

**Gaschromatographische Enantiomerentrennung an  
einfachen und binären chiralen Selektoren  
sowie Kopplung der Kapillar-Gaschromatographie mit der  
NMR-Spektroskopie**

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors  
der Naturwissenschaften

2008

vorgelegt von

**DIANA KREIDLER**

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| Tag der mündlichen Prüfung: | 02.12.2008               |
| Dekan:                      | Prof. Dr. Lars Wesemann  |
| 1.Berichterstatter:         | Prof. Dr. Volker Schurig |
| 2.Berichterstatter          | Prof. Dr. Klaus Albert   |

*Für meine Mutter  
und  
meine Tochter Nina*

Die vorliegende Arbeit wurde von April 2006 bis September 2008 am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter Leitung von Prof. Dr. V. Schurig durchgeführt.

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Volker Schurig für die interessante Themenstellung, für die großzügige Unterstützung und für den eingeräumten Freiraum bei der Durchführung meiner Dissertation.

Ein Dankeschön gilt meinem Kollegen Harri Czesla für die Einführung in die Welt der gaschromatographischen Enantiomertrennung und in die Technik der Kapillarbelegung, sowie für seine Hilfestellung und Ratschläge.

Bei allen weiteren derzeitigen und ehemaligen Doktoranden und Mitarbeitern des Arbeitskreises Dr. Pavel Levkin, Dr. Dorothee Wistuba, Dr. Clarissa Marzini, Dr. Anja Bogdanski, Anna Levkina und Graeme Nicholson möchte ich mich für die angenehme Arbeitsatmosphäre, für die gute Zusammenarbeit, für wertvolle Anregungen und Hilfestellungen bedanken.

Ich danke Prof. Dr. Klaus Albert, Maximilian Kühnle, Dr. Marc-David Grynbaum und Karsten Holtin für die ausgezeichnete Kooperation im Rahmen der GC-NMR-Kopplung.

Ein Dankeschön gilt auch Paul Schuler und Walter Schaal für ihr Interesse und ihre hilfreichen Anregungen bei der Durchführung der GC-NMR-Experimente.

Herrn Prof. Dr. Klaus Albert möchte ich meinen Dank für sein Interesse und seine Unterstützung aussprechen.

Ein Dankeschön geht auch an alle Mitarbeiter des chemischen Instituts für die Durchführung der Routinemessungen.

Dem Graduiertenkolleg „Chemie in Interphasen“ der DFG und der Universität Tübingen danke ich für die Förderung durch ein Promotionsstipendium, Sachmittel und den erhaltenen Familienzuschlag.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Mutter für ihre großartige, unermessliche Unterstützung, ihre Geduld und ihren Glauben an mich.



Alles was wir sind,  
ist das Resultat dessen,  
was wir gedacht haben.  
Unsere Existenz gründet auf Gedanken.  
Sie basiert auf dem,  
was wir denken.

*Buddha*





# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Einleitung.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1 Chiralität.....   | 1         |
| 1.2 Cyclodextrine .....   | 5         |
| <b>2. Einführender Teil .....</b>   | <b>9</b>  |
| 2.1 Gaschromatographische Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen .....   | 9         |
| 2.1.1 Isomerie von kleinen chiralen Alkanen.....  | 9         |
| 2.1.2 Weitere kleine chirale unfunktionalisierte Kohlenwasserstoffe.....  | 11        |
| 2.1.3 Gaschromatographische Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen an einfachen Selektoren .....   | 12        |
| 2.2 Homochiralität - Erforschung des Ursprungs des Lebens.....  | 14        |
| 2.3 Chirale Selektoren für die Enantiomerentrennung von $\alpha$ -Aminosäuren.....  | 16        |
| 2.4 Entwicklung von gemischten binären chiralen Selektorsystemen .....  | 17        |
| 2.5 Immobilisierte kongenere permethylierte $\alpha$ -, $\beta$ - und $\gamma$ -Cyclodextrinselektoren .....  | 19        |
| 2.6 Kopplung der Gaschromatographie mit der NMR-Spektroskopie.....  | 21        |
| 2.7 Aufgabenstellung.....   | 24        |
| <b>3. Gaschromatographische Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen an einfachen Selektoren.....</b>  | <b>26</b> |
| 3.1 Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen - Theorie und Diskussion.....   | 26        |
| 3.2 Thermodynamische Berechnungen für einige kleinen chiralen Alkane .....  | 33        |
| 3.2.1 Theoretische Betrachtung der Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylhexan.....  | 35        |
| 3.2.2 Theoretische Betrachtung der Enantiomerentrennung von 2,3-Dimethylhexan.....  | 37        |
| 3.2.3 Theoretische Betrachtung der Enantiomerentrennung von 2,2,3-Trimethylpentan   | 39        |
| 3.2.4 Theoretische Betrachtung der Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylheptan....  | 40        |
| 3.2.5 Thermodynamische Daten für die Enantiomerentrennungen von 2,4-Dimethylhexan, 2,3-Dimethylhexan, 2,2,3-Trimethylpentan und 2,4-Dimethylheptan ..                         | 41        |
| 3.3 Enantiomerentrennung von chiralen Cycloalkanen .....  | 43        |
| 3.4 Enantiomerentrennung von 2,3-Pentadien (1,3-Dimethylpropadien) .....  | 45        |
| <b>4. Gemischte binäre chirale Selektorsysteme .....</b>  | <b>48</b> |
| 4.1. Gemischtes binäres chirales Selektorsystem aus Chirasil- $\beta$ -Dex und Octakis(6- <i>O</i> -methyl-2,3-di- <i>O</i> -pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)..... | 48        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.1.1 Darstellung des gemischten binären Selektorsystems.....  | 48         |
| 4.1.2 Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen .....  | 49         |
| 4.2 Gemischtes binäres chirales Selektorsystem aus Heptakis(2,3-di- <i>O</i> -methyl-6- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und Octakis(6- <i>O</i> -methyl-2,3-di- <i>O</i> -pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) ..... | 52         |
| 4.2.1 Darstellung des binären chiralen Selektorsystems .....   | 52         |
| 4.2.2 Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen .....  | 53         |
| 4.2.3 Enantiomerentrennung von $\alpha$ -Aminosäuren .....   | 54         |
| 4.2.4 Simultane Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen und derivatisierten $\alpha$ -Aminosäuren.....   | 58         |
| 4.2.5 Enantiomerentrennung von weiteren chiralen Selektanden .....   | 61         |
| <b>5. Immobilisierte kongenere permethylierte Cyclodextrin-selektoren – Chirasil-<math>\alpha</math>-Dex, Chirasil-<math>\beta</math>-Dex und Chirasil-<math>\gamma</math>-Dex.</b>  | <b>69</b>  |
| 5.1 Synthese von Chirasil- $\alpha$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex.....  | 69         |
| 5.2 Gegenüberstellung der enantiomeren Trennleistung von Chirasil- $\alpha$ -Dex und gelöstem Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin.....  | 71         |
| 5.3 Gegenüberstellung der enantiomeren Trennleistung von Chirasil- $\alpha$ -Dex, Chirasil- $\beta$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex .....   | 78         |
| <b>6. Kopplung der Kapillar-Gaschromatographie mit der NMR-Spektroskopie .....</b>   | <b>91</b>  |
| 6.1 Apparativer Aufbau.....  | 91         |
| 6.2 Auftrennung und Detektion eines Lösungsmittelgemisches .....   | 93         |
| 6.2.1 Diethylether, Dichlormethan und Tetrahydrofuran auf einer Kapillarsäule .....  | 93         |
| 6.2.2 Diethylether, <i>n</i> -Hexan und Tetrahydrofuran auf einer gepackten Säule.....   | 96         |
| 6.3 Zusammenhang von Flussrate und Auflösung im Durchfluss-GC-NMR-Experiment..   | 97         |
| 6.4 Auftrennung und Detektion von Stereoisomeren ( <i>cis</i> - und <i>trans</i> -Isomere).....  | 98         |
| 6.4.1 GC-NMR-Experiment mit <i>cis</i> - und <i>trans</i> -1,2-Dimethylcyclohexan.....   | 98         |
| 6.4.2 GC-NMR-Experiment mit <i>cis</i> -2-Penten, <i>trans</i> -2-Hexen und <i>trans</i> -2-Hepten.....  | 105        |
| 6.4.3 GC-NMR-Experiment von <i>cis</i> -/ <i>trans</i> -2-Penten, <i>cis</i> -/ <i>trans</i> -2-Hexen und <i>cis</i> -/ <i>trans</i> -2-Hepten .....   | 107        |
| 6.5 Auftrennung und Detektion von Enantiomeren .....   | 109        |
| 6.6 Gaschromatographische Vorversuche für weitere GC-NMR-Experimente.....  | 112        |
| <b>7. Experimenteller Teil.....</b>  | <b>117</b> |

|   |            |
|---|------------|
| 7.1 Materialien und Methoden .....                        | 117        |
| 7.1.1 Materialien .....                                   | 117        |
| 7.1.2 Methoden.....                                       | 119        |
| 7.2 Synthesen der Cyclodextrinderivate.....               | 121        |
| 7.2.1 Synthese von Chirasil- $\alpha$ -Dex .....          | 121        |
| 7.2.2 Synthese von Chirasil- $\gamma$ -Dex.....           | 123        |
| 7.2.3 Synthese von Perpentyl- $\gamma$ -cyclodextrin..... | 124        |
| 7.3 Herstellung der chiralen stationären Phasen .....     | 125        |
| <b>8. Zusammenfassung .....</b>                           | <b>128</b> |
| <b>9. Literaturverzeichnis .....</b>                      | <b>132</b> |

## Abkürzungen und Symbole

|                         |   |
|-------------------------|---|
| $\alpha$                | Trennfaktor   |
| $\Delta_{DL}\Delta G$   | enantiomere Differenz der Gibbschen Energie   |
| $\Delta_{DL}\Delta H$   | enantiomere Differenz der Enthalpie   |
| $\Delta_{DL}\Delta S$   | enantiomere Differenz der Entropie  |
| abs.                    | absolut   |
| CD                      | Cyclodextrin  |
| Chirasil-Dex            | chirale stationäre Phase aus permethyliertem Cyclodextrin an Polysiloxan gebunden           |
| Chirasil- <i>D</i> -Val | an Polysiloxan gebundenes <i>N</i> -propanoyl- <i>D</i> -Valin- <i>tert</i> -butylamid      |
| Chirasil- <i>L</i> -Val | an Polysiloxan gebundenes <i>N</i> -propanoyl- <i>L</i> -Valin- <i>tert</i> -butylamid      |
| CSP                     | Chirale stationäre Phase  |
| DC                      | Dünnschichtchromatographie  |
| DCM                     | Dichlormethan   |
| DMF                     | Dimethylformamid  |
| DMSO                    | Dimethylsulfoxid  |
| ee                      | Enantiomerenüberschuss  |
| FID                     | Flammenionisationsdetektor  |
| FT-ICR-MS               | Fourier-Transformation - Ionen Cyclotron Resonanz - Massenspektrometrie                     |
| GC                      | Gaschromatographie  |
| h                       | Stunden   |
| HPLC                    | Hochleistungsflüssigchromatographie   |
| I.D.                    | Innendurchmesser  |
| $k_1$                   | Retentionsfaktor des ersteluierten Enantiomers  |
| $k_2$                   | Retentionsfaktor des zweiteluierten Enantiomers   |
| Lipodex E               | Octakis-(3- <i>O</i> -butanoyl-2,6-di- <i>O</i> - <i>n</i> -pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin |
| Lipodex G               | Octakis-(6- <i>O</i> -methyl-2,3-di- <i>O</i> - <i>n</i> -pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin   |
| min                     | Minuten   |
| mind.                   | Mindestens  |
| MHz                     | Megahertz   |
| MS                      | Massenspektrometrie   |
| m/z                     | Masse/Ladungs-Verhältnis  |

|           |   |
|-----------|---|
| N         | Bodenzahl (theoretische Trennstufenzahl)  |
| NMR       | Kernmagnetische Resonanz (nuclear magnetic resonance)<br>(s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; m: Multiplett) |
| $r^2$     | Bestimmtheitsmaß  |
| $R_s$     | Auflösungsfaktor  |
| RT        | Raumtemperatur  |
| T         | Temperatur  |
| TBDMS     | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl   |
| TFA       | Trifluoracetyl  |
| THF       | Tetrahydrofuran   |
| $T_{iso}$ | isoenantioselektive Temperatur  |
| $t_R$     | Retentionszeit (brutto)   |
| (v/v)     | Volumenprozent (Verhältnis Volumen zu Volumen)  |
| (w/w)     | Massenprozent (Verhältnis Gewicht zu Gewicht)   |
| $w_h$     | Peakhalbwertsbreite (Peak Width)  |

# 1. Einleitung

## 1.1 Chiralität

In der Natur existieren zahlreiche Objekte und molekulare Strukturen in zwei Formen, als Bild und Spiegelbild, die nicht zur Deckung gebracht werden können, wie z. B. die linke und die rechte Hand. Das Phänomen der Abwesenheit von Symmetrieelementen zweiter Ordnung, wie Spiegelebenen, Inversionsachsen und Drehspiegelachsen, wird als Chiralität<sup>[1][2]</sup> oder Händigkeit bezeichnet. Ein chirales Objekt oder Molekül kann durchaus noch ein Symmetrieelement erster Ordnung, wie eine Drehachse beliebiger Zähligkeit, besitzen. Moleküle, deren Bild und Spiegelbild sich nicht zur Deckung bringen lassen, nennt man Enantiomere (aus dem Griechischen *enantio meros* = entgegengesetzte Teile). Ein 1:1 Gemisch von beiden Enantiomeren wird als Racemat bezeichnet.

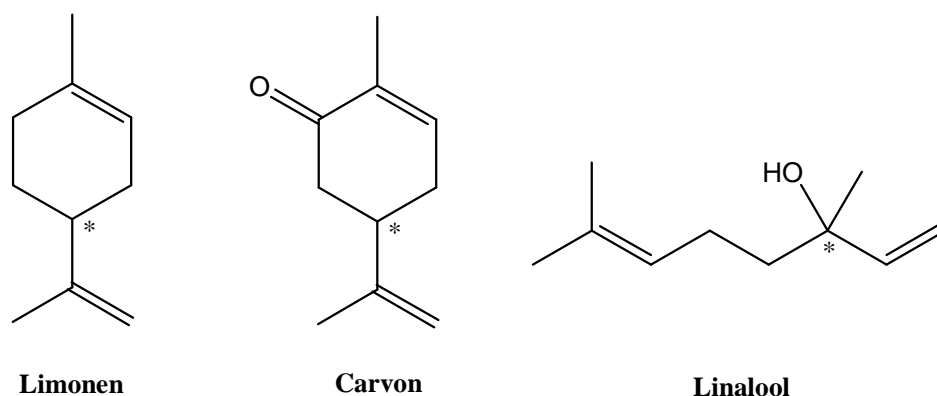
Die Definition der Chiralität lässt sich auf makroskopischer Ebene (Galaxien) und auch auf mikroskopischer Ebene (subatomare Teilchen) anwenden. Das Universum ist auf allen Ebenen asymmetrisch<sup>[3]</sup>, diese These wurde bereits Mitte des 19. Jahrhunderts von Pasteur aufgestellt und inzwischen mehrfach durch die moderne Wissenschaft bestätigt.

In der lebenden Natur wird häufig Homochiralität, die Bevorzugung einer chiralen Form, beobachtet. Helikale Schneckenhäuser existieren fast ausschließlich in der rechtsgängigen Form, linksgängige Schneckenhäuser kommen nur infolge von Mutationen vor. Auch viele Pflanzen weisen beim Wachstum helikale Chiralität auf. Weltweit gibt es deutlich mehr Rechtshänder als Linkshänder, das Verhältnis liegt hier bei etwa siebenzig zu dreißig Prozent. Der Mensch selbst ist durch die asymmetrische Verteilung seiner Organe chiral und das Gehirn weist durch die unterschiedlichen Funktionalitäten der beiden Gehirnhälften eine Asymmetrie auf. Wie 1957 Untersuchungen an radioaktiven Kernen zeigten, tritt Asymmetrie auch bei Elementarteilchen auf. Bei dem radioaktiven  $\beta$ -Zerfall entstehen etwa 30 % mehr links- als rechtsdrehende Elektronen und das ebenfalls abgestrahlte Antineutrino kommt ausschließlich in der rechtsdrehenden Form vor.

Die meisten Bausteine in lebenden Organismen sind homochiral, so haben sich beispielsweise *L*-Aminosäuren und *D*-Monosaccharide durchgesetzt. Die räumliche Struktur und biologische Funktion in Proteinen und Nucleinsäuren wird durch diese chiralen Bausteine bestimmt. Die in der lebenden Natur vorkommende ausgeprägte Homochiralität hat einen direkten Bezug zur Frage nach der Entstehung des Lebens<sup>[4][5][6][7]</sup>.

## Kapitel 1 Einleitung

In achiraler Umgebung besitzen Enantiomere die gleichen physikalischen und chemischen Eigenschaften, jedoch unterscheiden sie sich in der Drehrichtung von linear polarisiertem Licht. In chiraler Umgebung, wie in lebenden Organismen, weisen Enantiomere verschiedene Eigenschaften auf. So zeigen Enantiomere häufig Unterschiede in der pharmakologischen Wirksamkeit, im Geruch und im Geschmack. Zum Beispiel wird (*R*)-(+)-Limonen (Abb. 1-1), Inhaltstoff des ätherischen Öls von Zitrusfrüchten, durch seinen typischen Orangenduft wahrgenommen, während sich (*S*)-(-)-Limonen, das in den Nadeln von Koniferen vorkommt, mit dem Geruch von Terpentin bemerkbar macht<sup>[8]</sup>. Der Geruch von Kümmelöl wird durch das Monoterpenketon (+)-Carvon (Abb. 1-1) verursacht, dagegen ist (-)-Carvon die geruchsbestimmende Komponente der Krauseminze (*mentha spicata*) und wird als Aromastoff in Zahnpasta verwendet. (*S*)-(+)-Linalool (Abb. 1-1) aus Koriander verbreitet einen citrusähnlichen blumigen Duft, (*R*)-(-)-Linalool aus Rosen-, Neroli- und Lavendelöl riecht dagegen lavendelartig bis holzig.



**Abbildung 1-1:** Chirale Verbindungen (Monoterpene) mit unterschiedlichen sensorischen Eigenschaften.

(1*R*,3*R*,4*S*)-(-)-Menthol schmeckt und riecht süßlich minzig, sowie erfrischend kühlend und wird unter anderem bei der Herstellung von Pfefferminzkonfekt verwendet, (1*S*,3*S*,4*R*)-(+)-Menthol hat einen herb-minzigen weniger erfrischenden Geruch. (-)-Patchoulol duftet streng holzig-erdig (campherartig), während das (+)-Patchoulol nur schwach und uncharakteristisch riecht. So zeigt sich die Enantioselektivität des Geruchssinns an zahlreichen Beispielen<sup>[8]</sup>.

Die Mehrzahl an pharmazeutisch verwendeten Verbindungen sind chiral. Die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften von Enantiomeren können äußerst ernste Folgen haben. Bei dem Schlafmittel Thalidomid (Abb. 1-2), welches unter dem Handelsnamen Contergan bekannt ist, besitzt das (*R*)-(+)-Enantiomer im Tierversuch eine sedative (beruhigende) Wirkung, während das (*S*)-(-)-Enantiomer einen stark toxischen





## Kapitel 1 Einleitung

neuen Herstellungsmethoden und Analysemethoden von reinen Enantiomeren stark angestiegen. Die Produktion von enantiomerenreinen pharmakologisch wirksamen Verbindungen erfolgt heute durch stereoselektive Synthesen<sup>[11][12]</sup>, durch biotechnologische Methoden oder durch einen „chirality pool“ Ansatz<sup>[13]</sup>, bei dem das Edukt mit der gewünschten Konfiguration am Chiralitätszentrum eingebracht wird. Eine Kombination aus racemischer Synthese und anschließender Racematspaltung wird oft angewendet, wenn in dem Zielmolekül mehrere Chiralitätszentren vorhanden sind. Der weltweite Vertrieb von chiralen enantiomerenreinen Arzneistoffen nimmt mit einer jährlichen Rate von 13 % kontinuierlich zu. So stieg die Verkaufssumme von \$ 133 Billionen im Jahr 2000 auf \$ 200 Billionen im Jahr 2008 an<sup>[14]</sup>.

Neben chiralen Pharmazeutika gibt es zahlreiche andere Forschungsbereiche, bei denen eine präzise chirale Analyse erforderlich ist. Dazu gehören asymmetrische Synthesen, kinetische Racemattrennungen, chirale Katalyse, „chirality pool“ Synthesen, extraterrestrische Chiralität, chirale Pheromone und Insektizide, sowie die Aufklärung von Reaktionsmechanismen.

Die wichtigsten Methoden für die Analyse von Enantiomeren sind heute die hochauflösende Kapillar-Gaschromatographie (GC)<sup>[15][16][17][18]</sup>, die Flüssigchromatographie (LC, HPLC)<sup>[19]</sup>, die überkritische Flüssigchromatographie (SFC)<sup>[20][21][22]</sup> und die Kapillar-Elektrophorese (CE)<sup>[23][24]</sup>. In der NMR-Spektroskopie kann eine Diskriminierung von Enantiomeren durch den Einsatz von Lanthanoid-Shift Reagenzien<sup>[25]</sup> oder durch die Wechselwirkung von optisch aktiven Lösungsmitteln mit den Enantiomeren erfolgen.

Da die Eigenschaften von Enantiomeren nur in einer chiralen Umgebung unterschiedlich sind, muss die stationäre (oder mobile) Phase homochiral sein, um Enantiomere chromatographisch aufzutrennen. Bei dem Trennprozess können so diastereomere Übergangsassoziate zwischen dem Selektor-Enantiomer und den Selektand-Enantiomeren (Analyt) gebildet werden. Die ersten chiralen Selektoren in der enantioselektiven Gaschromatographie waren Derivate von natürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren (Diamide und Dipeptide) und wurden von Gil-Av, Feibush und Charles-Sigler im Jahr 1966 eingeführt<sup>[26]</sup>. Der Trennmechanismus beruht hier auf der stereoselektiven Ausbildung von Wasserstoffbrücken und zeigt eine Enantioselektivität gegenüber Aminosäuren, Diolen und einigen weiteren Substanzklassen<sup>[27][28][29][30][31][32]</sup>. Später wurde daraus von Frank et al.<sup>[32]</sup> die polysiloxangebundene temperaturstabile Diamidphase Chirasil-Val<sup>®</sup> entwickelt. Mit der Entwicklung der Komplexierungs-Gaschromatographie durch Schurig et al. wurde das Gebiet an möglichen Enantiomerentrennungen unter anderem auf Olefine und cyclische Ether ausgeweitet<sup>[33][34][35][36][37][38][39]</sup>. Die enantioselektive Wirkung von Metallchelaten basiert auf

der unterschiedlichen Komplexierungsstärke des Metallions mit den Selektand-Enantiomeren. Koscielski et al. berichteten 1983 erstmals über die gaschromatographische Enantiomerentrennung von Terpenkohlenwasserstoffen an nativen Cyclodextrinen, gelöst in Formamid<sup>[38]</sup>, mit gepackten Säulen. Fast zur selben Zeit wurde von Smolkova-Keulemansova et al. über die Isomerentrennung von aromatischen Kohlenwasserstoffen an nativen Cyclodextrinen berichtet<sup>[41]</sup>. Von Tanaka et al. wurden ebenfalls 1983 derivatisierte Cyclodextrine wie Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin und Heptakis(2,3,6-tri-*O*-acetyl)- $\beta$ -cyclodextrin für ähnliche Anwendungen benutzt<sup>[42]</sup>. Durch Venema und Tolsma konnten die Enantiomerentrennungen an Cyclodextrinderivaten auf einige Alkohole und Halogencarbonsäuren ausgedehnt werden<sup>[43]</sup>. Der eigentliche Durchbruch der Enantiomerentrennung an alkylierten Cyclodextrinen wurde 1988 durch Schurig et al.<sup>[44][45]</sup> mit dem Lösen der alkylierten Cyclodextrine in Polysiloxanen und durch König et al.<sup>[46][47]</sup> mit der Verwendung von pentylierten Derivaten erreicht. Die Enantioselektivität von Cyclodextrinen basiert auf Inklusion in die Kavität und auf externe Wechselwirkungen mit den Substituenten.

### 1.2 Cyclodextrine

Cyclodextrine wurden erstmals durch Villiers<sup>[48]</sup> im Jahre 1891 beim Abbau von Stärke entdeckt. Eine Charakterisierung als cyclische Oligosaccharide erfolgte 1903 durch Schardinger<sup>[49]</sup>. Durch Freudenberg et al.<sup>[50][51]</sup> wurden 1938 die Cyclodextrine nach der heutigen Nomenklatur geordnet. Erst im Jahr 1948 konnten die wissenschaftlichen Arbeiten von Freudenberg und Cramer<sup>[52]</sup> die Gesamtstruktur der Cyclodextrine aufklären.

Cyclodextrine sind aus  $\alpha$ -1,4-glykosidisch verknüpften *D*-(+)-Glukosemolekülen zusammengesetzt, woraus sich ein cyclisches nichtreduzierendes Maltooligosaccharid ergibt. Eine Unterscheidung innerhalb der Substanzklasse der Cyclodextrine erfolgt nach Anzahl [n] der Glukoseeinheiten.

n = 6  $\alpha$ -Cyclodextrin

n = 7  $\beta$ -Cyclodextrin

n = 8  $\gamma$ -Cyclodextrin

Die Cyclodextrine mit n = 6, 7, 8 sind am besten charakterisiert und kommerziell erhältlich. Cyclodextrine mit einer größeren Anzahl an Glukoseeinheiten sind nur mit geringen Ausbeuten zu isolieren oder herzustellen. Cyclodextrine werden großtechnisch durch den

## Kapitel 1 Einleitung

enzymatischen Abbau von Stärke gewonnen, da die Totalsynthese<sup>[53]</sup> nur über eine Vielzahl an Synthesestufen und mit geringer Ausbeute durchzuführen ist. Die durch Röntgen- und Neutronenbeugung aufgeklärte Struktur der Cyclodextrine gleicht einem hohlen Kegelstumpf (Torus) mit  $C_n$ -Symmetrie. Dabei liegen die chiralen Glukoseeinheiten in einer starren Sesselkonformation vor. Die sekundären Hydroxygruppen OH-2 und OH-3 befinden sich an der weiteren Seite des Torus und sind äquatorial angeordnet, dabei steht die Hydroxygruppe OH-2 innen, während die Hydroxygruppe OH-3 außen steht. Die primären Hydroxygruppen OH-6 liegen an der engeren Seite des Torus. Aufgrund der Hydroxygruppen hat die Oberfläche der Cyclodextrine einen hydrophilen Charakter, der innere Hohlraum dagegen weist wegen den Methylengruppen und glykosidischen Verknüpfungen eher lipophile Eigenschaften auf. Die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen benachbarten OH-2 und OH-3 Gruppen führt zu einer starken Einschränkung der konformativen Beweglichkeit. Die primären Hydroxygruppen OH-6 besitzen dagegen freie Beweglichkeit. Durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen oder London'sche Dispersionskräfte kann eine Inklusion von lipophilen Molekülen in den Hohlraum erfolgen. Eine partielle Inklusion von Gast-Molekülen, die wegen ihrer Größe nur unvollständig in den Hohlraum passen, ist ebenso möglich.

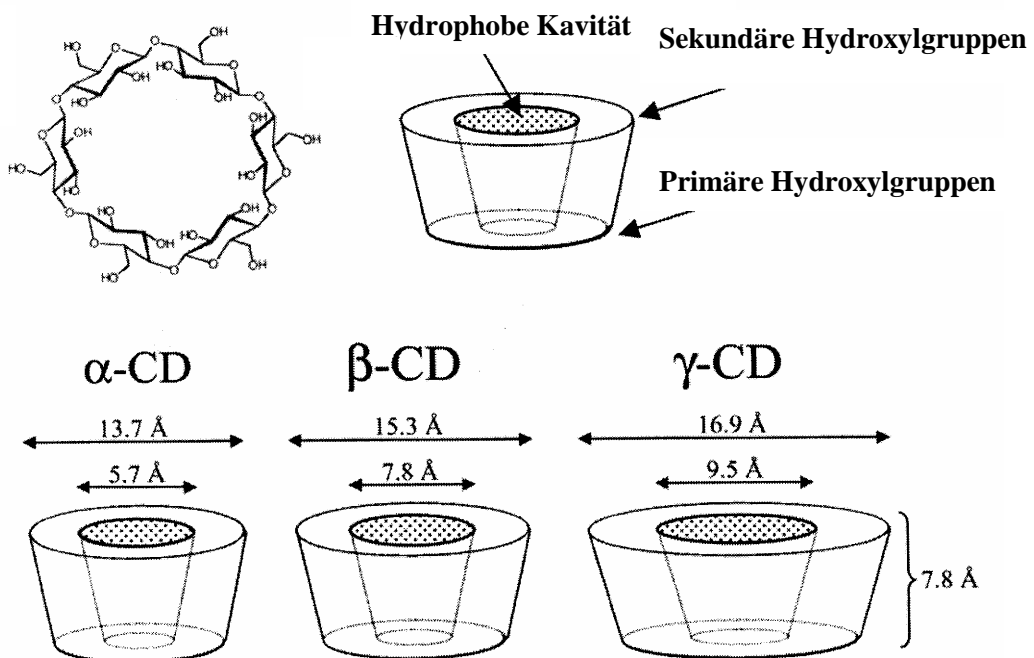


Abbildung 1-3: Struktur und Dimensionen von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin.

