

Ein Einblick in die HPLC-Enantiomeren-trennung an chiralen stationären Phasen

Chromatographische Enantiomerentrennung an Polysaccharidderivaten

Yoshio Okamoto* und Eiji Yashima

Chiralität ist in biologischen Prozessen von entscheidender Bedeutung. Dies blieb in der Pharmazie allerdings häufig unberücksichtigt, nicht zuletzt, weil Enantiomerentrennungen sehr schwierig und mühsam waren. Daher kamen die meisten synthetischen chiralen Arzneimittel als Racemate in den Handel. In den letzten beiden Jahrzehnten änderte sich die Situation jedoch wesentlich, weil chromatographische Enantiomerentrennungen, besonders HPLC-chromatographische, erheblich verbessert wurden. Dieses Verfahren ist inzwischen auf vielen Gebieten eine der nützlichsten Methoden zur Analyse und Trennung von Enantiomeren. Heute werden offenbar die meisten Racemate durch Flüssig-

chromatographie an käuflichen chiralen stationären Phasen aufgetrennt. Zu den am häufigsten verwendeten chiralen Adsorbentien gehören Polysaccharidderivate wie Celluloseester und Phenylcarbamate von Cellulose und Amylose. An ihnen können zahlreiche Racemate, unter anderem aliphatische und aromatische Verbindungen mit oder ohne funktionelle Gruppen und viele Arzneistoffe, in analytischem und präparativem Maßstab getrennt werden. Diese Polysaccharidphasen bieten ausgezeichnete Möglichkeiten zur Enantiomerentrennung bei wichtigen Verbindungen. Obwohl der Mechanismus der Enantiomerenunterscheidung an diesen stationären Phasen noch nicht hinreichend geklärt ist, gibt es

hierzu einige interessante Ansätze durch chromatographische, theoretische und spektroskopische Studien. Mechanistische Untersuchungen auf molekularer Ebene sind für die molekulare Erkennung von großer Bedeutung, da sie die Möglichkeit bieten, wirksamere chirale stationäre Phasen auf Polysaccharidbasis zu entwickeln. Dieser Aufsatz konzentriert sich nach einem kurzen historischen Rückblick auf die direkte Enantiomerentrennung an Polysaccharidderivaten.

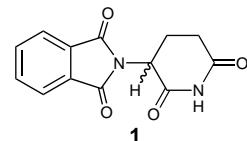
Stichwörter: Enantiomerentrennung

- Flüssigchromatographie • Molekulare Erkennung • Polysaccharide

1. Einleitung

Die erste umfassende Übersicht zur chromatographischen Enantiomerentrennung mit dem Titel „Chromatographische Racemattrennung“ veröffentlichte G. Blaschke 1980 in dieser Zeitschrift.^[1] Damals gab es keine käufliche chirale stationäre Phase (CSP) für die Hochleistungs-Flüssigchromatographie (*high-performance liquid chromatography, HPLC*); die präparative Enantiomerentrennung, nicht aber die analytische, erfolgte im allgemeinen durch Flüssigchromatographie (LC). Die Chiralität von Arzneistoffen wurde häufig vernachlässigt, die meisten chiralen Wirkstoffe also als Racemate eingesetzt. Blaschke et al. gelang es, viele Arzneistoffe an optisch aktiven Polyacrylamidgelen in präparativem Maßstab zu trennen und die unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen der Enantiomere zu untersuchen.^[1] Ihnen gelang erstmals die Spaltung von (\pm)-Thalidomid **1**, das als Hypnotikum und

Sedativum unter dem Namen Contergan verwendet worden war und wegen seiner starken Teratogenität eine Tragödie auslöste. Sie berichteten, daß möglicherweise die teratogene Wirkung nur vom (*S*)-Isomer hervorgerufen wird und das (*R*)-Isomer auch in hoher Dosierung keinerlei teratogene Wirkung hat.^[2] Obwohl diese Schlußfolgerung umstritten bleibt, weil die Enantiomere bei physiologischem pH-Wert und nach der Injektion in Kaninchen racemisieren,^[3] ist diese Arbeit eine der Schlüsselstudien, aufgrund derer man die Notwendigkeit erkannte, die unterschiedlichen pharmakologischen Wirkungen beider Enantiomere eines Arzneimittels zu untersuchen.



Wie Blaschke 1980 vorhergesagt hat, haben sich chromatographische Racematspaltungen, besonders Trennungen durch HPLC, in den letzten beiden Jahrzehnten wesentlich weiterentwickelt und gehören nun in vielen Bereichen der Wissenschaft, in denen mit chiralen Verbindungen gearbeitet wird, zu den wirksamsten verfügbaren Methoden, mit denen sowohl beide Enantiomere rein erhalten als auch Enantiomerenverhältnisse bestimmt werden können.^[4] Die Bestimmung

[*] Prof. Y. Okamoto, Dr. E. Yashima
Department of Applied Chemistry
Graduate School of Engineering
Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya 464-8603 (Japan)
Fax: (+81) 52-789-3188
E-mail: okamoto@apchem.nagoya-u.ac.jp

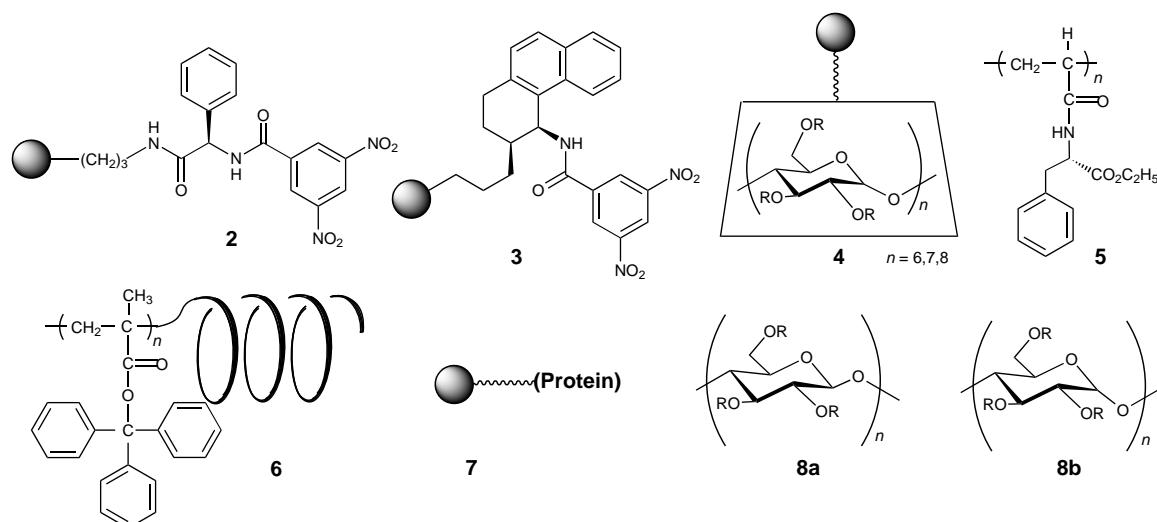


Abb. 1. Typische chirale stationäre Phasen für die HPLC. Die Kreise stehen für Kieselgel.

des Enantiomerenüberschusses (*ee*) oder der optischen Reinheit war vor 1980 eine mühsame Aufgabe, die nur mit drei Methoden bewältigt werden konnte: polarimetrisch, NMRspektroskopisch oder chromatographisch (durch HPLC oder GC).^[5] Das letzte Verfahren erforderte die vorherige Umwandlung der Enantiomere in diastereomere Derivate. Mit den genannten Methoden konnte der *ee*-Wert für eine begrenzte Zahl chiraler Verbindungen mit recht geringer Genauigkeit bestimmt werden. Heutzutage werden aber anscheinend die meisten Racemate durch HPLC getrennt.^[6]

Vor allem in der pharmazeutischen Industrie sind Enantiomerentrennungen durch HPLC für die Untersuchung und Entwicklung chiraler Arzneistoffe unentbehrlich geworden,^[3b, 7] da sich die biologischen Aktivitäten von Enantiomeren chiraler Wirkstoffe oft deutlich unterscheiden.^[8] Dies veranlaßt Genehmigungsbehörden, Richtlinien für die Entwicklung chiraler Arzneiwirkstoffe zu erstellen, die die Vorlage von Daten zur Pharmakokinetik und zu physiologi-

schen, toxikologischen und metabolischen Eigenschaften der Wirkstoffenantiomere verlangen.^[9] Infolge dieser Entwicklungen wächst der Markt für die Einzelenantiomere von chiralen Arzneistoffen.^[3b, 10] Der Jahresumsatz für enantiomerenreine Wirkstoffe betrug 1994 45 Millarden Dollar und wird in Zukunft sicherlich zunehmen.^[3b, 10] Die jüngste Entwicklung von Geräten, die mit empfindlichen Detektoren ausgestattet sind sowie mit Hochleistungs-Säulen, die mit effizienten CSPs gepackt sind, trug wesentlich dazu bei, die HPLC zu einem wirksamen Verfahren für die Enantiomerentrennung weiterzuentwickeln.

Die Planung und Herstellung einer CSP, die sich zur effektiven Enantiomerenerkennung eignet, sind die wesentlichen Punkte bei der Entwicklung dieses chromatographischen Verfahrens zur Enantiomerentrennung. Daher wurden zahlreiche CSPs für die HPLC hergestellt und seit 1981 mehr als hundert auf den Markt gebracht. Es gibt im wesentlichen zwei Arten von CSPs (Abb. 1): Die einen bestehen aus

Yoshio Okamoto wurde 1941 in Osaka geboren. Er erhielt 1964 seinen B. A. von der Universität Osaka und promovierte dort 1969 zum Ph. D. Anschließend war er Assistent an der Technischen Fakultät der Universität Osaka und von 1970 bis 1972 Postdoktorand an der University of Michigan bei Professor C. G. Overberger. 1983 wurde er zum Associate Professor ernannt und ging 1990 als Professor an die Universität Nagoya. Zu seinen Forschungsinteressen gehören die Stereokontrolle bei der Polymerisation, die enantioselektive Polymerisation, optisch aktive Polymere, die molekulare Erkennung durch stereoreguläre Polymere und die Enantiomerentrennung durch HPLC.

Eiji Yashima wurde 1958 in Kyoto geboren. Er promovierte an der Universität Osaka zum Ph. D. Nach einem fünfjährigen

Aufenthalt an der Universität Kagoshima schloß er sich 1991 der Arbeitsgruppe von Okamoto an der Universität Nagoya an; dort wurde er 1995 zum Associate Professor und 1998 zum Professor berufen. Seine derzeitige Forschung konzentriert sich auf die Synthese optisch aktiver helicaler Polymere, die Enantiomerentrennung durch HPLC und Computeruntersuchungen zur Enantiomerenerkennung.



Y. Okamoto



E. Yashima

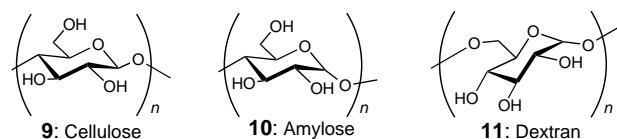
kleinen chiralen Verbindungen wie **2–4**, die im allgemeinen an einem Kieselgelträger immobilisiert sind („Bürsten“- oder „Pirkle“-CSPs), die anderen werden aus optisch aktiven Polymeren wie **5–8** erhalten, die als poröse Gele oder zusammen mit Kieselgel verwendet werden können. Zahlreiche CSPs des Bürstentyps wurden hergestellt,^[4, 11] nachdem Pirkle et al. 1981 die erste käufliche CSP **2** entwickelt hatten.^[12] Typische Beispiele für polymere CSPs sind die von Blaschke^[1, 13] entwickelten Polyacrylamide **5**, chirale helicale Polymethacrylate **6**,^[14] Proteine **7**^[4b] und Polysaccharidderivate **8**,^[15] die an anderer Stelle ausführlich beschrieben wurden. Neben diesen CSPs kommen auch vernetzte Polymergele mit chiralen Hohlräumen, die durch Prägung mit einem chiralen Molekül als Templat erzeugt werden, als Material für CSPs und biomimetische Sensoren in Frage.^[16]

Die HPLC ist auch ein hervorragendes Trennverfahren bei der Isolierung und Reinigung chiraler Arzneistoffe und Naturstoffe in großtechnischem Maßstab^[17] und konkurriert mit anderen Synthese- und Trennmethoden wie der asymmetrischen Synthese und der kinetischen Racemattrennung mit Biokatalysatoren.^[10b] Der Schwerpunkt dieses Aufsatzes liegt auf der direkten Enantiomerentrennung an Polysaccharid-CSPs, die zu den am weitesten verbreiteten chiralen stationären Phasen gehören. Die breiten Anwendungsmöglichkeiten und die Zweckmäßigkeit von Polysaccharid-CSPs bei der Analyse und der Herstellung von Enantiomeren sind durch einen umfassenden Überblick in der Literatur belegt.^[6, 15] Besonders mit Cellulosetriacetat sowie Tribenzoaten und Phenylcarbamaderivaten von Cellulose und Amylose ist eine effiziente Enantiomerenerkennung möglich. Der Mechanismus der Enantiomerunterscheidung an den Polysaccharidphasen ist zwar noch nicht hinreichend geklärt, es gibt hierzu aber einige interessante Ansätze durch chromatographische, theoretische und spektroskopische Studien. Diese Betrachtungen sollten als Anhaltspunkte bei der Wahl einer geeigneten Säule oder der Entwicklung einer neuen Polysaccharid-CSP dienen. Daher werden mechanistische Untersuchungen an Polysaccharid-CSPs hier ausführlich besprochen.

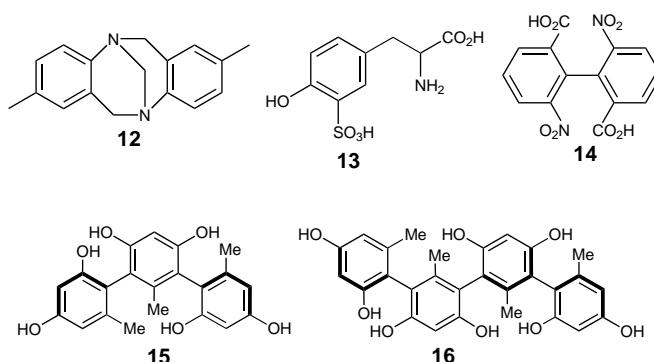
2. Historisches zur Verwendung von Polysacchariden und ihren Derivaten bei der Enantiomerentrennung

Die ersten chromatographischen Enantiomerentrennungen wurden an natürlichen chiralen Adsorbentien wie Wolle und Polysacchariden durchgeführt. Polysaccharide gehören zu den wichtigsten und häufigsten natürlichen optisch aktiven Biopolymeren und dienen in Lebewesen im allgemeinen als Strukturelemente oder Energiequelle. Die typischen Polysaccharide Cellulose **9**, Stärke (Amylose) **10** und Dextran **11** enthalten α -D-Glucosid als regelmäßige Struktureinheit im Polymer und wurden wegen ihrer leichten Verfügbarkeit als chirale Adsorbentien bei chromatographischen Enantiomerentrennungen eingesetzt.

Die Racematspaltung von Farbstoffen mit Phenylalanin- oder Mandelsäureresten durch enantioselektive Adsorption gelang erstmals in den frühen 20er Jahren an Wolle.^[18] Die



erste chromatographische Trennung wurde 1938 von Henderson und Rule beschrieben; sie konnten das Racemat von *p*-Phenylenbis(iminocampher) an einer mit dem Disaccharid Lactose gepackten Säule partiell in die Enantiomere spalten, wenngleich die maximale optische Reinheit der Fraktionen nur etwa 6 % betrug.^[19] Eine effizientere Racematspaltung, und zwar von den Enantiomeren der Tröger-Base **12**, gelang später Prelog und Wieland ebenfalls an einer Lactosesäule.^[20] Die Chiralität von Polysacchariden scheinen Kotake et al. erstmals genutzt zu haben.^[21] Bei der papierchromatographischen Trennung von racemischen Aminosäurederivaten wie **13** an Cellulose erhielten sie zwei Flecken für die Enantiomere. Dalgliesh^[22a] entwickelte ihre Arbeit weiter und schlug



die Dreipunktregel vor.^[22] Mit dieser Regel, nach der drei simultane Wechselwirkungen zur Unterscheidung von Enantiomeren in bimolekularen Systemen notwendig sind, wird auch heute noch häufig der Mechanismus der Enantiomerunterscheidung erklärt. Außerdem wurden die Dünnschichtchromatographie an Cellulose^[23] und die Flüssigchromatographie an Säulen mit Cellulose und Kartoffelstärke^[24] entwickelt und zur Racemattrennung eingesetzt, in der Regel für Aminosäuren.

Die meisten frühen Versuche zur Säulenchromatographie verliefen allerdings nicht sehr effizient, doch konnten Musso et al. die Brauchbarkeit eines natürlichen Polysaccharids als chirales Adsorbens demonstrieren und die atropisomeren Biphenyllderivate **14–16** an Kartoffelstärke vollständig trennen.^[25] Später stellten Yuasa et al. fest, daß mit sorgfältig gereinigter natürlicher Cellulose von hohem Kristallisationsgrad [Kristallform I; mikrokristalline Cellulose (Avicel)] Aminosäuren wie Tryptophan durch Flüssigchromatographie vollständig getrennt werden können.^[26] Mit Carboxymethylcellulose und Sephadex-Ionenaustauschern, die aus einem dreidimensionalen, durch Epichlorhydrin quervernetzten Dextransgerüst bestehen, können viele chirale Metallkomplexe effizient getrennt werden.^[27] Wulff et al. stellten 1993 durch enzymatische Polymerisation an Kieselgel immobilisierte Amylose her und beschrieben, daß racemisches Menthol an dieser CSP durch HPLC in die Enantiomere getrennt werden kann.^[28] Wegen ihres eher geringen Trennvermögens waren

diese Materialien als CSPs in der Praxis allerdings kaum anwendbar.

Viele wasserlösliche Polysaccharide wie Heparin und Amylose erwiesen sich in jüngster Zeit aber als wirksame chirale Additive für die Hochleistungs-Kapillarelektrophorese (*high-performance capillary electrophoresis, HPCE*).^[29] Obwohl die Enantioselektivität der Polysaccharide nicht sehr hoch ist, eignen sie sich wegen der extrem hohen Trennleistung der HPCE zur vollständigen Trennung vieler Enantiomere, auch von chiralen Arzneistoffen. Hierüber wurde an anderer Stelle berichtet.^[29, 30]

3. Enantiomerentrennung durch HPLC

In Abbildung 2 ist ein Chromatogramm für die Trennung der Enantiomere der Tröger-Base **12** (0.06 mg) an Amylose-tris(3,5-dimethylphenylcarbamat) (ADMPC,^[43] **78**) gezeigt;

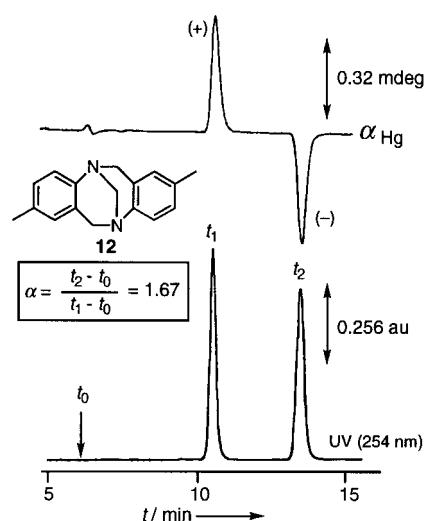


Abb. 2. Chromatographische Trennung der Enantiomere von **12** an ADMPC **78** (Chiralpak AD). Säule: 25×0.46 cm (Innendurchmesser), Eluens: Hexan/2-Propanol (9/1), Durchflußgeschwindigkeit 0.5 mL min^{-1} . $t =$ Elutionszeit, $\text{mdg} = 1 \times 10^{-3}^\circ$, $\text{au} =$ Absorptions-Einheiten.

die vollständig getrennten Enantiomere werden bei t_1 und t_2 eluiert. Die Kapazitätsfaktoren k'_1 und k'_2 und der Trennfaktor α wurden wie in der Abbildung gezeigt bestimmt. Aus dem α -Wert lässt sich bei gegebener Temperatur über Gleichung (1)

$$\Delta G^\ddagger \equiv -RT \ln \alpha \quad (1)$$

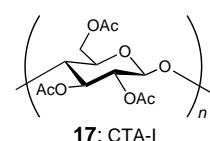
die Differenz der Gibbs-Energien ($\Delta\Delta G^\ddagger$) berechnen. Für die Grundlinientrennung von Enantiomeren ist ein Trennfaktor von ca. 1.2 erforderlich, was einer Differenz der Gibbs-Energien zwischen der CSP und beiden Enantiomeren von nur $0.11 \text{ kcal mol}^{-1}$ entspricht. Bei chromatographischen Enantiomerentrennungen kann die Detektion nicht nur UV-spektroskopisch oder über den Brechungsindex erfolgen, es lassen sich auch Polarimetrie- oder Circulardichroismus(CD)-Detektoren^[31] verwenden, mit denen nur die Chiralität nachgewiesen wird. Dies ist ein großer Vorteil der HPLC gegenüber anderen Analysemethoden wie der Gaschromatographie und der NMR-Spektroskopie.

3.1. Polysaccharidester als chirale stationäre Phasen

Wie bereits erwähnt, sind natürliche Polysaccharide wegen ihrer niedrigen Enantioselektivitäten und mechanischen Eigenschaften als CSPs in der Praxis nicht HPLC-tauglich. Einige modifizierte Polysaccharide weisen aber bei der Spaltung vieler Racemate hohe Trennleistungen auf.

