



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ

# **Untersuchung supramolekularer Affinitätsmaterialien und deren Bindungs- mechanismen auf Quarzmikrowaagensensoren**

Dissertation zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität  
in Mainz

vorgelegt von

**ALEXANDER RICHARD LINKE**

geb. in Wuppertal

Mainz, 2016

---

Dekan:

Erster Gutachter:

Zweiter Gutachter:

Fachnahes Mitglied der Prüfungskommission:

Tag der Promotion:

15.04.2016





*Meiner Familie*



# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	SENSORIK	1
1.1.1	<i>Quarzmikrowaagen</i>	4
1.1.1.1	Piezoelektrischer Effekt	7
1.1.1.2	$\alpha$ -Quarz	9
1.1.2	<i>Beschichtung der Quarzmikrowaagen</i>	12
1.1.2.1	Beschichtungen aus der Flüssigphase	12
1.1.2.2	Beschichtungen aus der Gasphase	14
1.1.3	<i>Elektronische Nasen</i>	17
1.1.3.1	Elektronische Verarbeitung und Auswertung komplexer Sensorinformationen	19
1.1.3.2	Hauptkomponentenanalyse	21
1.2	MOLEKULARE WECHSELWIRKUNGEN	24
1.2.1	<i>Adsorption</i>	34
<b>2</b>	<b>AUFGABESTELLUNG</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>39</b>
3.1	VORBEHANDLUNG DER QUARZMIKROWAAGEN	39
3.2	BESCHICHTUNG DER QUARZMIKROWAAGEN MIT AFFINITÄTSMATERIAL	41
3.2.1	<i>Elektrospray-Verfahren</i>	41
3.2.2	<i>Tauchphasenbeschichtung</i>	45
3.3	CYCLOPHANE ALS AFFINITÄTSMATERIALIEN	49
3.3.1	<i>[2.2]Paracyclophane</i>	49
3.3.2	<i>Pyromellitdiimide</i>	54
3.4	9,9'-SPIROBIFLUORENE	60
3.5	TRÖGER'SCHE BASEN	62
3.6	KLÄRNER-PINZETTEN	65
3.7	CYCLOPEPTIDE ZUR DIFFERENZIERUNG VON XYLOLEN UND BTX-AROMATEN	72
3.7.1	<i>Aromaten</i>	75
3.7.1.1	Phenylenthaltige Cyclopeptide	75
3.7.1.2	Prolinhaltige Cyclopeptide	78
3.7.1.3	Pyridinhaltige Cyclopeptide	80
3.7.2	<i>Standardanalyten</i>	83
3.7.2.1	Phenylenthaltige Cyclopeptide	83
3.7.2.2	Prolinhaltige Cyclopeptide	85
3.7.2.3	Pyridinhaltige Cyclopeptide	86
3.7.3	<i>Fazit der Cyclopeptide als Affinitätsmaterial</i>	88

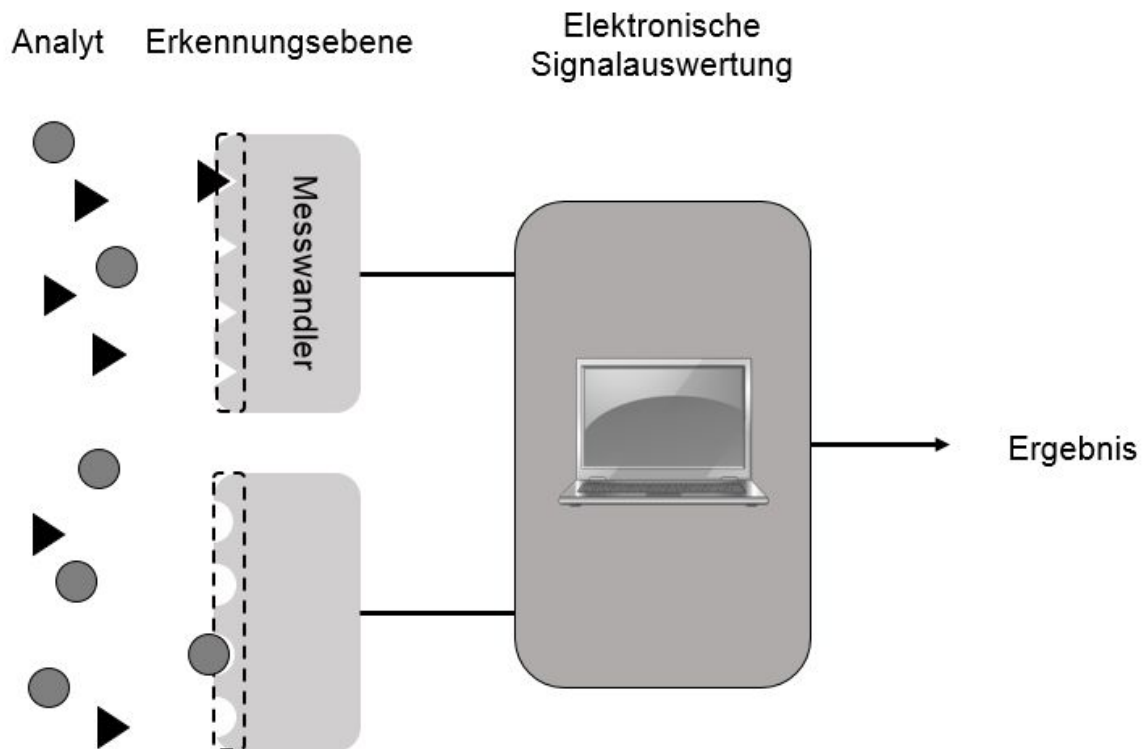
3.8	PVP- & PMMA-BASIERTE BLOCK-CO-POLYMERE ZUR DETEKTION VON PHENOL	90
3.9	HALOGENBRÜCKENDONATOREN ZUR EFFEKTIVEN DETEKTION VON ACETON	100
3.10	ANWENDUNG DES SENSORSYSTEMS ALS NICHTINVASIVE METHODE ZUR ATEMANALYSE IN DER VETERINÄRMEDIZIN	110
3.11	VISUALISIERUNG DER SENSORINFORMATIONEN MITTELS SMARTPHONE-ANWENDUNG	123
3.11.1	<i>Weiterentwicklung des mobilen Handhelds</i>	123
3.11.2	<i>System zur Visualisierung</i>	126
3.11.3	<i>Ergebnisse und Grenzen des realen Systems</i>	130
3.12	UNTERSUCHUNGEN ZUR STEREOSELEKTIVEN SYNTHESE VON (-)-ISOSTEVIOLDERIVATEN	132
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>142</b>
<b>5</b>	<b>AUSBLICK</b>	<b>145</b>
<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>147</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>150</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b>	<b>165</b>
8.1	FORMELREGISTER DER AFFINITÄTSMATERIALIEN	165
8.2	REGISTER DER QUARZE	183
8.3	VORVERÖFFENTLICHUNGEN	192

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Sensorik

Bereits im dritten Jahrhundert v. Chr. befasste sich Aristoteles in seinem Werk *De anima* („Über die Seele“) mit der Wahrnehmung.<sup>[1]</sup> Er beschreibt die Wahrnehmung als eine qualitative Veränderung oder ein Erleiden.<sup>[2]</sup> Dabei unterscheidet er fünf Sinne: Sehen, Hören, Riechen, Schmecken und Fühlen. Diese Sinne sind physiologisch betrachtet das Resultat der Signalumwandlung der entsprechenden biologischen Sensoren, also Auge, Ohr, Nase, Zunge und Haut. Im Laufe der technologischen Entwicklung ist es ein großes Bestreben in der Forschung diesen durch die Evolution perfektionierten Sensoren möglichst nahe zu kommen. In gewissem Maße ist es sogar bereits gelungen diese Sensoren zu übertreffen. Denn ein biologisches Wesen kann zum Beispiel riechen, ob ein spezifischer Geruch vorhanden ist. Es kann auch unterscheiden ob es sich um einen bekannten Geruch, und um welchen Geruch es sich handelt. Allerdings ist es ihm nicht möglich die Stärke des Geruches und demzufolge die Konzentration des Stoffes objektiv zu erfassen. Die Bestimmung eines Absolutwerts gelingt mithilfe eines technologischen Sensors, wobei dessen Wahrnehmungsbereich meist deutlich höher ist als der biologischer Sensoren. Die Erkennung einer Messgröße sowie deren Zuordnung zu einer chemischen oder physikalischen Funktion ist die Aufgabe eines technischen Sensors. Dabei wird eine chemische Messgröße durch deren Interaktion mit einer zu erfassenden Substanz definiert. Die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) definiert einen chemischen Sensor als ein Gerät, welches eine chemische Information, bestehend aus einer Konzentration einer bestimmten Substanz oder eines Substanzgemisches in ein analytisch verwertbares Signal umwandelt. Dabei darf diese Information aus einer chemischen Reaktion oder einer physikalischen Eigenschaft des untersuchten Systems resultieren.<sup>[3]</sup> Diese Information wird dann über einen Messwandler (engl.: transducer) in ein elektrisches Signal umgewandelt und kann elektrisch ausgelesen werden. Die Verbindung von Sensorsubstanz und Messwandler wird als Sensorelement bezeichnet. Werden mehrere solcher Sensorelemente zu einem sogenannten Sensorarray kombiniert, können auch komplexe Stoffgemische oder verschiedene Eigenschaften analysiert werden. Die Weiterverarbeitung und Interpretation der elektrischen Daten wird

schließlich von der nachgeschalteten Elektronik ausgeführt. Das Funktionsprinzip eines chemischen Sensors ist in Abbildung 1 schematisiert.



**Abbildung 1: Funktionsprinzip eines chemischen Sensors.**

Für die zuverlässige Erkennung eines Analyten aus einem Stoffgemisch ist es von großer Bedeutung, hochaffine Schichten als Erkennungsmaterial einsetzen zu können. Der Prozess der Adsorption auf einer solchen Oberfläche muss zusätzlich noch reversibel sein, denn dadurch ist eine Wiederverwendbarkeit dieser nach einmaliger Benutzung gewährleistet. Dabei stellt eine hohe spezifische Affinität gegenüber dem gewünschten Analyt die Abgrenzung gegenüber Störgrößen sicher. Solche Störgrößen können andere Stoffe sein, die neben dem Analyt auftreten und mit der Erkennungsebene auf physikalischer oder chemischer Weise wechselwirken. Es können aber auch auf Seiten des Messwandlers Störgrößen auftreten. Dazu zählen je nach benutztem Messwandler z.B. physikalische Größen wie Temperatur- oder Druckschwankungen.

Unter den chemischen Sensoren gibt es verschiedene Subtypen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Unterschiedliche Typen chemischer Sensoren.

Sensortyp	Relevante Messgröße(n)
Photometrische Sensoren	Absorption von Licht
Elektrochemische Sensoren	Spannung, Leitfähigkeit, Strom
Kalorimeter	Adsorptions- oder Reaktionswärme
Massensensitive Sensoren	Eigenfrequenz, Masse

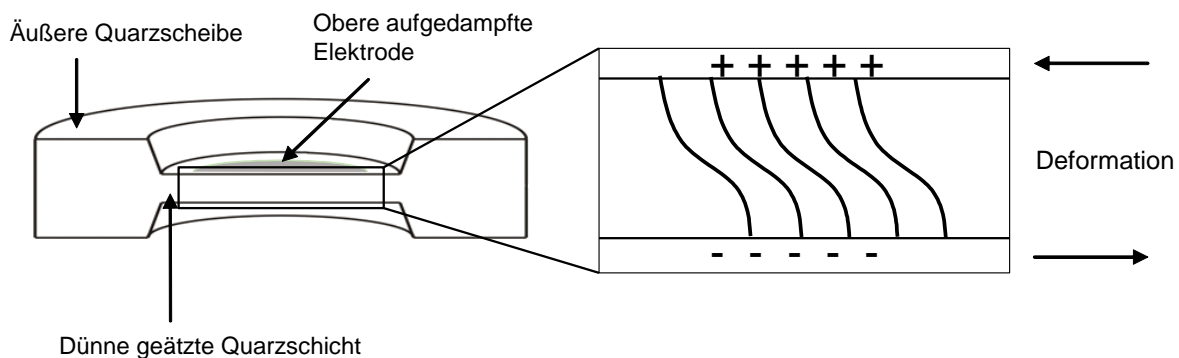
Je nach Anwendungsgebiet haben sich bestimmte Sensortypen als vorteilhaft herauskristallisiert. So ist ein klassischer Anwendungsbereich für elektrochemische Sensoren die pH-Analytik.<sup>[4]</sup> Hier kann eine Variation der Zusammensetzung der in diesem Verfahren angewandten Glaselektrode zu einer Unterscheidung über die Ionenselektivität führen.

Die gebräuchlichsten Sensoren in der Gasanalytik stammen ebenfalls aus der Klasse der elektrochemischen Sensoren. Die Substanzdetektion beruht dabei auf einer Änderung der Leitfähigkeit. Die Erkennungsebene besteht hier aus halbleitenden Metalloxiden wie Zinnoxid, Wolframoxid, Zinkoxid oder Titanoxid. Diese Substanzen besitzen ein relativ breites Leitungsband, weshalb sie auf eine hohe Betriebstemperatur gebracht werden müssen. Für gewöhnlich beträgt diese zwischen 200 und 600 °C. Dort findet eine reversible Adsorption von Sauerstoff an der Oberfläche statt. Dabei sind die Sauerstoffmoleküle in der Lage dem Leitungsband Elektronen zu entziehen wodurch ein Zustand verringerter Leitfähigkeit entsteht. Strömt nun ein Gas (Analyt) über die Oberfläche wird dieser von dem aktivierten Sauerstoff oxidiert. Das resultiert in einer Rückgabe der dem Leitungsband entzogenen Elektronen wodurch die Leitfähigkeit wieder steigt. Diese Messmethode ist hochsensitiv, die Selektivität bei Stoffgemischen ist allerdings oft schlechter als bei anderen Methoden.<sup>[5]</sup>

Als ebenfalls hochsensitiv haben sich massensensitiven Sensoren herausgestellt. Das klassische Beispiel solcher Sensoren sind Quarzmikrowaagen (QMB, engl.: **q**uartz **c**rystal **m**icro**b**alance) und akustische Oberflächenwellenschwinger (SAW, engl.: **s**urface **a**coustic **w**ave). Diese beruhen auf dem piezoelektrischen Effekt und sind je nach Beschaffenheit des Quarzes und Anwendungsgebiet vielseitig einsetzbar. Das wohl bekannteste Anwendungsgebiet von piezoelektrischen Quarzen ist der Einsatz als Taktgeber in einer Uhr. Analog finden Quarze Anwendung in nahezu jeglichen elektronischen Schaltungen.

### 1.1.1 Quarzmikrowaagen

Die Quarzmikrowaage ist heutzutage der weit verbreitetste gravimetrische Sensor. Bei dieser Form des resonanten Sensors werden akustische Volumenschwingungen (engl.: bulk acoustic wave, BAW) durch ein elektrisches Wechselfeld angeregt. Dazu ist ein piezoelektrisch aktives Element erforderlich, welches in seiner Dicke einer halben akustischen Wellenlänge entspricht (Kapitel 1.1.1.1). Dieses Herzstück ist meist ein piezoelektrischer Kristall (Kapitel 1.1.1.2). Die in dieser Arbeit verwendeten Quarzmikrowaagen sind alle vom Typ des Dickenscherschwingers. Sie bestehen aus einer piezoelektrischen Quarzscheibe mit kreisförmigen Aluminiumelektroden auf der Ober- und Unterseite. Dabei verlaufen die Schwingungen mit einer Ausbreitungsrichtung senkrecht zur sensitiven Oberfläche durch das Material. Die Auslenkung erfolgt dabei parallel zur Oberfläche.<sup>[6]</sup> In speziellen hochempfindlichen Quarzmikrowaagen wird die sensitive Quarzschicht mittels chemischer Ätzung auf eine sehr geringe Dicke gebracht. Dabei bleibt ein äußerer Ring zur Wahrung der Stabilität erhalten (Abbildung 2). Diese sogenannten *high fundamental frequency* QMBs (HFF-QMBs) schwingen mit einer Resonanzfrequenz von bis zu 900 Megahertz.



**Abbildung 2: Erzeugung des Grundtons eines Dickenscherschwingers am Beispiel einer HFF-QMB.**

Wird eine Masse auf die empfindliche Oberfläche der QMB abgeschieden entspricht das einer Erhöhung der Trägheit des Systems. Dadurch wird die Frequenz der Schwingung geringer. Dieser Zusammenhang wurde 1959 zuerst von *Günter Sauerbrey* beschrieben.<sup>[7]</sup> Er behandelte die Massenabscheidung als Erweiterung der Dicke des Quarzes. Aufgrund dieser Annahme gilt seine Betrachtung nur wenn die folgenden drei Kriterien erfüllt sind:<sup>[8]</sup>

- Die abgeschiedene Masse muss starr und fest angebunden sein.
- Die abgeschiedene Masse muss gleichmäßig verteilt sein.
- Die Frequenzerniedrigung muss kleiner 2% der Resonanzfrequenz sein.

Sauerbrey beschreibt den Zusammenhang der Dicke der Quarzscheibe mit der resonanten Wellenlänge:

$$D = \frac{\lambda}{2} \quad (1)$$

Durch eine Zunahme der Dicke  $D$  folgt also eine Vergrößerung der Wellenlänge  $\lambda$ . Aufgrund des Zusammenhangs der Wellenlänge  $\lambda$  mit dessen Frequenz  $F$  und der Ausbreitungsgeschwindigkeit  $v$  nach (2) folgt mit der Zunahme der Dicke ein Abnehmen der Resonanzfrequenz  $F_0$ .

$$v = \lambda \cdot F_0 \quad (2)$$

Folglich wird durch Einsetzen von (2) in (1) die Resonanzfrequenz  $F_0$  erhalten:

$$F_0 = \frac{v}{2D} = \frac{N}{D} \quad (3)$$

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit  $v$  hängt von der Beschaffenheit des Quarzes ab, was wiederum von der Schnittart abhängt. Üblicherweise wird dafür die Frequenzkonstante  $N$  benutzt, welche die Hälfte der Ausbreitungsgeschwindigkeit beschreibt.

Treffen bei einer Abscheidung von Masse die oben beschriebenen drei Kriterien zu, entspricht eine Masseänderung  $\Delta m$  einer Änderung der Quarzdicke  $\Delta D$ :

$$\frac{\Delta F_0}{F_0} = -\frac{\Delta D}{D} \rightarrow \frac{\Delta F_0}{F_0} = -\frac{\Delta D}{D} \quad (4)$$

Aus der Dichte  $\rho$  der Fläche  $A$  sowie der Änderung der Quarzdicke  $\Delta D$  ergibt sich die Massendifferenz  $\Delta m$ :

$$\Delta m = \rho \cdot A \cdot \Delta D \quad (5)$$

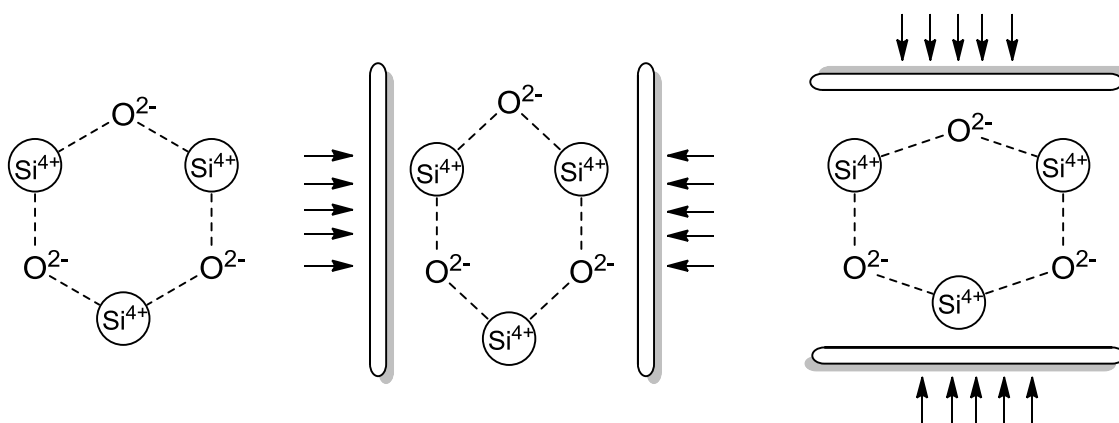
Wird  $D$  aus Gleichung (3) mit  $D$  aus Gleichung (4) sowie  $\Delta D$  aus Gleichung (5) substituiert, wird der direkte Zusammenhang von Masseabscheidung und Frequenzerniedrigung erhalten:

$$F_0 = -\frac{F_0^2}{N \cdot \rho \cdot A} \cdot \Delta m \quad (6)$$

Dieser Zusammenhang stellt die fundamentale Grundlage der Quarzmikrowaagen dar, welche als *Sauerbrey*-Gleichung (6) bekannt ist.<sup>[7]</sup>

### 1.1.1.1 Piezoelektrischer Effekt

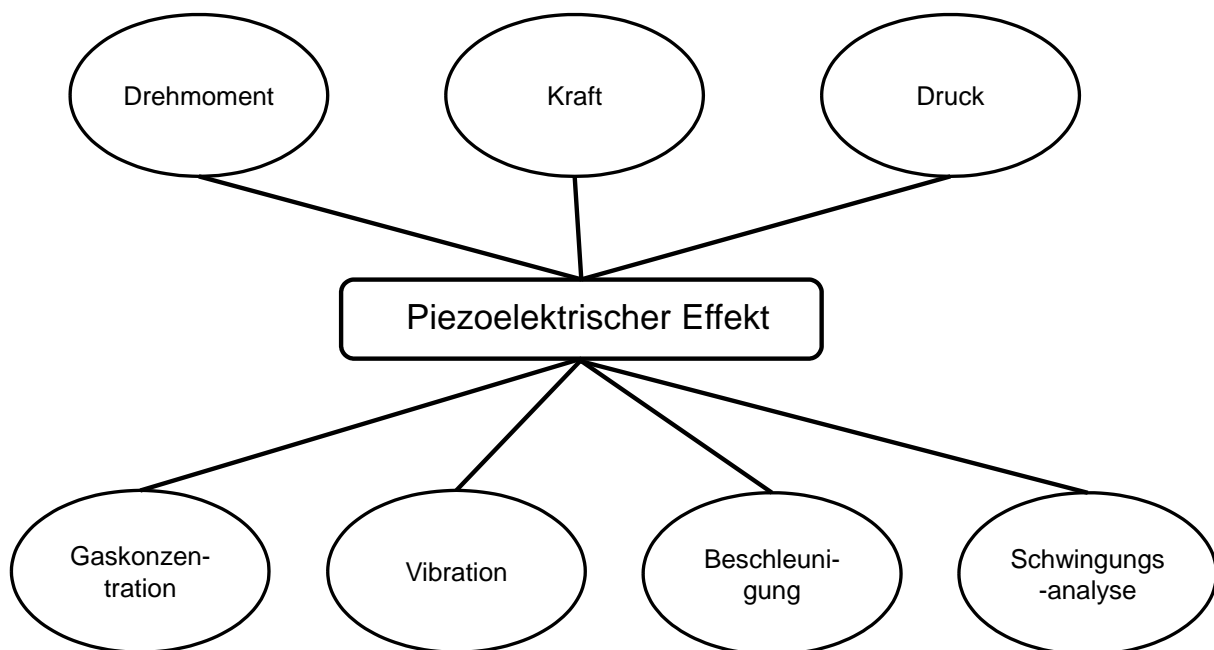
Der piezoelektrische Effekt wurde 1880 erstmals durch die Gebrüder *Curie* beschrieben.<sup>[9]</sup> Er beschreibt die proportionale Erzeugung einer elektrischen Ladung durch die mechanische Deformation eines Quarzkristalls. Dieser Effekt ist reversibel, demnach erzeugt eine Ladung auch eine proportionale Deformation.<sup>[10]</sup> Diese lineare Verformung eines Festkörpers als Folge eines angelegten elektrischen Feldes wird als reziproker piezoelektrischer Effekt oder auch Elektrostriktion bezeichnet. Wird anstelle eines konstanten elektrischen Feldes eine Wechselspannung bestimmter Frequenz angelegt, kann der Kristall zu einer resonanten Schwingung angeregt werden. Soll ein solcher elektromechanischer Resonator in einer Quarzmikrowaage eingesetzt werden, stellt sich die Frage welcher Art der Kristall sein soll. Der piezoelektrische Effekt setzt voraus, dass der Kristall kein Symmetriezentrum, sondern eine oder mehrere polare Achsen besitzt. Dadurch wird verhindert, dass der Effekt in der Ebene der Elementarzelle intern ausgeglichen wird. Das häufigste Beispiel eines solchen Materials ist der  $\alpha$ -Quarz. Technisch werden aber auch polarisierte Keramiken wie Blei-Zirkonat-Titanate (PZT) und Polymere eingesetzt.<sup>[11]</sup> Im Folgenden wird der Piezoelektrische Effekt am Beispiel des  $\alpha$ -Quarzes erläutert. Wie bereits angesprochen, werden piezoelektrisch aktive Materialien durch Einwirkung von äußeren Kräften verformt. Dadurch entsteht eine Verschiebung der elektrischen Ladungen im Kristallgitter der Verbindung (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Verschiebung der elektrischen Ladungen eines  $\alpha$ -Quarzes aufgrund physikalischer Deformation.**

Der so entstehende Dipol kann nicht intern ausgeglichen werden, da die polaren Achsen, anders als ein Symmetriezentrum, nicht durch eine Symmetrieoperation in

die Gegenrichtung überführt werden können. Diese Tatsache macht den piezoelektrischen Effekt zu einem makroskopischen Phänomen. Durch den Dipol wird eine Spannung zwischen den beiden Schichten induziert, was auch zur Verformung des Kristalls in die Gegenrichtung verwendet werden kann. Durch das Anlegen einer Wechselspannung werden mechanisch schwingende Systeme erhalten, welche je nach Schnitt des Quarzes und der angelegten Spannung in verschiedenen Schwingungsmoden arbeiten können. Dieser Effekt wird mittlerweile in nahezu jedem vorstellbaren Bereich ausgenutzt. Abbildung 4 zeigt eine Übersicht über die mittels piezoelektrischem Effekt überwachten Messaufgaben.<sup>[12]</sup>



**Abbildung 4: Aufgabengebiete piezoelektrischer Materialien.**

Als Einsatzgebiete piezoelektrischer Materialien seien hier nur einige prägnante Beispiele genannt:<sup>[12]</sup>

- Druckköpfe in Tintenstrahldruckern
- Mikro- und Nanopositioniersysteme (z.B. Rasterelektronen-, Rasterkraft- und Rastertunnelmikroskopie)
- Einspritzdüsen für Dieselmotoren
- Elektrische Feuerzeuge

### 1.1.1.2 $\alpha$ -Quarz

Quarz, oder auch  $\alpha$ -Quarz, ist die auf der Erdoberfläche stabile Form des Siliziumdioxids  $\text{SiO}_2$ . Nach den Feldspaten stellt es das Mineral mit der zweithöchsten Häufigkeit auf der Erdkruste dar. Obwohl das Material im Überfluss aus der Natur bezogen werden könnte werden technische Quarze fast ausschließlich synthetisch hergestellt. Gründe dafür sind die oft mangelnde Güte und Qualität der natürlichen Vorkommen verglichen mit den künstlichen Quarzen. Durch standardisierte und verlässliche Verfahren können heute Quarze verschiedenster Güte und Zusammensetzung hergestellt werden. Prinzipiell gilt: Je reiner ein Quarz wächst, desto höher ist die Güte. Es kann allerdings wirtschaftlich sein, bestimmte Additive dem Wachstumsprozess zuzuführen um das Wachstum zu beschleunigen. Dies erfordert allerdings Kenntnisse über die Auswirkungen der Additive sowie die Verträglichkeit des resultierenden Quarzes mit der gewünschten Anwendung. Synthetische Quarze werden in vertikalen Autoklaven hergestellt. Fein verteilter Naturquarz wird bei ca. 800 bar und 400 °C unter Kieselsäurebildung in Natronlauge gelöst. Unter Steigerung des Druckes auf 1–1,5 kbar kristallisiert diese übersättigte Lösung dann an Impfkristallen langsam aus. Die daraufhin abgekühlte Lösung sinkt wieder zu Boden und nimmt weitere Kieselsäure auf. In der Regel wachsen die Quarze so 0,2 bis 1 mm pro Tag bis sie ca. 20 cm groß und bis zu einem kg schwer sind.<sup>[6]</sup> Die Temperatur ist hierbei elementar, denn  $\alpha$ -Quarz wandelt sich bei 573 °C zum höher geordneten hexagonalen  $\beta$ -Quarz um. Durch die symmetrische Anordnung geht dessen piezoelektrische Eigenschaft verloren.

Die fertigen Quarze werden dann mithilfe sehr präziser Röntgenmesstechnik mit Kreis- und Bandsägen geschnitten. Eine Übersicht über die möglichen Schnittmuster bietet Abbildung 5. Sobald das Plättchen aus dem Quarz geschnitten ist werden die Elektroden auf die Ober- und Unterseite aufgedampft. Elektrodenmaterialien sind in der Regel Gold, aber auch Aluminium. Einen Sonderfall stellen die HFF-Quarze dar, welche vor Elektrodenbedampfung noch auf eine extrem dünne Quarzdicke geätzt werden. Ein äußerer Rand bleibt für die Stabilität des Bauteils erhalten. Zuletzt werden die Kontaktierungsstellen und Halter angelötet bevor der Quarz verkapselt wird.

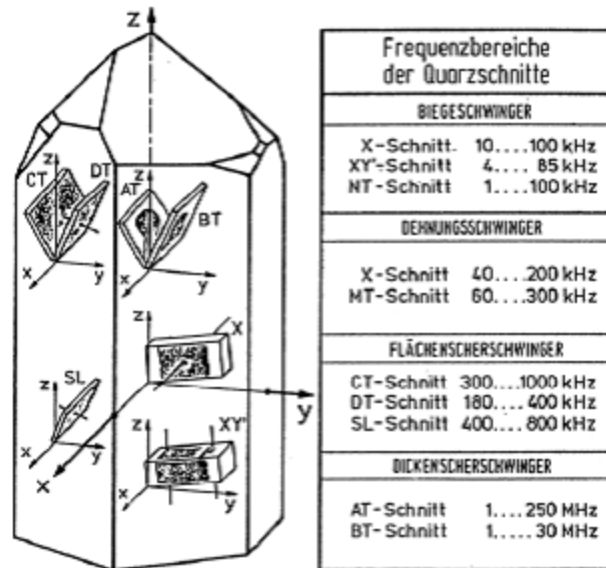


Abbildung 5: Übersicht der wichtigsten Quarzschnitte.<sup>[6]</sup>

Die so erhaltenen Bauteile zeichnen sich durch ihre für die Anwendung interessanten Eigenschaften aus:

- Hohe mechanische und dynamische Stabilität
- Großer Frequenzbereich durch verschiedene Schnitte
- Verschiedene Schwingungsformen
- Hohe Frequenzkonstanz
- Hohe Temperaturstabilität bei bestimmten Schnitten
- Hervorragende Verfügbarkeit und großer Erfahrungsschatz
- Geringer Preis

Anhand Abbildung 5 sind die drei Achsen des Quarzwachstums zu erkennen. Die x-Achse ist dabei die elektrische Achse in der sich die Ladungen bilden. In Richtung der y-Achse erfolgt die mechanische Deformation sobald eine Spannung an der x-Achse angelegt wird. Die z-Achse wird als optische Achse bezeichnet, da entlang dieser die charakteristische Doppelbrechung zu sehen ist. Je nachdem wie das Quarzplättchen aus dem Quarz geschnitten wird, sind verschiedene Schwingungstypen zu unterscheiden. Abbildung 6 zeigt diese schematisch. Am Beispiel des Dickenschwingers ist auch die Nutzung verschiedener Obertöne dargestellt. Die Sensitivität kann dadurch noch einmal verbessert werden.

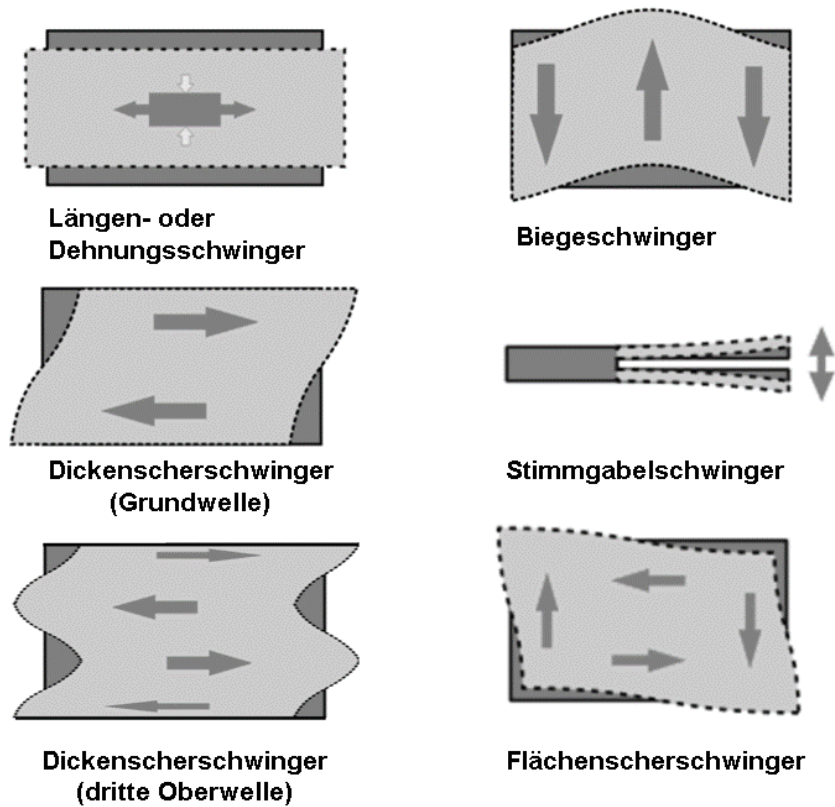


Abbildung 6: Übersicht der verschiedenen Schwingungstypen von  $\alpha$ -Quarz.<sup>[13]</sup>

Für den Einsatz im Bereich der Quarzmikrowaagen haben sich Dickenscherschwinger des AT-Schnittes als optimal herausgestellt. Diese weisen eine sehr geringe Temperaturempfindlichkeit im Vergleich zu anderen Schnitten auf (Abbildung 7). Im Gegensatz dazu weisen Quarze mit NT oder DT-Schnitt eine sehr starke Temperaturempfindlichkeit auf, weswegen sie als Temperaturfühler eingesetzt werden.<sup>[6]</sup>

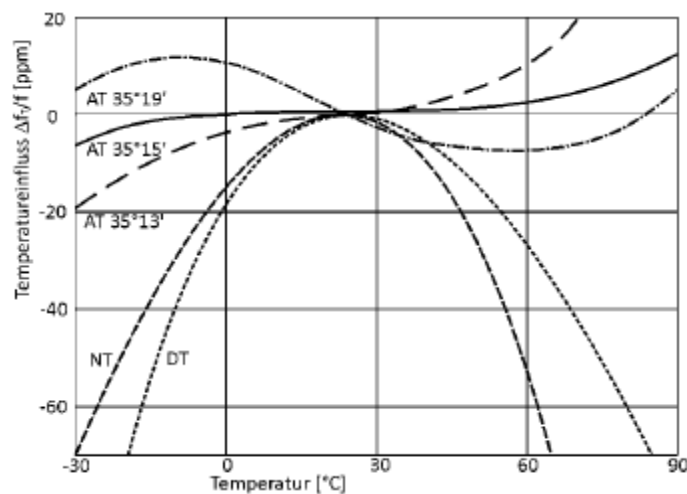


Abbildung 7: Übersicht des Einflusses der Temperatur auf die Frequenz von Quarzen verschiedenen Schnittmusters.<sup>[6]</sup>

## 1.1.2 Beschichtung der Quarzmikrowaagen

Für die Verwendung von Quarzmikrowaagen in einem Sensor müssen diese funktionalisiert werden. Erst so lässt sich die Funktion des Quarzes als Waage selektiert in einem Sensor ausnutzen. Hierbei ist das Aufbringen eines Affinitätsmaterials auf die Oberfläche von essentieller Bedeutung. Dieses Affinitätsmaterial ist in Abbildung 1 als Erkennungsebene stilisiert. Durch eine Selektion des Analyten durch die Erkennungsebene wird die Güte des Signals bestimmt. Dabei sind die Qualität und die Beschaffenheit dieser Erkennungsebene von hoher Bedeutung für die Eigenschaften des Sensors, denn sie bestimmt die Zugänglichkeit für die Analyten sowie die Einlagerungskinetik. Das führt zu einer hohen Reproduzierbarkeit und Stabilität der Messergebnisse.

Um eine homogene Beschichtung von organischem Material auf verschiedenste Oberflächen zu erhalten, finden mittlerweile diverse Techniken Anwendung.

### 1.1.2.1 Beschichtungen aus der Flüssigphase

#### Drop-Coating

Bei der Beschichtung durch Auftropfen (engl.: drop-coating) wird das Affinitätsmaterial zunächst in einem Lösungsmittel gelöst. Die Konzentrationen liegen hier mit ca. 1-5 g/L auf einem hohen Niveau.<sup>[14]</sup> Durch die Wahl des Lösungsmittels, bzw. der Lösungsmittelgemische sowie der Temperatur kann die Verdampfungs-geschwindigkeit gesteuert werden. Dadurch kann auch die Verteilung des Affinitätsmaterials auf der zu beschichtenden Oberfläche beeinflusst werden. Allerdings treten aufgrund der Verdampfung verschiedene Lösungsmittelleffekte innerhalb des Tropfens auf der Oberfläche auf. Durch unterschiedliche Oberflächenspannungen der Lösungsmittelgemische verteilt sich der Tropfen je nach Hydrophobie von Lösung und Oberfläche verschieden. Die Tropfen legen sich eher flach auf der Oberfläche (geringe Oberflächenspannung, eher hydrophil) oder stehen steil als dicker Tropfen auf der Oberfläche (hohe Oberflächenspannung, eher hydrophob). Während der Dauer der Verdunstung des Lösungsmittels verteilen sich die gelösten Moleküle aufgrund von Diffusion unterschiedlich innerhalb des Tropfens. So ist die Lösung direkt nach Auftropfen zunächst homogen. Die Verdunstung des Lösungsmittels schreitet von außen nach innen voran, da an der

Krümmung am Tropfenrand die Oberfläche größer ist als in der Tropfenmitte. Durch die Abnahme der Flüssigkeit wird aufgrund von Kapillarkräften Lösungsmittel aus der Tropfenmitte nachgeliefert. Das führt zu einer Anreicherung an Affinitätsmaterial am Tropfenrand, wodurch eine inhomogene Beschichtung resultiert. Dies ist anschaulich anhand des Trocknungsmusters von Kaffee- oder Rotweinrändern zu erkennen.<sup>[15]</sup> Dieser Effekt kann auch durch wiederholtes Auftropfen nicht behoben werden, da neues Lösungsmittel die abgesetzten Moleküle wieder löst, wodurch der Effekt nur verstärkt wird. Durch die starke Dämpfung eines Tropfens auf der Oberfläche einer QMB lässt sich die Frequenzverschiebung während des Beschichtungsvorgangs nicht nachvollziehen.

### **Spin-Coating**

Das Spin-Coating entspricht zunächst dem Drop-Coating. Das Affinitätsmaterial wird in einem Lösungsmittel(-gemisch) gelöst und auf die zu beschichtende Oberfläche aufgebracht. Um eine gleichmäßig dünne Oberfläche der Flüssigkeit zu erreichen, wird das Ziel in Rotation versetzt. Die Fliehkräfte bewirken dann eine möglichst flache Verteilung der Lösung auf der Oberfläche. Durch die hohe Geschwindigkeit von mehreren Tausend Umdrehungen pro Minute wird ein hoher Austausch der Gasphase mit der Oberfläche bewirkt. Dadurch verdunstet das Lösungsmittel schneller, die Auswirkung der Diffusion innerhalb der Lösung wird verringert. Auch hier lassen sich die Verdunstungsgeschwindigkeit und Filmdicke über die Konzentration der Lösung, bzw. des Lösungsmittelgemisches sowie der Umdrehungsgeschwindigkeit einstellen. Das Verfahren ist allerdings eher für größere Oberflächen mit einem Durchmesser von über 30 cm geeignet.<sup>[16]</sup> Zusätzlich ist die Technik im vorliegenden Fall aufgrund der zentralen Vertiefung der QMB nicht geeignet, da sich die Flüssigkeit an der Kante sammeln würde. Eine homogene Beschichtung ist dadurch nicht möglich.

### **Dip-Coating**

Bei der Tauchbeschichtung wird, anders als beim Drop-, bzw. Spin-Coating, das Substrat in die Lösung des Affinitätsmaterials eingebracht. Durch das Herausziehen des Substrates mit einer definierten Geschwindigkeit wird die Menge der Lösung bestimmt, die an dem Substrat haftet. So ist es möglich, die Schichtdicke nach der Verdunstung des Lösungsmittels einzustellen. Gleichmaßen hat die Konzentration

des Affinitätsmaterials Einfluss auf die Schichtdicke. Eine besondere Form des Dip-Coatings ist die Tauchbeschichtung nach *Langmuir*.<sup>[17]</sup> Diese Form der Beschichtung setzt allerdings Affinitätsmaterialien voraus, die amphiphil sind, also sowohl polare als auch unpolare Gruppen vorweisen. Durch die Auswahl eines geeigneten Lösungsmittels ordnen sich die Moleküle gleichmäßig auf der Oberfläche des Lösungsmittels an (auch spreiten genannt). Durch Eintauchen und Herausziehen des Substrats lassen sich so wiederholt mehrere Monolagen homogen auf eine Oberfläche aufbringen. Da im vorliegenden Fall aber die wenigstens Affinitätsmaterialien als amphiphil zu bezeichnen sind, ist die *Langmuir-Blodgett*-Technik nicht anwendbar.

### **Tauchphasenabscheidung**

Eine Variante des Dip-Coatings ist die *Tauchphasenabscheidung*. Im Gegensatz zum Dip-Coating resultiert die Beschichtung hierbei nicht durch das Verdampfen des Lösungsmittels. Grund für die Anordnung von Affinitätsmaterial auf der Oberfläche ist entweder eine physikalische Adsorption oder eine chemische Reaktion. So ist es zum Beispiel möglich, gelöste Thiole in Form einer geordneten Monolage auf Goldoberflächen aufzubringen. Die Thiole reagieren mit der Goldoberfläche und bilden stabile Gold-Schwefel Verbindungen. Es lassen sich z.B. auch Selenverbindungen auf Gold<sup>[18]</sup> oder Phosphonsäuren auf Aluminium<sup>[19]</sup> aufbringen. Auch die physikalische Anordnung von Monolagen durch hydrophobe Wechselwirkung ist in der Tauchphase möglich. Substanzen mit hydrophoben Ketten orientieren sich in hydrophiler Umgebung zu hydrophoben Oberflächen. Dadurch sollte auch die Anordnung von hochfluorierten Substanzen auf fluorigen Oberflächen über die Tauchphasenabscheidung möglich sein.

#### **1.1.2.2 Beschichtungen aus der Gasphase**

##### **PVD/CVD**

Bei der Gasphasenabscheidung (engl.: vapor deposition, VD) wird zwischen physikalischer (PVD) und chemischer (CVD) Abscheidung unterschieden.

Die Technik findet vor allem bei der industriellen Herstellung von Lichtwellenleitern und mikroelektronischen Bauelementen Anwendung.<sup>[20]</sup> In beiden Varianten wird das zu beschichtende Substrat in einem geschlossenen System, meist bei Unterdruck, mit dem gasförmigen Beschichtungsreagenz in Verbindung gebracht. Beim PVD

wird das Substrat schlichtweg durch physikalische Adsorption auf die Oberfläche gebracht. Bei der chemischen Variante reagiert das Beschichtungsreagenz mit dem Substrat, so dass die Beschichtung durch eine kovalente Bindung zustande kommt. Dadurch dass für die Abscheidung zwingend der richtige Reaktionspartner erforderlich ist, ist die CVD besonders für das Aufbringen dünner, homogener Schichten geeignet.<sup>[21]</sup> Für den Einsatz bei Quarzmikrowaagen ist das Verfahren bedingt geeignet, da die Affinitätsmaterialien zerstörungsfrei in die Gasphase überführt werden müssen. Zusätzlich ist die empfindliche Quarzmikrowaage den hohen Anforderungen (Temperatur, Unterdruck) der Technik nicht gewachsen. Der hohe apparative Aufwand spricht ebenfalls gegen diese Technik.

### **Sprühbeschichtung**

Die Beschichtung über das Aufbringen von fein verteilten Lösungstropfen ist industriell weit verbreitet. Diese oft als *Airbrush* bezeichnete Technik ist im Prinzip eine Form des Drop-Coatings. Allerdings sind die Tropfen, die die Oberfläche erreichen, so klein und fein verteilt, dass die oben beschriebenen Diffusionseffekte in den Hintergrund treten. Im Allgemeinen kann von einer Beschichtung aus der Gasphase gesprochen werden. Die notwendige feine Zerstäubung wird über einen Kompressor ermöglicht, der die Lösung des Affinitätsmaterials durch eine Düse presst. Diese Düse erzeugt ein Aerosol, welches auf die zu beschichtende Oberfläche gerichtet wird. Über die Dauer der Flugphase verdampft ein Teil des Lösungsmittels und es treffen lediglich Mikrotropfen auf die Oberfläche. Diese sind so fein verteilt, dass nach Verdampfen des restlichen Lösungsmittels eine homogene Oberfläche auf dem Substrat zurück bleibt. Allerdings braucht dieses Verfahren für die feine Zerstäubung einen gewissen Mindestdruck. Dieser bedingt einen hohen Durchsatz an Flüssigkeit durch die Zerstäuberdüse, wodurch nur sehr stark verdünnte Lösungen an Affinitätsmaterial verwendet werden können. Selbst mit den stark verdünnten Lösungen geht die Beschichtung per Airbrush sehr schnell vonstatten. Auch ist die Methode im vorliegenden Fall eher ungeeignet, da die mechanische Belastung des Sprühens und der damit verbundene Druckunterschied die QMB beschädigen können. Ebenfalls ist das Auslesen der Frequenzerniedrigung während des Beschichtungsvorgangs durch die Sensibilität der QMB hinsichtlich Druckschwankungen unzuverlässig.

### **Elektrospray**

Ähnlich dem Airbrush ist das Elektrospray-Verfahren eine Zerstäubungstechnik. Ursprünglich aus der Massenspektrometrie kommend wird ein Flüssigkeitsstrom kontinuierlich zerstäubt. Die Zerstäubung wird allerdings nicht durch eine Düse o.ä. hervorgerufen, sondern ist die Folge mehrerer physikalischer Effekte (s. Kapitel 3.2.1). Maßgeblich für das Stattfinden dieser ist das Anlegen einer Hochspannung von mehreren Kilovolt (kV) zwischen dem Ziel und dem Austrittspunkt der Lösung mit Affinitätsmaterial. Diese Technik bietet gleichermaßen eine hohe Homogenität der Beschichtung bei geringem Substanzbedarf. Der Beschichtungsvorgang beeinflusst die QMB nicht, so dass die Frequenzverschiebung kontinuierlich während der gesamten Dauer über einen Computer ausgelesen werden kann. Dadurch werden vergleichbare Beschichtungen mit Nanogramm-genauen Massenablagerungen erzielt. Allerdings sind der apparative Aufwand und der Platzbedarf für diese Art der Beschichtung relativ hoch.

### 1.1.3 Elektronische Nasen

Der Ansatz einer elektronischen Nase als Sensor repräsentiert einen ungewöhnlichen Fall der Umgebungsanalyse. Die Methodik entfernt sich von den klassischen Zielen der Analytischen Chemie. Dieses klassische Ziel beinhaltet die quantitative Bestimmung eines Zielstoffes in einer Messumgebung. Eine elektronische Nase, meist aufgebaut als Array aus mehreren ähnlich oder gleich funktionierenden Sensoren, beinhaltet die Idee Multikomponentenmischungen zu charakterisieren. Dabei greift die Technik auf das Prinzip der natürlichen Riechorgane von Organismen zurück.<sup>[22]</sup> In der Nase ist die Riechschleimhaut von verschiedensten Rezeptormolekülen durchsetzt. Der Mensch besitzt etwa 400 solcher Rezeptortypen, wobei jede Sinneszelle meist mit nur einem Typ belegt ist.<sup>[23]</sup> Mit dieser Anzahl an Rezeptoren ist es dem menschlichen Organismus allerdings möglich mehrere Tausend verschiedene Gerüche zu identifizieren.<sup>[24]</sup> Die Hundenase, einer der empfindlichsten Riechorgane der Natur, ist mit ca. 1000 Typen von Riechrezeptoren ausgestattet.

Durch die Vielfalt der Signalinformation die ein solcher Aufbau liefert, werden lediglich zusammenfassende, kollektive Informationen aus einer Analyse gewonnen. Der Riechkolben des Menschen liefert Informationen wie „fruchtig“ oder „holzig“. Beim Riechen wird ein Portrait einer Mischung von Substanzen abgebildet, ähnlich einem Fingerabdruck. Das Resultat bleibt aber eine chemische Analyse der jeweiligen Umgebung.

Die zu einem Array kombinierten Sensoren in einer elektronischen Nase müssen so angelegt sein, dass jedes Sensorsignal individuell ausgelesen werden kann.<sup>[25]</sup> Die Voraussetzungen sind vergleichbar mit einer spektroskopischen Messung. Die Messung mit einer definierten Wellenlänge in der Spektroskopie entspricht einer Messung eines Sensors in einem Array. Das resultierende Spektrum aller Wellenlängen enthält dann Informationen über Qualität und Quantität jeder Komponente in der untersuchten Mischung. Dadurch wird eine große Datenmenge aus jeder Messung erhalten. Diese Komplexität lässt es nicht zu die Masse an Informationen traditionell auszuwerten. Für den Einsatz elektronischer Nasen werden moderne computergestützte Rechenmethoden benötigt, welche große Datenmengen und multidimensionale Systeme handhaben können (s. Abbildung 8).<sup>[26]</sup>

Dabei wird das Alleinstellungsmerkmal der elektronischen Nasen durch eine besondere, unerwartete Eigenschaft deutlich. Zum einen sind die Anforderungen der Sensoren, welche in einem Array kombiniert werden relativ gering:<sup>[27]</sup>

- Die Arrays beinhalten eine Anzahl von *teilweise selektiven* individuellen Sensoren. Selektivität wird dabei als bevorzugte Antwort auf eine Einzelsubstanz betrachtet. Dadurch werden alle anderen Substanzen zu Störeinflüssen.
- Jeder individuelle Sensor muss ein gewisses Potenzial haben, zwischen seinem *Ziel* und den Störeinflüssen unterscheiden zu können. Dabei reagiert jeder Sensor auf jeden Einfluss, allerdings in unterschiedlicher Sensitivität.
- Die Signale der verschiedenen Sensoren sollten sich hinreichend voneinander unterscheiden.

Diese Eigenschaften beinhalten eine zentrale Schwäche konventioneller Analytik: Teilweise Selektivität. Allerdings ist nur durch die Tatsache der teilweisen Selektivität der Aufbau eines Messprofils möglich. Analog zu den natürlichen Riechorganen ist die Wahrnehmung von Düften durch die Kombination vieler Rezeptoren mit diversen Stoffen im Zusammenspiel möglich. Die Schwäche des einen Rezeptors, bzw. Sensors ist die Stärke des anderen und *vice versa*. Diese Orthogonalität ist die Quelle der Informationen bei der Auswertung der Ergebnisse elektronischer Nasen. Eine Auswertung ist allerdings nur mithilfe aufwändiger Berechnungsverfahren möglich. Einfache elektronische Nasen befinden sich bereits im technischen Einsatz, u.a. bei der Kontrolle und Bewertung von Lebensmitteln,<sup>[28]</sup> der Überwachung von Krankheiten<sup>[29]</sup> und in technischen Anlagen.<sup>[30]</sup> Gerade in gefährlichen Umgebungen wie ex-geschützten Bereichen ist der Einsatz elektronischer Nasen nicht mehr wegzudenken.

### 1.1.3.1 Elektronische Verarbeitung und Auswertung komplexer Sensorinformationen

Die Messungen mithilfe elektronischer Nasen erzeugen eine große Menge an Rohdaten. Die Umwandlung dieser Rohdaten zu Informationen ist der Bestandteil statistischer Methoden, welche in diesem Zusammenhang im Allgemeinen unter dem Namen Chemometrie bekannt sind.<sup>[31,32]</sup> Durch die Auswahl einer geeigneten mathematischen Operation muss die Masse an gewonnenen Daten auf ein anschauliches Maß gekürzt werden können, möglichst ohne dabei wesentliche Informationen aus der Messung zu verlieren. Dabei sind die vom Array gewonnenen Informationen mehr als die Summe der Informationen jedes einzelnen Sensors. Diese zusätzliche Information fällt aus der Analyse und dem Verständnis des Gruppenverhaltens chemischer Sensoren an.<sup>[33]</sup>

Die Rohdaten einer Messung sind aber selten direkt zur Auswertung mittels Multivariater Datenanalyse nutzbar. Bevor diese in eine Eingangsmatrix überführt werden können, müssen meist Anpassungen durchgeführt werden (s. Tabelle 2).

**Tabelle 2: Beispiele statischer und dynamischer Bearbeitung von Rohdaten aus Sensorarrays.<sup>[31]</sup>**

Statische Modi	Dynamische Modi
Abzug eines linearen Drifts	Fourier-Analyse
Abzug einer Referenzmessung	Gleichgewichtsextrapolation
Normalisierung	Filtern von Takt und Signal
Mittelung	

Es können einzelne Methoden benutzt werden, aber auch Kombinationen aus solchen. Die Rohdaten müssen dabei alle gleich und nachvollziehbar behandelt werden. Eine Korrektur durch den Abzug einer Referenzmessung kann also nur mittels einer Referenzmessung für alle Sensoren erfolgen. Es darf dabei keine zweite Referenzmessung zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt oder mit unterschiedlichen Messparametern (Temperatur, rel. Luftfeuchtigkeit, usw.) geben. Demzufolge müssen die Daten in der Matrix vergleichbar bezüglich ihrer Dimensionen und Proportionen sein.

Die Anzahl der Methoden zur Datenverarbeitung ist relativ groß, die jeweils für eine Methode besten Voraussetzungen schnell unübersichtlich. Anhand Abbildung 8 werden die Voraussetzungen kurz angesprochen.

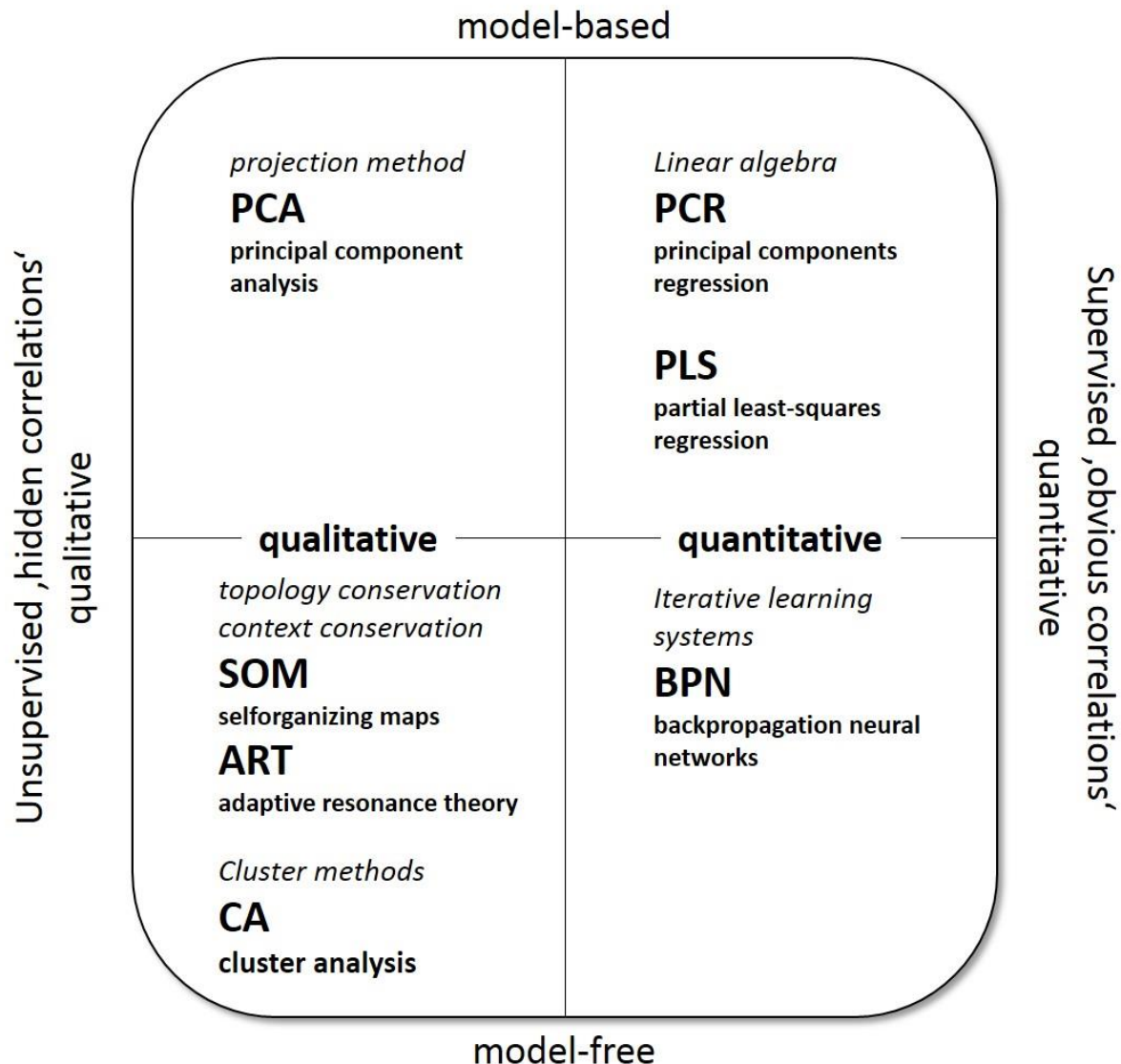


Abbildung 8: Übersicht über Ansätze multivariater Datenauswertung.<sup>[26]</sup>

In allen hier dargestellten Methoden korrelieren die Messwerte mit der Anwesenheit eines Analyten und seiner Konzentration. Auf der „Karte“ oben stehen Modellbasierte Methoden, welche einen exakt definierten Satz von Parametern benötigen. Diese sind in der Regel physikalische Parameter, woraus im einfachsten Fall z.B. die lineare Beziehung der Messdaten zur Konzentration resultiert. Modellunabhängige Methoden suchen im Gegensatz dazu Ähnlichkeiten in der Signalantwort, welche nicht direkt im Zusammenhang mit physikalischen Größen stehen. Auf der horizontalen Achse wird der Übergang von bewachten und unbewachten

Algorithmen beschrieben. Unbewachte Algorithmen verlangen lediglich die Werte der Signale, wohingegen bewachte explizit die Beziehung der Signalwerte zu der Konzentration des Analyten benötigen. Bewachte Algorithmen können sowohl für qualitative als auch für quantitative Aufgaben benutzt werden. Bei unbewachten Algorithmen werden die Sensorsignale anhand ihrer Unterschiede oder Gemeinsamkeiten klassifiziert, was solche Methoden nur zur Qualifizierung, bzw. Klassifizierung von Signalen verwendbar macht.

### 1.1.3.2 Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse (engl.: principal component analysis, PCA) ist die am weitesten verbreitete Methode in der Chemometrie.<sup>[34]</sup> Sie basiert auf der mathematischen Transformation der Eingangsmatrix, durch welche möglichst viele orthogonale Verbindungen verwirklicht werden.<sup>[35]</sup> Dadurch wird die Minimalzahl an Sensoren ermittelt, welche in der Lage sind die maximale Ausbeute an Information darzustellen. Die PCA entfernt dabei Redundanzen aus dem Datensatz und ist demnach ein Werkzeug zur Reduktion von Daten.

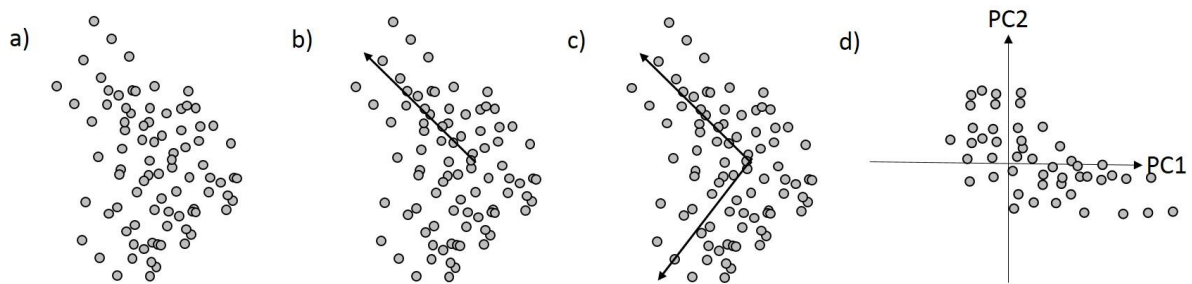
Die Grundmatrix  $X$  einer Antwort aus einem Sensorarray lässt sich wie folgt beschreiben:

$$X_{txm} = \begin{pmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1m} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{t1} & \cdots & x_{tm} \end{pmatrix} \quad (7)$$

Dabei sind die unabhängigen Variablen, also die Umgebung zu bestimmten Zeiten, bzw. Konzentrationen in Reihen von 1 bis  $t$  angeordnet. Die entsprechend vorprozessierten Sensorantworten werden dann in die Spalten 1 bis  $m$  einsortiert. Diese Eingangsmatrix kann so transformiert werden, dass einzigartige Vektoren unabhängig voneinander definiert werden können. Solche Vektoren beschreiben den Merkmalsraum. Dieser Prozess nennt sich Orthogonalisieren. Für die Sensorik sind Sensoren bzw. deren Antworten besonders günstig, wenn die Merkmale maximal unabhängig voneinander sind. Es werden also alle Vektoren gesucht, welche ungleich dem Nullvektor sind und sich durch Multiplikation mit der Matrix nur in Ihrem Vielfachen, also in ihrem Ausmaß, ändern. Ein solcher Vektor wird Eigenvektor genannt. Der Faktor mit welchem sich dieser ändert ist der Eigenwert.

Ein Satz von Eigenvektoren mit demselben Eigenwert spannt den Eigenraum auf. In der PCA wird ein Eigenvektor als Hauptkomponente bezeichnet.

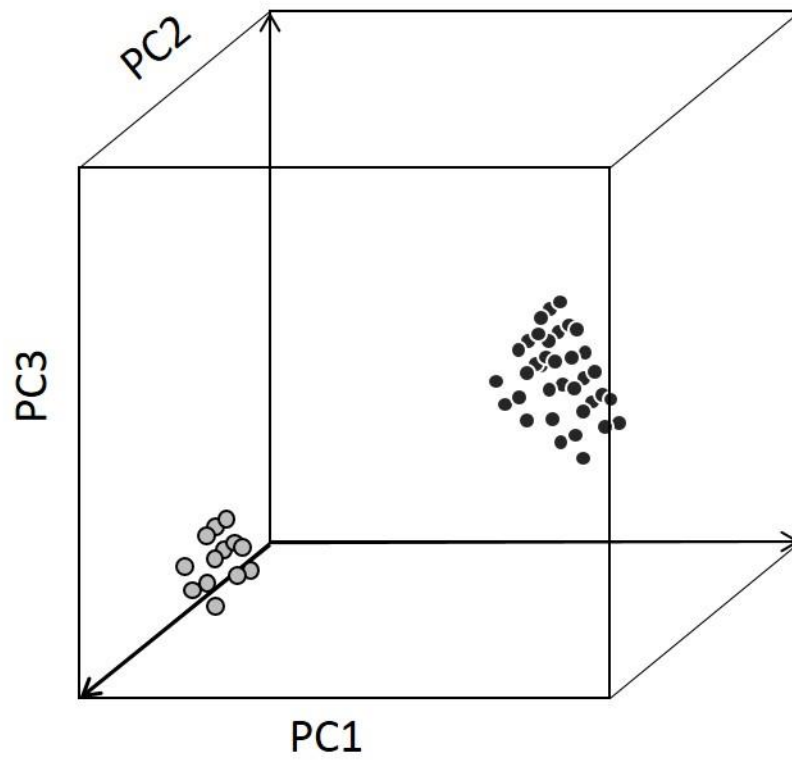
Anschaulich betrachtet wird ein Vektor in einen Satz Daten im Raum gelegt (s. Abbildung 9).



**Abbildung 9: Veranschaulichung der Transformationen während einer PCA.**

Dieser Vektor repräsentiert die Richtung maximaler Varianz der Datenpopulation (Abbildung 9 b). Anschließend wird ein zweiter Vektor orthogonal zu dem ersten impliziert. Dieser sollte ebenfalls das jetzt zur Verfügung stehende Datenaufkommen maximal wiedergeben (Abbildung 9 c).

Für die Transformation wird den Daten deren Durchschnittswert abgezogen und dieser Wert durch die Standardabweichung geteilt. Dadurch wird sichergestellt, dass jeder Wert gleich gewichtet wird. Das Resultat der Eigenvektoranalyse kann in einem neuen Koordinatensystem als Funktion der Eigenvektoren (Abbildung 9 d; PC1, PC2) ausgedrückt werden. Dieses Verfahren wird so oft wiederholt, bis die entsprechende zur Auswertung sinnvolle Wiedergabequalität erreicht ist. Graphisch lässt sich der Prozess nur maximal dreidimensional nachvollziehen. Am Computer gibt es, was die Dimensionalität betrifft, keine realistische Grenze. Die PCA ermöglicht es vielschichtige Systeme mithilfe von zwei bis drei Eigenvektoren zu beschreiben. Meistens werden dabei über 90% der Informationen in zwei bis drei Dimensionen wiedergegeben. Der entscheidende Vorteil daran ist die einfache Visualisierung der Ergebnisse, wodurch der Betrachter direkt eine Einschätzung über die Leistungsfähigkeit des Sensorarrays bekommt (s. Abbildung 10).



**Abbildung 10: Graphische Darstellung der PCA eines Messdatensatzes mit drei Hauptkomponenten.**

## 1.2 Molekulare Wechselwirkungen

Das klassische Aufgabengebiet synthetischer Chemiker ist die Untersuchung von Reaktionen zwischen Molekülen. Dabei ist der Schlüsselschritt zu einer *Reaktion* die *Interaktion* der Moleküle, also deren Wechselwirkungen miteinander. Die Betrachtung der Wechselwirkungen von Molekülen hat eine Änderung der Denkweise in der Chemie bewirkt. So verschiebt sich der Fokus weg von einzelnen Molekülen, welche allzu häufig schrittweise über das Knüpfen kovalenter Bindungen aufgebaut werden, hin zu molekularen Ansammlungen mit ihren, für gewöhnlich schwächeren, nichtkovalenten Wechselwirkungen. *J.-M. Lehn* hat diesen Drift in seiner Beschreibung der Supramolekularen Chemie bereits Anfang der 90er Jahre thematisiert.<sup>[36]</sup> Dabei bezeichnete er diesen Teilbereich der Chemie als „*the designed chemistry of the intermolecular bond*“ – also die konstruierte Chemie der intermolekularen Bindung.<sup>[37]</sup> Es geht dabei um die Adaption einer der höchsten Künste der Natur – das Ausnutzen komplexer Synergien resultierend aus einer Vielzahl reversibler Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehr Partnern.<sup>[38]</sup> Viel Arbeit wurde seitdem in die Entwicklung komplementärer Wirt-Gast-Systeme investiert. Neben Komplementarität finden sich auch Erkennung, Selbstanordnung, Vororganisation und sogar Selbstreplikation im Wortschatz des supramolekularen Chemikers.<sup>[39]</sup> Um all diese Ziele erreichen zu können werden die entsprechenden Werkzeuge gebraucht. Das Zusammenhalten molekularer Komponenten wird durch die Wirkung schwacher Interaktionen wie z.B. Wasserstoffbrückenbindungen,  $\pi$ - $\pi$  Wechselwirkungen, van der Waals-Kräften, Dipolen sowie hydrophober Wechselwirkungen bewerkstelligt.<sup>[40]</sup> Um annähernd vergleichbar mit der Leistungsfähigkeit eines natürlichen Systems zu sein, sollte das Produkt obiger Überlegungen zusätzlich noch funktionsgebunden aktiv sein, also seine Umgebung wahrnehmen.

Im Folgenden wird eine kurze Übersicht der für diese Aufgabe nötigen Werkzeuge der Chemie gegeben.

### **Ionische und sterische Wechselwirkungen**

Die von einem Wirt vermittelte Erkennung eines Gastes ist in gewissem Maße von deren struktureller und elektronischer Kompatibilität abhängig.<sup>[41]</sup> Durch ein starres Grundgerüst, meist in Form einer Kavität oder eines Hohlraums, bieten Wirtmoleküle fest sitzende Bindungsstellen an. Diese sind für den entsprechenden Gast in korrekter Position, um mit ihnen interagieren zu können. Im Gegensatz zu dieser sterischen Kompatibilität benötigt die elektronische Kompatibilität Bereiche des Moleküls, welche über eine passende Verteilung der Elektronendichte verfügen. So kann es für die Einlagerung eines hydrophoben Moleküls in einen Wirt ausreichend sein, wenn sich in dessen Hohlraum ein hydrophober Bereich befindet.

### **Elektrostatische Wechselwirkungen**

Die Interaktionen zwischen statischen Ladungen von Molekülen, wie sie z.B. in polaren Molekülen vorkommen, sind sowohl richtungsgebunden als auch relativ stark. Durch die Voraussetzungen von positiver und negativer Ladungsverteilung sind diese Kräfte entweder attraktiv oder repulsiv und verhalten sich additiv zueinander. Dadurch bedingt sind sie meist elementarer Bestandteil der molekularen Erkennung. Das Potenzial zwischen zwei Ladungen ist stark abhängig von der Distanz zwischen diesen. So ist die Abhängigkeit bei kurzen Distanzen proportional zu  $r^{-1}$  und bei größeren Distanzen proportional zu  $r^{-2}$ , wobei  $r$  für den jeweiligen Abstand zwischen den Atomen steht.<sup>[42]</sup> Zusätzlich ist die Stärke der Wechselwirkungen stark durch die Umgebung beeinflusst. So kann ein polares Medium die Energie zwischen zwei sich anziehenden Ladungen im Vergleich zum Vakuum um bis zu zwei Größenordnungen verringern.<sup>[43]</sup>

### **Van der Waals-Kräfte**

Van der Waals-Kräfte weisen äußerst geringe Reichweiten auf. Sie wirken in der Regel auf Distanzen die geringfügig länger sind als die Summe der entsprechenden Elektronenwolken. Sie basieren auf induktiven und dispersiven intermolekularen Kräften. Durch ihr additives Verhalten sind diese eher schwachen Wechselwirkungen trotzdem z.T. maßgeblich an der Stabilität von Komplexen beteiligt. Durch temporäre Verschiebungen der Elektronendichte innerhalb der Elektronenwolke eines Moleküls entstehen die Dispersionskräfte, auch *London*-Kräfte genannt. Deren Potenzial verhält sich proportional zu  $r^{-6}$  und ist in der

Regel als schwach zu bezeichnen. Die induktiven Kräfte resultieren aus permanenten und induzierten Dipol–Dipol Wechselwirkungen. Die Stärke der induktiven Kräfte verhält sich reziprok zum Abstand der wechselwirkenden Partner. Auch die van der Waals–Kräfte sind stark vom umgebenen Medium beeinflussbar. So nehmen induktive Kräfte in polaren Medien oft ab, wohingegen Dispersionskräfte dadurch gefördert werden können.

### Charge-Transfer Wechselwirkungen

Durch die Nähe von guten Elektronendonator– und /–akzeptorverbindungen kommt es zur Ausbildung der sehr schwachen Charge–Transfer (CT) Effekte. Sie sind Resultate der Interaktion von verschiedenen Molekülzuständen untereinander. Der Übergang vom Grundzustand (AB) zum angeregten Zustand ( $A^+B^-$ ) wird meist durch die Absorption im Bereich des UV–Vis Spektrums begleitet. Systematische Studien mit Cyclophanen und diversen 2,6–disubstituierten Naphthalenen sowie *para*–disubstituierten Benzolderivaten haben gezeigt, dass CT–Kräfte in organischen Lösungsmitteln als vorherrschende Kräfte für die Einlagerung der elektronenärmeren Derivate in die elektronenreicheren Cyclophane verantwortlich sind.<sup>[44]</sup>

### $\pi$ – $\pi$ Interaktionen

Es wurde lange Zeit versucht  $\pi$ – $\pi$  Wechselwirkungen über mehrere Ansätze zu beschreiben. Herangezogen wurden Solvationseffekte<sup>[45]</sup>, Elektronendonor–Akzeptor Kräfte<sup>[46]</sup> sowie sterische Überlegungen.<sup>[47]</sup> In den 90er Jahren haben *Hunter* und *Sanders* ein Modell dieser Wechselwirkungen auf Basis von elektrostatischen und van der Waals–Kräften vorgeschlagen.<sup>[48]</sup> Das Modell lässt sich am einfachsten durch ein idealisiertes  $\pi$ –System beschreiben. Dieses System besteht aus einem  $\sigma$ –Grundgerüst welches eine positive Elementarladung trägt. Das diskusförmige Grundgerüst wird von zwei gleichförmigen Bereichen mit  $\pi$ –Elektronendichte eingerahmt. Die elektronenreichen Bereiche tragen jeweils eine halbe negative Elementarladung (s. Abbildung 11).

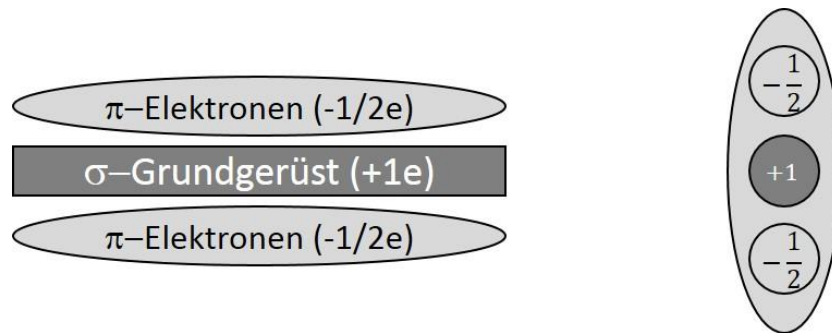


Abbildung 11: Idealisiertes Modell eines  $\pi$ -Systems (links) und ein idealisiertes Atom welches ein  $\pi$ -Elektron zu einem molekularen System beiträgt (rechts).<sup>[48]</sup>

Anhand dieses einfachen Modells konnten verschiedene Anordnungen von Molekülen mit  $\pi$ -Systemen zueinander effektiv vorausgesagt werden. Dabei wurden die am Ende verantwortlichen  $\pi$ - $\pi$  Wechselwirkungen nicht durch die eigentlichen Interaktionen der  $\pi$ -Wolken untereinander erklärt, sondern vielmehr die Wechselwirkungen der  $\pi$ -Elektronen mit dem  $\sigma$ -System. Sobald diese  $\pi$ - $\sigma$  Anziehungen die  $\pi$ - $\pi$  Abstoßung überwiegen, wird netto von einer attraktiven  $\pi$ - $\pi$  Wechselwirkung gesprochen.

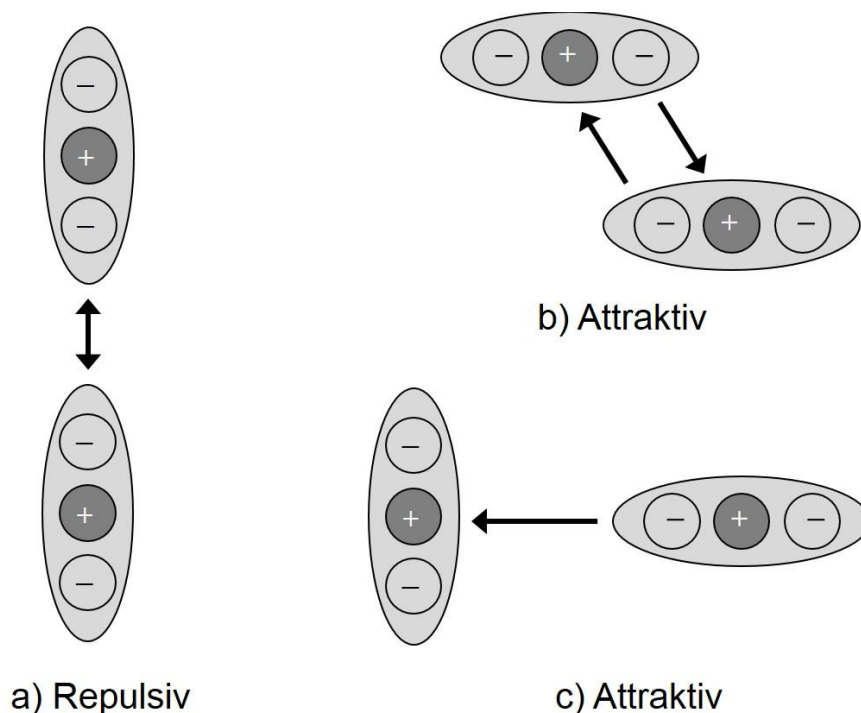


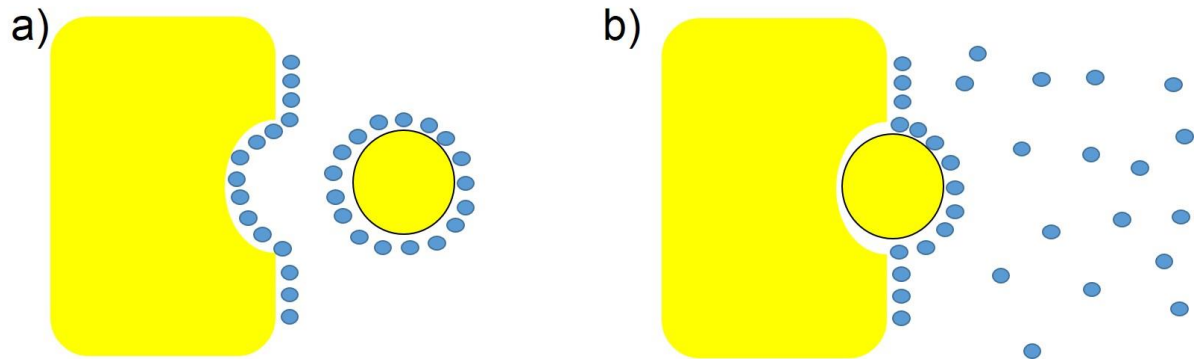
Abbildung 12: Idealisierte Modelle der resultierenden Wechselwirkungen verschiedener Molekülanordnungen.<sup>[37]</sup>

Dabei konnten sechs Faustregeln für die Anordnung solcher idealisierter Systeme aufgestellt werden:<sup>[48]</sup>

- 1)  $\pi$ - $\pi$  Abstoßung ist bei „*face-to-face*-Orientierung“ dominierend (s. Abbildung 12a).
- 2)  $\pi$ - $\sigma$  Anziehung ist bei verschobener gestaffelter Anordnung vorherrschend (s. Abbildung 12b).
- 3)  $\pi$ - $\sigma$  Anziehung wird bevorzugt bei T-Geometrie gefunden (s. Abbildung 12c).
- 4) Bei Wechselwirkungen zwischen hochgeladenen Atomen dominieren Charge-Transfer-Kräfte.
- 5) Eine attraktive Wechselwirkung einer neutralen oder schwach polarisierten Region erfordert folgende  $\pi$ -Polarisierung: a) ein Atom mit  $\pi$ -Elektronendefizit in „*face-to-face*-Orientierung“; b) ein  $\pi$ -Elektronen reiches Atom in der horizontalen T-Anordnung; und c) ein  $\pi$ -Elektronen armes Atom in der vertikalen T-Anordnung.
- 6) Eine attraktive Wechselwirkung einer neutralen oder schwach polarisierten Region erfordert mindestens eine der folgenden  $\sigma$ -Polarisierung: a) ein positiv geladenes Atom in „*face-to-face* Orientierung“; b) ein negativ geladenes Atom in der horizontalen T-Anordnung; oder c) ein positiv geladenes Atom in der vertikalen T-Anordnung.

### Hydrophobe Wechselwirkungen

Die Kräfte die aus hydrophoben Wechselwirkungen in wässrigen oder protischen Medien entstehen sind am ehesten durch das Bestreben von Lösungsmittelmolekülen zu beschreiben, welche die Umgebung mit der größtmöglichen Anzahl an Wasserstoffbrücken suchen. Anders gesagt bewirken hydrophobe Wechselwirkungen eine größtmögliche Verringerung von Kontaktflächen zwischen hydrophilen und hydrophoben Grenzflächen. Dieser Effekt beruht auf einem Entropiegewinn des gesamten Systems. An hydrophoben Grenzflächen sind Wassermoleküle so ausgerichtet, dass alle Wasserstoffbrücken vom hydrophoben Bereich weg gerichtet sind. Wenn sich nun ein hydrophobes Teil, z.B. ein Kohlenwasserstoffrest annähert, werden Wassermoleküle von der Grenzfläche in das freie Lösungsmittel überführt (s. Abbildung 13).

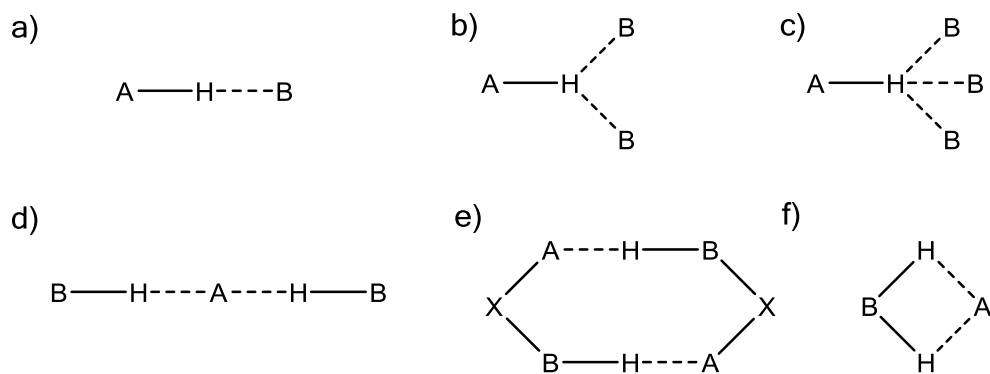


**Abbildung 13: Schematische Darstellung des Entropiegewinns bei hydrophoben Wechselwirkungen. Gelbe Bereiche stellen lipophile Areale dar, blau sind Wassermoleküle angedeutet.**

Das sorgt für die natürliche Unordnung im System und bewirkt einen Entropiegewinn was zu einer Abnahme der Energie des Gesamtsystems führt. Durch die jetzt wieder gegebene freie Wahl der Ausrichtung der Wassermoleküle steigt die gesamte Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen. Hydrophobe Wechselwirkungen sind von entscheidender Bedeutung für den Ausbau von Lipid-Doppelschichten wie sie in den Membranen von vielen Organismen vorkommen. Das Zusammenlagern von Phospho- und Glycolipiden ist fast ausschließlich auf den hydrophoben Effekt zurückzuführen.

### **Wasserstoffbrückenbindungen**

Die nicht-kovalente Bindung zwischen bereits kovalent gebundenen Wasserstoffatomen und elektronenreichen Atomen in der Umgebung wird als Wasserstoffbrücke bezeichnet.<sup>[49]</sup> Diese Bindung kann als Sonderfall elektrostatischer Bindungstypen betrachtet werden. Durch die Bindung eines Wasserstoffatoms an ein Atom mit höherer Elektronegativität wird eine elektropositive Region über die gesamte Oberfläche des Protons erzeugt. Die Annäherung eines elektronenreichen Partners führt dann zu einer attraktiven Wechselwirkung. Durch den geringen sterischen Anspruch des Protons sind so eine Vielzahl geometrischer Anordnungen von Wasserstoffbrückenbindungen unter den Bindungspartnern möglich (s. Abbildung 14). Oft weisen diese Bindungen eine gewinkelte Anordnung auf.



**Abbildung 14: Einige räumliche Anordnungen von Wasserstoffbrückenbindungen; a) linear, b) zweizählig, c) dreizählig, d) überbrückend, e) cyclisches Dimer, f) cyclisch.**

Die Wasserstoffbrücke ist in der Regel als schwache Bindung zu bezeichnen. Nichtsdestotrotz kann das Zusammenspiel von einer Vielzahl an Bindungen für eine enorme Stabilität von Materialien sorgen. Das anschaulichste Beispiel dafür sind die Aggregatzustände von Wasser. Im flüssigen Zustand sorgen die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Wassermolekülen für die Oberflächenspannung des Wassers die stark genug ist um kleinere Insekten zu tragen. Wenn Wasser zu Eis gefriert ist die Bewegungsmöglichkeit der Atome so stark eingeschränkt, dass sich streng definierte Wasserstoffbrücken ausbilden. Dieses so entstehende diamantoide Muster beinhaltet je ein Sauerstoffatom, welches an vier Wasserstoffatomen gebunden ist, zwei davon kovalent, zwei über Wasserstoffbrücken. Die dadurch gewonnene Stabilität übertrifft die Energie die nötig wäre damit sich die Moleküle weiterhin frei bewegen könnten. Am anderen Ende der Skala muss dem System Wasser relativ viel Energie zugeführt werden um alle nicht-kovalenten Bindungen zwischen den Wassermolekülen aufzubrechen. Nicht nur im System Wasser ist das Zusammenspiel einer Vielzahl Wasserstoffbrücken ein Beispiel für enorme Stabilität. Auch in komplexen Molekülen wie den DNA- und RNA-Strängen resultiert die Stabilität und räumliche Erscheinung auf Wasserstoffbrücken zwischen komplementären Purin- und Pyrimidinbasen.<sup>[50]</sup> Allerdings ist jede Bindung schwach genug, damit sich der Strang wie ein Reißverschluss öffnen kann und so seiner einzigartigen biologischen Funktion nachkommen kann.

