstruktur, der verdeutlicht, warum die Kristallisation der reinen Enantiomere schwierig ist. Im Festkörper finden sich Stränge, in denen sich Spirozyklen mit entgegengesetzter Konfiguration abwechseln. Auf diese Weise wird eine hohe Packungsdichte erreicht. Eine solche „Stapelung“ der Moleküle wäre für die reinen Enantiomere nur schwer zu erreichen. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration erfolgte daher von *Waldvogel* mithilfe von VCD-Spektren.

Wie oben erwähnt, wurde die etablierte Methode zur Racematspaltung von **41** nicht nur für die Aufklärung der Konfiguration der reinen Enantiomere genutzt, sondern auch für die Bestimmung der Enantiomeren-Überschüsse der von *Mirion* durchgeführten Versuche zur enantioselektiven Darstellung der Spiro-Verbindung. So konnte gezeigt werden, dass durch Wahl eines geeigneten chiralen Auxiliars **41** bis zu einer Reinheit von 91% *ee* synthetisch erhalten werden kann.^[71]

4.6 Racematspaltung chiraler 1,2,3-Triazol-Derivate

Das folgende Beispiel zeigt zwei grundlegende Probleme auf, die eine *ee*-Bestimmung mittels chiraler HPLC erschweren oder gar unmöglich machen können, selbst wenn eine gute Trennung vorliegt. Für die Arbeitsgruppe von *Hopf* sollten zwei 1,2,3-Triazol-Derivate des [2.2]Paracyclophans auf ihre Enantiomerenreinheit untersucht werden (Abbildung 41).

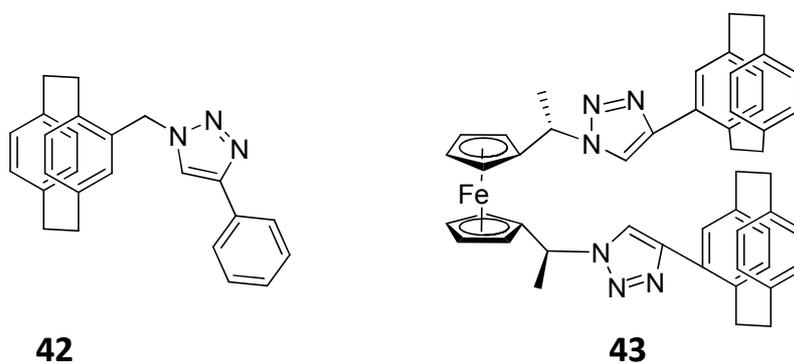


Abbildung 41: 1,2,3-Triazol-Derivate des [2.2]Paracyclophans aus der Arbeitsgruppe *Hopf*.

Für das einarmige [2.2]Paracyclophan **42** wird unter Verwendung der *CHIRALPAK*[®]*IA*-Phase eine sehr gute Trennung der Enantiomere erhalten, wenn ein Eluent aus *tert*-Butyl-

methylether und Ethanol verwendet wird ($\alpha = 1.25$ und $R_S = 1.55$). Generell sei angemerkt, dass sich TBME-Alkohol-Gemische häufig gut für die Trennung stickstoffhaltiger Verbindungen an den Polysaccharid-Phasen eignen. Der *ee* der übersandten Probe konnte so ohne Probleme bestimmt werden – er betrug 96.9%.

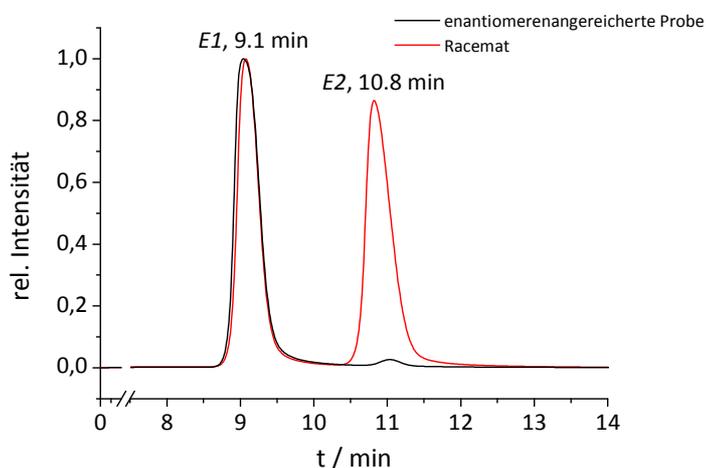


Abbildung 42: Analytisches Chromatogramm der Trennung von (*rac*)-42 an CHIRALPAK®IA; Eluent: TBME/Ethanol = 98/2; Flussrate 1.5 mL min⁻¹; Detektionswellenlänge $\lambda = 254$ nm.

Weitaus schwieriger gestaltete sich dies im Falle des Ferrocen-Derivats **43**. Dieses enthält neben den zwei Stereozentren am Alkyl-Spacer zwei [2.2]Paracyclophane, die jeweils planar-chiral sind, so dass eine ganze Reihe möglicher Stereoisomere existiert. Je nachdem, ob die jeweiligen Bausteine bei der Synthese der Verbindung enantiomerenrein oder racemisch eingesetzt wurden, würde entweder ein reines Enantiomer oder es würden ganz unterschiedliche Gemische an Stereoisomeren erhalten werden. Abbildung 43 zeigt das Ergebnis eines intensiven HPLC-Methoden-Screenings. Dargestellt ist jeweils das Chromatogramm mit der besten Trennung für jede im Arbeitskreis zur Verfügung stehende CSP. Chromatogramm b) zeigt deutlich, dass die erhaltene „racemische“ Probe ein Gemisch aus mindestens sechs Komponenten ist. Die UV-Spektren zeigen, dass es sich dabei um strukturell nahezu identische Verbindungen handelt, was tatsächlich auf ein Stereoisomeren-Gemisch hindeutet. Aufgrund der großen Ähnlichkeit der UV-Spektren war allerdings eine Unterscheidung von Enantiomeren- und Diastereomerenpaaren auf dieser Basis nicht möglich. Auch bei der zur Verfügung gestellten „enantiomerenreinen“ Probe stellt sich die Frage, ob es sich um ein einzelnes Enantiomer handelt oder vielleicht eines der möglichen racemischen Diastereomere, welches unter den gewählten Bedingungen evtl. schlichtweg nicht in seine Enantiomere gespalten werden kann.

Die zugehörigen Chromatogramme zeigen allerdings, dass es sich in jedem Falle allenfalls um eine angereicherte Probe handeln kann. Dieses Beispiel verdeutlicht zugleich die Stärken der chiralen HPLC und ihre Einschränkungen: Durch Wahl der geeigneten Kombination aus chiraler stationärer Phase und Eluent können auch komplexe Gemische stereoisomerer Verbindungen getrennt werden. Ohne zusätzliche Informationen zur Probe – in diesem Falle entweder die Angabe, welche Synthesebausteine verwendet wurden, oder eine Vergleichsprobe des anderen „Enantiomers“ – ist eine eindeutige Analyse aber nicht immer möglich.

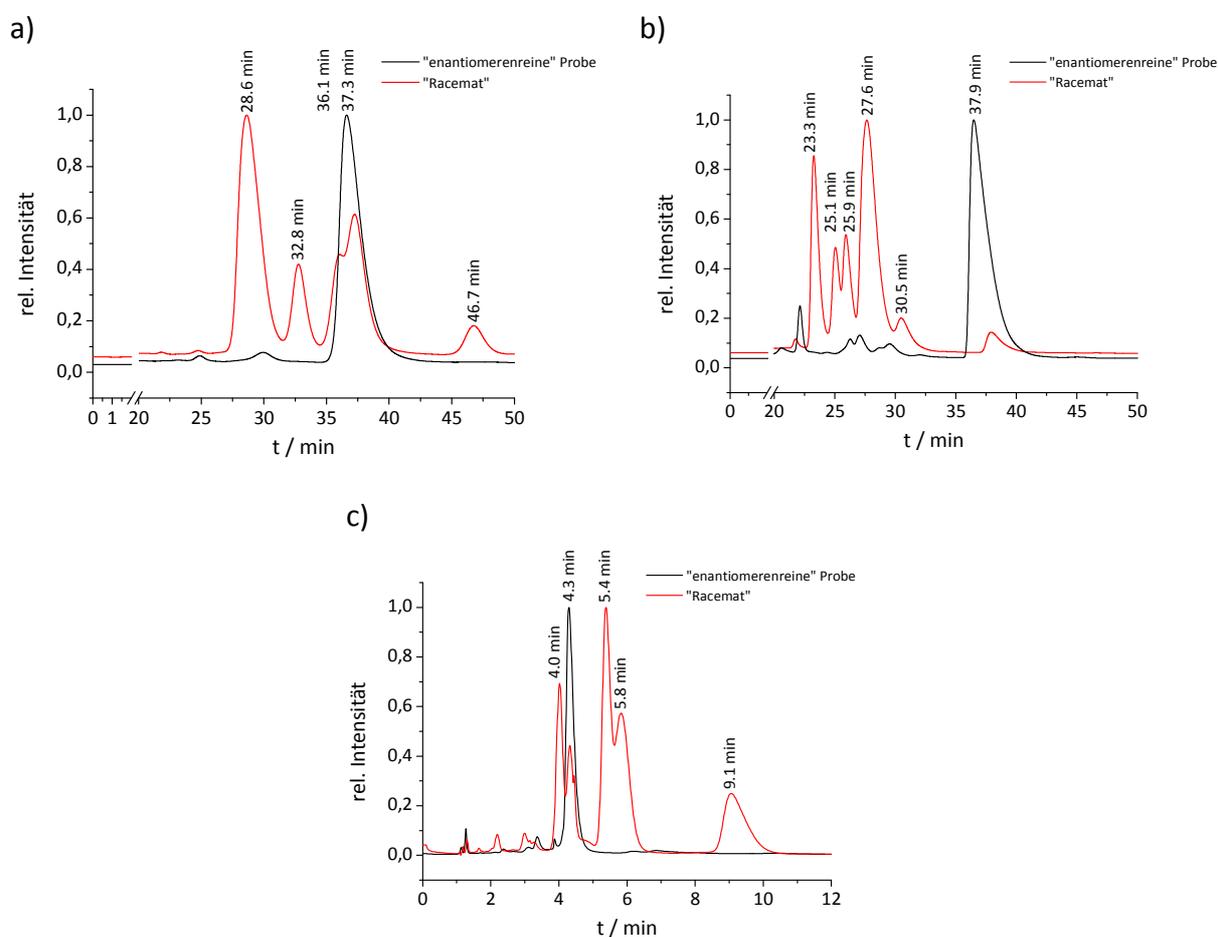


Abbildung 43: Analytische Chromatogramme der Trennung von 43. a) CHIRALPAK®IA, Eluent: TBME/Ethanol = 98/2; Flussrate 1.0 mL min⁻¹; b) CHIRALPAK®IB, Eluent: TBME/Ethanol = 96.5/3.5; Flussrate 0.5 mL min⁻¹; c) (S,S)-Whelk-O1, Eluent: n-Hexan/Dichlormethan = 45/55; Flussrate 2.5 mL min⁻¹; Detektionswellenlänge λ = 254 nm.

4.7 Racematspaltung von 1,1'-Bis(1-hydroxyethyl)ferrocen

Für die Arbeitsgruppe von *Hopf* wurde auch die Racematspaltung eines weiteren Ferrocen-Derivats untersucht. Die drei möglichen Stereoisomere dieses Diols sind in Abbildung 44 gezeigt.

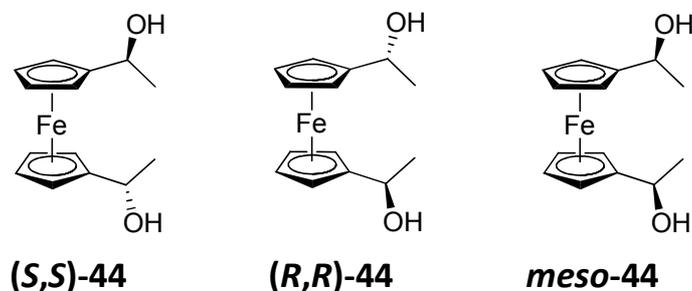


Abbildung 44: Mögliche Isomere des Ferrocendiols 44.

Methoden für die enantiomerenreine Darstellung des (*S,S*)- und des (*R,R*)-Derivats sind nach *Knochel* literaturbekannt.^[72] Bei beiden Verfahren wird jeweils auch ein gewisser Anteil der *meso*-Verbindung erhalten. Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nutzte *Knochel* bereits chirale HPLC. Als stationäre Phase wählte er *Chiracel*[®]*OD* – die gecoatete Variante von *CHIRALPAK*[®]*IB* und demnach ein Cellulose-Carbamat. Als Eluent diente, wie bei diesen Phasen aufgrund ihrer Instabilität gegen viele Lösungsmittel notwendig, ein Gemisch aus *n*-Hexan und 2-Propanol.^[72b] Von der Arbeitsgruppe *Hopf* wurden zwei Proben übersandt. Eine Probe sollte aufgrund des gewählten Syntheseprotokolls (*R,R*)-konfiguriert sein.^[72b] Zum Vergleich diente ein Diastereomergemisch, welches aus den beiden Enantiomeren (*S,S*)-44 und (*R,R*)-44 sowie der *meso*-Verbindung bestand.

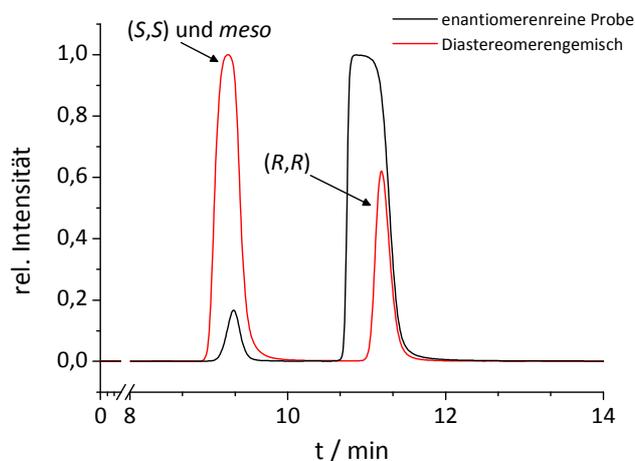


Abbildung 45: Analytisches Chromatogramm der Trennung von 44 an *CHIRALPAK*[®]*IB*; Eluent: *n*-Hexan/2-Propanol = 95/5; Flussrate 0.7 mL min⁻¹; Detektionswellenlänge $\lambda = 254$ nm.

Für die Trennung der Diastereomere wurden zunächst in Anlehnung an das Protokoll von *Knochel Chiralcel®OD-H* (diese unterscheidet sich von der *OD*-Phase lediglich in der Partikelgröße) und *CHIRALPAK®IB* gewählt. Für beide Phasen wurde das gleiche Chromatogramm erhalten (Abbildung 45 zeigt es exemplarisch für *CHIRALPAK®IB*). Wie das Chromatogramm jedoch zeigt, kann mit diesen Phasen nur eine unzureichende Trennung erzielt werden. Das Integralverhältnis der beiden Signale beträgt 3 : 1. Beträgt das Verhältnis *(S,S)*-**44** : *(R,R)*-**44** : *meso*-**44**, wie von *Yamakawa* für das Diastereomergemisch gezeigt,^[73] 1 : 1 : 2, lässt sich ableiten, dass zwar das zu bestimmende *(R,R)*-Enantiomer als einzelner Peak eluiert. Doch das *(S,S)*-Enantiomer sowie die *meso*-Verbindung eluieren mit der gleichen Retentionszeit. Da sich die UV/Vis-Spektren der Enantiomeren und der *meso*-Verbindung nicht unterscheiden, kann also auf diese Weise keine Aussage getroffen werden, ob es sich bei der Verunreinigung der Probe um *(S,S)*-**44** oder *meso*-**44** handelt. Wird jedoch das Amylose-Carbamat *CHIRALPAK®IA* eingesetzt, wird eine Trennung der beiden Enantiomere sowie der *meso*-Verbindung erreicht. Das Integralverhältnis der Peaks beträgt hier 1 : 1 : 2 und spiegelt somit die erwartete Zusammensetzung des Diastereomergemisches wieder. Zwar sind die Peaks nicht basisliniengetrennt, doch die *ee*-Bestimmung ist dennoch gut möglich. Der Vergleich der Chromatogramme des Diastereomergemisches und der zu untersuchenden, enantiomerenreinen Probe zeigt, dass es sich bei der Verunreinigung lediglich um die *meso*-Verbindung handelt. Der *ee* ist damit größer 99.9% und der Anteil an *meso*-**44** in der Probe liegt bei ca. 1%, was in sehr guter Übereinstimmung mit dem von *Knochel* anhand von ¹³C-NMR-Daten bestimmten *meso*-Anteil von 3% ist.^[72b]

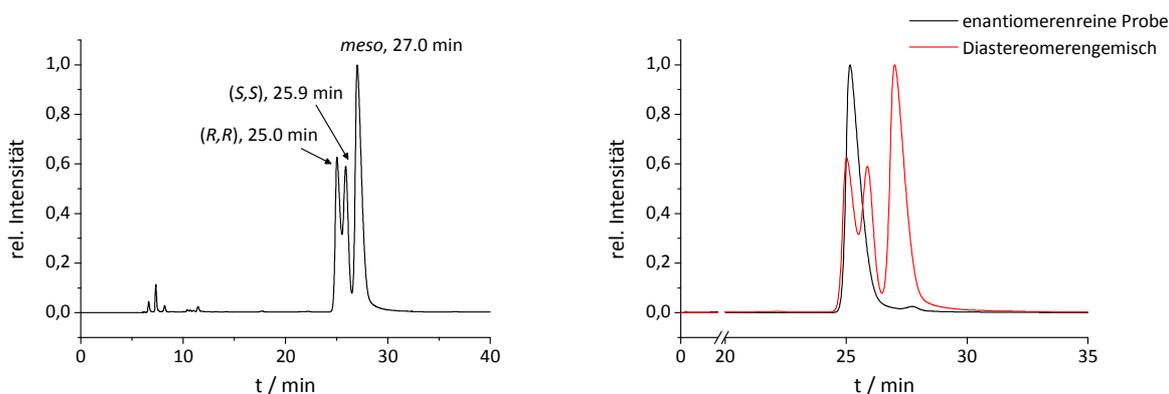


Abbildung 46: Analytisches Chromatogramm der Trennung von **44** an *CHIRALPAK®IA*; Eluent: *n*-Hexan/2-Propanol = 95/5; Flussrate 0.5 mL min⁻¹; Detektionswellenlänge $\lambda = 254$ nm.

4.8 Racematspaltung und Bestimmung der Konfiguration zweier Tribenzotriquinacene

Konkaven, schalenförmigen Molekülen, die eine inhärente Wölbung besitzen, wurde in der chemischen Forschung in den letzten Jahrzehnten besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Ein Grund hierfür mag zum einen die ihnen eigene Symmetrie und Ästhetik sein. Vor allem aber besitzen derartige konkave Moleküle ein enormes Potenzial zur Herstellung supra-molekularer Wirtverbindungen.^[19, 74] Eine besondere Rolle nehmen in diesem Zusammenhang schalenförmige Aromaten ein, deren Chemie stark mit der Entwicklung der Fulleren-Chemie verknüpft ist. Das kleinste bekannte [n]-Circulen, das [5]-Circulen oder auch Corannulen, kann beispielsweise als „Kappe“ des C₆₀-Fullerens oder von Kohlenstoff-Nanoröhren betrachtet werden. Durch geeignete Funktionalisierung lassen sie sich außerdem in chirale Verbindungen überführen. Derartigen Strukturen liegt allerdings ein inhärentes Problem inne: Ihre Inversionsbarrieren sind häufig so niedrig, dass sie bei Raumtemperatur racemisieren. Für die Lösung dieses Problems existiert eine ganze Reihe unterschiedlicher Ansätze. *Kuck* gelang 1989 die Synthese eines wichtigen neuen, konkaven Kohlenwasserstoffs, dessen chirale Derivate vollständig konfigurationsstabil sind – des Tribenzotriquinacens (TBTQ).^[75]

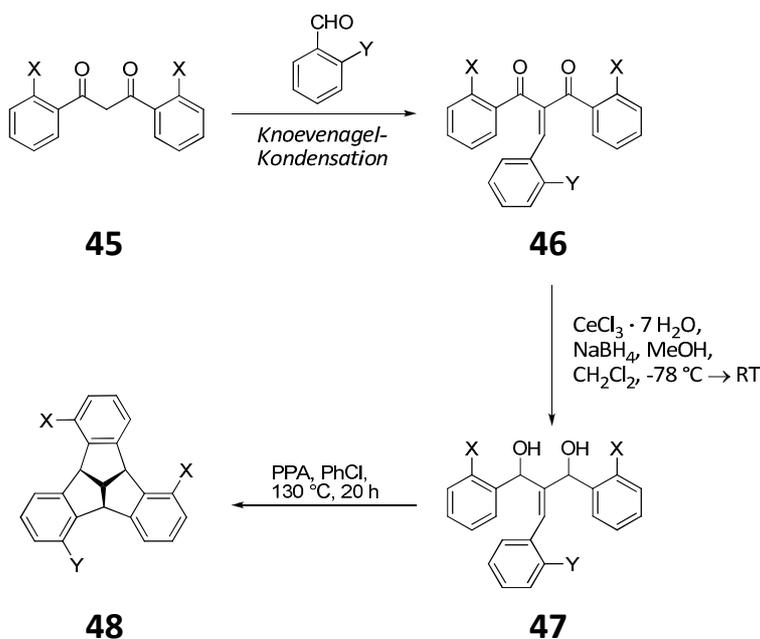


Abbildung 47: Synthese der TBTQs nach *Hopf* und *Markopoulos*.

48: X = Y = H: Tribenzotriquinacen; X = H, Y ≠ H: C₁-symmetrisches TBTQ; X = Y ≠ H: C₃-symmetrisches TBTQ.^[75b, 76]

Neben der Arbeitsgruppe von *Kuck* beschäftigen sich *Hopf et al.* intensiv mit der Synthese und Charakterisierung von Derivaten dieser interessanten Substanzklasse. So konnten sie 2012 eine Alternative zur „klassischen“ Syntheseroute von *Kuck* vorstellen, die den Zugang zu C_1 - und C_3 -symmetrischen TBTQs ermöglicht (Abbildung 47).^[76] Zwei auf diese Weise erhaltene, monosubstituierte TBTQs sollten im Rahmen dieser Arbeit für die Arbeitsgruppe *Hopf* hinsichtlich ihrer Racematspaltung und ihrer absoluten Konfiguration untersucht werden.

Für die Beschreibung der Stereochemie von schalenförmigen Molekülen gibt es zwei grundsätzliche Herangehensweisen, die in Abbildung 48 dargestellt sind.

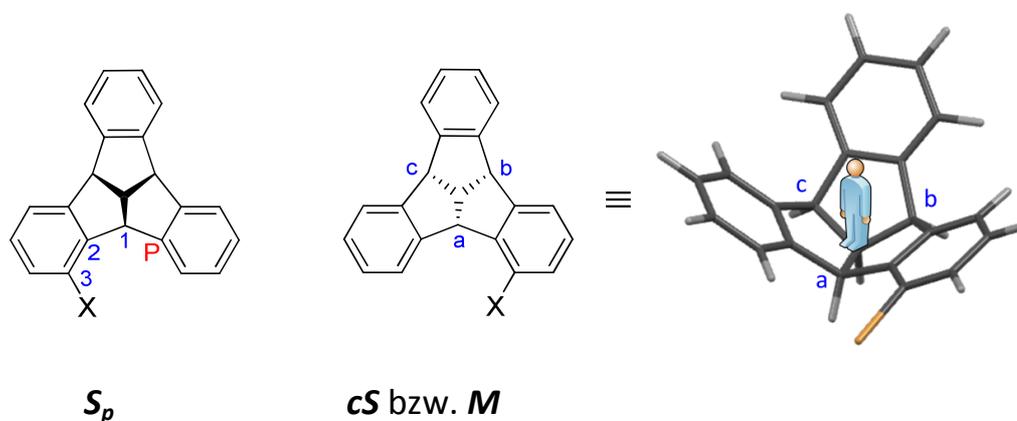


Abbildung 48: Bestimmung der absoluten Konfiguration von TBTQs nach *Kuck* (links)^[77] sowie nach *Mandolini* und *Schiaffino*^[78] bzw. *Heaney*^[79] (rechts).

Schalenförmige Moleküle wie die TBTQs lassen sich zum einen klassischerweise als planar-chiral auffassen. Für die Bestimmung des stereochemischen Deskriptors wird hier zunächst die chirale Ebene gewählt. Dabei handelt es sich um die Ebene, welche die maximale Anzahl Atome des Moleküls enthält. Anschließend wird das so genannte Pilotatom (oder auch Leitatom) P gewählt. Dieses ist das Atom, welches nicht in der chiralen Ebene liegt und dem Atom mit der höchsten Priorität gemäß der *Cahn-Ingold-Prelog*-Regeln (CIP-Regeln) am nächsten liegt. Es markiert die präferierte Seite der chiralen Ebene. Das Atom, welches direkt an das Pilotatom gebunden ist und die höchste CIP-Priorität besitzt, wird mit 1 gekennzeichnet. Die Nummer 2 erhält wiederum das an 1 gebundene Atom der höchsten Priorität usw. Wird das Molekül nun von der bevorzugten Seite betrachtet, erhält es bei einer Abfolge von $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ im Uhrzeigersinn den Deskriptor R_p und entsprechend die Bezeichnung S_p entgegen dem Uhrzeigersinn.^[77, 80] *Mandolini* und *Schiaffino* schlugen im Jahr 2004 eine alternative Nomenklatur vor, indem sie den zunächst durch *Böhmer*^[81] für

Calixarene eingeführten Begriff der inhärenten Chiralität erweiterten. Als inhärent chiral bezeichnen sie Verbindungen, deren Chiralität hervorgerufen wird durch das Einbringen einer Wölbung in eine vorher ideal planare Struktur, die in ihrer zweidimensionalen Darstellung keinerlei Symmetrieachsen (innerhalb der 2D-Ebene) besitzt.^[74c] Die absolute Konfiguration wird hier anhand der Brückenkopfatome festgelegt, welchen gemäß der CIP-Nomenklatur Prioritäten zugewiesen werden. Das Molekül wird anschließend von der konkaven Seite aus betrachtet – der Beobachter steht sozusagen in der Wölbung. Für eine Anordnung der Brückenkopfatome im Uhrzeigersinn schlagen *Mandolini* und *Schiaffino* die Bezeichnung *cR* (und entsprechend *cS* bei einer Anordnung entgegen dem Uhrzeigersinn) vor, wobei *c* für „curvature“ (engl. *Wölbung/Krümmung*) steht.^[78] In der Literatur wird jedoch häufig die *P/M*-Nomenklatur bevorzugt, wobei die Bestimmung des „Drehsinns“ genauso erfolgt wie von *Mandolini* und *Schiaffino* vorgeschlagen.^[79] Wie Abbildung 48 zeigt, führen beide Varianten der Beschreibung – als planar-chirale Systeme oder als inhärent chirale Verbindungen – zum selben Deskriptor. Der Einfachheit halber werden daher im Folgenden nur die Deskriptoren „*S*“ und „*R*“ verwendet, wenn „*S_p*“ / „*cS*“ / „*M*“ bzw. „*R_p*“ / „*cR*“ / „*P*“ gemeint ist.

Abbildung 49 zeigt die beiden Derivate, die im Rahmen dieser Arbeit in ihre Enantiomere getrennt werden sollten. Das Bromderivat **49** wurde von *Markopoulos* nach dem in Abbildung 47 dargestellten Schema hergestellt. Durch Lithiierung von **49** und anschließende Umsetzung mit Dimethylformamid wird der Aldehyd **50** erhalten. *Markopoulos* gelang im Jahr 2012 bereits die analytische Trennung des Bromderivates an *Chiralcel*[®]*OD*. Aufgrund der geringen Löslichkeit von deutlich weniger als 1 mg/mL **49** im verwendeten Laufmittel (*n*-Hexan/2-Propanol = 90/10) konnte jedoch keine (semi-)präparative Trennung durchgeführt werden.

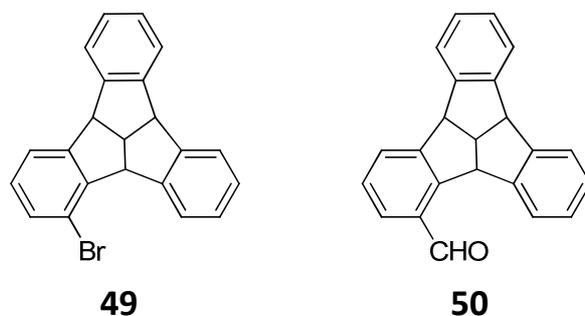


Abbildung 49: Die beiden zu trennenden Tribenzotriquinacene aus der Arbeitsgruppe *Hopf*.

Die generell schlechte Löslichkeit dieser Derivate des TBTQs ist ein grundlegendes Problem bei deren chromatographischer Racematspaltung. Eine ausreichende Löslichkeit besitzen **49** und **50** lediglich in Chloroform und Toluol. Letzteres bereitet aufgrund seiner starken UV-Absorption bei der Detektion mittels PDA häufig große Probleme und wird daher nur verwendet, wenn es gar keine Alternativen gibt. Erfreulicherweise kann bei der Verwendung von *CHIRALPAK®IB* als CSP und einem Eluenten aus *n*-Hexan und 2-Propanol Chloroform als Probenlösungsmittel verwendet werden, ohne dass sich die Trennung der beiden TBTQs maßgeblich verschlechtert. Die analytischen Chromatogramme der beiden Verbindungen in Abbildung 50 zeigen beide ein Phänomen, welches häufig auftritt, wenn das Probenlösungsmittel nicht der Eluent ist: Anstatt idealer Peaks erhält man „Doppelpeaks“ mit zwei Spitzen, die zunächst für zwei Substanzen gehalten werden könnten. Wie jedoch das UV-Spektrum zeigt, handelt es sich um ein und dieselbe Substanz. Diese Peakform ist im Grunde auf eine Überladung der Säule zurückzuführen. Diese resultiert aber nicht aus einer zu großen Probenmenge. Vielmehr führt das Probenlösungsmittel zu einer Verschlechterung der Wechselwirkung des Analyten mit der stationären Phase. In der Folge verlassen einige Volumenelemente der Probe die Säule eher als andere, die noch auf der Säule zurückgehalten werden. Im schlimmsten Falle kann dies natürlich dazu führen, dass gar keine Trennung mehr erreicht wird. Im Falle der TBTQs (und noch einer ganzen Reihe weiterer Substanzen) ist die Trennung an der Polysaccharid-Phase jedoch so effektiv, dass auch dieses Überladungsphänomen lediglich zu einer etwas gewöhnungsbedürftigen Peakform führt. In der Tat beträgt der Trennfaktor für das Bromderivat trotz „Überladung“ noch $\alpha = 1.50$ und die Auflösung $R_s = 1.71$. Dabei werden nach semipräparativer Trennung Enantiomeren-Überschüsse von 97.4% für (+)-(S)-**49** und > 99.9% für (-)-(R)-**49** erreicht. Für den Aldehyd ist die Trennung sogar noch besser: Ein Trennfaktor von $\alpha = 1.73$ und eine Auflösung $R_s = 3.13$ zeigen, dass das Probenlösungsmittel in diesem Falle die Trennung wirklich kaum beeinträchtigt. Die Enantiomeren-Überschüsse der erhaltenen Fraktionen betragen hier 99.2% für das (+)-(S)-Enantiomer und 99.4% für (-)-(R).

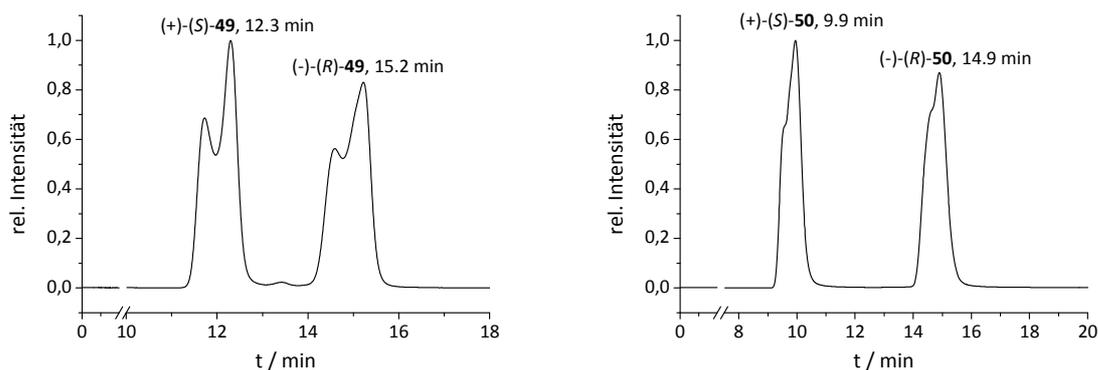


Abbildung 50: Analytische Chromatogramme der Trennungen von 49 und 50 an CHIRALPAK®IB; Eluent: *n*-Hexan/2-Propanol = 95/5; Flussraten 0.5 mL min⁻¹ (49) und 1.0 mL min⁻¹ (50); Detektionswellenlänge λ = 254 nm.

Durch Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel konnten für beide Derivate semipräparative Trennungen durchgeführt werden, bei denen die Konzentration des Analyten immerhin 4.1 mg/mL für das schwerlöslichere Bromid und 7.3 mg/mL für den Aldehyd betragen. Mit den so erhaltenen Mengen an enantiomerenreinem Material (je ca. 10 mg für **49** und 20 mg für **50**) wurden zunächst die spezifischen Drehwerte der beiden Derivate bestimmt. Diese betragen für die Bromverbindung:

$$[\alpha]_D^{20} \{ (+)-(S)\text{-49} \} = +101^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ (} c = 2.27 \text{ mg/mL, Chloroform)}$$

$$[\alpha]_D^{20} \{ (-)-(R)\text{-49} \} = -98.9^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ (} c = 3.25 \text{ mg/mL, Chloroform)}$$

Für den Aldehyd wurden die folgenden Werte gemessen:

$$[\alpha]_D^{20} \{ (+)-(S)\text{-50} \} = +236.1^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ (} c = 2.34 \text{ mg/mL, Chloroform)}$$

$$[\alpha]_D^{20} \{ (-)-(R)\text{-50} \} = -233.4^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ (} c = 3.52 \text{ mg/mL, Chloroform)}$$

Da zunächst keine Einkristalle der reinen Enantiomere der beiden TBTQs erhalten werden konnten, wurde zur Bestimmung der absoluten Konfiguration die CD-Spektroskopie herangezogen. Zu diesem Zweck berechnete *Christoph Bannwarth* aus der Arbeitsgruppe *Grimme* theoretische Spektren der beiden Derivate. Als Grundlage verwendete er optimierte Geometrien auf Basis von TPSS^[82]-D3^[83]/def2-TZVP.^[84] Für die quantenchemische *Single-Point*-Berechnung wurden zwei verschiedene Dichtefunktionale verwendet. Während basierend auf dem Funktional PBE0 „klassische“ TD-DFT^[85]-Rechnungen durchgeführt wurden, nutze *Bannwarth* für CAM-B3LYP^[86] die von *Grimme* entwickelte Methode der sTD-DFT-Rechnung, welche sich bereits für eine Reihe von Systemen bewährt hat.^[87] Abbildung 50 zeigt die experimentellen und die nach beiden Methoden berechneten

Spektren des Bromids im Vergleich. Aufgrund der geringen Löslichkeit der Verbindung in anderen Lösungsmitteln, wurden die Spektren zunächst in Chloroform gemessen. Selbst bei recht konzentrierten Lösungen zeigt das Bromid jedoch nur einen verhältnismäßig kleinen CD-Effekt. Da die berechneten Spektren signifikante Banden im Bereich von 200 nm voraussagten und Chloroform in diesem Bereich seinen UV-Cut Off besitzt, wurde für den Vergleich auf Acetonitril zurückgegriffen. Da dieses für **49** ein schlechtes Lösungsmittel darstellt, konnten zwar keine besonders intensiven Banden detektiert werden, doch zeigt sich eine gute Übereinstimmung der experimentellen Daten mit den quantenchemisch berechneten Spektren. CAM-B3LYP liefert dabei eine geringfügig bessere Übereinstimmung als PBE0. Demnach sollte es sich bei dem Enantiomer, welches als zweites von der CSP eluiert, um (-)-(R)-**49** handeln.

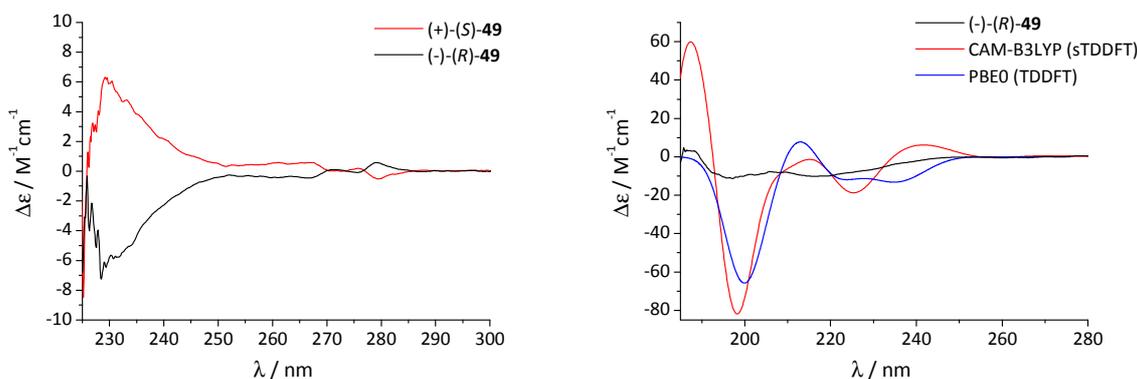


Abbildung 51: CD-Spektren von **49**. Links: Gemessene Spektren in Chloroform, $c(S) = 0.63 \text{ mm}$, $c(R) = 0.90 \text{ mm}$. Rechts: Vergleich des experimentellen Spektrums von *E2* (bzw. (R)-**49**) in Acetonitril ($c(R) = 0.39 \text{ mm}$) mit berechneten Daten nach CAM-B3LYP und PBE0. Theoretische Spektren wurden auf signifikante, experimentelle UV-Banden geshiftet.

Erfreulicherweise konnte darüber hinaus vom zuerst eluierenden Enantiomer ein geeigneter Einkristall erhalten werden, so dass die absolute Konfiguration auch röntgenographisch bestimmt werden konnte. Wie Abbildung 53 zeigt, handelt es sich hierbei tatsächlich um das (+)-(S)-Enantiomer wie anhand der theoretischen Berechnung der CD-Spektren vorausgesagt. Somit stellt die CD-Spektroskopie in Kombination mit quantenchemisch simulierten Spektren eine geeignete Methode dar, um die absolute Konfiguration von TBTQs zu bestimmen.

Bevor auf die Konfiguration des Aldehyds **50** eingegangen wird, soll zunächst die Kristallstruktur des enantiomerenreinen Bromids diskutiert werden. Eine Struktursuche in der *Cambridge Crystallographic Database* (CCD) zeigte, dass aktuell insgesamt 41 TBTQs röntgenographisch untersucht wurden (insgesamt 51 Einträge, Stand vom 12.11.2015). Von diesen 41 handelt es sich lediglich bei fünf Verbindungen um Tribenzotriquinacene, die nicht an der zentralen 12d-Position methyliert sind (Abbildung 52).

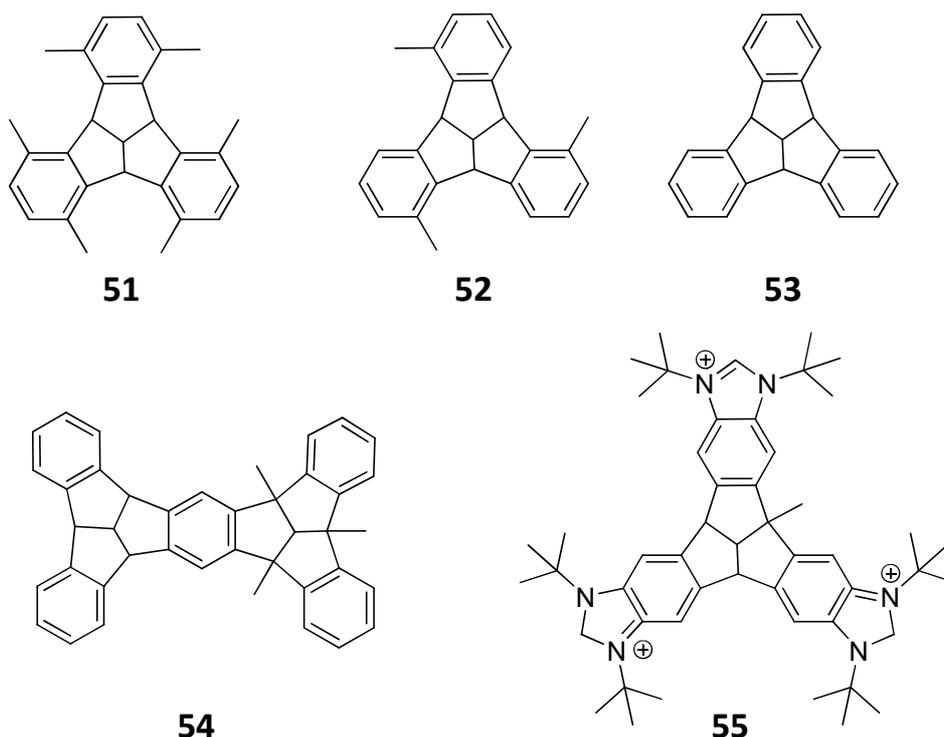


Abbildung 52: TBTQs ohne CH_3 -Gruppe an C-12d, von denen aktuell Kristallstrukturdaten in der CCD erfasst sind. 51: Krüger et al. 2012.^[88] 52: Hopf et al. 2012.^[76] 53: Hopf et al. 2013.^[89] 54: Hopf et al. 2013.^[90] 55: Peris et al. 2013.^[91]

Ergebnisse einer röntgenographischen Untersuchung der Stammverbindung **53** wurden von Kuck 2006 zwar bereits in zwei Reviews erwähnt,^[92] die entsprechende Kristallstruktur wurde allerdings erst 2013 veröffentlicht.^[89, 93] Sowohl **53** als auch das entsprechende 12d-Methylderivat bilden im Kristall unidirektionale Stapel entlang der polaren Achse. Der Abstand der Stapel beträgt für die Stammverbindung **53** 4.75 Å, für die 12d-Methylverbindung 5.95 Å. In einer kombinierten empirischen und theoretischen Untersuchung der Röntgenstrukturen der beiden Verbindungen konnte 2013 gezeigt werden, dass benachbarte Moleküle innerhalb eines Stapels von **53** abwechselnd um $\pm 6^\circ$ zueinander verdreht sind. Im methylierten Derivat hingegen konnte keine Verdrehung der Moleküle beobachtet werden. Diese streng „ekliptische“ Anordnung benachbarter Moleküle eines Stapels lässt sich im Sinne einer $\text{C-H}^{\text{Me}}-\pi$ -Wechselwirkung interpretieren: Der Abstand

der Protonen der 12d-Methylgruppe zu den π -Systemen des Nachbarmoleküls beträgt 2.68 Å und ist damit deutlich geringer als die Summe der *van-der-Waals*-Radien.^[89]

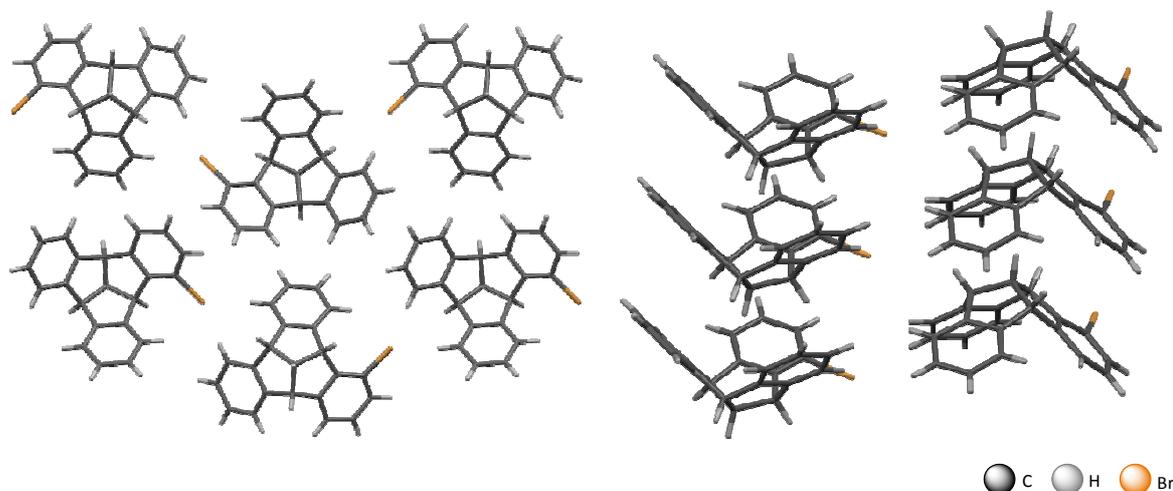


Abbildung 53: Ausschnitte aus der Kristallstruktur von (+)-(S)-49. Links: Blick entlang der a-Achse. Rechts: Kolumnare Anordnung der TBQTs entlang der a-Achse; die Halogenatome nehmen eine ekliptische Anordnung ein.