## Kapitel 1 Einleitung

Aufgrund der Chiralität der Glukoseeinheiten findet bei der Inklusion von Enantiomeren eine Diskriminierung statt, woraus sich ein brauchbares Prinzip für eine Auftrennung von Enantiomeren ergibt. So werden modifizierte  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrine zur Analyse von Enantiomergemischen vor allem in der Gaschromatographie (GC)<sup>[54][55]</sup>, in der Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC)<sup>[56]</sup>, in der überkritischen Flüssigchromatographie (SFC)<sup>[57]</sup> und in der Kapillar-Elektrophorese (CE)<sup>[58]</sup> eingesetzt. In der Gaschromatographie kommen meist Cyclodextrinderivate mit komplexen Substitutionsmustern, bei denen die drei Hydroxygruppen unterschiedlich substituiert vorliegen, zum Einsatz. Häufig werden die Hydroxygruppen mit Alkyl-, Acyl- oder Silyl-Resten derivatisiert. In der Hochleistungs-Flüssigchromatographie werden dagegen native oder einfach substituierte Cyclodextrine verwendet.

Durch die Eigenschaft der Inklusion<sup>[59]</sup> von einer Vielzahl an organischen Verbindungen und der geringen Toxizität haben Cyclodextrine in der Pharmazie, Kosmetik und mittlerweile sogar in der Nahrungsmittelproduktion ein breites Anwendungsspektrum gefunden. Da das  $\alpha$ - und das  $\beta$ -Cyclodextrin widerstandsfähig gegen die Enzyme der Bauchspeicheldrüse sind, werden diese vom Körper nicht resorbiert und unverändert wieder ausgeschieden. In der Pharmaindustrie wird die Inklusionseigenschaft von Cyclodextrinen ausgenutzt, um z.B. die Wasserlöslichkeit von hydrophoben Wirkstoffen zu erhöhen und eine bessere Aufnahme in den Körper zu erzielen. Die Inklusion von Wirkstoffen kann auch zu einer verlangsamten Freigabe des Wirkstoffes in den Körper und somit zu einer längeren Wirkungsdauer führen<sup>[60]</sup>. In der Kosmetik- und Pflegeindustrie werden die komplexierenden Eigenschaften von Cyclodextrinen genutzt, um eine Erniedrigung der Flüchtigkeit von Duftstoffen zu erzielen, so dass diese durch die Inklusion über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freigesetzt werden. Auf diese Weise können aber auch störende Gerüche von z.B. enthaltenen Mercaptanen in Haarpflegeprodukten reduziert werden. Die Verbesserung der Löslichkeit von schwerlöslichen UV-Filtern ist für topische Anwendungen von besonderer Bedeutung<sup>[61]</sup>.

In der Lebensmittelindustrie werden Cyclodextrine eingesetzt, um durch die Inklusion von Inhaltstoffen diese vor Licht, Oxidation und Wärme zu schützen oder um unangenehme Gerüche und Geschmäcke zu reduzieren. Auch in der Textilindustrie finden Cyclodextrine Anwendung, um unerwünschte Gerüche zu unterdrücken und ein Auswaschen von Farbstoffen zu verhindern<sup>[62]</sup>.

## Kapitel 1 Einleitung

Die vorliegende Dissertation behandelt vor allem praktische Aspekte der Enantiomerentrennung durch die Kapillar-Gaschromatographie an Cyclodextrinselektoren, aber auch die Entwicklung der Kopplungsmethode GC-NMR zur Identifizierung und Strukturaufklärung von Stereoisomeren, sowie für den sicheren Nachweis von Enantiomeren.

## 2. Einführender Teil

### 2.1 Gaschromatographische Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen

#### 2.1.1 Isomerie von kleinen chiralen Alkanen

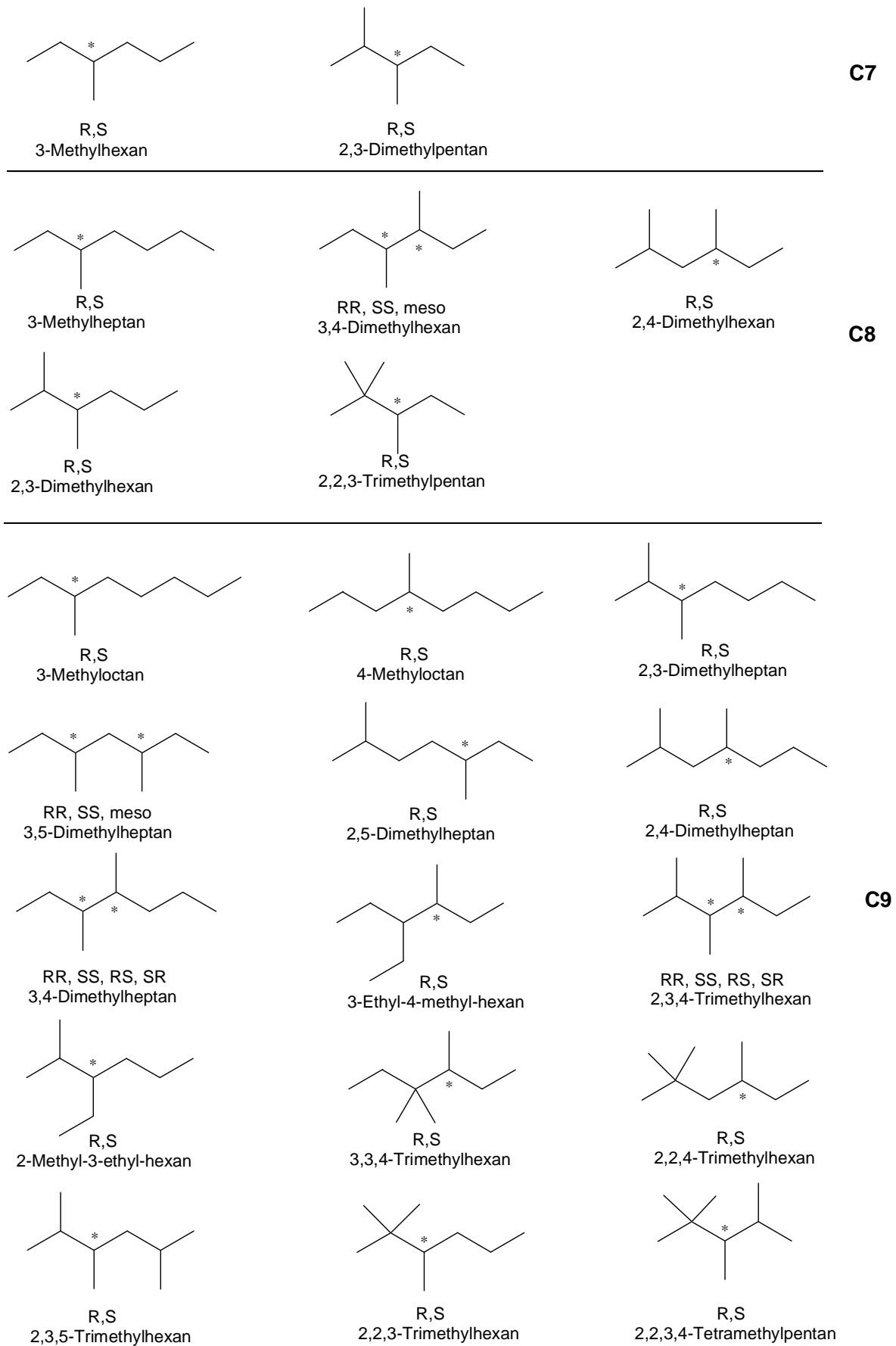
Die Klasse der gesättigten unfunctionalisierten Kohlenwasserstoffe (Alkane) besteht aus einer Myriade an möglichen Isomeren. Zur Komplexität der konstitutionellen Isomerie kommt bei Anwesenheit eines stereogenen Zentrums<sup>[63]</sup> noch die Vielzahl an Konfigurationsisomeren hinzu (Tabelle 2-1).

| Anzahl an C-Atomen | Anzahl an Konstitutionsisomeren | Anzahl an Konstitutions- und Konfigurationsisomeren |
|--------------------|---------------------------------|---|
| C4                 | 2                               | 2   |
| C5                 | 3                               | 3   |
| C6                 | 5                               | 5   |
| C7                 | 9                               | 11  |
| C8                 | 18                              | 24  |
| C9                 | 35                              | 55  |
| C10                | 75                              | 136   |
| C20                | 336.319                         | 3.395.964   |

**Tabelle 2-1:** Anzahl an Konstitutions- und Konfigurationsisomeren von gesättigten Kohlenwasserstoffen (Alkanen)<sup>[63]</sup>.

Die beiden kleinsten chiralen Alkane  $C^*HR_1R_2R_3$  ( $R = \text{Alkyl}$ ) bestehen aus sieben Kohlenstoffatomen (Heptane), Ethyl-methyl-*n*-propyl-methan (3-Methylhexan) und Ethyl-methyl-*iso*-propyl-methan (2,3-Dimethylpentan). Für Oktane (C8) existieren vier Enantiomerenpaare mit einem stereogenen Zentrum und ein Enantiomerenpaar mit zwei stereogenen Zentren. Für Nonane (C9) gibt es zwölf Enantiomerenpaare mit einem stereogenen Zentrum, sowie sieben Enantiomerenpaare und eine *meso*-Form mit zwei stereogenen Zentren. In Abbildung 2-1 sind die Molekülstrukturen aller C7, C8 und C9 Alkane aufgezeigt.

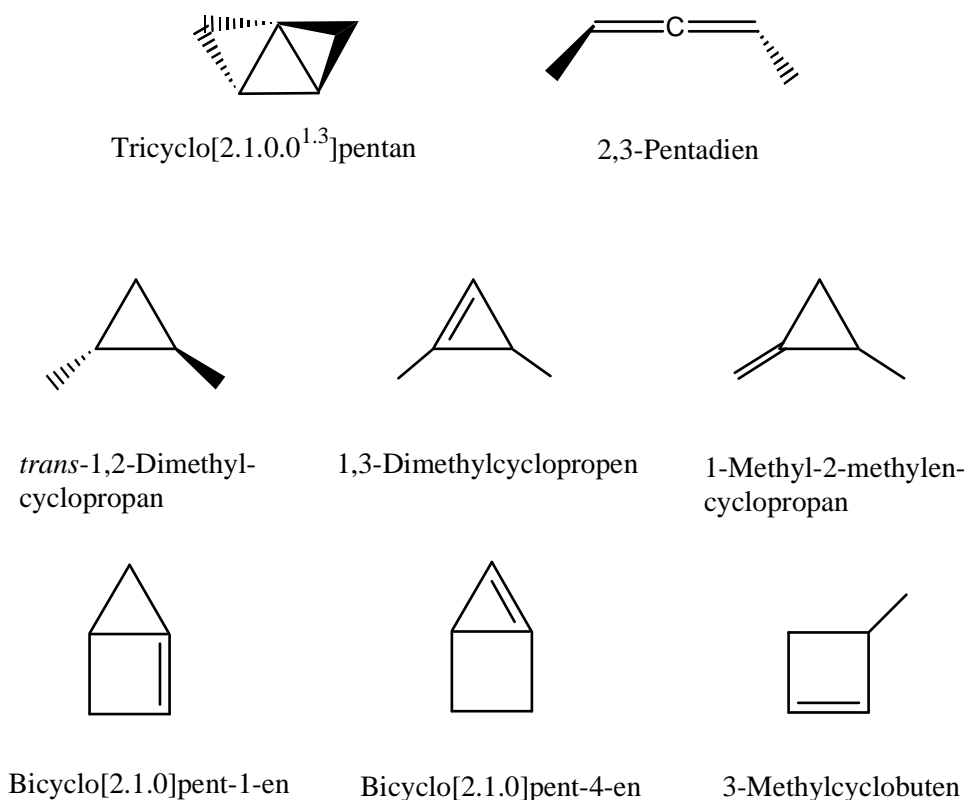
## Kapitel 2 Einführender Teil



**Abbildung 2-1:** Molekülstrukturen aller chiralen C7 – C9 Alkane.

### 2.1.2 Weitere kleine chirale unfunktionalisierte Kohlenwasserstoffe

Die beiden kleinsten chiralen gesättigten und aliphatischen Kohlenwasserstoffe sind 2,3-Dimethylpentan und 3-Methylhexan (C<sub>7</sub>). Es gibt aber auch noch kleinere chirale ungesättigte aliphatische oder cyclische (bi- und tri-cyclische) Kohlenwasserstoffe. In Abbildung 2-2 sind chirale C<sub>5</sub> Kohlenwasserstoffe aufgeführt.



**Abbildung 2-2:** Molekülstrukturen von chiralen ungesättigten aliphatischen oder cyclischen (bi- und tri-cyclischen) C<sub>5</sub> Kohlenwasserstoffen.

Die Existenz von einigen hier gezeigten exotischen Molekülen ist unwahrscheinlich. Der kleinste stabile chirale ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoff (C<sub>5</sub>) ist das 2,3-Pentadien (1,3-Dimethylpropadien). In dieser Arbeit gelang die erstmalige gaschromatographische Enantiomerentrennung von 2,3-Pentadien (siehe Kapitel 3.5).



### 2.1.3 Gaschromatographische Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen an einfachen Selektoren<sup>[101]</sup>

Die Enantiomerentrennung von einfachen chiralen Alkanen stellt eine große Herausforderung auf dem Gebiet der „separation science“ dar, da keine geeigneten funktionellen Gruppen für eine schnelle und reversible Wechselwirkung mit dem chiralen Selektor vorhanden sind. Diese Klasse an chiralen Verbindungen kann nicht an chiralen Selektoren, deren Trennmechanismus auf Wasserstoffbrückenbindungen (Chirasil-Val<sup>[32]</sup>) oder Koordination (Chirasil-Metall<sup>[36]</sup>) beruht, in die Enantiomere getrennt werden. Die Eigenschaft von Cyclodextrinen, unpolare chirale Moleküle gaschromatographisch aufzutrennen, wurde bereits von Gil-Av<sup>[64]</sup>, basierend auf den Pionierarbeiten von Smolková et al. auf achiraler Ebene<sup>[65]</sup>, vorgeschlagen. Anfängliche Experimente von Kim, eine Enantiomerentrennung für 2,2,3-Trimethylheptan auf Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin (permethyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin) zu erreichen, schlugen 1981 in den Tübinger Labors fehl<sup>[55]</sup>. Ein Durchbruch gelang Kościelski et al. mit der Enantiomerentrennung der Cycloalkene  $\alpha$ - und  $\beta$ -Pinen<sup>[40]</sup> und Cycloalkane *trans*- und *cis*-Pinan<sup>[66]</sup> mit gepackten Säulen an  $\alpha$ -Cyclodextrin gelöst in Formamid. Durch den großen beobachteten enantiomeren Trennfaktor  $\alpha$  wurde die schlechte Effizienz der gepackten Säule kompensiert. Die Entwicklung von hochauflösenden Kapillarsäulen, die mit permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin beschichtet sind, entweder gelöst in einem polaren Polysiloxan<sup>[45]</sup> oder chemisch gebunden an ein Poly(dimethylsiloxan) (Chirasil- $\beta$ -Dex)<sup>[67]</sup>, führte zu einem großen Fortschritt auf dem Gebiet der Enantiomerentrennung von chiralen Alkanen und Cycloalkanen. So wurden auf einer mit 10% (w/w) Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin, gelöst in OV-1701 (Poly(7%-cyanopropyl-7%-phenyl-methylsiloxan)), beschichteten 25 m x 250  $\mu$ m I.D. Glass-Kapillare sechs *cis*- und *trans*-1,2-Dialkylcyclohexane (Alkyl = Methyl, Ethyl, Propyl), sowie *cis*- und *trans*-Pinan, quantitativ in die Enantiomere getrennt<sup>[68]</sup>.

Die erste annähernde Basislinientrennung von einem der beiden kleinsten chiralen aliphatischen Kohlenwasserstoffe, 3-Methylhexan (C7), wurde von König et al. auf einer mit ungelöstem Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) belegten 50 m Pyrex Glass-Kapillare bei 5°C durch Headspace Injektion erreicht<sup>[69]</sup>. Später berichteten König et al. über die Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylhexan (C8), 3-Methyloctan (C9), 2,4-Dimethylheptan (C9) und 2,4,8-Trimethylnonan (C12) an einer kürzeren (25 m) Kapillare<sup>[70]</sup>. Meierhenrich et al. beschrieb die unvollständige Auflösung ( $R_s < 0,7$ ) von 3- und 4-Methyl-*n*-alkanen (C8 – C10) an einer kommerziellen mit Chirasil- $\beta$ -Dex beschichteten 10

m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare<sup>[71]</sup>. Später gelang den Autoren die verbesserte temperaturprogrammierte Enantiomerentrennung von 3-Methyl-*n*-alkanen (C7 – C11), 4-Methyl-*n*-alkanen (C9 – C11), 2,4-Dimethylhexan (C8), 2,2,4-Trimethylhexan (C9) und 2,3-Dimethylheptan (C9) auf einer mit Chirasil- $\beta$ -Dex beschichteten 25 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare<sup>[72]</sup>. Für 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonan (C16) wurde ein bemerkenswert hoher Auflösungsfaktor von  $R_s = 14,3$  beobachtet<sup>[72]</sup>. Dieses Molekül wurde davor schon auf einem Chirasil- $\beta$ -Dex verwandten Selektor in die Enantiomere getrennt<sup>[73]</sup>. Die gaschromatographische Enantiomerentrennung von chiralen Alkanen mit einem quartären stereogenen Zentrum ( $\text{C}^*\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4$ , R = Alkyl)<sup>[74]</sup> z. B. 4-Ethyl-4-methyloctan (Butyl-ethyl-methyl-propyl-methan, C11)<sup>[75]</sup> ist bis heute eine noch ungelöste Aufgabe.

Die quantitative Enantiomerentrennung von chiralen Alkanen  $\text{C}^*\text{HR}_1\text{R}_2\text{R}_3$  ermöglicht die einfache Bestimmung des Enantiomerenüberschusses in der enantioselektiven Katalyse, z. B. bei der asymmetrischen Hydrierung von unfunktionalisierten tetraalkyl-substituierten Alkenen<sup>[76]</sup>.

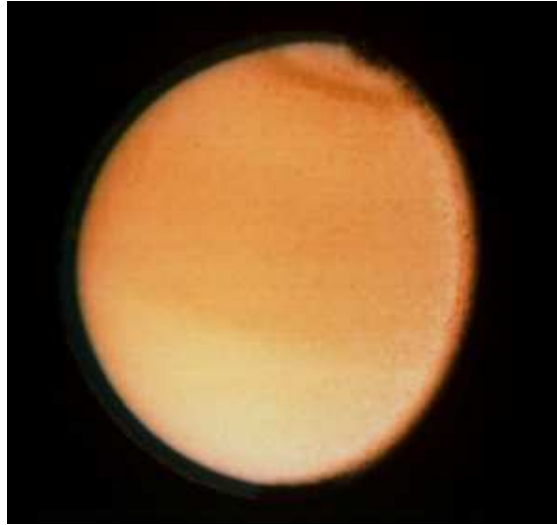
Die Korrelation der absoluten Konfiguration von chiralen Alkanen mit ihrer gaschromatographischen Elutionsreihenfolge an Cyclodextrinen ist von Interesse für mechanistische Studien der Enantiomererkennung, welche ausschließlich auf Van der Waalsche Kräfte beruht. Da unfunktionalisierte chirale Alkane im Gegensatz zu  $\alpha$ -Aminosäuren<sup>[77]</sup> stabil gegenüber einer Enantiomerisierung sind, kann die stereochemische Analyse von verzweigten Alkanen in petrochemischen Proben Informationen über die Zeit der Ablagerung und die Reife des Öls liefern<sup>[72]</sup>. Früher wurden bereits relevante Studien an C9-C11 Biomarkern (Indane und Tetraline) publiziert<sup>[78]</sup>.

In der Astrophysik ist die stereochemische Analyse von chiralen Alkanen von besonderer Bedeutung bei der Suche nach extraterrestrischer Homochiralität (siehe Abschnitt 2.2).

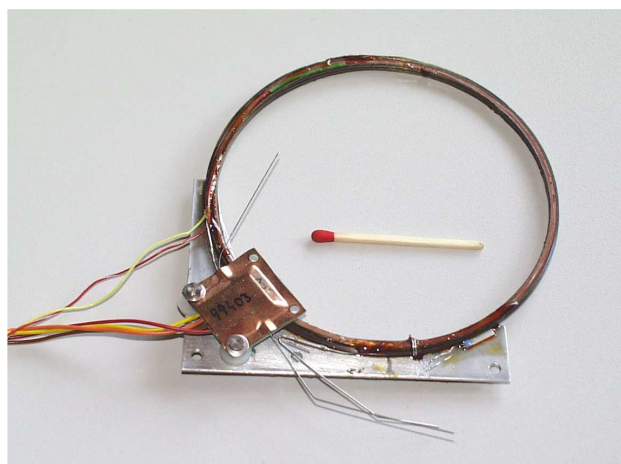
## 2.2 Homochiralität - Erforschung des Ursprungs des Lebens<sup>[103]</sup>

Das Phänomen der Chiralität ist von eminenter Wichtigkeit für die Entstehung des Lebens auf der Erde, da beinahe alle Baublöcke von Biopolymeren, wie  $\alpha$ -Aminosäuren und Zucker chiral sind. Eine einzigartige Signatur des Lebens ist die Enantiomerenanreicherung von chiralen Baublöcken bis hin zur absoluten Homochiralität. In allen selbstreplizierenden Systemen, wie Viren, Bakterien, Pflanzen, Tieren und Menschen, wird in der Natur nur eine enantiomere Form gefunden, z. B. *L*-konfigurierte Aminosäuren und *D*-konfigurierte Zucker (mit Ausnahme von *D*-Aminosäuren in bakteriellen Zellwänden). Selbst zu Beginn des dritten Millenniums sind zwei grundlegende Fragen noch nicht geklärt: (i) wie entstand die Homochiralität auf der ursprünglichen Erde und (ii) weshalb wurden *L*-Aminosäuren und *D*-Zucker anstatt ihres enantiomeren Gegenstücks ausgewählt. Die enantiomere Bevorzugung kann auf der Erde entstanden sein, kann aber ihren Ursprung auch im Weltraum haben. In der Astrobiologie ist die stereochemische Analyse von chiralen Alkanen und  $\alpha$ -Aminosäuren, als potentielle Biomarker, von besonderem Interesse bei der Suche nach extraterrestrischer Homochiralität.

So sind verfeinerte Werkzeuge für Enantiomerentrennungen im Weltraum, wie enantioselektive GC-Kapillaren, die mit kommerziell erhältlichem Chirasil-Val<sup>[32]</sup> (für Aminosäurederivate), Chirasil- $\beta$ -Dex<sup>[67][79]</sup> und Octakis(2,6-di-*O*-pentyl-3-*O*-trifluoroacetyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (G-TA)<sup>[80]</sup> (für weitere Substanzklassen) belegt sind, in das COSAC Experiment als Teil der Nutzlast der Rosetta Mission (ESA) integriert worden. Die im Jahr 2004 gestartete Weltraummission steuert zur Zeit den Kometen 67P/Churyumov-Gerasimenko<sup>[72][81]</sup> an. Durch die Cassini-Huygens Mission im Jahr 2005 konnte die vermutete Existenz eines Meeres aus Kohlenwasserstoffen auf Titan (Mond des Saturn)<sup>[82][83][84][85]</sup> bestätigt werden. Die Enantiomerentrennung von chiralen Kohlenwasserstoffen auf Titan ist von besonderem Interesse für die Suche nach extraterrestrischer Homochiralität in der Umgebung des Planeten Saturn, um die Frage beantworten zu können, ob chirale Kohlenwasserstoffe (Alkane) im Weltraum als Racemate oder enantiomerenangereicht existieren. Allerdings ist diese Fragestellung, wie bereits im vorhergehenden Abschnitt deutlich wurde, ein schwieriges Anliegen, da bisher noch kein chiraler Selektor gefunden werden konnte, der alle kleinen chiralen Alkane simultan in die Enantiomere trennt.



**Abbildung 2-3:** Titan (Mond des Saturn): Oberflächentemperatur: 95 K, Gravität: 1/6 der Erdanziehungskraft, größer als Merkur und Pluto, Stickstoff- und Methan-reiche Atmosphäre. [Urheberschaft: U.J. Meierhenrich]



**Abbildung 2-4:** Miniaturisiertes gaschromatographisches System: enantioselektive GC-Kapillare mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor und Heizdrähten. [Urheberschaft: U.J. Meierhenrich]

### 2.3 Chirale Selektoren für die Enantiomerentrennung von $\alpha$ -Aminosäuren

Der Diamid Selektor Chirasil-Val repräsentiert die klassische chirale stationäre Phase für die simultane Enantiomerentrennung von allen proteinogenen  $\alpha$ -Aminosäuren als *N(O,S)*-Trifluoracetyl(TFA)-alkyl-ester<sup>[32]</sup>. In nur 30 Minuten kann die vollständige temperaturprogrammierte Enantiomerentrennung erreicht werden. Jedoch sind Prolin und Asparaginsäure teilweise nicht basisliniengetreunt<sup>[32]</sup>, und bei erhöhten Temperaturen neigt dieser Selektor zur Racemisierung<sup>[86]</sup>. Des Weiteren ist Chirasil-Val ungeeignet für andere Substanzklassen, welche keine Funktionalitäten für die Ausbildung von Wasserstoffbrücken besitzen. Es werden mindestens zwei Wasserstoffbrückenbindungen für eine enantiomere Diskriminierung benötigt<sup>[30][87]</sup>. Von Vorteil ist der Zugang von Chirasil-Val in beiden enantiomeren Formen, wodurch die Möglichkeit einer Umkehrung der Elutionsreihenfolge der Enantiomere geboten wird. Gaschromatographische chirale stationäre Phasen auf der Basis von Cyclodextrinen<sup>[55]</sup> sind nur in der *D*-Form erhältlich. Von Vorteil ist hier jedoch die Stabilität der Konfiguration bei hohen Temperaturen, da eine Racemisierung (Umkehrung von allen stereogenen Zentren) ausgeschlossen ist. Eine Epimerisierung in der Kapillare wurde noch nicht beobachtet. Als brauchbarer Cyclodextrinselektor für die gaschromatographische Enantiomerentrennung von  $\alpha$ -Aminosäuren als *N(O,S)*-TFA-alkyl-ester erwies sich polysiloxangebundenes Octakis(3-*O*-butanoyl-di-*O*-2,6-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex E)<sup>[46]</sup>. Die Enantioselektivitäten bezüglich derivatisierter  $\alpha$ -Aminosäuren von Chirasil-Val (Alkyl = *i*-Propyl) und Lipodex E (Alkyl = Ethyl) sind bereits früher verglichen worden und die Kopplung von zwei mit je einem der beiden Selektoren belegten Kapillaren (Chirasil- $\gamma$ -Dex und entweder Chirasil-*D*-Val oder Chirasil-*L*-Val) in einer zweidimensionalen Anordnung wurde vorgeschlagen<sup>[88]</sup>.