## Halogenbrückenbindungen

In seinem Nobelvortrag von 1970 hat *Hassel* die Bedeutung von Halogenen für die Ausrichtung von molekularen Anordnungen hervorgehoben.<sup>[51]</sup> Allerdings wurden die Halogenbrückenbindungen lange Zeit als wenig relevant betrachtet. Erst in den letzten beiden Dekaden hat die wissenschaftliche Beachtung der Bindung zwischen einem positivierten Halogen und einem elektronenreichen Partner exponentiell zugenommen. Der Begriff der Halogenbrücke wird analog zu dem der Wasserstoffbrücke benutzt. Beide Wechselwirkungen teilen eine Vielzahl von Eigenschaften. Halogenbrücken beschreiben eine breite Klasse an nichtkovalenten Interaktionen an halogenierten organischen Molekülen.<sup>[52]</sup> Bei der Betrachtung des Moleküls  $\text{CF}_3\text{X}$  (X= F, Cl, Br oder I) haben *Politzer* und *Hennemann* die elektrostatischen Potenziale berechnet und so ein Modell der Halogenbrücke aufgestellt.<sup>[53]</sup>

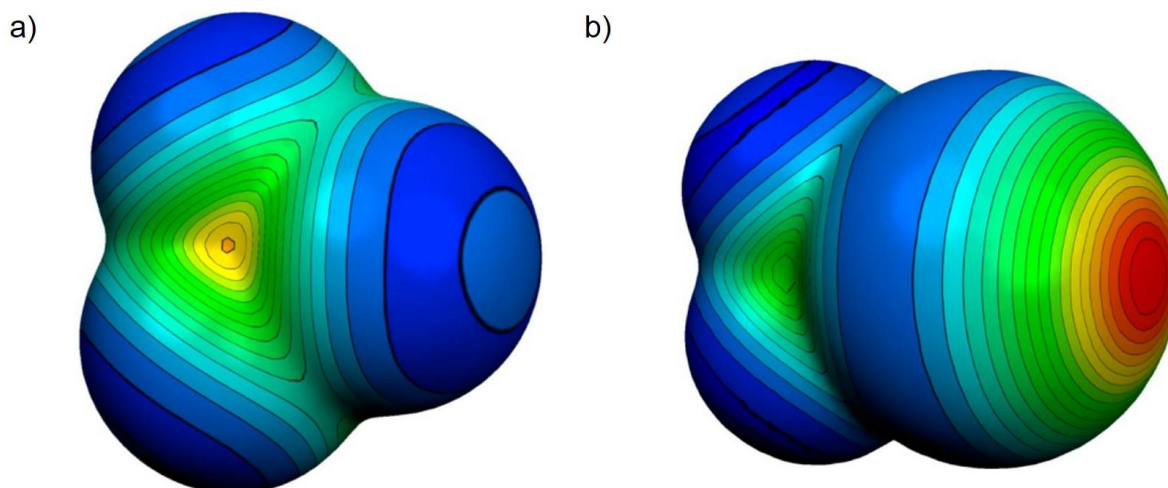


Abbildung 15: Das elektrostatische Potenzial der Oberfläche von a)  $\text{CF}_4$  und b)  $\text{CF}_3\text{I}$ .<sup>[53]</sup>

Beim Vergleich des tetrafluorierten  $\text{CF}_4$  mit dem trifluorierten Iodmethan ist klar die positivierte Region entlang der C–X Achse zu erkennen. Durch den starken Elektronenzug der Fluorsubstituenten wird das Halogenatom so stark polarisiert, dass ein so genanntes  $\sigma$ -Loch am den Fluorsubstituenten entgegengesetzten Ende entsteht.<sup>[54]</sup> Diese positive Region reicht aus um eine nicht-kovalente Bindung mit einem Partner, seinerseits mit einer Region negativen Potentials, zu generieren. Bindungspartner für solche Anordnungen sind meist die freien Elektronenpaare von Lewis-Basen.<sup>[55]</sup> In einer solchen Halogenbrücke  $\text{RX}\cdots\text{B}$  wird der Partner mit dem elektrophilen Halogenatom RX als Halogenbrückendonator bezeichnet. Die Lewis-

Base B ist zwar der Elektronenpaardonator, aber definitionsgemäß der Halogenbrückenakzeptor.

Da sowohl die  $sp$ -Hybridisierung als auch die Elektronegativität der Halogene mit steigendem Molekulargewicht abnimmt und die Polarisierbarkeit gleichermaßen steigt, nimmt auch die Ausprägung des  $\sigma$ -Loches sowie des positiven Potentials vom Chlor zum Iod zu. Durch den starken Elektronenzug und die schlechte Polarisierbarkeit des Fluors sind bisher keine Halogenbrücken mit Fluor bekannt.

Aufgrund der diskreten Ausrichtung der positiven Ladung entlang der C–X Achse ist die Halogenbrückenbindung sehr stark richtungsgebunden.<sup>[56]</sup> Das macht die Bindung vor allem interessant für das Design von Kristallstrukturen.<sup>[57]</sup> Mittlerweile gibt es aber auch eine Vielzahl an Studien die den Nutzen von diesem Bindungstyp in biologischen Systemen untersuchen. Ein vielversprechender Gedankenansatz zum Gebrauch dieser Bindungsart sind die Unterschiede zur Wasserstoffbrückenbindung. So unterscheiden sich beide Bindungstypen in der Hydrophobie. Wasserstoffbrücken sind stark durch hydrophile Umgebungen beeinflussbar. Halogenbindungen sind weitestgehend als hydrophob zu bezeichnen.<sup>[58]</sup> Durch das Einbringen von Halogen in Moleküle steigert sich die Lipophilie, wodurch eine bessere Membrangängigkeit bei pharmazeutischen Wirkstoffen gezeigt werden konnte.<sup>[59]</sup> Weiterhin ist die Intensität der Halogenbrücke sehr gut einstellbar durch den Einsatz des entsprechenden Halogens sowie der elektronenziehenden Substituenten. Durch die Variation von leichter polarisierbaren Halogenen mit Substituenten die verschieden starken Elektronenzug ausüben (z.B. mono-, di- oder trisubstituierte Nitrobenzole) ist es möglich die Stärke der resultierenden Halogenbrücke in exaktem Maße einzustellen. Auch die Größe der Halogene lässt zum Teil Bindungen in Biomolekülen zu, zu denen der Zugang mit klassischen Wechselwirkungstaktiken nicht gewährt werden kann.

### Fazit der Wechselwirkungsmechanismen

Der Gebrauch von Halogenbrücken als komplementäres Werkzeug mit Wasserstoffbrückenbindungen auf dem Weg zum Design funktioneller Moleküle ist noch in den Kinderschuhen. Das geschickte Ausnutzen von all den hier beschriebenen Bindungstypen ist Ziel der Forschung zum hochspezialisierten Affinitätsmaterial. Dabei überschneiden sich die Bindungstypen oft miteinander, so liegen nicht nur z.B.  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen isoliert vor. Sobald z.B. ein Dipol – ob

induziert oder permanent – vorliegt, werden auch Dipol- $\pi$ -Wechselwirkungen vorhanden sein. Aber das Zusammenspiel aus diesen Wechselwirkungen bietet nahezu unbegrenzte Möglichkeiten zur Kombination und zur Entwicklung von funktionellen, hochkomplexen supramolekularen Strukturen. Auf dem Weg dahin lassen sich leider nicht alle Einflüsse vorhersagen, so dass in der Entwicklung auch viele Resultate nicht den theoretischen Überlegungen im Voraus entsprechen. Daher wird auch in der Zukunft die Bedeutung der Berechnung von Modellen (engl.: *molecular modelling*) immer stärker zunehmen. Durch gesteigerte Rechenleistung und veränderte Computersysteme wie das Ausnutzen von Computer Konglomeraten (engl.: *cloud-computing*) und Quantencomputern werden die komplexen Einflüsse von großen supramolekularen Systemen immer besser vorhersagbar sein.

### 1.2.1 Adsorption

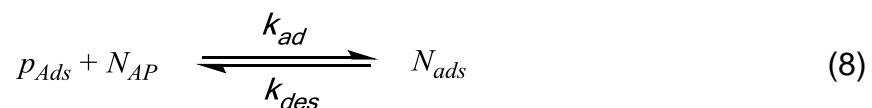
Sobald eine Oberfläche sich in einer Umgebung anders als dem Vakuum befindet, werden sich Teile aus der Umgebung an diese Oberfläche anlagern. Das kann zum einen aufgrund physikalischer Begebenheiten (Physisorption) geschehen oder auf chemischer Reaktion miteinander (Chemisorption) beruhen. Wie der Name schon impliziert, ist die Chemisorption das Resultat einer Verbindung beider Materialien, gewöhnlich durch einen Elektronenaustausch vermittelt. Das bedingt sehr hohe Bindungsenergien und ist in der Regel nicht reversibel. Die Physisorption hingegen beruht auf van der Waals-Kräften oder Dispersionskräften und ist in der Regel reversibel. Stoffe die auf einer Oberfläche durch Physisorption adsorbieren weisen für gewöhnlich sehr schnelle Adsorptions-Desorptions-Gleichgewichte auf.<sup>[60]</sup>

Oft sind Oberflächen mehreren Adsorptionsmechanismen gleichzeitig ausgesetzt. So kommt es bei der Chemosorption z. B. zu dissoziativer Chemosorption, bei der das adsorbierte Molekül fragmentiert wird, und undissoziativer Anlagerung. Bei letzterer bleibt das Molekül erhalten. Dazu spielen weitere chemische Reaktionen wie Oxidation eine Rolle in der Oberflächenbelegung.

Sobald also eine Oberfläche in eine Umgebung gebracht wird, die nicht dem Vakuum entspricht, stellt sich ein Gleichgewicht der Umgebung und der Oberfläche ein. Dieses Gleichgewicht ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Vorrangig sind die Konzentration der Moleküle in der umgebenden Gasphase sowie die Temperatur von der Umgebung verantwortlich für die Beladung der Oberfläche. Dieser Zusammenhang kann graphisch ausgedrückt werden und wird definitionsgemäß als Adsorptionsisotherme bezeichnet.<sup>[61]</sup>

*Langmuir* hat seiner Theorie der Adsorption zur Grundlage gelegt, dass sich maximal eine Monolage an Adsorbat auf der Oberfläche anlagert. Alle Adsorptionsplätze sind dabei äquivalent und die Analytmoleküle weisen keine Wechselwirkungen untereinander auf der Oberfläche auf.<sup>[62]</sup>

Demnach kann der Belegungsgrad der Oberfläche ( $\theta$ ) relativ einfach mit dem Partialdruck des Adsorbats  $p_{Ads}$  in Zusammenhang gebracht werden:



$k_{Ad}$  entspricht der Geschwindigkeitskonstante für die Adsorption,  $k_{des}$  derjenigen für die Desorption.  $N_{ads}$  ist die Anzahl an belegten Oberflächenplätzen, wohingegen  $N_{AP}$  die Anzahl freier Adsorptionsplätze und  $p_{Ads}$  der Partialdruck des Adsorbants entspricht. Für die Desorption gilt die Kinetik einer Reaktion erster Ordnung mit der Desorptionsgeschwindigkeit  $r_{des}$ :

$$-\frac{dp_{Ads}}{dt} = r_{des} = k_{des} \cdot N_{ads} \quad (9)$$

Die Adsorptionsgeschwindigkeit  $r_{Ads}$  ergibt sich aus der Kinetik einer Reaktion zweiter Ordnung:

$$-\frac{dp_{Ads}}{dt} = r_{ads} = k_{des} \cdot N_{AP} \cdot p_{ads} \quad (10)$$

Im Zustand des Gleichgewichtes zwischen Adsorption und Desorption sind also  $r_{ads}$  und  $r_{des}$  identisch. Die Gesamtzahl an Adsorptionsplätzen  $N$  und dem Belegungsgrad  $\theta$  lässt sich weiterhin als Funktion mit den Variablen der freien und belegten Oberflächenplätzen  $N_{AP}$  und  $N_{ads}$  ausdrücken:

$$k_{ads} \cdot p_{ads} \cdot N(1 - \theta) = k_{des} \cdot N \cdot \theta \quad (11)$$

Durch Ausdrücken der Gleichgewichtskonstante  $K = \frac{k_{ads}}{k_{des}}$  und Umformen der Gleichung (11) ergibt sich eine Funktion des Belegungsgrades  $\theta$  in Abhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten und dem Druck des Adsorbants:

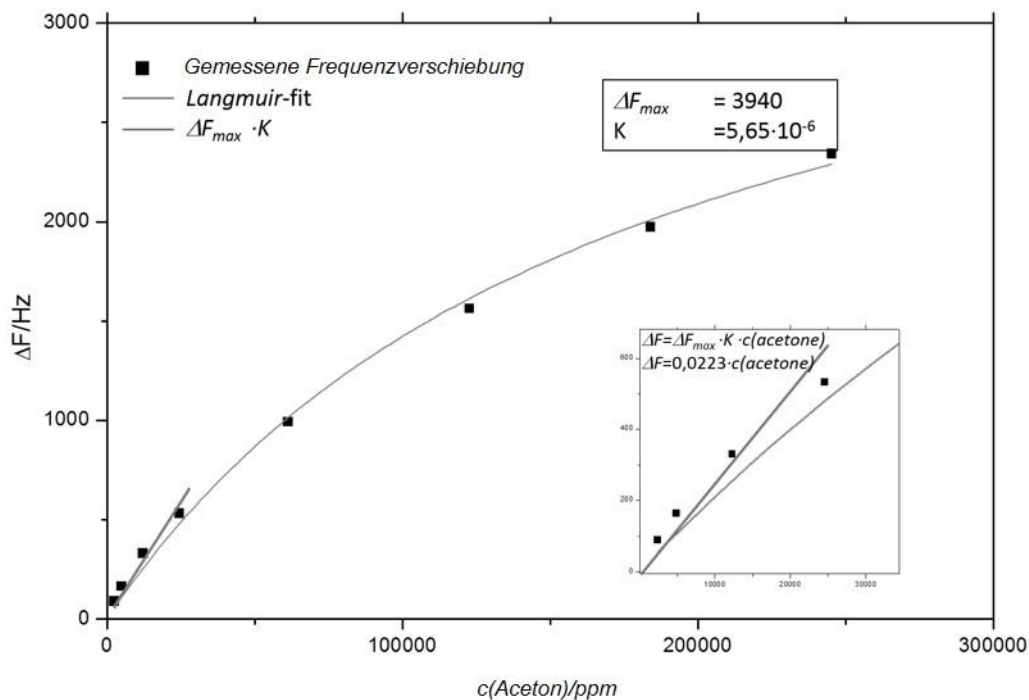
$$\theta = \frac{K \cdot p_{ads}}{1 + K \cdot p_{ads}} \quad (12)$$

Aufgrund der Abhängigkeit der Frequenzerniedrigung  $\Delta F$  mit der Bedeckung der Oberfläche (Gleichung (6)) ergibt sich:

$$\Delta F = \frac{\Delta F_{max} \cdot K \cdot p_{Analyt}}{1 + K \cdot p_{Analyt}} \quad (13)$$

Hierbei sind  $\Delta F_{max}$  und  $K$  Konstanten der *Langmuir*-Isotherme, welche durch computergestützte Annäherung berechnet werden können.  $\Delta F_{max}$  steht hierbei für

ein Maß der Menge an Analyt die maximal auf der Oberfläche adsorbiert werden kann. Die Größe spiegelt also die Kapazität der Oberfläche wieder.  $K$  entspricht der Gleichgewichtskonstante der Adsorption. Sie stellt die Affinität der Oberfläche hinsichtlich der Möglichkeit zur Bindung eines bestimmten Analyten dar. In Abbildung 16 ist eine beispielhafte Auswertung mithilfe der *Langmuir*-Isotherme dargestellt.



**Abbildung 16:** Beispiel einer Auswertung von Affinität einer Oberfläche hinsichtlich Aceton mithilfe der *Langmuir*-Isotherme.

Im Bereich kleiner Konzentrationen verhält sich die Isotherme linear. Dort gilt:

$$\Delta F = m \cdot p_{\text{Analyt}} + b \quad (14)$$

Der Y-Achsenabschnitt  $b$  ist im vorliegenden Fall null, da der Belegungsgrad bzw. die Frequenzverschiebung bei einem Partialdruck des Analyten von null ebenfalls null beträgt.  $m$  steht für die Steigung der linearen Regressionsgrade. Da im Bereich geringer Konzentrationen

$$K \cdot p_{\text{Analyt}} \ll 1 \quad (15)$$

gilt, ergibt sich durch Substitution von (15) in (13):

$$m = \Delta F_{Max} \cdot K \quad (16)$$

Somit sind  $\Delta F_{max}$  und  $K$  essentielle Kenngrößen für die Einschätzung von Oberflächen für das vorliegende System. Das Produkt aus  $\Delta F_{max}$  und  $K$  ist abhängig von den Adsorptionsplätzen der jeweiligen Oberfläche und kann somit als ein Maß für die systemische Affinität verstanden werden.

## **2 AUFGABESTELLUNG**

Die schnelle automatisierte Detektion von gasförmigen Zielsubstanzen ist gerade in einer hoch technologisierten Gesellschaft wie der unseren von zunehmender Bedeutung. Durch das permanent hohe Potenzial an Bedrohung durch terroristische Organisationen wie den „Islamischen Staat“ gibt es einen Bedarf an Systemen, die mögliche Gefährdungen für die Allgemeinheit gezielt und schnell überprüfen können. In vorangegangenen Arbeiten wurde das Sensorsystem auf Basis von Quarzmikrowaagen dazu entwickelt. Ziel dieser Arbeit ist es weitere geeignete Affinitätsmaterialien für die Anwendung in Sensorarrays zu untersuchen. Dies wird vorrangig durch einen Screening-Prozess bewerkstelligt. Bei vielversprechenden Beobachtungen werden die Bindungsmechanismen der Analyten mit den jeweils ansprechenden Affinitätsmaterialien untersucht und herausgestellt.

Mithilfe der gewonnenen Daten sollen die Wechselwirkungen dieser supramolekularen Systeme untersucht werden. So aufgedeckte Bindungsmotive sollen zur gezielten Entwicklung leistungsfähiger Affinitätsmaterialien ausgenutzt werden und/oder Ansätze für die Synthese neuer Verbindungen gewonnen werden.

Das vorhandene Sensorsystem der letzten Generation soll im Laufe dieser Arbeit mit verschiedenen neuartigen Affinitätsmaterialien bestückt werden. Die Intention ist das Potenzial des portablen Sensors um neue Anwendungsgebiete zu erweitern. Dabei stehen z.B. weiterhin als Zielgruppen im Fokus:

- Cancerogene Gefahrstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol (BTX-Aromaten)
- Explosivstoffe
- Betäubungsmittel und deren Vorstufen
- Biomarker wie Aceton z.B. in der Atemluft
- Phenole in Genussmitteln wie Whiskey

### 3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

#### 3.1 Vorbehandlung der Quarzmikrowaagen

Durch die Beschaffenheit der auf die Quarzoberfläche aufgedampften Elektrode ist eine Vorbehandlung dieser für den Betrieb vorteilhaft.<sup>[63]</sup> Die Oberfläche der Elektrode ist durch die sich automatisch bildende Aluminiumoxid-Schicht selbst ein attraktives Affinitätsmaterial für gasförmige Analyten jeglicher Beschaffenheit. Die in der Sensorik von Gasen in offenen Systemen maßgeblichen Störfaktoren sind Luftfeuchtigkeit und andere ubiquitär vorkommenden Gase, wie z. B. Cyclohexan oder Alkohole. Aus diesem Grund muss die Aluminiumoxid-Schicht vor Behandlung mit dem eigentlichen Affinitätsmaterial einer Vorbehandlung unterzogen werden. Dazu wurde auf Arbeiten von *Dr. M. Brutschy* zurückgegriffen, welcher eine Tauchphasenbeschichtung für die hier verwendeten QMBs entwickelt hat.<sup>[19]</sup> Dabei werden die QMBs in eine 0.5 mM ethanolische Lösung von 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Perfluorooctylphosphonsäure (FP-8, **1**) getaucht und 24 Stunden lang inkubiert. Durch die chemische Reaktion des Aluminiumoxids mit der Phosphonsäure bildet sich eine selbstorganisierte Monolage (engl.: selfassembled monolayer, SAM) aus (Abbildung 17).

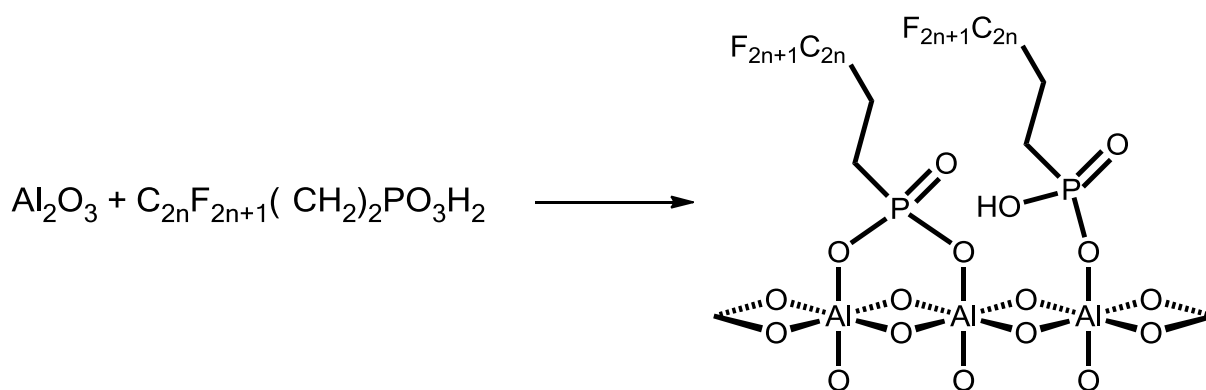
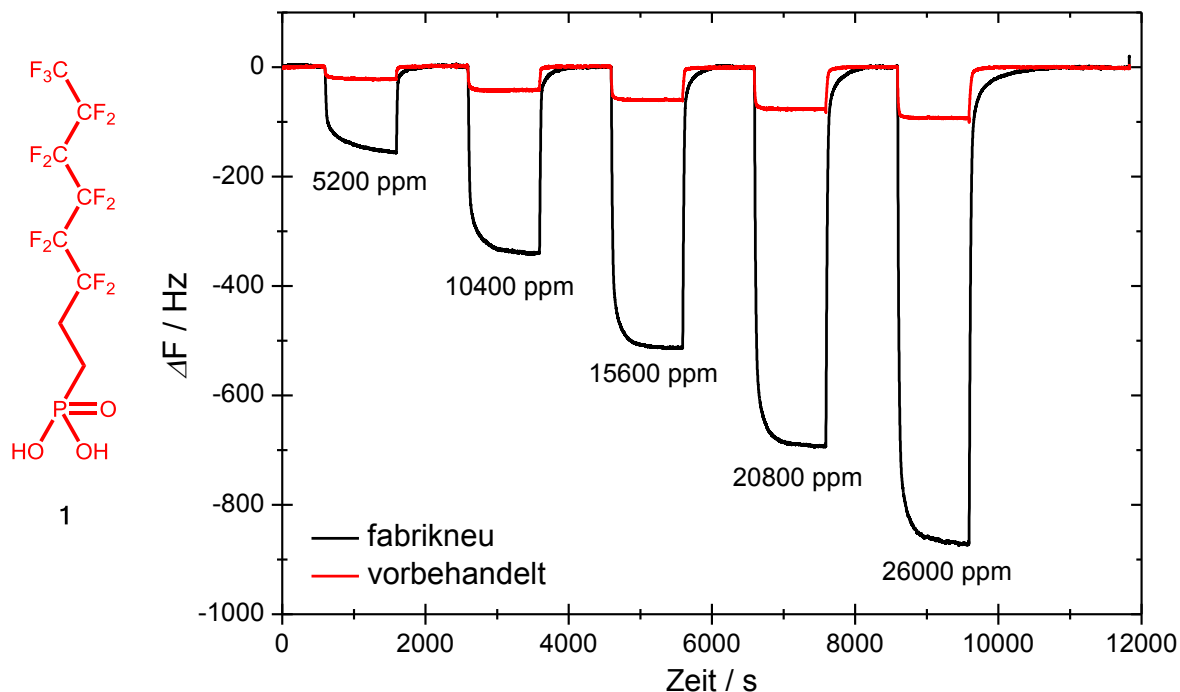


Abbildung 17: Kovalente Anbindung hochfluorierter Phosphonsäuren an die Elektrodenoberfläche der QMB.

Die fluorigen Wechselwirkungen der hochfluorierten Alkylketten unterstützen dabei vermutlich die Ausbildung einer dicht gepackten Monolage. Es resultiert eine nahezu inerte Oberfläche, die eine deutlich reduzierte unspezifische Aktivität zeigt (Abbildung 18).



**Abbildung 18: Verringerung der unspezifischen Affinität gegenüber Cyclohexan durch die Beschichtung der QMB mit FP-8 (rot) verglichen mit einer herkömmlichen QMB (schwarz).**

Durch die stark verringerte Signalantwort liegt die Vermutung einer lückenlosen Ausbildung der SAM nahe. Es gibt kaum Lücken in der fluorierten Oberfläche an die Störanalyten gelangen könnten um ein Signal zu verstärken. Das Prinzip ähnelt einer Teflon<sup>®</sup>-Pfanne, welche kaum Haftung zulässt. Dadurch ist die QMB optimal vorbereitet, um mit dem eigentlichen Affinitätsmaterial beschichtet zu werden. Das gewährleistet eine spezifische und selektive Antwort auf die gesuchten Analyten.

## 3.2 Beschichtung der Quarzmikrowaagen mit Affinitätsmaterial

Zur Bestimmung der Fähigkeit und des Potenzials von synthetischen Materialien bestimmte Analyten zu binden, müssen diese auf eine geeignete technologische Plattform aufgebracht werden. Wie in Kapitel 1.1.1 bereits beschrieben, sind Quarzmikrowaagen für diese Untersuchungen optimal geeignet.

### 3.2.1 Elektrospray-Verfahren

Das Elektrospray-Verfahren ist ursprünglich aus der Massenspektroskopie bekannt und etabliert.<sup>[64,65]</sup> In der vorliegenden Arbeit wird dabei eine Hochspannung von 5 kV zwischen einer Hamiltonspritze und der Quarzmikrowaage als Zielobjekt angelegt. Ein in einem elektrisch polarisierbaren Lösungsmittel gelöster Stoff wird über eine Spritzenpumpe aus der Hamiltonspritze gedrückt und so auf die QMB beschleunigt. An der Spitze der Spritzenkapillare bildet sich zunächst ein Flüssigkeitsstrahl, der sogenannte Jet, woraufhin dieser hydrodynamisch zerstäubt wird. Infolge dessen fliegen Primärtropfen in Richtung der QMB. Innerhalb dieser Primärtropfen verdampft das Lösungsmittel kontinuierlich und die Ladungsmenge der Tropfen steigt stetig an. Bei zu hoher Ladungsdichte werden die Primärtropfen zu immer kleineren Mikrotropfen zerrissen (*Coulomb-Explosion*), so dass am Zielobjekt nur noch ein feiner Nebel aus geladenen Molekülen der Beschichtungssubstanz auftrifft. Alle während dieses Prozesses beschriebenen Teile folgen in Ihrer Flugbahn den elektrischen Feldlinien (in Abbildung 19 nur vereinfacht dargestellt), die auf die Elektrode der Quarzmikrowaage fokussiert sind.

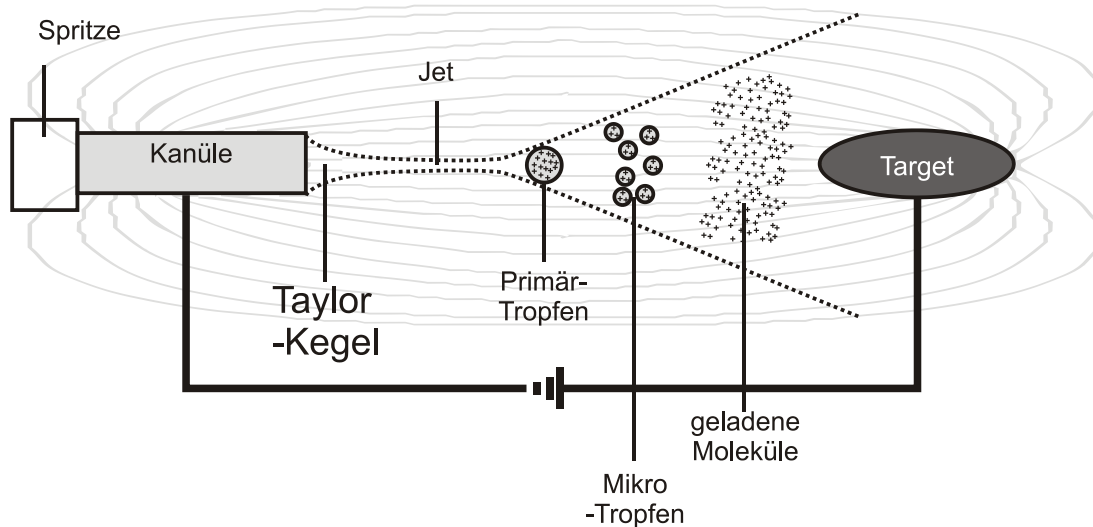


Abbildung 19: Schematische Darstellung des Elektrospray-Verfahrens mit angedeuteten elektrischen Feldlinien.<sup>[13]</sup>

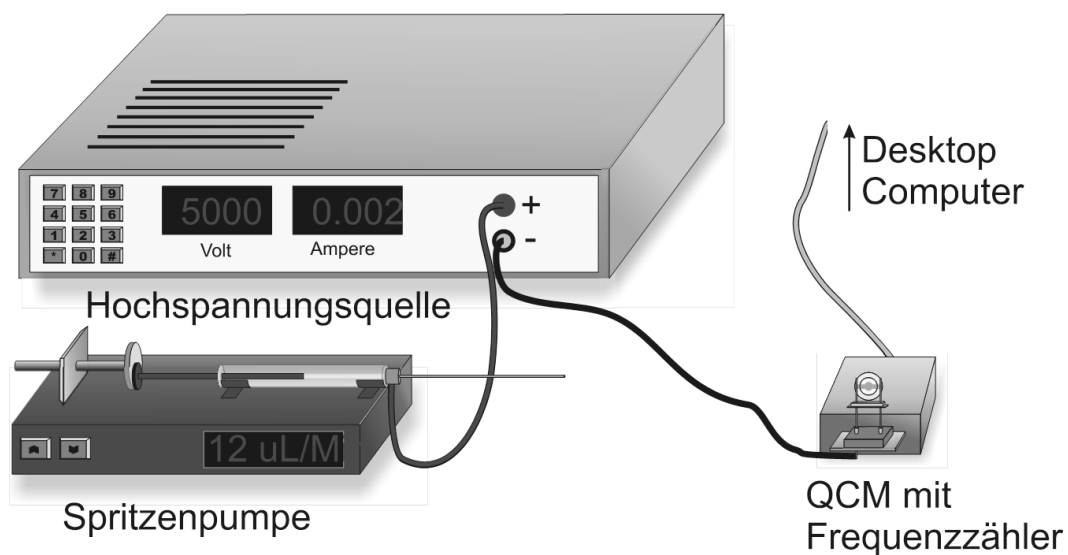
Das macht die Methode zu einer effizienten Möglichkeit, Oberflächen mit sehr wenig Substanz gleichmäßig zu beschichten. Treffen Moleküle auf die Elektrodenoberfläche ist dieser Teil zunächst elektrisch neutral und weitere geladene Teilchen positionieren sich an freien Stellen der Elektrode. So werden sehr gut reproduzierbare homogene Schichten auf die Oberfläche aufgebracht.

Die Qualität und Reproduzierbarkeit ist an verschiedene Parameter des experimentellen Aufbaus gebunden:<sup>[66]</sup>

- Flugdauer der Lösung:  
So lang wie nötig, aber so kurz wie möglich. Die Flugdauer sollte lang genug sein, damit ein vollständiges Verdampfen des Lösungsmittels gewährleistet ist. Ist der Abstand allerdings zu groß gelangt zu wenig Substanz zum Zielobjekt. Geladene Moleküle können durch in der Atmosphäre vorhandene Störmoleküle wie Wasser oder Ähnlichem abgefangen werden. Bei zu kurzer Distanz gelangt Lösungsmittel auf die Quarzelektrode wodurch die homogene Schicht angelöst werden und verwischen kann.
- Lösungsmittel:  
Das Lösungsmittel/-gemisch sollte einen ausreichend hohen Dampfdruck aufweisen um hinreichend schnell genug zu verdampfen. Ein zu schnelles wie zu langsames Verdampfen wirkt sich dabei negativ auf die Schichtqualität aus.

- Durchmesser der Spritzenkapillare  
Hier ist im Allgemeinen ein geringer Durchmesser vorteilhaft für die Ausbildung eines gleichmäßigen Spraykegels. Auch die Viskosität des Lösungsmittels, die Größe der Hochspannung und der gewählte Spritzenvorschub sind dabei entscheidend.
- Konzentration der Lösung  
Je konzentrierter die Lösung ist, desto größer sind die Substanztropfen die auf die Oberfläche treffen. Dadurch büßt diese an Homogenität ein und wird uneben.
- Größe der Hochspannung  
Die Ausbildung eines *Jets* hängt stark von der angelegten Hochspannung ab. Ist diese zu gering, bildet sich an der Spitze der Kapillare ein Tropfen mit dem Außendurchmesser der Kapillare. Dieser löst sich ab und verdampft auf dem Weg zur Gegenelektrode nicht merklich. Solch große Tropfen können sogar die empfindliche Elektrodenoberfläche beschädigen und für das Zusammenbrechen der Resonanzfrequenz der QMB verantwortlich sein. Wird die Spannung weiter erhöht, lösen sich kleinere Tropfen in höherer Frequenz ab bis sich bei entsprechend hoher Spannung der *Jet* formiert. Dabei kommt es zur kontinuierlichen Emission kleiner Tropfen.  
Bei noch höherer Spannung verkürzt sich der *Jet* und bricht aus der Mittelachse weg. Es kommt zur Ausbildung von mehreren Flüssigkeitsströmen die vom Kapillarrand aus auf die Gegenelektrode beschleunigt werden. Zu diesem Zeitpunkt wird von einer *Rim-Emission* gesprochen.<sup>[67]</sup>
- Vorschubgeschwindigkeit  
Diese muss so gewählt werden, dass genug Lösungsmittel nachgeliefert wird wie in Richtung Gegenelektrode beschleunigt wird. Reißt der Strom ab, kommt es zu einem Pulsieren des Elektrosprays, was sich negativ auf die Schichtqualität auswirkt. Ist der Vorschub zu schnell, werden die Tropfen zu groß (s. o.) bis Lösung von der Spritze auf den Boden tropft.

In der vorliegenden Arbeit hat sich ein Lösungsmittelgemisch von Tetrahydrofuran (THF) und Methanol im Verhältnis 9:1 als geeignet erwiesen. Dabei wird das zu beschichtende Reagenz mit einer Konzentration von 0,01 mg/mL gelöst und bei einer Hochspannung von 5 kV beschleunigt.<sup>[68,69]</sup> Der Spritzenvorschub beträgt zwischen 100-300  $\mu\text{L/h}$ .<sup>[5]</sup> Durch die hohen Spannungen werden die zur Beschichtung verwendeten Moleküle hohen Beanspruchungen ausgesetzt. MALDI-TOF-Untersuchungen (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time of Flight) haben aber gezeigt, dass selbst große Moleküle wie mikroporöse Käfigverbindungen das Verfahren ohne Beeinträchtigung oder Fragmentierung überstehen.<sup>[70]</sup> Der experimentelle Aufbau ist in Abbildung 20 gezeigt.



**Abbildung 20:** Experimenteller Aufbau des direkten Beschichtungsverfahrens von Quarzmikrowaagen mittels Elektro spray-Verfahren.

Der Vorteil dieses Aufbaus ist die Möglichkeit des direkten Auslesens der Frequenzerniedrigung während des Beschichtungs Vorgangs. So wird gewährleistet, dass bei jedem Beschichtungs Vorgang die gleiche Menge an Substanz auf der Elektrode abgeschieden wird. Im vorliegenden Fall wurde während des Screenings eine Frequenzerniedrigung von 50 kHz angestrebt. Das entspricht nach *Sauerbrey* der Menge von 10,4 ng abgeschiedener Substanz. Für die Anwendung der Mikrowaagen in Sensorarrays wurde die doppelte Menge aufgebracht, also 100 kHz, respektive 20,8 ng.

### 3.2.2 Tauchphasenbeschichtung

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde ein Derivat des von S. R. Waldvogel publizierten Koffein-Rezeptors auf Basis von Triphenylenketalen synthetisiert (Abbildung 21).<sup>[71]</sup>

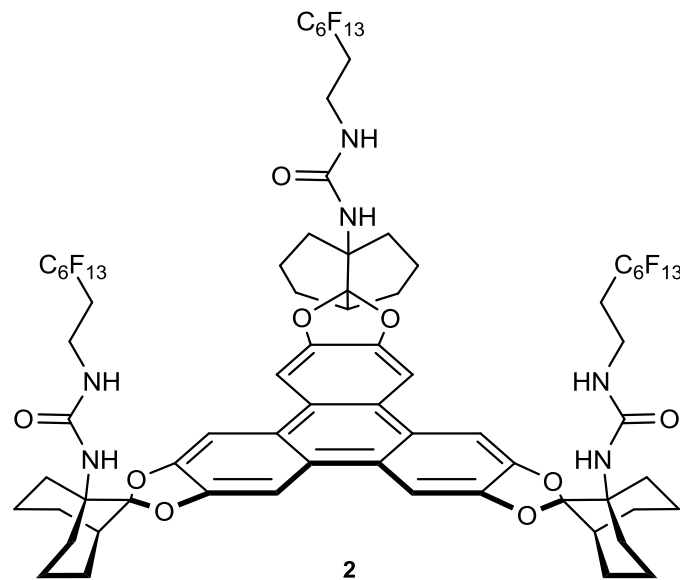


Abbildung 21: *all-syn* Rezeptorstruktur mit hochfluorierten Alkylketten.

Dieses Derivat besitzt drei nahezu vollständig fluorierte Alkylketten, welche alle in dieselbe Richtung ausgerichtet sind.<sup>[72]</sup> Das wird im Folgenden als *all-syn*-Konfiguration bezeichnet. Durch den leicht erhöhten sterischen Anspruch der Fluoratome verglichen mit Wasserstoffatomen weisen diese Alkylketten eine helicale Struktur auf.<sup>[73]</sup> Durch eine Rotation entlang der C–C-Bindung wird Raum für die Fluoratome geschaffen, deren van der Waals-Radii (1,4 Å) sich sonst überlappen würden.<sup>[74]</sup> Aufgrund dieser Verdrillung sind die Ketten als relativ starr anzusehen, verglichen mit ihren gesättigten Analoga. Auch die Oberfläche der Ketten bietet kaum Freiräume, was neben der besonderen Stabilität der C–F-Bindung zu der Persistenz von fluorierten Kohlenwasserstoffen in Umwelt und Organismen beiträgt. Eine weitere Besonderheit von solchen Verbindungen ist ein ausgeprägter fluorophober Effekt. Dieser Effekt beschreibt die geringe Oberflächenenergie aufgrund kaum vorhandener intermolekularer Wechselwirkungen mit nicht fluorigen Verbindungen. Zu beobachten ist das Phänomen bei der äußerst schlechten Mischbarkeit von hochfluorierten Lösungsmitteln mit herkömmlichen Lösungsmitteln. Bei Molekülen, an denen sowohl eine perfluorierte als auch eine nicht fluorierte Komponente oder Seite vorhanden ist, wird eine Ausrichtung der jeweiligen Seiten

zueinander beobachtet.<sup>[75]</sup> Durch diese Präorganisation ist auch die Möglichkeit der selbstorganisierten Beschichtung für fluorige Oberflächen prinzipiell gegeben. Da die hier verwendeten Quarzmikrowaagen durch ihre Vorbehandlung (vgl. Kapitel 3.1) über eine solche Oberfläche verfügen, sind die Grundvoraussetzungen zur Tauchphasenabscheidung (engl.: dip-coating) geschaffen. Durch den einfachen experimentellen Aufbau ist diese Form der Beschichtung ohne große technologische Gerätschaften oder Vorbereitungen durchführbar. Ein weiterer Vorteil ist die Expansion der Beschichtung von simultan jeweils nur einer QMB auf quasi unendlich viele QMBs die gleichzeitig beschichtet werden können.

Die Idee bei dieser Form der Tauchphasenbeschichtung weicht etwas vom klassischen dip-coating Ansatz ab. Durch die fluorigen Wechselwirkungen der FP-8 Beschichtung auf der Oberfläche der Quarzelektrode und den Fluoralkylketten des Triphenylenketals sollten diese sich in der Lösung zueinander orientieren. Anders als im klassischen Ansatz, bei der die Beschichtung hauptsächlich beim Herausziehen des Substrates (hier QMB) über auf der Oberfläche aufgespreitetes Material aufgebracht wird. Daher spielt die Herausziehgeschwindigkeit bei der hier angedachten Tauchphasenabscheidung eine untergeordnete Rolle. Entscheidender ist die Konzentration der Affinitätsmaterialien in der Beschichtungslösung.

Zur Untersuchung der Tauglichkeit dieser Beschichtungsart wurden verschiedene Konzentrationen der Beschichtungslösung mit dem Affinitätsmaterial **2** in THF angesetzt. Jeweils drei QMBs wurden dann über 24 Stunden, analog zur Vorbehandlung mit FP-8, der Beschichtungslösung ausgesetzt. Anschließend wurden die Substrate mit einer Lösung aus Methanol und Wasser (9:1) gespült. Dieses Lösungsmittelgemisch gilt als eher fluorophob.<sup>[76]</sup> Dadurch wird gewährleistet, dass etwaige Fluor-Fluor-Wechselwirkungen nicht aufgebrochen werden, wodurch Affinitätsmaterial wieder von der Oberfläche gespült werden würde. Die so beschichteten Quarzmikrowaagen wurden mit QMBs verglichen, welche mittels dem etablierten Elektrospray-Verfahren beschichtet worden sind (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Beschichtungsversuche mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) und Tauchphasenbeschichtung (DC).**

Referenz	Beschichtungs- verfahren	Ausgangs- frequenz/Hz	Endfrequenz/Hz	Frequenz- verschiebung $\Delta F$ /Hz
ALI-046	ESI	195038	194988	-50
ALI-049	ESI	194885	194884	-1
ALI-050	ESI	194695	194689	-6
ALI-051	ESI	194912	194901	-11
ALI-052	ESI	195659	195643	-16
ALI-053	ESI	194422	194402	-20
ALI-059	DC 0.1mM 24h	196475	196394	-81
ALI-061	DC 0.1mM 24h	196614	196555	-59
ALI-069	DC 0.1mM 24h	195435	195421	-14
ALI-059	DC 0.5mM 24h	196475	196394	-81
ALI-062	DC 0.5mM 24h	196488	196390	-98
ALI-070	DC 0.5mM 24h	194765	194755	-10
ALI-060	DC 1mM 24h	195132	194343	-789
ALI-063	DC 1mM 24h	196620	-	
ALI-071	DC 1mM 24h	195255	-	

Nach der Reinigung und Trocknung der QMBs zeigt sich deutlich die schlechte Reproduzierbarkeit dieser Beschichtungstechnik. Es gibt keine klare Differenzierung der Frequenzverschiebung, welche aufgrund der Konzentration der eingesetzten Beschichtungslösung zustande kommt. Quarze die mit einer 0,1 mM Lösung des Affinitätsmaterials behandelt worden sind zeigen Frequenzverschiebungen von –14 bis –81 kHz. Ähnlich weit liegen die Verschiebungen bei einer Konzentration von 0,5 mM auseinander. Eine höhere Konzentration führt zum Zusammenbrechen der Schwingung.

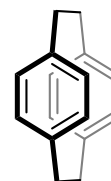
Zusammenfassend ist die Tauchphasenabscheidung von Affinitätsmaterial zwar gelungen, aber nicht reproduzierbar. Daher ist diese Technik für die Anwendung des Screenings von vielen Affinitätsmaterialien nicht geeignet. Aufgrund der mangelnden Kontrolle der Quarze während des Beschichtungs Vorgangs ist nicht auszuschließen, dass die QMBs nach der Beschichtung auf einer Mode schwingen. Dadurch sind die Messergebnisse nicht nachvollziehbar. Gerade die nuancierten Unterschiede von strukturell ähnlichen Affinitätsmaterialien können so nicht untersucht werden. Um die

Technik für die Produktion großer Mengen QMBs einsetzen zu können, müssen weitere Versuche mit anderen Lösungsmitteln und einer anderen Quarzanalytik angestellt werden. Die zu beschichtenden Quarze sollten vorher über die Aufnahme eines Vollspektrums analysiert werden um im Nachhinein annähernd nachvollziehen zu können, wie viel Material tatsächlich auf der Oberfläche geblieben ist.

### 3.3 Cyclophane als Affinitätsmaterialien

#### 3.3.1 [2.2]Paracyclophane

Der bekannteste Vertreter der Cyclophane ist das [2.2]Paracyclophan **3**. Obwohl es bereits 65 Jahre bekannt ist, liefert es immer noch genug Fragestellungen und Herausforderungen. Erst kürzlich wurde der experimentelle Beweis für die leicht verdrehte Anordnung der beiden aromatischen Ringe zueinander veröffentlicht.<sup>[77]</sup> Dabei haben mono-

**3**

und *pseudo*-ortho-4,12-disubstituierte Paracyclophane viele Anwendungen in der Synthese,<sup>[78]</sup> Katalyse<sup>[79]</sup> aber auch als synthetische Rezeptoren.<sup>[80]</sup> Das sehr starre Grundgerüst sowie das vorhandene  $\pi$ -System in Kombination mit der konkaven Struktur legen den Einsatz als Affinitätsmaterial nahe. Dabei kann das Grundgerüst relativ einfach mit einer Reihe funktioneller Gruppen modifiziert werden.<sup>[81]</sup> Dies erlaubt den Einsatz dieser Systeme mit funktionalisierten konkaven Bindungstaschen zur molekularen Erkennung von Analyten.

Für die Untersuchung auf Affinitäten im Rahmen der Entwicklung eines Sprengstoffsensors für das *Enquete*-Projekt wurden verschiedene Derivate von **3** von der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Arne Lützen* aus Bonn zur Verfügung gestellt (Abbildung 22). Die Breite der Funktionalisierungen geht von Hydroxyl- über Ethinyl- zu Arylparacyclophane sowie Kombinationen aus solchen. **4** und **12** besitzen zusätzlich zum  $\pi$ -System des Paracyclophans noch Wasserstoffdonatoren, wohingegen die anderen Verbindungen (**5-11**, **13-16**) das  $\pi$ -System noch durch Arylsubstituenten ausdehnen. **10** und **14** zeigen durch die vorhandenen Heteroatome etwas elektronenärmere Substituenten. Der Stickstoff bietet zudem die Möglichkeit als Wasserstoffakzeptor zu dienen. Die Verbindungen **4-11** sind racemisch, **12-16** wurden enantiomerenrein verwendet. Da die untersuchten Analyten allerdings achiral sind, sollte es bei der Wechselwirkung dieser mit den Affinitätsmaterialien keine Unterschiede zwischen *S*- oder *R*-Enantiomer geben.

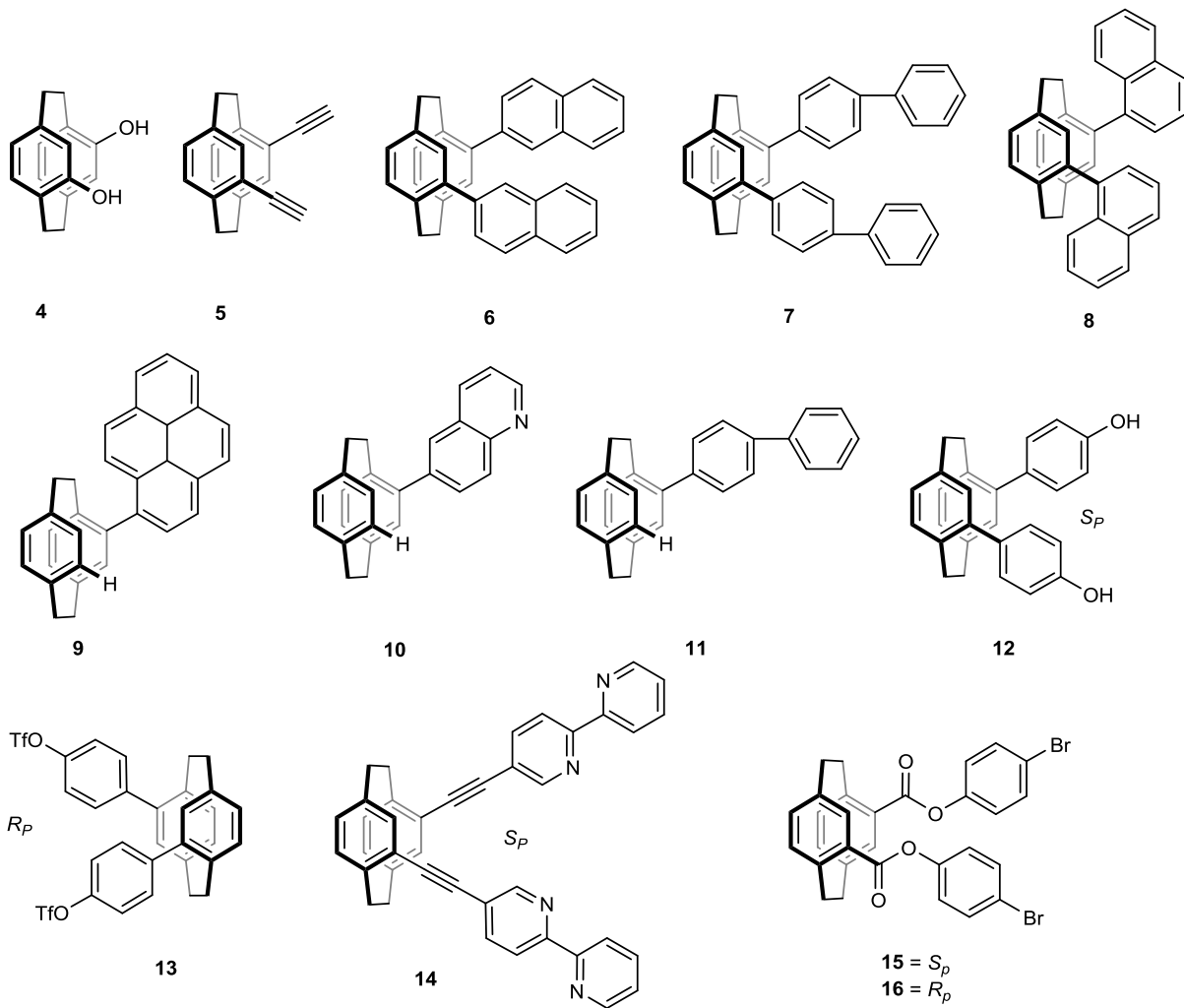
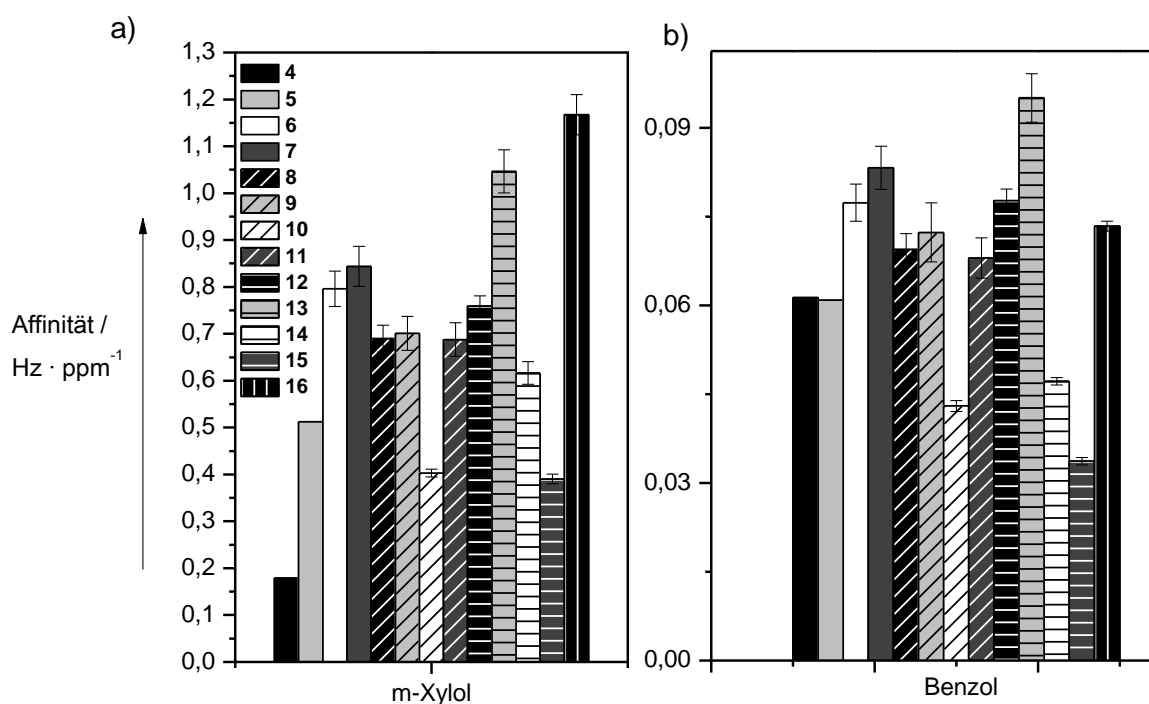


Abbildung 22: [2.2]Paracyclophane für die Untersuchung im Rahmen des *Enquete*-Projekts.

Generell kann wenig Nutzen als Affinitätsmaterial für die Sensorik aus den hier vorgestellten [2.2]Paracyclophanen gezogen werden. Die Affinitäten unterscheiden sich alle nicht maßgeblich voneinander. Wenn es Ausreißer gibt sind diese weder auf strukturelle Eigenschaften noch anhand von Kontrollexperimenten mit ähnlichen Analyten zu bestätigen. Dies ist vermutlich auf die geringe Größe der Materialien zurückzuführen. Die Kavitäten sind zu klein für eine spezifische Einlagerung von Analyten. Ein anderes Problem bei diesen Strukturen ist deren hohes Potenzial der Zusammenlagerung miteinander. So können die Substanzen als Wirt und Gast gleichzeitig fungieren, indem die Funktionalisierungen regelrecht ineinander greifen. Dadurch wird die Kavität ausgefüllt und es bleibt wenig reservierter Raum zur Wechselwirkung für Gäste frei. Das ist vermutlich auch der Grund für die Tatsache, dass sich keine guten spezifischen Affinitäten beobachten lassen. Die Affinitäten resultieren aus unspezifischer Adsorption hauptsächlich an der Oberfläche des

Materials, weniger durch spezifische Adsorption in der Tiefe und in den dafür vorgesehenen Kavitäten.

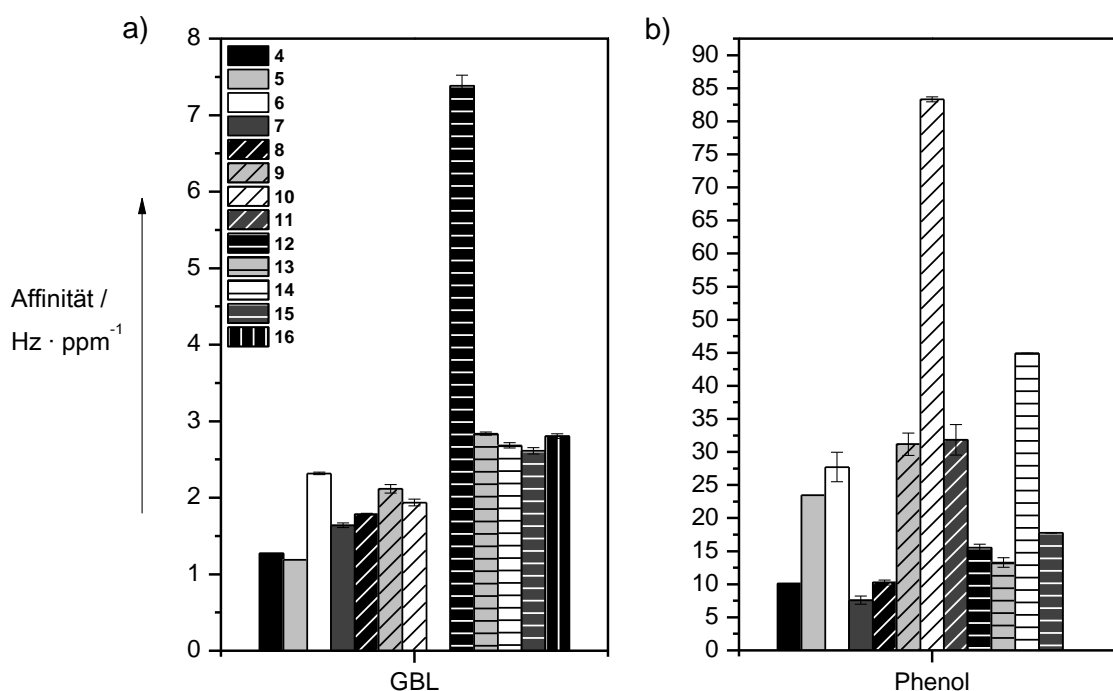
Generell lassen sich allerdings Trends in den Affinitätsmustern bestimmen, welche durch die verschiedenen Substitutionen hervorgerufen werden. So sind die Affinitäten der größeren Derivate mit ausgedehnteren  $\pi$ -Systemen höher als die der kleineren Vertreter. In Abbildung 23 sind mit *m*-Xylol und Benzol zwei repräsentative Beispiele aromatischer Verbindungen und die Affinitätsprofile der Verbindungen **4-16** gegenüber diesen gezeigt. Es ist zu sehen, dass die Derivate **4** und **5**, sowie die elektronenärmeren Verbindungen **10** und **14** schlechtere Affinitäten im Vergleich zu den arylsubstituierten Cyclophanen aufweisen.



**Abbildung 23: Affinitätsprofil der [2.2]Paracyclophane bezüglich aromatischer Analyten (links: *m*-Xylol und rechts: Benzol beispielhaft gezeigt).**

Das entspricht den Erwartungen, denn größere  $\pi$ -Systeme als Substituenten sollten zum einen die Kavität erheblich vergrößern und zum anderen zusätzliche Möglichkeiten der Wechselwirkung mit aromatischen Analyten bieten. Zu den Wechselwirkungen dieser Systeme zählen vor allem  $\text{CH}-\pi$ - und  $\pi-\pi$ -Wechselwirkungen.

Fällt die Betrachtung auf polarere Analyten wie GBL oder Phenol steigt erwartungsgemäß die Bedeutung von Heteroatomen im Substitutionsmuster. Arbeiten von *Dr. Malte Brutschy* haben gezeigt, dass Funktionen, welche als Wasserstoffbrückendonatoren fungieren die Affinität bezüglich  $\gamma$ -Butyrolacton (GBL) dramatisch erhöhen können.<sup>[82]</sup> In Abbildung 24a) ist zu sehen, dass diese Beobachtung auch für die hier vorgestellten Cyclophane zutrifft. Die mit dem *p*-Hydroxybenzyl funktionalisierte Verbindung **12** zeigt eine um den Faktor 2,5 erhöhte Affinität gegenüber GBL.



**Abbildung 24: Auffälligkeiten in den Affinitäten der Verbindungen 4-16 bezüglich GBL und Phenol.**

Das einfach hydroxylierte Cyclophan **4** wiederum zeigt keine Auffälligkeiten. Eine Begründung dafür ist möglicherweise, dass die Hydroxyfunktionen bei **4** zu dicht beisammen liegen, sie also Wasserstoffbrückennetze untereinander ausbilden können. Auch scheint, wie bereits besprochen, die Kavität als solche zu klein für die spezifische Adsorption von Analyten zu sein.

Bei den Affinitäten gegenüber Phenol stechen die Verbindungen **10** und **14** hervor. **10** ist mit einem Chinon derivatisiert, **14** besitzt zwei Bipyridineinheiten am Cyclophangrundgerüst. Die erhöhte Affinität ist auch hier nachvollziehbar und durch

die gute Wechselwirkung von stickstoffhaltigen Heteroaromaten mit Phenol zu erklären. Die elektronenärmeren aromatischen Systeme können gut mit dem elektronenreicheren  $\pi$ -System vom Phenol interagieren, wobei gleichzeitig dessen Hydroxyfunktion Wasserstoffbrücken mit dem Stickstoff des Affinitätsmaterials eingehen kann. Diese Wechselwirkung konnte mit anderen Affinitätsmaterialien mit einem höheren Pyridinanteil ausgenutzt werden und in der Literatur platziert werden.<sup>[83]</sup> Im vorliegenden Fall ist die Affinität gegenüber Phenol zwar stark im Vergleich zu den anderen Cyclophanen. Im Ganzen gesehen ist der absolute Wert von  $83.3 \text{ Hz}\cdot\text{ppm}^{-1}$  allerdings nicht herausragend.

Zusammenfassend sind die Kavitäten der hier vorgestellten [2.2]Paracyclophane **4-16** offensichtlich zu klein um spezifische Wechselwirkungen mit den Analyten einzugehen. Eine Vergrößerung durch die Substitution von größeren aromatischen Systemen erhöht die Affinität bezüglich aromatischen Analyten. Der Einsatz von elektronenärmeren stickstoffhaltigen Aromaten wie Chinolyl- oder Bipyridinylsubstituenten erhöht die Affinität gegenüber Phenol dramatisch, hebt die Systeme aber noch nicht auf ein kompetitives Level im Vergleich zu polymeren Materialien. Das Anbieten von Hydroxyfunktionen als Wasserstoffbrückendonor erhöht auch in diesen Systemen die Antwort gegenüber GBL. Insgesamt ist nur **12** im Vergleich zu anderen Substanzklassen absolut gesehen in der Lage für eine Sensoranwendung (GBL) berücksichtigt zu werden. Die anderen Ergebnisse bekräftigen die während dieser und der von *Dr. M. Brutschy* erlangten Erkenntnisse zum Feintuning von Affinitätsmaterialien durch Anbieten differenzierter Muster zur Wechselwirkung mit spezifischen Analyten.

### 3.3.2 Pyromellitdiimide

Bei den makrocyclischen Verbindungen von *Prof. Dr. Kenta Goto* von der Kyushu Universität in Fukuoka, Japan, handelt es sich um auf Pyrrolo[3,4-*f*]isoindol-1,3,5,7(2H,6H)-tetron (Pyromellitdiimid, **17**) basierte Verbindungen mit unterschiedlichen Verbrückungseinheiten (s. Abbildung 25).

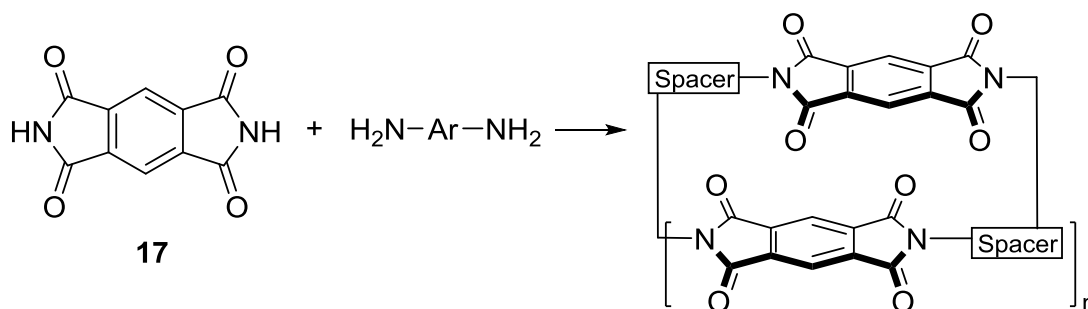


Abbildung 25: Synthesestrategie für Pyromellitdiimid-basierten Makrocyclen.

So werden käfigartige Verbindungen mit einem Durchmesser von einem bis fünf Nanometer erhalten.<sup>[84]</sup> Durch die Eigenschaft der Pyromellitdiimid-Einheiten als  $\pi$ -Akzeptor zu fungieren, sollten die Verbindungen in der Lage sein Charge-Transfer- Wechselwirkungen auszubilden.<sup>[85]</sup> Dadurch könnten elektronenreiche Gäste selektiv eingelagert werden. Zusätzlich bieten die zahlreichen Carbonylfunktionen Möglichkeiten Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden. Um einen räumlichen Eindruck der Verbindungen zu gewinnen ist in Abbildung 26 ein Vertreter dargestellt. Die angegebene Ringgröße bezieht sich auf den Abstand der mittleren Ebene des Imid-Benzolrings und des gegenüberliegenden Dimethoxybenzols.<sup>[84]</sup>

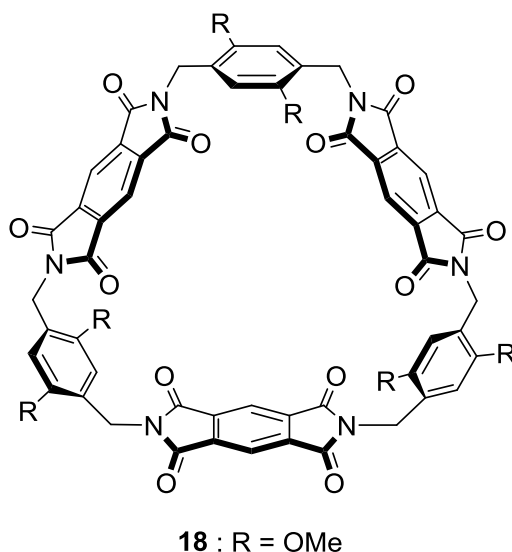
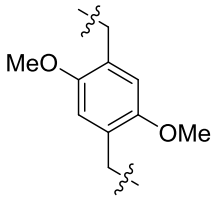
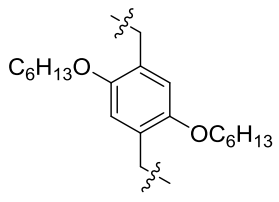
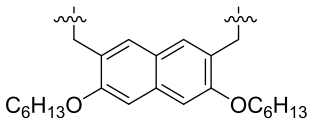


Abbildung 26: Struktur der Verbindung 18 mit einer Ringgröße von 1,2-1,3 nm.

Einen Überblick über die Größe der Makrocyclen, die verwendeten Verbrückungseinheiten (Spacer) sowie die Bezeichnung ist in Tabelle 4 zu finden.

Tabelle 4: Zusammensetzung der Pyromellitdiimid-basierten Makrocyclen.

#	Abkürzung	n	Spacer
19	[2+2]Me	1	
18	[3+3]Me	2	
20	[2+2] <i>n</i> Hex	1	
21	[3+3] <i>n</i> Hex	2	
22	[2+2]naphtyl-hexyl	1	
23	[3+3]naphtyl-hexyl	2	

Die Affinitäten der makrocyclischen Verbindungen zeigen einige Auffälligkeiten. Gerade **20** und **22** stechen bei verschiedenen Analyten besonders hervor (Abbildung 27).

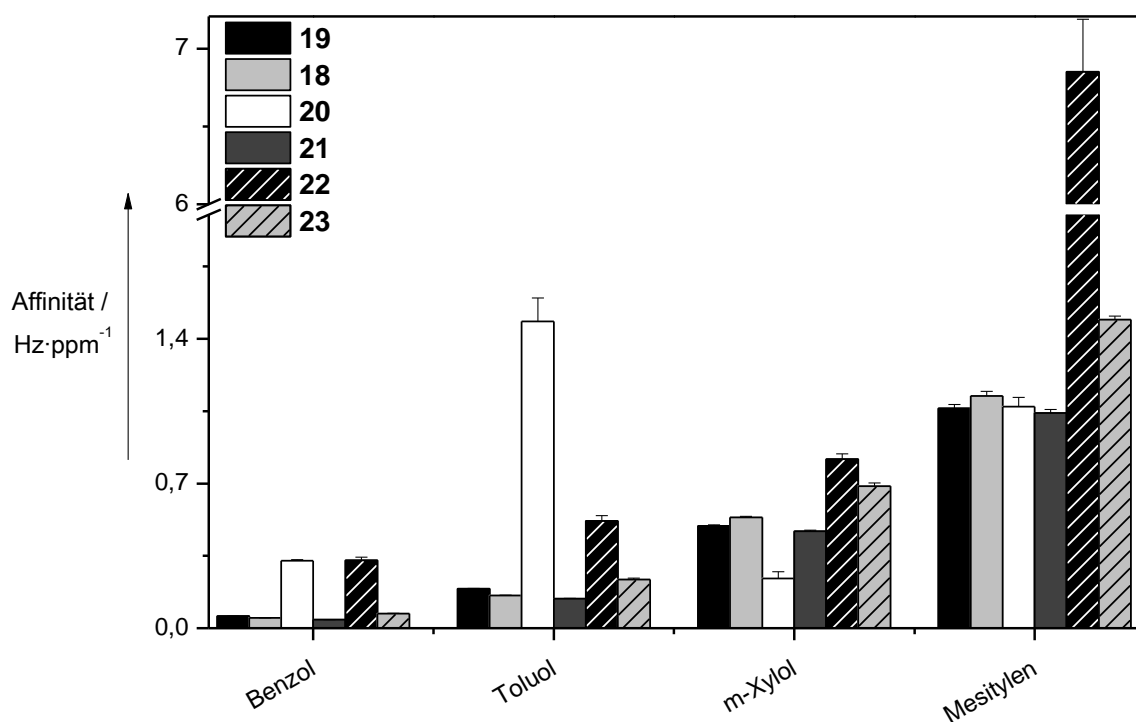


Abbildung 27: Affinitäten der Makrocyclen 19-23 für aromatische Verbindungen.

Dazu zu zählen sind vor allem Vertreter der BTX-Aromaten. **20** spricht gut auf Benzol und Toluol an. **22** zeigt dieses Verhalten ebenso, überzeugt aber besonders mit exzellenter Affinität gegenüber Mesitylen und erhöhten Werten für *m*-Xylol. Die Einlagerung von Toluol und *p*-Xylol in **18** bei Kristallisation aus dem entsprechenden Lösungsmittel ist bekannt.<sup>[84]</sup> Daher wäre zu erwarten gewesen, dass auch Verbindung **18** gute Affinitäten zeigt. Da dies nicht zutrifft scheint die Anordnung von Wechselwirkungen und Kavität in der Gasphase nicht kompetitiv genug zu sein. Die lange Kohlenwasserstoffkette über sechs Kohlenstoffatome scheint mit der kleineren Kavität bei **20** und **22** genau den Unterschied auszumachen, den kleinere aromatische Verbindungen zur Einlagerung in der Gasphase benötigen. Erwartungsgemäß steigt die Affinität auch mit der Größe des  $\pi$ -Systems der verbrückenden Einheiten. Die Naphthylbrücke zeigt hier durch ihr ausgedehnteres  $\pi$ -System die besseren Affinitäten gegenüber den Dimethoxyderivaten. Auch bei den elektronenarmen Nitroaromaten Dinitrotoluol (DNT) und Trinitrotoluol (TNT) zeigt Verbindung **22** erstaunlich hohe Affinitäten (Abbildung 28).

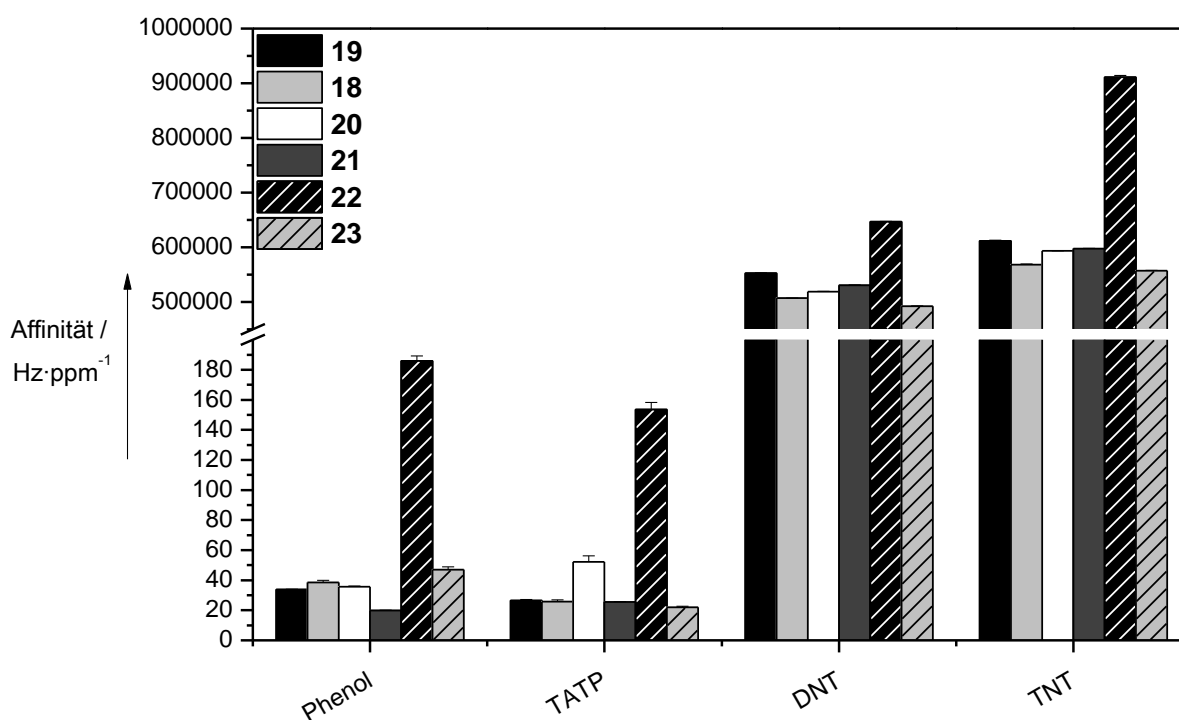
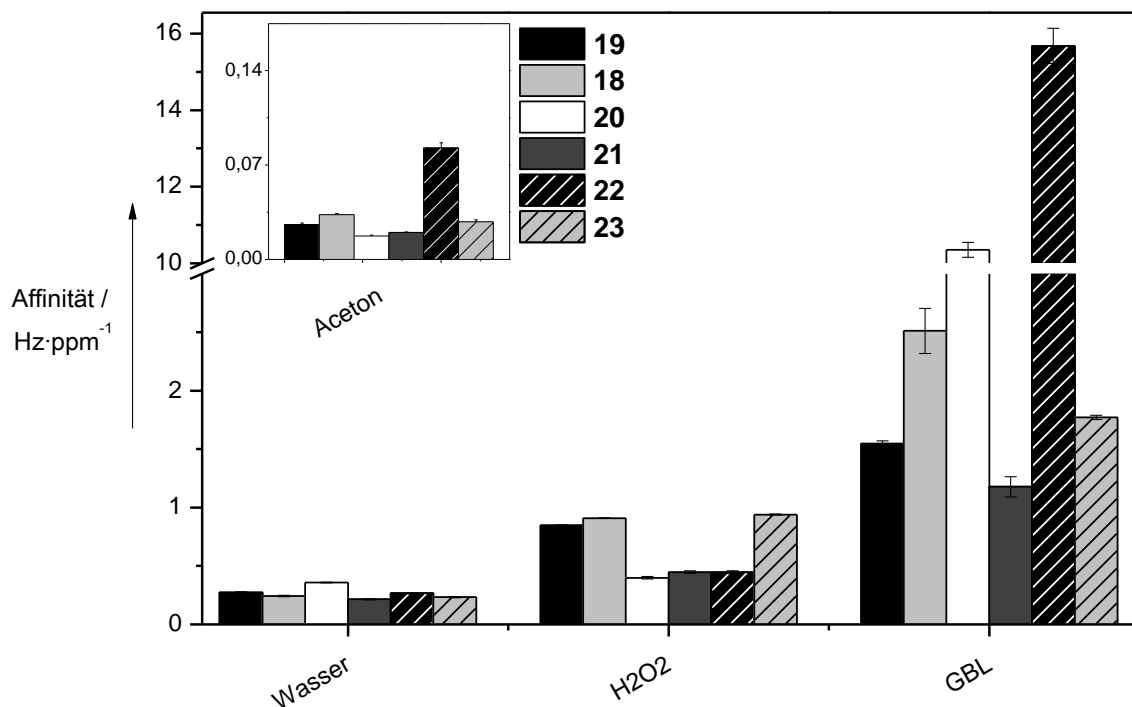


Abbildung 28: Affinitäten von 19-23 zu Phenol, TATP und den Nitroaromaten DNT & TNT.

Diese starke Bevorzugung ist schwer erklärbar, denn für höhere Affinitäten sollte mehr Variation bei den Wasserstoffbrückendonatoren im Vergleich zu den anderen Makrocyclen nötig sein. Diese stellen aber lediglich Akzeptoren und die zahlreichen

$\pi$ -Systeme. Die erhöhte Affinität bezüglich Phenol ist aus diesem Grunde wiederum nachvollziehbar. Dem entsprechend müssen die Affinitäten von Wasser und Wasserstoffperoxid hingegen ebenfalls erhöht sein. Hier zeigt sich keine Bevorzugung, die Affinitäten für Wasser bewegen sich in einem eher unterdurchschnittlichen Rahmen.

Zusätzlich zu dem ungenauen Profil der Bevorzugung bestimmter Analyten sticht die extrem hohe Affinität von  $\gamma$ -Butyrolacton (GBL) hervor. Wiederum sind lediglich Verbindungen **20** und **22** davon betroffen (Abbildung 29).



**Abbildung 29: Auffällig hohe Affinitäten von 22 zu GBL.**

Um den Ursachen dieser hohen Affinität nachzugehen, ist die Betrachtung der Primärdaten hilfreich. Abbildung 30 zeigt, dass die Signale im niedrigen ppm-Bereich verhältnismäßig hoch sind. Die QMB spricht also auf wenig Analyt besonders stark an. Da zur Bestimmung der Affinität auch der lineare Bereich der *Langmuir*-Isotherme herangezogen wird, sind die geringen Konzentrationen dafür ausschlaggebend. Je größer die Ausschläge in der Signaltiefe dort sind, desto steiler ist die Steigung des linearen Bereiches der Isotherme.

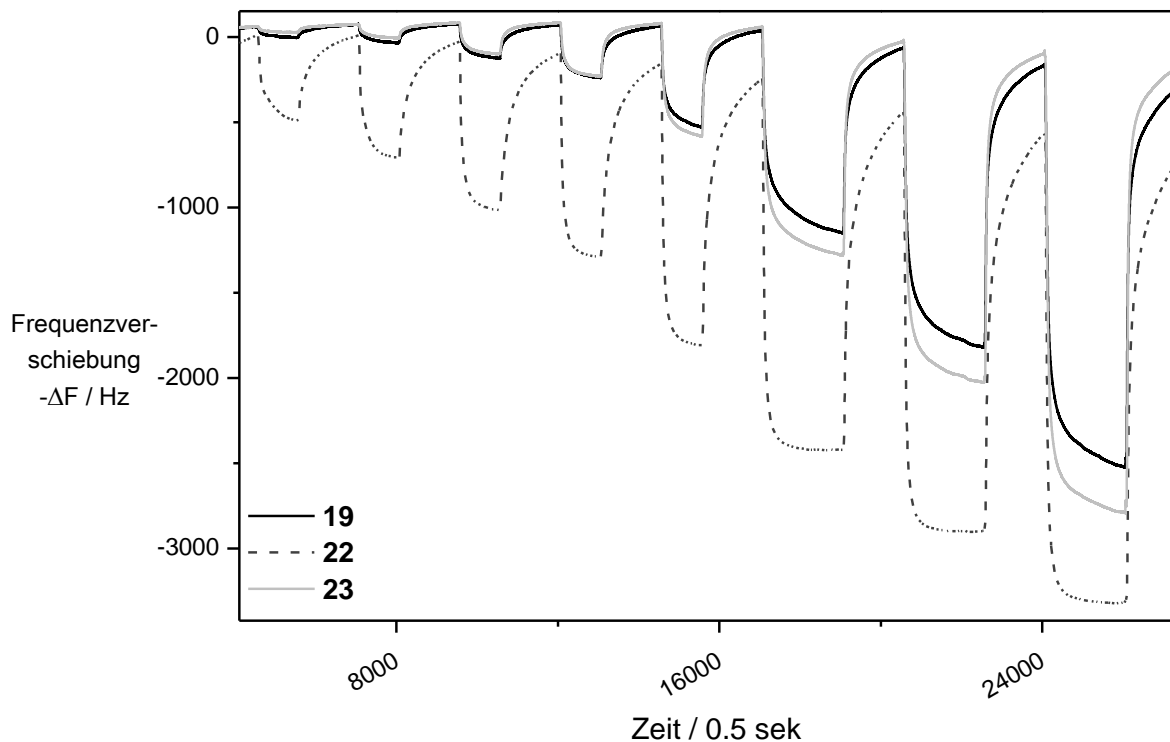


Abbildung 30: Primärdaten der Verbindungen 19, 22 und 23 mit dem Analyten GBL.

Wie bereits für die Nitroaromaten beschrieben, ist die hohe Affinität der kleineren Makrocyclen mit den längeren Alkylketten **20** und **22** nicht zu erwarten. Es ist allerdings ausgeschlossen, dass es sich bei den benutzten QMBs um Quarze handelt, die auf einer angeregten Mode arbeiten. In diesem Fall sollten die Affinitäten gegenüber allen Analyten deutlich erhöht sein. Anhand des sprunghaften Verhaltens und der unerwarteten Affinitätsspitzen von Analytgruppen die keine Schnittmengen bezüglich deren Möglichkeiten zur Wechselwirkung zeigen, sind diese Erkenntnisse sehr vorsichtig zu verwenden. Es ist aber unter Umständen zielführend, bei der weiteren Entwicklung eines GBL-Sensors auf Verbindung **22** zurückgreifen zu können. **20** hingegen kann zur weiteren Bestückung eines BTX-Sensors dienen. Zur Analyse von Wechselwirkungen oder Einschlussphänomenen sind die Substanzen **19-23** allerdings durch ihr scheinbar willkürliches Affinitätsmuster nicht zu verwenden.



### 3.4 9,9'-Spirobifluorene

9,9'-Spirobifluorene erlebten vor allem nach den Entdeckungen von *Prelog* und *Diederich* eine Renaissance.<sup>[86]</sup> Mit der Fähigkeit zur molekularen Erkennung ausgestattet, erkannten viele Forschergruppen die weitreichende Bedeutung dieser Substanzklasse z.B. in der molekularen Elektronik,<sup>[87]</sup> der makromolekularen Chemie<sup>[88]</sup> sowie in licht-emittierenden Anwendungen.<sup>[89]</sup>

Ähnlich wie [2.2]Paracyclophane weisen auch Spirobifluorene sehr starre Kohlenwasserstoffgerüste mit konkaver Struktur und einem ausgedehnten  $\pi$ -Elektronensystem auf.<sup>[90]</sup> Sie können ebenfalls über einfache chemische Transformationen mit wertvollen funktionalen Gruppen modifiziert werden.<sup>[91]</sup> Das macht diese Substanzklasse zu interessanten Vertretern für molekulare Rezeptoren, welche über das Mittel der Quarzmikrowaagen analysiert werden können. Aus der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Arne Lützen* kamen verschiedene Derivate der Spirobifluorene (Abbildung 31).

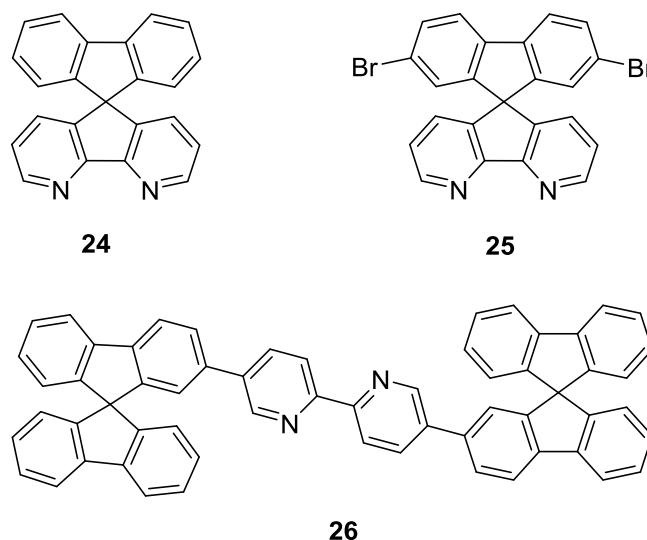


Abbildung 31: 9,9'-Spirobifluorene aus der Arbeitsgruppe A. Lützen.

Aufgrund früherer Erfahrungen mit elektronenreicheren Spiroverbindungen wurde hier versucht, durch die Substitutionsmuster etwas an Elektronendichte aus dem System zu nehmen. Durch die sich darbietenden komplementären Seiten eines eher elektronenreichen und eines elektronenärmeren  $\pi$ -Systems auf der anderen Seite des Moleküls (**24** und **25**) wurde eine differenzierte Wechselwirkungsmöglichkeit mit bestimmten Analyten angedacht.

