

ANGEWANDTE CHEMIE

96. Jahrgang 1984
Heft 10
Seite 733–822

Gaschromatographische Enantiomerentrennung an metallkomplexfreien Stationärphasen**

Neue analytische
Methoden (24)

Von Volker Schurig*

Verwendet man in der Gaschromatographie eine stationäre Phase A, für die der zu trennende Stoff B eine chemische Affinität aufweist, so wird das Retentionsverhalten von B neben dem üblichen *physikalischen* Verteilungsgleichgewicht zwischen der Gasphase und der flüssigen Phase auch durch das *chemische* Gleichgewicht $A + B \rightleftharpoons AB$ bestimmt. Sind A und B chiral und liegt A optisch aktiv und B als racemisches Gemisch vor, so kann eine Enantiomerentrennung auch ohne Isolierung von Diastereomeren in gaschromatographischer Arbeitsweise erreicht werden: Es entstehen schnell und reversibel die energetisch unterschiedlichen diastereomeren Assoziate $A_R B_R$ und $A_R B_S$. Dieses enantiospezifische Trennprinzip wurde 1966 erstmals im Laboratorium bei der quantitativen Trennung racemischer Aminosäurederivate an optisch aktiven Peptidphasen verwirklicht. Durch Anbindung der chiralen Trennkomponente an thermisch stabile Polysiloxane, durch Verwendung von Hochauflösungskapillarsäulen sowie durch geeignete Derivatisierungsstrategien konnte die gaschromatographische Enantiomerentrennung zu einer modernen Routinemethode für zahlreiche Stoffklassen ausgearbeitet werden. Erheischt bereits die Demonstration von Enantiospezifität im gaschromatographischen Trennprozeß grundsätzliches Interesse, so kann deren systematische Untersuchung einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der „chiralen Erkennung“ auf molekularer Ebene liefern. Die gaschromatographische Enantiomerentrennung erweist sich außerdem als genaue und empfindliche Methode zur Bestimmung enantiomerer Zusammensetzungen von Naturstoffen und Produkten enantioselektiver Transformationen (asymmetrische Synthesen, „chiral-pool“-Umwandlungen, kinetische Racematspaltung, biomimetische Reaktionen) sowie zur Quantifizierung der Racemisierung, z. B. in der Peptidsynthese und -hydrolyse. In einer Forschung, die sich mit dem Phänomen der Chiralität auseinandersetzt, bildet die gaschromatographische Enantiomeranalytik unzersetzt verdampfbarer, flüchtiger Verbindungen ein modernes Instrumentarium, auf das nicht verzichtet werden kann.

1. Einführung

Optische Aktivität, eine der faszinierendsten Erscheinungen der belebten Natur, hat den Chemiker seit Begrün-

dung der Stereochemie zu vielfältiger Nachahmung im Laboratorium angeregt. Die Trennung synthetischer racemischer Gemische in Anlehnung an die wegweisenden Arbeiten von *Pasteur* ist dabei sowohl als präparativer Weg zur Gewinnung reiner Enantiomere als auch als analytische Methode zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung von unverändert großer Bedeutung. Leistungsfähige Methoden der Enantiomeranalytik sind dringend erforderlich, um mit der Entwicklung hohenantioselektiver Verfahren^[1] (asymmetrische Synthese, kinetische Racematisie-

[*] Prof. Dr. V. Schurig
Institut für Organische Chemie der Universität
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

[**] Über die Enantiomerentrennung an Metallkomplexen als Stationärphasen („Komplexierungsgaschromatographie“) wird hier nicht berichtet.

spaltung, „chiral pool“-Synthesen, enzymatische Umwandlungen) Schritt zu halten und den Anforderungen mechanistischer Untersuchungen gerecht zu werden.

Die gaschromatographische Enantiomerentrennung ist ein Verfahren, das die exakte Bestimmung von Enantiomerenzusammensetzungen, die Kontrolle der Reinheit von Enantiomeren bis zu 99.9% und die Zuordnung absoluter Konfigurationen im Subnanogrammbereich für zahlreiche Substanzklassen ermöglicht^[2]. Darüber hinaus eignet sich die Methode zur Untersuchung des Phänomens der chiralen Erkennung („chiral recognition“) und kann somit zum Verständnis von Struktur-Wirkungs-Beziehungen und der enantiospezifischen Wechselwirkung von chiralen Selektoren und Selektanden^[3a] beitragen.

Racemische Gemische können gaschromatographisch nach zwei Verfahren getrennt werden^[4]:

- Indirekte Methode:** Umwandlung der Enantiomere in diastereomere Derivate durch chemische Reaktion mit einem enantiomerenreinen chiralen Hilfsstoff und anschließende gaschromatographische Trennung der Diastereomere an einer *achiralen* stationären Phase.
- Direkte Methode:** Gaschromatographische Trennung der Enantiomere an einer *chiralen* stationären Phase, die den optisch aktiven Hilfsstoff in hoher, jedoch nicht notwendigerweise vollständiger Enantiomerereinheit enthält.

Es gibt auch eine alternative Methode, bei welcher der optisch aktive Hilfsstoff der mobilen Gasphase beigemischt wird^[5a].

Diese Verfahren beruhen auf der Verwendung eines chiralen, nichtracemischen Hilfsstoffes und sind infolgedessen Varianten der klassischen Methode der Enantiomerentrennung über diastereomere Salze nach *Pasteur*. Chromatographische Enantiomerentrennungen *ohne* Verwendung optisch aktiver Hilfsstoffe sind ähnlich der Konstruktion eines *Perpetuum Mobile* nach derzeitiger wissenschaftlicher Erkenntnis unmöglich. Berichte über Enantiomerentrennungen in achiralen Systemen erscheinen entweder unglaublich^[5b, c] und fordern eine rigorose Nachprüfung heraus^[5d], oder das System enthält tatsächlich einen optisch aktiven Hilfsstoff, z. B. als zugesetzten Standard^[6]. Während nach Methode (a) vor der Trennung *Diastereomere* hergestellt und isoliert werden müssen, beruht die Trennung nach Methode (b) auf der schnellen und reversiblen *diastereomeren Wechselwirkung* zwischen optisch aktivem Selektor und racemischem Selektanden. Eine Voraussetzung für Methode (a) ist eine reaktive chemische Funktion in den Enantiomeren, welche die quantitative Umsetzung mit einem optisch aktiven Hilfsstoff ermöglicht. Racemisierung der Probe bei der Derivatisierung oder kinetische Racematspaltung bei unvollständigem Umsatz verfälschen das Enantiomerenverhältnis der Probe. Aber auch das zu bestimmende Diastereomerenverhältnis kann durch zufällige Fraktionierung bei Derivatisierung, Aufarbeitung und chromatographischer Analyse (Injektion, Detektion) verändert werden. Systematische Fehler treten immer dann auf, wenn der chirale Hilfsstoff nicht völlig enantiomererein ist oder während der Derivatisierung racemisiert. Derartige Fehlerquellen können z. B. durch eine Kombination

der Methoden (a) und (b), d. h. durch Verwendung einer chiralen Phase, die alle vier Konfigurationsisomere trennt, erkannt werden.

Die direkte Trennung von Enantiomeren nach Methode (b) ist naturgemäß dadurch erschwert, daß mit Ausnahme chiroptischer Parameter alle physikalischen und chemischen Eigenschaften von optischen Antipoden in achiraler Umgebung identisch sind. Drückt man das gaschromatographische Nettoretentionsvolumen V' des Selektanden als Produkt aus Dampfdruck p° und Aktivitätskoeffizienten γ aus,

$$V' = p^\circ \cdot \gamma$$

so kann die Trennung von Enantiomeren (*R* und *S*), die durch den Trennfaktor α wiedergegeben wird,

$$\alpha = p_R^\circ \cdot \gamma_R / p_S^\circ \cdot \gamma_S$$

nur durch einen Unterschied der Dampfdrücke *oder* der Aktivitätskoeffizienten zustandekommen^[7]. Während eine assoziierende optisch aktive Komponente in der mobilen Phase die Dampfdrücke p_R und p_S verändern sollte, kann eine optisch aktive stationäre Phase zu einer Diskriminierung von γ_R und γ_S aufgrund der unterschiedlichen Stabilität der diastereomeren Assoziate von Selektor und Selektanden führen.

Methode (b) ist durch die Einführung der chemischen Selektivität in den gaschromatographischen Trennprozeß gekennzeichnet. Die chirale Erkennung wird dabei durch molekulare Assoziation zwischen racemischem Selektanden und optisch aktivem Selektor in der stationären Phase bewirkt.

Eine optisch aktive Stationärphase bietet indessen keine Gewähr für eine wirksame Enantiomerentrennung. Bei Verwendung einer Hochauflösungskapillarsäule ist eine quantitative Trennung nur zu erreichen, wenn der Unterschied der freien Enthalpien für die diastereomere Assoziation der Enantiomere mindestens 10 cal/mol (22°C) beträgt. Eine gelungene Enantiomerentrennung ist stets durch Kontrollexperimente zu verifizieren. Als eindeutige Kriterien für eine Enantiomerentrennung gelten Peakäquivalenz bei Verwendung der racemischen Stationärphase und Peakinversion für nichtracemische Mischungen bei Verwendung von chiralen Phasen entgegengesetzter Konfiguration^[8].

In diesem Fortschrittsbericht wird nur über die direkte Methode (b) der gaschromatographischen Enantiomerentrennung berichtet. Zur Zeit sind vor allem zwei gut ausgearbeitete komplementäre Methoden bekannt:

- Trennung von Enantiomeren an optisch aktiven Aminosäure- und Peptidselektoren durch Assoziation über Wasserstoffbrücken^[4, 9, 10]
- Trennung von underivatisierten Enantiomeren an optisch aktiven Metallchelaten durch Koordinationswechselwirkung („Komplexierungsgaschromatographie“)^[11].

Die erste reproduzierbare, quantitative Enantiomerentrennung durch Gaschromatographie gelang *Gil-Av, Fei-*

bush und *Charles-Sigler* 1966 am Weizmann Institute of Science^[12]. *Gil-Av* et al. hatten zuvor die Trennung racemischer Aminosäuren nach der indirekten Methode (a) bearbeitet^[13] und nunmehr versucht, die optisch aktive Hilfskomponente nicht im Derivatisierungsschritt, sondern als Additiv zur Stationärphase einzusetzen. Der heutige Stand der gaschromatographischen Enantiomerentrennung darf indessen keineswegs über die anfänglichen Schwierigkeiten hinwegtäuschen, in denen sich dieses Arbeitsgebiet befand: „in einem Stadium der Frustration“^[14]. Rückblickend äußert *Gil-Av*^[14]:

„Eine beachtliche Zahl von Wissenschaftlern in aller Welt hat das Problem der Antipodentrennung auf diese Weise (d. h. gaschromatographisch) zu bewältigen versucht, jedoch ohne Erfolg. Als wir uns diesem Forschungsthema zuwandten, hatten fast alle Bearbeiter dieses Gebietes die Idee als undurchführbar aufgegeben. Und nicht nur das: Da sich verschiedene Berichte über positive Ergebnisse als irrtümlich erwiesen hatten, war das Thema in Verruf geraten.“

Nach langer, unermüdlicher Arbeit, die manche Enttäuschung mit sich brachte, entdeckten wir schließlich eine Lösung für das Problem. Kern der Sache war es, eine Flüssigkeit zur Benetzung der Wandung zu finden, die in gewisser Hinsicht das Verhalten von Enzymen nachahmt. ... Zu unserer Überraschung stellte sich heraus, daß Aminosäuren ... in gewissem Grade die Fähigkeit der großen Enzymstrukturen beibehalten, zwischen links- und rechtsdrehenden Molekülen zu unterscheiden ... (vgl. Abb. 1). So konnten wir den von *Pasteur* und anderen Wissenschaftlern entwickelten Verfahren zum Studium optischer Isomere ein wichtiges neues hinzufügen“.

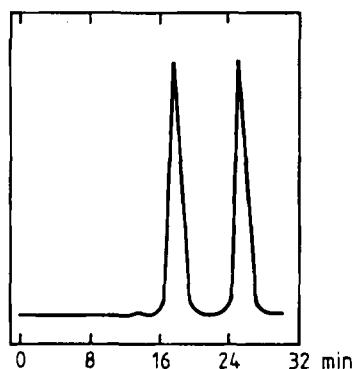


Abb. 1. Gaschromatographische Trennung einer racemischen Aminosäure nach *Gil-Av* [14].

Die Demonstration von Enantiospezifität in einem gaschromatographischen System als Gegenstück zur damals bereits bekannten flüssigkeitschromatographischen Racemattrennung^[15-17] war für sich genommen bereits bemerkenswert, insbesondere, weil die Trennung quantitativ verlief (vgl. Abb. 1). Darüber hinaus wurden jedoch sogleich die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten erkannt, die sich aus den Vorteilen der gaschromatographischen Methodik (hohe Trennleistung, Empfindlichkeit, Reproduzierbarkeit, Präzision, einfache Detektion und geringer apparativer Aufwand) ergaben. Die Möglichkeit, geringste

Mengen von Aminosäure-Enantiomeren nachzuweisen, koinzidierte zeitlich mit intensiven Bemühungen, potentiell biogenes Material im interstellaren Raum, in Meteoriten und in lunarem Material des Apollo-Mondprogramms der NASA nachzuweisen. Aus der Zusammenarbeit von *Gil-Av* mit Biophysikern und Peptidchemikern an der University of Houston, Texas, *E. Bayer*, *J. Oró*, *W. Parr* und *W. A. König*, gingen wichtige Arbeiten hervor, die später unter Verwendung optisch aktiver temperaturstabiler Polysiloxanphasen die Grundlage für die rasche Entwicklung der gaschromatographischen Enantiomerentrennung zu einer modernen Hochleistungs- und Routinemethode bildeten^[9, 10].

Gil-Av und *Schurig* versuchten 1969 die Anwendungsbreite der Methode (b) zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung auch für andere Stoffklassen nutzbar zu machen. Chirale ungesättigte Kohlenwasserstoffe, Ether, Ester, Ketone usw. lassen sich nicht oder nur schwer über die Bildung diastereomerer Salze in die Enantiomere spalten. Als eine wichtige komplementäre Möglichkeit zur gaschromatographischen chiralen Erkennung wurde deshalb die enantiospezifische Koordinationswechselwirkung racemischer Selektanden mit optisch aktiven Organometall-Verbindungen als Selektoren in Betracht gezogen. Solche Verbindungen zeichnen sich durch die Vielfalt und Variationsfähigkeit von Metallkomplexstrukturen und optisch aktiven Liganden aus.

In Anlehnung an die Racematspaltung von *trans*-Cycloocten über die Kristallisation eines diastereomeren Platin- π -Komplexes durch *Cope* et al.^[18] sollte geprüft werden, ob ein racemisches Olefin auch ohne Isolierung von Diastereomeren gaschromatographisch aufgrund der diastereomeren Wechselwirkung mit einem optisch aktiven Metallkomplex in die Enantiomere getrennt werden kann. Dieses Prinzip, an dessen Verwirklichung zwischenzeitlich Zweifel aufkamen^[19], konnte erst 1977 dank der Verfeinerung des gaschromatographischen Instrumentariums demonstriert werden^[8]. Damals gelang die Trennung von racemischem 3-Methylcyclopenten an Dicarbonyl-rhodium-3-trifluoracetyl-(1*R*)-campherat, einem Selektor-Selektand-System, das schon 1971 konzipiert wurde^[20, 21] (vgl. Abb. 2).

Obwohl mit diesem Experiment nachgewiesen wurde, daß die Gaschromatographie die thermodynamischen und kinetischen Voraussetzungen für die chirale Erkennung durch Koordinationswechselwirkung erfüllt, konnte das Trennprinzip bei Olefinen bisher nicht verallgemeinert werden. Dagegen führte die Übertragung der Methode auf sauerstoff-, stickstoff- und schwefelhaltige Substrate unter Verwendung optisch aktiver zweiwertiger Übergangsmetall-bis-chelate zu einer schnellen Ausweitung der Komplexierungsgaschromatographie zur Enantiomerentrennung^[11, 22] (siehe Fußnote ^[**] auf Seite 733).

Die heute verfügbaren Methoden der quantitativen gaschromatographischen Enantiomerentrennung ermöglichen vielfältige Anwendungen und Untersuchungen. Hierbei ist es zweckmäßig, die Informationen getrennt nach den Peakparametern zu betrachten, aus denen sie zugänglich sind^[22] (Tabelle 1).

Die *Peakretention* wird bei Verwendung von Selektoren, für die der Selektand eine chemische Affinität aufweist, neben dem (physikalischen) Verteilungsgleichgewicht zwischen der Gasphase und der flüssigen Phase auch durch

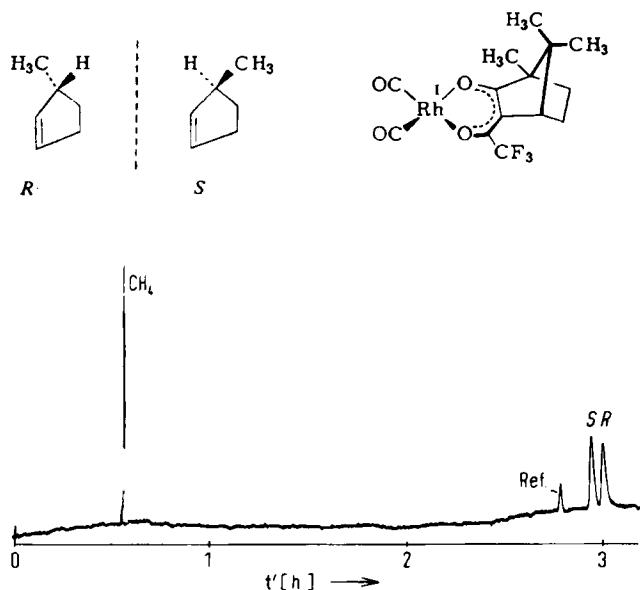


Abb. 2. Gaschromatographische Trennung von racemischem 3-Methylcyclopenten an einem optisch aktiven Metalchelat durch enantiospezifische Koordinationswechselwirkung [8].

das (chemische) Assoziationsgleichgewicht bestimmt. Im Falle der Komplexierungsgaschromatographie sind hierbei Assoziationsgleichgewichtskonstanten K und bei temperaturvariablen Untersuchungen die Gibbs-Helmholtz-Parameter ΔH° und ΔS° aus relativen Retentionsdaten in einfacher Weise zugänglich^[23].