## 2.4 Entwicklung von gemischten binären chiralen Selektorsystemen<sup>[103]</sup>

Um die individuellen Enantioselektivitäten von verschiedenen Selektoren zu kombinieren, sind unterschiedliche gemischte Selektorsysteme aus Valin-Typ Selektoren und modifizierten Cyclodextrinen in einer Kapillarsäule bereits realisiert worden<sup>[89][90][91][92]</sup>. Bei Abwesenheit von kooperativen Effekten ist die in einem gemischten binären Selektor erhaltene Enantioselektivität immer geringer, als die des einfachen chiralen Selektors mit der höheren Enantioselektivität. Deshalb erscheint es erst einmal nachteilig, verschiedene Selektoren in einer chiralen stationären Phase zu kombinieren, wie es von Pirkle und Welch angedeutet worden ist<sup>[93]</sup>. Doch für praktische Zwecke kann die Kombination von chiralen Selektoren mit komplementären Enantioselektivitäten gegenüber Enantiomeren aus ganz verschiedenen Klassen von racemischen Analyten in einer chiralen stationären Phase im Vergleich zu den einfachen Selektoren zu einem erweiterten Spektrum an Enantioselektivitäten führen. Eine umfassende quantitative Analyse über additive oder subtraktive Enantioselektivitäten von gemischten chiralen Selektorsystemen wurde bereits abgehandelt<sup>[94]</sup>.

Für die Enantiomerentrennung von verschiedenen Substanzklassen, wie  $\alpha$ -Aminosäuren und unfunctionalisierten Kohlenwasserstoffen (Alkanen), wurden bisher verschiedene chirale Selektorsysteme verwendet. Für weltraumanalytische Anwendungen ist die Entwicklung eines chiralen Selektorsystems, auf dem die simultane Enantiomerentrennung aller interessierten Substanzklassen möglich wird, von besonderer Wichtigkeit. Jede Verringerung an Gewicht der Nutzlast führt zu einer finanziellen Ersparnis. Auch für allgemeine Anwendungen in der Enantiomeranalytik ist die Entwicklung einer weitgehend universellen Selektorphase sinnvoll. Durch die Mischung von zwei verschiedenen chiralen Selektoren in bestimmten Gewichtsanteilen kann ein binäres chirales Selektorsystem hergestellt werden, in dem die Enantioselektivitäten der einzelnen chiralen Selektoren kombiniert sind. Es könnten auch drei chirale Selektoren eingesetzt und so ein ternäres System produziert werden.

Die Option verschiedene Cyclodextrinselektoren in einer einzigen chiralen stationären Phase (CSP) zu mischen ist bereits früher im Zuge einer Diskussion über die Vorteile für die gaschromatographische Trennung von Enantiomeren, wenn modifizierte Cyclodextrine in einer Polysiloxanmatrix gelöst werden, vorgeschlagen worden<sup>[45]</sup>. In mehreren Zeitschriften ist die Verwendung von gemischten binären Selektorsystemen für die Enantiomerentrennung von verschiedenen Klassen von chiralen Analyten bereits beschrieben worden<sup>[95][96][97][98][99][100]</sup>.

Für mögliche zukünftige Anwendungen in Weltraumexperimenten wurde in der vorliegenden Arbeit ein Versuch unternommen, alle kleinen chiralen Alkanen und  $\alpha$ -Aminosäurederivate simultan auf einer enantioselektiven Kapillare gaschromatographisch in die Enantiomere zu trennen. Der chirale Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> weist eine hohe Enantioselektivität für unfunktionalisierte Alkane auf<sup>[101]</sup> und zeigt ein zu Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin<sup>[102]</sup> komplementäres Enantioselektivitätsmuster für derivatisierte  $\alpha$ -Aminosäuren. So wurde durch die Herstellung von einem gemischten binären Selektorsystem aus Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin<sup>[102]</sup>, in PS 086 gelöst, die simultane Enantiomerentrennung von chiralen C7 und C8 Alkanen und derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren erreicht, mit der weiteren Option auf die simultane Enantiomerentrennung von anderen Substanzklassen wie Lactonen, Diolen und sekundären Alkoholen.

Wie in dieser Arbeit gezeigt wird, ist das analytische Werkzeug für die Enantiomerentrennung von chiralen Alkanen und derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren durch die enantioselektive Gaschromatographie in einem Ein-Kapillarsäulen-Set-up nun für Weltraumexperimente wie die COSAC-Sonde<sup>[81]</sup>, die Exploration des Titans<sup>[83]</sup>, und als brauchbare Alternative für die „lab-on-a-chip“ Mikrokapillar-Elektrophorese (CE) für die chirale Analyse in dem UREY-Experiment der Exo-Mars Kampagne<sup>[104]</sup> verfügbar<sup>[103]</sup>.

Eine naheliegende Herausforderung ist jedoch die Miniaturisierung des Systems für die Enantiomerentrennung<sup>[105]</sup>. Des Weiteren könnten verbesserte chemometrische Techniken zur Decodierung von komplexen Chromatogrammen, sowie umfassende zwei-dimensionale Techniken (GC x GC) zur vorhergehenden Abtrennung von achiralen Molekülen, benötigt werden<sup>[106]</sup>.

## 2.5 Immobilisierte kongenere permethylierte $\alpha$ -, $\beta$ - und $\gamma$ -Cyclodextrinselektoren

Eine Verbesserung der Enantioselektivität von permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin durch die Anbindung des chiralen Selektors an ein Polysiloxangerüst (Chirasil- $\beta$ -Dex) wurde bereits früher festgestellt<sup>[67][107][108]</sup>. Mit der Immobilisierung wird eine höhere chirale Selektorkonzentration im Polysiloxan ermöglicht, was zu größeren Trennfaktoren führen kann. Des Weiteren ergeben sich Vorteile, wie eine höhere Temperaturstabilität und ein geringeres Säulenbluten, eine längere Haltbarkeit und, bei Verwendung eines unpolaren Polysiloxans, kürzere Elutionszeiten für polare Moleküle.

Eine Untersuchung der Enantioselektivität von permethyliertem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin für verschiedene Verbindungsklassen wurde durch W. Keim et al. vorgenommen<sup>[109]</sup>. Für permethyliertes  $\alpha$ -Cyclodextrin war unter anderem für einige Oxirane, Alkohole und Morpholine eine brauchbare enantiomere Trennleistung zu erkennen. Dagegen konnte an permethyliertem  $\gamma$ -Cyclodextrin nur eine sehr begrenzte Anwendbarkeit festgestellt werden. Die Enantiomerentrennung eines Weinsäureesters und die Auflösung von Ibuprofen erweckten jedoch Interesse. Ein Vergleich der Enantioselektivität von permethyliertem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin für unterschiedliche Substanzklassen, wie Lactone und Terpene, wurde im Jahr 1991 durch C. Bicchi et al. angestellt<sup>[110]</sup>. Dabei war sowohl für permethyliertes  $\alpha$ -Cyclodextrin, als auch für permethyliertes  $\gamma$ -Cyclodextrin eine hohe Enantioselektivität gegenüber *cis*-Rosenoxid festzustellen. Die Enantioselektivität von permethyliertem  $\alpha$ -Cyclodextrin gegenüber  $\delta$ -Lactonen war mit einem Trennfaktor von  $\alpha < 1,01$  als eher gering einzustufen. In einer weiteren Arbeit von C. Bicchi ist die gaschromatographische Verwendung von permethylierten Cyclodextrinen und der Einfluss des chiralen Selektoranteils, der Säulenlänge und der Filmdicke beschrieben<sup>[111]</sup>. Die Enantiomerentrennung von  $\alpha$ -Campholen und Fencholen Derivaten an permethyliertem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Cyclodextrin konnte bereits erreicht werden<sup>[112]</sup>. Dabei wurde für Ethyl-[2-(2,2,4-trimethyl-3-cyclopentenyl)ethyl]-ether auf den beiden Kongeneren eine Umkehr der Elutionsreihenfolge beobachtet. Auch Substanzen mit zwei stereogenen Zentren wurden auf einfachen chiralen Kapillarsäulen aufgetrennt. Für Selektanden mit drei stereogenen Zentren musste eine serielle Kopplung von einer achiralen und einer chiralen Kapillarsäule, teilweise mit einem massenselektiven Detektor verbunden, für eine Auftrennung und zuverlässige Identifikation angewendet werden<sup>[113]</sup>. Gaschromatographische Trennungen von acyclischen Zuckerderivaten an permethyliertem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin wurden durchgeführt, um die



Methoden für die Bestimmung der absoluten Konfiguration zu verbessern<sup>[114]</sup>. K. Jaques et al. untersuchten die Enantiomerentrennung von einigen 2,2-Dialkyl-4-alkoxycarbonyl-1,3-dioxolanen, welche wichtige Intermediate in der Totalsynthese von zahlreichen biologisch aktiven Molekülen sind, an permethyliertem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin<sup>[115]</sup>. Dabei gelang es den Autoren dreizehn von sechzehn ausgewählten Verbindungen mit einem Auflösungsfaktor von  $R_s > 1,2$  in die Enantiomere zu trennen. In einer weiteren Arbeit von Jaques et al. wurde die gaschromatographische Enantiomerentrennung an permethyliertem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin zur Bestimmung der optischen Reinheit auf einige 2,3-Isopropyliden-1,2,3-cyclohexantriol Derivate angewendet und mit den Daten der chiralen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verglichen<sup>[116]</sup>. Dabei konnte die Methode der enantioselektiven Gaschromatographie zur Bestimmung der optischen Reinheit als wertvolle, billige und schnelle Alternative zur chiralen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie evaluiert werden, vorausgesetzt die Analytmoleküle sind thermisch stabil und flüchtig. B. Feibush et al. verwendeten permethyliertes  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin für die gaschromatographische Enantiomerentrennung von racemischen Silanderivaten,  $\text{R}_1\text{R}_2\text{Si}^*\text{PhMe}$ <sup>[117]</sup>. Der Einsatz von permethylierten kongeneren Cyclodextrinen für die Enantiomerentrennung von seitenkettenfluorierten Alkylbenzolen und bromfluorierten analogen Molekülen wurde von R. Reinhardt et al. praktiziert<sup>[118]</sup>. In dieser Arbeit wurde auch der Einfluss der Polarität des Polysiloxans behandelt. In einer Arbeit von S. Immel und F.W. Lichtenthaler wurden durch computerunterstützte Berechnung erhaltene molekulare Geometrien, Kontaktflächen und lipophilen Profile von permethyliertem  $\alpha$ -Cyclodextrin und permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin den Profilen der nativen Cyclodextrine gegenübergestellt<sup>[119]</sup>. Durch die Permethylierung entsteht eine Vergrößerung der Hohlraumoberfläche für permethyliertes  $\alpha$ -Cyclodextrin um 40 % und für permethyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin um 75 %. Die Verteilung lipophiler und hydrophiler Oberflächenregionen in den permethylierten Kongeneren zeigt ein inverses Verhalten zu den nativen Cyclodextrinen, was das Verständnis von einigen experimentellen Befunden begünstigt.

Neben all den vorliegenden Ergebnissen für die Enantiomerentrennung an in Polysiloxan gelöstem permethyliertem  $\alpha$ -Cyclodextrin existieren noch keine Versuche, eine Erhöhung der Enantioselektivität oder eine Ausweitung des Spektrums an Enantiomerentrennungen durch eine Immobilisierung des chiralen Selektors zu erreichen. Das dem Chirasil- $\beta$ -Dex entsprechende Chirasil- $\alpha$ -Dex System wurde bisher noch nicht hergestellt und noch nicht erprobt. Zwar existieren Vergleiche der drei kongeneren Selektorsysteme in der gelösten Form für verschiedene Verbindungsklassen, jedoch wurde eine Gegenüberstellung der drei Chirasil-Dex Selektoren bisher noch nicht praktiziert.

## 2.6 Kopplung der Gaschromatographie mit der NMR-Spektroskopie<sup>[141][142]</sup>

Die Kopplung der Kapillar-Gaschromatographie mit der Massenspektrometrie (MS) hat sich zu einer der wichtigsten analytischen Methoden entwickelt. Eine Unterscheidung von Stereoisomeren, wie *cis-/trans*-Isomere, ist mit der GC-MS-Kopplungsmethode jedoch nicht möglich. Für die Identifizierung und Strukturaufklärung von organischen Molekülen ist die kernmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) die Methode der Wahl. Natürliche organische Verbindungen sind nicht in einem reinem Zustand erhältlich, sondern kommen meist als komplexe Mischungen zusammen mit zahlreichen anderen Substanzen vor. Die Analyse von solchen komplexen Systemen wird erst durch die Kombination der NMR-Detektion mit einer vorhergehenden chromatographischen Auftrennung ermöglicht. So hat sich die Kopplung der Hochleistungsflüssigchromatographie mit der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie zu einem bedeutenden Werkzeug in der Analyse von komplexen Mischungen entwickelt. In zahlreichen Artikeln sind verschiedene Anwendungsmöglichkeiten für diese Kopplungstechnik beschrieben und die Vorteile der Kombination einer Trennungsmethode mit einer Strukturaufklärungstechnik demonstriert worden<sup>[120][121][122][123]</sup>.

Die Hochdruck-NMR-Spektroskopie ist bereits in einem breiten Anwendungsbereich zum Einsatz gekommen, wie online-Monitoring von chemischen Reaktionen, Untersuchungen von Gleichgewichtsreaktionen<sup>[124]</sup> und Verwertung von überkritischen Flüssigkeiten<sup>[125]</sup>. Es existiert jedoch wenig Erfahrung über die Aufnahme von NMR-Spektren in der Gasphase<sup>[126][127][128][129]</sup>, hauptsächlich wegen Schwierigkeiten mit der Probenhandhabung und dem geringen Signal-zu-Rausch-Verhältnis, das bei Atmosphärendruck erhalten wird<sup>[127]</sup>.

Die Kombination der hohen Trennleistung der Kapillar-Gaschromatographie und der großen Auswahl an stationären Phasen mit dem wichtigen Informationsgehalt der NMR-Spektroskopie erscheint sehr vielversprechend. Der Gebrauch von typischen Trägergasen wie Helium und Stickstoff in der GC-NMR-Kopplung bietet den Vorteil, dass die NMR-Spektren keine durch das Lösungsmittel verursachten ausgedehnten Hintergrundsignale aufweisen. Die ersten GC-NMR-Versuche wurden durch verschiedenen Gruppen in den Jahren von 1960 – 1972 publiziert<sup>[128][130][131][132][133]</sup>. Buddrus und Herzog erreichten 1981 dann die Aufnahme von akzeptablen NMR-Spektren aus gaschromatographischen Fraktionen mit einer überraschend einfachen Ausstattung<sup>[134]</sup>. Für die gaschromatographische Trennung verwendeten die Autoren eine 2 mm I.D. gepackte Säule mit 20 % Squalan auf Chromosorb und für die Detektion ein JOEL FX-100 NMR-Spektrometer mit einem großen Detektionsvolumen von 260 µl in der Durchflussprobenzelle. Aufgrund eines fehlenden

Beheizungssystem und der einfachen zur Verfügung stehenden Ausstattung war die Analyse auf flüchtige Moleküle beschränkt und eine kontinuierliche Aufnahme von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren nicht möglich. Von Buddrus und Herzog wurde 1984 über weitere GC-NMR-Experimente berichtet<sup>[135]</sup>. Durch Verwendung eines beheizbaren Interfaces und eines herkömmlichen luftbeheizten 5 mm NMR-Röhrchens war es den Autoren dann möglich die Analyse von Molekülen mit Siedepunkten bis 200°C, wie Monoterpenen, durchzuführen. Für die gaschromatographische Trennung wurde hier eine 4 mm I.D. gepackte Säule, Carbowax 4000, eingesetzt. Im Vergleich zu vorhergehenden Experimenten zeigte das neue Set-up eine geringere Sensitivität, so dass das Injektionsvolumen pro Substanz von 3 auf 10  $\mu\text{l}$  zunahm. Es konnte eine bemerkenswerte Qualität der Spektren erzielt werden, aber eine kontinuierliche Aufnahme von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren war weiterhin noch nicht möglich. In den letzten zwei Jahrzehnten verbesserte sich die Empfindlichkeit von kommerziell erhältlichen NMR-Geräten aufgrund von zunehmenden Magnetfeldstärken und neu entwickelten Probenköpfen kontinuierlich, was zu der Motivation führte, die Kapillar-GC-NMR-Kopplung auf ihre Brauchbarkeit hin zu überprüfen. Es sind zwei verschiedene geometrische Typen an Durchfluss-NMR-Probenköpfen erhältlich<sup>[120]</sup>. Dazu gehören zum einen die Sattel-Typ-Probenspulen, welche in herkömmlichen NMR-Probenzellen verwendet werden und zum anderen die Mikroprobenzellen mit einer solenoiden Spule und einem aktiven Volumen von 1,5  $\mu\text{l}$  <sup>[136][137][138][139]</sup>. Mit diesen solenoiden Mikroprobenzellen wird die begrenzte Empfindlichkeit der herkömmlichen Sattel-Typ-Probenspulen übertroffen und ein Detektionslimit im niedrigen Nanogrammbereich erreicht. Die Geometrie und das Volumen der Detektionszelle sollten Dispersionseffekte vermeiden und die gaschromatographische Trennung durch Sicherstellung eines laminaren Flusses erhalten. In den letzten Jahren wurden entscheidende Fortschritte in der Entwicklung der Probenzellen erzielt<sup>[140]</sup>. In Durchflussprobenzellen ist die Detektionsspule direkt um die Flusszelle angebracht<sup>[120]</sup>, so dass der Füllfaktor  $\Phi$  ( $\Phi = V_s / V_c$ , mit  $V_s$ =Probenvolumen und  $V_c$ =NMR-Spulenvolumen) optimiert ist, was zu einer verbesserten Empfindlichkeit führt. Neben dem Einfluss des Designs der Probenzelle auf die Qualität des NMR-Experiments spielt auch die Flussrate bezüglich der Signalintensität und der gaschromatographischen Auflösung eine wichtige Rolle. Die optimale Flussrate stellt bei einem Durchfluss-GC-NMR-Experiment immer ein Kompromiss zwischen bester chromatographischer Auflösung, bester spektraler Auflösung und höchster Empfindlichkeit dar. Die reguläre Flussrate für eine gaschromatographische Auftrennung ist im Vergleich zu der für eine NMR-Detektion akzeptablen Flussrate sehr schnell<sup>[135]</sup>. Die limitierte Aufenthaltszeit der Kerne in der Detektionszelle verringert die

Spin-Gitter ( $T_1$ ) und Spin-Spin ( $T_2$ ) Relaxationszeiten und verursacht dadurch eine Linienverbreiterung der Signale. Andererseits erfolgt mit einer höheren Flussrate und der somit erlaubten rapiden Pulsfrequenz und Datenaufnahme zur Vermeidung von Sättigungseffekten eine Zunahme des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses. Um eine maximale Empfindlichkeit zu erreichen, muss die Probe vor dem Eintritt in die Detektionszelle zur Polarisation der Kernspins eine bestimmte Zeit in dem Magnetfeld verweilen. Bei kurzen Aufenthaltszeiten in der Detektionszelle ist die Linienverbreiterung der entscheidende Effekt, was die Aufnahme von NMR-Spektren fast unmöglich macht.

In dieser Arbeit wird über die, mit Hilfe von stärkeren Magneten und neu entwickelten Mikroprobenköpfen erzielten, ersten online-Kapillar-GC-NMR-Experimente berichtet<sup>[141]</sup>. Diese spiegeln das hohe Potential der GC-NMR-Kopplungsmethode wider. Infolge einiger Verbesserungen auf dem Gebiet der GC-NMR-Kopplung war es in weiteren Versuchen möglich, erstmals die Analyse von Stereoisomeren zu erreichen<sup>[142]</sup>. Die gaschromatographische Auftrennung von verschiedenen Mischungen an flüchtigen Stereoisomeren und die direkt anschließende NMR-spektroskopische Detektion konnte durchgeführt werden. Durch den Vergleich der extrahierten online-Gasphasenspektren und der stopped-flow-Gasphasendifferenzspektren mit den hochauflösenden Referenzspektren gelang die Identifizierung von allen in der Mischung enthaltenen Stereoisomeren.

## 2.7 Aufgabenstellung

Basierend auf dem bisherigen Stand der Forschung auf dem Gebiet der gaschromatographischen Enantiomerentrennung und aufgrund von bestehenden Lücken der zur Verfügung stehenden Kopplungsmethoden ergaben sich die folgenden verschiedenen Aufgabenbereiche:

(1)

Die gaschromatographische Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen sollte durchgeführt werden. Es wurde das Auffinden einer Möglichkeit für alle kleinen chiralen Alkane eine simultane Enantiomerentrennung zu erreichen angestrebt. Dabei war die Enantioselektivität von einfachen chiralen Selektorsystemen bezüglich kleinen chiralen Alkanen auszutesten und bei Bedarf ein gemischtes chirales Selektorsystem zu entwickeln.

Die gaschromatographische Enantiomerentrennung des chiralen C5 Kohlenwasserstoffes 2,3-Pentadien sollte erreicht werden.

(2)

Eine weitere Aufgabe dieser Arbeit war die Herstellung eines gemischten Selektorsystems zur simultanen Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen und derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren, sowie weiteren Substanzklassen, für weltraumanalytische Fragestellungen und für eine universelle Anwendbarkeit.

(3)

Die mit Chirasil- $\beta$ -Dex kongeneren Systeme Chirasil- $\alpha$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex sollten auf analoge Weise in äquimolaren chiralen Selektoranteilen synthetisiert werden. Anschließend war ein umfangreicher Vergleich der Enantioselektivitäten der drei homologen Chirasil-Dex Selektoren zu erstellen. Die Enantioselektivität des immobilisierten Chirasil- $\alpha$ -Dex sollte dem entsprechenden gelösten System gegenübergestellt werden.

(4)

Die Entwicklung einer neuen Methode der online-Strukturaufklärung von organischen Molekülen durch die Kopplung der Kapillar-Gaschromatographie mit der NMR-Spektroskopie war durchzuführen. Ziel war die Anwendbarkeit der Kapillar-GC-NMR

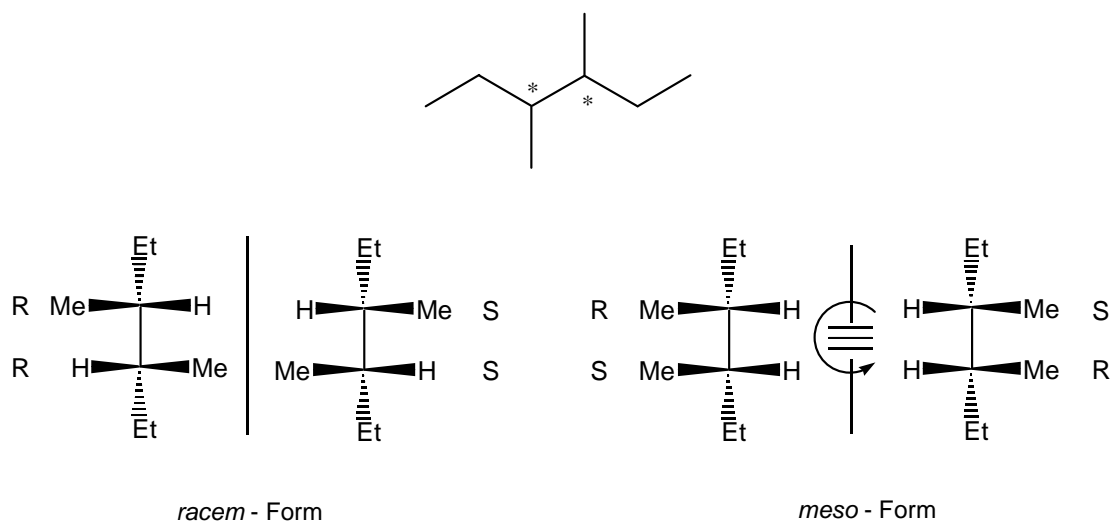
## Kapitel 2 Einführender Teil

Kopplungsmethode auf die Analyse von Stereoisomeren, wie *cis/trans*-Isomere, sowie die erstmalige NMR-spektroskopische online-Detektion einer Enantiomerentrennung.

### 3. Gaschromatographische Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen an einfachen Selektoren

#### 3.1 Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen - Theorie und Diskussion

Während für chirale Alkane mit höherem Molekulargewicht früher schon eine gaschromatographische Basislinientrennung an Cyclodextrinselektoren erreicht wurde [70][71][72], bereitet die Enantiomerentrennung der kleinen C7 und C8 Alkane mehr Schwierigkeiten. Es wurde im Arbeitskreis bereits versucht, die Stereoisomere von racemischem 3-Methylhexan (C7), 2,3-Dimethylpentan (C7), 2,4-Dimethylhexan (C8), 3-Methylheptan (C8) und 3,4-Dimethylhexan (C8) an Chirasil-β-Dex bei 30°C gaschromatographisch in die Enantiomere zu trennen (Dr. Guisepe Sicoli)<sup>[101]</sup>. Für 3-Methylhexan (C7, C\*HMeEtnPr) wurde keine vollständige Auflösung erreicht, während für 2,3-Dimethylpentan (C7, C\*HMeEtiPr) eine Basislinientrennung gelang. Für die entsprechenden Oktane war ein gegensätzlicher Trend zu beobachten. 3-Methylheptan (C8, C\*HMeEtnBu) konnte vollständig aufgelöst werden, während das verzweigtere 2,4-Dimethylhexan (C8, C\*HMeEtiBu) nicht in die Enantiomere getrennt wurde. 3,4-Dimethylhexan besitzt zwei konstitutionell äquivalente stereogene Zentren (C\*HMeEt-C\*HMeEt) (siehe Abbildung 3-5).

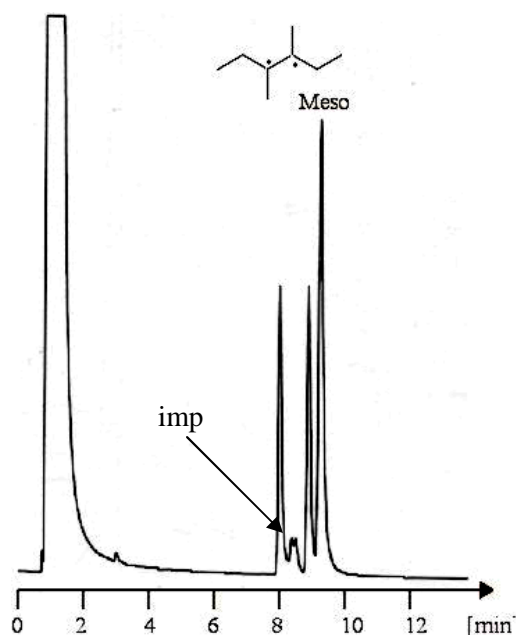


**Abbildung 3-1:** Stereochemische Analyse von 3,4-Dimethylhexan (Di-sec-butyl).

An Chirasil- $\beta$ -Dex wurden die Enantiomere von 3,4-Dimethylhexan mit einem bemerkenswert hohen Trennfaktor von  $\alpha = 1,1$  aufgetrennt, jedoch coeluiert das zweiteluierte Enantiomer mit dem *meso*-Diastereomer<sup>[101]</sup>. Auf einer achiralen stationären Phase<sup>[143]</sup> erfolgte keine Auftrennung der Diastereomere (*racem*- und *meso*-Form) von 3,4-Dimethylhexan, somit ist das unterschiedliche Elutionsverhalten des ersten Enantiomers und des *meso*-Diastereomers der stereoselektiven Diskriminierung des Cyclodextrinselektors zuzuordnen. Es kann angenommen werden, dass eine starke, aber nur teilweise Inklusion des Moleküls „Di-*sec*-butyl“ in die Cyclodextrinkavität stattfindet, wobei für eine Konfiguration der inkludierten *sec*-Butyl Gruppe eine Bevorzugung auftritt. Nach diesem Modell wäre die zweite *sec*-Butyl Gruppe von geringer Wichtigkeit. Dies könnte erklären, warum das zweiteluierte Enantiomer zusammen mit dem *meso*-Diastereomer, welche beide die bevorzugte Konfiguration der relevanten *sec*-Butyl Gruppe besitzen, als Diastereomerenpaar coeluierten. Der Enantiomerentrennfaktor von  $\alpha = 1,1$  für racemisches 3,4-Dimethylhexan an Chirasil- $\beta$ -Dex ist größer als die Trennfaktoren von allen zwanzig funktionalisierten Racematen, welche ursprünglich im Zuge der Einführung von Chirasil- $\beta$ -Dex aufgelöst wurden<sup>[45]</sup>. Eine Auftrennung der Stereoisomeren von 3,4-Dimethylhexan, die dasselbe Elutionsverhalten aufweist, wurde früher nur durch Recycling Kapillar-Gaschromatographie (RCGC) an 30% (w/w) Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin, gelöst in OV-1701, im zehnten Cyclus<sup>[144]</sup> erreicht. Somit ist die stereoisomere Trennleistung für chirale Alkane von Chirasil- $\beta$ -Dex, welches permethyliertes  $\beta$ -Cyclodextrin in der Umgebung eines apolaren Poly(dimethylsiloxan)gerüsts<sup>[45]</sup> enthält, der Trennleistung von permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin, gelöst in semipolarem Polysiloxan OV-1701, überlegen.