Wie Abbildung 53 zeigt, liegen auch im enantiomerenreinen Bromderivat **49** Stapel von TBQT-Molekülen entlang der polaren Achse vor. Allerdings ist die Orientierung der Stapel nicht mehr unidirektional. Vielmehr finden sich abwechselnd Stapel, in denen das Proton an C-12d in Richtung der Hauptachse zeigt, und solche, in denen es in die entgegengesetzte Richtung weist. Innerhalb der Stapel liegen alle Moleküle perfekt übereinander, im Gegensatz zum Stammsystem **53** existiert demnach keine Verdrehung. Anders als bei 12d-Methyl-TBQT kann jedoch keine deutliche C-H- π -Wechselwirkung beobachtet werden – der Abstand von H-12d zu den π -Flächen beträgt zwischen 3.09 und 3.29 Å.^[19] Bemerkenswerterweise nehmen die Bromatome benachbarter Moleküle eines Stapels eine perfekt ekliptische Anordnung ein, was trotz der geringen Molekülsymmetrie von C_1 in einer recht hohen Kristallsymmetrie resultiert – **49** kristallisiert in der orthorhombischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Der intermolekulare Abstand der Bromatome innerhalb eines Stapels beträgt 4.58 Å und ist somit deutlich größer als die Summe der *van-der-Waals*-Radien. Halogen-Halogen-Wechselwirkungen, wie sie z.B. für ein Brückenkopf halogeniertes TBQT beobachtet werden ($d_{\text{Br-Br}} = 3.76 - 3.81$ Å), liegen hier demnach nicht vor.^[93] Aus der ekliptischen Anordnung der Halogenatome eines Stapels resultiert zunächst ein ungünstiges Gesamt-Dipolmoment. Dieses wird jedoch kompensiert, indem die Bromsubstituenten des benachbarten Stapels jeweils exakt in die entgegengesetzte Richtung zeigen – ein Resultat der kristallographischen 2_1 -Schraubenachsen (vgl. hierzu den Blick entlang der a-Achse in

Abbildung 53.) Das gleiche Strukturmotiv findet sich für ein ebenfalls C_1 -symmetrisches, enantiomerenreines TBTO, dessen Kristallstruktur (Raumgruppe ebenfalls $P2_12_12_1$) Kuck 2014 vorstellen konnte. Dabei handelt es sich um ein 2-Iod-3-methoxy-Derivat, das sowohl an C-12d als auch an allen Brückenkopfaten methyliert ist. Die Racematspaltung der Vorstufe, ein 3-Hydroxy-TBTO, wurde von Kuck *et al.* ebenfalls unter Verwendung von CHIRALPAK®IB mittels chiraler HPLC durchgeführt.^[94]

Anhand des Bromderivats **49** konnte gezeigt werden, dass die CD-Spektroskopie eine geeignete Methode darstellt, um die absolute Konfiguration chiraler TBTOs zu bestimmen. Aus diesem Grund wurden auch für den Aldehyd **50** experimentelle und theoretisch berechnete Spektren miteinander verglichen. Als problematisch erwies sich hierbei jedoch zunächst die Wahl des geeigneten Lösungsmittels, da signifikante Banden vor allem im Bereich unterhalb des UV-Cut Offs von Chloroform zu erwarten waren. Darüber hinaus ist **50** in Acetonitril so gut wie gar nicht löslich – nicht einmal in den sehr geringen Mengen, die für die Messung von CD-Spektren notwendig sind. Als Lösungsmittel der Wahl erwies sich schließlich Hexafluorisopropanol (HFIP), welches nahezu transparent für UV-Licht ist. Abbildung 54 stellt die experimentellen und quantenchemischen CD-Daten des Aldehyds gegenüber:

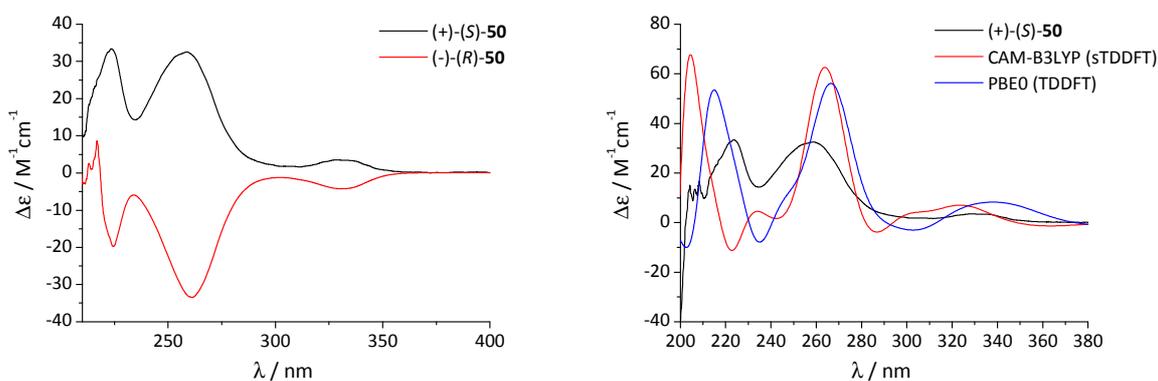


Abbildung 54: CD-Spektren von **50**. Links: Gemessene Spektren in HFIP, $c(S) = 0.39 \text{ mm}$, $c(R) = 1.35 \text{ mm}$. Rechts: Vergleich des experimentellen Spektrums von **E1** (bzw. (S)-**50**) in HFIP mit berechneten Daten nach CAM-B3LYP und PBE0. Theoretische Spektren wurden auf signifikante, experimentelle UV-Banden geschiftet.

Im Vergleich zur Bromverbindung weist **50** insgesamt einen stärkeren CD-Effekt auf. Auch hier lässt sich eine sehr gute Übereinstimmung von Experiment und Theorie feststellen, so dass sich die absolute Konfiguration des zuerst eluierenden Enantiomers **E1** ebenfalls bestimmen lässt zu (+)-(S).

5. Bipyridin-Derivate des 9,9'-Spirobifluorens

Nachdem im vorherigen Kapitel HPLC an chiralen stationären Phasen als Methode der Wahl für die Gewinnung enantiomerenreiner 2,2'-substituierter 9,9'-Spirobifluorene vorgestellt wurde, soll im Folgenden die Anwendung dieser Bausteine in der Synthese potenzieller Affinitätsmaterialien vorgestellt werden. Dabei soll zunächst der Fokus auf Verbindungen liegen, in denen „klassische“ 9,9'-Spirobifluorene mit geeigneten Stickstoffaromaten verknüpft sind.

5.1 Synthetische Vorüberlegungen

Um die Untersuchung einer ganzen Reihe von Bipyridin-Derivaten des 9,9'-Spirobifluorens hinsichtlich ihrer Eigenschaften als Affinitätsmaterialien zu ermöglichen, sollte ihre Synthese möglichst modular erfolgen. Ziel war es daher, einen „Baukasten“ zu schaffen, dessen Grundelemente als Edukte für Affinitätsmaterialien mit unterschiedlich komplexer Struktur dienen können. Dabei wurden folgende Kriterien für die Auswahl geeigneter Elemente des Baukastens herangezogen: Es sollen sowohl mono- als auch mehrfach funktionalisierte 9,9'-Spirobifluoreneinheiten zur Verfügung stehen. Die achiralen, monofunktionalisierten und somit „einarmigen“ 9,9'-Spirobifluorene dienen sozusagen als Endstück oder „Stopper“ jeder Struktur (Element A aus Abbildung 55). Mehrfach funktionalisierte, chirale 9,9'-Spirobifluorene bilden entsprechend das Zentrum größerer Strukturen (Elemente C und E aus Abbildung 55).

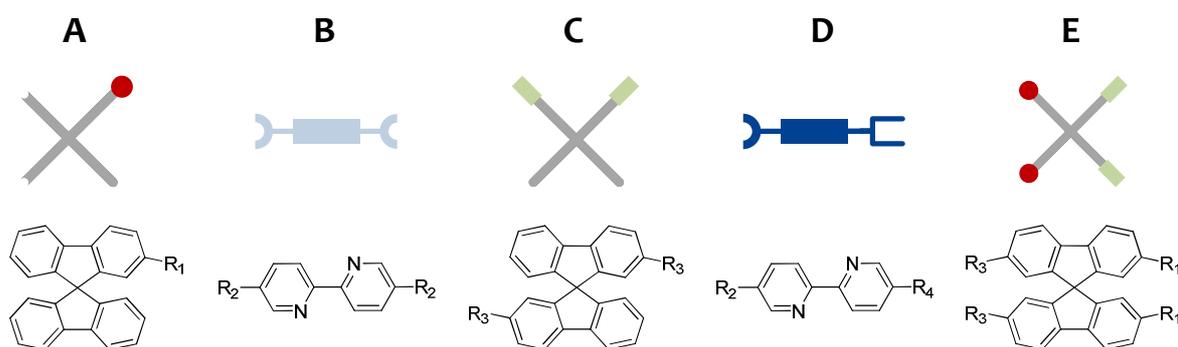


Abbildung 55: Elemente des Baukastens für die Synthese der Bipyridin-Derivate des 9,9'-Spirobifluorens.

Die Verknüpfung der einzelnen 9,9'-Spirobifluoren-Einheiten soll durch 5,5'-difunktionalisierte Bipyridin-Derivate erfolgen. Das 5,5'-Substitutionsmuster führt dazu, dass die spalten-

förmige Geometrie erhalten bleibt, die durch das 9,9'-Spirobifluoren eingebracht wird (Elemente B und D aus Abbildung 55). Da die Zielstrukturen lediglich Aromaten enthalten sollen, bieten sich Palladium katalysierte Kreuzkupplungen als wesentliche Reaktionen für die Verknüpfung der einzelnen Elemente besonders an. Somit müssen die verwendeten funktionellen Gruppen entweder geeignete Gruppen im Sinne einer oxidativen Kupplung sein oder aber eine Transmetallierungs-Komponente. Für den Aufbau größerer Strukturen ist dabei entscheidend, dass die einzelnen Funktionalitäten mehrfach substituierter Grundelemente (wie D und E in Abbildung 55) selektiv nacheinander angesprochen werden können. Abbildung 56 zeigt schematisch zwei mögliche Zielstrukturen, die sich durch den beschriebenen Baukasten realisieren lassen könnten. Verbindung **F** stellt dabei die einfachste denkbare Verknüpfung zweier 9,9'-Spirobifluoren-Einheiten dar und ist aufgrund der Verwendung eines einarmigen 9,9'-Spirobifluorens achiral. **G** hingegen repräsentiert bereits eine recht komplexe, chirale Verbindung, für die zwei unterschiedliche 9,9'-Spirobifluoren-Einheiten benötigt werden sowie ein Bipyridin, dessen funktionelle Gruppen nacheinander für zwei verschiedene Kreuzkupplungsschritte adressiert werden können.

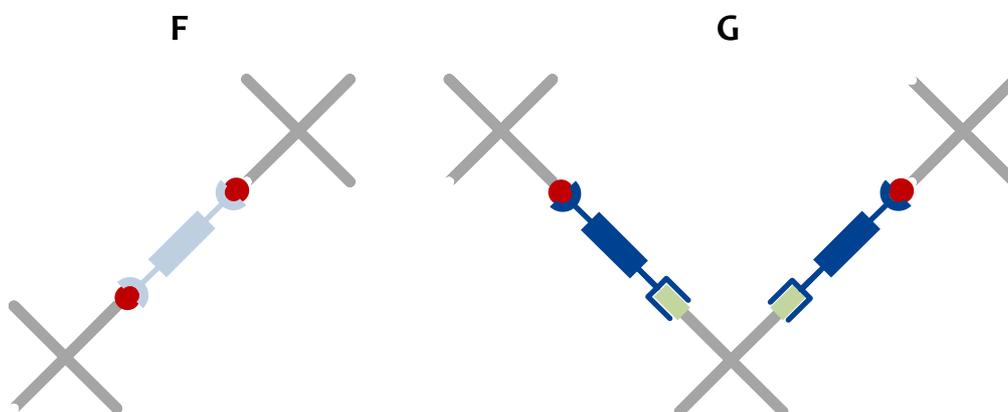


Abbildung 56: Schematische Darstellung möglicher Zielstrukturen.

Wie zuvor in Kapitel 4 gezeigt, ist die Synthese und Racematspaltung teilweiser komplexer 9,9'-Spirobifluorene (wie z.B. des chiralen Dibromdihydroxy-Derivats **34**) bereits gut etabliert. Ein wesentliches Augenmerk wird im Folgenden daher vor allem den geeigneten 5,5'-Bipyridin-Brücken gelten sowie geeigneten Kreuzkupplungen für den Aufbau der gewünschten Zielstrukturen.

5.2 Darstellung von 5,5'-Di(9,9'-spirobifluoren-2-yl)-2,2'-bipyridin

Um die Anwendbarkeit der im vorherigen Abschnitt vorgestellten Synthesestrategie zu testen und zudem zwei wesentliche Grundelemente des Baukastens darzustellen, wurde zunächst die Synthese der achiralen Verbindung **56** untersucht.

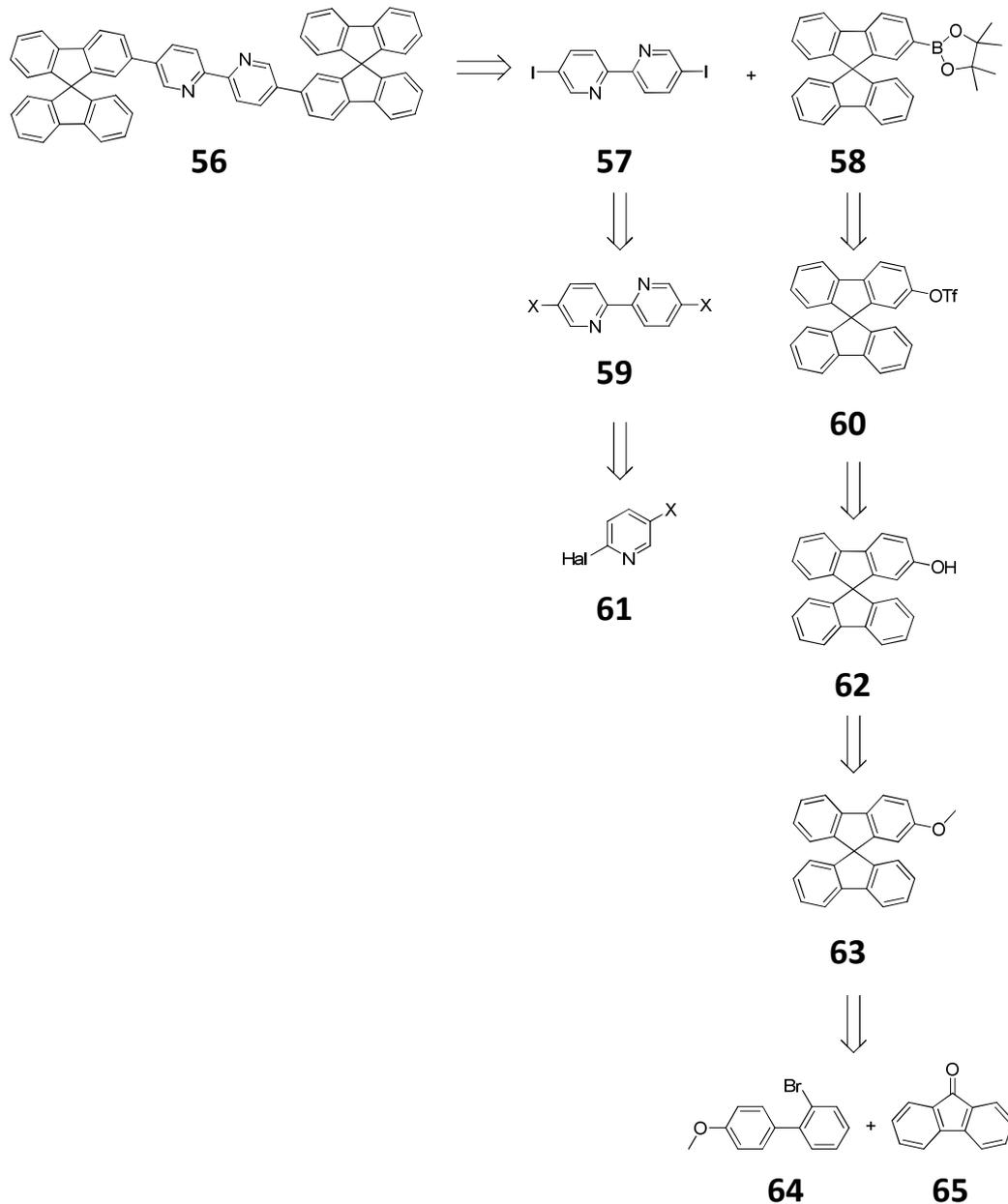


Abbildung 57: Retrosynthese von 5,5'-Di(9,9'-spirobifluoren-2-yl)-2,2'-bipyridin **56**. Hal = Cl, Br.

Abbildung 57 zeigt die retrosynthetische Betrachtung des Zielmoleküls. Dieses kann durch *Suzuki-Miyaura*-Kupplung eines Boronsäureesters des 9,9'-Spirobifluorens **58** und 5,5'-Diod-2,2'-bipyridin **57** erhalten werden. Grundsätzlich wäre es auch denkbar, das Bipyridin als Transmetallierungsreagenz zu verwenden.

Allerdings ist die Synthese des Triflats **60** literaturbekannt und in unserem Arbeitskreis gut etabliert.^[95] Der entsprechende Boronsäureester sollte durch *Miyaura-Borylierung* gut zugänglich sein. Anstatt des Iodsubstituenten wäre im Falle des Bipyridins natürlich auch Brom als Abgangsgruppe möglich. Allerdings ist zu beachten, dass die Abgangsgruppe X für die finale *Suzuki-Miyaura*-Kupplung erst durch Umwandlung aus einer anderen funktionellen Gruppe erhalten werden muss, da das Bipyridin selbst durch Übergangsmetall katalysierte Homokupplung aufgebaut wird. Um bei der Darstellung des Bipyridins eine gute 2,2'-Selektivität zu gewährleisten, muss die spätere Abgangsgruppe zunächst „maskiert“ werden. Die Darstellung des monofunktionalisierten 9,9'-Spirobifluorens erfolgte zunächst gemäß der von *Liesenfeld* aus unserer Arbeitsgruppe vorgestellten Route.^[95] Das dafür benötigte Biphenyl **64** wurde nach einer Vorschrift von *Knochel* dargestellt^[96] und anschließend in einer *Grignard*-Reaktion mit 9-Fluorenol umgesetzt. Das durch säurekatalysierte Zyklisierung von **67** erhaltene methoxy-substituierte 9,9'-Spirobifluoren **63** wurde dann unter Verwendung von Bortribromid zum Alkohol **62** entschützt und schließlich zum Triflat **60** umgesetzt. Durch *Miyaura-Borylierung* wurde der Bispinakolato-Boronsäureester **58** in einer guten Ausbeute von 73% erhalten. Die Gesamtausbeute der sechsstufigen Synthese betrug rund 22%. Neben **58** stellt auch das Triflat **60** einen geeigneten Grundbaustein für den in 5.1 vorgestellten „Baukasten“ dar.

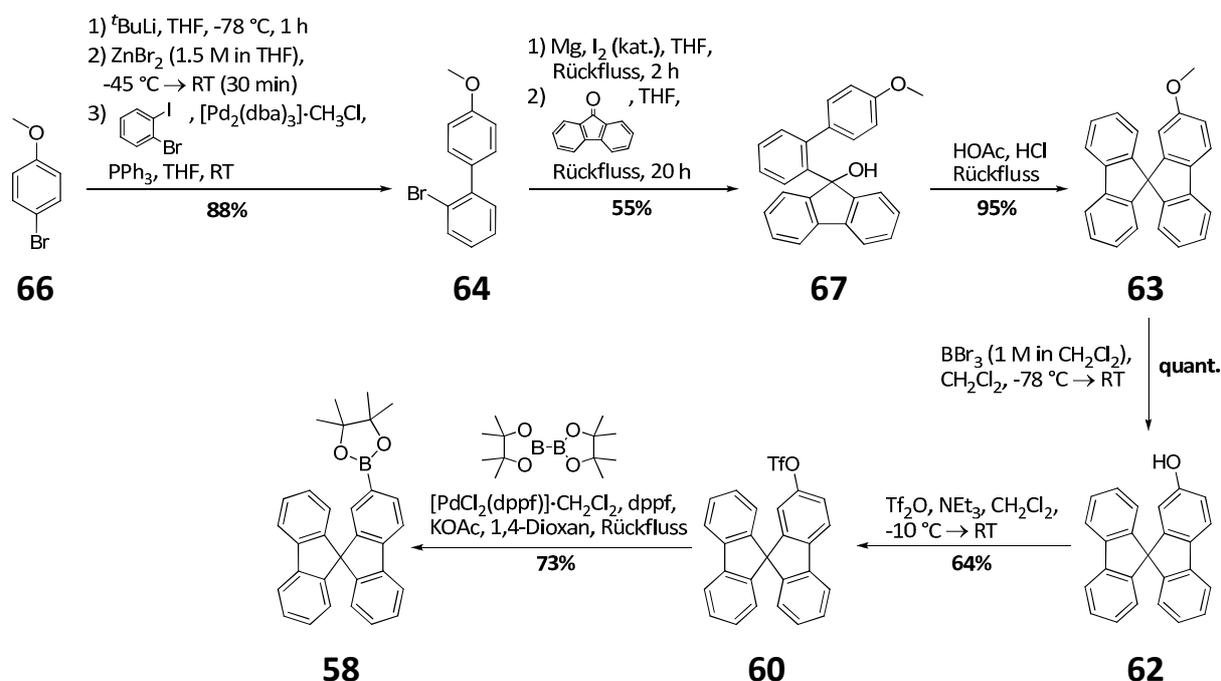


Abbildung 58: Darstellung von 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,9'-spirobifluoren **58**.

Die Darstellung des 5,5'-Bipyridins, welches die beiden 9,9'-Spirobifluoren-Einheiten miteinander verknüpfen sollte, erwies sich als deutlich schwieriger als die Synthese von **58**. Da die *Sandmeyer*-Reaktion im Allgemeinen eine gute Methode darstellt, Amin- in Halogenfunktionen zu überführen, sollte sie zunächst als Schlüsselschritt in der Darstellung des Bipyridin-Bausteins dienen. Die benötigte Aminofunktion muss dabei während der Kupplungsreaktion zum Bipyridin geschützt werden. Als Ausgangsverbindung für diese Syntheseroute wurde das kommerziell erhältliche, kostengünstige 2-Chlor-5-nitropyridin **68** gewählt, welches durch Reduktion mit elementarem Eisen in saurer Lösung nach einer Vorschrift von *Breslow* leicht in das entsprechende Amin **69** überführt werden kann. *Breslow* beschreibt neben der Reduktion auch die Schützung desamins sowie die anschließende Homokupplung des so erhaltenen Imins **70**.^[97] Bei der Umsetzung desamins mit Benzaldehyd konnte jedoch das gewünschte Imin **70** nicht erhalten werden. Vielmehr wurde stets das Amin reisoliert. *Kremer* aus unserer Arbeitsgruppe setzte erfolgreich Pyrrol geschützte Amine in Homokupplungen ein.^[98] In Anlehnung an seine Arbeiten wurde das Amin **69** mit 2,5-Hexandion umgesetzt und das Pyrrol-Derivat **71** in sehr guter Ausbeute von 85% erhalten.

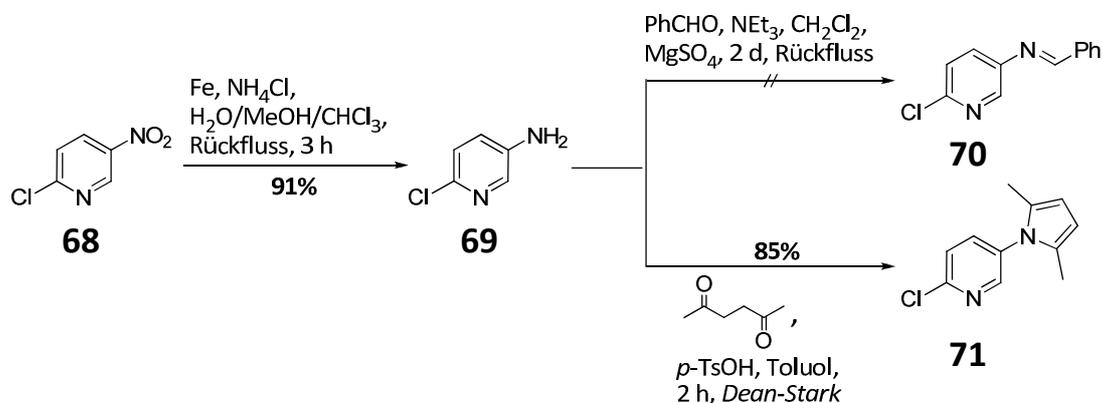


Abbildung 59: Darstellung von **69** sowie zwei Ansätze zur Schützung der Aminofunktion nach *Breslow*^[97] und *Kremer*.^[98]

Das Produkt der anschließenden Nickel katalysierten Homokupplung **72** nach *Hapke* konnte hingegen nur in einer schlechten Ausbeute von 10% isoliert werden.^[99] Die Ursache hierfür war nicht ein schlechter Umsatz der Kreuzkupplung, sondern die Reinigung des Rohprodukts, welches große Mengen Triphenylphosphanoxid enthält. Ebenfalls als problematisch erwies sich die Isolierung des Hydrochlorids **73**, welches durch Entschützung von **72** mit Hydroxylamin in Anwesenheit von Triethylamin erhalten wurde.^[99] Aufgrund der schlechten Kristallisation von **73** wurden nur 29% des Produktes isoliert.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde versucht, **72** gemäß einer Vorschrift von *Schiek* direkt zur gewünschten Diiod-Verbindung umzusetzen.^[100] Bedauerlicherweise konnten hier weder das gewünschte Produkt noch das Edukt isoliert werden.

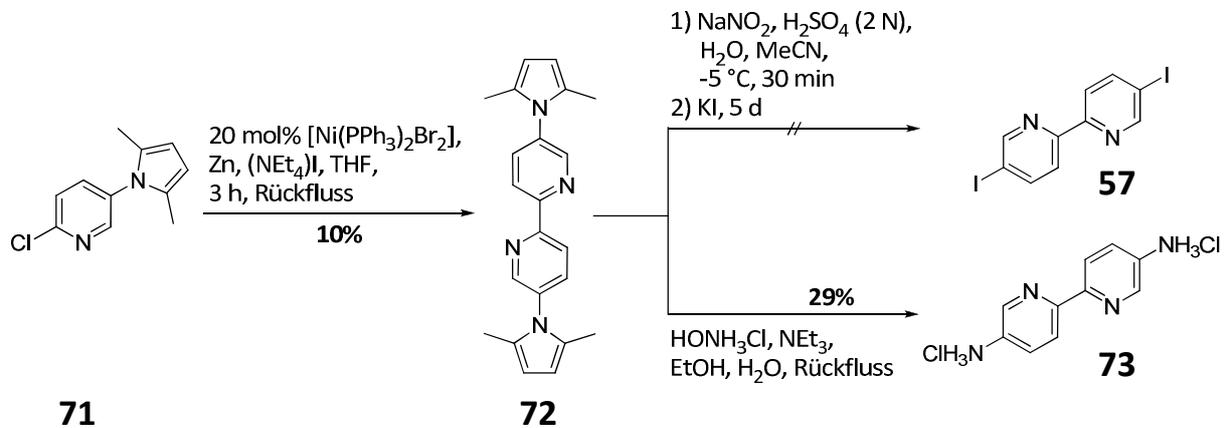


Abbildung 60: Homokupplung von **71** und Ansätze zur Entschützung von **72**.

Aufgrund der zuvor geschilderten Probleme bei der Verwendung einer Aminofunktion als Synthon für die Darstellung des gewünschten 5,5'-Diiod-2,2'-bipyridins wurde eine alternative Route untersucht. Eine bewährte Methode für die regioselektive Einführung von Iodsubstituenten in Aromaten ist die *Iodo-Desilylierung*. Dabei werden Silylalkylgruppen eines Aromaten durch ein geeignetes Iod-Elektrophil *ipso*-substituiert. Aufgrund ihrer positiven Eigenschaften hinsichtlich der Löslichkeit organischer Verbindungen sowie deren Empfindlichkeit gegenüber den Bedingungen Übergangsmetall katalysierter Reaktionen, sind Trialkylsilyl-Gruppen in den letzten Jahren gängige „Platzhalter“ für Iod-Substituenten geworden. Ein weiterer Vorteil dieser Methodik liegt darin, dass sich die Edukte der *ipso*-Substitution häufig leicht durch *ortho*-Metallierung und anschließende Behandlung mit einem entsprechenden Silyl-Elektrophil darstellen lassen.^[101] Als Ausgangsverbindung für den 5,5'-Bipyridin-Baustein wurde daher auch 2,5-Dibrompyridin gewählt. In Anlehnung an ein Protokoll von *Kira* wurde dieses unter Verwendung von *n*-Buthyllithium in Diethylether bei -78°C zunächst selektiv in 5-Position lithiiert und anschließend mit Chlortrimethylsilan zum entsprechenden TMS-Pyridin **75** umgesetzt (Abbildung 61). Die Ausbeute der darauf folgenden Nickel katalysierten Homokupplung zu **76** konnte im Vergleich zur Literatur (25%) deutlich auf 54% gesteigert werden.^[102]

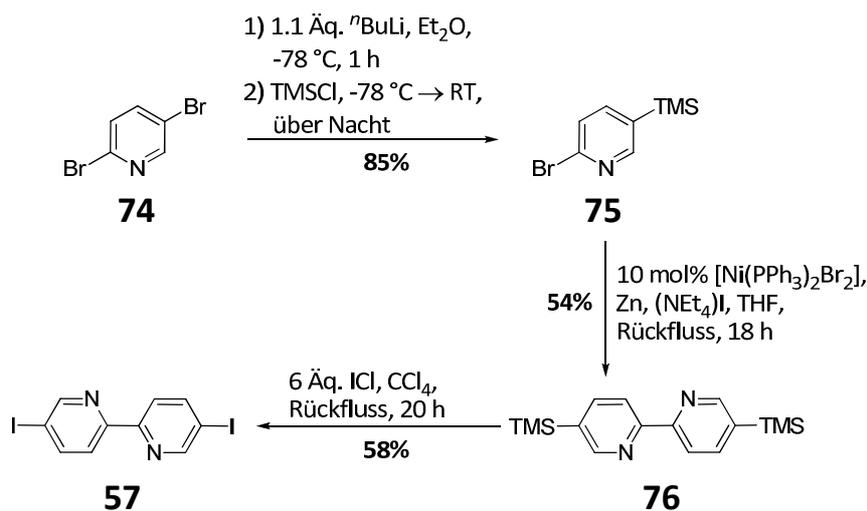


Abbildung 61: Darstellung von 5,5'-Diiod-2,2'-bipyridin 57.

Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass beide Reaktionen auch in großem Maßstab durchgeführt werden konnten und die Reinigung der Rohprodukte keinerlei Probleme bereitete. Dabei wurde **75** säulenchromatographisch anstatt durch Kugelrohrdestillation wie von *Kira* beschrieben gereinigt, um es in guter Reinheit zu erhalten. **76** konnte erfreulicherweise sehr leicht durch Umkristallisieren aus Methanol rein erhalten werden. Für die *Iodo-Desilylierung* von **76** wurde Iodmonochlorid als gängiges Reagenz verwendet. Wie bei desaktivierten Aromaten häufig, musste auch in diesem Falle auf Tetrachlormethan als Lösungsmittel zurückgegriffen werden. Wurde Dichlormethan oder Chloroform verwendet, konnte keinerlei Umsatz festgestellt werden, sondern nur das Edukt (wenn auch quantitativ) reisoliert. Die höhere Reaktionstemperatur, die durch Einsatz von Tetrachlormethan ermöglicht wird, ist hier also unbedingt erforderlich. Erfreulicherweise gestaltete sich auch hier die Reinigung des Rohproduktes denkbar einfach – nach Umkristallisieren aus *n*-Hexan wurde das gewünschte Diiod-Derivat **57** in einer sehr guten Ausbeute von 58% erhalten. Der gewünschte Bipyridin-Baustein ist auf diese Weise in nur drei Stufen mit einer guten Gesamtausbeute von 27% zugänglich.

Nachdem nun zwei Grundelemente des „Baukastens“ für die Darstellung von Affinitätsmaterialien zur Verfügung standen, konnte ihr Einsatz in Palladium katalysierten Kreuzkupplungen untersucht werden. In der Tat wurde das achirale „Dimer“ **56** unter Verwendung von Bis(tri-*tert*-butylphosphin)palladium(0) als Katalysator und Cäsiumfluorid als Base mit einer sehr guten Ausbeute von 87% erhalten (Abbildung 62).

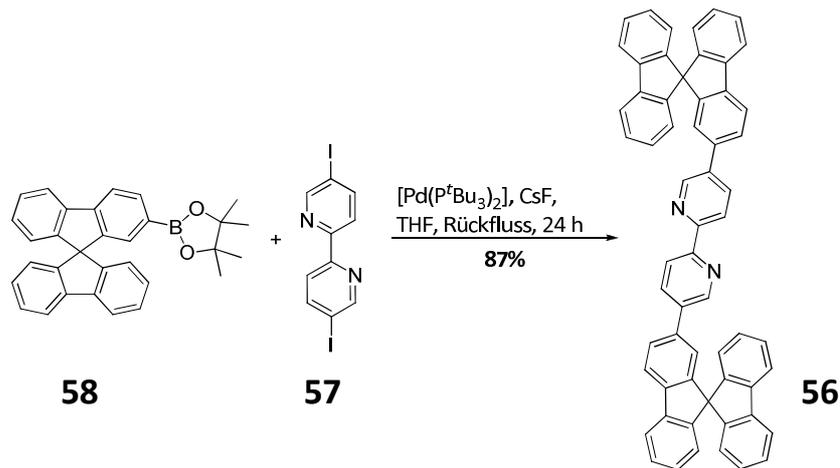


Abbildung 62: Darstellung von 5,5'-Di(9,9'-spirobifluoren-2-yl)-2,2'-bipyridin **56**.

Bei dem Produkt handelt es sich um einen weißen Feststoff, der in den meisten organischen Lösungsmitteln nur sehr schlecht löslich ist. Die stark verdünnten Lösungen weisen bei UV-Bestrahlung (254 nm) eine hellblaue Fluoreszenz auf. Um eine vollständige Charakterisierung der Verbindung zu ermöglichen, wurde sie in ihr Hydrochlorid überführt: Nach Suspension in Methanol, Versetzen mit Salzsäure und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels wurde ein gelber Feststoff erhalten, der eine sehr gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln besitzt. Interessanterweise zeigen selbst sehr stark verdünnte Lösungen des (Di-)Hydrochlorids von **56** eine leuchtend gelbe Fluoreszenz, die bereits im sichtbaren Bereich des Spektrums zu beobachten ist und bei Bestrahlung mit UV-Licht deutlich intensiviert wird.

5.3 Synthese von (*R*)-2,2'-Bis(5'-methoxy-2,2'-bipyridin-5-yl)-9,9'-spirobifluoren

Zur Komplettierung des in 5.1 vorgestellten „Baukastens“ fehlen nun noch zwei wesentliche Elemente: Ein chirales 9,9'-Spirobifluoren als Zentralmolekül sowie ein 5,5'-disubstituiertes Bipyridin, dessen Substituenten sukzessive und selektiv in Kreuzkupplungen angesprochen werden können. Neben Halogenatomen stellt die Triflatgruppe eine geeignete Abgangsgruppe in Palladium katalysierten Kreuzkupplungen dar. Triflate wiederum sind gut aus ihren entsprechenden Alkoholen zugänglich. Das in Abbildung 63 gezeigte Bipyridin **79** stellt die Anwendung dieses Konzepts von Alkoholfunktionen als „Platzhalter“ für Kreuzkupplungen dar: Iod ist eine sehr gute Abgangsgruppe und kann somit zuerst in einer entsprechenden Reaktion angesprochen werden. Der Alkohol ist in Form einer Methoxygruppe während dieser ersten Kupplung geschützt. Die Abspaltung der Schutzgruppe kann nach erfolgreicher Isolierung des Kupplungsprodukts durch Umsetzung mit Bortribromid erfolgen. Nach Überführung in das entsprechende Triflat kann eine weitere Kreuzkupplung angeschlossen werden. In Abschnitt 4.2 wurde bereits gezeigt, dass 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **12** eine ideale Ausgangsverbindung für enantiomerenreine, chirale 9,9'-Spirobifluoren-Bausteine darstellt. Sowohl das Ditriflat **80** als auch der Boronsäureester **78** sind für Kreuzkupplungen geeignete Derivate von **12**. Abbildung 63 zeigt die Retrosynthese eines chiralen Affinitätsmaterials, welches durch die Umsetzung der beiden zuvor vorgestellten Bausteine erhalten werden sollte: Wie bereits bei der Darstellung von **57** muss der Iodsubstituent des Bausteins **79** eingeführt werden, nachdem das Bipyridin selbst durch Kreuzkupplung aufgebaut wurde. Da sich die *Iodo-Desilylierung* bereits als geeignete Methode für eine derartige Transformation erwiesen hat, kann auch hier auf 2-Brom-5-trimethylsilylpyridin **75** als Edukt zurückgegriffen werden. Für die Darstellung seines Kupplungspartners, 2-Brom-5-methoxypyridin **82**, stellt die Gewinnung des Alkohols **83** den Schlüsselschritt dar.

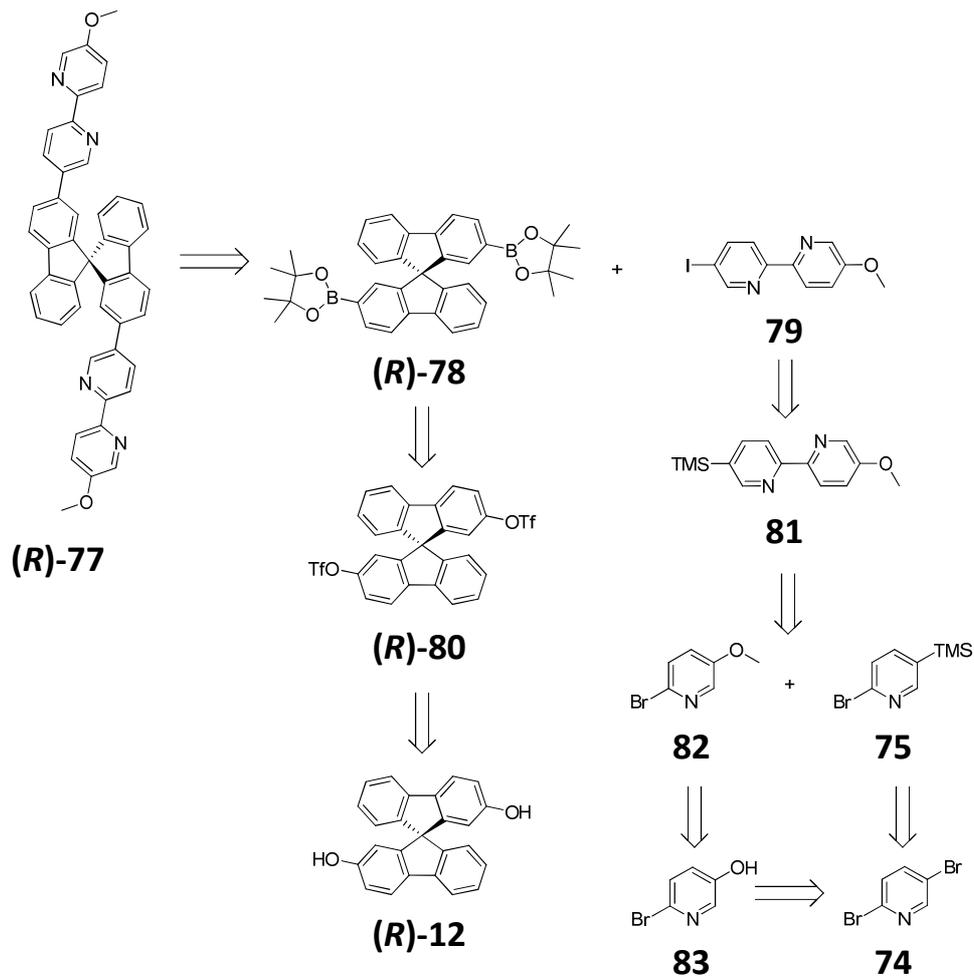


Abbildung 63: Retrosynthese von **(R)-2,2'-Bis(5'-methoxy-2,2'-bipyridin-5-yl)-9,9'-spirobifluoren 77**.

Wie auch im Falle von **56** waren die gewünschten 9,9'-Spirobifluoren-Bausteine sehr gut zugänglich. Durch Anwendung der Vorschrift von *Thiemann* aus unserer Arbeitsgruppe, konnte **78** ausgehend vom enantiomerenreinen Dialkohol in einer Gesamtausbeute von 77% erhalten werden:^[34]

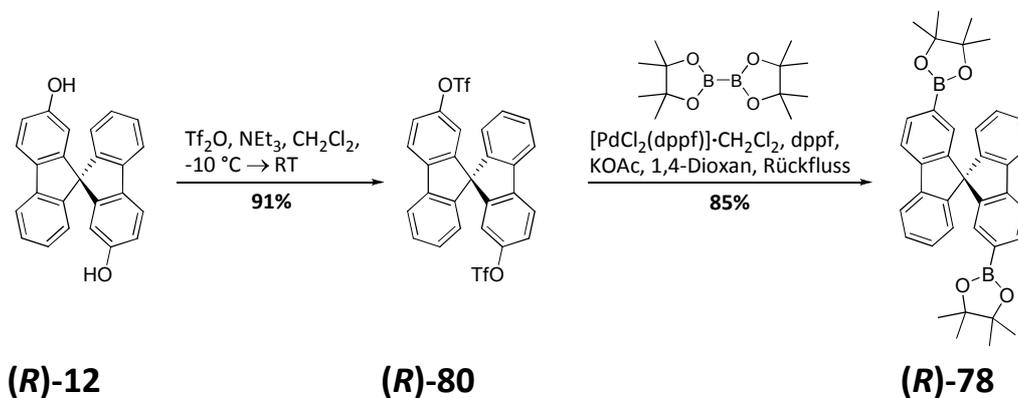


Abbildung 64: Darstellung von **(R)-2,2'-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,9'-spirobifluoren 78**.

Für die Darstellung des Bipyridins **79** war zunächst die Darstellung des Alkohols **83** notwendig. *Taillefer et al.* stellten 2009 eine milde Methode für die direkte Synthese aromatischer Alkohole aus Arylhalogeniden vor.^[103] Das Kupfer(I) katalysierte Verfahren stellt im Grunde eine Variante der *Ullmann-Reaktion* dar und wurde durch Variation der Reaktionsbedingungen von *Zhou* auf eine ganze Reihe von Halogenaromaten angewendet.^[104] Da *Zhou* das von ihm entwickelte Katalysatorsystem auch erfolgreich für die Hydroxylierung von Brompyridinen einsetzte, wurde es auch für die Darstellung von **83** getestet. Das benötigte D/L-Lithiumpipecolinat wurde zuvor gemäß einer Vorschrift von *Feng* aus D/L-Pipecolinsäure und Lithiumhydroxid hergestellt.^[105]

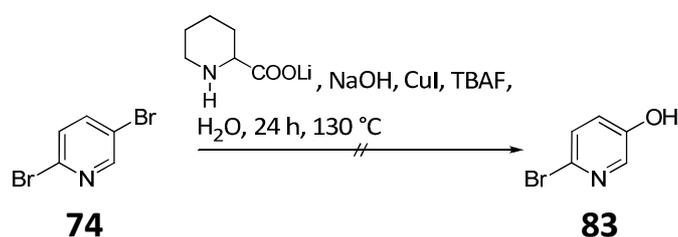


Abbildung 65: Versuch zur Darstellung von **83** durch Kupfer(I) vermittelte Hydroxylierung.

Leider konnte der gewünschte Alkohol **83** nicht durch Kupfer(I) vermittelte Hydroxylierung gewonnen werden. Nach Umsetzung gemäß der in Abbildung 65 dargestellten Bedingungen wurde ein Substanzgemisch erhalten, das sich weder chromatographisch noch durch Kristallisation trennen ließ. Für die Gewinnung von **83** wurde daher auf eine Synthesesequenz von *Murakami* zurückgegriffen. Diese ist zwar deutlich weniger atomökonomisch, liefert dafür den Alkohol aber in guter Ausbeute auch in großem Maßstab.^[106] 2,5-Dibrompyridin wird dazu zunächst selektiv in 5-Position lithiiert und anschließend mit Triisopropylborat im sauren Milieu zur Boronsäure umgesetzt. Diese wird *in situ* im Basischen mit Wasserstoffperoxid zum Alkohol oxidiert. Die Ausbeute der Reaktion konnte gegenüber der Literatur deutlich gesteigert werden (von 22% auf 41%). Dies trifft auch für die anschließende Methylierung von **83** zu – die Ausbeute betrug hier 90% verglichen mit 68% bei *Murakami*. Für die Darstellung des Bipyridins **81** wurde eine *Negishi*-Kreuzkupplung gewählt. Diese bietet neben relativ milden Reaktionsbedingungen, die eine ganze Reihe funktioneller Gruppen tolerieren, den Vorteil, dass die Transmetallierungskomponente (ein Zinkorganyl) *in situ* hergestellt werden kann. In diesem Falle wurde das entsprechende Zinkorganyl durch Brom-Lithium-Austausch von **82** und anschließende Reaktion mit Zink(II)-chlorid hergestellt. Zu diesem wurde dann ein Gemisch aus der zweiten

Kupplungskomponente und 5 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) gegeben. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur und säulenchromatographischer Reinigung wurde das gewünschte Bipyridin in einer sehr guten Ausbeute von 81% erhalten. Dieses konnte schließlich unter den bereits für **57** vorgestellten Bedingungen zur entsprechenden Iod-Verbindung umgesetzt werden (Abbildung 66). Die Gesamtausbeute für die Darstellung des asymmetrischen Bipyridin-Bausteins **79** betrug somit 22% über vier Stufen.

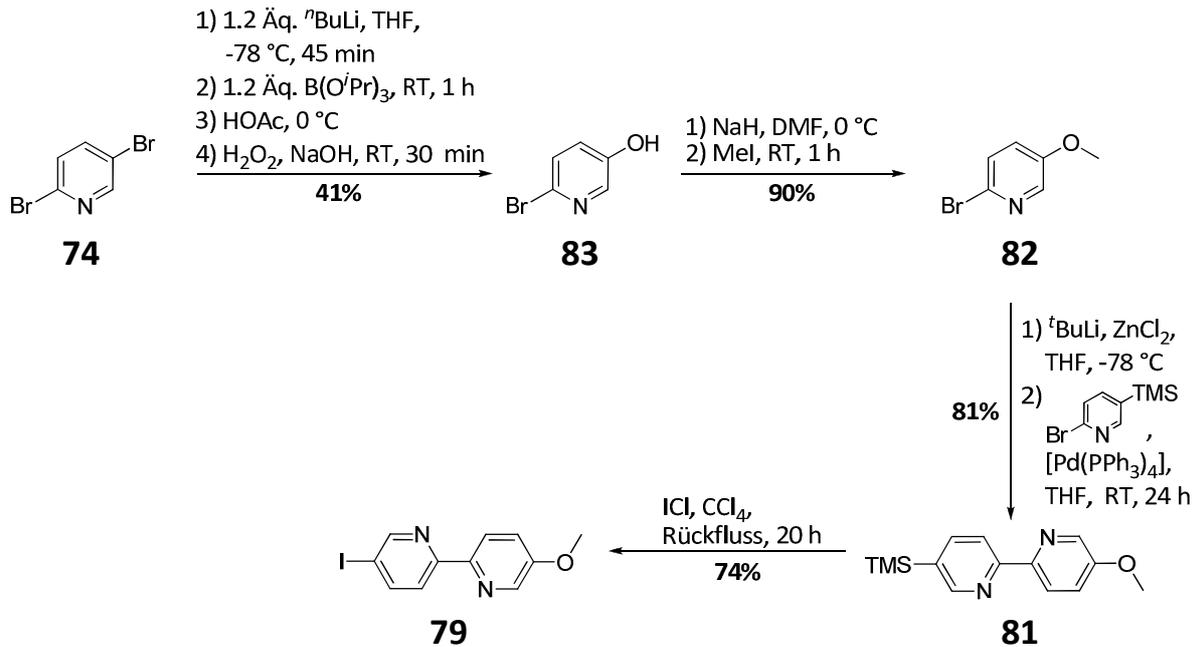


Abbildung 66: Darstellung von 5-Iod-5'-methoxy-2,2'-bipyridin **79**.