3.1.1. Cellulosetriacetat als chirale stationäre Phase

Cellulosetriacetat wurde 1973 von Hesse und Hagel als die erste brauchbare CSP auf Polysaccharid-Basis hergestellt.^[32a] Sie stellten bei diesem Derivat, das durch heterogene Acetylierung von natürlicher mikrokristalliner Cellulose (Avicel) in Benzol hergestellt wurde, interessante Trenneigenschaften bei der Flüssigchromatographie chiraler Verbindungen fest, wenngleich die Trennleistung einer partiell acetylierten Cellulose gering ist.^[33] Man nimmt an, daß das Triacetat eine der Struktur der natürlichen Cellulose (Form I) sehr ähnliche Struktur beibehält, und bezeichnet es daher als „mikrokristallines Cellulosetriacetat“ (CTA-I, 17). An CTA-I wurde mit Ethanol/Wasser als Eluens eine Reihe von Racematen aufgetrennt, vor allem stereochemisch interessante unpolare Verbindungen und aromatische Pharmazeutika.^[1, 13, 15a] CTA-I ist wegen seiner hohen Beladungskapazität eine der gebräuchlichsten CSPs für die großtechnische Mitteldruck-LC-Trennung.^[17] In Abbildung 3 sind einige stereochemisch interessante Verbindungen gezeigt, die an CTA-I vollständig getrennt wurden.^[13, 32b, 34]



Pharmazeutika [1, 13, 15a]

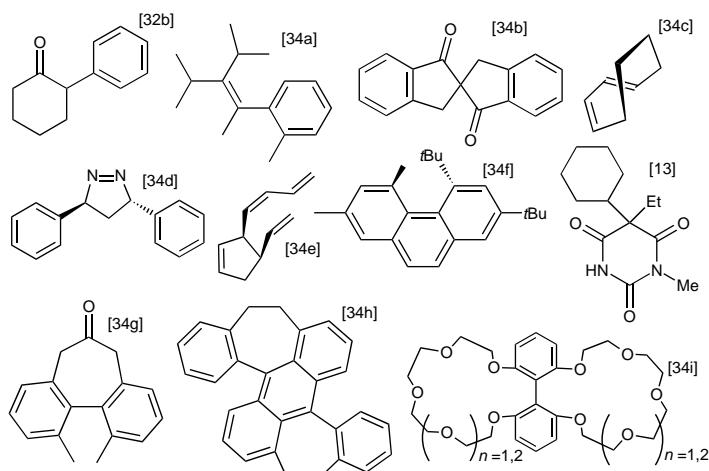


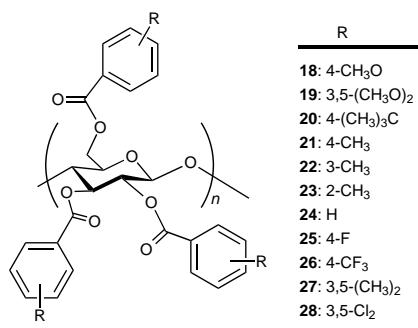
Abb. 3. Verbindungen, deren Enantiomere an CTA-I **17** mit großen α -Werten getrennt wurden, sowie die entsprechenden Literaturhinweise.

Wie Hesse und Hagel betonten, ist die mikrokristalline Form von CTA-I für die Enantiomerenerkennung essentiell. Sobald CTA-I in einem Lösungsmittel gelöst wird, ist das Trennvermögen erheblich vermindert, und in einigen Fällen werden die Enantiomere in umgekehrter Reihenfolge eluiert.^[32] Wird dagegen Kieselgel für die HPLC mit gelöstem

CTA-I beschichtet, so erhält man eine weitere nützliche CSP.^[35] Erwartungsgemäß unterscheidet sich deren Enantiomerenerkennung völlig von der von CTA-I. Beispielsweise werden die Enantiomere der Tröger-Base **12** an den beiden Triacetatsäulen in umgekehrter Reihenfolge eluiert.^[35a] Große Vorteile dieser neuen CSP gegenüber CTA-I sind ihre Trennleistung und ihre Lebensdauer. Diese Ergebnisse haben ein breites Interesse an der Verwendung von derivatisierten Polysacchariden wie Benzoaten und Phenylcarbamaten als CSPs in der HPLC geweckt, und die meisten bisher entwickelten Polysaccharid-CSPs wurden durch Beschichten von Kieselgel hergestellt.

3.1.2. Cellulosebenzoate als chirale stationäre Phasen

In Schema 1 sind die Strukturen der von unserer Arbeitsgruppe hergestellten Cellulosetribenzoate gezeigt, von denen einige auch als Beschichtung auf Kieselgel nützliche CSPs



Schema 1. Strukturen von Cellulosetribenzoaten.

ergeben. Die Auswirkungen von Alkyl-, Halogen-, Trifluormethyl- und Methoxysubstituenten auf die Phenylreste von Cellulosetribenzoat (CTB, **24**, Chiralcel OB) wurden systematisch untersucht.^[36] Dabei wurde festgestellt, daß ein induktiver Effekt die Enantioselektivität beeinflußt: Die Enantiomerenerkennung mit Elektronendonor-substituierten Benzoatderivaten, z. B. methylierten, war besser als mit Elektronenacceptor-substituierten, z. B. halogenierten. Die Methoxygruppe, die den stärksten elektronenschiebenden Effekt aufweist, war allerdings wegen der hohen Polarität des Substituenten ungeeignet.

Unter den Benzoaten weist Cellulosetris(4-methylbenzoat) **21** (Chiralcel OJ) für eine Reihe von Racematen, einschließlich denen von Arzneistoffen, ein hohes Trennvermögen auf und wird auch in der Praxis als CSP eingesetzt. Einige stereochemisch interessante Verbindungen, die an **21** aufgetrennt wurden, sind in Abbildung 4 wiedergegeben.^[37] Nichtaromatische Verbindungen werden an CTB ebenfalls gut getrennt (Abb. 5).^[15a, c, 38] Mannschreck et al.^[39] und Francotte et al.^[40] stellten unabhängig voneinander Kugelchen aus Cellulosetribenzoat-Derivaten her, die sich wegen ihrer hohen Beladungskapazität besonders als CSPs für präparative Zwecke eignen. Von den Celluloseestern sind das Triacetat, das Tribenzoat, das Tris(4-methylbenzoat) und das Tricinnamat als CSPs im Handel. Die Enantiomerenerkennung der Tribenzoate von Amylose war gering.^[36]

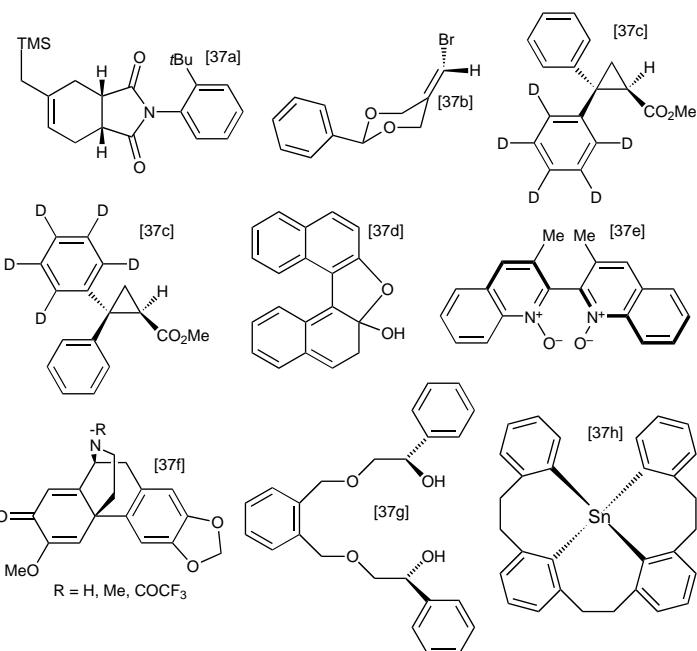


Abb. 4. Verbindungen, deren Enantiomere an Chiralcel OJ **21** getrennt wurden, sowie die entsprechenden Literaturhinweise. TMS = Trimethylsilyl.

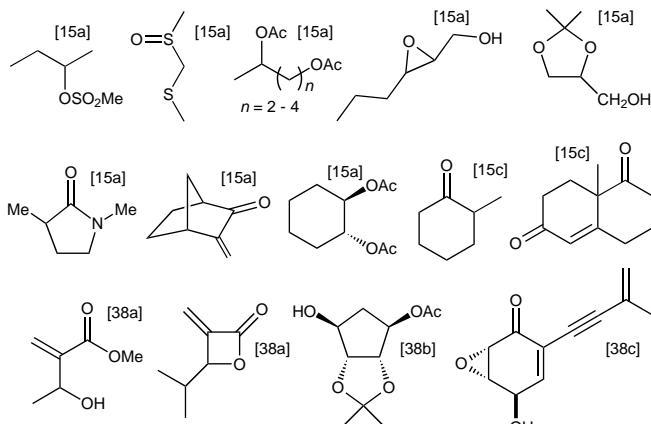
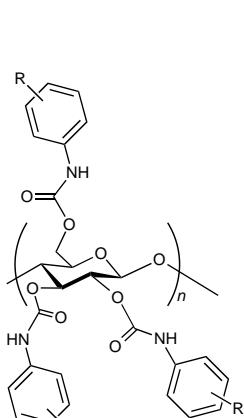


Abb. 5. Nichtaromatische Verbindungen, deren Enantiomere an CTB **24** (Chiralcel OB) getrennt wurden, sowie die entsprechenden Literaturhinweise.

3.2. Phenylcarbamate von Cellulose und Amylose als chirale stationäre Phasen

Durch Umsetzung von mikrokristalliner Cellulose (Avicel) mit substituierten Phenylisocyanaten synthetisierten wir eine Reihe von Cellulosetris(phenylcarbamat)-Derivaten (Schema 2).^[15g, 41] Hinsichtlich der chromatographischen Enantiomerentrennung und des Mechanismus der Enantiomerunterscheidung gehören sie zu den am besten untersuchten Polysaccharid-CSPs. Sie können zahlreiche Racemate mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen spalten, wobei ihr Trennvermögen aber sehr von den Substituenten an den Phenylresten abhängt.

R	
	
29: 4-CH ₃ O	49: 3,5-(CH ₃) ₂
30: 4-C ₂ H ₅ O	50: 2,6-(CH ₃) ₂
31: 4-(CH ₃) ₂ CHO	51: 3,4,5-(CH ₃) ₃
32: 4-(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O	52: 3,5-Cl ₂
33: 4-(CH ₃) ₃ Si	53: 3,4-Cl ₂
34: 4-CH ₃	54: 2,6-Cl ₂
35: 4-CH ₃ CH ₂	55: 3,5-F ₂
36: 4-(CH ₃) ₂ CH	56: 3,5-(CF ₃) ₂
37: 4-(CH ₃) ₃ C	57: 2-Cl-4-CH ₃
38: 3-CH ₃	58: 2-Cl-5-CH ₃
39: 2-CH ₃	59: 2-Cl-6-CH ₃
40: H	60: 3-Cl-2-CH ₃
41: 4-F	61: 3-Cl-4-CH ₃
42: 4-Cl	62: 4-Cl-2-CH ₃
43: 2-Cl	63: 4-Cl-3-CH ₃
44: 3-Cl	64: 3-F-4-CH ₃
45: 4-Br	65: 5-F-2-CH ₃
46: 4-CF ₃	66: 3-F-5-CH ₃
47: 4-NO ₂	67: 3-Cl-5-CH ₃
48: 3,4-(CH ₃) ₂	68: 3-Br-5-CH ₃

Schema 2. Strukturen von Cellulose-tris(phenylcarbamaten).

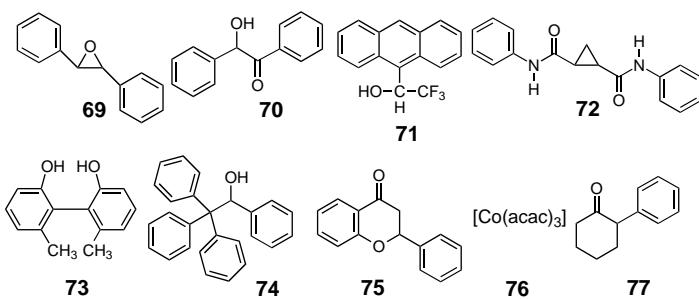
In Tabelle 1 sind die Ergebnisse für die Spaltung von zehn Racematen (**12**, **69**–**77**; acac = Acetylacetonat) an *para*- oder *meta*-substituierten Derivaten zusammengestellt. Die meisten der dort aufgeführten CSPs können alle Racemate – abhängig von den Substituenten – trennen. Im allgemeinen verbesserte die Substitution mit einer elektronenschiebenden Methylgruppe oder einem elektronenziehenden Halogenatom in

meta- und/oder *para*-Position das Trennvermögen für viele Racemate, dagegen war die Enantiomerenerkennung durch *ortho*-substituierte Derivate wie **39**, **43** und **54** gering. Auch die Enantiomerenerkennung von Derivaten mit Heteroatomsubstituenten wie dem Alkoxyrest in **29** und **30** oder der Nitrogruppe in **47** ist dürftig.^[41] Phenylcarbamate, deren Phenylreste elektronenschiebende Methyl- und elektronenziehende Chlor- oder Fluorosubstituenten enthalten, haben ein hohes Trennvermögen für viele Racemate; eine besonders hohe Enantiomerenerkennung haben die Cellulosephenylcarbamate **61**, **64** und **67**.^[42]

In ähnlicher Weise wurde die Fähigkeit von Amylosephenylcarbamaten zur Enantiomerenerkennung durch Einführen von Methyl- oder Chlorsubstituenten in die Phenylgruppen verbessert.^[43] Ganz anders als bei den Cellulosederivaten ist die Enantiomerenerkennung des Tris(4-methoxyphenylcarbamats) und des Tris(5-chlor-2-methylphenylcarbamats) von Amylose relativ hoch.^[44] Dies könnte auf verschiedene höhere geordnete Strukturen zurückzuführen sein: Für die Tris(phenylcarbamate) von Cellulose (CTPC)^[45] und Amylose (ATPC)^[46] kommen linksgängige 3/2- bzw. 4/1-helicale Kettenkonformationen in Frage, die vermutlich für den unterschiedlichen Einfluß der Substituenten auf das Trennvermögen von Cellulose- und Amylosederivaten verantwortlich sind.

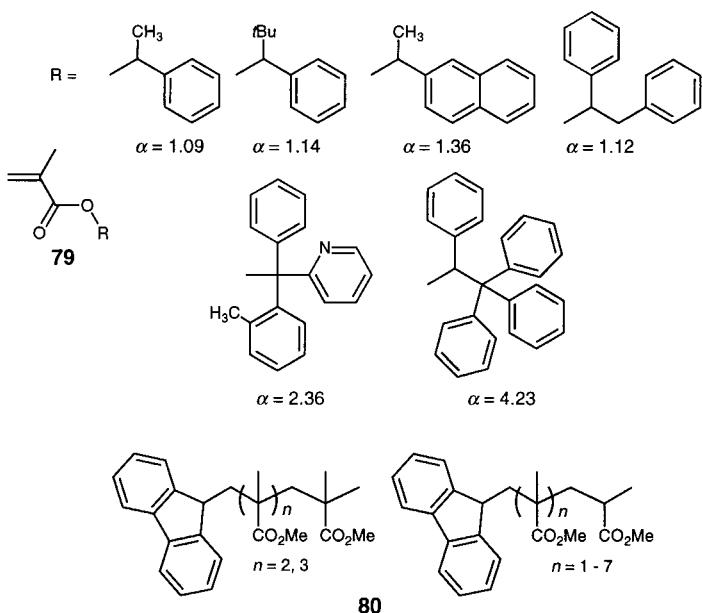
Unter den bisher hergestellten Tris(phenylcarbamaten) von Cellulose und Amylose verhalten sich 3,5-disubstituierte Derivate wie das 3,5-Dimethylphenylcarbamat (**49**, CDMPC, Chiralcel OD) und das 3,5-Dichlorphenylcarbamat **52** von Cellulose sowie das Amylose-tris(3,5-dimethylphenylcarbamat) (**78**, ADMPC, Chiralpak AD) bei zahlreichen Racematspaltungen beachtlich enantioselektiv (Tabelle 1).^[41, 43] Außergewöhnlich ist das Enantiomerenerkennungsvermögen der CSP **52**, mit der sterisch anspruchsvolle Methacrylate **79**^[41] und Stereoisomere der Oligo(methylmethacrylate) **80**^[44c, e] getrennt werden können. Dies trug wesentlich dazu bei, den Mechanismus der Helixdrehungsselektiven Polymerisation von Triarylmethylmethacrylaten zu einem optisch aktiven helicalen Polymethacrylat (CSP **6** in Abb. 1) aufzuklären. Wegen der hohen Löslichkeit in einem Eluens mit hohem 2-Propanol-Anteil ist die Anwendung allerdings ziemlich begrenzt. Dieser Nachteil konnte durch chemische Bindung der CSP über einen Diisocyanat-Spacer an 3-Aminopropyl-silyliertes Kieselgel behoben werden.^[47]

Mit CDMPC können zahlreiche Enantiomerengemische aufgetrennt werden, darunter aromatische Kohlenwasserstoffe, axial und planar chirale Verbindungen, metallhaltige Verbindungen, chirale Schwefel- und

Tabelle 1. Trennfaktoren (α) der Racematspaltungen von **12** und **69**–**77** an Phenylcarbamat-Derivaten von Cellulose und Amylose.^[a]

CSP:						
Racemat						
12	1.48 (+)	1.37 (+)	1.16 (+)	1.32 (+)	1.65 (+)	1.67 (+)
69	1.55 (+)	1.46 (+)	1.68 (+)	1.68 (-)	1.84 (+)	3.04 (+)
70	1.12 (-)	≈ 1 (+)	1.20 (-)	1.58 (+)	1.21 (-)	1.21 (-)
71	1.52 (-)	1.45 (-)	1.29 (-)	2.59 (-)	1.38 (-)	1.15 (+)
72	1.35 (-)	1.45 (-)	1.44 (-)	3.17 (-)	1.41 (+)	2.01 (+)
73	1.30 (-)	1.65 (-)	1.20 (-)	1.83 (-)	1.11 (+)	2.11 (-)
74	1.37 (+)	1.22 (+)	1.95 (+)	1.34 (+)	1.29 (+)	1.98 (+)
75	1.16 (+)	1.10 (+)	1.12 (+)	1.41 (-)	1.20 (-)	1.12 (+)
76	1.75 (+)	1.24 (+)	1.46 (+)	≈ 1 (+)	1.82 (+)	≈ 1 (-)
77	1.20 (-)	1.17 (-)	1.16 (-)	1.15 (-)	1.26 (-)	≈ 1 (-)

[a] Säule 25 × 0.46 cm (Innendurchmesser); Eluens Hexan/2-Propanol (90/10); Durchflußgeschwindigkeit 0.5 mL min⁻¹. In Klammern ist die optische Drehung des zuerst eluierten Enantiomers angegeben. [b] Amylose-tris(3,5-dimethylphenylcarbamat).



Phosphorderivate, Cyano- und Carbonylverbindungen, Amine, Carbonsäuren, Alkohole, Aminosäurederivate, Ether und viele Arzneistoffe,^[6, 15] z. B. β -Blocker wie **81**. Bei der Racematspaltung derartiger β -Blocker an CDMPC werden

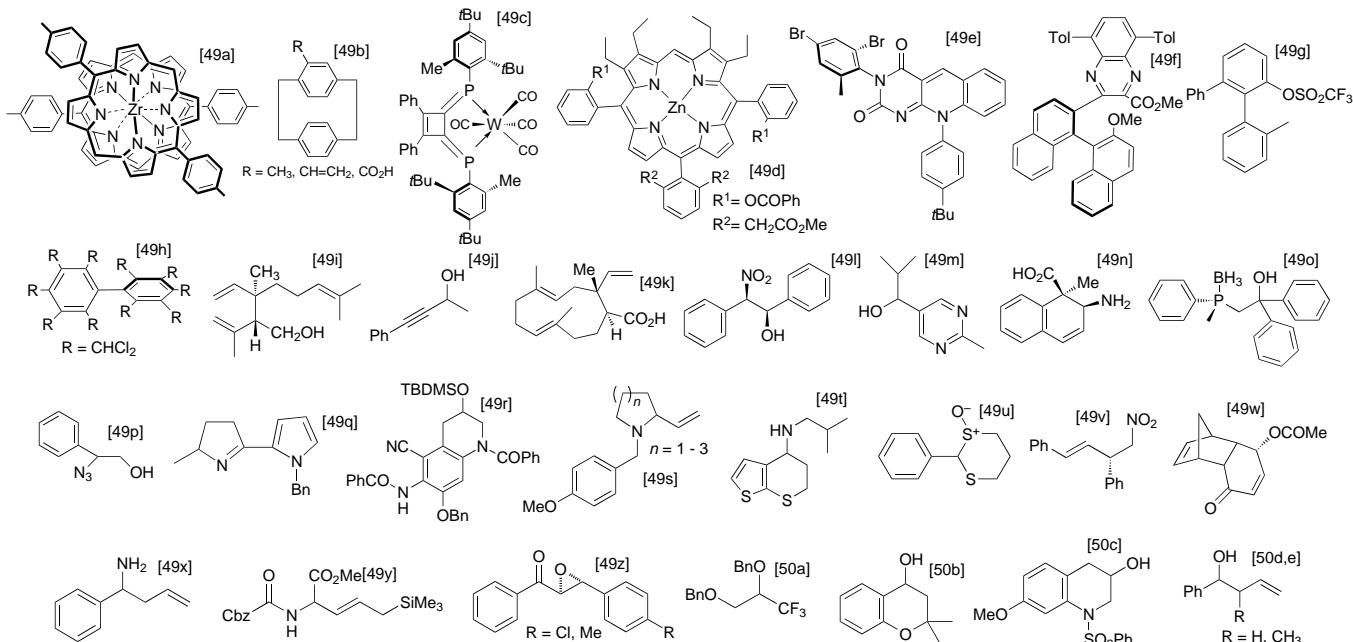
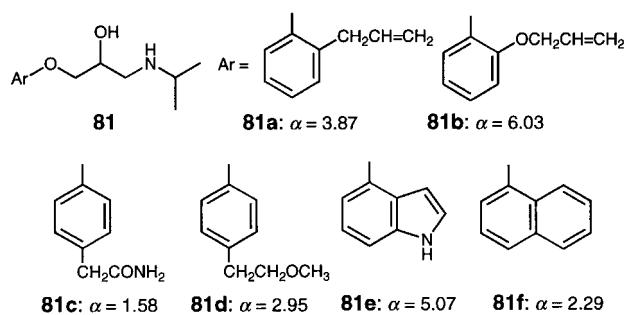


Abb. 6. Verbindungen, deren Enantiomere an CDMPC **49** (Chiralcel OD) getrennt wurden, sowie die entsprechenden Literaturhinweise. Tol = Toluyl, Bn = Benzyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

bei vollständiger Trennung im allgemeinen die (*R*)-(+)-Isomere vor den (*S*)-(−)-Isomeren eluiert.^[48]

In Abbildung 6 sind einige stereochemisch interessante Verbindungen und wichtige chirale Bausteine gezeigt, die an CDMPC aufgetrennt wurden.^[49, 50] Einige von ihnen wurden erstmals durch HPLC getrennt und können mit anderen Methoden möglicherweise nicht getrennt werden. In Abbildung 7 sind die Chromatogramme mehrerer Racemattrennungen an CDMPC wiedergegeben. Die Säure **82**,^[51] das Metallocenderivat **83**,^[52] die chiralen C₆₀-Derivate **84**,^[53] die aromatischen Kohlenwasserstoffe **85**^[54] sowie die topologisch interessanten Rotaxane **86a, b** und das Catenan **86c**^[55] wurden vollständig in die Enantiomere getrennt.