Leider hat sich keine der gewünschten Annahmen in den Messergebnissen widerspiegelt. Es konnten keine herausragenden Affinitäten oder systemischen Affinitätsmuster erkannt werden. Vermutlich sind die Kavitäten der Moleküle zu klein und die Wechselwirkungsmöglichkeiten zu gering. Die Größe der Kavität entspricht in etwa den ausgedehnteren Systemen der [2.2]Paracyclophane (Kapitel 3.3.1), bei denen auch nur wenig einschlägige Ergebnisse erlangt werden konnten.

### 3.5 Tröger'sche Basen

Vergleichbar mit den Spirobifluorenen (Kapitel 3.4) stellen auch die Derivate der Tröger'schen Base Moleküle mit eher kleiner Kavität dar. Die Tröger'sche Base wurde nach ihrem Entdecker und Pionier auf dem Gebiet dieser Substanzklasse, *Julius Tröger*, Ende des 19. Jahrhunderts benannt.<sup>[92]</sup> Sie wird heutzutage als Standard zur Beurteilung neuer chiraler stationärer Phasen in der HPLC benutzt.<sup>[93]</sup> Dieser Substanzklasse eröffnet über ihr starres Rückgrat in Verbindung mit einer V-förmigen Struktur die Ausbildung eines Hohlraumes. Besonders hervorzuheben sind deren stereogene Zentren, welche konfigurationsstabile tertiäre Stickstoffatome darstellen.

Durch die Möglichkeit das Grundgerüst über verschiedene Wege chemisch zu erweitern, ergibt sich auch hier eine Anordnung differenzierter Wechselwirkungsmuster mit den für eine Sensoranwendung interessanten Analyten (Abbildung 32).<sup>[94]</sup>

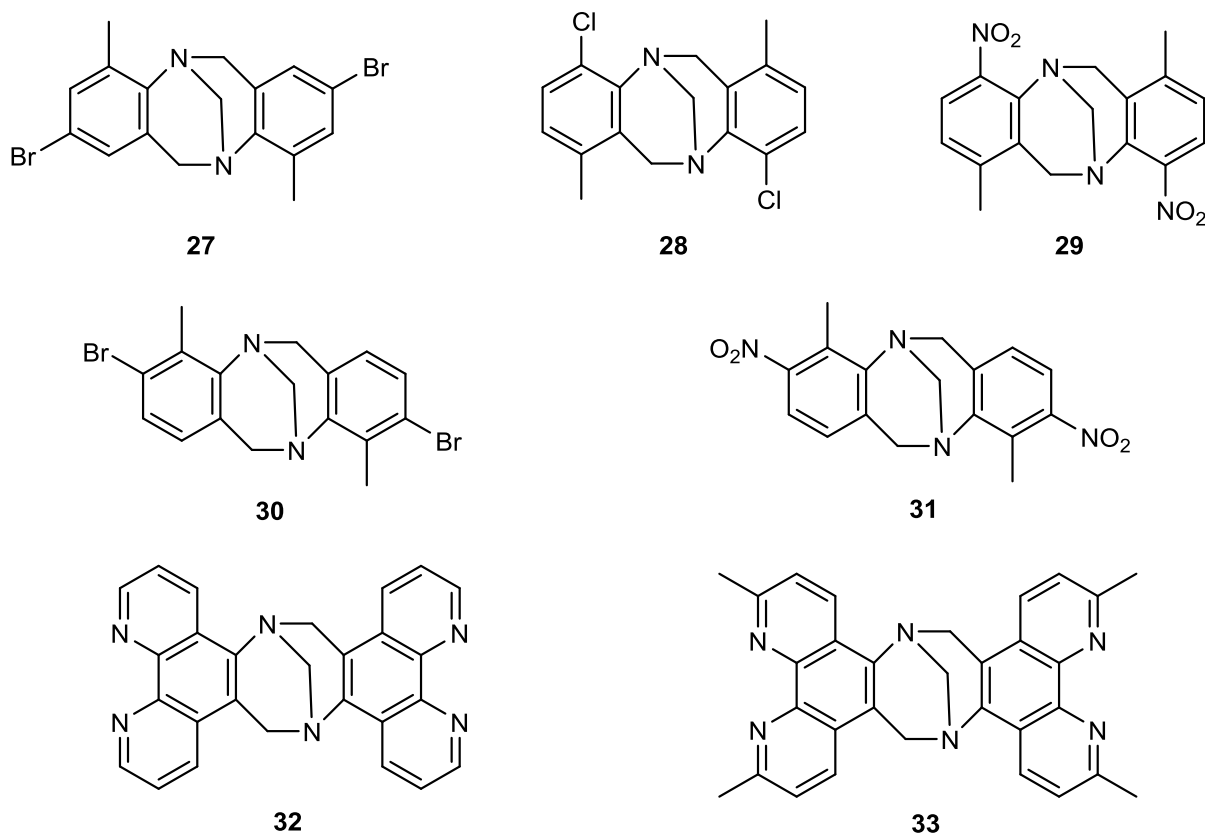
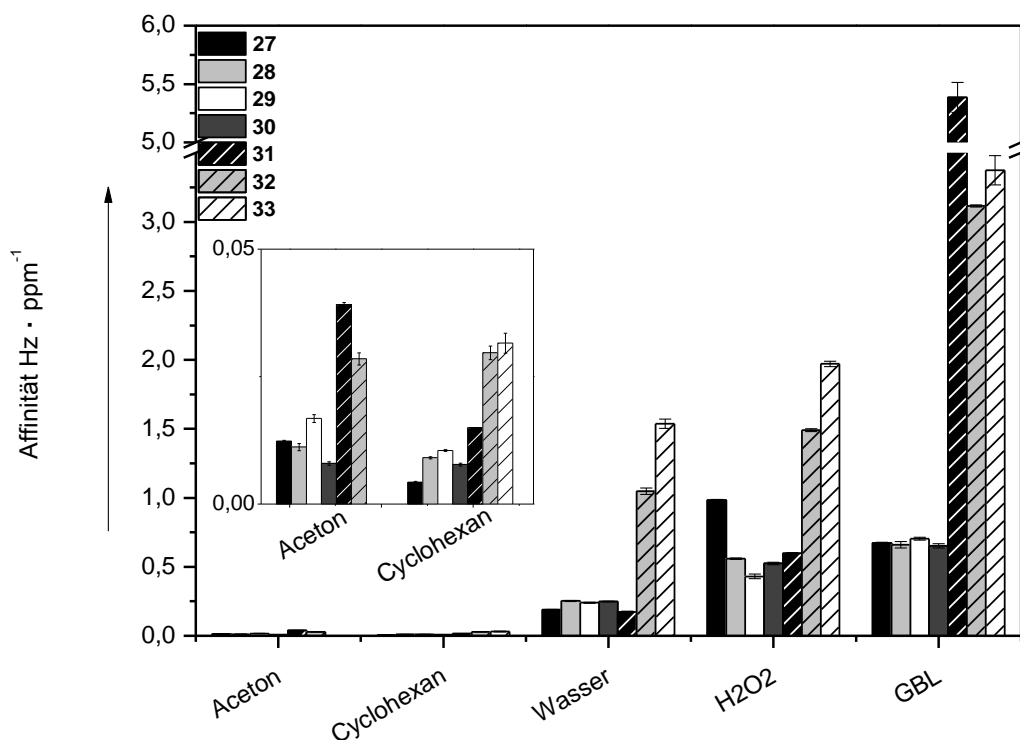


Abbildung 32: Strukturen der zur Analyse eingesetzten Derivate der Tröger'schen Base 27-33.

Die Affinitäten der Substanzen **27-33** zeigen durchweg keine Auffälligkeiten. Die Wechselwirkungen scheinen in der Regel unspezifisch und die Ausreißer nicht nachvollziehbar.



**Abbildung 33: Affinitäten der Träger'schen Basen 27-33.**

Generell zeigt sich eine höhere Affinität der Verbindung **31** gegenüber dessen Regioisomer **29**. Durch die geminale Anordnung der Nitro- und Methylgruppen in **31** ist der Zugang zur Kavität vermutlich nicht so stark gehindert. Diese Bevorzugung zeigt sich aber nicht bei der vergleichbaren Situation der Verbindungen **27** und **30**. Die größeren Systeme **32** und **33** zeigen generell bessere Affinitäten. Diese resultieren vermutlich durch die ausgedehnteren  $\pi$ -Systeme wodurch auch eine größere Kavität aufgespannt wird. Die recht hohe Affinität von **31** zu GBL könnte durch polare Wechselwirkungen stabilisiert sein. Dieses Signal wird allerdings von der Unsicherheit der anderen Messwerte begleitet und bedarf im Anwendungsfall hoher Aufmerksamkeit.

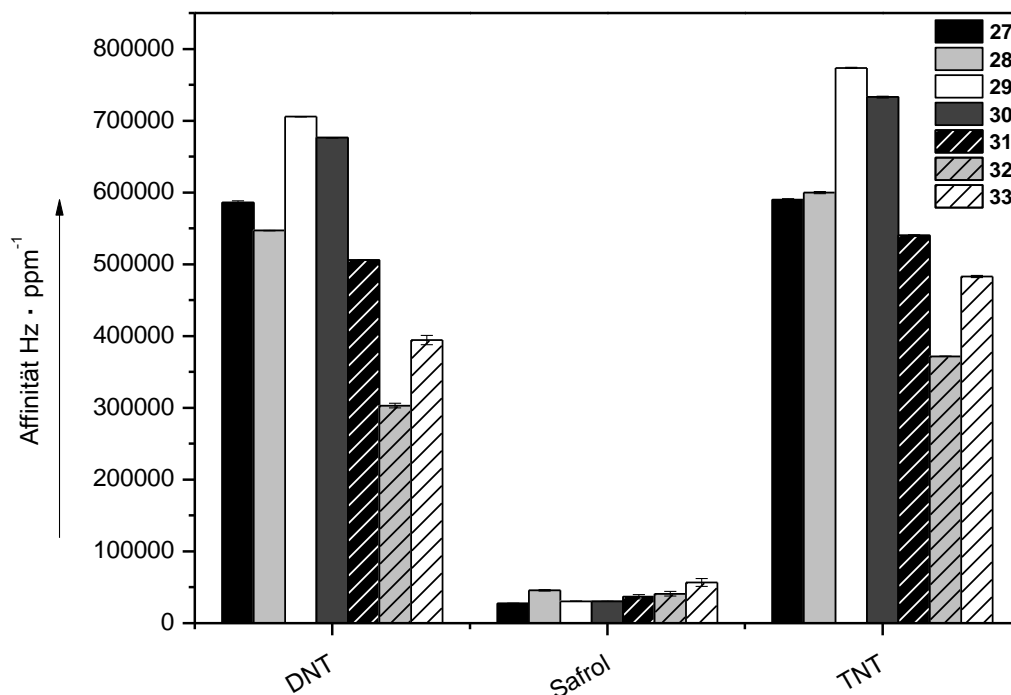


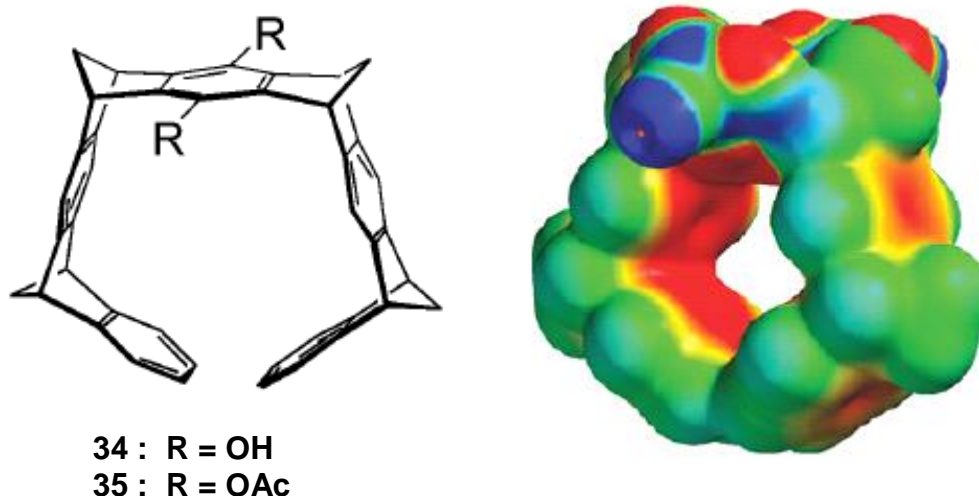
Abbildung 34: Gute Affinitäten der Tröger'schen Basen zu elektronenarmen Verbindungen TNT und DNT.

Die Tröger'schen Basen zeigen bei den Explosivstoffen TNT und DNT recht hohe Affinitäten. Die Kavität scheint hier passend für die stark substituierten Nitroaromaten zu sein. Zusätzlich können die Verbindungen über  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen mit den Wirten interagieren. Das Profil der Affinitäten ist hier allerdings nicht ganz eindeutig. So treten die beiden Verbindungen mit größerem  $\pi$ -System **32** und **33** zurück gegenüber Ihren kleineren Derivaten **27-31**.

Zusammenfassend sind die Resultate der Untersuchung der Tröger'schen Basen ernüchternd. Die jeweiligen Affinitäten lassen keine hinreichend valide Aussage über deren Herkunft zu. Die Substitutionsmuster zeigen zwar Trends, welche sich über große Teile der Messungen bestätigen, eine schlüssige Bewertung lassen sie aber nicht zu. Ähnlich wie bei den Spirobifluorenen und Cyclophanen sind die Kavitäten dieser Moleküle anscheinend nicht ausgeprägt genug um differenzierte Ergebnisse zu erhalten.

### 3.6 Klärner-Pinzetten

Ein weiteres Grundgerüst zur Wechselwirkung mit vornehmlich aromatischen Systemen sind die von *Prof. Dr. Frank-Gerrit Klärner* und *Prof. Dr. Thomas Schrader* entwickelten molekularen Pinzetten und Clips.<sup>[95]</sup> Diese bestehen aus einer zentralen aromatischen Fläche mit weiteren konvergierenden aromatischen Ringen.<sup>[96]</sup> Dadurch bilden sie eine torusförmige Kavität, welche multiple, kooperativ wirkende aromatische Wechselwirkungen zulässt.<sup>[97]</sup>



**Abbildung 35: Grundgerüst der molekularen Pinzetten (links) und deren elektrostatisches Potenzial (rechts: rot=negativ, blau=positiv).**<sup>[98]</sup>

Im Gegensatz zu den bereits vorgestellten Cyclophanen sind diese Art Rezeptoren nicht in sich geschlossen (Abbildung 35). Sie spannen mit ihren offenen Armen eine flexible Kavität auf. Diese hufeisenförmigen Moleküle bevorzugen langkettige Alkylketten als Gäste ihrer Hohlräume.<sup>[99]</sup> Weiterführende Studien haben gezeigt, dass wasserlösliche Derivate der künstlichen Rezeptoren dieser Klasse in der Lage sind Gäste mit Ammoniumgruppen selektiv einzuschließen.<sup>[100]</sup> Diese Beobachtung brachte die Forschung dazu auf diesem Gebiet in Richtung der Biochemie zu blicken. Denn gerade Ammoniumfunktionen sind wichtige Komponenten vieler Aminosäuren und anderer bioaktiven Moleküle. Weitere Arbeiten von *Fokkens*, *Klärner* und *Schrader* zeigten, dass solche Pinzetten hervorragend an Lysin und Arginin binden.<sup>[101]</sup> Etwa zur gleichen Zeit fanden *Teplow* und *Lazo* in den USA heraus, dass ein bestimmtes Lysin in der Aminosäuresequenz der Schlüssel für die Umfaltung der *beta*-Amyloid Monomere ist.<sup>[102]</sup> Aggregate dieser defekten Monomere werden verdächtigt für die Nervenkrankheit Alzheimer verantwortlich zu

sein.<sup>[103]</sup> Gal Bitan, ein ehemaliger Postdoktorand von Teplow und zu dem Zeitpunkt Associate Professor an der University of California, Los Angeles (UCLA) griff die Entdeckung der Wechselwirkung der Pinzettenrezeptoren mit Lysin auf. Er suchte nach einem Molekül, was die Wechselwirkung dieses bestimmten Lysins mit dem Rest des Proteins verhindert.<sup>[104]</sup> Dadurch, so die Theorie, könne die Faltung zu der gefährlichen Variante des *beta*-Amyloids verhindert werden, was wiederum einen Schritt zur Bekämpfung von Alzheimer darstellen würde. Tatsächlich hat die Wechselwirkung der Rezeptoren mit dem Protein es daran gehindert von einem harmlosen Protein in das bösartige Toxin zu transformieren. Nach der Untersuchung einer Bibliothek von Derivaten und deren Wirkung auf verschiedene Proteine konnten sie über diverse Interaktionen und deren physiologische und pathologische Auswirkungen berichten.<sup>[105]</sup>

Dieses breite Anwendungsgebiet soll nun auch auf dem Bereich der Quarzmikrowaagen untersucht werden. Das Ziel ist es die Wechselwirkungen mit verschiedenen Analyten auch in der Gasphase zu finden um einen weiteren Schritt für das Verständnis zum Design spezifischer Affinitätsmoleküle zu gehen.

Bei Auswertung der Ergebnisse zeigte sich zunächst keine Auffälligkeit der Affinität gegenüber Cyclohexan. Auch andere polare, ubiquitäre Analyten zeigten keine Bereitschaft, sich bevorzugt in die Pinzetten, sei es Hydroxy- oder Acetoxy-substituiert, einzulagern (Abbildung 37). Zum Vergleich wurden die arylsubstituierten Paracyclophane **7** und **13** (s. Kapitel 3.3.1) herangezogen (Abbildung 36).

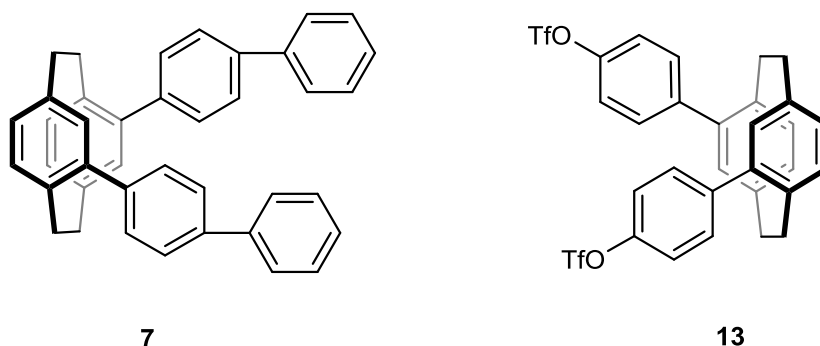
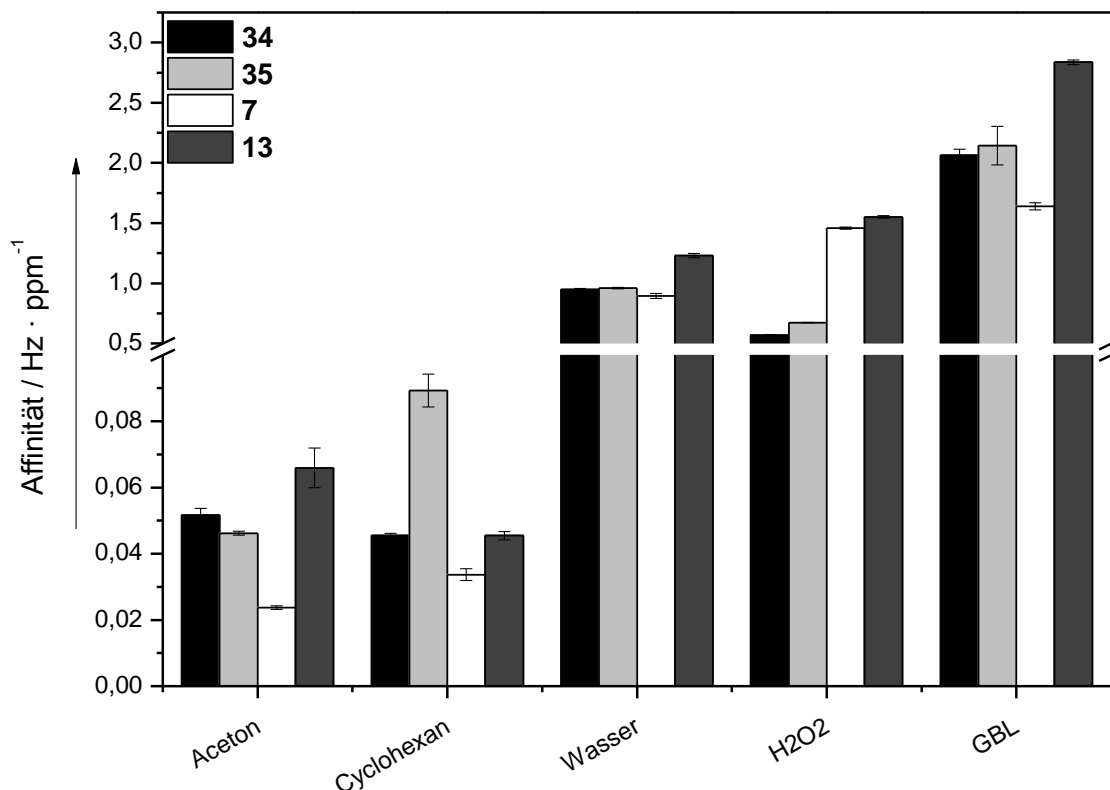


Abbildung 36: Cyclophane **7** und **13** zum Vergleich mit den pinzettenartigen Molekülen **3** und **35**.

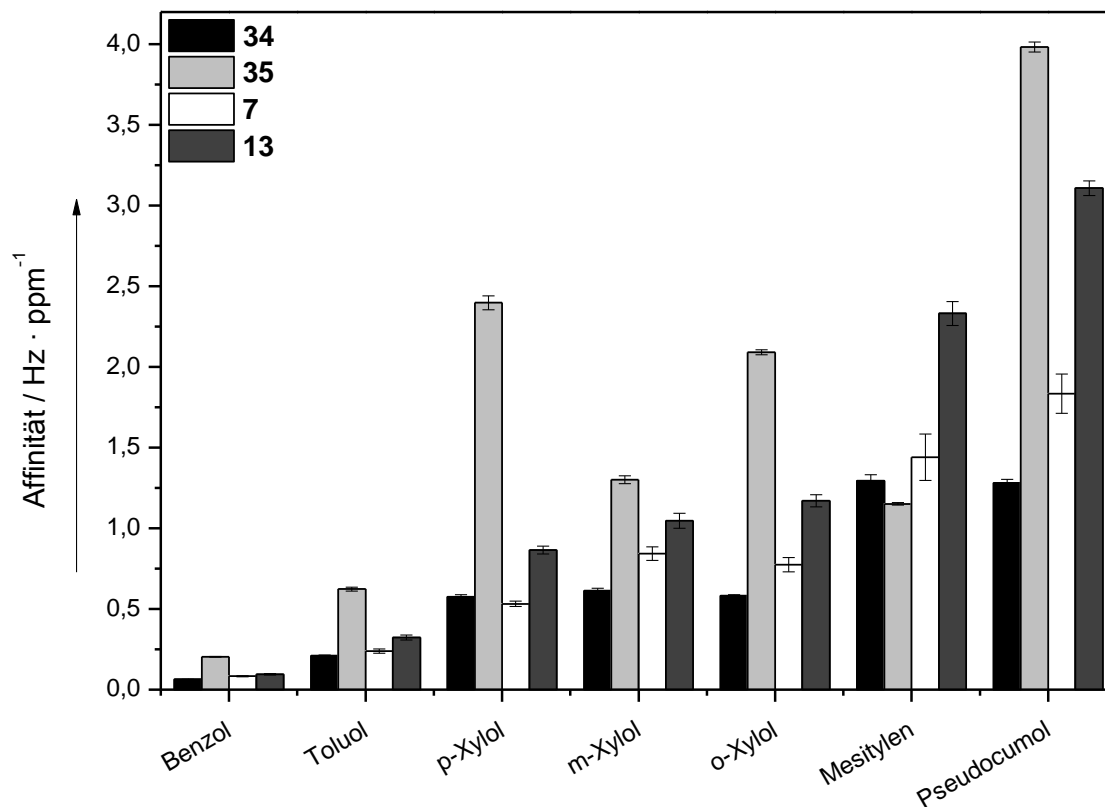


**Abbildung 37: Affinitäten der Hydroxy- (34) und Acetoxypinzette (35) im Vergleich mit den Cyclophanen 7 und 13 für polare Moleküle sowie Cyclohexan.**

Die aus der Literatur bekannte gute Einlagerung von langkettigen Alkanen,<sup>[99]</sup> im vorliegenden Fall Cyclohexan, tritt zwar bei der Acetoxypinzette **35** auf, allerdings nicht bei dem hydroxilierten Derivat **34**. Das ist anhand der Struktur zunächst nicht zu erklären. Bei Affinitätsmaterialien ähnlicher Größe und lediglich Hydroxyfunktionen als Möglichkeit der Wechselwirkung über Wasserstoffbrücken zeigten sich ähnliche Effekte (s. Kap. 3.3.1 und Kap. 3.7). Eine Vermutung ist eine stärkere Wechselwirkung der Affinitätsmaterialien miteinander, also eine Zusammenlagerung auf der Oberfläche.<sup>[106]</sup> Dadurch können potenzielle Bindungsstellen von Gästen schlecht oder nicht mehr erreicht werden. Dies ist bei **35** nicht so deutlich ausgeprägt, da die Wechselwirkungen der Estergruppen miteinander nicht stark genug sind.

Hohlräume und demzufolge bevorzugte Stellen zur Bindung und Einlagerung scheint es lediglich im Bereich zwischen den Pinzettenarmen zu geben. Die eher schlechten Affinitäten zu den sonstigen polaren Analyten lassen nicht die Schlussfolgerung zu, dass es gute Wechselwirkungen mit den substituierten Kopfgruppen der Pinzetten gibt. Ansonsten sollte eine Abgrenzung der Affinitäten zu den Vergleichssubstanzen **7** und **13** zu erkennen sein.

Vom Aufbau her sollte die Stärke dieser Art Affinitätsmaterialien aber im Bereich der hydrophoben CH- $\pi$ , bzw.  $\pi$ - $\pi$  Wechselwirkungen liegen.<sup>[107]</sup> Bei der Betrachtung der entsprechenden Analytgruppe zeigt sich tatsächlich eine Bevorzugung dieser (Abbildung 38).



**Abbildung 38:** Affinitäten der pinzettenartigen Affinitätsmaterialien 34 und 35 zu den Aromaten.

Deutlich sind die durchweg hohen, auch im Substanzklassen-übergreifenden Vergleich, Affinitäten für die kleinen Aromaten zu erkennen. Lediglich die Einbrüche bei *m*-Xylol und Mesitylen widersprechen dem Trend. Bei Betrachtung der Struktur dieser beiden, verglichen mit den anderen hier herangezogenen Aromaten, liegt eine sterische Kontrolle nahe. Die Anordnung der Methylgruppen in *meta*-Stellung scheint dem verfügbaren Raum der Kavität nicht zu entsprechen. Die sterisch anspruchsvollen Methylsubstituenten finden ihren Platz vermutlich außerhalb der Kavität. Liegen sie in *ortho*-Stellung, so sind beide Methylgruppen außerhalb platziert, wohingegen der aromatische Kern noch mit den Pinzettenarmen wechselwirken kann. In *para*-Stellung ist das auch der Fall, wobei die Methylgruppen dann an den entgegengesetzten Seiten hervorschauen, nicht auf derselben Seite. Lediglich die *meta*-Anordnung lässt keine der beiden Möglichkeiten zu. Diese

Raumerfüllung hindert auch das Mesitylen an der bevorzugten Einlagerung zwischen die Arme.

Bei den größeren, höher substituierten Aromaten verliert sich die Bevorzugung erwartungsgemäß (Abbildung 39).

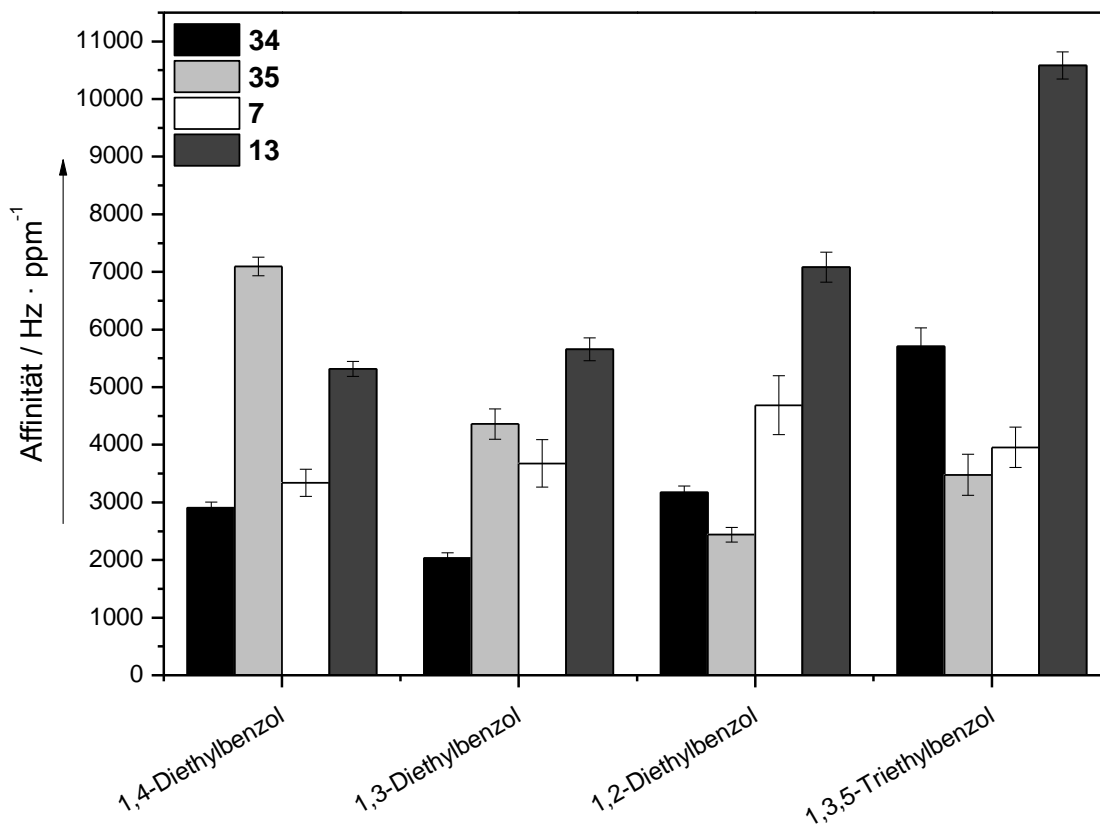
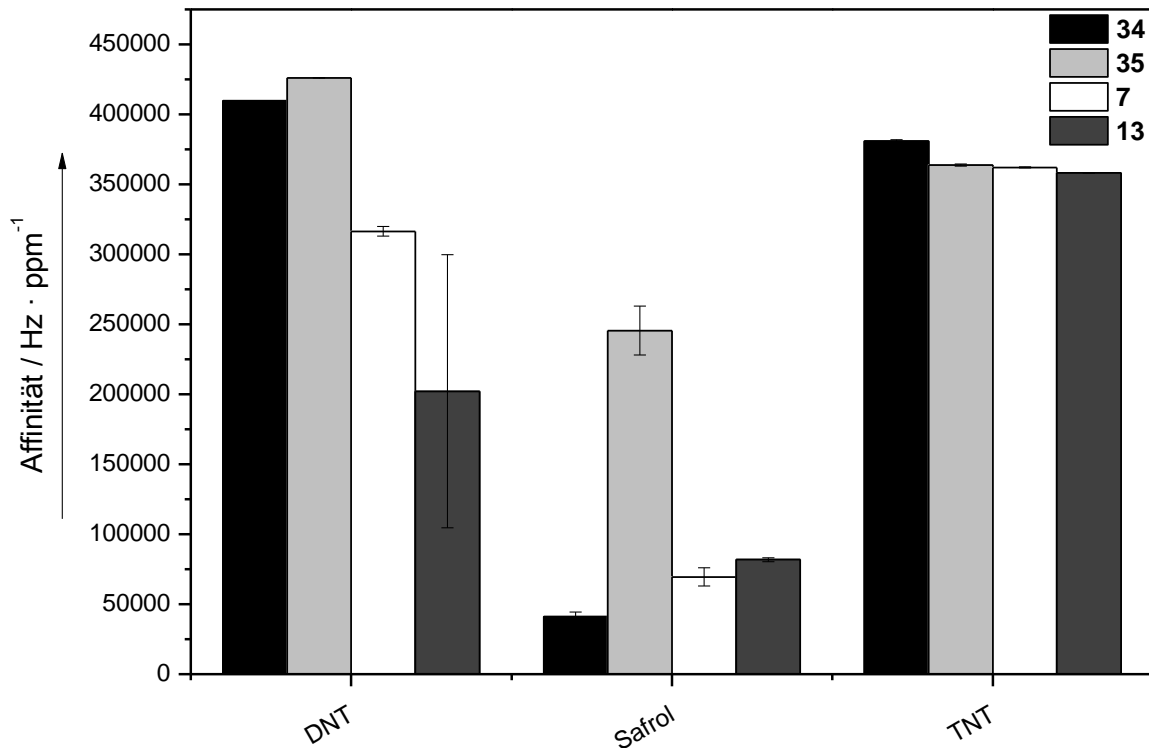


Abbildung 39: Keine bevorzugte Affinität der Diethyl- bzw. des Triethylbenzols.

Lediglich bei dem *para*-substituierten 1,4-Diethylbenzol überzeugt die Pinzette **35** leicht. Mit steigendem sterischen Anspruch der Analyten verliert sich aber jegliche Bevorzugung. Das bekräftigt wiederum die Annahme, dass die Einlagerungen der kleineren Aromaten auf eben diese sterischen Effekte und die hydrophoben Wechselwirkungen zurückzuführen sind.

Auch hier zeigt sich die deutlich bessere Affinität der Acetoxy- **35** gegenüber der Hydroxypinzette **34**.

In der Literatur wurde von *Schrader* weiterhin die gute Einlagerung von elektronenarmen Gästen wie Tetracyanobenzol oder *N*-methylnicotinamid beschrieben.<sup>[108]</sup> Bei der Analyse der elektronenarmen Nitroaromaten zeigt sich allerdings nur eine leichte Bevorzugung der Einlagerung von 2,4-Dinitrotoluol (DNT). Diese ist bei beiden Pinzetten gleichermaßen ausgeprägt. Das größere 1,3,5-Trinitrotoluol (TNT) zeigt keine erhöhte Einlagerungsbevorzugung.



**Abbildung 40:** Leichte Bevorzugung der Einlagerung von 2,4-DNT gegenüber 1,3,5-TNT. Hohe Bevorzugung der Einlagerung von Safrol in 35.

Bemerkenswert ist die hohe Affinität von **35** zu Safrol. Absolut gesehen liegt sie zwar nur im oberen Mittelfeld der untersuchten Affinitätsmaterialien, ist aber in dieser Zusammensetzung gut für eine klare Differenzierung.

Zusammenfassend kann den molekularen Pinzetten aus der Gruppe von *Prof. Dr. Schrader* und *Prof. emer. Dr. Klärner* eine hohe Abhängigkeit der Substituenten am „Pinzettengriff“ zugesprochen werden. Auch hier bestätigen sich Beobachtungen kleinerer Kavitäten mit Hydroxysubstituenten. Diese scheinen auf der Quarzoberfläche zur Aggregation zu neigen und dadurch wenig Bindungsstellen für Gastmoleküle zu bieten. Davon abgesehen zeigt die Acetoxypinzette **35** sehr hohe Affinitäten für kleine Aromaten. Das entspricht der Beobachtung aus der Literatur und kann für die Anwendung in der Quarzmikrowaagensensorik verwendet werden. Die Affinitäten resultieren aus der Synergie von Hohlräumen passender Größe und den angebotenen Arten der Wechselwirkungen. In diesem Fall beruhen Sie auf hydrophoben CH- $\pi$  sowie  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen. Die Bevorzugung für Safrol ist anhand der Struktur schwer zu erklären. Eventuell resultiert sie aus einer

Einlagerung in einen Hohlraum, bei gleichzeitiger Wechselwirkung der Kopfgruppen anderer Affinitätsmoleküle mit den polaren Bereichen des Benzodioxols.

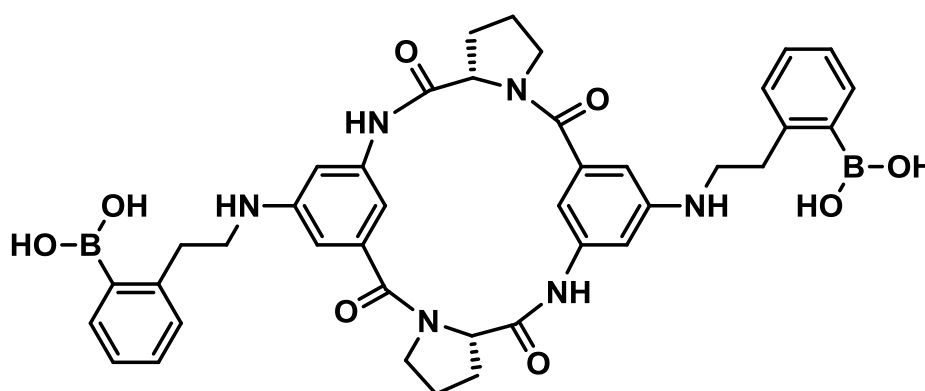
Der begrenzt große Hohlraum verhindert eine höhere Affinität für TNT, lässt aber eine Bevorzugung von DNT zu. Durch die aus der Literatur bekannt hohe Einlagerung von elektronenarmen Gästen ist es sinnvoll diese Klasse noch einmal genauer zu untersuchen. Größere, ausgedehntere  $\pi$ -Systeme können noch bessere Affinitäten hervorbringen, wenn die aromatischen Bereiche anstatt aus Benzyl- aus Naphthyleinheiten bestehen.<sup>[106]</sup> Weiterhin ist die Variation der Kopfgruppen von Interesse. Die im wässrigen Medium stark an Ammoniumgruppen bindende Variante mit Methylphosphonat-Gruppen am Molekülkopf<sup>[100]</sup> könnte auch in der Gasphase von Interesse sein.

### 3.7 Cyclopeptide zur Differenzierung von Xylofen und BTX-Aromaten

Die hohe Verbreitung von Cyclopeptiden in der Natur hat auch die Aufmerksamkeit der Forschung für diese Substanzklasse erregt. Die physiologische Wirkung von solchen Strukturen entspringt der Neigung die stabile bioaktive Konformationen anzunehmen. Diese ist die ringförmige Struktur, welche gleichermaßen aktiv ist und besser vor dem Abbau durch Proteasen schützt.<sup>[109]</sup> Allerdings spielen Cyclopeptide nicht nur als Substrate eine entscheidende Rolle, sondern können auch selbst als Wirtstrukturen fungieren. Aufgrund ihrer makrocyclischen Struktur können sie Hohlräume ausbilden und darin kleinere organische Moleküle stabilisieren.<sup>[110]</sup>

Durch die hohe Vielfalt an Substitutionsmöglichkeiten kann das elektrostatische Profil sowie Anzahl und Eigenschaften von Interaktionsstellen chemisch variiert werden.<sup>[111]</sup>

Ebenso lässt sich durch den sequenziellen Aufbau die Ringgröße variabel gestalten. Dadurch sind neben cyclischen Tetrapeptiden auch Hexa- und Octapeptide als Grundstrukturen zugänglich.<sup>[112]</sup> Die Gruppe um *Prof. Dr. Stefan Kubik* beschäftigt sich ausgiebig mit der Substanzklasse der Cyclopeptide und deren Funktion als Wirtmolekül. So haben sie eine Bisboronsäure auf der Grundlage eines cyclischen Tetrapeptids synthetisiert, die in der Lage ist Glucose in wässriger Umgebung enantioselektiv zu komplexieren (Abbildung 41).<sup>[113]</sup>



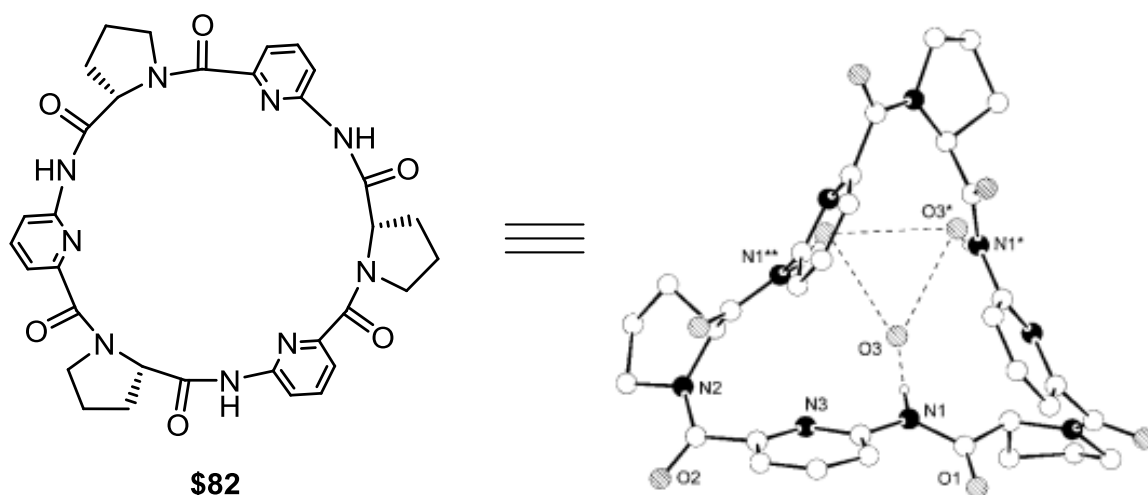
36

Abbildung 41: Cyclisches Tetrapeptid zur enantioselektiven Erkennung von Glucose in einem Fluoreszenzsensor.<sup>[113]</sup>

Da die Amidgruppen an den Prolineinheiten in cyclischen Tetrapeptiden in der *cis*-Konformation vorliegen, stellen solche Moleküle die Grundlage für

Pinzettenrezeptoren dar.<sup>[114]</sup> Größere Hexapeptide wiederum erzeugen einen Hohlraum, der groß genug ist, um quartäre Ammoniumionen einschließen zu können.<sup>[111]</sup> Die Chiralität solcher Strukturen erlaubt darüber hinaus die enantioselektive Erkennung chiraler quartärer Ammoniumkationen.<sup>[115]</sup>

Die strukturelle Vielfalt der Substanzklasse erlaubt nicht nur die Erkennung von Kohlenhydraten<sup>[116]</sup> und Kationen.<sup>[111,117]</sup> Durch die Vielzahl sekundären Aminogruppen in den Cyclopeptiden können Anionen über Wasserstoffbrückenbindungen mit den Affinitätsmaterialien wechselwirken.<sup>[118]</sup> So zeigte die Charakterisierung eines cyclischen Hexapeptids mit L-Prolin und 6-Aminopicolinsäureuntereinheiten eine Konformation bei der die NH-Gruppen konvergierend in Richtung der Kavität zeigen (Abbildung 42).<sup>[119]</sup> Dadurch wird eine multidentale Wechselwirkung mit potenziellen Gästen ermöglicht.



**Abbildung 42: Konvergierende Anordnung der sekundären Aminogruppen eines cyclischen Hexapeptids.**<sup>[112]</sup>

Solche Anordnungen unterstützen gleichermaßen die Einlagerung von Gästen und ermöglichen auch die gastinduzierte Selbstassoziation zu kapselartigen Strukturen.<sup>[120]</sup>

Zusammenfassend bieten Cyclopeptide optimale Voraussetzungen für den Einsatz molekularer Affinitätsmaterialien:

- Leicht zu variierende Ringgröße.
- Enge strukturelle Verwandtschaft mit natürlichen Systemen.
- Durch sequenzielle Syntheserouten können Bindungsstellen variabel und in definierter Orientierung um den Hohlraum herum angeordnet werden.
- Die zuvor eingebrachten Untereinheiten können in weiten Grenzen strukturell variiert werden.

Das alles qualifiziert diese Substanzklasse zum Einsatz als Material für die molekulare Erkennung, welche im Folgenden über die Plattform der Quarzmikrowaagentechnik ausgelotet wird. Für die Untersuchung des Einlagerungsvermögens von Gästen in der Gasphase wurden Vertreter mit unterschiedlichen Untereinheiten von *Prof. Dr. Stefan Kubik* zur Analyse überlassen. Alle wurden auf ihre Fähigkeit der Wechselwirkung mit den zur Verfügung stehenden Analyten getestet.

### 3.7.1 Aromaten

#### 3.7.1.1 Phenylhaltige Cyclopeptide

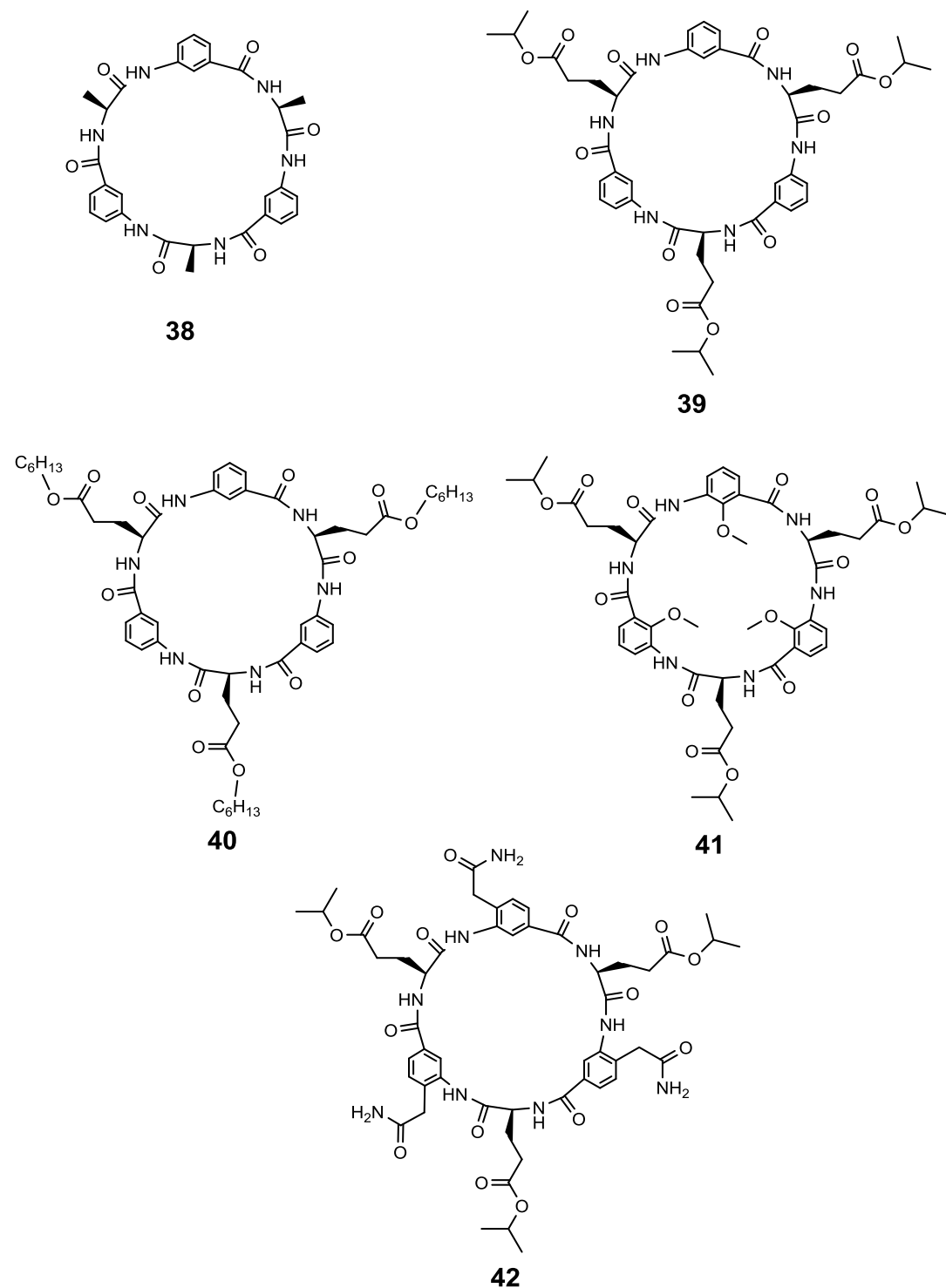


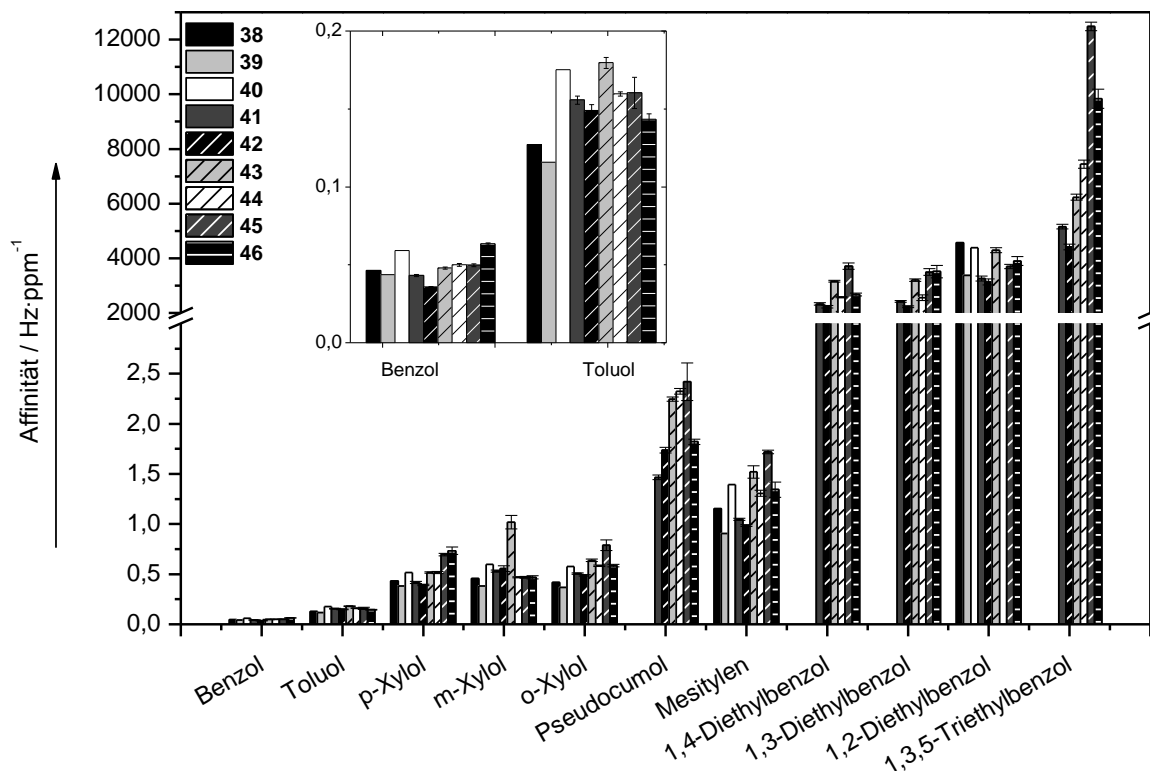
Abbildung 43: Strukturen der Phenylbasierten Cyclopeptide 38-42.

Die Affinitäten der phenylhaltige Cyclopeptide **38** bis **46** bezüglich der getesteten Aromaten sind in Tabelle 5 angegeben.

**Tabelle 5: Affinitäten der Verbindungen 38-46 zu Aromaten in Hz/ppm. (\*Schwingung ist vor Ende der Messung zusammengebrochen. \*\*Messroutine beinhaltet diese Analyten noch nicht.)**

Analyt	<u>38</u>	<u>39</u>	<u>40</u>	<u>41</u>	<u>42</u>	<u>43</u>	<u>44</u>	<u>45</u>	<u>46</u>
Benzol	0,05	0,04	0,06	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,06
Toluol	0,13	0,12	0,18	0,16	0,15	0,18	0,16	0,16	0,14
p-Xylol	0,43	0,38	0,52	0,42	0,39	0,52	0,52	0,70	0,73
m-Xylol	0,46	0,38	0,60	0,53	0,56	1,02	0,47	0,47	0,47
o-Xylol	0,42	0,37	0,58	0,51	0,49	0,64	0,58	0,79	0,58
Pseudocumol	**	**	**	1,47	1,74	2,25	2,32	2,42	1,82
Mesitylen	1,15	0,91	1,39	1,05	0,99	1,52	1,31	1,72	1,34
1,4-Diethylbenzol	**	**	**	2329	2229	3157	2576	3714	2674
1,3-Diethylbenzol	**	**	**	2425	2230	3204	2560	3497	3513
1,2-Diethylbenzol	4569	3380	4395	3260	3135	4296	*	3699	3899
1,3,5-Triethylbenzol	**	**	**	5157	4410	6235	7443	12483	9833

In der graphische Analyse (Abbildung 44) ist zu erkennen, dass sich die Affinitäten der Substanzen kaum voneinander unterscheiden. Das Muster, welches innerhalb der Messungen der jeweiligen Analyten zu sehen ist, setzt sich größtenteils über alle Messungen fort.



**Abbildung 44: Graphische Darstellung der Affinitäten von 38-46 in Hz·ppm<sup>-1</sup> gegenüber Aromaten.**

Einzig in der Auswertung der Signale der Xylol-Derivate zeigen sich interessante Ergebnisse bei den Verbindungen **43-46** (Abbildung 45).

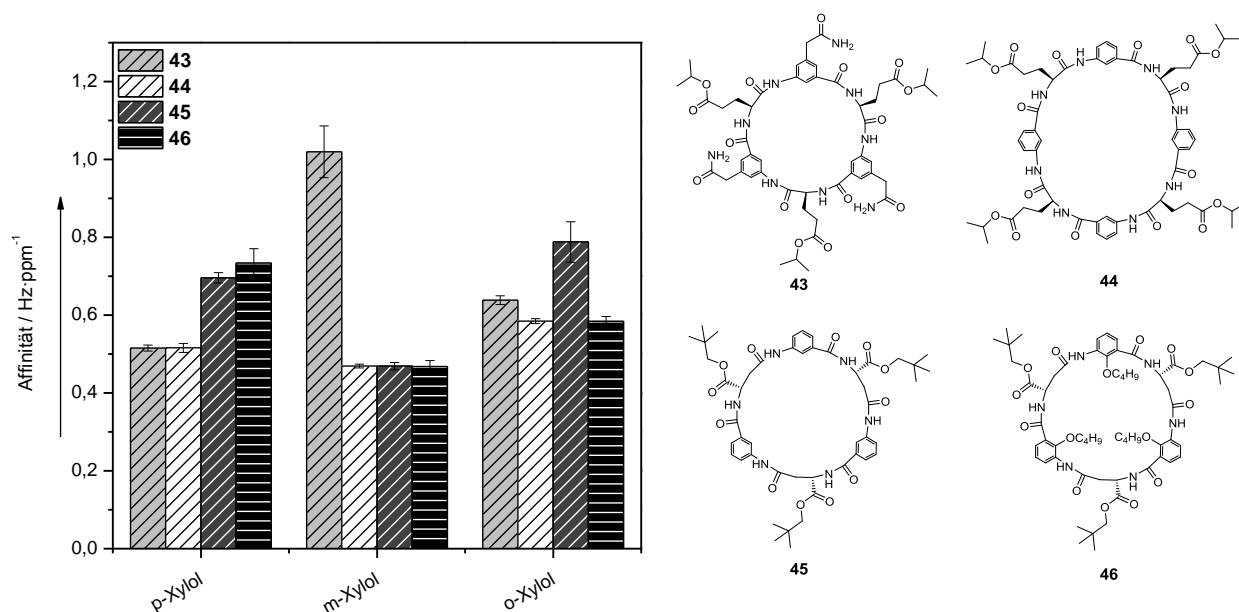


Abbildung 45: Affinitäten der Substanzen 43-46 für die Xylol-Derivate.

Deutlich hebt sich die Affinität von Verbindung **43** hinsichtlich *m*-Xylol hervor. Diese ist um den Faktor 2 größer als die der anderen Verbindungen. Ebenso zeigt das in 2-Position der Phenylbrücken *O*-alkylierte Cyclopeptid **46** nur bei *p*-Xylol ca. 30% höhere Signale als bei den anderen Derivaten. Durch die Kombination von spezifischen hohen und niedrigen Signalen sollte hier die Differenzierung der drei Derivate möglich sein.

Aufgrund der funktionellen Ähnlichkeit der Xylol-Derivate ist es schwer einzuschätzen durch welche Wechselwirkungen eine Bevorzugung zustande kommt. Da der Trend aber bei den entsprechenden Diethylbenzolen nicht auftritt spricht das für eine mögliche sterische Kontrolle. Es könnten Bindungstaschen/Hohlräume vorhanden sein, in die gerade die jeweilige Anordnung der Methylgruppen der Xylole passt.

## 3.7.1.2 Prolinhaltige Cyclopeptide

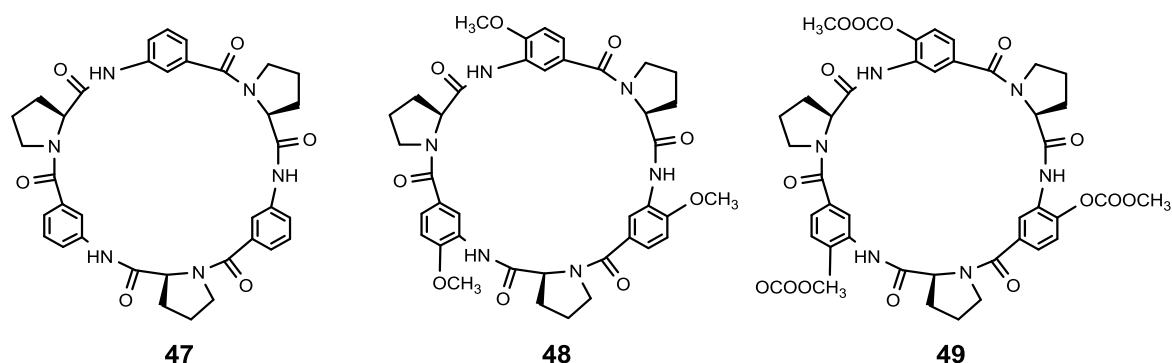


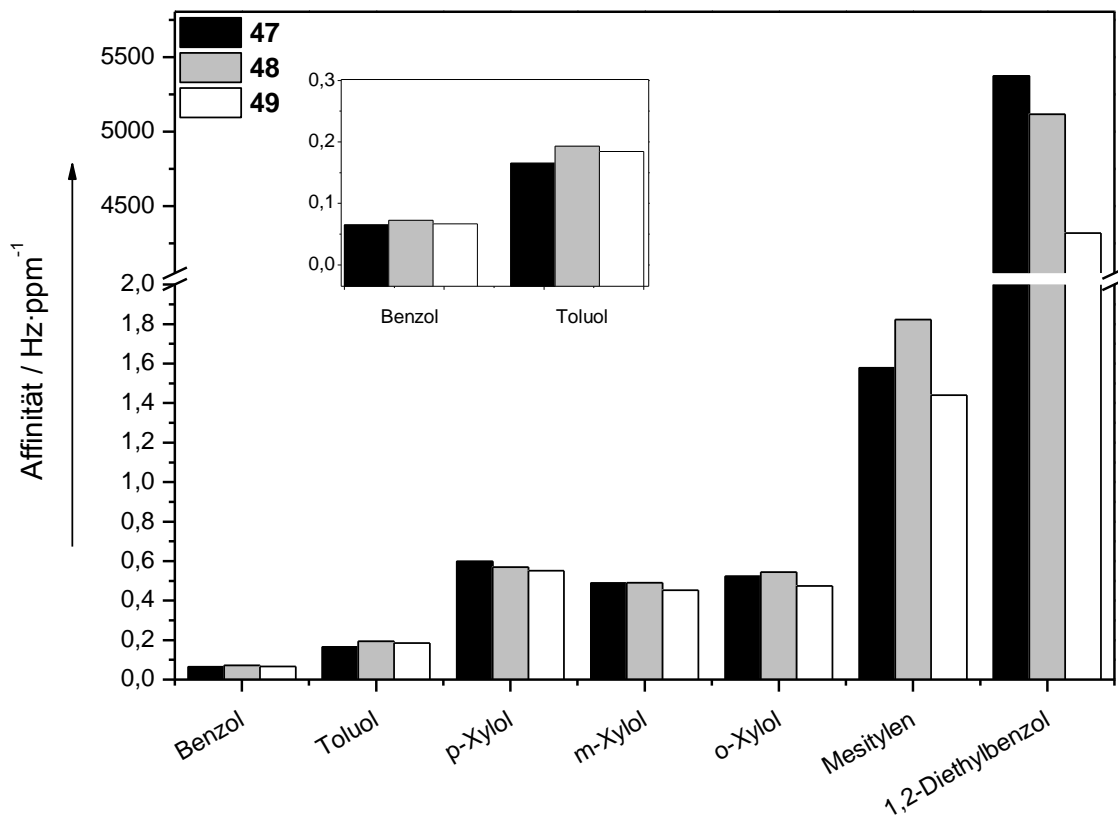
Abbildung 46: Strukturen der prolinhaltigen Cyclopeptide 47-49.

Die Affinitäten der Verbindungen **47**, **48** und **49** (Abbildung 46) sind in Tabelle 6 angegeben.

Tabelle 6: Affinitäten (Hz/ppm) der prolinhaltigen Cyclopeptide 47-49 bezüglich der getesteten Aromaten.

Analyt/Verbindung	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>49</b>
Benzol	0,062	0,073	0,067
Toluol	0,16	0,19	0,18
p-Xylol	0,59	0,56	0,55
m-Xylol	0,48	0,49	0,45
o-Xylol	0,52	0,54	0,47
Mesitylen	1,57	1,82	1,44
1,2-Diethylbenzol	5374	5115	4319

Bei der Betrachtung der graphischen Darstellung (Abbildung 47) sind auch hier keine deutlichen Ausschläge nach oben/unten zu erkennen. Ein Gewinn für eine mögliche Differenzierung kann zunächst nicht gewonnen werden.



**Abbildung 47:** Graphische Darstellung der Affinitäten in Hz/ppm der prolinhaltigen Cyclopeptide.

Allerdings ist eine gesteigerte Affinität der Verbindung **47**, also dem unfunktionalisierten Cyclopeptid, bei sterisch anspruchsvolleren Verbindungen zu beobachten. Das könnte darauf hindeuten, dass die größeren Analytmoleküle sich hier noch einlagern können, wohingegen dies bei den höher funktionalisierten Cyclopeptiden nicht mehr so gut möglich ist. Das wiederum kann daran liegen, dass sich die Moleküle durch die Funktionalisierung anders auf der Oberfläche anordnen, sich evtl. ineinander verschachteln. Eine Analytwechselwirkung würde dann eher an der Peripherie der Molekülcluster stattfinden als in der Tiefe.

### 3.7.1.3 Pyridinhaltige Cyclopeptide

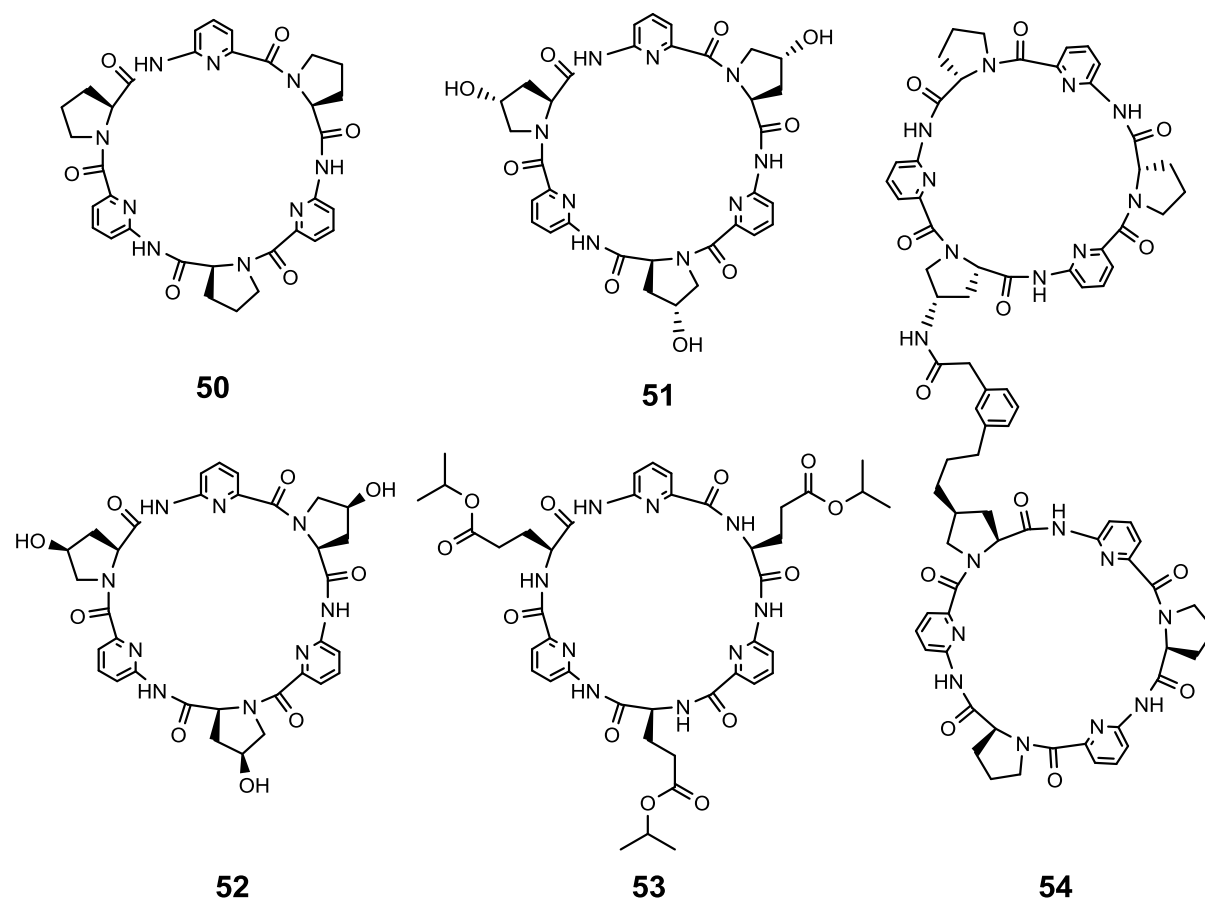
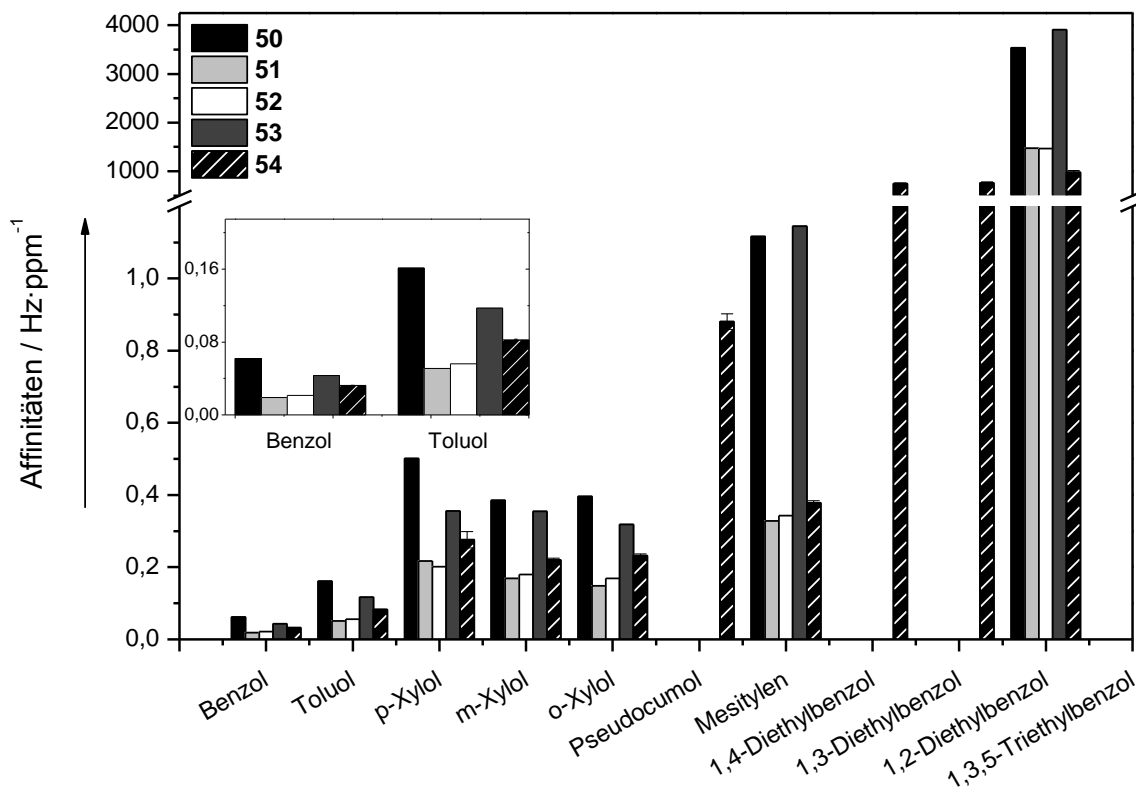


Abbildung 48: Pyridinhaltige Cyclopeptide 50-54.

Bei der Betrachtung der Affinitäten (Tabelle 7) sowie deren graphischer Auswertung (Abbildung 49) fallen nur die Substanzen **50** und **53** auf. Dies liegt aber nicht daran, dass sie absolut betrachtet besonders hohe Affinitäten hätten, die sind allemal durchschnittlich, sondern an den schlechten Affinitäten der hydroxylierten Cyclopeptide **51** und **52**.

**Tabelle 7: Affinitäten (Hz/ppm) der pyridinhaltigen Cyclopeptide 50-54 (\*:Messroutine beinhaltet diese Analyten noch nicht).**

Analyt/Verbindung	<u>50</u>	<u>51</u>	<u>52</u>	<u>53</u>	<u>54</u>
Benzol	0,06	0,02	0,02	0,04	0,03
Toluol	0,16	0,05	0,06	0,12	0,08
p-Xylol	0,50	0,22	0,20	0,36	0,28
m-Xylol	0,39	0,17	0,18	0,35	0,22
o-Xylol	0,40	0,15	0,17	0,32	0,23
Pseudocumol	*	*	*	*	0,88
Mesitylen	1,12	0,33	0,34	1,15	0,38
1,4-Diethylbenzol	*	*	*	*	742
1,3-Diethylbenzol	*	*	*	*	759
1,2-Diethylbenzol	3535	1477	1465	3905	977
1,3,5-Triethylbenzol	*	*	*	*	3070



**Abbildung 49: Graphische Darstellung der Affinitäten der pyridinhaltigen Cyclopeptide 49-54.**

Auch hier liegt die Vermutung nahe, dass relativ starke intermolekulare Wechselwirkungen innerhalb der Affinitätsschicht vorliegen können. Da die Passivierung gegenüber Analyten nur bei den hydroxylierten Verbindungen auftritt, sind die Wechselwirkungen dem Anschein nach Wasserstoffbrückenbindungen. Bei der näheren Untersuchung der Kristallstrukturen ist eine erhöhte Tendenz der

Verbindungen **51** und **52** zu sehen Wasser einzulagern ( $\bullet 3,5$  bzw.  $\bullet 2,5$  H<sub>2</sub>O), was anhand der Struktur auch plausibel erscheint.

### 3.7.2 Standardanalyten

#### 3.7.2.1 Phenylhaltige Cyclopeptide

Innerhalb der phenylhaltigen Cyclopeptide hinsichtlich ihrer Affinität auf das breite Spektrum der Analyten (Abbildung 50 und Abbildung 51) fallen die Substanzen **44** und **45** durch Unregelmäßigkeiten auf.

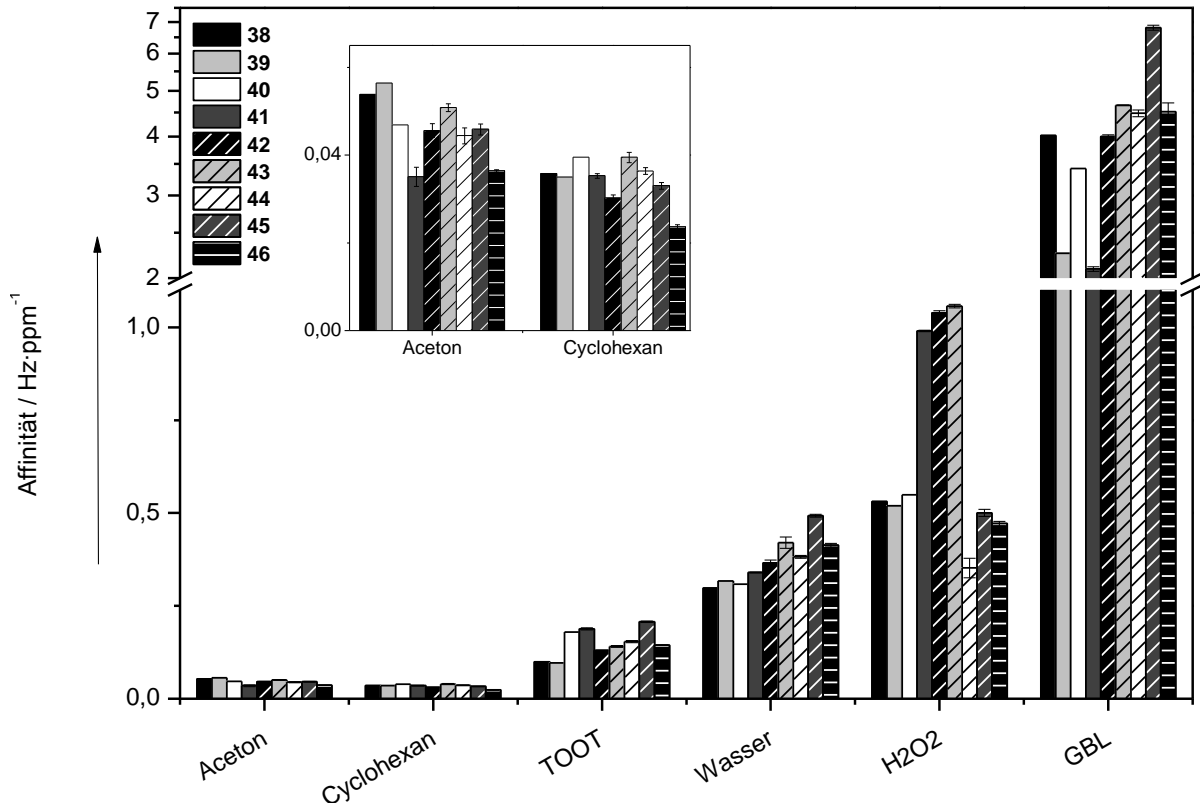


Abbildung 50: Affinitäten der phenylhaltigen Cyclopeptide 38-46.

Bei dem einzigen größeren Ring, bestehend aus vier Untereinheiten, ist eine deutlich abgesenkte Affinität für Wasserstoffperoxid und TATP zu erkennen. Bei den anderen Analyten verhält sich die Substanz gemittelt über die hier untersuchten Affinitätsmaterialien, auch bei dem TATP-ähnlichen Analyt bis-*tert*-Butylperoxid ( $t\text{BuOO}t\text{Bu}$ ), aber durchschnittlich. Interessanterweise zeigt das strukturell identische, aber um eine Untereinheit verkürzte Cyclopeptid **38** keine dieser Trends. Die Selektivität sollte daher größenspezifisch sein.

Gemessen an den absoluten Werten ist in der Substanzklasse die Verbindung **45** von Bedeutung. Die Affinität von 6,8 Hz/ppm für  $\gamma$ -Butyrolacton (GBL) ist absolut gesehen eines der besten Affinitätsmaterialien, die bisher untersucht worden sind.

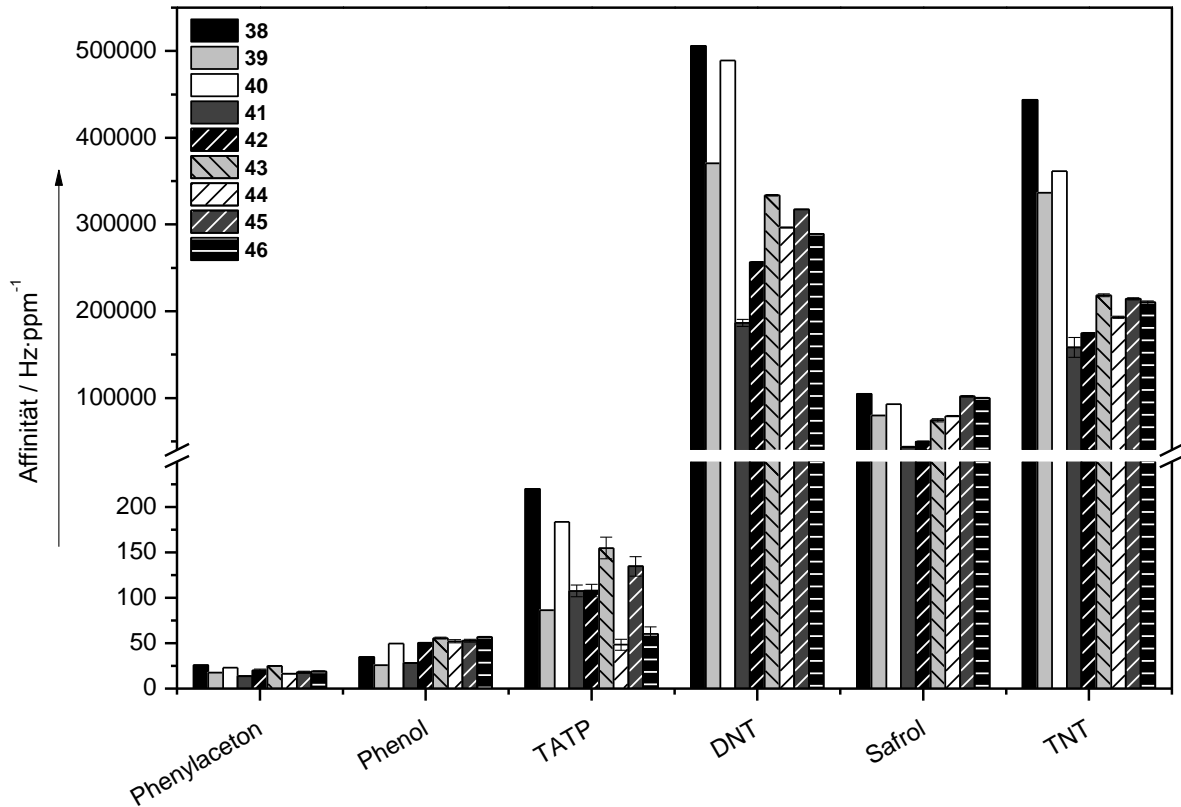


Abbildung 51: Affinitätsdifferenz von 43 und 44 bzgl. TATP bei ansonsten ähnlichen Signalen.

Anhand des Messergebnisses für Wasserstoffperoxid ist auch erkennbar, dass sich bei diesen Molekülstrukturen die Struktureinheit des Isopropoxycarbonylpropyl-Restes positiv auf die Affinität von  $H_2O_2$  auswirkt. Auch absolut gesehen sind die Affinitäten mit Werten nahe 1 Hz/ppm eher im oberen Bereich anzusehen (s. Abbildung 50).

Die vermeintlich guten Affinitäten der Verbindungen **38-40** sind hingegen nicht zu verwerten, da dieser Trend über fast jeden Analyten zu sehen ist (s. Abbildung 51). Dadurch ist eine Unterscheidung verschiedener Substanzen nicht möglich.

## 3.7.2.2 Prolinhaltige Cyclopeptide

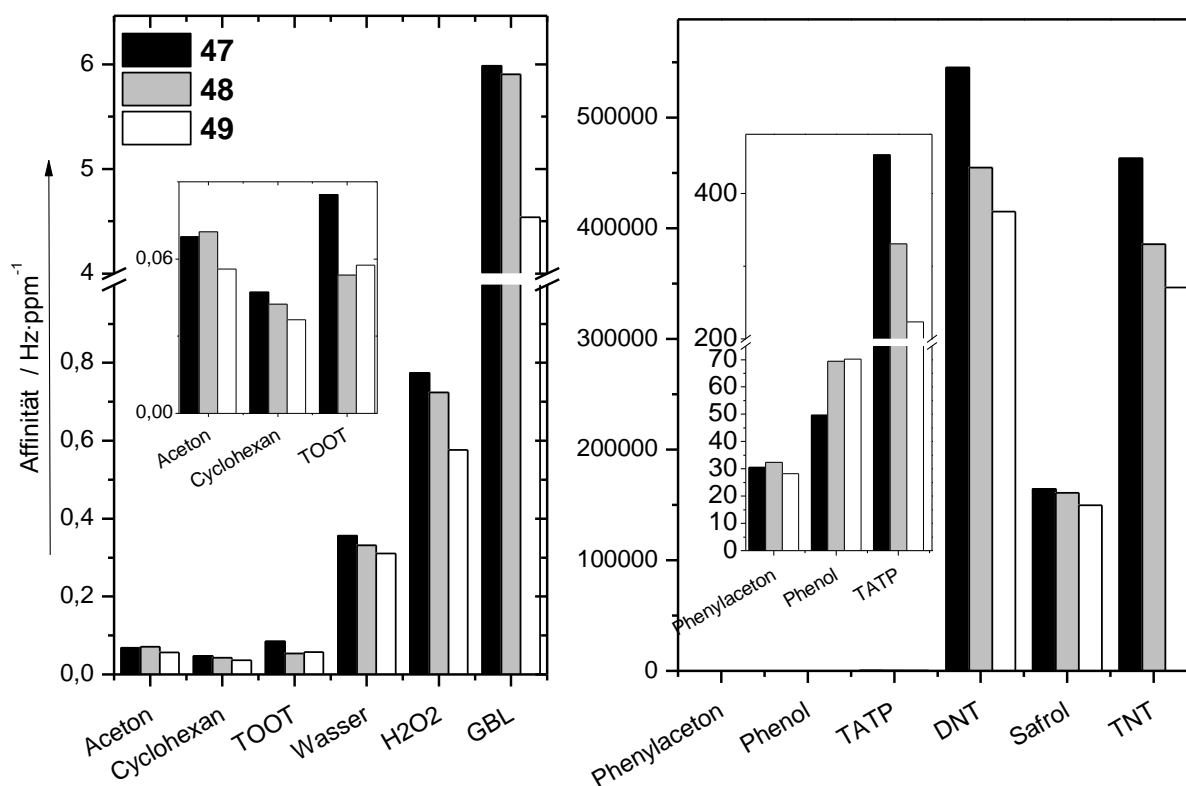
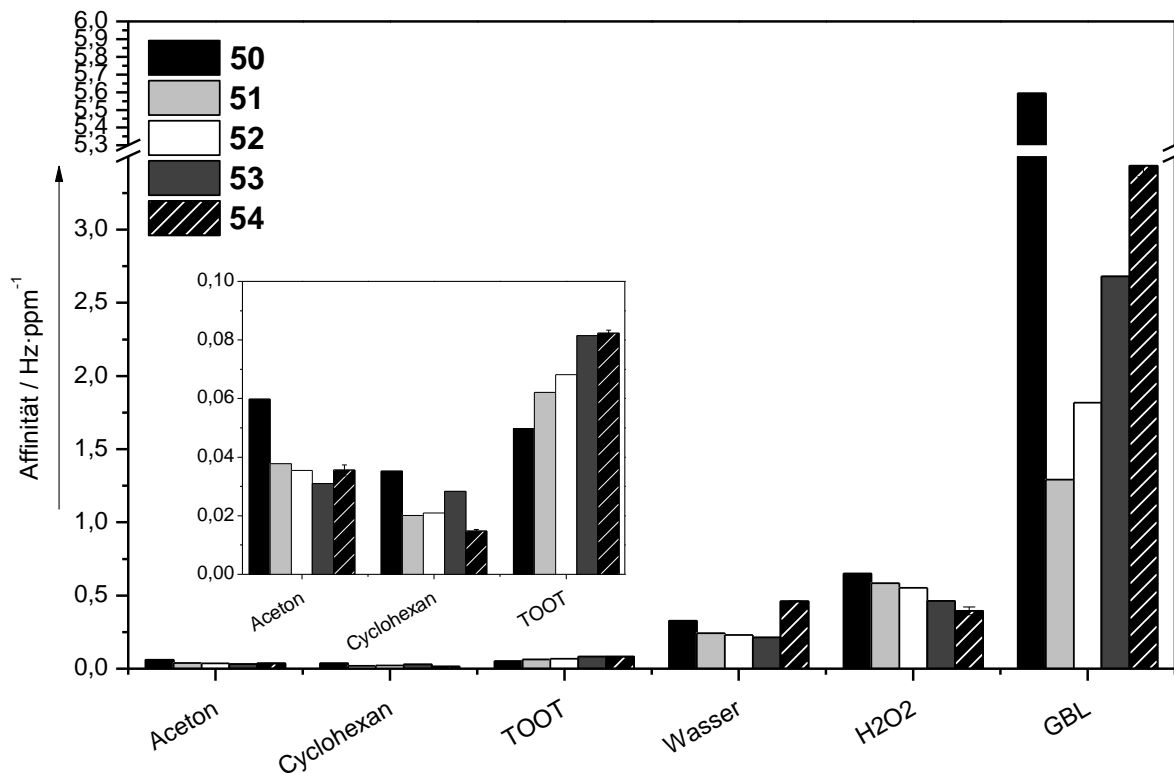


Abbildung 52: Affinitäten der prolinhaltigen Cyclopeptide 47-49 in Hz/ppm.