Die somit ebenfalls verfügbaren letzten beiden Elemente des in 5.1 vorgestellten Baukastens wurden schließlich in der Synthese des chiralen Zielmoleküls **77** hinsichtlich geeigneter Kupplungsbedingungen untersucht:

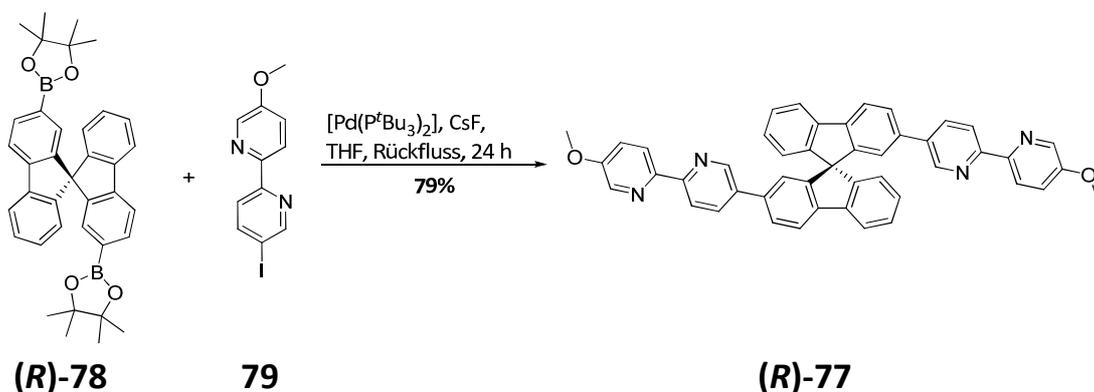


Abbildung 67: Darstellung von (R)-2,2'-Bis(5'-methoxy-2,2'-bipyridin-5-yl)-9,9'-spirobifluoren **77**.

Durch Anwendung der bereits für **56** etablierten *Suzuki-Miyaura*-Bedingungen wurde das gewünschte 9,9'-Spirobifluoren in einer sehr guten Ausbeute von 79% erhalten.

5.4 Eigenschaften als Affinitätsmaterialien in QMBs

Die Untersuchung der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Verbindungen auf ihre Eigenschaften als Affinitätsmaterialien wurde von *Alexander Linke* und *Isabella Pyka* aus dem Arbeitskreis *Waldvogel* durchgeführt. Abbildung 68 zeigt eine schematische Darstellung der verwendeten Messapparatur, welche aus zwei Untereinheiten A und B besteht. Einheit A ist die Gasmischeinheit, die zur Bereitstellung eines definierten Gasstroms des zu untersuchenden Analyten dient. Sie besteht aus zwei Massendurchflussreglern (engl. *Mass Flow Controller*, MFC), einem Stickstoffgas-Reservoir sowie einem temperierten Analyt-Reservoir. Der Inertgasstrom wird zunächst in zwei separate Ströme 1 und 2 geteilt. Mit Hilfe der MFCs ist es möglich, aus diesen zwei kontrollierbare Gasströme mit einer Flussrate von 0.5 bis 200 mL/min zu erzeugen. Einer der beiden Ströme bleibt unverändert in Temperatur und Zusammensetzung. Strom 2 hingegen wird auf 20 °C temperiert und durch ein Analyt-Reservoir geleitet. Durch Rekombination der beiden Ströme lässt sich die Analyt-Konzentration in einem weiten Bereich sehr genau regeln. Einheit B stellt die eigentliche Messzelle dar. Sie besteht aus einem Stahlrohr, durch welches der Analyt geleitet wird. An das Stahlrohr können bis zu zwölf QMBs angeschlossen und parallel untersucht werden. Die gesamte Zelle befindet sich in einem GC-Ofen, der für eine konstante Temperatur von 35 °C sorgt.^[9k]

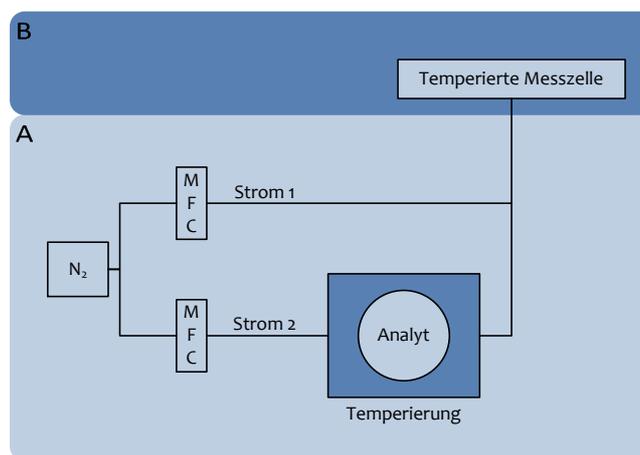


Abbildung 68: Schematische Darstellung der Messapparatur zur Untersuchung der Affinitätsmaterialien.
MFC = Mass Flow Controller.

Zur Bestimmung der spezifischen Affinität eines Beschichtungsmaterials für einen Analyten wird die Änderung der Resonanzfrequenz der entsprechenden QMB in Abhängigkeit von der Analyt-Konzentration aufgezeichnet.

Die Adsorption des Analyten an die beschichtete Oberfläche lässt sich durch eine *Langmuir*-Isotherme beschreiben. Angewendet auf die *Sauerbrey*-Gleichung Gl. (1) ergibt sich für die Frequenzänderung der QMB Δf :

$$\Delta f = \frac{\Delta f_{max} \cdot K \cdot p_{Analyt}}{1 + K \cdot p_{Analyt}} \quad \text{Gl. (10)}$$

mit Δf_{max} : Kapazität / s^{-1}
 K : Gleichgewichtskonstante der Adsorption / Pa^{-1}
 p_{Analyt} : Partialdruck des Analyten / Pa

Im linearen Bereich der *Langmuir*-Isotherme ($K \cdot p_{Analyt} \ll 1$) gilt das *Henry*-Gesetz, so dass sich die obige Gleichung vereinfacht zu:^[107]

$$\Delta f = \Delta f_{max} \cdot K \cdot p_{Analyt} = m \cdot p_{Analyt} \quad \text{Gl. (11)}$$

mit Δf_{max} : Kapazität / s^{-1}
 K : Gleichgewichtskonstante der Adsorption / Pa^{-1}
 p_{Analyt} : Partialdruck des Analyten / Pa
 m : Steigung der *Henry*-Geraden / $Pa^{-1} \cdot s^{-1}$

Demnach lässt sich das Produkt $\Delta f_{max} \cdot K$ anhand der Steigung im linearen Bereich der *Langmuir*-Isotherme bestimmen. Es lässt sich verstehen als eine systemspezifische Affinität und dient daher zur Bewertung der potenziellen Affinitätsmaterialien. Zweckmäßigerweise wird jedoch anstatt des Partialdrucks häufig die Analytkonzentration in ppm angegeben, so dass die Affinitätswerte die Einheit Hz/ppm besitzen.^[9k]

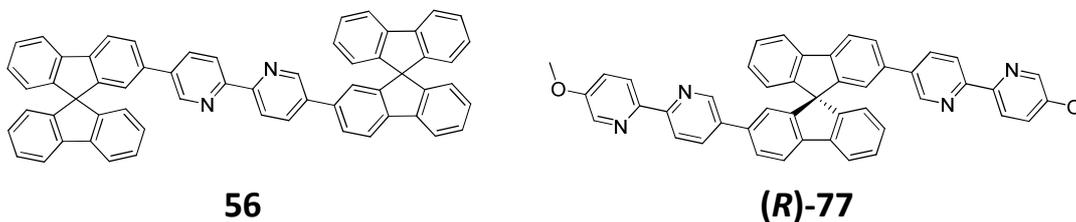


Abbildung 69: Bipyridin-Derivate des 9,9'-Spirobifluorens, die von Waldvogel *et al.* hinsichtlich ihrer Eigenschaften als Affinitätsmaterialien untersucht wurden.

Sowohl die achirale Verbindung **56** als auch das (R)-Enantiomer von **77** wurden auf ihre Eignung als Affinitätsmaterialien für diverse Analyten untersucht. Zu diesen gehören auch die so genannten BTEX-Aromaten (Benzol, Toluol, Ethylbenzole, Xylol), welche ebenso wie Mesitylen (1,3,5-Trimethylbenzol) und Pseudocumol (1,2,4-Trimethylbenzol) als Bestandteile

von Rohöl und Steinkohleteer relevante Umweltgifte darstellen. Wie die Graphen in Abbildung 70 zeigen, nehmen die Affinitätswerte für beide 9,9'-Spirobifluoren-Derivate mit dem Substitutionsgrad der Alkylaromaten grundsätzlich zu. Die Absolutwerte sind dabei für **56** – mit Ausnahme von Benzol und Toluol – etwas höher als für **77**. Die Selektivität hinsichtlich der Diethylbenzole (DEB) ist für beide Materialien leider sehr gering. Allerdings zeigt sich ein deutlicher Affinitätsunterschied bei den Xylol-Derivaten im Vergleich zu Toluol oder Benzol. Somit wäre eine Verwendung der beiden Materialien für die Differenzierung dieser Analyten denkbar.

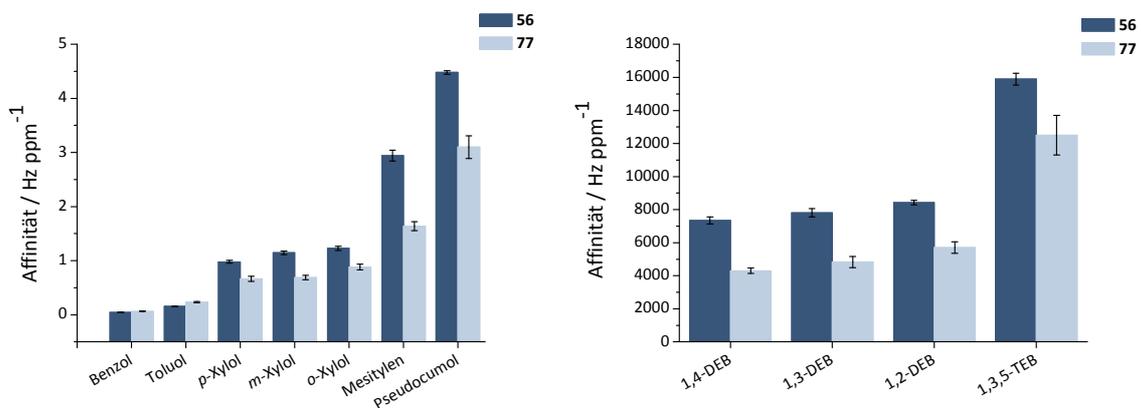


Abbildung 70: Affinitäten der Derivate **56** und **77** zu den BTEX-Aromaten sowie Mesitylen und Pseudocumol. DEB = Diethylbenzol, TEB = Triethylbenzol.

Im Gegensatz zu **56** zeigt **77** eine deutliche Affinität zu TATP, die sogar mit der des Dendrimers von *Müllen et al.* vergleichbar und deutlich höher ist als zu den typischen Störanalyten. Allerdings besitzt **77** im Vergleich zum Dendrimer **3** eine etwas höhere Affinität zu Wasserstoffperoxid und Wasser, so dass das 9,9'-Spirobifluoren-Derivat leider keine wirkliche Alternative zum etablierten Sensormaterial darstellt (Abbildung 71).

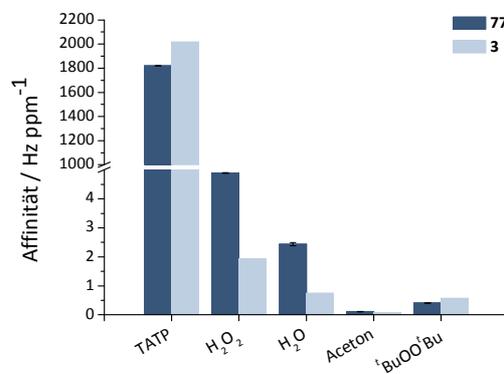


Abbildung 71: Affinitäten von **77** zu TATP sowie zu gängigen Störanalyten im Vergleich zum Dendrimer **3**.^[9k]

Zwar eignen sich die beiden Bipyridin-Derivate des 9,9'-Spirobifluorens aufgrund ihres Affinitätsverhaltens nicht für den Einsatz in einem konkreten Sensor. Doch zeigen die Affinitäten zu einigen Analyten, dass diese Substanzklasse ein prinzipielles Potenzial als Affinitätsmaterial besitzt. Zusätzliche Funktionalisierungen wie weitere Vernetzung mit 9,9'-Spirobifluorenen (vgl. Zielstruktur **G** in Abbildung 56) oder Einführung hydrophober Seitenketten könnten beispielsweise das Problem der Kreuzaffinität von **77** zu Wasser lösen.

6. 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene

Nachdem im vorherigen Kapitel die Synthese von Bipyridin-Derivaten des 9,9'-Spirobifluorens vorgestellt wurde, soll im Folgenden ein anderer Ansatz vorgestellt werden, Stickstofffunktionen in 9,9'-Spirobifluorene einzubringen.

6.1 Synthetische Vorüberlegungen

Im 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluoren **87** sind zwei aromatische Kohlenstoffatome des 9,9'-Spirobifluorens durch Stickstoffatome ersetzt. Analog zum 9,9'-Spirobifluoren kann es als eine Biphenyl- und eine Bipyridineinheit betrachtet werden, die über ein sp^3 -hybridisiertes Kohlenstoffatom verbrückt sind. Die Synthese der Stammverbindung wurde 1995 erstmals von *Piotrowiak et al.* vorgestellt und von der Arbeitsgruppe um *Wong* optimiert.^[108] Derivate von **87** wurden bislang vor allem hinsichtlich ihrer (opto-)elektronischen Eigenschaften^[108-109] sowie als Metall-Liganden^[110] untersucht. Funktionalisierungen wurden dabei stets durch Substitutionsreaktionen der Stammverbindung realisiert. Aus diesem Grunde sind bisher hauptsächlich Verbindungen bekannt, die am reinen Kohlenstoffaromaten – sozusagen dem Biphenyl-Segment des Spirozyklus' – funktionalisiert sind. Von diesen wiederum sind nur wenige unsymmetrisch substituiert, wie z.B. der von *Chen* durch einfache Formylierung der Dibromverbindung **88** dargestellte 4,5-Diaza-2'-brom-9,9'-spirobifluoren-7'-carboxaldehyd.^[111] Chirale 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene sind bislang in der Literatur gar nicht bekannt (Recherche in der Datenbank *SciFinder* vom 16.11.2015). Im Rahmen dieser Arbeit sollte auch für die 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene möglichst eine ganze Reihe von Bausteinen synthetisiert werden, die sich prinzipiell auch mit den Elementen des „Bipyridin-Baukastens“ aus Abschnitt 5.1 kombinieren lassen. Zu diesem Zweck wurde zunächst die Synthese der „klassischen“ Derivate mit Funktionalisierung im Biphenyl-Segment untersucht. Im Folgenden sollte dann die Verbindungsklasse der 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene um Derivate erweitert werden, die Funktionalisierungen im Bipyridin-Segment aufweisen oder gar chiral sind.

6.2 Funktionalisierung im Biphenyl-Segment

Wie bereits erwähnt, ist die Darstellung des 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluoren-Stammgerüsts **87** in der Literatur bereits gut etabliert (Abbildung 72).

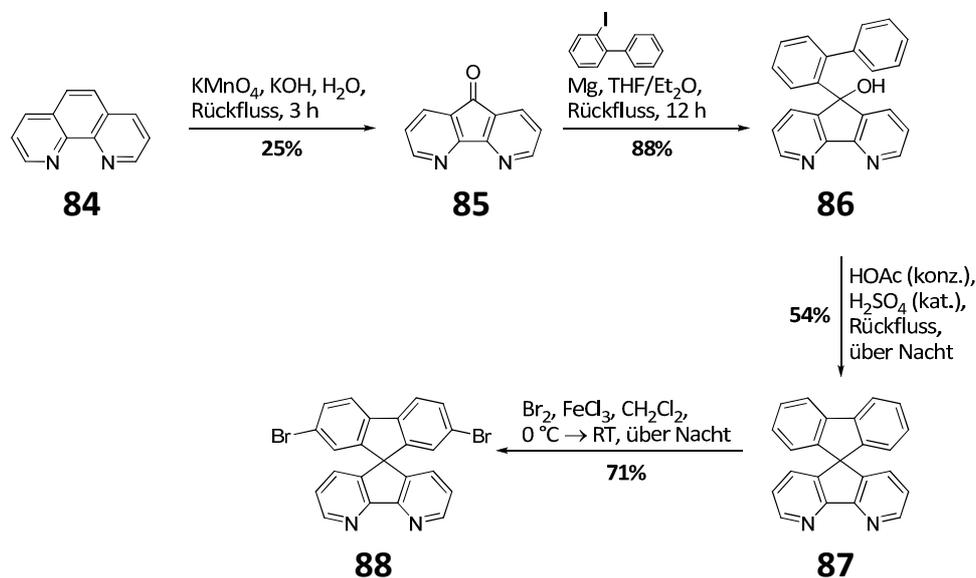


Abbildung 72: Darstellung von 4,5-Diaza-2',7'-dibrom-9,9'-spirobifluoren **88**.

Wie auch im Falle der 9,9'-Spirobifluorene ist der Schlüsselschritt der Synthesesequenz eine *Grignard*-Reaktion. Als Carbonylverbindung dient hier 4,5-Diazafluoren-9-on **85**, das durch Oxidation von Phenanthrolin **84** gewonnen wird. Als Oxidationsmittel können sowohl Permanganat als auch Manganat(VI) verwendet werden.^[108b, 112] Nach säurekatalysierter Zyklisierung wird das Grundgerüst **87** mit einer Gesamtausbeute von 12% erhalten. Für die Darstellung eines Bausteins, der in Kreuzkupplungen Verwendung finden kann, bietet sich die *Lewis*-Säure katalysierte Bromierung von **87** an. Unter Verwendung von zwei Äquivalenten elementaren Brom und Eisen(III)-chlorid als Katalysator wird selektiv das 2',7'-dibromierte Derivat **88** erhalten. Die Ausbeute dieser Reaktion konnte mit 71% gegenüber der Literatur (66%)^[108b] leicht verbessert werden. Darüber hinaus wurden Einkristalle der Verbindung erhalten, die für eine röntgenographische Untersuchung geeignet waren. Die Dibromverbindung **88** kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $C2/c$. In der asymmetrischen Einheit liegt ein Molekül auf einer kristallographischen C_2 -Achse, so dass sie formal eineinhalb Moleküle enthält. Wie Abbildung 73 zeigt, finden sich in der Struktur jeweils Molekül-Paare, bei denen die beiden Bipyridin-Segmente aufeinander zu zeigen. Der Grund hierfür ist in den Atomabständen zu finden: Der Abstand zwischen dem

Stickstoffatom in 4-Position und H-1' liegt mit 2.344 Å deutlich unter der Summe der *van-der-Waals*-Radien und deutet auf eine stabilisierende Wasserstoffbrückenbindung hin.

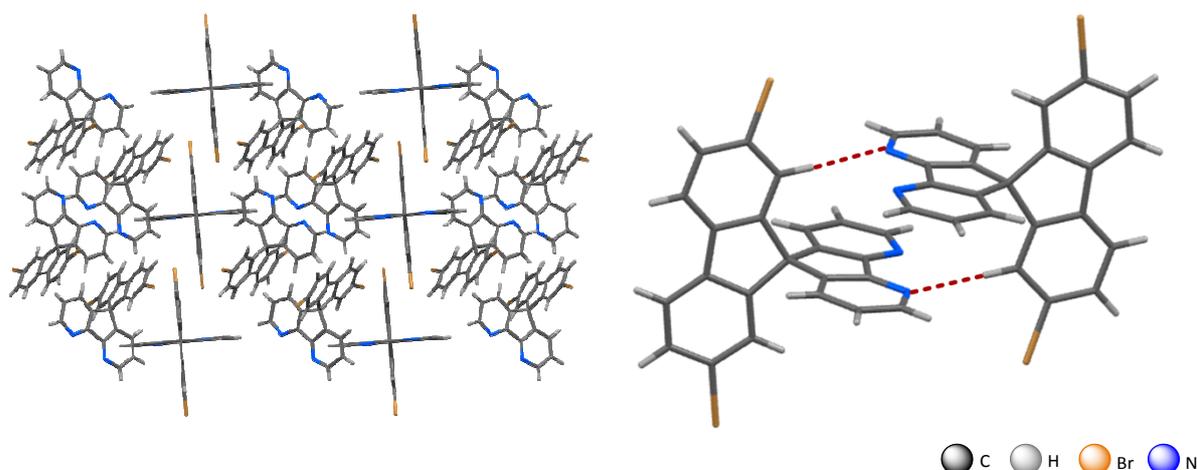


Abbildung 73: Ausschnitte aus der Kristallstruktur von **88**. Links: Blick entlang der b-Achse. Rechts: Ein Molekül-Paar mit rot markierten N-H-Brücken. Der N-H-Abstand beträgt nur 2.344 Å.

Um die Eignung dieses Bausteins bzgl. Palladium(II) katalysierter Kreuzkupplungen zu untersuchen, wurde **88** sowohl in einer *Suzuki-Miyaura*- als auch einer *Sonogashira*-Reaktion umgesetzt:

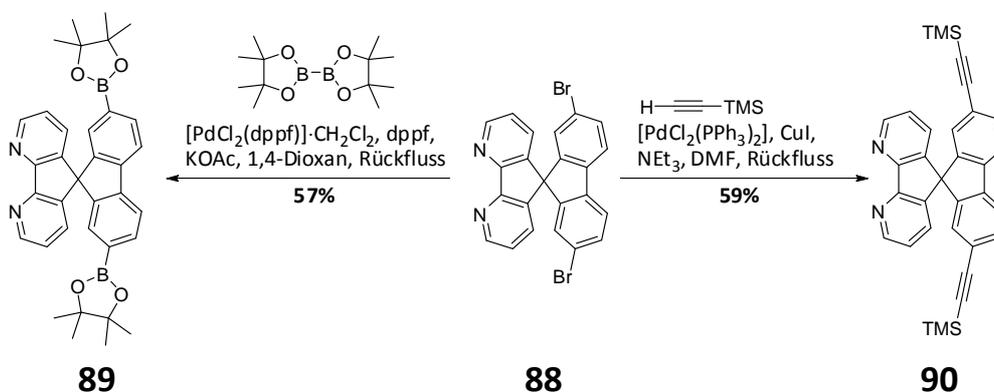


Abbildung 74: Kreuzkupplungsreaktionen von **88**.

Beide Kupplungsprodukte konnten in guter Ausbeute isoliert werden. Bei der chromatographischen Reinigung der Rohprodukte zeigt sich die im Vergleich zu den klassischen 9,9'-Spirobifluorenen deutlich größere Polarität der Verbindungen – als Laufmittel muss hier reiner Essigsäureethylester verwendet werden. Sowohl **88** als auch **89** stellen geeignete Elemente eines zu 5.1 analogen „Baukastens“ für Affinitätsmaterialien auf Basis von 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorenen dar.

6.3 Funktionalisierung am Bipyridin-Segment

Wie im vorangegangenen Abschnitt gezeigt, führt die Funktionalisierung von 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluoren **87** (bis auf wenige Ausnahmen) zu Derivaten, die lediglich funktionelle Gruppen am reinen Kohlenstoffaromaten besitzen. Um Funktionalisierungen am Bipyridin-Segment der 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene vorzunehmen, ist es demnach nötig, den Spirozyklus aus bereits funktionalisierten Edukten aufzubauen. Dabei sind grundsätzlich zwei retrosynthetische Ansätze denkbar. Zum einen können in der *Grignard*-Reaktion ein funktionalisiertes 9-Fluorenon sowie ein 3-Halogenbipyridin eingesetzt werden. Zum anderen können ein funktionalisiertes 4,5-Diazafluoren-9-on sowie ein Biphenyl als Ausgangsverbindungen dienen (Abbildung 75).

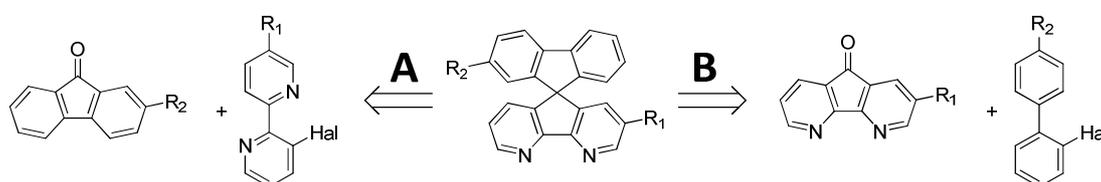


Abbildung 75: Möglichkeiten für den Aufbau funktionalisierter 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene.

Im Rahmen dieser Arbeit lag der Fokus auf den in Abbildung 75 gezeigten 2,2'-Derivaten von **87**, um sie mit den entsprechenden 2,2'-disubstituierten 9,9'-Spirobifluoren vergleichen zu können. Hierfür wurde ausschließlich Syntheseroute B untersucht. Diese ist mit insgesamt fünf Synthesestufen (siehe Abbildung 76) zwar nur unwesentlich kürzer als Variante A, die vier Schritte für die Darstellung des Bipyridins sowie zwei Stufen für das substituierte 9-Fluorenon umfassen würde.^[113] Doch stellen die funktionalisierten 4,5-Diazafluoren-9-one, wie sie für B benötigt werden, selbst wertvolle Syntheseeziele dar. So ist **85** beispielsweise ein hervorragender Ligand in einer Reihe Metall katalysierter Transformationen wie allylischen C-H-Acetoxylierungen,^[114] Heck-Reaktionen an Ferrocen^[115] oder der oxidativen C-C-Bindungsspaltung von Aldehyden zu Inonen.^[116] Metallkomplexe von **85** sowie einiger Derivate besitzen pharmakologisch relevante Eigenschaften wie z.B. Zytotoxizität^[117] oder antibakterielle Wirkung gegen MRSA.^[118] Auch für die Nutzung in organischen Halbleitern^[119] oder in ssDSSCs^[120] wird diese Substanzklasse untersucht. Dennoch finden sich in der Literatur nur einige wenige Synthesewege zu funktionalisierten 4,5-Diazafluoren-9-onen. Im Falle der in 2-Position monosubstituierten Derivate sind bislang lediglich die Halogenderivate ($R_1 = \text{Cl, Br, I}$) bekannt.^[119a, 121]

6.3.1 Darstellung funktionalisierter 4,5-Diazafluoren-9-one

Wie zuvor beschrieben, sind bislang nur weniger Darstellungsmethoden für substituierte 4,5-Diazafluoren-9-one bekannt. Diese wiederum stellen meist eher Einzelreaktionen zu bestimmten Derivaten dar als grundlegende Syntheseansätze. Dies ist umso erstaunlicher, als für die entsprechenden 9-Fluorenone eine ganze Reihe von Methoden etabliert ist.^[113, 122] Bereits für funktionalisierte Derivate, die nur einen Stickstoffaromaten enthalten, existieren in der Literatur deutlich weniger Synthesestrategien.^[122b, 123] Sowohl im Falle der klassischen 9-Fluorenone als auch im Fall substituierter Azafluoren-9-one haben sich Biarylcarbonsäuren sowie deren Ester als geeignete Vorstufen erwiesen.^[122b, 122c, 122g, 122i, 123a, 123b, 124] Für die Synthese der benötigten 4,5-Diazafluoren-9-one wurden daher entsprechende Bipyridin-carbonsäureester als Edukte gewählt. Diese wiederum sollten durch Palladium vermittelte Kreuzkupplungsreaktionen eines Nicotinsäureesters und eines Brompyridins dargestellt werden, welches den gewünschten Substituenten R_1 des Produktes einbringt (Abbildung 76). Letzteres lässt sich im Fall von $R_1 = \text{OMe}$ oder TMS, wie bereits in 5.2 und 5.3 gezeigt, leicht aus **74** herstellen.

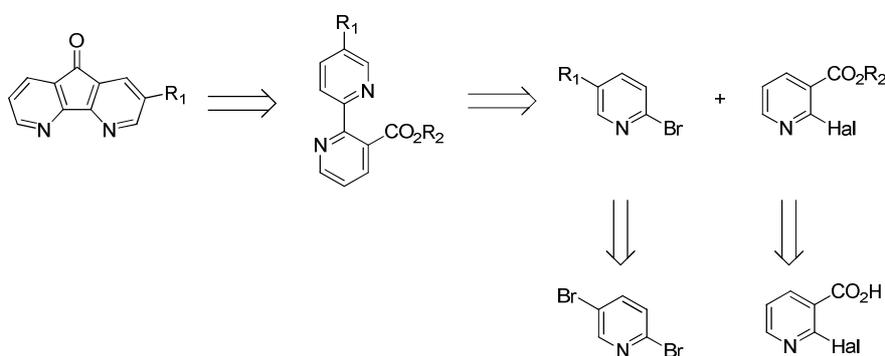


Abbildung 76: Retrosynthetische Betrachtung zu funktionalisierten 4,5-Diazafluoren-9-onen.
Hal = Cl, Br, I, $R_1 = \text{OMe}$, TMS, $R_2 = \text{Alkyl}$.

Aufgrund ihres geringen Preises wurde zunächst 2-Chlornicotinsäure als Edukt für den benötigten 2-Halogennicotinsäureester gewählt. Der entsprechende Ethylester lässt sich, wie von *Levacher* beschrieben,^[125] durch Überführung in das Säurechlorid und anschließende Umsetzung mit Ethanol in quantitativer Ausbeute darstellen:

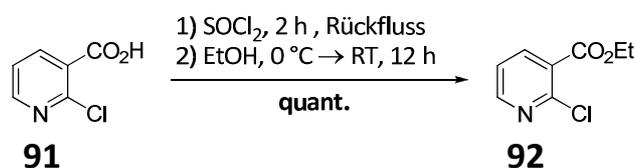


Abbildung 77: Darstellung von 2-Chlornicotinsäureethylester **92**.^[125]

Bei der Umsetzung des Esters mit **75** in einer *Negishi*-Reaktion wurde **93** zwar in 36% Ausbeute erhalten, jedoch als Hauptprodukt (43%) das Homokupplungsprodukt **76** von **75**, obwohl dieses als Zinkorganyl eingesetzt und das von *Hapke* für Chlorpyridine optimierte Syntheseprotokoll^[126] angewendet wurde. Darüber hinaus wurde auch nicht umgesetzter Ester **92** reisoliert.

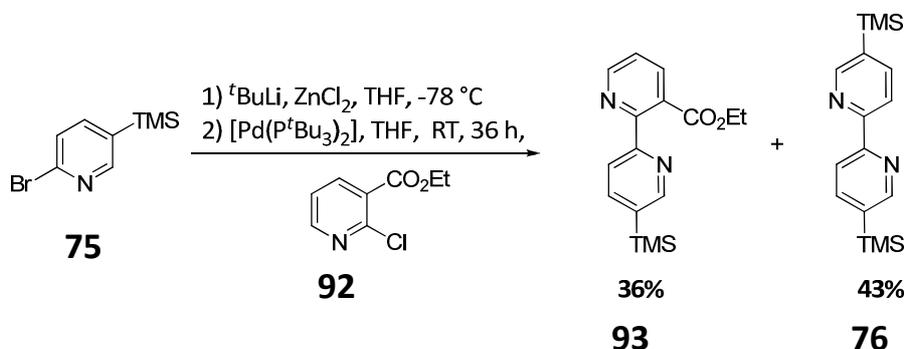


Abbildung 78: Versuch zur Darstellung von Ethyl 5'-(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin-3-carboxylat **93**.

Anscheinend ist die oxidative Addition von **92** an den Palladium-Katalysator besonders ungünstig. Ursache hierfür können sowohl die zu große C-Cl-Bindungsstärke als auch eine sterische Hinderung durch die Carboxylgruppe sein. Aus diesem Grund sollte im Folgenden 2-Bromnicotinsäuremethylester **95** als Kupplungskomponente verwendet werden. Zu diesem Zweck wurde 2-Bromnicotinsäure **94** gemäß einer Vorschrift von *Stangeland* mit Methanol in Anwesenheit von konzentrierter Schwefelsäure umgesetzt.^[127] Dabei wurde jedoch immer ein Gemisch aus dem gewünschten Ester **94** sowie 2-Methoxynicotinsäuremethylester **96** erhalten:

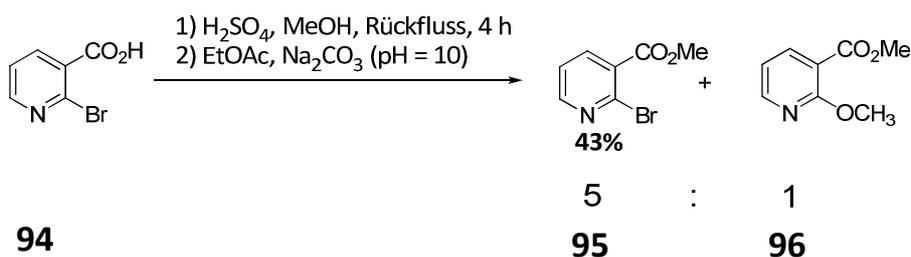


Abbildung 79: Darstellung von **95** nach *Stangeland*.^[127]

Das Verhältnis der beiden Reaktionsprodukte war lediglich von der Reaktionszeit abhängig: Wurde länger als vier Stunden unter Rückfluss erhitzt, lag es bei 2 : 1, darunter stets bei 5 : 1. Die beiden Verbindungen ließen sich weder chromatographisch noch durch Destillation trennen. Daher wurde ein alternatives Verfahren zur Veresterung von **94** nach *Pierre* getestet, bei dem Oxalylchlorid zur Aktivierung der Carbonsäure verwendet wird.^[128]

In diesem Falle wurde jedoch neben dem gewünschten Produkt **95** 2-Chlornicotinsäuremethylester **97** erhalten. Das Verhältnis betrug hier 1 : 3, so dass **97** im Grunde das Hauptprodukt der Reaktion darstellt (Abbildung 80). Das Auftreten von **96** und **97** verdeutlicht die besondere Aktivierung von Nicotinsäurederivaten hinsichtlich nucleophiler aromatischer Substitutionsreaktionen. Während die meisten Pyridine diese vor allem im basischen Milieu mit starken Nucleophilen zeigen,^[129] sind sie im Falle der 2-Halogen-nicotinsäuren auch im Sauren möglich.^[130]

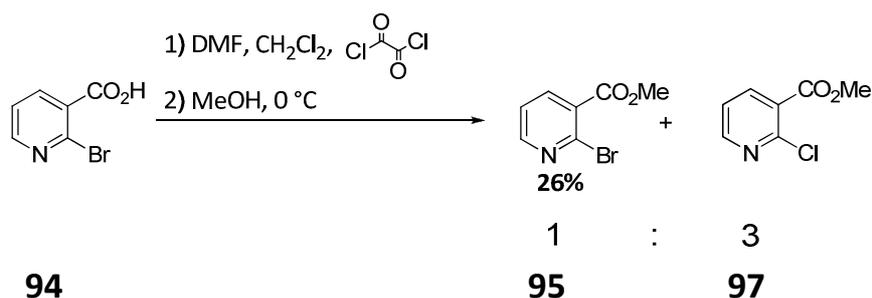
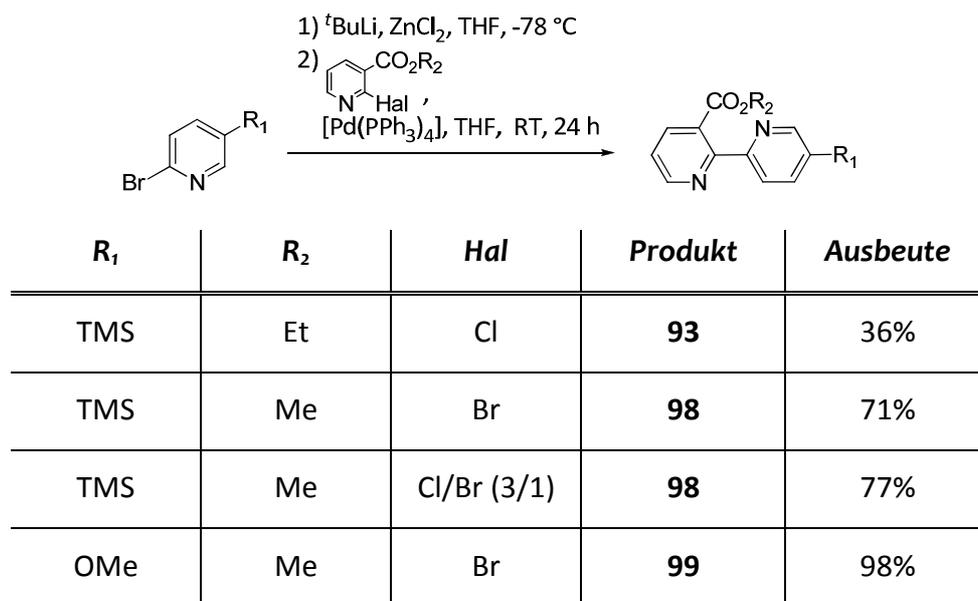


Abbildung 80: Darstellung von **95** nach *Pierre*.^[128]

Bei beiden Varianten der Veresterung von **94** war eine Abtrennung der unerwünschten Komponente durch Säulenchromatographie oder Destillation nicht möglich. Daher wurde in den folgenden Kreuzkupplungsreaktionen jeweils das Gemisch eingesetzt. Dies stellte sich aber als unproblematisch heraus, da **96** dabei schlichtweg nicht reagierte und von dem erhaltenen Bipyridin leicht abgetrennt werden konnte. Im Falle des Chlorpyridins **97** lieferte eine anschließende Kupplungsreaktion mit **75** das gewünschte Bipyridin in einer guten Ausbeute von 77%. Die schlechten Kupplungseigenschaften von **92** sind demnach wohl tatsächlich der Ethylestergruppe geschuldet (vgl. Abbildung 78 und Abbildung 81). Da jedoch das Protokoll nach *Stangeland* nicht nur weniger aufwendig war, sondern vor allem die Ausbeute an **95** hier sehr viel besser, wurde im Folgenden stets auf sie zurückgegriffen.

Abbildung 81: Übersicht der durchgeführten *Negishi*-Kupplungen.

Für die Darstellung der benötigten Bipyridin-Carbonsäureester wurde, wie im Falle aller anderen Bipyridin-Synthesen auch, die *Negishi*-Kupplung angewendet, wobei entweder **75** oder **82** in die Transmetallierungskomponente überführt wurde. Abbildung 81 zeigt eine Übersicht der durchgeführten Kreuzkupplungen. Bei Verwendung des Methylesters wurden die gewünschten Bipyridine stets in guter bis sehr guter Ausbeute erhalten. Da diese Methodik bereits für eine Reihe Azafluoren-9-one erfolgreich eingesetzt wurde,^[122b, 123a, 124] sollte die Zyklisierung der Bipyridinester Säure katalysiert erfolgen (Abbildung 82).

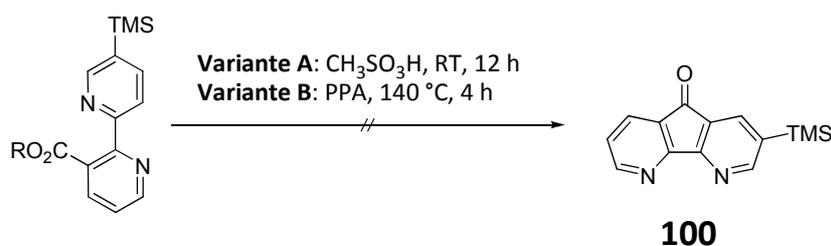


Abbildung 82: Versuche zur säurekatalysierten Zyklisierung der Bipyridinester. Variante A in Anlehnung an *Rice*.^[122b] Variante B nach einem Protokoll von *Bracher*.^[123a] R = Me, Et.

Bei Verwendung von Methansulfonsäure nach einem Protokoll von *Rice* wurde keinerlei Umsatz beobachtet, sondern lediglich das Edukt reisoliert.^[122b] Daher wurde das auch für Azafluoren-9-one bewährte Reagenz Polyphosphorsäure (engl. *Polyphosphoric Acid*, PPA) getestet.^[122a, 123a] Dabei handelt es sich um eine farblose, hygroskopische Flüssigkeit mit der allgemeinen Summenformel $\text{H}_{n+2}\text{P}_n\text{O}_{3n+1}$ ($n = \text{ca. } 50 - 10000$).^[131] Bei Raumtemperatur ist sie hochviskos, verflüssigt sich aber bei Temperaturen oberhalb von $50\text{ }^\circ\text{C}$, so dass eine effektive

Vermischung der PPA mit dem jeweiligen Bipyridin erst beim Erwärmen erreicht wurde. In Anlehnung an ein Protokoll von *Bracher* wurden die Bipyridinester mit einem großen Überschuss an PPA zunächst für vier Stunden bei 140 °C zur Reaktion gebracht.^[123a] Da nach wässriger Aufarbeitung nur das jeweilige Edukt reisoliert werden konnte, wurde unter ansonsten gleichen Bedingungen noch einmal über Nacht erhitzt. Jedoch wurden so nur Zersetzungsprodukte erhalten und nicht das gewünschte 4,5-Diazafluoren-9-on.

Bei ihren Untersuchungen zur Lithiierung von 2-(Pyridyl)-benzoesäuren und deren Ethylestern beobachteten *Mongin et al.* deren spontane Zyklisierung zu Azafluoren-9-onen abhängig vom gewählten Metallierungsreagenz.^[123b] Die erhaltenen Azafluoren-9-one stellen dabei nicht das Produkt der ursprünglich erwarteten *ortho*-Metallierung (engl. *Directed ortho-Metalation*, DoM) dar, sondern das einer so genannten *Directed Remote Metalation* (DreM). Darunter werden Metallierungen verstanden, die an einer Stelle eines Moleküls stattfinden, die sich zwar formal „abseits“ einer Metall dirigierenden Gruppe (engl. *Directed Metalation Group*, DMG) befindet, jedoch in konformativer Nähe. Der Mechanismus der DreM konnte bisher nur für einige wenige Beispiele aufgeklärt werden. Zudem hat sich gezeigt, dass eine ganze Reihe von Faktoren beeinflusst, ob bei einer Metallierung die „klassische“ DoM oder aber die DreM bevorzugt wird. Dennoch konnte diese Methodik in den letzten Jahren für die Synthese diverser Naturstoffe sowie Pharmazeutika eingesetzt werden.^[132] In Anlehnung an das Protokoll von *Mongin* wurden daher die beiden Bipyridinester **98** und **99** zunächst mit drei Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0 °C umgesetzt und anschließend bei Raumtemperatur hydrolysiert.^[123b] Nach säulenchromatographischer Reinigung können bei Elution mit reinem Essigsäureethylester die beiden 4,5-Diazafluoren-9-one **100** und **101** erhalten werden (Abbildung 83).

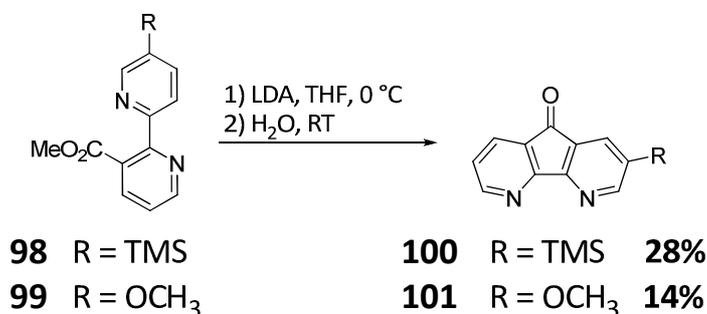


Abbildung 83: Darstellung 2-substituierter 4,5-Diazafluoren-9-one durch DreM.

Bedauerlicherweise lassen sich die schlechten Ausbeuten von 14% für **101** und 28% für **100** auch durch Variation der Reaktionszeit und -temperatur nicht steigern. Auch die Verwendung von Lithiumtetramethylpiperidid (LTMP)^[123b] oder der Schlosser-Base LICKOR (KO^tBu/ⁿBuLi)^[133] anstelle von LDA führte zu keiner Verbesserung – in beiden Fällen konnte kein Produkt isoliert werden.

6.3.2 Synthese einarmiger, achiraler 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene

Die schließlich erfolgreich durch DreM dargestellten, 2-substituierten 4,5-Diazafluoren-9-one **100** und **101** wurden im Folgenden zunächst für die Synthese einarmiger 4,5-Diaza-9,9'-spiro-bifluorene eingesetzt. Dazu wurden sie unter analogen Bedingungen wie für die Darstellung von **87** zunächst in einer *Grignard*-Reaktion mit 2-Iodbiphenyl umgesetzt und anschließend säurekatalytisch zyklisiert (Abbildung 84).

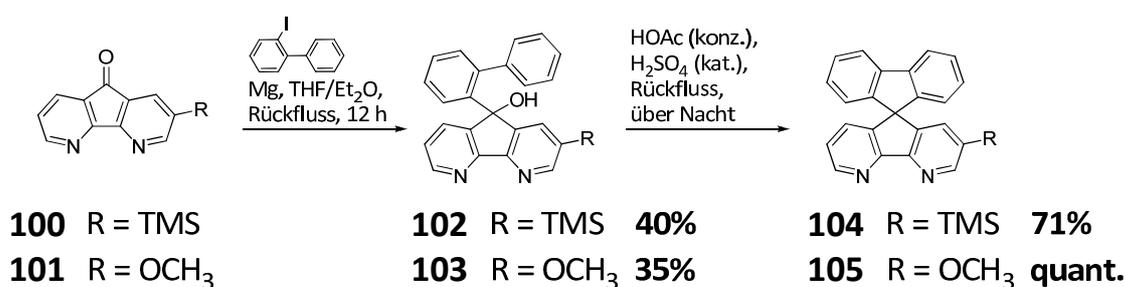


Abbildung 84: Darstellung 2-substituierter, einarmiger 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene.