Tabelle 1. Gaschromatographische Parameter der Enantiomerentrennung.

Peakparameter	Definition
Peakretention	Thermodynamisches Maß für die selektive Wechselwirkung zwischen Selektor und Selektand ($K, -\Delta G^\circ$)
Peaktrennung	Thermodynamisches Maß für die Enantiomerendiskriminierung zwischen enantiomerenreinem Selektor und racemischem Selektanden („chirale Erkennung“) ($-\Delta_{R,S}(\Delta G^\circ)$)
Peakflächenverhältnis	Quantitatives Maß für die Enantiomerenzusammensetzung des Selektanden („enantiomeric excess“ (e.e.) [2])
Peakzuordnung	Zuordnung der absoluten Konfiguration des Selektanden durch Korrelation der Elutionsreihenfolge und der molekularen Konfiguration
Peakkoaleszenz (zweiter Art)	Kinetisches Maß für die Enantiomerisierung des Selektanden während der Trennung (ΔG^\ddagger)

Die **Peaktrennung** für racemische Selektanden an optisch aktiven Selektoren kommt ausschließlich durch den Unterschied der freien Assoziationsenthalpie, $-\Delta_{R,S}(\Delta G^\circ)$, zustande. Obwohl kaum gezwifelt werden kann, daß bei jeder Kombination aus optisch aktivem Selektor und racemischem Selektanden ein Unterschied der freien Assoziationsenthalpie vorhanden ist, sind praktisch brauchbare Ergebnisse nur in optimierten Systemen mit wirksamer chiraler Erkennung zu erwarten. Die Gaschromatographie ist eine nützliche Methode, um thermodynamische Daten der Enantiomerendiskriminierung zu erhalten. Hierbei ist die Frage nach der Proportionalität von ΔG° und $\Delta_{R,S}(\Delta G^\circ)$ von Interesse. Die intuitive Vorstellung, daß nur bei einer starken chemischen Wechselwirkung mit einer wirksamen Enantiomerendifferenzierung zu

rechnen ist, erweist sich als unbegründet und ist in vielen Fällen widerlegt worden. Die Erschwerung der molekularen Assoziation, z. B. durch sterische Effekte, scheint sich sogar als vorteilhaft auf die Diskriminierung von Konfigurationsisomeren auszuwirken. In Anlehnung an Modelle der Enzymologie hat *Dalgliesh* die Enantiomerendiskriminierung in chromatographischen Systemen auf die „Dreipunktwechselwirkung“ zwischen Selektor und Selektand zurückgeführt („Dreipunkt-Regel“)^[24]. Die Regel verlangt für eine günstige Wechselwirkung drei wirksame Bindungen zwischen Selektor und Selektand. Dieses Modell muß dahingehend revidiert werden, daß für die Enantiomerendifferenzierung mindestens drei stereochemisch bedeutsame Wechselwirkungen notwendig sind^[7]. Hierbei kommen neben bindenden Wechselwirkungen (Wasserstoffbrücken, Charge-Transfer-Wechselwirkung, Koordination) insbesondere auch nichtbindende Wechselwirkungen (sterische Hinderung) in Betracht. So sollte prinzipiell eine Trennung eines racemischen, unfunktionalisierten Alkans durch Wirt-Gast-Wechselwirkung mit einem optisch aktiven Clathratbildner durch physikalischen Einschluß möglich sein. Die kürzlich beobachtete gaschromatographische Trennung racemischer Pinene über α -Cyclodextrin-Einschlußverbindungen weist in diese interessante Richtung^[25]. – Anders als Enzyme, optisch aktive Katalysatoren oder NMR-Verschiebungsreagentien können chromatographische Verfahren nur Enantiomere diskriminieren („Enantiomorphie“), nicht dagegen enantiotope Gruppen oder Halbflächen („Enantiotopie“) unterscheiden. Demnach lassen sich enantiospezifische Selektor/Selektand-Systeme nur als Modellsysteme bezüglich der Stereospezifität von Enzymen gegenüber Enantiomeren, oder von Rezeptoren gegenüber den Enantiomeren von Pharmaka, Pheromonen, Riechstoffen etc. heranziehen. Ein Vergleich der Enantiospezifität ist hierbei nur im thermodynamischen Sinne zulässig. Die Domäne enzymatischer Reaktionen, d. h. die Umsetzung eines prochiralen Edukts zu einem Enantiomer des chiralen Produkts, hat im gaschromatographischen Experiment kein Gegenstück, da weder ein prochirales Substrat diskriminiert werden kann noch eine chemische Reaktion zu Folgeprodukten auftritt.

Das **Peakflächenverhältnis** ist ein direktes Maß für das Mengenverhältnis der Enantiomere. Das gemessene Enantiomerenverhältnis entspricht dem tatsächlichen Enantiomerenverhältnis der Probe, solange alle chemischen, physikalischen und analytischen Manipulationen einschließlich Injektion und Detektion in achiraler Umgebung ausgeführt werden. Eine Verfälschung des Enantiomerenverhältnisses, falls überhaupt, wäre nur als Folge einer enantioselektiven Zersetzung oder irreversiblen Adsorption der Probe an der optisch aktiven Stationärphase während der chromatographischen Elution denkbar. Die Vorteile der gaschromatographischen Bestimmung der Enantiomerereinheit e.e. („enantiomeric excess“)

$$e.e. = \frac{R - S}{R + S} \cdot 100\%$$

gegenüber anderen Methoden hat *Schurig* kürzlich ausführlich diskutiert^[2]. Hervorgehoben seien die hohe Nachweisempfindlichkeit, die hohe Genauigkeit sowie die Reproduzierbarkeit. Die Methode ist unabhängig von chirop-

tischen Eigenschaften der Probe (Größe der spezifischen Rotation), und optisch aktive Verunreinigungen stören nicht. Für zwei Grenzfälle eignet sich die Gaschromatographie ganz besonders: für den Nachweis geringer Enantiomerenüberschüsse (z. B. bei Untersuchungen der Akkumulation optischer Aktivität im Laboratorium unter abiotischen Bedingungen) und für den Nachweis sehr hoher Enantiomerenreinheiten (z. B. zur Bestimmung von Spuren an Enantiomeren beim Nachweis der Enantiospezifität von Enzymen, bei kinetischen Racematspaltungen und enantioselektiven Synthesen). Mit der Gaschromatographie lassen sich bei einem hohen Trennfaktor noch 0.1% des Enantiomers feststellen. Diese Verunreinigung entspricht bei einer enantioselektiven Reaktion ($e.e. = 99.8\%$) aus einer prochiralen Vorstufe einer Differenz der freien Enthalpie der diastereomeren Übergangszustände von „nur“ $\Delta\Delta G^* = 4 \text{ kcal/mol}$ bei 18°C ^[2].

Die derivatisierungsfreie Enantiomerentrennung durch Komplexierungsgaschromatographie ist für analytische Anwendungen besonders geeignet, da bei dieser Methode die Enantiomerenzusammensetzung ohne Substratsolierung direkt aus der Dampfphase bestimmt werden kann. So kann z. B. ein asymmetrischer Reaktionsablauf durch wiederholte Messungen zerstörungsfrei verfolgt werden; gegebenenfalls lassen sich Veränderungen der Enantioselektivität durch autokatalytische Effekte oder kinetische Racematspaltung des Produktes erkennen^[26].

Die *Peakzuordnung* setzt die Kenntnis der Konfiguration des Selektanden voraus. Da die gaschromatographische Enantiomerentrennung auf der enantiospezifischen Assoziation zwischen Selektor und Selektand beruht, sollten sich für Substrate, die zu homologen Reihen gehören, Regeln formulieren lassen, die das Retentionsverhalten mit der absoluten Konfiguration korrelieren^[27,28]. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration bei einem Substanzbedarf von nur 10^{-9} g gelingt z. B. bei enzymatischen Reaktionen auch durch Coinjektion einer Vergleichsprobe bekannter Chiralität, wobei jedoch im Falle *enantiomerenreiner* Proben oder Vergleichssubstanzen zum Zweck der Peakidentifizierung ein Aliquot des anderen Enantiomers oder des Racemats coinjiziert werden muß. Die Bestimmung der Konfiguration des Selektanden durch Gaschromatographie ist unabhängig von chiroptischen Eigenschaften des Selektors, der prinzipiell weder enantiomerenrein noch von bekannter Konfiguration sein muß.

Eine *Peakkoaleszenz* (*erster Art*) wird, wie erwähnt, beobachtet, wenn anstelle des optisch aktiven Selektors die racemische Mischung verwendet wird. Auf diese Weise lassen sich Enantiomere von achiralen Diastereomeren oder anderen Isomeren unterscheiden, da nur Enantiomere koaleszieren.

Eine *Peakkoaleszenz* (*zweiter Art*) tritt auf, wenn während des gaschromatographischen Trennprozesses konfigurationslabile Enantiomere invertieren. Eine „Enantiomerisierung“ des Selektanden führt zu Peak-Interkonversionsprofilen, aus denen kinetische Parameter der Inversion, als einer reversiblen Reaktion erster Ordnung, berechnet werden können^[22,29]. Während bei langsamer Inversion ein Plateau zwischen den terminalen Peaks entsteht, das durch invertierende Moleküle hervorgerufen wird, führt die schnelle Konfigurationsumkehr zum Verschwinden der Trennung.

Aufgrund der hohen Trennleistung eignet sich die Gaschromatographie insbesondere zur Enantiomeranalytik, während bei der flüssigkeitschromatographischen Enantiomerentrennung^[30-32] der präparative Aspekt im Vordergrund steht. Bei großen Trennfaktoren, $\alpha > 1.3$, kann jedoch auch die Gaschromatographie zur präparativen Trennung von Enantiomeren herangezogen werden, wobei die im mg- bis g-Maßstab isolierten reinen Enantiomere für chiroptische Untersuchungen, für biologische Tests oder im Falle von chiralen Radiochemikalien für Markierungsversuche eingesetzt werden können. Prinzipiell können dabei 100% enantiomerenreine Verbindungen auch mit nicht-enantiomerenreinen Selektoren erhalten werden.

Im folgenden werden die gaschromatographischen Methoden zur Enantiomerentrennung (siehe Fußnote ^[**] auf Seite 733) besprochen und Anwendungen sowie mechanistische Aspekte diskutiert.

2. Gaschromatographische Enantiomerentrennung durch Assoziation über Wasserstoffbrücken

2.1. Vorausgehende Untersuchungen

Erste Versuche zur gaschromatographischen Trennung racemischer Substrate (2-Butanol, 2-Brombutan) an optisch aktiven Stationärphasen (Stärke, Diethyltartrat/Al₂O₃) gehen auf Karagounis und Lippold^[33] zurück. Andere Autoren konnten die ohnehin geringen Aufspaltungen nicht reproduzieren^[34,35] oder führten sie bei 2-Brombutan auf eine Dehydrohalogenierung zu (*E*)- und (*Z*)-2-Buten (1:1) im Injektionssystem zurück^[36]. Spätere Untersuchungen von Karagounis und Lemperle^[37] weisen trotz erheblicher apparativer Unzulänglichkeiten bereits interessante Merkmale zukünftiger Entwicklungen auf, z. B. der Versuch zur präparativen Racemattrennung unter Anwendung der Polarimetrie als enantiospezifischem Detektionsystem oder die Verwendung optisch aktiver Metallkomplexe (Δ -[Co(en)₃]Br₃/Al₂O₃) als enantiospezifische Stationärphase. Ein „inverses“ System, die gaschromatographische Trennung von flüchtigem, racemischem Chrom(III)-tris(hexafluoracetetylacetone) an pulverisiertem rechtsdrehendem Quarz, wurde ebenfalls untersucht^[38]. Ob bei diesen Experimenten in der Tat eine marginale Enantiomerentrennung auftritt, konnte in der Folgezeit weder schlüssig bewiesen noch widerlegt werden. Versuche zur Trennung racemischer Alkohole (2-Alkanole, 3-Menthanol) an mehreren optisch aktiven Stationärphasen ((+)-2-Octylsebacat, (+)-Dimethyltartrat, Sucrose-peracetat) waren nicht erfolgreich^[35,39].

Erst die Einführung von Hochauflösungskapillarsäulen in die Gaschromatographie schuf in Verbindung mit der Entwicklung hochempfindlicher Detektionssysteme die Voraussetzung für die gezielte Auffindung enantiospezifischer Selektor/Selektand-Systeme und deren Optimierung zu hoher Trennleistung.

Im folgenden werden bevorzugt solche enantiospezifischen Trennsysteme besprochen, die eine *quantitative* (Grundlinien-)Trennung der racemischen Gemische ermöglichen.

2.2. Trennung derivatisierter Selektanden an optisch aktiven Aminosäure- und Amidselektoren durch enantiospezifische Assoziation über Wasserstoffbrücken

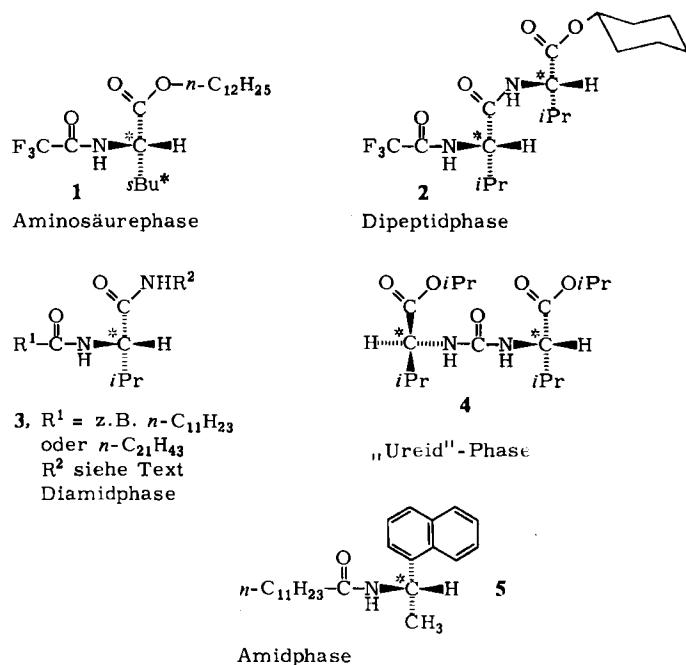
Gil-Av, Feibush und Charles-Sigler beschrieben 1966 die erste reproduzierbare Trennung von 18 racemischen Proteinaminosäuren als *N*-Trifluoracetyl(TFA)-alkylester an Glaskapillaren, die mit optisch aktivem *N*-TFA-L-Isoleucin-dodecylester **1** oder mit *N*-TFA-L-Phenylalanin-cyclohexylester belegt waren^[12, 40]. Dem Design dieses enantiospezifischen Selektor/Selektand-Systems lag die Idee zugrunde, die bekannte stereospezifische Peptid-Enzym-Wechselwirkung mit einfachen Aminosäurebausteinen als Modellsubstanzen zu imitieren. Dazu mußte der als außergewöhnlich gering eingeschätzte Effekt der chiralen Erkennung durch die Verwendung von Kapillarsäulen hoher Trennleistung verstärkt werden. Die fundamentale Entdeckung von Gil-Av et al. bildete den Ausgangspunkt einer fruchtbaren Entwicklung, die, insbesondere getragen durch die Arbeitsgruppen um Gil-Av, Bayer und König, ein zunächst vermeintliches Kuriosum mit archaisch anmutenden Chromatogrammen^[12] in eine hochentwickelte Routinemethode zur Enantiomerentrennung in vielen wichtigen Stoffklassen durch Gaschromatographie überführte^[4, 9, 10]. Inspiriert wurde diese Entwicklung einerseits durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten und andererseits durch das Interesse an den Mechanismen der chiralen Erkennung, die – modellhaft für Substrat-Enzym-Wechselwirkungen – für die Enantiospezifität maßgebend sind.

Die Trennung der Enantiomere führten Gil-Av et al. auf deren schnelle und reversible molekulare Assoziation mit den asymmetrischen Molekülen der optisch aktiven Stationärphase zurück^[12, 40]. Um die unterschiedlichen sterischen und polaren Wechselwirkungen der diastereomeren Assoziate zu erhöhen, wurde sowohl die Derivatisierungsstrategie der zu trennenden Aminosäuren variiert als auch die Struktur der Trennphasen systematisch verändert. Die Ergebnisse sind in zwei Übersichten zusammengefaßt^[41, 42].

In Schema 1 sind die wichtigsten Strukturen optisch aktiver Stationärphasen zusammengestellt, die zur Enantiomerentrennung von Aminosäurederivaten und anderen stickstoffhaltigen Verbindungen durch Assoziation über Wasserstoffbrücken verwendet werden.

Die von Gil-Av und Feibush hergestellten Trennphasen **2–4** der „zweiten Generation“ weisen gegenüber der Aminosäurephase **1** eine zusätzliche, zur Assoziation über Wasserstoffbrücken befähigte Amidfunktion auf; dadurch wird die Enantiospezifität für racemische Aminosäurederivate verbessert^[43–50]. Bereits die erste getestete Dipeptidphase, *N*-TFA-L-Valyl-L-valin-cyclohexylester **2**, konnte aufgrund hoher Trennleistung zur präparativen Trennung racemischer *N*-TFA-Alanin-*tert*-butylester mit einer gepackten 2m-Säule eingesetzt werden^[51]. Das Arsenal der Dipeptidphasen wurde durch umfangreiche Untersuchungen^[52–66] noch beträchtlich erweitert^[42].