Anhand der Messserie können keine zu verwertenden Ergebnisse erkannt werden. Einzig Verbindung **47** zeigt eine Auffälligkeit bei Phenol, da es den durchgehenden Trend umkehrt. Die Affinität von **47** ist bei nahezu allen Analyten höher, bei Phenol jedoch niedriger. Es gibt allerdings weitaus leistungsfähigere Systeme für Phenol.<sup>[83]</sup>

### 3.7.2.3 Pyridinhaltige Cyclopeptide

Bei Betrachtung der pyridinhaltigen Cyclopeptide bestätigt sich der Trend der Aromatenaffinität. Die hydroxylierten Verbindungen **51** und **52** zeigen in der Messreihe durchweg geringe Affinitäten (Abbildung 53).



**Abbildung 53:** Affinitäten der pyridinhaltigen Cyclopeptide in Hz/ppm. Die isopropoxycarbonylpropyl-Funktionalisierung zeigt hier keine Verbesserung der H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Affinität.

Eine Besonderheit ist allerdings in der Affinität von Safrol zu sehen (Abbildung 54). Diese ist mit ca. 275.000 Hz/ppm deutlich höher als die bisher gemessenen Affinitätsmaterialien (auch aus früheren Messreihen). Wird neben dem hydroxylierten Cyclopeptid **51** noch das Dipeptid **54** benutzt, so ist die Kombination höchstmöglich für einen Safrolsensor verwendbar. Die Affinitäten für Safrol unterscheiden sich um den Faktor ~20, bei allen anderen Analyten aber meist nur um den Faktor 2. Bei manchen Analyten (z.B. GBL) verhalten sie sich sogar invers! Bei anderen polarerer Analyten bricht die Affinität von **51** nicht so stark ein, was eine Belegung der Bindungsstellen durch kleine polare Moleküle (wahrscheinlich Wasser) im Normalzustand unterstreicht.

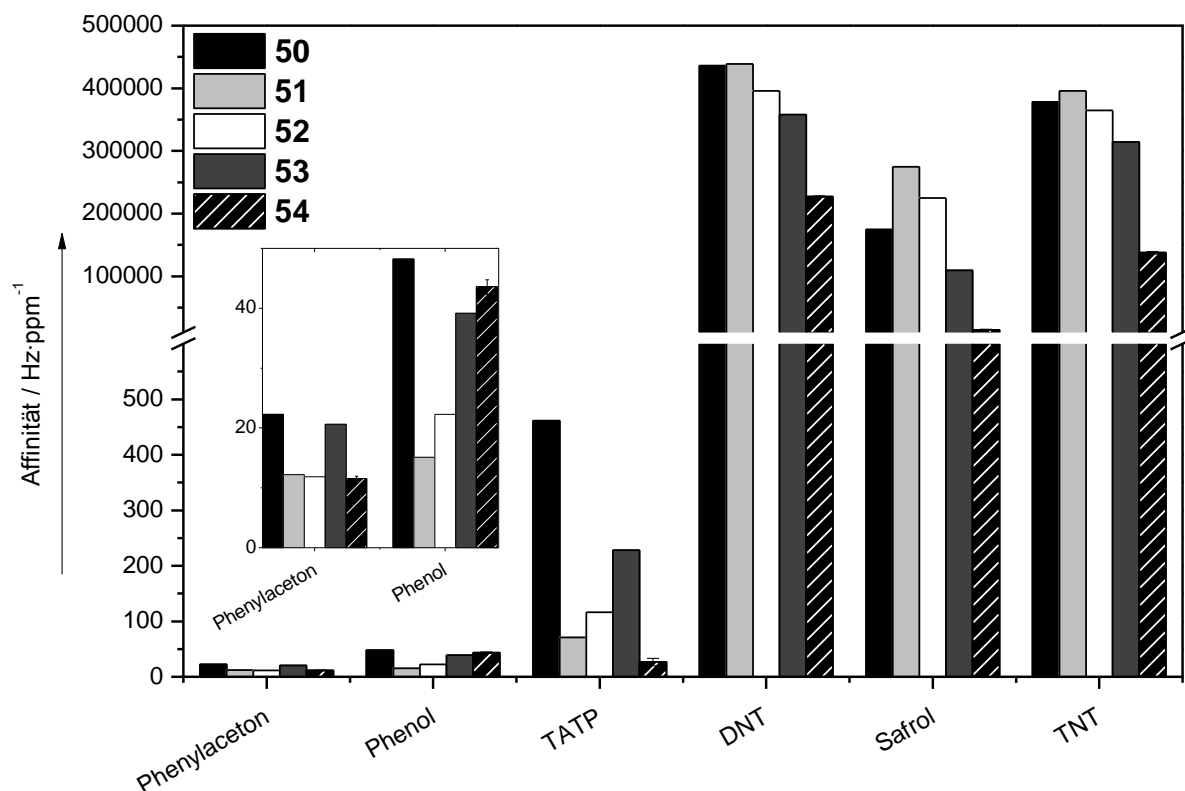


Abbildung 54: Affinitäten in Hz/ppm.

Auch die Differenz der Verbindung **50** und **54** bei der TATP-Messung ist deutlich größer als bei anderen Analyten (Faktor ~18). Eventuell ist dies bei der Anwendung verwendbar, wobei für eine Negativdetektion, also eine Detektion eines spez. Signals bei möglichst geringem Ausschlag, auch ein „Gegenquarz“ mit möglichst hohem Ausschlag zur eindeutigen Identifizierung notwendig ist. Denn meist ist ein relativ niedriges Signal nicht auf eine Substanz spezifisch, wie auch hier am Beispiel Safrol/TATP. Das erfordert in der Anwendung einen zusätzlichen Quarzsteckplatz.

### 3.7.3 Fazit der Cyclopeptide als Affinitätsmaterial

Mit den Verbindungen **43-46** konnten potente Substanzen für die Wechselwirkung mit den BTX-Aromaten identifiziert werden. Das unterschiedliche Substitutionsmuster beeinflusst die Topologie der Kavitäten anscheinend dermaßen empfindlich, dass sogar unterschiedliche Xylole-Derivate differenzierte Ergebnisse liefern. Die Ausprägung der Signaldifferenzen ist ausreichend stark um dieses Phänomen zur Differenzierung der Xylole untereinander ausnutzen zu können. Die Xylole sind lediglich in der Lage über  $\pi$ -Brücken,  $\pi$ -H- bzw. hydrophobe Wechselwirkungen mit den Cyclopeptiden zu interagieren. Alle drei getesteten Vertreter sind dazu gleichermaßen imstande. Es ist daher schwer einzuschätzen, worin die unterschiedlichen Affinitätsmuster der Verbindungen **43-46** ihren Ursprung haben. Das Ausbleiben dieser Trends bei den Messungen der entsprechend substituierten Diethylbenzole legt die Vermutung nahe, dass es sich um eine Größenselektion handelt. Die entsprechenden Substitutionsmuster lässt nur bestimmte Konformationen zur Einlagerung und optimalen Wechselwirkung zu, die weniger gut passenden werden diskriminiert. Die Grundlage für diese feine Unterscheidung kann in der Ausbildung eines Gleichgewichtes von Konformationen der Cyclopeptide liegen. Durch die weitestgehend ungehinderte Rotationsmöglichkeit der Bindungen an den  $\alpha$ -C-Atomen der Amino-, bzw. Pseudoamino-säureeinheiten (R in Abbildung 55) liegen die Moleküle in verschiedenen schalenförmigen Konformationen vor.<sup>[111]</sup>

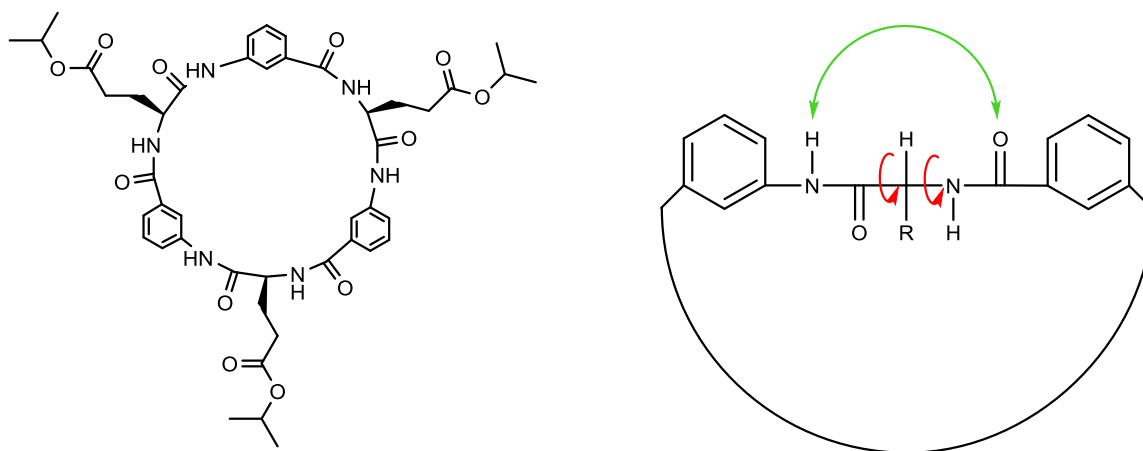


Abbildung 55: Möglichkeiten der Rotation (rot) und Wechselwirkungen (grün) führen zu Konformationsgleichgewichten.

Diese Konformationen unterscheiden sich lediglich in der Orientierung der aromatischen Untereinheiten. Das kann zu einer so empfindlichen Reaktion auf die strukturellen Unterschiede der Xylole führen.

Bei der Analyse der Affinitäten der Cyclopeptide zu den Analyten aus der Klasse der Betäubungsmittel ist das Hexapeptid **45** für die Nutzung in einem Array für einen GBL-Sensor von Interesse. Zwar wurden mittlerweile Substanzen mit höheren Affinitäten gefunden, die Anzahl ist aber noch immer gering. Für die Ausbildung eines differenzierten Gasprofils wird eine Vielzahl verschiedener Materialien benötigt.

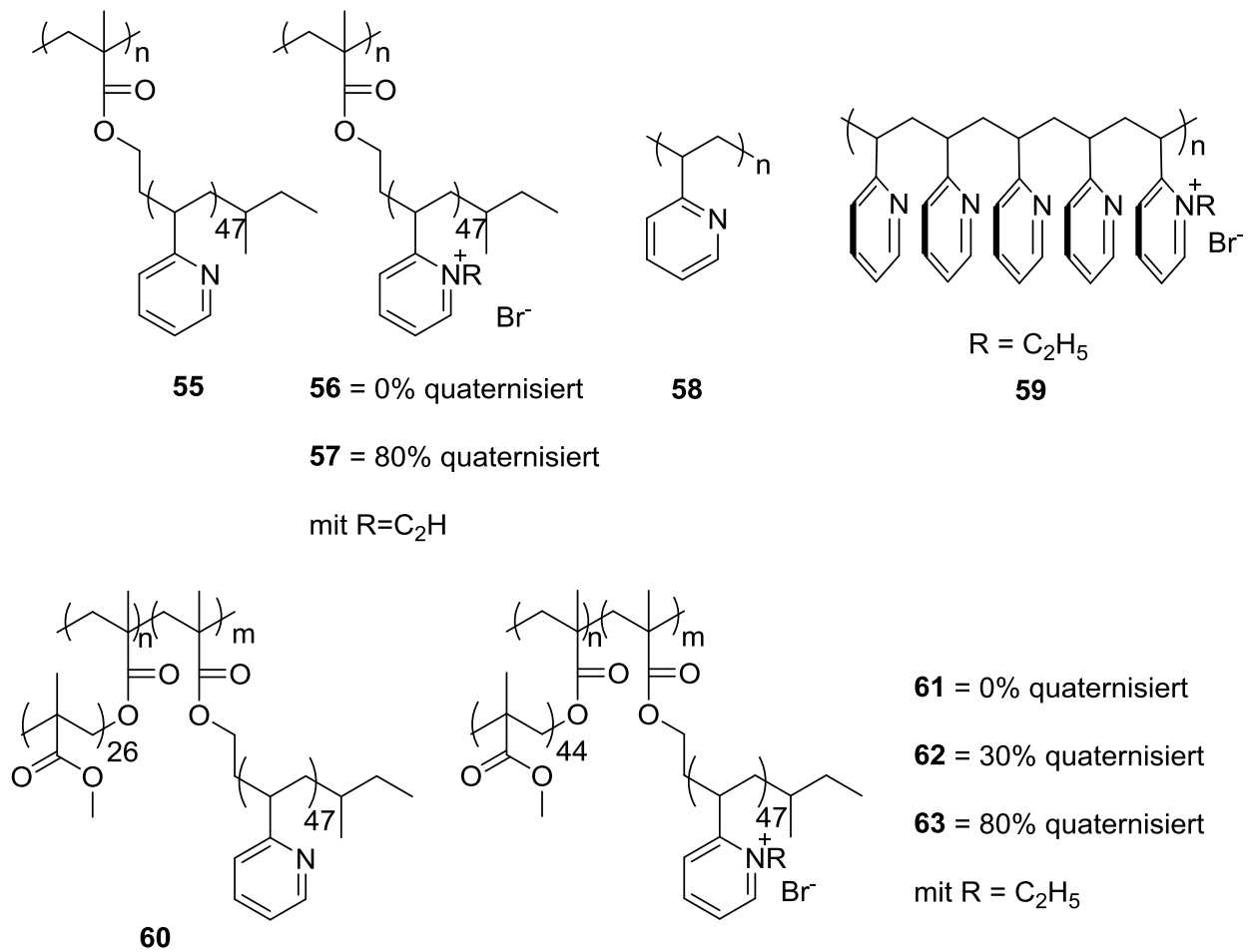
Für Safrol wurde erstmals eine Kombination aus Materialien entdeckt die eine Indikation auf eine Anwendung in der Sensorik zulassen. Die hydroxylierten Prolinderivate **51** und **52** zeigen eine besonders hohe Affinität zu Safrol. Bei anderen Analyten zeigen diese Verbindungen keine Auffälligkeiten, im Gegenteil, sind eher im unteren Leistungsbereich anzusiedeln. Eine Verwendung in Kombination mit dem Dimer **54** stellt eine Diskriminierung von Safrol gegenüber anderen Analyten in Aussicht.

### 3.8 PVP- & PMMA-basierte Block-Co-Polymere zur Detektion von Phenol

Phenol ist eine industriell breit angewandte Chemikalie. Sie wird zur Herstellung von Plastik, Farben, Gummi, Adhäsiven sowie in der Papier- und Seifenindustrie benutzt.<sup>[121]</sup> Obwohl die Handhabung in technischen Prozessen streng reguliert wird ist es unvermeidbar, dass Anteile des Phenols in die Atmosphäre gelangen. Dies kann z.B. durch Ausstöße bei Fahrzeugabgasen oder dem Verbrennen von Holz passieren. Weiterhin ist Phenol ein Bestandteil gängiger Desinfektionsmittel und kann auch in Whiskey gefunden werden, speziell in stark getorften. Die durch Phenol verursachten Beeinträchtigungen von Umwelt und Gesundheit sind durch dessen hohe Persistenz und Aufnahmepotenzial beträchtlich.<sup>[122]</sup> Es kann vom menschlichen Organismus oral, über die Haut, die Augen oder respiratorische Wege aufgenommen werden. Dabei hat sich gezeigt, dass die Resorptionsraten von Phenoldämpfen über die Haut vergleichbar mit inhalierten Dämpfen sind.<sup>[123]</sup> Erst einmal in den Organismus gelangt, verursacht es Übelkeit, Schweißausbrüche, Erbrechen, Durchfall, erhöhte Speichelproduktion sowie Kopfschmerzen. Zusätzlich dazu wird es im Körper zu Benzol metabolisiert und ist demnach in nicht zu unterschätzender Form kanzerogen und mutagen.<sup>[124]</sup> Die dauerhafte Exposition von Phenol führt zu gastrointestinalen Irritationen sowie negativen Effekten des kardiovaskulären, zentralen Nervensystem und dem Respirationstrakt.<sup>[125]</sup> Aufgrund dieser ernstesten Gesundheitsbedrohungen ist eine zuverlässige Detektion von Phenoldämpfen von hoher Wichtigkeit. Dieses Ziel wird bisher über verschiedene analytische Techniken wie High Performance Liquid Chromatography (HPLC),<sup>[126]</sup> Kapillarelektrophorese,<sup>[127]</sup> Spektrophotometrie,<sup>[128]</sup> Gaschromatographie,<sup>[129]</sup> und über elektrochemische Methoden erreicht.<sup>[130]</sup> Die großen Nachteile der meisten dieser Techniken sind allerdings die indirekte Bestimmung von Phenolgehalten über zuvor gelöste Proben oder die Derivatisierung. Zusätzlich dazu verlangen diese Methoden einen hohen apparativen und technischen Aufwand was die Analyse teuer und nicht transportabel macht.

Im Rahmen dieser Arbeit werden verschiedene Polymere hinsichtlich ihrer Affinität gegenüber Phenoldämpfen untersucht um einer Möglichkeit der direkten Bestimmung von Phenol in der Umgebungsluft näher zu kommen. Die Polymere

basieren auf Methacrylsäuremethylester und 2-Vinylpyridin (Abbildung 56 & Tabelle 8).



**Abbildung 56:** Hinsichtlich ihrer Affinität gegenüber Phenoldämpfen untersuchte Polymere 55-63 (Für Details zu n und m s. Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Details zu den Polymeren 55-63.

<u>Verbindung</u>	<u>n</u>	<u>m</u>	<u>Quaternisierungsgrad</u>
55	570	-	0%
56	<50	-	0%
57	430	-	80%
58	8100	-	0%
59	8100	-	20%
60	90	285	0%
61	419	111	0%
62	419	111	30%
63	419	111	80%

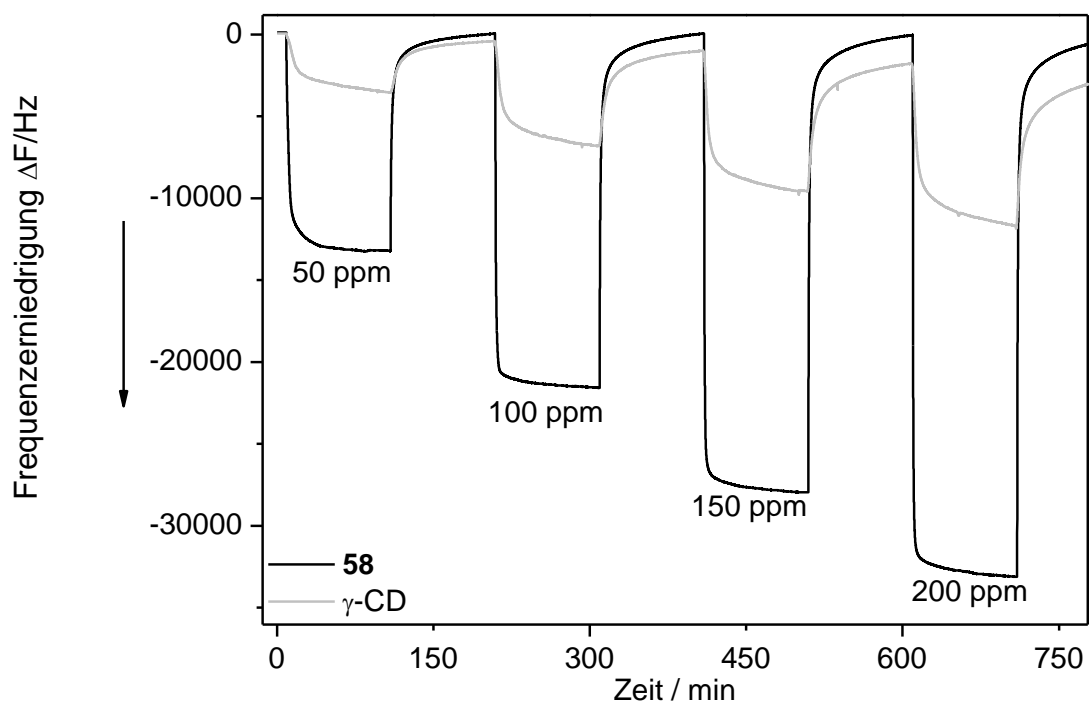
Die Studien zum Affinitätsverhalten wurden mit Quarzmikrowaagen, die auf einer besonders hohen Fundamentalfrequenz arbeiten, durchgeführt (Kapitel 3.2). Sie bieten den Vorteil einer schnellen Reaktionszeit, niedrigen Detektionslimits und geringen Kosten.<sup>[131,132]</sup> Die mittels Elektrospray-Verfahren auf die Quarzelektrode aufgetragenen Polymere werden durch diese zuverlässige Technik nicht beeinträchtigt.<sup>[64,70]</sup> Bei den Untersuchungen wurden jeweils 10,4 Nanogramm Affinitätsmaterial auf die Oberfläche der QMBs aufgebracht, was einer Frequenzerniedrigung von 50 Kilohertz entspricht.<sup>[7]</sup>

Um eine Detektion eines Analyten zu garantieren muss das Affinitätsmaterial auf der Quarzoberfläche bestimmte Voraussetzungen erfüllen: Zum einen sind intramolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken- oder Halogenbindungen,<sup>[133]</sup> CH- $\pi$ - oder  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen primär für die Affinität verantwortlich (Kapitel 1.2).<sup>[82]</sup> Die Affinität hängt aber auch in großem Maße mit dem Zusammenspiel dieser Wechselwirkungen und einer definierten Kavität oder Mikroporosität des Affinitätsmaterials zusammen. Die Synergie dieser beiden Effekte – intramolekulare Wechselwirkungen und angebotener Hohlraum – bilden das Potenzial eines Materials hohe Affinitäten gegenüber bestimmten Analyten auszubilden. Wird ein solch potentes System auf der Quarzmikrowaage eingesetzt, erlaubt es die sekundenschnelle Detektion von flüchtigen Analyten in der Gasphase im Bereich weniger Pikogramm. Bei der Detektion von Phenoldämpfen ist der geringe Dampfdruck der Chemikalie (200 ppm bei 20 °C) das größte Hindernis.<sup>[134]</sup> Aus diesem Grunde werden besondere hochaffine Materialien für die Entwicklung kleiner, schneller und zuverlässiger Phenolsensoren gesucht.

Die hier vorgestellten Polymere **55-63** haben unterschiedliche Architekturen. Der Großteil von ihnen ist bürstenähnlich strukturiert, wobei die längere Hauptkette aus Polymethacrylsäuremethylester (PMMA) und die Seitenkette aus kurzen Polyvinylpyridin (PVP) bestehen (**55-57**). Verbindung **56** hat dabei eine kürzere Hauptkette, bei Verbindung **57** sind die PVP-Seitenketten partiell mit Ethylbromid quaternisiert worden. Die Polymere **58** und **59** stellen lineare PVP-Knäuel mit differierendem Amin-Quaternisierungsgrad dar (Tabelle 8). Die Quaternisierung beeinflusst den sterischen Anspruch der Pyridineinheiten. Demzufolge könnte eine andere konformationelle Ausrichtung dieser weitere Bindungstaschen eröffnen.<sup>[135]</sup> Verbindungen **60-63** umfassen eine Mischung aus PMMA- und PVP- Seitenketten

mit variierendem Anteil an Quaternisierung und unterschiedlichen Zusammensetzungen der Seitenketten (Tabelle 8).

Um das Potenzial der Detektion von Phenol in der Gasphase hervorzuheben, wurden die Ergebnisse der Polymere mit einem für diese Sensorplattform etablierten Affinitätsmaterial verglichen. Mit *Octakis(2,3,6-tri-O-allyl)-cyclodextrin* ( $\gamma$ -CD) konnten bereits gute Erfolge für verschiedene Analyssysteme erlangt werden, darunter aromatische Analyten wie Naphthalin.<sup>[69,136]</sup>



**Abbildung 57:** Ansprechverhalten zweier QMBs entsprechend beschichtet mit PVP 58 (schwarz) und  $\gamma$ -CD (grau), ausgesetzt gegenüber ansteigenden Phenolkonzentrationen.

Abbildung 57 zeigt verschiedene wichtige Erkenntnisse: Die zu beobachtenden Kinetiken von  $\gamma$ -CD sind langsamer als die des polymeren Affinitätsmaterials. Je schneller das Minimum des Signals erreicht wird, desto schneller ist auch die reversible Interaktion zwischen Analyt und Affinitätsmaterial. Daraus resultiert auch der leichte Drift der grauen Kurve in Abbildung 57. Die Desorption ist noch nicht vollständig abgeschlossen bevor die nächste Behandlung mit Phenol eintritt.

Aufgrund der starken Antwort gegenüber Phenol in der Gasphase scheinen die polymeren Affinitätsmaterialien eine sehr geringe Nachweisgrenze für den Gefahrstoff zu ermöglichen. Aufgrund technischer Gegebenheiten der verbauten

Massendurchsatzregler (engl.: *mass flow controller, mfc*) konnten nur Volumenkonzentrationen bis 1% des Sättigungsdampfdrucks von Phenol im Gasstrom gemessen werden.

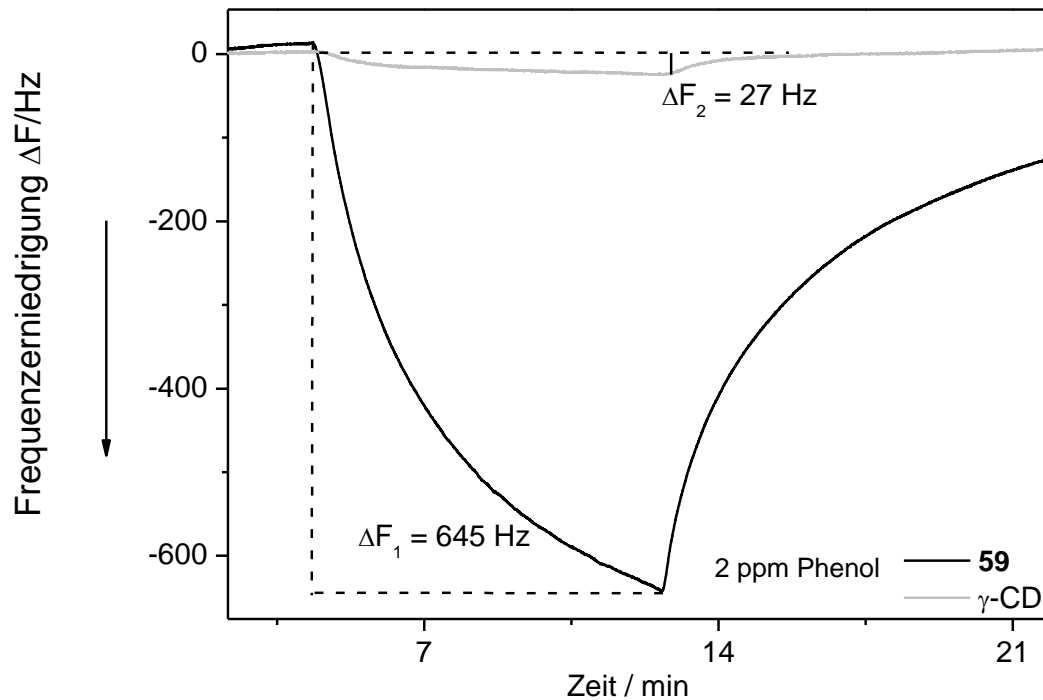
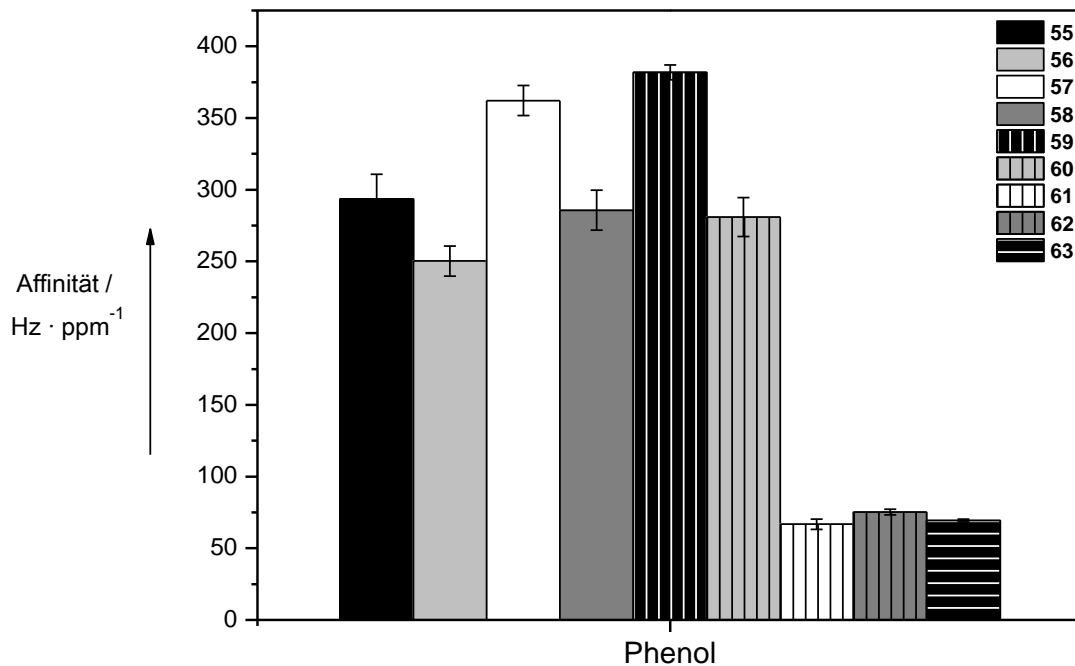


Abbildung 58: Frequenzerniedrigung einer mit dem PVP-Derivat 59 beschichteten QMB (schwarz) bei einer Gasstromsättigung von 1% Phenol (2 ppm).

Bei Betrachtung des Signalverhaltens der QMB bei 2 ppm wird deutlich, dass das Detektionslimit deutlich unter dieser Konzentration liegt (Abbildung 58). Wird das noch deutlich vom Grundrauschen zu unterscheidende Signal der QMB mit  $\gamma$ -CD berücksichtigt, scheint eine Nachweisgrenze von Phenol unter 0,1 ppm realistisch zu sein. Dieser Wert würde bei dem in diesem Bereich angenommenen linearen Verlauf der Signalentwicklung eine Antwort von ca. 60 Hertz erzeugen.

Um herauszufinden ob die hohe Affinität gegenüber Phenol aus dem PVP- oder PMMA-Anteil resultiert wurden Polymere mit verschiedenen Zusammensetzungen untersucht. In Abbildung 59 ist deutlich zu sehen, dass sich ein hoher PVP-Anteil direkt in einer deutlich gesteigerten Affinität widerspiegelt. Während die Verbindungen 55-60 alle zu einem signifikant höheren Anteil aus PVP bestehen, ist der Hauptbestandteil der Polymere 61-63 PMMA. Die Affinität bei diesen drei

Verbindungen ist durchweg ca. 80% niedriger, was auch den Anteilsverhältnissen der zwei Komponenten entspricht. Der PVP-Anteil von **61-63** ist ca. 20% verglichen mit den reinen PVP-Derivaten **58** und **59**.



**Abbildung 59: Absolute Affinitäten der Verbindungen 55-63. Die PVP-dominierten Polymere 55-60 zeigen deutlich höhere Affinitäten verglichen mit 61 und 63. In Letzteren übertrifft der PMMA-Anteil den PVP-Anteil deutlich.**

Diese Resultate indizieren, dass PMMA keine Möglichkeit hat in irgendeiner Form nachweisbar Phenol zu binden. Dabei ist anzumerken, dass PVP und PMMA nicht gemischt nebeneinander vorliegen können, sondern die Polymere Domänen der jeweiligen Einheiten zu Knäueln formen. Vermutlich sind unter den Verbindungen **61-63** kleinere PVP-Domänen von dem PMMA-Hauptteil umschlossen. Umso erstaunlicher ist es, dass diese Tatsache die Affinität der eingeschlossenen PVP-Bereiche nicht beeinflusst. Das Phenol wird ungeachtet dessen in hoher Effektivität adsorbiert.

Die Quaternisierung des Stickstoffes vom PVP-Teil des Moleküls resultiert in der Ausbildung einer amphipolaren zylindrischen Bürste (**57**, **62** und **63**). Die Ergebnisse eröffnen, dass solch eine Quaternisierung die Affinität gegenüber Phenol positiv beeinflussen kann. Dabei scheinen die beiden Effekte der Quaternisierung

gegeneinander zu arbeiten. Zum einen kann die veränderte Struktur bedingt durch die Verdrehung der Pyridineinheiten neue Bindungsstellen eröffnen. Dadurch wird vermutlich auch die Oberfläche vergrößert und die Zugänglichkeit für Analyten verbessert. Andererseits kann die positive Ladung der Oberfläche durch eine zu hohe Quaternisierung übermächtig werden. Ist dieser Punkt erreicht, kann es zu Einbußen in der Löslichkeit neutraler Analyten an dem Material auf der Oberfläche kommen. Das resultiert für gewöhnlich in einer verminderten Affinität. Bei dem Vergleich der Substanzen **55** mit **57** sowie **58** mit **59** ist dieser Effekt zu beobachten. Die ursprüngliche nicht derivatisierte Verbindung mit hohem PVP-Anteil **58** zeigt bereits hohe Phenolaffinität. Diese wird durch eine 20%ige Quaternisierung (**59**) noch einmal um ca. 35% angehoben. Den entsprechenden Effekt eröffnet der Vergleich von Verbindungen **61**, **62** und **63**, wobei die absolute Affinität, wie oben angemerkt, deutlich geringer ist (Tabelle 9). Lediglich für Proben mit PVP-Seitenketten (**55**, **56** und **57**) scheint ein hoher Quaternisierungsgrad (80%) keine negativen Effekte zu haben. Die Affinität von **57** verbessert sich um ca. 25% verglichen mit **55**.

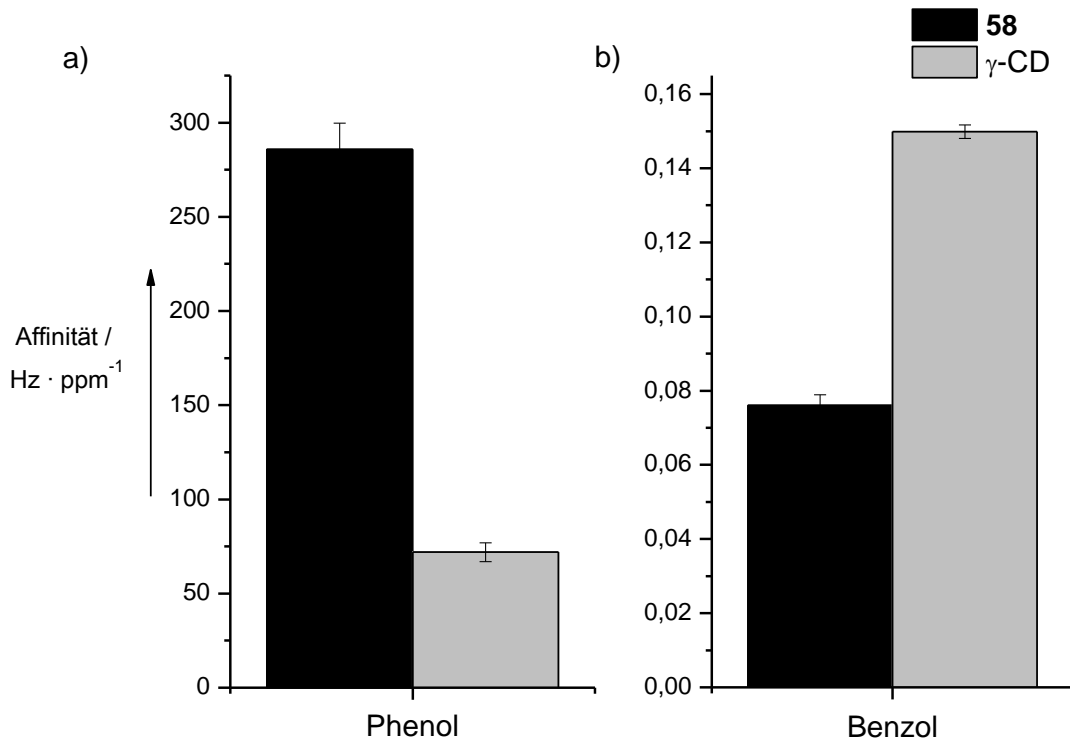
**Tabelle 9: Effekt der Quaternisierung auf die Affinität der Polymere.**

Verbindung	Quaternisierungsgrad	Phenol Affinität /Hz·ppm <sup>-1</sup>	Affinität bezogen auf neutrale Substanz (56/58/61)
<b>55</b>	0%	293,51±17,37	1
<b>57</b>	80%	362,2±10,4	1,23
<b>58</b>	0%	285,8±13,9	1
<b>59</b>	20%	381,8±5,1	1,34
<b>61</b>	0%	66,7±3,6	1
<b>62</b>	30%	75,3±2,0	1,13
<b>63</b>	80%	69,3±0,9	1,04

Die positive Ladung der teilweise alkylierten Polymere scheint die Phenolmoleküle in einer optimalen Art und Weise zu stabilisieren. Das negative  $\pi$ -System ist in der Lage an dieser positiven Ladung zu koordinieren. Gleichzeitig können die unsubstituierten Stickstoffe Wasserstoffbrückenbindungen mit den Hydroxylgruppen des Analyten ausbilden.

Um die Nützlichkeit der Polymere in einem Sensor Setup deutlich zu machen wird ein Vergleich mit einem anderen Analyt herangezogen. Benzol ist als Aromat aus

der gleichen Stoffgruppe wie Phenol und zeigt inverses Signalverhalten auf den beschichteten QMBs (Abbildung 60). Dieses Verhalten ist repräsentativ für nahezu alle Analyten, die während des Screenings untersucht worden sind.



**Abbildung 60: Umgekehrtes Verhalten der Affinitäten der Polymer-beschichteten QMB und der  $\gamma$ -CD beschichteten QMB gegenüber Phenol (a) und Benzol (b).**

In Abbildung 57 ist das Signal einer mit **58** beschichteten QMB bei 100% Phenolsättigung (200 ppm) gezeigt. Dieses liegt bei 33 063 Hertz und ist damit über dreimal größer als das Signal einer mit  $\gamma$ -CD beschichteten QMB (9 913 Hz bei 100% Sättigung). Werden dieselben QMBs Benzoldämpfen mit entsprechenden Sättigungen ausgesetzt, ist die Antwort umgekehrt (Abbildung 61). Bei voller Sättigung (99 458 ppm für Benzol) ist das Signal der  $\gamma$ -CD beschichteten QMB bei 14 998 Hertz verglichen mit 7 832 Hertz für die Polymer (**58**) beschichtete QMB. Tatsächlich ist das eine Umkehr des Affinitätsverhaltens bezüglich Phenol und damit ein hervorragendes Beispiel für Kreuzaffinität. Die anderen im Screening Portfolio untersuchten Analyten (25 Analyten) zeigen ähnliches Verhalten. Dabei ist  $\gamma$ -CD durchweg als höherklassiges Affinitätsmaterial einzuschätzen.

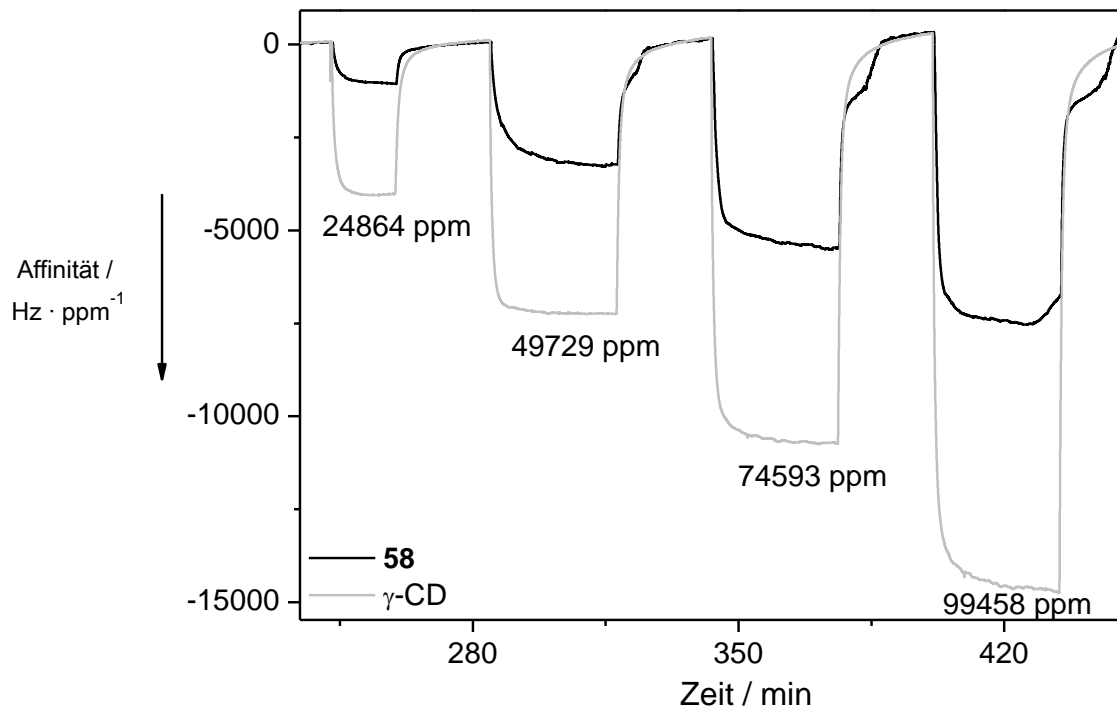


Abbildung 61: Umgekehrtes Verhalten der Sensorantwort gegenüber Benzol der zwei QMBs analog zu Abbildung 57.

Es ist umso bemerkenswerter, dass die Polymere **55-60** so eine hohe Affinität gegenüber Phenol zeigen. Dieses Verhalten macht die Substanzen von außerordentlichem Interesse für die Diskriminierung von Analyten wie in diesem Falle Phenol. Bei einer Beschichtungsmenge von 10,4 Nanogramm, was 50 Kilohertz entspricht, ist der hohe Wert der Frequenzerniedrigung von 30 Kilohertz mehr als außergewöhnlich. Die Ergebnisse beweisen eine extrem hohe spezifische Affinität in Kombination mit einer außerordentlich hohen Kapazität für dieses Analytensystem.

Abschließend lässt sich den hier beschriebenen PVP-basierten Polymeren ein ausgesprochen hohes Potenzial zur Diskriminierung von Phenol in der Gasphase gegenüber anderen VOCs zuschreiben. Die außerordentlich hohe Affinität gegenüber Phenol bei gleichzeitiger Passivität für andere Analyten ist die Schlüsselfertigkeit leistungsfähiger Erkennungsmaterialien in Sensoranwendungen.

Die Möglichkeit der Quaternisierung stellt ein weiteres Werkzeug zur Feinjustierung synthetischer pyridinbasierter Materialien zur Erkennung von Analyten dar. Da dieses Verhalten nicht an die technologische Plattform des Sensors gebunden ist, besteht die Übertragbarkeit auf andere gravimetrische Plattformen mit Affinitätsmaterial beschichteten Herzstücken.

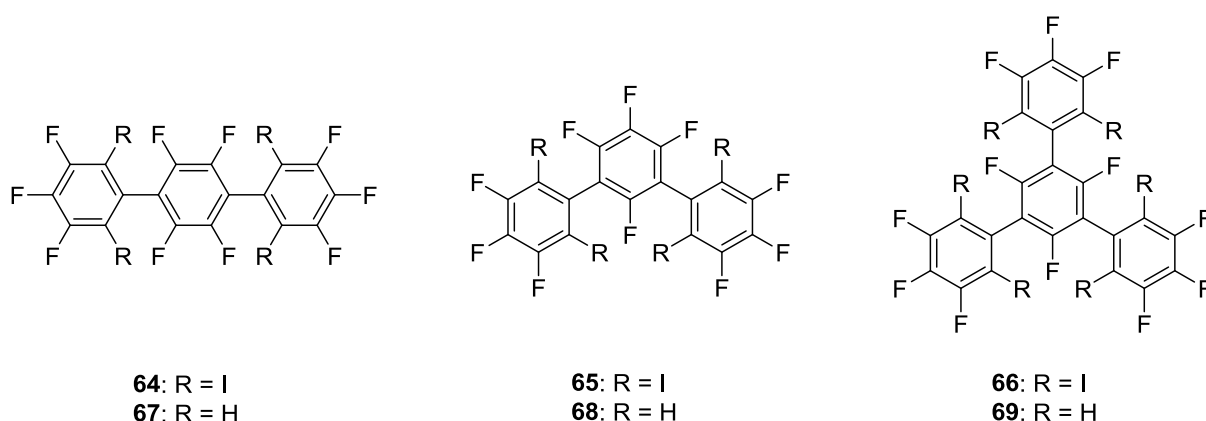
### 3.9 Halogenbrückendonatoren zur effektiven Detektion von Aceton

Nichtkovalente Wechselwirkungen basierend auf elektrophilen Halogensubstituenten werden als Halogenbrücken bezeichnet.<sup>[137,138]</sup> Diese Form der Wechselwirkungen erzeugt in den letzten zwanzig Jahren erhöhtes Interesse in der Forschung und Entwicklung.<sup>[139,140,141]</sup> Verglichen mit den verwandten Wasserstoffbrücken sind Halogenbrücken deutlich definierter gerichtet. Der entsprechende R–X – LB Winkel (R = Molekülrückgrat, X = Halogensubstituent, LB = Lewis Base) beträgt immer nahezu 180° bei verhältnismäßig starker Bindung.<sup>[142]</sup> Basierend auf dieser äußerst verlässlichen Bindungsgeometrie haben sich Halogenbrücken mittlerweile als mächtiges Werkzeug bei der Interaktion im Bereich Crystal Engineering bewiesen.<sup>[143]</sup>

Als Beispiel sind hier iodierte Polyfluorbenzole wie das 1,4–Diiodtetrafluorbenzol (1,4–DITFB), bzw. das 1,3–DITFB zu nennen. Mit 4,4′–Bipyridin als Lewis Base werden im Fall von 1,4–DITFB<sup>[144]</sup> Festkörperstrukturen mit linearer Ausrichtung, bzw. im Fischgrätenmuster (1,3–DITFB) erhalten.<sup>[145]</sup> Als Halogenbrücken-Akzeptoren werden gewöhnlich Anionen und auf Stickstoff basierende Lewis Basen wie Amine angewandt.<sup>[146]</sup> Zusätzlich zu dem bereits erwähnten Einsatzgebiet finden Halogenbrücken in der Supramolekularen Chemie,<sup>[147]</sup> den Materialwissenschaften<sup>[148]</sup> sowie neuerdings auch in der flüssigen Phase immer häufiger Anwendung.<sup>[149]</sup> Es gibt beispielsweise eine wachsende Beachtung für die Bedeutung von Halogenbrücken in biologischen Systemen und demzufolge dem Wirkstoffdesign.<sup>[141,150,151]</sup> Weiterhin haben aus neutralen (polyfluorierten) oder aus kationischen Rückgraten aufgebaute Halogenbrücken-Donatoren, also halogenbasierte Lewis Säuren, erste Anwendung in der Anionenerkennung,<sup>[140,152]</sup> organischer Synthese<sup>[153]</sup> und Organokatalyse<sup>[154,155]</sup> gefunden. Nicht zuletzt wurde diese Art von Wechselwirkung auch mithilfe von Rotationsspektroskopie in der Gasphase beobachtet.<sup>[138,156]</sup>

Sauerstoffhaltige Lewis Basen, z. B. Aceton und verwandte Aldehyde, sind von signifikantem Interesse hinsichtlich medizinischer und veterinärmedizinischer Aspekte. Solche Verbindungen markieren oftmals das Vorhandensein oder bereits die Entwicklung einer Stoffwechselstörung, bzw. den Verlauf einer Krankheit.<sup>[157–161]</sup> Durch den Nachweis von Markermolekülen wie Aceton bei einer direkten Atemanalyse besteht die Möglichkeit die potentielle Anwesenheit eines

Lungentumors zu indizieren.<sup>[162–167]</sup> Für alle gravimetrischen Analysemethoden ist das entsprechende Affinitätsmaterial für den Aufbau eines verwertbaren Signals für Aceton in der Anwesenheit von allgegenwärtigem Wasser und Ethanol von Bedeutung. Hier werden eindrucksvoll die einzigartigen Möglichkeiten von Halogenbrücken für die Analyse von flüchtigen organischen Verbindungen (engl.: volatile organic compounds, VOCs) in der Gasphase vorgestellt.



**Abbildung 62: Halogenbrücken-Donatoren 64-66 und entsprechende Modellverbindungen 67-69.**<sup>[155]</sup>

Die verwendete gravimetrische Plattform basiert auf 195 MHz HFF-QMBs. Diese zeichnen sich durch eine besonders niedrige Nachweisgrenze und ein verbessertes Ansprechverhalten aus.<sup>[69,132]</sup> Die Halogenbrücken-Donatoren **64-66** und deren nicht-iodierte Analoge **67-69** wurden über ein gut erprobtes Electro Sprayverfahren auf die Elektrodenoberfläche der Quarze aufgebracht.<sup>[64]</sup> Diese Technik erlaubt das Aufbringen von eng definierten Mengen im Nanogramm Bereich, wobei das abgeschiedene Material keinerlei Beschädigung erfährt.<sup>[70]</sup>

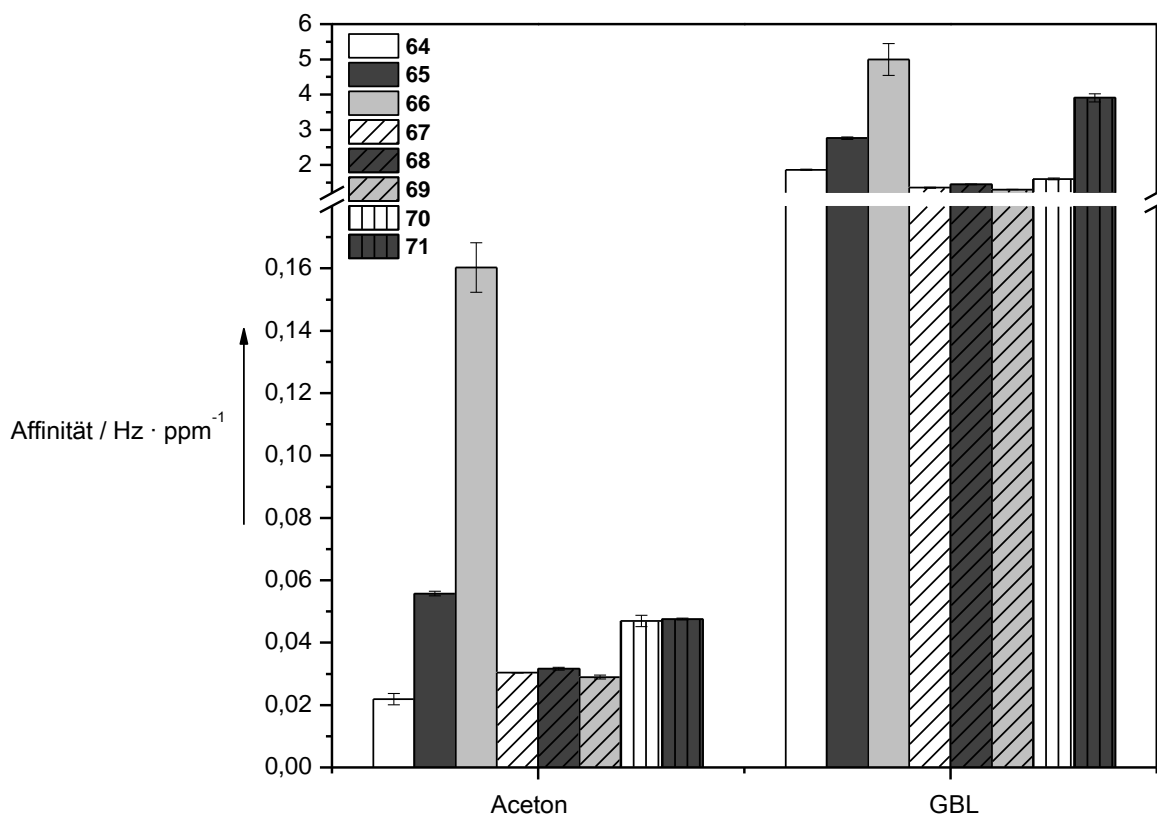
Die Detektion von VOCs verlangt von den verwendeten Affinitätsmaterialien auf der QMB bestimmte Voraussetzungen. Vornehmlich sind die Materialien starr und weisen eine spezifische Kavität auf. In Kombination mit der Möglichkeit intramolekulare Wechselwirkungen auszubilden und Bindungsstellen anzubieten oder vom Analyt zu beanspruchen werden Synergien erzeugt, welche die Affinität bestimmen. Zu diesen Wechselwirkungen zählen Wasserstoffbrückenbindungen, CH- $\pi$ - oder  $\pi$ - $\pi$ -Interaktionen. Zur Bestimmung von GBL konnte gezeigt werden, dass die Art der Wechselwirkung und demzufolge das Design der funktionellen Gruppen in synthetischen Affinitätsmaterialien einen großen Einfluss auf die

resultierende Affinität zum Analyten hat.<sup>[82]</sup> Neben den Wechselwirkungen spielt die Kavität, oder in mikroporösen Materialien die Käfiggröße eine entscheidende Rolle. Verglichen mit den meisten anorganischen Sensormaterialien arbeiten die beschichteten Quarzmikrowaagen bei Raumtemperatur und sind hinsichtlich ihrer Selektivität gegenüber ubiquitärer gasförmiger Verbindungen überlegen.<sup>[168]</sup>

Das auf die Oberfläche aufgebrachte Material ist sowohl ausschlaggebend für die Selektivität als auch die Sensitivität der Detektion. Basierend auf der Wechselwirkung des Affinitätsmaterials und des gasförmigen Analyts erlaubt die Technik eine Erkennung im Pikogramm Maßstab in Sekunden. Für gewöhnlich wird jegliches Signal von einer unspezifischen Physisorption von Störanalyten begleitet. Mit der Verwendung der Halogenbrücken-Donatoren wird versucht, diese Wechselwirkungen möglichst gering zu halten. Verglichen mit den typischerweise hydrophilen Wasserstoffbrückenbindungen sind Halogenbrücken, speziell solche auf polyfluorierten Donatoren basierenden, als eher hydrophob zu bezeichnen.<sup>[169–172]</sup> Diese Orthogonalität mag dabei helfen die Wechselwirkungen mit allgegenwärtigen hydrophilen Analyten wie Wasser und Alkoholen zu reduzieren.<sup>[58]</sup>

Orientierende DFT-Berechnungen (intrinsic solvation model) haben angedeutet, dass Wasser wenig Einfluss auf Halogenbrücken-Addukte zu haben scheint.<sup>[173]</sup> Um eine größtmögliche Diskriminierung von gewünschten Analyten gegenüber anderen zu erreichen wurden in dem vorliegenden Ansatz die Vorteile einer zweifach-beschichteten QMB untersucht. Zum einen ist die Elektrode durch 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Perfluorooctylphosphonsäure (FP-8) beschichtet, worauf dann als eigentliche analytaffine Beschichtung die jeweiligen Halogenbrücken-Donatoren **64-66** aufgebracht worden sind. Die Vorbehandlung mit FP-8 könnte mit dem Affinitätsmaterial über fluorige Wechselwirkungen interagieren und somit für eine sich eventuell positiv auswirkende Präorganisation der Moleküle auf der Oberfläche sorgen.<sup>[19]</sup>

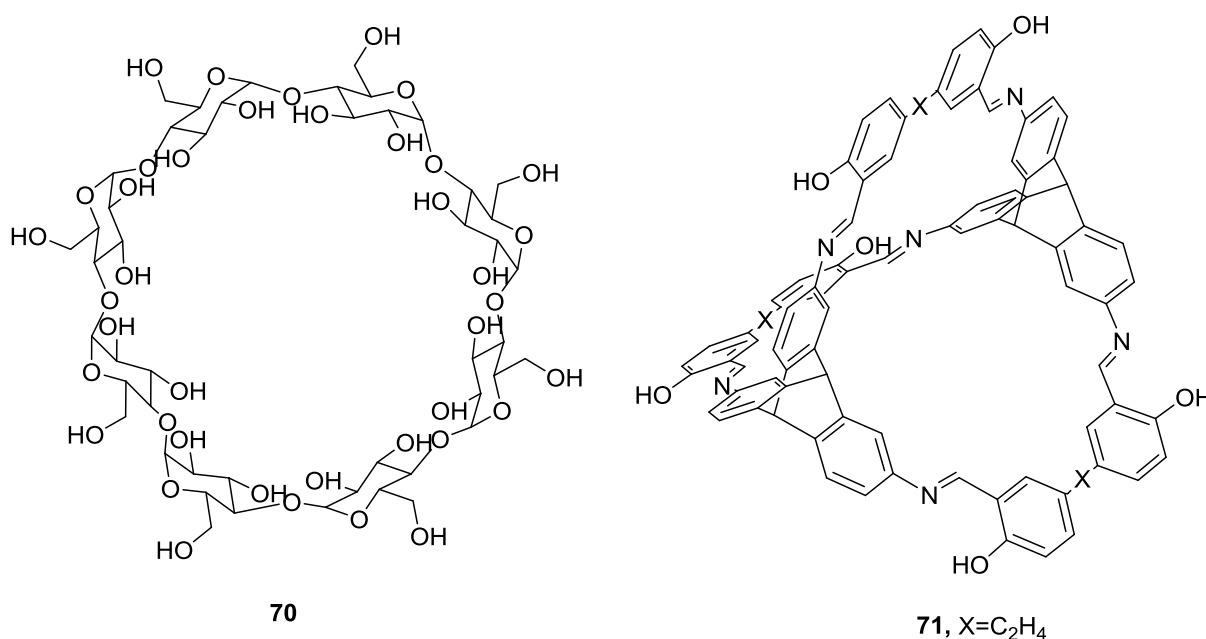
Die aus dieser Anordnung resultierenden Affinitäten sind in Abbildung 63 aufgetragen. Die Korrelation der Anzahl von elektrophilen Halogensubstituenten mit der Affinität ist deutlich erkennbar.



**Abbildung 63: Affinitäten von 64-69 gegenüber den Halogenbrücken-Akzeptoren Aceton und GBL. Verbindungen 70 und 71 sind Referenzsubstanzen aus der Literatur.**<sup>[174,175]</sup>

Die schräg schraffierten Balken in Abbildung 63 repräsentieren die nicht-iodierten Terphenylen-Derivate **67-69**. Diese sind nicht in der Lage Halogenbrücken auszubilden. Sie zeigen allesamt ähnliche Affinitäten was den Schluss zulässt, dass die von diesen QMBs produzierten Signale lediglich durch unspezifische Physisorption an der Oberfläche entstanden sind. Es gibt keine gerichteten Wechselwirkungen die eine Unterscheidung oder Bevorzugung der Materialien für einen bestimmten Analyt zulassen. Im Gegensatz dazu stehen die nicht schraffierten Balken. Diese stellen die Halogenbrücken-Donatoren **64-52** dar. Die Derivate **64** und **65** bieten beide die Möglichkeit einer zweizahnigen Koordination. **67** hingegen bietet eine Konformation in der die Lewis Base dreizahnig gebunden werden kann. In dieser Konformation sind drei elektrophile Achsen auf jeder Seite des Moleküls. Während der *para*-substituierte Halogenbrücken-Donator **64** keine Verbesserung gegenüber dessen nicht-iodierte Modelverbindung **67** zeigt, ist eine deutlich höhere Affinität des *meta*-substituierten Halogenbrücken-Donators **65** zu sehen. Dieser Trend wird von der dreizahnigen Verbindung **66** untermauert. Das sind die ersten Hinweise, dass mehrzahnige Halogenbrücken eine wichtige Rolle in diesem

Interaktionsmuster spielen können. In der Literatur ist bereits bekannt, dass Carbonylverbindungen in einer zweizahnigen Weise mit Halogenbrücken-Donatoren wechselwirken können.<sup>[176]</sup> Die absoluten Werte der Affinität gegenüber Aceton sind mit 0,16 Hz/ppm signifikant höher als bisher getestete Affinitätsmaterialien. Die hohe Affinität resultiert aus einer sehr guten Adsorption der Dämpfe bereits bei geringen Konzentrationen. Das zeugt in der Regel von einer äußerst hohen Selektivität.<sup>[174]</sup> Um das Potenzial der Halogenbrücken-Donatoren als Affinitätsmaterialien noch weiter zu strapazieren, werden die Materialien mit bereits bekannten, gut funktionierenden Materialien in Bezug gesetzt (Abbildung 64).<sup>[70,169,170,172]</sup>

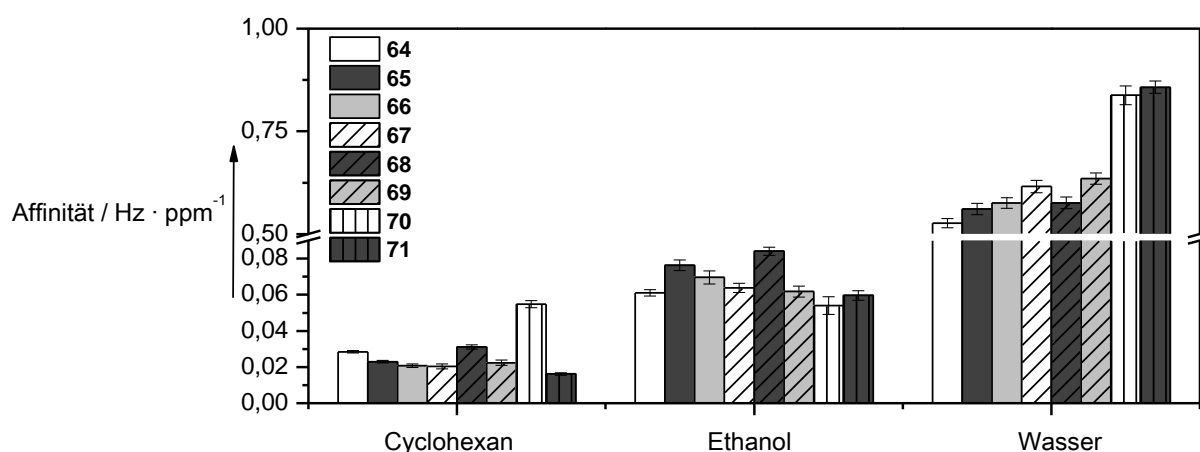


**Abbildung 64:** Bekannte Affinitätsmaterialien für den Vergleich mit Halogenbrücken-Donatoren 64-66. Kommerziell erhältliches  $\gamma$ -Cyclodextrin **70** und ein mikroporöser Käfig aus der Gruppe von Prof. Dr. Mastalerz **71**.

Der Käfig **71** zeigt gute Affinitäten für Aceton und GBL, ist aber nicht in der Lage Wassereinschlüsse zu verhindern.  $\gamma$ -CD **70** zeigt ebenso gute Acetonaffinität, bindet allerdings Wasser und Cyclohexan in gleichem Maße (Abbildung 65). Die Wechselwirkungsmöglichkeiten der neuartigen Affinitätsmaterialien mit dem eher als schwachen Halogenbrücken-Akzeptor angesehenen Aceton sind deutlich erkennbar. Diese Ergebnisse implizieren weitere Untersuchungen bezüglich anderer interessanter Analyten. Der oben beschriebene Trend wird durch die Messung der GBL-Affinitäten bestätigt. Zwar ist die Differenz zwischen den einzelnen Derivaten nicht mehr so strikt wie bei Aceton, aber auch deutlich sichtbar. Worin diese

Abschwächung begründet liegt, ist letztlich nicht geklärt. Vermutlich rührt sie aber daher, dass der zweite Sauerstoff in GBL ebenfalls an einer Bindung teilnehmen kann. Ein weiterer Grund kann auch der höhere sterische Anspruch von GBL gegenüber Aceton sein. Der hier beschriebene Trend (dreizahniger Donator **66** übertrifft **65** und **64**) findet sich auch in der organokatalytischen Aktivität der Donatoren **64-66** in einer Referenzreaktion zur Bindung von Chloriden wieder.<sup>[177]</sup>

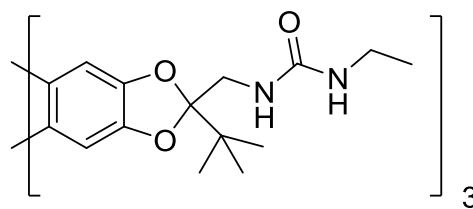
Um nachvollziehen zu können, ob die hydrophoben Eigenschaften der Halogenbrücken-Donatoren zu einer selektiven Wechselwirkung mit bestimmten Halogenbrücken-Akzeptoren führen, wurden einige äußerst hydrophile Lewis Basen getestet. Darunter Ethanol und Wasser, aber auch Cyclohexan als nicht-Lewis Base und demzufolge als Referenz (Abbildung 65).



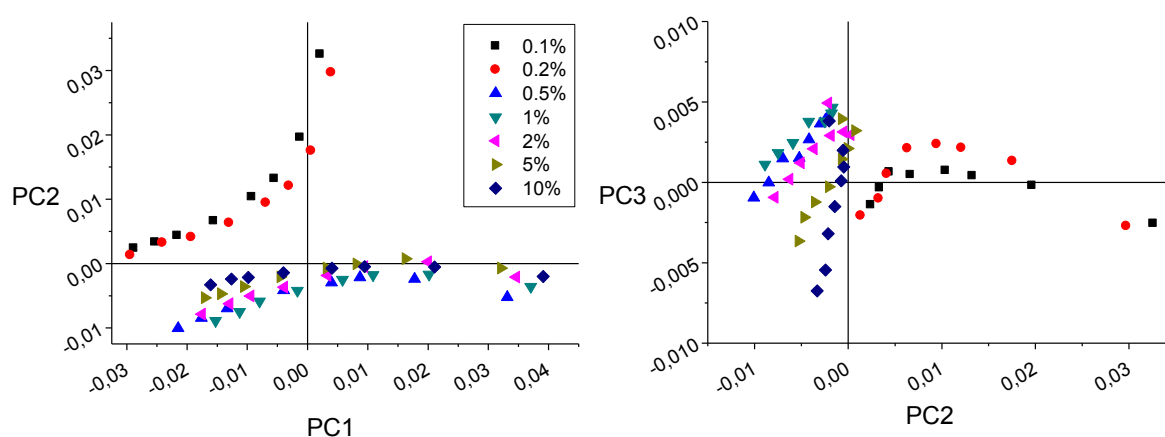
**Abbildung 65: Unspezifische Affinitäten von allgegenwärtigen gasförmigen Stoffen.**

Es wird deutlich, dass die unspezifischen Signale aufgrund von Physisorption oder ungerichteter Chemisorption zustande kommen. Das unterstützt die Annahme, dass die ausgeprägte Hydrophobie von **64-66** verglichen mit den Wasserstoffbrücken-basierten Materialien **70** und **71** das Bindungsverhalten bedeutend beeinflusst. Darunter fällt auch eine Reduzierung der Affinität gegenüber z.B. Wasser. Bemerkenswerterweise zeigt der dreizahnige Donator **66** sehr hohe Affinitäten gegenüber Aceton und keine spezifische Bindung zu Wasser. Ein aktueller Beitrag in der Literatur mit einem ähnlichen Molekül Rückgrat beschreibt denselben Effekt. Im Gegensatz zur Aufnahme anderer gasförmiger organischer Moleküle wurde Wasser nicht eingeschlossen. Die Autoren erklären das mit der Hydrophobie von solch polyfluorierten Systemen.<sup>[58]</sup>

Die Kombination aus der hydrophoben Vorbehandlung mit FP-8 und den hydrophoben



Eigenschaften der Halogenbrücken-Donatoren (wie oben beschrieben) sollte das Sensorsystem in der realen Anwendung noch unempfindlicher gegenüber Luftfeuchtigkeit machen. Diese Eigenschaft ist für eine reale Anwendung in Sensorsystemen von essentieller Bedeutung. Für das Auslesen von verwertbaren Signalen für Aceton wurden die Beschichtungen verschiedensten Konzentrationen von Aceton in wässriger Umgebung ausgesetzt. Dazu wurde ein Array aus fünf Quarzen zusammengestellt. Die Affinitätsmaterialien umfassen die Halogenbrücken-Donatoren **65** und **66**, die Modellverbindung **69** sowie zwei molekulare Wirte **70** und **72**. Letztere haben sich im Verlauf vorhergegangener Screening Versuche als für diese Situation geeignet herausgestellt. Die Identifikation von Aceton wurde über die Methode der Hauptkomponentenanalyse (PCA, Kapitel 1.1.3.2) erreicht. Dabei werden eine Anzahl zusammenhängender Variablen in eine kleinere Anzahl unzusammenhängender Variablen umgewandelt. Diese werden Hauptkomponenten genannt und bilden ein neues Koordinatensystem. In diesem kann der Hauptteil der ursprünglichen Informationen wiedergegeben werden. Abbildung 66 stellt die Koeffizienten der drei bedeutendsten Hauptkomponenten dar. Um die Resultate belastbar zu halten, wurden sowohl Lösungen der Flüssigkeiten mit den entsprechenden Konzentrationen verdampft als auch die jeweiligen Reingasströme zu den Konzentrationen vermengt und gemessen. Beide Verfahren zeigen konsistente Resultate. Die Hauptkomponentenanalyse zeigt deutlich eine Identifikation von Aceton.



**Abbildung 66:** PCA eines Aceton Sensor-Arrays basierend auf den Affinitätsmaterialien 65, 66 und 69. Die angegebenen Konzentrationen sind vol% Aceton in wässriger Lösung (von oben nach unten: ■ :0.1vol%, ● :0.2vol%, ▲ :0.5vol%, ▼ :1vol%, ◀ :2vol%, ▶ :5vol%, ◆ :10vol%).

Alle Proben mit einem Acetongehalt bis zu einem Wert, der zwischen 0.2vol% und 0.5vol% in wässriger Lösung liegt, können zweifelsfrei von den niedrigeren Konzentrationen unterschieden werden. Der erstaunlich scharfe Übergang zwischen 0.5vol% und 0.2vol% rührt vermutlich von einem zu raschen Verbrauch des Acetons bei geringer Konzentration. Abhilfe könnte ein voluminöseres Probenreservoir schaffen, das absolut gesehen mehr Probenlösung und demzufolge Aceton fassen kann.

Wird eine Array ohne die entsprechenden Halogenbrücken-Donatoren **65** und **66** benutzt, ist eine Diskriminierung von Aceton über die Methode der Hauptkomponentenanalyse nicht möglich.<sup>[19,178]</sup> Die Modelverbindung **69** arbeitet als unspezifisches Referenzmaterial ebenfalls zur Unterscheidung von ubiquitären Analyten.

Um einen ersten Eindruck des Bindungsmotivs des dreizahnigen Halogenbrücken-Donator **66** gegenüber Aceton zu erhalten wurden von *Prof. Dr. Stefan M. Huber* (RU Bochum) DFT Berechnungen durchgeführt.<sup>[151]</sup> Dazu benutzte er das M06-2X-Dichte Funktional,<sup>[179]</sup> das triple-zeta def2-TZVPP Basis-Set<sup>[180]</sup> und die Dispersionskorrektur von *Grimme*.<sup>[181]</sup> Die Struktur, welche am energetischen Minimum erhalten wird zeigt zwei Halogenbrücken zwischen den Iodsubstituenten von **66** und dem Carbonylsauerstoff von Aceton (Abbildung 67). Die I–O Distanz liegt bei 3.09 Å, respektive 3.04 Å, was deutlich unterhalb der Summe der jeweiligen van der Waals-Radii (3.50 Å; C–I–O Winkel: 163° sowie 165°) liegt.<sup>[182]</sup> Das Acetonmolekül ist in Richtung des dritten Iodsubstituenten von **66** gedreht, was eine weitere schwache Halogenbrücke zwischen dem Carbonyl- $\pi$ -System und dem Halogensubstituenten andeutet.<sup>[183]</sup> Die Anwesenheit von einer Halogenbrücke wird in diesem Fall von der I–C Distanz von nur 3.49 Å unterstützt. Auch das ist etwas geringer, als die Summe der jeweiligen van der Waals-Radii (3.68 Å). Ein weiteres Indiz ist der fast lineare Winkel der C–I–C Bindung von 172°.<sup>[184]</sup>

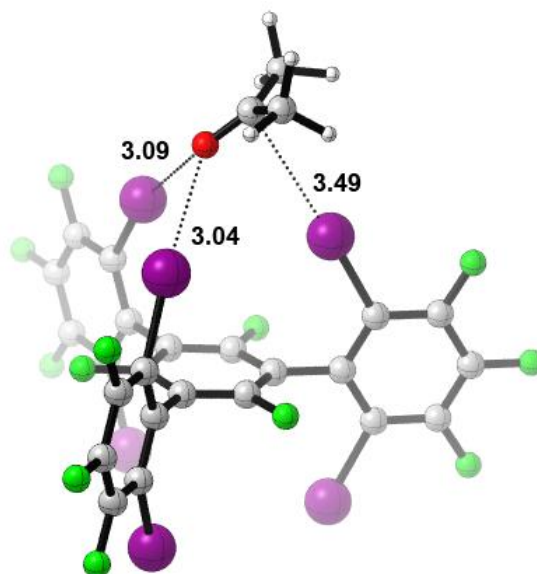


Abbildung 67: DFT-Rechnungen zur Bindung von Aceton mit dem Halogenbrücken-Donator 66. Zur Berechnung wurde das Set M06-2X-D3 TZVPP mit Pseudopotenzial für Iod benutzt.

In Abbildung 68 ist die Korrelation zwischen dem Angebot an Bindungsstellen der Halogenbrücken-Donatoren die entsprechenden Lewis Basen als Akzeptoren noch einmal dargestellt.

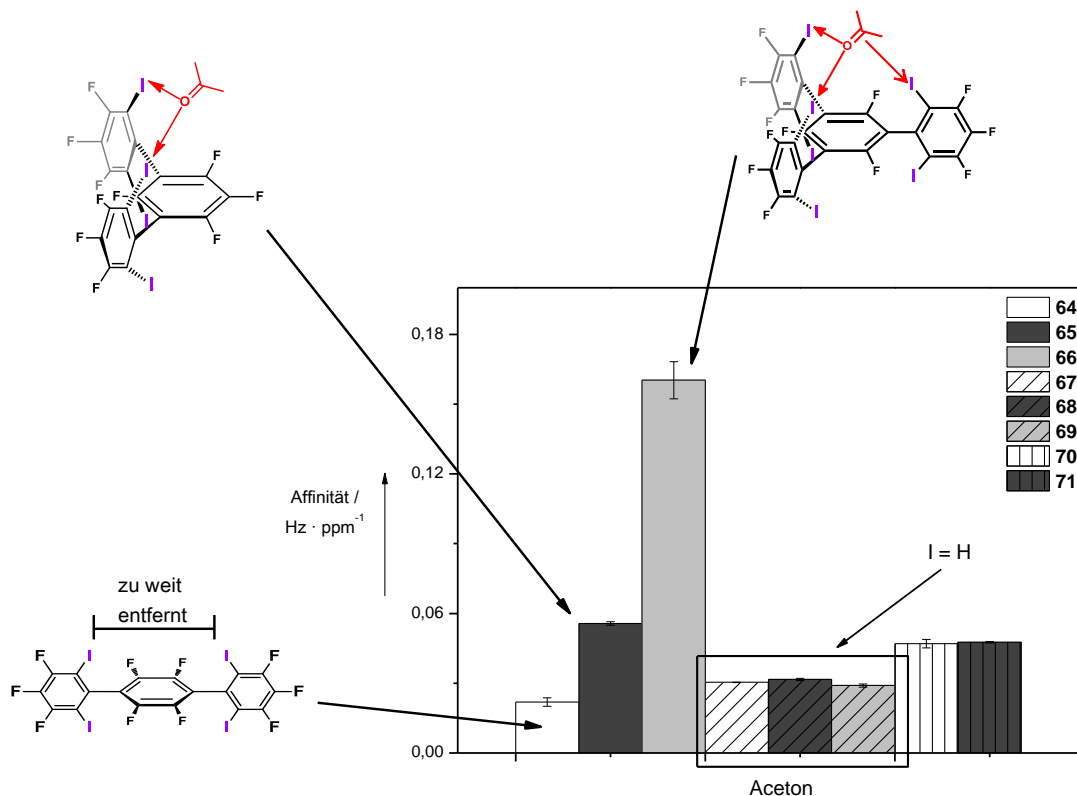


Abbildung 68: Korrelation zwischen Bindungsangebot für Halogenbrücken und resultierender Affinität.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass Halogenbrücken-Donatoren ein fantastisches Mittel nicht nur zum Design supramolekularer Strukturen, sondern auch hochleistende Affinitätsmaterialien darstellen. Aufgrund ihrer Orthogonalität hinsichtlich klassischer Wechselwirkungen sind sie prädestiniert zur Anwendung in gravimetrischen Sensoren. Die beobachtete Bevorzugung von carbonylbasierten gasförmigen Analyten kann direkt mit der Wechselwirkung der Iodsubstituenten in Zusammenhang gebracht werden und ist somit ein Produkt der Halogenbrücken. Weiterhin konnte ein neuartiges Muster einer dreizahnigen Bindung zur molekularen Erkennung von Carbonylverbindungen über computergestützte Berechnungen bestärkt werden. In Kombination mit den experimentellen Daten bilden diese Entdeckungen ein konsistentes Bild. Die Art und Weise der Bindungsbeschaffenheit der Halogenbrücken ist essentiell für die Diskriminierung verschiedener Analyten in schwierigen Umgebungen. Diese Studie zeigt nach bestem Wissen die erste Anwendung von Halogenbrücken auf Sensoren mit gravimetrischem Herzstück zur Detektion von VOCs. Demzufolge bietet diese Form der Wechselwirkung noch viel Potenzial für andere gravimetrische Sensortechnologien.<sup>[185]</sup> Die Kombination der Halogenbrücken mit anderen Prinzipien zur Erzeugung von Selektivität, z.B. Käfigverbindungen bietet außergewöhnliches Potenzial zur Entwicklung einer leistungsfähigen Generation von Affinitätsmaterialien.

### 3.10 Anwendung des Sensorsystems als nichtinvasive Methode zur Atemanalyse in der Veterinärmedizin

Im Rahmen der Entwicklung des Sensorsystems für Sprengstoffe (*Enquete-Konsortium*) wurde ein weit verstricktes Netzwerk verschiedener Forschergruppen verteilt über ganz Deutschland aufgebaut. Bei den zahlreichen Treffen wurde über die Anwendung des Systems im offenen Betrieb und deren Grenzen diskutiert. Dabei sind auch vielfältige Denkansätze für weitere Einsatzmöglichkeiten ausgesprochen worden. Einer dieser Ansätze behandelt die Anwendung des Sensorsystems als Untersuchungsmethode der Atemluft von Lebewesen. Es hat sich herausgestellt, dass lebende Organismen auf Krankheiten mit der Produktion von Stoffen reagieren, die sonst nicht oder nur in kleinem Maße produziert werden.<sup>[157–161]</sup> Diese kommen häufig im Blut vor, werden bei Säugetieren über die Lungen in Kontakt mit der Atemluft gebracht und so über die Atemluft teilweise aus dem Organismus ausgeschieden. Dieser Vorgang eröffnet die Möglichkeit die ausgeschiedene Luft über das Sensorarray zu analysieren um erhöhte Konzentrationen von pathologischen Markern in der Gasphase zu identifizieren.<sup>[162–167]</sup>

Bei Milchkühen sind verschiedene Ketonkörper (Acetoacetat,  $\beta$ -Hydroxybutyrat (BHB), Aceton) solche Marker einer Ketose.<sup>[186]</sup> Die Ketose ist eine Stoffwechselstörung die bei Hochleistungsherden in der Milchproduktion zu etwa 5% auftritt.<sup>[187]</sup> Die Quote kann bei fehlerhafter Fütterung auch deutlich höher ausfallen. Durch den nach der Kalbung mit Beginn der Laktation entstehenden höheren Energiebedarf der Kuh werden vermehrt Ketonkörper gebildet. Dieser Vorgang ist zunächst physiologisch, denn das Muttertier bezieht die zusätzlich zur verstärkten Milchproduktion benötigte Energie über die Leber. Dort können in Mangelsituationen Ketonkörper zur Energiegewinnung aus freien Fettsäuren (engl.: nonesterified fatty acids, NEFA) anderer Gewebe (z.B. der Muskulatur) umgewandelt werden. Tritt diese Form der Energiegewinnung allerdings in den Vordergrund treten verschiedene z.T. schwere Symptome auf. Darunter fällt zunächst das Nachlassen der Milchleistung und Fresslust, Veränderung der Ausscheidungen (Kot, Urin, Milch) sowie rascher Verlust der Körpermasse. Auch das zentrale Nervensystem kann beeinträchtigt werden. Blindheit, apathisches „Belecken“ der Umgebung, Tobsuchtanfälle und Speicheln sind mögliche Probleme.<sup>[187]</sup> Diese treten aber erst

bei einer handfesten klinischen Ketose auf, welche von einer subklinischen Erkrankung unterschieden werden muss. Eine subklinische Ketose beginnt je nach Empfehlung der Diagnostik bei Überschreiten eines Wertes von 1,0 mmol/L BHB bis 3,0 mmol/L BHB im Blut.<sup>[188]</sup> In dieser Phase sind noch keine Symptome zu erkennen. Es ist allerdings äußerst wichtig die herannahende Erkrankung möglichst früh zu erkennen. Durch Einstellung der Futterzusammensetzung lässt sich der Energiehaushalt des Tieres ausgleichen und ein Auftreten von Symptomen verhindern.

Da Aceton von den drei erwähnten Ketonkörpern das leicht flüchtigste ist, wurde bei der Zusammenstellung eines Sensorarrays besonders auf gutes Ansprechverhalten gegenüber dieser Substanz geachtet. Folgende Punkte mussten erfüllt sein:

- Hohe spezifische Affinität gegenüber Aceton.
- Verlässliche Messungen unter der Bedingung hoher Luftfeuchtigkeit.
- Stabile Affinitätsmaterialien im offenen System, d.h. unempfindlich gegenüber Oxidation.

Zu einem ersten Test auf dem Versuchsgut Frankenforst bei Bonn wurden zwei Sensorsetups erstellt. Die Zusammensetzung der jeweils 6 Quarzmikrowaagen sind in Abbildung 69 und Abbildung 70 zu sehen.

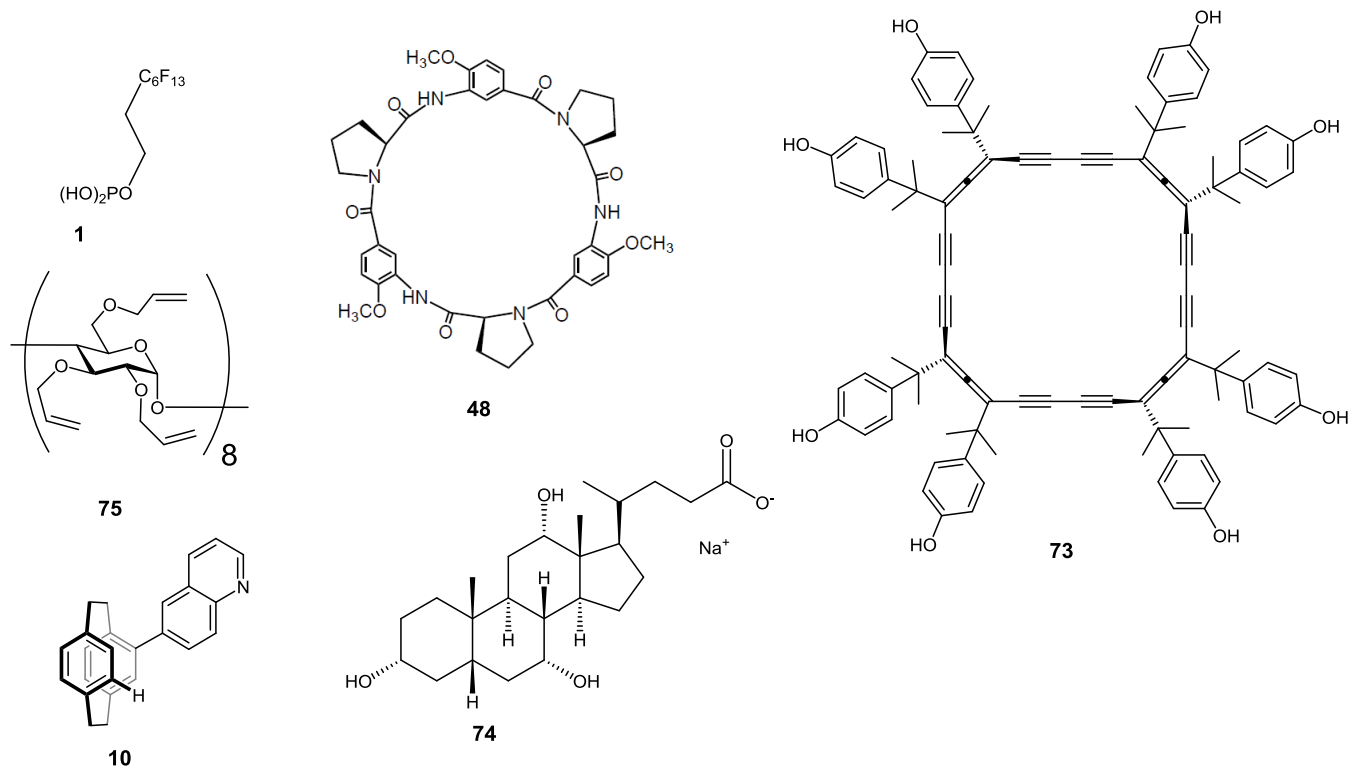


Abbildung 69: Beschichtung der sechs QMBs in Setup 1.