Eine vollständige Auftrennung der beiden Enantiomere und der *meso*-Form von 3,4-Dimethylhexan wurde nur an dem Selektor Heptakis-(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin erreicht. In Abbildung 3-2 ist die enantioselektive gaschromatographische Auftrennung von 3,4-Dimethylhexan auf einer 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare an Heptakis-(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin bei 55 kPa und 30°C zu sehen.





**Abbildung 3-2:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von 3,4-Dimethylhexan an Heptakis-(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin. Parameter: 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, T = 30°C, Trägergas: 55 kPa Wasserstoff, imp = Verunreinigung.

Um den Einfluss der Größe der Kavität des Cyclodextrins auf die Enantioselektivität zu erforschen, wurden zwei mit Chirasil- $\beta$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex belegte 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillarsäulen für die Stereoisomerentrennung der fünf chiralen Alkane 3-Methylhexan, 2,3-Dimethylpentan, 2,4-Dimethylhexan, 3-Methylheptan und 3,4-Dimethylhexan bei 30°C miteinander verglichen.

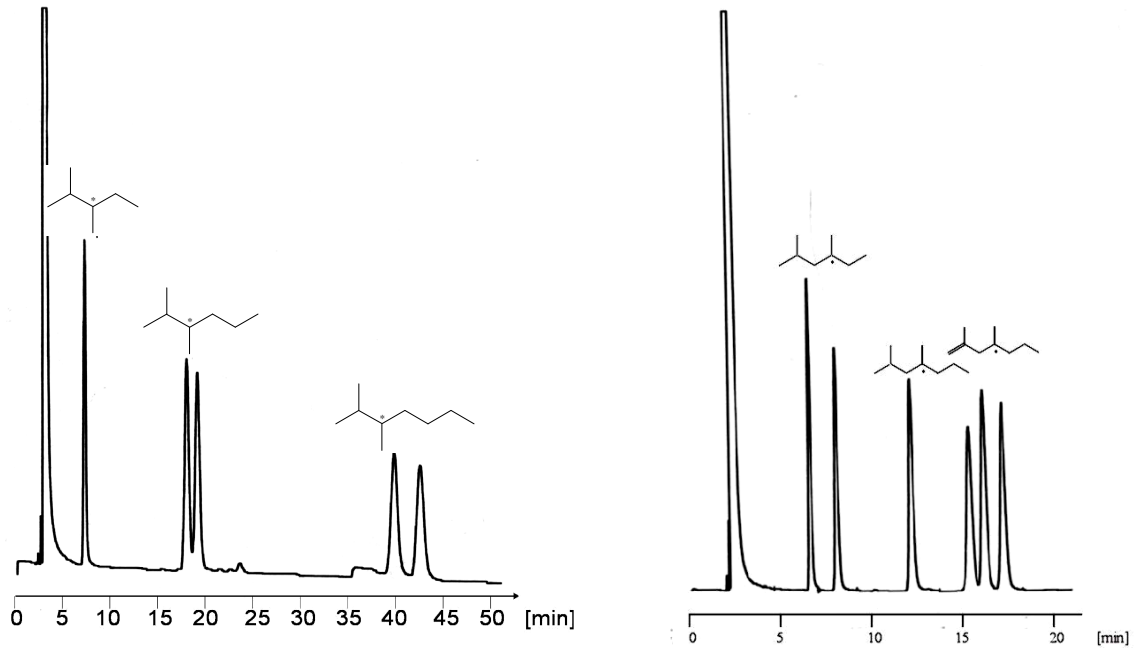
Durch die Abweichung der erhaltenen Retentionszeit von den Retentionsindices *I* auf einer Polysiloxanmatrix<sup>[145]</sup>, an welche der chirale Selektor angebunden ist, wird die starke und selektive molekulare Wechselwirkung der Alkane mit Chirasil- $\beta$ -Dex deutlich angezeigt (Tabelle 3-1).

| Selektanden        | Siedepunkte [°C] | Kovát's Indices <i>I</i> | Elutionsfolge auf Chirasil- $\gamma$ -Dex | Elutionsfolge auf Chirasil- $\beta$ -Dex |
|--------------------|------------------|--------------------------|---|--|
| 2,3-Dimethylpentan | 89 – 90          | 665.30                   | 1   | 2  |
| 3-Methylhexan      | 91               | 674.07                   | 2   | 1  |
| 2,4-Dimethylhexan  | 108 – 109        | 730.80                   | 3   | 3  |
| 3,4-Dimethylhexan  | 119              | 764.63                   | 4   | 5  |
| 3-Methylheptan     | 119              | 771.93                   | 5   | 4  |

**Tabelle 3-1:** Siedepunkte [°C], Kovát's Indices *I* und Elutionsfolge an Cyclodextrinselektoren für ausgewählte chirale Alkane.

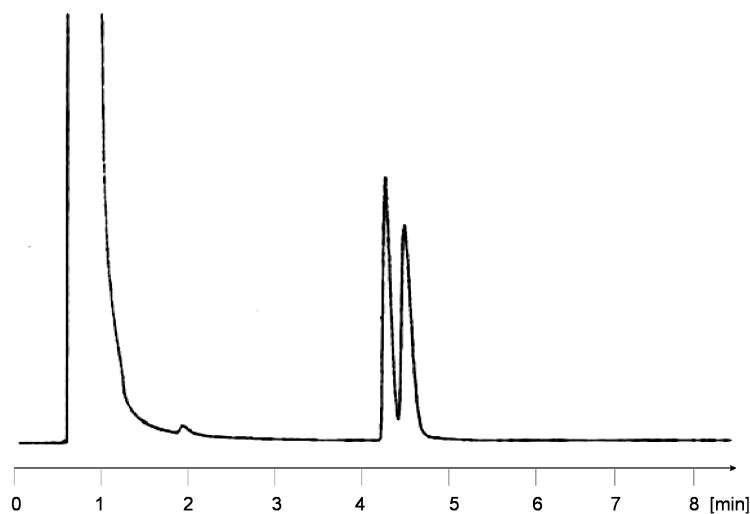
Im Gegensatz zu der starken Wechselwirkung des einen Enantiomers und des *meso*-Diastereomers von 3,4-Dimethylhexan mit Chirasil- $\beta$ -Dex findet an Chirasil- $\gamma$ -Dex nur eine geringe Enantiomerenerkennung für 3,4-Dimethylhexan statt. Allgemein sind die Retentionszeiten der Alkane an Chirasil- $\gamma$ -Dex entscheidend kürzer als an Chirasil- $\beta$ -Dex. Die Elutionsreihenfolge unterscheidet sich deutlich bei den beiden Chirasil-Dex Selektoren. An Chirasil- $\gamma$ -Dex stimmt die Elutionsreihenfolge der Alkane vollständig mit den Retentionsindices  $I$  an Poly(dimethylsiloxan)<sup>[145]</sup> und den Siedepunkten überein (Tabelle 3-1). Es kann somit daraus geschlossen werden, dass die Alkane keine starke selektive Wechselwirkung mit permethyliertem  $\gamma$ -Cyclodextrin eingehen. Jedoch wird 2,4-Dimethylhexan an Chirasil- $\gamma$ -Dex teilweise in die Enantiomere getrennt, während an Chirasil- $\beta$ -Dex keine Enantiomerentrennung erreicht wird. Der Fehlschlag, an Chirasil- $\gamma$ -Dex chirale Alkane aufzutrennen, steht im starken Kontrast zu den Enantiomerentrennungen von 3-Methylhexan (C7), 2,4-Dimethylhexan (C8), 3-Methyloctan (C9), 2,4-Dimethylheptan (C9) und 2,4,8-Trimethylnonan (C12) an ungelöstem Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[69][70]</sup>. Die Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylhexan an Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) liefert den beeindruckenden Trennfaktor von  $\alpha = 1,52$  bei 30°C<sup>[70]</sup>, während für dasselbe Alkan an Chirasil- $\beta$ -Dex (und Chirasil- $\gamma$ -Dex) keine Enantiomerentrennung erzielt wird. Für die effiziente Enantiomerenerkennung des chiralen Selektors Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) könnte die Anwesenheit von 16 *n*-Pentyl Gruppen verantwortlich sein, und es kann spekuliert werden, dass eine Selbstinklusion der *n*-Pentyl-Gruppen<sup>[146]</sup> zu einer verringerten effektiven Größe der Cyclodextrinkavität führt.

In Abbildung 3-3 sind die Enantiomerentrennungen von 2,4-Dimethylhexan (C8), 2,4-Dimethylheptan (C9) und 2,4-Dimethyl-1-hepten (C9) (rechts), sowie die Enantiomerentrennungen von 2,3-Dimethylhexan (C8) und 2,3-Dimethylheptan (C9) (links) an Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) zu sehen. Für 2,3-Dimethylpentan ist an dieser chiralen stationären Phase keine Enantiomerentrennung zu erreichen (Abbildung 3-3 links).



**Abbildung 3-3:** Versuche zur gaschromatographischen Enantiomerentrennung von racemischem (2,3-Dimethylpentan (keine Trennung) (C7)), 2,3-Dimethylhexan (C8), 2,3-Dimethylheptan (C9) (**links**); sowie von 2,4-Dimethylhexan (C8), 2,4-Dimethylheptan (C9) und 2,4-Dimethyl-1-hepten (C9) (**rechts**) an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, T = 36°C, Trägergas: 100 kPa Wasserstoff.

An Chirasil- $\alpha$ -Dex (polysiloxangebundenens Permethyln- $\alpha$ -cyclodextrin, siehe Kapitel 5) wurde eine beachtliche Basislinientrennung für die Enantiomere von 2,2,3-Trimethylpentan (C8, C\*HMeEtBu) auf einer 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare in nur fünf Minuten erreicht (Abbildung 3-4).



**Abbildung 3-4:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von racemischem 2,2,3-Trimethylpentan (C8) an Chirasil- $\alpha$ -Dex. Parameter: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, T = 40°C, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

Offensichtlich findet für dieses sterisch anspruchsvolle Alkan eine gute Enantiomerendiskriminierung innerhalb der verengten Kavität des  $\alpha$ -Cyclodextrins statt. Für 2,4-Dimethylhexan (C8) und 2,4-Dimethylheptan (C9) wurde an Chirasil- $\alpha$ -Dex nur eine Antrennung beobachtet. Von allen drei Chirasil-Dex Selektoren bietet das Chirasil- $\beta$ -Dex das höchste Potential für die Enantiomerendiskriminierung von chiralen Alkanen.

Es wurden bereits auch verschiedene andere Cyclodextrinselektoren überprüft<sup>[101]</sup>. Neben den methylierten Cyclodextrinen wurden auch pentylierte und silylierte Cyclodextrine eingesetzt, um den Effekt von sterisch anspruchsvollen Gruppen zu testen<sup>[101]</sup>. Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin ist ein vielseitiger Selektor für die Enantiomerentrennung von zahlreichen funktionalisierten chiralen Analyten<sup>[102]</sup> und zeigt im Vergleich zu permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin eine bessere Löslichkeit in Polysiloxanen. Ein Chirasil-typ Analogon ist bis heute unbekannt. Die Enantiomerentrennung für chirale Alkane ist an Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethyl-silyl)- $\beta$ -cyclodextrin, gelöst in OV-1701, allgemein schlechter als an Chirasil- $\beta$ -Dex, jedoch ist nur an diesem Selektor eine vollständige Auflösung der beiden Enantiomere und des *meso*-Diastereomers von 3,4-Dimethylhexan möglich. Die sperrigen TBDMS-Reste an den 6-*O*-Positionen der engeren Öffnung der Cyclodextrinkavität beeinflussen offenbar die stereochemische Diskriminierung kaum, was auf die wichtige Rolle der weiteren Öffnung der Cyclodextrinkavität hinweist.

Die Enantiomerentrennung von chiralen C7 und C8 Alkanen scheiterte völlig an dem Selektor Heptakis(2,6-di-*O*-methyl-3-*O*-pentyl)- $\beta$ -cyclodextrin<sup>[147][148]</sup>, gelöst in OV-1701<sup>[101]</sup>. Im Vergleich zu permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin wird der Zusammenbruch der Enantioselektivität durch das Ersetzen der 3-*O*-Methyl Gruppen durch 3-*O*-Pentyl Gruppen verursacht. Im Gegensatz dazu ist die Präsenz von 3-*O*- und 2-*O*-Pentyl Gruppen bei dem Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin<sup>[70]</sup> Voraussetzung für die exzellenten Enantiomerentrennungen einer Vielzahl an chiralen Alkanen. Diese Beobachtungen zeigen, welche Überraschungen modifizierte Cyclodextrine in der enantioselektiven GC zu bieten haben.

Eine Strategie, um die Rolle der molekularen Inklusion bei der Enantiomererkennung von Cyclodextrinen zu untersuchen, bietet die Anwendung der entsprechenden linearen Dextrine („Acyclodextrine“). Für alle getesteten chiralen Alkane scheiterte die Enantiomerentrennung an permethylierter Maltoheptaose<sup>[101]</sup>. Damit wird die wichtige Rolle der molekularen

Inklusion für die beobachtete Enantioselektivität von permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin bewiesen.

Wie die erhaltenen Ergebnisse zeigen<sup>[101]</sup>, sind die Cyclodextrinderivate Chirasil- $\beta$ -Dex und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin<sup>[70]</sup> (Lipodex G) die am besten geeigneten Selektoren für die Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen. Das Selektivitätsverhalten der beiden Selektoren ist komplementär, so bietet sich die Herstellung einer gemischten binären Selektorphase an (siehe Kapitel 4).

### 3.2 Thermodynamische Berechnungen für einige kleinen chiralen Alkane

Die Mechanismen der Enantiomereerkennung, in welche Cyclodextrinderivate involviert sind, sind bis heute wenig bekannt<sup>[55]</sup>. Es gibt fast keine Klasse an chiralen Analyten, welche keine gaschromatographische Auflösung an ausgewählten Cyclodextrinderivaten zeigen, jedoch sind die Trennfaktoren gewöhnlich gering ( $\alpha < 1,10$ ). Die Abwesenheit von funktionellen Gruppen in chiralen Alkanen kann möglicherweise die Aufklärung von mechanistischen Aspekten der Enantioselektivität vereinfachen, da nur Van der Waalssche Kräfte infrage kommen. In dem gegenwärtigen Kontext wird der Term Van der Waalssche Kräfte als Induktion oder Polarisation verstanden, welche bei der Wechselwirkung zwischen einem permanenten Multipol des Cyclodextrins und einem induzierten Multipol der Alkane verursacht wird. Trennfaktoren von  $\alpha > 1,10$  wurden für chirale Alkane bereits früher beobachtet<sup>[69][70]</sup> und sind auch in dieser Arbeit größer als die von vielen funktionalisierten chiralen Selektanden<sup>[55][70]</sup>. Dies impliziert die Möglichkeit eines hohen enantioselektiven Effektes von Van der Waalsschen Wechselwirkungen. Die Tatsache, dass *n*-Pentan bei Raumtemperatur eine Flüssigkeit ist und der Siedepunkt von Methylcyclohexan dem von Wasser (100°C) entspricht, betont die Stärke der nicht-kovalenten Dispersionskräfte. Es sollte außerdem darauf hingewiesen werden, dass die beobachtete Enantioselektivität, ausgedrückt durch  $-\Delta\Delta G$ , nur der Differenz der Van der Waalsschen Wechselwirkung der einzelnen Enantiomere mit dem Cyclodextrinselektor,  $-\Delta G$ , entspricht, ohne Rücksicht darauf, ob diese Wechselwirkung schwach, mittelmäßig oder stark ist. Verlässliche Thermodynamische temperaturabhängige Daten der Enantioselektivität können durch die Retentionsinkrement-Methode erhalten werden, wenn der Selektor in einem Lösungsmittel (z.B. ein Polysiloxan) gelöst ist<sup>[36][149]</sup>. Für diese Methode wird eine Referenzkapillare, welche das reine Lösungsmittel enthält, um achirale Beiträge zur Retention zu bestimmen und ein inerter Referenzstandard, üblicherweise ein *n*-Alkan, welches nicht mit dem Selektor wechselwirkt, benötigt. Unglücklicherweise steht für Cyclodextrinselektoren kein geeigneter inerter Referenzstandard zur Verfügung, da, wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, eine selektive Wechselwirkung der Alkane mit den Cyclodextrinen erfolgt, da sonst keine Enantioselektivität beobachtet werden könnte. Deshalb kann die Retentionsinkrement-Methode hier nicht angewendet werden. Für die Bestimmung der Thermodynamischen Daten wird unter Verwendung des ungelösten chiralen Selektors der absolute Trennfaktor  $\alpha$  herangezogen.

Die Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  liefert eine Regressionsgerade. Über die Steigung  $m$  der Geraden kann die Enthalpiedifferenz,  $\Delta_{D,L}(\Delta H)$ , für die beiden Enantiomere berechnet werden. Die enantiomere Entropiedifferenz,  $\Delta_{D,L}(\Delta S)$ , ergibt sich aus dem Y-Achsen-Abschnitt der Geradengleichung.

$$\ln \alpha = - \frac{\Delta_{D,L}(\Delta H)}{RT} + \frac{\Delta_{D,L}(\Delta S)}{R} \quad (1)$$

Die enantiomere Differenz der Gibbschen Energie,  $\Delta_{D,L}(\Delta G)$ , lässt sich daraus einfach berechnen.

$$\Delta_{D,L}(\Delta G) = - RT \ln \alpha \quad (2)$$

So lässt sich über die Steigung  $m$  der Geraden und über den y-Achsenabschnitt direkt das Ausmaß der energetischen enantiomeren Diskriminierung abschätzen.

Durch die Auftragung von  $\ln k$  (Retentionsfaktoren der einzelnen Enantiomere) gegen  $1/T$  ergeben sich zwei Geraden, aus denen die Enthalpie, Entropie und Gibbsche Energie für jedes Enantiomer einzeln ermittelt werden kann. Die Differenz dieser Werte führt dann zu denselben thermodynamischen Ergebnissen, wie die Berechnungen aus der direkten Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$ .

Die enthalpischen und entropischen Beiträge zur Gibbschen Energiedifferenz für die Selektor-Selektand-Assoziate wirken in entgegengesetzte Richtungen. Bei der sogenannten isoenantioselektiven Temperatur,  $T_{iso}$ , findet eine Kompensation der beiden Beiträge statt. Eine Enantiomerentrennung ist bei dieser Temperatur nicht möglich. Aus den berechneten thermodynamischen Daten lässt sich ein Bereich für die isoenantioselektive Temperatur ermitteln.

$$T_{iso} = \frac{\Delta_{D,L}(\Delta H)}{\Delta_{D,L}(\Delta S)} \quad (3)$$

### 3.2.1 Theoretische Betrachtung der Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylhexan

Für einige kleine chirale Alkane wurden temperaturabhängige Messungen durchgeführt.

In Tabelle 3-2 sind für 2,4-Dimethylhexan die Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$ , enantiomere Auflösungsfaktoren  $R_s$  und die theoretischen Trennstufenzahlen für beide Enantiomere bei fünf verschiedenen Temperaturen aufgeführt.

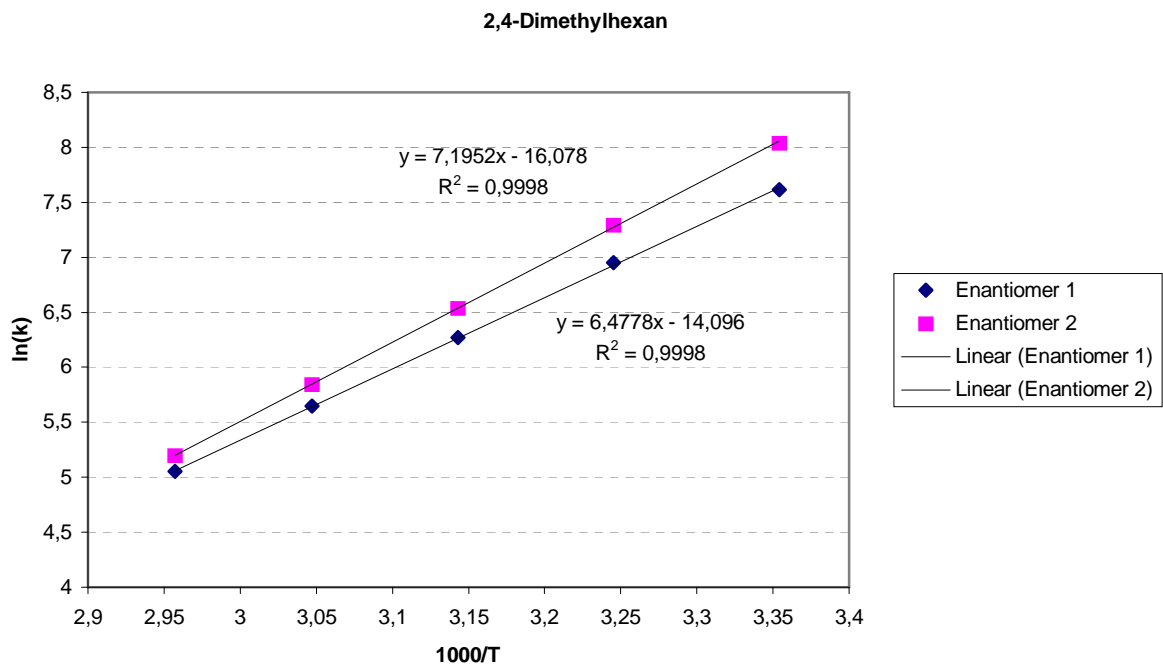
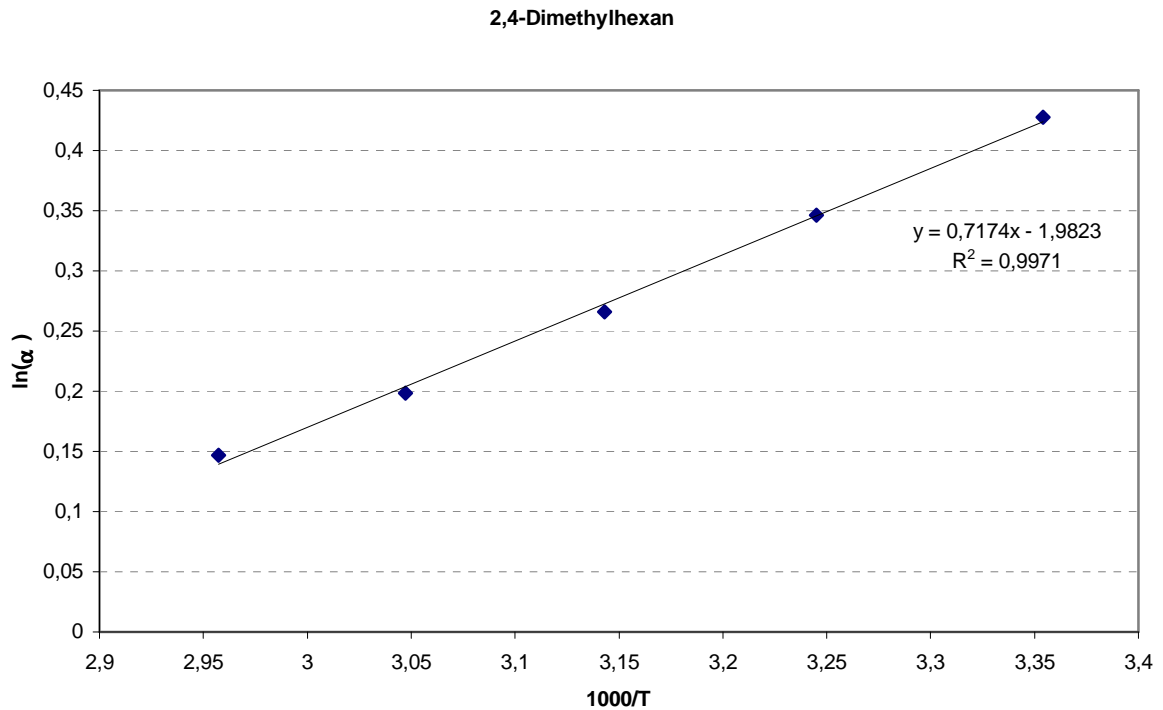
| Temperatur [°C] | $k_1$ | $\alpha$ | $R_s$ | N (E <sub>1</sub> ) | N (E <sub>2</sub> ) |
|-----------------|-------|----------|-------|---------------------|---------------------|
| 65              | 0,63  | 1,16     | 2,38  | 26200               | 23950               |
| 55              | 1,13  | 1,22     | 3,72  | 18750               | 16800               |
| 45              | 2,11  | 1,30     | 5,03  | 12000               | 10500               |
| 35              | 4,17  | 1,41     | 6,11  | 7500                | 6750                |
| 25              | 8,10  | 1,53     | 7,50  | 5800                | 5950                |

**Tabelle 3-2:** Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomere Trennfaktoren  $\alpha$ , enantiomere Auflösungsfaktoren  $R_s$  und theoretische Trennstufenzahlen N (E<sub>1</sub>) und N (E<sub>2</sub>) für die Enantiomerentrennung von racemischem 2,4-Dimethylhexan bei verschiedenen Temperaturen an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff.

Die enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$  werden mit abnehmender Temperatur größer. So findet eine Erhöhung der enantioselektiven Wechselwirkung mit Erniedrigung der Temperatur statt. Auch bei höheren Temperaturen sind die Enantiomere von 2,4-Dimethylhexan noch vollständig getrennt. Die erhaltenen Werte für die enantiomeren Trennfaktoren und Auflösungsfaktoren für 2,4-Dimethylhexan an Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) sind beachtlich. Die theoretischen Trennstufenzahlen sind bei niedrigen Temperaturen deutlich kleiner. So nimmt die Effizienz dieser Selektorphase mit abnehmender Temperatur stark ab. Jedoch kann die verschlechterte Effizienz durch die zunehmenden enantioselektive Wirkung des Selektors bei niedrigen Temperaturen kompensiert werden. Wie zu erwarten liegen für das ersteluierte Enantiomer größere Trennstufenzahlen vor. Die Effizienz von dieser Kapillare ist insgesamt eher als schlecht einzustufen.

In Abbildung 3-5 ist die Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$ , sowie die Auftragung von  $\ln k$  gegen  $1/T$  (Van't Hoff Plots) für die beiden Enantiomere von 2,4-Dimethylhexan an Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[69][70]</sup> zu sehen.





**Abbildung 3-5:** Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  (**oben**) und Auftragung von  $\ln k$  gegen  $1/T$  (**unten**) der gaschromatographischen Enantiomerentrennung von racemischem 2,4-Dimethylhexan an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trärgas: 45 kPa Wasserstoff.

Die aus der Gleichung der Regressionsgeraden berechneten thermodynamischen Daten,  $-\Delta_{D,L}(\Delta G)$ ,  $-\Delta_{D,L}(\Delta H)$ ,  $-\Delta_{D,L}(\Delta S)$  und  $T_{iso}$  sind zusammen mit den thermodynamischen Daten für weitere chirale Alkane in Abschnitt 3.2.5 der Tabelle 3-4 zu entnehmen.

### 3.2.2 Theoretische Betrachtung der Enantiomerentrennung von 2,3-Dimethylhexan

Für 2,3-Dimethylhexan wurden ebenfalls temperaturabhängige Messungen an dem Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) durchgeführt.

In Tabelle 3-3 sind für 2,3-Dimethylhexan die Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$ , enantiomeren Auflösungsfaktoren  $R_s$  und die theoretischen Trennstufenzahlen für beide Enantiomere bei fünf verschiedenen Temperaturen aufgeführt.