Der Einfluß der *N*- und *C*-terminalen Aminosäure in *N*-TFA-*O*-Cyclohexylderivaten der Dipeptide Val-Val^[67] und Phe-Leu^[67, 68] auf die Elutionsreihenfolge von *N*-TFA-Aminosäuren wurde systematisch untersucht. Dabei wird zunächst erwartungsgemäß Peakinversion an den spiegelbildlichen Phasen L-Val-L-Val und D-Val-D-Val beobachtet. An diastereomeren Phasen, z. B. L-Val-L-Val im Ver-



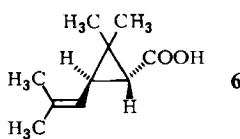
Schema 1. Repräsentative Strukturen optisch aktiver Aminosäure- und Amidselektoren zur Enantiomerentrennung durch Assoziation über Wasserstoffbrücken.

gleich zu D-Val-L-Val oder L-Val-D-Val, tritt dagegen Peakinversion nur bei Konfigurationswechsel der *N*-terminalen Aminosäure auf. Demnach bestimmt hauptsächlich die *N*-terminale Aminosäure die Enantiospezifität der Dipeptidphasen. Dies wird auch durch den Befund bestätigt, daß die Dipeptidphase Gly-L-Val deutlich schlechtere Trenneigenschaften als L-Val-Gly aufweist^[67]. Demgemäß führt auch der Einsatz von Tripeptidphasen, z. B. *N*-TFA-L-Valyl-L-valyl-L-valin-isopropylester, außer zu einer Erniedrigung der Flüchtigkeit zu keiner Verbesserung der Trennfaktoren gegenüber Dipeptidphasen^[44, 68]. Die Diamidphasen **3** von Gil-Av, Feibush et al.^[48–50, 70–73] leiten sich von den Dipeptidphasen **2** durch Wegnahme der *C*-terminalen Aminosäure ab, die keinen wesentlichen Beitrag zur Enantiomerendiskriminierung leistet. Die Phasen **3** enthalten zwei zur Assoziation über Wasserstoffbrücken befähigte, thermisch stabile Amidfunktionen, jedoch nur noch ein Asymmetriezentrum, und zeigen gegenüber **2** verbesserte Enantiospezifität. In einer systematischen Untersuchung wurde der Einfluß der Alkylreste *R*¹ und *R*² der Valinamidphase **3** auf die Trennfaktoren von *N*-TFA-*α*-Aminosäure-alkylester bestimmt^[50]. Die Alkylreste *R*¹ und *R*² beeinflussen demnach die Trennung aufgrund ihres Raumbedarfs, wobei der Einfluß von *R*² dominiert. Es erwies sich als vorteilhaft, wenn *R*¹ der zur Temperaturstabilität der stationären Phase notwendige langkettige Rest (*n*-C₁₁H₂₃) ist. Für *R*² wurde eine Abnahme der Trennfaktoren in der Reihe *tert*-Butyl > Cyclooctyl > Neopentyl beobachtet. Die thermisch stabilen (bis 190°C) und schwerflüchtigen Phasen **3**, *R*² = 1,1-Dimethylhexadecyl^[72], sind vielversprechende Trennphasen für racemische Aminosäurederivate; eine Phase ist im Handel^[71]. Die hohen Trennfaktoren ermöglichen auch präparative Trennungen mit gepackten Säulen^[69, 70]. An Diamidphasen **3** lassen sich auch racemische β - und γ -Aminosäurederivate^[74] und derivatisierte

1,2- und 2,1-Aminoalkanole^[28] trennen. Weitere Anwendungen von Diamidphasen **3** betreffen ein Diamid-Diamid-Selektor/Selektand-System, d. h. die Trennung racemischer *N*-TFA-Aminosäure-*tert*-butylamide an *N*-Lauroyl-*tert*-butylamiden optisch aktiver α -Aminosäuren^[75]. Auch α -Methyl- α -aminosäureamide und α -Halogen carbonsäureamide wurden an Diamidphasen **3** getrennt^[76, 77]. Über Synthese und Anwendung von Diamidphasen zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung wurde kürzlich zusammenfassend berichtet^[78a].

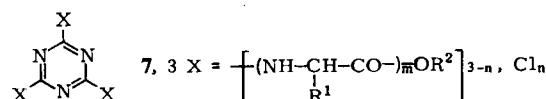
Die *N,N'*-Carbonyl-bis(aminosäureester)-Phasen vom Typ **4** (in der Originalliteratur unzutreffend als „Ureid“-Phase bezeichnet) eignet sich vor allem zur Trennung racemischer, *N*-TFA-substituierter Amine $RR'HC-NH_2$ ^[43]. In diesen Phasen liegen zwei strukturell äquivalente, zur Bildung von Wasserstoffbrücken befähigte NH- und CO-Funktionen in enger Nachbarschaft zu den Asymmetriezentren vor. Der Einfluß der Konsistenz der „Ureid“-Phasen (flüssig, flüssig-kristallin, fest) auf die Trennfaktoren wurde eingehend untersucht^[79-82]. Stationärphasen in fester Form zeigten größere Trennfaktoren α , jedoch auch beträchtliche Peakverbreiterung, insbesondere für das später eluierende Aminosäureenantiomer^[79]. Die hohen Trennfaktoren α , die mit Mesophasen beobachtet wurden, ermöglichen trotz anomaler Peakform quantitative Trennungen mit kurzen gepackten Säulen^[81]. *N,N'*-Carbonyl-bis(L-valin-isopropylester) **4** und das D-Leucin-Analogon wurden in smektischer Mesophase zur Racemattrennung von Aminen (*N*-perfluoracylierten 1-Phenylethylaminen)^[82] herangezogen. Als Nachteil erscheint der enge Temperaturbereich von 80–90°C.

Anhand der Phase **5** (*N*-acyliertes chirales 1-(1-Naphthyl)ethylamin) wurde gezeigt, daß eine Amidfunktion und ein einziges Asymmetriezentrum ausreichen, um racemische Amide, z. B. *N*-Acylaminosäureester, α -Methyl- α -aminosäureester, aliphatische *N*-Acylamine und α -substituierte Carbonsäureamide enantiospezifisch zu trennen^[83]. Durch Einführung einer chiralen Acylkomponente in **5** anstelle der Lauroylgruppe, z. B. der Acylgruppen von (1*R*,3*R*)-*trans*-Chrysanthemumsäure **6**, *O*-Lauroyl-mant-



delsäure und *N*-Lauroyl-prolin)^[84, 85], wurden optisch aktive Stationärphasen synthetisiert, die die quantitative Trennung von underivatisiertem (\pm)-Menthol, von Nitrilverbindungen, von *cis*- und *trans*-Chrysanthemumsäure^[86, 87] und von Macroliden^[88] sowie die verbesserte Trennung von racemischen *N*-TFA-Aminen und Carbonsäure-*tert*-butylamiden ermöglichen.

Die in Schema 1 aufgeführten chiralen Strukturelemente haben *Öi* et al. zur Erhöhung der Temperaturstabilität über den *N*-Terminus mit einem Triazinring zu **7** verknüpft^[89].



An den resultierenden Phasen wurden beispielsweise Prolin als *tert*-Butylamid^[90], Dipeptide (z. B. alle vier Konfigurationsisomere von *N*-TFA-Alanyl-alanin-isopropylester)^[91], *O*-Acyl- α -hydroxycarbonsäureester^[92] sowie underivatisierte Alkohole^[93] in Enantiomere getrennt.

Die Beobachtung, daß mit racemischen *O*-Acyl- α -hydroxycarbonsäureestern auch stickstofffreie Substrate durch Assoziation über Wasserstoffbrücken trennbar sind^[92, 96, 97], führte zur Konzeption sauerstoffhaltiger, amidfreier Stationärphasen, z. B. Di-($-$)-Menthyl-($+$)-tartrat zur Trennung racemischer *N*-Acyl-aminosäureester, *N*-Acyl-amine und Carbonsäureamide^[94]. Die Ergebnisse bestätigen frühere Befunde einer geringfügigen chiralen Erkennung zwischen racemischen Alkoholen und Didodecyl-($+$)-tartrat in einem gaschromatographischen System^[95]. Stickstofffreie 2-Hydroxycarbonsäuren wurden ferner als *O*-TFA-Alkylester an (*S*)-Mandelsäure-(*S*)- α -phenylethylamid getrennt^[96, 97]. Nachteil dieser Phasen ist die geringe Thermostabilität.

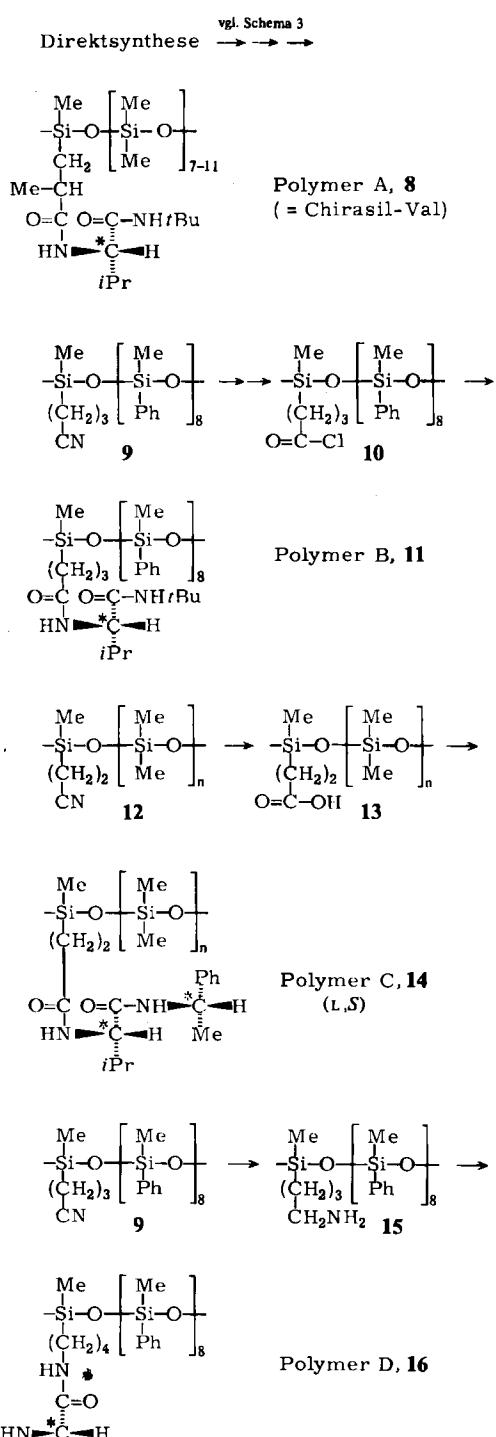
Die Trennung racemischer, underivatisierter Alkohole an desaktivierten Glaskapillarsäulen, die mit optisch aktivem Polypropylenglykol (PPG) belegt wurden, ist trotz geringer Trennfaktoren bemerkenswert^[98, 99].

2.3. Optisch aktive polymere Siloxan-Stationärphasen

Der Anwendungsbereich der niedermolekularen Stationärphasen **1–5** (Schema 1) ist bei hohen Untersuchungstemperaturen aufgrund thermischer Zersetzung, Racemisierung und Säulenbluten eingeschränkt. Somit sind viele schwerflüchtige Substrate einer Racemattrennung nicht ohne weiteres zugänglich. Lediglich die sorgfältig gereinigten Diamidphasen **3** mit langkettigen Substituenten (z. B. $R^1 = 1,1$ -Dimethylhexadecyl, $R^2 = n-C_{21}H_{43}$) können aufgrund geringer Polarität und Flüchtigkeit bis 200°C eingesetzt werden^[72]. Bei niedrigen Temperaturen neigen die niedermolekularen Stationärphasen außerdem zur Kristallisation.

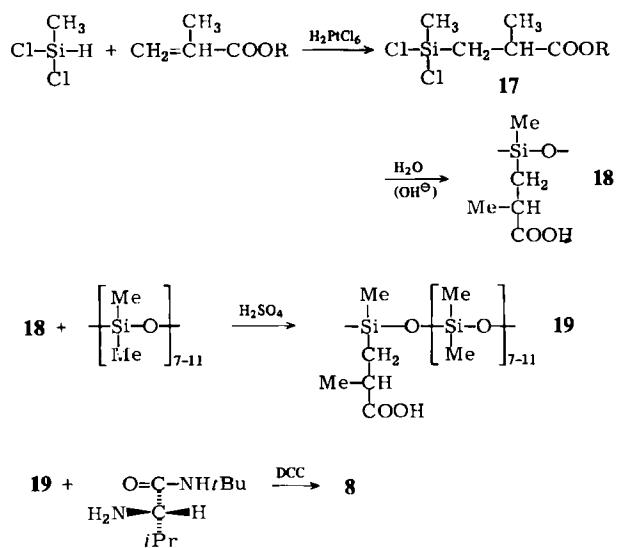
Frank, Nicholson und Bayer entwickelten einen neuen Typ enantiospezifischer Stationärphasen, in denen das der niedermolekularen Diamidphase **3** zugrundeliegende Aminosäureamid über die freie Aminofunktion an die Carboxygruppe einer polymeren Matrix gebunden wird. Als Polymer dient ein statistisches Copolymer aus Dimethylsiloxan und (2-Carboxypropyl)methylsiloxan hoher Viskosität^[100–102]. Mit dieser Strategie konnte die chemische Selektivität der chiralen Komponente L-Valin-*tert*-butylamid mit der hohen thermischen Stabilität und Schwerflüchtigkeit von Polyorganosiloxanen^[103] vereinigt werden.

Das optisch aktive, polymere Siloxan **8** (Polymer A, Schema 2), welches als Chirasil-Val® im Handel ist^[104], zeichnet sich durch hohe thermische Stabilität und geringes Säulenbluten aus und ermöglicht infolgedessen Enantiomerentrennungen im Temperaturprogramm von 70–240°C. Die Copolymerkomponente Dimethylsiloxan, deren Anteil in weiten Grenzen variiert werden kann, dient zur Erhöhung der Viskosität und zur Regulierung des mittleren Abstandes der chiralen Seitengruppen; die höchsten Trennfaktoren wurden bei einer Separierung von etwa elf Dimethylsiloxaneinheiten beobachtet^[10]. Bei geringerer



Schema 2. Zugang zu optisch aktiven Polysiloxanen für die gaschromatographische Enantiomerentrennung.

Abständen verschlechtern sich die Trenneigenschaften, da das funktionalsierte Polysiloxan aufgrund der Wechselwirkung benachbarter Peptidseitenketten zur Kristallisation neigt. Bei zu großen Abständen hingegen entfällt zunehmend der kooperative Effekt zweier chiraler Selektoren zur Enantiomerendiskriminierung des Selektanden. Der mittlere Abstand sagt im übrigen nichts über die tatsächliche Verteilung der funktionellen Seitengruppen aus, die iterativ berechnet wurde^[105]. Aus dieser Analyse geht hervor, daß nicht alle chiralen Zentren zur Enantiomerentren-

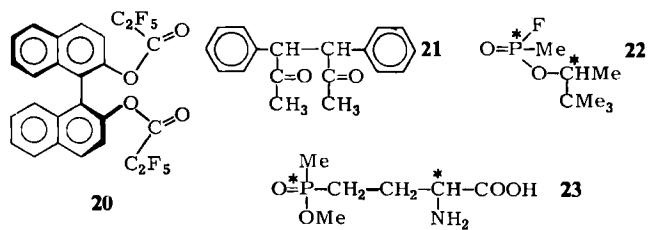


Schema 3. Vierstufige Synthese von **8** (Polymer A). 1. Synthese des Dichlorosilan-Monomers **17**. 2. Synthese des Carboxyalkylsiloxans **18**. 3. Synthese des Copolymers **19**. 4. Kupplung von **19** mit Val-NH/Bu in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zu **8**. - Analog lassen sich Derivate anderer Aminosäuren und Peptide mit **19** umsetzen.

nung beitragen können^[105]. Es sei erwähnt, daß Chirasil-Val **8** ein zusätzliches Chiralitätszentrum in der (racemischen) Seitenkette enthält.

Die Synthese von **8** ist in Schema 3 skizziert^[106]. Die Belegung von desaktivierten Glaskapillarsäulen mit **8** ermöglichte erstmals die schnelle Grundlinientrennung aller racemischen **17** Proteinaminosäuren als *N*-Pentafluorpropionyl-isopropylester^[107, 108] (siehe Abb. 3).

Insbesondere macht die Analyse der schwerflüchtigen Aminosäuren Met, Phe, Glu, Tyr, Orn, Lys und Trp nach entsprechender Derivatisierung keine Schwierigkeiten. Mit geeignet vorbehandelten Glas- und neuerdings Quarzkapillarsäulen, die mit Chirasil-Val **8** belegt wurden, gelang auch die Analyse optisch aktiver Metabolite von Arzneistoffen^[108, 109]. Die Anwendungsbreite von **8** geht aus den Racemattrennungen von Arylglykolestern, atropisomeren Binaphthylidenen **20**^[105], einem underivatisierten Diketon (*threo*-3,4-Diphenyl-2,5-hexandion **21**)^[105], 2-Hydroxy-carbonsäure-alkylestern^[110, 111], dem Nervengas Soman **22** (vier Isomere)^[112], Aminosäuresulfoxiden^[175] und dem Methylester des Phosphinotricins **23**^[175] hervor, das wie **22** zusätzlich ein asymmetrisches Phosphoratom aufweist.



Die hohe thermische Stabilität und die geringe Neigung zum Säulenbluten von Chirasil-Val **8** ist von entscheidender Bedeutung für die Kopplung Gaschromatographie-Massenspektrometrie^[176].

Durch Inkorporation von Phenylgruppen^[113] und polaren Modifikatoren (vgl. **24**) in **8** konnten Enantioselektivität-

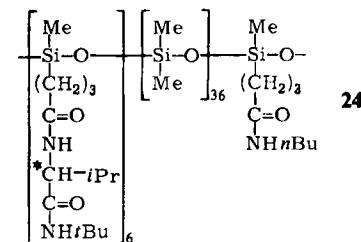
tät und Polarität der chiralen Phase maßgeschneidert werden, so daß sich alle Proteinaminosäuren ohne Peaküberlappung quantitativ trennen ließen^[114]. Als Amidkomponente von L-Valin (oder L-Leucin) wurde (S)- oder (R)-1-Phenylethylamin oder (S)- oder (R)-1-(1-Naphthyl)ethylamin als zusätzliche chirale Komponente eingeführt. Am diastereomeren Polysiloxan mit L-Valin-(R)-1-(1-naphthyl)ethylamid-Einheiten gelang die partielle Trennung des Alkohols 1-Cyclopropylethanol als O-TFA-Derivat^[114]. Außerdem wurde das Amin (R)-1-(1-Naphthyl)ethylamin an ein Polysiloxan gekuppelt; an dieser Phase konnten erstmals Alkohole als Phenyl- oder Methylurethanderivate in die Enantiomere getrennt werden^[114].