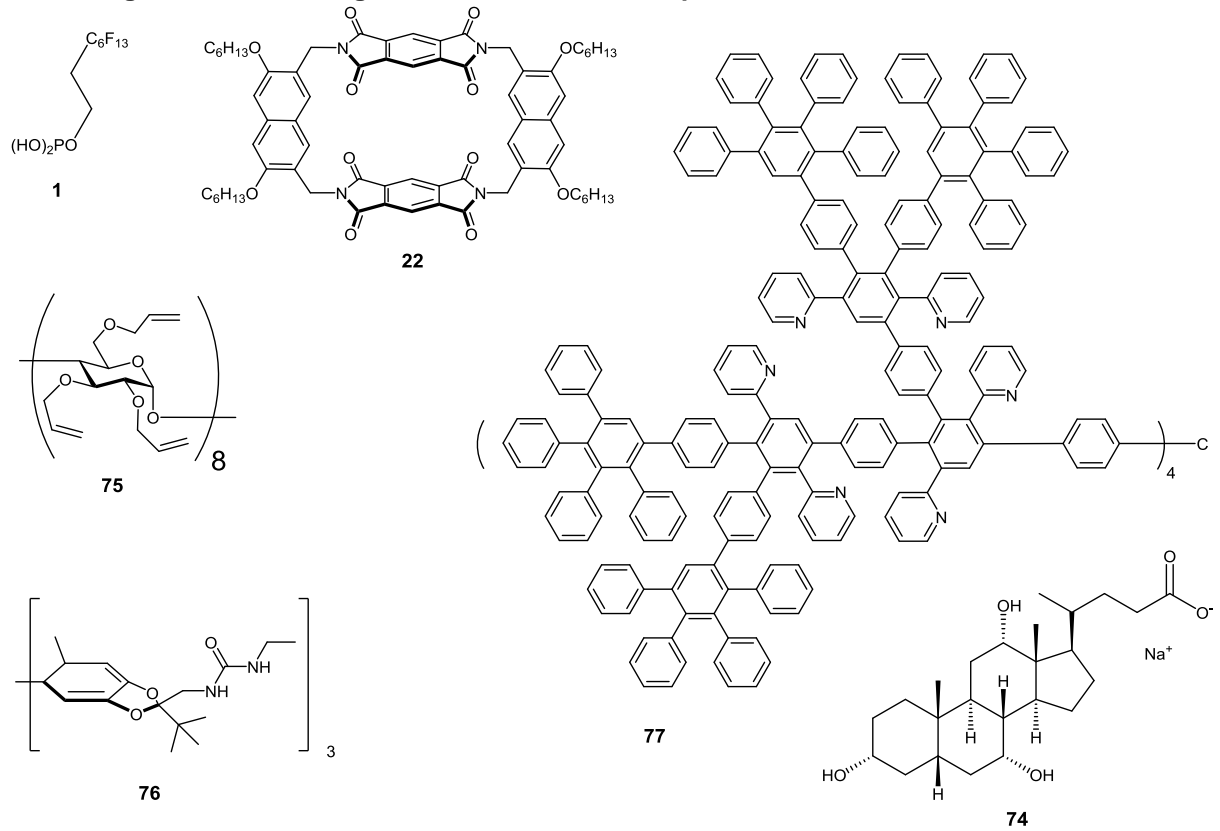


Abbildung 70: Beschichtung der sechs QMBs in Setup 2.

Die beiden Zusammenstellungen gleichen sich in drei der sechs Beschichtungen. Jeweils ein Quarz der Arrays wurde ohne Affinitätsmaterial (nur mit FP-8 beschichtet) benutzt. Diese dienen als Referenz zum Ausschluss von äußeren Einflüssen wie Temperatur- oder Druckschwankungen welche im offenen System z. B. wetterbedingt auftreten können. Perallyl- $\gamma$ -Cyclodextrin wurde aufgrund dessen hoher Stabilität und dem gut bekannten Affinitätsverhalten für beide Sensoren ausgewählt. Natriumcholat überzeugt durch besonders hohes Ansprechverhalten gegenüber Wasser. Das qualifiziert die mit diesem Material beschichtete Mikrowaage als Negativkontrolle bei hohem Wassergehalt der Atemluft. Die anderen Substanzen wurden aufgrund der Erfahrungen mit deren Acetonaffinität aus dem vorangegangenen Screeningversuchen ausgewählt. Dazu gehören in *Setup 1* ein Cyclopeptid **48** (*Prof. Dr. Kubik*, Kaiserslautern), ein Paracyclophan **10** (*Prof. Dr. Lützen*, Bonn) sowie ein Makrocyclus **73** (*Prof. Dr. Diederich*, Zürich). In *Setup 2* besteht das Array zusätzlich zu den drei konstanten Waagen aus einer mit dem auf Pyrollitdiimid-basierten Makrocyclus **22** (*Prof. Dr. Goto*, Fukuoka, Japan), einem Dendrimer mit drei Generationen **77** (*Prof. Dr. Müllen*, Mainz) sowie einem Triphenylenketal **76** welches von *Dr. Martin Bomkamp* unter Anleitung von *Prof. Dr. Waldvogel* synthetisiert wurde.

Um einen ersten Eindruck zu bekommen, ob und wie die Bestückung der Sensoren zur Erkennung von Aceton in der Atemluft funktioniert, wurde der Atem von fünf Milchkühen gemessen. Diese Tiere hatten zu dem Zeitpunkt der Messung die Kalbung bereits hinter sich. Eine Ketose wurde bei den Tieren nicht diagnostiziert, Blutwerte wurden parallel zu den Atemmessungen genommen. Diese erfolgten unter freiem Himmel, um die Beeinflussung durch die olfaktorisch anspruchsvolle Umgebung im Kuhstall möglichst auszuschließen. Um vergleichbare Signale zu bekommen wurden die Sensoren jeweils dreimal für ca. 60 Sekunden im Abstand von ca. fünf Zentimetern vor die Nüstern des jeweiligen Tieres gehalten. Anschließend der 60-sekündigen Messphase wurden die Geräte für ca. 30 Sekunden weg vom Tier in der Umgebungsluft regeneriert (s. Abbildung 71). In Abbildung 72 sind die Rohdaten einer solchen Messung zu sehen. Dabei wurden drei QMBs ausgewählt um das Diagramm übersichtlicher zu halten. Sobald die jeweiligen Sättigungen der Waagen erreicht werden, sind auch einzelne Atemstöße des Tieres in den Daten zu erkennen. Auch ein kräftiges „Schnauben“ des Tieres wird von der Sensorik verkraftet, hier im Bild im ersten Messabschnitt zu sehen.



Abbildung 71: Foto einer Messung der Atemluft einer Milchkuh.

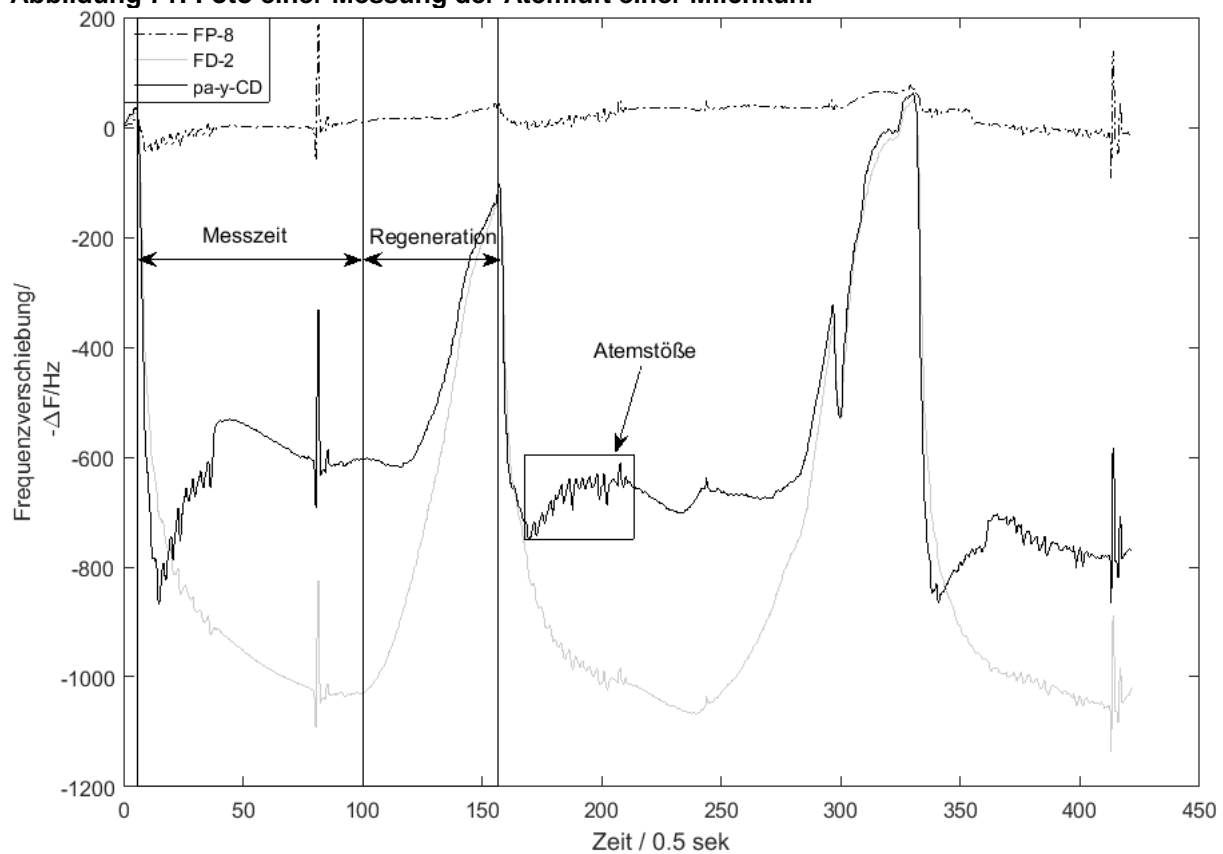
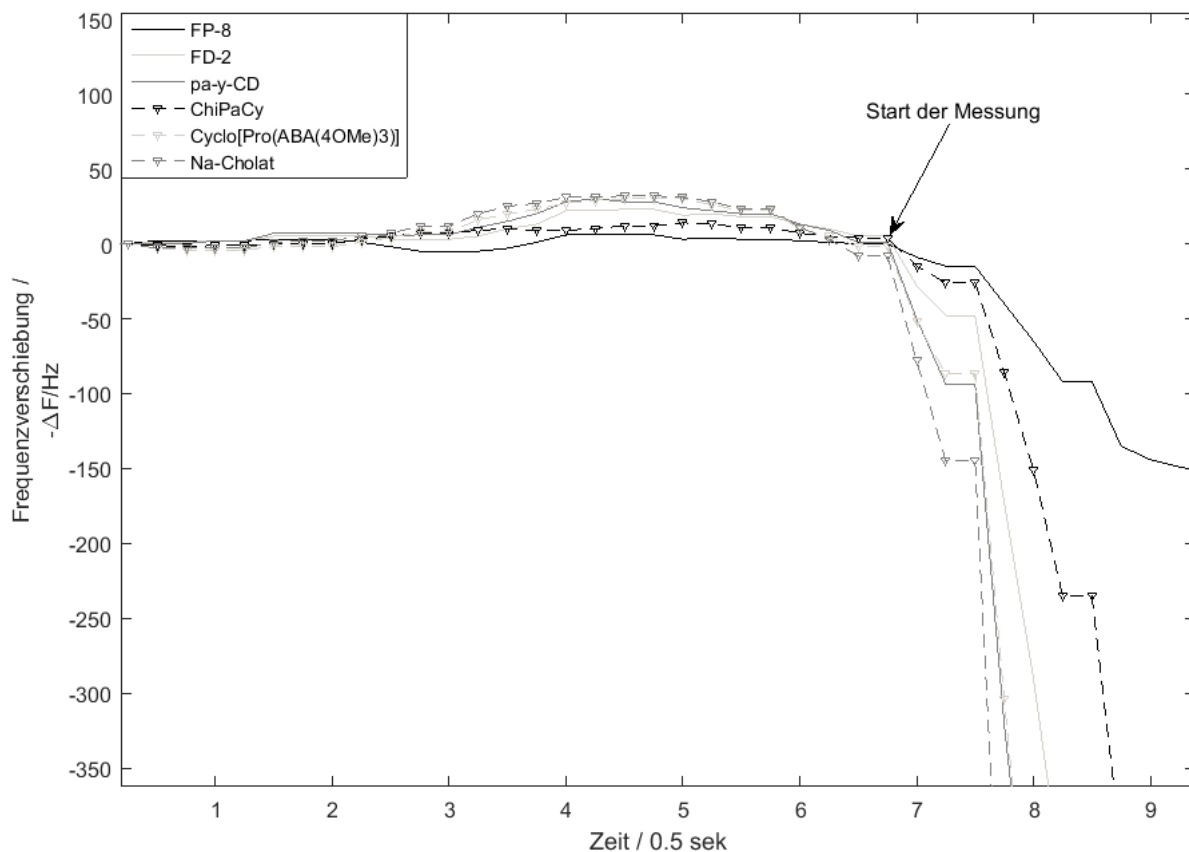


Abbildung 72: Vergleich der Rohdaten dreier QMBs einer Atemmessung eines Versuchstieres.

Dabei ist die Frequenzstabilität der Quarze für eine Messung im offenen System erstaunlich. Abbildung 73 zeigt die Messwerte vom Start einer Aufzeichnung bis zum Beginn der eigentlichen Messung des Atems.



**Abbildung 73: Frequenzstabilität und Ansprechverhalten der Mikrowaagen bei einer Messung im offenen System.**

Die Frequenzen der Mikrowaagen schwanken hier je nach Beschichtung um maximal 30 Hertz. Die lediglich mit der Perfluorooctylphosphonsäure (FP-8) beschichtete QMB verhält sich dabei definitionsgemäß noch stabiler. Zusätzlich zur Stabilität ist auch das rapide Ansprechverhalten in Abbildung 73 zu erkennen. Es ist für eine zuverlässige Messung vorteilhaft wenn die Sensorik innerhalb von Sekunden mit aussagekräftigen Ergebnissen reagiert. In diesem Fall sind schon nach ca. 1-2 Sekunden Frequenzverschiebungen von über 300 Hertz zu erkennen. Zur Auswertung der Signaltiefe wurde der Wert der Frequenz am Minimum (Sättigung der Quarzoberfläche) von dem Wert an der Schulter vor dem jeweiligen Minimum subtrahiert. Die so erhaltenen Werte wurden gemittelt um eine statistische Sicherheit zu gewährleisten. Um die Signale vergleichen zu können wurden sie in Verbindung mit einer Referenzmikrowaage gebracht. Eine Referenzmikrowaage liefert über alle Messungen möglichst durchgängig plausible Daten und ist ausfallsicher. Üblicherweise kommt dafür die mit FP-8 beschichtete QMB infrage. In diesem Falle war es jedoch so, dass sich diese Quarze derart unempfindlich gegenüber den Atemgasen verhalten haben, dass oft kein Unterschied zwischen

Mess- und Regenerationsphase erkannt werden konnte. Daher wurde auf eine Mikrowaage normiert, welche bei moderaten Amplituden durchgängig gemessen hat, was in diesem Fall der mit Perallyl- $\gamma$ -Cyclodextrin beschichtete Quarz war (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Gemittelte Werte normiert auf die mit Perallyl- $\gamma$ -Cyclodextrin beschichtete QMB (-: Zusammenbrechen der Resonanzfrequenz)**

<b>Analyt/Kuh#</b>	<b>Sensor 1</b>				
	<b>68</b>	<b>78</b>	<b>19</b>	<b>65</b>	<b>35</b>
FP8	0,09	0,00	0,09	0,00	0,00
FD-2	0,80	1,02	1,50	1,03	1,04
perally-y-CD	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
(rac)4,6-ChiPaCy	0,52	0,77	1,14	0,79	0,76
cyclo[Pro-ABA(4OMe)]3	1,80	7,63	8,62	7,07	7,23
Na-Cholat	4,26	18,30	20,84	-	-

<b>Analyt/Kuh#</b>	<b>Sensor 2</b>				
	<b>68</b>	<b>78</b>	<b>19</b>	<b>65</b>	<b>35</b>
FP8	0,53	0,47	0,50	0,41	0,21
[2+2]naphthyl-hexyl	0,50	0,48	0,36	0,33	-
perally-y-CD	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
MPI-7	0,59	0,59	0,82	-	-
BOM-144	1,94	1,81	1,61	1,34	0,73
Na-Cholat	3,19	3,35	-	-	-

Werden diese Werte gegeneinander aufgetragen, wird ein Diagramm erhalten in dem jede Beschichtung einen Datensatz von den fünf Tieren zugewiesen bekommt (Abbildung 74). Die verschiedenen Höhen der Sätze sind durchaus normal und daher bedingt, dass die absolute Amplitude der Ausschläge bei den jeweiligen Substanzen unterschiedlich hoch ist. Schwankungen in einem Signalsatz bedeuten allerdings eine Änderung in dem Verhältnis der Signale zueinander. Das deutet in der Regel auf ein verändertes Ansprechverhalten der Mikrowaagen hin, was durch eine unterschiedliche Gaszusammensetzung zu erklären wäre. In Abbildung 74 ist zu sehen, dass die Werte für das Tier #19 erhöht sind. Deutlich geringer sind die Werte für Tier #68. Verglichen mit den per Schnelltest und im Labor ausgewerteten Blutproben ist eine Korrelation mit den Atemmessungen zu erkennen (Tabelle 11).

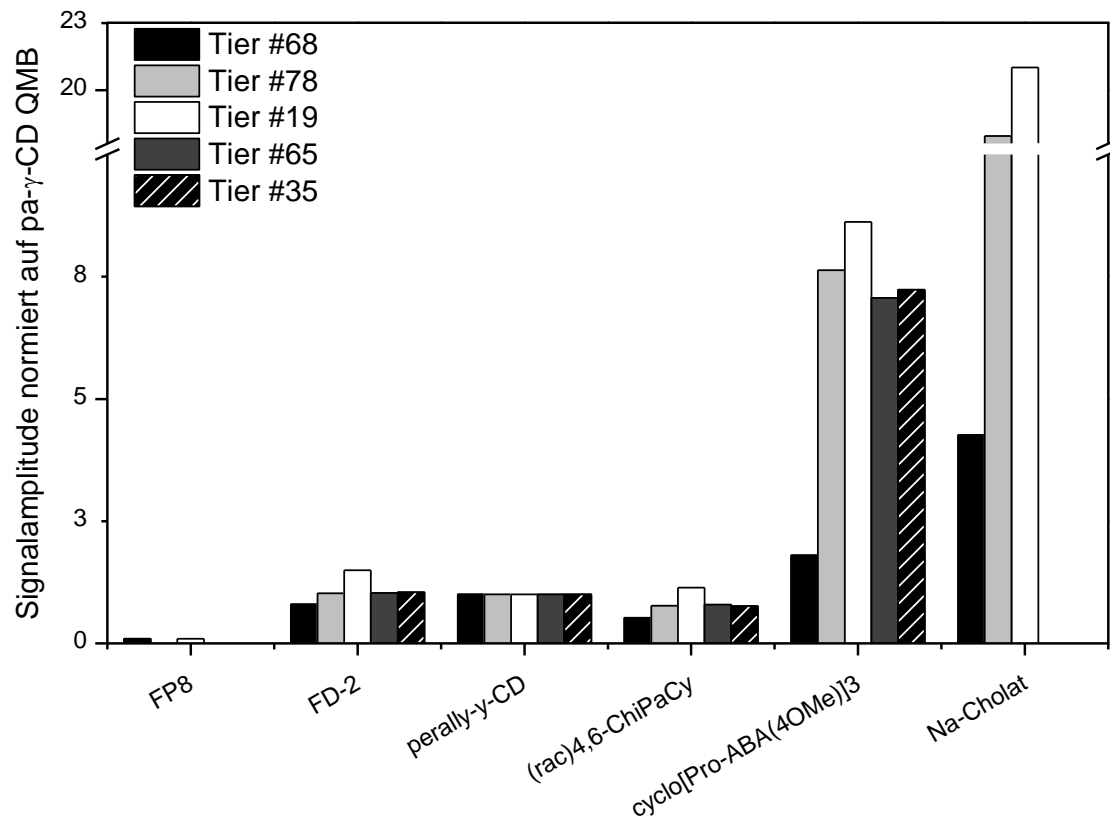


Abbildung 74: Ermittelte Signale bezogen auf mit Perallyl- $\gamma$ -Cyclodextrin beschichtete QMB (Sensor 1).

Tabelle 11: Ergebnisse der Auswertung der parallel zur Atemmessung genommenen Blutproben vom 21.05.2013.

Tier-Nr.	Geburtsdatum	Letztes Kalbedatum	Laktations-tag am 21. Mai 2013	$\beta$ -Ketokörper in Blut mit Ketostick	BHB in Blut von Labor
19	08.07.2008	16.05.2013	5	1,5 mmol/l	1,3 mmol/l
35	14.02.2007	05.05.2013	16	0,6 mmo/l	0,63 mmol/l
65	24.10.2009	15.05.2013	6	1,1mmol/l	1,0 mmol/l
68	03.12.2009	17.05.2013	4	0,8 mmol/l	0,87 mmol/l
78	20.02.2008	29.04.2013	22	1,3 mmol/l	1,15 mmol/l

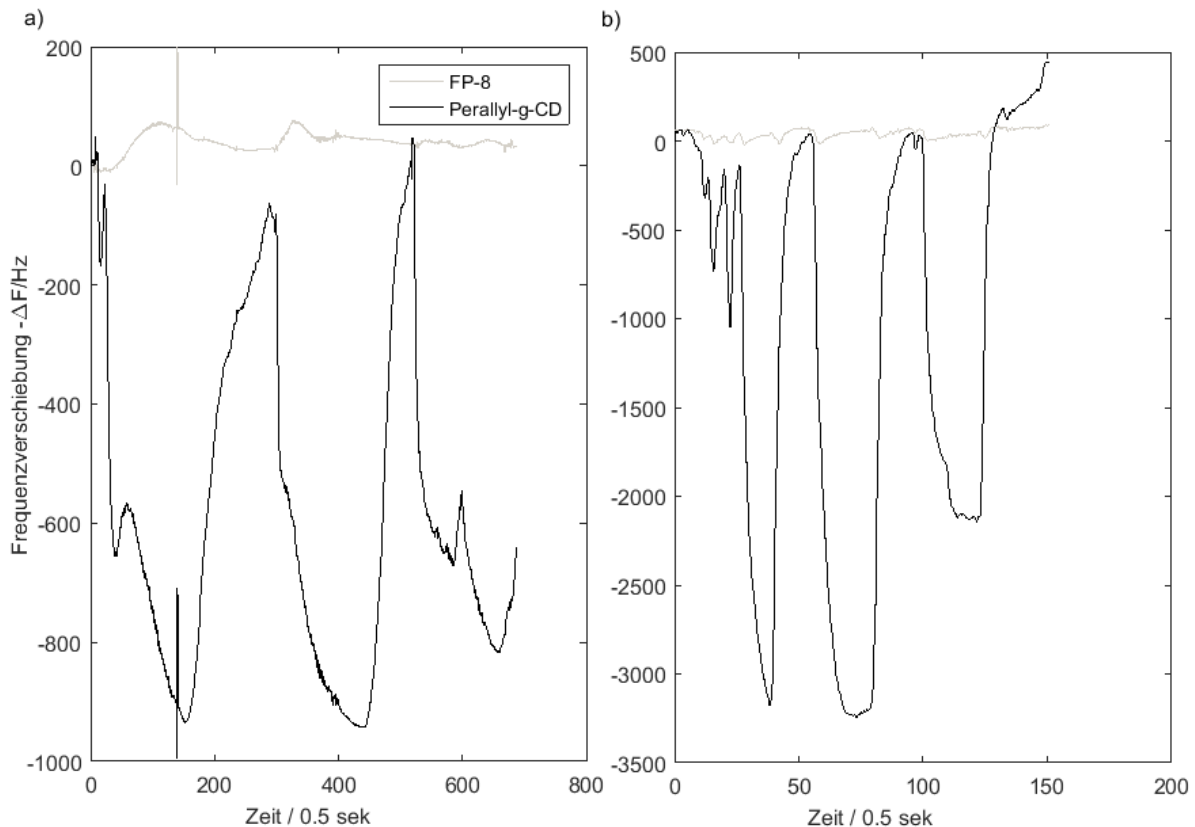
Der Datensatz von Tier #35 ist unvollständig, da im Laufe der Messungen zwei der sechs Quarze des Arrays ausgefallen sind und keine Werte mehr lieferten. Aufgrund dieser positiven Indizien wurde ein größerer Test des Atemsensors am Friedrich Löffler-Institut für Tierernährung in Braunschweig angestrebt. Dort werden Stoffwechselkrankheiten wie die Ketose durch gezielte Fütterungsstrategien

provoziert um die Auswirkungen und Behandlung zu erforschen. Ein Test unter diesen Versuchsbedingungen soll sicherstellen, dass auch Tiere mit einer ausgeprägten Ketose analysiert werden können. Bei dem vorhergegangenen Test in Frankenforst handelte es sich lediglich um ein Tier, welches sich wiederum an der Grenze zum subklinischen Bereich der Ketose befand. *Prof. Dr. Dr. S. Dänicke* leitet ein langjähriges Versuchsprojekt zu diesem Thema und ermöglichte den Besuch an seinem Institut um den Versuch an einer größeren Zahl von Tieren zu überprüfen. Im Rahmen dieser Messungen wurden parallel zur Blutentnahme 36 Tiere einer Atemanalyse durch den beschriebenen Sensor unterzogen.

Während der Messungen in Frankenforst wurde über eine Atemmaske diskutiert, um die Einflüsse von Wind und Wetter zu verringern. Die Messung mit dem Sensor direkt vor den Nüstern des Tieres hat den Nachteil, dass sich Kondensat vom Atem direkt am Sensor niederschlägt und dieser nach jeder Messung gereinigt werden muss. Zusätzlich dauert der vollständige Signalaufbau relativ lange, da der Atemzufluss zum Sensor scheinbar vom Wind beeinflusst wird. Das Problem sollte durch die Anwendung einer Maske ebenfalls umgangen werden und somit ein noch schnelleres Ansprechverhalten der Sensorik bezwecken. In Braunschweig wurde eine provisorische Maske aus einem Plastikkanister mit dem Fassungsvermögen von fünf Litern (weiße Lösungsmittelabfallbehälter) als Atemmaske umfunktioniert. Der Boden wurde ausgeschnitten, entgratet und abgeschliffen. Dadurch konnte die Schnauze eines Rindes gut abgedeckt werden ohne die Sauerstoffzufuhr zu stark einzuschränken. Über einen durch den Deckel des Kanisters gelegten Teflonschlauch wurde die Atemluft dann zum Sensor geleitet. Nach der Messung des ersten Atems stellte sich allerdings heraus, dass sich eine erhebliche Menge an Kondensat an der Behälterinnenseite sammelt. Dadurch wurde nicht gewährleistet, dass die Ergebnisse für das nächste zu messende Tier auch nur durch den von diesem Tier ausstoßenden Atem resultieren. Das Kondensat des vorigen Tieres würde die Messergebnisse beeinflussen. Weitere Atemanalysen wurden anschließend ohne den Kanister nur noch mittels eines Teflonschlauches durchgeführt. Ein mit dem Sensor verbundenes, etwa 30 cm langes Stück Schlauch wurde vor die Nüstern des zu messenden Tieres gehalten. Dadurch wird etwaiges Kondensat vom Sensor ferngehalten und eine Reinigung ist nicht nötig. Fünf solcher Schlauchstücke wurden im Wechsel benutzt wobei sichergestellt wurde, dass

lediglich ein wiederverwendeter Schlauch keine Signale nach Verbindung mit dem Sensor erzeugt.

Der Signalaufbau der Messungen mit dem Schlauchstück ist vergleichbar mit der Messung mit Atemmaske. In beiden Fällen ist der Signalaufbau deutlich schneller als bei einer Messung ohne Hilfsmittel (Abbildung 75).



**Abbildung 75: Vergleich des Signalaufbauverhaltens bei Messungen ohne Hilfsmittel (a) und mittels eines Schlauches (b).**

Bei den Messungen ohne Schlauch werden ca. 50 Sekunden bis zur Sättigung benötigt. Wobei hier streng genommen noch nicht von einer vollständigen Sättigung der Oberfläche gesprochen werden kann. Es ist immer noch eine negative Steigung der Kurve zu sehen, das Erreichen eines Plateaus ist noch nicht abgeschlossen. Die Messungen mit Schlauch benötigen dagegen nur ca. zehn Sekunden, erreichen dabei allerdings bereits die Sättigung. Das macht die Messungen mithilfe des Schlauchstückes repräsentativer, da mit Erreichen des Plateaus davon auszugehen ist, dass der Signalaufbau abgeschlossen ist.

Die Auswertung der Daten aller 36 Tiere erzeugt ein sehr facettenreiches Bild. Die Datensätze sind sehr komplex und unübersichtlich, daher wurden die Ergebnisse der Blutwerte abgewartet, um sich auf pathologische Tiere zu konzentrieren. Die

Ergebnisse wurden analog zu dem Experiment in Frankenforst aufgearbeitet. Anhand dreier Messwerte wurden die Minima ausgelesen und der Mittelwert gebildet. Als Referenzmikrowaage konnte die mit FP-8 beschichtete QMB verwendet werden.

Die Ergebnisse dieser exemplarischen Messungen sind in Abbildung 76 dargestellt.

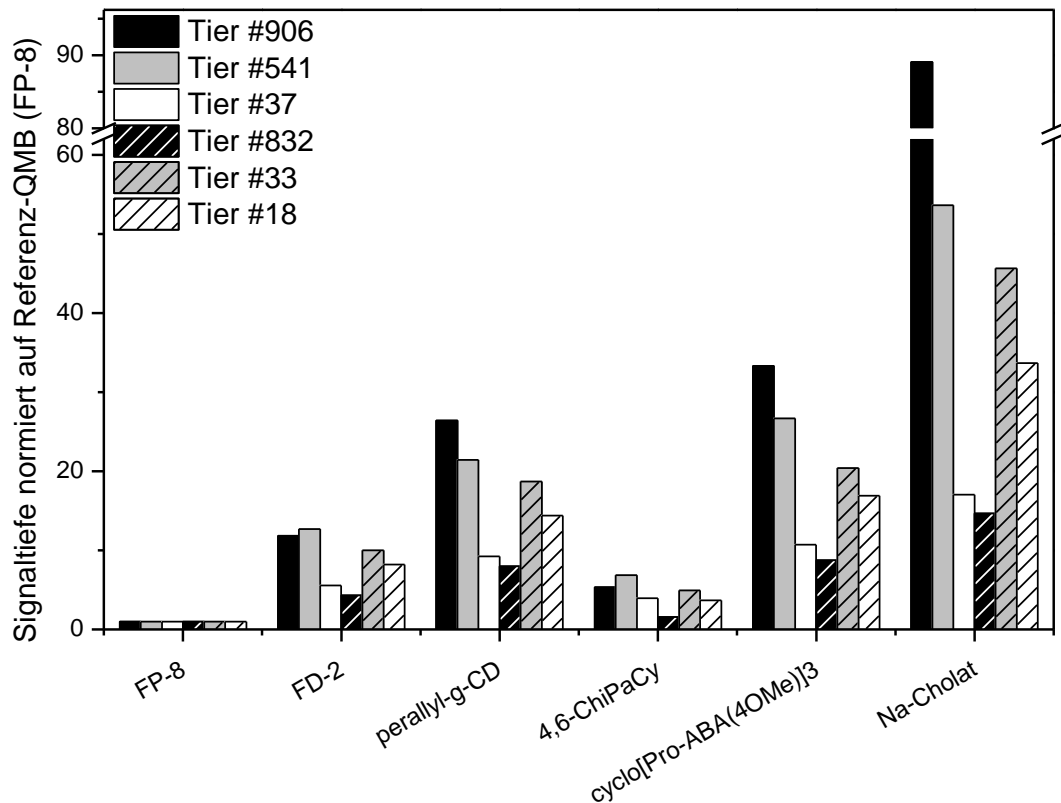


Abbildung 76: Ergebnisse der Atemanalyse von repräsentativen Tieren am FLI in Braunschweig normiert auf Referenzmikrowaage mit FP-8-Beschichtung.

Die nicht-schraffierten Datensätze (906, 541 und 37) gehören Tieren, welche sich im Bereich einer pathologischen Ketose befinden, die schraffierten Datensätze (832, 33 und 18) stellen gesunde Tiere dar. Zur besseren Übersicht sind die Blutwerte dieser Tiere in Tabelle 12 gelistet.

Tabelle 12: Übersicht der Blutwerte und des Zeitraumes relativ zur Kalbung einiger analysierter Kühe.

Kuhnummer	Tag rel. z. Kalbung	BHB (mmol/L)	NEFA (mmol/L)
906	6	3,660249	1,000814
541	14	1,478367	1,301587
37	27	1,468404	0,36638
832	-21	0,776118	0,188823
33	-6	0,777433	0,647043
18	15	0,534305	0,499349

Auffällig sind zunächst die durchweg hohen Werte von den Tieren 541 und 906. Nicht ins Bild passt der Datensatz von Tier 37 und 33 (normal weiß und grau schraffiert). Zum einen sind von dem pathologischen Tier 37 höhere Werte zu erwarten, etwa im Bereich von Tier 541. Gleichzeitig sollten die Werte von Tier 33 und 18 unter denen von Tier 37 liegen. Diese beiden Beispiele (33 und 18) sind bewusst gewählt worden, da es sich hierbei um besonders hohe Werte für Tiere im physiologischen Bereich handelt. Die oben beschriebene Datenlage stellt die Eignung des Messsystems gewissermaßen infrage, denn es sollte gewährleistet sein eine Ketose frühzeitig verlässlich erkennen zu können. Während der Auswertung der Messung ist allerdings aufgefallen, dass die Signaltiefe nicht nur mit der Konzentration der BHB-Werte im Serum korreliert. Vielmehr hat auch der Wert der nicht veresterten freien Fettsäuren (engl.: non-esterified fatty acids, NEFA) einen Einfluss auf die Höhe der Signale. Im Vergleich der pathologisch anzusehenden Tiere 906, 541 und 37 sind lediglich bei den Tieren 906 und 541 die Werte für die NEFA ebenfalls deutlich erhöht (>1 mmol/L). Bei Tier 37 liegen sie bei nur 0,36 mmol/L was verglichen mit den sich nach BHB-Werten im physiologischen Bereich befindenden Tieren 832, 33 und 18 nicht erhöht ist. Hier erklärt sich auch der höhere Ausschlag der Tiere 33 und 18 innerhalb dieser Gruppe. Die NEFA Werte sind hier gut doppelt (Tier 18) bzw. dreifach (Tier 33) so hoch wie bei Tier 832. Diesen Trend bestätigen die Messungen der Atemanalyse.

Generell sind die Ursachen für die fehlgeschlagene Adaption einer negativen Energiebilanz (NEB) vielfältiger Natur. Eine konstant hohe NEFA-Konzentration im Serum indiziert, dass der hauptsächlich in der Leber stattfindende NEFA-Metabolismus nicht in der Lage ist, die Geschwindigkeit der Mobilisierung von Körperfett mitzugehen.<sup>[189]</sup> Allerdings gibt es nicht „den einen“ metabolischen Parameter anhand dessen sich eine Ketose diagnostizieren lassen würde. Vielmehr sind es verschiedene Parameter wie die kalkulierte NEB, die Milchleistung, Futteraufnahme sowie mehrere metabolische Parameter.<sup>[190]</sup> Unter diesen metabolischen Parametern sind auch erhöhte NEFA und BHB-Werte. Diese stehen unter anderem in einem komplexen Zusammenhang mit verminderter Glucosekonzentration, erniedrigten Werten von Insulin und dem insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor (engl.: insulin-like growth factor) IGF-1.<sup>[191]</sup> Da diese Stoffwechsellerscheinungen allerdings von Tier zu Tier unterschiedlich ausfallen, ist die *ad-hoc* Analyse durch das hier verwendete Sensorsystem ohne weitere Indizien

schwer realisierbar. Anhand Abbildung 76 würden demnach Tier 33 und 18 fälschlich in das Raster fallen. Tier 37 würde nicht als pathologisch erkannt werden. Für eine reale Anwendung ist eine solche Klassifizierung voraussichtlich nur computergestützt möglich. Dazu ist ein ausreichend großer Datensatz als Erfahrungsschatz nötig, um das System so trainieren zu können, gleichermaßen Signaltiefe und Signalaufbau bzw. /-Profil zu erkennen und auszuwerten. Hier handelt es sich allerdings um die erste Generation an Affinitätsmaterialien welche für diesen Zweck in solch anspruchsvoller Umgebung validiert worden sind. Nach den hier vorgestellten Untersuchungen wurden Versuche mit einem Material veröffentlicht, welche überragende Affinitäten gegenüber Aceton selbst in wässriger Umgebung beschreibt.<sup>[133]</sup> Die Anwendung der in Kapitel 3.9 vorgestellten Halogenbrücken-Donatoren in dem hier besprochenen Sensorsystem liegt nahe und sollte in der Zukunft realisiert werden um noch spezifischer auf Aceton in der Atemluft prüfen zu können. Eine Korrelation von freien Ketonkörpern im Blut mit einem erhöhten Ausstoß derer in der Atemluft ist zwar wissenschaftlich bei hochleistenden Milchkühen noch nicht bestätigt, wird aber vermutet.

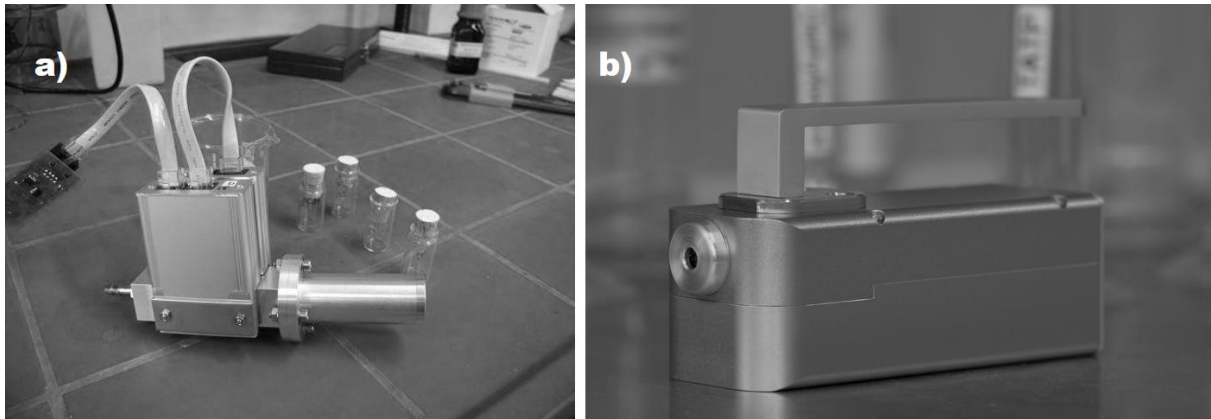
Bisher ist es ohne begleitende Blutwerte und der arbeitsaufwendigen manuellen Auswertung und Aufarbeitung der Messdaten äußerst schwer und spekulativ zu bewerten ob eine Ketose vorliegen könnte. Das System ist aber in der Lage Trends wiederzugeben und als weiterer Faktor hilfreich um eine Diagnose stellen zu können. Dadurch, dass die Messung nicht-invasiv verläuft stellt die Methode einen deutlichen Vorteil gegenüber den Analysen über die Blutentnahme dar. Auch die Geschwindigkeit der Messung sowie der Mobilität der Apparatur sind Argumente die Methodik weiter zu optimieren, um einer realen Anwendung näher zu kommen.

## 3.11 Visualisierung der Sensorinformationen mittels Smartphone-Anwendung

### 3.11.1 Weiterentwicklung des mobilen Handhelds

Das Ziel einer Entwicklung ist die Entdeckung neuer Erkenntnisse und/oder die anschließende Anwendung. Um das hier beschriebene Messsystem nicht nur im Labor nutzen zu können, ist eine Überführung in eine portable Messanordnung notwendig. Im Laufe der Entwicklung der Sensorik auf Basis von Quarzmikrowaagen wurde die hier angesprochene Sensorplattform kontinuierlich weiterentwickelt.<sup>[192]</sup>

Die Elektronikwerkstatt der Universität Bonn unter der Leitung von *Dipl.-Ing. Bernhard Klöckner* hat in der neuesten Entwicklung des Handhelds zahlreiche Kinderkrankheiten der vorigen Entwicklungsstufen behoben. Zentraler Aspekt für eine mobile Anwendung ist das Ansprechverhalten. Reale Analytquellen, z.B. Mikroanhaftungen, können verhältnismäßig schnell erschöpft sein. Hinzu kommt die Gefahr, dass eine Gefahrstoffquelle bei zu langsamer Ansprechzeit vom System nicht erkannt wird, wenn mit dem Sensor über die Quelle „gefahren“ wird. Die erhebliche Verdünnung durch die Umgebungsluft erschwert die gezielte Detektion zusätzlich. Um diese Probleme zu bewältigen, wurde auf eine integrierte mehrlagige Elektronik zurückgegriffen.<sup>[132]</sup> Dieses Bauelement vom Typ MAX2620 zeichnet sich durch eine hohe Rauschunterdrückung aus, wodurch die Güte des Gesamtschwingkreises hoch gehalten werden kann. Die Messungen werden im ¼-Takt aufgenommen und sekundlich an das extern angeschlossene Gerät ausgegeben. So ist gewährleistet, dass auch kurzzeitiger Kontakt mit dem gewünschten Analyt erfasst werden kann. Durch die kompakte Bauweise der Module ist es möglich, sechs Hochfrequenzschwingkreise auf einem Raum von 40x45 mm zu realisieren. Diese Dimension entspricht etwa der Größe eines handelsüblichen 4 Zoll Smartphones, womit gleichzeitig die Voraussetzungen einer praktikablen Handhabung des mobilen Messgeräts erfüllt sind. Im Vergleich zum mobilen Sensor der 2. Generation ist das Modul noch einmal robuster geworden.



**Abbildung 77: a) Handheld der zweiten Generation; b) Handheld der neuesten Generation.**

Bei der neuesten Entwicklungsstufe des Handhelds (s. Abbildung 77 b) gibt es keine außenliegenden Verbindungskabel mehr zwischen den einzelnen Modulen. Die komplette Elektronik sowie Sensorik ist innerhalb eines zweiteiligen Gehäuses untergebracht. Als externe Anschlussmöglichkeiten sind ein RJ45- sowie ein Mini-USB-Anschluss verfügbar. Über den Mini-USB-Anschluss kann der Sensor an ein Smartphone angeschlossen sowie der Akku des Gerätes geladen werden. Dieser besitzt eine Laufzeit von ca. einer Stunde. Bei längerem Betrieb in Kombination mit einem Smartphone besteht die Möglichkeit beide Geräte mit Betrieb über ein entsprechendes Y-Kabel über einen externen Akku (z.B. handelsübliche PowerBlocks) zu betreiben. Die in der zweiten Generation verwendete passive Nase mit mehreren, gegeneinander versetzten, gelochten Aluminiumscheiben wurde weiterentwickelt und durch eine kurze Variante mit einer Kombination aus Kapillarröhrchen und Stahlwolle ersetzt. Dadurch wird ein guter Wärmeaustausch erzielt. Diese Anordnung nivelliert die möglichen Temperaturunterschiede bei Messungen am offenen System, z.B. bei Messungen von Fahrzeuginnenräumen bei erhöhter Außentemperatur. Die Kapillarröhrchen sorgen für einen möglichst laminaren Luftstrom. In Abbildung 78 ist gezeigt wie sich die neue Nase auf die Verwirbelungen auswirkt.

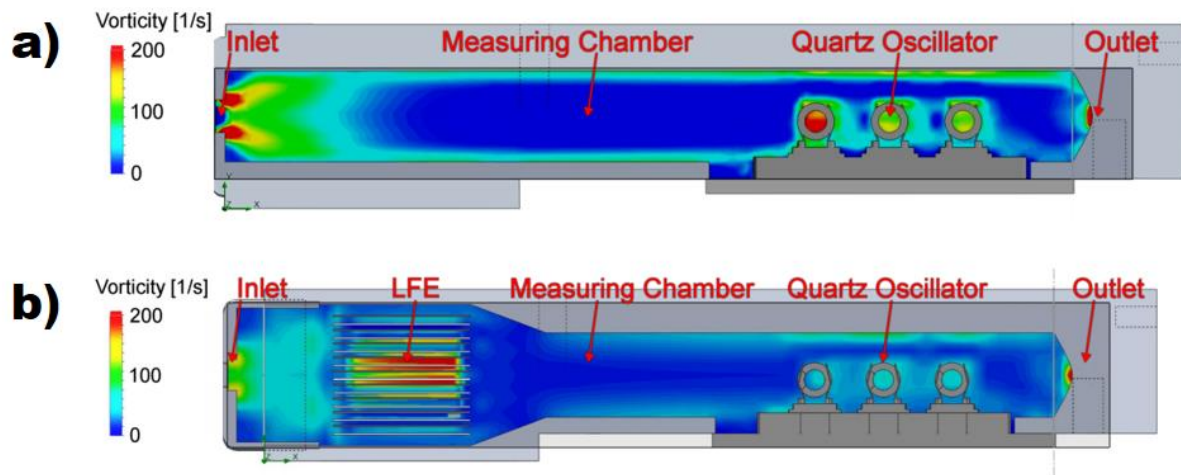


Abbildung 78: Vergleich der Luftströme um die QMBs ohne Nase (a) und mit Nase der 3. Generation (b).<sup>[132]</sup>

Durch diese Analyse ist eine signifikante Verringerung der Turbulenzen, um die Quarze herum zu erkennen. Es ist auch hervorzuheben, dass die Quarze nun deutlich homogener von Analyt und Trägergas umspült werden. Im vorhergehenden Aufbau wird der vorderste Quarz von deutlich stärkeren Verwirbelungen getroffen. Diese Vereinheitlichung des Gasstroms führt zu einer erhöhten Frequenzstabilität der Quarze (s. Abbildung 79)

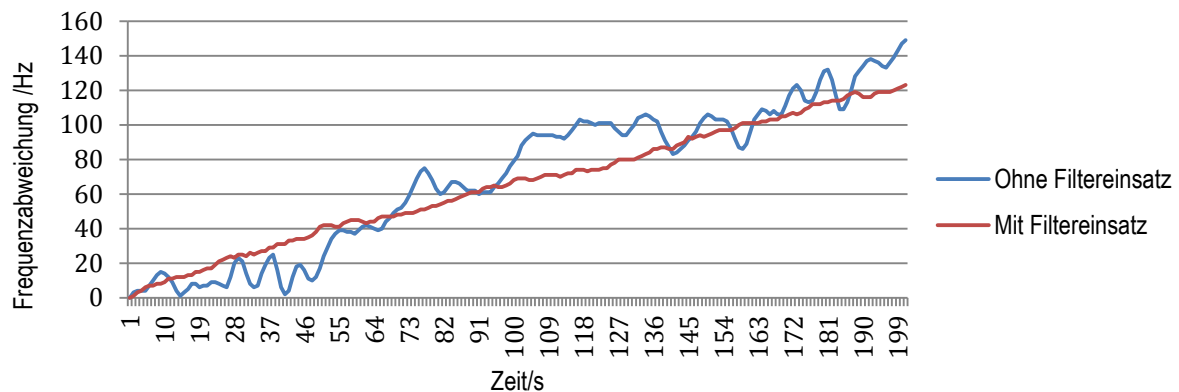


Abbildung 79: Rauschverhalten der QMB bei verschiedenen Nasenkonstruktionen.

Das führt weiterhin zu einer besseren Vergleichbarkeit der Signale untereinander, was die spätere Ausprägung eines olfaktorischen Fingerabdrucks für Zielsubstanzen vereinfacht.

Die durch die Quarzmikrowaagen gelieferten umfangreichen Informationen müssen für eine praktikable Nutzung möglichst kompakt und unmissverständlich zusammengefasst werden. Diese kompakte Information sollte dann für den einfach oder ungeschulten Anwender zu erkennen und auszuwerten sein. Die Umwandlung und Visualisierung der Primärdaten wurde im Rahmen dieser Arbeit in Kooperation

mit der Abteilung für Sensordatenfusion des Fraunhofer-Instituts für Kommunikation, Informationsverarbeitung und Ergonomie FKIE in Wachtberg sowie Informatikern der Universität Bonn realisiert. In Wachtberg war die Gruppe von *Dr. Wolfgang Koch* und in Bonn jene von *Prof. Dr. Nils Aschenbruck* an der Entwicklung beteiligt.

### 3.11.2 System zur Visualisierung

Bei der Erkennung von Gefahrstoffen ist es primär wichtig zu wissen, ob ein Gefahrstoff in der umgebenden Atmosphäre vorhanden ist oder nicht. Daher wurde bei der Entwicklung darauf verzichtet, quantitative Angaben in die Sensorinformationsausgabe einfließen zu lassen. Im Anschluss einer Messung sollte eine möglichst verlässliche „Ja/Nein-Antwort“ resultieren. Um das zu erreichen, müssen mehrere Komponenten ineinander greifen.

Durch mathematische Transformationen können aus den Rohdaten der QMBs Merkmale abgeglichen werden, die für eine Analytsubstanz charakteristisch sind. Die Signalantworten der unterschiedlichen Quarze verhalten sich repräsentativ zu den entsprechenden Chemikalien. Es entsteht ein olfaktorischer Fingerabdruck. Dieser Fingerabdruck muss online, also in Echtzeit, erfasst und aus den Rohdaten interpretiert werden. Durch vorher eingelernte Trainingsmodelle kann er dann mit einer auf der Elektronik gespeicherten Datenbank abgeglichen und dementsprechend entweder verneint oder bestätigt werden (s. Abbildung 80). Für diesen Vergleich stehen verschiedene Modelle zur Verfügung. In diesem Fall wurden *Maximum-Likelihood Estimation* (MLE) und *Support Vector Machines* (SVM) als zuverlässige Varianten ermittelt (s. Abbildung 81).<sup>[193]</sup>

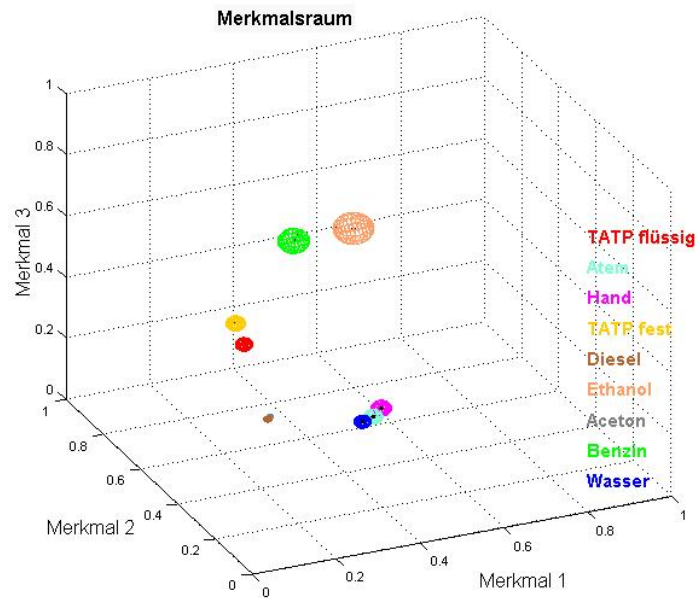


Abbildung 80: Merkmalraum von 6 Substanzen für die ersten 3 Komponenten des Merkmals (plus 2 Fremdeinflüsse).<sup>[193]</sup>

### Training der Anwendung

Um die Datenbank der Modelle für einen direkten Vergleich zu erstellen, muss das System angelernt werden. Dazu werden fünf Reinsubstanzen am offenen System jeweils 50 Mal an den Sensor geführt und gemessen. Es wird ein auf MatLab basierender Code von *Dr. Monika Wieneke* (FKIE Wachtberg) benutzt (s. Abbildung 81).

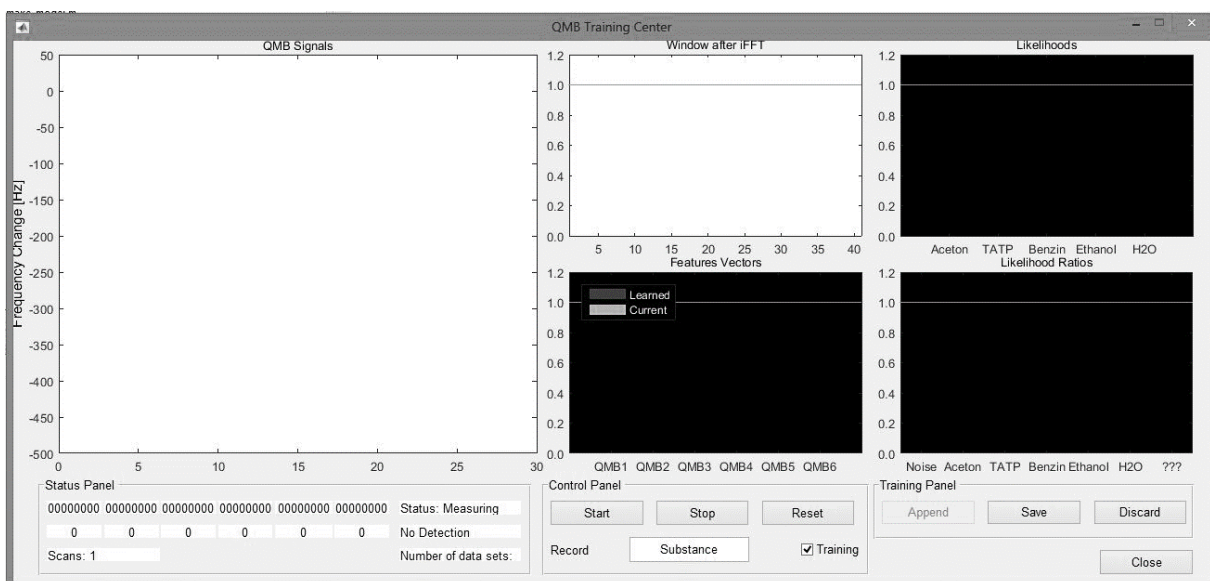
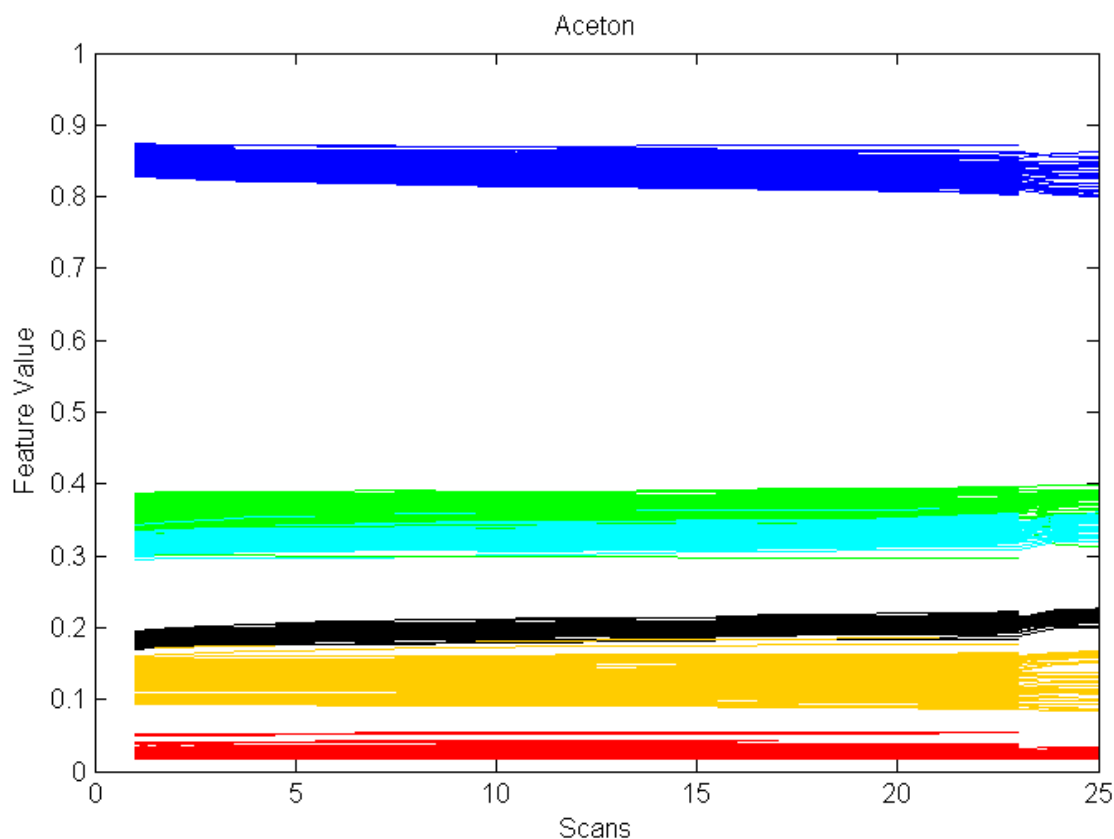


Abbildung 81: Programm zum Training der Sensorik auf bestimmte Reinsubstanzen/Stoffgemische.

Die Abbildung stellt das Programm im Startzustand dar. Links werden die Frequenzen der QMBs in Echtzeit angezeigt. Gleichzeitig werden die Rohsignale mittels einer Short Time Fourier-Transformation extrahiert. Auf dessen Grundlage werden Vektoren erstellt, die entsprechende Likelihoods darstellen. Diese Likelihoods sind später die Basis der Klassifizierung der eigentlichen Messsignale von potenziell unbekanntem Substanzen.

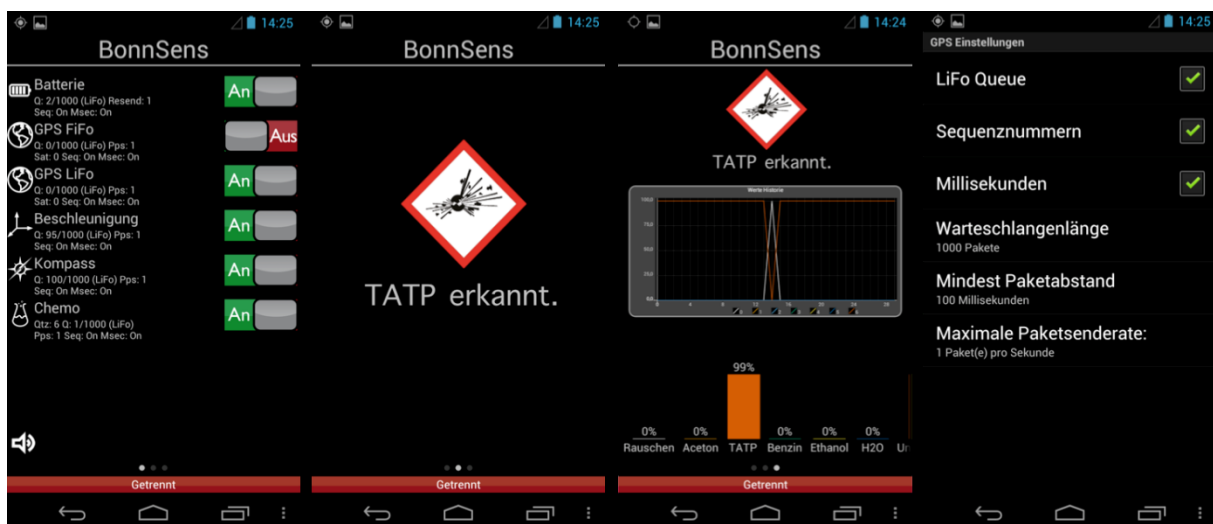


**Abbildung 82: Extrahierte Merkmale für Aceton mit 6 QMBs.**

Je mehr Messungen der jeweiligen Reinsubstanz in das Training einfließen, desto exakter werden die Vektoren. Dabei ist es wichtig darauf zu achten, dass die Messintervalle im Training in etwa den erwarteten Messintervallen einer realen Messung entsprechen. Es sollte also sowohl im Training, als auch bei der Anwendung darauf geachtet werden, möglichst mindestens zwei bis drei Sekunden eine Stelle zu messen. Das ist in etwa die Zeit, die das Signal braucht um verlässlich aufgebaut zu sein.

Sobald die Datenbank mit Referenzsubstanzen aufgenommen worden ist, können die erhaltenen Datensätze zusammengefasst und weiterverarbeitet werden. Durch die am Sensor vorhandene USB-Schnittstelle liegt es nahe ein universelles Endgerät

für die Visualisierung zu nutzen. Durch die weite Verbreitung und die zahlreichen Möglichkeiten des Smartphones eignet sich ein solches für diese Zwecke hervorragend. Im vorliegenden Fall wird ein Samsung Galaxy Nexus i9250 dafür benutzt, die vom Sensor kommenden Informationen mathematisch zu verarbeiten und abzugleichen. Gleichzeitig wurde eine Applikation (*App*) entwickelt, welche die Resultate möglichst kompakt darstellt. Ein weiterer Vorteil des Smartphones ist deren Bestückung mit einer Vielzahl anderer Sensoren. So ist es möglich, das GPS-Signal des Telefons auszulesen und die Gefahrstoffinformation des Sensors mit einer Ortsauflösung zu verbinden. Durch die Vernetzung können so mehrere Geräte zeitgleich dazu benutzt werden um einen großen Bereich abzusuchen. Die Gruppe von *Prof. Dr. Nils Aschenbruck* hat sich während der Kooperation mit dieser Aufgabe befasst.

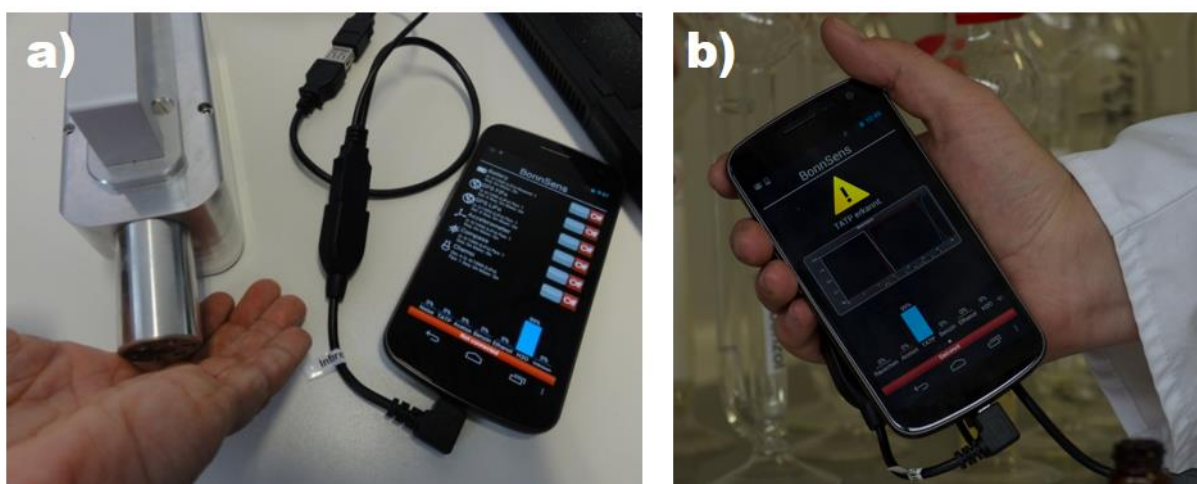


**Abbildung 83: Sensor-Collector-Anwendung für die Nutzung des QMB-Gefahrstoffsensors an konventionellen Android-Smartphones.**

Nachdem diese App mit den Informationen des Substanztrainings ausgestattet und kompiliert worden ist, kann sie auf einem Smartphone installiert werden.

### 3.11.3 Ergebnisse und Grenzen des realen Systems

Der einsatzbereite mobile Sensor besteht folglich aus dem Handheld mit der QMB Sensorik, der Stoffdatenbank aus dem dazugehörigen Training, dem Code für die Klassifizierung der Messdaten und dem Smartphone mitsamt der App zur Visualisierung. Dieses Setup ist in der Lage Gefahrstoffe im Head Space-Bereich zu identifizieren und zu klassifizieren. Es wurde nachgewiesen, dass die Quarzmikrowaagen Signale ausgeben, die den Aufbau eines olfaktorischen Fingerabdruckes zulassen und diese Daten zur Wiedererkennung benutzt werden können. Durch mathematischen Transformationsverfahren können die Rohdaten ausgewertet und zur Erkennung flüchtiger Substanzen benutzt werden. Dieses Verfahren ist echtzeitfähig und wurde mehrfach erfolgreich demonstriert.



**Abbildung 84: Demonstration des Sensorsystems an einer Negativkontrolle (Hand, a) und einem Gefahrstoff (TATP, b).**

Eine Verwendung von mehreren solchen Sensoren hat in zahlreichen Katastrophenübungen seine Robustheit unter Beweis stellen können.

Allerdings stellen die Bedingungen der Messungen am offenen System die Sensorik noch vor Probleme. Temperaturschwankungen wirken sich direkt auf die Quarze aus. Diese können zum Teil gut durch die Nasenkonstruktion ausgeglichen werden. Indirekt wirkt sich Wind stark verdünnend auf die Analytprobe aus, so dass hier zum Teil keine Detektion stattfinden kann. Staubige Umgebungen kann die Sensorik schlecht bis kaum bewältigen. Hohe Luftfeuchtigkeit stellt das System allerdings vor keinerlei Probleme. Referenzsubstanzen werden bis 95% Luftfeuchtigkeit problemlos erkannt.

Zukünftig stellt sich die Frage, ob das mathematische Modell dazu in der Lage ist Stoffgemische aus den Einzelmodellen der Reinsubstanzen berechnen kann. Hierzu ist eine weitere Zusammenarbeit mit den Forschern des FKIE in Wachtberg notwendig.

### 3.12 Untersuchungen zur stereoselektiven Synthese von (-)-Isosteviolderivaten

Die in diesem Kapitel beschriebenen Arbeiten wurden in Zusammenarbeit mit *Jonas Donges* und *Katja Krüger* im Rahmen ihrer Bachelorarbeiten erstellt.

Wie bereits in Kapitel 1.2 angesprochen ist eine Grundvoraussetzung für ein vielversprechendes Affinitätsmaterial ein starres Grundgerüst. Ein solches bietet das optisch aktive Diterpen (-)-Isosteviol, welches aus Steviosid gewonnen werden kann.

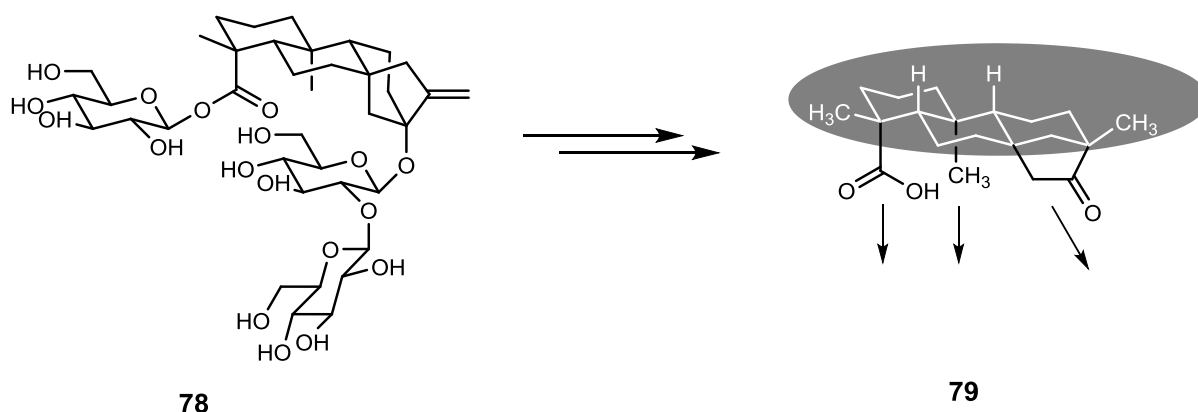


Abbildung 85: Steviosid (78) und dessen Verwertung zu Steviol (79). Schematische Darstellung der strukturellen Eigenschaften Steviols.

Steviosid **78** wird aus der Stevia-Pflanze (*stevia rebaudiana* Bertoni) gewonnen. Nachdem es bisher vornehmlich in Asien und Südamerika als Rohrzuckerersatz zum Süßen benutzt wird, ist es seit Ende 2011 auch in der Europäischen Union zur Verwendung als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen.<sup>[194]</sup> Unabhängig von der deutlich höheren Süße (ca. 300-fach süßer als Rohrzucker) wirkt es entzündungshemmend, blutdrucksenkend und weist sogar anticancerogene Eigenschaften vor.<sup>[195]</sup> Als Abbauprodukt des Steviosids zeigt auch (-)-Isosteviol **79** diese biologisch aktiven Eigenschaften, was es zunehmend in den Fokus der medizinischen und chemischen Forschung brachte. Dabei stellte sich heraus, dass das Grundgerüst des (-)-Isosteviols durch zahlreiche Transformationen auf

vielfältige Art und Weise zu derivatisieren ist. Kombiniert mit der konkaven Ausrichtung der polaren Keto- und Carbonsäurefunktion bieten sich einzigartige Anwendungen. In diversen Studien konnte nachgewiesen werden, dass manche Derivate des (-)-Isosteviols sogar eine höhere biologische Aktivität aufweisen als das eigentliche (-)-Isosteviol selbst.<sup>[196]</sup> Ein Abstand von ca. 7 Å zwischen den zentralen Kohlenstoffatomen der funktionellen Gruppen stellt eine ausreichend große Kavität dar kleinere organische Moleküle und Aromaten umschließen zu können. Auf der Rückseite des Moleküls findet sich mit dem *ent*-Beyerangerüsts eine lipophile Region.<sup>[197]</sup> Aus diesen Gründen hat sich das (-)-Isosteviol in den letzten Jahren zu einem bewährten Baustein auf den Feldern der Organischen Chemie, insbesondere der Organokatalyse und supramolekularen Chemie bewährt.<sup>[198]</sup>

Das rigide Grundgerüst bietet eine optimale Grundvoraussetzung für den Aufbau einer mehrdentalen Anordnung.<sup>[199]</sup> Die Freiheitsgrade von verschiedenen möglichen Substituenten werden dadurch eingeschränkt und die Aufnahme und Präorganisation eines molekularen Gastes ermöglicht.<sup>[200]</sup> Durch die einfachen Möglichkeiten der Derivatisierung bieten sich hier optimale Voraussetzungen für die Synthese maßgeschneiderter Moleküle zur Interaktion durch gezielte Wechselwirkungen mit den gewünschten Gastsystemen.<sup>[201]</sup> Die Reaktion der aktivierten (-)-Isosteviol-Carbonsäure mit Diaminen führt beispielsweise zu klammerartigen Molekülen (**80**).<sup>[202,203]</sup>

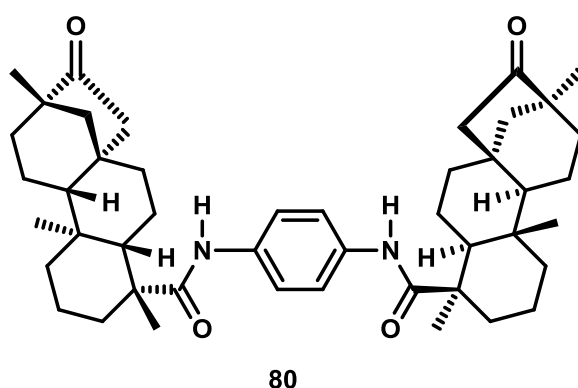


Abbildung 86: Klammerartige Struktur eines verbrückten (-)-Isosteviol-Dimers.

Das in Abbildung 86 dargestellte Diamid **80** ist in der Lage Aminosäurepicrate durch eine Chloroformphase aufzunehmen. Dabei zeigt es zum Teil höhere Extraktionsraten als z.B. makrocyclisches Dibenzo-18-Krone-6.<sup>[202]</sup>

Im Rahmen dieser Arbeiten wurde nun versucht diese Form von Molekülen noch um eine Dimension zu erweitern, also einen dritten Arm aus der Tiefe hinzuzufügen. Dazu wird ein multifunktionales Grundgerüst benötigt. Dieses muss gleichermaßen zugänglich und von starrer Natur sein. Mit dem Triptycenen wurde ein geeignetes Rückgrat ausgemacht.

Triptycenen **81** stellt den kleinsten Vertreter der Iptycene dar. Seine lediglich aus Kohlenwasserstoff aufgebaute  $D_{3h}$ -symmetrische Struktur besteht aus drei methinverbrückten Benzo-Fragmenten. Diese weisen einen Winkel von  $120^\circ$  zueinander auf.<sup>[204]</sup>

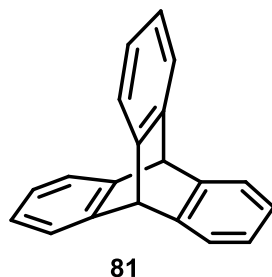
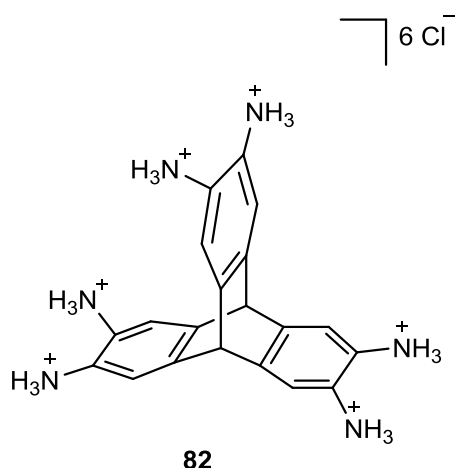


Abbildung 87: Struktur des Triptycens.

Das starre, symmetrische Grundgerüst mit den elektronenreichen Kavitäten bietet optimale Voraussetzungen zur Anwendung in der organischen Chemie.<sup>[205]</sup> Vertreter der Iptycene konnten erfolgreich zur Gasspeicherung auf molekularer Ebene eingesetzt werden.<sup>[206]</sup> Des Weiteren werden sie als Liganden in der Organokatalyse,<sup>[207]</sup> zum Aufbau molekularer Maschinen<sup>[208]</sup> und als klassische Wirt-Gast-Systeme angewendet.<sup>[209]</sup>

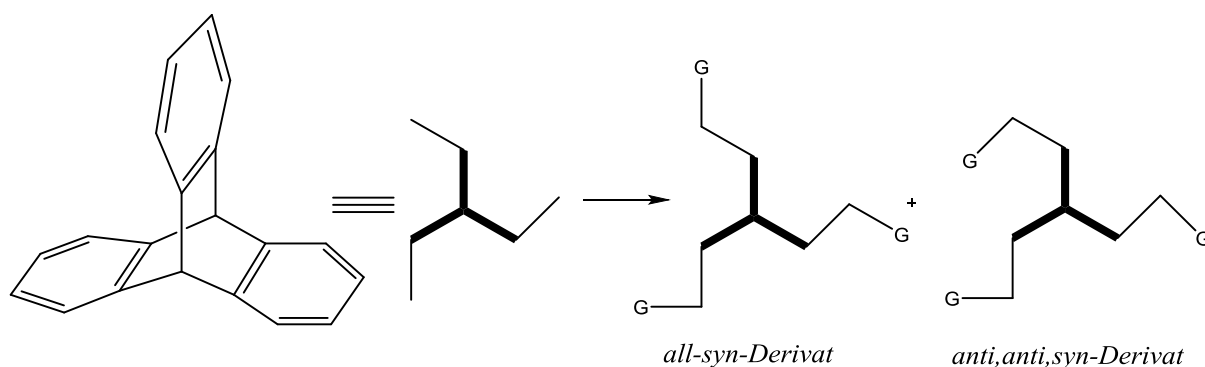
Als Ausgangsverbindung zu den Arbeiten mit Triptycenen wird das Hexammoniumtriptycenen **82** ausgewählt.



**Abbildung 88: Chloridsalz des Hexammoniumtritypcens.**

Dieses ist vergleichsweise stabil im Gegensatz zum aktiven Hexamin-Derivat. Es übersteht auch die Lagerung über mehrere Tage ohne Zersetzungserscheinungen.<sup>[210]</sup>

Vergleichbar mit dem Triphenylen bilden die Triptycene eine Klasse an  $C_3$ -symmetrischen Bausteinen. Durch den Aufbau, der dem eines „Schaufelrads“ ähnlich sieht, liegt die Nutzung der Struktur als Templat für Zielstrukturen nahe. Die Kondensation mit prochiralen Ketonen liefert zwei verschiedene Diastereomere. Bei dem einen zeigen alle kondensierten Gruppen in eine Richtung, z.B. im Uhrzeigersinn. Bei dem anderen Diastereomer zeigt eine der kondensierten Gruppen in die entgegengesetzte Richtung, also z.B. zwei im Uhrzeiger- und eine gegen den Uhrzeigersinn (s. Abbildung 89).



**Abbildung 89: Diastereomere von Kondensationsprodukten mit Triptycen. G stellt hierbei schematisch verschiedene Kondensationspartner dar.**

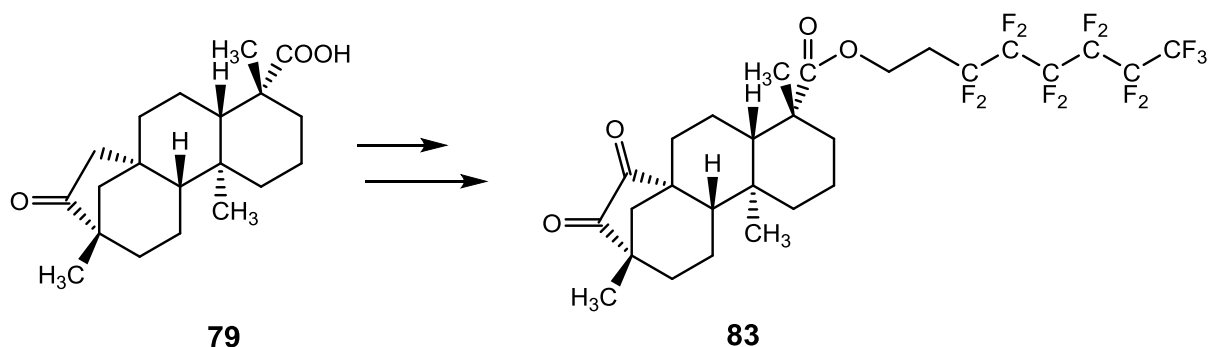
Zeigen alle drei Substituenten in die gleiche Richtung, wird dieses Diastereomer als *all-syn-Derivat* bezeichnet. Sein Gegenstück, bei dem ein Substituent in die andere Richtung zeigt, wird demzufolge *anti-anti-syn-Derivat* genannt. In der Vergangenheit

hat sich oft gezeigt, dass das symmetrische *all-syn*-Derivat besseres Einlagerungsvermögen für Gäste als das *anti-anti-syn*-Derivat zeigt.<sup>[71]</sup> Generell ist die stereoselektive Synthese nur eines der möglichen Derivate aber kompliziert und selten experimentell zu bewerkstelligen. So ist es oft unumgänglich zunächst das statistische Verhältnis einer ungerichteten Reaktion von 1:3 zugunsten des unsymmetrischen Produktes in Kauf zu nehmen. Nachfolgend kann durch komplizierte Aufreinigung und synthetischer Umwandlung des unerwünschten Produktes wieder ein Teil des gewünschten Isomers erhalten werden.<sup>[211]</sup>

Das Ziel dieser Arbeiten zur Kondensation von (-)-Isosteviol mit Hexaminotriptycen ist, die gerichtete Reaktion der beiden Partner durch die Wahl geeigneter Rahmenbedingungen zu ermöglichen. Das ist nur möglich, wenn die Reaktionspartner vor der eigentlichen Kondensation eine bestimmte Ausrichtung einnehmen.

Diese kann durch sterische Effekte, Template oder Lösungsmittelleffekte erlangt werden. In diesem Fall werden letztere genutzt um die Moleküle zu präorganisieren. Durch das Ausnutzen einer Phasengrenze soll die Kondensation gerichtet ablaufen. Um allerdings die gewünschten Effekte zu erzielen ist es nötig, die Kupplungspartner bestmöglich anzupassen.

Durch chemische Modifikation wird das (-)-Isosteviol an der zu kuppelnden Position oxidiert und an seiner Carbonsäurefunktion mit einer langen hochfluorierten Alkylkette versehen (Abbildung 90).



**Abbildung 90: Chemische Anpassungen für die Reaktion mit Hexaminotriptycen 82 im 2-Phasensystem.**

Durch diese Fluoralkylierung wird die Löslichkeit dieses Molekülteils in fluorierten Lösungsmitteln wie Perfluorhexan oder höheren Analoga signifikant erhöht. Dadurch orientiert sich die fluorierte Seite des Moleküls zum fluorierten Lösungsmittel. Die reaktive Seite, in diesem Fall die mit der Diketon-Funktion, ist in Richtung des nicht-

fluorierten Lösungsmittels gerichtet. Dort befindet sich das gelöste Chloridsalz des Hexammoniumtriptycens, vorliegend als Hexamin (Abbildung 91).

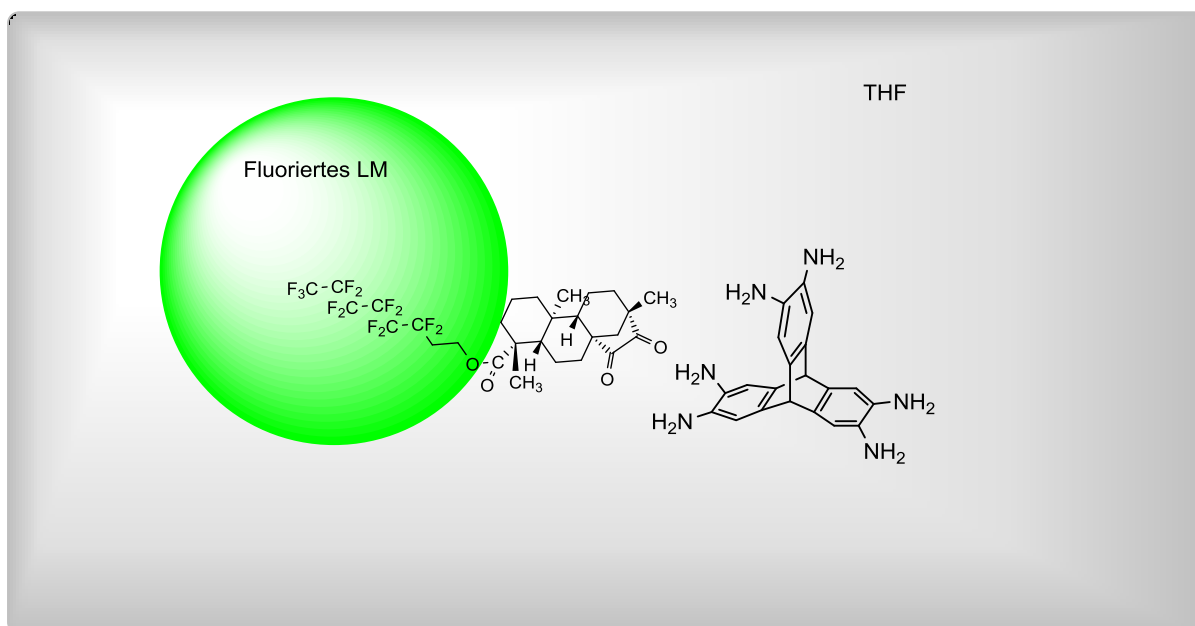


Abbildung 91: Schematische Darstellung der Präorganisation, hervorgerufen durch Löslichkeitseffekte. Grüne Phase: Perfluoriertes Lösungsmittel, graue Phase organisches Lösungsmittel (hier: THF). In dieser Darstellung wird ein Mikrotropfen bei starker Durchmischung angenommen.

### Synthese der beiden Kupplungsbausteine

Um die Theorie zu bestätigen, wurden zunächst die jeweiligen Derivate des Triptycens sowie des (–)-Isosteviols synthetisiert. Ausgehend von Anthranilsäure **83** wurde mit Hilfe von *iso*-Pentylnitrit **84** Dehydrobenzol **85** dargestellt.

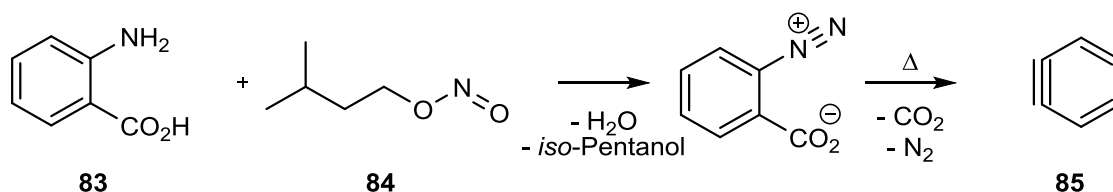


Abbildung 92: *in situ* Darstellung von Dehydrobenzol **85**.

Das Dehydrobenzol wurde dann *in situ* in einer *Diels-Alder-Reaktion* mit Anthracen umgesetzt.

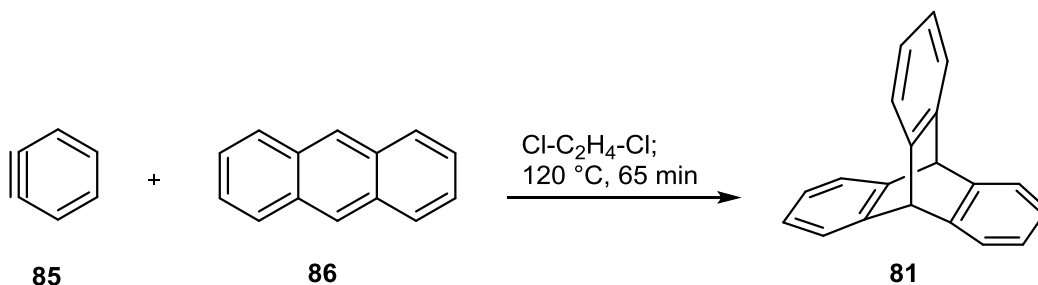


Abbildung 93: *Diels-Alder-Reaktion* zum Triptycen.