Das Enantiomerenerkennungsvermögen von ADMPC ist ähnlich gut wie das von CDMPC. Einige Enantiomere werden an den beiden CSPs in umgekehrter Reihenfolge eluiert (Tabelle 1), was auf komplementäres Verhalten bei der Enantiomerenerkennung schließen lässt. Enantiomere, die an CDMPC nicht getrennt werden, können eventuell an ADMPC aufgetrennt werden und umgekehrt.^[15g, h] Einige an ADMPC getrennte chirale Verbindungen sind in Abbildung 8 gezeigt.^[56]

Um die Enantiomere effizient trennen zu können, ist die Wahl des Eluens von großer Bedeutung.^[15] Für Racemattrennungen an Polysaccharid-CSPs wird häufig ein Gemisch aus Hexan und 2-Propanol oder Ethanol verwendet. Die Struktur des Alkohols kann die Enantioselektivität beeinflussen.^[57] Racemate saurer Verbindungen wie **82** können durch Zugabe geringer Mengen einer starken Säure, z. B. CF₃COOH, besser getrennt werden (Abb. 7 a).^[58] Bei basischen Aminoverbindungen wird die Zugabe einer kleinen Menge Diethylamin oder Isopropylamin empfohlen, um das Tailing zu verringern (Abb. 7 b).^[48] Wäßrige Eluenten sind außerdem besonders geeignet, um die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik chiraler Arzneistoffe in lebenden Systemen zu untersuchen.^[59]

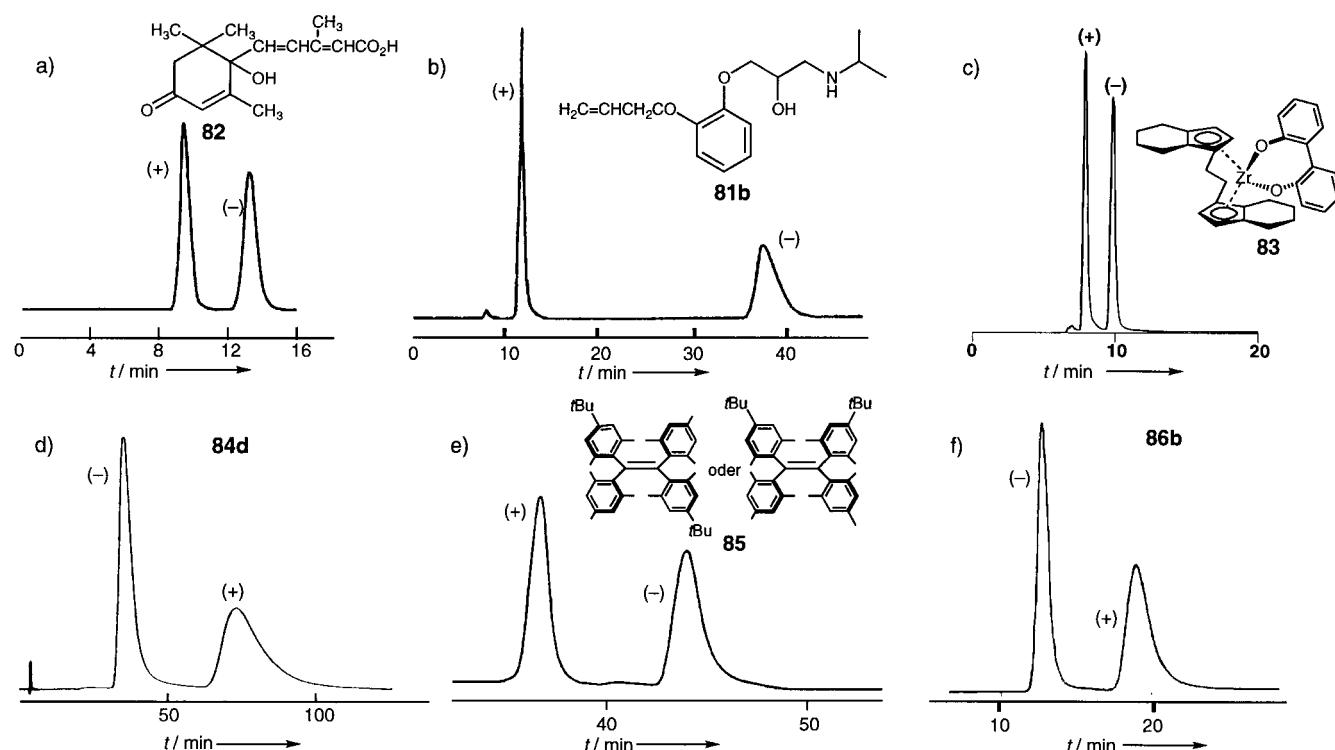
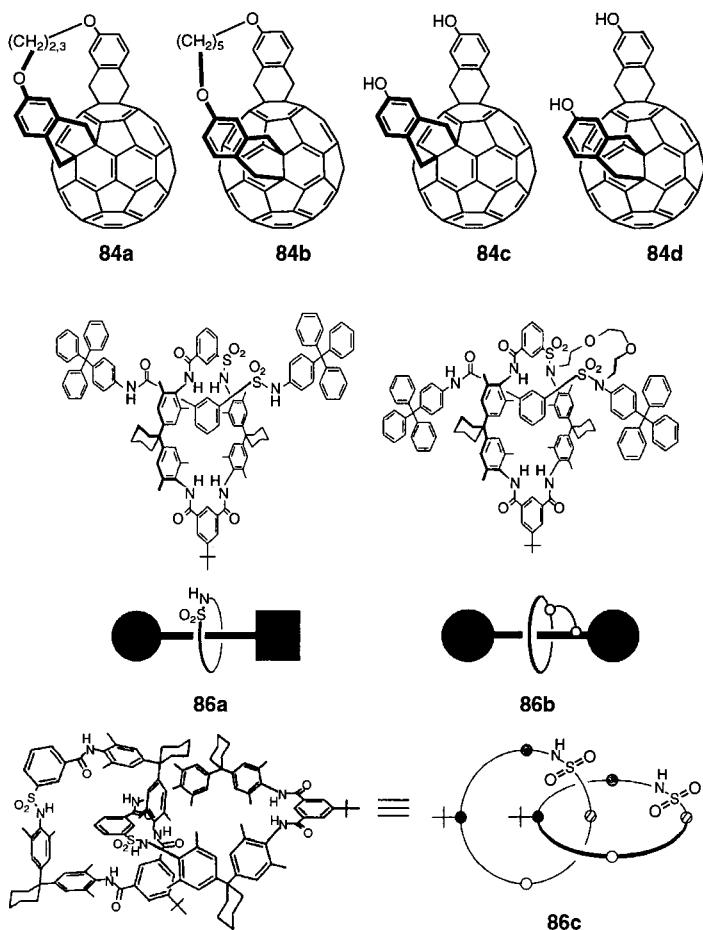


Abb. 7. Chromatogramme für die Trennung der Enantiomere von a) Abscisinsäure **82**,^[51] b) Oxprenolol **81b**,^[48] c) dem *ansa*-Zirconocenderivat **83**,^[52] d) dem chiralen C_{60} -Derivat **84d**,^[53] e) dem Tetraaylethen **85**^[54] und f) dem chiralen Rotaxan **86b**^[55] an CDMPC **49**. Säule: 25 × 0.46 cm (Innendurchmesser); Eluentien: a) Hexan/2-Propanol/Trifluoressigsäure (80/20/0.1), b) Hexan/2-Propanol/Diethylamin (80/20/0.1), c) Hexan/Ethanol (9/1), d) Hexan/2-Propanol (7/3), e) Isooctan, f) Hexan/Ethanol (85/15); Durchflußgeschwindigkeit: 0.5 mL min⁻¹ (a–c, f), 1.0 mL min⁻¹ (d, e). t = Elutionszeit.



Auch die SFC (supercritical fluid liquid chromatography) mit Kohlendioxid und Alkoholen als mobiler Phase lässt sich an Polysaccharid-Phasen durchführen.^[60] Andere Lösungsmittel wie Chloroform und THF sind hingegen als Hauptbestandteil der mobilen Phase nicht geeignet, da Polysaccharid-CSPs in diesen Lösungsmitteln aufgelöst werden oder quellen.

Um diesen Nachteil zu beheben, wurden CDMPC und ADMPC an den 2-, 3- und 6-Positionen der Glucoseeinheiten über einen Diisocyanat-Spacer regioselektiv an Kieselgel gebunden.^[47] Die Enantiomerenunterscheidung dieser CSPs war besser als die der nicht regioselektiv gebundenen CSPs, ihre Fähigkeit zur Enantiomerenerkennung aber etwas niedriger als die von CSPs des Beschichtungstyps. Die oben genannten CSPs sind möglicherweise über einige Hydroxygruppen der Polysaccharide chemisch an Kieselgel gebunden, wodurch sich die höhergeordneten Strukturen der Polysaccharide ändern und infolgedessen das Enantiomerenerkennungsvermögen abnimmt. Ähnliche chemisch gebundene CDMPC-Phasen wurden auch durch radikalische Polymerisation zwischen den Allylgruppen von Kieselgelen und einem CDMPC-Derivat mit Vinylgruppen erhalten.^[61]

1996 gelang es, ADMPC nur mit dem reduzierenden terminalen Rest der Amylose chemisch an Kieselgel zu binden (Schema 3).^[62a] Die Amylose mit der gewünschten Kettenlänge wurde einfach durch Polymerisation des Dikaliiumsalzes von α -D-Glucose-1-phosphat mit funktionalisierten Maltooligosacchariden in Gegenwart einer aus Kartoffeln isolierten Phosphorylase synthetisiert.^[28, 62b] Anschließend wurde sie mit dem reduzierenden terminalen Rest an Kiesel-

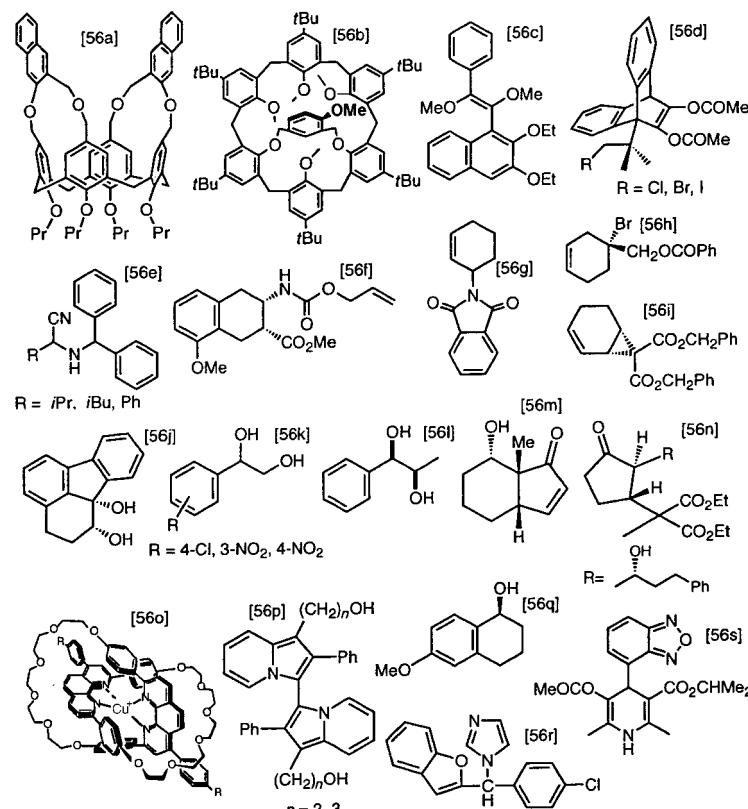
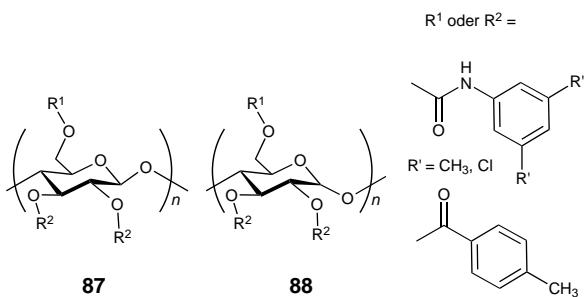


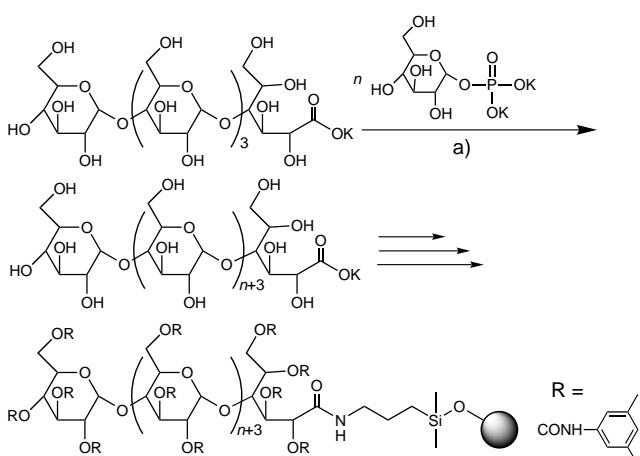
Abb. 8. Verbindungen, deren Enantiomere an ADMPC **78** (Chiralpak AD) getrennt wurden, sowie die entsprechenden Literaturhinweise.



ihre Fähigkeit zur Enantiomerenerkennung untersucht.^[63] Einige Racemate konnten an diesen CSPs besser gespalten werden. Als Träger werden häufig poröse kugelförmige Kieselgele mit einer mittleren Partikelgröße von 7–10 µm und einem mittleren Porendurchmesser von 100–400 nm verwendet. Allerdings wirken sich auch die Oberfläche und die Art des Trägers auf die Enantioselektivität von Polysaccharid-CSPs aus.^[64]

3.3. Aralkylcarbamate von Polysacchariden als chirale stationäre Phasen

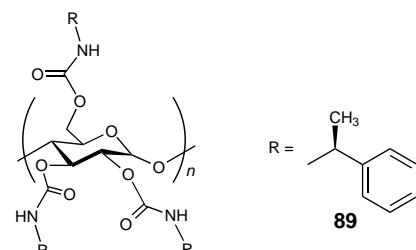
Die Fähigkeit zur Enantiomerenerkennung von Alkylcarbamaten, z.B. Methyl- und Cyclohexylcarbamaten der Cellulose, ist gering. Obwohl die Spaltung mancher Racemate am Tris(*tert*-butylcarbamat) von Cellulose vollständig erfolgt, können daran nicht so viele Enantiomere getrennt werden wie an den Phenylcarbamaten von Polysacchariden. Einige Tris(aralkylcarbamate) von Cellulose und Amylose haben jedoch charakteristische Trenneigenschaften, die sich von denen der Polysaccharid-phenylcarbamate unterscheiden.^[65] Eine hohe Enantiomerenerkennung haben vor allem die 1-Phenylethylcarbamate der Polysaccharide, auch wenn die Enantiomerenerkennung durch das Benzylcarbamat und andere raumfüllende Aralkylcarbamate niedriger ist. Das Trennvermögen der Phenylethylcarbamate hängt von der Chiralität der Aralkylgruppe ab; besonders ausgeprägt ist die Enantiomerenerkennung durch das (*S*)-1-Phenylethylcarbamat von Amylose (**89**, Chiralpak AS). Einige der in Abbildung 9^[65–67] dargestellten racemi-



Schema 3. Synthese von Kieselgel-gebundenem ADMPC durch enzymatische Polymerisation. a) Phosphorylase aus Kartoffeln. Der Kreis steht für Kieselgel.

gel gebunden und mit 3,5-Dimethylphenylisocyanat zu CSPs umgesetzt, die ein ausgezeichnetes Trennvermögen aufweisen – ähnlich dem von beschichteten CSPs – und sehr stabil gegenüber Lösungsmitteln wie THF und Chloroform sind. Einige Racemate konnten mit Chloroform als Bestandteil der mobilen Phase an den neuen CSPs mit gebundenem Polysaccharid effizienter getrennt werden als an CSPs mit Polysaccharid-Beschichtung.^[62a]

Auch regioselektiv carbamoylierte und/oder benzoilierte Cellulosen **87** und Amylosen **88** wurden hergestellt und auf



schen Verbindungen, darunter das chirale Telluroxid **90**,^[66] werden an dieser CSP besser getrennt als an anderen Polysaccharidphenylcarbamaten wie CDMPC und ADMPC.

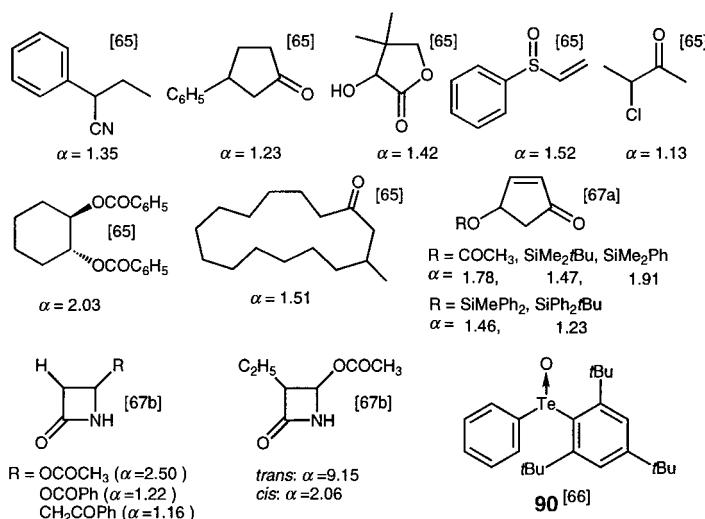


Abb. 9. Verbindungen, deren Enantiomere an Amylosetris((S)-1-phenylethylcarbamat) (**89**; Chiraldak AS) besser getrennt werden als an anderen Polysaccharid-CSPs, sowie die entsprechenden Literaturhinweise.

4. Mechanismus der Enantiomerunterscheidung durch Polysaccharidderivate

Das Verständnis der Enantiomerenerkennung auf molekularer Ebene ist für viele Bereiche in Chemie und Biologie von großer Bedeutung.^[68] Bei der Enantiomerentrennung spielt die Enantiomerenerkennung eine wesentliche Rolle. In den letzten Jahren wurden einige Versuche unternommen, den Mechanismus der Enantiomerenerkennung an CSPs für die Flüssigchromatographie mit chromatographischen, NMR-spektroskopischen,^[69] röntgenographischen und Computermethoden^[70] zu klären. In dieser Hinsicht am besten untersucht sind Cyclodextrin-CSPs und CSPs des Pirkle-Typs,^[4, 69, 70] für deren Wechselwirkungen mit den Enantiomeren rationale Modelle vorgeschlagen wurden. Im Unterschied dazu gibt es nur sehr wenige Untersuchungen zum Mechanismus der Enantiomerunterscheidung von polymeren CSPs auf molekularer Ebene.^[71] Chirale Polymere haben im allgemeinen eine Reihe von Bindungsstellen mit unterschiedlicher Affinität zu den Enantiomeren, und ihre exakten Strukturen sind sowohl im festen als auch im gelösten Zustand nur schwer zu bestimmen. Es ist daher schwierig, den Mechanismus der Enantiomerenerkennung durch polymere CSPs exakt zu klären.