Einen präparativ einfachen Zugang zu chiralen Polysiloxanen beschreiben Verzele et al.^[115, 116]. Hierbei werden die Cyangruppen von handelsüblichen Polysiloxanen vom Typ 9^[103], z. B. OV-225 oder Silar-10C, hydrolysiert; die Carbonsäure wird nach Überführung in das Säurechlorid 10 mit der freien *Aminofunktion* von L-Valin-*tert*-butylethylamid^[49] zum polymeren Diamid 11 (Polymer B, Schema 2) gekuppelt. Eine Variante zu Polymer B ist das von König et al. aus kommerziell verfügbarem XE-60-Polysiloxan 12^[103] gewonnene Diamid 14 (Polymer C, Schema 2), das wie modifiziertes Chirasil-Val^[114] (R)- oder (S)-1-Phenylethylamin als zusätzliche chirale Komponente an der Amidfunktion des Selektors L-Valin enthält^[117-119]. Im Falle eines diastereomeren Selektors ist die relative Konfiguration der chiralen Zentren für eine optimale Enantiomerendiskriminierung der Selektanden entscheidend, die empirisch ermittelt werden muß. Beide diastereomeren Polysiloxane 14 (Polymer C (L,R) und (L,S)) wurden synthetisiert; ihre komplementären Trenneigenschaften ließen sich mit zwei Kapillarsäulen testen, die jeweils mit den diastereomeren Phasen belegt waren^[121]. So eignet sich Polymer C (L,R) bevorzugt zur Trennung racemischer N-TFA-Amine und N,O-Bis(TFA)aminoalkohole, während Polymer C (L,S) zur Trennung racemischer N-TFA-Aminosäure-isopropylester Verwendung finden kann^[9, 120-122]. Polymer C (L,S) hat sich außerdem zur Trennung von konstitutions- und konfigurationsisomeren racemischen Kohlenhydraten bewährt^[117, 118]. Diese Phase ist unter der Bezeichnung XE-60-L-Valin-S- α -Phenyl-ethylamid bekanntgeworden^[123].

In veränderter Synthesestrategie wurden die Cyangruppen von OV-225 9 mit LiAlH₄ in Diethylether reduziert;

das so erhaltene primäre Amin wurde mit der *Carboxyfunktion* von N-Acyl-L-valin (oder N-Acyl-L-leucin) zum polymeren Diamid 16 (Polymer D, Schema 2) gekuppelt^[119]. Während also in den Polymeren A-C der makromolekulare Rest formal als Acylkomponente aufgefaßt werden kann, fungiert er im Polymer D formal als Amidkomponente. Polymer D bewährt sich bei der Trennung racemischer N,O-Bis(acyl)aminoalkohole und N-Acylamine^[119].

Ein Vorteil der Direktsynthese chiraler Polysiloxane des Typs 8 liegt in der vielfältigen Variationsfähigkeit copolymerer Anteile, z. B. in der gezielten Einführung polarer Modifikatoren wie in 24^[114].



Bei der Synthese der Polymere B-D^[115, 117, 119] werden kommerzielle Polysiloxane mit unterschiedlichem Gehalt an Cyanpropylgruppen verwendet, die nach Hydrolyse und Kupplung mit bekannten chiralen Selektoren Polysiloxane mit ähnlichen Eigenschaften wie Chirasil-Val 8^[10] oder dessen Varianten ergeben^[114]. Ein Nachteil dieser polymeranalogen Reaktionen ist jedoch, daß bei der nur unter stark sauren oder basischen Bedingungen durchführbaren Hydrolyse der Cyangruppen Depolymerisation eintritt, so daß sich das Verhältnis der Copolymerbestandteile unkontrolliert verändert und damit Polarität und Viskosität beeinflußt werden^[143]. Die Säurechloridgruppierung in 10 bei der Synthese von Polymer B erscheint nicht unproblematisch, und die depolymerisierenden Eigenschaften von LiAlH₄ müssen bei der Synthese von Polymer D in Betracht gezogen werden^[143].

In den Abbildungen 3-5 werden typische Gaschromatogramme zur analytischen Enantiomerentrennung gezeigt. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über Stoffklasse, Derivatisierungsmethode und verwendetes optisch aktives Polysil-

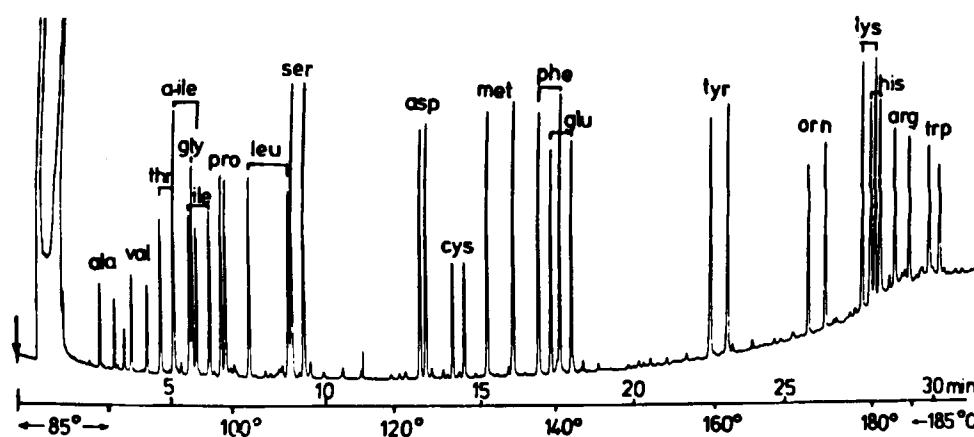


Abb. 3. Enantiomerentrennung racemischer Proteinaminosäuren als N-Pentafluorpropionyl-isopropylester an Chirasil-Val 8 [175]. OH- und SH-Funktionen wurden ebenfalls mit der Pentafluorpropionylgruppe geschützt.

oxan zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung durch Assoziation über Wasserstoffbrücken.

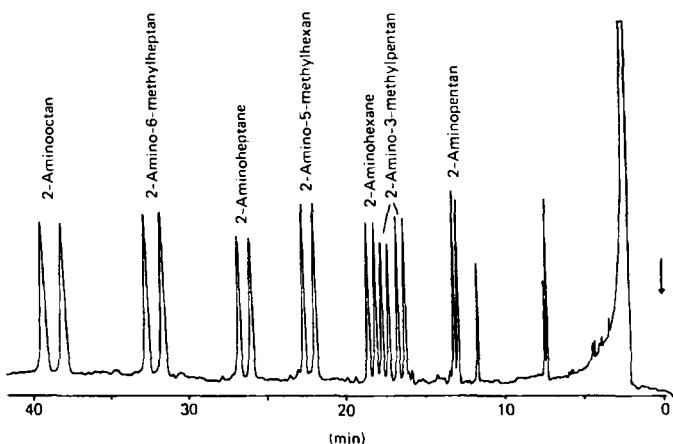


Abb. 4. Enantiomerentrennung racemischer Amine RMeHC-NH_2 als Iso-propylharnstoffe an Polymer C 14 (L,S) [125].

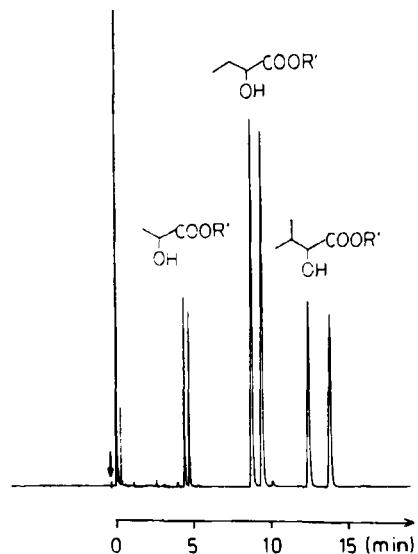


Abb. 5. Enantiomerentrennung racemischer α -Hydroxsäureester an Chira-sil-Val 8 bei 50°C [110]. $\text{R}' = \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Tabelle 2. Gaschromatographische Enantiomerentrennung an den optisch aktiven Polymeren A-D (siehe Schema 2): Auswahl nach Substanzklassen und Derivatisierung.

Substanzklasse	Derivatisierung	Polymer	Lit.
α -Aminosäuren	N-Perfluoracyl-alkylester	A, B, C, D	[100, 115, 116, 120, 136]
N-Methyl- α -aminosäuren	N-Alkylureido-alkylester	C (L,S)	[124]
Aminoalkohole	N,O-Bis(trifluoracetyl)	C (L,R), D	[109, 118, 119]
Amine $\text{RR}'\text{HC-NH}_2$	N-Isopropylcarbamoyl	C (L,S)	[125]
Amine $\text{RR}'\text{HC-NH}_2$	N-Trifluoracetyl	C (L,R), D	[118, 119, 126]
Hexosen, Pentosen	O-Trifluoracetylglycosid	C (L,S)	[117, 118, 127]
Hexosen	Boronat	A	[128]
cyclische Polyoole	O-Trifluoracetyl	C (L,R)	[126]
α -Hydroxycarbonsäuren	O-Carbamoyl-alkylester	A, C (L,S)	[111, 125]
α -Hydroxycarbonsäuren	Alkylester	A	[110]
β -Hydroxycarbonsäuren	N-(tert-Butylcarbamoyl)-tert-butylamide	A, C (L,S)	[124]
Phenylglykole	Bis(pentafluorpropionate)	A	[105, 109, 175]
Atropisomere Binaphthyle	Bis(pentafluorpropionate)	A	[105, 175]
schwefelhaltige Aminosäuren	N-(Pentafluorpropionyl)methylester	A	[187]
Sulfoxide (Methionin-S-oxid)	ohne (Perfluoracyl-alkylester)	A	[147, 175]
<i>sec</i> -Alkohole	Urethane	A, C (L,S)	[114, 129]
1,2-Diole, 1,3-Diole	cyclische Carbonate	C (L,R)	[130]
Ketone	<i>syn,anti</i> -Oxime	C (L,S)	[131]
Halogencarbonsäuren	Amide	A	[188]
Pharmaka	unterschiedlich	A, B, C (L,R)	[108, 109, 116, 132-135]

2.4. Derivatisierungsstrategien

Zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung durch Assoziation über Wasserstoffbrücken ist fast immer eine Derivatisierung des racemischen Selektanden erforderlich (vgl. Tabelle 2 und [137, 138]). Die Derivatisierung ist notwendig, um einerseits schwerflüchtige und/oder polare Substrate (z. B. Aminosäuren) in unzersetzt verdampfbare Derivate umzuwandeln, und um andererseits durch zusätzliche, zur Assoziation über Wasserstoffbrücken befähigte chemische Funktionen im Molekül die chirale Erkennung des Selektor/Selektand-Systems zu erhöhen. So kann die Einführung einer chemisch stabilen Amidfunktion die Bildung zusätzlicher Wasserstoffbrücken mit dem optisch aktiven Selektor ermöglichen. Die Herstellung eines Derivats kann auch zur Erhöhung der Detektorselektivität oder Nachweisempfindlichkeit (z. B. durch elementselektive Detektoren) herangezogen werden.

An den Derivatisierungsschritt werden folgende Anforderungen gestellt:

1. quantitative Umsetzung,
2. Vermeidung von Neben- und Umlagerungsreaktionen,
3. Ausschluß der Racemisierung.

Für quantitative Analysen muß die Ausbeute des Derivats und dessen Abtrennung von Lösungsmittel und Derivatisierungsreagens reproduzierbar sein. Insbesondere muß die Derivatisierungsreaktion racemisierungsfrei verlaufen, wenn die gaschromatographische Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung („enantiomeric excess“, e.e.) interessiert. Dieser Nachweis ist oft nicht einfach zu führen.

Die thermostabilen chiralen Polymerphasen eröffneten eine neue Dimension der Derivatisierungsstrategie, da mit ihnen auch weniger flüchtige Derivate analysiert werden können. So können die bei höheren Temperaturen zumeist niedrigeren Trennfaktoren durch eine Erhöhung der Enantiospezifität zwischen dem derivatisierten Selektanden und dem Selektor ausgeglichen werden mit dem Vorteil kürzerer Analysezeiten. Die gaschromatographischen Derivatisierungsmethoden sind gut ausgearbeitet; kürzlich wurde

die Derivatisierung für die quantitative Aminosäureanalyse automatisiert^[139, 140].

Als klassische Methode der Derivatisierung von α -Aminosäuren gilt die Überführung in *N*-Perfluoracyl-alkylester; OH- und SH-Funktionen werden ebenfalls mit Perfluoracylgruppen geschützt^[44, 46, 50, 52, 141, 142]. Bezuglich der Enantiomerentrennung zeigen *tert*-Butylester die besten Trenneigenschaften. Da diese Ester jedoch nur schwierig zugänglich sind, werden meistens Isoalkylester (z. B. Isopropylester) bevorzugt. Als Perfluoracylreste werden Trifluoracetyl (TFA), Pentafluorpropionyl (PFP) und Heptafluorbutyryl (HFB) eingesetzt^[54, 142]. TFA-Derivate zeigen höhere Trennfaktoren, während PFP-Derivate flüchtiger sind.

Die Derivatisierung von α -Hydroxycarbonsäuren konzentrierte sich zunächst auf die Einführung von Amidfunktionen; z. B. wurde Milchsäure als *O*-PFP-Cyclohexylamid^[108] oder als *O*-Carbamoyl-alkylester getrennt^[111, 125]. Später gelangen auch Trennungen mit stickstofffreien Derivaten von Hydroxycarbonsäuren, z. B. mit *O*-Acylestern^{[92, 96, 118] oder freien Alkylenestern^[92, 110, 111]. Das aufgrund der freien Hydroxygruppe resultierende Peak-„tailing“ konnte durch Verwendung von Quarzkapillarsäulen unterdrückt werden^[110]. Die Umwandlung der racemisierunggefährdeten Mandelsäure in den (1-Ethylpropyl)ester (10% HCl, 110°C, 1 h) verlief racemisierungsfrei. Dagegen wurde bei der dreistufigen Derivatisierung von 2-Hydroxycarbonsäuren zu *O*-acylierten Amiden im Falle von Mandelsäure eine beträchtliche Racemisierung nachgewiesen^[110]. Die Umsetzung der Hydroxygruppe von 2-Hydroxycarbonsäuren mit Isocyanat zum Urethan ist weder quantitativ noch frei von Nebenprodukten.}

Die Trennung acylierter sekundärer Alkohole^[84, 88, 114] ist schwierig. Eine Verbesserung wird durch Chromatographie an optisch aktiven polymeren Stationärphasen als Urethanderivate erreicht^[114, 129].

Phosgen wurde kürzlich als Derivatisierungsreagens für 1,2- und 1,3-Diole, α -Aminoalkohole, α -Hydroxysäuren und *N*-Methylaminosäuren vorgeschlagen^[130], während mit Isocyanaten (vgl. Schema 4) in Hydroxy- und Aminosäuren in einem Schritt beide funktionelle Gruppen derivatisiert werden können^[144]. Die Isocyanatmethode eignet sich vorteilhaft zur Derivatisierung von *N*-Methyl- α -aminosäuren **30**, da diese bei der Acylierung unter vollständiger Racemisierung zu Alkylidenoxazolidin-5-onen umgesetzt werden^[145].

Zur Trennung racemischer Ketone wurden Oxime hergestellt^[131]. Das Auftreten der *syn,anti*-Isomerie erscheint hierbei als Komplikation. Die Umwandlung der Isomere während des Trennprozesses, die bei 2,4-Dinitrophenylhydrazenen von Carbonylverbindungen zu charakteristischen Interkonversionsprofilen im Chromatogramm führt^[146], wurde bei den Oximen nicht beobachtet. Ebenfalls wurde für Campher und Fenchon, jeweils enantiomerrein, eine Racemisierung bei der Oximbildung ausgeschlossen^[131].

Aus praktischen Gründen ist eine derivatisierungsfreie Racemattrennung vorteilhaft, wie sie z. B. bei der Komplexierungsgaschromatographie gelingt^[2, 11]. An Dipeptidphasen und chiralen Polysiloxanen wurden nur vereinzelt underivatisierte Selektanden, z. B. 1-Phenyl-2,2,2-trifluorethanol^[93], 3,4-Diphenyl-2,5-hexandion **21**^[105], Sulfoxide^[147], Barbiturate^[132] und Photodimere von Cycloalkenen^[148] getrennt. Die Trennfaktoren erweisen sich oft als gering, da keine geeigneten Funktionen zur Bildung starker Wasserstoffbrücken vorliegen. Für die Enantiomerentrennung underivatisierter Alkohole und Ketone eignet sich deshalb bevorzugt die Komplexierungsgaschromatographie^[22], die aus der Erkenntnis heraus konzipiert wurde, daß viele racemische Selektanden keine zur Derivatisierung geeignete chemische Funktion aufweisen (z. B. Ether, Ester, Lactone, ungesättigte Kohlenwasserstoffe) (siehe Fußnote ^{1**} auf Seite 733).

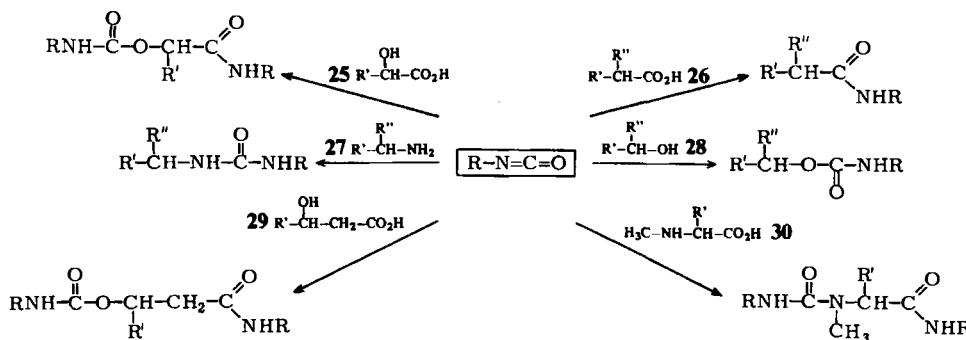
2.5. Thermodynamische Parameter der gaschromatographischen Enantiomerentrennung

Die Gaschromatographie ist eine wichtige Methode, um thermodynamische Assoziationskonstanten von Molekülkomplexen zu bestimmen, und zwar aus Retentionsparametern (vgl. zitierte Literatur in ¹²³ und ¹⁴⁹).