Ein Vorteil dieser von *Wittig* 1956 erstmals gezeigten Eintopfstrategie ist, dass überschüssiges Anthracen abschließend durch Maleinsäureanhydrid zu einem wasserlöslichen Addukt reagiert.<sup>[212]</sup> Dadurch lässt sich das Triptycen durch wässrige Aufarbeitung einfach von den anderen Reaktionsprodukten abfiltrieren. Bei dieser Synthese konnte eine Ausbeute von 36% über alle Zwischenstufen erreicht werden.<sup>[213]</sup> Das so erhaltene Triptycen wurde anschließend mit rauchender Salpetersäure nitriert, bevor eine Reduktion mit Zinn(II)-chlorid das gewünschte Hexammoniumtriptycenhexachlorid **82** hervorbrachte.

Durch die Arbeiten von *Dr. Christina Römelt (geb. Lohölter)* sind viele Modifikationen am (-)-Isosteviol-Grundgerüst bekannt und erprobt.<sup>[174,214]</sup> Daher wurde auch in diesem Fall auf eine *Riley-Oxidation* zurückgegriffen um eine weitere Keto-Funktion neben der bereits im (-)-Isosteviol vorhandenen einzuführen.<sup>[215]</sup> Die Integration der perfluorierten Alkylkette war bisher nicht bekannt. Um diese zu ermöglichen wurde die Carbonsäurefunktion von **87** durch verschiedene Basen aktiviert. Diese sollte dann in der Lage sein, ein perfluoriertes Alkylidiodid anzugreifen und dadurch alkyliert zu werden (Abbildung 94).

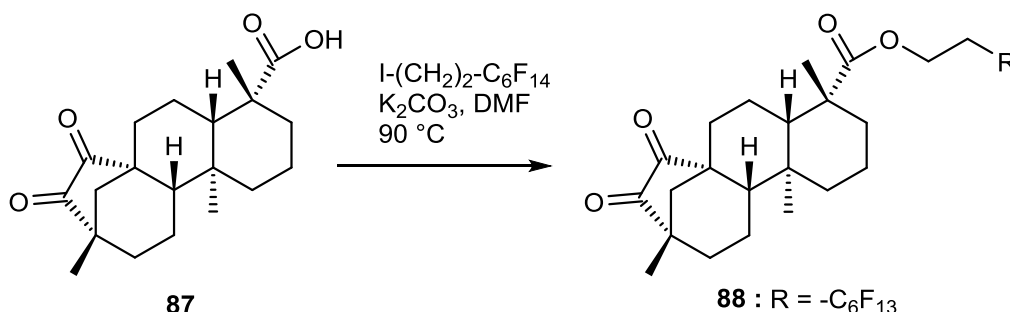
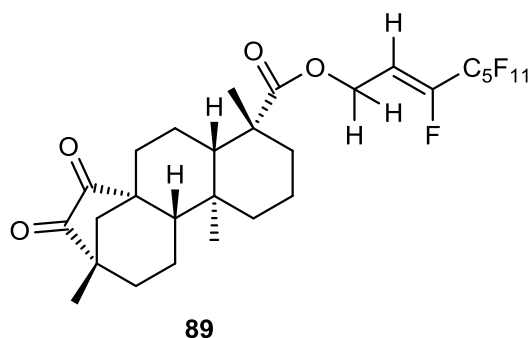


Abbildung 94: *O-Alkylierung* des oxidierten (-)-Isosteviols.

Unter normalen Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, Atmosphärendruck) zeigte sich nur mangelnder Umsatz im einstelligen Prozentbereich. Drastischere

Bedingungen im Druckrohr bei bis zu 140 °C zeigten zum Teil deutliche Verbesserungen. Als beste Bedingungen konnte eine Temperatur von 90 °C in trockenem Dimethylformamid (DMF) im Druckrohr selektiert werden. Als Base wurden vier Äquivalente Kaliumcarbonat sowie zehn Äquivalente Alkyliodid eingesetzt. Allerdings stellten sich die Reaktionszeiten als extrem lang heraus. Nach 72 Stunden betrug der Umsatz lediglich 37%. Weitere Experimente deuteten an, dass noch längere Reaktionszeiten zu vollständigem Umsatz führen könnten. Aufgrund dieser Erkenntnisse liegt die Vermutung nahe, dass sich der hochfluorierte Reaktionspartner sehr schlecht in DMF löst. Dadurch ist nur nach sehr langen Reaktionszeiten mit einer Umsetzung zu rechnen. Eine Erhöhung der Temperatur ist nicht mehr möglich, da es bei Temperaturen über 100 °C zu Zersetzung der perfluorierten Komponente kommt. NMR-Experimente haben gezeigt, dass sich bei diesen Temperaturen Fluorwasserstoff abspaltet und ein hochfluoriertes Alken **89** entsteht (Abbildung 95).



**Abbildung 95:** Bei der *O*-Alkylierung bei hohen Temperaturen als Nebenprodukt anfallendes hochfluoriertes Alken.

Ein solches ist bei der Aufreinigung der Reaktionsmischung nur noch schwer von dem gewünschten Produkt **88** zu trennen.

Beide Kupplungsbausteine wurden der Kondensationsreaktion im Zweiphasensystem unterzogen. Dazu wurde das Chloridsalz des Hexammoniumtritycens **82** in trockenem Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Anschließend wurde eine dem THF äquivalente Mengen Perfluorhexan zugegeben, bevor Natriumacetat (10 Äquivalente) und ein Überschuss des perfluorierten Esters der Mischung zugeführt wurden (Abbildung 96).

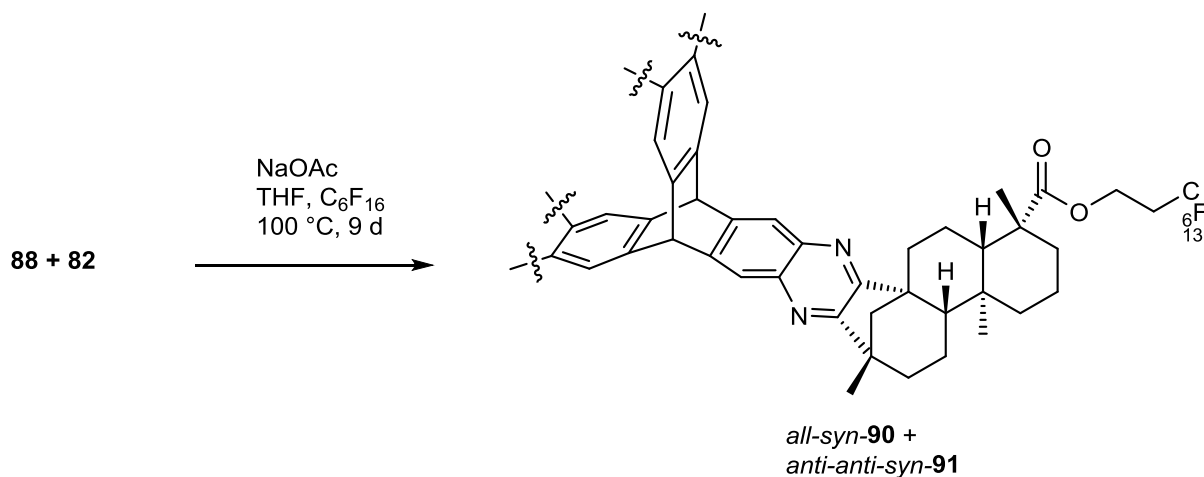


Abbildung 96: Kondensationsreaktion des oxidierten hochfluorierten (-)-Isosteviol-Derivates 88 mit dem Hexammoniumtritypcen 82.

Auch hier sind sehr lange Reaktionszeiten nötig, um den nötigen Umsatz an Produkt zu erreichen. Allerdings spielt die Löslichkeit bei dieser Reaktion vermutlich eine untergeordnete Rolle. Der sterische Anspruch dieser Reaktion wird der limitierende Faktor sein. Mit jeder weiteren Kondensation des sperrigen Isosteviolbausteins an das Triptycyl-Rückgrat erhöht sich der Platzbedarf des Reaktionspartners. Gerade die dritte Kondensation steht zusätzlich vor dem Problem, dass das zweifach kondensierte Zwischenprodukt durch die in der fluorigen Phase gelösten Fluoralkylketten von seinem potentiellen dritten Reaktionspartner fern gehalten wird. Eine Reaktion mit dem dritten Isosteviol-Baustein gelingt der Theorie nach nur, wenn sich zwei Mikrotropfen des fluorigen Lösungsmittels gegeneinander berühren.

Nach der anspruchsvollen Aufarbeitung der Reaktion bestätigte sich aber die ursprüngliche Theorie. Die beiden Produkte konnten mit einem Umsatz von insgesamt 38% isoliert werden. Die diastereomerenreine Ausbeute liegt bei 22% zugunsten des *all-syn*-Derivates **90**, gegenüber 16% des *anti-anti-syn*-Derivates **91**. Das entspricht zwar keiner diastereomerenreinen Synthese, das statistische Verhältnis ohne Präorganisation wurde allerdings umgedreht.

Das Ergebnis zeugt also klar von einer Präorganisation durch fluorige Wechselwirkungen. Damit verbunden ist eine Bevorzugung der Reaktionsrichtung und demnach eine besser zu kontrollierende Bildung der gewünschten Produkte.

Die nächsten Schritte dieses Ansatzes sind sicherlich die Verbesserung der Reaktionszeiten. Da die Löslichkeit das größte Problem der Integration der Fluorkomponente in das Isosteviolgerüst ist, sind andere Reaktionswege eine Möglichkeit zum gewünschten Produkt zu gelangen. Eventuell sind

Fluorkomponenten mit polarerer Endfunktionen eine Alternative. Fluoralkylazide können zum Beispiel über eine Click-Reaktion eingebaut werden. Fluoralkohole könnten im Rahmen einer Umesterung Zugang zu Fluorestern bieten. Die finale Kondensation kann dann in konzentrierterer Lösung durchgeführt werden. Auch das führt vermutlich zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeiten.

## 4 ZUSAMMENFASSUNG

Während dieser Arbeiten wurde neben der Untersuchung neuer Affinitätsmaterialien auch die vorhandene Sensorplattform kontinuierlich weiterentwickelt. In Kooperation mit den Gruppen von *Dr. Wolfgang Koch* (FKIE Wachtberg), *Prof. Dr. Nils Aschenbruck* (Universität Osnabrück) und in Zusammenarbeit mit der Elektronischen Werkstatt der Chemischen Institute der Universität Bonn konnte das Handheld des Sensors mit einer visuellen Auswertesoftware erweitert werden. Durch die im Rahmen dieser Arbeit erfolgten Substanztrainings- und Klassifizierungsversuche ist es gelungen verschiedene Substanzen fehlerfrei durch die Benutzung des Sensors voneinander zu unterscheiden.

Weiterhin war es durch das beständige Screening von neuen Affinitätsmaterialien möglich, die Bestückung der Sensor-Arrays geschickt zu modifizieren. Durch die Erkennung und Auswahl geeigneter Affinitätsmaterialien ist das Anwendungsgebiet des Quarzmikrowaagensensors zukünftig nicht mehr lediglich auf die Sensorik von Sprengstoffen beschränkt. Mit den Verbindungen **43-46** konnten potente Substanzen für die Wechselwirkung mit den BTX-Aromaten identifiziert werden. Das unterschiedliche Substitutionsmuster beeinflusst die Topologie der Kavitäten anscheinend dermaßen empfindlich, dass sogar unterschiedliche Xylol-Derivate differenzierte Ergebnisse liefern (s. Abbildung 97).

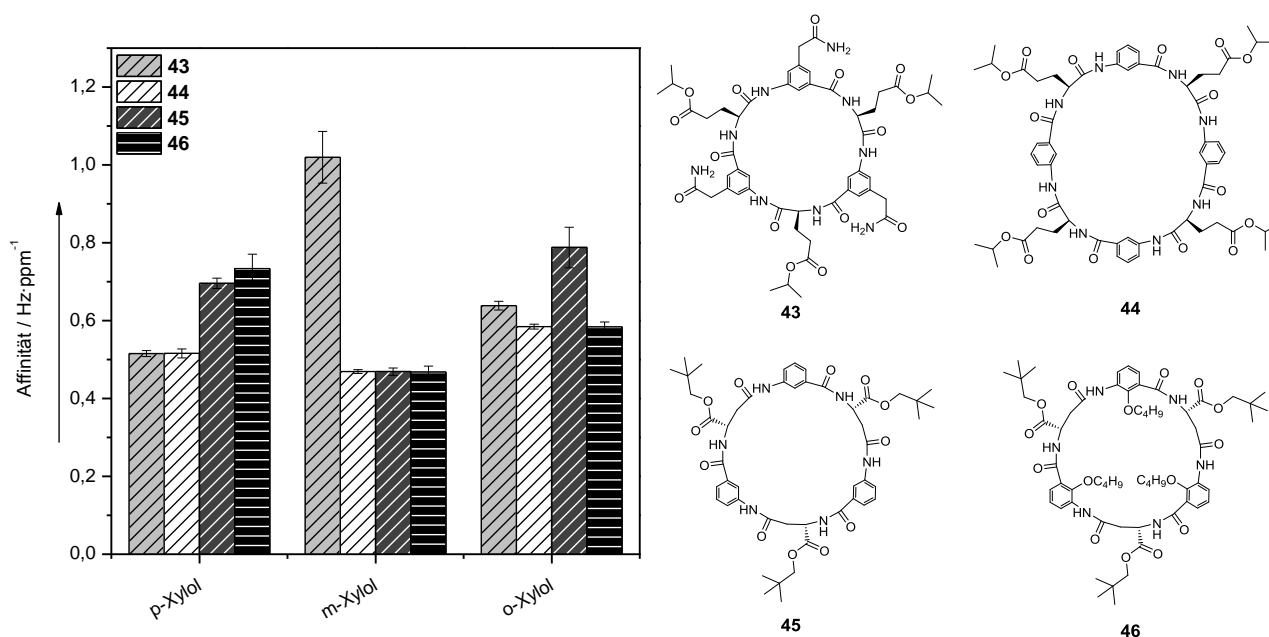
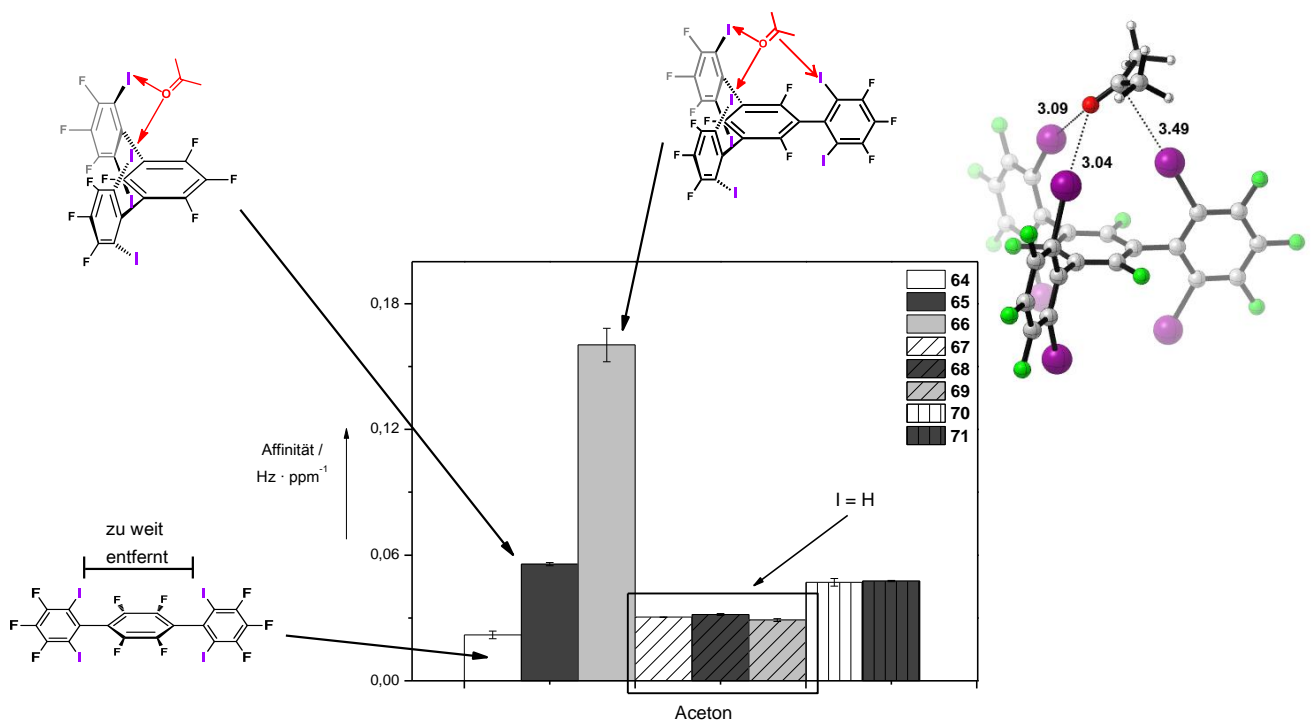


Abbildung 97: Differenziertes Profil der Sensorantworten (43-46) auf Xylol-Derivate.

Es wurden erfolgreich erste Versuche zur Detektion von Betäubungsmittel und deren Vorstufen durchgeführt. Auch hier konnten mit den Verbindungen **45** und **66** erfolgreich neue vielversprechende Affinitätsmaterialien für die Detektion von GBL entdeckt werden.

In Zusammenarbeit mit *Prof. Dr. Manfred Schmidt* ist es gelungen die in seiner Gruppe entwickelten auf PVP basierenden Polymere bzw. Block-Co-Polymere **55-60** mittels der QMB-Sensoren zu untersuchen. Sie zeigen eine extrem hohe spezifische Affinität in Kombination mit einer außerordentlich hohen Kapazität zur Detektion von Phenol gegenüber anderen VOCs. Diese extreme Affinität bei gleichzeitiger Passivität gegenüber anderen Analyten ist die Schlüsselfertigkeit leistungsfähiger Erkennungsmaterialien in Sensoranwendungen. Zusätzlich konnte der Einfluss durch chemische Modifikation, in diesem Falle einfache Quaternisierung der Polymere, als Werkzeug für die Feinjustierung der Affinitäten gezeigt werden.<sup>[83]</sup>

Die systematische Untersuchung der Halogenbrücken-Donatoren **64-66** und der Vergleich mit deren Wasserstoffanaloga **67-69** führte zur ersten gezielten Anwendung von Halogenbrückenbindungen bei Gasphasensensoren in der Literatur.<sup>[133]</sup> Durch die Einzigartigkeit der Halogenbrücken konnte ein dreizahniges Bindungsmotiv des Donators **66** und Aceton identifiziert werden.



**Abbildung 98:** Anwendung von Halogenbrückendonatoren als Affinitätsmaterial auf Quarzmikrowaagen.

Weitere Messungen mit GBL haben die Ergebnisse bestätigt und eine weitergehende Ausnutzung dieser Wechselwirkungen für die Anwendung in der Sensorik indiziert. Dadurch wurde ein komplett neues Werkzeug für das Design von Affinitätsmaterialien erschlossen, erprobt und bestätigt. Die Möglichkeiten zur Generierung von der gewünschten Orthogonalität sind durch diese Tatsache um ein Vielfaches erweitert worden. In Kombination mit den anderen bisher bekannten Voraussetzungen für ein gutes Affinitätsmaterial ist es nun umso mehr möglich komplexe Moleküle aufzubauen und durch komplementäre Wechselwirkungsmotive Synergien zu erzeugen. Des Weiteren konnte mit der Untersuchung der Verbindung **66** ein ausgefeiltes Affinitätsmaterial für Aceton entdeckt werden. Aceton ist ein wichtiger Biomarker für verschiedene Krankheitsbilder. Gerade in der wässrigen Umgebung des Atems ist die Erkennung auf Basis von Halogenbrücken besonders interessant, da diese Bindungsart durch ihren hydrophoben Charakter nicht von der hohen Luftfeuchtigkeit der Atemluft beeinflusst wird.

Es konnten bereits erste Versuche mit einem Atemsensor zur Acetonerkennung an Milchvieh durchgeführt werden. Obwohl die Elektronik höchsten Ansprüchen in Bezug auf äußere Einflüsse ausgesetzt war, konnten erfolgreich nachvollziehbare Messungen durchgeführt werden. Die Ergebnisse entsprechen den durch die Bluttests im Labor nachgewiesenen Werten. Trotz widriger Wetterbedingungen (Temperatur, Regen, Wind) und einer anspruchsvollen olfaktorischen Umgebung (Stall) sind Ansprechverhalten, Stabilität und Signalerkennung des Sensors als geeignet zu bezeichnen. Das System ist in der Lage Trends wiederzugeben und als weiterer Faktor hilfreich um eine Diagnose der Ketoacidose stellen zu können. Dadurch dass die Messung nicht-invasiv verläuft stellt die Methode einen deutlichen Vorteil gegenüber den Analysen über die Blutentnahme dar. Auch die Geschwindigkeit der Messung sowie die Mobilität der Apparatur sind Argumente die Methodik weiter zu optimieren, um einer realen Anwendung näher zu kommen.

## 5 AUSBLICK

Die vorgestellten Halogenbrückendonatoren stellen bereits hochpotente Affinitätsmaterialien für die Detektion von Aceton dar. Es gilt nun weitere Systeme mit dieser Bindungsart für die Anwendung auf Quarzmikrowaagen zu untersuchen. Das Augenmerk sollte dabei auf die Möglichkeit der Steuerung der Affinität gelegt werden. Demnach sollten unterschiedlich substituierte Halogenbrückendonatoren hinsichtlich ihrer Affinität auf geeignete Analyten untersucht werden. Als Analyten kommen z.B. Aceton und GBL infrage. Für Bindungsstudien sind aber auch Amine oder Verbindungen wie z.B. Harnstoff interessant. Eine systematische Untersuchung bietet sicherlich eine gute Diskussionsgrundlage für weitere Erkenntnisse.

Gegen Ende dieser Arbeit wurden bereits weitere Halogenbrücken-Donatoren aus der Gruppe von *Prof. Dr. Diederich* (ETH Zürich) auf Ihre Affinität untersucht. Diese Arbeiten mit Resorcinarenderivaten werden von *Dimitrij Ryvlin* (JGU Mainz) und *Oliver Dumele* (ETH Zürich) fortgeführt.

Die hier vorgestellten Systeme sollten auch möglichst als Affinitätsmaterialien in das Sensorarray zur Untersuchung von Aceton in der Atemluft Anwendung finden.

Für die Auswertung jeglicher realen Sensoranwendung im offenen System ist eine leistungsstarke Auswertautomatik notwendig. Durch die speziellen Anforderungen ist es wichtig eng mit entsprechenden Forschergruppen weiterzuarbeiten. Eventuell sind Lösungsansätze mit neuronalen Netzwerken oder Ähnlichem zielführend. Mit einer an die Sensorantwort gebunden Auswertesoftware, welche in der Lage ist die Signale direkt zu prozessieren und zu visualisieren ist die permanente Überwachung von lebenden Organismen im Bereich des Möglichen. Dabei ist die Überwachung in der klinischen Umgebung, z.B. durch den Anschluss an die Abluft eines Atemgerätes sicherlich weniger anspruchsvoll, was die Signale für den Sensor angeht, als eine Messung in der offenen Umgebung eines Kuhstalls.

Durch die ständige Weiterentwicklung des Sensorsystems und dem dadurch bedingten engen interdisziplinärem Kontakt zu anderen Forschergruppen wurde ein starkes Netzwerk der Interessengruppen auf- und ausgebaut. Dieses Netzwerk gilt es weiter zu pflegen, um von den verschiedenen Sichtweisen gegenseitig zu profitieren.

Mit den bei der Untersuchung der Affinitätsmaterialien gewonnenen Erkenntnisse kann auch möglicherweise der von *Dr. D. Lubczyk* entwickelte BTX-Sensor modifiziert werden. Die angesprochenen Cyclopeptide sollten einen Beitrag zur effizienten Diskriminierung der BTX-Aromaten in anspruchsvoller Umgebung anderer VOCs liefern. Weiterhin sollte geprüft werden ob sich das Verhalten der Cyclopeptide als Affinitätsmaterialien durch das Einbringen von perfluorierten Alkylketten verbessern lässt. Durch die fluorige Oberfläche der Quarzmikrowaagen könnte eine Wechselwirkung mit Fluoralkylketten der Affinitätsmaterialien eine bessere Vororganisation der Moleküle auf der Oberfläche verursachen. Das wiederum kann den Zugang der Analytmoleküle zu den Bindungsstellen des Affinitätsmaterials verbessern.

Durch die aus der Literatur bekannt hohe Einlagerung von elektronenarmen Gästen in die von *Schrader* und *Klärner* bereitgestellten pinzettenartigen Moleküle ist es sinnvoll diese Klasse noch einmal genauer zu untersuchen. Größere, ausgedehntere  $\pi$ -Systeme können noch bessere Affinitäten hervorbringen, wenn die aromatischen Bereiche anstatt aus Benzyl- aus Naphthyleinheiten bestehen.<sup>[106]</sup> Weiterhin ist die Variation der Kopfgruppen von Interesse. Die im wässrigen Medium stark an Ammoniumgruppen bindende Variante mit Methylphosphonat-Gruppen am Molekülkopf<sup>[100]</sup> könnte auch in der Gasphase von Interesse sein.

## 6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Å	Ångstrøm
Abk.	Abkürzung
AK	Arbeitskreis
Äquiv.	Äquivalente
Aufl.	Auflage
BAM	Bundesanstalt für Materialforschung und –prüfung
BTX	Benzol, Toluol, Xylol
°C	Grad Celsius
c	Konzentration
cp	2,3,4,5-Tetraphenylphenylen
CH	Cyclohexan
Cone	Cone/Konusspannung
CVD	chemische Gasphasenabscheidung
d	Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
d.h.	das heißt
DNB	Dinitrobenzol
2,4-DNT	2,4-Dinitrotoluol
EE	Essigsäureethylester
engl.	englisch
ESI	Elektrosprayionisation
EU	Europäische Union
F	Frequenz
Fa.	Firma
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
Gew.	Gewicht
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde(n)
HFF	high fundamental frequency
Hz	Hertz
Int.	Intensität

---

IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
l	Liter
M	Molar
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MFC	mass flow controller
MHz	Megahertz
min	Minuten
mmol	Millimol
MOS	Metalloxidsensor
MOSFET	Metalloxid-Halbleiter-Feldeffekttransistor
MPI	Max Planck-Institut
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Nr.	Nummer
OMe	Methoxy
Ph	Phenyl
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
ppt	parts per trillion
PVD	physikalische Gasphasenabscheidung
Py	Pyridin
QCM	Quarzmikrowaage
REM	Rasterelektronenmikroskop
R <sub>F</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde
SAM	selbstorganisierte Monolage
SAW	akustische Oberflächenwelle
t	Zeit
TATP	Triacetontriperoxid
Td	Tetra(ethinylphenyl)methan
THF	Tetrahydrofuran
TNB	Trinitrobenzol
TNT	Trinitrotoluol

USB	Universal Serial Bus
UV-Vis	Ultravioletter und sichtbarer Bereich
z.B.	zum Beispiel

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Aristoteles, G. Krapinger, *Über die Seele. Griechisch/Deutsch*, Reclam, Stuttgart, **2011**.
- [2] C. Jedan, *Willensfreiheit bei Aristoteles?*, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, **2000**.
- [3] A. Hulanicki, S. Glab, F. Ingman, *Pure Appl. Chem.* **1991**, 63, 1247–1250.
- [4] D. A. Skoog, J. J. Leary, *Instrumentelle Analytik. Grundlagen, Geräte, Anwendungen ; mit 86 Tabellen*, Springer, Berlin [u.a.], **1996**.
- [5] D. Lubczyk, *Diplomarbeit*, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, **2007**.
- [6] B. Neubig, W. Briese, *Das grosse Quarz-Kochbuch. Quarze, Quarzoszillatoren, Quarz- und Oberflächenwellenfilter (SAW), Messtechnik ; mit 23 Tabellen*, Franzis, Feldkirchen, **1997**.
- [7] G. Sauerbrey, *Z. Physik* **1959**, 155, 206–222.
- [8] A. K. Srivastava, P. Sakthivel, *J. Vac. Sci. Technol. A* **2001**, 19, 97–100.
- [9] J. Curie, P. Curie, *J. Chem. Soc., Abstr.* **1881**, 1881, 338.
- [10] C. Gerthsen, D. Meschede, H. Vogel, *Gerthsen Physik. Mit 109 durchgerechneten Beispielen und 1049 Aufgaben mit vollständigen Lösungswegen*, 21. Aufl., Springer, Berlin, **2002**.
- [11] a) H. Fritze, *Meas. Sci. Technol.* **2011**, 22, 12002; b) E. Fukada, *IEEE Trans. Sonics Ultrason.* **2000**, 47, 1277–1290; c) A. Manbachi, Cobbold, R. S. C., *Ultrasound* **2011**, 19, 187–196.
- [12] E. Hering, G. Schönfelder (Hrsg.) *Sensoren in Wissenschaft und Technik*, Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden, **2012**.
- [13] Malte Brutschy, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2013**.
- [14] L. R. Khot, S. Panigrahi, D. Lin, *Sens. Actuators, B* **2011**, 153, 1–10.
- [15] R. D. Deegan, O. Bakajin, T. F. Dupont, G. Huber, S. R. Nagel, T. A. Witten, *Nature* **1997**, 389, 827–829.
- [16] K. Ocakoglu, S. Okur, *Sens. Actuators, B* **2010**, 151, 223–228.
- [17] K. B. Blodgett, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 495.
- [18] S. Lee, Y.-S. Shon, R. Colorado, R. L. Guenard, T. R. Lee, S. S. Perry, *Langmuir* **2000**, 16, 2220–2224.

- [19] M. Brutschy, D. Lubczyk, K. Müllen, S. R. Waldvogel, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 10526–10530.
- [20] H. O. Pierson, *Handbook of chemical vapor deposition. Principles, technology, and applications*, 2. Aufl., Noyes Publications, Norwich, N.Y, **1999**.
- [21] K. Choy, *Prog. Mater. Sci.* **2003**, *48*, 57–170.
- [22] A. K. Yatsimirsky, V. M. Mirsky (Hrsg.) *Artificial receptors for chemical sensors*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**.
- [23] C. Bushdid, M. O. Magnasco, L. B. Vosshall, A. Keller, *Science* **2014**, *343*, 1370–1372.
- [24] L. B. Buck, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6283–6296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6128-6140.
- [25] T. C. Pearce, *Handbook of Machine Olfaction. Electronic Nose Technology*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [26] A. Hierlemann, M. Schweizer-Berberich, U. Weimar, G. Kraus, A. Pfau, W. Göpel, *Sens. Update* **1996**, *2*, 119–180.
- [27] P. Gründler, *Chemical sensors. An introduction for scientists and engineers ; with 25 tables*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**.
- [28] a) J. Bargon, S. Braschoß, J. Flörke, U. Herrmann, L. Klein, J. W. Loergen, M. Lopez, S. Maric, A. H. Parham, P. Piacenza et al., *Sens. Actuators, B* **2003**, *95*, 6–19; b) S. Ampuero, J. O. Bosset, *Sens. Actuators, B* **2003**, *94*, 1–12.
- [29] a) C. Di Natale, A. Macagnano, E. Martinelli, R. Paolesse, G. D'Arcangelo, C. Roscioni, A. Finazzi-Agrò, A. D'Amico, *Biosens. Bioelectron.* **2003**, *18*, 1209–1218; b) W. Ping, T. Yi, X. Haibao, S. Farong, *Biosens. Bioelectron.* **1997**, *12*, 1031–1036.
- [30] V. Krivetsky, A. Ponzoni, E. Comini, M. Rumyantseva, A. Gaskov, *Procedia Chem.* **2009**, *1*, 204–207.
- [31] J. Janata, *Principles of chemical sensors*, 2. Aufl., Springer, Dordrecht, New York, **2009**.
- [32] D. L. Massart, *Chemometrics. A textbook*, Distributors for the U.S. and Canada Elsevier Science Pub. Co; Elsevier, New York, NY, U.S.A, Amsterdam, New York, **1988**.
- [33] K. Toko, *Biomimetic sensor technology*, Cambridge University Press, Cambridge, New York, **2000**.
- [34] P. C. Jurs, G. A. Bakken, H. E. McClelland, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2649–2678.

- [35] J. W. Gardner, *Sens. Actuators, B* **1991**, *4*, 109–115.
- [36] J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1347-1362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1304–1319.
- [37] L. F. Lindoy, I. M. Atkinson, *Self-assembly in supramolecular systems*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2000**.
- [38] E. C. Constable, D. Smith, *Chem. Br.* **1995**, 33.
- [39] G. W. Gokel, *Advances in Supramolecular Chemistry*, Jai Press, Stamford, Conn., **2000**.
- [40] P. J. Cragg, *Supramolecular Chemistry*, Springer Netherlands, Dordrecht, **2010**.
- [41] G. C. Maitland, *Intermolecular forces. Their origin and determination*, Clarendon Pr, Oxford, **1987**.
- [42] P. Schuster, *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie* **1983**, *87*, 291–292.
- [43] A. D. Buckingham, A. C. Legon, S. M. Roberts (Hrsg.) *Principles of Molecular Recognition*, Springer Netherlands, Dordrecht, s.l., **1993**.
- [44] F. Diederich, D. B. Smithrud, E. M. Sanford, T. B. Wyman, S. B. Ferguson, D. R. Carcanague, I. Chao, K. N. Houk, *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 205–215.
- [45] H.-J. Schneider, K. Philippi, J. Pöhlmann, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 907–909; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 908-910.
- [46] K. Morokuma, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 294–300.
- [47] A. V. Muehldorf, D. van Engen, J. C. Warner, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6561–6562.
- [48] C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525–5534.
- [49] G. C. Pimentel, A. L. McClellan, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1971**, *22*, 347–385.
- [50] G. R. Desiraju, T. Steiner, *The weak hydrogen bond. In structural chemistry and biology*, Oxford University Press, Oxford, **2001**.
- [51] O. Hassel, *Science* **1970**, *170*, 497–502.
- [52] D. W. Bruce in *Structure and Bonding* (Hrsg.: P. Metrangolo, G. Resnati), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2008**.
- [53] T. Clark, M. Hennemann, J. S. Murray, P. Politzer, *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291–296.
- [54] P. Politzer, J. S. Murray, P. Lane, *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107*, 3046–3052.
- [55] P. Politzer, J. S. Murray, *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 278–294.

- [56] N. Ramasubbu, R. Parthasarathy, P. Murray-Rust, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4308–4314.
- [57] C. B. Aakeröy, N. R. Champness, C. Janiak, *CrystEngComm* **2009**, *12*, 22–43.
- [58] T.-H. Chen, I. Popov, W. Kaveevivitchai, Y.-C. Chuang, Y.-S. Chen, O. Daugulis, A. J. Jacobson, O. Š. Miljanić, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5131.
- [59] A. Vargas Jentzsch, D. Emery, J. Mareda, P. Metrangolo, G. Resnati, S. Matile, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11879–11882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11675–11678.
- [60] K. W. Kolasinski, *Surface Science*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2012**.
- [61] G. Wedler, *Lehrbuch der physikalischen Chemie*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [62] I. Langmuir, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 2221–2295.
- [63] M. Brutschy, *Diplomarbeit*, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, **2010**.
- [64] J. B. Fenn, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3999–4024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3871–3894.
- [65] J. B. Fenn, *Science* **1989**, *246*, 64–71.
- [66] Heiner Schäfergen, *Dissertation*, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, **2004**.
- [67] a) R. B. Cole, *Electrospray ionization mass spectrometry. Fundamentals, instrumentation, and applications*, Wiley, New York, **1997**; b) M. Ichiki, L. Zhang, Z. Yang, T. Ikehara, R. Maeda, *Microsyst. Technol.* **2004**, *10*, 360–363.
- [68] S. R. Waldvogel, C. Siering, D. Lubczyk, WO02011157801A1, **2011**.
- [69] D. Lubczyk, C. Siering, J. Lörger, Z. B. Shifrina, K. Müllen, S. R. Waldvogel, *Sens. Actuators, B* **2010**, *143*, 561–566.
- [70] M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz, S. R. Waldvogel, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 6049–6052.
- [71] S. R. Waldvogel, R. Fröhlich, C. A. Schalley, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2580–2583; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2472–2475.
- [72] Alexander Linke, *Diplomarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2011**.
- [73] P. Kirsch, *Modern fluoroorganic chemistry. Synthesis, reactivity, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

- [74] R. J. Baker, T. McCabe, J. E. O'Brien, H. V. Ogilvie, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 621–626.
- [75] G. Johansson, V. Percec, G. Ungar, K. Smith, *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 164–175.
- [76] Q. Chu, M. S. Yu, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9890–9895.
- [77] H. Wolf, D. Leusser, Mads R V Jørgensen, R. Herbst-Irmer, Y.-S. Chen, E.-W. Scheidt, W. Scherer, B. B. Iversen, D. Stalke, *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 7048–7053.
- [78] H. Hopf, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9954–9958; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9808–9812.
- [79] R. Gleiter, H. Hopf, *Modern cyclophane chemistry*, Wiley-VCH; [John Wiley], Weinheim, [Chichester], ©**2004**.
- [80] J. F. Schneider, R. Fröhlich, J. Paradies, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 76–91.
- [81] G. Meyer-Eppler, R. Sure, A. Schneider, G. Schnakenburg, S. Grimme, A. Lützen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6679–6687.
- [82] M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8398–8400.
- [83] A. Linke, M. Schmidt, S. R. Waldvogel, *ChemPlusChem* **2015**, *80*, 1096–1099.
- [84] T. Iwanaga, R. Nakamoto, M. Yasutake, H. Takemura, K. Sako, T. Shinmyozu, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3725–3729; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3543–3647.
- [85] T. Nakagaki, A. Harano, Y. Fuchigami, E. Tanaka, S. Kidoaki, T. Okuda, T. Iwanaga, K. Goto, T. Shinmyozu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9870–9873; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9676–9679.
- [86] a) G. Haas, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 1202–1218; b) V. Alcazar, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1503–1505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1521–1523; c) V. Alcázar Montero, L. Tomlinson, K. N. Houk, F. Diederich, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5309–5312; d) V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*.
- [87] J. M. Tour, R. Wu, J. S. Schumm, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5662–5663.
- [88] C.-H. Chen, C.-F. Shu, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2004**, *42*, 3314–3322.
- [89] a) R. E. Martin, F. Diederich, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1440–1469; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1350–1377; b) 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.

- [90] C. Stobe, R. Seto, A. Schneider, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 6513–6518.
- [91] F. Thiemann, T. Piehler, D. Haase, W. Saak, A. Lützen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 1991–2001.
- [92] J. Tröger, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225–245.
- [93] a) A. Kusuno, M. Mori, T. Satoh, M. Miura, H. Kaga, T. Kakuchi, *Chirality* **2002**, 14, 498–502; b) Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1072–1095; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1020–1043.
- [94] a) C. Benkhäuser-Schunk, B. Wezislá, K. Urbahn, U. Kiehne, J. Daniels, G. Schnakenburg, F. Neese, A. Lützen, *ChemPlusChem* **2012**, 77, 396–403; b) U. Kiehne, T. Bruhn, G. Schnakenburg, R. Fröhlich, G. Bringmann, A. Lützen, *Chem. - Eur. J.* **2008**, 14, 4246–4255.
- [95] F.-G. Klärner, U. Burkert, M. Kamieth, R. Boese, J. Benet-Buchholz, *Chem. - Eur. J.* **1999**, 5, 1700–1707.
- [96] F.-G. Klärner, B. Kahlert, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 919–932.
- [97] a) T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 383; b) F. Vögtle, *Supramolekulare Chemie. Eine Einführung*, 2. Aufl., Teubner, Stuttgart, **1992**; c) B. R. Peterson, P. Wallimann, D. R. Carcanague, F. Diederich, *Tetrahedron* **1995**, 51, 401–421.
- [98] T. Schrader, "ESP molecular tweezer", zu finden unter [https://www.uni-due.de/imperia/md/content/ak-schrader/neu/tweezer\\_eps.png](https://www.uni-due.de/imperia/md/content/ak-schrader/neu/tweezer_eps.png). (Stand: 11.12.2015)
- [99] F.-G. Klärner, J. Benkhoff, R. Boese, U. Burkert, M. Kamieth, U. Naatz, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1195–1198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1130–1133.
- [100] C. Jasper, T. Schrader, J. Panitzky, F.-G. Klärner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1411–1415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1355–1358.
- [101] M. Fokkens, T. Schrader, F.-G. Klärner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14415–14421.
- [102] N. D. Lazo, M. A. Grant, M. C. Condrón, A. C. Rigby, D. B. Teplow, *Protein Sci.* **2005**, 14, 1581–1596.
- [103] a) C. Haass, H. Steiner, *Nat. Neurosci.* **2001**, 4, 859–860; b) M. D. Kirkitadze, G. Bitan, D. B. Teplow, *J. Neurosci. Res.* **2002**, 69, 567–577; c) W. Klein, *Trends Neurosci.* **2001**, 24, 219–224; d) W. L. Klein, W. B. Stine, D. B. Teplow, *Neurobiol. Aging* **2004**, 25, 569–580; e) D. M. Walsh, I. Klyubin, J. V. Fadeeva,

- W. K. Cullen, R. Anwyl, M. S. Wolfe, M. J. Rowan, D. J. Selkoe, *Nature* **2002**, *416*, 535–539.
- [104] "Where did the Molecular Tweezers come from", zu finden unter <http://btdd.org/history/> (Stand: 11.12.2015).
- [105] a) S. Sinha, D. H. J. Lopes, Z. Du, E. S. Pang, A. Shanmugam, A. Lomakin, P. Talbiersky, A. Tennstaedt, K. McDaniel, R. Bakshi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16958–16969; b) M. Kirsch, P. Talbiersky, J. Polkowska, F. Bastkowski, T. Schaller, H. de Groot, F.-G. Klärner, T. Schrader, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2930–2934; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2886–2890; c) G. Herzog, M. D. Shmueli, L. Levy, L. Engel, E. Gazit, F.-G. Klärner, T. Schrader, G. Bitan, D. Segal, *Biochemistry* **2015**, *54*, 3729–3738.
- [106] F.-G. Klärner, B. Kahlert, A. Nellesen, J. Zienau, C. Ochsenfeld, T. Schrader, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4831–4841.
- [107] F.-G. Klärner, T. Schrader, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 967–978.
- [108] F. Marchioni, A. Juris, M. Lobert, U. P. Seelbach, B. Kahlert, F.-G. Klärner, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 780.
- [109] S. Kubik in *Highlights in bioorganic chemistry. Methods and applications* (Hrsg.: C. Schmuck, H. Wennemers), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [110] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, *369*, 301–304.
- [111] S. Kubik, R. Goddard, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9475–9486.
- [112] S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, D. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2722–2725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2648–2651.
- [113] G. Heinrichs, M. Schellenträger, S. Kubik, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4177–4186.
- [114] S. Pohl, R. Goddard, S. Kubik, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7555–7558.
- [115] G. Heinrichs, L. Vial, J. Lacour, S. Kubik, *Chem. Commun.* **2003**, 1252–1253.
- [116] J. Bitta, S. Kubik, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2637–2640.
- [117] a) J. Bitta, S. Kubik, *J. Supramol. Chem.* **2001**, *1*, 293–297; b) S. Kubik, R. Goddard, *Chem. Commun.* **2000**, 633–634; c) S. Kubik, R. Goddard, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 311–322; d) S. Kubik, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5846–5855.
- [118] S. Kubik, R. Goddard, S. Otto, S. Pohl, C. Reyheller, S. Stüwe, *Biosens. Bioelectron.* **2005**, *20*, 2364–2375.

- [119] S. Kubik, R. Goddard, R. Kirchner, R. Nolting, J. Seidel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2722–2725; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2648–2651.
- [120] a) J. Rebek Jr., *Chem. Commun.* **2000**, 637–643; b) A. Shivanyuk, E. F. Paulus, V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3091–3094; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2906–2909; c) R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1820–1821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1699–1701.
- [121] S. Burton, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1317–1331.
- [122] Y.-Q. Wang, B. Gu, W.-L. Xu, *J. Hazard. Mater.* **2009**, *162*, 1159–1164.
- [123] *Phenol*, 1997. Aufl., Hirzel; Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, Stuttgart, **1998**.
- [124] Z. Fang, Y. Zhang, Y. Lü, G. Ma, J. Chen, D. Liu, X. Ye, *Food Chem.* **2009**, *113*, 884–888.
- [125] a) R. A. King, B. L. May, D. A. Davies, A. R. Bird, *Anal. Biochem.* **2009**, *384*, 27–33; b) D. Peričin, V. Krimer, S. Trivić, L. Radulović, *Food Chem.* **2009**, *113*, 450–456.
- [126] X. Ye, L. J. Tao, L. L. Needham, A. M. Calafat, *Talanta* **2008**, *76*, 865–871.
- [127] S. Morales, R. Cela, *J. Chromatogr. A* **2000**, *896*, 95–104.
- [128] M. Hasani, M. Moloudi, *J. Hazard. Mater.* **2008**, *157*, 161–169.
- [129] A. Kovács, A. Kende, M. Mörtl, G. Volk, T. Rikker, K. Torkos, *J. Chromatogr. A* **2008**, *1194*, 139–142.
- [130] H.-K. Seo, S. Ameen, M. S. Akhtar, H. S. Shin, *Talanta* **2013**, *104*, 219–227.
- [131] D. Lubczyk, M. Grill, M. Baumgarten, S. R. Waldvogel, K. Müllen, *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 102–105.
- [132] A. Wessels, B. Klöckner, C. Siering, S. Waldvogel, *Sensors* **2013**, *13*, 12012–12029.
- [133] A. Linke, S. H. Jungbauer, S. M. Huber, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2040–2043.
- [134] Merck KGaA, "Key Spec Table Phenol", **2014**.
- [135] M. Beer, M. Schmidt, M. Muthukumar, *Macromolecules* **1997**, *30*, 8375–8385.
- [136] a) M. Girschikofsky, M. Rosenberger, S. Belle, M. Brutschy, S. R. Waldvogel, R. Hellmann, *Sensors* **2012**, *12*, 2018–2025; b) M. Girschikofsky, M. Rosenberger, S. Belle, M. Brutschy, S. R. Waldvogel, R. Hellmann, *Sens. Actuators, B* **2012**, *171-172*, 338–342.
- [137] a) P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6206–6220; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114–6127; b) Y. Lu,

- Y. Wang, W. Zhu, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4543–4551; c) M. Fourmigué, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2009**, *13*, 36–45.
- [138] A. C. Legon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 7736–7747.
- [139] a) M. G. Sarwar, B. Dragisic, L. J. Salsberg, C. Gouliaras, M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1646–1653; b) A.-C. C. Carlsson, J. Gräfenstein, A. Budnjo, J. L. Laurila, J. Bergquist, A. Karim, R. Kleinmaier, U. Brath, M. Erdélyi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5706–5715; c) K. Raatikainen, K. Rissanen, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1235; d) L. Meazza, J. A. Foster, K. Fucke, P. Metrangolo, G. Resnati, J. W. Steed, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 42–47.
- [140] M. G. Sarwar, B. Dragisic, S. Sagoo, M. S. Taylor, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1718–1721; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1674–1677.
- [141] L. A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz et al., *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 329–334; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 314–318.
- [142] S. M. Huber, J. D. Scanlon, E. Jimenez-Izal, J. M. Ugalde, I. Infante, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 10350–10357.
- [143] a) K. Rissanen, *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1107; b) L. Brammer, G. Mínguez Espallargas, S. Libri, *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1712; c) R. Bertani, P. Sgarbossa, A. Venzo, F. Lelj, M. Amati, G. Resnati, T. Pilati, P. Metrangolo, G. Terraneo, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 677–695; d) G. Cavallo, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, M. Sansotera, G. Terraneo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3772–3783.
- [144] R. B. Walsh, C. W. Padgett, P. Metrangolo, G. Resnati, T. W. Hanks, W. T. Pennington, *Cryst. Growth Des.* **2001**, *1*, 165–175.
- [145] P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati, G. Terraneo, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2007**, *63*, o4243.
- [146] a) A. Caballero, N. G. White, P. D. Beer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1885–1888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1845–1848; b) A. Caballero, F. Zapata, N. G. White, P. J. Costa, V. Félix, P. D. Beer, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1912–1916; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1876–1880.
- [147] A. Priimagi, G. Cavallo, P. Metrangolo, G. Resnati, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2686–2695.
- [148] a) T. Imakubo, H. Sawa, R. Kato, *Synth. Met.* **1995**, *73*, 117–122; b) M. Fourmigué, P. Batail, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5379–5418; c) T. Imakubo, T.

- Shirahata, K. Hervé, L. Ouahab, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 162–173; d) A. Priimagi, M. Saccone, G. Cavallo, A. Shishido, T. Pilati, P. Metrangolo, G. Resnati, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, OP345-OP352.
- [149] a) T. M. Beale, M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar, M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667–1680; b) M. Erdélyi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3547–3557.
- [150] a) P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhof, P. S. Ho, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 16789–16794; b) A. R. Voth, F. A. Hays, P. S. Ho, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 6188–6193; c) A. Vargas Jentzsch, A. Hennig, J. Mareda, S. Matile, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2791–2800.
- [151] R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger, F. M. Boeckler, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1363–1388.
- [152] a) A. Mele, P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati, G. Resnati, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14972–14973; b) A. Caballero, N. G. White, P. D. Beer, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1885–1888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1845–1848.
- [153] a) S. M. Walter, F. Kniep, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7325–7329; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7187–7191; b) S. Dordonne, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J. Legros, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5855–5857; c) F. Kniep, L. Rout, S. M. Walter, Bensch, Heide K V, S. H. Jungbauer, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9299–9301.
- [154] A. Bruckmann, M. Pena, C. Bolm, *Synlett* **2008**, *2008*, 900–902.
- [155] F. Kniep, S. H. Jungbauer, Q. Zhang, S. M. Walter, S. Schindler, I. Schnapperelle, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7166–7170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7028–7032.
- [156] a) A. C. Legon, *Chem. - Eur. J.* **1998**, *4*, 1890–1897; b) A. C. Legon, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2850–2880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2686–2714; c) A. C. Legon, D. G. Lister, J. C. Thorn, *Faraday Trans.* **1994**, *90*, 3205; d) S. Borchardt, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, Berlin, **2010**.
- [157] J. R. Carey, K. S. Suslick, K. I. Hulkower, J. A. Imlay, Imlay, Karin R. C., C. K. Ingison, J. B. Ponder, A. Sen, A. E. Wittrig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7571–7576.
- [158] A. P. Turner, N. Magan, *Nat. Rev. Microbiol.* **2004**, *2*, 161–166.
- [159] A. J. Scott-Thomas, M. Syhre, P. K. Pattemore, M. Epton, R. Laing, J. Pearson, S. T. Chambers, *BMC Pulm. Med.* **2010**, *10*, 56.

- [160] S. T. Chambers, A. Scott-Thomas, M. Epton, *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2012**, *18*, 228–232.
- [161] M. Barker, *Eur. Respir. J.* **2006**.
- [162] V. A. Skrupskiĭ, *Klin. Lab. Diagn.* **1995**, 35–38.
- [163] P. Dobbelaar, T. Mottram, C. Nyabadza, P. Hobbs, R. J. Elliott-Martin, Y. H. Schukken, *Vet. Q.* **1996**, *18*, 151–152.
- [164] J. Dummer, M. Storer, M. Swanney, M. McEwan, A. Scott-Thomas, S. Bhandari, S. Chambers, R. Dweik, M. Epton, *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2011**, *30*, 960–967.
- [165] S. Dragonieri, van der Schee, Marc P., T. Massaro, N. Schiavulli, P. Brinkman, A. Pinca, P. Carratú, A. Spanevello, O. Resta, M. Musti et al., *Lung Cancer* **2012**, *75*, 326–331.
- [166] A. Cheepsattayakorn, R. Cheepsattayakorn, *BioMed Res. Int.* **2013**, *2013*, 1–20.
- [167] H. Biller, O. Holz, H. Windt, W. Koch, M. Müller, R. A. Jörres, N. Krug, J. M. Hohlfeld, *Respiratory Medicine* **2011**, *105*, 1352–1363.
- [168] a) T. Xiao, X.-Y. Wang, Z.-H. Zhao, L. Li, L. Zhang, H.-C. Yao, J.-S. Wang, Z.-J. Li, *Sens. Actuators, B* **2014**, *199*, 210–219; b) W. Q. Li, S. Y. Ma, J. Luo, Y. Z. Mao, L. Cheng, D. J. Gengzang, X. L. Xu, S. H. Yan, *Mater. Lett.* **2014**, *132*, 338–341.
- [169] A. R. Voth, P. Khuu, K. Oishi, P. S. Ho, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 74–79.
- [170] P. Metrangolo, G. Resnati, *Science* **2008**, *321*, 918–919.
- [171] A. Vargas Jentzsch, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5302–5303.
- [172] A. V. Jentzsch, D. Emery, J. Mareda, S. K. Nayak, P. Metrangolo, G. Resnati, N. Sakai, S. Matile, *Nat. Commun.* **2012**, *3*, 905.
- [173] Y. Lu, H. Li, X. Zhu, W. Zhu, H. Liu, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 4467–4475.
- [174] C. Lohelster, M. Brutschy, D. Lubczyk, S. R. Waldvogel, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2821–2833.
- [175] M. Girschikofsky, M. Rosenberger, S. Belle, M. Brutschy, S. R. Waldvogel, R. Hellmann, *Anal. Chim. Acta* **2013**, *791*, 51–59.
- [176] J.-L. Syssa-Magalé, K. Boubekour, B. Schöllhorn, *J. Mol. Struct.* **2005**, *737*, 103–107.

- [177] F. Kniep, S. H. Jungbauer, Q. Zhang, S. M. Walter, S. Schindler, I. Schnapperelle, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7166–7170; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7028–7032.
- [178] I. T. Jolliffe, *Principal component analysis*, 2. Aufl., Springer, New York, **2002**.
- [179] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Account* **2008**, *120*, 215–241.
- [180] a) F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305; b) K. A. Peterson, D. Figgen, E. Goll, H. Stoll, M. Dolg, *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 11113.
- [181] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [182] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- [183] H. S. El-Sheshtawy, B. S. Bassil, K. I. Assaf, U. Kortz, W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19935–19941.
- [184] S. H. Jungbauer, S. M. Walter, S. Schindler, L. Rout, F. Kniep, S. M. Huber, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6281–6284.
- [185] a) F. L. Dickert, P. Forth, W.-E. Bulst, G. Fischerauer, U. Knauer, *Sens. Actuators, B* **1998**, *46*, 120–125; b) J. W. Grate, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2627–2648.
- [186] K. L. Ingvarsten, *Anim. Feed Sci. Technol.* **2006**, *126*, 175–213.
- [187] W. Klee, "Skript zur Vorlesung der Inneren Medizin und Chirurgie der Rinder", zu finden unter <http://www.rinderskript.net/skripten/b9-2.html>, **2013** (Stand: 11.12.2015).
- [188] a) T. Geishauer, K. Leslie, D. Kelton, T. Duffield, *J. Dairy Sci.* **1998**, *81*, 438–443; b) T. F. Duffield, D. Sandals, K. E. Leslie, K. Lissemore, B. W. McBride, J. H. Lumsden, P. Dick, R. Bagg, *J. Dairy Sci.* **1998**, *81*, 2866–2873; c) C. Compton, L. Young, S. McDougall, *N. Z. Vet. J.* **2015**, 1–33.
- [189] R. Jorritsma, T. Wensing, Kruip, Theo A M, Vos, Peter L A M, Noordhuizen, Jos P T M, *Vet. Res.* **2003**, *34*, 11–26.
- [190] S. Borchardt, *Untersuchungen zum Einsatz der NEFA und der BHB zur Stoffwechselüberwachung von Transitzühen unter besonderer Berücksichtigung von gepoolten Serumproben*, mbv, Mensch-und-Buch-Verl., Berlin, **2010**.
- [191] a) A. E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir, R. Ritzel, R. A. Rizza, P. C. Butler, *Diabetes* **2003**, *52*, 102–110; b) D. E. Grum, J. K. Drackley, R. S. Younker, D. W. LaCount, J. J. Veenuhizen, *J. Dairy Sci.* **1996**, *79*, 1850–1864.

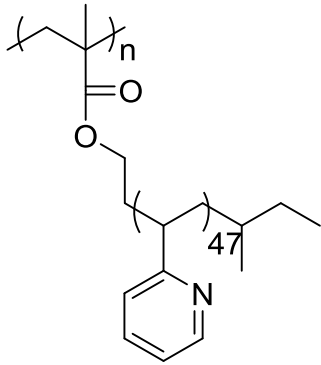
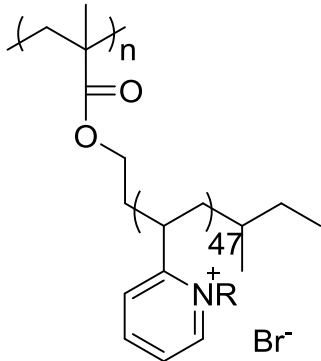
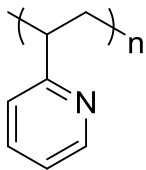
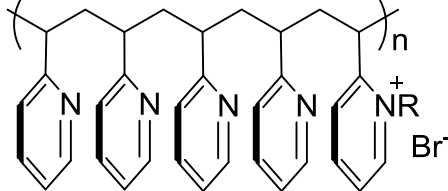
- [192] Dr. Daniel Lubczyk, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2012**.
- [193] B. Ehret, K. Safenreiter, F. Lorenz, J. Biermann, *Sens. Actuators, B* **2011**, *158*, 75–88.
- [194] The European Commission, "COMMISSION REGULATION (EU) No 1131/2011 of 11th November 2011 amending Annex II to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council with regard to steviol glycosides", zu finden unter <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:0205:0211:EN:PDF>, **2011** (Stand: 11.12.2015).
- [195] a) V. Chatsudthipong, C. Muanprasat, *Pharmacol. Ther.* **2009**, *121*, 41–54; b) K. Yasukawa, S. Kitanaka, S. Seo, *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 1488–1490.
- [196] a) Y. Wu, G.-F. Dai, J.-H. Yang, Y.-X. Zhang, Y. Zhu, J.-C. Tao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1818–1821; b) Y. Wu, C.-J. Liu, X. Liu, G.-F. Dai, J.-Y. Du, J.-C. Tao, *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 2052–2069.
- [197] F. Dolder, H. Lichti, E. Mosettig, P. Quitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 246–247.
- [198] E. Mosettig, U. Beglinger, F. Dolder, H. Lichti, P. Quitt, J. A. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2305–2309.
- [199] J.-M. Lehn, *Supramolecular chemistry. Concepts and perspectives. A personal account built upon the George Fisher Baker lectures in Chemistry at Cornell University ; Lezioni Lincee, Accademia Nazionale dei Lincei, Roma*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [200] a) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*, 2. Aufl., Wiley, Chichester, UK, **2009**; b) J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry*, John Wiley, Chichester, England, Hoboken, NJ, **2007**; c) D. Cram, *Science* **1988**, *240*, 760–767; d) F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski, *Modern Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2008**; e) J. Kim, S. K. McHugh, T. M. Swager, *Macromolecules* **1999**, *32*, 1500–1507; f) K. Raatikainen, N. K. Beyeh, K. Rissanen, *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 14554–14564; g) T. Weilandt, R. W. Troff, H. Saxell, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 7588–7598.

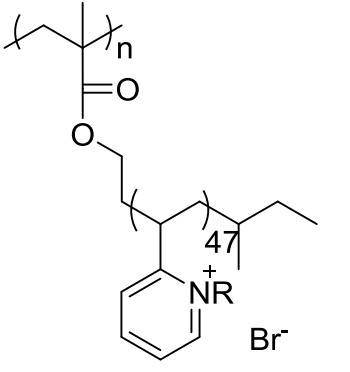
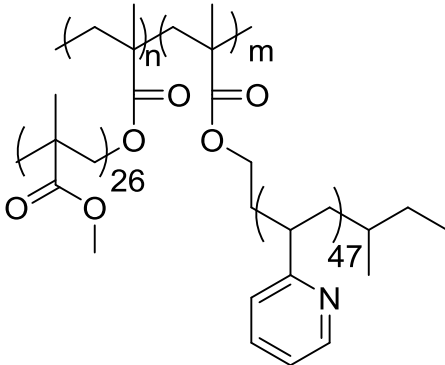
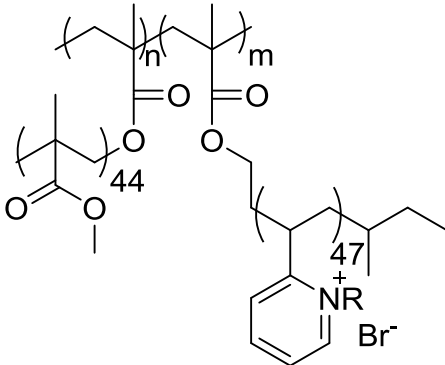
- [201] D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349–358.
- [202] V. E. Kataev, I. Y. Strobykina, O. I. Militsina, M. G. Korochkina, O. V. Fedorova, I. G. Ovchinnikova, M. S. Valova, G. L. Rusinov, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2137–2139.
- [203] V. A. Al'fonsov, V. E. Kataev, I. Y. Strobykina, M. G. Korochkina, G. I. Kovylyaeva, G. A. Bakaleinik, D. V. Beskrovnyi, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, R. Z. Musin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 248–253.
- [204] L. Zhao, Z. Li, T. Wirth, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 658–667.
- [205] a) J. H. Chong, S. J. Ardakani, K. J. Smith, M. J. MacLachlan, *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 11824–11828; b) M. G. Rabbani, T. E. Reich, R. M. Kassab, K. T. Jackson, H. M. El-Kaderi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1141–1143.
- [206] a) N. B. McKeown, P. M. Budd, D. Book, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 995–1002; b) M. Mastalerz, I. M. Oppel, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5345–5348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5252–5255; c) M. W. Schneider, I. M. Oppel, H. Ott, L. G. Lechner, H.-J. S. Hauswald, R. Stoll, M. Mastalerz, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 836–847; d) C. Zhang, Y. Liu, B. Li, B. Tan, C.-F. Chen, H.-B. Xu, X.-L. Yang, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 190–193.
- [207] Y. Li, J. J. Wilson, L. H. Do, U.-P. Apfel, S. J. Lippard, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9272–9275.
- [208] a) H.-P. Jacquot de Rouville, R. Garbage, R. E. Cook, A. R. Pujol, A. M. Sirven, G. Rapenne, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 3023–3031; b) D. K. Frantz, A. Linden, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1528–1535.
- [209] J. H. Chong, M. J. MacLachlan, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3301–3315.
- [210] M. Mastalerz, S. Sieste, M. Cenić, I. M. Oppel, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6389–6393.
- [211] M. C. Schopohl, A. Faust, D. Mirk, R. Fröhlich, O. Kataeva, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2987–2999.
- [212] G. Wittig, R. Ludwig, *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 40.
- [213] Jonas Donges, *Bachelorarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2014**.
- [214] Christina Roemelt, *Dissertation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2013**.
- [215] K. Krüger, *Bachelorarbeit*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, **2014**.

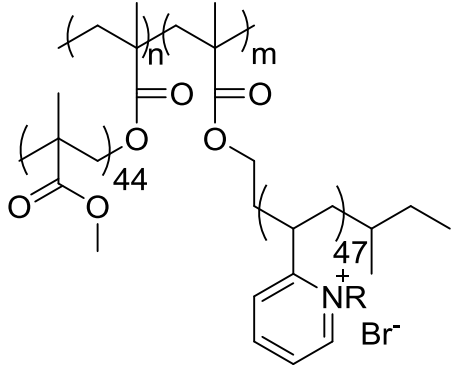
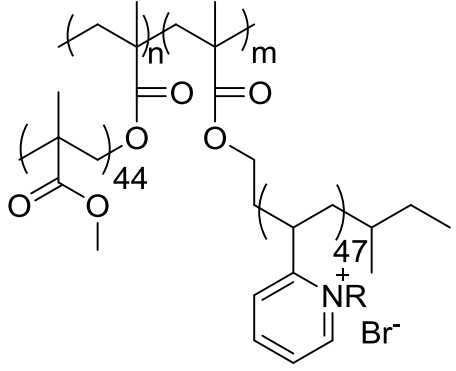
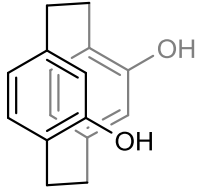
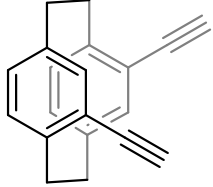
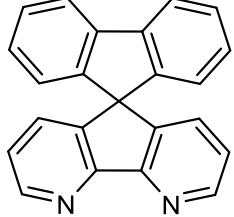
[216] *Dies ist eine Mainzer Dissertation, kenntlich gemacht durch die Angabe D77.*

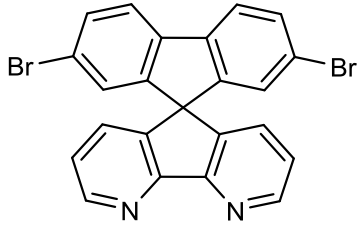
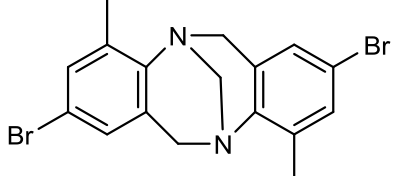
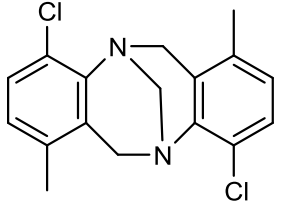
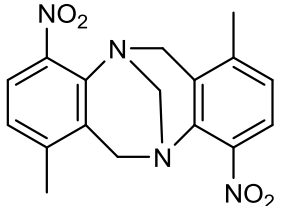
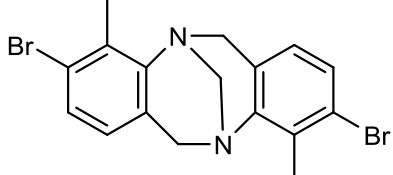
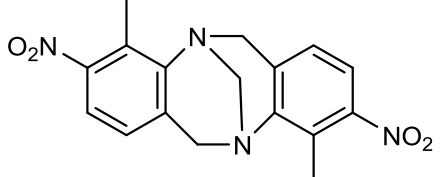
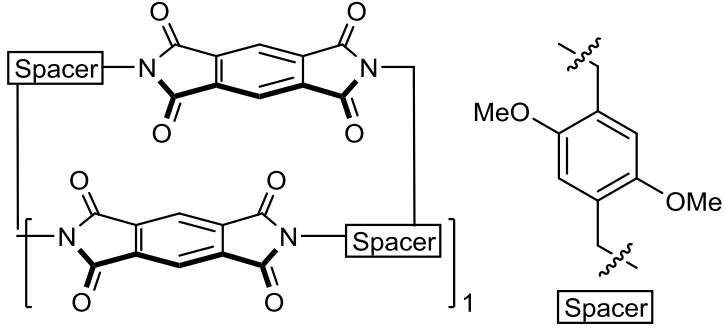
## 8 ANHANG

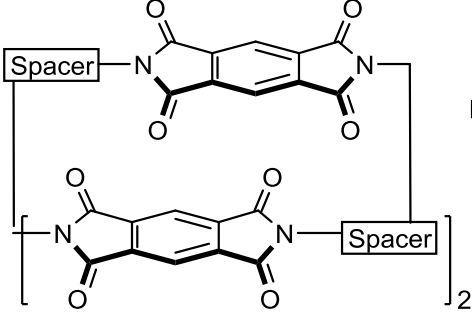
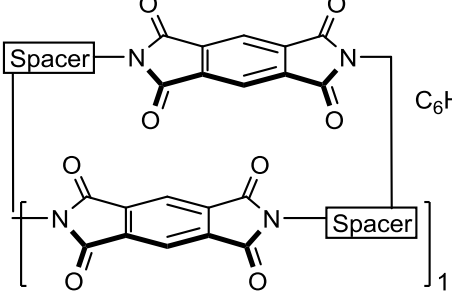
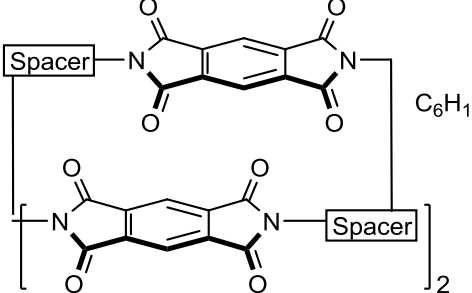
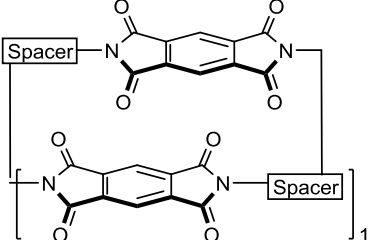
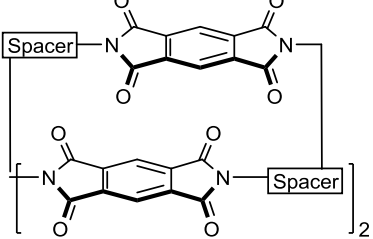
### 8.1 Formelregister der Affinitätsmaterialien

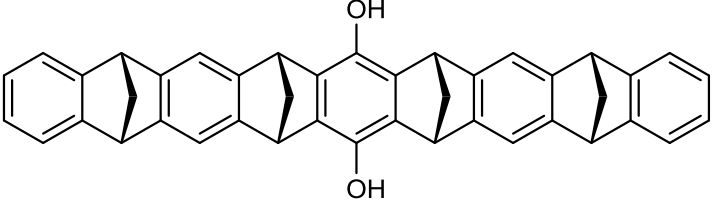
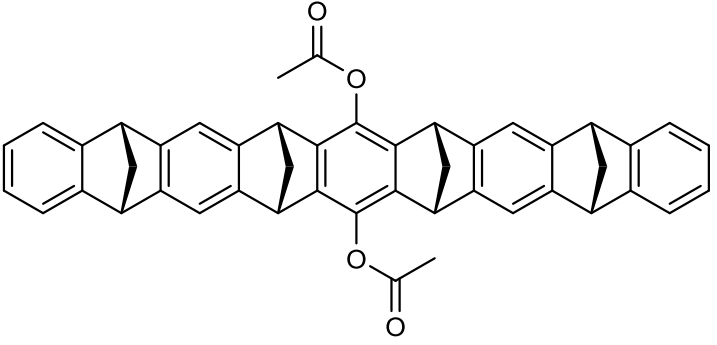
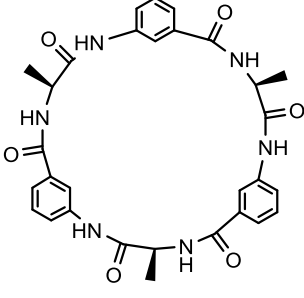
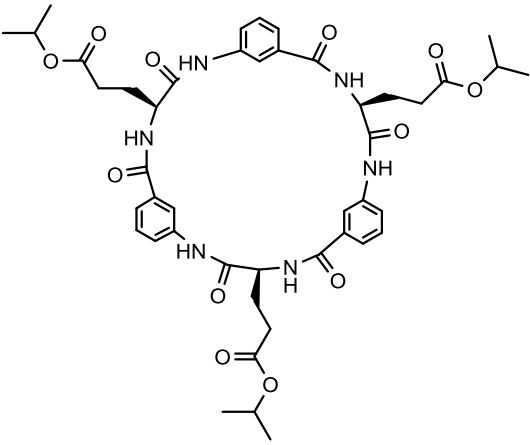
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
55	 <p>n=570</p>	Benz20A	DLU/ALI-074
56	 <p>0% quaternisiert, <b>56</b> : n=&lt;50    <b>57</b> : n=430</p>	Benz32CA	DLU/ALI-075
58	 <p>n=8100</p>	PVP	ALI-076
59	 <p>R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> n=8100</p>	PVPQ20	ALI-077

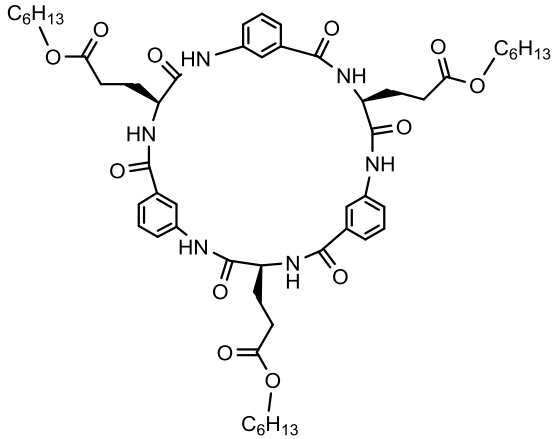
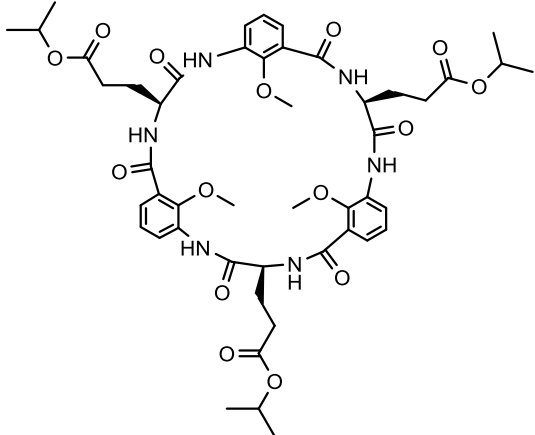
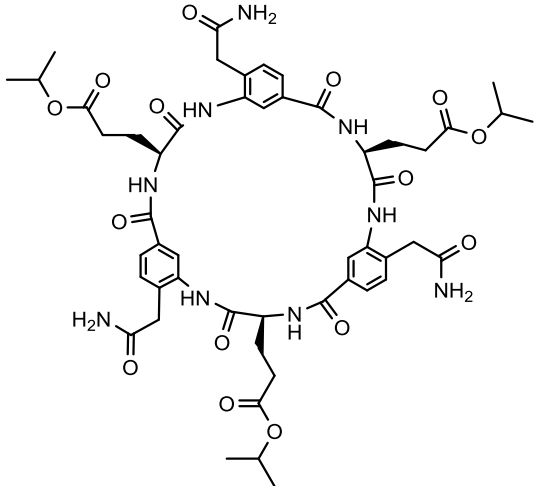
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
57	 <p>80% quaternisiert, n=430</p>	B32QEB	ALI-078
60	 <p>n=90 m=285</p>	B15	ALI-079
61	 <p>0% quaternisiert, n= 419, m=111</p>	B44(A)	ALI-080

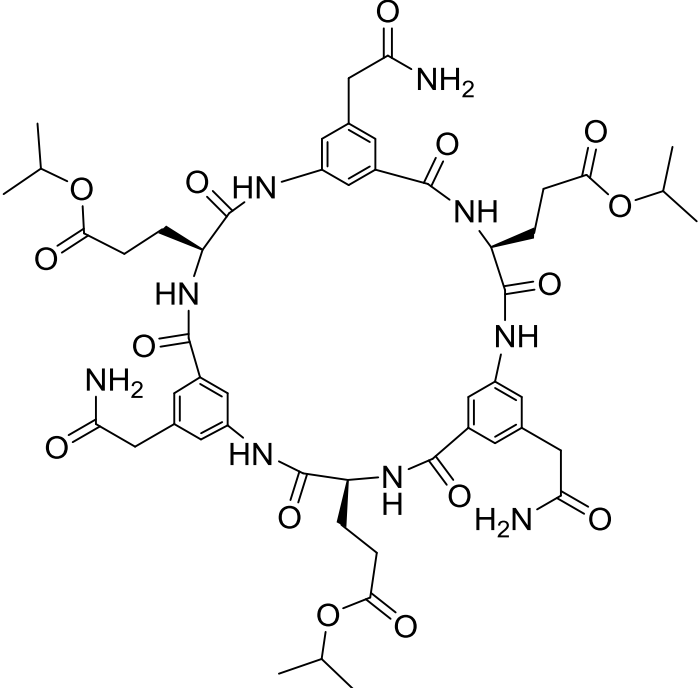
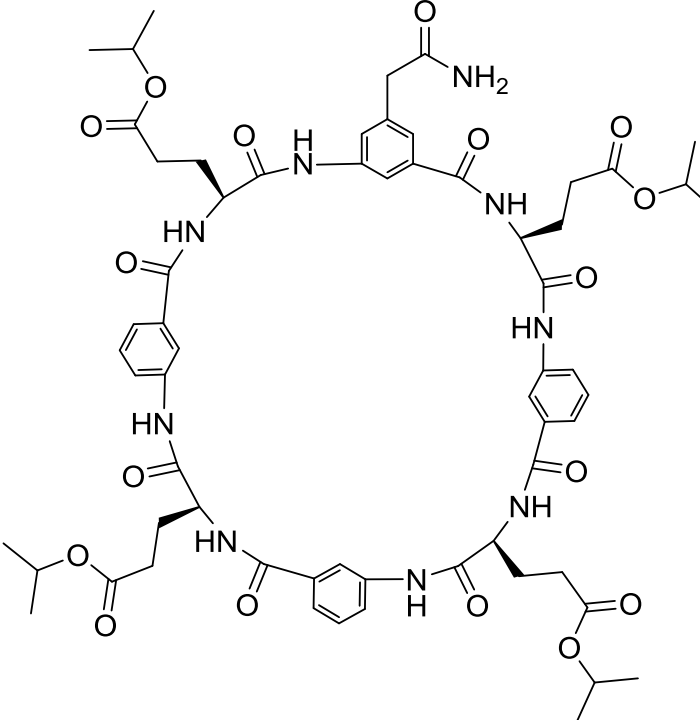
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
62	 <p>30% quaternisiert, n= 419, m=111</p>	B44Q30	ALI-081
63	 <p>80% quaternisiert, n= 419, m=111</p>	B44QEB	ALI-082
4		(S)-Phanol	ALI-083
5		(rac)-4,12-DTfPaCy	ALI-084
24		4,5 Dazasbf	ALI-085 ALI-087

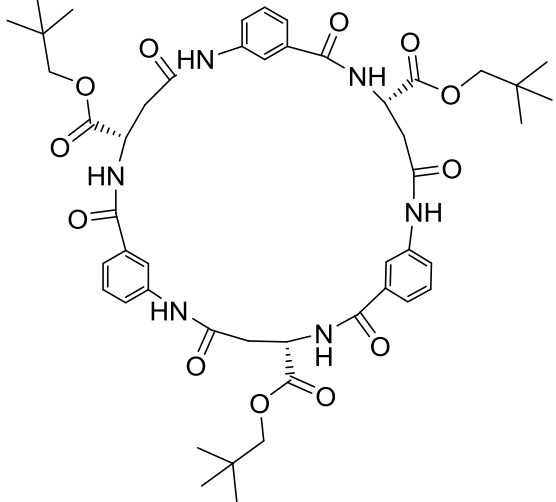
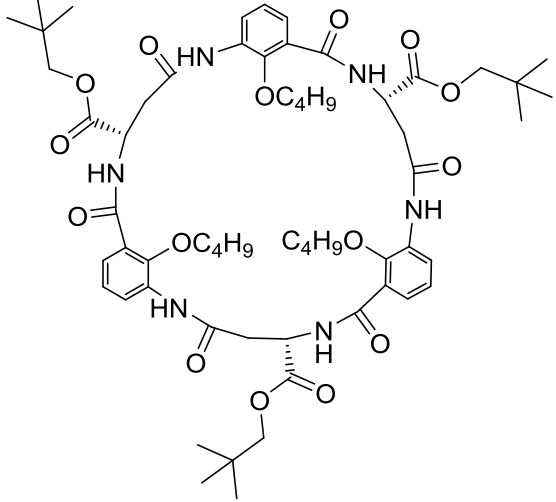
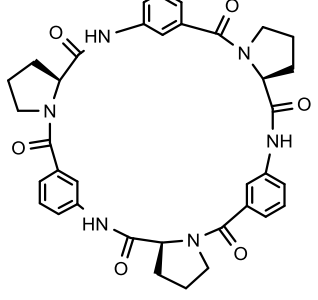
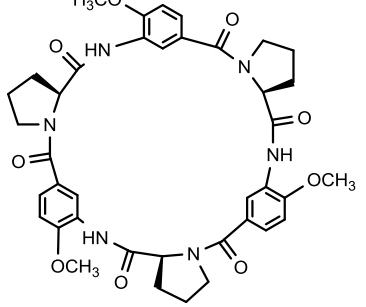
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
25		2',7'-DBr-4,5-Dazasbf	ALI-086
27		2,8-DBr-TB	ALI-088
28		1,7-DCI-TB	ALI-089 ALI-101
29		1,7-NO <sub>2</sub> -TB	ALI-090
30		3,9-DBr-TB	ALI-091
31		3,9-NO <sub>2</sub> -TB	ALI-092
19		[2+2]Me	ALI-093 ALI-102

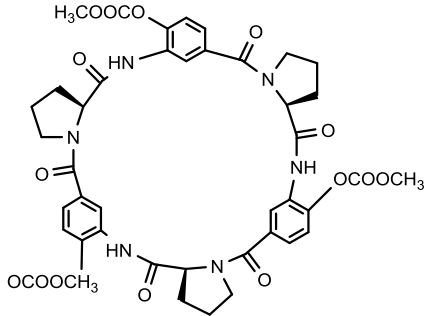
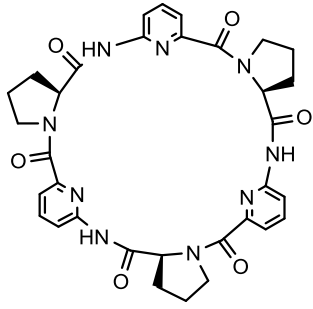
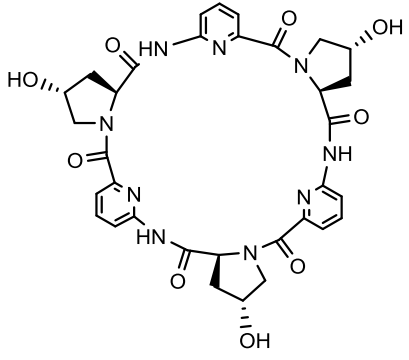
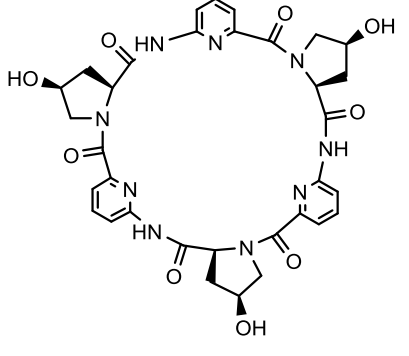
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
18		[3+3]Me	ALI-094 ALI-103
20		[2+2]nHex	ALI-095
21		[3+3]nHex	ALI-096
22		[2+2]naphtha- hexyl	ALI-097
23		[3+3]naphtha- hexyl	ALI-098 ALI-104

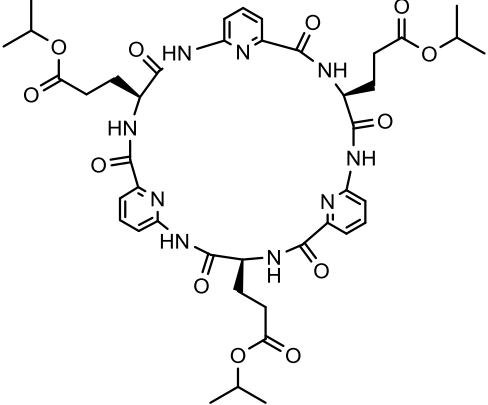
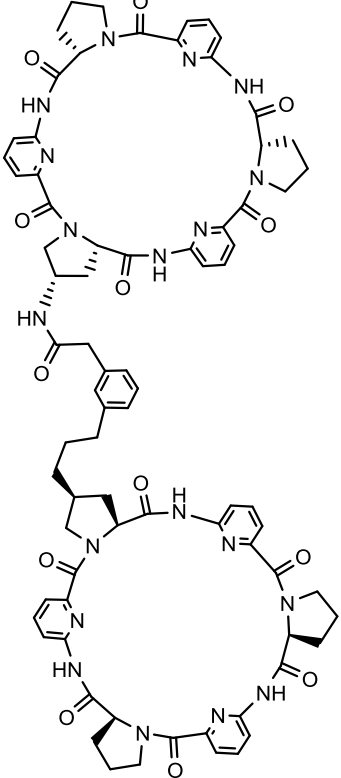
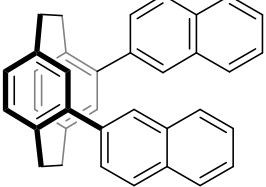
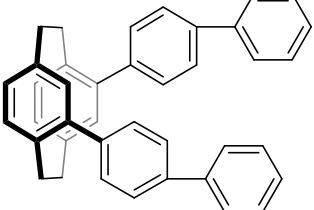
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
34		Hydroxypinzette	ALI-099
35		Acetopinzette	ALI-100
38		<i>cyclo</i> [Ala-ABA] <sub>3</sub>	ALI-110
39		<i>cyclo</i> [Glu(Oi-Pr)-ABA] <sub>3</sub>	ALI-111