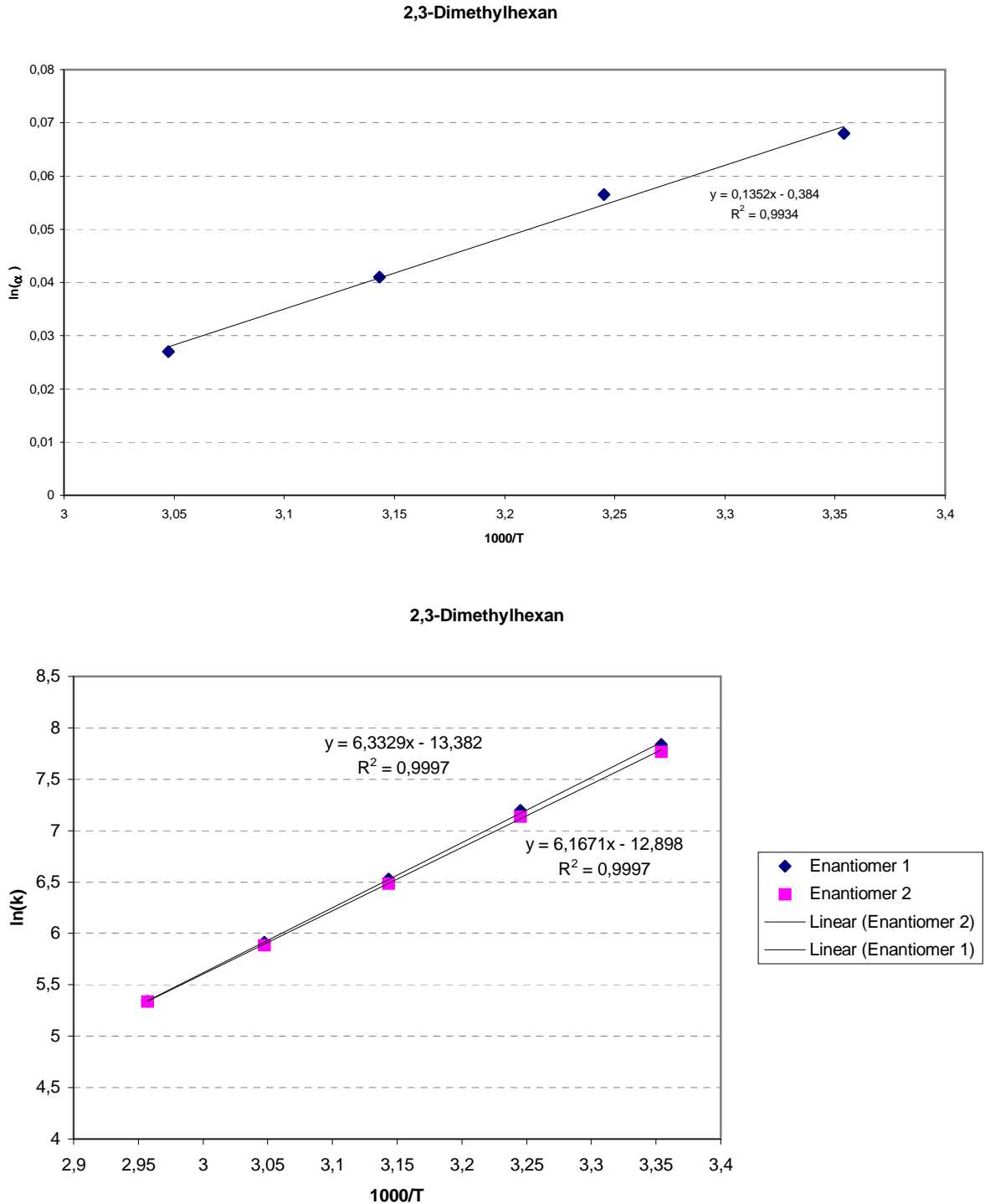
| Temperatur [°C] | $k_1$ | $\alpha$ | $R_s$ | N ( $E_1$ ) | N ( $E_2$ ) |
|-----------------|-------|----------|-------|-------------|-------------|
| 65              | 0,83  | 1,00     | 0     | -           | -           |
| 55              | 1,44  | 1,03     | 0,06  | 42500       | 23650       |
| 45              | 2,62  | 1,04     | 0,35  | 20150       | 14800       |
| 35              | 5,05  | 1,06     | 1,95  | 10900       | 9150        |
| 25              | 9,47  | 1,07     | 8,62  | 8100        | 6700        |

**Tabelle 3-3:** Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomere Trennfaktoren  $\alpha$ , enantiomere Auflösungsfaktoren  $R_s$  und theoretische Trennstufenzahlen N ( $E_1$ ) und N ( $E_2$ ) für die Enantiomerentrennung von racemischem 2,3-Dimethylhexan an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff.

Für dieses chirale Alkan liegen an dem Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) deutlich kleiner Werte für die enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$  und enantiomeren Auflösungsfaktoren  $R_s$  als für 2,4-Dimethylhexan vor. Bei höheren Temperaturen erfolgt keine Enantiomerentrennung mehr. Eine vollständige Auflösung der Enantiomere von 2,3-Dimethylhexan an Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin ist erst bei 35°C möglich.

Die Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  für vier Temperaturen liefert eine Regressionsgerade mit einer wesentlich geringeren Steigung und einem deutlich kleineren Wert für den Y-Achsenabschnitt als für 2,4-Dimethylhexan (siehe Abbildung 3-6 und Abbildung 3-5 oben). Auch in einem Vergleich der beiden Auftragungen von  $\ln k$  gegen  $1/T$  für 2,3-Dimethylhexan

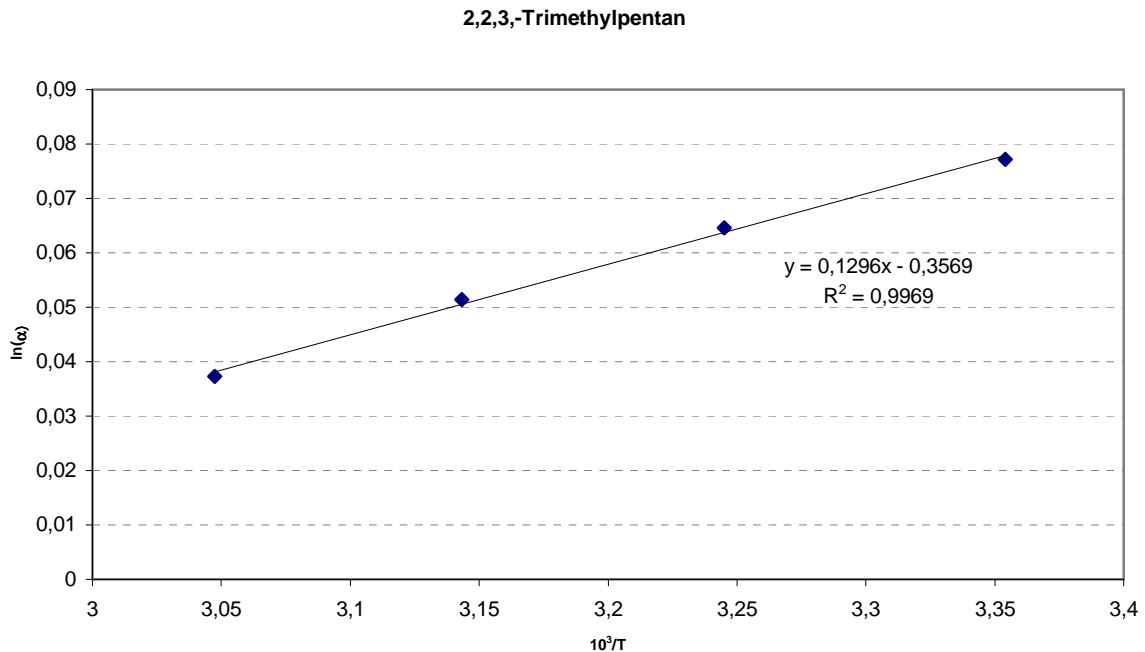
und 2,4-Dimethylhexan wird sofort die viel geringere enantioselektive Wechselwirkung des Selektors Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) mit 2,3-Dimethylhexan deutlich (siehe Abbildung 3-6 und Abbildung 3-5 unten).



**Abbildung 3-6:** Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  (**oben**) und Auftragung von  $\ln k$  gegen  $1/T$  (**unten**) der gaschromatographischen Enantiomerentrennung von racemischem 2,3-Dimethylhexan an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trärgas: 45 kPa Wasserstoff.

### 3.2.3 Theoretische Betrachtung der Enantiomerentrennung von 2,2,3-Trimethylpentan

Auch für das C8 Alkan 2,2,3-Trimethylpentan wurden an dem Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) temperaturabhängige Messungen durchgeführt. Die Bestimmung der Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$ , enantiomeren Auflösungsfaktoren  $R_s$  und der theoretischen Trennstufenzahlen für beide Enantiomere erfolgte bei vier verschiedenen Temperaturen. Die Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  liefert eine Regressionsgerade mit Werten für die Steigung und für den Y-Achsenabschnitt im Bereich der enantioselektiven Wechselwirkung von 2,3-Dimethylhexan (siehe Abbildung 3-7).



**Abbildung 3-7:** Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  (Van't Hoff Plot) der gaschromatographischen Enantiomerentrennung von racemischem 2,2,3-Trimethylpentan an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff.

Die aus der Regressionsgeraden berechneten thermodynamischen Daten für die enantioselektive Wechselwirkung sind den, für die anderen chiralen Alkane erhaltenen, Daten in Abschnitt 3.2.5 (Tabelle 3-5) gegenübergestellt.

### 3.2.4 Theoretische Betrachtung der Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylheptan

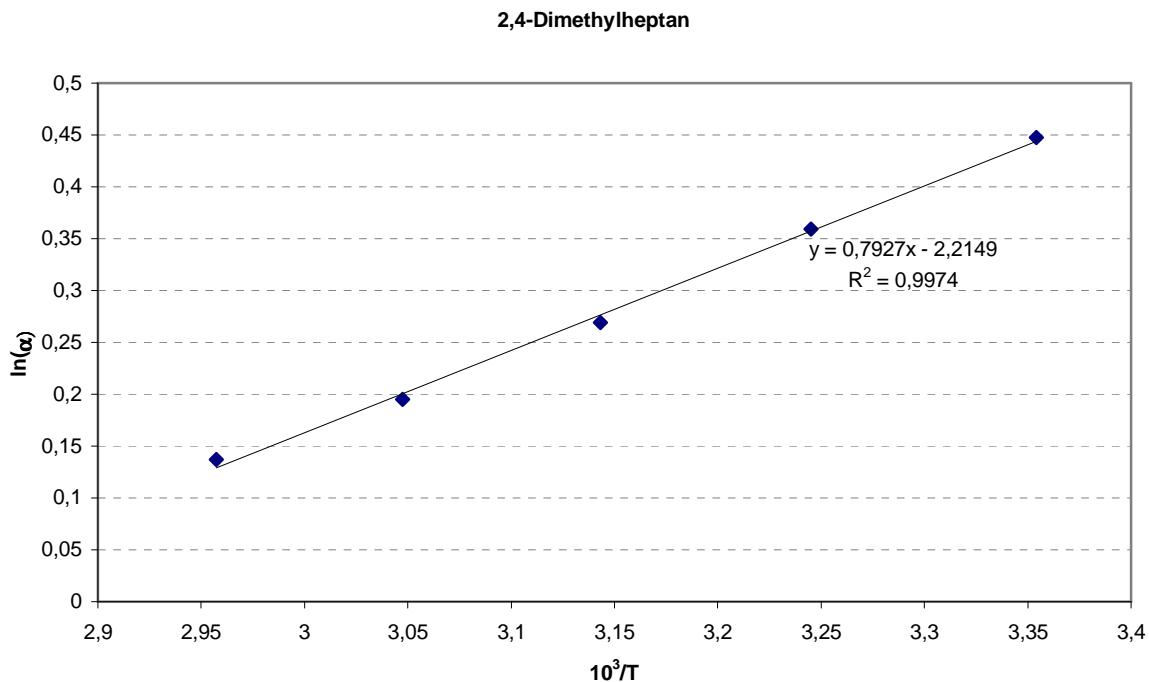
Für das chirale C<sub>9</sub> Alkan 2,4-Dimethylheptan wurden Enantiomerentrennungen an dem Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) bei fünf verschiedenen Temperaturen durchgeführt. In Tabelle 3-4 sind für 2,4-Dimethylheptan die Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$ , enantiomeren Auflösungsfaktoren  $R_s$  und die theoretischen Trennstufenzahlen für beide Enantiomere aufgeführt.

| Temperatur [°C] | $k_1$ | $\alpha$ | $R_s$ | N (E <sub>1</sub> ) | N (E <sub>2</sub> ) |
|-----------------|-------|----------|-------|---------------------|---------------------|
| 65              | 1,36  | 1,15     | 3,32  | 26 800              | 24 800              |
| 55              | 2,44  | 1,22     | 4,98  | 19 450              | 18 650              |
| 45              | 4,65  | 1,31     | 6,79  | 14 500              | 13 600              |
| 35              | 9,68  | 1,43     | 8,74  | 11 050              | 11 000              |
| 25              | 19,17 | 1,56     | 11,01 | 10 800              | 10 300              |

**Tabelle 3-4:** Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomere Trennfaktoren  $\alpha$ , enantiomere Auflösungsfaktoren  $R_s$  und theoretische Trennstufenzahlen N (E<sub>1</sub>) und N (E<sub>2</sub>) für die Enantiomerentrennung von racemischem 2,4-Dimethylheptan an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff.

Auch für 2,4-Dimethylheptan nehmen mit abnehmender Temperatur die enantiomeren Trennfaktoren zu und die theoretischen Trennstufenzahlen ab. Zwar ist die Effizienz der chiralen Selektorphase mit abnehmender Temperatur wesentlich schwächer, die verschlechterte Trennleistung kann aber durch die zunehmende Stärke der enantiomeren Erkennung bei niedrigen Temperaturen kompensiert werden.

Die Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  ist in Abbildung 3-8 zu sehen. Aus der Geradengleichung wird auch direkt ersichtlich, dass sich das Ausmaß der enantioselektiven Wechselwirkung in dem Bereich von 2,4-Dimethylhexan befindet und deutlich größer ist als die enantioselektive Wechselwirkung dieser Selektorphase mit 2,3-Dimethylhexan und mit 2,2,3-Trimethylpentan.



**Abbildung 3-8:** Auftragung von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  der gaschromatographischen Enantiomerentrennung von racemischem 2,4-Dimethylheptan an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff.

Die berechneten thermodynamischen Daten sind zusammen mit den thermodynamischen für die weiteren Alkane Tabelle 3.5 des folgenden Abschnitts zu entnehmen.

### 3.2.5 Thermodynamische Daten für die Enantiomerentrennungen von 2,4-Dimethylhexan, 2,3-Dimethylhexan, 2,2,3-Trimethylpentan und 2,4-Dimethylheptan

Aus den Geradengleichungen der Auftragungen von  $\ln \alpha$  gegen  $1/T$  wurden nach den Formeln (1), (2) und (3) aus Abschnitt 3.2 die thermodynamischen Daten,  $\Delta(\Delta G)_{298}[\text{kJ/mol}]$ ,  $\Delta(\Delta H)[\text{kJ/mol}]$ ,  $\Delta(\Delta S)[\text{J/mol}\cdot\text{K}]$  und  $T_{\text{iso}}[^\circ\text{C}]$  für die enantioselektive Selektor-Selektand-Wechselwirkung an dem Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[12][13]</sup> berechnet. In Tabelle 3-5 sind die thermodynamischen Daten für die drei C8 Alkane 2,4-Dimethylhexan, 2,3-Dimethylhexan und 2,2,3-Trimethylpentan, sowie für das C9 Alkan 2,4-Dimethylheptan aufgeführt.

| Selektand                 | $\Delta_{D,L}(\Delta G)_{298}$ [kJ/mol] | $\Delta_{D,L}(\Delta H)$ [kJ/mol] | $\Delta_{D,L}(\Delta S)$ [J/mol*K] | $T_{iso}$ [°C] |
|---------------------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|----------------|
| 2,4-Dimethylhexan (C8)    | -1,1 ± 0,1                              | -6,0 ± 0,1                        | -16,5 ± 0,2                        | 90 ± 10        |
| 2,3-Dimethylhexan (C8)    | -0,2 ± 0,1                              | -1,1 ± 0,1                        | -3,2 ± 0,2                         | 70 ± 80        |
| 2,2,3-Trimethylpentan(C8) | -0,2 ± 0,1                              | -1,1 ± 0,1                        | -3,0 ± 0,2                         | 90 ± 80        |
| 2,4-Dimethylheptan (C9)   | -1,1 ± 0,1                              | -6,6 ± 0,1                        | -18,4 ± 0,2                        | 85 ± 10        |

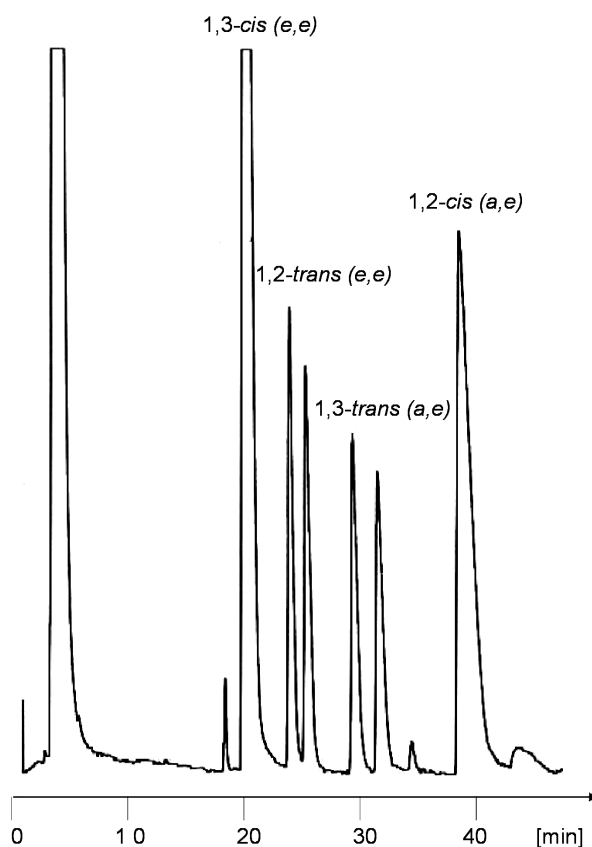
Fehler: Abweichung von dem linearen Van't Hoff Plot

**Tabelle 3-5:** Thermodynamische Daten für die enantioselektive Selektor-Selektand-Wechselwirkung von 2,4-Dimethylhexan, 2,3-Dimethylhexan, 2,2,3-Trimethylpentan und 2,4-Dimethylheptan an 100% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff.

Die Stärke der enantioselektiven Selektor-Selektand-Wechselwirkung liegt für die beiden 2,4-verzweigten C8 und C9 Alkane in derselben Größenordnung. Für die beiden C8 Alkane 2,3-Dimethylhexan und 2,2,3-Trimethylpentan liegen deutlich geringere Werte für die enantiomere Differenz der Gibbschen Energie, der Enthalpie und der Entropie vor. Somit ist die Stärke der enantioselektiven Selektor-Selektand-Wechselwirkung für diese beiden Selektanden wesentlich geringer. Die thermodynamischen Daten für diese unfunctionalisierten Selektanden liegen durchaus in dem Bereich für andere, funktionalisierte Selektanden, wie Aminosäurederivate. Es kann anhand der erzielten Ergebnisse angenommen werden, dass eine 2,4-Verzweigung für eine enantioselektive Selektor-Selektand-Wechselwirkung an dem Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) begünstigt ist, für 2,3-verzweigte Alkane erfolgt nur eine geringe enantioselektive Diskriminierung. Dabei hat die Länge der Alkankette im Gegensatz zur Art der Verzweigung fast keinen Einfluss auf die Stärke der enantioselektiven Wechselwirkung. Für die vier Alkane wurden auch die isoenantioselektiven Temperaturen, bei denen sich die entropischen und die enthalpischen Beiträge gerade kompensieren, ermittelt. Für die beiden 2,4-verzweigten Alkane 2,4-Dimethylhexan und 2,4-Dimethylheptan wurden Werte für  $T_{iso}$  von 90°C bzw. von 85°C mit einem Fehler von 10°C berechnet. Bei dieser Temperatur findet für die beiden Analyten an dem Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) keine Enantiomerentrennung statt. Für die 2,3-verzweigten Alkane wurden Werte für  $T_{iso}$  von 90°C und 70°C berechnet. Hier liegt der Fehlerbereich jedoch bei 80°C, womit die erhaltenen Ergebnisse sehr unpräzise werden.

### 3.3 Enantiomerentrennung von chiralen Cycloalkanen

Die gaschromatographische Stereoisomerentrennung von unfunctionalisierten Dialkylsubstituierten Cyclohexanen wurde ursprünglich an in OV-1701 gelöstem Heptakis(2,3,6-tri-*O*-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin ausgeführt<sup>[68]</sup>. Der Austausch des semipolaren Polysiloxans durch die unpolare Poly(dimethylsiloxan)matrix in Chirasil- $\beta$ -Dex verbesserte die Stereoselektivität. In Abbildung 3-9 ist die Stereoisomerentrennung von 1,2- und 1,3-Dimethylcyclohexan an Chirasil- $\beta$ -Dex bei 25°C zu sehen.

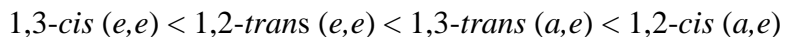


**Abbildung 3-9:** Gaschromatographische Stereoisomerentrennung von 1,2-Dimethylcyclohexan und 1,3-Dimethylcyclohexan an Chirasil- $\beta$ -Dex. Parameter: 25 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperatur: 25°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

Der enantiomere Trennfaktor  $\alpha$  des *trans*-Isomers erhöhte sich von 1,06 (50°C)<sup>[68]</sup> auf 1,09 (25°C). Die beobachtete Stereoselektivität erscheint auf den ersten Eindruck ungewöhnlich, da *cis*-1,3-Dimethylcyclohexan vor dem *trans*-Diastereomer eluiert und zu einem großen Trennfaktor zwischen den Konstitutionsisomeren führt. Doch die Elutionsreihenfolge sollte



mit der bevorzugten Sesselkonformation und der resultierenden Orientierung der beiden Methylgruppen in equatorialer *e* (energetisch bevorzugt) und axialer *a* (energetisch benachteiligt) Position korreliert werden.



Die beobachtete Elutionsreihenfolge zeigt, dass eine stärkere Wechselwirkung zwischen dem Dimethylcyclohexan und permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin erfolgt, wenn eine der beiden Methylgruppen sich in der axialen Position befindet. Der Einfluss der Konstitution (1,2- vs. 1,3-Dialkylsubstitution) oder Konfiguration (*cis* vs. *trans*) ist, wie die Elutionsreihenfolge zeigt, von geringer Wichtigkeit.

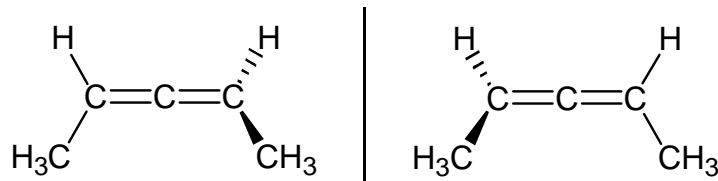
Mit einer früheren „Molecular Modelling“ Studie für *cis*-1-Ethyl-2-methylcyclohexan konnte gezeigt werden, dass ein kompletter Einschluss der Moleküle stattfindet. So kann für die kleineren Dialkylcycloalkane eine vollständige Inklusion in die Kavität des Cyclodextrins angenommen werden.

*Cis*-1,2-Dimethylcyclohexan repräsentiert in der Bootkonformation eine achirale *meso*-Form. Die beiden Sesselkonformationen von *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan sind chiral, interkonvertieren jedoch sehr schnell und stellen ein Beispiel für einen schnellen Enantiomerisierungsprozess dar<sup>[150]</sup>, bei dem die Konfiguration an beiden stereogenen Zentren unverändert bleibt. Das Auftreten von nur einem Signal bei der gaschromatographischen Analyse an permethyliertem  $\beta$ -Cyclodextrin in OV-1701 wurde deshalb als Phänomen der kinetischen Peakkoaleszenz aufgrund von schneller Enantiomerisierung interpretiert<sup>[68]</sup>. Im Gegensatz dazu ist *cis*-1,3-Dimethylcyclohexan achiral.

Aufgrund der vorhandenen großen Differenz der Retentionszeiten von *cis*- und *trans*-Dimethylcyclohexan handelt es sich bei dieser gaschromatographischen Stereoisomeren-trennung um eine hervorragende Möglichkeit, die Anwendbarkeit der neuen Kopplungsmethode Kapillar-GC-NMR zu demonstrieren (siehe Kapitel 6).

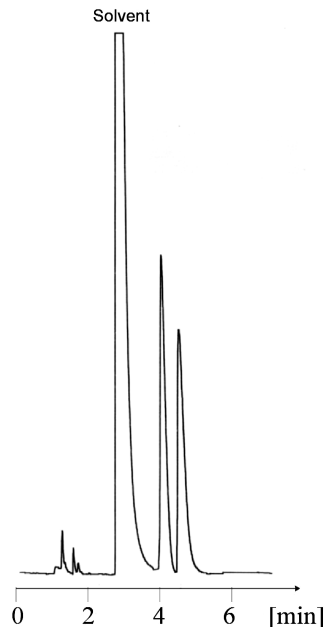
### 3.4 Enantiomerentrennung von 2,3-Pentadien (1,3-Dimethylpropadien)

Die beiden kleinsten aliphatischen gesättigten unfunctionalisierten Kohlenwasserstoffe sind die beiden C<sub>7</sub> Alkane 2,3-Dimethylpentan und 3-Methylhexan. Es gibt jedoch noch kleinere aliphatische ungesättigte unfunctionalisierte Kohlenwasserstoffe, wie 3-Methylpenten (C<sub>6</sub> Alken), 3-Methyl-pent-1-en-4-in (C<sub>6</sub> Alkenin) oder 2,3-Pentadien (C<sub>5</sub> Allen). Weitere exotische kleine chirale cyclische Kohlenwasserstoffe wurden in Abbildung 2-2 gezeigt. 2,3-Pentadien (1,3-Dimethylpropadien) stellt das kleinste (nicht isotopisch markierte) chirale Allen dar. Dieses C<sub>2</sub>-symmetrische Molekül weist eine axiale Chiralität auf (Abbildung 3-10).



**Abbildung 3-10:** Molekülstruktur der Enantiomere von 2,3-Pentadien (1,3-Dimethylpropadien).

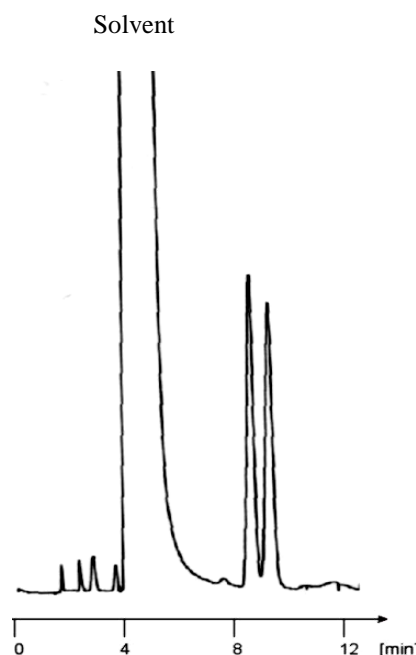
Erstmals gelang in dieser Arbeit die Enantiomerentrennung des chiralen C<sub>5</sub> Kohlenwasserstoffes 2,3-Pentadien. Auf einer mit Chirasil-β-Dex belegten 25 m x 250 μm I.D. fused-silica-Kapillare wurde bei 5°C eine Basislinientrennung für 2,3-Pentadien innerhalb von nur fünf Minuten erreicht (Abbildung 3-11).



**Abbildung 3-11:** Gaschromatographische Trennung der Enantiomere von 2,3-Pentadien an Chirasil-β-Dex. Parameter: 25 m x 250 μm I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperatur: 5°C isotherm, Trägergas: 55 kPa Wasserstoff, Solvent = Diethylether.

An dem kongeneren Chirasil- $\alpha$ -Dex wurde für 2,3-Pentadien eine unvollständige Enantiomerentrennung erreicht. Dagegen war an Chirasil- $\gamma$ -Dex keine Auftrennung zu beobachten. Um Selektor-Konzentrationseffekte auszuschließen wurden die Chirasil-CSPs in äquimolaren chiralen Selektorkonzentrationen verwendet, wodurch die unterschiedlichen Eigenschaften der Cyclodextrinkongeneren für die Enantiomerendiskriminierung ein interessantes Ergebnis darstellen.

An dem Selektor Octakis(2,3-di-*O*-pentyl-6-*O*-methyl)- $\gamma$ -cyclodextrin konnte auf einer 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare bei ebenfalls 5°C eine fast vollständige Trennung erzielt werden (Abbildung 3-12). Für die Elution wurde hier jedoch aufgrund der längeren Kapillare fast die doppelte Zeit benötigt.



**Abbildung 3-12:** Gaschromatographische Trennung der Enantiomere von 2,3-Pentadien an Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperatur: 5°C isotherm, Trägergas: 100 kPa Wasserstoff, Solvent = Diethylether.