In beiden Fällen wurde die Zwischenstufe vor der Zyklisierung zur Spiroverbindung isoliert und vollständig charakterisiert. Die Ausbeuten der *Grignard*-Reaktion sind vergleichbar mit denen für die reinen Kohlenstoffgerüste.^[95] Die TMS-substituierte Spiroverbindung **104** konnte als hellbrauner Feststoff mit einer sehr guten Ausbeute von 71% erhalten werden. **105** wurde nach Aufreinigung sogar quantitativ in Form eines gelben Feststoffs isoliert. Auf diese Weise wurde erstmals bereits in der *Grignard*-Reaktion eine funktionelle Gruppe in den heteroaromatischen Teil der 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene eingebracht.

6.3.3 Eigenschaften achiraler 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene als Affinitätsmaterialien in QMBs

Von den im Abschnitt 6.2 beschriebenen Verbindungen wurden zunächst die Stammverbindung **87**, das Dibrom-Derivat **88** sowie das Produkt der *Sonogashira*-Kupplung **90** hinsichtlich ihrer Affinitätseigenschaften in QMBs untersucht. Darüber hinaus wurde von den am Bipyridin-Segment funktionalisierten Verbindungen das Trimethylsilyl-Derivat **104** untersucht (Abbildung 85).

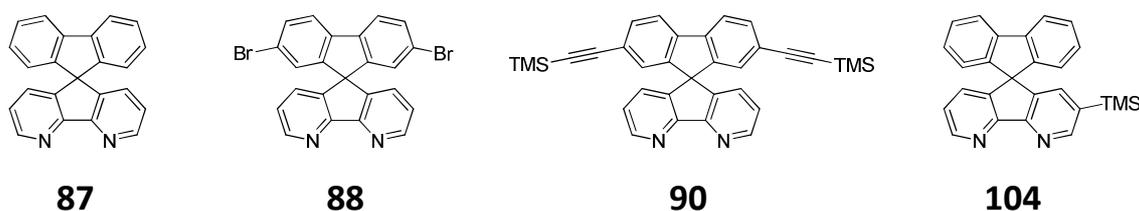


Abbildung 85: Die hinsichtlich ihrer Eigenschaften als Affinitätsmaterialien untersuchten 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene.

Hinsichtlich der BTEX-Aromaten und den Di- bzw. Triethylbenzolen zeigen sie ein ähnliches Verhalten wie die in Abschnitt 5.4 beschriebenen Verbindungen: Die Affinität der Materialien zu den Analyten steigt mit dem Substitutionsgrad des Aromaten. Die höchste Affinität zu den meisten Analyten weist das Alkin **90** auf. Dieses zeigt darüber hinaus hinsichtlich der Diethylbenzole eine bessere Selektivität als alle anderen untersuchten Verbindungen (vgl. Kapitel 5.4).

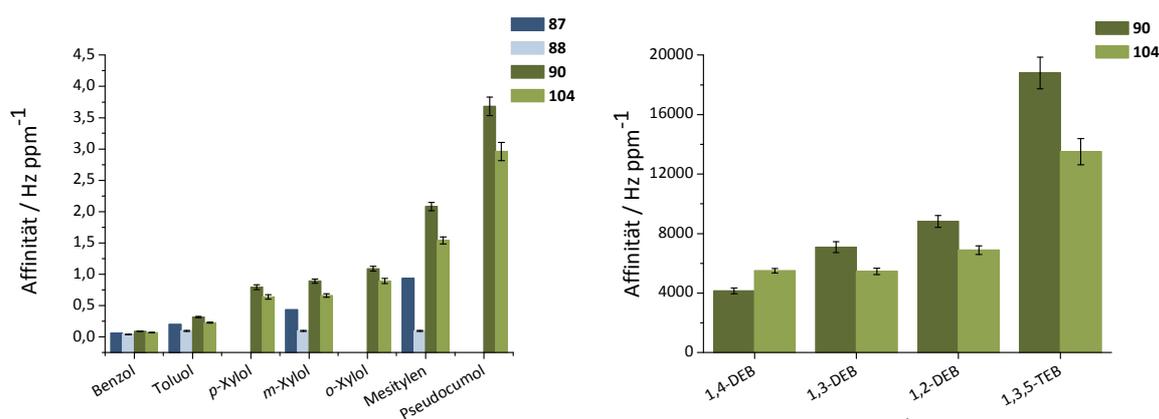


Abbildung 86: Affinitäten der Derivate **87**, **88**, **90** und **104** zu den BTEX-Aromaten sowie Mesitylen und Pseudocumol. DEB = Diethylbenzol, TEB = Triethylbenzol. Für **87** und **88** liegen nicht für alle BTEX-Aromaten Daten vor.

Beim Vergleich der Stammverbindung **87** mit der Dibromverbindung **88** fällt auf, dass die Stammverbindung sowohl deutlich bessere absolute Affinitäten aufweist als auch eine höhere Selektivität hinsichtlich der BTEX-Aromaten. Leider liegen für beide Verbindungen keine Daten hinsichtlich der weiteren Xylol-Isomere und der Diethylbenzole vor, so dass ein direkter Vergleich mit den komplexeren Vertretern **90** und **104** nicht möglich ist.

Hinsichtlich TATP und seiner gängigen Störanalyten zeigen **90** und **104** fast identische Affinitäten, die deutlich über denen der unsubstituierten Verbindung **87** und der Dibromverbindung **88** liegen. Im Vergleich zum „klassischen“ 9,9'-Spirobifluoren **77** weisen sie außerdem eine deutlich geringere Affinität zum Störanalyten Aceton auf. Bedauerlicherweise sind auch hier die Affinitäten zu Wasser und Wasserstoffperoxid im Vergleich mit dem Dendrimer **3** deutlich höher.

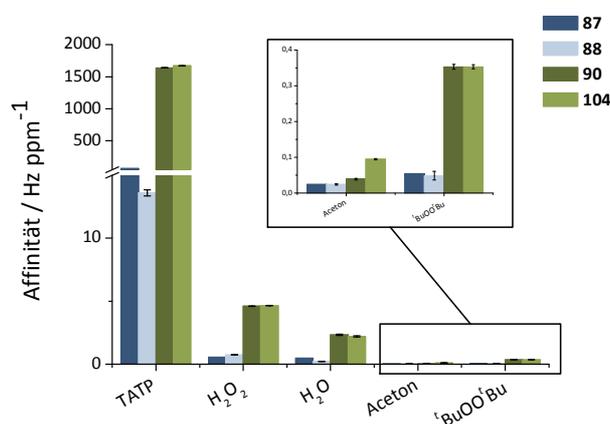


Abbildung 87: Affinitäten von **87**, **88**, **90** und **104** zu TATP sowie zu gängigen Störanalyten.

6.3.4 Synthese und Racematspaltung chiraler 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene

Nach der erfolgreichen Darstellung der achiralen 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene **104** und **105** sollte das Synthesekonzept auf chirale Derivate übertragen werden. Die erste chirale Verbindung wurde allerdings eher zufällig erhalten: Durch *Iodo-Desilylierung* von **104** mit einem Überschuss von Iodmonochlorid sollte das in Abbildung 88 dargestellte einfach iodierte Derivat **106** dargestellt werden.

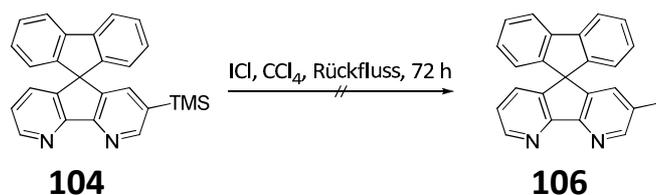


Abbildung 88: Versuch zur Darstellung von 4,5-Diaza-2-iod-9,9'-spirobifluoren **106**.

Stattdessen wurde nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden in 97%-iger Ausbeute Verbindung **107** erhalten, deren $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lediglich zehn Signale für aromatische Protonen aufweist statt der erwarteten 13 Signale:

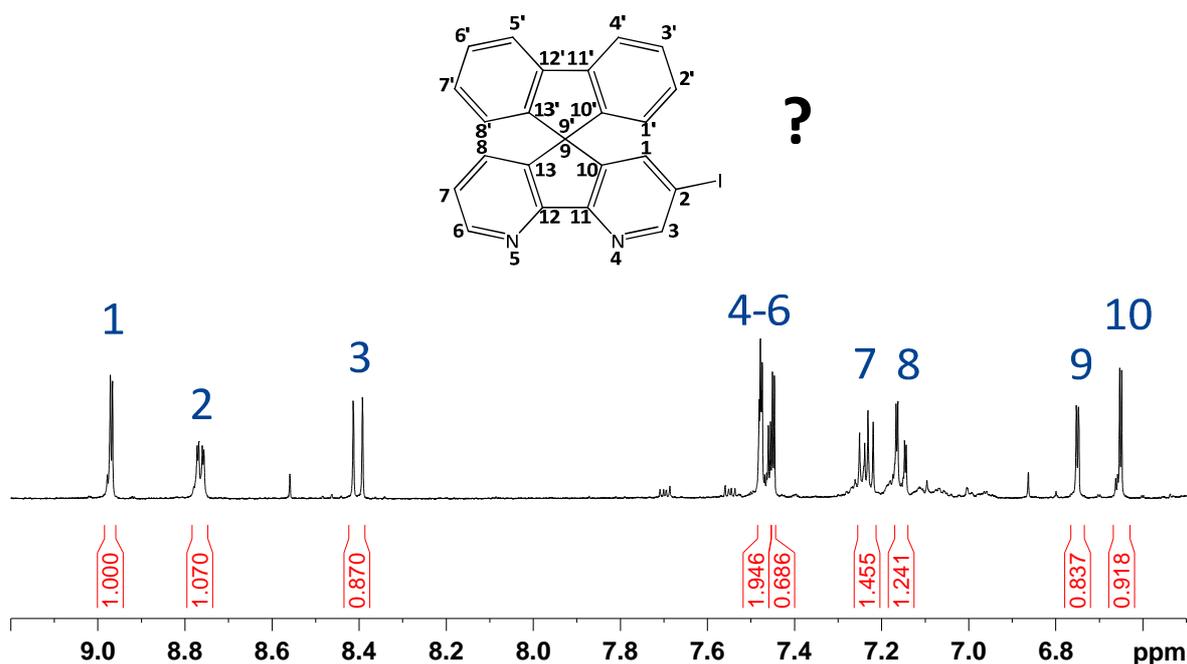


Abbildung 89: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **107** (400.1 MHz, CD_2Cl_2 , 298 K).

Eine genauere Analyse des entsprechenden H,H-COSY-Spektrums zeigt, dass bis auf das Proton in 2-Position alle aromatischen Protonen des Bipyridin-Segments vorhanden sind (Signale 1, 2, 4, 7 und 8 in Abbildung 89). Es muss demnach eine dreifache Funktionalisierung

des Biphenyl-Segments stattgefunden haben. Aufschluss über die Natur der zusätzlichen Substituenten lieferte ein hochaufgelöstes ESI-Massenspektrum:

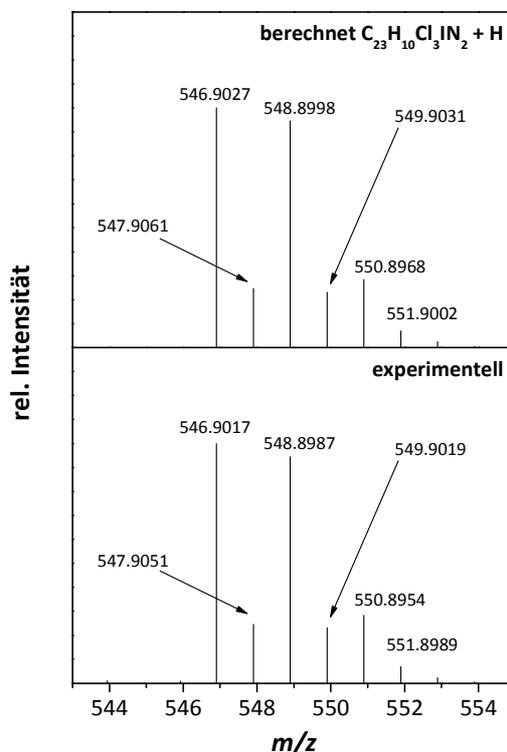
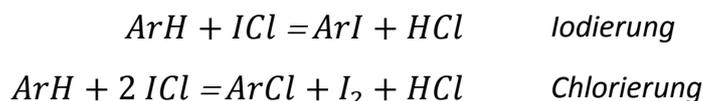


Abbildung 90: Berechnetes und experimentelles HR-ESI-Spektrum von $[C_{23}H_{10}Cl_3IN_2 + H]^+$; Flussmittel Acetonitril.

Demnach besitzt das 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluoren die Summenformel $C_{23}H_{10}Cl_3IN_2$ und verfügt somit zusätzlich zu dem gewünschten Iod- noch über drei Chlor-Substituenten. Die Reaktivität von Iodmonochlorid als Chlorierungsreagenz erscheint zunächst ungewöhnlich. Jedoch ist sie in der Literatur durchaus seit langem bekannt und wurde kürzlich von *Boltalina et al.* für die regioselektive Chlorierung des C_{70} -Fullerens genutzt.^[134] *Kochi et al.* untersuchten bereits 1994 die beiden konkurrierenden Reaktionspfade der Umsetzung eines Aromaten mit Iodmonochlorid, die formal durch die folgenden Reaktionsgleichungen beschrieben werden können:



Die spektroskopischen Untersuchungen von *Kochi* haben gezeigt, dass sich bei der Umsetzung entsprechender Aromaten mit Iodmonochlorid zunächst ein Charge-Transfer-Komplex der Art $[ArH, ICl]$ bildet. Dieser unterliegt einem Elektronentransfer, so dass die reaktive Triade $[ArH^+, I^-, Cl^-]$ resultiert. Ob nun Iodierung oder Chlorierung folgen, ist

abhängig davon, welchem Quenching-Prozess das aromatische Radikalkation unterliegt. Dabei entspricht die Iodierung dem Zerfall des Radikalpaars, die Chlorierung dem Zerfall des Ionenpaars. Dieser Reaktionsmechanismus wird auch durch die Tatsache gestützt, dass eine deutliche Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion beobachtet wird: In unpolaren Lösungsmitteln wie Tetrachlormethan wird das Ionenpaar nur schlecht stabilisiert – entsprechend wird hier in erster Linie die Chlorierung des Aromaten beobachtet. In Lösungsmitteln wie z.B. Acetonitril hingegen sind die Ionen gut separiert, so dass der Zerfall des Radikalpaars und somit die Iodierung bevorzugt wird. Neben dem gewählten Lösungsmittel beeinflussen bereits vorhandene Substituenten am Aromaten den Zerfall der reaktiven Triade und darüber hinaus auch die Regioselektivität der Halogenierung. Sterisch anspruchsvolle Reste können eine Annäherung des relativ großen Iodradikals (*van-der-Waals*-Radius 2.15 Å) an das aromatische Radikalkation behindern. Das Chloridion mit seinem sehr viel kleineren *van-der-Waals*-Radius von 1.81 Å hingegen wird von sterischer Hinderung eher weniger beeinflusst. Abhängig vom Substrat und den gewählten Reaktionsbedingungen der Halogenierung mit Iodmonochlorid können somit selektiv iodierte, chlorierte sowie gemischt halogenierte Produkte erhalten werden.^[134b] Anhand der für Iodaromaten charakteristischen chemischen Verschiebung (hier 93.1 ppm) sowie des HMBC der Verbindung **107** lässt sich feststellen, dass die Iodierung tatsächlich, wie gewünscht, in 2-Position stattgefunden hat. Bei den drei Substituenten des Biphenyl-Segments handelt es sich demnach um Chlor. Anhand des H,H-COSY sowie der Kopplungskonstante < 7 Hz für die Signale 9 und 10, die zu den aromatischen Protonen H-1' und H-8' des Biphenyl-Segments gehören, lässt sich zeigen, dass jeweils ein Chlorsubstituent in 2'- und 7'-Position eingeführt wurden. Somit verbleiben für die Struktur von **107** zwei mögliche Regioisomere:

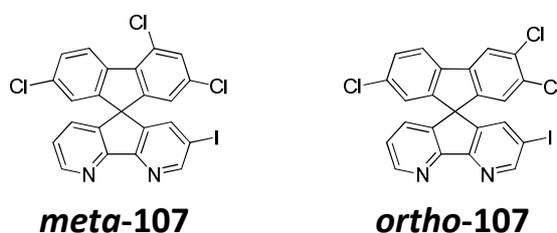


Abbildung 91: Mögliche Regioisomere von **107**.

Eine rein qualitative Analyse des ¹H-NMR-Spektrums deutet bereits darauf hin, dass es sich bei **107** um das „*meta*“-Isomer handelt: Die Signale der Protonen H-4' und H-5', welche im

„ortho“-Isomer vorhanden wären, zeigen sich im ^1H -NMR-Spektrum für gewöhnlich als ein charakteristisches „Paar“ – zwei Signale, die direkt benachbart sind. Auch die Kopplungskonstante des Protons H-1' von 1.8 Hz deutet eher auf eine ^4J - als auf eine ^5J -Kopplung hin. Um diese Annahme zu untermauern, wurde zunächst ein 2D- ^1H -NOESY gemessen. Bei der NOESY-NMR-Technik (engl. *Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy*) wird der so genannte *Kern-Overhauser-Effekt* (engl. *Nuclear Overhauser Effect*, NOE) genutzt: Wird bei einem NMR-Experiment in den Frequenzbereich eines Kerns A eingestrahlt, erfolgt ein Eingriff in die Relaxation räumlich benachbarter Kerne und somit eine Änderung der Signalintensität dieser Kerne. Der räumliche Abstand r der Kerne von A muss dabei klein sein, da die für die longitudinale Relaxation verantwortliche Dipol-Dipol-Wechselwirkung proportional zu $1/r^6$ ist (in der Praxis können Abstände bis ca. 5 Å erfasst werden). Die Verstärkung oder Abschwächung des Signals eines Kerns B im NMR-Spektrum beim Einstrahlen des Frequenzbereichs von Kern A lässt somit umgekehrt den Schluss zu, dass sich B in räumlicher Nähe zu A befindet. 2D-NOESY stellt die zweidimensionale Variante dieses Experimentes dar: Kreuzsignale im 2D-Spektrum zeigen dipolare Kopplungen und damit eine Nachbarschaft zweier Kerne an.^[135] Im Falle von **ortho-107** befinden sich die Protonen H-4' und H-5' in großer räumlicher Nähe. Somit sollten im 2D-NOESY für H-5' zwei Kreuzpeaks zu beobachten sein – zu H-6' und H-4'. Tatsächlich zeigt das 2D-NOESY einen Kreuzpeak für H-5' zu dem Multiplett bei 7.5 ppm, welches insgesamt drei Signale umfasst. Zwei dieser Signale lassen sich anhand der Kopplungskonstanten und des H,H-COSY eindeutig H-1 und H-6' zuordnen (vgl. auch Abbildung 92). Zwar weist die geringe chemische Verschiebung des verbliebenen ^1H -Signals darauf hin, dass es sich eher um **meta-107** und somit bei dem Signal um H-3' handelt. Doch lässt sich nicht gänzlich ausschließen, dass es sich um H-4' handeln könnte und sich die beiden Kreuzpeaks von H-5' im 2D-NOESY aufgrund der ähnlichen chemischen Verschiebung von H-6' und dem fraglichen Signal überlagern.

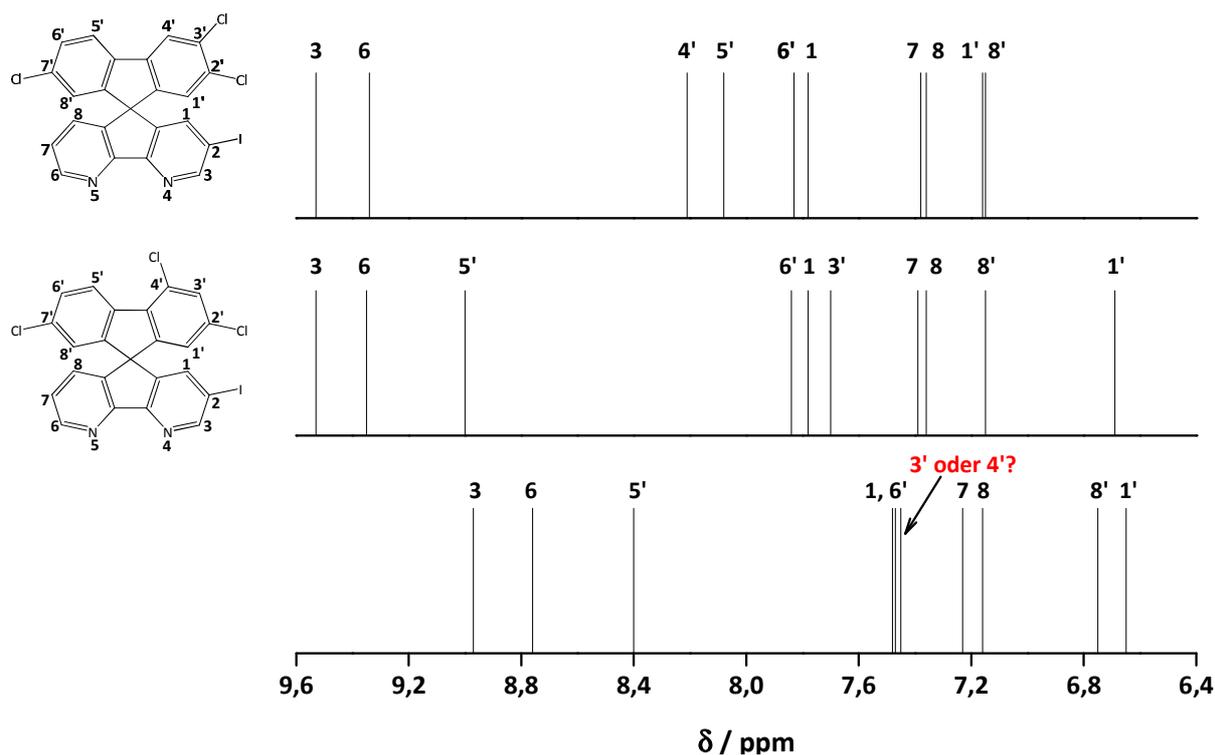


Abbildung 92: Vergleich des experimentellen Spektrums (unten, 400.1 Hz, CD_2Cl_2 , 298 K,) mit den von *Bannwarth* berechneten ^1H -NMR-Spektren für die beiden möglichen Regioisomere von 107.

Daher wurden von *Bannwarth* theoretische ^1H -NMR-Spektren der beiden möglichen Regioisomere berechnet (Abbildung 92). Als Grundlage verwendete er optimierte Geometrien auf Basis von TPSS^[82]-D3^[83]/def2-TZVP.^[84] Die NMR-Abschirmungen wurden anschließend mithilfe der Software ADF[®]^[136] berechnet, basierend auf dem Funktional PBE0 und der ZORA^[137]/TZ2P-Slater-Typ-Orbitalbasis. Abbildung 92 zeigt die so erhaltenen theoretischen Spektren im Vergleich mit dem experimentell erhaltenen. Da der Lösungsmiteleinfluss bei der Berechnung der Spektren nicht vollständig berücksichtigt werden kann, sind die gezeigten chemischen Verschiebungen im Wesentlichen qualitativ zu interpretieren. Auffällig sind jedoch zwei Charakteristika: Zum einen stimmt die von *Bannwarth* berechnete Zuordnung der Signale sehr gut mit der experimentell ermittelten überein – im Falle des „meta“-Isomers etwas besser als für *ortho*-107. Zum anderen sind die theoretischen Verschiebungen von H-5' in den beiden Isomeren stark unterschiedlich. Während H-5' im Falle von *ortho*-107 bei ca. 8 ppm in direkter Nachbarschaft zu H-4' zu finden wäre, ist es für *meta*-107 zu deutlich tieferem Feld (ca. 9 ppm) verschoben. Letzteres spiegelt das experimentelle Spektrum deutlich besser wieder. H-3' weist in dem von *Bannwarth* berechneten Spektrum eine ähnliche Verschiebung wie H-1 und H-6 auf – liegt also bei deutlich höherem

Feld als H-5'. Diese Gruppierung von drei nahe bei einander liegenden Signalen bei recht geringer chemischer Verschiebung ist ebenfalls im experimentellen Spektrum zu finden. Basierend auf der Analyse der NMR-Daten lässt sich somit feststellen, dass als einziges Produkt der Umsetzung von **104** mit Iodmonochlorid das chirale (*rac*)-4,5-Diaza-2-iod-2',4'-7'-trichlor-9,9'-spirobifluoren **107** erhalten (Abbildung 93) wurde:

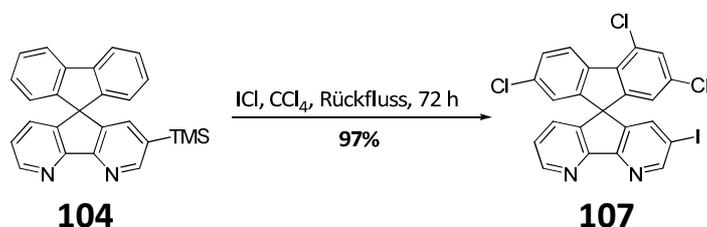


Abbildung 93: Darstellung des chiralen 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorens **107** aus dem achiralen Vorläufer **104**.

Für die gezielte Darstellung eines Analogons zum 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren **12** wurde das Methoxy substituierte 4,5-Diazafluoren-9-on **101** in einer *Grignard*-Reaktion mit **64** umgesetzt. Die noch nicht zyklisierte Zwischenstufe **108** wurde mit einer guten Ausbeute von 46% isoliert. Aufgrund seiner sehr schlechten Löslichkeit konnte dieses Derivat jedoch nicht durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Die säurekatalysierte Zyklisierung zur C_2 -symmetrischen, chiralen Spiroverbindung **109** verlief mit einer leider nur mäßigen Ausbeute von 56%. Nach anschließender doppelter Entschützung durch Umsetzung mit Bortribomid konnte der chirale Dialkohol **110** hingegen in guter Ausbeute von 83% erhalten werden (Abbildung 94).

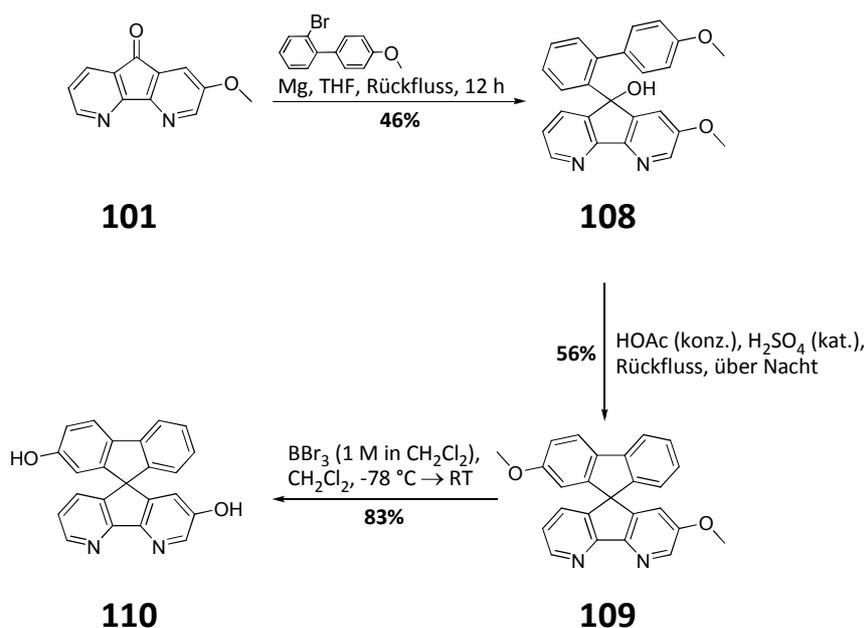


Abbildung 94: Darstellung der chiralen 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene **109** und **110**.

Nach der erfolgreichen Synthese dreier chiraler 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene sollte schließlich auch deren Racematspaltung mittels HPLC untersucht werden. Grundsätzlich gestaltete sich dies weitaus schwieriger als für die „klassischen“ 9,9'-Spiro-bifluorene. Problematisch ist zunächst die recht große Polarität der Verbindungen, insbesondere von **110**. Sie führt dazu, dass die Substanzen bei zu wenig polaren Laufmittel-gemischen entweder gar nicht eluieren oder nur unter enormem Tailing. Auch unter RP-Bedingungen eluieren **109** und **110** nur dann, wenn Methanol eine Komponente des Laufmittels darstellt. In diesem Falle ist aber die Wechselwirkung mit der chiralen Phase zu gering, um eine Trennung zu erzielen. Tatsächlich konnten auch bei der Verwendung eher „exotischer“ Eluenten für die beiden C₂-symmetrischen Derivate **109** und **110** leider keine adäquaten Trennbedingungen gefunden werden.

Im Falle der Verbindung **107** konnte hingegen erfreulicherweise ein geeigneter Kompromiss zwischen der Wechselwirkung mit der stationären Phase und jener mit dem Eluenten gefunden werden. Als geeignete stationäre Phase erwies sich letztlich (*S,S*)-*Whelk-O1*. Als Laufmittel diente ein ternäres Gemisch aus 70% *n*-Hexan sowie jeweils 15% Dichlormethan und Ethanol. Wurde auf eine Alkohol-Komponente verzichtet, konnte keine Elution beobachtet werden. Bei größeren Anteilen an Alkohol hingegen wurde keine Trennung erreicht. Auch unter diesen Bedingungen ließen sich die Enantiomere von **107** nicht durch einfache chirale HPLC trennen.

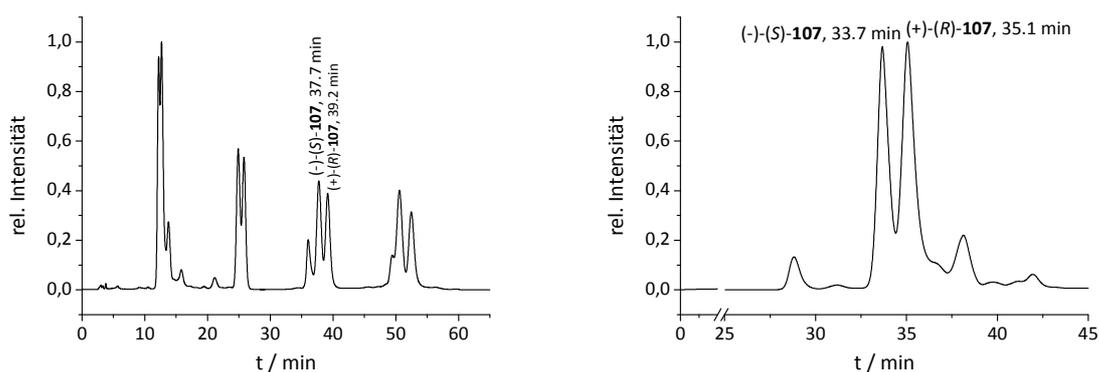


Abbildung 95: Chromatogramme der analytischen (links) und semipräparativen Trennung (rechts) von **107** an (*S,S*)-*Whelk-O1*; Eluent: *n*-Hexan/Dichlormethan/Ethanol = 70/15/15; Flussrate 1.0 mL min⁻¹ (analytisch) und 4.0 mL min⁻¹ (semipräparativ); Detektionswellenlänge $\lambda = 254$ nm.

Vielmehr wurde lediglich eine Antrennung erreicht ($\alpha = 1.05$, $R_s = 0.53$). Durch Anwendung der Recycling-Technik konnte nach drei Zyklen zwar keine Basislinientrennung erzielt werden

($\alpha = 1.05$, $R_s = 0.68$), jedoch ermöglicht sorgfältige Fraktionierung die Isolierung der beiden Enantiomere in guter Reinheit. In der Praxis wurden für die semipräparative Trennung von **107** zwei hintereinander geschaltete (*S,S*)-*Whelk-O1*-Phasen verwendet, da so aufgrund des geringeren Tailings nahezu Basislinientrennung erzielt werden konnte (Abbildung 95). Die so erreichten Enantiomeren-Überschüsse betragen für beide Enantiomere >99.9%.

Da von den reinen Enantiomeren leider keine Einkristalle erhalten werden konnten, wurde für die Bestimmung ihrer absoluten Konfiguration wie im Falle der Tribenzotriquinacene **49** und **50** die CD-Spektroskopie herangezogen. Abbildung 96 zeigt die experimentellen sowie durch *Bannwarth* berechneten CD-Spektren von **107**. Wie auch im Falle der TBTQs ist eine sehr gute Übereinstimmung von experimentellen und theoretischen CD-Daten zu beobachten. Somit lässt sich zeigen, dass das später eluierende Enantiomer von **107**, welches einen positiven spezifischen Drehwert besitzt, (*R*)-konfiguriert ist.

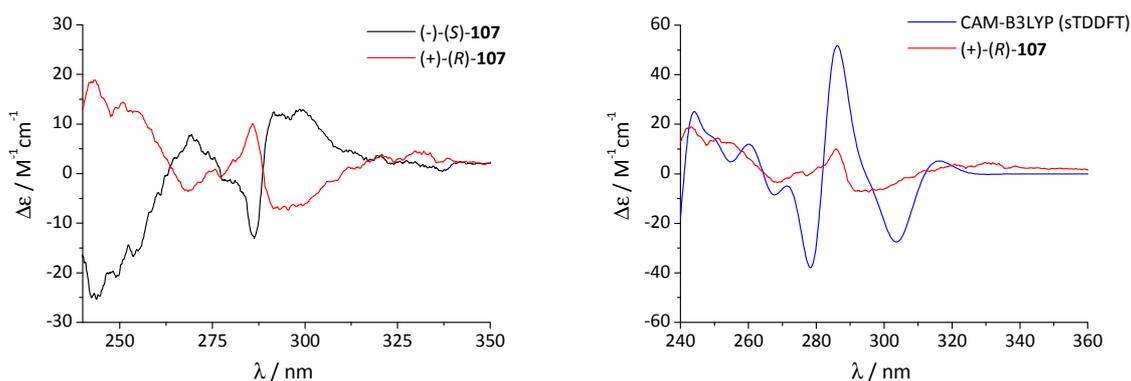


Abbildung 96: CD-Spektren von **107**. Links: Gemessene Spektren in Chloroform, $c(S) = 0.08 \text{ mM}$, $c(R) = 0.07 \text{ mM}$. Rechts: Vergleich des experimentellen Spektrums von **E2** (bzw. (*R*)-**107**) in Chloroform ($c(R) = 0.07 \text{ mM}$) mit berechneten Daten nach CAM-B3LYP. Theoretische Spektren wurden auf signifikante, experimentelle UV-Banden geshifft.

7. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese und Charakterisierung potenzieller neuer Affinitätsmaterialien für Quarzmikrowaagen. Aufgrund der besonderen Eigenschaften dieser Substanzklasse wurden Derivate des 9,9'-Spirobifluorens als geeignete Zielstrukturen gewählt. Diese sollten nach Möglichkeit aromatische Stickstoffheterozyklen enthalten. Aufgrund der Anforderungen an ein geeignetes Affinitätsmaterial – neben der gewünschten Selektivität – wurden zwei Leitstrukturen entwickelt: 9,9'-Spirobifluorene mit Bipyridin-Substituenten und funktionalisierte 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene. Um ein möglichst breites Spektrum an potenziellen Sensormaterialien zur Verfügung stellen zu können, wurde die Synthese auf die Bereitstellung eines „Baukastens“ ausgerichtet. Dieser sollte schließlich 9,9'-Spirobifluorene, 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene und Bipyridine enthalten, die sich prinzipiell durch Übergangsmetall katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen zu größeren Strukturen miteinander verknüpfen lassen. Abbildung 98 zeigt die hierfür im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen: Der „Baukasten“ umfasst demnach sowohl einfach substituierte 9,9'-Spirobifluorene als auch entsprechende 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene, die als „Stopper“ bzw. Endgruppen größerer Strukturen dienen können. Als „Verbindungsstücke“ dienen zwei unterschiedliche Bipyridine: Dabei ist die symmetrische Verbindung **57** geeignet für die Verknüpfung zweier gleicher Spiro-Verbindungen. Dieses Konzept wurde im Rahmen dieser Arbeit bereits für die Darstellung des achiralen Dimers **56** genutzt:

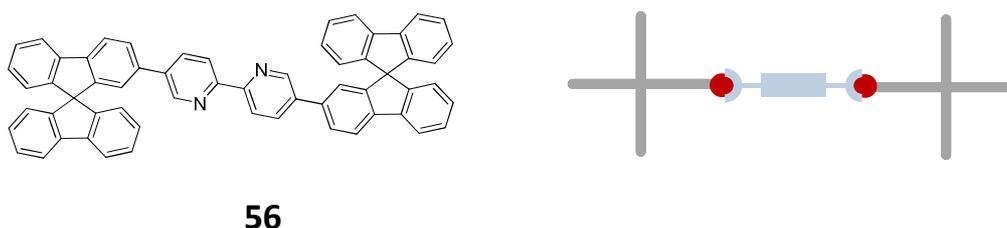


Abbildung 97: Im Rahmen der Arbeit synthetisiertes, Bipyridin verbrücktes 9,9'-Spirobifluoren-Dimer.

Das unsymmetrische Bipyridin **79** bietet die Möglichkeit, unterschiedliche Bausteine sukzessive nacheinander zu verknüpfen, indem zuerst die Iod-Funktionalität für eine Kreuzkupplung genutzt und anschließend die Methoxy-Gruppe entschützt und in eine Triflat-Funktion umgewandelt wird.

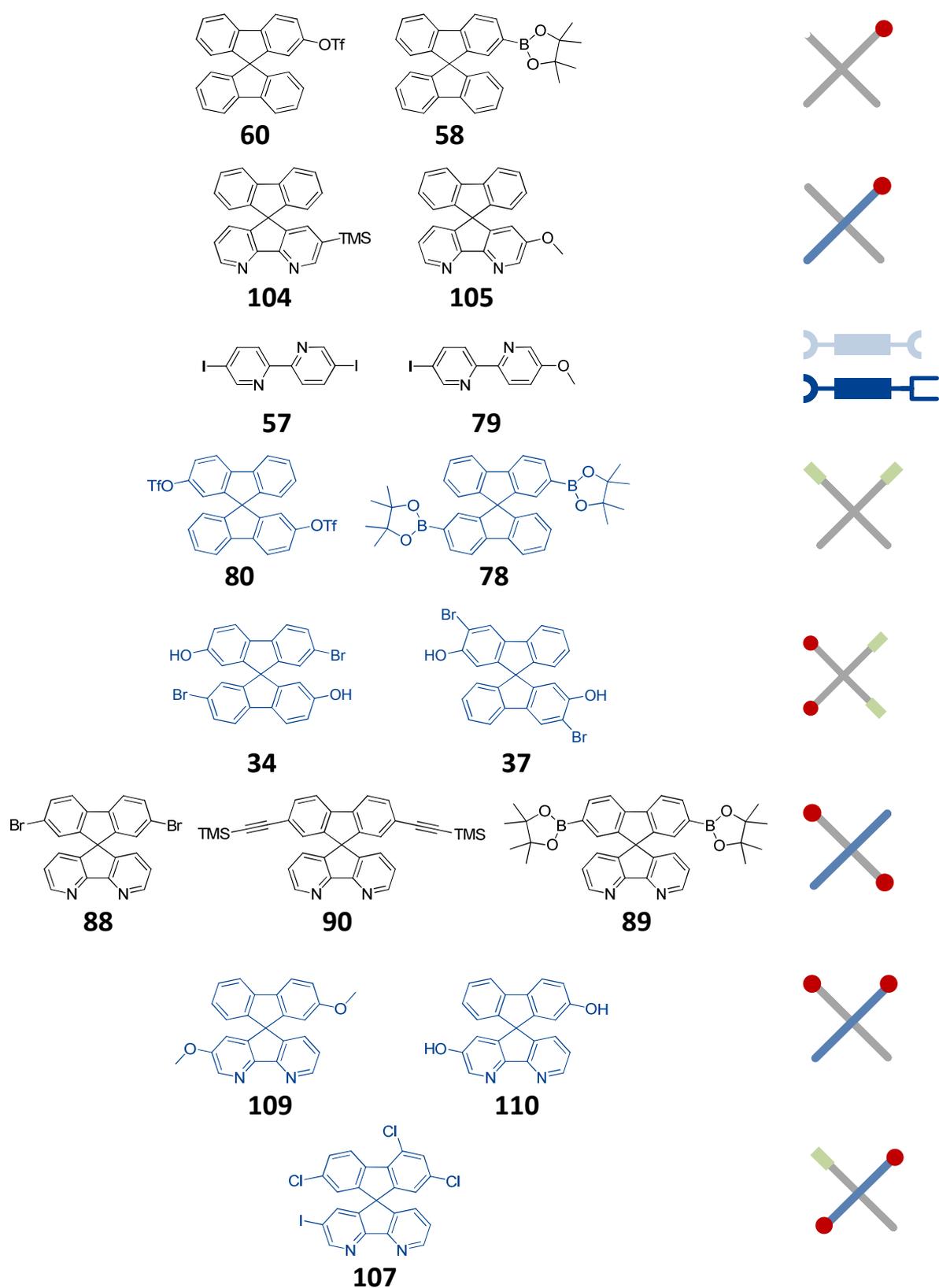


Abbildung 98: Im Rahmen der Arbeit dargestellte Bausteine des „Baukastens“ für die Synthese potenzieller QMB-Affinitätsmaterialien. Blau dargestellt sind chirale Bausteine – diese konnten bis auf 109 und 110 durch HPLC an CSPs enantiomerenrein gewonnen werden.

Neben den „Stoppnern“ und den beiden „Linker“-Varianten wurden im Rahmen dieser Arbeit mehrfach funktionalisierte Derivate der beiden spirozyklischen Stammgerüste als zentrale Bausteine größerer Strukturen zur Verfügung gestellt. Die beiden Derivate **104** und **105** stellen dabei die ersten Derivate des 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorens dar, die gezielt einfach am Bipyridin-Segment funktionalisiert wurden. Für die selektive Einführung von Substituenten in dieser Position musste zunächst eine geeignete Syntheseroute zu entsprechenden 4,5-Diazafluoren-9-onen etabliert werden. Die dafür benötigten Bipyridin-Carbonsäureester wurden durch *Negishi*-Kreuzkupplungen dargestellt. Insbesondere die finale Zyklisierung der Bipyridin-Ester erwies sich als Herausforderung, konnte jedoch schließlich durch Lithiierung mit LDA und anschließende Hydrolyse realisiert werden. Durch Umsetzung der so gewonnen 4,5-Diazafluoren-9-one mit geeigneten Biphenylen in einer *Grignard*-Reaktion konnte neben den beiden einfach funktionalisierten Verbindungen **104** und **105** auch das chirale, C₂-symmetrische Dimethoxy-Derivat **109** erhalten werden (Abbildung 99).

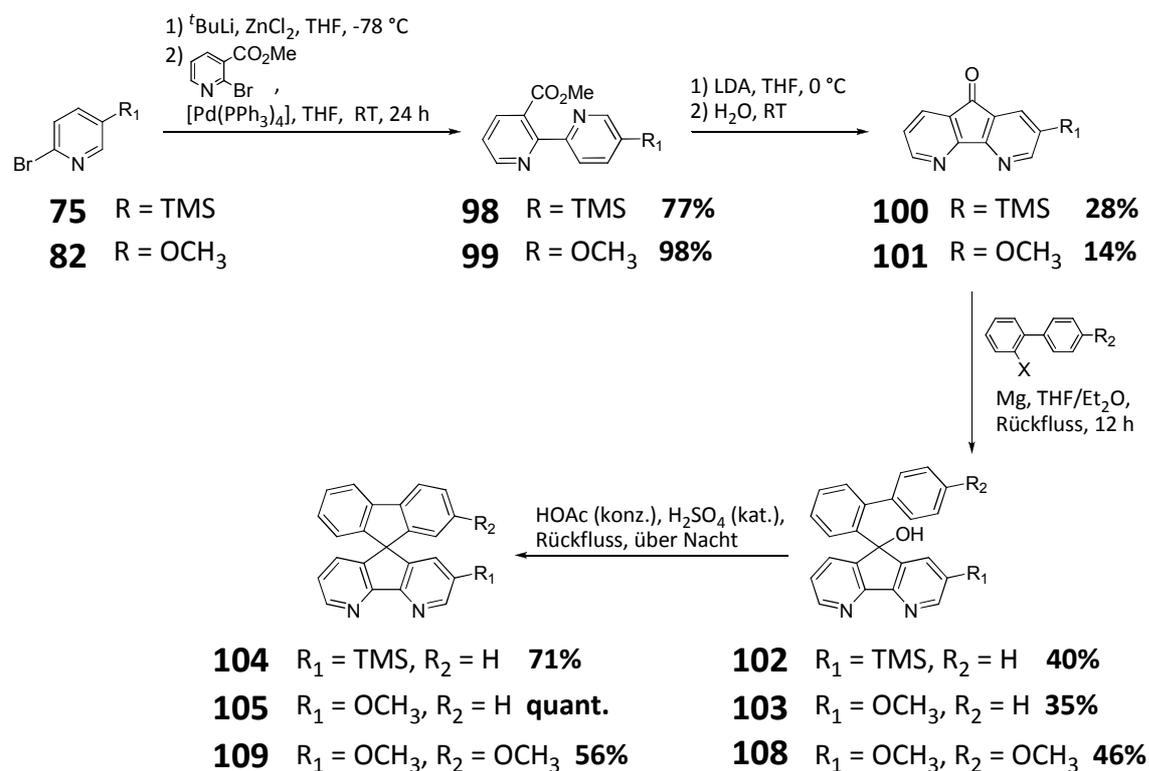


Abbildung 99: Im Rahmen dieser Arbeit etablierte Syntheseroute für die 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluoren-Elemente des in Abbildung 98 dargestellten „Baukastens“. X = Br, I.

Ein Problem der oben beschriebenen Syntheseroute ist die geringe Ausbeute bei der Darstellung der funktionalisierten 4,5-Diazafluoren-9-one. Wie bereits in Abschnitt 6.1 beschrieben, wäre auch denkbar, statt dieser in Zukunft funktionalisierte 9-Fluorenone mit entsprechenden Halogen-Bipyridinen in der *Grignard*-Reaktion umzusetzen.

Leider konnte im Rahmen dieser Arbeit weder für das chirale, C_2 -symmetrische Dimethoxy-Derivat **109**, noch für den daraus durch Entschützung mit Bortribromid erhaltenen Dialkohol **110** eine Racematspaltungsmethode etabliert werden. Da insbesondere **110** einen wertvollen Synthesebaustein darstellt, wären hier in Zukunft weitere Untersuchungen sinnvoll. Einen möglichen Ansatz bietet eine geeignete Schützung des Alkohols, um die Trennbarkeit der beiden Enantiomere mittels HPLC an chiralen Phasen zu erreichen. Dass dies grundsätzlich möglich ist, zeigt die erfolgreiche Racematspaltung der Verbindung **107**, die erstmals einen Zugang zu einem enantiomerenreinen 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluoren sowie die Bestimmung der absoluten Konfiguration der beiden Enantiomere mittels CD-Spektroskopie ermöglicht hat. Sollte auch eine Derivatisierung von **110** nicht zur gewünschten Trennung führen, könnte auf eher „klassische“ Methoden der Racematspaltung zurückgegriffen werden wie z.B. die Bildung eines Chlathrats (vgl. Abschnitt 3) oder die Umsetzung mit einem chiralen Auxiliar und die anschließende Trennung der Diastereomere.