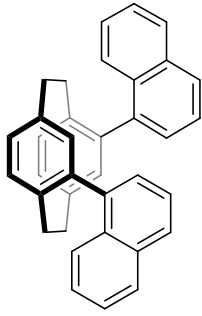
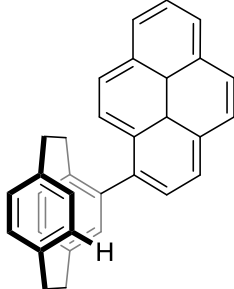
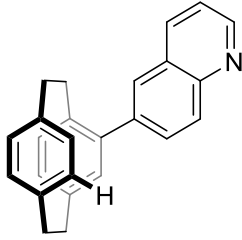
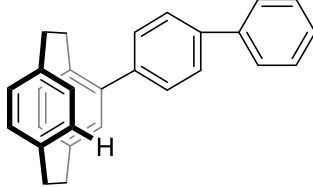
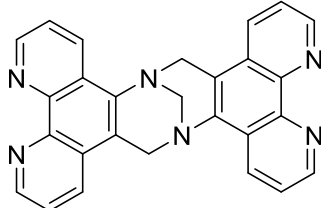
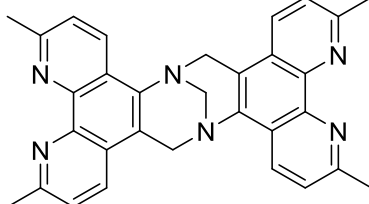
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
40		<i>cyclo</i> [Glu(On-Hex)-ABA] <sub>3</sub>	ALI-112
41		<i>cyclo</i> [Glu(OiPr)-ABA(2OMe)] <sub>3</sub>	ALI-113
42		<i>cyclo</i> [Glu(OiPr)-ABA(4CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> )] <sub>3</sub>	ALI-114

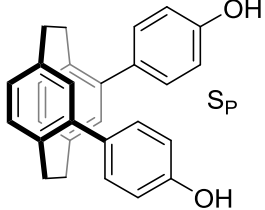
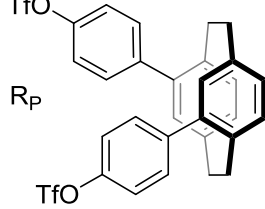
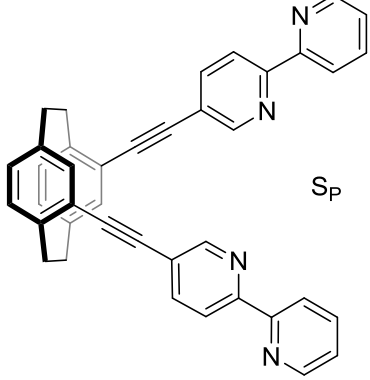
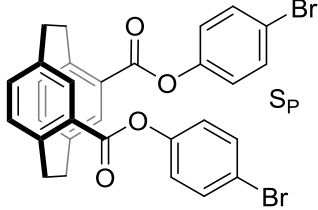
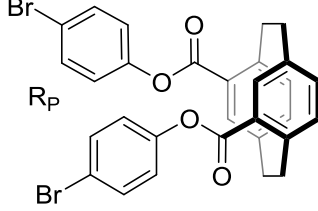
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
43		<i>cyclo</i> [Glu(OiPr)-ABA(5CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> )] <sub>3</sub>	ALI-115
44		<i>cyclo</i> [Ala-ABA] <sub>4</sub>	ALI-116

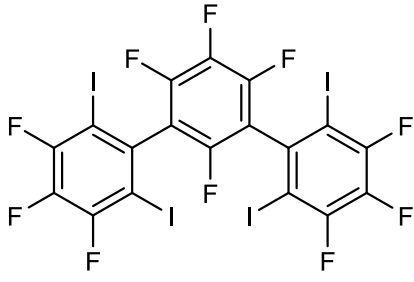
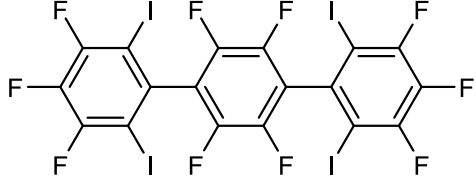
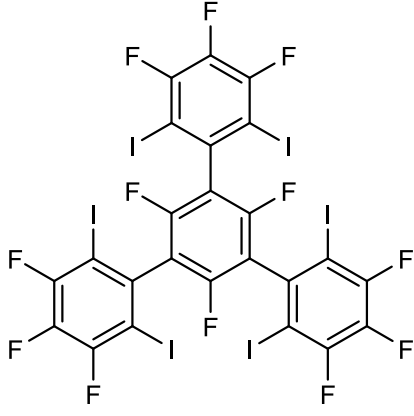
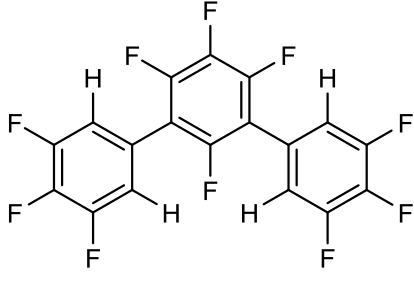
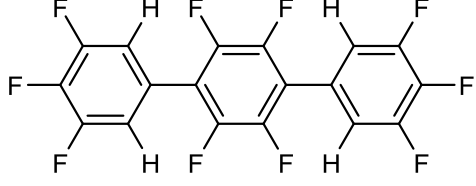
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
45		<i>cyclo</i> [Asp(ABA) OnP] <sub>3</sub>	ALI-117
46		<i>cyclo</i> [Asp(ABA- (2OBu))OnP] <sub>3</sub>	ALI-118
47		<i>cyclo</i> [Pro-ABA] <sub>3</sub>	ALI-119
48		<i>cyclo</i> [Pro- ABA(4OMe)] <sub>3</sub>	ALI-121

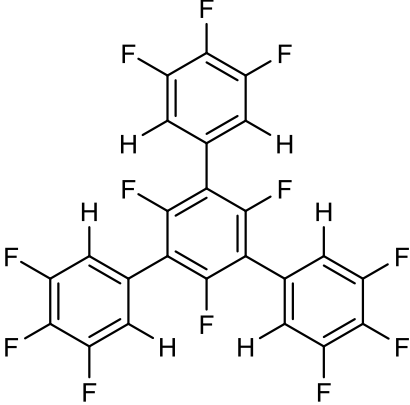
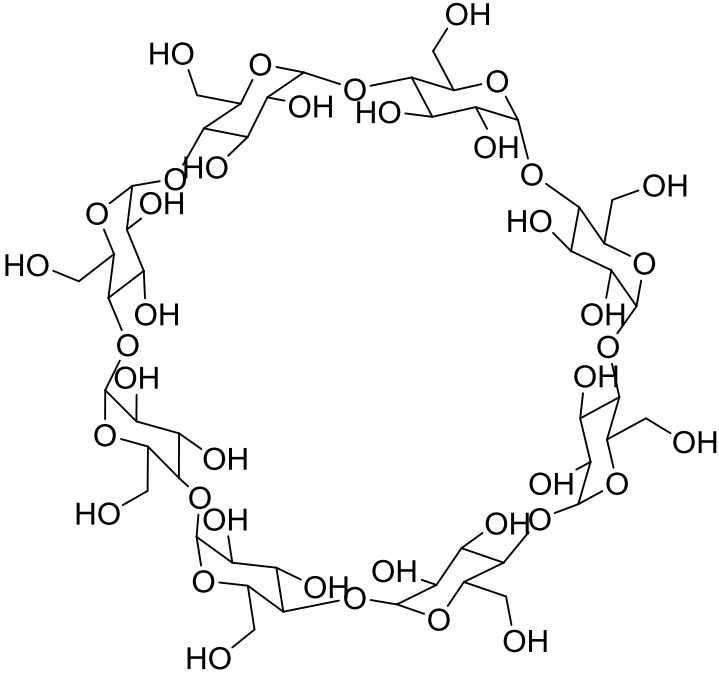
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
49		<i>cyclo</i> [Pro-ABA(4COOCH <sub>3</sub> )] <sub>3</sub>	ALI-122
50		<i>cyclo</i> [Pro-APA] <sub>3</sub>	ALI-123
51		<i>cyclo</i> [(4 <i>R</i> )Hyp-APA] <sub>3</sub>	ALI-124
52		<i>cyclo</i> [(4 <i>S</i> )Hyp-APA] <sub>3</sub>	ALI-125

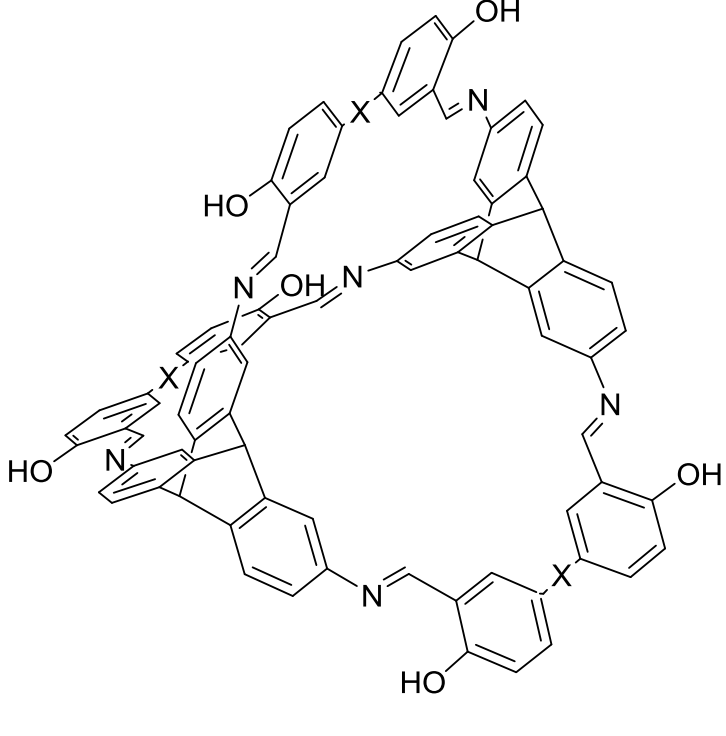
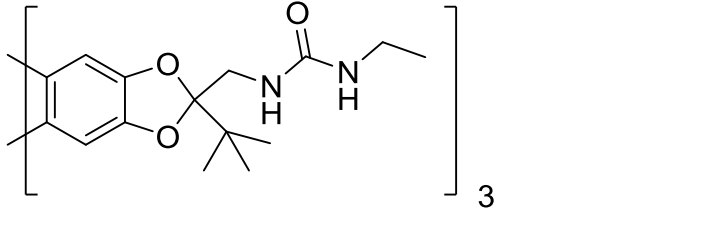
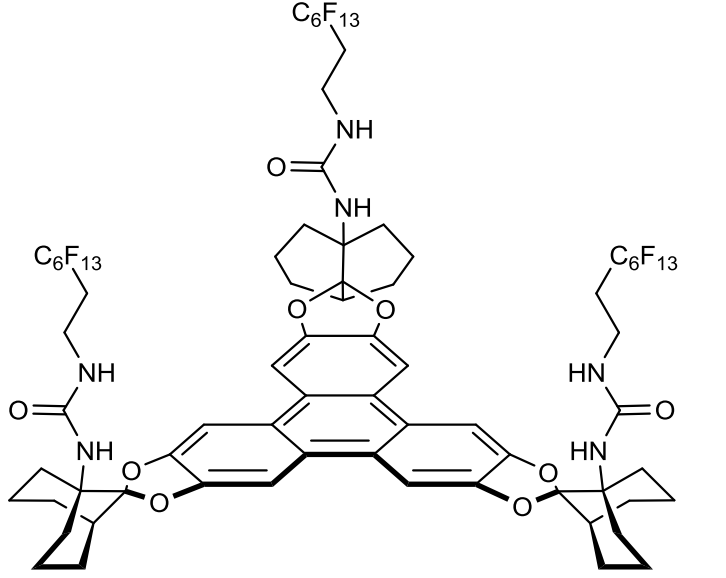
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
53		cyclo[Glu(OiPr)-APA] <sub>3</sub>	ALI-126
54		{cyclo[(4S)Apro-APA-(Pro-APA) <sub>2</sub> ]} <sub>2</sub> (1,3-PDE)	ALI-127
6		(rac)-4,12-Di(2-naphthyl)[2.2]paracyclophan	ALI-190
7		(rac)-4,12-Di(4-biphenyl)[2.2]paracyclophan	ALI-191

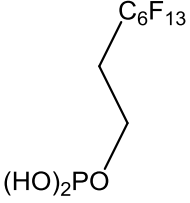
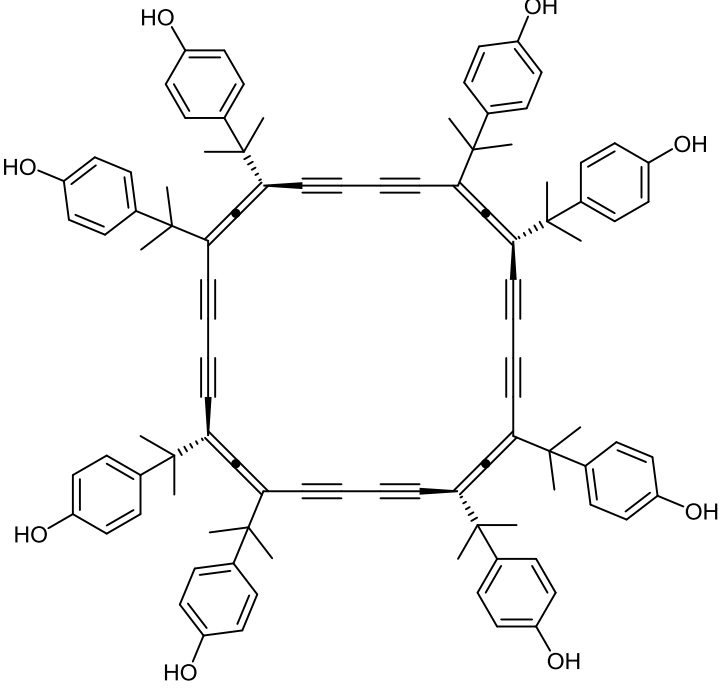
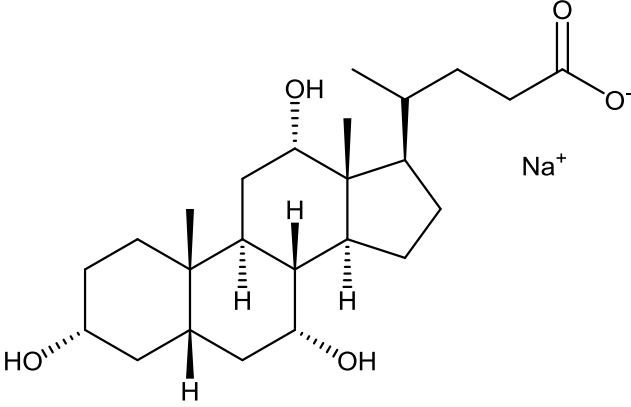
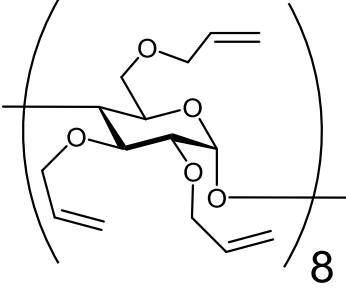
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
8		(rac)-4,12-Di(1-naphthyl)[2.2]paracyclophan	ALI-192
9		(rac)-4-(1-pyrenyl)[2.2]paracyclophan	ALI-193
10		(rac)-4-(6-chinoly)[2.2]paracyclophan	ALI-194
11		(rac)-4-(4-biphenyl)[2.2]paracyclophan	ALI-195
32		6H,12H,5,11-Methanodi[[1,10]phenanthro]no[b,f][1,5]-diazocin	ALI-196
33		6H,12H,5,11-Methanodi[[2,9]-dimethyl-[1,10]phenanthro]lino[b,f][1,5]-diazocin	ALI-197

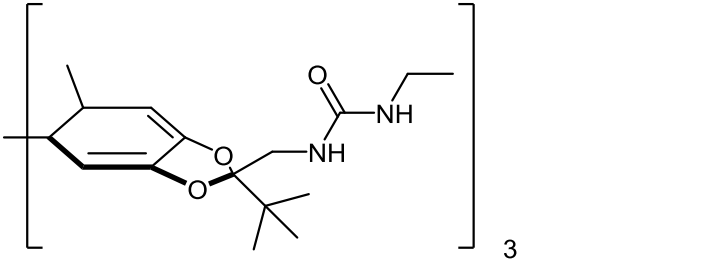
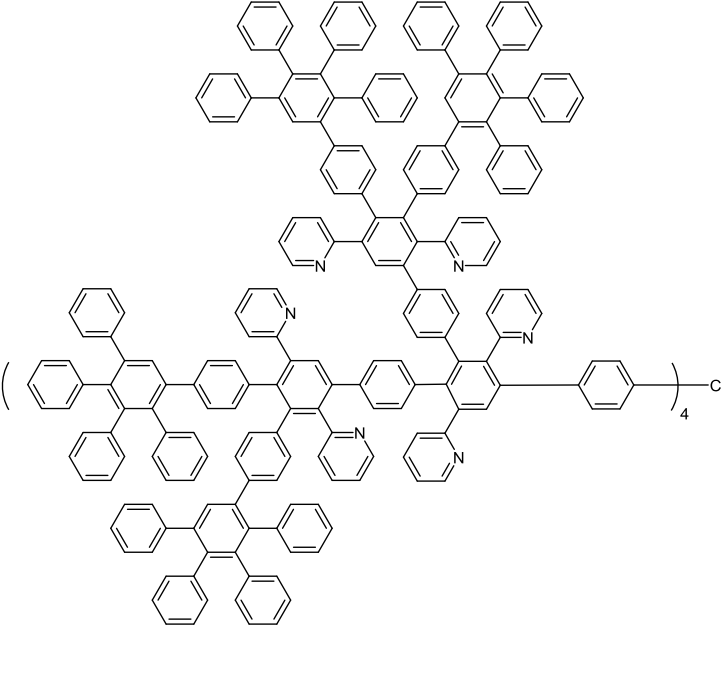

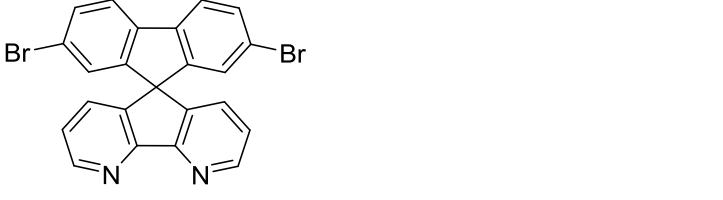
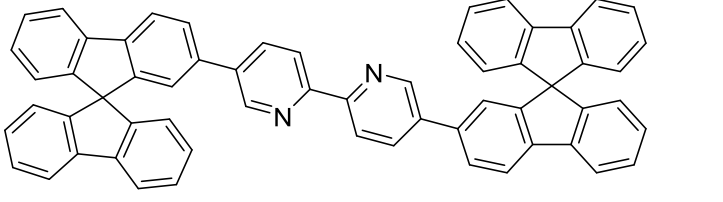
#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
12	 <p>Chemical structure showing a [2.2]paracyclophane core with two 4-hydroxyphenyl groups attached at the 4 and 12 positions. The stereochemistry is labeled as <math>S_P</math>.</p>	(S <sub>p</sub> )4,12-Di-(4-hydroxyphenyl)[2.2]paracyclophan	ALI-200
13	 <p>Chemical structure showing a [2.2]paracyclophane core with two 4-triflatephenyl groups attached at the 4 and 12 positions. The stereochemistry is labeled as <math>R_P</math>.</p>	(R <sub>p</sub> )4,12-Di-(4-triflatophenyl)[2.2]paracyclophan	ALI-201
14	 <p>Chemical structure showing a [2.2]paracyclophane core with two 5-ethynyl-2,2'-bipyridyl groups attached at the 4 and 12 positions. The stereochemistry is labeled as <math>S_P</math>.</p>	(S <sub>p</sub> )4,12-Di-(5-ethynyl-2,2'-bipyridyl)[2.2]paracyclophan	ALI-202
15	 <p>Chemical structure showing a [2.2]paracyclophane core with two 4-bromophenyl groups attached at the 4 and 12 positions via ester linkages. The stereochemistry is labeled as <math>S_P</math>.</p>	(S <sub>p</sub> )4,12-Di-(4-bromophenyl)[2.2]paracyclophan-carbonsäureester	ALI-203
16	 <p>Chemical structure showing a [2.2]paracyclophane core with two 4-bromophenyl groups attached at the 4 and 12 positions via ester linkages. The stereochemistry is labeled as <math>R_P</math>.</p>	(R <sub>p</sub> )4,12-Di-(4-bromophenyl)[2.2]paracyclophan-carbonsäureester	ALI-204

#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
65	 <p>Chemical structure of 1,3-bis(2,4,6-trifluorophenyl)benzene, showing three benzene rings with fluorine substituents at the 2, 4, and 6 positions, connected at the 1 and 3 positions.</p>	1,3-I4	ALI-303
64	 <p>Chemical structure of 1,4-bis(2,4,6-trifluorophenyl)benzene, showing three benzene rings with fluorine substituents at the 2, 4, and 6 positions, connected at the 1 and 4 positions.</p>	1,4-I4	ALI-304
66	 <p>Chemical structure of 1,3,5-tris(2,4,6-trifluorophenyl)benzene, showing three benzene rings with fluorine substituents at the 2, 4, and 6 positions, connected at the 1, 3, and 5 positions.</p>	1,3,5-I6	ALI-305
68	 <p>Chemical structure of 1,3-bis(2,4,6-trifluorophenyl)benzene with hydrogen atoms (H) at the 2 and 4 positions of the outer rings, and a fluorine atom (F) at the 6 position of the central ring.</p>	1,3-H4	ALI-314
67	 <p>Chemical structure of 1,4-bis(2,4,6-trifluorophenyl)benzene with hydrogen atoms (H) at the 2 and 4 positions of the outer rings, and fluorine atoms (F) at the 6 positions of the outer rings.</p>	1,4-H4	ALI-316

#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
69	 <p>The image shows the chemical structure of 1,3,5-hexafluorobenzene, which consists of a central benzene ring with fluorine atoms (F) at the 1, 3, and 5 positions. The other three positions (2, 4, and 6) are occupied by hydrogen atoms (H).</p>	1,3,5-H6	ALI-318
70	 <p>The image shows the chemical structure of gamma-cyclodextrin, a cyclic oligosaccharide composed of seven D-glucopyranose units linked by alpha-1,6-glycosidic bonds. Each glucose unit is shown in its chair conformation with various hydroxyl groups (OH) attached to the rings.</p>	γ-CD	ALI-271

#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
71		ext.[3+2]cage	ALI-239
72		BOM-144	ALI-238
2		ALI-43	ALI-46 bis ALI-64

#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
1		FP-8	ALI-129 bis ALI-134
73		FD-2	ALI-233/242
74		Na-Cholat	ALI-161 bis ALI-165/ALI-189
75		p-allyl-y-CD	ALI-141 bis ALI 146

#	Formel	Arbeitstitel	entspr. Quarz
76		BOM-144	ALI-238/ALI-247
77		MPI-7	ALI-236/ALI-248
24		Dazasbf	ALI-085
25		DiBromdazasbf	ALI-265
26		Per-verbr. Sbf	ALI-256/ALI-267

## 8.2 Register der Quarze

<u>Kürzel</u>	<u>1. Coating</u>	<u>2.Coating</u>	<u><math>\Delta</math> kHz</u>	<u>Start-Freq</u>	<u>End-Freq</u>	<u>Methode</u>
<b>ALI-046</b>	FP-8	ALI-43	-50	195038	194988	ESI
<b>ALI-049</b>	FP-8	ALI-43	-1	194885	194884	ESI
<b>ALI-050</b>	FP-8	ALI-43	-6	194695	194689	ESI
<b>ALI-051</b>	FP-8	ALI-43	-11	194912	194901	ESI
<b>ALI-052</b>	FP-8	ALI-43	-16	195659	195643	ESI
<b>ALI-053</b>	FP-8	ALI-43	-20	194422	194402	ESI
<b>ALI-054</b>	FP-8	ALI-43			195307	DC 0.1 mM 24h
<b>ALI-055</b>	FP-8	ALI-43			194982	DC 0.5 mM 24h
<b>ALI-056</b>	FP-8	ALI-43			195283	DC 1.0 mM 24h
<b>ALI-058</b>	FP-8	ALI-43		196497	XXXXX	DC 0.1 mM 24h
<b>ALI-059</b>	FP-8	ALI-43	-81	196475	196394	DC 0.5 mM 24h
<b>ALI-060</b>	FP-8	ALI-43	-198	195132	194934	DC 1.0 mM 24h
<b>ALI-061</b>	FP-8	ALI-43	-59	196614	196555	DC 0.1 mM 24h
<b>ALI-062</b>	FP-8	ALI-43	-98	196488	196390	DC 0.5 mM 24h
<b>ALI-063</b>	FP-8	ALI-43		196620	XXXXX	DC 1.0 mM 24h
<b>ALI-064</b>	/	ALI-43				ESI
<b>ALI-065</b>	FP-8	ALI-47/CB6	-50	196555	196505	ESI
<b>ALI-066</b>	FP-8	ALI-47/CB7	-50	197099	197049	ESI
<b>ALI-069</b>	FP-8	ALI-43	-14	195435	195421	DC 0.1 mM 24h
<b>ALI-070</b>	FP-8	ALI-43	-10	194765	194755	DC 0.5 mM 24h
<b>ALI-071</b>	FP-8	ALI-43	-	195255	XXXXX	DC 1.0 mM 24h
<b>ALI-074</b>	FP-8	Benz20A	-50	196570	196520	ESI
<b>ALI-075</b>	FP-8	Benz32CA	-50	196449	196399	ESI
<b>ALI-076</b>	FP-8	PVP	-50	196585	196535	ESI
<b>ALI-077</b>	FP-8	PVPQ20	-50	196417	196367	ESI
<b>ALI-078</b>	FP-8	B32QEB	-50	195843	195793	ESI

<u>Kürzel</u>	<u>1. Coating</u>	<u>2.Coating</u>	<u>Δ kHz</u>	<u>Start-Freq</u>	<u>End-Freq</u>	<u>Methode</u>
ALI-079	FP-8	B15	-50	196512	196462	ESI
ALI-080	FP-8	B44(A)	-50	196546	196496	ESI
ALI-081	FP-8	B44Q30	-50	196851	196801	ESI
ALI-082	FP-8	B44QEB	-51	196639	196588	ESI
ALI-083	FP-8	(S)-Phanol	-51	196644	196593	ESI
ALI-084	FP-8	(rac)-4,12-DTfPaCy	-51	196209	196158	ESI
ALI-085	FP-8	4,5 Dazasbf	-50	195130	195080	ESI
ALI-086	FP-8	2',7'-DBr-4,5-Dazasbf	-50	194635	194585	ESI
ALI-087	FP-8	4,5 Dazasbf	-50	194710	194660	ESI
ALI-088	FP-8	2,8-DBr-TB	-50	195707	195657	ESI
ALI-089	FP-8	1,7-DCI-TB	-50	195500	195450	ESI
ALI-090	FP-8	1,7-NO <sub>2</sub> -TB	-50	194729	194679	ESI
ALI-091	FP-8	3,9-DBr-TB	-50	195771	195721	ESI
ALI-092	FP-8	3,9-NO <sub>2</sub> -TB	-50	195344	195294	ESI
ALI-093	FP-8	[2+2]Me	-50	195687	195637	ESI
ALI-094	FP-8	[3+3]Me	-50	195267	195217	ESI
ALI-095	FP-8	[2+2]n-Hex	-50	194808	194758	ESI
ALI-096	FP-8	[3+3]nHex	-50	195405	195355	ESI
ALI-097	FP-8	[2+2]naphtha-hexyl	-50	195085	195035	ESI
ALI-098	FP-8	[3+3]naphtha-hexyl	-50	195226	195176	ESI
ALI-099	FP-8	Hydroxypinzette	-50	195723	195673	ESI
ALI-100	FP-8	Acetoxypinzette	-50	195038	194988	ESI
ALI-101	FP-8	1,7-DCI-TB	-50	195180	195130	ESI
ALI-102	FP-8	[2+2]Me	-50	195577	195527	ESI
ALI-103	FP-8	[3+3]Me	-50	195458	195408	ESI
ALI-104	FP-8	[3+3]naphtha-hexyl	-50	195167	195117	ESI
ALI-105	FP-8	ALI-43	#WERT!	195483	XXXX	DC 1.0 mM 24h
ALI-106	FP-8	ALI-43	13	195422	195435	DC 0.5 mM 24h

Kürzel	1. Coating	2.Coating	$\Delta$ kHz	Start-Freq	End-Freq	Methode
ALI-107	FP-8	ALI-43	-345	195606	195261	DC 0.1 mM 24h
ALI-108	FP-8	ALI-43	-	195684		DC 0.5 mM 24h
ALI-109	FP-8	ALI-43	-	195105		DC 0.1 mM 24h
ALI-110	FP-8	<i>cyclo</i> [Ala-ABA] <sub>3</sub>	-50	194781	194731	ESI
ALI-111	FP-8	<i>cyclo</i> [Glu(Oi-Pr)-ABA] <sub>3</sub>	-50	195164	195114	ESI
ALI-112	FP-8	<i>cyclo</i> [Glu(On-Hex)-ABA] <sub>3</sub>	-50	194671	194621	ESI
ALI-113	FP-8	<i>cyclo</i> [Pro-ABA] <sub>3</sub>	-50	194335	194285	ESI
ALI-114	FP-8	<i>cyclo</i> [Pro-ABA(4OMe)] <sub>3</sub>	-50	194859	194809	ESI
ALI-115	FP-8	<i>cyclo</i> [Pro-ABA(4COOCH <sub>3</sub> )] <sub>3</sub>	-50	195062	195012	ESI
ALI-116	FP-8	<i>cyclo</i> [Pro-APA] <sub>3</sub>	-50	195083	195033	ESI
ALI-117	FP-8	<i>cyclo</i> [(4R)Hyp-APA] <sub>3</sub>	-50	194839	194789	ESI
ALI-118	FP-8	<i>cyclo</i> [(4S)Hyp-APA] <sub>3</sub>	-50	195020	194970	ESI
ALI-119	FP-8	<i>cyclo</i> [Glu(OiPr)-APA] <sub>3</sub>	-50	195151	195101	ESI
ALI-120	FP-8	Acetoxypinzette	-50	194862	194812	ESI
ALI-121	FP-8	<i>cyclo</i> [Glu(OiPr)-ABA(2OMe)] <sub>3</sub>	-50	194788	194738	ESI
ALI-122	FP-8	<i>cyclo</i> [Glu(OiPr)-ABA(4CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> )] <sub>3</sub>	-50	194881	194831	ESI
ALI-123	FP-8	<i>cyclo</i> [Glu(OiPr)-ABA(5CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> )] <sub>3</sub>	-50	194973	194923	ESI
ALI-124	FP-8	<i>cyclo</i> [Ala-ABA] <sub>4</sub>	-50	195188	195138	ESI
ALI-125	FP-8	<i>cyclo</i> [Asp(ABA)OnP] <sub>3</sub>	-50	194908	194858	ESI
ALI-126	FP-8	<i>cyclo</i> [Asp(ABA-(2OBu))OnP] <sub>3</sub>	-50	194858	194808	ESI
ALI-127	FP-8	{ <i>cyclo</i> [(4S)Apro-APA-(Pro-APA) <sub>2</sub> ]} <sub>2</sub> (1,3-PDE)	-50	195286	195236	ESI
ALI-128	FP-8	<i>cyclo</i> [Ala-ABA] <sub>4</sub>	-50	195558	195508	ESI
ALI-129	FP-8	-	0	195931	195931	-
ALI-130	FP-8	-	0	195665	195665	-
ALI-131	FP-8	-	0	195442	195442	-
ALI-132	FP-8	-	0	195564	195564	-
ALI-133	FP-8	-	0	195094	195094	-
ALI-134	FP-8	-	0	194835	194835	-
ALI-135	FP-8	TdG3EST	-100	195219	195119	ESI

<u>Kürzel</u>	<u>1.</u> <u>Coating</u>	<u>2.Coating</u>	<u>Δ kHz</u>	<u>Start-Freq</u>	<u>End-Freq</u>	<u>Methode</u>
ALI-136	FP-8	TdG3EST	-100	195475	195375	ESI
ALI-137	FP-8	TdG3EST	-88	195492	195404	ESI
ALI-138	FP-8	TdG3EST	-97	195203	195106	ESI
ALI-139	FP-8	TdG3EST	-100	195644	195544	ESI
ALI-140	FP-8	TdG3EST	-100	195180	195080	ESI
ALI-141	FP-8	P-All-y-CD	-100	195455	195355	ESI
ALI-142	FP-8	P-All-y-CD	-100	195444	195344	ESI
ALI-143	FP-8	P-All-y-CD	-100	195005	194905	ESI
ALI-144	FP-8	P-All-y-CD	-100	195653	195553	ESI
ALI-145	FP-8	P-All-y-CD	-100	195558	195458	ESI
ALI-146	FP-8	P-All-y-CD	-100	195584	195484	ESI
ALI-147	FP-8	TLO-146	-100	195599	195499	ESI
ALI-148	FP-8	G2SN	-100	194579	194479	ESI
ALI-149	FP-8	Na-Cholat	-100	195552	195452	ESI
ALI-150	FP-8	TLO-146	-100	195310	195210	ESI
ALI-151	FP-8	TLO-146	-100	195474	195374	ESI
ALI-152	FP-8	TLO-146	-100	195481	195381	ESI
ALI-153	FP-8	TLO-146	-100	194313	194213	ESI
ALI-154	FP-8	TLO-146	-100	195509	195409	ESI
ALI-155	FP-8	G2SN	-100	195562	195462	ESI
ALI-156	FP-8	G2SN	-95	195423	195328	ESI
ALI-157	FP-8	G2SN	-92	195603	195511	ESI
ALI-158	FP-8	G2SN	-100	195414	195314	ESI
ALI-159	FP-8	G2SN	-100	195568	195468	ESI
ALI-160	FP-8	G2SN	-100	195393	195293	ESI
ALI-161	FP-8	Na-Cholat	-100	195444	195344	ESI
ALI-162	FP-8	Na-Cholat	-100	195405	195305	ESI
ALI-163	FP-8	Na-Cholat	-100	195700	195600	ESI
ALI-164	FP-8	Na-Cholat	-100	195382	195282	ESI
ALI-165	FP-8	Na-Cholat	-100	195200	195100	ESI
ALI-166	FP-8	-	-	195706		
ALI-167	FP-8	TdG3EST	-100	195684	195404	ESI
ALI-168	FP-8	P-All-y-CD	-100	195567	195467	ESI

Kürzel	1. Coating	2.Coating	$\Delta$ kHz	Start-Freq	End-Freq	Methode
ALI-169	FP-8	TLO-146	-100	195565	195465	ESI
ALI-170	FP-8	G2SN	-100	195523	195423	ESI
ALI-171	FP-8	Na-Cholat	-100	195400	195300	ESI
ALI-172	FP-8	<i>cyclo</i> [Glu(OiPr)-ABA(5CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ]	-50	195210	195160	ESI
ALI-173	FP-8	<i>cyclo</i> [Ala-ABA] <sub>4</sub>	-50	195239	195189	ESI
ALI-174	FP-8	<i>cyclo</i> [Asp(ABA)OnP] <sub>3</sub>	-50	195072	195022	ESI
ALI-175	FP-8	<i>cyclo</i> [Asp(ABA-(2OBu))OnP] <sub>3</sub>	-50	195234	195184	ESI
ALI-176	FP-8	[2+2]naphthyl-hexyl	-50	195567	195517	ESI
ALI-177	FP-8	[2+2]nHex	-50	195761	195711	ESI
ALI-178	FP-8	[2+2]Me	-50	195030	194980	ESI
ALI-179	FP-8	Acetoxypinzette	-50	195231	195181	ESI
ALI-180	FP-8	Hydroxypinzette	-50	194733	194683	ESI
ALI-181	FP-8	CB6	-50	195131	195081	ESI
ALI-182	FP-8	CB7	-50	195808	195758	ESI
ALI-183	FP-8	Cbcrystal	-50	195292	195242	ESI
ALI-184	FP-8	-	0	195261	195261	-
ALI-185	FP-8	TdG3EST	-100	195044	194944	ESI
ALI-186	FP-8	P-All- $\gamma$ -CD	-100	195219	195119	ESI
ALI-187	FP-8	TLO-146	-100	195435	195335	ESI
ALI-188	FP-8	G2SN	-100	195181	195081	ESI
ALI-189	FP-8	Na-Cholat	-100	194757	194657	ESI
ALI-190	FP-8	( <i>rac</i> )-4,12-D2NaPaCy	-50	195069	195019	ESI
ALI-191	FP-8	( <i>rac</i> )-4,12-D4BiPhPaCy	-50	195077	195027	ESI
ALI-192	FP-8	( <i>rac</i> )-4,12-D1NaPaCy	-50	195378	195328	ESI
ALI-193	FP-8	( <i>rac</i> )-4-PyPaCy	-50			ESI
ALI-194	FP-8	( <i>rac</i> )-4-6ChiPaCy	-50			ESI
ALI-195	FP-8	( <i>rac</i> )-4-4BiPhPaCy	-50	195448	195398	ESI
ALI-196	FP-8	TBPhen	-50	195472	195422	ESI
ALI-197	FP-8	TBPhen29Me	-50	195349	195299	ESI
ALI-198	FP-8	PA- <i>i</i> -Bu	-50	195233	195183	ESI
ALI-199	FP-8	PA- <i>i</i> -Butyl-Br-Bn	-50	195916	195866	ESI
ALI-200	FP-8	( <i>S<sub>p</sub></i> )-4,12-D4HyPhPaCy	-50	195640	195590	ESI

<u>Kürzel</u>	<u>1.</u> <u>Coating</u>	<u>2.Coating</u>	<u>Δ kHz</u>	<u>Start-Freq</u>	<u>End-Freq</u>	<u>Methode</u>
<b>ALI-201</b>	FP-8	(R <sub>p</sub> )-4,12-D4OtfPhPaCy	-50	195445	195395	ESI
<b>ALI-202</b>	FP-8	(S <sub>p</sub> )-4,12-D5-EtBiPyPaCy	-50	195642	195592	ESI
<b>ALI-203</b>	FP-8	(S <sub>p</sub> )-4,12-D4BPhPaCyCE	-50	195530	195480	ESI
<b>ALI-204</b>	FP-8	(R <sub>p</sub> )-4,12-D4BPhPaCyCE	-50	195743	195693	ESI
<b>ALI-207</b>	FP-8	(rac)-4-PyPaCy	-50	194618	194568	ESI
<b>ALI-208</b>	FP-8	(rac)-4-6ChiPaCy	-50	194806	194756	ESI
<b>ALI-209</b>	FP-8	(rac)-4-4BiPhPaCy	-50	195786	195736	ESI
<b>ALI-210</b>	FP-8	(rac)-4,12-D4BiPhPaCy	-50	195612	195562	ESI
<b>ALI-211</b>	FP-8	(rac)-4,12-D2NaPaCy	-50	195579	195529	ESI
<b>ALI-212</b>	FP-8	(rac)-4,12-D1NaPaCy	-50	195642	195592	ESI
<b>ALI-213</b>	FP-8	(R <sub>p</sub> )-4,12-D4OtfPhPaCy	-50	195721	195671	ESI
<b>ALI-214</b>	FP-8	TdG3EST	-100	195861	195761	ESI
<b>ALI-215</b>	FP-8	G2SN	-100	195694	195594	ESI
<b>ALI-216</b>	FP-8	perallyl-γ-CD	-100	195708	195608	ESI
<b>ALI-217</b>	FP-8	TLO-146	-100	195461	195361	ESI
<b>ALI-218</b>	FP-8	(rac)-4,12-D4BiPhPaCy	-50	195524	195474	ESI
<b>ALI-219</b>	FP-8	TBPhen	-50	195669	195619	ESI
<b>ALI-220</b>	FP-8	(S <sub>p</sub> )-4,12-D4HyPhPaCy	-50	195140	195090	ESI
<b>ALI-221</b>	FP-8	Na-Cholat	-100	195236	195136	ESI
<b>ALI-222</b>	FP-8	(rac)-4-6ChiPaCy	-50	195480	195430	ESI
<b>ALI-223</b>	FP-8	(rac)-4-4BiPhPaCy	-50	195192	195142	ESI
<b>ALI-224</b>	FP-8	(rac)-4,12-D2NaPaCy	-50	194915	194865	ESI
<b>ALI-225</b>	FP-8	(rac)-4,12-D2NaPaCy	-50	195467	195417	ESI
<b>ALI-226</b>	FP-8	(rac)-4-PyPaCy	-50	195383	195333	ESI
<b>ALI-227</b>	FP-8	TBPhen29Me	-50	195936	195886	ESI
<b>ALI-228</b>	FP-8	(S <sub>p</sub> )-4,12-D4HyPhPaCy	-50	195269	195219	ESI
<b>ALI-229</b>	FP-8	(rac)-4-6ChiPaCy	-50	195147	195097	ESI
<b>ALI-230</b>	FP-8	(rac)-4-4BiPhPaCy	-50	195116	195066	ESI
<b>ALI-231</b>	FP-8	γ-Cyclodextrin	-50	195231	195181	ESI
<b>ALI-232</b>	FP-8	P-All-γ-CD	-50	194891	194841	ESI
<b>ALI-233</b>	FP-8	FD-2	-50	195137	195087	ESI
<b>ALI-234</b>	FP-8	FD-3	-50	194819	194769	ESI
<b>ALI-235</b>	FP-8	G2SN	-50	195095	195045	ESI

<u>Kürzel</u>	<u>1. Coating</u>	<u>2.Coating</u>	<u>Δ kHz</u>	<u>Start-Freq</u>	<u>End-Freq</u>	<u>Methode</u>
ALI-236	FP-8	MPI-7	-50	195052	195002	ESI
ALI-237	FP-8	Quarterphenylcage	-50	195497	195447	ESI
ALI-238	FP-8	BOM-144	-50	196582	196532	ESI
ALI-239	FP-8	ext.[3+2]cage	-50	195187	195137	ESI
ALI-240	FP-8	(rac)-4-6ChiPaCy	-50	195897	195847	ESI
ALI-241	FP-8	(R <sub>p</sub> )-4,12-D4BPhPaCyCE	-50	195348	195298	ESI
ALI-242	FP-8	FD-2	-100	195582	195482	ESI
ALI-243	FP-8	perallyl-y-CD	-100	195379	195279	ESI
ALI-244	FP-8	cyclo[Pro-ABA(4OMe)]3	-100	195067	194967	ESI
ALI-245	FP-8	[2+2]naphthyl-hexyl	-100	195211	195111	ESI
ALI-246	FP-8	(rac)-4-6ChiPaCy	-100	195591	195491	ESI
ALI-247	FP-8	BOM-144	-100	194605	194505	ESI
ALI-248	FP-8	MPI-7	-100	196051	195951	ESI
ALI-249	FP-8	-	0			
ALI-250	FP-8	-	0			
ALI-251	FP-8	Na-Cholat	0			ESI
ALI-252	FP-8	Na-Cholat	0			ESI
ALI-253	FP-8	perallyl-y-CD	0			ESI
ALI-254	_____	_____	0			
ALI-255	_____	_____	0			
ALI-256	FP-8	SbfBipy	0			ESI
ALI-257	FP-8	PHS-10k-[G1]-(OH)2	-50	194479	194429	ESI
ALI-258	FP-8	PHS-17k-[G1]-(OH)2	-50	194270	194220	ESI
ALI-259	FP-8	PHS-5k-[G1]-(Ph)1	-50	196013	195963	ESI
ALI-260	FP-8	PHS-5k-[G2]-(Ph)2	-50	195043	194993	ESI
ALI-261	FP-8	PHS-10k-[G2]-(Ph)1	-50	195389	195339	ESI
ALI-262	FP-8	PHS-5K-[G3]-(Ph)4	-50	195724	195674	ESI
ALI-263	FP-8	PHS-10K-[G3]-(OH)8	-50	195149	195099	ESI
ALI-264	FP-8	PHS-17K-[G3]-(OH)8	-50	195663	195613	ESI
ALI-265	FP-8	(R <sub>p</sub> )-4,12-D4BPhPaCyCE	-50	195245	195195	ESI
ALI-266	FP-8	PHS-10K-[G3]-(OH)8	-50	194735	194685	ESI
ALI-267	FP-8	SbfBipy	-50	195801	195751	ESI
ALI-268	FP-8	PHS-5k-[G1]-(Ph)1	-50	195786	195736	ESI

<u>Kürzel</u>	<u>1. Coating</u>	<u>2.Coating</u>	<u>Δ kHz</u>	<u>Start-Freq</u>	<u>End-Freq</u>	<u>Methode</u>
ALI-269	FP-8	PHS-17k-[G3]-(OH)8	-50	195258	195208	ESI
ALI-270	FP-8	TATP-Sensor	0			ESI
ALI-271	FP-8	perallyl-y-CD	-100	195506	195406	ESI
ALI-272	FP-8	perallyl-y-CD	-100	195277	195177	ESI
ALI-273	FP-8	Na-Cholat	-100	195013	194913	ESI
ALI-274	FP-8	Na-Cholat	-100	195055	194955	ESI
ALI-275	FP-8	FD-2	-100	195538	195438	ESI
ALI-276	FP-8	cyclo[Pro-ABA(4OMe)]3	-100	195111	195011	ESI
ALI-277	FP-8	BOM-144	-100	195358	195258	ESI
ALI-278	FP-8	[2+2]naphthyl-hexyl	-100	195716	195616	ESI
ALI-279	FP-8	MPI-7	-100	195355	195255	ESI
ALI-280	FP-8	(rac)-4,6-ChiPaCy	-100	195404	195304	ESI
ALI-303	FP-8	1,3-I4	-50	195613	195563	ESI
ALI-304	FP-8	1,4-I4	-50	195664	195614	ESI
ALI-305	FP-8	1,3,5-I6	-50	194984	194934	ESI
ALI-306	FP-8	1,3-I4	-50	195498	195448	ESI
ALI-307	FP-8	1,4-I4	-50	?	?	ESI
ALI-308	FP-8	1,3,5-I6	-50	195439	195389	ESI
ALI-309	FP-8	1,4-I4	-50	195231	195181	ESI
ALI-310	FP-8	1,4-I4	-50	195502	195452	ESI
ALI-311	FP-8	1,3-I4	-50	195033	194983	ESI
ALI-312	FP-8	1,4-I4	-50	195573	195523	ESI
ALI-313	FP-8	1,3,5-I6	-50	195536	195486	ESI
ALI-314	FP-8	1,4-H4	-50	195520	195470	ESI
ALI-315	FP-8	1,4-H4	-50	195366	195316	ESI
ALI-316	FP-8	1,3-H4	-50	195894	195844	ESI
ALI-317	FP-8	1,3-H4	-50	195244	195194	ESI
ALI-318	FP-8	1,3,5-H6	-50	195151	195101	ESI
ALI-319	FP-8	1,3,5-H6	-50	195003	194953	ESI
ALI-320	FP-8	1,4-I4	-50	195613	195563	ESI
ALI-321	FP-8	1,4-I4	-50	195447	195397	ESI
ALI-322	FP-8	1,3,5-H6	-50	195280	195230	ESI
ALI-323	FP-8	1,3,5-I6	-50	195765	195715	ESI

<u>Kürzel</u>	<u>1.</u> <u>Coating</u>	<u>2.Coating</u>	<u>Δ kHz</u>	<u>Start-Freq</u>	<u>End-Freq</u>	<u>Methode</u>
<b>ALI-324</b>	FP-8	1,3,5-I6	-50	195573	195523	ESI
<b>ALI-325</b>	FP-8	1,4-I4	-50	195566	195516	ESI
<b>ALI-332</b>	FP-8	1,3-I4	-50	195269	195219	ESI
<b>ALI-333</b>	FP-8	1,3-I4	-50	195110	195060	ESI
<b>ALI-334</b>	FP-8	1,4-I4	-50	195689	195639	ESI
<b>ALI-335</b>	FP-8	1,4-I4	0			ESI
<b>ALI-336</b>	FP-8	1,3,5-I6	-50	196224	196174	ESI
<b>ALI-337</b>	FP-8	1,3,5-I6	-50	195430	195380	ESI
<b>ALI-338</b>	FP-8	1,3-H4	-50	195327	195277	ESI
<b>ALI-339</b>	FP-8	1,3-H4	-50	195341	195291	ESI
<b>ALI-340</b>	FP-8	1,4-H4	0			ESI
<b>ALI-341</b>	FP-8	dfa043-6c	-50	195634	195584	ESI
<b>ALI-342</b>	FP-8	dfa043-6c	-50	194864	194814	ESI
<b>ALI-343</b>	FP-8	dwy-013	-50	196425	196375	ESI
<b>ALI-344</b>	FP-8	dwy-013	-50	195528	195478	ESI
<b>ALI-345</b>	FP-8	Hornung 047	-50	195157	195107	ESI
<b>ALI-346</b>	FP-8	Hornung 047	-50	195676	195626	ESI
<b>ALI-347</b>	FP-8	Hornung 053	-50	195483	195433	ESI
<b>ALI-348</b>	FP-8	Hornung 053	-50	195318	195268	ESI
<b>ALI-349</b>	FP-8	OD 56	-50	195145	195095	ESI
<b>ALI-350</b>	FP-8	OD 56	-50	195082	195032	ESI
<b>ALI-351</b>	FP-8	OD 202	-50	195588	195538	ESI
<b>ALI-352</b>	FP-8	OD 202	-50	195455	195405	ESI

## 8.3 Vorveröffentlichungen

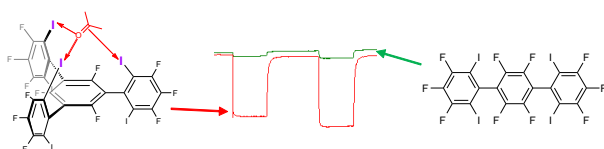
Table of contents

A. Linke, S. H. Jungbauer, S. M. Huber\*, S. R. Waldvogel\*

### Potent Affinity Material for Tracing Acetone and related Analytes based on Molecular Recognition by Halogen Bonds

**A helping third hand converts halogen bonds into a superior recognition tool.**

ToC figure




 CrossMark  
click for updates

 Cite this: *Chem. Commun.*, 2015, 51, 2040

 Received 17th November 2014,  
Accepted 11th December 2014

DOI: 10.1039/c4cc09163a

www.rsc.org/chemcomm

## Potent affinity material for tracing acetone and related analytes based on molecular recognition by halogen bonds†‡

 Alexander Linke,<sup>a</sup> Stefan H. Jungbauer,<sup>b</sup> Stefan M. Huber\*<sup>b</sup> and Siegfried R. Waldvogel\*<sup>a</sup>

**Affinity materials based on halogen bonds turned out to be a powerful tool for the molecular recognition of acetone or related carbonyl compounds in the presence of ubiquitous protic molecules. The superior selectivity and sensitivity were found by the gravimetric detection of volatile organic compounds by quartz crystal microbalances.**

Halogen bonds (XBs)<sup>1</sup> – non-covalent interactions based on electrophilic halogen substituents – have attracted increased interest within the past two decades.<sup>2</sup> Compared to the related hydrogen bonds, halogen bonds feature an even higher directionality: the R–X–LB angle (R = backbone group, X = halogen substituent, LB = Lewis base) is always close to 180° in reasonably strong interactions.<sup>1,3</sup> Based on this highly predictable bond geometry, halogen bonding has by now been established as a reliable interaction in crystal engineering.<sup>4</sup> As an example, iodinated polyfluorobenzenes like 1,4-diiodo-tetra-fluorobenzene (1,4-DITFB) or 1,3-diiodotetra-fluoro-benzene (1,3-DITFB) form co-crystals with 4,4'-bipyridine as Lewis base, which feature either a linear (1,4-DITFB)<sup>5</sup> or a herringbone-pattern (1,3-DITFB)<sup>6</sup> structural motif in the solid state structure. As halogen bond acceptors, mostly anions and nitrogen-based Lewis bases like amines were employed.<sup>1,4,7</sup> In addition to these applications of halogen bonds in solid-state supramolecular chemistry<sup>8</sup> and material chemistry,<sup>9</sup> halogen bonding is starting to find use in solution-phase processes as well.<sup>10</sup> For instance, there is a growing awareness concerning the occurrence of halogen bonds in biological systems (and drug design).<sup>2e,11</sup> Also, halogen bond donors (halogen-based Lewis acids) based on neutral (polyfluorinated) or cationic backbones have found first applications in anion recognition,<sup>12</sup> organic synthesis<sup>13</sup> and organocatalysis.<sup>14</sup> Finally, pioneering work by Legon *et al.* using

rotational spectroscopy has also established the presence of halogen bonding in the gas phase.<sup>1c,15</sup>

Oxygenated Lewis bases, *i.e.* acetone and related aldehydes, are of significant interest for medical and veterinary aspects since they indicate metabolic disorders or the progress of a disease.<sup>16</sup> The direct analysis of breath can indicate the potential presence of lung cancer by tracing such molecular markers as acetone.<sup>17</sup> For all gravimetric analysis methods, the corresponding affinity material is important for the generation of an exploitable signal for acetone in the presence of ubiquitous water and ethanol.

This work demonstrates the unique power of XBs for tracing volatile organic compounds (VOCs) in the vapor phase (Fig. 1).

Our gravimetric technology platform is based on 195 MHz high fundamental frequency quartz crystal microbalances (HFF-QCMs). The advantage of HFF-QCMs are a highly improved lower detection limit and a faster response time.<sup>18</sup> Those were modified with the XB donors 1–3<sup>14b</sup> and their non-iodinated analogues 4–6 *via* a well-known electrospray protocol.<sup>19</sup> This procedure allows the deposition of a well-defined amount of material in a subnanogram range onto the electrode of the QCM. Recently, we have shown that the properties of the deposited material is not affected by this method, *i.e.* microporosity of

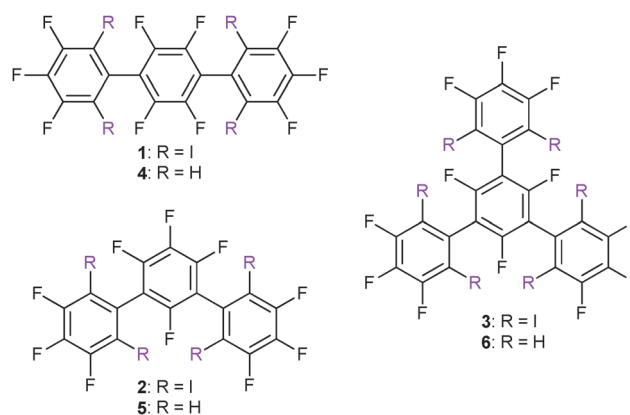


Fig. 1 Halogen bond donors 1–3 and model compounds 4–6.<sup>14b</sup>

<sup>a</sup> Institut für Organische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Duesbergweg 10-14, 55128 Mainz, Germany. E-mail: waldvogel@uni-mainz.de

<sup>b</sup> Fakultät für Chemie und Biochemie, Ruhr-Universität Bochum, Universitätsstraße 150, 44801 Bochum, Germany. E-mail: stefan.m.huber@rub.de

† Dedicated to Julius Rebek, Jr. on the occasion of his 70<sup>th</sup> birthday.

‡ Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental data, calculations, PCA details and setup. See DOI: 10.1039/c4cc09163a

organic cages has been preserved in the course of the deposition.<sup>20</sup> More details about the coating process, experimental setup and determination of the affinities are given in the ESI.†

For the detection of VOCs the affinity material on the QCM has to fulfill certain requirements. Favourably, there is some sort of cavity cooperating with the access of molecular interaction like hydrogen bonds, C–H– $\pi$ -interaction, or  $\pi$ -stacking. For the detection of  $\gamma$ -butyrolactone (GBL) for instance we have shown that the design of functional groups highly affects the detection signal of the drug.<sup>21</sup> The other major feature which distinguishes different analytes is the cavity size, or in microporous compounds, the cage size. Predominantly, it is a synergy of both characteristics of the affinity material to develop a specific affinity towards the desired analyte. Compared to most inorganic sensor materials the affinity material covered QCMs operate at room temperature and are superior in their selectivity towards other ubiquitous vapours.<sup>22</sup>

The material chosen to be deposited on the electrode determines both, the selectivity and sensitivity of the detection. Based on the interaction of affinity material and airborne analyte, the system allows a detection on a pg scale within seconds. Usually, this signal is interfered by an unspecific signal of physisorption. Our approach is to use the special nature of the halogen bond to minimize the undesired physisorption. Compared to the typically hydrophilic hydrogen bonding, halogen bonding – especially based on polyfluorinated XB donors – may be considered rather hydrophobic.<sup>23</sup> This feature may help to reduce the interaction with ubiquitous hydrophilic analytes like water and alcohols.<sup>24</sup> Orientating DFT calculations with an intrinsic solvation model indicated that water may have little influence on XB adducts.<sup>25</sup> In combination with a sandwich-coated QCM, wherein the electrode is modified with 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorooctylphosphonic acid (FP-8) and then with the affinity materials 1–3, we expect further advances in discrimination of specific analyte signals. The precoating with FP-8 may interact with the affinity material due to fluororous interactions and could be useful for a slight preorganization of the deposited material.<sup>26</sup>

The resulting affinities of our measurements are depicted below (see Fig. 2). The correlation between the number of electrophilic halogen substituents and the affinity is clearly evident.

The hatched bars in Fig. 2 display the non-iodinated terphenylene derivatives, which are not able to take part in halogen bonding. These show a consistently similar behaviour in affinity which does not indicate a directed favourable type of bonding but is rather a result of unspecific physisorption. The fully coloured bars show the XB donor derivatives. Both terphenyl derivatives 1 and 2 offer the possibility of bidentate coordination, while variant 3 features three electrophilic axes on each side of the molecule. Whereas *para*-substituted halogen bond donor 1 does not show any improvement compared to the parent compound 4, stronger affinity is observed for the *meta*-substituted halogen bond donor 2, and especially the tridentate variant 3.

This is a first indication that multidentate halogen bond may play an important role in the observed binding. It has been demonstrated before that carbonyl compound may bind in a bidentate fashion to halogen bond donors.<sup>27</sup> The absolute value for the affinity towards acetone is with 0.16 Hz ppm<sup>-1</sup>

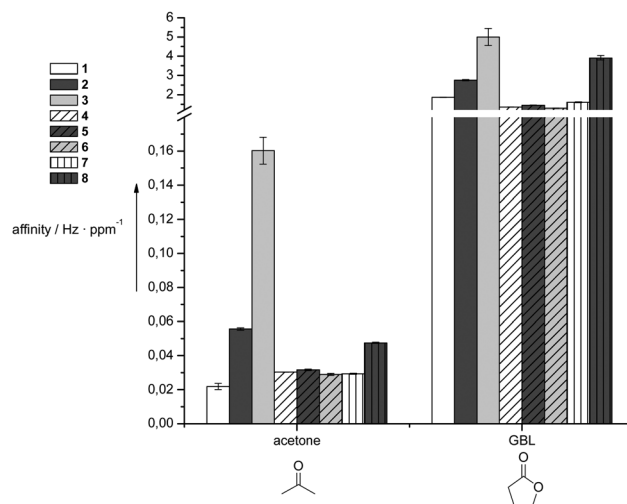


Fig. 2 Affinities of 1–6 towards halogen bond acceptors acetone and GBL. Materials 7 and 8 are reference compounds from literature studies.<sup>28</sup>

significantly higher than any other material previously tested (see ESI.†). The high affinity results from a very good adsorption of acetone vapour at low concentrations. This usually indicates a high selectivity.<sup>28a</sup> To emphasize the potential of XB donor affinity materials, the affinities are compared with other materials already known for their high affinity towards different analyte systems ( $\gamma$ -cyclodextrin (7) and a microporous cage (8)).<sup>20,23</sup> The cage 8 exhibits decent affinities towards acetone and GBL but lacks in the discrimination of water.  $\gamma$ -Cyclodextrin also shows a good affinity towards acetone but as well for water and cyclohexane (see Fig. 3). For detailed information about affinity values, structure of 7 and 8 as well as primary experimental data see ESI.†

The possibilities of interaction of the affinity material with the supposedly weak halogen bond acceptor acetone are clearly visible. These results implicate further investigations regarding other analytes of interest. The trend is being confirmed by the measurement of the affinity towards GBL. The difference in affinity is not that distinctive as with acetone. While the elucidation of this observation will require further experimental and theoretical studies, it is conceivable that the different affinity towards acetone or GBL is either due to unselective binding of the second oxygen atom of GBL or to steric effects. We note that the relative trend in binding strength (*i.e.*, the tridentate derivative 3 being superior to the bidentate analogues 2 and 1) is in line with the organocatalytic activity of halogen bond donors 1, 2, and 3 in a benchmark reaction involving the binding of chloride.<sup>14b</sup>

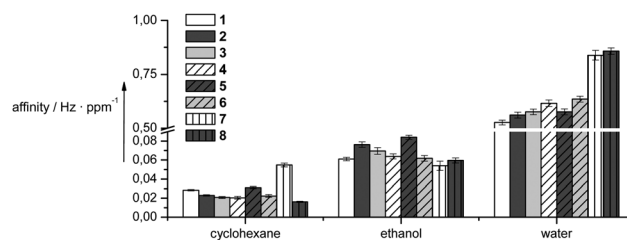


Fig. 3 Unspecific affinities of ubiquitous airborne molecules.

To see whether the hydrophobic nature of the halogen bond donors would lead to a selective interaction with certain XB acceptors, we also tested some highly hydrophilic Lewis bases like ethanol and water (as well as cyclohexane as a non-Lewis base reference substrate) (see Fig. 3).

It is evident that the signals are unspecific due to physisorption or undirected chemisorption. This supports the assumption that the higher hydrophobicity of **1–3** compared to the hydrogen-bond based affinity materials **7** and **8** also markedly influences their binding behaviour, reducing, *e.g.* the affinity towards water. Most remarkably, halogen bond donor **3** shows high affinity for acetone but no specific binding to water. Recently, a study with a host system exhibiting a similar backbone reveals the same effect. In contrast to other uptake of organic vapours, H<sub>2</sub>O was not incorporated. This was attributed to the hydrophobicity of such systems.<sup>24</sup>

In combination with the hydrophobicity of the halogen bond donors (see above), the affinity to the ubiquitous water should also be further reduced, which is favorable for a sensor application. In order to obtain exploitable signals for acetone in the presence of high water vapor pressure, a sensor array of five quartzes was composed. As affinity materials **2**, **3**, **6**, as well as two molecular hosts used in our group were chosen (for details, see ESI†). Identification of acetone was achieved by principal component analysis (PCA), which transforms a number of correlated variables into a smaller number of uncorrelated variables called principal components. Fig. 4 displays the coefficients of the three strongest principal components. Both, different concentrations of acetone in water and mixing of corresponding gas flows were investigated and provided consistent results. The PCA results clearly indicate an identification of acetone (see Fig. 4).

All samples which contain acetone down to a concentration in between 0.2 and 0.5 vol% in aqueous solution can be discriminated in an unequivocal manner. The sharp transition is most likely due to a rapid depletion of acetone at low concentrations in the analyte preparation so that the signal is almost equivalent to a sample lacking acetone. Using an array without the halogen bond donors **2** and **3**, as well as **6**, which works as a non-specific reference material in the setup, a separation of the data in PCA is not achievable.<sup>26,29</sup>

In order to get a first impression on the mode of binding of tridentate halogen-bond donor **3** to acetone,<sup>30</sup> DFT calculations were performed with the M06-2X density functional,<sup>31</sup> the triple-zeta def2-TZVPP basis set,<sup>32</sup> and dispersion corrections by Grimme.<sup>33</sup>

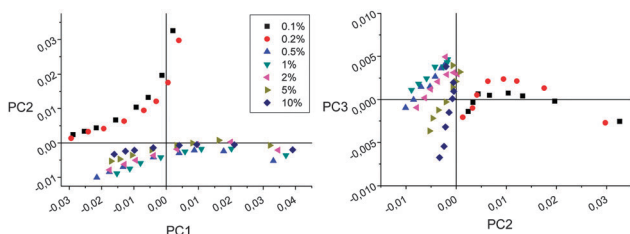


Fig. 4 PCA of an acetone sensor array based on affinity materials **2**, **3** and **6**. The mentioned concentrations are vol% acetone in aqueous solution (from up to down: ■: 0.1 vol%, ●: 0.2 vol%, ▲: 0.5 vol%, ▼: 1 vol%, ◀: 2 vol%, ▶: 5 vol%, ◆: 10 vol%).

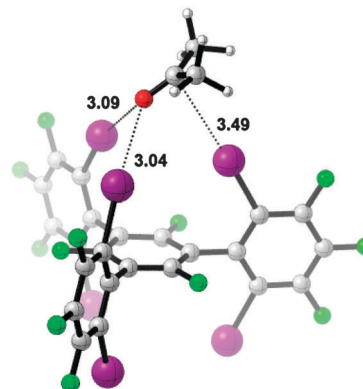


Fig. 5 Binding of acetone to halogen-bond donor **3** according to DFT calculations (M06-2X-D3 TZVPP with pseudopotential for iodine).

The minimum structure, shown in Fig. 5, features two halogen bonds between iodine substituents of **3** and the carbonyl oxygen of acetone with I–O distances of 3.09 Å and 3.04 Å, far below the sum of the van-der-Waals radii (3.50 Å; C–I–O angles: 163° and 165°).<sup>34</sup> The acetone molecule is tilted towards the third iodine substituent of **3** in a way that seems to indicate a weak halogen bond between the carbonyl  $\pi$ -system and the halogen substituent.<sup>35</sup> The presence of halogen bonding in this case is supported by the I–C distance of 3.49 Å, which is somewhat shorter than the sum of the van-der-Waals radii (3.68 Å), and the almost linear C–I–C angle of 172°.<sup>36,37</sup>

In conclusion, we have shown that halogen bonds represent a superb tool for designing not only supramolecular structures but also affinity materials for sensor applications. The observed preference for carbonyl based air borne analytes can be attributed to the interaction of the iodine substituents and are therefore product of the XB.<sup>35</sup> Moreover, a novel type of a tridentate molecular recognition pattern for carbonyl moieties could be identified by computational means which provides a fully consistent picture with the experimental findings. The mode of action by the halogen bonds is essential for discrimination of different analytes which are usually challenging for common affinity materials. To our best knowledge, this is the first example of halogen bond directed interaction in affinity materials for continuous gasphase detection of VOCs. These findings might be also of interest for other gravimetric sensing techniques.<sup>38</sup> A combination of XB with other principles for creating selectivity, *e.g.* cage compounds should provide access to a complete generation of affinity materials in near future.

This work is supported by the Cluster of Excellence RESOLV (EXC 1069) funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft.

## Notes and references

- Reviews: (a) P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati and G. Terraneo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 6114; (b) M. Fourmigué, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.*, 2009, **13**, 36; (c) A. C. Legon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, **12**, 7736; (d) Y. Lu, Y. Wang and W. Zhu, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2010, **12**, 4543.
- Selected publications: (a) N. L. Kilah, M. D. Wise, C. J. Serpell, A. L. Thompson, N. G. White, K. E. Christensen and P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 11893; (b) M. G. Sarwar, B. Dragisic, L. J. Salsberg, C. Gouliaras and M. S. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 1646; (c) M. G. Sarwar, B. Dragisic, S. Sagoo and M. S. Taylor, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 1674; (d) A. V. Jentzsch, D. Emery,

- J. Mareda, P. Metrangolo, G. Resnati and S. Matile, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 11675; (e) L. A. Hardegger, B. Kuhn, B. Spinnler, L. Anselm, R. Ecabert, M. Stihle, B. Gsell, R. Thoma, J. Diez, J. Benz, J.-M. Plancher, G. Hartmann, D. W. Banner, W. Haap and F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 314; (f) A.-C. C. Carlsson, J. Gräfenstein, A. Budnjo, J. L. Laurila, J. Bergquist, A. Karim, R. Kleinmaier, U. Brath and M. Erdélyi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 5706; (g) K. Raatikainen and K. Rissanen, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 1235; (h) L. Meazza, J. A. Foster, K. Fucke, P. Metrangolo, G. Resnati and J. W. Steed, *Nat. Chem.*, 2013, **5**, 42.
- 3 S. M. Huber, J. D. Scanlon, E. Jimenez-Izal, J. M. Ugalde and I. Infante, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**, 10350 and cited literature.
- 4 Selected reviews: (a) K. Rissanen, *CrystEngComm*, 2008, **10**, 1107; (b) L. Brammer, G. M. Espallargas and S. Libri, *CrystEngComm*, 2008, **10**, 1712; (c) R. Bertani, P. Sgarbossa, A. Venzo, F. Lelj, M. Amati, G. Resnati, T. Pilati, P. Metrangolo and G. Terraneo, *Coord. Chem. Rev.*, 2010, **254**, 677; (d) G. Cavallo, P. Metrangolo, T. Pilati, G. Resnati, M. Sansotera and G. Terraneo, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 3772.
- 5 R. B. Walsh, C. W. Padgett, P. Metrangolo, G. Resnati, T. W. Hanks and W. T. Pennington, *Cryst. Growth Des.*, 2001, **1**, 165.
- 6 P. Metrangolo, F. Meyer, T. Pilati, G. Resnati and G. Terraneo, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, 2007, **63**, o4243.
- 7 See, e.g.: (a) A. Caballero, N. G. White and P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 1845; (b) A. Caballero, F. Zapata, N. G. White, P. J. Costa, V. Félix and P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 1876.
- 8 A. Priimagi, G. Cavallo, P. Metrangolo and G. Resnati, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 2686.
- 9 (a) T. Imakubo, H. Sawa and R. Kato, *Synth. Met.*, 1995, **73**, 117; (b) H. M. Yamamoto, J.-I. Yamaura and R. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 5905; (c) M. Fourmigué and P. Batail, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 5379; (d) T. Imakubo, T. Shirahata, K. Hervé and L. Ouahab, *J. Mater. Chem.*, 2006, **16**, 162; (e) A. Priimagi, M. Saccone, G. Cavallo, A. Shishido, T. Pilati, P. Metrangolo and G. Resnati, *Adv. Mater.*, 2012, **24**, OP345.
- 10 (a) T. M. Beale, M. G. Chudzinski, M. G. Sarwar and M. S. Taylor, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 1667; (b) M. Erdélyi, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3547.
- 11 (a) P. Auffinger, F. A. Hays, E. Westhof and P. S. Ho, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 16789; (b) A. R. Voth, F. A. Hays and P. S. Ho, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2007, **104**, 6188; (c) A. Vargas Jentzsch, A. Hennig, J. Mareda and S. Matile, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 2791; (d) R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger and F. M. Boeckler, *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 1363.
- 12 (a) A. Mele, P. Metrangolo, H. Neukirch, T. Pilati and G. Resnati, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 14972; (b) M. G. Sarwar, B. Dragisic, S. Sago and M. S. Taylor, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 1674; (c) A. Caballero, N. G. White and P. D. Beer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 1845.
- 13 (a) S. M. Walter, F. Kniep, E. Herdtweck and S. M. Huber, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 7187; (b) S. Dordonne, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon and J. Legros, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 5855; (c) F. Kniep, S. M. Walter, E. Herdtweck and S. M. Huber, *Chem. - Eur. J.*, 2012, **18**, 1306; (d) F. Kniep, L. Rout, S. M. Walter, H. K. V. Bensch, S. H. Jungbauer, E. Herdtweck and S. M. Huber, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 9299.
- 14 (a) A. Bruckmann, M. Pena and C. Bolm, *Synlett*, 2008, 900; (b) F. Kniep, S. H. Jungbauer, Q. Zhang, S. M. Walter, S. Schindler, I. Schnapperelle, E. Herdtweck and S. M. Huber, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 7028; (c) S. H. Jungbauer, S. Schindler, F. Kniep, S. M. Walter, L. Rout and S. M. Huber, *Synlett*, 2013, 2624.
- 15 See, e.g.: (a) A. C. Legon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 2686; (b) A. C. Legon, *Chem. - Eur. J.*, 1998, **4**, 1890; (c) E. R. Waclawik and A. C. Legon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 1999, **1**, 4695; (d) A. C. Legon, D. G. Lister and J. C. Thorn, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1994, **90**, 3205; see also ; (e) E. A. L. Gillis, M. Demireva, M. G. Sarwar, M. G. Chudzinski, M. S. Taylor, E. R. Williams and T. D. Fridgen, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**, 7638.
- 16 (a) J. R. Carey, K. S. Suslick, K. I. Hulkower, J. A. Imlay, K. R. C. Imlay, C. K. Ingison, J. B. Ponder, A. Sen and A. E. Wittrig, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 7571; (b) A. P. Turner and N. Magan, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2004, **2**, 161; (c) A. J. Scott-Thomas, M. Syhre, P. K. Pattmore, M. Epton, R. Laing, J. Pearson and S. T. Chambers, *BMC Pulm. Med.*, 2010, **10**, 56; (d) S. T. Chambers, A. Scott-Thomas and M. Epton, *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2012, **18**, 228; (e) M. Barker, M. Hengst, J. Schmid, H. J. Buers, B. Mittermaier, D. Klemp and R. Koppmann, *Eur. Respir. J.*, 2006, **27**, 929.
- 17 (a) V. A. Skrupskii, *Klin. Lab. Diagn.*, 1995, 35; (b) P. Dobbelaar, T. Mottram, C. Nyabadza, P. Hobbs, R. J. Elliott-Martin and Y. H. Schukken, *Vet. Q.*, 1996, **18**, 151; (c) J. Dummer, M. Storer, M. Swanney, M. McEwan, A. Scott-Thomas, S. Bhandari, S. Chambers, R. Dweik and M. Epton, *TrAC, Trends Anal. Chem.*, 2011, **30**, 960; (d) S. Dragonieri, et al. see Supporting information, *Lung Cancer*, 2012, **75**, 326; (e) A. Cheepsattayakorn and R. Cheepsattayakorn, *BioMed Res. Int.*, 2013, **1**; (f) H. Biller, O. Holz, H. Windt, W. Koch, M. Müller, R. A. Jörres, N. Krug and J. M. Holthfeld, *Respir. Med.*, 2011, **105**, 1352.
- 18 (a) D. Lubczyk, C. Siering, J. Lörge, Z. B. Shifrina, K. Müllen and S. R. Waldvogel, *Sens. Actuators, B*, 2010, **143**, 561; (b) A. Wessels, B. Klöckner, C. Siering and S. Waldvogel, *Sensors*, 2013, **13**, 12012.
- 19 (a) J. B. Fenn, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 3871; (b) M. Rapp, F. Bender, J. Bargon, K.-H. Lubert, A. Voigt and L. Wächter, *Dt. Pat.*, 10344135 A1, 2003.
- 20 M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz and S. R. Waldvogel, *Adv. Mater.*, 2012, **24**, 6049.
- 21 M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz and S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 8398.
- 22 (a) W. Q. Li, S. Y. Ma, J. Luo, Y. Z. Mao, L. Cheng, D. J. Gengzang, X. L. Xu and S. H. Yan, *Mater. Lett.*, 2014, **132**, 338; (b) T. Xiao, X. Wang, Z. Zhao, L. Li, L. Zhang, H. Yao, J. Wang and Z. Li, *Sens. Actuators, B*, 2014, **199**, 210.
- 23 (a) A. R. Voth, P. Khuu, K. Oishi and P. S. Ho, *Nat. Chem.*, 2009, **1**, 74; (b) P. Metrangolo and G. Resnati, *Science*, 2008, **321**, 918; (c) A. V. Jentzsch, D. Emery, J. Mareda, S. K. Nayak, P. Metrangolo, G. Resnati, N. Sakai and S. Matile, *Nat. Commun.*, 2012, **3**, 905; (d) A. Vargas Jentzsch and S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 5302.
- 24 T.-H. Chen, I. Popov, W. Kaveevivitchai, Y.-C. Chuang, Y.-S. Chen, O. Daugulis, A. J. Jacobson and O. S. Miljanic, *Nat. Commun.*, 2014, **5**, 5131.
- 25 Y. Lu, H. Li, X. Zhu, W. Zhu and H. Liu, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 4467.
- 26 M. Brutschy, D. Lubczyk, K. Müllen and S. R. Waldvogel, *Anal. Chem.*, 2013, **85**, 10526.
- 27 J.-L. Syssa-Magalé, K. Boubekeur and B. Schöllhorn, *J. Mol. Struct.*, 2005, **737**, 103.
- 28 (a) C. Loholter, M. Brutschy, D. Lubczyk and S. R. Waldvogel, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 2821; (b) M. Girschikofsky, M. Rosenberger, S. Belle, M. Brutschy, S. R. Waldvogel and R. Hellmann, *Anal. Chim. Acta*, 2013, **791**, 51.
- 29 For detailed information about PCA see ESI† and ref. 11 in SI.
- 30 For a systematic computational study on the complexation of carbonyl compounds by halogen-bond donors, see: R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, S. Zahn and F. M. Boeckler, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 2012, **26**, 935.
- 31 Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, 2008, **120**, 215.
- 32 (a) F. Weigend and R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, **7**, 3297; (b) K. A. Peterson, D. Figgien, E. Goll, H. Stoll and M. Dolg, *J. Chem. Phys.*, 2003, **119**, 11113.
- 33 S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich and H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**, 154104.
- 34 A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, 1964, **68**, 441.
- 35 Example of an XB involving the  $\pi$  system of a carbonyl group in the solid state, see H. S. El-Sheshtawy, B. S. Bassil, K. I. Assaf, U. Kortz and W. M. Nau, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 19935. See literature cited therein for related halogen bonds in protein-ligand complexes.
- 36 Computations on the complex of XB donor **3** with water indicate that a bidentate coordination of H<sub>2</sub>O by the halogen-based Lewis acid is feasible. The molecular origin of the difference in binding between acetone and H<sub>2</sub>O will require further theoretical studies.
- 37 For the activation of a carbonyl compound by (cationic) halogen-bond donors, see: S. H. Jungbauer, S. M. Walter, S. Schindler, L. Rout, F. Kniep and S. M. Huber, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 6281.
- 38 (a) F. L. Dickert, P. Forth, W.-E. Bulst, G. Fischerauer and U. Knauer, *Sens. Actuators, B*, 1998, **46**, 120; (b) J. W. Grate, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2627; (c) K. M. Goeders, J. S. Colton and L. A. Bottomley, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 522; (d) A. Janshoff, H.-J. Galla and C. Steinem, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 4004.

## Supporting Information

### **Potent Affinity Material for Tracing Acetone and related Analytes based on Molecular Recognition by Halogen Bonds**

*Alexander Linke, Stefan H. Jungbauer, Stefan M. Huber\* and Siegfried R. Waldvogel\**

## **General remarks**

All analytes were used in highest available quality (analytical grade) and without further purification. All reagents were used as purchased in highest available grades. Solvents were desiccated if necessary by standard methods.

Nitrogen which was used in the screening experiments was used in a purity of 99.998%.

$\gamma$ -Cyclodextrin (**7**) was purchased from Wacker Chemie AG, Burghausen, Germany (>98%).

Reagents for the pretreatment: 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorooctyl-1-phosphonic acid (98%, ABCR) in ethanol.<sup>1</sup>

The experimental primary data were processed with Matlab 7.11.0 (R2010b) (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA).

For the preparation of the diagrams OriginPro 8 SR0 (OriginLab Corporation, Northampton, Massachusetts, USA) were used.

PCAs were calculated with the program DataLab V2.1 (Software Development Lohninger, Pressbaum, Austria).

HFF-QCMs with a fundamental frequency of 195 MHz were used (KVG Quartz Crystal Technology GmbH, Neckarbischofsheim, Germany. Type: XA 1600).

The QCM is excited using an aperiodic oscillator circuit and oscillates with its specific load resonance frequency. Frequency counting is performed using a FPGA (field programmable gate array) which allows asynchronous 28-bit counting with an accuracy of  $\pm 0.5$  Hz.

## **Evaluation of affinity**

### QCM setup

The resonance frequency of thickness-shear resonators, like the quartz crystal microbalances employed, is largely influenced by the oscillating mass. The sensitivity of the quartz resonator is influenced by several environmental factors and is described by the *Sauerbrey* equation (equation S1).<sup>2</sup> Wherein  $A$  is the oscillating area,  $N$  the frequency constant and  $\rho$  the density of the quartz material. A variation in the oscillating mass  $\Delta m$  directly results in a linear shift  $\Delta f_0$  of the fundamental resonance frequency  $f_0$ .

$$\Delta f_0 = -\frac{f_0^2}{N \cdot \rho \cdot A} \Delta m \quad \text{S1}$$

This correlation is an easy way to determine adsorption from various analytes towards selected affinity materials.<sup>3</sup>

The QCM is excited using an aperiodic oscillator circuit and oscillates with its specific load resonance frequency.<sup>4</sup> Frequency counting is performed using a FPGA (field programmable gate array) which allows asynchronous 28-bit counting with an accuracy of  $\pm 0.5$  Hz. For testing purposes, a larger number of electronic circuits and QCMs can be combined to operate in a single setup.

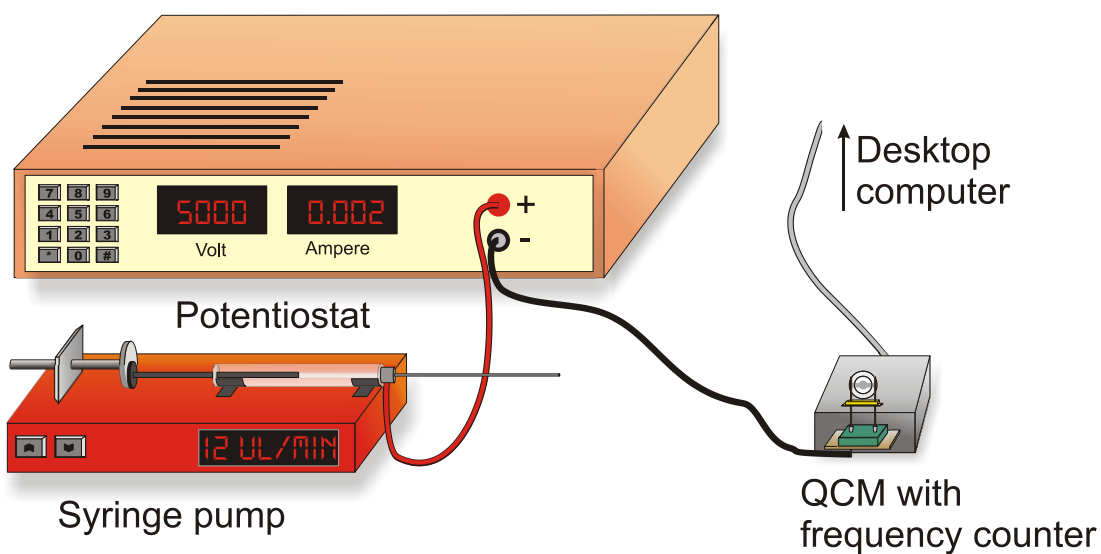
### Coating protocol

The coating of the quartz crystal microbalances is performed using an electrospray protocol.<sup>5</sup>

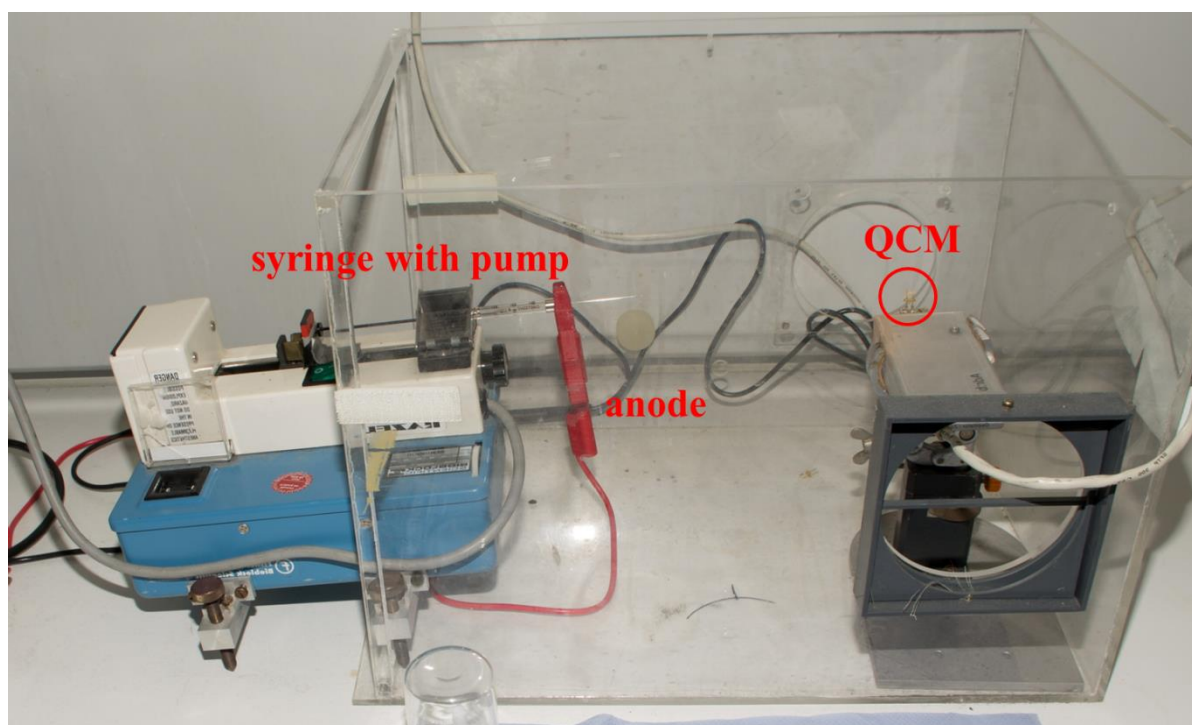
This particular method is well established and allows the continuous monitoring of mass deposition onto the quartz upon spraying process. The electrospray solutions are prepared at concentrations of approx. 0.01 mg/mL in a 9:1 mixture of tetrahydrofuran/methanol.