4.1. Celluloseester

Obwohl CTA-I schon lange als CSP eingesetzt wird, ist der Mechanismus der Enantiomerenerkennung nicht hinreichend geklärt. Dies ist vermutlich auf die schwierige Bestimmung der komplexen Struktur von CTA-I zurückzuführen, die zwar durch Röntgenstrukturanalyse,^[15a, 45a, 72] Berechnungen^[73] und Festphasen-¹³C-NMR-Spektroskopie^[74] untersucht wurde, sich aber offenbar durch zahlreiche Adsorptionsstellen für Wechselwirkungen auszeichnet. Hesse und Hagele^[32] und später Francotte et al.^[72a] schlugen einen Einschlußmecha-

nismus vor. Bei diesem können Enantiomere in chiralen Hohlräumen adsorbiert werden, die aus CTA-I-Matrix-Laminat bestehen (Abb. 10).^[72c] Für die Einlagerung der Moleküle in den Hohlräum dürften nicht die Anziehungskräfte durch

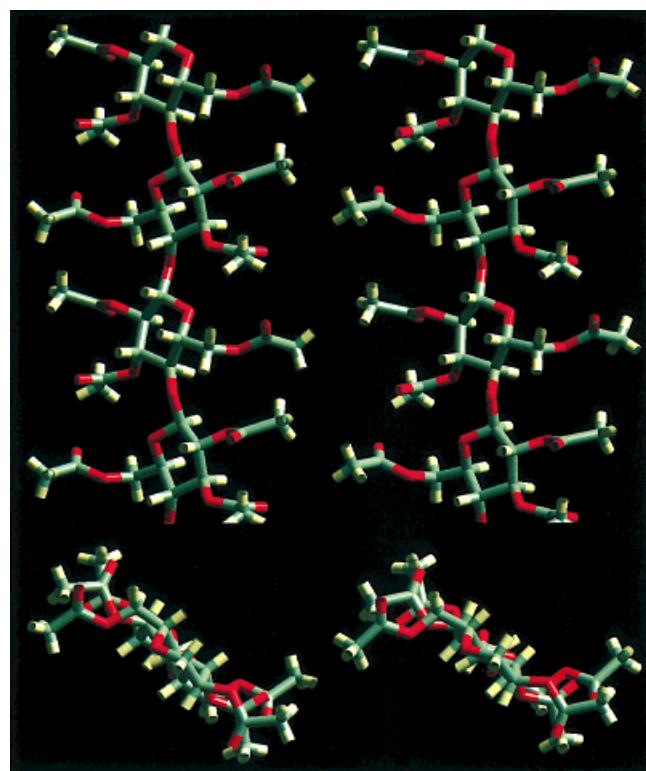


Abb. 10. Auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse berechnete Struktur des CTA-I-Matrix-Laminats. Die Atomkoordinaten wurden Lit.^[72c] entnommen. Blickrichtung entlang der Kettenachse (oben) und senkrecht dazu (unten).

funktionelle Gruppen, sondern hauptsächlich die Form der Moleküle ausschlaggebend sein.^[75] Dieser Einschlußmechanismus scheint die chirale Diskriminierung von CTA-I zu erklären, da viele aromatische und nichtaromatische Kohlenwasserstoffe ohne irgendwelche funktionelle Gruppen (Abb. 3) an dieser CSP getrennt werden können.

Andere theoretische Studien^[76] und die Röntgenstrukturanalyse einer Modellverbindung^[77] sprechen ebenfalls für den Einschlußmechanismus. Durch heterogene Acetylierung könnte eine supramolekulare Struktur von CTA-I entstehen, deren vielfältige Wechselwirkungsstellen mit spezifischen Oberflächen und Hohlräumen in der Matrix für die hohe Enantiomerenerkennung zahlreicher Enantiomere verantwortlich sein könnten.^[75] Die Existenz einer derartigen supramolekularen CTA-Struktur wurde auch auf der Grundlage von NMR-Untersuchungen in Lösung vorgeschlagen.^[78] Um den Mechanismus der Enantiomerunterscheidung von CTA-I zu klären, wäre ein solches NMR-Spektrum einer gelösten Probe aber nicht zweckmäßig, weil die Mikrokristallinität im festen Zustand für die Enantioselektivität eine herausragende Rolle spielt. Eine detaillierte NMR-Untersuchung fester Proben ist daher notwendig.

Cellulosetriacetat, das aus Lösung als Schicht auf Kieselgel aufgebracht wurde, könnte aus CTA-II und amorphen Bereichen bestehen; die Enantioselektivität hängt vom Beschichtungssolvans ab.^[15a, 72b] Auch die polaren Carbonylgruppen der Ester werden als chirale Hauptadsorptionsstellen von CTB-Derivaten angesehen, wobei die chirale Diskriminierung über Wasserstoffbrückenbindungen und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen mit den Racematen erfolgen kann.^[36] Wainer et al. schlugen in Hinblick auf das Trennverhalten einiger strukturell ähnlicher chiraler aromatischer Amide und Alkohole an CTB-Phasen anstelle des Einschlusses einen ähnlichen Mechanismus vor: eine Bindung durch Anziehung mit sterischer Einpassung unter Beteiligung von Wasserstoffbrückenbindungen und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen.^[79]

Die Fähigkeit zur Enantiomerenerkennung hängt allerdings stark von den Bedingungen für die Herstellung der CSPs ab, besonders – wie bei CTA beobachtet – vom Solvens, das zum Lösen der CTB-Derivate beim Beschichtungsprozeß verwendet wurde. Das bedeutet, daß andere Faktoren, z.B. die Morphologie der CTB-Derivate, in engem Zusammenhang mit der Enantioselektivität stehen können.^[36] Francotte und Zhang hoben die Bedeutung der supramolekularen Struktur von CTB-Derivaten für die Enantiomerenerkennung hervor.^[40c] Grinberg et al. untersuchten kürzlich die Thermodynamik der Spaltung eines chiralen Diols an Cellulosetris(4-methylbenzoat) **21**^[80] und stellten ein interessantes, temperaturabhängiges Trennverhalten fest: Bei niedriger Temperatur ist die Enantioselektivität infolge des Einschlusses entropiegesteuert, während sie bei hoher Temperatur wegen der Anziehungswechselwirkung über Wasserstoffbrückenbindungen hauptsächlich enthalpiegesteuert ist.

Steinmeier und Zugenmaier schlugen auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse für CTB eine linksgängige 3/2-helicale Struktur ungeachtet der Herstellungsbedingungen vor (Abb. 11).^[45a] Auch Francotte et al.^[40a] und Grinberg et al.^[80] beschrieben CTB-Modelle; die von ihnen vorgeschla-

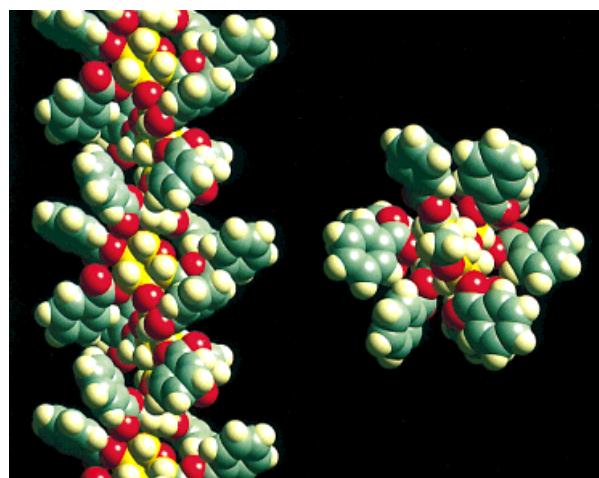


Abb. 11. Auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse geometrioptimierte Struktur von CTB **24**.^[45a] Die Energieminimierung wurde mit dem in Cerius² implementierten Dreiding-Kraftfeld (MSI) durchgeführt. Die Glucose-Kohlenstoffatome in CTB sind zur besseren Übersicht gelb dargestellt. Blickrichtung entlang der Helixachse (links) und senkrecht dazu (rechts).

genen Hauptkettenstrukturen sind denen von CTA-I ziemlich ähnlich. Oguni et al. untersuchten den Mechanismus der Enantiomerunterscheidung des CTB-Derivats **21** ¹³C-NMR-spektroskopisch in Lösung.^[71a, c] In Gegenwart von **21** spalteten mehrere Signale von 1-Phenylethanol in die Signale der Enantiomere auf. Dies ist für die Aufklärung des Mechanismus der Enantiomerunterscheidung interessant, und weitere Untersuchungen könnten zusätzliche Informationen liefern.

4.2. Phenylcarbamate von Cellulose und Amylose

Die meisten Cellulosetris(phenylcarbamate) bilden in hochkonzentrierter Lösung eine lyotrope flüssigkristalline Phase (Abb. 12)^[41, 81] und erscheinen unter dem Polarisationsmikroskop hochkristallin, wenn sie aus Lösung anfallen. Dies läßt auf eine regelmäßige Anordnung der Phenylcarbamateinheiten auf der Kieselgeloberfläche schließen. Eine solche

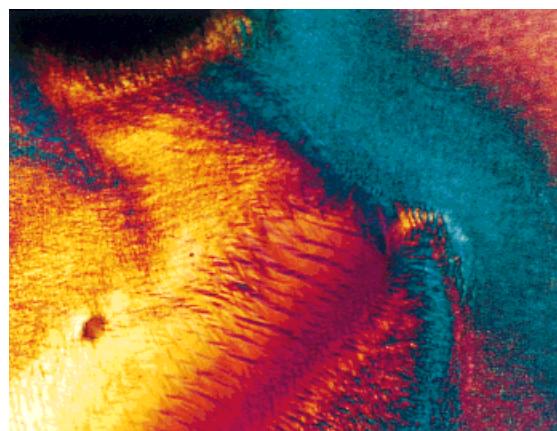


Abb. 12. Polarisationsmikroskopische Aufnahme einer lyotropen flüssigkristallinen Phase von Cellulosetris(phenylcarbamat) in hochkonzentrierter Lösung.

geordnete Struktur scheint für die effiziente Enantiomerenerkennung durch Polymer-CSPs von großer Bedeutung zu sein. Einige wenige Phenylcarbamate und Alkylcarbamate von Cellulose, die keine flüssigkristallinen Phasen bilden, wiesen nur schlechte Enantiomerenerkennungseigenschaften auf. Der Mechanismus der Enantiomerenerkennung von Cellulose- und Amylosephenylcarbamaten wurde auf der Grundlage von chromatographischen, theoretischen und spektroskopischen Untersuchungen vorgeschlagen.

4.2.1. Chromatographische Untersuchungen

Wie bereits erwähnt, wird die Fähigkeit von Polysaccharidphenylcarbamaten zur Enantiomerenerkennung erheblich durch Substituenten an den Phenylgruppen beeinflußt. Um diesen Effekt besser zu verstehen, wurden die Retentionszeiten von Aceton und dem ersten, an 4-substituierten CSPs eluierten Isomer des Alkohols **71** gegen die Hammett-Parameter σ der Substituenten aufgetragen (Abb. 13).^[41] Je stärker elektronenziehend der Substituent ist, desto mehr nehmen die Retentionszeiten von Aceton zu, die des ersten

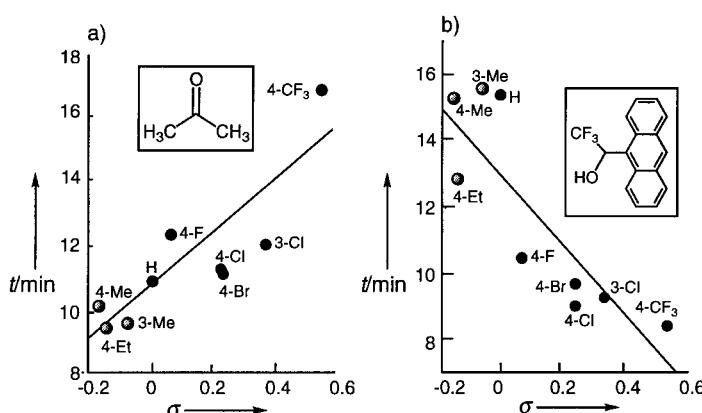


Abb. 13. Auftragung der Retentionszeiten t von a) Aceton und b) dem zuerst an an Cellulosetris(phenylcarbamat)-Derivaten eluierten Enantiomeren von **71** gegen die Hammett-Parameter σ der Substituenten.

eluierten Isomeren von **71** hingegen ab. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die chiralen Hauptadsorptionsstellen wahrscheinlich die polaren Carbamoylgruppen sind. Diese können mit einer racemischen Verbindung über Wasserstoffbrückenbindungen zu den NH- und C=O-Gruppen wechselwirken, bei letzteren kommen auch Dipol-Dipol-Kräfte zur Geltung (Abb. 14). Die Art des Substituenten (X)

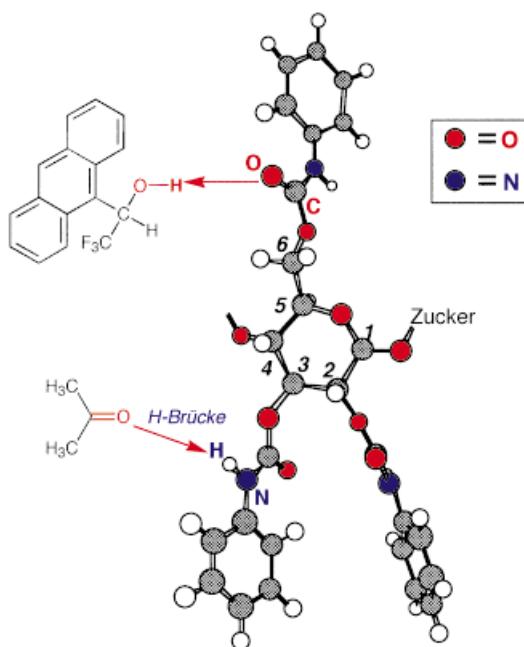


Abb. 14. Mögliche Wechselwirkungsstellen von Cellulosetris(phenylcarbamat)-Derivaten.

an den Phenylgruppen beeinflußt die Polarität der Carbamoylreste, so daß sich ihr Trennvermögen ändert. Aceton wird daher an CSPs mit acideren NH-Protonen stärker über eine Wasserstoffbrückenbindung adsorbiert.

Ist X dagegen ein Elektronendonator, z. B. eine Methylgruppe, sollte die Elektronendichte an den Carbonylsauerstoffatomen der Carbamate zunehmen. Daher werden Alkohole an den CSPs stärker über eine Wasserstoffbrückenbindung adsorbiert. Ist X eine polare Gruppe, z. B. eine Nitro- oder

Methoxygruppe, können die Racemate mit X wechselwirken, wodurch das Trennvermögen abnimmt (siehe Abschnitt 3.2), da X vom chiralen Glucoserest weit entfernt ist. Die Substitution mit raumfüllenden Alkoxygruppen wie dem Isopropoxy- oder dem Isobutoxyrest (**31** und **32**; Schema 2) verbessert daher das Trennvermögen, weil die Wechselwirkungen am Ethersauerstoffatom geringer werden.^[44a]

Obwohl die Phenylcarbamatderivate von Polysacchariden als CSPs weitverbreitet sind, ist der Mechanismus der Enantiomerenerkennung auf molekularer Ebene noch nicht vollständig geklärt. Um den Mechanismus aufzuklären, ist eine genaue Bestimmung der Strukturen der Phenylcarbamatderivate erforderlich. In Abbildung 15 ist eine stabile Struktur von CTPC gezeigt, die auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse durch Molekülmechanik-Geometrieeoptimierung ermittelt wurde.^[45] CTPC hat eine links-

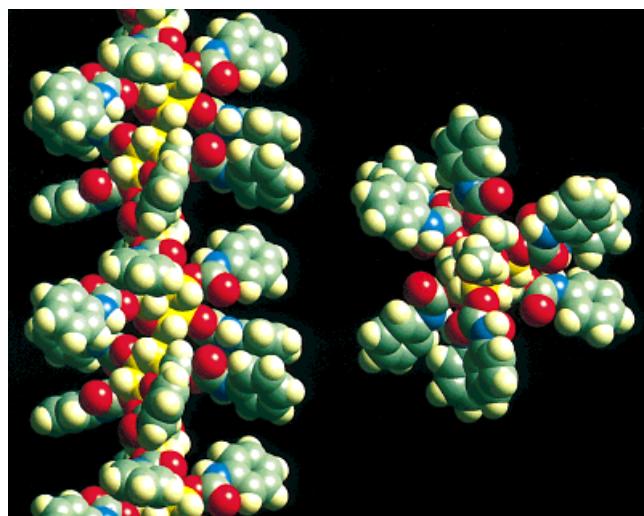


Abb. 15. Auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse geometrieeoptimierte Struktur von CTPC.^[45] Die Glucose-Kohlenstoffatome in CTPC sind zur besseren Übersicht gelb dargestellt. Blickrichtung entlang der Helixachse (links) und senkrecht dazu (rechts).

gängige 3/2-Helixkonformation, und die Glucosereste sind entlang der Helixachse regelmäßig angeordnet. Parallel zur Hauptkette verläuft eine chirale Helixfurche mit polaren Carbamoylgruppen. Diese sind bevorzugt an der Innenseite, die hydrophoben aromatischen Gruppen dagegen an der Außenseite der Polymerkette angeordnet, so daß polare Enantiomere über Wasserstoffbrückenbindungen hauptsächlich mit den Carbamoylresten in der Furche in Wechselwirkung treten können. Diese Wechselwirkung scheint für eine effiziente Enantiomerunterscheidung, besonders in der Normalphasen-HPLC, von Bedeutung zu sein.

Außer den polaren Wechselwirkungen können π - π -Wechselwirkungen zwischen den Phenylresten eines CTPC-Derivats und aromatischen Gruppen einer gelösten Substanz für die Enantiomerenerkennung eine Rolle spielen, zumal auch mehrere unpolare aromatische Verbindungen getrennt werden konnten.^[49b] Demnach scheint die Wechselwirkung der Carbamoylgruppen von CSPs mit Racematen für eine effektive Enantiomerenerkennung besonders wichtig zu sein. Diese Vermutung wird durch NMR-Untersuchungen gestützt.

4.2.2. NMR-Untersuchungen

CTPC scheint die helicale Struktur sogar in Lösung beizubehalten.^[82] Allerdings sind die meisten Phenylcarbamate von Polysacchariden mit hohem Trennvermögen als CSPs nur in polaren Solventien wie Aceton, Pyridin und THF löslich. In solchen polaren Lösungsmitteln ist aber die Enantiomerenerkennung dieser Derivate gering, weil die Lösungsmittel bevorzugt mit den polaren Carbamoylresten in Wechselwirkung treten. Daher war es schwierig, den Mechanismus der Enantiomerunterscheidung in diesen Lösungsmitteln NMR-spektroskopisch aufzuklären. In unserer Arbeitsgruppe wurde aber festgestellt, daß mehrere Phenylcarbamatderivate, z. B. das Tris(4-trimethylsilylphenylcarbamat) **33**^[83] und das Tris(5-fluor-2-methylphenylcarbamat) **65**^[42b] von Cellulose (Schema 2), in Chloroform löslich sind und in der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie ebenso wie in der HPLC zur Enantiomerunterscheidung in der Lage sind. Somit konnten wir erstmals die chirale Wechselwirkung in Lösung NMR-spektroskopisch untersuchen. Mit den Phenylcarbamatderivaten gelangen viele HPLC-chromatographische Racematspaltungen, und die Ergebnisse der Chromatographie können direkt mit denen der Spektroskopie korreliert werden.

In Abbildung 16 sind die ¹H-NMR-Spektren von (\pm)-*trans*-Stilbenoxid **69** ohne (a) und mit **33** gezeigt (b). Das Signal für das Methinproton von **69** wurde in Gegenwart von

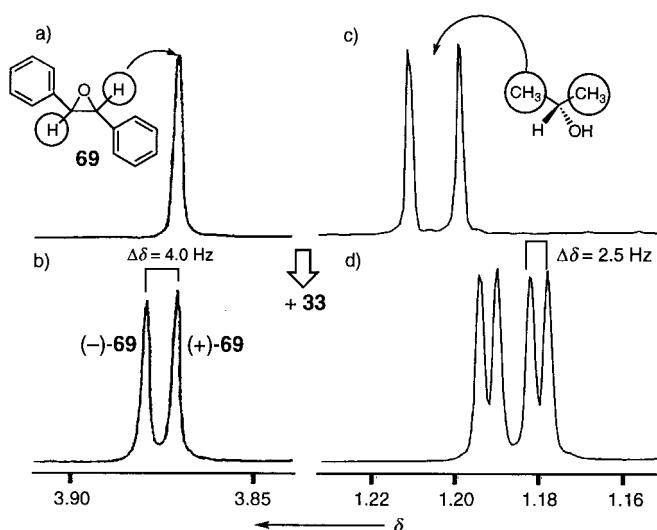


Abb. 16. ¹H-NMR-Teilspektrum von *trans*-Stilbenoxid **69** (5 mg) a) ohne und b) mit **33** (40 mg) in CDCl_3 (1.0 mL) bei 22 °C. Die Signale wurden mit enantiomerenreinem (+)- und (-)-**69** zugeordnet; c), d) Lagen der Methylprotonensignale von 2-Propanol (3 μL), das zu Lösungen von 5 mg **69** (c) und 5 mg **69** + 20 mg **33** gegeben wurde.

33 in zwei Singulets aufgespalten,^[83] wobei nur das Signal des (-)-Isomers zu tieferem Feld verschoben wurde. Dieses Ergebnis lässt klar erkennen, daß **33** sogar in Lösung zwischen den Enantiomeren unterscheiden kann. Bei der chromatographischen Trennung von (\pm)-**69** an der CSP **33** wird bei vollständiger Grundlinientrennung ($\alpha = 1.55$) zuerst das (+)-Isomer und danach das (-)-Isomer eluiert. Diese Elutionsfolge entspricht der im ¹H-NMR-Spektrum auftretenden Tieffeldverschiebung für das (-)-Isomer.