Aus dem Unterschied der Assoziationskonstanten für die Kombinationen der beiden Enantiomere des Selektanden mit dem optisch aktiven Selektor läßt sich die Differenz der freien Assoziationsenthalpie $-\Delta_{R,S}(\Delta G^\circ)$ eines Enantiomerenpaares nach Gl. (1) berechnen (*R* bezeichnet formal das später und *S* das früher eluierende Enantiomer):

$$-\Delta_{R,S}(\Delta G^\circ) = RT \ln K_R / K_S \quad (1)$$

Die Differenz der freien Assoziationsenthalpie von Selektanden, die durch Assoziation über Wasserstoffbrücken an



Schema 4. Isocyanate (R = Me, iPr, tBu, Ph) als Derivatisierungsreagentien für α - **25** und β -Hydroxycarbonsäuren **29**, 2-Alkylcarbonsäuren **26** (jeweils 100°C, 60 min), Amine **27** (20°C, 30 min), sec-Alkohole **28** (100°C, 10 min) und *N*-Methyl- α -aminosäuren **30** (100°C, 60 min) [144].

Dipeptid- und Polysiloxan-Stationärphasen getrennt wurden, kann aus dem Retentionsunterschied der Enantiomere über den Trennfaktor α_{\max} berechnet werden^[50, 80, 81]:

$$-\Delta_{R,S}(\Delta G^\circ) = RT \ln(t'_R/t'_S) = RT \ln \alpha_{\max} \quad (2)$$

Der Trennfaktor α_{\max} ist das Verhältnis der Nettoretentionszeiten t' (vom Luft- oder Methanpeak aus gemessen, t_M = Totzeit) des stärker und des schwächer retardierten Enantiomers. Da die Nettoretentionszeit sowohl durch den physikalischen als auch durch den chemischen Beitrag zur Retention bestimmt wird, ist der entscheidende chemische Beitrag zur Enantiomerendifferenzierung $-\Delta(\Delta G^\circ)$ durch Gl. (2) unterrepräsentiert. Bei Verwendung eines nur teilweise optisch angereicherten Selektors kann bei Kenntnis der korrekten Enantiomerenzusammensetzung (e.e.) der für quantitative Enantiomereneinheit geltende maximale Trennfaktor α_{\max} mathematisch extrapoliert werden^[50].

Aus der Temperaturabhängigkeit des Trennfaktors α_{\max} sind nach Gl. (3) und (4) auch die Gibbs-Helmholtz-Parameter $-\Delta_{R,S}(\Delta H^\circ)$ und $\Delta_{R,S}(\Delta S^\circ)$ der chiralen Erkennung zugänglich:

$$R \ln \alpha_{\max} = -\frac{\Delta_{R,S}(\Delta H^\circ)}{T} + \Delta_{R,S}(\Delta S^\circ) \quad (3)$$

$$\left(\frac{\partial \ln \alpha_{\max}}{\partial (1/T)} \right)_p = -\frac{\Delta_{R,S}(\Delta H^\circ)}{R} \quad (4)$$

Nach Gl. (3) ergibt $R \ln \alpha_{\max}$ gegen $1/T$ aufgetragen eine Gerade, deren Steigung den Unterschied der Assoziationsenthalpien und deren Achsenabschnitt die Differenz der Assoziationsentropien der hochverdünnten Enantiomere in der Stationärphase angibt. Als untere Grenze einer Enantiomerendifferenzierung, die sich mit einer Hochauflösungskapillarsäule noch durch eine quantitative Peakauf trennung zu erkennen gibt, können 10 cal/mol für $-\Delta_{R,S}(\Delta G^\circ)$ entsprechend einem Trennfaktor $\alpha = 1.01$ bei 25°C angesehen werden^[7].

Bezüglich der gaschromatographischen Trennung racemischer N-TFA-2-Aminoalkane an der „Ureid“-Phase 4 (Schema 1) wurden $-\Delta(\Delta G^\circ)$ -Werte von 40–580 cal/mol gemessen^[80]. Erwartungsgemäß wurde bei der Enantiomerentrennung von N-Perfluoracyl-norleucin-alkylestern an der Dipeptidphase N-TFA-Phenylalanyl-L-leucin-cyclohexylester ein linearer Zusammenhang zwischen $\ln \alpha$ und $1/T$ beobachtet^[47]. Gibbs-Helmholtz-Parameter der Enantiomerendifferenzierung zwischen racemischen N-TFA-Alanin- und -Leucinestern und der Diamidphase 3, $R^1 = n\text{-C}_{11}\text{H}_{23}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Bu}$, wurden gemessen^[50]. Die höchsten Werte betragen für den Selektanden N-TFA-Leucin-(1-ethylpropyl)ester $\Delta(\Delta H^\circ) = -1.611 \text{ kcal/mol}$ sowie $\Delta(\Delta G^\circ) = -338 \text{ cal/mol}$ und $\Delta(\Delta S^\circ) = -3.32 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ bei 110°C.

Auch bei Verwendung chiraler Polysiloxane als Stationärphasen zur Enantiomerentrennung darf der physikalische Beitrag des achiralen Polymernetzwerkes zur Nettoretentionszeit t' nicht vernachlässigt werden, da sonst der aus dem Verhältnis von t'_R und t'_S berechnete Beitrag der chiralen Seitenkette zur tatsächlichen Enantiospezifität unterbewertet wird. Eine Trennung zwischen physikalischem und chemischem Beitrag zur Retention kann durch Verwen-

dung einer Polysiloxan-Referenzsäule (SE 30) versucht werden^[105].

Zur Bestimmung thermodynamischer Daten der Enantiomerendifferenzierung an Chirasil-Val 8 (Polymer A) wurde die Temperaturabhängigkeit der Retentionszeiten racemischer aromatischer Dioldiester ausgewertet^[105]. Enthalpieparameter wurden durch die Näherungsgleichung (5) erhalten ($t' = \text{Nettoretentionszeit}$, $t_M = \text{Totzeit}$):

$$\frac{\partial(\ln t')}{\partial(1/T)} - \frac{\partial(\ln t_M)}{\partial(1/T)} = -\frac{\Delta H^\circ}{R} \quad (5)$$

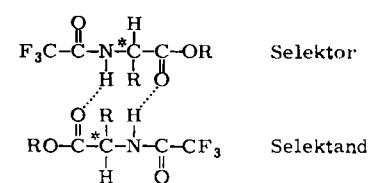
Bei den bisher bekannten gaschromatographischen Enantiomerentrennungen wird mit steigender Temperatur auch immer eine Abnahme der Trennfaktoren α beobachtet. Da die Trennfaktoren jedoch mit der Änderung der freien Assoziationsenthalpie verknüpft sind, die ihrerseits nach der Gibbs-Helmholtz-Beziehung auf dem Wechselspiel zwischen Enthalpieänderung, Entropieänderung und Temperatur beruht [Gl. (6)], können bei sehr hohen Temperaturen grundsätzlich die Trennfaktoren bei gleichzeitiger Umkehrung der Elutionsreihenfolge wieder zunehmen^[105].

$$-\Delta_{R,S}(\Delta G^\circ) = -\Delta_{R,S}(\Delta H^\circ) + T\Delta_{R,S}(\Delta S^\circ) \quad (6)$$

Die Bestimmung der Gibbs-Helmholtz-Parameter erweist sich als ein Kriterium, um die Mechanismen der chiralen Erkennung genauer zu verstehen. Die Gaschromatographie fungiert hierbei als wichtiges Instrument (dessen Potential bisher nur in vereinzelten Untersuchungen genutzt wurde), um tiefere Einblicke in Mechanismen und Ursachen der Enantiospezifität, die in der belebten Natur mit der Bevorzugung des Bildes gegenüber dem Spiegelbild allgegenwärtig ist, zu gewinnen.

2.6. Mechanistische Betrachtungen der gaschromatographischen Enantiomerentrennung durch Assoziation über Wasserstoffbrücken

Inspiriert durch die bekannte Stereospezifität von Enzymen wurde das erste wirksame Selektand/Selektor-System zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung anhand von einfachen Aminosäurebausteinen konzipiert^[44]. Die beobachtete Enantiomerendifferenzierung wurde dabei auf die Bildung diastereomerer Assoziate zwischen racemischem Selektanden und optisch aktivem Selektor zurückgeführt^[12, 40]. In ersten Interpretationsversuchen schlugen Feibush und Gil-Av Assoziationskomplexe vor, die sich schnell und reversibel über Wasserstoffbrücken zwischen Carbonyl- und Amidfunktion bilden^[44] (Schema 5).



Schema 5. Wasserstoffbrücken zwischen Selektor und Selektand.

Je nach der relativen Konfiguration von Selektor und Selektand ergeben sich unterschiedlich stabile Komplexe bei der Zusammenlagerung zu den diastereomeren Assoziaten. Diese thermodynamische Deutung der durch chemische Selektivität bewirkten Enantiomerendiskriminierung setzt eine schnelle Einstellung des chemischen Gleichgewichts voraus. Diese Voraussetzung ist bei der Assoziation über Wasserstoffbrücken selbst im Fall vorgelagerter Gleichgewichte erfüllt^[105].

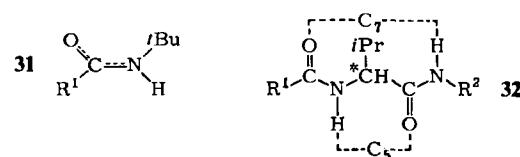
Eine kinetische Kontrolle des Enantiomerentrennprozesses ist ebenfalls denkbar; sie müßte sich einerseits durch Peakverbreiterung und andererseits durch die Abhängigkeit der Retentionszeiten von der Strömungsgeschwindigkeit der mobilen Phase zu erkennen geben. Derartige Effekte wurden jedoch bisher nur bei flüssigkristallinen Stationärphasen beobachtet^[81, 82]. Kinetische Effekte können in den überwiegenden Fällen, in denen scharfe Peakelutionen beobachtet wurden, ausgeschlossen werden.

Während für die Assoziation von *N*-TFA-Aminosäure-alkylestern an der Phase 1 nur zwei Wasserstoffbrücken gebildet werden können, sind an den Phasen 2–4 aufgrund einer zusätzlichen Amidfunktion zwei weitere Wasserstoffbrücken möglich (vgl. Schema 1).

Die Elutionsreihenfolge von Amiden und Aminosäure-derivaten an „Ureid“-Phasen 4 konnten Feibush et al.^[27] in Anlehnung an Cram'sche Modelle interpretieren, in denen der Raumbedarf der Substituenten ($l > m > s$) am Asymmetriezentrum zur Erklärung der Enantiospezifität herangezogen wird.

Neben Wasserstoffbrücken können jedoch auch andere enantiospezifische Assoziationswechselwirkungen zur Enantiomerendiskriminierung führen. So beobachteten Störling und König^[64] eine Racemattrennung von *N*-TFA-Prolin-estern an *N*-TFA-L-Prolyl-L-prolin-cyclohexylester als Stationärphase; in diesem Selektor/Selektand-System stehen keine Amidwasserstoffatome zur Verfügung, die Wasserstoffbrücken bilden könnten.

Das ursprüngliche Modell eines dimeren Assoziationskomplexes mit drei Wasserstoffbrücken^[47] wurde von Beitler und Feibush^[50] aufgrund einer Untersuchung der systematischen Variation der Reste R^1 und R^2 in der Diamidphase 3 verworfen. Neue Modellvorstellungen basieren auf Erkenntnissen über Struktur und Konformation von Peptiden^[4, 69]. Unter der Annahme einer planaren *trans*-Konformation 31 der Amidfunktion können Diamide in großer Verdünnung intramolekulare Wasserstoffbrücken bilden (siehe 32); dabei resultiert ein planarer Fünfring („ C_5 “-Einheit) oder ein abgewinkelte Siebenring („ C_7 “-Einheit).



Unter den Bedingungen des gaschromatographischen Experiments wird jedoch für die geschmolzenen Diamide Oligomerisierung unter Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken zu „ C_5 – C_5 “, „ C_7 – C_7 “- und „ C_5 – C_7 “-Assoziaten angenommen (vgl. Abb. 6).

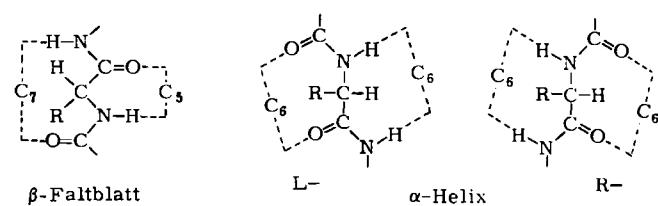


Abb. 6. Difunktionelle Koordinationsstellen für Wasserstoffbrücken in Peptiden [105].

Die β -Faltblattstruktur von Peptiden ist ein typisches Beispiel dieser Wechselwirkung. Nach Abbildung 7 entstehen bei paralleler Anordnung der Ketten Assoziate der Ringgröße $5+5=10$ und $7+7=14$ und bei antiparalleler Anordnung der Ketten Assoziate der Ringgröße $5+7=7+5=12$. Zahlreiche spektroskopische und strukturelle Untersuchungen an *N*-Acyl- α -aminosäure-alkylamiden bestätigen diese Vorstellung. Entscheidend für die Struktur der Diamidphasen unter den Bedingungen des gaschromatographischen Experiments ist, daß die bevorzugte Kristallstruktur in der Schmelze weitgehend erhalten bleibt.

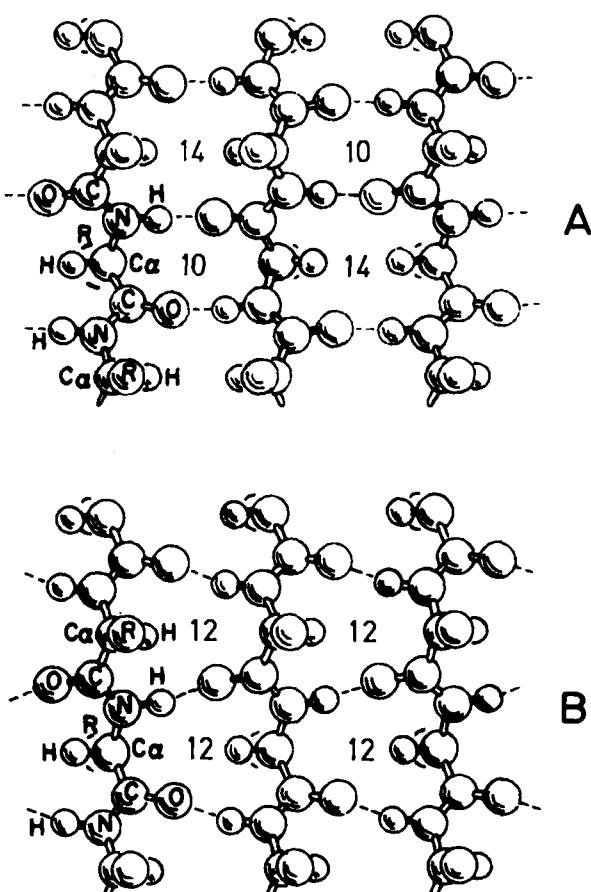


Abb. 7. β -Faltblattstrukturen von Polypeptiden (A: parallele Ketten, B: antiparallele Ketten) [78]. Die Zahlen bedeuten die Ringgröße.

Nach Beitler und Feibush^[50] wird nun ähnlich wie bei der β -Faltblattstruktur von Polypeptiden ein Selektandmolekül durch zwei Wasserstoffbrücken mit dem Diamid-Selektor über einen $5+5=10$ -Ring verbunden (vgl. Abb. 8).

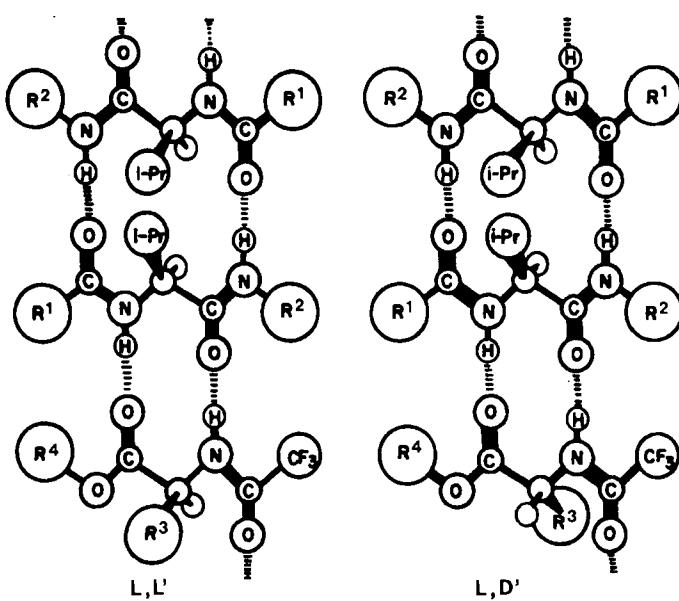


Abb. 8. Assoziation von *N*-TFA-Aminosäurederivaten und Diamidphasen wie 3 [50].

Die beobachtete Enantiospezifität lässt sich durch die unterschiedliche Anordnung der Isopropylgruppe in der Diamidphase und der Gruppe R^3 des Selektanden in den diastereomeren Assoziaten L,L' und L,D' erklären; nach dem experimentellen Befund ist die Kombination L,L' stabiler als L,D' ^[50].