Neben der Diaza-Verbindung **107** konnten auch die C_2 -symmetrischen Derivate des „klassischen“ 9,9'-Spirobifluorens **12**, **34** und **37** mittels HPLC enantiomerenrein erhalten werden. Dies wiederum ermöglichte, dass auch die Bausteine **78** und **80** als reine Enantiomere zur Verfügung stehen. Durch Umsetzung des Pinakolatoboronsäureesters **78** mit dem unsymmetrischen Bipyridin-Linker **79** wurde bereits die chirale Verbindung **77** dargestellt, welche durch Entschützung der Methoxy-Gruppen und weitere Kupplung mit einem Stopper in eine noch größere Struktur überführt werden könnte.

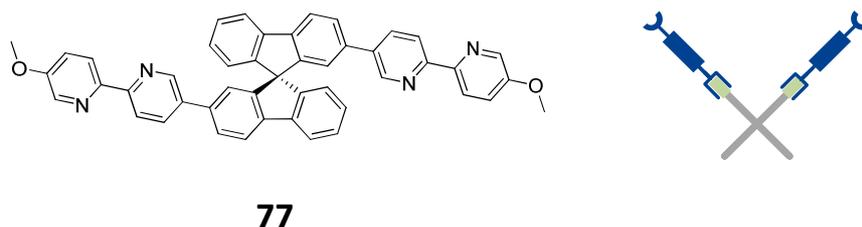


Abbildung 100: Im Rahmen der Arbeit synthetisiertes, chirales Bipyridin-Derivat des 9,9'-Spirobifluorens.

Von den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden bisher sechs durch die Arbeitsgruppe Waldvogel hinsichtlich ihrer Eigenschaften als Affinitätsmaterialien untersucht (Abbildung 101).

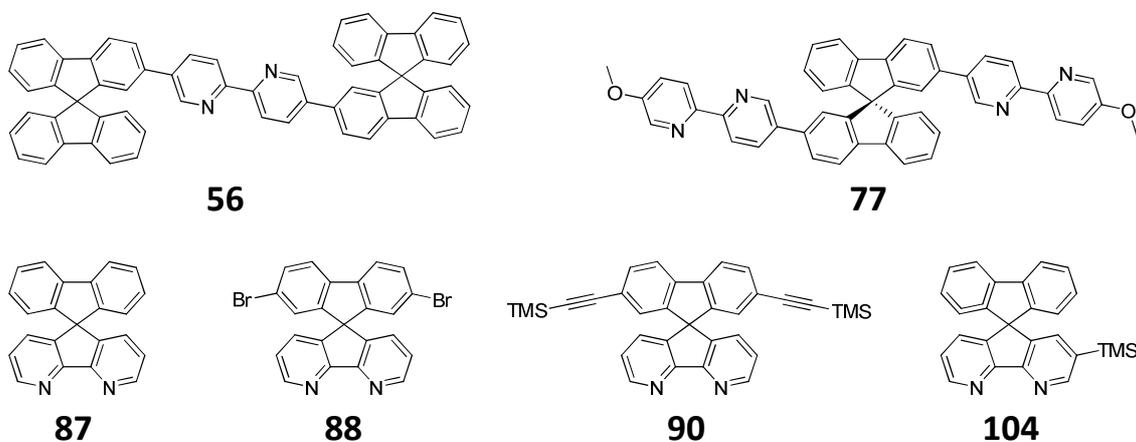


Abbildung 101: Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen, die von der Arbeitsgruppe *Waldvogel* hinsichtlich ihrer Eigenschaften als Affinitätsmaterialien für QMBs untersucht wurden.

Sowohl die Bipyridin-Derivate **56** und **77** als auch die 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene **87**, **88**, **90** und **104** zeigen eine gute Affinität zu BTEX-Aromaten. Unter den 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorenen besitzen die substituierten Derivate **90** und **104** höhere Absolutwerte der Affinitäten als die Stammverbindung und die Dibrom-Verbindung **88**. Insbesondere **56** zeigt eine sehr gute Differenzierung innerhalb der kleinen BTEX-Aromaten – die Affinitätswerte für die Xylole liegen deutlich über denen von Benzol und Toluol. Eine signifikante Affinität zu TATP zeigen sowohl das Bipyridin-Derivat **77** als auch die Diaza-Verbindungen **90** und **104**. Dabei weist **77** die höchste Selektivität bzgl. der typischen Störanalyten wie Aceton, Wasserstoffperoxid oder Wasser auf. Leider sind alle untersuchten Verbindungen den bereits bekannten Sensormaterialien hinsichtlich der Selektivität der Erkennung des gewünschten Analyten noch unterlegen und eignen sich die daher nicht für den Einsatz in einem konkreten Sensor. Doch zeigen die bisherigen Untersuchungen, dass beide Substanzklassen – Bipyridin-Derivate des 9,9'-Spirobifluorens und funktionalisierte 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluorene – ein großes Potenzial als Affinitätsmaterialien besitzen. Zusätzliche Funktionalisierungen wie weitere Vernetzung oder Einführung hydrophober Seitenketten könnten beispielsweise das Problem der Kreuzaffinität zu Wasser lösen. Darüber hinaus wurden bislang keine chiralen Analyten untersucht.

Die chiralen Derivate des „Baukastens“ sowie mögliche weitere Materialien, die aus seinen Elementen zugänglich sind, bieten das große Potenzial, gezielt bestimmte Naturstoffe wie z.B. Kokain oder THC zu detektieren.

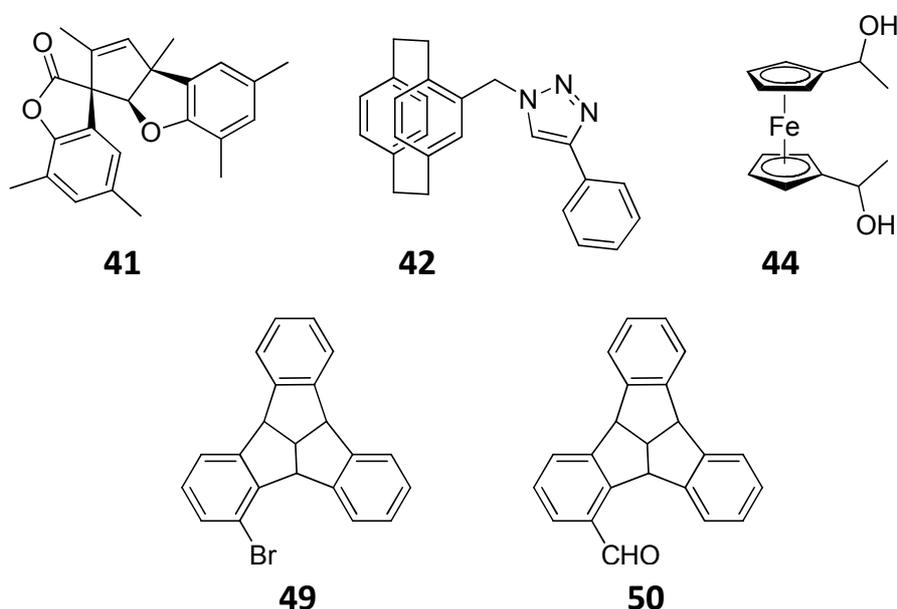


Abbildung 102: Verbindungen von Kooperationspartnern, für die im Rahmen dieser Arbeit Racematspaltungen mittels HPLC etabliert wurden. 41 Spiropentazyklus von *Mirion*.^[74] 42, 44, 49 und 50 Verbindungen aus der Arbeitsgruppe *Hopf*.

Neben den chiralen potenziellen Affinitätsmaterialien wurden im Rahmen dieser Arbeit auch Enantiomerentrennungen mittels HPLC anderer Systeme von Kooperationspartnern durchgeführt (Abbildung 102). Dabei handelte es sich nicht nur um Bestimmungen von Enantiomeren-Überschüssen wie im Falle des Paracyclophans **42** sowie der Ferrocendiole **44**. Vielmehr konnten durch die (semi-)präparativen Trennungen des Spiropentazyklus' **41** sowie der TBTQs **49** und **50** erstmals die absoluten Konfigurationen dieser Verbindungen bestimmt werden.

8. Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben zur Analytik

NMR-Spektroskopie

Die aufgenommenen ^1H -, ^{13}C -, und ^{11}B -NMR-Spektren wurden entweder an einem *DPX 300*-, *DPX 400*- oder einem *DPX 500*-Spektrometer der Firma *Bruker* aufgenommen.

Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von ^1H , ^1H -COSY- (*Correlated Spectroscopy*), HMQC- (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*), HMBC- (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*) und NOESY-Spektren (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*). Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Software *TopSpin 3.0* der Firma *Bruker*.

Massenspektrometrie

Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden bei den EI-Messungen an einem *MS-50* der Firma *A.E.I.* und bei den ESI-Messungen an einem *micrOTOF-Q* der Firma *Bruker* oder einem *Orbitrap XL* der Firma *Thermo Fisher Scientific (Bremen)* durchgeführt.

Drehwertbestimmung

Die spezifischen Drehwerte wurden mit einem *Jasco P-2000 Digital Polarimeter* der Firma *Jasco* unter Verwendung einer 10 cm-Küvette gemessen.

CD-Spektroskopie

Die Messung der CD-Spektren wurde an einem *J-810* Spektrophotometer der Firma *Jasco* durchgeführt. Dabei wurde eine Quarzglasküvette der Firma *Hellma* mit einer Schichtdicke von 1 mm verwendet.

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden an einem *Vario EL* der Firma *Heracus* durchgeführt. Bei einigen Ergebnissen der Elementaranalyse von 9,9'-Spirobifluoren-Derivaten ist Dichlormethan angegeben, obwohl dieses Lösungsmittel in der eigentlichen Synthese nicht verwendet wurde. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich diese Verbindungen unter Verwendung von Dichlormethan beim Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck sehr gut aufschäumen lassen (aus anderen Lösungsmitteln werden die Verbindungen häufig als Lack

erhalten, der sich nur schlecht handhaben lässt). Dichlormethan wurde daher als Lösungsmittel der Wahl verwendet, um die entsprechenden Verbindungen z. B. in kleinere Kolben zu überführen.

Dünnschichtchromatographie

Reaktionsverläufe sowie der Verlauf der säulenchromatographischen Trennungen wurden anhand von Dünnschichtchromatographie verfolgt. Als stationäre Phase dienten DC-Folien der Firma *Merck*. Die Detektion der Substanzen erfolgte unter Zuhilfenahme einer UV-Lampe bei zwei unterschiedlichen Wellenlängen ($\lambda = 254 \text{ nm}$ und $\lambda = 366 \text{ nm}$).

Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Rohprodukte erfolgte an Kieselgel 60 (Korngröße 40-60 μm) der Firma *Machery Nagel*. Die jeweils verwendeten Laufmittel sind angegeben.

Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Trennungen mittels HPLC wurden an drei unterschiedlichen Systemen durchgeführt:

Die verwendete *Prominence*-Anlage der Firma *Shimadzu* (Recycling-System) besteht aus drei Pumpen (2 x LC20-AT, 1 x LC20-AD), einem Lösungsmittel-Entgaser (DGU-20A3), einem Diodenarray-Detektor (SPD-M20A), einem Fraktionssammler (FRC-10A) sowie einem programmierbaren Schaltventil (FCV-20AH2).

Das analytische *KNAUER*-System (*Smartline*-Serie) besteht aus einer S-1000-Pumpe (10 mL-Pumpenkopf), einem Autosampler (S-3945), einem *Jetstream*-Säulenofen, einem Diodenarray-Detektor (S-2800), einem chiralen Detektor (*IBZ Meßtechnik*) sowie einem Brechungsindex-Detektor (Ri101) von *Shodex*.

Das semipräparative *KNAUER*-System (*Smartline*-Serie) verfügt über einen Lösungsmittel-Entgaser, zwei Pumpen S-1000 (50 mL-Pumpenkopf), einen Injektionsassistent 6000 mit einer S-100-Zulaufpumpe, eine Mischkammer (Smartmix 350), einen UV-Detektor (S-2500) und einen Brechungsindex-Detektor ((Ri)S-2400).

Folgende stationäre Phasen wurden verwendet:

- *CHIRALPAK® IA* von *Daicel*: analytisch (5 µm, 4.6 x 250 mm) und semipräparativ (5 µm, 250 x 10 mm)
- *CHIRALPAK® IB* von *Daicel*: analytisch (5 µm, 4.6 x 250 mm) und semipräparativ (5 µm, 250 x 10 mm)
- *(S,S)-Whelk-O1* von *Gamma Analystechnik GmbH*:
analytisch (10 µm, 4.0 x 300 mm), semipräparativ (10 µm, 10 x 250 mm) und
präparativ (10 µm, 20 x 500 mm)

Die verwendeten Lösungsmittel besaßen HPLC-Qualität und wurden zuvor entgast.

8.2 Durchführung von Synthesen

8.2.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Arbeiten mit wasser- und luftempfindlichen Substanzen wurden unter trockenem Argon in zuvor sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung der *Schlenktechnik* durchgeführt. Die hierbei eingesetzten Lösungsmittel wurden nach Standardmethoden getrocknet, destilliert sowie unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss unter Argon gelagert. Alle übrigen Lösungsmittel wurden entweder rein gekauft oder durch Destillation gereinigt.

8.2.2 Kommerziell erhältliche Chemikalien

Reagenzien, deren Synthese in dieser Arbeit nicht weiter beschrieben wird, wurden entweder kommerziell bezogen oder kostenlos zur Verfügung gestellt von *Alfa Aesar, abcr, fluorochem, TCI, Acros Organics, Sigma-Aldrich, Merck, Thermo Fisher Scientific, Wacker-Chemie, BASF, Chempur, Fluka* oder *Lancaster*.

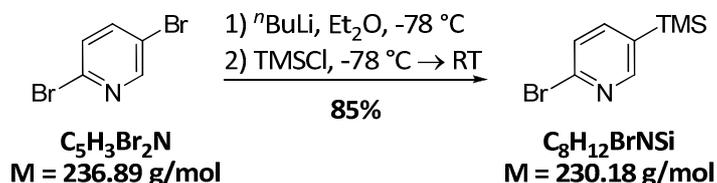
8.2.3 Literaturbekannte Verbindungen

Die folgenden Verbindungen wurden nach literaturbekannten Syntheseprotokollen dargestellt:

5-Amino-2-chlorpyridin,^[97] 9-(2-Biphenyl)-9-fluorenol,^[25] 5,5'-Bis(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol)-2,2'-bipyridin,^[99] 2,2'-Bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,9'-spirobifluoren,^[34] 2,2'-Bis(trifluormethansulfonsäure)-9,9'-spirobifluoren-2,2'-diylester,^[34] Bis(tri-*tert*-butylphosphin)palladium(0) [Pd(P^{*t*}Bu₃)₂],^[138] 2-Brom-5-hydroxypyridin,^[106] 2-Brom-4'-methoxybiphenyl,^[96] 2-Brom-5-methoxypyridin,^[106] 2-Bromnicotinsäuremethylester,^[127-128] 1-(2-Chlorpyridin)-5-yl-2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol,^[99] 2-Chlornicotinsäureethylester,^[125] 5,5'-Diamino-2,2'-bipyridin-dihydrochlorid,^[99] Dibromidobis(triphenylphosphin)nickel(II),^[139] D/L-Lithiumpipecolinat,^[105] 2-Iodbiphenyl,^[140] Tetrabutylammoniumtribromid^[141], Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) [Pd(PPh₃)₄],^[142] 2-Trifluoromethylsulfoxy-9,9'-spirobifluoren,^[95] Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) [Pd₂(dba)₃]·CH₃Cl,^[142] 9,9'-Spirobifluoren.^[25]

8.3 Darstellung der Pyridine und Bipyridine

8.3.1 2-Brom-5-(trimethylsilyl)pyridin 75^[102]



In einem ausgeheizten und mit Argon gefluteten Rundkolben mit Septum wurden 5.00 g (21.1 mmol) 2,5-Dibrompyridin in 175 mL getrocknetem Diethylether suspendiert. Die Mischung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und es wurden langsam 9.00 mL (22.2 mmol) einer *n*-Butyllithiumlösung (2.5 M in Pentan) zugetropft (zitronengelbe Lösung). Nach einer Stunde wurde eine Lösung von 4.13 mL (3.44 g, 31.7 mmol) Chlortrimethylsilan in 25.0 mL getrocknetem Diethylether langsam zugetropft (klare, sonnengelbe Lösung). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde über Nacht gerührt (hell-orangefarbene Suspension). Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die Mischung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Die wässrige Phase wurde dann mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und schließlich mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1, R_f -Wert 0.75). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 4.15 g (18.0 mmol) entsprechen 85%.

Analytik:

Die NMR-spektroskopischen und elementaranalytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.^[102]

MS (ESI, 7 eV), m/z (%): 230.0 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$; 252.0 (52) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrNSi} + \text{Na}$)⁺: 251.9815
Gefunden: 251.9807

8.3.2 5,5'-Di-(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin 76^[102]



3.24 g 2-Brom-5-(trimethylsilyl)pyridin wurden entsprechend dem von *Kira et al.* vorgestellten Verfahren umgesetzt.^[102]

Ausbeute: 1.15 g (3.83 mmol) entsprechen 54% (Lit.:^[102] 25%).

Analytik:

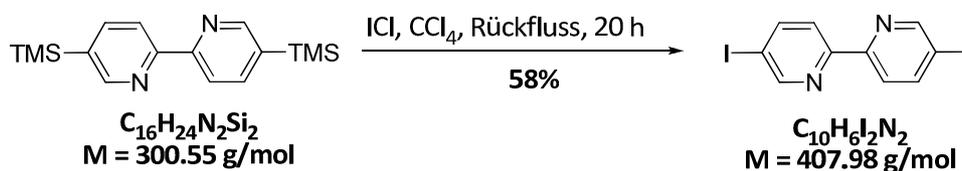
Die NMR-spektroskopischen und elementaranalytischen Daten stimmen mit den publizierten überein.^[102]

MS (ESI, 8 eV), m/z (%): 301.2 (27) $[\text{M} + \text{H}]^+$; 323.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Si}_2 + \text{H}^+$): 301.1551

Gefunden: 301.1551

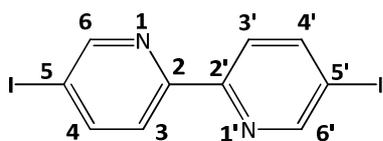
8.3.3 5,5'-Diiod-2,2'-bipyridin 57



In einem Mehrhalskolben mit Rückflusskühler und Gaswaschflasche (Natriumthiosulfat) wurden 0.40 g (1.33 mmol) 5,5'-Di-(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin und 0.42 mL (1.30 g, 7.99 mmol) Iodmonochlorid in 15.0 mL Tetrachlormethan für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Durch Zugabe von 10%-iger Natriumhydrogensulfatlösung wurde die Reaktion beendet. Nach Alkalisieren wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend aus *n*-Hexan umkristallisiert. Bei dem Produkt handelt es sich um einen hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 316 mg (0.78 mmol) entsprechen 58%.

Analytik:



Summenformel: $C_{10}H_{6}I_2N_2$

Molekulargewicht: 407.98 g/mol

Elementaranalyse: $C_{10}H_{6}I_2N_2$

Berechnet [%]: C 29.44; H 1.48; N 6.87

Gemessen [%]: C 29.31; H 1.74; N 6.75

1H -NMR (400.1 MHz, DMSO- d_6 , 298 K, δ in ppm):

8.16 (dd, 2H, $^3J_{3,4} = 8.3$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.7$ Hz, H-3); 8.33 (dd, 2H, $^3J_{4,3} = 8.3$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.1$ Hz, H-4);

8.92 (dd, 2H, $^4J_{6,4} = 2.1$ Hz, $^5J_{6,3} = 0.7$ Hz, H-6).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6 , 298 K, δ in ppm):

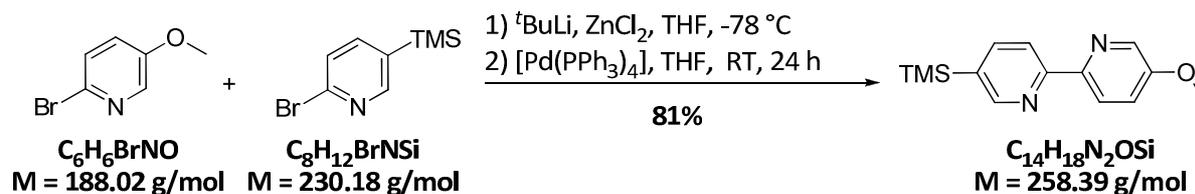
95.6 (C-5); 122.2 (C-3); 145.8 (C-4); 153.3 (C-2); 155.0 (C-6).

MS (EI), m/z (%): 280.9 (30) $[M - I]^+$; 407.8 (100) $[M]^+$.

HR-EI: Berechnet $(C_{10}H_6I_2N_2)^+$: 407.8620

Gefunden: 407.8620

8.3.4 5-Methoxy-5'-(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin 81

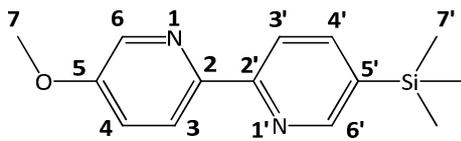


Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgasatmosphäre. In einem 250 mL-Mehralskolben mit Rückflusskühler und Septum wurden 22.0 mL Tetrahydrofuran auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurden 3.00 mL einer 1.7 M *tert*-Butyllithiumlösung zugegeben (gelbe Lösung). Zu dieser Mischung wurden 366 mg (1.95 mmol) 2-Brom-5-methoxypyridin gegeben und es wurde für 30 Minuten gerührt (sonnengelb). Danach wurde eine Suspension von 0.51 g (3.75 mmol) Zinkchlorid in 9.00 mL Tetrahydrofuran hinzugefügt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde für 2.5 Stunden gerührt (Lösung 1).

In einem weiteren Kolben wurden 345 mg (1.50 mmol) 2-Brom-5-(trimethylsilyl)pyridin und 87.0 mg (0.07 mmol) [Pd(PPh₃)₄] in 5.00 mL Tetrahydrofuran gelöst (Lösung 2). Lösung 2 wurde dann langsam zu Lösung 1 getropft und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (dunkel orangefarben). Nachdem laut Dünnschichtchromatographie ein vollständiger Umsatz erreicht war, wurde die Reaktion durch Zugabe von 25.0 mL gesättigter EDTA-Lösung beendet und es wurde für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8 gebracht. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1 + 5% Triethylamin). Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 314 mg (1.22 mmol) entsprechen 81%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{14}H_{18}N_2OSi$
Molekulargewicht:	258.39 g/mol
R _f -Wert:	0.38 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1 + 5% Triethylamin)
Elementaranalyse:	$C_{14}H_{18}N_2OSi \cdot \frac{2}{5} C_4H_8O_2$
Berechnet [%]:	C 63.81; H 7.28; N 9.54
Gemessen [%]:	C 63.39; H 7.08; N 9.88

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

0.31 (s, 9H, H-7'); 3.90 (s, 3H, H-7); 7.30 (dd, 1H, ³J_{4,3} = 8.7 Hz, ⁴J_{4,6} = 3.0 Hz, H-4); 7.88 (dd, 1H, ³J_{4',3'} = 7.8 Hz, ⁴J_{4',6'} = 1.8 Hz, H-4'); 8.26 (dd, 1H, ³J_{3',4'} = 7.8 Hz, ⁵J_{3',6'} = 1.0 Hz, H-3'); 8.35 (dd, 1H, ³J_{3,4} = 8.7 Hz, ⁵J_{3,6} = 0.8 Hz, H-3); 8.36 (d, 1H, ⁴J_{6,4} = 3.0 Hz, H-6); 8.71 (dd, 1H, ⁴J_{6',4'} = 1.8 Hz, ⁵J_{6',3'} = 1.0 Hz, H-6').

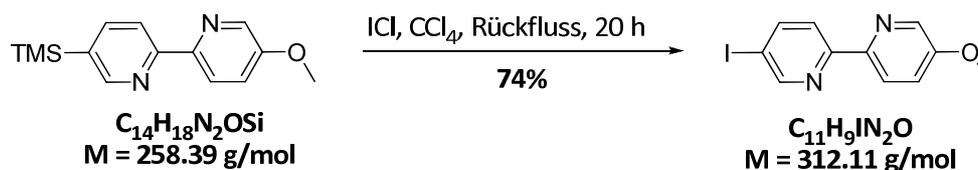
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

-1.2 (C-7'); 55.8 (C-7); 119.7 (C-3'); 121.0 (C-4); 121.8 (C-3); 134.3 (C-5'); 137.1 (C-6); 142.1 (C-4'); 149.2 (C-2); 153.4 (C-6'); 156.2 (C-5); 156.2 (C-2').

MS (ESI, 8 eV), m/z (%): 259.1 (100) [M + H]⁺; 281.1 (27) [M + Na]⁺.

HR-ESI: Berechnet (C₁₄H₁₈N₂OSi + H)⁺: 259.1261
Gefunden: 259.1266

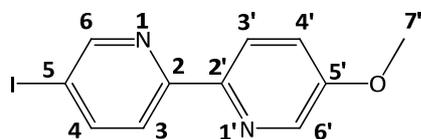
8.3.5 5-Iod-5'-methoxy-2,2'-bipyridin 79



In einem Mehrhalskolben mit Rückflusskühler und Gaswaschflasche (Natriumthiosulfat) wurden 0.20 g (0.77 mmol) 5-Methoxy-5'-(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin und 0.12 mL (0.38 g, 2.32 mmol) Iodmonochlorid in 10.0 mL Tetrachlormethan für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung versetzt. Nach Alkalisieren wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatischer Reinigung an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1 → 2/1) wurde das Produkt als perlmuttfarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 178 mg (0.57 mmol) entsprechen 74%.

Analytik:



Summenformel:	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}$
Molekulargewicht:	312.11 g/mol
R_f -Wert:	0.40 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1)
Elementaranalyse:	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O}$
	Berechnet [%]: C 42.33; H 2.91; N 8.98
	Gemessen [%]: C 42.49; H 3.34; N 8.84

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ in ppm):

3.91 (s, 3H, H-7'); 7.30 (dd, 1H, $^3J_{4',3'} = 8.8 \text{ Hz}$, $^4J_{4',6'} = 3.0 \text{ Hz}$, H-4'); 8.07 (dd, 1H, $^3J_{4,3} = 8.4 \text{ Hz}$, $^4J_{4,6} = 2.1 \text{ Hz}$, H-4); 8.11 (dd, 1H, $^3J_{3,4} = 8.4 \text{ Hz}$, $^5J_{3,6} = 0.8 \text{ Hz}$, H-3); 8.31 (d, 1H, $^3J_{3',4'} = 8.8 \text{ Hz}$, H-3'); 8.34 (d, 1H, $^4J_{6',4'} = 3.0 \text{ Hz}$, H-6'); 8.82 (dd, $^4J_{6,4} = 2.1 \text{ Hz}$, $^5J_{6,3} = 0.8 \text{ Hz}$, H-6).

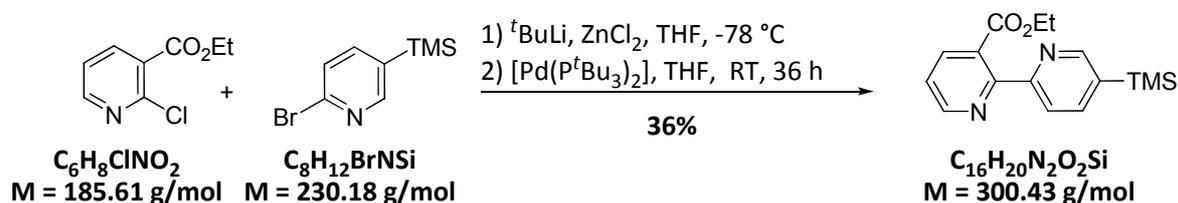
^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ in ppm):

55.9 (C-7'); 92.8 (C-5); 121.0 (C-4'); 121.8 (C-3'); 122.3 (C-3); 137.2 (C-6'); 145.2 (C-4); 148.1 (C-2'); 155.0 (C-5'); 155.1 (C-6); 156.5 (C-2).

MS (ESI, 8 eV), m/z (%): 313.0 (13) $[\text{M} + \text{H}]^+$; 335.0 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IN}_2\text{O} + \text{Na}$) $^+$: 334.9652
 Gefunden: 334.9643

8.3.6 Ethyl-5'-(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin-3-carboxylat 93



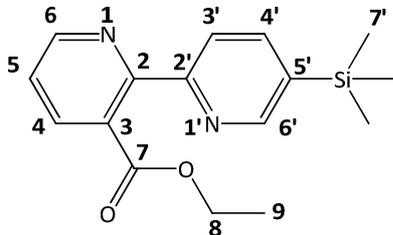
Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgasatmosphäre. In einem 100 mL-Mehralskolben mit Rückflusskühler und Septum wurden 10.0 mL Tetrahydrofuran auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurden 2.10 mL einer 1.7 M *tert*-Butyllithiumlösung zugegeben (gelbe Lösung). Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von 417 mg (1.81 mmol) 2-Brom-5-(trimethylsilyl)pyridin in 3.00 mL Tetrahydrofuran gegeben und für 30 Minuten gerührt. Danach wurde eine Suspension von 617 mg (4.53 mmol) Zinkchlorid in 6.00 mL Tetrahydrofuran hinzugefügt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde für 2.5 Stunden gerührt (Lösung 1).

In einem weiteren Kolben wurden 300 mg (1.62 mmol) 2-Chlornicotinsäureethylester und 25.0 mg (0.05 mmol) $[\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2]$ in 6.00 mL Tetrahydrofuran gelöst (Lösung 2). Lösung 2 wurde dann langsam zu Lösung 1 getropft und die Reaktionsmischung 36 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nachdem laut Dünnschichtchromatographie ein vollständiger Umsatz erreicht war, wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter EDTA-Lösung beendet und es wurde für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 7 gebracht. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan \rightarrow Cyclohexan/Essigsäureethyl-

ester = 5/1 → 2/1 → 1/1 → Essigsäureethylester → Methanol). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 175 mg (0.58 mmol) entsprechen 36%.

Analytik:



Summenformel: $C_{16}H_{20}N_2O_2Si$

Molekulargewicht: 300.43 g/mol

R_f -Wert: 0.13 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1)

Elementaranalyse: $C_{16}H_{20}N_2O_2Si \cdot \frac{1}{5} C_6H_{12} \cdot \frac{1}{5} H_2O$

Berechnet [%]: C 64.39; H 7.16; N 8.73

Gemessen [%]: C 64.19; H 7.64; N 8.99

1H -NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

0.32 (s, 9H, H-7'); 1.16 (t, 3H, $^3J_{9,8} = 7.1$ Hz, H-9); 4.28 (q, 2H, $^3J_{8,9} = 7.1$ Hz, H-8); 7.37 (dd, 1H, $^3J_{5,4} = 7.7$ Hz, $^3J_{5,6} = 4.9$ Hz, H-5); 7.93 (dd, 1H, $^3J_{4',3'} = 7.7$ Hz, $^4J_{4',6'} = 1.7$ Hz, H-4'); 7.98 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.6$ Hz, H-4); 8.05 (dd, 1H, $^3J_{3',4'} = 7.7$ Hz, $^5J_{3',6'} = 1.0$ Hz, H-3'); 8.66 (dd, 1H, $^4J_{6',4'} = 1.7$ Hz, $^5J_{6',3'} = 1.0$ Hz, H-6'); 8.74 (dd, 1H, $^3J_{6,5} = 4.9$ Hz, $^4J_{6,4} = 1.6$ Hz, H-6).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

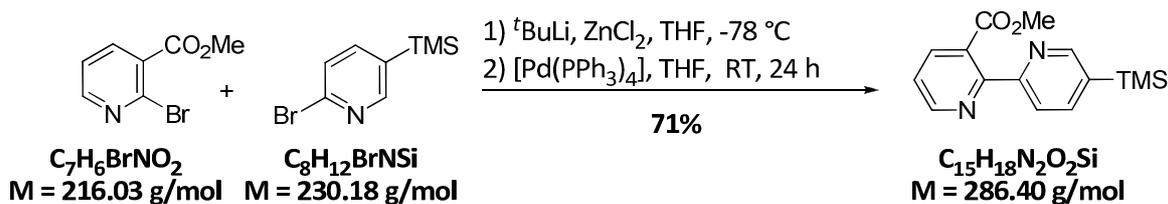
-1.2 (C-7'); 14.0 (C-9); 61.6 (C-8); 122.0 (C-5); 122.8 (C-3'); 128.9 (C-5'); 135.3 (C-3); 137.1 (C-4); 142.0 (C-4'); 150.4 (C-6'); 152.6 (C-6); 156.0 (C-2); 156.5 (C-2'); 169.9 (C-7).

MS (EI), m/z (%): 255.0 (100) $[M - C_2H_5O]^+$; 271.0 (40) $[M - C_2H_5]^+$; 285.1 (45) $[M - CH_3]^+$; 300.1 (25) $[M]^+$.

HR-EI: Berechnet ($C_{16}H_{20}N_2O_2Si$) $^{+}$: 300.1294

Gefunden: 300.1297

8.3.7 Methyl-5'-(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin-3-carboxylat 98

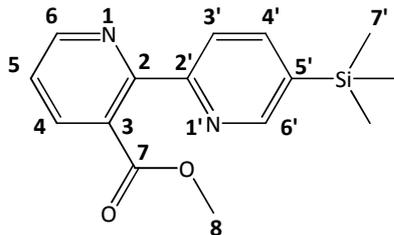


Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgasatmosphäre. In einem 250 mL-Schlenkkolben mit Septum wurden 22.0 mL Tetrahydrofuran auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurden 3.30 mL (5.55 mmol) einer 1.7 M *tert*-Butyllithiumlösung zugegeben. Zu dieser Mischung wurden 800 mg (3.47 mmol) 2-Brom-5-(trimethylsilyl)pyridin gegeben und es wurde für 30 Minuten gerührt (orange). Danach wurde eine Suspension von 1.14 g (8.33 mmol) Zinkchlorid in 17.0 mL Tetrahydrofuran hinzugefügt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde für 2.5 Stunden gerührt (Lösung 1).

In einem weiteren Kolben wurden 500 mg (2.31 mmol) 2-Bromnicotinsäuremethylester und 134 mg (0.12 mmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in 5.00 mL Tetrahydrofuran gelöst (Lösung 2). Lösung 2 wurde dann langsam zu Lösung 1 getropft und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (orange). Nachdem laut Dünnschichtchromatographie ein vollständiger Umsatz erreicht war, wurde die Reaktion durch Zugabe von 25.0 mL gesättigter EDTA-Lösung beendet und es wurde für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8 gebracht. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Nach flashchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1 \rightarrow 1/1) wurde das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 468 mg (1.63 mmol) entsprechen 71%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{15}H_{18}N_2O_2Si$
Molekulargewicht:	286.40 g/mol
R _f -Wert:	0.60 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1/1)
Elementaranalyse:	$C_{15}H_{18}N_2O_2Si \cdot \frac{1}{5} C_6H_{12} \cdot \frac{3}{5} H_2O$
Berechnet [%]:	C 61.96; H 6.94; N 9.80
Gemessen [%]:	C 61.52; H 7.43; N 9.39

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

0.33 (s, 9 H, H-7'); 3.82 (s, 3H, H-8); 7.37 (dd, 1H, ³J_{5,4} = 7.8 Hz, ³J_{5,6} = 4.8 Hz, H-5); 7.93 – 7.96 (m, 2H, H-4' und H-4); 8.11 (dd, 1H, ³J_{3',4'} = 7.8 Hz, ⁵J_{3',6'} = 1.0 Hz, H-3'); 8.67 (dd, 1H, ⁴J_{6',4'} = 1.6 Hz, ⁵J_{6',3'} = 1.0 Hz, H-6'); 8.74 (dd, 1H, ³J_{6,5} = 4.8 Hz, ⁴J_{6,4} = 1.7 Hz, H-6).

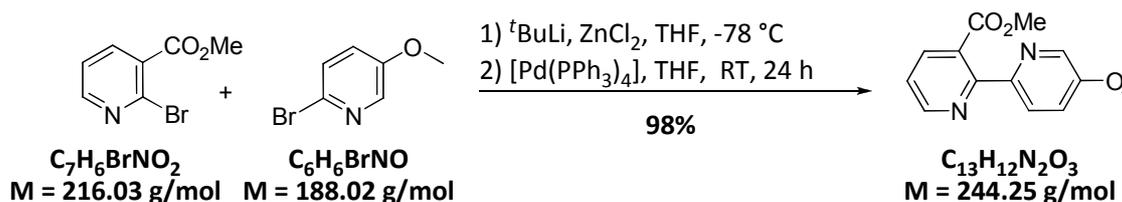
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

-1.2 (C-7'); 52.6 (C-8); 121.9 (C-5); 122.8 (C-3'); 128.6 (C-5'); 135.5 (C-3); 137.0 (C-4'); 142.2 (C-4); 150.5 (C-6'); 152.6 (C-6); 155.5 (C-2); 156.1 (C-2'); 169.7 (C-7).

MS (EI), m/z (%): 213.1 (20) [M - C₃H₉Si]⁺; 228.1 (15) [M - C₂H₂O₂]⁺; 241.1 (30) [M - C₃H₉]⁺; 255.1 (75) [M - CH₃O]⁺; 271.1 (100) [M - CH₃]⁺; 286.1 (20) [M]⁺.

HR-EI: Berechnet (C₁₅H₁₈N₂O₂Si)⁺: 286.1138
 Gefunden: 286.1138

8.3.8 Methyl-5'-methoxy-2,2'-bipyridin-3-carboxylat 99

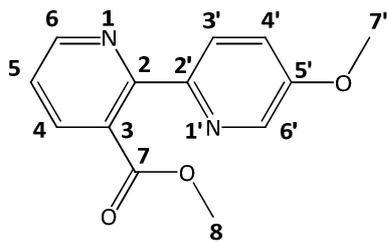


Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgasatmosphäre. In einem 500 mL-Schlenkkolben mit Septum wurden 160 mL Tetrahydrofuran auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurden 21.6 mL (41.1 mmol) einer 1.9 M *tert*-Butyllithiumlösung zugegeben (gelbe Lösung). Zu dieser Mischung wurden 4.82 g (25.7 mmol) 2-Brom-5-methoxypyridin gegeben und es wurde für 30 Minuten gerührt (sonnengelb). Danach wurde eine Suspension von 8.40 g (62.7 mmol) Zinkchlorid in 125 mL Tetrahydrofuran hinzugefügt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde für 2.5 Stunden gerührt (Lösung 1).

In einem weiteren Kolben wurden 3.70 g (17.1 mmol) 2-Bromnicotinsäuremethylester und 990 mg (0.86 mmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ in 40.0 mL Tetrahydrofuran gelöst (Lösung 2). Lösung 2 wurde dann langsam zu Lösung 1 getropft und die Reaktionsmischung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (gelb, weißer Niederschlag). Nachdem laut Dünnschichtchromatographie ein vollständiger Umsatz erreicht war, wurde die Reaktion durch Zugabe von 200 mL gesättigter EDTA-Lösung beendet und es wurde für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8 gebracht. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte säulenchromatographisch an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1 \rightarrow 2/1). Bei dem Produkt handelt es sich um eine gelbe, sirupöse Flüssigkeit, die nach einiger Zeit im Kühlschrank kristallisiert.

Ausbeute: 4.10 g (16.8 mmol) entsprechen 98%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{13}H_{12}N_2O_3$
Molekulargewicht:	244.25 g/mol
R_f -Wert:	0.32 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1/1) 0.13 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2/1)
Elementaranalyse:	$C_{13}H_{12}N_2O_3 \cdot \frac{3}{100} C_4H_8O_2$
Berechnet [%]:	C 63.83; H 5.00; N 11.35
Gemessen [%]:	C 63.35; H 5.27; N 11.14

1H -NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

3.10 (s, 3H, H-8); 3.45 (s, 3H, H-7'); 7.29 – 7.33 (m, 2H, H-4' und H-5); 7.90 (dd, 1H, $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz, $^4J_{4,6} = 1.7$ Hz, H-4); 8.13 (dd, 1H, $^3J_{3',4'} = 8.7$ Hz, $^5J_{3',6'} = 0.5$ Hz, H-3'); 8.29 (dd, 1H, $^4J_{6',4'} = 2.9$ Hz, $^5J_{6',3'} = 0.5$ Hz, H-6'); 8.69 (dd, 1H, $^3J_{6,5} = 4.8$ Hz, $^4J_{6,4} = 1.7$ Hz, H-6).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

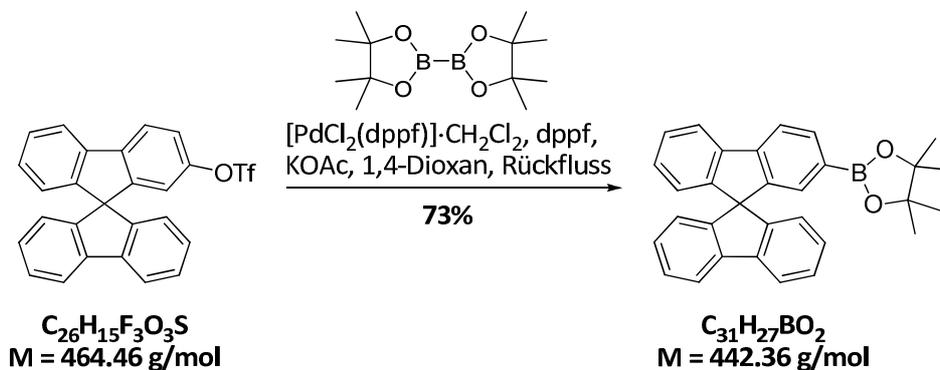
52.5 (C-8); 55.8 (C-7'); 120.9 (C-5); 122.2 (C-4'); 123.3 (C-3'); 128.1 (C-3); 136.5 (C-4); 136.9 (C-6'); 148.6 (C-2'); 150.3 (C-6); 155.0 (C-2); 156.1 (C-5'); 169.9 (C-7).

MS (ESI, 8 eV), m/z (%): 245.1 (6) $[M + H]^+$; 267.1 (100) $[M + Na]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($C_{13}H_{12}N_2O_3 + Na$)⁺: 267.0740
Gefunden: 267.0732

8.4 Darstellung der 9,9'-Spirobifluorene

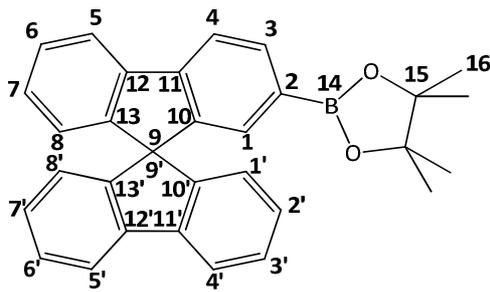
8.4.1 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,9'-spirobifluoren 58



In einem ausgeheizten Mehrhalskolben mit Septum und Rückflusskühler wurden 300 mg (0.65 mmol) 2-Trifluoromethylsulfoxy-9,9'-spirobifluoren, 190 mg (1.94 mmol) Kaliumacetat, 180 mg (0.71 mmol) Bis(pinakolato)diboron, 53.0 mg [PdCl₂(dppf)]·CH₂Cl₂ und 36.0 mg (0.06 mmol) 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen mehrfach evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 6.00 mL getrocknetes 1,4-Dioxan hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde für 2.5 Tage unter Rückfluss erhitzt. Durch Zugabe von Wasser wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 20/1 → 5/1). Das Produkt ist ein hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 211 mg (0.48 mmol) entsprechen 73%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{31}H_{27}BO_2$
Molekulargewicht:	442.36 g/mol
R _f -Wert:	0.32 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1)
Elementaranalyse:	$C_{31}H_{27}BO_2 \cdot \frac{1}{20} CH_2Cl_2$
Berechnet [%]:	C 83.51; H 6.12
Gemessen [%]:	C 83.34; H 6.21

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

1.27 (s, 12H, H-16); 6.70 (ddd, 1H, ³J_{8,7} = 7.6 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.0 Hz, ⁵J_{8,5} = 0.7 Hz, H-8); 6.73 (ddd, 2H, ³J_{1',2'} = ³J_{8',7'} = 7.7 Hz, ⁴J_{1',3'} = ⁴J_{8',6'} = 0.7 Hz, H-1'/H-8'); 7.10 (ddd, 2H, ³J_{2',1'} = ³J_{7',8'} = 7.7 Hz, ³J_{2',3'} = ³J_{7',6'} = 7.5 Hz, ⁴J_{2',4'} = ⁴J_{7',5'} = 1.1 Hz, H-2'/H-7'); 7.11 (ddd, 1H, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, ³J_{7,8} = 7.6 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.1 Hz, H-7); 7.21 (s, 1H, H-1); 7.36 (ddd, 1H, ³J_{6,7} = 7.5 Hz, ³J_{6,5} = 7.5 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.0 Hz, H-6); 7.37 (ddd, 2H, ³J_{3',4'} = ³J_{6',5'} = 7.5 Hz, ³J_{3',2'} = ³J_{6',7'} = 7.5 Hz, ⁴J_{3',1'} = ⁴J_{6',8'} = 0.7 Hz, H-3'/H-6'); 7.84 – 7.88 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, H-4'/H-5').

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

25.0 (C-16); 66.1 (C-9/C-9'); 83.8 (C-15); 119.5 (C-4); 120.1 (C-4'/C-5'); 120.5 (C-5); 124.1 (C-8); 124.3 (C-1'/C-8'); 127.8 (C-6, C-3'/C-6'); 127.9 (C-2'/C-7'); 128.5 (C-7); 130.4 (C-1); 134.9 (C-3); 141.5 (C-12); 142.1 (C-11'/C-12'); 145.1 (C-11); 147.8 (C-10); 148.7 (C-10'/C-13'); 149.9 (C-13).

C-2 ist aufgrund der Kopplung mit ¹¹B nicht sichtbar.