Die Enantiomerentrennung von 2,3-Pentadien (Abbildung 3-11 und 3-12) weist kein Plateau zwischen den beiden Peaks auf. Entsprechend findet bei 5°C keine Interkonversion der Enantiomere statt. Für dieses leichtflüchtige Molekül können keine höheren Temperaturen für die Enantiomerentrennung verwendet werden. Dadurch bleibt das Enantiomerisierungsverhalten von 2,3-Pentadien bei Raumtemperatur im Moment ungeklärt. Im Gegensatz dazu

wurde für Dimethyl-2,3-pentadien-1,3-dioat das Enantiomerisierungsverhalten bereits früher untersucht<sup>[151]</sup>. Für Enantiomerisierungsstudien von 2,3-Pentadien werden offline-Methoden mit den isolierten Enantiomeren oder die multidimensionale-stopped-flow-Methode für das Racemat<sup>[152]</sup> benötigt.

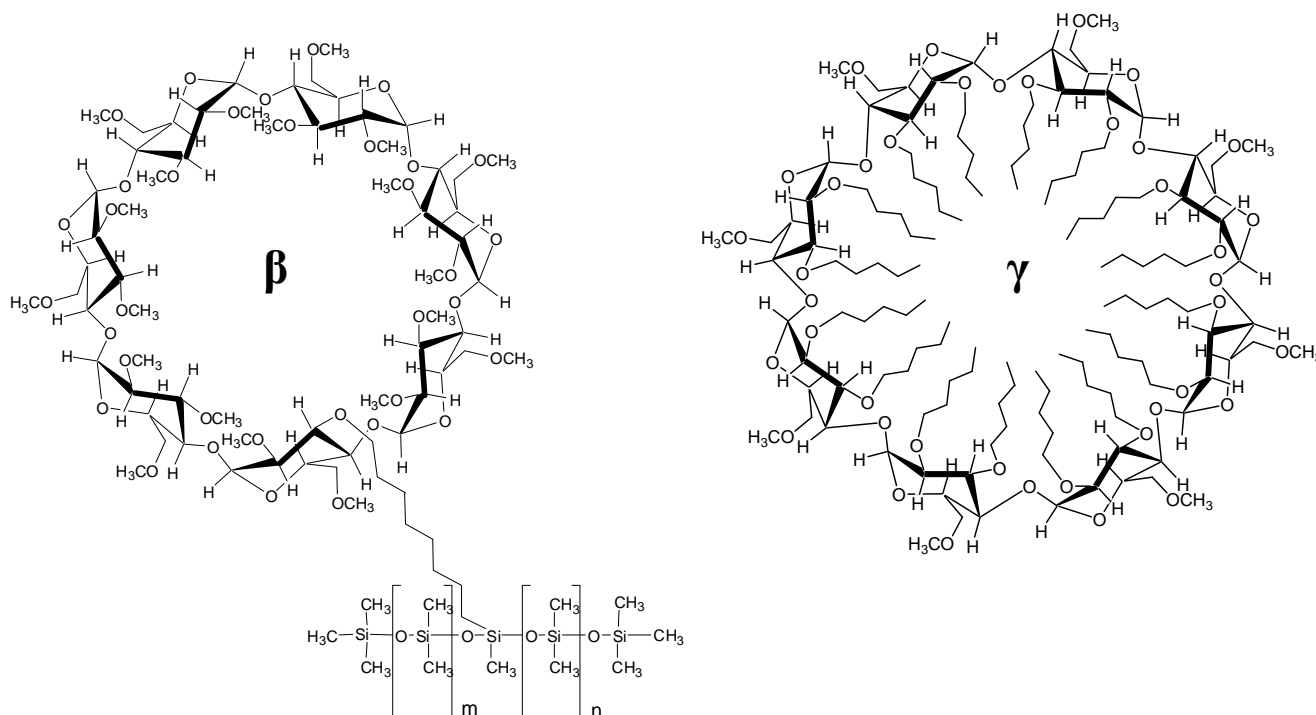
## 4. Gemischte binäre chirale Selektorsysteme

### 4.1. Gemischtes binäres chirales Selektorsystem aus Chirasil- $\beta$ -Dex und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)

#### 4.1.1 Darstellung des gemischten binären Selektorsystems

Aufgrund der verschiedenen Enantioselektivitäten von modifizierten Cyclodextrinen gegenüber chiralen Alkanen, kann es sich als sinnvoll erweisen chirale Cyclodextrinselektoren in einer chiralen stationären Phase zu kombinieren<sup>[55][99]</sup>.

Die beiden Selektoren mit den höchsten Enantioselektivitäten für kleine chirale Alkane sind Chirasil- $\beta$ -Dex<sup>[46]</sup> und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup>. So wurde durch Belegung einer Kapillarsäule mit einer Mischung aus Chirasil- $\beta$ -Dex (mit einer chiralen Selektorkonzentration von 35% (w/w)) und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) im Verhältnis von 85:15% (w/w) ein gemischtes chirales Selektorsystem hergestellt.

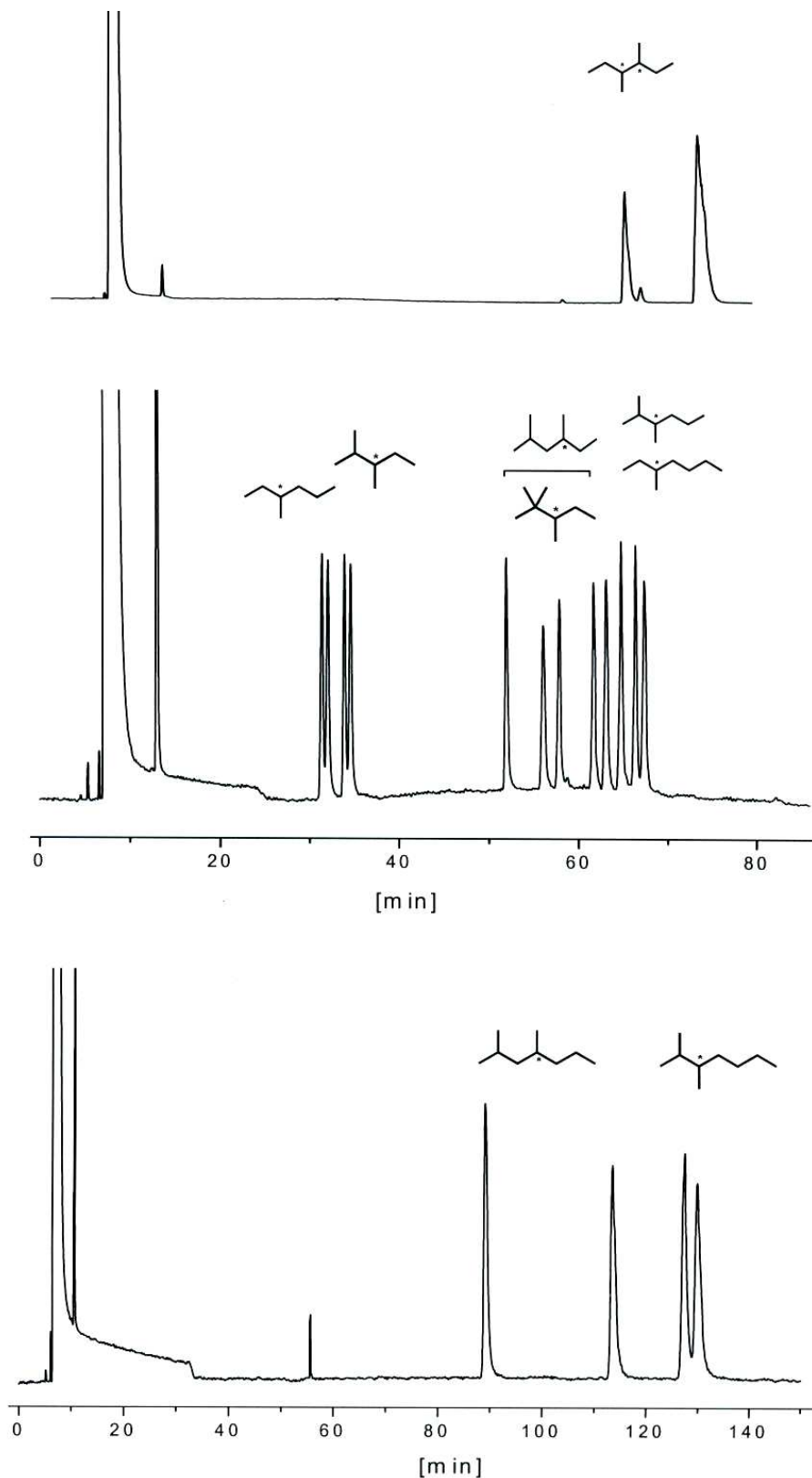


**Abbildung 4-1:** Molekülstrukturen der dem binären chiralen Selektorsystem zugrunde liegenden Cyclodextrinderivate Chirasil- $\beta$ -Dex (**links**) und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) (**rechts**).

Nach der Vorbehandlung der fused-silica-Kapillare bei 250°C mit einem schwachem Stickstoffstrom wurde die Kapillare nach der statischen Methode<sup>[153]</sup> mit der Cyclodextrinmischung belegt. Anschließend erfolgte die Konditionierung der belegten Kapillare im Wasserstoffstrom durch graduelles Erhitzen und darauffolgendes Ausheizen für 15 h bei 180°C.

### 4.1.2 Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen

Die Enantioselektivitäten der einzelnen Cyclodextrinselektoren blieben auf diesem gemischten binären chiralen Selektorsystem aus 85% Chirasil-β-Dex (chirale Selektorkonzentration 35% (w/w)) und 15% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G) vollständig erhalten und konnten so erfolgreich kombiniert werden. Somit war es möglich, alle sieben chiralen C7-C8 Alkane (siehe Abbildung 2-1) in die Enantiomere aufzutrennen, davon wurden sechs Enantiomerenpaare simultan aufgelöst (siehe Abbildung 4.2). Für die beiden C7 Alkane 2,3-Dimethylpentan und 3-Methylhexan wurde eine fast vollständige Auflösung, für die C8 Alkane 2,4-Dimethylhexan, 2,2,3-Trimethylpentan, 2,3-Dimethylhexan und 3-Methylheptan eine Basislinientrennung erreicht. Das erste Enantiomer von 3,4-Dimethylhexan coeluiert mit den Enantiomeren von 3-Methylheptan und das zweite Enantiomer von 3,4-Dimethylhexan fällt mit der *meso*-Form zusammen. Aufgrund der Überlappung von 3,4-Dimethylhexan und 3-Methylheptan wurde die Enantiomerentrennung von 3,4-Dimethylhexan getrennt ausgeführt. Für die Enantiomerentrennungen der C7 und C8 Alkane, sowie von 3,4-Dimethylhexan, wurde eine Temperaturführung von erst 15°C für 35 Minuten und anschließend 30°C für die Elution der C8 Alkane gewählt. Es wurden auch die beiden C9 Alkane 2,4-Dimethylheptan und 2,3-Dimethylheptan simultan an diesem gemischten binären chiralen Selektorsystem bei einer isothermen Temperatur von 25°C aufgelöst. Alle an diesem gemischten binären Selektorsystem durchgeführten Enantiomerentrennungen wurden auf einer 50 m x 250 μm I.D. fused-silica-Kapillare mit einer Filmdicke von 250 nm und bei einem Vordruck von 45 kPa Wasserstoff durchgeführt. In Abbildung 4-2 sind die gaschromatographischen Enantiomerentrennungen der C7 und C8 Alkane, sowie der verwendeten C9 Alkane an den gemischten chiralen Selektorsystem aus 85% Chirasil-β-Dex (chirale Selektorkonzentration 35% (w/w)) und 15% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G) zu sehen.



**Abbildung 4-2:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von racemischem 3,4-Dimethylhexan (C8), Temperatur: 15°C für 35 min, dann 30°C für 60 min (**oben**), simultane Enantiomerentrennung von 2,3-Dimethylpentan (C7), 3-Methylhexan (C7), 2,4-Dimethylhexan (C8), 2,2,3-Trimethylpentan (C8), 2,3-Dimethylhexan (C8) und 3-Methylheptan (C8), Temperatur: 15°C für 35 min, dann 30°C für 60 min (**Mitte**), simultane Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylheptan (C9) und 2,3-

## Kapitel 4 Gemischte binäre chirale Selektorsysteme

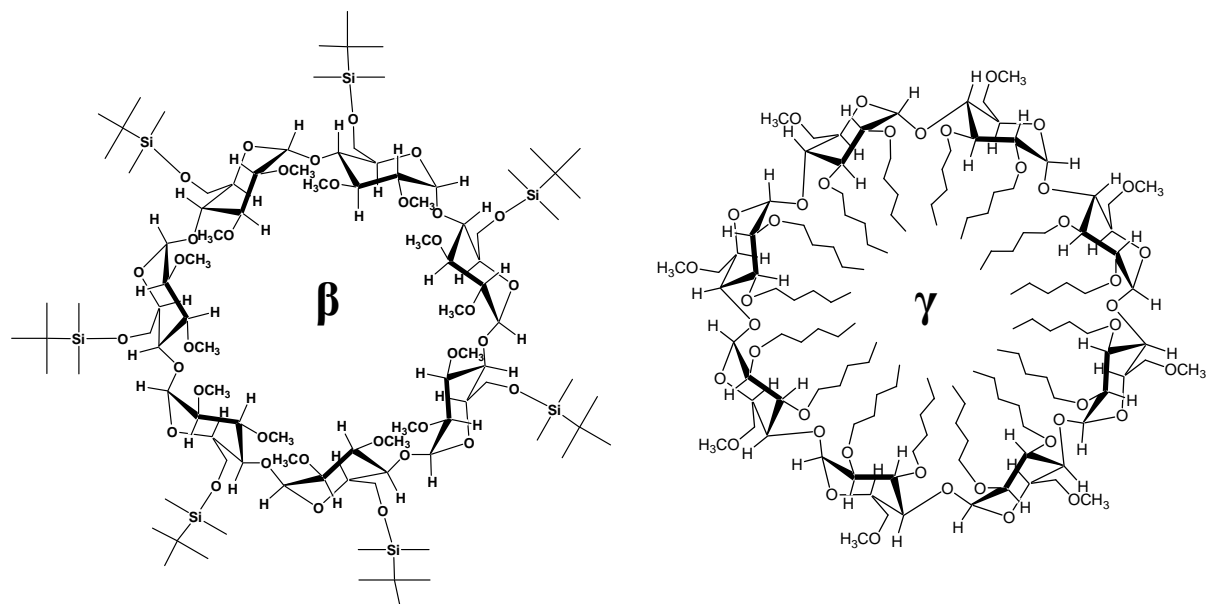
Dimethylheptan (C<sub>9</sub>), T = 25°C isotherm (**unten**) an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 85% Chirasil-β-Dex (chirale Selektorkonzentration 35% (w/w)) und 15% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G). Parameter: 50 m x 250 μm I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff.



## 4.2 Gemischtes binäres chirales Selektorsystem aus Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)

### 4.2.1 Darstellung des binären chiralen Selektorsystems

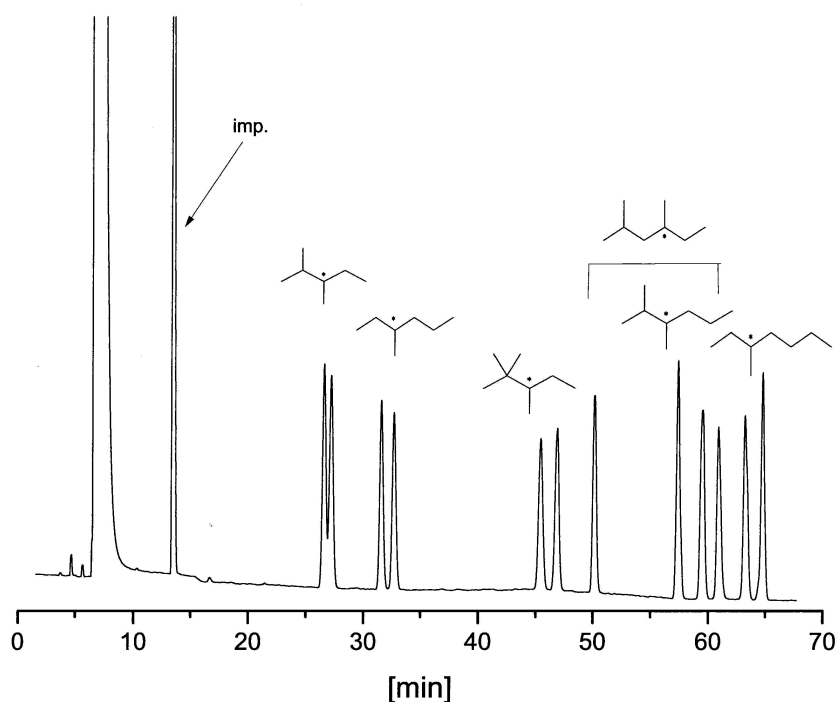
Dieses gemischte binäre chirale Selektorsystem wurde hergestellt, indem 19% (w/w) Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin<sup>[154]</sup> und 33% (w/w) Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> in 48% (w/w) Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan) gelöst wurden. Nach der Vorbehandlung der fused-silica-Kapillare bei 250°C in einem schwachem Stickstoffstrom wurde die Kapillare nach der statischen Methode<sup>[153]</sup> mit der in Polysiloxan gelösten Cyclodextrinmischung belegt. Anschließend erfolgte die Konditionierung der belegten Kapillare im Wasserstoffstrom durch graduelles Erhitzen und Ausheizen für 15 h bei 180°C. In Abbildung 4-3 sind die Molekülstrukturen der verwendeten Cyclodextrinderivate zu sehen.



**Abbildung 4-3:** Molekülstrukturen der dem binären Selektorsystem Zugrunde liegenden Cyclodextrinderivate Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin (**links**) und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) (**rechts**).

### 4.2.2 Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen

An dem gemischten binären chiralen Selektorsystem aus Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin in 48% (w/w) Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)) konnte die simultane gaschromatographische Enantiomerentrennung von allen chiralen C7 und C8 Alkanen mit einem stereogenen Zentrum (2,3-Dimethylpentan (C7), 3-Methylhexan (C7), 2,4-Dimethylhexan (C8), 2,2,3-Trimethylpentan (C8), 2,3-Dimethylhexan (C8) und 3-Methylheptan (C8)) erreicht werden (Abbildung 4-4). Das chirale C8 Alkan, 3,4-Dimethylhexan, mit zwei stereogenen Zentren<sup>[101]</sup> ist von der Studie ausgeschlossen.



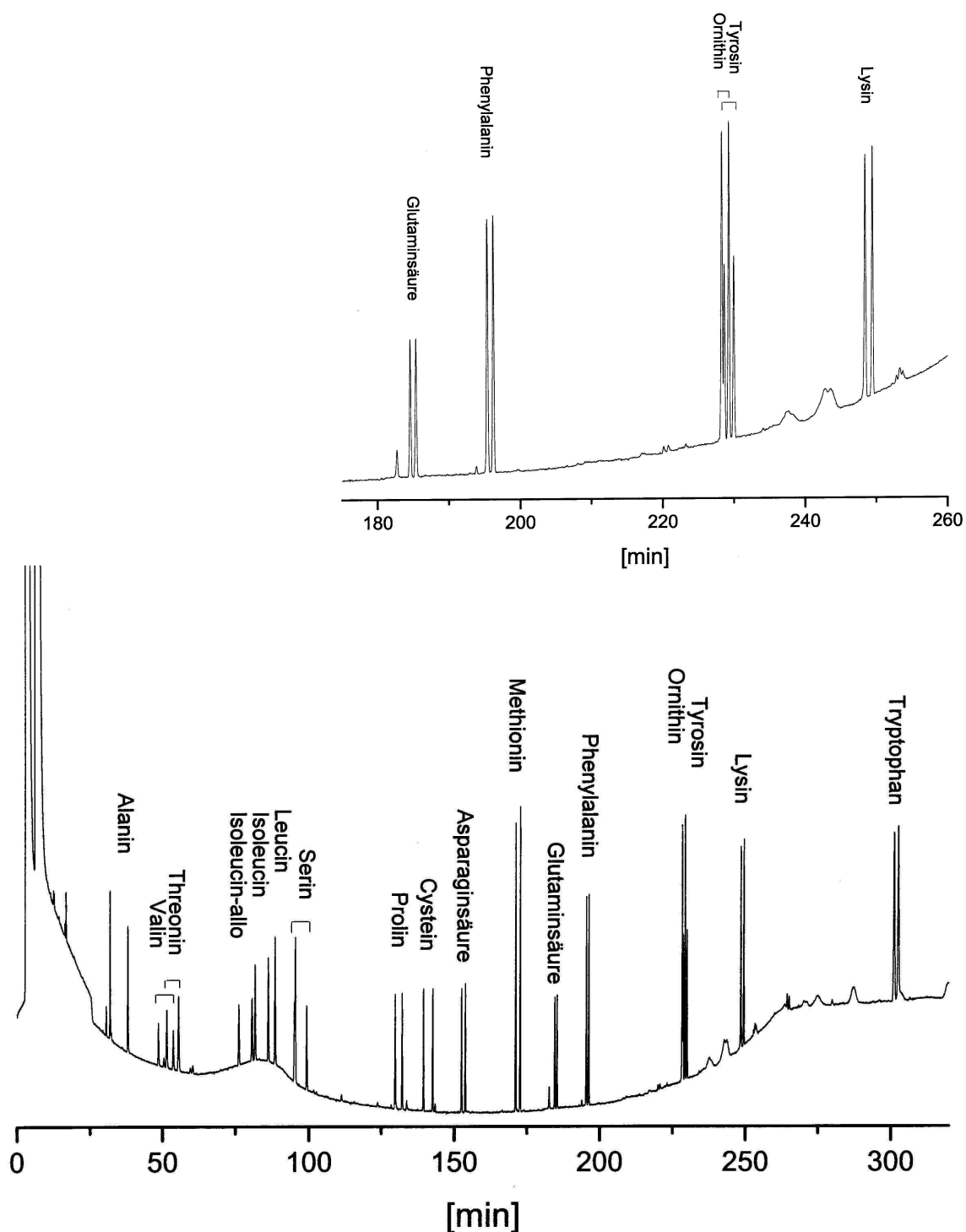
**Abbildung 4-4:** Simultane gaschromatographische Enantiomerentrennung von racemischem 2,3-Dimethylpentan (C7), 3-Methylhexan (C7), 2,4-Dimethylhexan (C8), 2,2,3-Trimethylpentan (C8), 2,3-Dimethylhexan (C8) und 3-Methylheptan (C8) an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperatur: 15°C für 35 min, dann 30°C für 60 min, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff.

An dem einfachen Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> ist keine Enantiomerentrennung von 2,3-Dimethylpentan möglich (siehe Kapitel 3-1), während die anderen chiralen C7 und C8 Alkane an diesem Selektor vollständig in die Enantiomere aufgetrennt werden. Dagegen wird das Enantiomerenpaar von 2,3-Dimethylpentan an Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin<sup>[154]</sup> fast vollständig aufgelöst. Auf dem gemischten binären chiralen Selektorsystem aus Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) and Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin werden alle chiralen C7 and C8 Alkane mit einem stereogenen Zentrum quantitativ aufgelöst. Dieses Ergebnis entspricht den simultanen Enantiomerentrennungen von chiralen Alkanen an dem aus Chirasil- $\beta$ -Dex und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) zusammengesetzten binären Selektorsystem<sup>[101]</sup>.

### 4.2.3 Enantiomerentrennung von $\alpha$ -Aminosäuren

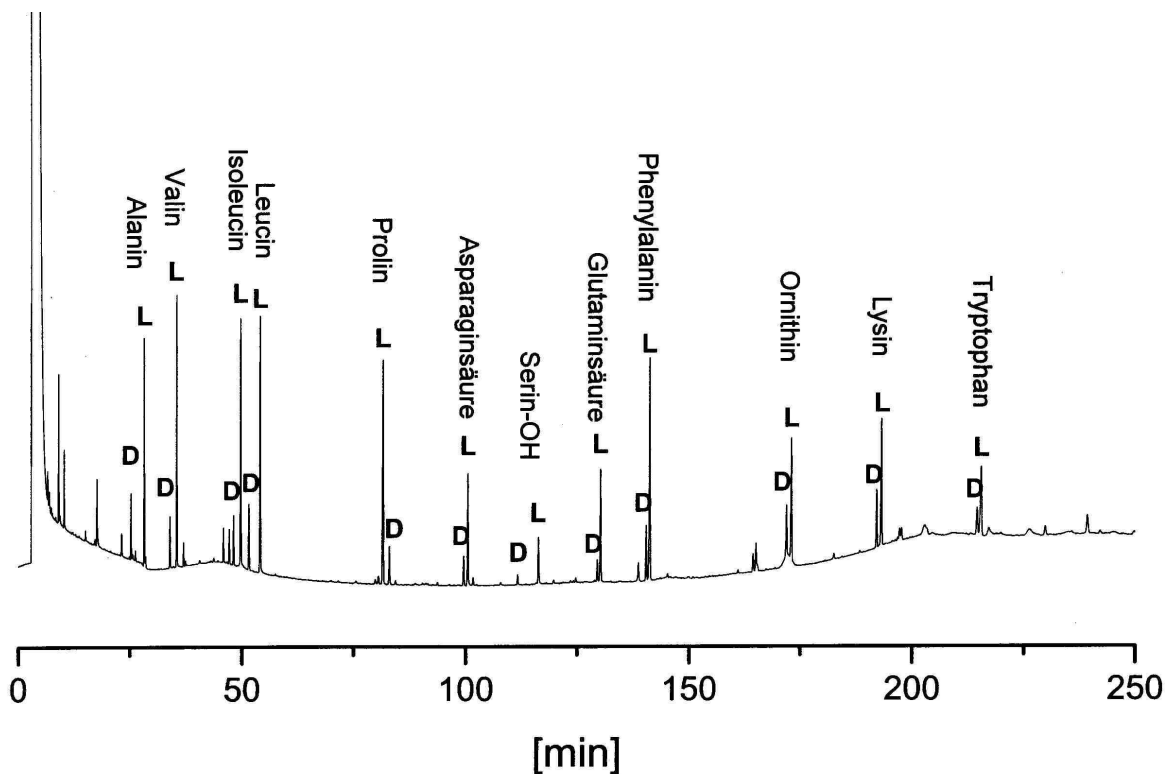
Auf dem komplementären binären chiralen Selektorsystem aus Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin gelang die simultane Enantiomerentrennung der *N*-(*O,S*)-Trifluoracetyl-ethyl-ester von 17 racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren (Abbildung 4-5). Dagegen war die simultane Enantiomerentrennung der 17 racemischen  $\alpha$ -Aminosäurederivate auf dem binären chiralen Selektorsystem mit Chirasil- $\beta$ -Dex (Abschnitt 4-1) nicht möglich. Für die Enantiomerentrennung von  $\alpha$ -Aminosäuren ist Chirasil- $\beta$ -Dex ein ineffizienter Selektor (siehe Kapitel 5).

Die Enantioselektivität und Effizienz des gemischten binären chiralen Selektorsystems, das aus zwei modifizierten Cyclodextrinen ( $\beta$  und  $\gamma$ ) besteht, gegenüber derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren entspricht der Enantioselektivität von Chirasil-Val<sup>[32]</sup>. Jedoch wird für die kritischen Aminosäuren Prolin und Asparaginsäure auf diesem binären Selektorsystem eine vollständige Auftrennung in die Enantiomere erreicht. In Abbildung 4-5 ist die simultane Enantiomerentrennung der 17 derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren gezeigt. Neben den 16 proteinogenen  $\alpha$ -Aminosäuren ist zusätzlich Ornithin in der Probenmischung enthalten. Die Auftrennung von Glutaminsäure, Phenylalanin, Ornithin, Tyrosin und Lysin ist vergrößert dargestellt.



**Abbildung 4-5:** Simultane gaschromatographische Enantiomerentrennung von 17 racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren als  $N$ -( $O,S$ )-Trifluoracetyl-ethyl-ester an dem binären chiralen Selektorsystem, bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di- $O$ -methyl-6- $O$ - $tert$ -butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6- $O$ -methyl-2,3-di- $O$ -pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperaturprogramm: 70°C für 60 min, dann mit einer Rate von 0.5°C/min auf 170°C, Trägergas: 100 kPa Wasserstoff.