Ein $5+7=12$ -Ring wurde später für die Assoziation des *N*-TFA-Isopropylesters einer *L*- α -Aminosäure und des Diamids *N*-Acyl-*L*-leucin-*tert*-butylamid und Analoga postuliert (Abb. 9)^[78]. Auch hier führt die unterschiedliche sterische Anordnung des Restes R und der Isobutylgruppe – im Fall gleichkonfigurierter Aminosäuren parallel – zu einer unterschiedlichen Stabilität der Assoziate, welche die chirale Erkennung hervorrufen soll. Alle Aminosäurederivate mit NH_2 -Gruppe, d. h. alle außer Prolin, werden nach dem gleichen Mechanismus in die Enantiomere getrennt, da die Reihenfolge der Elution von *D*- und *L*-Form in allen Fällen gleich ist (siehe Abschnitt 2.7).

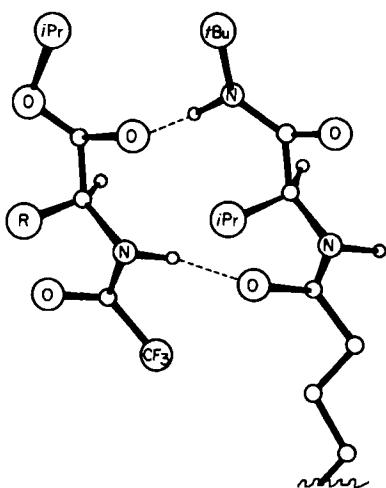
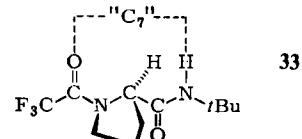


Abb. 9. Assoziation von *N*-TFA-Aminosäure-isopropylestern und eines Diamids vom Typ 3 [78].

Das Modell kann die folgenden experimentellen Befunde erklären^[78a]:

1. Die Diamidphase *N*-Lauroyl-*N*-methyl-*L*-leucin-*tert*-butyl(methyl)amid, die über keine freie Amidfunktion verfügt, zeigt keine Enantiospezifität für Aminosäurederivate. Dies unterstreicht die Bedeutung der Assoziation über Wasserstoffbrücken für die Enantiospezifität.
2. Prolin kann naturgemäß nur eine Wasserstoffbrücke bilden und ist deshalb nur schwierig in die Enantiomere trennbar. Die Umwandlung der Carbonsäure in ein Amid 33^[75, 90] ermöglicht durch die Gegenwart einer „ C_7 “-Einheit eine wirksame Trennung in die Enantiomere^[78a].



3. In Dipeptidphasen wie 2^[44] kann nur die *N*-terminale Aminosäure eine „ C_7 “-Einheit mit dem assoziierenden Selektanden bilden. In der Tat trägt die *C*-terminale Aminosäure nicht zur Enantiomerendiskriminierung bei^[67, 68].

Da Modelle bekanntlich nur das Wesentliche eines experimentellen Befundes widerspiegeln, können auch andere Assoziationsmechanismen in Betracht gezogen werden. Beispiele sind Assoziationen durch acyclische Wasserstoffbrücken, van-der-Waals-Wechselwirkungen und Dipol-Dipol-Attraktionen. Die Vielfalt der möglichen enantiospezifischen Selektand-Selektor-Wechselwirkungen folgt anschaulich aus der Trennbarkeit von *N*-TFA-Prolinestern, *N*-Acylaminen^[73], 2-Hydroxycarbonsäure-alkylestern^[96] und α -Chlorcarbonsäureamiden^[77] an Diamidphasen.

Außer 1:1-Assoziationskomplexen ist auch die 1:2-Wechselwirkung zu diskutieren, bei welcher der in großer Verdünnung verwendete Selektand zwischen den Molekülen des im großen Überschuss vorhandenen unverdünnten Selektors in der Stationärphase sandwichartig eingelagert wird. Derartige Intercalations-Wechselwirkungen wurden für Amidphasen (Schema I) vorgeschlagen^[83]. Nach Abbildung 10 kristallisiert der Selektor (*R*)-*N*-Lauroyl-1-(1-naphthyl)ethylamin ((*R*)-Enantiomer von 5) unter Bildung intermolekularer Wasserstoffbrücken entlang einer 5 Å-Translationsachse^[150]. Wichtige Strukturmerkmale sind die parallele Anordnung der Ringebenen und die Linearität der Alkylseitenketten, die auch in der Schmelze beibehalten wird. Der konstitutions- und konfigurationsäquivalente Selektand (*R*)-*N*-TFA-1-(1-naphthyl)ethylamin kann ideal in diese Struktur eingepaßt werden, während die Intercalation des Enantiomers erschwert ist. Die gaschromatographisch beobachtete Enantiospezifität kann demnach zwangsläufig auf die unterschiedliche Stabilität der diastereomeren Intercalationsaggregate zurückgeführt werden, die durch Energieberechnungen zusätzlich verifiziert wurde^[83, 150].

Bei der Interpretation der Enantiospezifität optisch aktiver Polysiloxane (Polymere A-D) muß sowohl der (statisti-

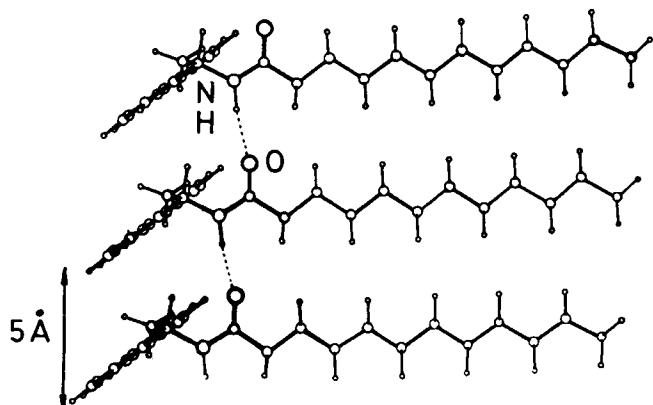
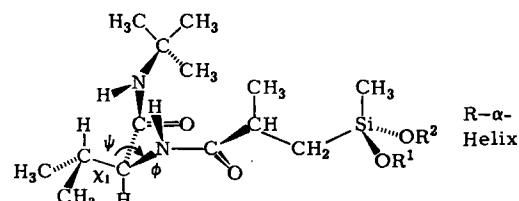


Abb. 10. Wasserstoffbrücken entlang einer 5 Å-Translationsachse in (R)-N-Lauroyl-1-(1-naphthyl)ethylamin (R)-5 [150].

sche) Abstand der chiralen Seitenketten als auch die bevorzugte Konformation des Aminosäureselektors in Betracht gezogen werden. Nach statistischer Auswertung der Konformation von Valinresten in Polypeptiden und nach Berechnungen liegen Valinamide in β -Faltblatt- oder bevorzugt in R- α -Helix-artigen Strukturen vor^[105, 175].



Nach Koppenhöfer^[105] kann die beobachtete Enantiospezifität von Chirasil-Val 8 für difunktionelle, sauerstoffhaltige Selektanden ohne Amidfunktionen, nach Abbildung 6 nur aus einer Konformation des Valinamidselektors resultieren, in welcher beide Amidgruppen dem Substrat zugewandt sind (α -Helix), während für stickstoffhaltige Selektanden die Assoziation mit einer β -Faltblattstruktur des Selektors anzunehmen ist^[175].

Abbildung 11 zeigt die postulierte β -Faltblattstruktur eines Assoziates von Chirasil-Val und intercaliertem *O*-Pentafluorpropionyl-L-milchsäure-cyclohexylamid^[108], die durch die Bildung der maximalen Anzahl von Wasserstoffbrücken charakterisiert ist. Nach diesem Modell lagern sich bei der Kombination L,L' die raumerfüllenden Isopropylgruppen von 8 und die Methylgruppen des Milchsäurederivats schichtweise übereinander und stabilisieren das Assoziat durch van-der-Waals-Kräfte^[108]. In der Kombination L,D' ist eine derartige Schichtung nicht möglich. Das Modell berücksichtigt auch die Bedeutung der Polysiloxanhauptkette, welche die L-Valinamidseitenketten trennt.

Diese Modellvorstellungen setzen unterschiedliche Konformationen des Valinamidselektors für stickstoffhaltige und stickstofffreie Selektanden voraus. Daraus folgt, daß Valinamid in Chirasil-Val entweder in unterschiedlichen Konformationen vorliegt, oder daß bei der „diastereotropen“^[111] Annäherung von Selektor und Selektand eine bevorzugte Konformation induziert wird.

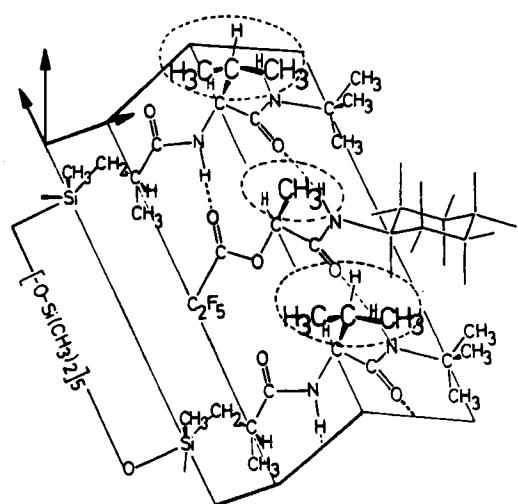


Abb. 11. β -Faltblattstruktur eines Assoziates von Chirasil-Val 8 (Polymer A) mit *O*-Pentafluorpropionyl-L-milchsäure-cyclohexylamid [108].

2.7. Korrelation zwischen absoluter Konfiguration und Retentionsverhalten

Ein wesentliches Charakteristikum gaschromatographischer, enantiospezifischer Selektor/Selektand-Systeme ist das weitgehend übereinstimmende Retentionsverhalten der individuellen Glieder homologer Reihen bezüglich ihrer absoluten Konfiguration. Der Korrelation von absoluter Konfiguration und Elutionsreihenfolge der Selektanden kommt große Bedeutung in der Enantiomeranalytik zu. Grundlage derartiger Korrelationen ist eine überwiegende Analogie der Trennmechanismen für strukturell ähnliche Substrate an Selektoren definierter Chiralität.

Bereits Gil-Av et al.^[112] fanden, daß an der stationären Phase 1 alle untersuchten D-N-TFA- α -Aminosäureester vor den L-Enantiomeren eluiert werden, wenn der Selektor L-konfiguriert ist. Erwartungsgemäß kehrt sich die Elutionsreihenfolge um, wenn man eine spiegelbildliche Stationärphase (D) verwendet (Peakinversion).

An L-Valindiamidphasen vom Typ 3 werden ebenfalls D- vor L-N-TFA-Aminosäureestern eluiert, gleichgültig, ob das Diamid niedermolekular^[50] oder polymer gebunden vorliegt (Polymere A, B, C, Schema 2)^[100, 115, 120]. β - und γ -Aminosäurederivate eluierten an N-Lauroyl-L-valin-(1-pentylhexyl)amid in umgekehrter Reihenfolge wie α -Aminosäuren^[50].

In einer systematischen Untersuchung des Retentionsverhaltens von N-TFA-Aminen und N-TFA- α -, β - und γ -Aminosäure-estern an der „Ureid“-Phase 4 wurde gefunden^[27], daß die Elutionsreihenfolge und die Trennfaktoren durch den Raumbedarf der Substituenten am asymmetrischen Kohlenstoffatom der Selektanden bestimmt werden. In Analogie zu Cramischen Modellen wurden die Substituenten unabhängig von der chemischen Funktion nach ihrer effektiven Größe eingeteilt. Betrachtet man das Substratmolekül vom asymmetrischen Kohlenstoffatom in Richtung zum Stickstoffatom, so sind die Substituenten nach abnehmender Größe im Uhrzeigersinn oder entgegengesetzt dazu angeordnet. Alle Enantiomere, deren Substituenten nach dieser Klassifizierung im Uhrzeigersinn angeordnet sind, werden an der L,L'-Phase als zweiter Peak elu-

iert. Der Trennfaktor α nimmt mit zunehmendem Größenunterschied der Substituenten zu. Diese Regel, welche die Konfiguration mit der Elutionsreihenfolge korreliert, konnte durch viele Beobachtungen untermauert werden: Da sich die Größe der Substituenten R und $\text{CO}_2\text{R}'$ umgekehrt, werden D-N-TFA-Alanin-alkylester vor den L-Enantiomeren und L-N-TFA-Leucin-methylester vor den D-Isomeren eluiert; die Trennfaktoren verringern sich in dem Maße, wie der effektive Größenunterschied von R und $\text{CO}_2\text{R}'$ abnimmt, und vergrößern sich bei entsprechender Zunahme^[27]. Aufgrund der Korrelation zwischen Konfiguration und Retentionsverhalten bei der Gaschromatographie konnte eine Kontroverse über die absolute Konfiguration von 2-Amino-3-methylbutan und 2-Aminopentan ohne Zuhilfenahme chiroptischer Methoden beigelegt werden^[28].

Auch an optisch aktiven Polysiloxanen stimmt das Retentionsverhalten derivatisierter Amine, Alkohole, Ketone, Hydroxycarbonsäuren und Aminosäuren bezüglich der absoluten Konfiguration überein^[10, 97]. In Einklang mit den unterschiedlichen Trennmechanismen von stickstoffhaltigen und stickstofffreien Selektanden an Chirasil-Val (Polymer A) zeigen 2-Hydroxycarbonsäuren je nach Derivatisierungsstrategie verschiedenes Retentionsverhalten. So werden an Chirasil-L-Val die L-konfigurierten 2-Hydroxycarbonsäure-alkylester vor den D-Enantiomeren eluiert; bei Amiden oder Urethanen ist es umgekehrt^[10, 111].

Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, daß die Korrelation von Konfiguration und Retentionsverhalten des Selektanden mit der absoluten Konfiguration des Selektors ein wichtiges Kriterium für mechanistische Betrachtungen der chiralen Erkennung ist.

2.8. Anwendungen der gaschromatographischen Methode zur Enantiomerentrennung

Die Eignung der Gaschromatographie zur empfindlichen und präzisen Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung^[2] wurde nach der erfolgreichen quantitativen Trennung von Aminosäurederivaten von mehreren Arbeitsgruppen erkannt und für vielseitige Untersuchungen genutzt, z. B. zum Nachweis von unnatürlichen Aminosäuren in Zellwänden von Bakterien und in Peptidantibiotica, zur Kontrolle der Aminosäurerereinheit in der Peptidsynthese, zur Bestimmung des Racemisierungsgrades bei der Peptidhydrolyse, zur Datierung paläontologischer und archäologischer Funde durch zeitabhängige Aminosäureracemisierung, zur Suche nach biogenen Aminosäuren in extraterrestrischer Materie und zur Verstärkung der optischen Aktivität unter abiotischen Bedingungen^[4, 10, 14, 151, 175].

So wurde in Zellwänden von Staphylokokken gaschromatographisch ein D/L-Verhältnis bis zu 2.33 für Alanin festgestellt^[152]; in mehreren Peptidantibiotica konnte Isovalin (2-Amino-2-methylbuttersäure) die R-Konfiguration zugeordnet werden^[157]. Während bei der Hydrolyse des Dodecapeptids (Leu-Ala)₆, das nach der Merrifield'schen Festkörpermethode hergestellt wurde^[153], weniger als 0.1% an unnatürlichen Aminosäure-Enantiomeren nachgewiesen wurde, betrug die Racemisierung von L-Asparaginsäure bei der Hydrolyse des Heptacosapeptids Desamido-secretin bis zu 2%^[153]. Die hohe optische Reinheit der Ami-

nosäuren von Peptiden, die durch Vierkomponenten-Kondensation nach *Ugi*^[154] synthetisiert wurden, konnte ebenfalls gaschromatographisch exakt bestimmt werden^[155, 156]. Die gaschromatographische Methodik wurde auch für die stereochemische Analyse von Peptidantibiotica eingesetzt (Antiamoebin I, Emerimicin, Alamethicin I, II)^[158-160].

Die Racemisierung von Aminosäuren in lebenden Zellen, die sich nicht erneuern, ist für Alterungsphänomene bedeutsam. Die Racemisierung von Aminosäuren in fossilen Materialien kann als Parameter zur Datierung herangezogen werden. Die Kenntnis des Einflusses von Temperatur, Zeit, Feuchtigkeit und anderen Umweltbedingungen auf die Inversionsgeschwindigkeit natürlicher Aminosäuren ist darum von entscheidender Bedeutung für gerontologische, geochronometrische (Paläotemperaturprofile) und archäometrische Untersuchungen.

Die Inversion von Aminosäuren ist eine reversible Reaktion erster Ordnung. Die Geschwindigkeitskonstante dieser Reaktion läßt sich bei Verwendung optisch reiner Ausgangsverbindungen nach

$$k = \frac{1}{2t} \cdot \ln \frac{L+D}{L-D}$$

bestimmen^[161], wobei L und D die gaschromatographisch durch Vergleich der Peakflächen bestimmten Konzentrationen der Enantiomere zur Zeit t sind. Erwartungsgemäß liefert $\ln(L+D)/(L-D)$ gegen $2t$ aufgetragen eine Nullpunktgerade, deren Anstieg die Geschwindigkeitskonstante k ergibt.

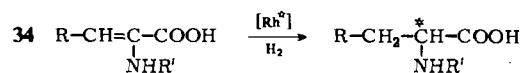
Dem Nachweis organogener Materie im interstellaren Raum kommt großes Interesse zu. Wird das Bild gegenüber dem Spiegelbild bevorzugt, ist nach irdischem Vorbild mit biogenem Material zu rechnen. Bei Meteoriten kann der Nachweis racemischer Aminosäuren entweder auf abiotischen Ursprung oder hohes Alter deuten, während der Nachweis von L-Aminosäuren auf terrestrische Kontamination zurückgeführt werden kann. Untersuchungen am Murray- und am Murcheson-Meteorit und Vergleich mit urbanen Bodenproben legen eine beträchtliche terrestrische Kontamination mit L-Aminosäuren nahe^[162]. In Apollo-Mondproben wurden mit der gaschromatographischen Methode bei einer Nachweisgrenze von 0.1 ppm keine D-Aminosäuren nachgewiesen^[163]. Dieses Ergebnis schließt im übrigen eine irdische Kontamination der sorgfältig isolierten Proben vom lunaren Mare Tranquillitatis aus. Eine interessante archäometrische Untersuchung beschäftigt sich mit der Bestimmung des Verhältnisses von D- zu L-Asparaginsäure im Pergament der Schriftrollen vom Toten Meer, das Auskunft über den Zeitpunkt der zerstörerischen Umwandlung des Kollagens in Gelatine gibt^[164, 165].