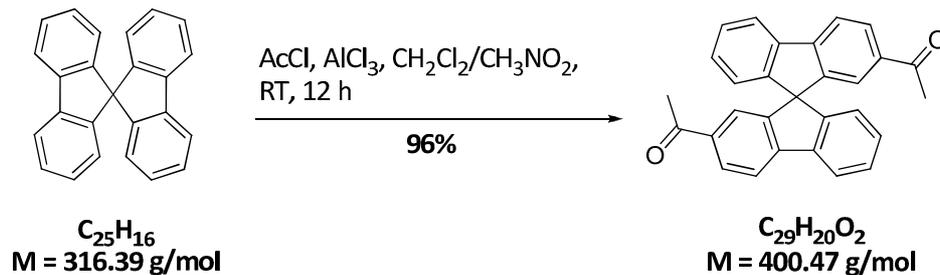
^{11}B -NMR (128.4 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ in ppm): 30.8 (B-14).

MS (EI), m/z (%): 342.1 (50) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}]^+$; 442.02(100) $[\text{M}]^+$.

HR-EI: Berechnet ($\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{BO}_2$) $^+$: 441.2140

Gefunden: 441.2132

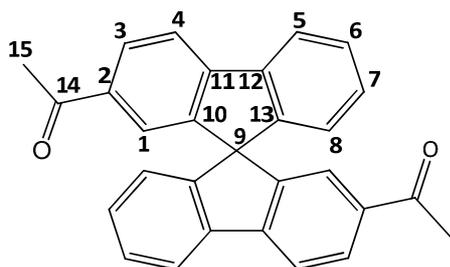
8.4.2 (*rac*)-2,2'-Diacetyl-9,9'-spirobifluoren **30**^[59]



In einen ausgeheizten und mit Argon gefluteten 50 mL-Schlenk-Kolben wurden bei 0 °C 1.42 mL Acetylchlorid (1.49 g, 18.9 mmol) zu einer Lösung von Aluminiumtrichlorid (2.53 g, 19.0 mmol) in 6.00 mL Nitromethan so zugetropft, dass die Reaktionstemperatur 0 °C nicht überstieg. Danach wurde eine Lösung von 9,9'-Spirobifluoren (2.00 g, 6.23 mmol) in 6.00 mL Dichlormethan über einen Zeitraum von 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere zwölf Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf Eis und 1 N Salzsäure gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in wenig Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von Cyclohexan ausgefällt. Bei dem Produkt handelt es sich um einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 2.40 g (5.99 mmol) entsprechen 96%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{29}H_{20}O_2$
Molekulargewicht:	400.47 g/mol
Elementaranalyse:	$C_{29}H_{20}O_2 \cdot \frac{1}{10} CH_2Cl_2$
Berechnet [%]:	C 85.46; H 4.98
Gemessen [%]:	C 85.75; H 5.30

1H -NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

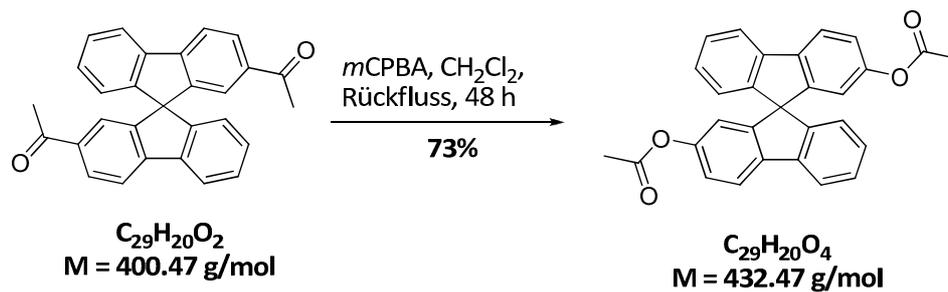
2.46 (s, 6H, H-15); 6.73 (ddd, 2H, $^3J_{8,7} = 7.7$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.1$ Hz, $^5J_{8,5} = 0.6$ Hz, H-8); 7.17 (ddd, 2H, $^3J_{6,7} = 7.5$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.1$ Hz, H-6); 7.31 (d, 2H, $^4J_{1,3} = 1.4$ Hz, H-1); 7.42 (ddd, 2H, $^3J_{7,8} = 7.7$ Hz, $^3J_{7,6} = 7.5$ Hz, $^4J_{7,5} = 1.0$ Hz, H-7); 7.92 (ddd, 2H, $^3J_{5,6} = 7.5$ Hz, $^4J_{5,7} = 1.0$ Hz, $^5J_{5,8} = 0.6$ Hz, H-5); 7.93 (d, 2H, $^3J_{4,3} = 8.0$ Hz, H-4); 8.02 (dd, $^3J_{3,4} = 8.0$ Hz, $^4J_{3,1} = 1.4$ Hz, H-3).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

26.8 (C-15); 65.9 (C-9); 120.2 (C-4); 121.3 (C-5); 123.9 (C-1); 124.3 (C-8); 128.4 (C-7); 129.3 (C-3); 129.4 (C-6); 136.9 (C-10); 140.6 (C-13); 146.8 (C-11); 148.5 (C-2); 149.3 (C-12); 197.6 (C-14).

MS (EI), m/z (%): 357.1 (60) $[M - C_2H_3O]^+$; 385.1 (80) $[M - CH_3]^+$; 400.1 (100) $[M]^+$.

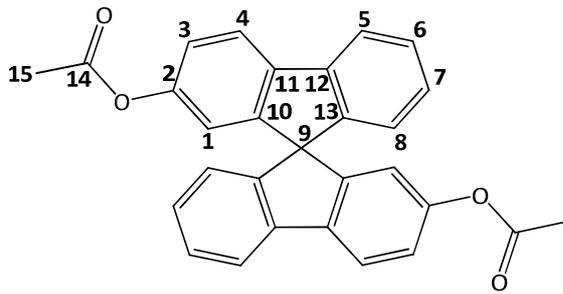
HR-EI:	Berechnet ($C_{29}H_{20}O_2$) ⁺ :	400.1458
	Gefunden:	400.1463

8.4.3 (rac)-Diessigsäure-(9,9'-spirobifluoren-2,2'-diyl)-ester 31^[26b]

Zu einer Lösung von 4.63 g (18.7 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure (prak. $\approx 70\%$) in 120 mL Dichlormethan wurde langsam eine Lösung von 1.50 g (3.75 mmol) 2,2'-Diacetyl-9,9'-spirobifluoren in 15.0 mL Dichlormethan getropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter Rückfluss erhitzt. Nach 48 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von eisgekühlter, gesättigter Natriumcarbonatlösung beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingeeengt und der verbliebene Rückstand mit Diethylether aufgenommen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser, gesättigter Natriumthiosulfatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte an Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Cyclohexan = 5/1). Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.18 g (2.73 mmol) entsprechen 73%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{29}H_{20}O_4$
Molekulargewicht:	432.47 g/mol
R_f -Wert:	0.52 (Dichlormethan/Cyclohexan = 5/1)
Elementaranalyse:	$C_{29}H_{20}O_4 \cdot \frac{1}{5} CH_2Cl_2 \cdot \frac{1}{4} C_6H_{12}$
Berechnet [%]:	C 78.37; H 5.01
Gemessen [%]:	C 78.43; H 5.38

1H -NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

2.16 (s, 6H, H-15); 6.49 (d, 2H, $^4J_{1,3} = 2.0$ Hz, H-1,); 6.75 (ddd, 2H, $^3J_{8,7} = 7.6$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.0$ Hz, $^5J_{8,5} = 0.5$ Hz, H-8); 7.12 (ddd, 2H, $^3J_{7,8} = 7.6$ Hz, $^3J_{7,6} = 7.5$ Hz, $^4J_{7,5} = 0.8$ Hz, H-7); 7.15 (dd, 2H, $^3J_{3,4} = 8.2$ Hz, $^4J_{3,1} = 2.0$ Hz, H-3); 7.37 (ddd, 2H, $^3J_{6,7} = 7.5$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.5$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.0$ Hz, H-6); 7.80 (ddd, 2H, $^3J_{5,6} = 7.5$ Hz, $^4J_{5,7} = 0.8$ Hz, $^5J_{5,8} = 0.5$ Hz, H-5); 7.83 (d, 2H, $^3J_{4,3} = 8.2$ Hz, H-4).

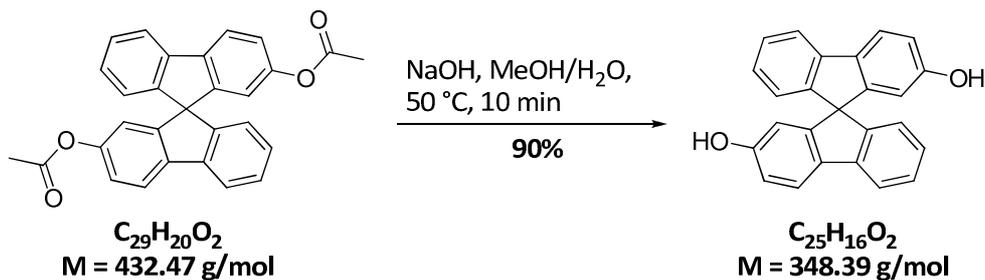
^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

21.1 (C-15); 65.9 (C-9); 117.5 (C-1); 120.0 (C-5); 120.6 (C-4); 121.6 (C-3); 124.3 (C-8); 128.0 (C-7); 128.1 (C-6); 139.5 (C-11); 141.0 (C-12); 148.5 (C-13); 149.8 (C-10); 150.6 (C-2); 169.3 (C-14).

MS (EI), m/z (%): 348.1 (100) $[C_{25}H_{16}O_2]^+$; 390.1 (50) $[C_{27}H_{18}O_3]^+$; 432.1 (30) $[M]^+$.

HR-EI: Berechnet $(C_{29}H_{20}O_4)^+$: 432.1362
Gefunden: 432.1365

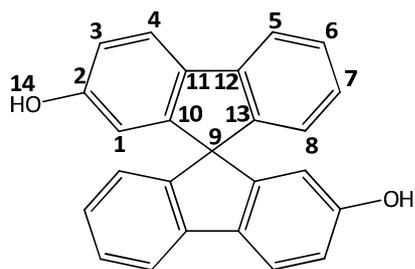
8.4.4 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren 12^[26b]



In einem 1 L-Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden 3.00 g (6.94 mmol) (*rac*)-Diessigsäure-(9,9'-spirobifluoren-2,2'-diyl)-ester in 200 mL Methanol vorgelegt. Hierzu wurde langsam eine Lösung von 0.86 g (15.0 mmol) Natriumhydroxid in 30.0 mL Wasser getropft. Nach zehnmütigem Rühren bei 50 °C wurde die Lösung mit 2 M Salzsäure angesäuert. Nach Entfernen des Methanols wurde die verbliebende wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2/1). Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.17 g (6.24 mmol) entsprechen 90%.

Analytik:



Summenformel:	$\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_2$
Molekulargewicht:	348.39 g/mol
R_f -Wert:	0.58 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2/1)
Elementaranalyse:	$\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$
Berechnet [%]:	C 82.64; H 5.14
Gemessen [%]:	C 82.22; H 5.34

Spezifischer Drehwert $[\alpha]_D^{20}$: (+)-(R): +20.4° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 2.46 g/L, CHCl₃)
 (+)-(R): +26.4° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 1.75 g/L, MeOH)
 (+)-(R): +29.4° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 2.61 g/L, Aceton)
 (-)-(S): -20.3° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 2.93 g/L, CHCl₃)
 (-)-(S): -29.6° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 2.50 g/L, MeOH)
 (-)-(S): -30.2° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 3.31 g/L, Aceton)

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

4.76 (br. s, 2H, H-14); 6.18 (d, 2H, ⁴J_{1,3} = 2.3 Hz, H-1,); 6.71 (ddd, 2H, ³J_{8,7} = 7.6 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.0 Hz, ⁵J_{8,5} = 0.6 Hz, H-8); 6.83 (dd, 2H, ³J_{3,4} = 8.2 Hz, ⁴J_{3,1} = 2.3 Hz, H-3); 7.04 (ddd, 2H, ³J_{7,8} = 7.6 Hz, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.0 Hz, H-7); 7.33 (ddd, 2H, ³J_{6,7} = 7.5 Hz, ³J_{6,5} = 7.7 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.0 Hz, H-6); 7.68 (d, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, H-4); 7.72 (ddd, 2H, ³J_{5,6} = 7.7 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.0 Hz, ⁵J_{5,8} = 0.6 Hz, H-5).

¹³C-NMR (100.6 MHz, Aceton-d₆, 298 K, δ in ppm):

66.6 (C-9); 111.5 (C-1); 116.0 (C-3); 119.9 (C-5); 121.9 (C-4); 124.4 (C-8); 127.2 (C-7); 128.6 (C-6); 134.2 (C-11); 142.9 (C-12); 149.3 (C-13); 152.0 (C-10); 158.6 (C-2).

MS (EI), m/z (%): 331.1 (30) [M – OH]⁺; 348.1 (100) [M]⁺.

HR-EI: Berechnet (C₂₅H₁₆O₂)⁺: 348.1145
 Gefunden: 348.1150

Daten der HPLC-Trennungen an CHIRALPAK®IA:

Analytisch:

Tabelle 3: Daten der analytischen Trennung von (rac)-2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren.

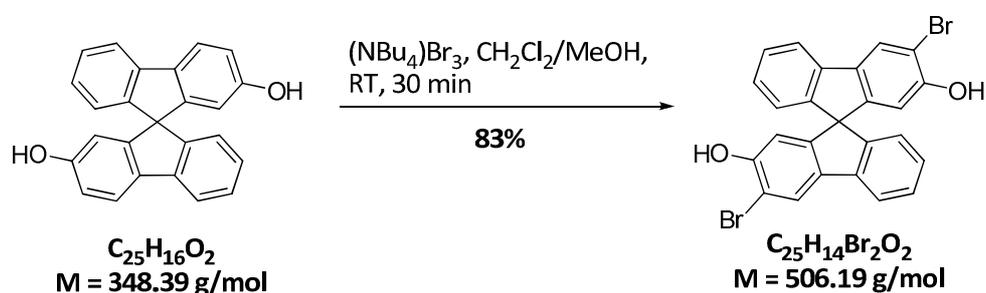
Eluent	Lösungsmittel	f / mL min ⁻¹	Retentionszeit / min	
			t _{R1}	t _{R2}
CHCl ₃ / ⁱ PrOH 95/5	CHCl ₃ / ⁱ PrOH 10/1	0.5	6.9	15.9

Semipräparativ:

 Tabelle 4: Daten der semipräparativen Trennung von (*rac*)-2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren.

Eluent	Lösungsmittel	$f / \text{mL min}^{-1}$	Retentionszeit / min		ee / %	
			t_{R1}	t_{R2}	(S)	(R)
CHCl ₃ / <i>i</i> PrOH 95/5	CHCl ₃ / <i>i</i> PrOH 10/1	2.3	8.5	14.6	99.9	99.9

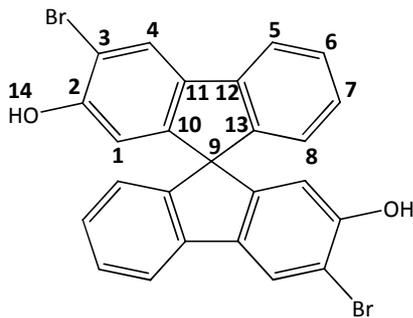
8.4.5 3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren 37



Zu einer Lösung von 0.40 g (1.15 mmol) 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren in 30.0 mL eines Lösungsmittelgemisches aus Dichlormethan und Methanol im Verhältnis 3/2 wurden unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise 1.11 g (2.30 mmol) Tetrabutylammoniumtribromid gegeben. Die Mischung wurde bis zur Entfärbung der orangefarbenen Lösung (ca. 30 Minuten) gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbliebene, wachsartige Rückstand wurde mit Wasser und Diethylether versetzt. Da sich der Rückstand zunächst nur teilweise löste, wurde die Flüssigkeit dekantiert, in einen Scheidetrichter überführt und der Feststoff erneut mit Wasser und Diethylether versetzt. Dieser Vorgang wurde wiederholt bis der Rückstand vollständig aufgenommen wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1). Das Produkt ist ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 482 mg (0.95 mmol) entsprechen 83%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{25}H_{14}Br_2O_2$
Molekulargewicht:	506.19 g/mol
R_f -Wert:	0.28 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1)
Elementaranalyse:	$C_{25}H_{14}Br_2O_2 \cdot \frac{1}{6} C_6H_{12}$
	Berechnet [%]: C 60.03; H 3.10
	Gemessen [%]: C 59.94; H 3.30
Spezifischer Drehwert	$[\alpha]_D^{20}$: (+)-(R): +34.3° mL dm ⁻¹ g ⁻¹ (c = 3.67 g/L, CHCl ₃) (-)-(S): -34.8° mL dm ⁻¹ g ⁻¹ (c = 3.80 g/L, CHCl ₃)

¹H-NMR (400.1 MHz, Aceton-*d*₆, 298 K, δ in ppm):

2.90 (br. s, 2H, H-14); 6.33 (s, 2H, H-1); 6.68 (dd, 2H, ³J_{8,7} = 7.6 Hz, ⁴J_{8,6} = 0.7 Hz, H-8); 7.11 (ddd, 2H, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, ³J_{7,8} = 7.6 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.1 Hz, H-7); 7.38 (ddd, 2H, ³J_{6,5} = 7.6 Hz, ³J_{6,7} = 7.5 Hz, ⁴J_{6,8} = 0.7 Hz, H-6); 7.91 (dd, 2H, ³J_{5,6} = 7.6 Hz, ⁴J_{5,7} = 1.1 Hz, H-5); 8.12 (s, 2H, H-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, Aceton-*d*₆, 298 K, δ in ppm):

66.2 (C-9); 110.5 (C-3); 112.4 (C-1); 120.6 (C-5); 124.5 (C-8); 125.6 (C-4); 128.1 (C-7); 129.0 (C-6); 136.0 (C-11); 141.6 (C-12); 148.9 (C-13); 150.6 (C-10); 154.7 (C-2).

MS (EI), *m/z* (%): 424.9 (15) [M - Br]⁺; 488.8 (45) [M - OH]⁺; 505.8 (100) [M]⁺.

HR-EI: Berechnet (C₂₅H₁₄Br₂O₂)⁺: 503.9361
Gefunden: 503.9362

Daten der HPLC-Trennungen an CHIRALPAK®IA:

Analytisch:

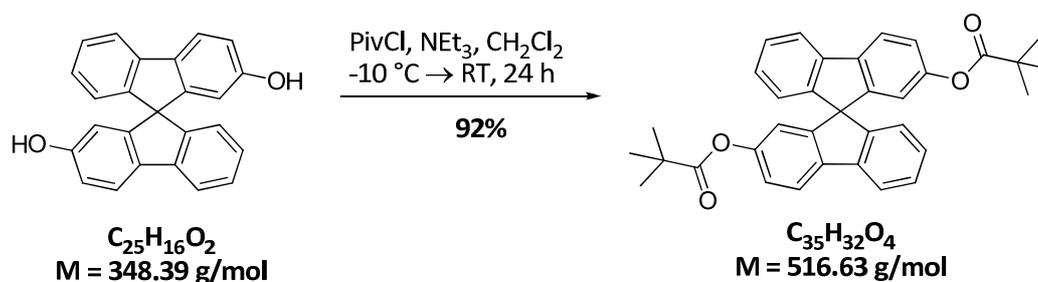
 Tabelle 5: Daten der analytischen Trennung von (*rac*)-3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren.

Eluent	Lösungsmittel	$f / \text{mL min}^{-1}$	Retentionszeit / min	
			t_{R1}	t_{R2}
CHCl ₃ / <i>n</i> -Hexan 90/10	CHCl ₃ / <i>i</i> PrOH 10/1	0.5	8.4	11.8

Semipräparativ:

 Tabelle 6: Daten der semipräparativen Trennung von (*rac*)-3,3'-Dibrom-2,2'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren.

Eluent	Lösungsmittel	$f / \text{mL min}^{-1}$	Retentionszeit / min		<i>ee</i> / %	
			t_{R1}	t_{R2}	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)
CHCl ₃ / <i>n</i> -Hexan 95/10	CHCl ₃ / <i>i</i> PrOH 10/1	2.3	7.9	11.6	94.5	99.1

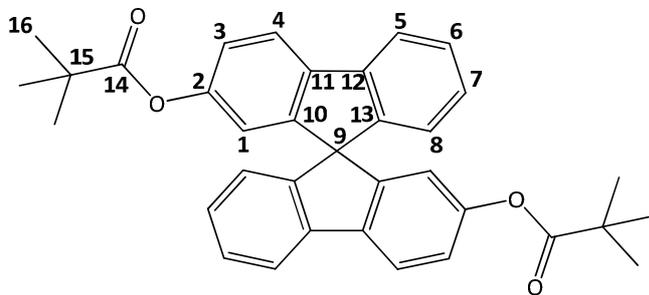
8.4.6 2,2'-Dipivaloyl-9,9'-spirobifluoren 35


Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Atmosphäre. In einen ausgeheizten 250 mL-Schlenkkolben wurden 2.00 mL getrocknetes Triethylamin (1.45 g, 14.4 mmol) zu einer Lösung von 2,2'-Dihydroxy-9,9'-spirobifluoren (1.00 g, 2.90 mmol) in 86.0 mL Dichlormethan gegeben und das Reaktionsgemisch wurde auf -10 °C abgekühlt. Innerhalb von 20 Minuten wurde tropfenweise eine Lösung von 0.90 mL Pivalinsäurechlorid (0.87 g, 7.18 mmol) in 4.00 mL Dichlormethan so zugegeben, dass die Temperatur 0 °C nicht überstieg. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem laut Dünnschichtchromatographie ein vollständiger Umsatz erreicht war, wurde eisgekühlte,

5%-ige Salzsäure zugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1). Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt das Produkt als weißer Feststoff.

Ausbeute: 1.38 g (2.67 mmol) entsprechen 92%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{35}H_{32}O_4$
Molekulargewicht:	516.63 g/mol
R_f -Wert:	0.56 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1)
Elementaranalyse:	$C_{35}H_{32}O_4$
	Berechnet [%]: C 81.37; H 6.24
	Gemessen [%]: C 81.17; H 6.71
Spezifischer Drehwert:	$[\alpha]_D^{20}$ (+)-(R): $+30.4^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1}$ (c = 3.64 mg/mL, CHCl_3)
	(-)-(S): $-30.4^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1}$ (c = 3.65 mg/mL, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ in ppm):

1.28 (s, 18H, H-16); 6.50 (dd, 2H, $^4J_{1,3} = 2.2 \text{ Hz}$, $^5J_{1,4} = 0.4 \text{ Hz}$, H-1); 6.75 (ddd, 2H, $^3J_{8,7} = 7.4 \text{ Hz}$, $^4J_{8,6} = 1.0 \text{ Hz}$, $^5J_{8,5} = 0.7 \text{ Hz}$, H-8); 7.11 – 7.14 (m, 4H, H-3 und H-7); 7.38 (ddd, 2H, $^3J_{6,7} = 7.5 \text{ Hz}$, $^3J_{6,5} = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J_{6,8} = 1.0 \text{ Hz}$, H-6); 7.82 (ddd, 2H, $^3J_{5,6} = 7.7 \text{ Hz}$, $^4J_{5,7} = 1.1 \text{ Hz}$, $^5J_{5,8} = 0.7 \text{ Hz}$, H-5); 7.84 (dd, 2H, $^3J_{4,3} = 8.4 \text{ Hz}$, $^5J_{4,1} = 0.4 \text{ Hz}$, H-4).

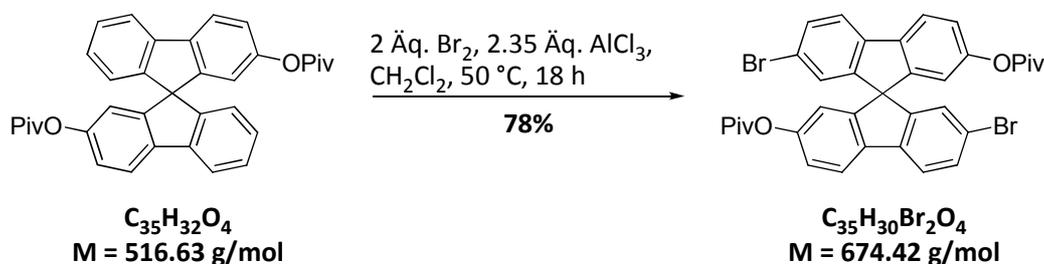
^{13}C -NMR (125.8 MHz, CDCl_3 , 298 K, δ in ppm):

27.2 (C-16); 39.1 (C-15); 66.0 (C-9); 117.5 (C-1); 120.0 (C-5); 120.6 (C-4); 121.6 (C-3); 124.3 (C-8); 128.0 (C-7); 128.1 (C-6); 139.3 (C-11); 141.0 (C-12); 148.6 (C-13); 149.6 (C-10); 151.0 (C-2); 176.9 (C-14).

MS (ESI, 10 eV), m/z (%): 433.2 (11) [$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_3 + \text{H} = \text{M} - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}$] $^+$; 517.2 (3) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 539.2 (100) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; 1055.4 (14) [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

HR-EI: Berechnet ($\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{O}_4$) $^+$: 516.2301
Gefunden: 516.2300

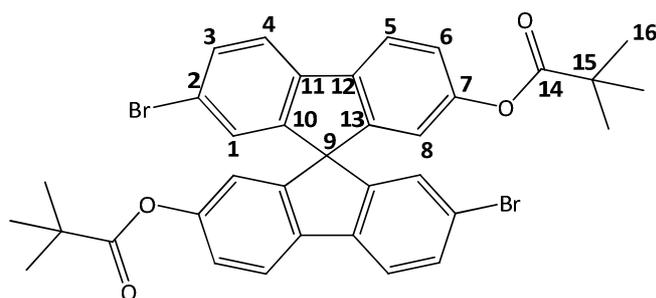
8.4.7 2,2'-Dibrom-7,7'-dipivaloyl-9,9'-spirobifluoren 36



Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Atmosphäre. In einem ausgeheizten Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Septum wurden 2.00 g (3.87 mmol) 2,2'-Dipivaloyl-9,9'-spirobifluoren und 1.21 g (9.10 mmol) Aluminiumtrichlorid in 43.0 mL getrocknetem Dichlormethan gelöst. Die so erhaltene Lösung wurde eine Stunde auf 50 °C erhitzt. Anschließend wurden 7.75 mL (7.75 mmol) einer 1 M Lösung von Brom in Dichlormethan langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde dann über Nacht für 18 Stunden bei 50 °C gerührt. Die dunkle Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, auf Wasser gegossen und mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden dann nacheinander je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel (Eluent: *n*-Heptan/Tetrahydrofuran = 20/1 → 10/1). Bei dem Produkt handelt es sich um einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 2.04 g (3.02 mmol) entsprechen 78%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{35}H_{30}Br_2O_4$
Molekulargewicht:	674.42 g/mol
R_f -Wert:	0.23 (<i>n</i> -Heptan/Tetrahydrofuran= 10/1)
Elementaranalyse:	$C_{35}H_{30}Br_2O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$
	Berechnet [%]: C 61.51; H 4.57
	Gemessen [%]: C 61.50; H 4.77
Spezifischer Drehwert:	$[\alpha]_D^{20}$: (-)-(R): $-1.4^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1}$ (c = 5.55 mg/mL, $CHCl_3$) (+)-(S): $+1.8^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1}$ (c = 3.51 mg/mL, $CHCl_3$)

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

1.27 (s, 18H, H-16); 6.47 (d, 2H, $^4J_{8,6} = 2.1 \text{ Hz}$, H-8); 6.84 (d, 2H, $^4J_{1,3} = 1.8 \text{ Hz}$, H-1); 7.14 (dd, 2H, $^3J_{6,5} = 8.3 \text{ Hz}$, $^4J_{6,8} = 2.1 \text{ Hz}$, H-6); 7.51 (dd, 2H, $^3J_{3,4} = 8.2 \text{ Hz}$, $^4J_{3,1} = 1.8 \text{ Hz}$, H-3); 7.67 (d, 2H, $^3J_{4,3} = 8.2 \text{ Hz}$, H-4); 7.80 (d, 2H, $^3J_{5,6} = 8.3 \text{ Hz}$, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

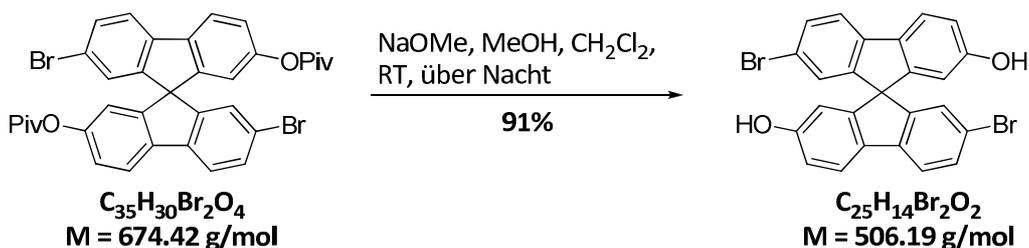
27.2 (C-16); 39.2 (C-15); 65.6 (C-9); 117.5 (C-8); 120.9 (C-5); 121.5 (C-4); 121.7 (C-2); 122.2 (C-6); 127.4 (C-1); 131.6 (C-3); 138.2 (C-12); 140.0 (C-11); 148.5 (C-13); 149.8 (C-10); 151.4 (C-7); 176.8 (C-14).

MS (ESI, 10 eV), m/z (%): 697.1 (100) $[M + Na]^+$.

MS (EI), m/z (%): 505.9 (80) $[C_{25}H_{13}Br_2O_2 = M - 2 C_5H_8O]^+$;
 590.0 (75) $[C_{30}H_{22}Br_2O_3 = M - C_5H_8O]^+$; 674.1 (60) $[M]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($C_{35}H_{30}Br_2O_4 + Na$) $^+$: 697.0386
 Gefunden: 697.0381

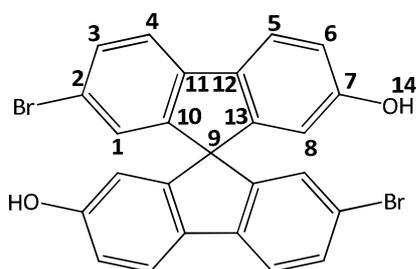
8.4.8 2,2'-Dibrom-7,7'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren 34



Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Atmosphäre. In einem ausgeheizten 100 mL-Schlenkkolben mit Septum wurden 800 mg (1.19 mmol) 2,2'-Dibrom-7,7'-dipivaloyl-9,9'-spirobifluoren in 36.0 mL getrocknetem Dichlormethan gelöst. Über das Septum wurden dann tropfenweise 5.30 mL (28.5 mmol) einer 5.4 M Natriummethanolatlösung unter Rühren hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vorsichtig mit 5%-iger Salzsäure neutralisiert. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser sowie einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und schließlich mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2/1). Das Produkt ist ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 551 mg (1.09 mmol) entsprechen 91%.

Analytik:



Summenformel:	$\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2$
Molekulargewicht:	506.19 g/mol
R_f -Wert:	0.50 (Dichlormethan/Essigsäureethylester = 19/1) 0.42 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2/1)

Elementaranalyse: $C_{25}H_{14}Br_2O_2 \cdot \frac{3}{4} C_4H_8O_2$
 Berechnet [%]: C 58.77; H 3.52
 Gemessen [%]: C 58.80; H 3.55

Spezifischer Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$: (+)-(R): +19.0° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 2.16 mg/mL, CHCl₃)
 (-)-(S): -20.4° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 3.44 mg/mL, CHCl₃)

¹H-NMR (500.1 MHz, Aceton-*d*₆, 298 K, δ in ppm):

6.21 (dd, 2H, ⁴J_{8,6} = 2.3 Hz, ⁵J_{8,5} = 0.4 Hz, H-8); 6.80 (dd, 2H, ⁴J_{1,3} = 1.9 Hz, ⁵J_{1,4} = 0.4 Hz, H-1);
 6.92 (dd, 2H, ³J_{6,5} = 8.3 Hz, ⁴J_{6,8} = 2.3 Hz, H-6); 7.53 (dd, 2H, ³J_{3,4} = 8.2 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.9 Hz, H-3);
 7.80 (dd, 2H, ³J_{4,3} = 8.2 Hz, ⁵J_{4,1} = 0.4 Hz, H-4); 7.83 (dd, 2H, ³J_{5,6} = 8.3 Hz, ⁵J_{5,8} = 0.4 Hz, H-5);
 8.50 (br. s, 2H, H-14).

¹³C-NMR (125.8 MHz, Aceton-*d*₆, 298 K, δ in ppm):

66.2 (C-9); 111.4 (C-8); 116.6 (C-6); 120.1 (C-2); 121.9 (C-4); 122.6 (C-5); 127.3 (C-1);
 132.0 (C-3); 133.0 (C-11); 142.2 (C-12); 150.9 (C-10 und C-13); 159.2 (C-7).

MS (EI), *m/z* (%): 345.1 (20) [M - Br - HBr]⁺; 425.1 (40) [M - Br]⁺; 506.0 (100) [M]⁺.

HR-EI: Berechnet (C₂₅H₁₄Br₂O₂)⁺: 503.9361
 Gefunden: 503.9358

Daten der HPLC-Trennungen an CHIRALPAK®IA:

Analytisch:

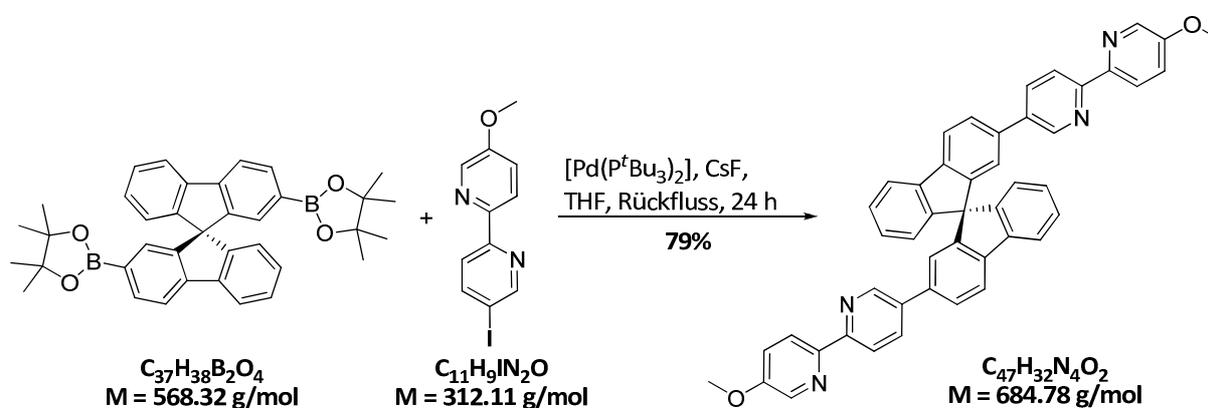
Tabelle 7: Daten der analytischen Trennung von (*rac*)-2,2'-Dibrom-7,7'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren.

Eluent	Lösungsmittel	<i>f</i> / mL min ⁻¹	Retentionszeit / min	
			<i>t</i> _{R1}	<i>t</i> _{R2}
CHCl ₃ / <i>i</i> PrOH 95/5	CHCl ₃ / <i>i</i> PrOH 10/1	0.5	8.1	14.9

Semipräparativ:

 Tabelle 8: Daten der semipräparativen Trennung von (*rac*)-2,2'-Dibrom-7,7'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren.

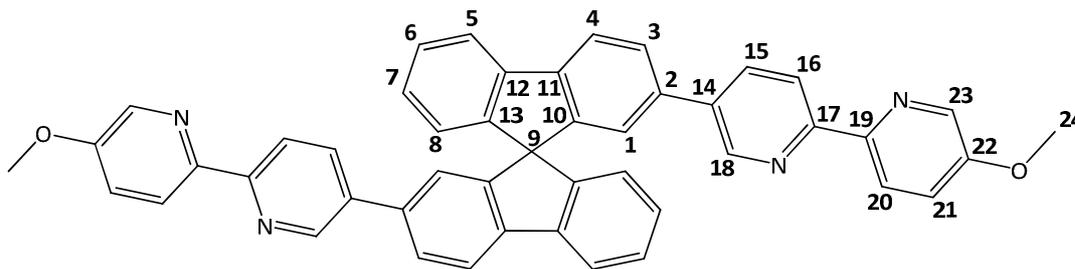
Eluent	Lösungsmittel	$f / \text{mL min}^{-1}$	Retentionszeit / min		$ee / \%$	
			t_{R1}	t_{R2}	(S)	(R)
CHCl ₃ / <i>i</i> PrOH 95/5	CHCl ₃ / <i>i</i> PrOH 10/1	2.3	6.6	16.0	99.9	99.9

 8.4.9 (*R*)-2,2'-Bis(5'-methoxy-2,2'-bipyridin-5-yl)-9,9'-spirobifluoren 77


In einem ausgeheizten Mehrhalskolben mit Septum und Rückflusskühler wurden 70.0 mg (0.12 mmol) (*R*)-2,2'-Bis-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,9'-spirobifluoren, 85.0 mg (0.27 mmol) 5-Iod-5'-methoxy-2,2'-bipyridin, 150 mg (0.98 mmol) Cäsiumfluorid und 6.00 mg $[\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2]$ mehrfach evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 5.00 mL getrocknetes Tetrahydrofuran hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden Wasser und Dichlormethan hinzugefügt. Die Mischung wurde anschließend mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1 + 5% Triethylamin \rightarrow Essigsäureethylester). Bei dem Produkt handelt es sich um einen hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 65.0 mg (94.9 μmol) entsprechen 79%.

Analytik:



Summenformel: $C_{47}H_{32}N_4O_2$
 Molekulargewicht: 684.78 g/mol
 R_f-Wert: 0.18 (Essigsäureethylester)
 Spezifischer Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$: (+)-(R): +541° mL dm⁻¹ g⁻¹ (c = 1.09 mg/mL, CHCl₃)

¹H-NMR (300.1 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

3.89 (s, 6H, H-24); 6.81 (d, 2H, ³J_{8,7} = 7.4 Hz, H-8); 7.04 (d, 2H, ⁴J_{1,3} = 1.7 Hz, H-1); 7.16 (ddd, 2H, ³J_{7,8} = 7.4 Hz, ³J_{7,6} = 7.5 Hz, ⁴J_{7,5} = 1.0 Hz, H-7); 7.28 (dd, 2H, ³J_{21,20} = 8.7 Hz, ⁴J_{21,23} = 2.8 Hz, H-21); 7.42 (ddd, 2H, ³J_{6,7} = 7.5 Hz, ³J_{6,5} = 7.6 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.0 Hz, H-6); 7.69 (dd, 2H, ³J_{3,4} = 7.9 Hz, ⁴J_{3,1} = 1.7 Hz, H-3); 7.81 (dd, 2H, ³J_{15,16} = 8.4 Hz, ⁴J_{15,18} = 2.4 Hz, H-15); 7.91 (d, 2H, ³J_{5,6} = 7.6 Hz, H-5); 7.98 (d, 2H, ³J_{4,3} = 7.9 Hz, H-4); 8.24 (dd, 2H, ³J_{16,15} = 8.4 Hz, ⁵J_{16,18} = 0.7 Hz, H-16); 8.30 (d, 2H, ³J_{20,21} = 8.7 Hz, H-20); 8.33 (d, 2H, ⁴J_{23,21} = 2.8 Hz, H-23); 8.72 (dd, 2H, ⁴J_{18,15} = 2.4 Hz, ⁵J_{18,16} = 0.7 Hz, H-18).

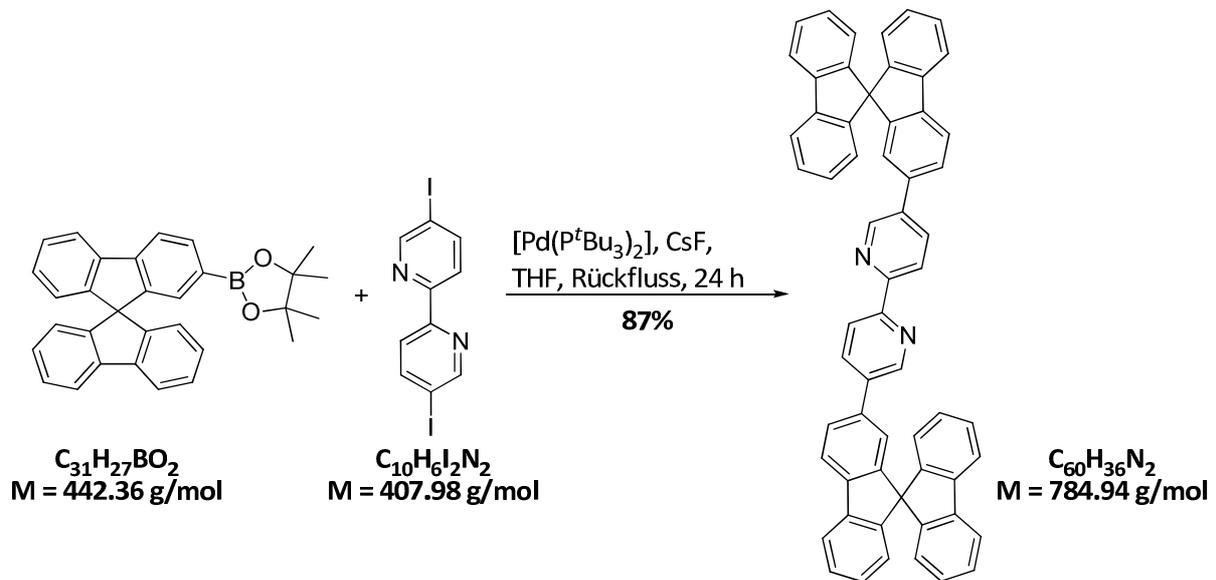
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

55.8 (C-24); 66.3 (C-9); 120.2 (C-16); 120.5 (C-5); 120.9 (C-4); 121.1 (C-21); 121.8 (C-20); 122.7 (C-1); 124.3 (C-8); 127.0 (C-3); 128.2 (C-6); 128.4 (C-7); 135.1 (C-15); 135.5 (C-14); 137.0 (C-23); 137.6 (C-2); 141.3 (C-12); 142.0 (C-11); 147.5 (C-18); 148.8 (C-19); 149.0 (C-13); 149.8 (C-10); 154.7 (C-17); 156.2 (C-22).

MS (ESI, 8 eV), m/z (%): 685.3 (100) [M + H]⁺; 707.2 (61) [M + Na]⁺;
 1370.5 (18) [4M + 2H]²⁺; 1392.5 (11) [4M + 2 Na]²⁺.

HR-ESI: Berechnet (C₄₇H₃₂N₄O₂ + Na)⁺: 707.2417
 Gefunden: 707.2411

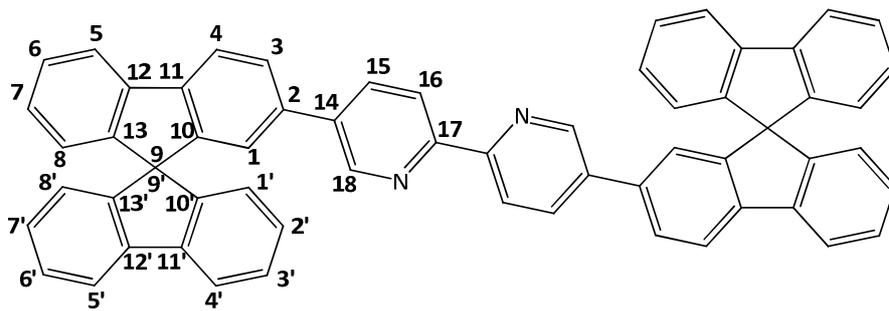
8.4.10 5,5'-Di(9,9'-spirobifluoren-2-yl)-2,2'-bipyridin 56



In einem Mehrhalskolben mit Septum und Rückflusskühler wurden 120 mg (0.27 mmol) 2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-9,9'-spirobifluoren, 50.0 mg (0.12 mmol) 5,5'-Diiod-2,2'-bipyridin, 150 mg (0.98 mmol) Cäsiumfluorid und 6.00 mg $[Pd(P^tBu_3)_2]$ mehrfach evakuiert und mit Argon belüftet. Anschließend wurden 5.00 mL trockenes Tetrahydrofuran hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden Wasser und Dichlormethan hinzugefügt. Die Mischung wurde anschließend mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf pH 8 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1 + 5% Triethylamin). Bei dem Produkt handelt es sich um einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 82 mg (0.10 mmol) entsprechen 87%.

Analytik:



Summenformel: $C_{60}H_{36}N_2$
 Molekulargewicht: 784.94 g/mol
 R_f -Wert: 0.48 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 5/1 + 5% Triethylamin)

MS (ESI, 8 eV), m/z (%): 785.3 (100) $[M + H]^+$; 807.3 (25) $[M + Na]^+$;
 1592.6 (4) $[2M + Na]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($C_{60}H_{36}N_2 + Na$)⁺: 807.2771
 Gefunden: 807.2747
 Berechnet ($C_{60}H_{36}N_2 + H$)⁺: 785.2951
 Gefunden: 785.2924

Da es in organischen Lösungsmitteln sehr schlecht löslich ist, wurde das Produkt für die NMR-spektroskopische Charakterisierung wie folgt in das Dihydrochlorid überführt:
 50.0 mg (0.06 mmol) 5,5'-Di(9,9'-spirobifluoren-2-yl)-2,2'-bipyridin wurden in 30.0 mL Methanol suspendiert. Dazu wurden vorsichtig 42.0 μ L (0.42 mmol) konzentrierte Salzsäure gegeben und die Mischung wurde für zwei Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieb das Produkt als gelber Feststoff, der in organischen Lösungsmitteln gut löslich ist.