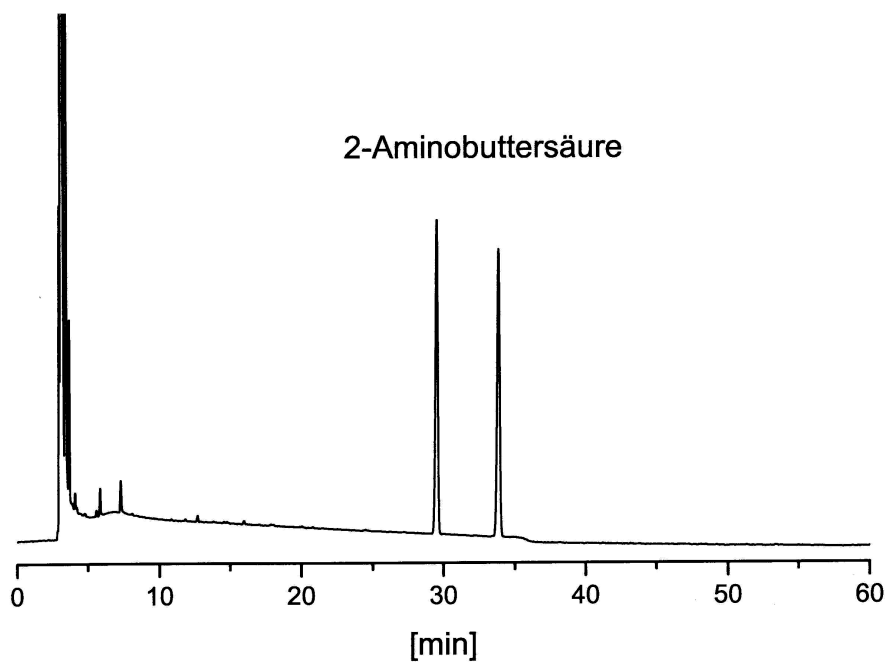
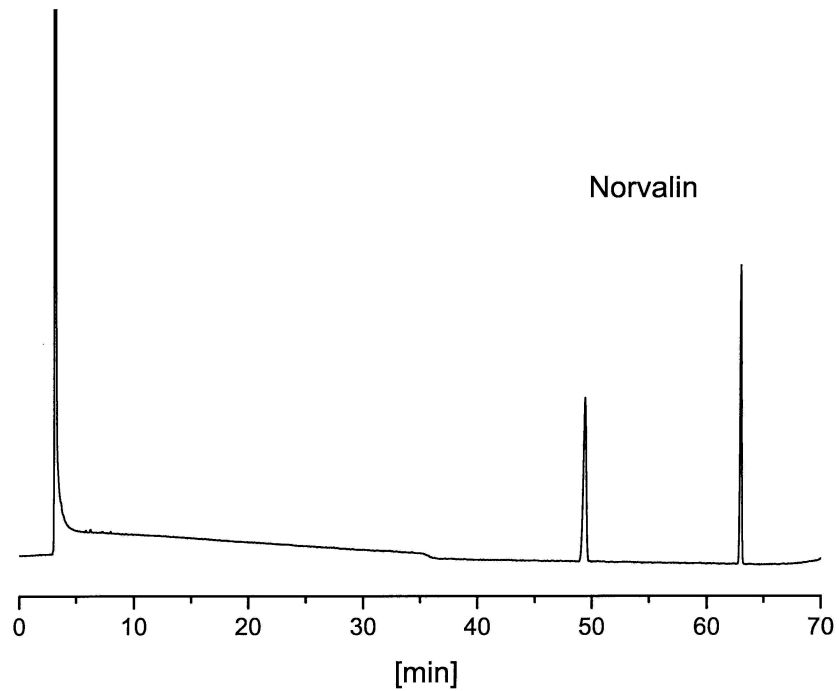
Für 12  $\alpha$ -Aminosäuren als *N*-(*O,S*)-Trifluoracetyl-ethyl-ester wurde die enantiomere Elutionsreihenfolge bestimmt. Wie in Abbildung 4-6 gezeigt ist, eluieren mit Ausnahme von Prolin für alle  $\alpha$ -Aminosäuren jeweils die *D*-Enantiomere vor den *L*-Enantiomeren.



**Abbildung 4-6:** Bestimmung der enantiomeren Elutionsreihenfolge für 12  $\alpha$ -Aminosäuren als *N*-(*O,S*)-Trifluoracetyl-ethyl-ester (*L*-Enantiomer ist im Überschuss vorhanden) an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperaturprogramm: 70°C, dann mit einer Rate von 0.5°C/min auf 170°C, Trägergas: 90 kPa Wasserstoff.

Ein Nachteil der Enantiomerentrennung von  $\alpha$ -Aminosäurederivaten an diesem neuen binären Selektorsystem auf einer 50 m x 250  $\mu$ m I.D. Kapillarsäule ist die ausgedehnte Analysenzeit, die deutlich länger ist als die an Chirasil-Val benötigte Analysenzeit<sup>[32][87]</sup>.

Die gaschromatographische Enantiomerentrennung der racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren Norvalin und 2-Aminobuttersäure (als *N*-(*O*)-Trifluoracetyl-ethyl-ester) weist eine sehr hohe Enantioselektivität an dem aus Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin bestehenden binären chiralen Selektorsystem auf (Abbildung 4-7).



**Abbildung 4-7:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von Norvalin (**oben**) und 2-Aminobuttersäure (**unten**) als *N*-(*O*)-Trifluoracetyl-ethyl-ester Derivate an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 90 kPa H<sub>2</sub>, Temperatur: 80°C isotherm.

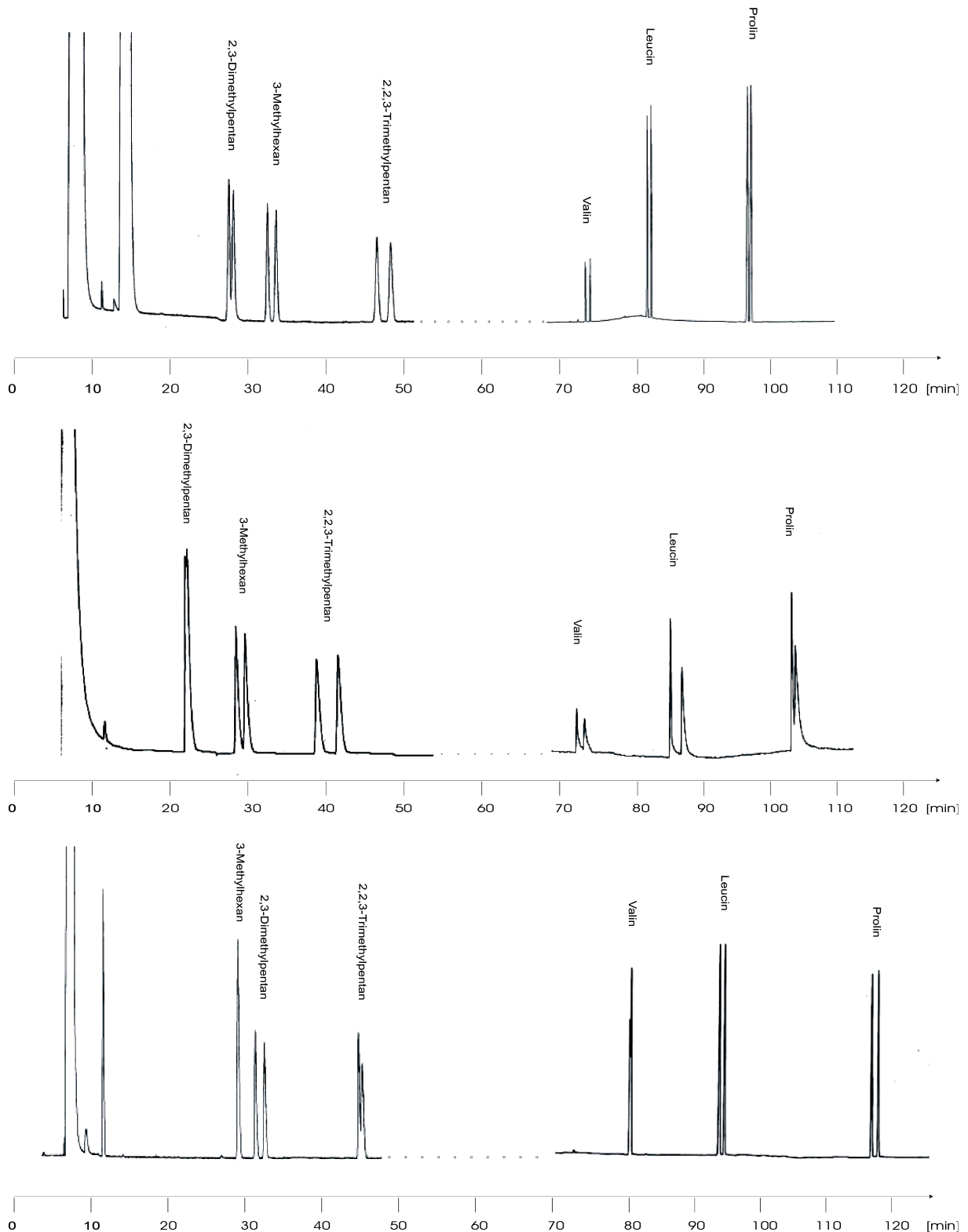
Die Enantiomerentrennung von Norvalin ist durch das seltene Phänomen charakterisiert, dass das ersteluierte Enantiomer eine größere Peakbreite besitzt als das zweiteluierte Enantiomer (siehe Abbildung 4-7 oben). Eine Peakverbreiterung des ersteluierten Enantiomers wurde bereits früher in der Komplextierungs-Gaschromatographie beobachtet<sup>[155]</sup>. Bisher liegt keine Erklärung für diesen wahrscheinlich kinetischen Effekt vor.

### 4.2.4 Simultane Enantiomerentrennung von kleinen chiralen Alkanen und derivatisierten $\alpha$ -Aminosäuren

Um die Möglichkeit eines gemischten Selektorsystems für die simultane Enantiomerentrennung von chiralen Alkanen und  $\alpha$ -Aminosäurederivaten für eventuelle Weltraumexperimente zu testen, wurde ein Vergleich der gaschromatographischen Enantiomerentrennung von einigen repräsentativen Molekülen aus beiden Substanzklassen an den beiden einzelnen Selektoren Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin<sup>[154]</sup>, sowie an dem gemischten binären Selektorsystem durchgeführt (Abbildung 4-8).

Wie in Abbildung 4-8 (oben) gezeigt ist, sind die simultanen gaschromatographischen Enantiomerentrennungen von drei racemischen unfunctionalisierten Alkanen (2,3-Dimethylpentan, 3-Methylhexan und 2,2,3-Trimethylpentan), sowie von drei racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren (Valin, Leucin und Prolin als *N*-(*O*)-Trifluoracetyl-*i*propyl-ester) nur an dem aus 33% (w/w) Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G), 19% (w/w) Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 48% (w/w) PS 086 bestehenden, gemischten binären Selektorsystem möglich. An dem einfachen Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) (35% (w/w) in PS 268) sind 3-Methylhexan, 2,2,3-Trimethylpentan, Valin und Leucin vollständig und 2,3-Dimethylpentan und Prolin nur teilweise aufgelöst. Dagegen werden auf dem einfachen Selektor Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin (20% (w/w) in PS 268) die Analyte 2,3-Dimethylpentan, Leucin und Prolin in die Enantiomere aufgetrennt.

## Kapitel 4 Gemischte binäre chirale Selektorsysteme



**Abbildung 4-8:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von den drei racemischen unfunktionierten Alkanen 2,3-Dimethylpentan, 3-Methylhexan und 2,2,3-Trimethylpentan (0-50 min), sowie von drei racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren Valin, Leucin und Prolin als *N-(O)*-Trifluoracetyl-*i*-propyl-ester (70-120 min) an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-



## Kapitel 4 Gemischte binäre chirale Selektorsysteme

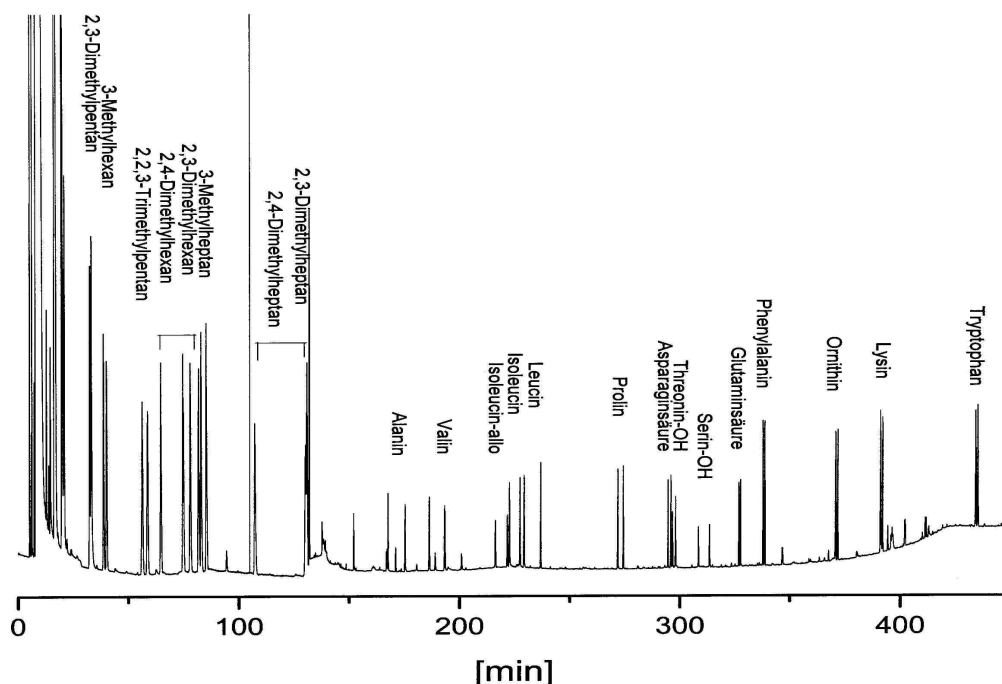
di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm (**oben**).

Teilweise Enantiomerentrennung an 35% (w/w) Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in PS 268 (Poly(0,1-0,3%-methylvinyl-15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm (**Mitte**).

Teilweise Enantiomerentrennung an 20% (w/w) Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin in PS 268. Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm (**unten**).

Parameter für alle drei Kapillarsäulen: Alkane (0-50 min): Temperaturprogramm: 15°C für 45 min, dann 27°C, Trägergas 50 kPa Wasserstoff;  $\alpha$ -Aminosäuren (70-120 min): Temperaturprogramm: 80°C für 20 min, dann mit einer Rate von 2°C auf 120°C, Trägergas 100 kPa Wasserstoff.

Für noch ausstehende Weltraumexperimente wäre eine Methode für die gleichzeitige Enantiomerentrennung von unfunktionalisierten Alkanen und  $\alpha$ -Aminosäurederivaten an einem gaschromatographischen System sinnvoll. Mit der simultanen gaschromatographischen Enantiomerentrennung von 8 racemischen unfunktionalisierten C7, C8 und C9 Alkanen, sowie von 14 racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren als *N*-(*O,S*)-Trifluoracetyl-ethyl-ester an dem binären chiralen Selektorsystem aus Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin in PS 086 wird gezeigt, dass diese Anforderung durch Verwendung von diesem gemischten binären Selektorsystems erfüllt ist (Abbildung 4-9). Die Analysenzeit ist allerdings sehr lang, was für Weltraumexperimente jedoch kein ausschlaggebender Faktor sein wird. Die Analysenzeit kann auch verkürzt werden, wenn eine geringere Anzahl an Racematen von Interesse sind. Die simultane Enantiomerentrennung der Alkane und der derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren an dem binären chiralen Selektor wurde auf einer 50 m x 250  $\mu$ m I.D Kapillare durchgeführt. Erfahrungsgemäß liegt für die Alkane das Van Deemter Optimum bei deutlich niedrigeren Trägergasflüssen als für andere Analyte. Um für beide Substanzklassen eine optimale Trennleistung zu gewährleisten, musste neben einem notwendigen Temperaturprogramm auch der Vordruck für das Trägergas während des gaschromatographischen Laufes variiert werden. Mit dieser Methode konnte an diesem binären chiralen Selektorsystem für alle C7 und C8 Alkane mit einem stereogenen Zentrum, sowie für alle verwendeten 14  $\alpha$ -Aminosäurederivate eine quantitative Enantiomerentrennung erreicht werden (siehe Abbildung 4-9). Die beiden in der Mischung enthaltenen C9 Alkane 2,4-Dimethylheptan und 2,3-Dimethylheptan weisen dabei eine Überlappung auf.



**Abbildung 4-9:** Simultane gaschromatographische Enantiomerentrennung von 8 racemischen unfunktionalisierten Alkanen und 14 racemischen  $\alpha$ -Aminosäuren als *N-(O,S)*-Trifluoracetyl-ethyl-ester an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperaturprogramm: 15°C für 45 min, dann 27°C für 85 min, dann mit einer Rate von 0,5°C/min auf 170°C, Trägergas: 45 kPa Wasserstoff für 130 min, dann 90 kPa.

#### 4.2.5 Enantiomerentrennung von weiteren chiralen Selektanden

Das beschriebene gemischte binäre Selektorsystem bietet außerdem die Möglichkeit, andere racemische Analyte, wie  $\gamma$ -Lactone, Diole, sekundäre Alkohole, Ketone und Terpene in die Enantiomere zu trennen. In Tabelle 4-1 sind die Retentionsfaktoren  $k_2$ , die enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$ , und die enantiomeren Auflösungsfaktoren  $R_s$  an dem gemischten binären Selektorsystem aus Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin in PS 086 für  $\alpha$ -Aminosäurenderivate, chirale Alkane und weitere Selektanden aufgelistet.

## Kapitel 4 Gemischte binäre chirale Selektorsysteme

| <i>Selektand</i>                              | <i>Temperatur<br/>[°C]</i> | <i>Retentionsfaktor<br/><math>k_{2a}</math></i> | <i>Trennfaktor<br/><math>\alpha</math></i> | <i>Auflösungsfaktor<br/><math>R_s</math></i> |
|---|----------------------------|---|--|--|
| <i><math>\alpha</math>-Aminosäurederivate</i> |                            |   |  |  |
| Alanin-TFA-Et                                 | 80                         | 9,6   | 1,162                                      | 14,2   |
| Valin-TFA-Et                                  | 80                         | 13,8  | 1,066                                      | 5,7  |
| Norvalin-TFA-Et                               | 80                         | 26,1  | 1,288                                      | 39,0   |
| 2-Aminobuttersäure-TFA-Et                     | 80                         | 13,6  | 1,159                                      | 14,2   |
| Norleucin-TFA-Et                              | 80                         | 29,1  | 1,018                                      | 10,4   |
| Isoleucin-TFA-Et                              | 90                         | 13,0  | 1,034                                      | 3,3  |
| Isoleucin- <i>allo</i> -TFA-Et                | 90                         | 14,1  | 1,045                                      | 4,5  |
| Leucin-TFA-Et                                 | 90                         | 16,4  | 1,071                                      | 6,9  |
| Asparaginsäure-TFA-Et                         | 90                         | 46,4  | 1,003                                      | 2,9  |
| Glutaminsäure-TFA-Et                          | 120                        | 30,5  | 1,018                                      | 8,5  |
| Prolin-TFA-Et                                 | 100                        | 24,0  | 1,018                                      | 3,9  |
| Phenylalanin-TFA-Et                           | 120                        | 38,3  | 1,019                                      | 2,0  |
| Threonin-TFA-Et                               | 80                         | 11,8  | 1,068                                      | 4,6  |
| Serin-TFA-Et                                  | 100                        | 8,4   | 1,072                                      | 5,5  |
| Cystein-TFA-Et                                | 100                        | 21,4  | 1,121                                      | 11,7   |
| Methionin-TFA-Et                              | 120                        | 21,8  | 1,022                                      | 2,4  |
| Tyrosin-TFA-Et                                | 140                        | 9,3   | 1,061                                      | 6,4  |
| Ornithin-TFA-Et                               | 140                        | 31,7  | 1,025                                      | 2,5  |
| Lysin-TFA-Et                                  | 140                        | 44,6  | 1,012                                      | 2,7  |
| Tryptophan-TFA-Et                             | 160                        | 17,4  | 1,058                                      | 2,2  |
| <i>Alkane</i>                                 |                            |   |  |  |
| 2,3-Dimethylpentan                            | 15                         | 5,5   | 1,026 <sub>b)</sub>                        | 1,2  |
| 3-Methylhexan                                 | 15                         | 6,9   | 1,040 <sub>b)</sub>                        | 2,0  |
| 2,2,3-Trimethylpentan                         | 27                         | 10,0  | 1,037 <sub>b)</sub>                        | 2,6  |
| 2,4-Dimethylhexan                             | 27                         | 13,2  | 1,235 <sub>b)</sub>                        | 19,2   |
| 2,3-Dimethylhexan                             | 27                         | 12,9  | 1,040 <sub>b)</sub>                        | 4,2  |
| 3-Methylheptan                                | 27                         | 14,1  | 1,026 <sub>b)</sub>                        | 3,1  |
| 3,4-Dimethylhexan                             | 40                         | 12,8  | 1,119 <sub>b)</sub>                        | 5,5  |
| 2,3-Dimethylheptan                            | 27                         | 25,1  | 1,041 <sub>b)</sub>                        | 5,2  |
| 2,4-Dimethylheptan                            | 27                         | 24,3  | 1,269 <sub>b)</sub>                        | 28,7   |
| <i>trans</i> -1,2-Dimethylcyclohexan          | 35                         | 7,6   | 1,054                                      | 2,4  |
| <i>Lactone</i>                                |                            |   |  |  |
| $\gamma$ -Valerolacton                        | 100                        | 4,2   | 1,055                                      | 3,6  |
| $\gamma$ -Hexalacton                          | 100                        | 8,1   | 1,052 <sub>c)</sub>                        | 1,9  |
| $\gamma$ -Heptalacton                         | 100                        | 15,9  | 1,090 <sub>c)</sub>                        | 3,9  |
| $\gamma$ -Octalacton                          | 120                        | 25,7  | 1,042 <sub>c)</sub>                        | 3,5  |
| $\gamma$ -Nonalacton                          | 130                        | 33,2  | 1,021 <sub>c)</sub>                        | 3,4  |
| $\gamma$ -Decalacton                          | 140                        | 39,4  | 1,013 <sub>c)</sub>                        | 1,9  |
| <i>Dirole</i>                                 |                            |   |  |  |
| <i>trans</i> -1,2-Dimethylcyclohexandiol      | 110                        | 9,4   | 1,055                                      | 2,9  |
| 1,2-Propandiol                                | 50                         | 4,4   | 1,020                                      | 1,1  |
| 1,4-Pentandiol                                | 50                         | 26,2  | 1,054                                      | 3,9  |
| 2,3-Butandiol                                 | 50                         | 3,9<br>8,5                                      | 1,038<br>2.179 (meso-e <sub>2</sub> )      | 1,5<br>38,9                                  |
| 1,3-Butandiol                                 | 40                         | 20,1  | 1,016                                      | 1,2  |
| 2-Methyl-2,4-pentandiol                       | 50                         | 11,2  | 1,025                                      | 1,5  |
| <i>Sekundäre Alkohole</i>                     |                            |   |  |  |
| 1-Hepten-3-ol                                 | 70                         | 11,2  | 1,017                                      | 2,4  |
| 1-(Pentafluorophenyl)-ethanol                 | 100                        | 11,0  | 1,094                                      | 6,5  |
| 1-(4-Methylphenyl)-ethanol                    | 130                        | 6,0   | 1,021                                      | 1,7  |
| 2-Methyl-2-hepten-6-ol                        | 110                        | 3,1   | 1,031                                      | 1,9  |
| 2-Methyl-3-pentanol                           | 100                        | 5,2   | 1,068                                      | 5,3  |
| 2,2-Dimethylhexanol                           | 80                         | 8,2   | 1,073                                      | 5,6  |
| 3-Octanol                                     | 80                         | 12,7  | 1,031                                      | 2,0  |
| 2-Octanol                                     | 80                         | 13,0  | 1,023                                      | 1,8  |
| 2-Nonanol                                     | 80                         | 25,9  | 1,018                                      | 1,3  |

## Kapitel 4 Gemischte binäre chirale Selektorsysteme

|                                |     |      |       |      |
|--------------------------------|-----|------|-------|------|
| 1-(2-Bromphenyl)-ethanol       | 130 | 28,0 | 1,391 | 19,7 |
| 1-(3-Bromphenyl)-ethanol       | 130 | 25,0 | 1,016 | 1,5  |
| 1-(2-Methylphenyl)-ethanol     | 120 | 12,0 | 1,106 | 7,5  |
| 1-(3-Methylphenyl)-ethanol     | 130 | 10,0 | 1,010 | 1,0  |
| <i>andere</i>                  |     |      |       |      |
| 2-Brompentan                   | 50  | 5,6  | 1,086 | 5,7  |
| $\alpha$ -Pinen                | 50  | 16,7 | 1,021 | 1,4  |
| Campher                        | 90  | 15,2 | 1,020 | 5,3  |
| Linalool                       | 100 | 7,4  | 1,018 | 1,6  |
| Limonen                        | 60  | 23,4 | 1,023 | 2,0  |
| Carvon                         | 60  | 23,4 | 1,021 | 2,1  |
| 3,5-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on | 100 | 10,4 | 1,071 | 5,9  |
| 3-Methylcyclohexanon           | 80  | 7,7  | 1,023 | 1,5  |
| 2-Ethylhexansäure              | 110 | 21,2 | 1,029 | 2,9  |
| Propylmandelat                 | 120 | 19,6 | 1,052 | 5,4  |
| Methyl-2-chlorpropionat        | 100 | 2,1  | 1,075 | 2,8  |

a) Verhältnis der reduzierten Retentionszeit des zweiteluierten Enantiomers zur Durchflusszeit. b) Die Aufnahme der Gaschromatogramme erfolgte bei 45 kPa Wasserstoff. c) Die Aufnahme der Gaschromatogramme erfolgte bei 50 kPa Wasserstoff auf einer 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare.

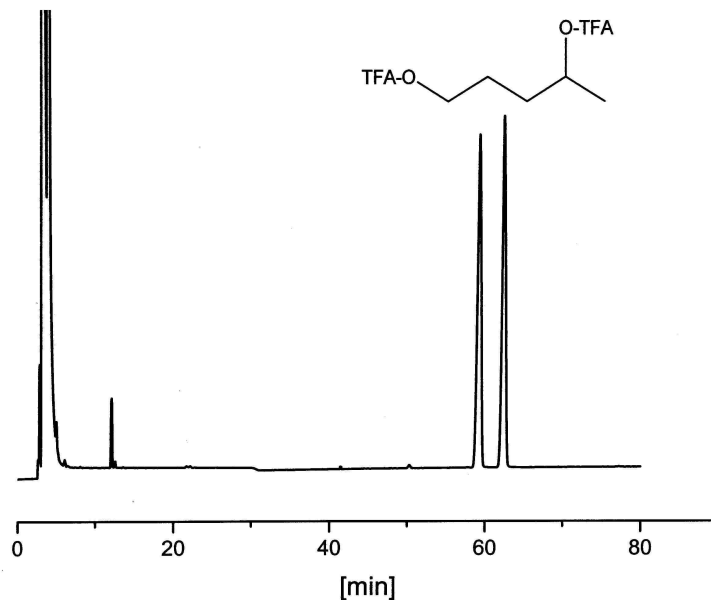
**Tabelle 4-1:** Tabellarische Auflistung von Temperaturen, Retentionsfaktoren  $k_2$ , enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$  und enantiomeren Auflösungsfaktoren  $R_s$  für verschiedene racemische Selektanden aus unterschiedlichen Substanzklassen an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 90 kPa Wasserstoff.

Wie aus Tabelle 4-1 zu entnehmen ist, werden an dem gemischten binären chiralen Selektorsystem aus Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin in PS 086 zahlreiche Selektanden aus verschiedenen Substanzklassen quantitativ in die Enantiomere aufgetrennt.