Wie bereits erwähnt, dürfte die für die Enantiomerunterscheidung wichtigste Adsorptionsstelle an Phenylcarbamatderivaten der polare Carbamoylrest sein (Abb. 14). Bei **69** kann das Sauerstoffatom des Oxiranrings mit dem NH-Proton des Carbamoylrestes über eine Wasserstoffbrückenbindung wechselwirken. Die Zugabe eines Wasserstoffacceptors wie Aceton führt daher nicht zur Aufspaltung des Methinprotonensignals.^[83] Eine ähnliche Änderung im ¹H-NMR-Spektrum von **69** ergab sich auch nach der Zugabe von 2-Propanol. Interessanterweise wird das Signal der Methylgruppen von 2-Propanol zu höherem Feld verschoben und in zwei Doublets aufgespalten (Abb. 16d), was auf magnetische Nichtäquivalenz der beiden Methylgruppen in Gegenwart von **33** schließen lässt. Die Chiralität von **33** scheint die Bindung von 2-Propanol in einer diastereotopen Umgebung zu erzwingen, so daß die Erkennung enantiotoper Methylgruppen möglich ist.^[83, 84]

Auch die ¹H-NMR-Signale anderer racemischer Gemische, z.B. aus beiden Enantiomeren der Tröger-Base **12** oder von Benzoin **70**, wurden in Gegenwart von **33** in zwei Signalgruppen aufgespalten. Außerdem konnten bei sekundären Alkoholen wie 2-Heptanol und 2-Octanol die vom Stereozentrum weit entfernten Methylprotonen am Ende der längeren Kette der jeweiligen Enantiomere in Gegenwart von **33** unterschieden werden (Abb. 17), während das Methinproton und

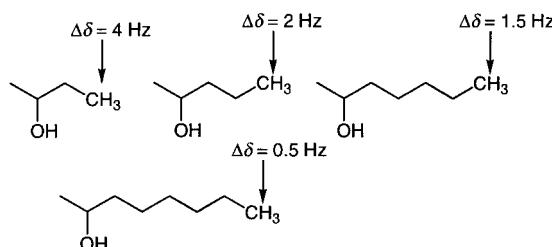
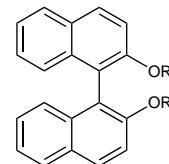


Abb. 17. Sekundäre Alkohole, deren Enantiomere durch **33** unterschieden werden. Die Signale der im ¹H-NMR-Spektrum unterschiedenen Protonen sind mit einem Pfeil markiert.

andere Methylprotonen nicht erkannt wurden. Dies läßt darauf schließen, daß die Methylprotonen der Alkylketten spezifisch in der Nähe von chiralem **33** lokalisiert sind, so daß ihre Signale in die Signale beider Enantiomere aufspalten: **33** kann somit als chirales Verschiebungsreagens dienen.

Die Diskriminierung der Enantiomere von 2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl **91a** und 2,2'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-1,1'-biphenyl **73** durch das Phenylcarbamatderivat **65** ist in der HPLC hoch.^[85] In Abbildung 18 ist das Chromatogramm einer Racematspaltung von **91a** an **65** mit hohem Trennfaktor ($\alpha = 4.23$) und vollständiger Grundlinientrennung gezeigt, bei der zuerst das (*R*)-Isomer und anschließend das (*S*)-Isomer eluiert wird. Auch das Racemat von **73** wurde mit hohem α -Wert (3.22) vollständig aufgetrennt, wobei das (*S*)-Isomer wie bei der Trennung von **91a** länger zurückgehalten wurde.



91a: R = R' = H
91b: R = H, R' = CH_3
91c: R = R' = CH_3

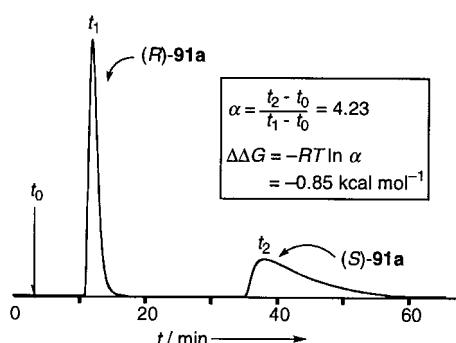
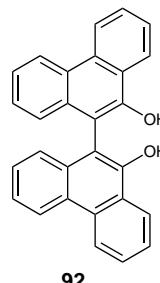


Abb. 18. Chromatogramm der Enantiomerentrennung von (RS)-1,1'-Bi-2-naphthol **91a** an der CSP **65** mit Hexan/2-Propanol (9/1) als Eluens bei 20°C. Säule: 25 × 0.46 cm (Innendurchmesser); Durchflußgeschwindigkeit: 1.0 mL min⁻¹. *t* = Elutionszeit.

Auch ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch lässt sich nachweisen, daß das Polymer **65** zwischen den Enantiomeren von **91a** und **73** unterscheidet.^[85] In Abbildung 19 sind die ¹H-NMR- (a, b) und ¹³C-NMR-Spektren (c) von (RS)-**91a** ohne

wurden. Dies läßt auf eine stärkere Wechselwirkung von (*S*)-**91a** mit **65** schließen. Als Ursache für die Tieffeldverschiebung der OH-Signale kommen Wasserstoffbrückenbindungen in Frage, während die Verschiebung der Arenprotonen-Signale wahrscheinlich auf einen π-Stapelungs- oder einen Abschirmeffekt durch einen benachbarten Arenring in **65** zurückzuführen ist. Ähnliche Signalaufspaltungen in Gegenwart von **65** wurden auch für die Enantiomere von **73** beobachtet, wobei die OH-Signale von (*S*)-**73** zu tieferem Feld verschoben wurden als die entsprechenden Signale von (*R*)-**73**. Die mono- und di-*O*-methylierten Derivate **91b**, **c** und die sterisch anspruchsvolle Verbindung **92** waren durch HPLC schwer trennbar und wurden im ¹H-NMR-Spektrum kaum unterschieden. Die Wasserstoffbrückenbindung über die Hydroxygruppe von **91a** scheint die Hauptursache für dessen Retention und Enantiomerentrennung zu sein.



Die Unterscheidung der Enantiomere von **91a** und **73** in Gegenwart von **65** gelang auch ¹³C-NMR-spektroskopisch.^[85] Die Signale der Kohlenstoffatome C1–C4 und C10 von **91a** wurden in die Signale beider Enantiomere aufgespalten, wobei die Signale von (*S*)-**91a** deutlich verbreitert waren. Die stark aufgespaltenen Signale gehören zu den Kohlenstoffatomen des A-Rings (Abb. 19), was darauf hindeutet, daß dieser Ring bevorzugt in der Nähe der chiralen Glucosidheit lokalisiert ist. Anders ausgedrückt kann sich (*S*)-**91a** mit dem A-Ring unter Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung in die chirale Furche von **65** einlagern. Messungen der Relaxationszeit der Komplexe sprechen ebenfalls dafür.^[85] Die Spin-Gitter-Relaxationszeiten *T*₁ aller Kohlenstoffatome von (*R*)- und (*S*)-**91a** waren in Gegenwart von **65** kürzer als die von freiem **91a**, und die *T*₁-Werte von (*S*)-**91a** waren stets niedriger als die entsprechenden von (*R*)-**91a** (Tabelle 2). Für

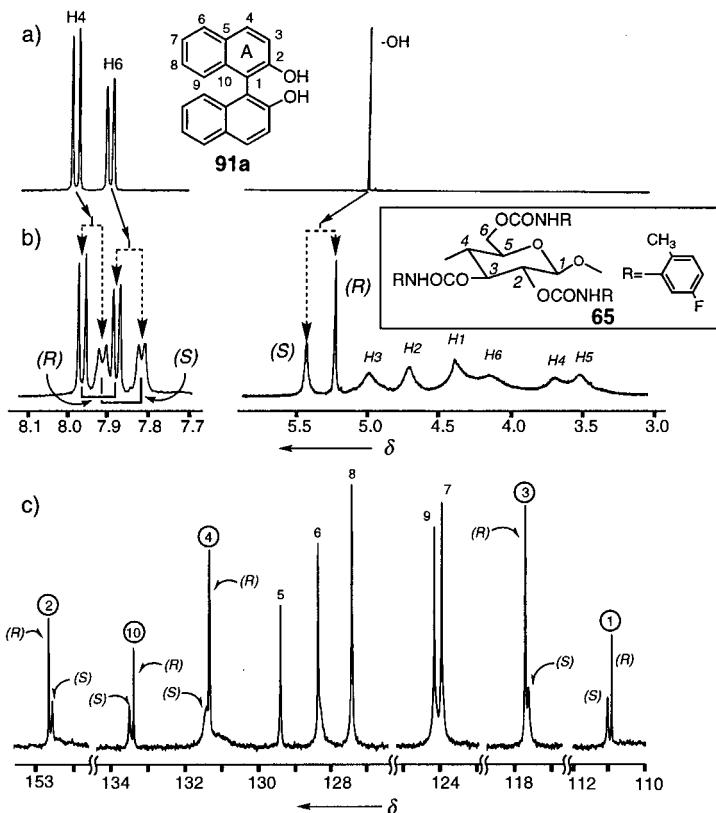


Abb. 19. Ausgewählte Bereiche der ¹H- (a, b) und ¹³C-NMR-Spektren (c) von (RS)-**91a** ohne (a) und mit **65** (b, c) in CDCl_3 bei 23°C.

(a) und mit **65** (b, c) in CDCl_3 wiedergegeben. Jedes Signal der Hydroxy- und der Naphthylprotonen H4 und H6 von **91a** wurde deutlich in die Signale der beiden Enantiomere aufgespalten. Die Signale der Hydroxyprotonen von (*S*)-**91a** wurden unter Linienvorbreiterung zu tieferem Feld verschoben als die entsprechenden Signale für (*R*)-**91a**, während die Signale der H4- und H6-Protonen von (*S*)-**91a**, ebenfalls unter Linienvorbreiterung, zu höherem Feld verschoben

Tabelle 2. Spin-Gitter-Relaxationszeiten *T*₁ [s] von **91a** in Gegenwart von **65** in CDCl_3 bei 19°C.

C-Atom	<i>T</i> ₁ (<i>S</i>)	<i>T</i> ₁ (<i>R</i>)	C-Atom	<i>T</i> ₁ (<i>S</i>)	<i>T</i> ₁ (<i>R</i>)
1	7.47	8.82	6	0.97	1.02
2	4.20	5.31	7	0.90	0.93
3	0.90	1.07	8	0.86	1.01
4	0.82	0.99	9	0.92	1.00
5	3.07	4.03	10	2.98	4.15

die zum A-Ring gehörenden Kohlenstoffatome C1–C5 und C10 wurde eine bemerkenswerte Verkürzung von *T*₁ festgestellt. Die Ergebnisse lassen erkennen, daß die Beweglichkeit der A-Ringe eingeschränkt ist durch eine intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Hydroxygruppen an C2 und den Carbonylgruppen der Carbamoylreste von **65**.

Um die Bindungsstellen von **65** und die Stöchiometrie bei der Komplexierung zu untersuchen, wurden ¹H-NMR-Titrationen von **65** mit (*S*)- und (*R*)-**91a** durchgeführt, und für den Komplex **65**·(*S*)-**91a** wurde die kontinuierliche Änderung der chemischen Verschiebungen in einem Job-Plot aufgetragen.

Die Zugabe von (*S*)-**91a** wirkte sich drastisch auf das H₂-Signal einer Glucosseinheit von **65** aus, das bei der Bindung zu hohem Feld verschoben wurde, während sich die anderen Glucoseprotonen-Signale nur wenig änderten. Die charakteristische Hochfeldverschiebung des H₂-Signals ist ein Hinweis darauf, daß ein Naphthalring von (*S*)-**91a** dicht über dem H₂-Proton lokalisiert ist. Der Job-Plot sprach für eine maximale Komplexbildung bei einem Molenbruch von etwa 0.5 für den Glucoserest von **65**. Dies läßt darauf schließen, daß wegen der sogar in Lösung regelmäßigen Struktur von **65** jede Glucosseinheit die gleiche Bindungsaffinität zu (*S*)-**91a** haben kann.^[85]

Die wertvollste Information zur Geometrie des Komplexes aus **65** und (*S*)-**91a** lieferten 2D-NOESY-Experimente (NOESY = nuclear Overhauser effect spectroscopy).^[85] In Abbildung 20 ist ein NOESY-Teilspektrum von **65**·(*S*)-**91a**

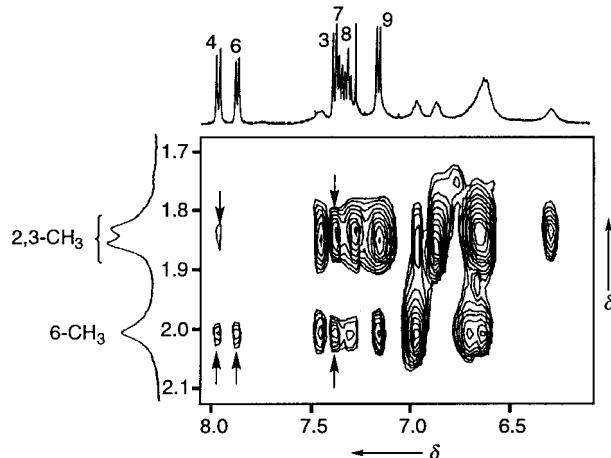


Abb. 20. NOESY-Teilspektrum (CDCl_3 , 23°C) einer Mischung aus (*S*)-**91a** und **65** (Molverhältnis 1:2). Mischzeit 300 ms; F_2 -Achse: Bereich der Arenprotonen von **65** und **91a**; F_1 -Achse: Bereich der Methylprotonen an der Phenylgruppe von **65**. Näheres siehe Text.

gezeigt. Einige Kreuzsignale für eindeutig intermolekulare NOEs zwischen den aromatischen H₄-, H₆- und H₇-Protonen von (*S*)-**91a** und den Methylprotonen von **65** sind durch Pfeile markiert. Dagegen ist das NOESY-Spektrum eines Gemisches aus (*R*)-**91a** und **65** dem Spektrum von freiem **65** sehr ähnlich; es wurden keine intermolekularen NOEs zwischen **65** und (*R*)-**91a** detektiert. Daraus ergibt sich, daß die Bindung oder Wechselwirkung von (*S*)-**91a** mit **65** stärker ist als die von (*R*)-**91a** und daß die Naphthalprotonen von (*S*)-**91a** in einem Abstand von weniger als 5 Å zu den Methylprotonen von **65** lokalisiert sind. Dies ist mit den Ergebnissen der HPLC und 1D-NMR-Experimente in Einklang.

Die Enantioselektivitäten (α) und thermodynamischen Parameter ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger und ΔG^\ddagger für den stabileren Komplex **65**·(*S*)-**91a** sowie die Differenz der Gibbs-Energien ($\Delta\Delta G^\ddagger$) beim Prozeß der Enantiomerenunterscheidung können unabhängig durch ¹H-NMR-Titrationen in Lösung und durch HPLC bestimmt werden. Auf der Grundlage von HPLC- und NMR-Daten und unter Berücksichtigung der röntgenographisch ermittelten Strukturdaten von Cellulosetris(phenyl-

carbamat) (CTPC) konnte für den Komplex **65**·(*S*)-**91a** ein Modell vorgeschlagen werden (Abb. 21).^[85] Nach diesem Modell befindet sich (*S*)-**91a** in einer chiralen Furche von

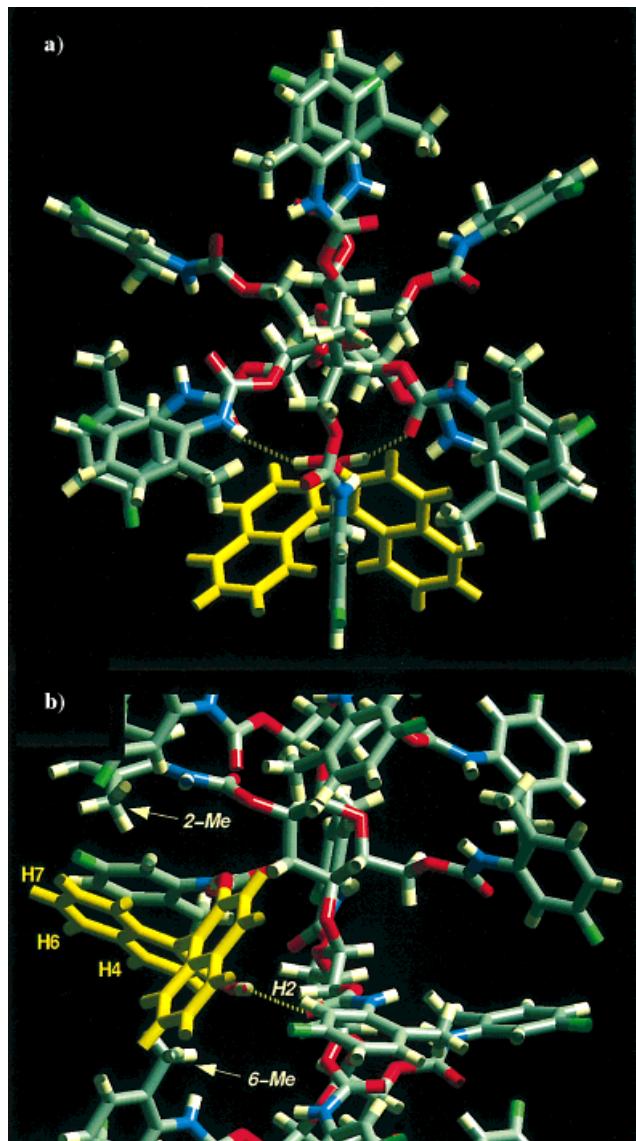


Abb. 21. Berechnete Struktur des Komplexes **65**·(*S*)-**91a**. (*S*)-**91a** ist zur besseren Übersicht gelb dargestellt. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch gestrichelte Linien dargestellt. a) Blickrichtung senkrecht zur Helixachse. b) Erweiterter Bereich des gleichen Strukturmodells mit Blickrichtung entlang der Helixachse (genehmigter Nachdruck aus Lit.^[85]).

65 und ist dabei über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den OH-Protonen und den Carbonylsauerstoffatomen von **65** dem H₂-Proton der Glucosseinheit zugewandt (unterbrochene Linie). Mit diesem Modell lassen sich alle NMR-Daten hinreichend erklären, einschließlich der intermolekularen NOE-Daten und der Titrationsergebnisse. Darüber hinaus kann die schwierige Diskriminierung der Enantiomere von 10,10'-Dihydroxy-9,9'-biphenanthryl **92** begründet werden: Die sperrigen Phenanthrylreste von **92** können die Bildung von Wasserstoffbrücken verhindern. Diese Ergebnisse sollten dazu beitragen, den Mechanismus der Enantiomerenunterscheidung bei anderen Poly-

saccharid-CSPs zu verstehen und noch bessere CSPs zu entwerfen.

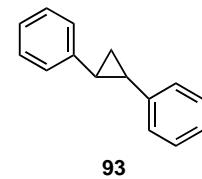
Kürzlich wurde festgestellt, daß die käuflichen Amylose-CSPs **78** und **89** in Chloroform löslich sind und mit ihnen eine Reihe von Enantiomeren NMR-spektroskopisch und HPLC-chromatographisch unterschieden werden können.^[86] Weitere NMR-Untersuchungen, vor allem NOESY-Experimente in Verbindung mit Computermodellen, werden sicherlich zu einem besseren Verständnis der Enantiomerunterscheidung auf molekularer Ebene beitragen.

4.2.3. Computerstudien

Computersimulationen mit Molekülmechanik(MM)- und Moleküldynamik(MD)-Rechnungen können hilfreich sein, um den Mechanismus der Enantiomerenerkennung an den anderen, in CDCl_3 unlöslichen Phenylcarbamatderivaten von Polysacchariden aufzuklären und die Elutionsfolge der Enantiomere vorherzusagen. Lipkowitz et al. haben den Mechanismus der Enantiomerenerkennung aus theoretischer Sicht anhand der Chromatographie an CSPs aus kleinen, optisch aktiven Verbindungen eingehend untersucht.^[70] Die Wechselwirkungsenergien zwischen den CSPs und den Enantiomeren wurden durch MM-, MD- und quantenmechanische Rechnungen erhalten, und auf der Grundlage dieser Rechnungen wurden Mechanismen zur Enantiomerenerkennung vorgeschlagen.

Um Einblicke in den Mechanismus der Enantiomerenerkennung durch CDCl_3 -unlösliche Phenylcarbamatderivate zu erhalten, führten wir MM-Rechnungen für die Wechselwirkungsenergien zwischen CTPC^[87] oder CDMPC^[88] einerseits und *trans*-Stilbenoxid **69** oder *trans*-1,2-Diphenylcyclopropan **93** andererseits durch. CTPC ist für eine derartige Untersuchung besonders geeignet,

denn seine Struktur wurde auf der Grundlage einer Röntgenstrukturanalyse postuliert,^[45] und es hat als chirale stationäre Phase in der HPLC ebenso wie CDMPC gute Enantiomerenerkennungseigenschaften. Bei der chromatographischen Racematspaltung an CTPC ($\alpha=1.46$) und CDMPC ($\alpha=1.68$) wurden die Enantiomere von **69** vollständig getrennt. Die Elutionsfolge war allerdings umgekehrt: An CTPC wurde zuerst das (*R,R*)-Isomer, an CDMPC dagegen zuerst das (*S,S*)-Isomer eluiert. Racemisches **93** wurde an CTPC nicht aufgetrennt ($\alpha \approx 1$).



Zwei Methoden wurden bei den Rechnungen angewendet:

- Ein Molekül des Enantiomers wurde im Raum plaziert und bei vorgegebenen Winkeln um jedes NH-Proton der Carbamoylgruppen in den 2-, 3- und 6-Positionen von CTPC oder

CDMPC gedreht, die der chromatographischen Trennung und den NMR-Studien zufolge als wichtigste Adsorptionsstelle für **69** angesehen werden können. Anschließend wurde die Wechselwirkungsenergie bei jedem Punkt eines Gitters auf dem CTPC- oder CDMPC-Molekül mit allen möglichen Kombinationen der Rotationswinkel im Enantiomer berechnet. Die berechneten Ergebnisse wurden in Hinblick auf die niedrigste Wechselwirkungsenergie und die Verteilung der Wechselwirkungsenergien ausgewertet.

- 2) An der Oberfläche eines CTPC- oder CDMPC-Moleküls, die durch einen bestimmten, durch „Aufblähen“ der Atomradien^[89b] erhaltenen van-der-Waals-Radius definiert ist, wurde mit der Monte-Carlo-Methode^[89a] ein Molekül des Enantiomers mit spezieller Orientierung zufällig generiert. Anschließend wurden schrittweise die Wechselwirkungsenergien zwischen den Molekülen durch MM-Rechnungen ermittelt. Die Ergebnisse dieser Rechnungen wurden in Hinblick auf die durchschnittliche Wechselwirkungsenergie ausgewertet.