$^1\text{H-NMR}$ (500.1 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 298 K, δ in ppm):

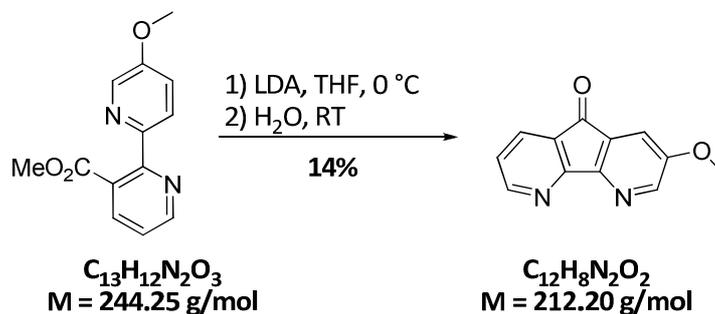
6.58 (d, 6H, $^3J_{8,7} = ^3J_{8',7'} = ^3J_{1',3'} = 7.6$ Hz, H-8, H-1'/H-8'); 6.85 (s, 2H, H-1); 6.96 (dd, 4H, $^3J_{2',1'} = ^3J_{7',8'} = 7.6$ Hz, $^3J_{2',3'} = ^3J_{7',6'} = 7.3$ Hz, H-2'/H-7'); 7.01 (dd, 2H, $^3J_{7,6} = 7.3$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.6$ Hz, H-7); 7.23 (dd, 4H, $^3J_{3',4'} = ^3J_{6',5'} = 7.7$ Hz, $^3J_{3',2'} = ^3J_{6',7'} = 7.3$ Hz, H-3'/H-6'); 7.25 (dd, 2H, $^3J_{6,7} = 7.3$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.7$ Hz, H-6); 7.63 (d, 2H, $^3J_{3,4} = 7.5$ Hz, H-3); 7.72 (d, 4H, $^3J_{4',3'} = ^3J_{5',6'} = 7.7$ Hz, H-4'/H-5'); 7.76 (d, 2H, $^3J_{5,6} = 7.7$ Hz, H-5); 7.88 (d, 2H, $^3J_{4,3} = 7.5$ Hz, H-4); 8.13 (br. s, 2H, H-15); 8.27 (br. s, 2H, H-16); 8.79 (br. s, 2H, H-18).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$, 298 K, δ in ppm):

65.9 (C-9/C-9'); 120.1 (C-4'/C-5'); 120.5 (C-5); 121.1 (C-4); 122.3 (C-1); 123.3 (C-16); 123.8 (C-1'/C-8'); 123.9 (C-8); 127.1 (C-3); 127.8 (C-2'/C-7'); 127.9 (C-6 und C-3'/C-6'); 128.7 (C-7); 133.5 (C-10); 139.6 (C-14); 139.8 (C-15); 140.2 (C-12); 141.6 (C-11'/C-12'); 143.8 (C-11); 143.9 (C-18); 145.0 (C-17); 147.8 (C-10'/C-13'); 149.1 (C-13); 150.3 (C-2).

8.5 Darstellung der 4,5-Diazafluoren-9-one

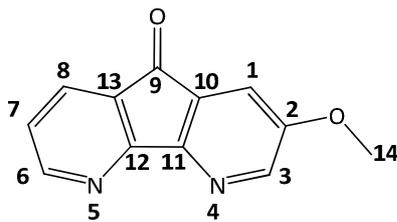
8.5.1 2-Methoxy-4,5-diazafluoren-9-on 101



Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgasatmosphäre. In einem Schlenkkolben mit Septum wurden 0.37 mL (0.27 g, 2.62 mmol) Diisopropylamin in 4.00 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 0.98 mL (0.16 g, 2.46 mmol) einer 2.5 M *n*-Butyllithiumlösung hinzugegeben und die Mischung wurde 15 Minuten bei 0 °C gerührt (LDA-Lösung). 200 mg (0.82 mmol) Methyl-5'-methoxy-2,2'-bipyridin-3-carboxylat wurden in 5.00 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde die LDA-Lösung langsam zugetropft (dunkelbraun). Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 8.00 mL Wasser zugegeben und es wurde weitere 20 Minuten gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch (Eluent: Essigsäureethylester). Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 24.0 mg (0.11 mmol) entsprechen 14%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{12}H_8N_2O_2$
Molekulargewicht:	212.20 g/mol
R _f -Wert:	0.45 (Essigsäureethylester)
Elementaranalyse:	$C_{12}H_8N_2O_2 \cdot \frac{3}{20} C_6H_{12} \cdot \frac{1}{4} C_4H_8O_2$
Berechnet [%]:	C 67.63; H 4.82; N 11.35
Gemessen [%]:	C 67.33; H 5.31; N 11.70

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

3.95 (s, 3H, H-14); 7.25 (dd, 1H, ³J_{7,8} = 7.5 Hz, ³J_{7,6} = 5.1 Hz, H-7); 7.48 (d, 1H, ⁴J_{1,3} = 2.8 Hz, H-1); 7.92 (dd, 1H, ³J_{8,7} = 7.5 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.6 Hz, H-8); 8.45 (d, 1H, ⁴J_{3,1} = 2.8 Hz, H-3); 8.71 (dd, 1H, ³J_{6,7} = 5.1 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.6 Hz, H-6).

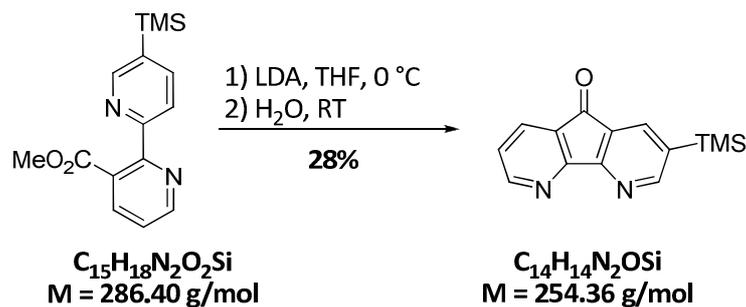
¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

56.3 (C-14); 115.5 (C-1); 123.7 (C-7); 129.5 (C-13); 130.7 (C-10); 131.5 (C-3); 143.5 (C-8); 155.2 (C-6); 155.7 (C-11); 157.5 (C-2); 163.8 (C-12); 189.8 (C-9).

MS (ESI, 7 eV), m/z (%): 213.1 (26) [M + H]⁺; 235.0 (100) [M + Na]⁺.

HR-ESI: Berechnet (C₁₂H₈N₂O₂ + Na)⁺: 235.0478
Gefunden: 235.0472

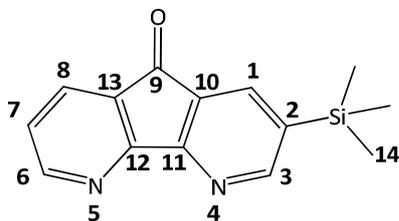
8.5.2 2-(Trimethylsilyl)-4,5-diazafluoren-9-on 100



Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgasatmosphäre. In einem Schlenkcolben mit Septum wurden 1.41 mL (1.02 g, 10.1 mmol) Diisopropylamin in 13.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 3.77 mL (0.60 g, 9.44 mmol) einer 2.5 m *n*-Butyllithiumlösung hinzugegeben und die Mischung wurde 15 Minuten bei 0 °C gerührt (LDA-Lösung). 800 mg (2.79 mmol) Methyl-5'-(trimethylsilyl)-2,2'-bipyridin-3-carboxylat wurden in 17.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C abgekühlt und langsam zu der LDA-Lösung getropft. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 55.0 mL Wasser zugegeben und es wurde über Nacht gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan wurden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1/1 → Essigsäureethylester) wurde das Produkt als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 197 mg (0.77 mmol) entsprechen 28%.

Analytik:



Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OSi}$
 Molekulargewicht: 254.36 g/mol
 R_f -Wert: 0.44 (Essigsäureethylester)

Elementaranalyse:	$C_{14}H_{14}N_2OSi$
Berechnet [%]:	C 66.11; H 5.55; N 11.01
Gemessen [%]:	C 65.68; H 5.53; N 10.74

1H -NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

0.36 (s, 9H, H-14); 7.34 (dd, 1H, $^3J_{7,8} = 7.5$ Hz, $^3J_{7,6} = 5.1$ Hz, H-7); 7.98 (dd, 1H, $^3J_{8,7} = 7.5$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.6$ Hz, H-8); 8.10 (d, 1H, $^4J_{1,3} = 1.6$ Hz, H-1); 8.79 (dd, 1H, $^3J_{6,7} = 5.1$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.6$ Hz, H-6); 8.85 (d, 1H, $^4J_{3,1} = 1.6$ Hz, H-3).

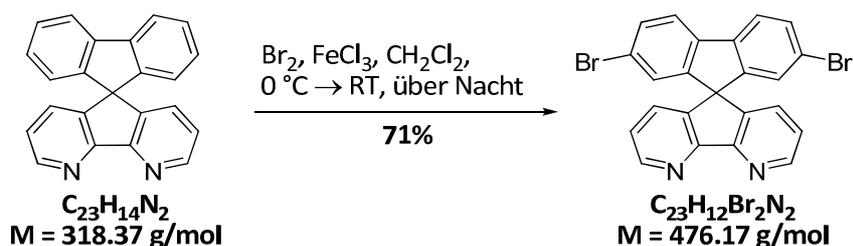
^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

-1.2 (C-14); 124.9 (C-7); 128.6 (C-10); 129.5 (C-2); 131.6 (C-8); 136.4 (C-1); 137.7 (C-13); 155.3 (C-6); 159.5 (C-3); 163.7 (C-11); 163.8 (C-12); 190.4 (C-9).

MS (ESI, 7 eV), m/z (%): 255.1 (20) $[M + H]^+$; 277.1 (100) $[M + Na]^+$;
531.2 (40) $[2M + Na]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($C_{14}H_{14}N_2OSi + Na$) $^+$: 277.0768
Gefunden: 277.0770

8.6.2 4,5-Diaza-2',7'-dibrom-9,9'-spirobifluoren 88^[108b]



0.14 g (0.43 mmol) 4,5-Diaza-9,9'-spirobifluoren wurden entsprechend dem von *Wong et al.* beschriebenen Verfahren umgesetzt.^[108b] Die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel erfolgte unter Verwendung eines Cyclohexan-Essigsäureethylester-Gemisches (1/1) als Eluent (R_f -Wert 0.43).

Ausbeute: 145 mg (0.31 mmol) entsprechen 71% (Lit.:^[108b] 66%).

Analytik:

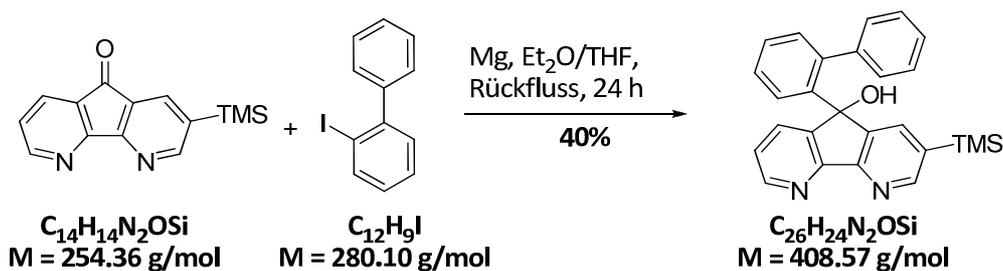
Die NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten überein.^[108b]

Elementaranalyse:	$\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2$
Berechnet [%]:	C 58.02; H 2.54; N 5.88
Gemessen [%]:	C 58.38; H 2.99; N 5.92

MS (ESI, 6 eV), m/z (%): 476.9 (10) $[\text{M} + \text{H}]^+$; 498.9 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$;
974.8 (93) $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2 + \text{Na}$)⁺: 498.9240
Gefunden: 498.9239

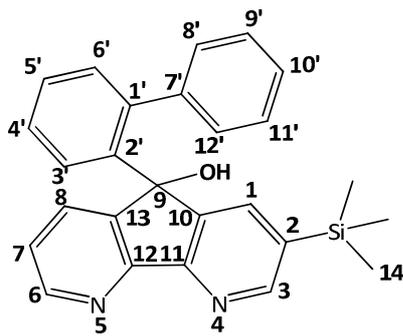
8.6.3 4,5-Diaza-2-(trimethylsilyl)-fluoren-9-(2-biphenyl)-ol 102



Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgas. Es wurden zwei Apparaturen bestehend aus Mehrhalskolben, Tropftrichter und Rückflusskühler benötigt. In einem Mehrhalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 40.0 mg (1.57 mmol) Magnesiumspäne mit 2.00 mL absolutem Diethylether überschichtet. Dazu wurde eine Lösung von 440 mg (1.57 mmol) 2-Iodbiphenyl in 6.00 mL absolutem Diethylether getropft, so dass die Reaktionsmischung gelinde siedete. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Grignardlösung wurde anschließend in einen Tropftrichter überführt und dann zu einer siedenden Lösung von 200 mg (0.79 mmol) 4,5-Diaza-2-(trimethylsilyl)-fluoren-9-on in 15.0 mL getrocknetem Tetrahydrofuran getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Eine erste Produktfraktion wurde erhalten, indem zu dem Rückstand etwas Cyclohexan hinzugefügt und die Suspension über Nacht im Kühlschrank gelagert wurde. Der so entstandene hellbraune Niederschlag wurde abfiltriert, mit Cyclohexan gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet (99 mg). Eine zweite Produktfraktion wurde erhalten, indem das Filtrat bis zur Trockene eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde (Eluent: Cyclohexan/Essigsäure-ethylester = 1/1). Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieb das Produkt als hellbrauner Feststoff.

Ausbeute: 130 mg (0.32 mmol) entsprechen 40%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{26}H_{24}N_2OSi$
Molekulargewicht:	408.57 g/mol
R_f -Wert:	0.16 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 1/1)
Elementaranalyse:	$C_{26}H_{24}N_2OSi \cdot \frac{2}{5} CH_2Cl_2$
Berechnet [%]:	C 71.72; H 5.65; N 6.34
Gemessen [%]:	C 71.40; H 5.97; N 6.16

1H -NMR (400.1 MHz in $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

0.29 (s, 9H, H-14); 5.73 (d, 1H, $^3J_{8',9'} = 7.1$ Hz, H-8'); 5.88 (d, 1H, $^3J_{12',11'} = 7.1$ Hz, H-12'); 6.54 (dd, 2H, $^3J_{9',10'} = ^3J_{11',10'} = 7.5$ Hz, $^3J_{9',8'} = ^3J_{11',12'} = 7.1$ Hz, H-9'/H-11'); 6.79 (ddd, 1H, $^3J_{10',9'} = ^3J_{10',11'} = 7.5$ Hz, $^4J_{10',12'} = ^4J_{10',8'} = 1.1$ Hz, H-10'); 6.89 (dd, 1H, $^3J_{6',5'} = 7.1$ Hz, $^4J_{6',4'} = 1.8$ Hz, H-6'); 6.91 (dd, 1H, $^3J_{7,6} = 4.9$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.6$ Hz, H-7); 7.33 (ddd, 1H, $^3J_{5',6'} = 7.1$ Hz, $^3J_{5',4'} = 7.5$ Hz, $^4J_{5',3'} = 1.3$ Hz, H-5'); 7.48 (dd, 1H, $^3J_{8,7} = 7.6$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.4$ Hz, H-8); 7.56 (ddd, 1H, $^3J_{4',5'} = 7.5$ Hz, $^3J_{4',3'} = 8.1$ Hz, $^4J_{4',6'} = 1.8$ Hz, H-4'); 7.58 (d, 1H, $^4J_{1,3} = 1.4$ Hz, H-1); 8.12 (dd, 1H, $^3J_{6,7} = 4.9$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.4$ Hz, H-6); 8.23 (d, 1H, $^4J_{3,1} = 1.4$ Hz, H-3); 8.55 (dd, 1H, $^3J_{3',4'} = 8.1$ Hz, $^4J_{3',5'} = 1.3$ Hz, H-3').

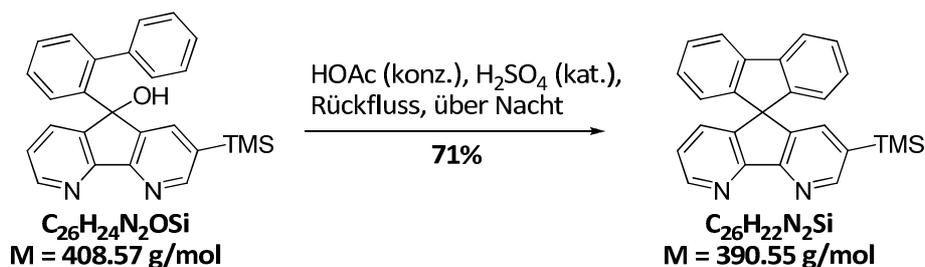
^{13}C -NMR (100.6 MHz in $CDCl_3$, 298 K, δ in ppm):

-1.0 (C-14); -78.7 (C-9); 123.5 (C-7); 126.4 (C-9'/C-11'); 126.5 (C-10'); 127.0 (C-3'); 127.5 (C-5'); 127.7 (C-4'); 128.3 (C-8'); 129.1 (C-12'); 131.4 (C-6'); 132.3 (C-8); 135.4 (C-2); 136.8 (C-1); 138.0 (C-2'); 139.8 (C-7'); 140.6 (C-1'); 145.0 (C-10); 146.1 (C-13); 150.2 (C-6); 154.3 (C-3); 157.6 (C-11); 157.7 (C-12).

MS (ESI, 6 eV), m/z (%): 409.2 (65) $[M + H]^+$; 431.2 (100) $[M + Na]^+$;
817.3 (12.5) $[2M + H]^+$; 839.3 (50) $[2M + Na]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($C_{26}H_{24}N_2OSi + H$)⁺: 409.1731
Gefunden: 409.1738

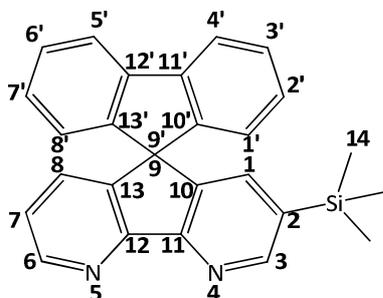
8.6.4 2-(Trimethylsilyl)-4,5-diaza-9,9'-spirobifluoren 104



Zu einer siedenden Lösung von 120 mg (0.29 mmol) 4,5-Diaza-2-(trimethylsilyl)-fluoren-9-(2-biphenyl)-ol in 9.00 mL Eisessig wurden vier Tropfen konzentrierte Schwefelsäure als Katalysator hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von kaltem Wasser beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit 6 N Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäure-ethylester = 2/1). Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieb das Produkt als hellbrauner Feststoff.

Ausbeute: 82 mg (0.21 mmol) entsprechen 71%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{26}H_{22}N_2Si$
Molekulargewicht:	390.55 g/mol
R _f -Wert:	0.17 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2/1)
Elementaranalyse:	$C_{26}H_{22}N_2Si \cdot \frac{3}{10} C_4H_8O_2$
Berechnet [%]:	C 78.56; H 5.61; N 7.02
Gemessen [%]:	C 78.19; H 5.94; N 6.96

¹H-NMR (400.1 MHz in CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

0.18 (s, 9H, H-14); 6.72 (d, 2H, ³J_{1',2'} = ³J_{8',7'} = 7.6 Hz, H-1'/H-8'); 7.06 (dd, 1H, ³J_{8,7} = 7.8 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.7 Hz, H-8); 7.09 (dd, 1H, ³J_{7,8} = 7.8 Hz, ³J_{7,6} = 4.6 Hz, H-7); 7.13 (dd, 2H, ³J_{2',1'} = ³J_{7',8'} = 7.6 Hz, ³J_{2',3'} = ³J_{7',6'} = 7.5 Hz, ⁴J_{2',4'} = ⁴J_{7',5'} = 1.0 Hz, H-2'/H-7'); 7.19 (d, 1H, ⁴J_{1,3} = 1.4 Hz, H-1); 7.41 (ddd, 2H, ³J_{3',2'} = ³J_{6',7'} = 7.5 Hz, ³J_{3',4'} = ³J_{6',5'} = 7.6 Hz, ⁴J_{3',1'} = ⁴J_{6',8'} = 0.9 Hz, H-3'/H-6'); 7.87 (d, 2H, ³J_{4',3'} = ³J_{5',6'} = 7.6 Hz, H-4'/H-5'); 8.72 (dd, 1H, ³J_{6,7} = 4.6 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.7 Hz, H-6); 8.82 (d, 1H, ⁴J_{3,1} = 1.4 Hz, H-3).

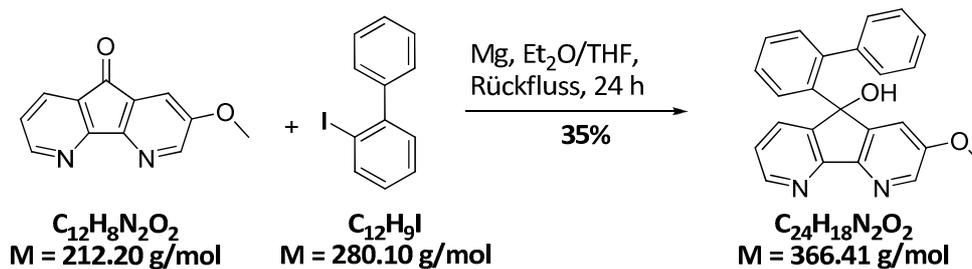
¹³C-NMR (100.6 MHz in CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

-1.06 (C-14); 61.9 (C-9/C-9'); 120.5 (C-4'/C-5'); 123.9 (C-7); 124.0 (C-1'/C-8'); 128.3 (C-2'/C-7'); 128.5 (C-3'/C-6'); 131.8 (C-8); 136.1 (C-2); 136.7 (C-1); 142.0 (C-11'/C-12'); 142.9 (C-10); 144.3 (C-13); 146.4 (C-10'/C-13'); 150.4 (C-6); 154.6 (C-3); 159.0 (C-12); 159.3 (C-11).

MS (ESI, 7 eV), m/z (%): 391.2 (37.5) [M + H]⁺; 413.1 (100) [M + Na]⁺; 803.3 (19) [2M + Na]⁺.

HR-ESI:	Berechnet (C ₂₆ H ₂₂ N ₂ Si + H) ⁺ :	391.1625
	Gefunden:	391.1626
	Berechnet (C ₂₆ H ₂₂ N ₂ Si + Na) ⁺ :	413.1444
	Gefunden:	413.1424

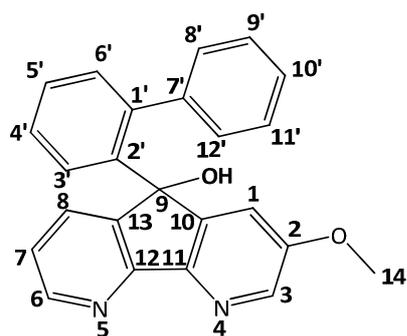
8.6.5 4,5-Diaza-2-methoxyfluoren-9-(2-biphenyl)-ol 103



Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgas. Es wurden zwei Apparaturen bestehend aus Mehrhalskolben, Tropftrichter und Rückflusskühler benötigt. In einem Mehrhalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 34.0 mg (1.41 mmol) Magnesiumspäne mit 1.50 mL absolutem Diethylether überschichtet. Dazu wurde eine Lösung von 396 mg (1.41 mmol) 2-Iodbiphenyl in 4.50 mL absolutem Diethylether getropft, so dass die Reaktionsmischung gelinde siedete. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Grignardlösung wurde anschließend in einen Tropftrichter überführt und dann zu einer siedenden Lösung von 150 mg (0.71 mmol) 4,5-Diaza-2-methoxyfluoren-9-on in 12.0 mL getrocknetem Tetrahydrofuran getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Filtration und Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem erhaltenen Niederschlag wurde etwas Cyclohexan hinzugefügt und die Lösung über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der entstandene hellbraune Niederschlag wurde abfiltriert, mit Cyclohexan gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Da das Produkt noch mit 4,5-Diaza-2-methoxyfluoren-9-on verunreinigt war, wurde es anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Cyclohexan/Essigsäure-ethylester = 1/1 → Essigsäure-ethylester). Nach Entfernen des Lösungsmittels verblieb das Produkt als hellbrauner Feststoff.

Ausbeute: 91 mg (0.25 mmol) entsprechen 35%.

Analytik:



Summenformel: $C_{24}H_{18}N_2O_2$
 Molekulargewicht: 366.41 g/mol
 R_f-Wert: 0.23 (Essigsäureethylester)

¹H-NMR (400.1 MHz in CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

3.77 (s, 3H, H-14); 5.83 (d, 2H, ³J_{8',9'} = 7.2 Hz, H-8'); 5.90 (d, 1H, ³J_{12',11'} = 7.2 Hz, H-12'); 6.57 (m, 2H, H-9' und H-11'); 6.80 (ddd, 1H, ³J_{10',11'} = ³J_{10',9'} = 7.2 Hz, ⁴J_{10',8'} = ⁴J_{10',12'} = 1.2 Hz, H-10'); 6.86 (dd, 1H, ³J_{7,6} = 4.9 Hz, ³J_{7,8} = 7.6 Hz, H-7); 6.88 (dd, 1H, ³J_{6',5'} = 7.6 Hz, ⁴J_{6',4'} = 1.5 Hz, H-6'); 6.96 (d, 1H, ⁴J_{1,3} = 2.7 Hz, H-1); 7.31 (ddd, 1H, ³J_{5',6'} = 7.6 Hz, ³J_{5',4'} = 7.4 Hz, ⁴J_{5',3'} = 1.3 Hz, H-5'); 7.41 (dd, 1H, ³J_{8,7} = 7.6 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.4 Hz, H-8); 7.54 (ddd, 1H, ³J_{4',3'} = 8.0 Hz, ³J_{4',5'} = 7.4 Hz, ⁴J_{4',6'} = 1.5 Hz, H-4'); 7.74 (d, 1H, ⁴J_{3,1} = 2.7 Hz, H-3); 8.06 (dd, 1H, ³J_{6,7} = 4.9 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.4 Hz, H-6); 8.53 (dd, 1H, ³J_{3',4'} = 8.0 Hz, ⁴J_{3',5'} = 1.3 Hz, H-3').

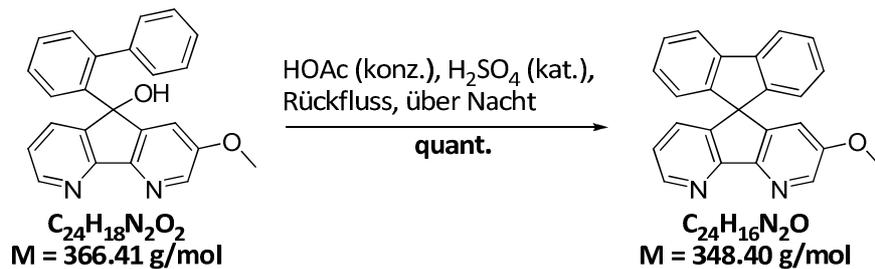
¹³C-NMR (100.6 MHz in CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

55.9 (C-14); 78.0 (C-9); 116.6 (C-1); 122.2 (C-7); 126.4 und 126.5 (C-9' und C-11'); 126.5(2) (C-10'); 127.1 (C-3'); 127.5 (C-5'); 127.6 (C-4'); 128.7 (C-8' und C-12'); 131.3 (C-6'); 132.2 (C-8); 138.1 (C-2'); 138.4 (C-3); 139.8 (C-7'); 140.5 (C-1'); 145.8 (C-13); 147.4 (C-11); 149.4 (C-10); 149.5 (C-6); 156.4 (C-2); 156.9 (C-12).

MS (ESI, 4 eV), m/z (%): 367.2 (100) [M + H]⁺; 389.1 (25) [M + Na]⁺;
 733.3 (3) [2M + H]⁺; 755.3 (12.5) [2M + Na]⁺.

HR-ESI: Berechnet (C₂₄H₁₈N₂O₂ + Na)⁺: 389.1260
 Gefunden: 389.1266

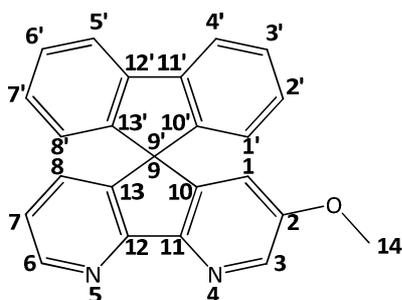
8.6.6 4,5-Diaza-2-methoxy-9,9'-spirobifluoren 105



Zu einer siedenden Lösung von 40.0 mg (0.11 mmol) 4,5-Diaza-2-methoxyfluoren-9-(2-biphenyl)-ol in 10.0 mL Eisessig wurden vier Tropfen konzentrierte Schwefelsäure als Katalysator hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von kaltem Wasser beendet, mit 6 N Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/ Essigsäureethylester = 1/1 → Essigsäureethylester). Das Produkt ist ein hellgelber Feststoff.

Ausbeute: 38.0 mg (0.11 mmol) entsprechen einer quantitativen Ausbeute.

Analytik:



Summenformel:	$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$
Molekulargewicht:	348.40 g/mol
R_f -Wert:	0.52 (Essigsäureethylester)
Elementaranalyse:	$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$
Berechnet [%]:	C 80.65; H 4.79; N 7.84
Gemessen [%]:	C 80.98; H 5.31; N 7.50

¹H-NMR (400.1 MHz in CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

3.68 (s, 3H, H-14); 6.56 (d, 1H, ⁴J_{1,3} = 2.7 Hz, H-1); 6.73 (d, 2H, ³J_{1',2'} = ³J_{8',7'} = 7.6 Hz, H-1'/H-8'); 6.99 – 7.03 (m, 2H, H-7 und H-8); 7.13 (ddd, 2H, ³J_{2',1'} = ³J_{7',8'} = 7.6 Hz, ³J_{2',3'} = ³J_{7',6'} = 7.5 Hz, ⁴J_{2',4'} = ⁴J_{7',5'} = 1.0 Hz, H-2'/H-7'); 7.39 (ddd, 2H, ³J_{3',2'} = ³J_{6',7'} = 7.5 Hz, ³J_{3',4'} = ³J_{6',5'} = 7.5 Hz, ⁴J_{3',1'} = ⁴J_{6',8'} = 1.0 Hz, H-3'/H-6'); 7.85 (d, 2H, ³J_{4',3'} = ³J_{5',6'} = 7.5 Hz, H-4'/H-5'); 8.42 (d, 1H, ⁴J_{3,1} = 2.7 Hz, H-3); 8.65 (dd, 1H, ³J_{6,7} = 4.2 Hz, ⁴J_{6,8} = 2.2 Hz, H-6).

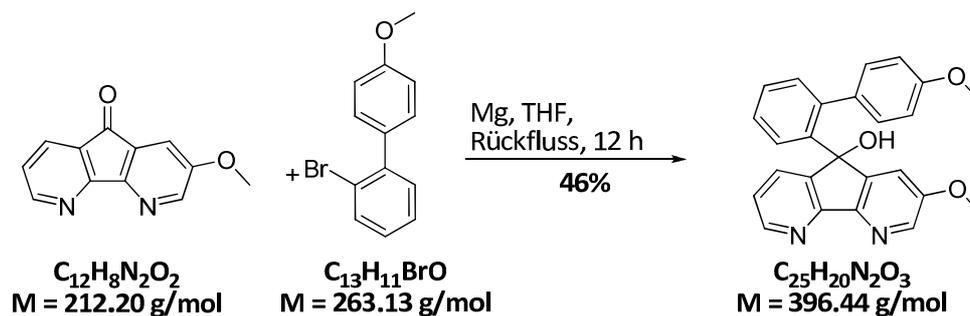
¹³C-NMR (100.6 MHz in CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

55.9 (C-14); 61.5 (C-9/C-9'); 115.8 (C-1); 120.4 (C-4'/C-5'); 122.6 (C-7); 124.0 (C-1'/C-8'); 128.3 (C-2'/C-7'); 128.5 (C-3'/C-6'); 131.5 (C-8); 139.1 (C-3); 141.9 (C-11'/C-12'); 143.2 (C-13); 145.0 (C-10); 146.5 (C-10'/C-13'); 150.1 (C-6); 151.6 (C-2); 156.6 (C-11); 158.9 (C-12).

MS (ESI, 4 eV), m/z (%): 349.1 (100) [M + H]⁺; 371.1 (53) [M + Na]⁺; 697.3 (6) [2M + H]⁺; 719.3 (82) [2M + Na]⁺; 1067.4 (12) [3M + Na]⁺.

HR-ESI: Berechnet (C₂₄H₁₆N₂O + Na)⁺: 371.1155
 Gefunden: 371.1148

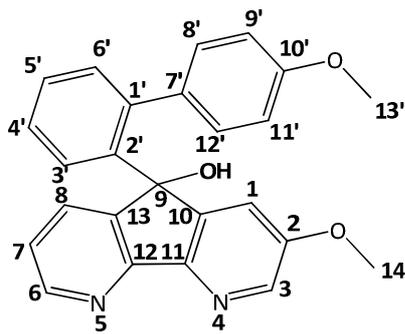
8.6.7 4,5-Diaza-2-methoxy-9-[2-biphenyl(4'-methoxy)]-fluoreno1 108



Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgas. Es wurden zwei Apparaturen bestehend aus Mehrhalskolben, Tropftrichter und Rückflusskühler benötigt. In einem Mehrhalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 34.0 mg (1.41 mmol) Magnesiumspäne und zwei Kristalle Iod mit 5.00 mL absolutem Tetrahydrofuran überschichtet. Die Mischung wurde 15 Minuten unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Dazu wurde eine Lösung von 372 mg (1.41 mmol) 2-Brom-4'-methoxybiphenyl in 5.00 mL absolutem Tetrahydrofuran getropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Grignardlösung wurde anschließend in einen Tropftrichter überführt und dann zu einer siedenden Lösung von 150 mg (0.71 mmol) 4,5-Diaza-2-methoxyfluoren-9-on in 15.0 mL getrocknetem Tetrahydrofuran getropft (Farbumschlag rot nach braun, Niederschlag nach einiger Zeit). Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für zwölf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Zu dem erhaltenen Rückstand wurde etwas Cyclohexan hinzugefügt und die Lösung über Nacht im Kühlschrank gelagert. Der entstandene hellbraune Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde bis zur Trockene eingengt und flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester). Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten, der selbst in Dimethylsulfoxid nur schlecht löslich ist.

Ausbeute: 130 mg (0.33 mmol) entsprechen 46%.

Analytik:



Summenformel: $C_{25}H_{20}N_2O_3$
 Molekulargewicht: 396.44 g/mol
 R_F-Wert: 0.14 (Essigsäureethylester)

¹H-NMR (400.1 MHz in DMSO-*d*₆, 298 K, δ in ppm):

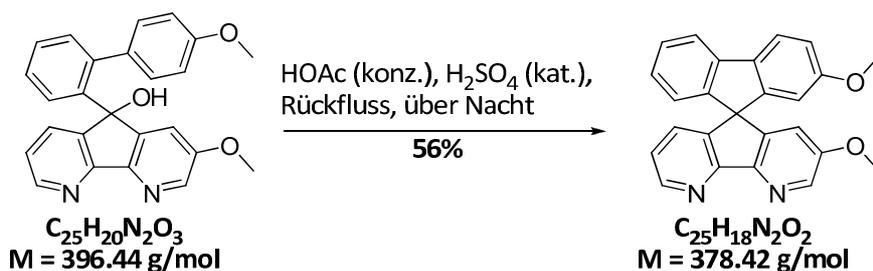
3.59 (s, 3H, H-13'); 3.81 (s, 3H, H-14); 5.83 (m, 2H, H-8' und H-12'); 6.41 (br. s, 2H, H-9' und H-11'); 6.82 (dd, 1H, ³J_{6',5'} = 7.5 Hz, ⁴J_{6',4'} = 1.3 Hz, H-6'); 7.02 (d, 1H, ⁴J_{1,3} = 2.8 Hz, H-1); 7.14 (dd, 1H, ³J_{7,6} = 4.9 Hz, ³J_{7,8} = 7.6 Hz, H-7); 7.32 (ddd, 1H, ³J_{5',6'} = 7.5 Hz, ³J_{5',4'} = 7.7 Hz, ⁴J_{5',3'} = 1.3 Hz, H-5'); 7.43 (dd, 1H, ³J_{8,7} = 7.6 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.5 Hz, H-8); 7.54 (ddd, 1H, ³J_{4',3'} = 8.0 Hz, ³J_{4',5'} = 7.7 Hz, ⁴J_{4',6'} = 1.5 Hz, H-4'); 8.12 (d, 1H, ⁴J_{3,1} = 2.8 Hz, H-3); 8.38 (dd, 1H, ³J_{6,7} = 4.9 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.5 Hz, H-6); 8.40 (dd, 1H, ³J_{3',4'} = 8.0 Hz, ⁴J_{3',5'} = 1.3 Hz, H-3').

Eine ¹³C-Zuordnung war aufgrund der geringen Löslichkeit nicht möglich.

MS (ESI, 5 eV), m/z (%): 397.2 (100) [M + H]⁺; 419.1 (33) [M + Na]⁺; 793.3 (10) [2M + H]⁺; 815.3 (23) [2M + Na]⁺.

HR-ESI: Berechnet (C₂₅H₂₀N₂O₃ + H)⁺: 397.1549
 Gefunden: 397.1547

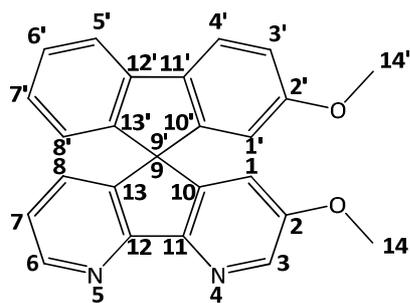
8.6.8 (rac)-4,5-Diaza-2,2'-dimethoxy-9,9'-spirobifluoren 109



Zu einer siedenden Lösung von 120 mg (0.30 mmol) 4,5-Diaza-2-methoxy-[2-biphenyl(4'-methoxy)]-9-fluorenol in 10.0 mL Eisessig wurden sechs Tropfen konzentrierte Schwefelsäure als Katalysator hinzugegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt (Farbumschlag von gelb nach rot). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von kaltem Wasser beendet. Nach Alkalisieren mit 6 N Natronlauge wurde mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. (Eluent: Essigsäureethylester). Bei dem Produkt handelt es sich um einen hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 63 mg (0.17 mmol) entsprechen 56%.

Analytik:



Summenformel:	$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$
Molekulargewicht:	378.42 g/mol
R_f -Wert:	0.51 (Essigsäureethylester)
Elementaranalyse:	$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{7}{20} \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$
Berechnet [%]:	C 77.48; H 5.12; N 7.85
Gemessen [%]:	C 77.13; H 4.87; N 6.89

¹H-NMR (400.1 MHz in CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

3.62 (s, 3H, H-14'); 3.71 (s, 3H, H-14); 6.25 (d, 1H, ⁴J_{1',3'} = 2.3 Hz, H-1'); 6.59 (d, 1H, ⁴J_{1,3} = 2.6 Hz, H-1); 6.69 (d, 1H, ³J_{8',7'} = 7.6 Hz, H-8'); 6.95 (dd, 1H, ³J_{3',4'} = 8.4 Hz, ⁴J_{3',1'} = 2.3 Hz, H-3'); 7.01 – 7.07 (m, 3H, H-7, H-7', H-8); 7.36 (ddd, 1H, ³J_{6',5'} = 7.5 Hz, ³J_{6',7'} = 7.5 Hz, ⁴J_{6',8'} = 0.9 Hz, H-6'); 7.75 (m, 2H, H-4' und H-5'); 8.43 (d, 1H, ⁴J_{3,1} = 2.6 Hz, H-3); 8.66 (dd, 1H, ³J_{6,7} = 4.5 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.8 Hz, H-6).

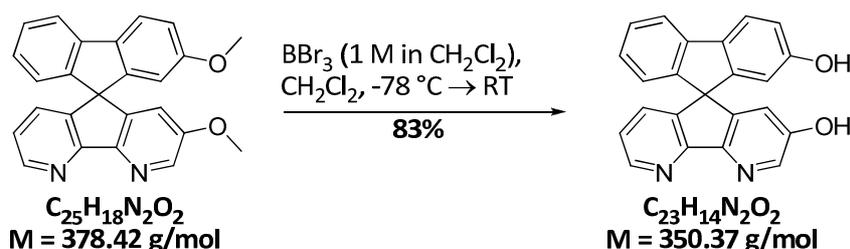
¹³C-NMR (100.6 MHz in CDCl₃, 298 K, δ in ppm):

55.6 (C-14'); 55.9 (C-14); 61.5 (C-9/C-9'); 108.9 (C-1'); 115.1 (C-3'); 115.9 (C-1); 119.6 (C-5'); 121.3 (C-4'); 122.6 (C-7); 123.9 (C-8'); 127.1 (C-7'); 128.5 (C-6'); 131.7 (C-8); 134.7 (C-11'); 139.2 (C-3); 142.0 (C-12'); 143.4 (C-13); 145.2 (C-10); 146.1 (C-13'); 148.3 (C-10'); 150.1 (C-6); 151.6 (C-11); 156.7 (C-2); 158.9 (C-12); 160.3 (C-2').

MS (ESI, 4 eV), m/z (%): 379.1 (75) [M + H]⁺; 401.1 (100) [M + Na]⁺; 757.3 (8) [2M + H]⁺; 779.3 (92) [2M + Na]⁺; 1157.4 (33) [3M + Na]⁺.

HR-ESI: Berechnet (C₂₅H₁₈N₂O₂ + Na)⁺: 401.1260
Gefunden: 401.1261

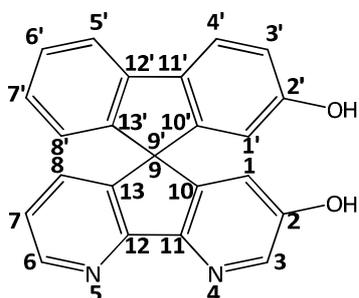
8.6.9 (rac)-4,5-Diaza-2,2'-dihydroxy-9,9'-spirobifluoren 110



Alle Reaktionsschritte erfolgten unter Argon-Schutzgasatmosphäre. In einem Schlenkkolben mit Septum wurden 50.0 mg (0.13 mmol) 4,5-Diaza-2,2'-dimethoxy-9,9'-spirobifluoren in 5.00 mL getrocknetem Dichlormethan gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurden 1.16 mL (1.16 mmol) einer 1 M Bortribromidlösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde nun durch die Zugabe einiger Milliliter 2 N Natronlauge abgebrochen. Nachdem das überschüssige Bortribromid hydrolysiert worden war, wurde mit 6 N Salzsäure pH 7

eingestellt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Essigsäureethylester → Aceton). Bei dem Produkt handelt es sich um einen hellgelben Feststoff. Bei Raumtemperatur sowie Luft- und Lichteinwirkung ist das Produkt nur bedingt stabil und zersetzt sich nach wenigen Tagen. Ausbeute: 38 mg (0.11 mmol) entsprechen 83%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{23}H_{14}N_2O_2$
Molekulargewicht:	350.37 g/mol
R_f -Wert:	0.10 (Essigsäureethylester), 0.70 (Aceton)

1H -NMR (500.1 MHz in Aceton- d_6 , 298 K, δ in ppm):

6.22 (d, 1H, $^4J_{1',3'} = 2.2$ Hz, H-1'); 6.61 (d, 1H, $^4J_{1,3} = 2.6$ Hz, H-1); 6.70 (dd, 1H, $^3J_{8',7'} = 7.5$ Hz, $^4J_{8',6'} = 0.7$ Hz, H-8'); 6.93 (dd, 1H, $^3J_{3',4'} = 8.3$ Hz, $^4J_{3',1'} = 2.2$ Hz, H-3'); 7.08 (dd, 1H, $^3J_{8,7} = 7.7$ Hz, $^4J_{8,6} = 1.6$ Hz, H-8); 7.09 (ddd, 1H, $^3J_{7',6'} = 7.5$ Hz, $^3J_{7',8'} = 7.5$ Hz, $^4J_{7',5'} = 1.0$ Hz, H-7'); 7.14 (dd, 1H, $^3J_{7,6} = 4.8$ Hz, $^3J_{7,8} = 7.7$ Hz, H-7); 7.38 (ddd, 1H, $^3J_{6',5'} = 7.7$ Hz, $^3J_{6',7'} = 7.5$ Hz, $^4J_{6',8'} = 0.7$ Hz, H-6'); 7.83 (d, 1H, $^3J_{4',3'} = 8.3$ Hz, H-4'); 7.86 (dd, 1H, $^3J_{5',6'} = 7.7$ Hz, $^4J_{5',7'} = 1.0$ Hz, H-5'); 8.26 (d, 1H, $^4J_{3,1} = 2.6$ Hz, H-3); 8.53 (dd, 1H, $^3J_{6,7} = 4.8$ Hz, $^4J_{6,8} = 1.6$ Hz, H-6).

^{13}C -NMR (125.8 MHz in Aceton- d_6 , 298 K, δ in ppm):

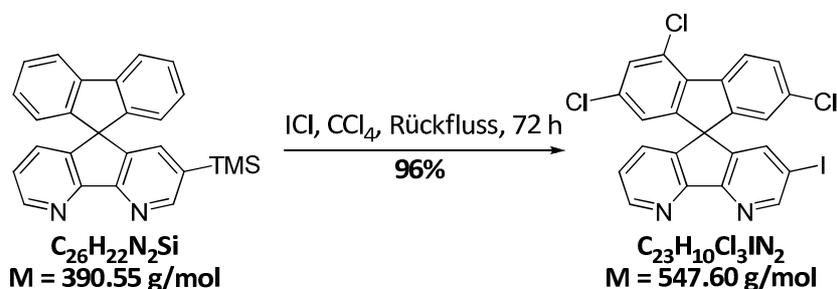
60.6 (C-9/C-9'); 111.3 (C-1'); 116.7 (C-3'); 118.3 (C-1); 120.2 (C-5'); 122.4 (C-4'); 123.3 (C-7); 124.3 (C-8'); 127.4 (C-7'); 129.2 (C-6'); 132.1 (C-8); 134.1 (C-11'); 139.8 (C-3); 143.2 (C-12'); 144.4 (C-13); 146.7 (C-10); 146.9 (C-13'); 149.4 (C-10'); 150.3 (C-6); 151.0 (C-11); 155.5 (C-2); 159.2 (C-2'); 159.8 (C-12).

MS (ESI, 8 eV), m/z (%): 351.2 (41) $[\text{M} + \text{H}]^+$; 373.1 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$; 723.3 (41) $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}$) $^+$: 373.0947

Gefunden: 373.0942

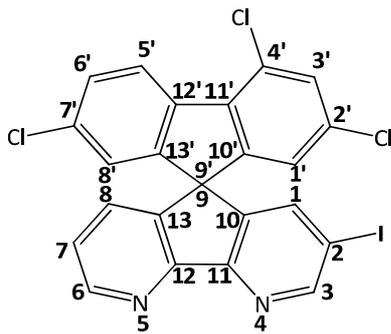
8.6.10 4,5-Diaza-2-iod-2',4'-7'-trichlor-9,9'-spirobifluoren 107



In einem Mehrhalskolben mit Rückflusskühler und Gaswaschflasche (Natriumthiosulfat) wurden 60.0 mg (0.15 mmol) 4,5-Diaza-2-(trimethylsilyl)-9,9'-spirobifluoren und 0.05 mL (0.15 g, 0.92 mmol) Iodmonochlorid in 5.00 mL Tetrachlormethan für 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit einer gesättigten Natriumthiosulfatlösung versetzt. Nach Alkalisieren wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2/1). Bei dem Produkt handelt es sich um einen hellgelben Feststoff.

Ausbeute: 79 mg (0.14 mmol) entsprechen 96%.