Die gaschromatographische Methode zur Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung eignet sich besonders für Untersuchungen, die sich mit der Simulierung der optischen Urzeugung im Laboratorium befassen. Da hierbei nur geringe Abweichungen von der racemischen Zusammensetzung zu erwarten sind, können unzulänglich konzipierte polarimetrische Messungen zu schwerwiegenden Fehleinschätzungen führen. Bonner et al. konnten durch gaschromatographische Analyse an Diamidphasen 3^[166] geringe Enantiomeranreicherungen (bis 2.5% e.e.) bei

der abiotischen Racematspaltung von Leucin nachweisen^[151]. In Vorversuchen wurde sichergestellt, daß die gas-chromatographische Methodik bei Verwendung von hochauflösenden Kapillarsäulen und bei digitaler Peakintegration für Leucinmischungen bekannter Enantiomerenzusammensetzung einen Absolutfehler von 0.03–0.7% und eine Standardabweichung von 0.03–0.6% aufweist^[166]. Zusätzlich wurden die Ergebnisse durch Verwendung von Stationärphasen mit entgegengesetzter Chiralität verifiziert. Mit dieser Strategie kann eine Verfälschung des analytischen Ergebnisses durch coeluierende (achirale) Verunreinigungen erkannt werden, da eine Peakinversion nur bei optischen Isomeren auftritt^[167].

Über Anwendungen der gaschromatographischen Enantiomeranalytik auf dem Gebiet der enantioselektiven Synthese wurde kürzlich zusammenfassend berichtet^[2]. Diese zuverlässige Methode wird überraschend selten benutzt, um etwa den Anspruch einer „quantitativen Enantiomerenreinheit“ zu beweisen. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch Polarimetrie über die optische Reinheit kann mit vielen Fehlern behaftet sein^[2], und durch NMR-Spektroskopie in Gegenwart optisch aktiver Verschiebungsreagentien lassen sich Enantiomerenreinheiten in der Regel nur bis etwa 97% *e.e.* bestimmen.

Eine vielbeachtete asymmetrische Homogenkatalyse ist die Hydrierung von Dehydroaminoäuren **34** zu Aminoäuren in Gegenwart von optisch aktiven Rhodiumkomplexen^[168]. Nur vereinzelt hat man die Gaschromatogra-



phie zur exakten Bestimmung der Enantiomerenausbeute der enantioselektiv gebildeten Aminosäuren herangezogen^[169, 170]. Beispielsweise wurde die Enantiomerenausbeute für *N*-Acetylphenylalanin korrigiert, die wegen eines in der Literatur zu hoch angegebenen maximalen Drehwertes bei polarimetrischer Auswertung unterschätzt wurde; außerdem konnte der korrekte Drehwert α_{max} extrapoliert werden^[171, 172]. Für Untersuchungen zur homogenkatalytischen, enantioselektiven Synthese von Dipeptiden durch „doppelte asymmetrische Induktion“^[173, 174] bieten sich von *Öi* et al. beschriebene chirale stationäre Phasen an^[91], mit denen nicht nur die Diastereomerenzusammensetzung, sondern auch die Enantiomerenreinheit der Diastereomere bestimmt werden kann.

Die Einführung der temperaturstabilen polymeren Stationärphasen (Polymere A-D, vgl. Schema 2) in die gas-chromatographische Enantiomeranalytik^[175] hat in Verbindung mit ihrer Kommerzialisierung^[104, 123] vielfältige potentielle Anwendungen und Anwender erschlossen. Hervorgehoben sei die Eignung der polymeren Phasen zur GS-MS-Kopplung, die aufgrund der geringen Ausblutung möglich wird^[176]. Durch die SIM(„selected ion monitoring“)-Technik können Empfindlichkeit und Substratselektivität noch beträchtlich erhöht werden.

Mit dem „enantiomer labelling“ haben *Frank, Nicholson* und *Bayer*^[178] eine komplementäre Methode zur Aminosäureanalyse entwickelt^[139, 140]. Hierbei wird die unnatürliche D-Aminosäure als interner Standard^[177-179] zur Quantifizierung des L-Enantiomers benutzt. Da sich die Enantio-

mere in achiraler Umgebung in allen (nicht-chiroptischen) Eigenschaften gleichen, wird das Enantiomerenverhältnis weder durch Probenmanipulation (Isolierung, Derivatisierung, Fraktionierung) noch durch gaschromatographische Handhabung (Probenverdünnung, Injektion, „splitting“, Detektion) verändert. Auch thermische oder katalytische Zersetzung, Substanzverluste, unvollständige Isolierung und halbquantitative Derivatisierungen können das Analyseergebnis nicht verfälschen. Eine Kalibrierung des Detektors ist nicht erforderlich, allerdings muß die Detektion über weite Konzentrationsbereiche eine lineare Anzeigecharakteristik aufweisen; diese Bedingung ist bei Flammenionisationsdetektoren erfüllt^[105].

Das „enantiomer labelling“ setzt die genaue Kenntnis der Enantiomerenreinheit der Probe und des Standards, die getrennt zu bestimmen sind, voraus^[178]. Zur Konzentrationsbestimmung von Racematen kann diese Methode bei Verwendung eines enantiomerenreinen Standards ebenso verwendet werden wie zur Quantifizierung enantiomerenreiner Substrate mit einem racemischen Standard. Die Methode wurde zur genauen Bestimmung der chemischen Ausbeute bei enantioselektiven Synthesen vorgeschlagen^[21]. Dabei wird die Reaktionsmischung (oder ein aliquoter Teil) nach der Reaktion mit einer bekannten Menge des optisch aktiven Standards versetzt; aus der Änderung der Enantiomerenzusammensetzung wird auf die Menge an Produkt geschlossen. Dieses Verfahren empfiehlt sich z. B. bei enzymatischen Reaktionen, wenn die Mengen an Reaktionsprodukt zu gering sind, um verlustlos isoliert werden zu können.

Der Einsatz der optisch aktiven Polysiloxanphasen zur Enantiomerentrennung in vielen Stoffklassen (siehe Tabelle 2) ermöglichte wichtige Anwendungen, z. B. Untersuchungen der Aminosäureracemisierung bei Peptidsynthese und Peptidhydrolyse. Frank, Woiwode, Nicholson und Bay-^{er}^[180] untersuchten die Geschwindigkeit der säurekatalysierten Racemisierung aller proteinogenen Aminosäuren und unterschieden zwischen der Inversionsgeschwindigkeit der gebundenen und der freien Aminosäuren. Außerdem gelang durch Deuteriummarkierung und GC-MS-Kopplung^[176] eine Differenzierung zwischen dem bei der Hydrolyse entstehenden und dem ursprünglich vorhandenen Anteil an unnatürlicher Aminosäure^[181], da Deuteriuminkorporation nur bei Konfigurationsumkehr zu erwarten ist.

Weitere wichtige Anwendungen der gaschromatographischen Enantiomeranalytik sind Untersuchungen biologischer Flüssigkeiten, forensisch chemische Studien, die Prüfung von Pharmaka und Therapeutika^[132, 133, 175, 176, 182-185] sowie die Konfigurationsanalyse von Polysacchariden^[186].

Es ist zu erwarten, daß sich die Gaschromatographie in der Zukunft als Standardmethode zur zuverlässigen Enantiomeranalytik flüchtiger chiraler Verbindungen etabliert.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die in diesem Beitrag beschriebenen enantiospezifischen Selektor/Selektand-Systeme ermöglichen eine quantitative gaschromatographische Enantiomerentrennung. Durch Fortschritte in der Glas- und Quarzkapillartechnologie wurden in Verbindung mit der Entwicklung thermo-

stabiler chiraler Polysiloxanphasen und der Anwendung verbesserter Derivatisierungsstrategien zahlreiche Stoffklassen für die gaschromatographische Enantiomerentrennung erschlossen. Die polymeren Phasen eignen sich bevorzugt zur Temperaturprogrammierung und zur Koppelung Gaschromatographie-Massenspektrometrie. Mit der Methode des „enantiomer labelling“ gelingt die zuverlässige Quantifizierung von Enantiomeren in biologischen Flüssigkeiten, von chiralen Pharmaka, in der forensischen Chemie und von Produkten enantioselektiver Umwandlungen. Bei der Bestimmung von Enantiomerenzusammensetzungen (e.e., „enantiomeric excess“) liefert die Gaschromatographie eindeutige Aussagen, insbesondere im Grenzbereich geringer Enantiomerüberschüsse (Abweichungen vom racemischen Gemisch) und hoher Enantiomerreinheiten (Nachweis von Spuren des anderen Enantiomers).

Die zahlreichen Daten über die gaschromatographische Enantiomerentrennung ermöglichen die gezielte Auswahl von Selektor/Selektand-Systemen zur detaillierten Untersuchung der molekularen Mechanismen der chiralen Erkennung und zum Nachweis der Korrelation des Einflusses struktureller Faktoren des Selektors und des Selektanden auf die Enantiospezifität. Für analoge und homologe Selektanden ist die Elutionsreihenfolge an optisch aktiven Selektoren in weiten Grenzen konstant. Die Gaschromatographie kann deshalb zur Bestimmung der absoluten Konfiguration ohne Kenntnis chiroptischer Eigenschaften herangezogen werden. Durch Verwendung optisch aktiver Phasen entgegengesetzter Konfiguration kann die spiegelbildliche Natur einer Peakauflösung bewiesen oder widerlegt werden.

Für die zukünftige Entwicklung der chromatographischen Enantiomerentrennung zeichnet sich ab, daß sich Gas- und Flüssigkeitschromatographie (HPLC) ergänzen werden und jede Methode ihren spezifischen Anwendungsbereich finden wird. Während bei der LC die präparative Trennung im Vordergrund stehen wird, wird das Hauptgewicht der GC in der Enantiomeranalytik zu suchen sein. Mit der GC-Methode können in kurzer Zeit zahlreiche Komponenten simultan in die Enantiomere getrennt werden (Aminosäureanalyse); Komplikationen durch die Natur der mobilen Phase sind weitgehend unbekannt. Für die Automatisierung bietet die GC gute Voraussetzungen.

Überraschenderweise sind alle bekannten GC-Systeme durch geringere Trennfaktoren als die LC-Systeme charakterisiert. Aufgrund der hohen Trennleistung insbesondere der Kapillarsäulen bedeutet dies aber keinen analytischen Nachteil, da die Analyse schneller verläuft und Substanzgemische ohne Peaküberlappung getrennt werden können. Als Modellsysteme für stereospezifische Enzyme erscheinen die bisher bekannten enantiospezifischen Selektor/Selektand-Systeme der Gaschromatographie jedoch unbefriedigend; die Optimierung dieser Systeme ist deshalb eine reizvolle Aufgabe für die Zukunft. Insbesondere kommt alternativen Prinzipien der chiralen Erkennung, wie sie die Natur benutzt, große Bedeutung zu. Erwähnt sei die Enantiomerentrennung durch Wirt-Gast-Wechselwirkung beim molekularen Einschluß in chiralen Hohlräumen, deren Untersuchung mit Cyclodextrinphasen begonnen wurde.

Neben der Assoziation über Wasserstoffbrücken können auch andere intermolekulare Kräfte oder deren Kombinationen zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung ausgenutzt werden, z. B. Charge-Transfer-Wechselwirkung, ionische Anziehung und Dipol-Dipol-Anziehung. Die Trennung von Enantiomeren durch Komplexierungs-gaschromatographie aufgrund der enantiospezifischen Koordinationswechselwirkung liefert zum Teil hohe Trennfaktoren.

Mit der Gaschromatographie sind auch präparative Enantiomerentrennungen möglich. Die isolierbaren Mengen an Enantiomeren sind jedoch gering; die Methode eignet sich bevorzugt zur Bestimmung chiroptischer Daten oder zur Korrelation von Konfiguration und biologischer Aktivität.

Bei den bisher bekannten enantiospezifischen Stationärphasen muß der Anwender Faktoren wie Verfügbarkeit, Leistung, Reproduzierbarkeit und Stabilität gegeneinander abwägen. Die Inspektion der Chromatogramme, soweit zugänglich, liefert oft entscheidende Informationen.

Der Autor befand sich in der glücklichen Lage, entscheidende Entwicklungen der in diesem Beitrag abgehandelten Thematik in den einzelnen Laboratorien „am Ort“ mitverfolgen zu können. V. S. ist deshalb den Herren Professor E. Gil-Av, Dr. B. Feibusch, Professor E. Bayer, Dr. H. Frank, G. J. Nicholson, Dr. B. Koppenhöfer und Professor W. A. König für wertvolle Diskussionen und Ratschläge, die als wichtige Anregungen in das Manuskript eingeflossen sind, zu aufrichtigem Dank verpflichtet. Dem Fond der chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft dankt der Autor für ihre Unterstützung.

Eingegangen am 15. Juni 1984 [A 510]

- [1] J. D. Morrison in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis, Bd. 1*, Academic Press, New York 1983, S. 1.
- [2] V. Schurig in [1], S. 59.
- [3] a) In Anlehnung an die kybernetischen Terme Operator und Operand wurden die Bezeichnungen Selektor und Selektand im chromatographischen System für den optisch aktiven Trennstoff bzw. die zu trennende racemische Probe eingeführt [3b]. Als Selektor wird in diesem Beitrag verallgemeinert ein (zumeist) enantiomerenreiner Stoff verstanden, der die Enantiomere eines (zumeist) racemischen Substrats durch molekulare, chirale Erkennung zu unterscheiden vermag; b) F. Mikes, PhD Thesis, Weizmann Institute of Science, Rehovot 1975.
- [4] E. Gil-Av, *J. Mol. Evol.* 6 (1975) 131.
- [5] a) P. D. Maestas, C. J. Morrow, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1047; b) J. Gaál, J. Inszédy, *J. Chromatogr.* 102 (1974) 375; c) W. Szczepaniak, W. Ciszewska, *Chromatographia* 15 (1982) 38; 18 (1984) 221; d) E. Bayer, *Chromatographia* 18 (1984) 220.
- [6] K. C. Cundy, P. A. Crooks, *J. Chromatogr.* 281 (1983) 17.
- [7] C. H. Lochmüller, R. W. Souter, *J. Chromatogr.* 113 (1975) 283.
- [8] V. Schurig, *Angew. Chem.* 89 (1977) 113; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 110.
- [9] W. A. König, *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 5 (1982) 588.
- [10] E. Bayer, G. J. Nicholson, H. Frank in C. W. Gehrke, K. C. Kuo, R. W. Zumwalt: *Amino Acid Analysis by Gas Chromatography*, CRC Press, Boca Raton, FL, im Druck.
- [11] V. Schurig, *Chromatographia* 13 (1980) 263.
- [12] E. Gil-Av, B. Feibusch, R. Charles-Sigler, *Tetrahedron Lett.* 1966, 1009.
- [13] E. Gil-Av, D. Nurok, *Adv. Chromatogr.* 10 (1974) 99.
- [14] E. Gil-Av: *Modell, Bericht aus Rehovot*, Weizmann Institute of Science 1976, S. 25.
- [15] V. Prelog, W. Wieland, *Helv. Chim. Acta* 27 (1944) 1127.
- [16] L. H. Klemm, D. Reed, *J. Chromatogr.* 3 (1960) 364.
- [17] L. H. Klemm, K. B. Desai, J. R. Spooner, Jr., *J. Chromatogr.* 14 (1964) 300.
- [18] A. C. Cope, C. R. Gannelin, H. W. Johnson, T. V. Van Auken, H. J. S. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3275.