The experimental setup for the coating unit is schematically displayed in Figure S1.

The solution for coating is placed in a glass syringe equipped with metal cannula. The metallic needle is contacted with an applied voltage of 5 kV relative to a counter electrode which is represented by the electrode of the QCM to be coated (distance needle tip/electrode: 0.15 m). The cannula represents the anode. A constant delivery of the solution during the coating process is achieved by using a syringe pump (5  $\mu$ L/min). The coating process is monitored by measuring the frequency shift of the QCM. Since it is not possible to measure the thickness of the deposited film directly, the amount of affinity material on the quartz device is given as a frequency shift. For screening purposes, all compounds are deposited on 195 MHz QCMs until a frequency shift of 50 kHz is reached. This shift corresponds to a mass of approx. 10.4 ng of the deposited material.



**Figure S1.** Setup of the coating unit for electrospray.

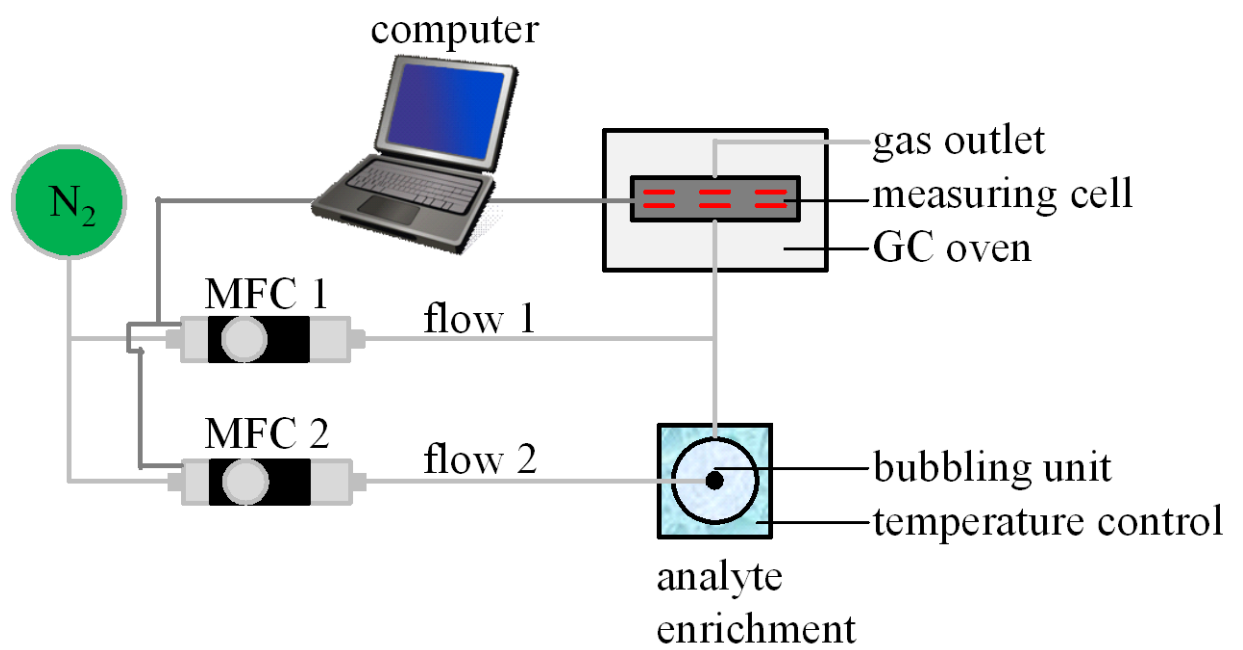


**Figure S2.** The electrospray setup in the lab.

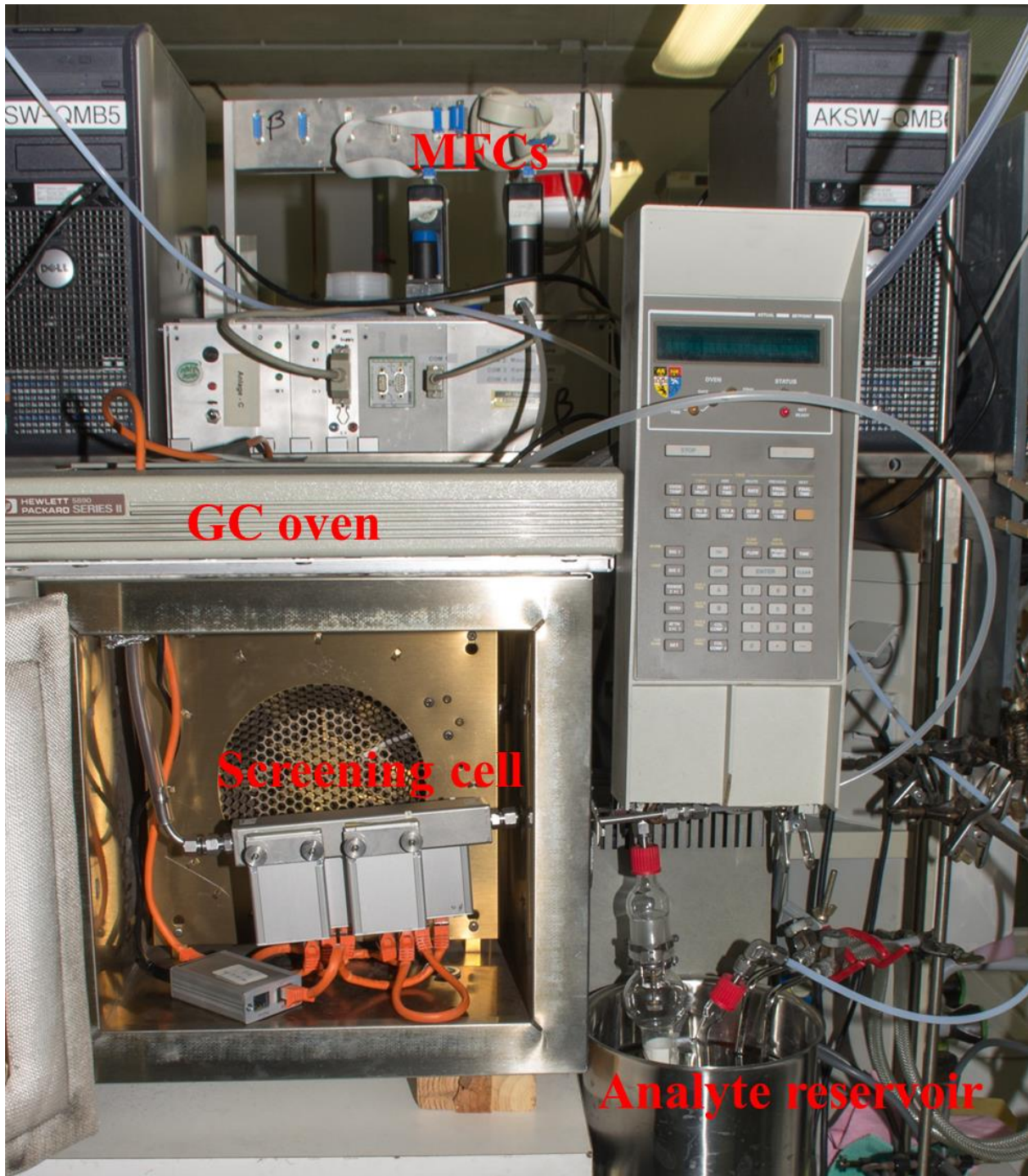
### Setup for measurement

For determination of affinities precise conditions and concentration of analytes are required. Therefore, a “closed” system connected to a gas mixing unit is used (**Figure S3**). In this gas mixing unit, the inert nitrogen flow is divided into two streams, both controlled by individual mass flow controller (MFC) from the Brooks Instrument company (Model 5050S). Stream 1 remains unchanged in temperature and composition and is used as gas source for dilution purposes. Whereas, stream 2 is bubbled through an interchangeable analyte-reservoir which is adjusted to  $293.1 \pm 0.2$  K. The analyte-saturated gas stream 2 is recombined with the pure inert gas stream 1 and flows to the measuring chamber. The overall gas flow is set to 200 mL/min. By carefully controlling the flow of the both streams by the MFCs, it is possible to produce gas mixtures with a concentration of 1 to 100% of the vapor pressure of the pure analyte at  $293.1 \pm 0.2$  K.

The central part of the screening setup is the measuring cell which is connected to the gas mixing unit and placed in a temperature adjusted environment. We employed a slightly modified GC oven (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA. Type: HP 5890). The cell is kept constantly at 308 K to exclude temperature influences and to prevent condensation effects within the cell. The cell is designed to operate up to 12 QCM in a parallel fashion.



**Figure S3.** Setup for measurement.

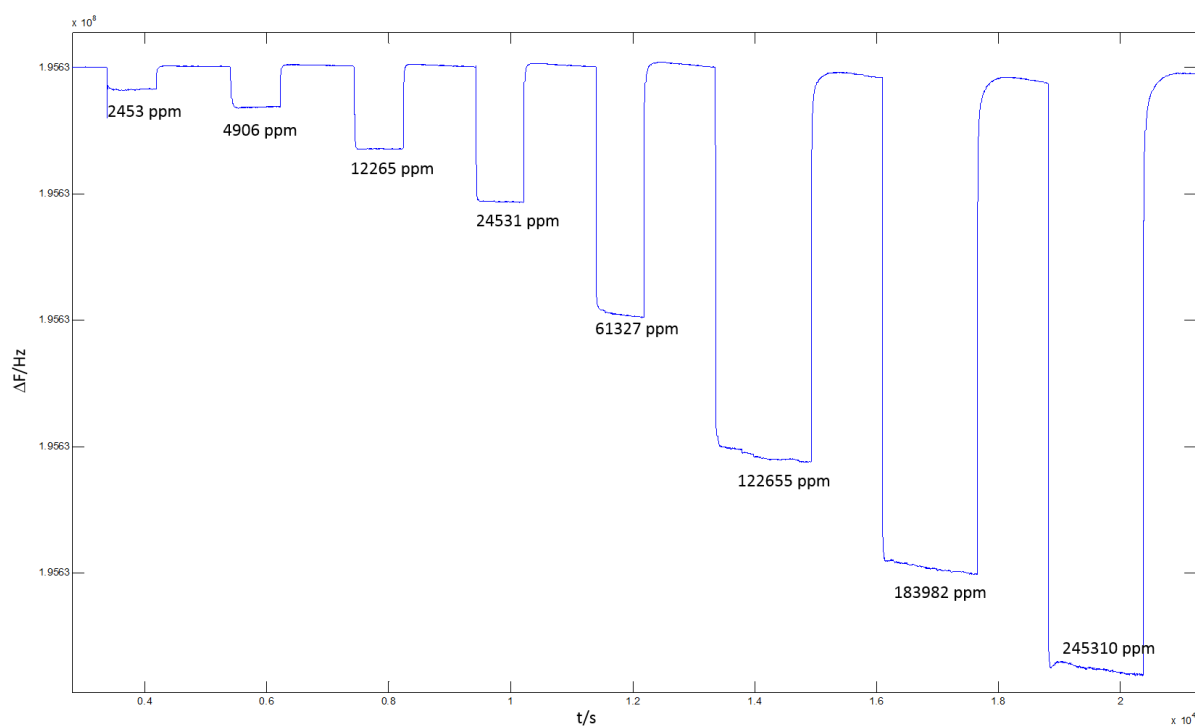


**Figure S4.** The experimental screening setup.

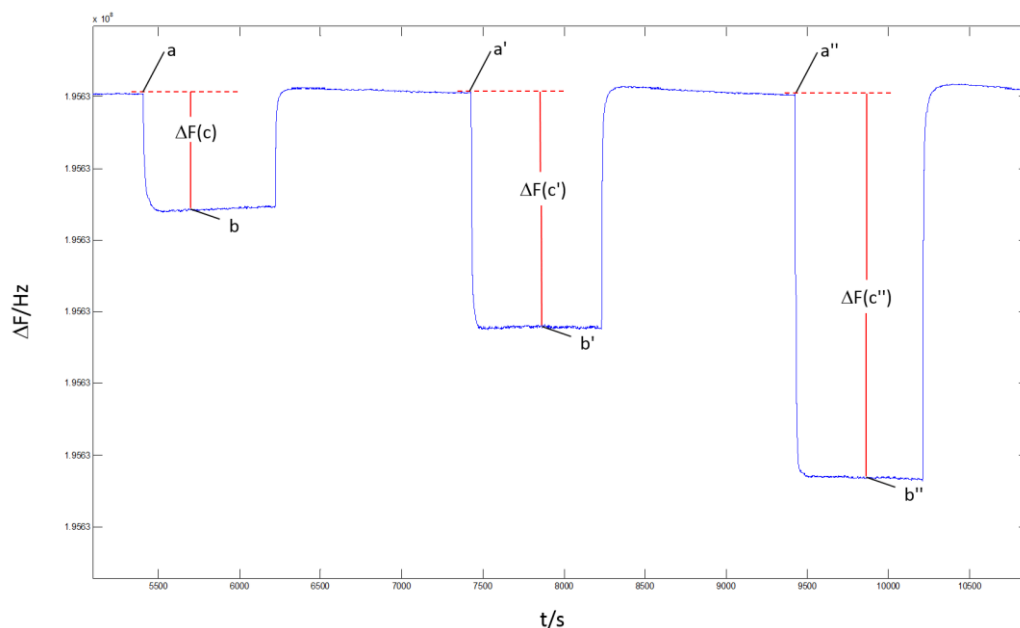
## Screening

Five different compounds were selected for screening. The two halogen bond acceptors acetone and  $\gamma$ -butyrolactone (GBL) as well as the non-halogen bond acceptors but ubiquitous substances ethanol, water and cyclohexane.

The following example will show the procedure to determine the affinity. The screened compound in this example is the halogen bond donor **3** and the analyte is acetone. This procedure is carried out for every affinity material with the individual analyte. In *Figure S65* a typical measurement of an analyte is shown. The frequency shifts correspond to the different analyte concentration. In a complete measure the steps of concentration are 1%, 2%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% and 100% of saturated analyte vapor.

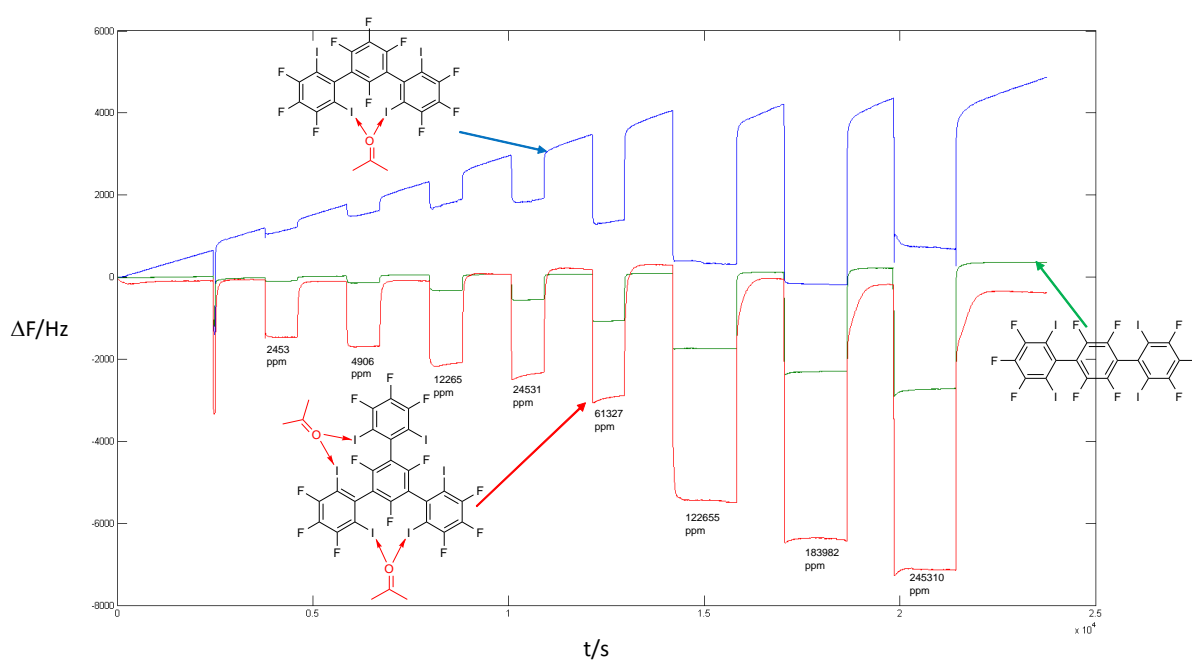


**Figure S5.** Frequency shift at different concentrations.



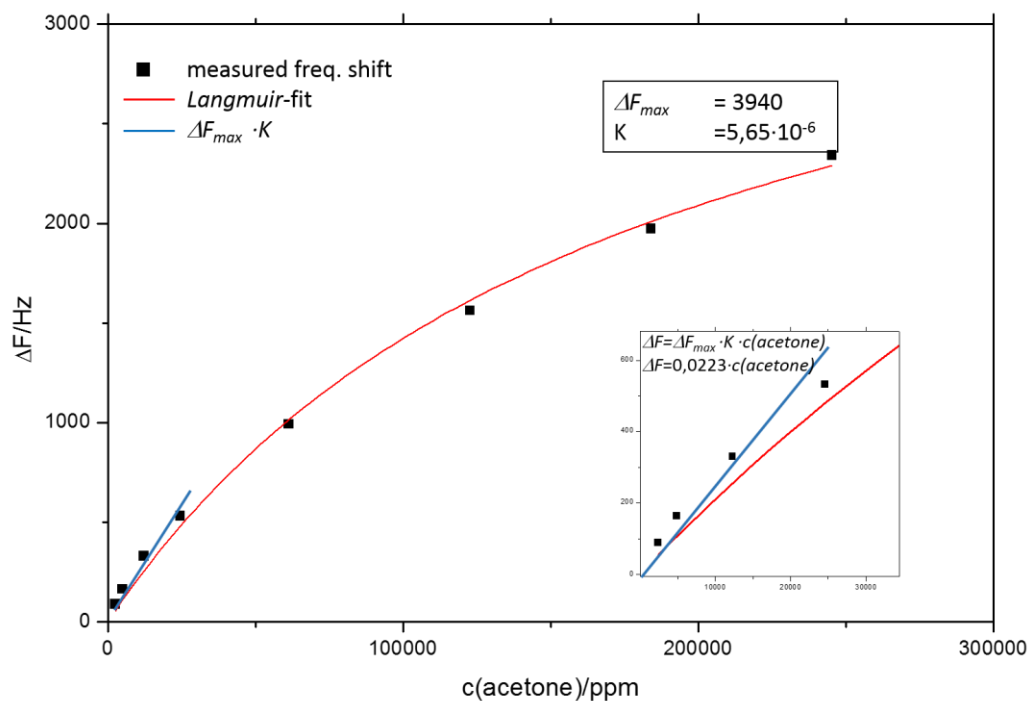
**Figure S6.** Detailed evaluation of frequency shifts.

To demonstrate the capability of halogen bond donors **1-3** the primary data is of those three compounds is depicted below. The blue graph is a good example for a decent affinity material with limited capacity even though there is a slight temperature drift. At higher concentration (last signal with 100% acetone vapour/245310 ppm) the signal is not as big as the 75% signal (183982 ppm) which is due to limited binding sites of the affinity material **2**. The differences in affinity of **1**, **2** and **3** towards acetone is clearly visible without any mathematic calculations.



**Figure S7.** Primary data of affinity of XB donors **1-3** towards acetone.

By plotting the frequency shift vs. the analyte concentration the constants of the *Langmuir* adsorption isotherm was determined (**Figure S8**). The graph is obtained by fitting to equation 2.



**Figure S8.** Determination of the affinity from the frequency shifts for different acetone concentrations (affinity material 2).

$$\Delta F = \frac{\Delta F_{\text{max}} \cdot K \cdot c_{\text{analyte}}}{1 + K \cdot c_{\text{analyte}}} \quad \text{S2}$$

The slope of the linear part of the *Langmuir* equation is the product of the *Langmuir* constants in equation S2.

Since the resulting value is a general information about the affinity of a film or porous material to a respective analyte,  $\Delta F_{\text{max}} \cdot K$  will be used as the affinity within this study.

**Table S1.** Overview of screened analytes.

analyte	vapor pressure(at 20°C) /ppm	Applied concentration range /ppm
acetone	245310 <sup>[6]</sup>	2453 - 245310
cyclohexane	103000 <sup>[7]</sup>	1030 - 103000
ethanol	59000 <sup>[7]</sup>	590 - 59000
water	23000 <sup>[7]</sup>	230 - 23000
GBL	1500 <sup>[8]</sup>	15 - 1500

### Screening results

In order to obtain comparable results, the coating of the QCM was always made with the same mass of affinity material (50 kHz which corresponds to approx. 10.4 ng). By that, a comparable film thickness is achieved. In the following tables, the affinity is presented for the analytes mentioned in the former chapter. The affinities were obtained by the procedure described before.

**Table S2.** Affinities of halogen bond donors **1-3**.

analyte	affinity / Hz·ppm <sup>-1</sup>		
	1	2	3
acetone	0.0218±0.0012	0,0557±7,31·10 <sup>-4</sup>	0,16027±0,00797
cyclohexane	0,02845±6,67182·10 <sup>-4</sup>	0,02291±6,90438·10 <sup>-4</sup>	0,02074±9,65727·10 <sup>-4</sup>
ethanol	0,06097±0,00176	0,07629±0,00297	0,06963±0,00359
water	0,52653±0,0109	0,56102±0,01387	0,57603±0,01294
GBL	1,86447±0,01437	2,76129±0,03061	4,99766±0,45151

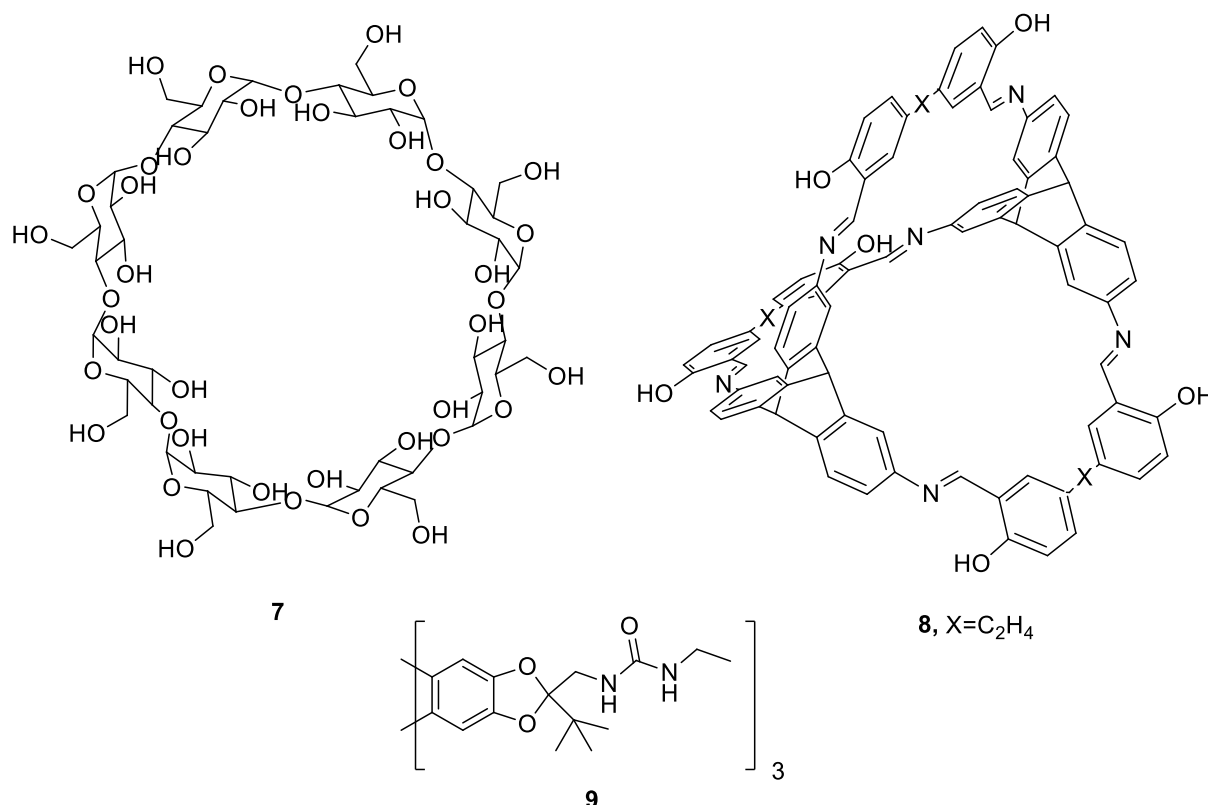
**Table S3.** Affinities of non-halogen bond donors **4-6**.

analyte	affinity / Hz·ppm <sup>-1</sup>		
	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
acetone	0.0304±8.02·10 <sup>-5</sup>	0,03501±2,26·10 <sup>-5</sup>	0,02897±6,52062·10 <sup>-4</sup>
cyclohexane	0,02039±0,00142	0,03118±0,00118	0,02238±0,0014
ethanol	0,06388±0,00256	0,08407±0,00225	0,06181±0,00301
water	0,61575±0,01494	0,57577±0,01411	0,63494±0,01377
GBL	1,35626±0,01431	1,50802±0,00663	1,30362±0,0087

**Table S4.** Affinities of  $\gamma$ -cyclodextrine **7** and cage compound **8**.

analyte	affinity / Hz·ppm <sup>-1</sup>	
	<b>7</b>	<b>8</b>
acetone	0.047±1.82·10 <sup>-3</sup>	0,048±2,83·10 <sup>-4</sup>
cyclohexane	0,0548±0,00193	3,907±0,1159
ethanol	0,054±0,0048	0,0596±0,0026
water	0,838±0,023	0,857±0,015
GBL	1,604±0,027	1,50802±0,00663

Structure of compound **7**, **8** and **9**:



**Figure S9.** Structure of affinity material **7**, **8** and **9**.

Compounds **7**, **8** and **9** (for acetone sensor array, see below) are examples of other potent affinity materials towards acetone and/or GBL.<sup>10</sup> They were chosen as a representative example of all affinity materials we have tested so far. Among those were typical literature known high potential materials as calixarenes, dendrimers, cyclophanes, cyclopeptides, polymers, triphenylenketals and other materials.

## PCA

### **PCA input and output**

The principal component analysis (PCA) is a mathematical procedure that transforms a number of correlated variables into a smaller number of uncorrelated variables called principal components (PCs).<sup>11</sup> By that, it is possible to reduce the dimensionality of

information into a smaller, more interpretable dimension without losing hardly any information.

In our work, we are interested in reducing the five dimensional data set of sensor responses into three or two dimensions. Since we intend a qualitative identification of analytes, the relative proportion of the responses of every QCM is required. To eliminate the influence of the absolute concentration, the signals ( $S$ ) of all six QCMs ( $i$ ) for every analyte at every concentration step were normalized on their sum (equation S3).

$$S_{i, norm} = \frac{S_i}{\sum_1^i S_i} \quad \text{S3}$$

By that, we obtain a pattern which is independent of the concentration. Table S5 is an example set of data like it is used for the PCA. Every row is an individual concentration (column 2) of the respective analyte in column 1. The signals used for the PCA (Figure 3, see manuscript) were determined with a standard recovery time of 600 s between every concentration step.

**Table S5:** Example of a PCA input of the acetone sensor array (analyte: 0.1vol% acetone in aqueous solution)

Concentration [ppm]	Normalized signals of genuine QCMs coated with				
	7	9	2	3	6
230	0,14293	0,26195	0,23754	0,21516	0,14242
460	0,15780	0,22936	0,24185	0,21318	0,15780
1150	0,16230	0,21458	0,24686	0,21397	0,16230
2300	0,16226	0,20911	0,25024	0,21602	0,16237
5750	0,16014	0,20223	0,25741	0,22026	0,15996
11500	0,15606	0,20030	0,26321	0,22445	0,15599
17250	0,15211	0,19906	0,26955	0,22696	0,15233
23000	0,14825	0,19895	0,27635	0,22813	0,14832

**Table S6.** Example of PCA output for the acetone sensor array (analyte: 0.1 vol% acetone in aqueous solution)

<b>Concentration [ppm]</b>	<b>PC1-74,18</b>	<b>PC2-14,56</b>	<b>PC3-7,62</b>	<b>PC4-3,57</b>	<b>PC5-0,07</b>
230	0,002086	0,032567	-0,002543	-0,00818	-0,000226
460	-0,001295	0,019639	-0,000181	0,001271	0,000152
1150	-0,005534	0,013247	0,000416	0,004126	0,000175
2300	-0,009289	0,010383	0,000739	0,00411	0,000143
5750	-0,015614	0,006633	0,000488	0,00312	0,000184
11500	-0,021666	0,004381	0,000658	0,000813	-0,000262
17250	-0,025365	0,003348	-0,00034	-0,000503	-0,000485
23000	-0,028855	0,002394	-0,001387	-0,002048	-0,001233

Table S6 represents the respective PCA output of the input shown in table S5. The values are not correlated to an individual affinity material anymore. The resulting PCs are arranged in descending order, whereas the first component accounts for as much variability in the data as possible, the second component the second most and so on. The percentage in the header line represents the amount of variance (information) of the original data that is contained in the individual PC. By combination of PC1, PC2 and PC3 it is possible to display 96.39 % of information provided by the genuine sensor array, in only three dimensions. This can be seen from the individual coefficients of the PCs that are necessary to reconstitute the original results. The last two PCs contain only a minor amount of information and can therefore be neglected.

## **Coordinates of the DFT-optimized adduct**

The adduct of halogen bond donor **3** with acetone was optimized with the Gaussian09 suite of programs (revision D.01) using the M06-2X density functional, the triple-zeta def2-TZVPP basis set (with pseudopotential for iodine), and dispersion corrections by Grimme (for references see the manuscript). The optimized structure was confirmed to be a minimum by the absence of imaginary frequencies.<sup>12</sup>

Coordinates:

C	0.31629800	1.07953600	0.84417200
C	0.40374900	1.33914400	-0.51302500
C	0.49576000	0.23759300	-1.34845500
C	0.50175800	-1.07022200	-0.89130200
C	0.41370500	-1.24608100	0.47913900
C	0.31654600	-0.19793600	1.37885200
C	0.53228200	-2.22830700	-1.81803700
C	-0.66416400	-2.73729700	-2.33282100
C	1.74270800	-2.82523700	-2.17215100
C	-0.63266300	-3.82680000	-3.18546500
C	1.75179800	-3.91484100	-3.02670300
C	0.56809200	-4.41886000	-3.53465100
C	0.34484900	2.72419000	-1.04169100

C	-0.88574800	3.28076600	-1.40426400
C	1.50796300	3.48449200	-1.17135800
C	-0.93479800	4.57720300	-1.88604400
C	1.43658000	4.77957600	-1.65606700
C	0.21910500	5.32971500	-2.01380300
F	0.20461600	2.11026400	1.67869700
F	0.39616100	-2.48831500	0.95660000
F	0.56292700	0.44620100	-2.65989000
F	-1.74599900	-4.33753100	-3.69281900
F	0.58543700	-5.46138700	-4.35061500
F	2.88359000	-4.50563400	-3.38228000
F	-2.08273600	5.13887500	-2.23820300
F	0.15966900	6.56915500	-2.47540400
F	2.52178900	5.52813000	-1.79139300
I	-2.65732400	2.19443300	-1.24633200
I	3.37764000	2.73392100	-0.65497800
I	3.56506100	-2.12481700	-1.45481000
I	-2.50161900	-1.87463000	-1.85785700
O	-4.70660400	-0.07418800	-0.78118900
C	-5.57255500	-0.33457600	0.02578600

C	-6.09432100	-1.73425100	0.19318900
H	-5.72420100	-2.12837900	1.14321900
H	-7.18306600	-1.73604900	0.24665900
H	-5.74889800	-2.36904000	-0.61795400
C	-6.15613500	0.72819400	0.91695000
H	-7.18056500	0.93057300	0.59688400
H	-6.20599400	0.37847100	1.94899700
H	-5.57045100	1.64183000	0.85237100
C	0.14710200	-0.43638200	2.83211800
C	-1.13631800	-0.51981200	3.37839000
C	1.25389300	-0.58529000	3.66861200
C	-1.30118000	-0.75002200	4.73263100
C	1.07156000	-0.81537200	5.02233800
C	-0.20103200	-0.89937200	5.55805200
I	3.19869000	-0.46662300	2.94417700
I	-2.82846400	-0.29253700	2.18885200
F	2.10092300	-0.96062800	5.84282000
F	-0.36530300	-1.11998700	6.85248100
F	-2.50598000	-0.83458500	5.27813700

## References

- 1 M. Brutschy, D. Lubczyk, K. Müllen, S. R. Waldvogel, *Anal. Chem.* 2013, **85**, 10526.
- 2 G. Sauerbrey, *Zeitschrift für Physik* 1959, **155**, 206.
- 3 V. M. Mirsky, *Artificial receptors for chemical sensors*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, **2011**.
- 4 (a) B. Neubig, W. Briese, *Das große Quarzkochbuch*, Franzis-Verlag GmbH, Feldkirchen, **1997**; (b) C. Steinem, A. Janshoff (eds.), *Piezoelectric Sensors*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2007**.
- 5 (a) C. Heil, G. R. Windscheif, S. Braschohs, J. Florke, J. Glaser, M. Lopez, J. Müller-Albrecht, U. Schramm, J. Bargon, F. Vogtle, *Sens. Actuators, B* 1999, **61**, 51; (b) J. B. Fenn; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, **42**, 3871.
- 6 *Aldrich Handbook – a Catalog of Fine Chemicals and Laboratory Equipment*, Aldrich: St. Louis, **2010**.
- 7 *Chemicals & Reagents*, Merck KGaA: Darmstadt, **2011**.
- 8 Acros Organics, MSDS  $\gamma$ -Butyrolactone,  
URL:<http://www.acros.com/Ecommerce/msds.aspx?PrdNr=10813>  
(downloaded: 08.04.2013)
- 9 A. Wessels, B. Klöckner, C. Siering, S. Waldvogel, *Sensors* 2013, **13**, 12012.
- 10 a) for compound **8** see: M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz and S. R. Waldvogel, *Adv. Mater.* 2012, **24**, 6049; b) for compound **9** see: M. Bomkamp, C. Siering, K. Landrock, H. Stephan, R. Froehlich and S. R. Waldvogel, *Chem. - Eur. J.*, 2007, **13**, 3724.

- 11 Jolliffe, I. T. *In Principal Component Analysis*, 2. Ed; Bickel, P., Diggle, P.J., Fienberg, S. E., Gather, U., Olin, I., Zeger S., Eds.; Springer Series in Statistics; Springer-Verlag: New York, Berlin, Heidelberg, **2002**.
- 12 Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

# Poly(2-vinylpyridine)-Based Polymers as an Efficient Affinity Material for the Detection of Airborne Phenol

Alexander Linke,<sup>[a]</sup> Manfred Schmidt,<sup>[b]</sup> and Siegfried R. Waldvogel<sup>\*,[a]</sup>

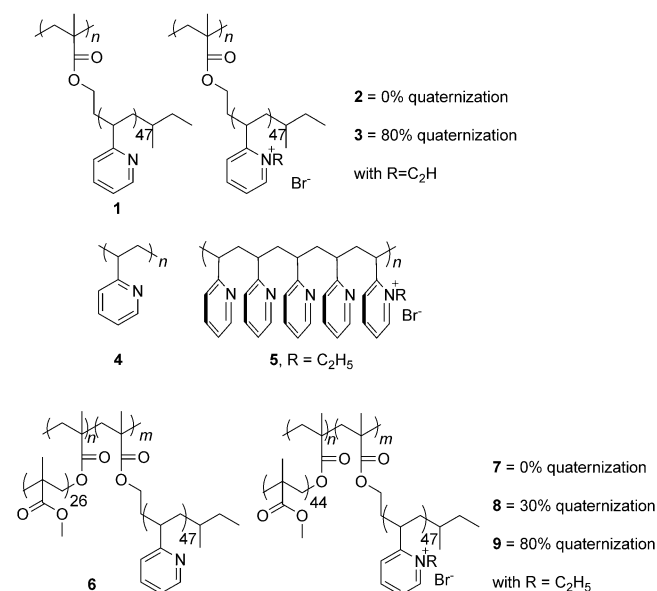
Phenol is an omnipresent compound in various situations. Its acute toxicity makes alternative tracing methods desirable. Highly potent affinity materials based on polyvinyl pyridine allow an efficient tracing of this particular airborne compound. Their performance over, for example, benzene is tremendously superior. In combination with a simple cyclodextrin derivative an array allows differentiation among such aromatic competitors. Owing to the high affinity of these polymers for phenol, quartz microbalance-based tracing is able to detect phenol below the parts per million range. This was previously not possible with other affinity materials.

Phenol is considered to be a chemical commodity that is widely used for the industrial production of plastics, paints, rubber, adhesives, paper, and soap industries.<sup>[1]</sup> Although the handling is strictly regulated in technical processes, it is inevitable that phenol will be leaked into the atmosphere, for example, by vehicle exhaust or by burning wood. Furthermore, phenol is commonly still used in disinfectants and can be found in whisky, especially strongly peated ones. The environmental and health hazard posed by phenol is severe owing to its persistence and high uptake potential.<sup>[2]</sup> It can access the human organism orally as well as through the skin, eyes, and the respiratory system. It has been shown that resorption rates of phenol vapor uptake through the skin is comparable to the resorption rate of inhaled vapor.<sup>[3]</sup> Once in the body, it can cause nausea, sweating, vomiting, diarrhea, excessive salivation, and headache. In addition, it can be metabolized to benzene and is therefore notably carcinogenic and mutagenic.<sup>[4]</sup> Constant exposure to phenol can lead to gastrointestinal irritation, and it can also have negative effects on the cardiovascular and central nervous systems and the respiratory tract.<sup>[5]</sup> Owing to those severe health hazards, the trustworthy detection of phenol vapor is of great importance. For this matter, several analytical techniques such as high-performance liquid

chromatography,<sup>[6]</sup> capillary electrophoresis,<sup>[7]</sup> spectrophotometry,<sup>[8]</sup> gas chromatography,<sup>[9]</sup> and electrochemical methods<sup>[10]</sup> have been used so far. The major drawback of most of these techniques is the indirect determination from sample solution or derivatives. In addition, such methods require a costly experimental setup that can be practically considered non-portable.

In this study different polymers based on methyl methacrylate and 2-vinylpyridine (Figure 1 and Table 1) are investigated with regard to their affinity towards phenol vapor.

The affinity studies were monitored by means of 195 MHz high fundamental frequency quartz crystal microbalances



**Figure 1.** Polymers investigated with regard to their affinity towards phenol vapor (for details about  $n$  and  $m$ , see Table 1). The synthesis of the cylindrical brush samples is reported elsewhere.<sup>[15]</sup>

[a] A. Linke, Prof. Dr. S. R. Waldvogel  
 Institut für Organische Chemie  
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
 Duesbergweg 10–14  
 55128 Mainz (Germany)  
 E-mail: waldvogel@uni-mainz.de

[b] Prof. Dr. M. Schmidt  
 Institut für Physikalische Chemie  
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
 Jakob-Welder-Weg 11  
 55128 Mainz (Germany)

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/cplu.201500108>. It contains the experimental detail.

Table 1. Chemical details about polymers 1–9.			
Compound	$n$	$m$	Quaternization [%]
1	570	–	0
2	< 50	–	0
3	430	–	80
4	8100	–	0
5	8100	–	20
6	90	285	0
7	419	111	0
8	419	111	30
9	419	111	80

(QCMs). The advantage of QCMs are the fast response time, the improved lower detection limit, and the low costs of this gravimetric platform.<sup>[11]</sup> The surface of the active part of the QCM, the electrode, can be modified by means of an established electrospray protocol,<sup>[12]</sup> which does not affect the deposited polymers.<sup>[13]</sup> In this study, the deposited amount of the polymers is 50 kHz, which corresponds to about 10.4 ng of affinity material.<sup>[14]</sup> For detailed information about the coating process and experimental setup, see the Supporting Information.

For the detection of any analyte material, the affinity material on the surface of the QCM has to fulfill certain requirements: Intramolecular interactions like hydrogen or halogen bonds,<sup>[16]</sup> CH- $\pi$  interactions, or  $\pi$  stacking are primarily responsible for good affinity.<sup>[17]</sup> In synergy with a well-defined cavity or microporosity, the capability of the affinity material towards the desired analyte can be determined. Based on the interaction of the affinity material deposited on the QCM electrode and the airborne analyte, the system allows the detection on a picogram scale within seconds. The major challenge in the detection of phenol vapor is the low vapor pressure (200 ppm at 20 °C) of the hazardous chemical.<sup>[18]</sup> Therefore, it is necessary to have materials with the capability for high phenol absorption. QCM technology has been shown to be a suitable technology for the recognition of methyl groups in xylenes by means of imprinting techniques in the liquid phase.<sup>[19]</sup>

Polymers 1–9 have different architectures. The majority of them are brushlike in structure and have a long poly(methyl methacrylate) backbone (PMMA) and short poly(2-vinylpyridine) (PVP) side chains (1–3). Compound 2 has a shorter main chain, and in sample 3 the PVP chains are partially quaternized with ethyl bromide. Polymers 4 and 5 constitute linear PVP coils, but the degree of amine quaternization differs (see Table 1). The quaternization affects the steric demand and, followed by that, a different conformational arrangement of the pyridine units. Therefore, it should have an effect on potential voids in such structures.<sup>[20]</sup> Compounds 6–9 comprise a mixture of poly(methyl methacrylate) and PVP side chains with varying degrees of quaternization and different side-chain compositions (Table 1).

To emphasize the potential of phenol vapor detection, the results of the polymers have been compared with a well-known example of an affinity material. Octakis(2,3,6-tri-*O*-allyl)-cyclodextrin ( $\gamma$ -CD) is already known for its high affinity towards different analyte systems.<sup>[21]</sup>

Figure 2 shows several important facts: The observed kinetics of  $\gamma$ -CD are slower than those of the polymeric affinity material. The faster the signal minima are reached, the faster the reversible interaction is between the affinity material and analyte. This is the reason for the slight drift in the course of the red curve. Desorption was not fully completed prior to the next phenol vapor treatment.

Owing to technical limitations of the mass flow controllers used, a concentration below 1% of saturated phenol vapor (2 ppm) was not measured. But considering the QCM response at 2 ppm, the limit of detection is far below this level (Figure 3).

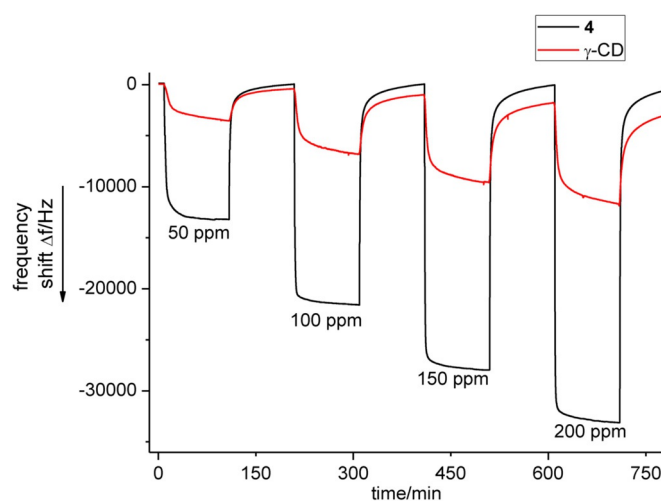


Figure 2. Response of two QCMs coated with PVP 4 (black) and  $\gamma$ -CD (red), respectively, exposed to increasing concentrations of phenol vapor.

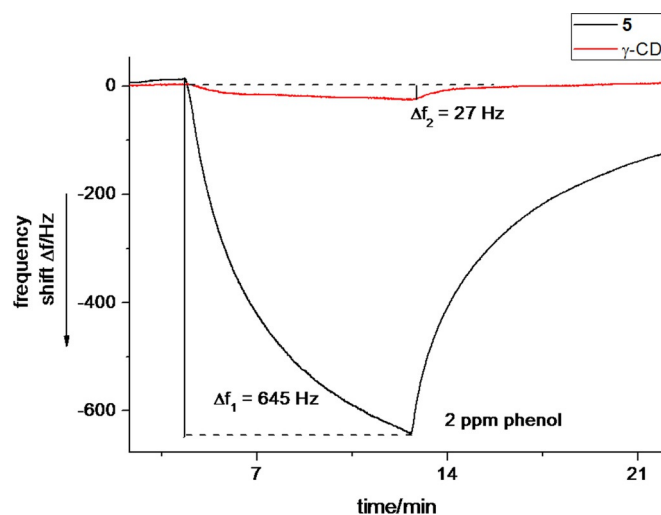
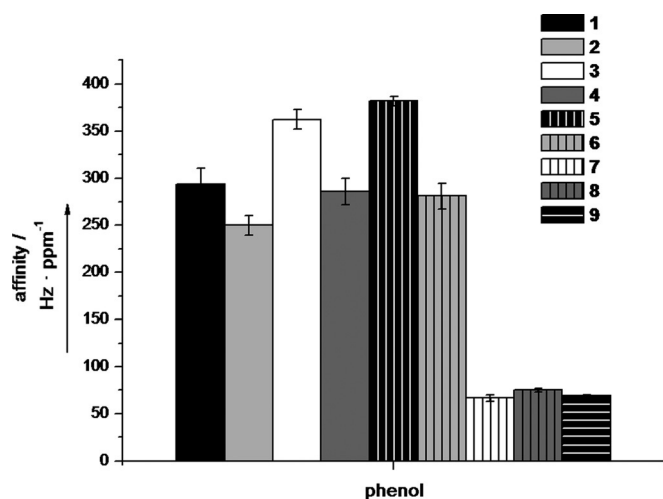


Figure 3. Frequency shift of QCMs coated with PVP derivative 5 at 1% of phenol vapor saturation (2 ppm).

As for  $\gamma$ -CD, the signal value of approximately 30 Hz is still reasonable relative to the noise level. Therefore, the detection limit of the QCM coated with 6 was estimated to be below 0.1 ppm, which will still result in a frequency shift of about 60 Hz.

To elucidate whether the high phenol affinity is evoked from the PVP or the PMMA part, various compositions with differing monomer ratios were investigated. Figure 4 shows clearly that the affinity results from a high amount of PVP in the affinity materials. Polymers 1–6 all consist of a rather high amount of PVP (Table 1). Relative to polymers 7–9 in which the PMMA amount prevails, the affinity drops tremendously (–80%) towards the PVP-dominated polymers. It is notable that the amount of PVP correlates strictly to the resulting affinity. Polymers 7–9 contain roughly 20% of the PVP relative to the pure PVP derivatives 4 and 5. The present results indicate that PMMA does not bind any of the substrates to a detectable



**Figure 4.** Absolute affinities for compounds 1–9. PVP-dominated polymers 1–6 show a very high affinity relative to polymers 7–9 wherein PMMA out-balances PVP.

degree. It should be noted that PMMA and PVP are not compatible in bulk. Thus, for samples 7–9 small PVP domains are enclosed by the major PMMA phase. However, the PMMA domains do not seem to prevent the analytes from adsorbing the PVP moieties.

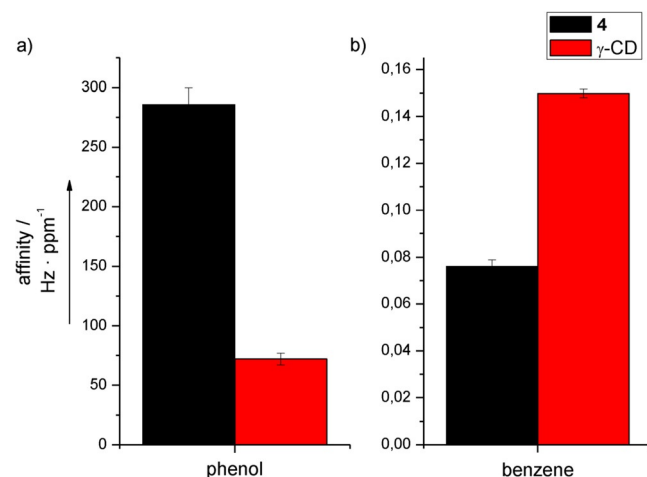
Quaternization of the nitrogen of the PVP part of the molecule results in an amphipolar cylindrical brush (3, 8, and 9). The results reveal that quaternization can improve the affinity for phenol. The quaternization affects the overall polarity, and has therefore a strong influence on the adsorption of analyte molecules. That effect can be seen in the comparison of compounds 1 and 3, as well as 4 and 5, respectively. The initial substance with a high amount of PVP (4) already shows a high affinity, which is then boosted upon quaternization by 20% (5). The resulting affinity of 5 is around 35% higher than the initial value of 4. An appropriate effect is revealed by the comparison of compounds 7, 8, and 9, although the overall affinity is, as already mentioned, much lower (Table 2). For samples with PVP side chains only (1, 2, and 3), a high level of quaternization (80%) does not seem to have a negative effect at all. The affinity of 3 is improved by about 25% relative to 1.

The positive charge of the alkylated polymer seems to stabilize the phenol molecules in just the right way. The negative  $\pi$  system is able to coordinate at the positive charge, whereas the unsubstituted nitrogen can form a hydrogen bond with the hydroxy group.

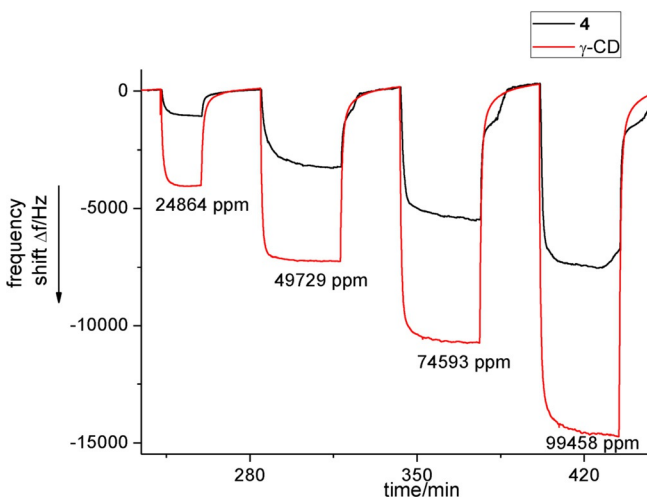
To show the usability of the polymers in a sensor setup, a representative comparison of the inverse signal behavior of the coated QCMs with phenol and benzene is shown in Figure 5.

As shown in Figure 2 the signal of a QCM coated with 4 for phenol at 100% saturation (200 ppm) is 33 063 Hz. Therefore, it is more than three times higher than the signal of a QCM coated with  $\gamma$ -CD (9913 Hz at 100% saturation). On the contrary, the response of those two QCMs is inverted for benzene (see Figure 6). At full saturation (for benzene: 99458 ppm) the

Table 2. Quaternization effect on affinity of polymers.			
Compound	Degree of quaternization [%]	Phenol affinity [Hz/ppm]	Affinity referred to neutral substance [1/4/7]
1	0	293.51 ± 17.37	1
3	80	362.2 ± 10.4	1.23
4	0	285.8 ± 13.9	1
5	20	381.8 ± 5.1	1.34
7	0	66.7 ± 3.6	1
8	30	75.3 ± 2.0	1.13
9	80	69.3 ± 0.9	1.04



**Figure 5.** Reverse behavior of the affinity of polymer-coated QCM and  $\gamma$ -CD-coated QCM towards phenol and benzene.



**Figure 6.** Reverse behavior in the response on benzene of two coated QCMs analogous to that in Figure 2.

signal of the QCM coated with  $\gamma$ -CD is 14 998 Hz relative to 7832 Hz for the QCM coated with polymer 4. In fact, there is a reversal in the affinity pattern regarding phenol. The other analyte systems used in the screening process (25 analyte compounds) show similar behavior. The  $\gamma$ -CD-coated QCM consistently shows a superior affinity to the polymer-coated QCMs.

It is even more remarkable that polymers 1–6 show such a high affinity towards phenol. This behavior is of strong interest for the discrimination of specific analytes; in this case, phenol. Considering the fact that the electrode of the QCM is coated with an amount of about 10 ng, which corresponds to 50 kHz, the frequency shift of more than 30 kHz is outstanding. The results reveal a very high specific affinity relative to an extremely high capacity for the analyte system.

In conclusion, we have shown that PVP-based polymers are an excellent affinity material for the discrimination of phenol versus other small volatile organic compounds. The extraordinary affinity towards phenol combined with a lack of affinity towards other substances is the key feature for its use as a sensor material. The possibility of tuning the structure and polarity of the polymers by means of quaternization represents a powerful tool for the design of pyridine-based affinity materials. These findings might also contribute to the development of a direct phenol sensor based on continuous gas flow measurement. They might also be transferred to other gravimetric sensing techniques with centerpieces coated in affinity materials.<sup>[22]</sup>

**Keywords:** materials science · molecular recognition · phenol · polymers · sensors

- [1] S. Burton, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1317–1331.  
 [2] Y.-Q. Wang, B. Gu, W.-L. Xu, *J. Hazard. Mater.* **2009**, *162*, 1159–1164.  
 [3] *Phenol*, S. Hirzel: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1998**.  
 [4] Z. Fang, Y. Zhang, Y. Lü, G. Ma, J. Chen, D. Liu, X. Ye, *Food Chem.* **2009**, *113*, 884–888.  
 [5] a) R. A. King, B. L. May, D. A. Davies, A. R. Bird, *Anal. Biochem.* **2009**, *384*, 27–33; b) D. Peričin, V. Krimer, S. Trivić, L. Radulović, *Food Chem.* **2009**, *113*, 450–456.  
 [6] X. Ye, L. J. Tao, L. L. Needham, A. M. Calafat, *Talanta* **2008**, *76*, 865–871.  
 [7] S. Morales, R. Cela, *J. Chromatogr. A* **2000**, *896*, 95–104.  
 [8] M. Hasani, M. Moloudi, *J. Hazard. Mater.* **2008**, *157*, 161–169.  
 [9] A. Kovács, A. Kende, M. Mörtl, G. Volk, T. Rikker, K. Torkos, *J. Chromatogr. A* **2008**, *1194*, 139–142.  
 [10] H.-K. Seo, S. Ameen, M. S. Akhtar, H. S. Shin, *Talanta* **2013**, *104*, 219–227.  
 [11] a) D. Lubczyk, M. Grill, M. Baumgarten, S. R. Waldvogel, K. Müllen, *Chem-PlusChem* **2012**, *77*, 102–105; b) A. Wessels, B. Klöckner, C. Siering, S. Waldvogel, *Sensors* **2013**, *13*, 12012–12029.  
 [12] a) J. B. Fenn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3871–3894; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3999–4024; b) D. Lubczyk, C. Siering, J. Lörjen, Z. B. Shifrina, K. Müllen, S. R. Waldvogel, *Sens. Actuators B* **2010**, *143*, 561–566.  
 [13] M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz, S. R. Waldvogel, *Adv. Mater.* **2012**, *24*, 6049–6052.  
 [14] G. Sauerbrey, *Z. Phys.* **1959**, *155*, 206–222.  
 [15] T. Stephan, S. Muth, M. Schmidt, *Macromolecules* **2002**, *35*, 9857–9860.  
 [16] A. Linke, S. H. Jungbauer, S. M. Huber, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2040–2043.  
 [17] M. Brutschy, M. W. Schneider, M. Mastalerz, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8398–8400.  
 [18] “Key Spec Table Phenol”, Merck KGaA, Darmstadt, **2014**.  
 [19] F. L. Dickert, P. Lieberzeit, S. G. Miarecka, K. J. Mann, O. Hayden, C. Palfinger, *Biosens. Bioelectron.* **2004**, *20*, 1040–1044.  
 [20] M. Beer, M. Schmidt, M. Muthukumar, *Macromolecules* **1997**, *30*, 8375–8385.  
 [21] a) M. Girschikofsky, M. Rosenberger, S. Belle, M. Brutschy, S. R. Waldvogel, R. Hellmann, *Sensors* **2012**, *12*, 2018–2025; b) M. Girschikofsky, M. Rosenberger, S. Belle, M. Brutschy, S. R. Waldvogel, R. Hellmann, *Sens. Actuators B* **2012**, *171–172*, 338–342.  
 [22] a) J. W. Grate, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2627–2648; b) F. L. Dickert, P. Forth, W.-E. Bulst, G. Fischerauer, U. Knauer, *Sens. Actuators B* **1998**, *46*, 120–125; c) A. Janshoff, H.-J. Galla, C. Steinem, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4004–4032; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4164–4195.

Received: March 10, 2015

Published online on April 29, 2015

# CHEMPLUSCHEM

## Supporting Information

### **Poly(2-vinylpyridine)-Based Polymers as an Efficient Affinity Material for the Detection of Airborne Phenol**

Alexander Linke,<sup>[a]</sup> Manfred Schmidt,<sup>[b]</sup> and Siegfried R. Waldvogel<sup>\*,[a]</sup>

cplu\_201500108\_sm\_miscellaneous\_information.pdf

## **General remarks**

Poly(2-vinylpyridine) **4** was purchased from Polymer Standard Service, *Mainz, Germany* and used as purchased.

All analytes were used in highest available quality (analytical grade) and without further purification. All reagents were used as purchased in highest available grades. Solvents were desiccated if necessary by standard methods.

Nitrogen which was used in the screening experiments was used in a purity of 99.998%.

Reagents for the pretreatment: 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorooctyl-1-phosphonic acid (98%, ABCR) in ethanol.<sup>1</sup>

The experimental primary data were processed with Matlab 7.11.0 (R2010b) (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA).

For the preparation of the diagrams OriginPro 8 SR0 (OriginLab Corporation, Northampton, Massachusetts, USA) were used.

HFF-QCMs with a fundamental frequency of 195 MHz were used (KVG Quartz Crystal Technology GmbH, Neckarbischofsheim, Germany. Type: XA 1600).

The QCM is excited using an aperiodic oscillator circuit and oscillates with its specific load resonance frequency. Frequency counting is performed using a FPGA (field programmable gate array) which allows asynchronous 28-bit counting with an accuracy of  $\pm 0.5$  Hz.

## Evaluation of affinity

### QCM setup

The resonance frequency of thickness-shear resonators, like the quartz crystal microbalances employed, is largely influenced by the oscillating mass. The sensitivity of the quartz resonator is influenced by several environmental factors and is described by the *Sauerbrey* equation (equation S1).<sup>2</sup> Wherein  $A$  is the oscillating area,  $N$  the frequency constant and  $\rho$  the density of the quartz material. A variation in the oscillating mass  $\Delta m$  directly results in a linear shift  $\Delta f_0$  of the fundamental resonance frequency  $f_0$ .

$$\Delta f_0 = -\frac{f_0^2}{N \cdot \rho \cdot A} \Delta m \quad \text{S1}$$

This correlation is an easy way to determine adsorption from various analytes towards selected affinity materials.<sup>3</sup>

The QCM is excited using an aperiodic oscillator circuit and oscillates with its specific load resonance frequency.<sup>4</sup> Frequency counting is performed using a FPGA (field programmable gate array) which allows asynchronous 28-bit counting with an accuracy of  $\pm 0.5$  Hz. For testing purposes, a larger number of electronic circuits and QCMs can be combined to operate in a single setup.

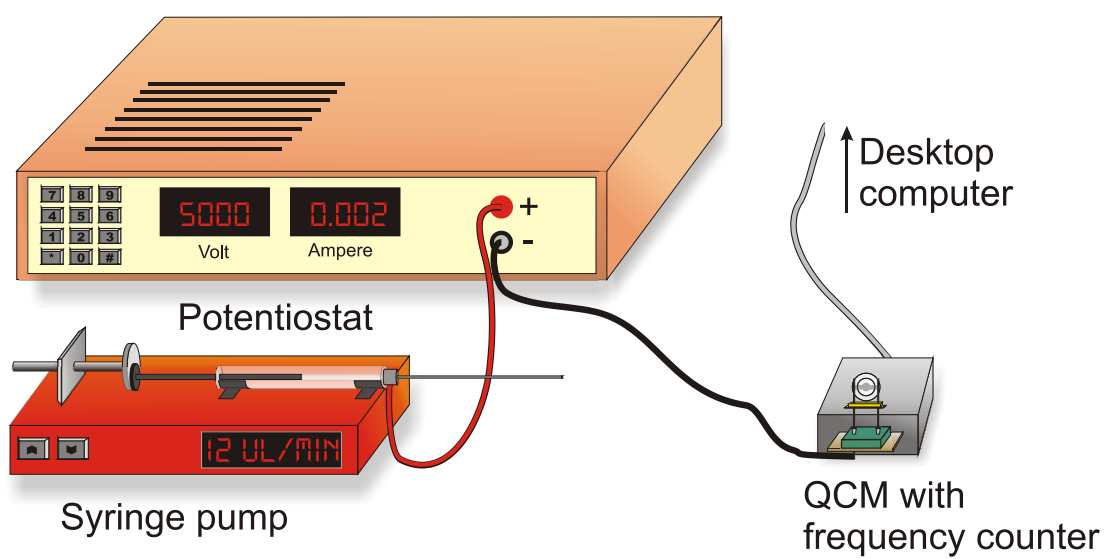
## Coating protocol

The coating of the quartz crystal microbalances is performed using an electrospray protocol.<sup>5</sup>

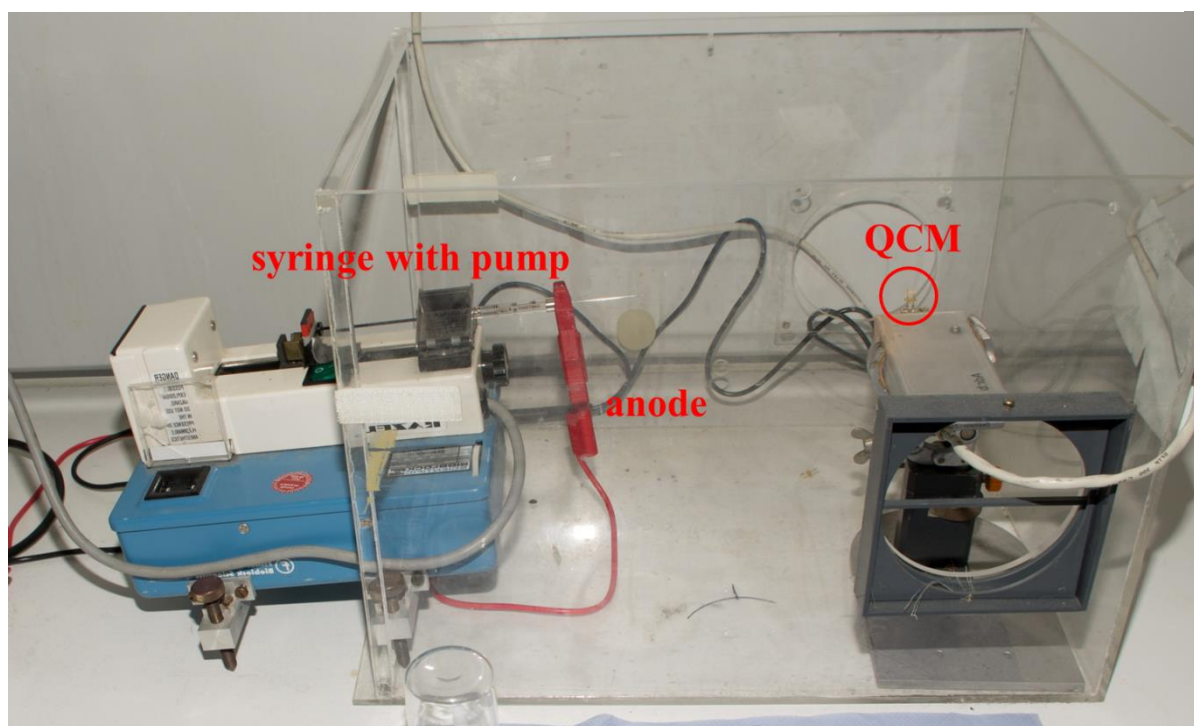
This particular method is well established and allows the continuously monitoring of mass deposition onto the quartz upon spraying process. The electrospray solutions are prepared at concentrations of approx. 0.01 mg/mL in a 9:1 mixture of tetrahydrofuran/methanol.

The experimental setup for the coating unit is schematically displayed in Figure S1.

The solution for coating is placed in a glass syringe equipped with metal cannula. The metallic needle is contacted with an applied voltage of 5 kV relative to a counter electrode which is represented by the electrode of the QCM to be coated (distance needle tip/electrode: 0.15 m). The cannula represents the anode. A constant delivery of the solution during the coating process is achieved by using a syringe pump (5  $\mu$ L/min). The coating process is monitored by measuring the frequency shift of the QCM. Since it is not possible to measure the thickness of the deposited film directly, the amount of affinity material on the quartz device is given as a frequency shift. For screening purposes, all compounds are deposited on 195 MHz QCMs until a frequency shift of 50 kHz is reached. This shift corresponds to a mass of approx. 10.4 ng of the deposited material.



**Figure S1.** Setup of the coating unit for electro spray.

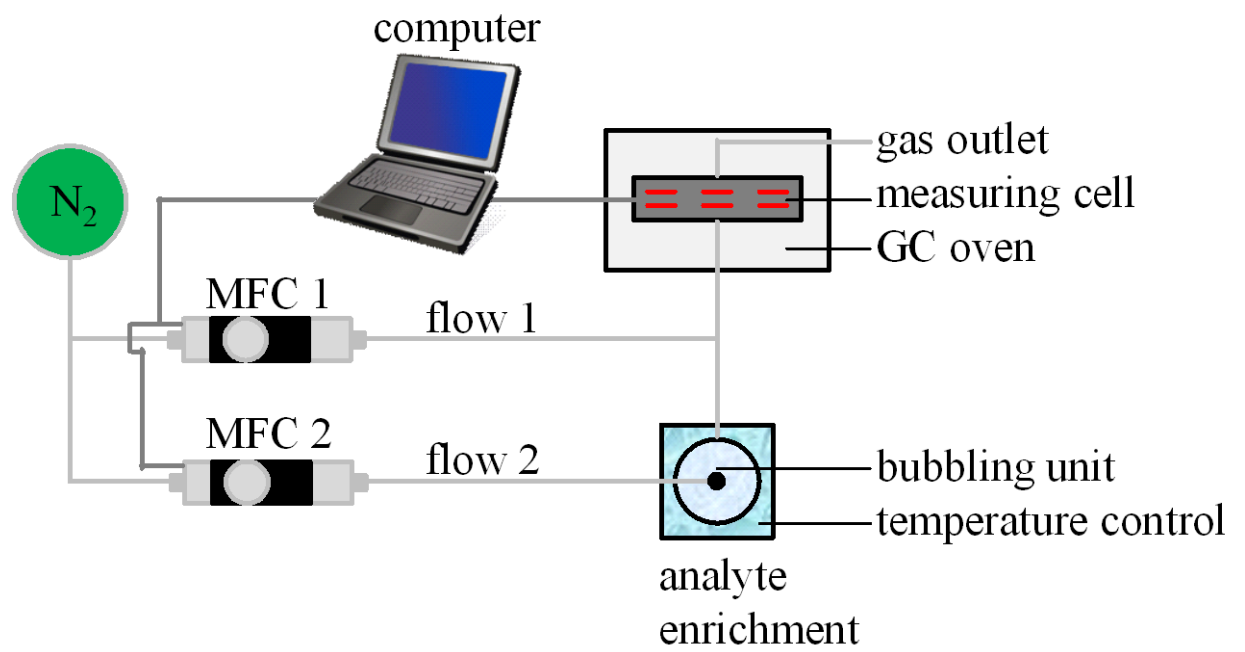


**Figure S2.** The electro spray setup in the lab.

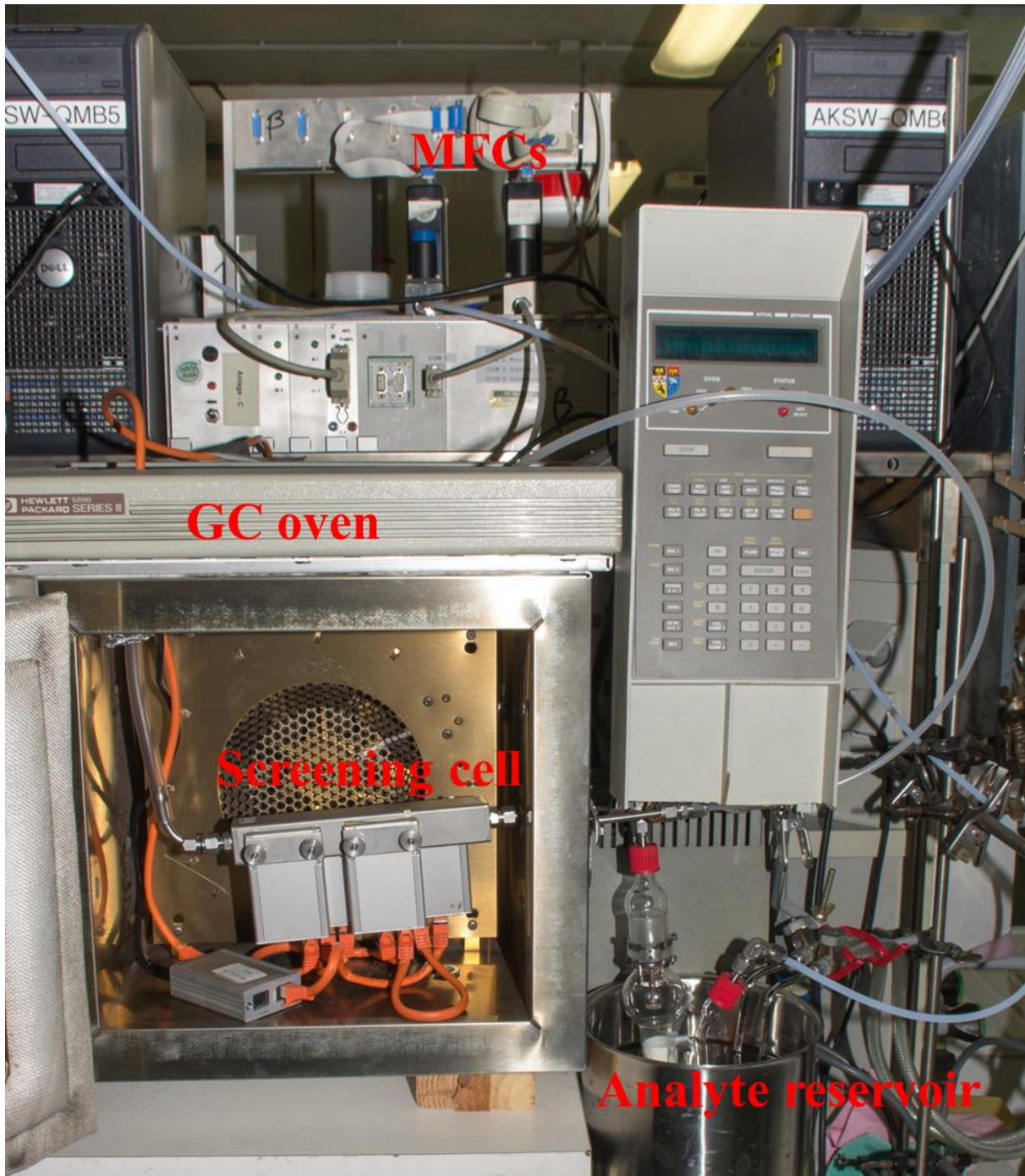
### Setup for measurement

For determination of affinities precise conditions and concentration of analytes are required. Therefore, a “closed” system connected to a gas mixing unit is used (*Figure S3*). In this gas mixing unit, the inert nitrogen flow is divided into two streams, both controlled by individual mass flow controller (MFC) from the Brooks Instrument company (Model 5050S). Stream 1 remains unchanged in temperature and composition and is used as gas source for dilution purposes. Whereas, stream 2 is bubbled through an interchangeable analyte-reservoir which is adjusted to  $293.1 \pm 0.2$  K. The analyte-saturated gas stream 2 is recombined with the pure inert gas stream 1 and flows to the measuring chamber. The overall gas flow is set to 200 mL/min. By carefully controlling the flow of the both streams by the MFCs, it is possible to produce gas mixtures with a concentration of 1 to 100% of the vapor pressure of the pure analyte at  $293.1 \pm 0.2$  K.

The central part of the screening setup is the measuring cell which is connected to the gas mixing unit and placed in a temperature adjusted environment. We employed a slightly modified GC oven (Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA. Type: HP 5890). The cell is kept constantly at 308 K to exclude temperature influences and to prevent condensation effects within the cell. The cell is designed to operate up to 12 QCM in a parallel fashion.



**Figure S3.** Setup for measurement.



**Figure S4.** The experimental screening setup.

## Screening

The nine discussed polymers were investigated regarding their affinity towards different analyte systems (see table T1).

**Table T1.** Analytes for screening.

acetone	toluene	1,2-diethylbenzene	phenol	Bis- <i>tert</i> -butylperoxide
ethanol	mesitylene	1,3-diethylbenzene	phenylacetone	tricresyl phosphate
water	o-xylene	1,4-diethylbenzene	safrole	triacetone triperoxide
cyclohexane	m-xylene	1,3,5-triethylbenzene	$\gamma$ -butyrolactone	dinitrotoluene
benzene	p-xylene	pseudocumene	hydrogenperoxide	trinitrotoluene

The following example will show the procedure to determine the affinity. The screened affinity material in this example is the polymer **4** and the analyte is phenol. This procedure is carried out for every affinity material with the individual analyte. In **Figure S65** a typical measurement of an analyte is shown. The frequency shifts correspond to the different analyte concentration. In a complete measure the steps of concentration are 1%, 2%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% and 100% of saturated analyte vapor.

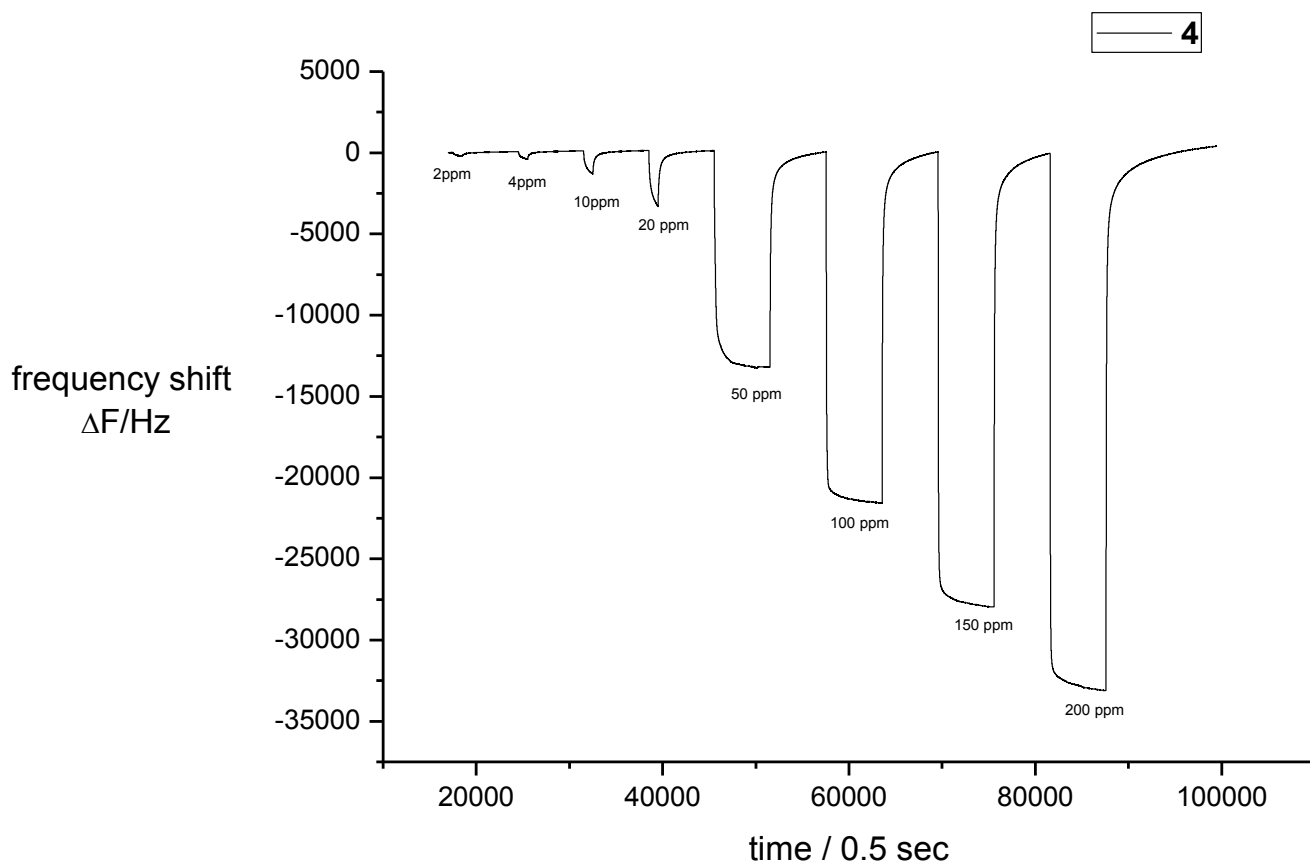


Figure S5. Frequency shift at different concentrations.

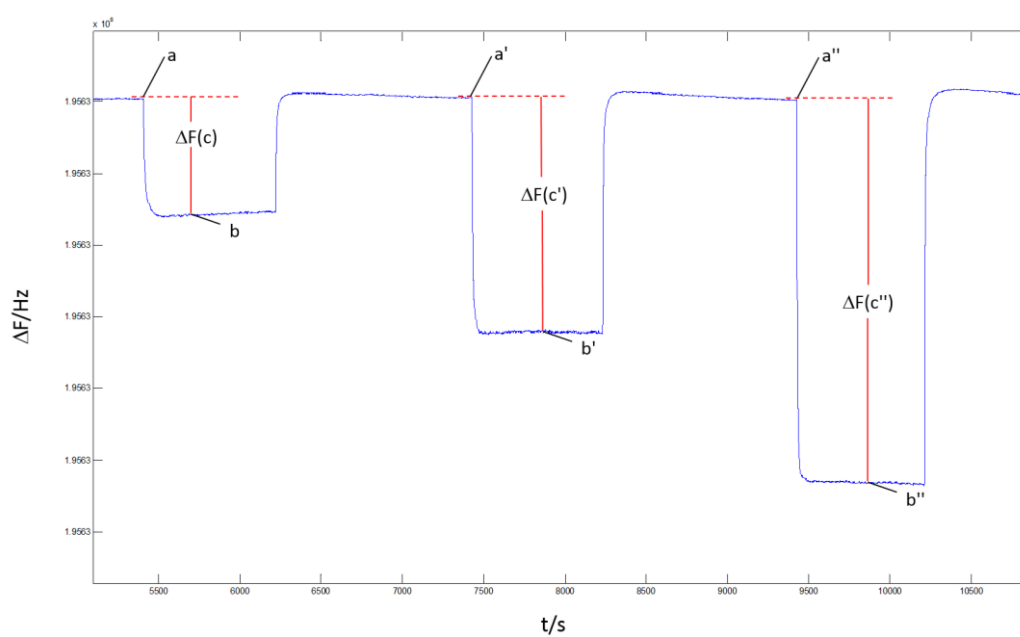
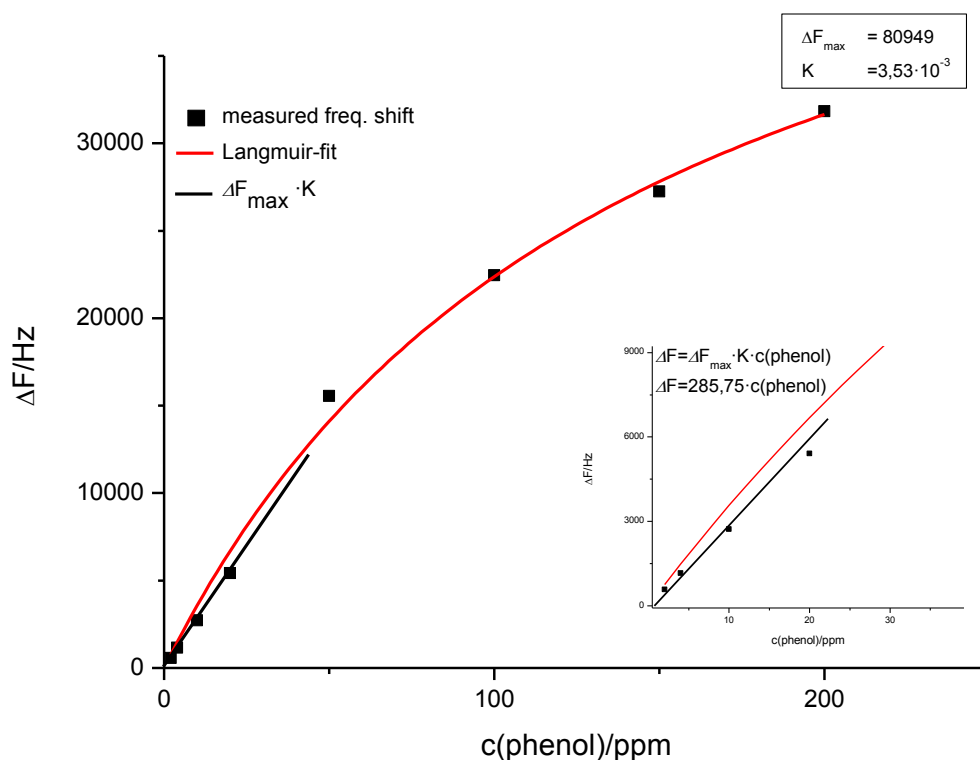


Figure S6. Detailed evaluation of frequency shifts.

By plotting the frequency shift vs. the analyte concentration the constants of the *Langmuir* adsorption isotherm was determined (**Figure S77**). The graph is obtained by fitting to equation S2.



**Figure S7.** Determination of the affinity from the frequency shifts for different phenol concentrations (affinity material 4).

$$\Delta F = \frac{\Delta F_{max} \cdot K \cdot c_{analyte}}{1 + K \cdot c_{analyte}} \quad S2$$

The slope of the linear part of the *Langmuir* equation is the product of the *Langmuir* constants in equation S2.

Since the resulting value is a general information about the affinity of a film or porous material to a respective analyte,  $\Delta F_{max} \cdot K$  will be used as the affinity within this study.

**Table S2.** Overview of screened analytes.

analyte	vapor pressure(at 20°C) /ppm	Applied concentration range /ppm
phenol	200 <sup>[6]</sup>	2 - 200
benzene	99458 <sup>[7]</sup>	995 - 99458

### Screening results

In order to obtain comparable results, the coating of the QCM was always made with the same mass of affinity material (50 kHz which corresponds to approx. 10.4 ng). By that, a comparable film thickness is achieved. In the following tables, the affinity is presented for the analytes mentioned in the former chapter. The affinities were obtained by the procedure described before.

**Table S3.** Affinities of polymers **1-9** and reference material  $\gamma$ -CD.

Polymer	affinity / Hz·ppm <sup>-1</sup>	
	analyte	
	phenol	benzene
<b>1</b>	293,51±17,37	0,0208±3,45·10 <sup>-4</sup>
<b>2</b>	250,25±10,43	0,048±1,05·10 <sup>-3</sup>
<b>3</b>	362,22±10,44	0,063±6,77·10 <sup>-4</sup>
<b>4</b>	285,75±13,98	0,076±2,81·10 <sup>-3</sup>
<b>5</b>	381,80±5,10	0,062±6,20·10 <sup>-4</sup>
<b>6</b>	280,90±13,53	0,072±1,29·10 <sup>-3</sup>
<b>7</b>	66,73±3,63	0,055±5,47·10 <sup>-3</sup>
<b>8</b>	75,31±2,01	0,024±9,58·10 <sup>-4</sup>
<b>9</b>	69,30±0,92	0,067±5,71·10 <sup>-4</sup>
$\gamma$ -CD	71,92±4,93	0,15±1,81·10 <sup>-3</sup>

## Synthesis of affinity materials

All affinity materials were synthesized and characterized according to the literature.<sup>[8]</sup>

## References

- 1 M. Brutschy, D. Lubczyk, K. Müllen, S. R. Waldvogel, *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 10526.
- 2 G. Sauerbrey, *Zeitschrift für Physik* **1959**, *155*, 206.
- 3 V. M. Mirsky, *Artificial receptors for chemical sensors*, Wiley-VCH-Verlag, Weinheim, **2011**.
- 4 a) B. Neubig, W. Briese, *Das große Quarzkochbuch*, Franzis-Verlag GmbH, Feldkirchen, **1997**; b) C. Steinem, A. Janshoff (eds.), *Piezoelectric Sensors*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2007**.
- 5 a) C. Heil, G. R. Windscheif, S. Braschohs, J. Florke, J. Glaser, M. Lopez, J. Müller-Albrecht, U. Schramm, J. Bargon, F. Vogtle, *Sens. Actuators, B* **1999**, *61*, 51; b) J. B. Fenn; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3871.
- 6 Merck KGaA, "Key Spec Table Phenol", **2014**.
- 7 *Chemicals & Reagents*, Merck KGaA: Darmstadt, **2011**.
- 8 a) T. Stephan, *Amphipolare zylindrische Bürsten*, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2002**; available under: <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahebis%3A77-3312>; b) W. Radke, A. H. E. Müller, *Makromolekulare Chemie Macromolecular Symposia*, **1992**, *54/55*, 583-594 ;c) T. Stephan, S. Muth, M. Schmidt, *Macromolecules* **2002**, *35*, 9857–9860.