Analytik:



Summenformel:	$C_{23}H_{10}Cl_3IN_2$
Molekulargewicht:	547.60 g/mol
R _f -Wert:	0.45 (Cyclohexan/Essigsäureethylester = 2/1)
Elementaranalyse:	$C_{23}H_{10}Cl_3IN_2 \cdot 1 H_2O$
	Berechnet [%]: C 48.84; H 2.14; N 4.95
	Gemessen [%]: C 48.38; H 2.39; N 4.64
Spezifischer Drehwert:	$[\alpha]_D^{20}$: (-)-(S): $-15.0^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1}$ (c = 1.74 mg/mL, CHCl ₃) (+)-(R): $+14.9^\circ \text{ mL dm}^{-1} \text{ g}^{-1}$ (c = 1.85 mg/mL, CHCl ₃)

¹H-NMR (400.1 MHz in CD₂Cl₂, 298 K, δ in ppm):

6.65 (d, 1H, ⁴J_{1',3'} = 1.8 Hz, H-1'); 6.75 (d, 1H, ⁴J_{8',6'} = 2.0 Hz, H-8'); 7.16 (dd, 1H, ³J_{8,7} = 7.8 Hz, ⁴J_{8,6} = 1.5 Hz, H-8); 7.23 (dd, 1H, ³J_{7,8} = 7.8 Hz, ³J_{7,6'} = 4.8 Hz, H-7); 7.45 (d, 1H, ⁴J_{3',1'} = 1.8 Hz, H-3'); 7.47 (dd, 1H, ³J_{6',5'} = 7.5 Hz, ³J_{7',8'} = 8.4 Hz, ⁴J_{6',8'} = 2.0 Hz, H-6'); 7.48 (d, 1H, ⁴J_{1,3} = 1.9 Hz, H-1); 8.40 (d, 1H, ³J_{5',6'} = 8.4 Hz, H-5'); 8.76 (dd, 1H, ³J_{6,7} = 4.8 Hz, ⁴J_{6,8} = 1.5 Hz, H-6); 8.97 (d, 1H, ⁴J_{3,1} = 1.9 Hz, H-3).

¹³C-NMR (125.8 MHz in CD₂Cl₂, 298 K, δ in ppm):

60.1 (C-9/C-9'); 93.1 (C-2) 122.6 (C-1'); 123.9 (C-8'); 124.1 (C-7); 124.8 (C-5'); 128.8 (C-6'); 129.2 (C-4'); 129.8 (C-3'); 131.5 (C-8); 133.8 (C-2'); 134.4 (C-7'); 136.1 (C-11'); 137.9 (C-12'); 139.8 (C-1); 141.4 (C-13); 143.5 (C-10); 146.9 (C-13'); 148.6 (C-10'); 150.9 (C-6); 156.6 (C-3); 157.5 (C-11); 157.8 (C-12).

MS (ESI), m/z (%): 546.9 (100) $[M + H]^+$; 568.9 (60) $[M + Na]^+$; 1116.8 (10) $[2M + Na]^+$.

HR-ESI: Berechnet ($C_{23}H_{10}Cl_2IN_2 + Na$)⁺: 568.8852
 Gefunden: 568.8866
 Berechnet ($C_{23}H_{10}Cl_3IN_2 + H$)⁺: 546.9027
 Gefunden: 546.9017

Daten der HPLC-Trennungen an (*S,S*)-*Whelk-O1*:

Analytisch:

Tabelle 9: Daten der analytischen Trennung von (*rac*)-4,5-Diaza-2-iod-2',4',7'-trichlor-9,9'-spirobifluoren. Retentionszeiten nach drei Recycling-Zyklen.

Eluent	Lösungsmittel	$f / mL\ min^{-1}$	Retentionszeit / min	
			t_{R1}	t_{R2}
<i>n</i> -Hexan / CH ₂ Cl ₂ / EtOH 70/15/15	<i>n</i> -Hexan / CH ₂ Cl ₂ 1/1	1.0	37.7	39.2

Semipräparativ:

Tabelle 10: Daten der semipräparativen Trennung von (*rac*)-4,5-Diaza-2-iod-2',4',7'-trichlor-9,9'-spirobifluoren. Es wurden zwei hintereinander geschaltete semipräparative Säulen verwendet.

Eluent	Lösungsmittel	$f / mL\ min^{-1}$	Retentionszeit / min		$ee / \%$	
			t_{R1}	t_{R2}	<i>E1</i>	<i>E2</i>
<i>n</i> -Hexan / CH ₂ Cl ₂ / EtOH 70/15/15	<i>n</i> -Hexan / CH ₂ Cl ₂ 1/1	4.0	33.7	35.1	99.9	99.9

8.7 Daten zu den HPLC-Trennungen

8.7.1 Racematspaltung von (*rac*)-2,5,5',7,7',8b-Hexamethyl-3a,8b-dihydro-2'H-spiro[benzo[b]cyclopenta[d]furan-3,3'-benzofuran]-2'-on an (*S,S*)-*Whelk-O1*

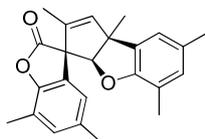

41

Tabelle 11: Daten der analytischen Trennung des Spiropentazyklus' 41.

	Eluent	Lösungsmittel	$f / \text{mL min}^{-1}$	Retentionszeit / min	
				t_{R1}	t_{R2}
41	<i>n</i> -Heptan / CH ₂ Cl ₂ 90/10	<i>n</i> -Heptan / CH ₂ Cl ₂ 85/15	1.0	6.7	7.2

Tabelle 12: Daten der semipräparativen und präparativen Trennung des Spiropentazyklus' 41.

	Eluent	Lösungsmittel	$f / \text{mL min}^{-1}$	Retentionszeit / min		<i>ee</i> / %	
				t_{R1}	t_{R2}	<i>E1</i>	<i>E2</i>
41	<i>n</i> -Heptan / CH ₂ Cl ₂ 95/5	<i>n</i> -Heptan / CH ₂ Cl ₂ 85/15	3.5	14.8	16.0	98.0	97.6
41	<i>n</i> -Heptan / CH ₂ Cl ₂ 93/7	<i>n</i> -Heptan / CH ₂ Cl ₂ 90/10	17.0	22.1	23.6	99.9	97.4

8.7.2 Racematspaltung der Tribenzotriquinacene an CHIRALPAK®IB

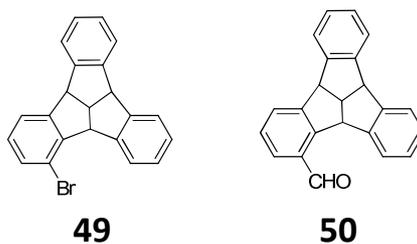


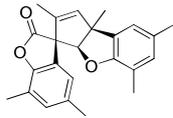
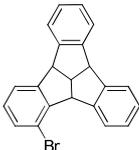
Tabelle 13: Daten der analytischen Trennungen der Tribenzotriquinacene 49 und 50.

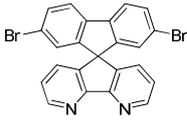
	Eluent	Lösungsmittel	$f / \text{mL min}^{-1}$	Retentionszeit / min	
				t_{R1}	t_{R2}
49	<i>n</i> -Hexan / <i>i</i> PrOH 95/5	CHCl ₃	0.5	12.3	15.2
50	<i>n</i> -Hexan / <i>i</i> PrOH 95/5	CHCl ₃	1.0	9.9	14.9

Tabelle 14: Daten der semipräparativen Trennungen der Tribenzotriquinacene 49 und 50.

	Eluent	Lösungsmittel	$f / \text{mL min}^{-1}$	Retentionszeit / min		<i>ee</i> / %	
				t_{R1}	t_{R2}	<i>E1</i>	<i>E2</i>
49	<i>n</i> -Hexan / PrOH 90/10	Eluent / CHCl ₃ 2/3	3.0	10.0	12.5	97.4	99.9
50	<i>n</i> -Hexan / PrOH 90/10	Eluent / CHCl ₃ 1/1	3.0	16.5	24.7	99.2	99.4

8.8 Kristallographische Daten

Parameter	 (rac)-41	 (+)-(S)-49
Gerät	Nonius Kappa CCD	Nonius Kappa CCD
Empirische Formel	C ₂₄ H ₂₄ O ₃	C ₂₂ H ₁₅ Br
M / g mol ⁻¹	360.43	359.25
T / K	123(2)	123(2)
Wellenlänge / Å	0.71073	0.71073
Kristallsystem	Monoklin	Orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ /c	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Kristallabmessungen / mm	0.36 x 0.28 x 0.24	0.18 x 0.04 x 0.03
Einheitszelle	a = 7.5461(2) Å b = 18.0569(6) Å c = 14.2952(4) Å α = 90° β = 101.0770(16)° γ = 90°	a = 4.5750(3) Å b = 18.0440(10) Å c = 18.4670(13) Å α = 90° β = 90° γ = 90°
V / Å ³	1911.56(10)	1524.47(17)
Z	4	4
Berechnete Dichte / mg mm ⁻³	1.252	1.565
Absorptionskoeffizient / mm ⁻¹	0.081	2.693
F(000)	768	728
θ-Bereich der Datenaufnahme / °	2.68 – 28.00	2.51 – 27.86
Limitierende Indizes	-9 ≤ h ≤ 9 -23 ≤ k ≤ 23 -18 ≤ l ≤ 18	-6 ≤ h ≤ 5 -23 ≤ k ≤ 22 -24 ≤ l ≤ 24
Beobachtete Reflexe	33246	10742
Unabhängige Reflexe (R _{int})	4592 (0.0731)	3467 (0.0774)
Vollständigkeit bis θ = 28°	99.8%	99.2%
Absorptionskorrektur	Semi-empirisch	Semi-empirisch
Max. und min. Transmission	0.9808 und 0.9713	0.9236 und 0.6428
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²	Full-matrix least-squares on F ²
Data / Restraints / Parameters	4592 / 0 / 250	3467 / 0 / 208
GoF on F ²	0.967	0.899
Finale R-Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0489, wR2 = 0.1197	R1 = 0.0428, wR2 = 0.0887
R-Indizes (Gesamtdaten)	R1 = 0.0896, wR2 = 0.1355	R1 = 0.0849, wR2 = 0.0990
Max. Diff. Peak und Hole / e Å ⁻³	0.236 und -0.284	0.465 und -1.044
Absoluter Strukturparameter	-	-0.020(16)

Parameter	 <p style="text-align: center;">88</p>
Gerät	Nonius Kappa CCD
Empirische Formel	$C_{23}H_{12}Br_2N_2$
M / g mol ⁻¹	476.17
T / K	123(2)
Wellenlänge / Å	0.71073
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	C2/c
Kristallabmessungen / mm	0.30 x 0.20 x 0.20
Einheitszelle	a = 18.5334(5) Å
	b = 9.9804(4) Å
	c = 30.1597(8) Å
	α = 90°
	β = 96.905(2)°
	γ = 90°
V / Å ³	5538.2(3)
Z	12
Berechnete Dichte / mg mm ⁻³	1.713
Absorptionskoeffizient / mm ⁻¹	4.401
F(000)	2808
θ-Bereich der Datenaufnahme / °	2.76 – 25.25
Limitierende Indizes	-21 ≤ h ≤ 22
	-11 ≤ k ≤ 11
	-36 ≤ l ≤ 32
Beobachtete Reflexe	9844
Unabhängige Reflexe (R _{int})	4786 (0.0454)
Vollständigkeit bis θ = 28°	95.6%
Absorptionskorrektur	Semi-empirisch
Max. und min. Transmission	0.4731 und 0.3519
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F ²
Data / Restraints / Parameters	4786 / 0 / 366
GoF on F ²	0.936
Finale R-Indizes [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0342, wR2 = 0.0741
R-Indizes (Gesamtdaten)	R1 = 0.0561, wR2 = 0.0794
Max. Diff. Peak und Hole / e Å ⁻³	0.547 und -0.579
Absoluter Strukturparameter	-

9. Literaturverzeichnis

- [1] K. Reif, *Sensoren im Kraftfahrzeug (Bosch Fachinformation Automobil) - 2. Aufl.*, Vieweg+Teubner Verlag | Springer Fachmedien, Wiesbaden, **2012**.
- [2] a) E. Hering, G. Schönfelder, *Sensoren in Wissenschaft und Technik. Funktionsweise und Einsatzgebiete*, Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, **2012**; b) K. Berns, N. Schürmann, M. Trapp, *Eingebettete Systeme - Systemgrundlagen und Entwicklung eingebetteter Software*, Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, **2010**; c) T. Heimbold, *Einführung in die Automatisierungstechnik: Automatisierungssysteme, Komponenten, Projektierung und Planung*, Carl Hanser Verlag, München, **2015**; d) B. Heimann, W. Gerth, K. Popp, *Mechatronik: Komponenten - Methoden - Beispiele*, Fachbuchverlag Leipzig im Carl Hauser Verlag, München, Wien, **2007**.
- [3] <http://www.ama-sensorik.de/branchenverzeichnis/1-industrie-produkte/>, AMA Verband für Sensorik und Messtechnik e.V., Stand: 24.08.2015.
- [4] A. Hulanicki, S. Glab, F. Ingman, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 1247-1250.
- [5] P. Gründler, *Chemical Sensors - An Introduction for Scientists and Engineers*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, **2007**.
- [6] E. A. Moschou, N. A. Chaniotakis, *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 1835-1842/2014/06/19.
- [7] N. Strömberg, E. Mattsson, A. Hakonen, *Anal. Chim. Acta* **2009**, *636*, 89-94.
- [8] C. D. Geddes, *Meas. Sci. Technol.* **2001**, *12*, R53-R88.
- [9] a) R. Schumacher, *ChiuZ* **1999**, *33*, 268-278; b) A. Janshoff, H.-J. Galla, C. Steinem, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4164-4195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4004-4032; c) Y. S. Fung, Y. Y. Wong, *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 5302-5309; d) M. Schlupp, T. Weil, A. J. Berresheim, U. M. Wiesler, J. Bargon, K. Müllen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4124-4129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4011-4015; e) K. A. Marx, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1099-1120; f) G. Kleefisch, C. Kreutz, J. Bargon, G. Silva, C. A. Schalley, *Sensors* **2004**, *4*, 136-146; g) J. W. Loergen, C. Kreutz, J. Bargon, P. Krattiger, H. Wennemers, *Sens. Actuators, B* **2005**, *107*, 366-371; h) T. Haas, P. S. Lammers, B. Diekmann, G. Horner, P. Boeker, *Sens. Actuators, B* **2008**, *132*, 545-550; i) D. Lubczyk, C. Siering, J. Lörger, Z. B. Shifrina, K. Müllen, S. R. Waldvogel, *Sens. Actuators, B* **2010**, *143*, 561-566; j) L. Baldini, M. Melegari, V. Bagnacani, A. Casnati, E. Dalcanale, F. Sansone, R. Ungaro, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3720-3732; k) M. Brutschy, D. Lubczyk, K. Müllen, S. R. Waldvogel, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 10526-10530; l) H. Xu, J. Zheng, *Sens. Transducers J.* **2014**, *163*, 235-239.
- [10] W. Kleber, H.-J. Bartsch, J. Bohm, D. Klimm, *Einführung in die Kristallographie*, Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH, München, **2010**.
- [11] U. Müller, *Anorganische Strukturchemie, 6. Auflage*, Vieweg+Teubner, Wiesbaden, **2008**.
- [12] <http://www.auris-gmbh.de/cms/website.php?id=/en/index/glossar/oszi-knowhow.htm>, auris-GmbH, Stand: 24.08.2015.
- [13] a) R. Meyer, J. Köhler, A. Homburg, *Explosives - 6th Completely Revised Edition*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; b) H. Schubert, A. Kuznetsov, *Detection of Liquid Explosives and Flammable Agents in Connection with Terrorism*, Springer, Dordrecht, **2008**.

- [14] a) J. S. Caygill, F. Davis, S. P. J. Higson, *Talanta* **2012**, *88*, 14-29; b) Y. Salinas, R. Martinez-Manez, M. D. Marcos, F. Sancenon, A. M. Costero, M. Parra, S. Gil, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1261-1296.
- [15] K. G. Furton, L. J. Myers, *Talanta* **2001**, *54*, 487-500.
- [16] J. C. Oxley, J. L. Smith, K. Shinde, J. Moran, *Propellants, Explosives, Pyrotechnics* **2005**, *30*, 127-130.
- [17] Z. B. Shifrina, M. S. Rajadurai, N. V. Firsova, L. M. Bronstein, X. Huang, A. L. Rusanov, K. Müllen, *Macromol.* **2005**, *38*, 9920-99322014/07/31.
- [18] P. A. Gale, J. W. Steed, *Supramolecular Chemistry - From Molecules to Nanomaterials - Band 1*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2012**.
- [19] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry - 2. Aufl.*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2009**.
- [20] P. A. Gale, J. W. Steed, *Supramolecular Chemistry - From Molecules to Nanomaterials - Band 2*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2012**.
- [21] L. Pirondini, E. Dalcanale, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 695-706.
- [22] J. W. Grate, S. J. Patrash, M. H. Abraham, C. M. Du, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 913-917.
- [23] H.-J. Schneider, *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 6694-6717.
- [24] M. Rapp, F. Bender, K. H. Lubert, A. Voigt, J. Bargon, L. Wächter, G. Klesper, H. Klesper, G. Fußhöller, DE10344135 A1, **2005**.
- [25] R. G. Clarkson, M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2881-2891.
- [26] a) V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 893-904; b) V. Prelog, D. Bedekovic, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2285-2302; c) V. Prelog, S. Mutak, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2274-2278; d) M. Dobler, M. Dumić, M. Egli, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 793-794; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 792-794; e) M. Egli, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 626-631; f) V. Prelog, M. Kovacevic, M. Egli, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1173-1178; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1147-1152; g) V. Alcazar Montero, L. Tomlinson, K. N. Houk, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5309-5312; h) V. Alcazar, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1503-1505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1521-1523; i) V. Alcazar, J. R. Moran, F. Diederich, *Isr. J. Chem.* **1992**, *32*, 69-77; j) J. Cuntze, L. Owens, V. Alcazar, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 367-390; k) B. Winter Werner, F. Diederich, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1338-1360; l) J. Cuntze, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 897-911; m) G. Das, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3675-3678; n) P. Lustenberger, E. Martinborough, T. M. Denti, F. Diederich, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 747-762; o) D. K. Smith, F. Diederich, *Chem. Commun.* **1998**, 2501-2502; p) D. K. Smith, A. Zingg, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1225-1241; q) F. Diederich, B. Felber, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 4778-4781.
- [27] a) C. Poriel, Y. Ferrand, P. le Maux, J. Rault-Berthelot, G. Simonneaux, *Chem. Commun.* **2003**, 1104-1105; b) C. Poriel, Y. Ferrand, P. Le Maux, J. Rault-Berthelot, G. Simonneaux, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1759-1761; c) J.-H. Xie, Q.-L. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581-593.
- [28] a) A. M. W. Cargill Thompson, J. Hock, J. A. McCleverty, M. D. Ward, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *256*, 331-334; b) K.-T. Wong, Y.-L. Liao, Y.-C. Peng, C.-C. Wang, S.-Y. Lin, C.-H. Yang, S.-M. Tseng, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *Cryst. Growth Des.* **2004**, *5*, 667-671; c) R. E. Douthwaite, N. Guillaume, A. C. Whitwood, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 711-716; d) C. S. Collins, D. Sun, W. Liu, J.-L. Zuo, H.-C. Zhou, *J. Mol. Struct.* **2008**, *890*, 163-169; e) T. Piehler, A. Lützen, *Z. Naturforsch., B* **2010**, *65*, 329-336; f) H.-F. Chen, K.-T.

- Wong, Y.-H. Liu, Y. Wang, Y.-M. Cheng, M.-W. Chung, P.-T. Chou, H.-C. Su, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 768-774; g) F. Moreau, N. Audebrand, C. Poriel, V. Moizan-Basle, J. Ouvry, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 18715-18722; h) R. Hovorka, G. Meyer-Eppler, T. Piehler, S. Hytteballe, M. Engeser, F. Topić, K. Rissanen, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13253-13258; i) R. Hovorka, S. Hytteballe, T. Piehler, G. Meyer-Eppler, F. Topić, K. Rissanen, M. Engeser, A. Lützen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 432-441.
- [29] a) D. S. Reddy, C.-F. Shu, F.-I. Wu, *J. Polym. Sci., A* **2001**, *40*, 262-268; b) C.-H. Chou, D. S. Reddy, C.-F. Shu, *J. Polym. Sci., A* **2002**, *40*, 3615-3621; c) S.-C. Wu, C.-F. Shu, *J. Polym. Sci., A* **2003**, *41*, 1160-1166; d) C.-H. Chen, C.-F. Shu, *J. Polym. Sci., A* **2004**, *42*, 3314-3322; e) R. Seto, T. Sato, T. Kojima, K. Hosokawa, Y. Koyama, G.-I. Konishi, T. Takata, *J. Polym. Sci., A* **2010**, *48*, 3658-3667; f) X. Guan, C. Zhao, X. Liu, H. Zhang, *J. Chromatogr. A* **2013**, *1302*, 28-33; g) X. Ma, O. Salinas, E. Litwiller, I. Pinnau, *Macromol.* **2013**, *46*, 9618-9624; h) R. Seto, Y. Koyama, K. Xu, S. Kawachi, T. Takata, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5486-5488.
- [30] a) N. Johansson, D. A. dos Santos, S. Guo, J. Cornil, M. Fahlman, J. Salbeck, H. Schenk, H. Arwin, J. L. Bredas, W. R. Salaneck, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 2542-2549; b) N. Johansson, J. Salbeck, J. Bauer, F. Weissörtel, P. Bröms, A. Andersson, W. R. Salaneck, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 1136-1141; c) R. E. Martin, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1440-1469; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1350-1377; d) F. Steuber, J. Staudigel, M. Stossel, J. Simmerer, A. Winnacker, H. Spreitzer, F. Weissörtel, J. Salbeck, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 130-133; e) W.-L. Yu, J. Pei, W. Huang, A. J. Heeger, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 828-831; f) Y.-H. Kim, D.-C. Shin, S.-H. Kim, C.-H. Ko, H.-S. Yu, Y.-S. Chae, S.-K. Kwon, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 1690-1693; g) S. Setayesh, A. C. Grimsdale, T. Weil, V. Enkelmann, K. Müllen, F. Meghdadi, E. J. W. List, G. Leising, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 946-953; h) H. Lee, J. Oh, H. Y. Chu, J.-I. Lee, S. H. Kim, Y. S. Yang, G. H. Kim, L.-M. Do, T. Zyung, J. Lee, Y. Park, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2773-2779; i) C. D. Müller, A. Falcou, N. Reckefuss, M. Rojahn, V. Wiederhirm, P. Rudati, H. Frohne, O. Nuyken, H. Becker, K. Meerholz, *Nature* **2003**, *421*, 829-833; j) C.-C. Wu, Y.-T. Lin, K.-T. Wong, R.-T. Chen, Y.-Y. Chien, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 61-65; k) K.-T. Wong, S.-Y. Ku, Y.-M. Cheng, X.-Y. Lin, Y.-Y. Hung, S.-C. Pu, P.-T. Chou, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *J. Org. Chem.* **2005**, *71*, 456-465; l) T. P. I. Saragi, T. Spehr, A. Siebert, T. Fuhrmann-Lieker, J. Salbeck, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1011-1065; m) L.-H. Xie, R. Zhu, Y. Qian, R.-R. Liu, S.-F. Chen, J. Lin, W. Huang, *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 272-276; n) B. Ventura, A. Barbieri, A. Degli Esposti, J. B. Seneclauze, R. Ziessel, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2832-2840; o) M. P. Gullo, J. B. Seneclauze, B. Ventura, A. Barbieri, R. Ziessel, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 16818-16828; p) B. Chen, Y. Jiang, L. Chen, H. Nie, B. He, P. Lu, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, H. S. Kwok, A. Qin, Z. Zhao, B. Z. Tang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1931-1939.
- [31] a) U. Bach, D. Lupo, P. Comte, J. E. Moser, F. Weissörtel, J. Salbeck, H. Spreitzer, M. Grätzel, *Nature* **1998**, *395*, 583-585; b) H. Spreitzer, W. Kreuder, H. Becker, U. Neumann, DE19738860A1, **1999**; c) H. J. Snaith, A. J. Moule, C. Klein, K. Meerholz, R. H. Friend, M. Grätzel, *Nano Lett.* **2007**, *7*, 3372-3376; d) J. Burschka, A. Dualeh, F. Kessler, E. Baranoff, N.-L. Cevy-Ha, C. Yi, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18042-18045; e) N. Cai, S.-J. Moon, C.-H. Le, T. Moehl, R. Humphry-Baker, P. Wang, S. M. Zakeeruddin, M. Grätzel, *Nano Lett.* **2011**, *11*, 1452-1456; f) X. Jiang, K. M. Karlsson, E. Gabrielsson, E. M. J. Johansson, M. Quintana, M. Karlsson, L. Sun, G. Boschloo, A. Hagfeldt, *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 2944-2952; g)

- J. Dewalque, P. Colson, G. K. V. V. Thalluri, F. Mathis, G. Chene, R. Cloots, C. Henrist, *Org. Electron.* **2014**, *15*, 9-15; h) L. K. Ono, P. Schulz, J. J. Endres, G. O. Nikiforov, Y. Kato, A. Kahn, Y. Qi, *J. Phys. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1374-1379.
- [32] a) R. Hoffmann, A. Imamura, G. D. Zeiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5215-5220; b) H. E. Simmons, T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5208-5215; c) A. Schweig, U. Weidner, D. Hellwinkel, W. Krapp, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 360-361; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 310-311; d) H. Dürr, R. Gleiter, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 591-601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 559-569.
- [33] F. Toda, K. Tanaka, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3607-3609.
- [34] F. Thiemann, T. Piehler, D. Haase, W. Saak, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1991-2001.
- [35] I. Felner, K. Schenker, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 754-763.
- [36] Y. Okamoto, T. Ikai, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2593-2608.
- [37] a) U. Kiehne, T. Bruhn, G. Schnakenburg, R. Fröhlich, G. Bringmann, A. Lützen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4246-4255; b) C. Benkhäuser-Schunk, B. Wezislá, K. Urbahn, U. Kiehne, J. Daniels, G. Schnakenburg, F. Neese, A. Lützen, *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 396-403.
- [38] G. Meyer-Eppler, E. Vogelsang, C. Benkhäuser, A. Schneider, G. Schnakenburg, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4523-4532.
- [39] a) G. J. Eppert, *Flüssigchromatographie. HPLC - Theorie und Praxis*, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig/Wiesbaden, **1997**; b) G. Schwedt, C. Vogt, *Analytische Trennmethoden*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2010**.
- [40] G. Eppert, *Chem. Tech.* **1985**, *37*, 294-298.
- [41] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347-362.
- [42] S. Lindsay, *Einführung in die HPLC*, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig/Wiesbaden, **1996**.
- [43] J. J. van Deemter, F. J. Zuiderweg, A. Klinkenberg, *Chem. Eng. Sci.* **1956**, *5*, 271-289.
- [44] a) A. W. Ingersoll, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 2930-2937; b) C. W. Porter, H. K. Ihrig, *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 1990-1993.
- [45] G. M. Henderson, H. G. Rule, *J. Chem. Soc.* **1939**, 1568-1573.
- [46] R. J. Baczuk, G. K. Landram, R. J. Dubois, H. C. Dehm, *J. Chromatogr.* **1971**, *60*, 351-361.
- [47] V. A. Davankov, S. V. Rogozhin, *J. Chromatogr.* **1971**, *60*, 280-283.
- [48] G. Blaschke, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 237-252.
- [49] Y. Okamoto, K. Suzuki, K. Ohta, K. Hatada, H. Yuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4763-4765.
- [50] S. G. Allenmark, S. Andersson, P. Möller, D. Sancher, *Chirality* **1995**, *7*, 248-256.
- [51] a) S. Abel, M. Juza, in *Chiral Separation Techniques*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2007**, Kapitel 7, 203-273; b) B. Chankvetadze, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1269*, 26-51.
- [52] a) R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 3758-3760; b) V. Prelog, P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1127-1134; c) M. Kotake, T. Sakan, N. Nakamura, S. Senoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2973-2974; d) W. Mayer, F. Merger, *Liebigs Ann.* **1961**, *644*, 65-69.
- [53] G. Hesse, R. Hagel, *Chromatographia* **1973**, *6*, 277-280.

- [54] a) G. Blaschke, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 14-25; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 13-24; b) H. Koller, K. H. Rimböck, A. Mannschreck, *J. Chromatogr.* **1983**, *282*, 89-94; c) E. Francotte, H. Stierlin, J. W. Faigle, *J. Chromatogr.* **1985**, *346*, 321-331; d) E. Francotte, R. M. Wolf, D. Lohmann, R. Mueller, *J. Chromatogr.* **1985**, *347*, 25-37; e) K.-H. Rimböck, F. Kastner, A. Mannschreck, *J. Chromatogr. A* **1985**, *329*, 307-310; f) S. Allenmark, R. A. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3751-3752; g) E. Francotte, R. M. Wolf, *Chirality* **1990**, *2*, 16-31.
- [55] T. Ikai, C. Yamamoto, M. Kamigaito, Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A* **2007**, *1157*, 151-158.
- [56] G. K. E. Scriba, *Chiral Separations - Methods and Protocols*, 2. Aufl., Springer, New York, Heidelberg, Dordrecht, London, **2013**.
- [57] C. J. Welch, *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 3-26.
- [58] a) W. H. Pirkle, D. W. House, J. M. Finn, *J. Chromatogr. A* **1980**, *192*, 143-158; b) W. H. Pirkle, R. Däppen, *J. Chromatogr. A* **1987**, *404*, 107-115.
- [59] G. Haas, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1202-1218.
- [60] a) D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457; b) R. E. Gawley, J. Aubé, *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, **1996**; c) J. M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117; d) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie - 7. Auflage*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2005**.
- [61] a) J. M. Bijvoet, *Koninkl. Nederland. Akad. Wetenschap., Proc.* **1949**, *52*, 313-314; b) J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, *168*, 271-272.
- [62] a) M. Ziegler, A. von Zelewsky, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *177*, 257-300; b) N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Circular Dichroism - Principles and Applications*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, **2000**.
- [63] L. Spieß, G. Teichert, R. Schwarzer, H. Behnken, C. Genzel, *Moderne Röntgenbeugung*, 2. Aufl., Vieweg+Teubner | GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden, **2009**.
- [64] a) H. Flack, *Acta Crystallogr., A* **1983**, *39*, 876-881; b) H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Acta Crystallogr., A* **1999**, *A55*, 908-915.
- [65] C. Stobe, Diplomarbeit, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2010**.
- [66] S. Kajigaeshi, T. Kakinami, T. Okamoto, H. Nakamura, M. Fujikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4187-4189.
- [67] a) I. M. Malkowsky, C. E. Rommel, K. Wedeking, R. Fröhlich, K. Bergander, M. Nieger, C. Quaiser, U. Griesbach, H. Pütter, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 241-245; b) J. Barjau, P. Konigs, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Synlett* **2008**, 2309-2312.
- [68] a) J. Barjau, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Synthesis* **2011**, 2054-2061; b) J. Barjau, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1451-1455; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1415-1419.
- [69] a) R. J. Barst, M. McGoan, V. McLaughlin, V. Tapson, R. Oudiz, S. Shapiro, I. M. Robbins, R. Channick, D. Badesch, B. K. Rayburn, R. Flinchbaugh, J. Sigman, C. Arneson, R. Jeffs, *J. Am. Coll. Cardiol.* **2003**, *41*, 2119-2125; b) N. Ribeiro, F. Thuaud, C. Nebigil, L. Désaubry, *Biorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1857-1864; c) M. S. Becker, P. Schmezer, R. Breuer, S. F. Haas, M. A. Essers, P. H. Krammer, M. Li-Weber, *Cell Death Dis.* **2014**, *5*, e1000; d) N. J. Lajkiewicz, A. B. Coggnetta, M. J. Niphakis, B. F. Cravatt, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2659-2664.
- [70] a) E. J. Ariens, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 663-668; b) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Institut, *Bekanntmachung zur*

- klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen*, **2006**; c) S. W. Smith, *Toxicol. Sci.* **2009**, *110*, 4-30.
- [71] M. Mirion, L. Andernach, C. Stobe, J. Barjau, D. Schollmeyer, T. Opatz, A. Lützen, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4876-4882.
- [72] a) L. Schwink, S. Vettel, P. Knochel, *Organomet.* **1995**, *14*, 5000-5001; b) L. Schwink, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 25-28.
- [73] K. Yamakawa, M. Hisatome, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *52*, 407-424.
- [74] a) K. Rissanen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3718-3720; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3652-3654; b) E. M. Perez, N. Martin, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1512-1519; c) A. Szumna, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4274-4285.
- [75] a) D. Kuck, A. Schuster, B. Ohlhorst, V. Sinnwell, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 626-628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 595-597; b) H. Hopf, *Jahrbuch der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft* **2012**, 119-134.
- [76] G. Markopoulos, L. Henneicke, J. Shen, Y. Okamoto, P. G. Jones, H. Hopf, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 13057-13060; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12884-12887.
- [77] T. Wang, Q.-Q. Hou, Q.-F. Teng, X.-J. Yao, W.-X. Niu, X.-P. Cao, D. Kuck, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12412-12424.
- [78] A. Dalla Cort, L. Mandolini, C. Pasquini, L. Schiaffino, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1198-1199.
- [79] B. R. Buckley, J. Y. Boxhall, P. C. B. Page, Y. Chan, M. R. J. Elsegood, H. Heaney, K. E. Holmes, M. J. McIldowie, V. McKee, M. J. McGrath, M. Mocerino, A. M. Poulton, E. P. Sampler, B. W. Skelton, A. H. White, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5117-5134.
- [80] G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto, **2001**.
- [81] V. Böhmer, D. Kraft, M. Tabatabai, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *19*, 17-39.
- [82] J. Tao, J. Perdew, V. Staroverov, G. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
- [83] a) A. D. Becke, E. R. Johnson, *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*; b) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*; c) S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
- [84] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571-2577.
- [85] E. Runge, E. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997-1000.
- [86] a) P. M. W. Gill, R. D. Adamson, J. A. Pople, *Mol. Phys.* **1996**, *88*, 1005-1009; b) T. Leininger, H. Stoll, H.-J. Werner, A. Savin, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *275*, 151-160; c) H. Iikura, T. Tsuneda, T. Yanai, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 3540-3544; d) T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57.
- [87] a) S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2013**, *138*; b) G. Meyer-Eppler, R. Sure, A. Schneider, G. Schnakenburg, S. Grimme, A. Lützen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6679-6687; c) T. Risthaus, A. Hansen, S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 14408-14419.
- [88] Y. Kirchwehm, A. Damme, T. Kupfer, H. Braunschweig, A. Krüger, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1502-1504.
- [89] J. G. Brandenburg, S. Grimme, P. G. Jones, G. Markopoulos, H. Hopf, M. K. Cyranski, D. Kuck, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9930-9938.
- [90] R. Saravanakumar, G. Markopoulos, L. G. Bahrin, P. G. Jones, H. Hopf, *Synlett* **2013**, *24*, 453-456.

- [91] C. Segarra, J. Linke, E. Mas-Marza, D. Kuck, E. Peris, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10572-10574.
- [92] a) D. Kuck, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4885-4925; b) D. Kuck, *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 749-775.
- [93] G. Markopoulos, Dissertation, Technische Universität Carolo-Wilhelmina Braunschweig, **2013**.
- [94] W.-R. Xu, H.-F. Chow, X.-P. Cao, D. Kuck, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9335-9346.
- [95] A. Liesenfeld, A. Lützen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 825-831.
- [96] J. A. Varela, D. Pena, B. Goldfuss, D. Denisenko, J. Kulhanek, K. Polborn, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4252-4264.
- [97] B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1676-1681.
- [98] C. Kremer, A. Lützen, *Synthesis* **2011**, 210-212.
- [99] M. Albrecht, I. Janser, A. Lützen, M. Hapke, R. Fröhlich, P. Weis, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5742-5748.
- [100] M. Schiek, K. Al-Shamery, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, 613-621.
- [101] D. Bellus, L. Castedo, J. Chen, C. Chiu, S. Collins, D. Craig, I. Fernandez, B. W. Fravel, C. Gonzales-Bello, *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 31a: Arene-X (X=Hal, O, S, Se, Te)*, Thieme, **2014**.
- [102] A. F. Stange, S. Tokura, M. Kira, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 612, 117-124.
- [103] A. Tlili, N. Xia, F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8881-8884; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8725-8728.
- [104] L. Jing, J. Wei, L. Zhou, Z. Huang, Z. Li, X. Zhou, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4767-4769.
- [105] X. Liu, B. Qin, X. Zhou, B. He, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12224-12225.
- [106] N. Ishida, W. Ikemoto, M. Narumi, M. Murakami, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3008-3011.
- [107] P. W. Atkins, J. d. Paula, *Physikalische Chemie - 5. Aufl.*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [108] a) P. Piotrowiak, R. Kobetic, T. R. Schatz, S. Tapper, *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.* **1995**, 42, 445-453; b) K.-T. Wong, R.-T. Chen, F.-C. Fang, C.-C. Wu, Y.-T. Lin, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1979-1982.
- [109] a) W. Kreuder, H. Spreitzer, WO9739045A1, **1997**; b) W. Kreuder, H. Spreitzer, US5763636A, **1998**; c) W. T. Yip, D. H. Levy, R. Kobetic, P. Piotrowiak, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 10-20; d) M. Nishiyama, N. Matsumoto, T. Miyazaki, H. Eguchi, EP1690847A1, **2006**; e) H.-C. Su, F.-C. Fang, T.-Y. Hwu, H.-H. Hsieh, H.-F. Chen, G.-H. Lee, S.-M. Peng, K.-T. Wong, C.-C. Wu, *Adv. Funct. Mater.* **2007**, 17, 1019-1027; f) H.-C. Su, H.-F. Chen, F.-C. Fang, C.-C. Liu, C.-C. Wu, K.-T. Wong, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3413-3419; g) M. Sun, B. Niu, J. Zhang, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, 862, 85-91; h) W.-Y. Hung, T.-C. Wang, H.-C. Chiu, H.-F. Chen, K.-T. Wong, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 10685-10687; i) M. L. Keshtov, S. I. Pozin, D. V. Marochkin, V. P. Perevalov, P. V. Petrovskii, I. V. Blagodatskikh, A. R. Khokhlov, *Dokl. Chem.* **2012**, 442, 50-56.
- [110] a) R. Kobetic, E. D. Stevens, P. Piotrowiak, *Inorg. Chim. Acta* **2004**, 357, 4610-4613; b) C.-C. Wang, C.-H. Yang, S.-M. Tseng, S.-Y. Lin, T.-Y. Wu, M.-R. Fuh, G.-H. Lee, K.-T. Wong, R.-T. Chen, Y.-M. Cheng, P.-T. Chou, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 4781-4783; c) M. Hong, K. Zhang, Y.-Z. Li, J. Zhu, *Polyhedron* **2009**, 28, 445-452; d) H.-F. Chen, W.-Y. Hung, S.-W. Chen, T.-C. Wang, S.-W. Lin, S.-H. Chou, C.-T. Liao, H.-C. Su, H.-A. Pan, P.-T. Chou, Y.-H. Liu, K.-T. Wong, *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 12114-12121; e) K. Mothajit, K. Wongkhan, R. Jitchati, *Appl. Mech. Mater.* **2012**, 229-231, 192-196, 195 pp..

- [111] C.-C. Chi, C.-L. Chiang, S.-W. Liu, H. Yueh, C.-T. Chen, C.-T. Chen, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 5561-5571.
- [112] P. N. W. Baxter, J. A. Connor, J. D. Wallis, D. C. Povey, A. K. Powell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1601-1605.
- [113] S. Wertz, D. Leifert, A. Studer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 928-931.
- [114] A. N. Campbell, P. B. White, I. A. Guzei, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15116-15119.
- [115] M. Piotrowicz, J. Zakrzewski, *Organomet.* **2013**, *32*, 5709-5712.
- [116] Z. Wang, L. Li, Y. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12233-12236.
- [117] a) A. R. Biju, M. V. Rajasekharan, S. S. Bhat, A. A. Khan, A. S. Kumbhar, *Inorg. Chim. Acta* **2014**, *423, Part B*, 93-97; b) L. Sebestova, J. Vinklerek, J. Honzicek, Z. Ruzickova, M. Rezacova, *Inorg. Chim. Acta* **2015**, *427*, 211-218.
- [118] P. L. Lam, G. L. Lu, K. M. Hon, K. W. Lee, C. L. Ho, X. Wang, J. C. O. Tang, K. H. Lam, R. S. M. Wong, S. H. L. Kok, Z. X. Bian, H. Li, K. K. H. Lee, R. Gambari, C. H. Chui, W. Y. Wong, *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 3949-3957.
- [119] a) J.-F. Zhao, L. Chen, P.-J. Sun, X.-Y. Hou, X.-H. Zhao, W.-J. Li, L.-H. Xie, Y. Qian, N.-E. Shi, W.-Y. Lai, Q.-L. Fan, W. Huang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1977-1982; b) W.-J. Li, H.-M. Wu, Y.-B. Li, C.-P. Hu, M.-D. Yi, L.-H. Xie, L. Chen, J.-F. Zhao, X.-H. Zhao, N.-E. Shi, Y. Qian, C. Wang, W. Wei, W. Huang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8216-8221.
- [120] R. Sivakumar, A. Manivel, M. Melendrez, J. Martinez-Oyanedel, M. Bunster, C. Vergara, P. Manidurai, *Polyhedron* **2015**, *87*, 135-140.
- [121] W. Huang, L. Xie, L. Chen, X. Zhao, N. Shi, CN101492447A, **2009**.
- [122] a) F. Uhlig, *Angew. Chem.* **1954**, *66*, 435-436; b) J. E. Rice, Z. M. He, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5490-5494; c) M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616-5620; d) S. Paul, S. Samanta, J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5604-5608; e) T.-P. Liu, Y.-X. Liao, C.-H. Xing, Q.-S. Hu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2452-2455; f) V. S. Thirunavukkarasu, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14723-14726; g) F. Pünner, J. Schieven, G. Hilt, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4888-4891; h) J.-C. Wan, J.-M. Huang, Y.-H. Jhan, J.-C. Hsieh, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2742-2745; i) T. Fukuyama, S. Maetani, K. Miyagawa, I. Ryu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3216-3219; j) M. Kojima, K. Oisaki, M. Kanai, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4736-4738.
- [123] a) F. Bracher, *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 293-294; b) A.-S. Rebstock, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4973-4977; c) K. N. Clary, T. G. Back, *Synlett* **2010**, *2010*, 2802-2804; d) G. A. Kraus, A. Kempema, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1967-1968; e) C. Allais, F. Liéby-Muller, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 4131-4145; f) S. Dhara, A. Ahmed, S. Nandi, S. Baitalik, J. K. Ray, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 63-65; g) N. Marquise, P. J. Harford, F. Chevallier, T. Roisnel, V. Dorcet, A.-L. Gagez, S. Sablé, L. Picot, V. Thiéry, A. E. H. Wheatley, P. C. Gros, F. Mongin, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10123-10133; h) N. Marquise, P. J. Harford, F. Chevallier, T. Roisnel, A. E. H. Wheatley, P. C. Gros, F. Mongin, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3154-3157.
- [124] a) M. T. DuPriest, C. L. Schmidt, D. Kuzmich, S. B. Williams, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2021-2023; b) T. Alves, A. B. de Oliveira, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2135-2136; c) N. S. Prostakov, A. T. Soldatenkov, N. M. Kolyadina, A. A. Obynochnyi, *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 121-138; d) K. J. Stauffer, P. D. Williams, H. G. Selnick, P. G. Nantermet, C. L. Newton, C. F. Homnick, M. M. Zrada, S. D. Lewis, B. J. Lucas, J. A. Krueger, B. L. Pietrak, E. A. Lyle, R. Singh, C. Miller-Stein, R. B. White, B. Wong, A. A.

- Wallace, G. R. Sitko, J. J. Cook, M. A. Holahan, M. Stranieri-Michener, Y. M. Leonard, J. J. Lynch, D. R. McMasters, Y. Yan, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2282-2293.
- [125] M. Penhoat, V. Levacher, G. Dupas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9517-9520.
- [126] A. Lützen, M. Hapke, H. Staats, J. Bunzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3948-3957.
- [127] E. L. Stangeland, L. J. Patterson, S. Zipfel, US20110230495A1, **2011**.
- [128] F. Pierre, P. C. Chua, S. E. O'Brien, A. Siddiqui-Jain, P. Bourbon, M. Haddach, J. Michaux, J. Nagasawa, M. K. Schwaebe, E. Stefan, A. Vialettes, J. P. Whitten, T. K. Chen, L. Darjania, R. Stansfield, K. Anderes, J. Bliesath, D. Drygin, C. Ho, M. Omori, C. Proffitt, N. Streiner, K. Trent, W. G. Rice, D. M. Ryckman, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 635-654.
- [129] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles - Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2003**.
- [130] H. L. Bradlow, C. A. Vanderwerf, *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 509-515.
- [131] A. Hollemann, N. Wiberg, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie - 102. Aufl.*, De Gruyter, Berlin, Boston, **2008**.
- [132] D. Tilly, J. Magolan, J. Mortier, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3804-3820.
- [133] A.-S. Castanet, D. Tilly, J.-B. Véron, S. S. Samanta, A. De, T. Ganguly, J. Mortier, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3331-3336.
- [134] a) F. W. Bennett, A. G. Sharpe, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1383-1384; b) S. M. Hubig, W. Jung, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6233-6244; c) I. V. Kuvychko, A. A. Popov, A. V. Streletskii, L. C. Nye, T. Drewello, S. H. Strauss, O. V. Boltalina, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8204-8206.
- [135] E. E. Kwan, S. G. Huang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2671-2688.
- [136] a) C. Fonseca Guerra, J. G. Snijders, G. te Velde, E. J. Baerends, *Theor. Chem. Acc.* **1998**, *99*, 391-403; b) G. te Velde, F. M. Bickelhaupt, E. J. Baerends, C. Fonseca Guerra, S. J. A. van Gisbergen, J. G. Snijders, T. Ziegler, *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 931-967; c) ADF2014, *SCM, Theoretical Chemistry*, Vrije Universiteit Amsterdam, <http://www.scm.com>.
- [137] a) E. v. Lenthe, E. J. Baerends, J. G. Snijders, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 4597-4610; b) E. van Lenthe, E. J. Baerends, J. G. Snijders, *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 9783-9792; c) E. van Lenthe, A. Ehlers, E.-J. Baerends, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 8943-8953.
- [138] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719-2724.
- [139] L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, H. D. Verkruisje, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, **1999**.
- [140] J. M. Tour, R. Wu, J. S. Schumm, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5662-5663.
- [141] M. Finkelstein, S. A. Hart, W. M. Moore, S. D. Ross, L. Ebersson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3548-3551.
- [142] L. S. H. M. Schlosser, B. H. Lipschutz, J. A. Marshall, E. Nakamura, E. Negishi, M. T. Reetz, M. F. Semmelhack, K. Smith, H. Yamamoto, *Organometallics in Synthesis: A Manual - 2. Aufl.*, John Wiley & Sons, Inc., Chichester, **2004**.