- [19] V. Schurig, R. C. Chang, A. Zlatkis, E. Gil-Av, F. Mikeš, *Chromatographia* 6 (1973) 223.
- [20] V. Schurig, E. Gil-Av, *Chem. Commun.* 1971, 650.
- [21] E. Gil-Av, V. Schurig, *Anal. Chem.* 43 (1971) 2030.
- [22] V. Schurig, W. Bürkle, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7573.
- [23] V. Schurig, R. C. Chang, A. Zlatkis, B. Feibush, *J. Chromatogr.* 99 (1974) 147.
- [24] C. E. Dalglish, *J. Chem. Soc.* 1952, 3940.
- [25] T. Kościelski, D. Sybilska, J. Jurczak, *J. Chromatogr.* 280 (1983) 131.
- [26] H. B. Kagan, H. Mimoun, C. Mark, V. Schurig, *Angew. Chem.* 91 (1979) 511; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 485.
- [27] B. Feibush, E. Gil-Av, T. Tamari, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1972, 1197.
- [28] H. Rubinstein, B. Feibush, E. Gil-Av, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 2094.
- [29] W. Bürkle, H. Karfunkel, V. Schurig, *J. Chromatogr.* 288 (1984) 1.
- [30] I. S. Krull, *Adv. Chromatogr.* 16 (1978) 175.
- [31] G. Blaschke, *Angew. Chem.* 92 (1980) 14; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 13.
- [32] V. A. Davankov, *Adv. Chromatogr.* 18 (1980) 139.
- [33] G. Karagounis, G. Lippold, *Naturwissenschaften* 46 (1959) 145.
- [34] N. A. Goeckner, *Diss. Abstr.* 19 (1959) 3127.
- [35] G. Goldberg, W. A. Ross, *Chem. Ind. (London)* 1962, 657.
- [36] C. B. Coleman, G. D. Cooper, J. F. O'Donnell, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 975.
- [37] G. Karagounis, E. Lemperle, *Fresenius Z. Anal. Chem.* 189 (1962) 131.
- [38] R. E. Sievers, R. W. Moshier, M. L. Morris, *Inorg. Chem.* 1 (1962) 966.
- [39] P. J. Porcaro, V. D. Johnston, *Anal. Chem.* 33 (1961) 1748.
- [40] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler in A. B. Littlewood: *Gas Chromatography 1966*, Institute of Petroleum, London 1967, S. 227.
- [41] C. H. Lochmüller, R. W. Souter, *J. Chromatogr.* 113 (1975) 283.
- [42] R. H. Liu, W. W. Ku, *J. Chromatogr.* 271 (1983) 309 (siehe dort Tabelle 1).
- [43] B. Feibush, E. Gil-Av, *J. Gas Chromatogr.* 5 (1967) 257.
- [44] B. Feibush, E. Gil-Av, *Tetrahedron* 26 (1970) 1361.
- [45] B. Feibush, E. Gil-Av, T. Tamari, *Isr. J. Chem.* 8 (1970) 50.
- [46] S. Nakaparksin, P. Birell, E. Gil-Av, J. Oró, *J. Chromatogr. Sci.* 8 (1970) 177.
- [47] W. Parr, C. Yang, E. Bayer, E. Gil-Av, *J. Chromatogr. Sci.* 8 (1970) 591.
- [48] E. Gil-Av, B. Feibush, US-Pat. 3 494 105; Jpn. Pat. 567 267.
- [49] B. Feibush, *Chem. Commun.* 1971, 544.
- [50] U. Beitler, B. Feibush, *J. Chromatogr.* 123 (1976) 149.
- [51] E. Gil-Av, B. Feibush, *Tetrahedron Lett.* 1967, 3345.
- [52] W. König, W. Parr, H. A. Lichtenstein, E. Bayer, J. Oró, *J. Chromatogr. Sci.* 8 (1970) 183.
- [53] W. Parr, C. Yang, E. Bayer, E. Gil-Av, *J. Chromatogr. Sci.* 8 (1970) 591.
- [54] W. Parr, C. Yang, J. Pieterski, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 50 (1970) 510.
- [55] W. Parr, J. Pieterski, C. Yang, E. Bayer, *J. Chromatogr. Sci.* 9 (1971) 141.
- [56] W. Parr, Y. Howard, *Chromatographia* 4 (1972) 162.
- [57] W. Parr, Y. Howard, *J. Chromatogr.* 66 (1972) 141.
- [58] W. Parr, Y. Howard, *J. Chromatogr.* 67 (1972) 227.
- [59] W. Parr, Y. Howard, *J. Chromatogr.* 71 (1972) 193.
- [60] W. Parr, Y. Howard, *Anal. Chem.* 45 (1973) 711.
- [61] F. Andawes, R. Brazell, W. Parr, A. Zlatkis, *J. Chromatogr.* 112 (1975) 197.
- [62] W. A. König, G. J. Nicholson, *Anal. Chem.* 47 (1975) 951.
- [63] W. A. König, *Chromatographia* 9 (1976) 72.
- [64] K. Stöting, W. A. König, *Chromatographia* 9 (1976) 331.
- [65] W. A. König, K. Stöting, K. Kruse, *Chromatographia* 10 (1977) 444.
- [66] I. Abe, T. Kohno, S. Masha, *Chromatographia* 11 (1978) 393.
- [67] S. Weinstein, G. Jung, E. Gil-Av, *Proc. Annu. Meet. Isr. Chem. Soc.* 41 (1971) 220.
- [68] J. Corbin, J. Rhoad, L. Rogers, *Anal. Chem.* 43 (1971) 327.
- [69] E. Gil-Av, B. Feibush in Y. Wolman: *Peptides 1974*, Proc. 13th European Peptide Symp., Jerusalem 1974, S. 279.
- [70] R. Charles, U. Beitler, B. Feibush, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* 112 (1975) 121.
- [71] Supelco, Inc.: *Bulletin 765F*, Bellefonte, PA 1976, S. 1.
- [72] R. Charles, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* 195 (1980) 317.
- [73] S.-C. Chang, R. Charles, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* 235 (1983) 87.
- [74] B. Feibush, B. Altman, E. Gil-Av, *Proc. Annu. Meet. Isr. Chem. Soc.* 41 (1971) 196.
- [75] S.-C. Chang, R. Charles, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* 202 (1980) 247.
- [76] S.-C. Chang, R. Charles, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* 238 (1982) 29.
- [77] S.-C. Chang, E. Gil-Av, R. Charles, *J. Chromatogr.* 289 (1984) 53.
- [78] a) E. Gil-Av, R. Charles, S.-C. Chang in [10]; b) B. Feibush, A. Balan, B. Altman, E. Gil-Av, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1979, 1230.
- [79] J. A. Corbin, L. B. Rogers, *Anal. Chem.* 42 (1970) 974.
- [80] C. H. Lochmüller, J. M. Harris, R. W. Souter, *J. Chromatogr.* 71 (1972) 405.
- [81] C. H. Lochmüller, R. W. Souter, *J. Chromatogr.* 87 (1973) 243; 88 (1974) 41.
- [82] S. Suzuki, T. Hobo, K. Watabe, H. Ishikawa, *Bunseki Kagaku* 30 (1981) 497.
- [83] S. Weinstein, B. Feibush, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.* 126 (1976) 97.
- [84] N. Ôi, H. Kitahara, Y. Inda, *J. Chromatogr.* 213 (1981) 137.
- [85] N. Ôi, H. Kitahara, Y. Inda, *J. Chromatogr.* 237 (1982) 297.
- [86] N. Ôi, T. Doi, H. Kitahara, Y. Inda, *J. Chromatogr.* 239 (1982) 493.
- [87] N. Ôi, H. Kitahara, T. Doi, *J. Chromatogr.* 254 (1983) 282.
- [88] N. Ôi, R. Takai, H. Kitahara, *J. Chromatogr.* 256 (1983) 154.
- [89] N. Ôi, H. Takeda, H. Shimada, DOS 2720995 (24. 11. 1977).
- [90] N. Ôi, M. Horiba, H. Kitahara, *J. Chromatogr.* 202 (1980) 299.
- [91] N. Ôi, M. Horiba, H. Kitahara, H. Shimada, *J. Chromatogr.* 202 (1980) 302.
- [92] N. Ôi, H. Kitahara, M. Horiba, T. Doi, *J. Chromatogr.* 206 (1981) 143.
- [93] N. Ôi, T. Doi, H. Kitahara, Y. Inda, *J. Chromatogr.* 208 (1981) 404.
- [94] N. Ôi, H. Kitahara, T. Doi, *J. Chromatogr.* 207 (1981) 252.
- [95] G. Berred, J. Bourdon, J. Dreux, R. Longeray, M. Moreau, P. Schifter, *Chromatographia* 12 (1979) 150.
- [96] W. A. König, S. Sievers, U. Schulze, *Angew. Chem.* 92 (1980) 935; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 910.
- [97] W. A. König, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 200 (1980) 189.
- [98] W. Kirmse, R. Siegfried, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 950.
- [99] F. Scheidt, H. Raskopf, *LaborPraxis*, April 1984, S. 332.
- [100] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr. Sci.* 15 (1977) 174.
- [101] E. Bayer, H. Frank, DOS 2740019 (22. 3. 1979).
- [102] E. Bayer, H. Frank, US-Pat. 4387206 (1983).
- [103] J. K. Haken, *J. Chromatogr.* 300 (1984) 1.
- [104] *Chrompack News* 10 (1983) 6.
- [105] B. Koppenhöfer, Dissertation, Universität Tübingen 1980.
- [106] E. Bayer, H. Frank, *ACS Symp. Ser.* 121 (1980) 341.
- [107] G. J. Nicholson, H. Frank, E. Bayer, *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 2 (1979) 411.
- [108] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* 90 (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 363.
- [109] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 146 (1978) 197.
- [110] B. Koppenhöfer, H. Almendinger, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 260 (1983) 63.
- [111] H. Frank, J. Gerhardt, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 270 (1983) 159.
- [112] H. P. Benschop, C. A. G. Konings, L. P. A. De Jong, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4260.
- [113] D. W. Ulff: *Pittsburgh Conf. on Anal. Chem. and Appl. Spectrosc.*, Atlantic City 1982, S. 791.
- [114] D. Thumm, Dissertation, Universität Tübingen 1980.
- [115] T. Saeed, P. Sandra, M. Verzele, *J. Chromatogr.* 186 (1980) 611.
- [116] T. Saeed, P. Sandra, M. Verzele, *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 3 (1980) 35.
- [117] W. A. König, I. Benecke, H. Bretting, *Angew. Chem.* 93 (1981) 688; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 693.
- [118] W. A. König, I. Benecke, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 217 (1981) 71.
- [119] W. A. König, I. Benecke, *J. Chromatogr.* 209 (1981) 91.
- [120] W. A. König, S. Sievers, I. Benecke, *Proc. 4. Int. Symp. Capillary Chromatogr.*, Hüthig, Heidelberg 1981, S. 703.
- [121] W. A. König in P. Schreier: *Analysis of Volatiles*, de Gruyter, Berlin 1984, S. 77.
- [122] W. A. König in E. J. Elving, J. Wineforder, I. Kolthoff, *Adv. Anal. Ser.*, im Druck.
- [123] *Chrompack News* 9 (1982) 4.
- [124] W. A. König, I. Benecke, N. Lucht, E. Schmidt, J. Schulze, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 279 (1983) 555.
- [125] W. A. König, I. Benecke, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 238 (1982) 427.
- [126] W. A. König, I. Benecke, *J. Chromatogr.* 269 (1983) 19.
- [127] I. Benecke, E. Schmidt, W. A. König, *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 4 (1981) 553.
- [128] A. L. Leavitt, W. R. Sherman, *Methods Enzymol.* 89 (1982) 3.
- [129] W. A. König, W. Francke, I. Benecke, *J. Chromatogr.* 239 (1982) 227.
- [130] W. A. König, E. Steinbach, K. Ernst, *Angew. Chem.* 96 (1984) 516; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 527.
- [131] W. A. König, I. Benecke, K. Ernst, *J. Chromatogr.* 253 (1982) 267.
- [132] W. A. König, K. Ernst, *J. Chromatogr.* 280 (1983) 135.
- [133] W. A. König, K. Ernst, J. Vessman, *J. Chromatogr.* 294 (1984) 423.
- [134] J. H. Liu, W. W. Ku, *Anal. Chem.* 53 (1981) 2180.
- [135] J. H. Liu, W. W. Ku, J. T. Tsay, M. P. Fitzgerald, S. Kim, *J. Forensic Sci.* 27 (1982) 41.
- [136] R. Liardon, S. Ledermann, *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 3 (1980) 475.
- [137] D. R. Knapp: *Handbook of Analytical Derivatization Reactions*, Wiley, New York 1979.
- [138] W. F. Lindner in R. W. Frei, J. F. Lawrence: *Chemical Derivatization, Analytical Chemistry*, Plenum, New York 1982, S. 145.
- [139] J. Gerhardt, Dissertation, Universität Tübingen 1984.

- [140] H. Frank, J. Gerhardt, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Fresenius Z. Anal. Chem.* 317 (1984) 688.
- [141] S. L. MacKenzie, D. Tenaschuk, *J. Chromatogr.* 171 (1979) 195.
- [142] S. L. MacKenzie, D. Tenaschuk, *J. Chromatogr.* 173 (1979) 53.
- [143] H. Frank, E. Bayer, persönliche Mitteilung.
- [144] I. Benecke, W. A. König, *Angew. Chem.* 94 (1982) 709; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 709; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1605.
- [145] W. A. König, U. Hess, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1087.
- [146] V. P. Uralets, J. A. Rijks, P. A. Leclercq, *J. Chromatogr.* 194 (1980) 135.
- [147] E. Küsters, Dissertation, Universität Tübingen 1983.
- [148] E. Anklam, W. A. König, P. Margaretha, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5851.
- [149] R. L. Laub, C. A. Wellington, *Mol. Assoc.* 2 (1979) 171.
- [150] S. Weinstein, L. Leiserowitz, E. Gil-Av, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1980) 2768.
- [151] W. A. Bonner in D. C. Walker: *Origin of Optical Activity in Nature*, Elsevier, Amsterdam 1979, S. 5.
- [152] E. Gil-Av, R. Z. Korman, S. Weinstein, *Biochim. Biophys. Acta* 211 (1970) 101.
- [153] E. Bayer, E. Gil-Av, W. A. König, S. Nakaparksin, J. Oró, W. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1738.
- [154] I. Ugi, *Intra-Sci. Chem. Rep.* 5 (1971) 229.
- [155] R. Charles, B. Feibush, E. Gil-Av in [69], S. 93.
- [156] M. Waki, J. Meienhofer, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 6075.
- [157] H. Brückner, G. J. Nicholson, G. Jung, K. Kruse, W. A. König, *Chromatographia* 13 (1980) 209.
- [158] R. C. Pandey, J. C. Cook, Jr., K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5203, 5205, 8469.
- [159] W. A. König, W. Loeffler, W. H. Meyer, R. Uhmann, *Chem. Ber.* 106 (1973) 816.
- [160] A. Hasenböhler, H. Kneifel, W. A. König, H. Zähner, H. J. Zeiler, *Arch. Microbiol.* 99 (1974) 307.
- [161] S. Nakaparksin, E. Gil-Av, J. Oró, *Anal. Biochem.* 33 (1970) 374.
- [162] J. Oró, S. Nakaparksin, H. Lichtenstein, E. Gil-Av, *Nature (London)* 230 (1971) 107.
- [163] J. Oró, W. S. Updegrafe, J. Gibert, J. McReynolds, E. Gil-Av, J. Ibanez, A. Zlatkis, D. A. Flory, R. L. Levy, C. Wolf, *Science* 167 (1970) 765.
- [164] S. Weiner, Z. Kustanovich, E. Gil-Av, W. Traub, *Nature (London)* 287 (1980) 5785.
- [165] M. Levin: *Modell, Bericht aus Rehovot*, Weizmann Institute of Science 1981, S. 3.
- [166] W. A. Bonner, M. A. Dort, J. J. Flores, *Anal. Chem.* 46 (1974) 2104.
- [167] W. A. Bonner, N. E. Blair, *J. Chromatogr.* 169 (1979) 153.
- [168] H. B. Kagan, *Pure Appl. Chem.* 43 (1975) 401.
- [169] J. M. Brown, B. A. Murrer, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 581.
- [170] J. W. Scott, D. D. Keith, G. Nix, Jr., D. R. Parrish, S. Remington, G. P. Roth, J. M. Townsend, D. Valentine, Jr., R. Yang, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5086.
- [171] T. P. Dang, J.-C. Poulin, H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* 91 (1975) 105.
- [172] G. Gelbard, H. B. Kagan, R. Stern, *Tetrahedron* 32 (1976) 233.
- [173] J.-C. Poulin, D. Meyer, H. B. Kagan, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* 291 (1980) 69.
- [174] I. Ojima, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1239.
- [175] E. Bayer, *Z. Naturforsch.* B 38 (1983) 1281.
- [176] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 146 (1978) 197.
- [177] W. A. Bonner, *J. Chromatogr. Sci.* 11 (1973) 101.
- [178] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. Chromatogr.* 167 (1978) 187.
- [179] N. E. Blair, W. A. Bonner, *J. Chromatogr.* 198 (1980) 185.
- [180] H. Frank, W. Woiwode, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 354.
- [181] W. Woiwode, H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Chem. Ber.* 111 (1978) 3711.
- [182] H. Frank, A. Eimiller, H. H. Kornhuber, *J. Chromatogr.* 224 (1981) 177.
- [183] H. Frank, A. Rettenmeier, H. Weicker, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Clin. Chim. Acta* 105 (1980) 201.
- [184] J. H. Liu, W. W. Ku, *J. Chromatogr.* 271 (1983) 309.
- [185] J. H. Liu, W. W. Ku, J. T. Tsay, M. P. Fitzgerald, S. Kim, *J. Forensic Sci.* 27 (1982) 39.
- [186] H. Bretting, G. Jakob, I. Benecke, W. A. König, J. Thiem, *Carbohydr. Res.*, im Druck.
- [187] E. Küsters, H. Allgaier, G. Jung, E. Bayer, *Chromatographia* 18 (1984) 287.
- [188] E. Koch, G. J. Nicholson, E. Bayer, *J. High Resolut. Chromatogr. Chromatogr. Commun.* 7 (1984) 398.

Photochemie von Alkyl-Übergangsmetallkomplexen

Von Helmut G. Alt*

Alkyl-Übergangsmetallkomplexe spielen eine wichtige Rolle in katalytischen Prozessen (z. B. Ziegler-Natta-Niederdruckpolymerisation, Hydroformylierung, Fischer-Tropsch-Synthese), im menschlichen und tierischen Leben (z. B. Coenzym B₁₂) und in der klassischen Theorie der chemischen Bindung (z. B. Mehrzentrenbindungen). Die Chemie der Alkyl-Übergangsmetallkomplexe ist dreißig Jahre alt, doch erst in den siebziger Jahren hat man es verstanden, thermisch beständige Mitglieder dieser Verbindungsklasse systematisch dadurch zu synthetisieren, daß man bevorzugte Zersetzungarten – z. B. die β -Wasserstoff-Eliminierung – durch Einführen geeigneter Liganden verhinderte. Im vorliegenden Fortschrittsbericht wird gezeigt, daß thermisch beständige Alkyl-Übergangsmetallkomplexe mit UV-Licht unter milden Bedingungen (selbst bei 12 K) desalkyliert werden können, wobei hochreaktive Zwischenstufen entstehen, die sich abfangen und präparativ nutzen lassen. Einige Alkylkomplexe, die mit ungesättigten Verbindungen wie Olefinen thermisch nicht reagieren, entfalten unter dem Einfluß von UV-Licht eine hohe Aktivität als Polymerisationskatalysatoren.

[*] Priv.-Doz. Dr. H. G. Alt

Laboratorium für Anorganische Chemie der Universität
Universitätsstraße 30, D-8580 Bayreuth

[**] Verwendete Abkürzungen: Cp: η^5 -Cyclopentadienyl, Ind: η^5 -Indenyl, Flu: η^5 -Fluorenyl, Me: Methyl, Et: Ethyl, Pr: Propyl, Bu: Butyl, Pe: Pentyl, Np: Neopentyl, py: Pyridin, bpy: Bipyridin, phen: 1,10 Phenanthrolin, CIDNP: Chemisch induzierte dynamische Kernpolarisations-Experimente.

1. Einleitung**

Die Chemie der Alkyl-Übergangsmetallkomplexe ist erst dreißig Jahre alt. Obwohl Frankland bereits 1849 mit Dimethylzink und Diethylzink^[1] zwei Verbindungen vorgestellt hatte, die heute als Meilensteine der Organometall-Chemie angesehen werden, konnten in den darauffolgen-