Für beide Rechnungen wurde ein CTPC- oder CDMPC-Octamer oder -Nonamer verwendet, das auf der Basis von Kristallstrukturdaten von CTPC modelliert wurde. Anschließend wurde mit MM- und MD-Rechnungen optimiert. Die Enantiomere wurden im Mittelteil der Polymere generiert, um den Einfluß durch die Endgruppen der Polymere zu vermeiden.

Die Ergebnisse der Rechnungen sollen hier nicht im Detail beschrieben werden, sie stimmen aber in beiden Fällen gut mit den Ergebnissen der chromatographischen Trennung an CTPC und CDMPC überein.^[87, 88] Die Berechnungen lassen darauf schließen, daß die niedrigste oder durchschnittliche Wechselwirkungsenergie zwischen CTPC und (*S,S*)-**69** niedriger ist als die zwischen CTPC und (*R,R*)-**69**, für CDMPC und **69** sind die Verhältnisse umgekehrt. Dies spricht dafür, daß CTPC mit (*S,S*)-**69** stärker wechselwirkt als mit (*R,R*)-**69**, das seinerseits stärker mit CDMPC wechselwirkt.

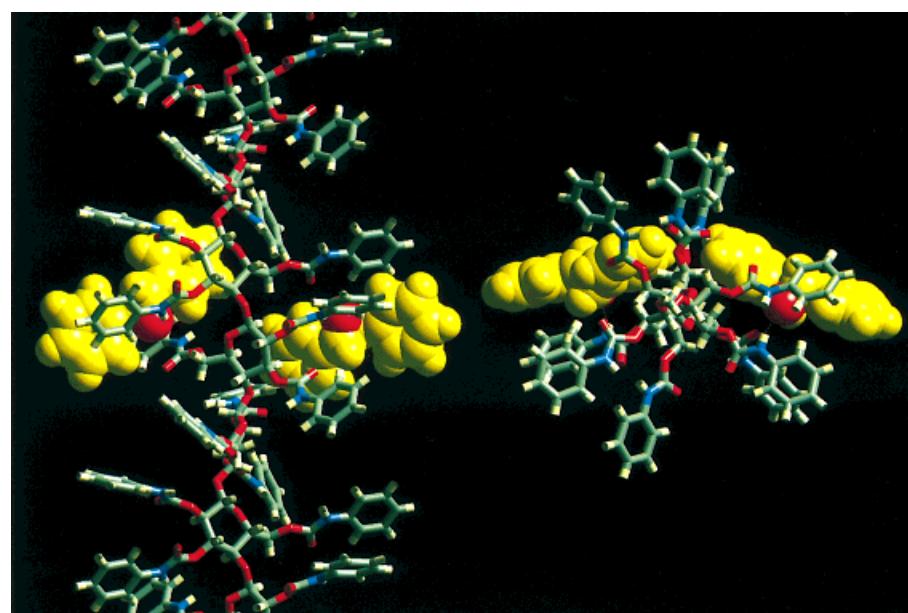


Abb. 22. Berechnete Struktur des durch Wasserstoffbrückenbindungen gebildeten Komplexes CTPC-(*S,S*)-**69** (gelb). Blickrichtung entlang der Helixachse (links) und senkrecht dazu (rechts).

In Abbildung 22 sind Computergraphiken der Wechselwirkung zwischen CTPC und (*S,S*)-**69** gezeigt. (*S,S*)-**69** ist in einer chiralen Furche gebunden, und jede Phenylgruppe kann $\pi\text{-}\pi$ -Wechselwirkungen mit den Phenylgruppen von CTPC eingehen; das Ethersauerstoffatom von (*S,S*)-**69** befindet sich in der Nähe des NH-Protons von CTPC, wobei eine Wasserstoffbrückenbindung besteht. Eine entsprechende Rechnung wurde auch für die Wechselwirkung zwischen **93** und CTPC durchgeführt, doch unterscheiden sich die Wechselwirkungsenergien der Enantiomere kaum.

Der Grund für die umgekehrte Enantioselektivität von CDMPC gegenüber **69** ist derzeit noch unklar. Die optimierte Struktur von CDMPC (Abb. 23) lässt eine ähnliche linksgängige 3/2-Helix erkennen wie für CTPC, die Anordnung

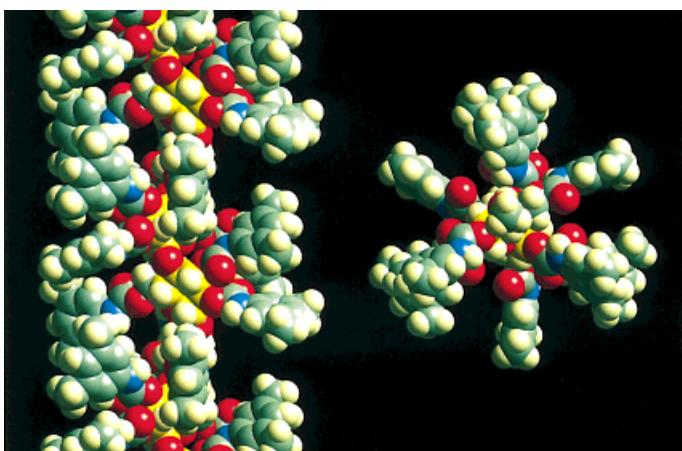


Abb. 23. Geometrieeoptimierte Struktur von CDMPC. Die Kohlenstoffatome der Glucoseseinheiten in CDMPC sind zur besseren Übersicht gelb dargestellt. Blickrichtung entlang der Helixachse (links) und senkrecht dazu (rechts).

der Arenringe ist aber deutlich anders. Dies könnte ein Grund für die entgegengesetzte Enantioselektivität von CTPC und CDMPC sein. Auch in verdünnten Lösungen verhalten sich CTPC und CDMPC unterschiedlich: Wie Norisue et al. berichteten, weist CDMPC im Unterschied zu anderen Cellulosederivaten, einschließlich CTPC, ausgeprägte optische Anisotropie auf, die mit den besonderen Eigenschaften von CDMPC zusammenhängen könnte.^[90]

Bei den oben beschriebenen Rechnungen werden Wechselwirkungen zwischen einer Einzelkette des Polysaccharids und einem Enantiomer berücksichtigt, da polare Racemate vorzugsweise mit den polaren Carbamoylresten im Innern der Polymerkette in Wechselwirkung treten. Neben diesen polaren Wechselwirkungen kann aber auch die $\pi\text{-}\pi$ -Wechselwirkung zwischen der Phenylgruppe eines CTPC-Derivats und den Arylresten einer gelösten Substanz bei der Enantiomerenerkennung von Bedeutung sein, da auch mehrere Racemate unpolarer Arene getrennt werden konnten.^[15, 49b] Besonders unter den Bedingungen der Umkehrphasenchromatographie mit wasserhaltigen Elutionsmitteln dürften bestimmte hydrophobe chirale Hohlräume zwischen den CTPC-Ketten (Abb. 24) eine herausragende Rolle für die effektive Enantiomerenerkennung spielen. In bezug auf ein besseres Verständnis der Enantiomerunterscheidung wer-

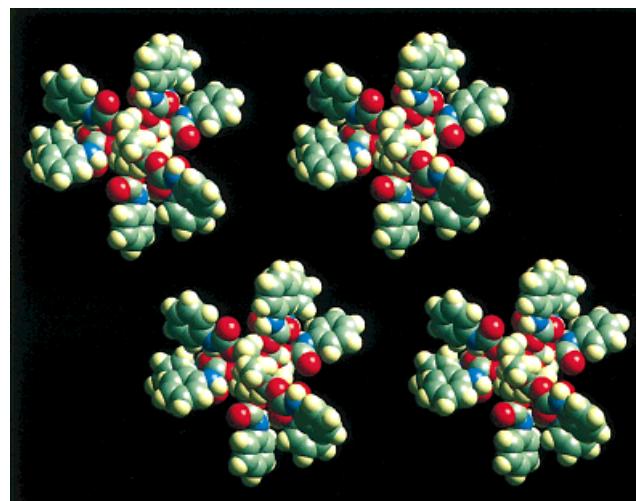
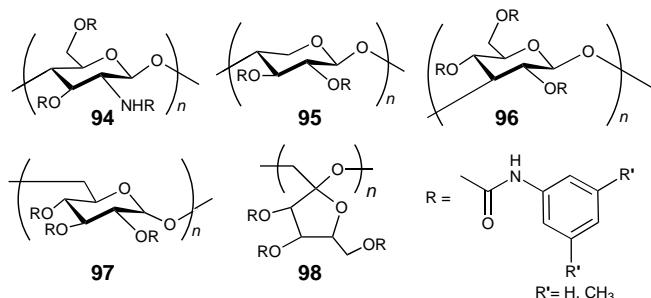


Abb. 24. Berechnete Strukturen von CTPC-Aggregaten; Blickrichtung senkrecht zur Helixachse.

den weitere theoretische Studien dieses Systems sicherlich nützlich sein.

5. Andere Phenylcarbamate von Polysacchariden, Oligosacchariden und Cyclodextrinen

Auch die Phenylcarbamate anderer Polysaccharide, z.B. von Chitosan **94**, Xylan **95**, Curdlan **96**, Dextran **97** und Inulin **98**, wurden hergestellt und als CSPs verwendet.^[91] Die



Fähigkeit zur Enantiomerenerkennung hängt deutlich von der Art der Monosaccharidbausteine sowie von der Position und der Art der Verknüpfung ab. Bei den Polysacchariddervaten ist die Enantiomerenerkennung durch die 3,5-Dimethylphenylcarbamate von Chitosan und Xylan verhältnismäßig hoch, wenngleich das Trennvermögen der 3,5-Dimethylphenylcarbamate von Cellulose und Amylose oft besser ist. Einige Racemate konnten aber an den oben genannten Phenylcarbamaten besser getrennt werden als an den entsprechenden Cellulose- und Amylosederivaten. Beispielsweise wurden $[\text{Cr}(\text{acac})_3]$ und $[\text{Co}(\text{acac})_3]$ **76** an **95b** ($R' = \text{CH}_3$) effizienter gespalten (Abb. 25). Die Enantiomerenerkennung durch eine CSP auf der Basis von Chitinphenylcarbamat ist sehr gering.^[91c] Dagegen war die Enantioselektivität der Phenylcarbamate von Amylopektin – einem Stärkebestandteil, in dem Glucose-Einheiten zu hochverzweigten Ketten zusammengesetzt sind – der des entsprechenden Amylosederivats ADMPC sehr ähnlich.^[91d]

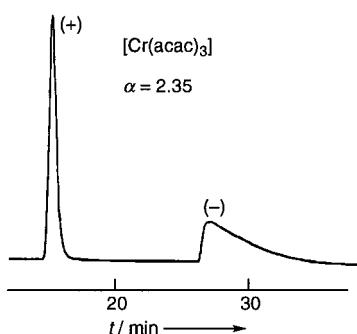
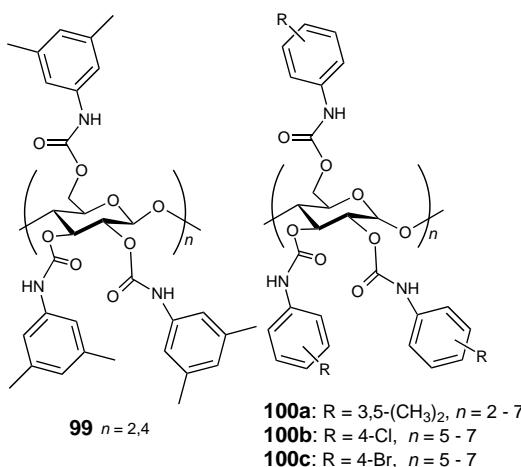


Abb. 25. Trennung von (\pm) -Chrom(III)tris(acetylacetonat) am Bis(3,5-dimethylphenylcarbamat) von Xylan **95** mit Hexan/2-Propanol (9/1) als Eluens. Säule: $25 \times 0.46 \text{ cm}$ (Innendurchmesser); Durchflußgeschwindigkeit: 0.5 mL min^{-1} . t = Elutionszeit.

Um den Einfluß höhergeordneter Polysaccharidstrukturen zu untersuchen, wurden die 3,5-Dimethylphenylcarbamate **99** von Cellobiose-Oligosacchariden und die 3,5-Dimethylphenyl-, 4-Chlor- und 4-Bromphenylcarbamate **100** von Maltooligosacchariden hergestellt und ihre Fähigkeit zur Enantiomerenerkennung mit der von entsprechenden Polysaccharidderivaten verglichen.^[92a, b] Das Erkennungsvermögen für



Chiralität ist bei **99** geringer als das des Cellulosederivats CDMPC, dagegen unterscheidet sich das Trennvermögen von **100a** für $n = 4 - 7$ nicht sehr von dem der entsprechenden Amylosederivate. Daraus kann auf unterschiedliche Strukturen von Cellobiose-Oligosacchariden und CDMPC geschlossen werden, während die Maltooligosaccharide für $n > 4$ eine ähnlich geordnete Struktur wie die Amylosederivate aufweisen. Diese Schlußfolgerungen werden durch CD-Untersuchungen zur Konformation der Oligomere gestützt.^[92a, b] Aus Benzoylglucosamin und 1-(1-Naphthyl)ethylcarbamaten von Maltooligosacchariden wurden CSPs des chemisch gebundenen Typs hergestellt und in bezug auf ihr Trennvermögen untersucht; einige Racemate konnten an diesen CSPs vollständig gespalten werden.^[92c, d]

Auf der Grundlage von MM- und MD-Rechnungen sowie Konformationsuntersuchungen an den 4-Chlor- und 4-Bromphenylcarbamaten von Maltohexose als Modellverbindungen wurde für die entsprechenden Amylosephenylcarbamate eine Modellstruktur vorgeschlagen.^[92b] Die ersten Strukturen

wurden aus den Kristallstrukturdaten von Amylose abgeleitet, die eine linksgängige 6/1-Helixstruktur hat.^[93a] Nach MD-Simulationen wurden die Konformationen der 4-Chlor- und 4-Bromphenylcarbamate von Maltohexose von einer linksgängigen 6/1-Helix in linksgängige, annäherungsweise 5/1- bzw. 4/1-Helices umgeformt.^[92b] In Abbildung 26 sind die

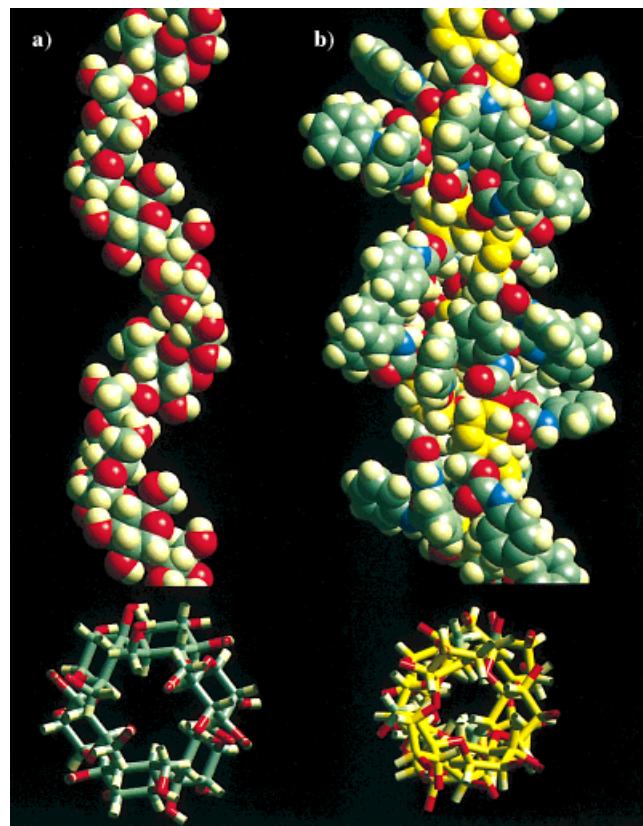
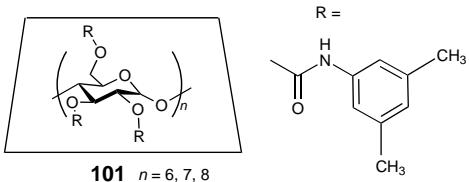


Abb. 26. a) Struktur von natürlicher Amylose im Kristall. b) Eine mögliche Struktur von ATPC. Die Struktur von ATPC wurde auf der Basis der geometrieeoptimierten Struktur des 4-Bromphenylcarbamats von Maltohexose modelliert.^[92b] Die Kohlenstoffatome der Glucose in ATPC sind zur besseren Übersicht gelb dargestellt. Blickrichtung entlang der Helixachse (oben) und senkrecht dazu (unten); alle Seitengruppen und Protonen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Die Atomkoordinaten von natürlicher Amylose wurden den Kristallstrukturdaten^[93a] im Cambridge Structural Database 3D Graphics Search System^[93b] entnommen.

Strukturen der natürlichen Amylose (a) und eines Modells von Amylosetris(phenylcarbamat) gezeigt (b), das aus der berechneten Struktur des Maltohexose-4-bromphenylcarbamats erhalten wurde. Die Helix des Amylosephenylcarbamats wies eine ähnliche Ganghöhe auf, wie sie Zugenmaier et al. für das Amylosetris(phenylcarbamat) vorgeschlagen hatten.^[46] Auch wenn die Ursache für die von der Art des Halogenatoms abhängenden Strukturunterschiede der Oligomere nicht bekannt ist, sprechen die vorliegenden Ergebnisse dafür, daß Amylosephenylcarbamate eine andere Struktur haben können als natürliche Amylose (linksgängige 6/1-Helix), nämlich eine ziemlich dichte linksgängige 4/1- oder 5/1-Helix. Wainer et al. schlugen auf der Grundlage von Computersimulationen ebenfalls ein Modell für ADMPC

vor; die Helix scheint demzufolge etwas größer als eine 4/1- oder 5/1-Helix zu sein.^[94]

Cyclische Oligosaccharide, die Cyclodextrine, bestehen ebenso wie Amylose aus α -D-Glucose-Einheiten, und mit ihnen können in der GC,^[95] der HPCE^[29, 30] und der HPLC^[11a] viele Racemate über einen Einschlußmechanismus gespalten werden. CSPs, die an Kieselgel gebundene Cyclodextrine enthalten, sind im Handel. Für 3,5-Dimethylphenylcarbamate von Cyclodextrinen **101** wurde dagegen ein ganz anderes



Verhalten bei der Enantiomerenerkennung als für natürliche Cyclodextrine und ADMPC festgestellt; dies läßt den Schluß zu, daß das Amylosederivat eine andere, höhergeordnete Struktur haben muß als die Cyclodextrinderivate.^[92a, 96]

In Abbildung 27 sind die Strukturen von β -Cyclodextrin^[97] (a) und dessen 3,5-Dimethylphenylcarbamat (b) gezeigt: Beide Öffnungen des derivatisierten Cyclodextrins sind mit

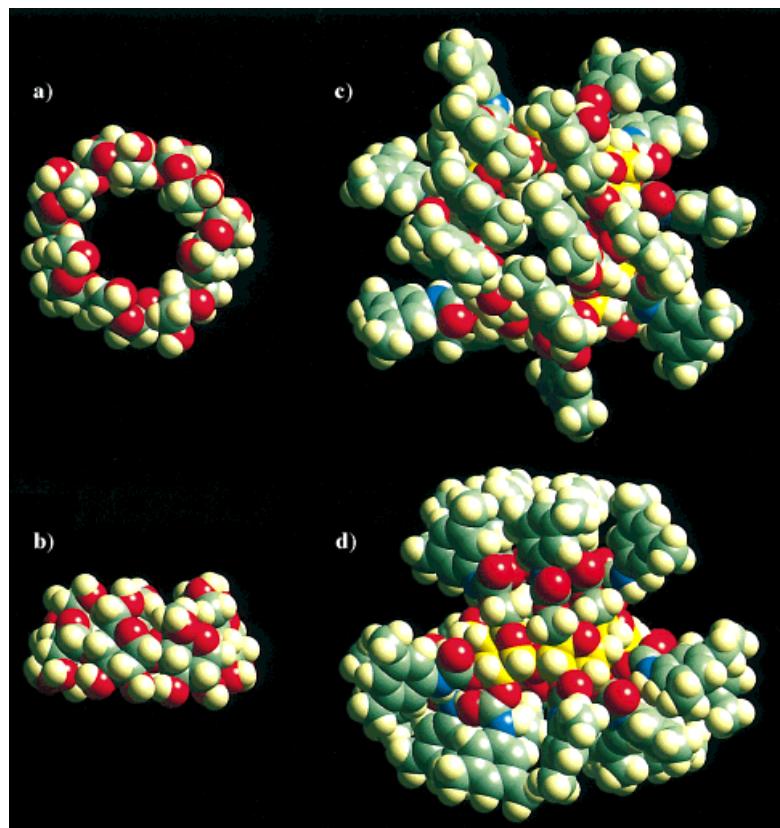


Abb. 27. Ansichten von oben (a, c) und von der Seite (b, d) auf die Struktur von β -Cyclodextrin im Kristall (a, b) und die mögliche, durch MM- und MD-Rechnungen geometrieeoptimierte Struktur des 3,5-Dimethylphenylcarbamats von β -Cyclodextrin (c, d). Die Glucose-Kohlenstoffatome sind im Phenylcarbamoylderivat von β -Cyclodextrin zur besseren Übersicht gelb dargestellt. Die Atomkoordinaten von β -Cyclodextrin wurden den Kristallstrukturdaten^[97] im Cambridge Structural Database 3D Graphics Search System^[93b] entnommen.

3,5-Dimethylphenylcarbamoylresten bedeckt, so daß die Enantioselektivität der derivatisierten Phase durch Wechselwirkung mit den polaren Carbamoylresten bestimmt werden könnte und damit von einer Einlagerung wie bei natürlichem β -Cyclodextrin unabhängig wäre. Diese Phenylcarbamate von linearen und cyclischen Oligomeren sind in CDCl_3 löslich und lassen NMR-spektroskopisch wie auch HPL-chromatographisch^[83b] Enantiomerenunterscheidung erkennen; die Ergebnisse der NMR-Spektroskopie, insbesondere für die Cellobiose-Oligosaccharide, könnten dazu beitragen, den Mechanismus der Enantiomerenerkennung durch das in Chloroform nicht lösliche CDMPC zu verstehen.

6. Weitere Anwendungen

Große Bedeutung haben die Polysaccharidderivate bei der leichten Herstellung eines Films (Membran), der als neues Hilfsmittel in Systemen zur Enantiomerentrennung eingesetzt werden kann.^[98] Durch Beschichten eines Teflon-Membranfilters als Träger mit einer CDMPC-Lösung in THF wurde eine CDMPC-Membran hergestellt, an der enantioselektive Adsorption möglich ist. So wurde in einem einzigen Adsorptions/Desorptions-Vorgang Oxprenolol **81b** erhalten, in dem das (S)-Isomer mit bis zu 60 % ee angereichert war. Das System kann auch auf die enantioselektive Permeation in einem organischen Medium angewendet werden;^[99] durch die Membran permeiertes Oxprenolol enthielt das (S)-Isomer in der ersten Stufe in bis zu 50 % ee, das (R)-Isomer konnte in der Ausgangslösung angereichert werden (23 % ee).

CDMPC kann auch in einem „chiralen Antriebsriemen“ bei der kontinuierlichen, raschen, präparativen Spaltung von **81b** mit einem Motor eingesetzt werden.^[100] Abbildung 28 veranschaulicht eine für die Trennung verwendete Apparatur: Ein CDMPC-Riemen von 111 cm Länge dreht sich, angetrieben durch einen Motor, mit konstanter Geschwindigkeit (66 cm h^{-1}). A) Zur enantioselektiven Adsorption taucht der Riemen in eine Lösung von racemischem **81b** ($100 \text{ mg } 100 \text{ mL}^{-1}$), B) anschließend zur enantioselektiven Desorption in Hexan/2-Propanol (95/5), C) danach in Hexan/2-Propanol (7/3) als Aufnahmephase und D) schließlich in Hexan als Waschflüssigkeit. Die Ausgangslösung A reichte sich langsam mit dem (R)-Isomer an. Nach 8 h, als 65 mg **81b** aus der Ausgangsphase transportiert worden waren, betrug der Enantiomerenüberschuß 28 %. In der Aufnahmephase C reichte sich hingegen das (S)-Isomer mit bis zu 68 % ee im Anfangsstadium (nach 2 h) an. Da sich der Maßstab dieser Methode ohne Schwierigkeiten vergrößern läßt, kann sie auch für großtechnische Trennungen verwendet werden.

Die Enantiomerentrennung an chiralen Membranen, z.B. flüssigen Membranen mit einem

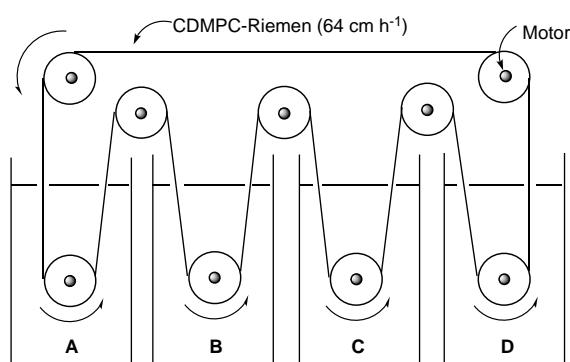


Abb. 28. Apparatur zur Trennung der Enantiomere von (\pm) -Oxprenolol **81b** mit einem „chiralen Antriebsriemen“. Näheres siehe Text.

chiralen mobilen Träger^[101] oder festen chiralen Polymermembranen,^[102] ist für die Weiterentwicklung der Trenntechnik auf diesem Gebiet vielversprechend. Allerdings sind die Effizienz und die Enantioselektivität dieser Verfahren derzeit für eine praktische Anwendung nicht hoch genug. Interessante Eigenschaften hinsichtlich enantioselektiver Adsorption haben Membranen auf Basis der Polysaccharide **102** und **103**.^[103a] Diese enthalten photoempfindliche 4-Phenylazophenylreste, die auf Licht und/oder Wärme reagieren und deren *trans-cis*-Isomerisierung das Enantiomerenerkennungsvermögen beeinflußt. Die Enantioselektivität der *trans*-Membranen war höher als die der *cis*-Membranen, und die Selektivität konnte reversibel wie bei einem Ein-Aus-Schalter über die Photoisomerisierung der Azobenzoleinheiten gesteuert werden. Bei einer *trans*-Konfiguration der Azobenzoleinheit von **102** wurde **81b** mit 43 % ee, bei einer *cis*-Stellung dagegen mit 38 % ee adsorbiert (Abb. 29). Damit gelang erstmals die lichtgesteuerte Enantiomerenerkennung durch photoempfindliche chirale Polymermembranen. Die Enantiomerenerkennung einer aus **102** bestehenden CSP hing interessanterweise vom *trans*- und *cis*-Anteil der Azobenzoleinheiten ab.^[103b]

Polysaccharide und ihre Derivate wurden auch als chirale Katalysatoren^[104] und chirale Template^[105] bei asymmetrischen Synthesen und asymmetrischen Polymerisationen verwendet. Bredig et al. setzten schon 1932 Diethylaminocellulose als ersten polymeren chiralen Katalysator bei einer asymmetrischen Cyanhydrin-Reaktion ein.^[104a] Die Hydrierung von 2-Phenyl-1-butene mit einem Komplex aus Rhodium

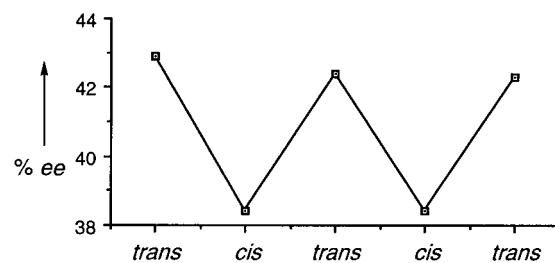
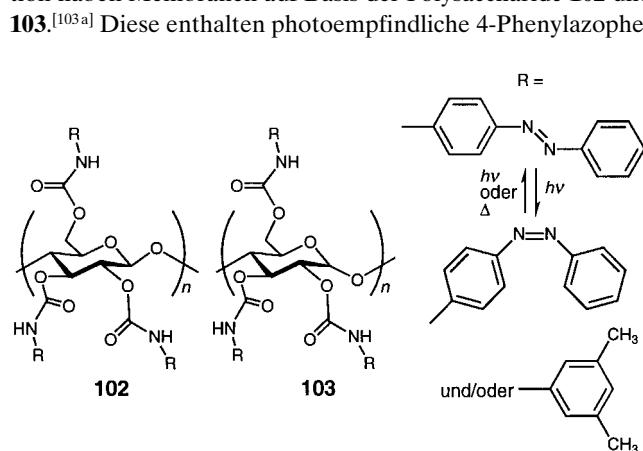


Abb. 29. Änderung des Enantiomerenüberschusses (ee) von **81b** – adsorbiert an einer Membran aus **102** – während der *trans-cis*-Isomerisierung (Belichtungszeit 4 h für *trans* → *cis*, 2 h für *cis* → *trans*). Die *trans*- und *cis*-Anteile betrugen 100 bzw. 80 %.

und 2,3-*O*-Bis(diphenylphosphanyl)-6-*O*-triphenylmethylcellulose lieferte relativ hohe optische Ausbeuten von bis zu 77 %.^[104b] Asymmetrische Hydrierungen mit ähnlichen Rhodiumkatalysatoren auf D-Glucose-Basis verlaufen mit sehr hoher Enantioselektivität (bis zu 99 % ee).^[104c]



nylresten, die auf Licht und/oder Wärme reagieren und deren *trans-cis*-Isomerisierung das Enantiomerenerkennungsvermögen beeinflußt. Die Enantioselektivität der *trans*-Membranen war höher als die der *cis*-Membranen, und die Selektivität konnte reversibel wie bei einem Ein-Aus-Schalter über die Photoisomerisierung der Azobenzoleinheiten gesteuert werden. Bei einer *trans*-Konfiguration der Azobenzoleinheit von **102** wurde **81b** mit 43 % ee, bei einer *cis*-Stellung dagegen mit 38 % ee adsorbiert (Abb. 29). Damit gelang erstmals die lichtgesteuerte Enantiomerenerkennung durch photoempfindliche chirale Polymermembranen. Die Enantiomerenerkennung einer aus **102** bestehenden CSP hing interessanterweise vom *trans*- und *cis*-Anteil der Azobenzoleinheiten ab.^[103b]

Polysaccharide und ihre Derivate wurden auch als chirale Katalysatoren^[104] und chirale Template^[105] bei asymmetrischen Synthesen und asymmetrischen Polymerisationen verwendet. Bredig et al. setzten schon 1932 Diethylaminocellulose als ersten polymeren chiralen Katalysator bei einer asymmetrischen Cyanhydrin-Reaktion ein.^[104a] Die Hydrierung von 2-Phenyl-1-butene mit einem Komplex aus Rhodium

7. Zusammenfassung und Ausblick

In unserer Arbeitsgruppe wurde eine Reihe von Polysacchariderivaten hergestellt und als CSPs für die HPLC untersucht; einige von ihnen sind im Handel erhältlich.^[106] An diesen CSPs konnten zahlreiche Racemate aufgetrennt werden, darunter aliphatische und aromatische Verbindungen mit oder ohne funktionelle Gruppen sowie viele Arzneistoffe. Unter den bisher hergestellten CSPs weisen die 3,5-Dimethylphenylcarbamate von Cellulose (Chiralcel OD), Amylose (Chiralpak AD) und Cellulosetris(4-methylbenzoat) (Chiralcel OJ) ausgezeichnete Enantiomerenerkennungseigenschaften auf, so daß mehr als 80 % der geprüften Racemate erfolgreich aufgetrennt werden konnten.^[15g, h] Diese CSPs können nicht nur für analytische Zwecke, sondern auch bei Enantiomerentrennungen in präparativem Maßstab eingesetzt werden.

Die Nützlichkeit von Polysaccharid-CSPs für präparative Enantiomerentrennungen in großem Maßstab steht außer Frage. Francotte kommt in einem Überblick über die chromatographische Enantiomerentrennung in präparativem Maßstab zu dem Schluß, daß auch bei präparativen Racematspaltungen ca. 70 % der dabei verwendeten CSPs Polysacchariderivate sind.^[17c] Vor allem die kürzlich entwickelte simulierte Fließbettchromatographie (simulated moving-bed, SMB) hat ein großes Potential bei der industriellen Herstellung reiner Enantiomere, das auch schon genutzt wurde.^[3b, 7b, 17c, 107] Die SMB-Chromatographie ist ein kontinuierliches Fest-Flüssig-Gegenstromverfahren. Es ermöglicht die kontinuierliche Zufuhr des Beschickungsmaterials, so daß große Mengen an Eluens eingespart werden können. Um dieses spannende Gebiet weiterzuentwickeln, ist die Aufklärung des Mechanismus zur Enantiomerenunterscheidung an den CSPs auf molekularer Ebene unabdingbar, denn mit der Kenntnis des Mechanismus sollte es möglich sein, die Elutionsfolge von Enantiomeren vorherzusagen und eine noch leistungsfähigere Polysaccharid-CSP zu entwickeln.

Wir danken Frau Chiyo Yamamoto für die große Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts. Teile dieser Arbeit wurden vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft, Sport und Kultur (Grant-in-Aid for Scientific Research) gefördert.

Eingegangen am 3. September 1997 [A 252]
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] G. Blaschke, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 14–25; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 13–24.
- [2] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Kohler, *Arzneim. Forsch.* **1979**, *29*, 1640–1642.
- [3] a) G. W. Muller, *CHEMTECH* **1997**, *27*(1), 21–25; b) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1994**, *72*(September 19), 38–72.
- [4] a) *Chiral Separations – Applications and Technology* (Hrsg.: S. Ahuja), American Chemical Society, Washington, DC, **1997**; b) S. G. Allenmark, *Chromatographic Enantioseparation*, Ellis Horwood, Chichester, **1988**; c) *A Practical Approach to Chiral Separations by Liquid Chromatography* (Hrsg.: G. Subramanian), VCH, New York, **1994**; d) D. W. Armstrong, *Anal. Chem.* **1987**, *59*, 84A–91A; e) Y. Okamoto, *CHEMTECH* **1987**, 176–181; f) W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347–362; g) D. R. Taylor, K. Maher, *J. Chromatogr. Sci.* **1992**, *30*, 67–85.
- [5] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 214–274.
- [6] E. Yashima, C. Yamamoto, Y. Okamoto, *Synlett*, im Druck.
- [7] a) I. M. Mutton in Lit.^[4c], S. 329–355; b) *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use* (Hrsg.: H. Y. Aboul-Enein, I. W. Wainer), Wiley, New York, **1997**.
- [8] a) B. Waldeck, *Chirality* **1993**, *5*, 350–355; b) J. S. Millership, A. Fitzpatrick, *ibid.* **1993**, *5*, 573–576; c) J. Caldwell, *J. Chromatogr. A* **1995**, *694*, 39–48; d) G. Pifferi, E. Perucca, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1995**, *20*, 15–25.
- [9] a) A. G. Rauws, K. Groen, *Chirality* **1994**, *6*, 72–75; b) J. Caldwell, *J. Chromatogr. A* **1996**, *719*, 3–13; c) S. Ahuja in Lit.^[7b], S. 287–315.
- [10] a) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, *70*(September 28), 46–79; b) S. C. Stinson, *ibid.* **1995**, *73*(41), 44–78.
- [11] a) S. C. Chang, G. L. Reid III, C. D. Chang, D. W. Armstrong, *Trends Anal. Chem.* **1993**, *12*, 144–153; b) C. J. Welch, *Adv. Chromatogr.* **1995**, *35*, 171–197; c) W. H. Pirkle, L. J. Brice, G. J. Terfloth, *J. Chromatogr. A* **1996**, *753*, 109–119.
- [12] W. H. Pirkle, J. M. Finn, J. L. Schreiner, B. C. Hamper, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3964–3966.
- [13] G. Blaschke, *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, *9*, 341–368.
- [14] a) Y. Okamoto, I. Okamoto, H. Yuki, S. Murata, R. Noyori, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6971–6973; b) Y. Okamoto, K. Hatada, *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, *9*, 369–384; c) T. Nakano, Y. Okamoto, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1318–1329; d) Y. Okamoto, T. Nakano, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 349–372; e) T. Nakano, Y. Okamoto, K. Hatada, *Polym. J.* **1995**, *27*, 882–891.
- [15] a) T. Shibata, I. Okamoto, K. Ishii, *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, *9*, 313–340; b) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatano, K. Hatada, *ibid.* **1988**, *11*, 2147–2163; c) A. Ichida, T. Shibata in *Chromatographic Chiral Separations* (Hrsg.: M. Zief, L. J. Crane), Dekker, New York, **1990**, Kap. 9, S. 219–243; d) Y. Okamoto, Y. Kaida, *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 403–419; e) J. Dingene in Lit.^[4c], S. 115–181; f) K. Oguni, H. Oda, A. Ichida, *J. Chromatogr. A* **1995**, *694*, 91–100; g) E. Yashima, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3289–3307; h) in Lit.^[7b], S. 345–376.
- [16] a) G. Wulff, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1958–1979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1812–1832; b) D. Kriz, O. Ramström, K. Mosbach, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 345A–349A.
- [17] a) E. Francotte, *J. Chromatogr. A* **1992**, *576*, 1–45; b) *ibid.* **1994**, *666*, 565–601; c) in Lit.^[7b], S. 633–683; d) in Lit.^[4a], S. 271–308.
- [18] a) A. W. Ingersoll, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *44*, 2930–2937; b) C. W. Porter, H. K. Ihrig, *ibid.* **1923**, *45*, 1990–1993.
- [19] G. M. Henderson, H. G. Rule, *Nature* **1938**, *141*, 917–918.
- [20] V. Prelog, P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1127–1134.
- [21] M. Kotake, T. Sakan, N. Nakamura, S. Senoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2973–2974.
- [22] a) C. Dalgliesh, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3940–3942; b) L. H. Easson, E. Stedman, *Biochem. J.* **1933**, *27*, 1257–1266.
- [23] S. F. Contractor, J. Wragg, *Nature* **1965**, *208*, 71–72.
- [24] a) H. Krebs, J. A. Wagner, J. Diewald, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 1875–1883; b) L. T. Taylor, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5372–5376; c) G. Konrad, H. Musso, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1956–1967.
- [25] H. Hess, G. Burger, H. Musso, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 645–646; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 612–614.
- [26] a) S. Yuasa, M. Itoh, S. Shimada, *J. Chromatogr. Sci.* **1984**, *22*, 288–292; b) T. Fukuhara, M. Isoyama, A. Shimada, M. Itoh, S. Yuasa, *J. Chromatogr.* **1987**, *387*, 562–565.
- [27] a) G. R. Brubaker, J. I. Legg, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3446; b) Y. Yoshikawa, K. Yamasaki, *Coord. Chem. Rev.* **1979**, *28*, 205–229; c) H. Yoneda, *J. Chromatogr.* **1985**, *313*, 59–91.
- [28] G. Wulff, S. Kubik, H.-G. Breitinger in *Nachwachsende Rohstoffe – Perspektiven für die Chemie* (Hrsg.: M. Eggersdorfer, S. Warwel, G. Wulff), VCH, Weinheim, **1993**, S. 311–322.
- [29] a) T. J. Ward, *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 633A–640A; b) A. M. Stalcup, N. M. Agyei, *ibid.* **1994**, *66*, 3054–3059; c) B. Chankvetadze, M. Saito, E. Yashima, Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A* **1997**, *773*, 331–338.
- [30] a) M. Novotny, H. Soini, M. Stefansson, *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 646A–655A; b) S. Terabe, K. Ohtsuka, H. Nishi, *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 295–319; c) H. Nishi, S. Terabe, *J. Chromatogr. Sci.* **1995**, *33*, 698–703; d) H. Nishi, *J. Chromatogr. A* **1996**, *735*, 57–76.
- [31] P. Salvadori, C. Bertucci, C. Rosini in *Circular Dichroism – Principles and Applications* (Hrsg.: K. Nakanishi, N. Berova, R. W. Woody), VCH, New York, **1994**, S. 541–560.
- [32] a) G. Hesse, R. Hagel, *Chromatographia* **1973**, *6*, 277–280; b) G. Hesse, R. Hagel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 966–1008.
- [33] a) A. Lüttringhaus, U. Hess, H. J. Rosenbaum, *Z. Naturforsch. B* **1967**, *22*, 1296–1300; b) A. Lüttringhaus, K. C. Peters, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 603; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 593–594.
- [34] a) I. Pettersson, U. Berg, *J. Chem. Res. Synop.* **1984**, 208–209; b) K. Schlögl, M. Widhalm, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3042–3048; c) R. Isaksson, J. Rochester, J. Sandström, L.-G. Wistrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4074–4075; d) M. P. Schneider, H. Bippi, *ibid.* **1980**, *102*, 7363–7365; e) W. Boland, U. Niedermeyer, L. Jaenicke, H. Görisch, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 2062–2073; f) H. Koller, K.-H. Rimböck, A. Mannschreck, *J. Chromatogr.* **1983**, *282*, 89–94; g) K. Schlögl, A. Werner, M. Widhalm, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, *1731*–*1735*; h) I. Agranat, M. R. Suissa, S. Cohen, R. Isaksson, J. Sandström, J. Dale, D. Grace, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, *381*–*383*; i) G. Lindsten, O. Wennerström, R. Isaksson, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 547–554.
- [35] a) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Yamamoto, K. Hatada, *Chem. Lett.* **1984**, 739–742; b) A. Ichida, T. Shibata, I. Okamoto, Y. Yuki, H. Namikoshi, Y. Toda, *Chromatographia* **1984**, *19*, 280–284.
- [36] Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, *J. Chromatogr.* **1987**, *389*, 95–102.
- [37] a) E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9616–9617; b) M. Amadji, J. Vadecard, J.-C. Plaquevent, L. Duhamel, P. Duhamel, *ibid.* **1996**, *118*, 12483–12484; c) K. Kimata, M. Kobayashi, K. Hosoya, T. Araki, N. Tanaka, *ibid.* **1996**, *118*, 759–762; d) M. Cavazza, M. Zandomeneghi, A. Ouchi, Y. Koga, *ibid.* **1996**, *118*, 9990–9991; e) M. Nakajima, Y. Sasaki, M. Shiro, S. Hashimoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 341–344; f) H. Hara, S. Komoriya, T. Miyashita, O. Hoshino, *ibid.* **1995**, *6*, 1683–1692; g) S. Takeuchi, A. Ohira, N. Miyoshi, H. Mashio, Y. Ohga, *ibid.* **1994**, *5*, 1763–1780; h) K. Okada, M. Mikami, M. Oda, *Chem. Lett.* **1993**, 1999–2002.
- [38] a) W. Adam, P. Groer, C. R. Saha-Möller, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 833–836; b) T. Biadatti, J. L. Esker, C. R. Johnson, *ibid.* **1996**, *7*, 2313–2320; c) M. W. Miller, C. R. Johnson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1582–1583.
- [39] K.-H. Rimböck, F. Kastner, A. Mannschreck, *J. Chromatogr.* **1986**, *351*, 346–350.
- [40] a) E. Francotte, R. M. Wolf, *Chirality* **1991**, *3*, 43–55; b) *J. Chromatogr.* **1992**, *595*, 63–75; c) E. Francotte, T. Zhang, *J. Chromatogr. A* **1995**, *718*, 257–266.
- [41] Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Chromatogr.* **1986**, *363*, 173–186.

- [42] a) B. Chankvetadze, E. Yashima, Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A* **1994**, *670*, 39–49; b) E. Yashima, C. Yamamoto, Y. Okamoto, *Polym. J.* **1995**, *27*, 856–861; c) B. Chankvetadze, L. Chankvetadze, S. Sidamonidze, E. Kasashima, E. Yashima, Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A* **1997**, *787*, 67–77.
- [43] Y. Okamoto, R. Aburatani, T. Fukumoto, K. Hatada, *Chem. Lett.* **1987**, 1857–1860.
- [44] a) Y. Okamoto, T. Ohashi, Y. Kaida, E. Yashima, *Chirality* **1993**, *5*, 616–621; b) B. Chankvetadze, E. Yashima, Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A* **1995**, *694*, 101–109.
- [45] a) H. Steinmeier, P. Zugenmaier, *Carbohydr. Res.* **1987**, *164*, 97–105; b) U. Vogt, P. Zugenmaier, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 1217–1224.
- [46] U. Vogt, P. Zugenmaier, Mitteilung beim European Science Foundation Workshop on Specific Interaction in Polysaccharide Systems, Uppsala, Schweden, **1983**.
- [47] a) Y. Okamoto, R. Aburatani, S. Miura, K. Hatada, *J. Liq. Chromatogr.* **1987**, *10*, 1613–1628; b) E. Yashima, H. Fukaya, Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A* **1994**, *677*, 11–19.
- [48] Y. Okamoto, M. Kawashima, R. Aburatani, K. Hatada, T. Nishiama, M. Masuda, *Chem. Lett.* **1986**, 1237–1240.
- [49] a) K. Tashiro, K. Konishi, T. Aida, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 882–884; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 856–858; b) H. Hopf, W. Grahn, D. G. Barrett, A. Gerdes, J. Hilmer, J. Hücker, Y. Okamoto, Y. Kaida, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 841–844; c) M. Yoshifuiji, Y. Ichikawa, K. Toyota, E. Kasashima, Y. Okamoto, *Chem. Lett.* **1997**, 87–88; d) T. Mizutani, T. Ema, T. Tomita, Y. Kuroda, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4240–4250; e) A. Ohno, J. Kunitomo, Y. Kawai, T. Kawamoto, M. Tomishima, F. Yoneda, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9344–9355; f) Y. Ito, T. Ohara, R. Shima, M. Sugino, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9188–9189; g) T. Hayashi, S. Niizuma, T. Kamikawa, N. Suzuki, Y. Uozumi, *ibid.* **1995**, *117*, 9101–9102; h) S. E. Biali, B. Kahr, Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Mislow, *ibid.* **1988**, *110*, 1917–1922; i) E. J. Corey, B. E. Roberts, B. R. Dixon, *ibid.* **1995**, *117*, 193–196; j) C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *ibid.* **1996**, *118*, 10938–10939; k) E. J. Corey, R. S. Kania, *ibid.* **1996**, *118*, 1229–1230; l) M. E. Flanagan, J. R. Jacobsen, E. Sweet, P. G. Schultz, *ibid.* **1996**, *118*, 6078–6079; m) T. Shibata, H. Morioka, T. Hayase, K. Choji, K. Soai, *ibid.* **1996**, *118*, 471–472; n) M. Shimano, A. I. Meyers, *ibid.* **1994**, *116*, 6437–6438; o) A. R. Muci, K. R. Campos, D. A. Evans, *ibid.* **1995**, *117*, 9075–9076; p) V. Gracias, G. L. Milligan, J. Aubé, *ibid.* **1995**, *117*, 8047–8048; q) A. Viso, N. E. Lee, S. L. Buchwald, *ibid.* **1994**, *116*, 9373–9374; r) D. L. Boger, J. A. McKie, T. Nishi, T. Ogiku, *ibid.* **1997**, *119*, 311–325; s) B. M. Trost, M. J. Krishe, R. Radinov, G. Zanoni, *ibid.* **1996**, *118*, 6297–6298; t) N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *ibid.* **1996**, *118*, 4916–4917; u) C. Bolm, F. Bienewald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2883–2885; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2640–2642; v) H. Rieck, G. Helmchen, *ibid.* **1995**, *107*, 2881–2883 bzw. **1995**, *34*, 2687–2689; w) S. Hashiguchi, A. Fujii, K.-J. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *ibid.* **1997**, *109*, 300–303 bzw. **1997**, *36*, 288–290; x) S. Itsuno, K. Watanabe, K. Ito, A. A. El-Shehawy, A. A. Sarhan, *ibid.* **1997**, *109*, 105–107 bzw. **1997**, *36*, 109–110; y) O. Brümmer, A. Rückert, S. Blechert, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441–446; z) C. L. Elston, R. F. W. Jackson, S. J. F. MacDonald, P. J. Murray, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 379–381; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 410–411.
- [50] a) K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 517–522; b) T. Nagata, K. Yorozu, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2309–2311; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2145–2147; c) Y. Kondo, T. Matsudaira, J. Sato, N. Murata, T. Sakamoto, *ibid.* **1996**, *108*, 818–820 bzw. **1996**, *35*, 736–738; d) A. Yanagisawa, A. Ishiba, H. Nakashima, H. Yamamoto, *Synlett* **1997**, 88–90; e) A. Yanagisawa, H. Nakashima, A. Ishiba, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4723–4724.
- [51] Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, *J. Chromatogr.* **1988**, *448*, 454–455.
- [52] S. Habae, H. Sakamoto, Y. Okamoto, *Polym. J.* **1997**, *29*, 384–386.
- [53] M. Taki, S. Sugita, Y. Nakamura, E. Kasashima, E. Yashima, Y. Okamoto, J. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 926–932.
- [54] K. Maeda, Y. Okamoto, N. Morlender, N. Haddad, I. Eventova, S. E. Biali, Z. Rappoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9686–9689.
- [55] a) C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10547–10548; b) R. Jäger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 966–980; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 930–944.
- [56] a) A. Ikeda, M. Yoshimura, P. Lhotak, S. Shinkai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 1945–1950; b) H. Otsuka, S. Shinkai, *Supramol. Chem.* **1996**, *3*, 189–205; c) T. Kawabata, K. Yahiro, K. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9694–9696; d) S. Toyota, T. Akinaga, H. Kojima, M. Aki, M. Oki, *ibid.* **1996**, *118*, 11460–11466; e) M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *ibid.* **1996**, *118*, 4910–4911; f) B. Orsat, P. B. Alper, W. Moree, C.-P. Mak, C.-H. Wong, *ibid.* **1996**, *118*, 712–713; g) B. M. Trost, R. Radinov, *ibid.* **1997**, *119*, 5962–5963; h) Y. Hayashi, J. J. Rohde, E. J. Corey, *ibid.* **1996**, *118*, 5502–5503; i) B. M. Trost, S. Tanimori, P. T. Dunn, *ibid.* **1997**, *119*, 2735–2736; j) E. J. Corey, M. C. Noe, *ibid.* **1996**, *118*, 11038–11053; k) D. W. Nelson, A. Gypser, P. T. Ho, H. C. Kolb, T. Kondo, H.-L. Kwong, D. V. McGrath, A. E. Rubin, P.-O. Norrby, K. P. Gable, K. B. Sharpless, *ibid.* **1997**, *119*, 1840–1858; l) H. Becher, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 447–449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448–451; m) C. Huart, L. Ghosez, *ibid.* **1997**, *109*, 627–629 bzw. **1997**, *36*, 634–636; n) T. Arai, H. Sasai, K. Aoe, K. Okamura, T. Date, M. Shibasaki, *ibid.* **1996**, *108*, 103–105 bzw. **1996**, *35*, 104–106; o) Y. Kaida, Y. Okamoto, J.-C. Chambron, D. K. Mitchell, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1019–1022; p) F. Theil, H. Sonnenschein, T. Kreher, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3365–3370; q) K. D. Sugi, T. Nagata, T. Yamada, T. Kaiyama, *Chem. Lett.* **1996**, *1081*–1082; r) C. Pepper, H. J. Smith, K. J. Barrell, P. J. Nicholls, M. J. E. Hewlins, *Chirality* **1994**, *6*, 400–404; s) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatada, M. Honda, N. Inotsume, M. Nakano, *J. Chromatogr.* **1990**, *513*, 375–378.
- [57] J. Dingene in Lit.^[4a], S. 115–181.
- [58] Y. Okamoto, R. Aburatani, Y. Kaida, K. Hatada, *Chem. Lett.* **1988**, 1125–1128.
- [59] a) K. Ikeda, T. Hamasaki, H. Kohno, T. Ogawa, T. Matsumoto, J. Sakai, *Chem. Lett.* **1989**, 1089–1090; b) A. Ishikawa, T. Shibata, *J. Liq. Chromatogr.* **1993**, *16*, 859–878.
- [60] a) Y. Kaida, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2286–2288; b) P. Petersson, K. E. Markides, *J. Chromatogr. A* **1994**, *666*, 381–394; c) N. Bargmann-Leyder, A. Tambuté, M. Caude, *Chirality* **1995**, *7*, 311–325.
- [61] C. Mingüllón, P. Franco, L. Oliveros, P. López, *J. Chromatogr. A* **1996**, *728*, 407–414.
- [62] a) N. Enomoto, S. Furukawa, Y. Ogasawara, H. Akano, Y. Kawamura, E. Yashima, Y. Okamoto, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 2789–2804; b) A. Kamogawa, T. Fukui, Z. Nikuni, *J. Biochem.* **1968**, *63*, 361–369.
- [63] a) Y. Kaida, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2225–2232; b) C. Chassaing, A. Thienpont, G. Félix, *J. Chromatogr. A* **1996**, *738*, 157–167.
- [64] a) S. J. Grieb, S. A. Matlin, A. M. Belenguer, H. J. Ritchie, *J. Chromatogr. A* **1995**, *697*, 271–278; b) E. Yashima, P. Sahavattanpong, Y. Okamoto, *Chirality* **1996**, *8*, 446–451.
- [65] Y. Kaida, Y. Okamoto, *J. Chromatogr.* **1993**, *641*, 267–278.
- [66] T. Shimizu, Y. Yamazaki, H. Taka, N. Kamigata, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5966–5967.
- [67] a) Y. Kaida, Y. Okamoto, *Chem. Lett.* **1992**, 85–88; b) Y. Kaida, Y. Okamoto, *Chirality* **1992**, *4*, 122–124.
- [68] a) D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041–1052; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1988**, *27*, 1009–1020; b) J.-M. Lehn, *ibid.* **1988**, *100*, 91–116 bzw. **1988**, *27*, 89–112; c) *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry* (Hrsg.: H.-J. Schneider, H. Dürr, J.-M. Lehn), VCH, Weinheim, **1988**; d) J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 261–272; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 245–255; e) C. Seel, F. Vögtle, *ibid.* **1992**, *104*, 542–563 bzw. **1992**, *31*, 528–549; f) T. H. Webb, C. S. Wilcox, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 383–395; g) V. Böhmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 785–818; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 713–745; h) A. J. Kirby, *ibid.* **1996**, *108*, 770–790 bzw. **1996**, *35*, 707–724; i) D. Philp, J. F. Stoddart, *ibid.* **1996**, *108*, 1242–1286 bzw. **1996**, *35*, 1154–1196; j) Y. Murakami, J. Kikuchi, Y. Hisaeda, O. Hayashida, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 721–758.
- [69] a) B. Feibusch, A. Figueiroa, R. Charles, K. D. Onan, P. Feibusch, B. L. Karger, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3310–3318; b) W. H. Pirkle,

- T. C. Pochapsky, *ibid.* **1986**, *108*, 5627–5628; c) *ibid.* **1987**, *109*, 5975–5982; d) G. Uccello-Barretta, C. Rosini, D. Pini, P. Salvadori, *ibid.* **1990**, *112*, 2707–2710; e) K. B. Lipkowitz, S. Raghothama, J. Yang, *ibid.* **1992**, *114*, 1554–1562; f) K. Lohmiller, E. Bayer, B. Koppenhoefer, *J. Chromatogr. A* **1993**, *634*, 65–77; g) W. H. Pirkle, C. J. Welch, *ibid.* **1994**, *683*, 347–353; h) W. H. Pirkle, P. G. Murray, D. J. Rausch, S. T. McKenna, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4769–4774.
- [70] a) K. B. Lipkowitz in Lit.^[4a], S. 19–55; b) K. B. Lipkowitz, A. G. Anderson in *Computational Approaches in Supramolecular Chemistry* (Hrsg.: G. Wipff), Kluwer, Dordrecht, **1994**, S. 183–198; c) K. B. Lipkowitz, *J. Chromatogr. A* **1995**, *694*, 15–37; d) S. Topiol, M. Sabio, J. Moroz, W. B. Caldwell, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *110*, 8367–8376; e) K. B. Lipkowitz, G. Pearl, B. Coner, M. A. Peterson, *ibid.* **1997**, *119*, 600–610.
- [71] a) K. Oguni, A. Matsumoto, A. Isokawa, *Polym. J.* **1994**, *26*, 1257–1261; b) T. C. Pinkerton, W. J. Howe, E. L. Ulrich, J. P. Comiskey, J. Haginaka, T. Murashima, W. F. Walkenhorst, W. M. Westler, J. L. Markley, *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 2354–2367; c) K. Oguni, M. Ito, A. Isokawa, A. Matsumoto, *Chirality* **1996**, *8*, 372–376.
- [72] a) E. Francotte, R. M. Wolf, D. J. Lohmann, *J. Chromatogr.* **1985**, *347*, 25–37; b) T. Shibata, T. Sei, H. Nishimura, K. Deguchi, *Chromatographia* **1987**, *24*, 552–554; c) A. J. Stipanovic, A. Sarko, *Polymer* **1978**, *19*, 3–8.
- [73] R. M. Wolf, E. Francotte, L. Glasser, I. Simon, H. A. Scheraga, *Macromolecules* **1992**, *25*, 709–720.
- [74] D. L. VanderHart, J. A. Hyatt, R. H. Attalla, V. C. Tirumalai, *Macromolecules* **1996**, *29*, 730–739.
- [75] a) E. Francotte, R. M. Wolf, *Chirality* **1990**, *2*, 16–31; b) R. Isaksson, P. Erandsson, L. Hansson, A. Holmberg, S. Berner, *J. Chromatogr.* **1990**, *498*, 257–280.
- [76] a) R. M. Wolf, E. Francotte, D. Lohmann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1988**, 893–901; b) R. Isaksson, H. Wennerström, O. Wennerström, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1697–1705.
- [77] E. Francotte, G. Rihs, *Chirality* **1989**, *1*, 80–85.
- [78] C. M. Buchanan, J. A. Hyatt, D. W. Lowman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7312–7319.
- [79] a) I. W. Wainer, M. C. Alembik, *J. Chromatogr.* **1986**, *358*, 85–93; b) I. W. Wainer, M. C. Alembik, E. Smith, *ibid.* **1987**, *388*, 65–74; c) I. W. Wainer, R. M. Stiffin, T. Shibata, *ibid.* **1987**, *411*, 139–151.
- [80] T. O'Brien, L. Crocker, R. Thompson, K. Thompson, P. H. Toma, D. A. Conlon, B. Feibusch, C. Moeder, G. Bicker, N. Grinberg, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 1999–2007.
- [81] U. Vogt, P. Zugenmaier, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1983**, *4*, 759–765.
- [82] J. Danhelka, M. Netopilik, M. Bohdanecký, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **1987**, *25*, 1801–1815.
- [83] a) E. Yashima, M. Yamada, Y. Okamoto, *Chem. Lett.* **1994**, 579–582; b) E. Yashima, M. Yamada, C. Yamamoto, M. Nakashima, Y. Okamoto, *Enantiomer* **1997**, *2*, 225–240.
- [84] a) W. B. Jennings, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 307–322; b) M. T. Reetz, J. Rudolph, R. Myntott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4494–4495.
- [85] E. Yashima, C. Yamamoto, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4036–4048.
- [86] E. Yashima, C. Yamamoto, Y. Okamoto, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [87] E. Yashima, M. Yamada, Y. Kaida, Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A* **1995**, *694*, 347–354.
- [88] C. Yamamoto, M. Yamada, E. Yashima, Y. Okamoto, *Polym. Prep. Jpn.* **1995**, *44*, 3029–3030.
- [89] a) C. F. Fan, B. D. Olafson, M. Blanco, S. L. Hsu, *Macromolecules* **1992**, *25*, 3667–3676; b) D. N. Theodorou, U. W. Suter, *ibid.* **1985**, *18*, 1467–1478.
- [90] a) A. Tsuboi, M. Yamasaki, T. Norisue, A. Teramoto, *Polym. J.* **1995**, *27*, 1219–1229; b) A. Tsuboi, T. Norisue, A. Teramoto, *Macromolecules* **1996**, *29*, 3597–3602.
- [91] a) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5357–5359; b) Y. Okamoto, J. Noguchi, E. Yashima, *React. Polym. Funct. Polym.* im Druck; c) Q. B. Cass, A. L. Bassi, S. A. Matlin, *Chirality* **1996**, *8*, 131–135; d) G. Félix, T. Zhang, *J. Chromatogr. A* **1993**, *639*, 141–149.
- [92] a) R. Aburatani, Y. Okamoto, K. Hatada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3606–3610; b) E. Yashima, P. Sahavattanapong, C. Yamamoto, Y. Okamoto, *ibid.* **1997**, *70*, 1977–1984; c) O. Weller, J. Schulze, W. König, *J. Chromatogr. A* **1987**, *403*, 263–270; d) A. M. Stalcup, K. L. Williams, *ibid.* **1995**, *695*, 185–193.
- [93] a) A. Sarko, A. Biloski, *Carbohydr. Res.* **1980**, *79*, 11–21; b) F. H. Allen, O. Kennard, *Chem. Design Autom. News* **1993**, *8*, 31.
- [94] T. D. Booth, I. W. Wainer, *J. Chromatogr. A* **1996**, *737*, 157–169.
- [95] a) S. Li, W. C. Purdy, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1457–1470; b) G. Wenz, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 851–870; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1994**, *33*, 803–822.
- [96] a) T. Hargitai, Y. Okamoto, *J. Liq. Chromatogr.* **1993**, *16*, 843–858; b) T. Hargitai, Y. Kaida, Y. Okamoto, *J. Chromatogr.* **1993**, *628*, 11–22.
- [97] T. Steiner, G. Koellner, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5122–5128.
- [98] E. Yashima, J. Noguchi, Y. Okamoto, *Chem. Lett.* **1992**, 1959–1962.
- [99] E. Yashima, J. Noguchi, Y. Okamoto, *J. Applied Polym. Sci.* **1994**, *54*, 1087–1091.
- [100] E. Yashima, J. Noguchi, Y. Okamoto, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1889–1890.
- [101] a) M. Newcomb, J. L. Toner, R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4941–4947; b) T. Yamaguchi, K. Nishimura, T. Shinbo, M. Sugiura, *Chem. Lett.* **1985**, 1549–1552; c) W. H. Pirkle, E. M. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4113–4114; d) W. H. Pirkle, W. E. Bowen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 773–776.
- [102] a) N. Ogata, *Macromol. Symp.* **1995**, 543–559; b) T. Aoki, K. Shinohara, T. Kaneko, E. Oikawa, *Macromolecules* **1996**, *29*, 4192–4198; c) M. Yoshikawa, J. Izumi, S. Sakamoto, *ibid.* **1996**, *29*, 8197–8203; d) K. Inoue, A. Miyahara, T. Itaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6191–6192.
- [103] a) E. Yashima, J. Noguchi, Y. Okamoto, *Macromolecules* **1995**, *28*, 8368–8374; b) Y. Okamoto, H. Sakamoto, K. Hatada, M. Irie, *Chem. Lett.* **1986**, 983–986.
- [104] a) G. Bredig, F. Gerstner, *Biochem. Z.* **1932**, *250*, 414–429; b) Y. Kawabata, M. Tanaka, I. Ogata, *Chem. Lett.* **1976**, 1213–1214; c) T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4101–4102.
- [105] a) S. Kataoka, T. Ando, *Kobunshi Ronbunshu* **1980**, *37*, 185–190; b) *Polymer* **1984**, *25*, 507–510.
- [106] CSPs auf Cellulosebasis sind von Daicel erhältlich: Triacetat (Chiralcel OA, **17**), Tribenzoat (Chiralcel OB, **24**), Tris(4-methylbenzoat) (Chiralcel OJ, **21**), Tricinnamat (Chiralcel OK), Trispheylcarbamat (Chiralcel OC, **40**), Tris(4-methylphenylcarbamat) (Chiralcel OG, **34**), Tris(4-chlorophenylcarbamat) (Chiralcel OF, **42**), Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat) (Chiralcel OD, **49**). Mikrokristallines CTA-I (**17**) kann von Daicel (Chiralcel CA-I), Merck (Cellulosetriacetat) und Macherey-Nagel (Cellulose Ce-AC-40XF) bezogen werden. CSPs auf Amylosebasis sind bei Daicel im Handel: Tris(3,5-dimethylphenylcarbamat) (Chiralpak AD, **78**), Tris((S)-1-phenylethylcarbamat) (Chiralpak AS, **89**).
- [107] a) J. Dingene, J. N. Kinkei, *J. Chromatogr.* **1994**, *666*, 627–650; b) R.-M. Nicoud, G. Fuchs, P. Adam, M. Bailly, E. Küsters, F. D. Antia, R. Reuille, E. Schmid, *Chirality* **1993**, *5*, 267–271; c) M. Negawa, F. Shoji, *J. Chromatogr.* **1992**, *590*, 113–117.
- [108] Häufiger verwendete Abkürzungen: ADMPC: Amylosetris(3,5-dimethylphenylcarbamat), ATPC: Amylosetris(phenylcarbamat), CDMPC: Cellulosetris(3,5-dimethylphenylcarbamat), CTA: Cellulosetriacetat, CTB: Cellulosetribenzoat, CTPC: Cellulosetris(phenylcarbamat).