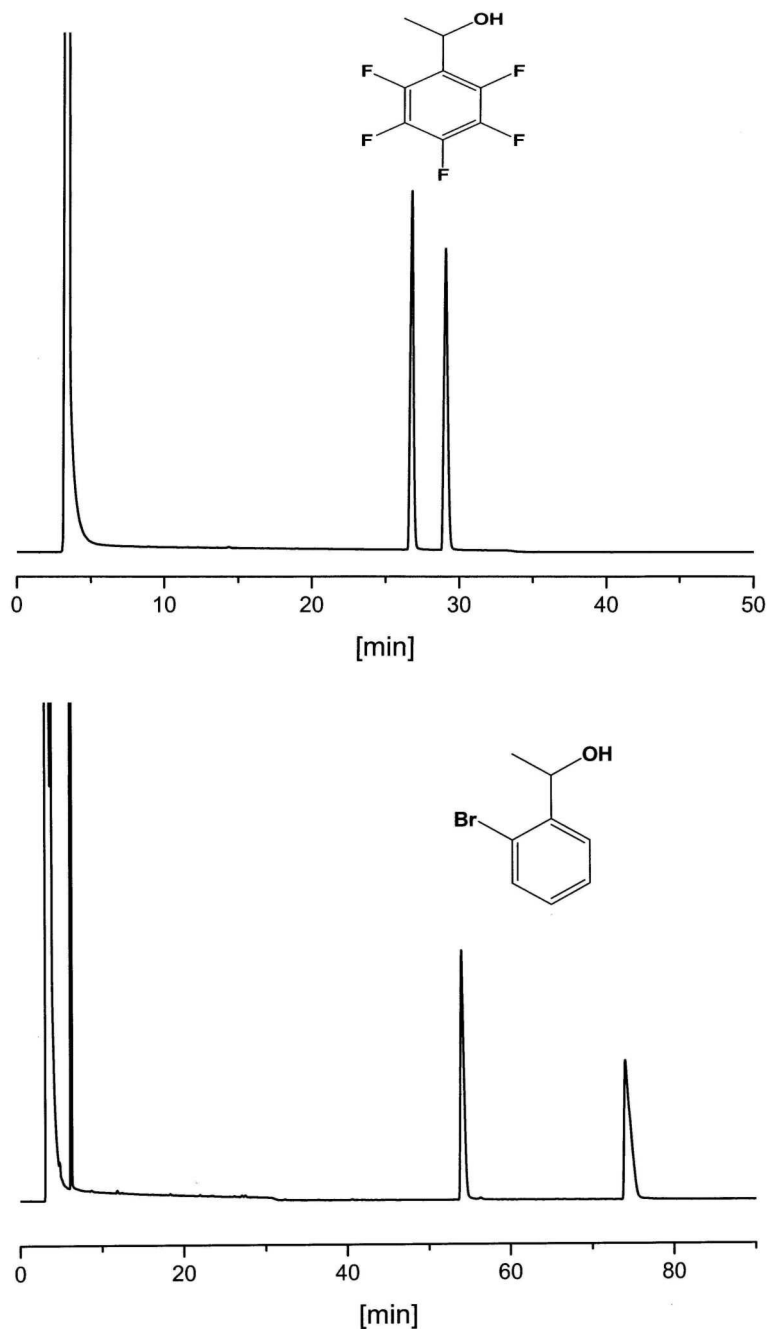
Es konnten für alle zwanzig  $\alpha$ -Aminosäurederivate Auflösungsfaktoren von  $R_s \geq 2,0$  erhalten werden. Für die  $\alpha$ -Aminosäurederivate von Alanin, Norvalin, 2-Aminobuttersäure, Norleucin und Cystein wurden sogar enantiomere Auflösungsfaktoren von  $R_s > 10,0$  erreicht.

Für das problematische C7 Alkan 2,3-Dimethylpentan war an diesem gemischten binären chiralen Selektorsystem immerhin ein Auftrennung mit einem enantiomeren Auflösungsfaktor von  $R_s = 1,2$  möglich. Alle anderen verwendeten Alkane wurden wie auch die  $\alpha$ -Aminosäurederivate mit Auflösungsfaktoren von  $R_s \geq 2,0$  aufgetrennt. Für die 2,4-verzweigten Alkane erfolgte die Auftrennung, wie auch auf dem einfachen Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G), mit extremen Auflösungen. Auch alle  $\gamma$ -Lactone konnten quantitativ aufgetrennt werden. Die Auflösungsfaktoren

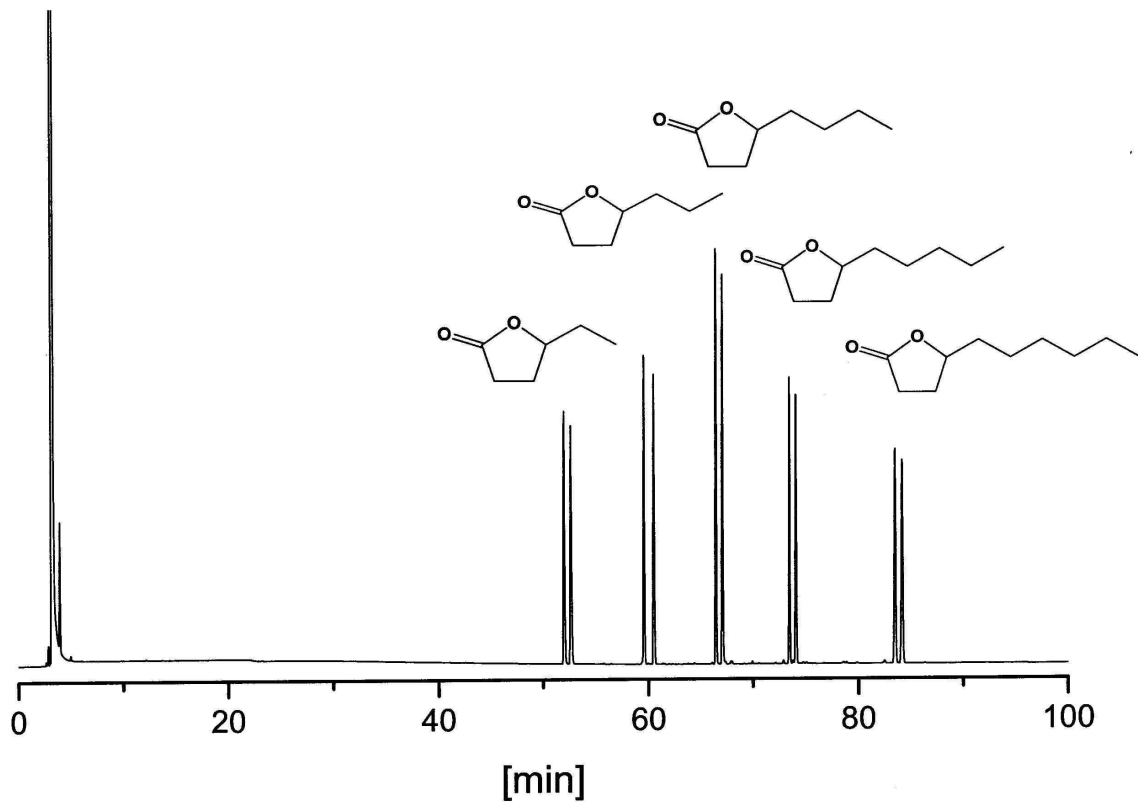
betragen hier zwischen  $R_s = 1,9$  und  $R_s = 3,9$ . Die gaschromatographischen Messungen für die  $\gamma$ -Lactone wurden jedoch an einer 20 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. Kapillare ausgeführt. Für einige Diöle konnte nur eine geringe, jedoch ausreichende, enantiomere Trennleistung an dem gemischten Selektorsystem festgestellt werden. So wurden für 1,2-Propandiol, sowie für 1,3-Butandiol, Auflösungs-faktoren von  $R_s = 1,1$  bzw.  $R_s = 1,2$  berechnet. Während für 1-(4-Methylphenyl)-ethanol und 1-(3-Methylphenyl)-ethanol geringe enantiomere Auflösungen von  $R_s = 1,7$  und  $R_s = 1,0$  beobachtet wurden, war für 1-(4-Methylphenyl)-ethanol eine beachtliche Auflösung von  $R_s = 7,5$  zu erreichen. Der sekundäre Alkohol 1-(2-Bromphenyl)-ethanol zeigte an dem gemischten Selektorsystem sogar eine Auflösung im Bereich von  $R_s = 20$  und ein Trennfaktor von  $\alpha = 1,4$ . Auch für 1-(Pentafluorphenyl)-ethanol, 2-Methyl-3-pentanol und 2,2-Dimethylhexanol wurden exzellente Enantiomerentrennungen beobachtet. Es wurden auch einige Monoterpene, Ketone und andere Verbindungen an dem binären chiralen Selektorsystem getestet und auch für diese Selektanden eine zufriedenstellende enantiomere Trennleistung festgestellt. Einige repräsentative Beispiele für die gaschromatographischen Enantiomerentrennungen von weiteren Selektanden sind in Abbildungen 4-10 bis 4-13 gezeigt.



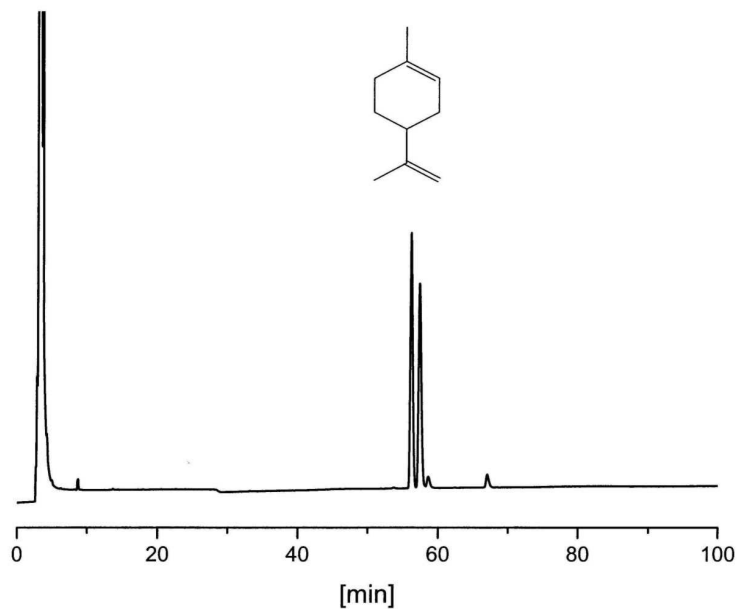
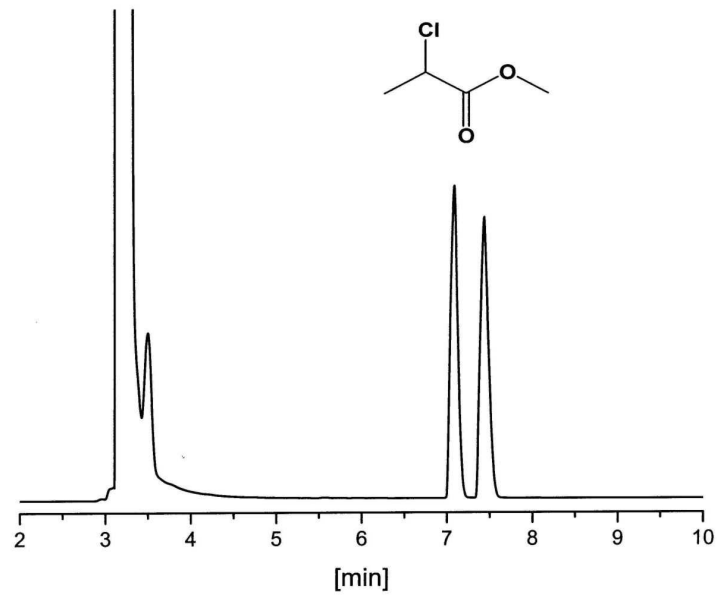
**Abbildung 4-10:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von 1,4-Pentandiol als TFA-Derivat an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperatur: 50°C isotherm, Trägergas: 90 kPa Wasserstoff.



**Abbildung 4-11:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von den zwei sekundären Alkoholen 1-(Pentafluorophenyl)-ethanol (**oben**), Temperatur: 100°C isotherm und 1-(2-Bromphenyl)-ethanol (**unten**), Temperatur: 130°C isotherm, an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas 90 kPa Wasserstoff.



**Abbildung 4-12:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von homologen  $\gamma$ -Lactonen ( $\gamma$ -Hexalacton bis  $\gamma$ -Decalacton) an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Temperaturprogramm: 50°C, dann mit einer Rate von 2°C/min auf 140°C, Trägergas: 90 kPa Wasserstoff.



**Abbildung 4-13:** Gaschromatographische Enantiomertrennung von den weiteren Selektanden Methyl-2-chlorpropionat (**oben**), Temperatur: 100°C isotherm und Limonen (Dipenten) (**unten**), Temperatur: 60°C isotherm, an dem binären chiralen Selektorsystem bestehend aus 19% Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und 33% Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in 48% Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)). Parameter: 50 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Trägergas: 90 kPa Wasserstoff.



Wie hier gezeigt werden konnte, ist durch das Lösen der beiden vielseitigen Selektoren Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> (33% w/w) und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin<sup>[154]</sup> (19% w/w) in Polysiloxan PS 086 (48% w/w) ein umfassendes Enantioselektivitätsspektrum gegenüber racemischen Alkanen und derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren, sowie gegenüber anderen Klassen von racemischen Selektanden wie Lactonen, Diolen, sekundären Alkoholen, Ketonen und Terpenen realisiert worden.

Ein analytisches Werkzeug für die simultane Enantiomerentrennung von chiralen Alkanen und derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren durch die enantioselektive Gaschromatographie in einem Ein-Kapillarsäulen-Set-up steht nun zur Verfügung für Anwendungen in Weltraumexperimenten wie die COSAC-Sonde<sup>[81]</sup>, die Exploration des Titans<sup>[83]</sup> und als mögliche Alternative für die „lab-on-a-chip“ Mikrokapillarelektrophorese (CE) zur chiralen Analyse in den UREY-Experimenten der Exo-Mars Kampagne<sup>[104]</sup>. Eine weitere Aufgabe beinhaltet jedoch die Minaturisierung des Enantiomerentrennungssystems<sup>[105]</sup>. Des Weiteren werden möglicherweise zweidimensionale chromatographische Techniken (GC x GC) benötigt, um achirale Moleküle vor der Enantiomerentrennung abzutrennen. Zur Decodierung der komplexen Gaschromatogramme könnten verbesserte chemometrische Methoden gefragt sein<sup>[106]</sup>.

Eine allgemeine labortechnische Anwendung des gemischten binären chiralen Selektorsystems ist ebenfalls sinnvoll, da mit diesem binären Selektor ein universelles Enantiomerentrennungssystem zur Verfügung steht.

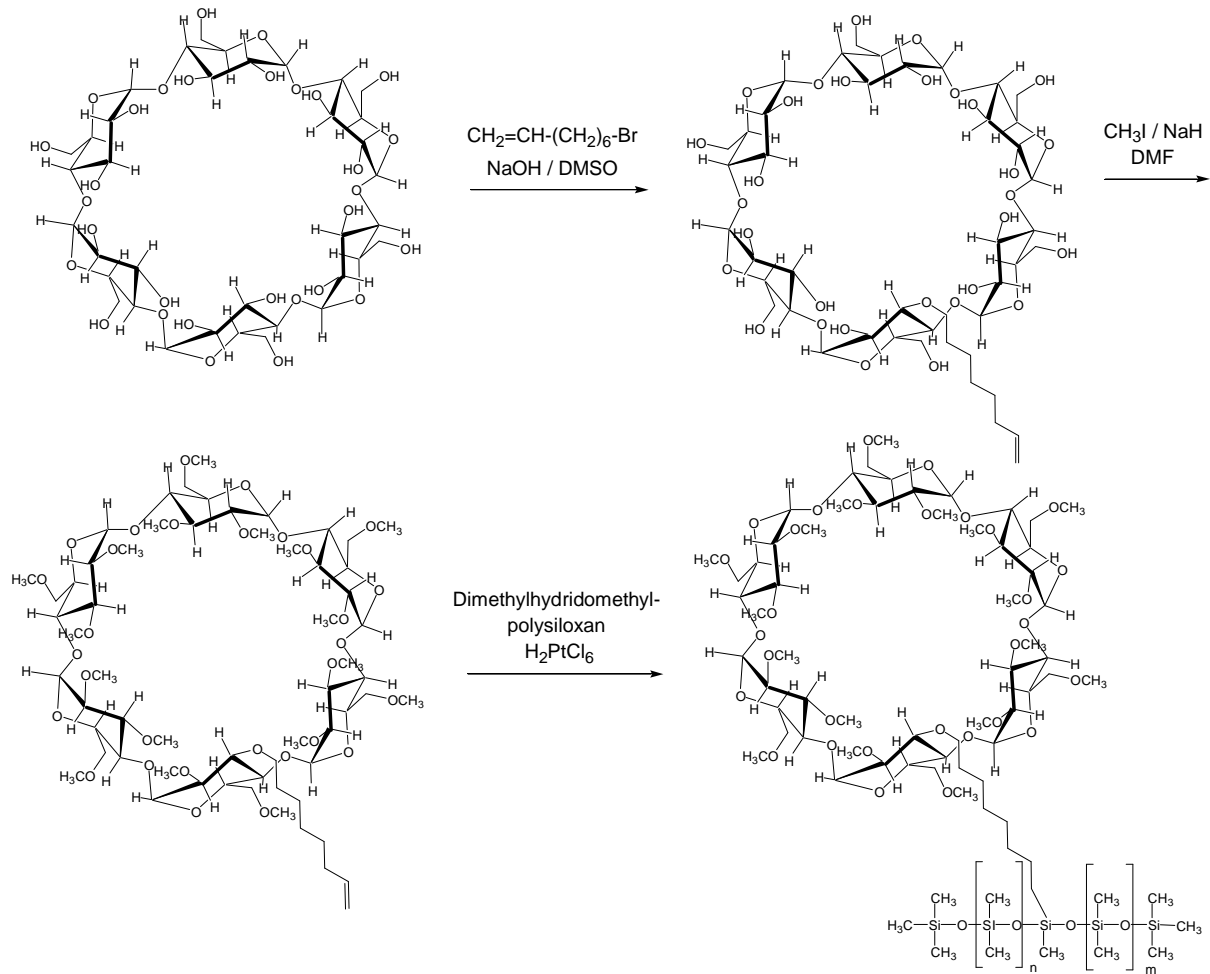
## 5. Immobilisierte kongenere permethylierte Cyclodextrinselektoren – Chirasil- $\alpha$ -Dex, Chirasil- $\beta$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex

Der kommerziell erhältliche polysiloxangebundene Selektor Chirasil- $\beta$ -Dex weist ein breites Spektrum an Enantioselektivität auf<sup>[67][107][108]</sup>. Von dem analogen  $\alpha$ -Cyclodextrinderivat wurde ein entsprechendes immobilisiertes System bisher noch nicht erprobt, kommerziell erhältlich sind nur mit dem gelösten System belegte GC-Kapillaren. Der Vergleich des polysiloxangebundenen Chirasil- $\alpha$ -Dex Selektors mit dem entsprechenden gelösten System, sowie die Gegenüberstellung der enantiomeren Trennleistung der drei kongeneren Chirasil-Dex Systeme aus permethyliertem  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin für zahlreiche chirale Analyte aus verschiedenen Substanzklassen sind zwei interessante Anliegen und werden in diesem Kapitel behandelt.

### 5.1 Synthese von Chirasil- $\alpha$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex

Die Synthese von Chirasil- $\alpha$ -Dex, sowie von Chirasil- $\gamma$ -Dex, wird analog zu der etablierten Synthese von Chirasil- $\beta$ -Dex durchgeführt<sup>[67]</sup>. In der ersten Reaktionsstufe erfolgt, nach Deprotonierung der OH-Gruppen mit Natriumhydroxid in DMSO, die Einführung der Octenylgruppe mit 1-Brom-oct-7-en in die Position OH-2<sup>[79]</sup>. Der Reaktionsablauf wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Anschließend muss eine Aufreinigung des Rohprodukts durch Silicagel-Säulenchromatographie durchgeführt werden, da neben mono-octenyliertem Cyclodextrin auch nicht umgesetztes und di-octenyliertes Cyclodextrin enthalten sind. Zur Charakterisierung des Produkts werden NMR-spektroskopische und massenspektrometrische Messungen herangezogen. Das reine mono-octenylierte Cyclodextrin wird dann mit Methyljodid und Natriumhydrid in DMF umgesetzt, um eine vollständige Permethylierung der restlichen Hydroxygruppen zu erhalten. Auch bei dieser Stufe wird der Ablauf der Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert und das Produkt anschließend durch NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert. Zuletzt erfolgt die Anbindung des modifizierten Cyclodextrins über die Octenylgruppe an ein Hydridomethyldimethylpolysiloxan. Bei dieser Immobilisierung handelt es sich um eine durch Hexachloroplatinsäure katalysierte Hydrosilylierungsreaktion. In Abbildung 5-1 ist das Syntheschema für die Darstellung von Chirasil- $\alpha$ -Dex gezeigt.

## Kapitel 5 Immobilisierte kongenere permethylierte $\alpha$ -, $\beta$ - und $\gamma$ -Cyclodextrinselektoren

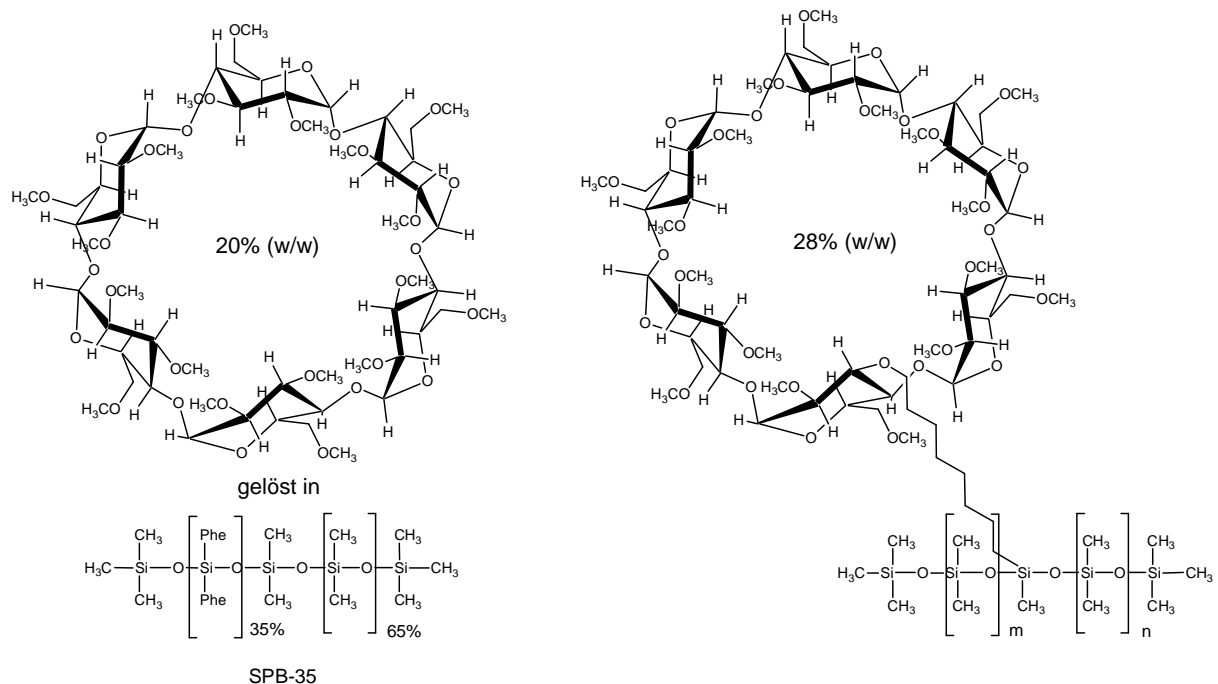


**Abbildung 5-1:** Syntheschema für die Darstellung von Chirasil- $\alpha$ -Dex.

Durch die nötige Aufreinigung nach der ersten Reaktionsstufe war die Herstellung des Chirasil- $\alpha$ -Dex Selektors, sowie des Chirasil- $\gamma$ -Dex Selektors, nur mit relativ geringen Ausbeuten möglich. Mit dem so erhaltenen Chirasil- $\alpha$ -Dex Selektor wurden nach der statischen Methode<sup>[153]</sup> 20 m und 30 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillaren mit einer Filmdicke von 250 nm belegt. Für die Gegenüberstellung der drei kongenere Chirasil-Dex Selektoren wurde eine 20 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare nach der statischen Methode<sup>[153]</sup> mit einer Filmdicke von 250 nm belegt.

## 5.2 Gegenüberstellung der enantiomeren Trennleistung von Chirasil- $\alpha$ -Dex und gelöstem Permethyl- $\alpha$ -cyclodextrin

Um die enantiomere Selektivität und Effizienz des immobilisierten Permethyl- $\alpha$ -cyclodextrin Selektors der des kommerziell erhältlichen entsprechenden gelösten Systems gegenüberzustellen, wurde ein tabellarischer Vergleich (Tabelle 5-1) mit zahlreichen chiralen Selektanden aus verschiedenen Substanzklassen erstellt. Die Durchführung der gaschromatographischen Messungen erfolgte unter identischen Bedingungen und Parametern. Für den Vergleich wurden  $\alpha$ -Aminosäuren als *N*-TFA-methyl-, *N*-TFA-ethyl- und *N*-TFA-*i*propyl-ester, verschiedene gesättigte und ungesättigte sekundäre Alkohole und ein Keton herangezogen. Für fast alle hier verwendeten Selektanden, mit der Ausnahme von 3-*Abu*-TFA-*i*Prop, war die enantiomere Trennleistung auf dem gebundenen System wesentlich besser. So konnten an Chirasil- $\alpha$ -Dex deutlich größere enantiomere Trennfaktoren  $\alpha$  und höhere Auflösungen  $R_s$  beobachtet werden. Besonders interessant ist die Enantioselektivität von Chirasil- $\alpha$ -Dex für derivatisierte  $\alpha$ -Aminosäuren. Während das gelöste Permethyl- $\alpha$ -cyclodextrin System nur eine sehr geringe Enantioselektivität für derivatisierte  $\alpha$ -Aminosäuren zeigt, kann das immobilisierte System (Chirasil- $\alpha$ -Dex) als brauchbarer Selektor für die Enantiomerentrennung von derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren betrachtet werden.



**Abbildung 5-2:** Molekülstrukturen von Permethyl- $\alpha$ -cyclodextrin gelöst in SPB-35 (Poly(35%-diphenyl-65%-dimethylsiloxan)) (**links**) und polysiloxanfixiert über einen Octamethylenspacer (Chirasil- $\alpha$ -Dex) (**rechts**).

| Selektand                            | Temperatur<br>[°C] | Permethy- $\alpha$ -Cyclodextrin<br>gelöst |          |       | Permethy- $\alpha$ -Cyclodextrin<br>immobilisiert<br>Chirasil- $\alpha$ -Dex |                     |       |
|--------------------------------------|--------------------|--|----------|-------|--|---------------------|-------|
|                                      |                    | $k_{1a}$                                   | $\alpha$ | $R_s$ | $k_{1a}$   | $\alpha$            | $R_s$ |
| 2-Abu-TFA-Me                         | 80                 | 6,9  | 1,021    | 1,11  | 5,1  | 1,046               | 2,86  |
| Val-TFA-Et                           | 80                 | 12,0                                       | 1,023    | 1,14  | 10,7   | 1,051               | 3,75  |
| 2-Abu -TFA-Et                        | 80                 | 11,4                                       | 1,022    | 1,14  | 9,2  | 1,059               | 4,00  |
| Ileu-TFA-Et                          | 100                | 7,8  | 1,010    | 0,76  | 6,8  | 1,038               | 2,80  |
| Ileu-TFA-Et- <i>allo</i>             | 100                | 7,5  | 1,013    | 0,89  | 6,5  | 1,038               | 2,60  |
| Glu-TFA-Et                           | 120                | 33,5                                       | 1,014    | 1,10  | 22,5   | 1,032               | 2,62  |
| Met-TFA-Et                           | 120                | 22,5                                       | 1,015    | 1,22  | 9,9  | 1,038               | 2,71  |
| 3-Abu-TFA- <i>i</i> Prop             | 70                 | 19,6                                       | 1,051    | 2,85  | 35,4   | 1,019               | 1,53  |
| 2-Abu-TFA- <i>i</i> Prop             | 80                 | 11,3                                       | 1,043    | 1,18  | 10,2   | 1,094               | 6,80  |
| Nval-TFA- <i>i</i> Prop              | 80                 | 19,6                                       | 1,031    | 1,88  | 18,9   | 1,090               | 6,85  |
| Val-TFA- <i>i</i> Prop               | 80                 | 4,8  | 1,021    | 1,21  | 11,6   | 1,060               | 4,46  |
| Ala-TFA- <i>i</i> Prop               | 80                 | 7,7  | 1,049    | 2,56  | 7,0  | 1,089               | 5,75  |
| Leu-TFA - <i>i</i> Prop              | 80                 | 26,0                                       | 1,018    | 1,04  | 24,9   | 1,059               | 4,69  |
| Ileu-TFA- <i>i</i> Prop              | 100                | 8,1  | 1,008    | 0,61  | 7,2  | 1,028               | 2,10  |
| Ileu-TFA- <i>i</i> Prop- <i>allo</i> | 100                | 7,6  | 1,014    | 0,91  | 6,8  | 1,035               | 2,64  |
| Pro-TFA- <i>i</i> Prop               | 100                | 28,6                                       | 1,011    | -     | 14,3   | 1,022               | 1,60  |
| Phe-TFA- <i>i</i> Prop               | 120                | 11,8                                       | 1,098    | 2,40  | 28,4   | 1,047               | 3,82  |
| Phegl-TFA- <i>i</i> Prop             | 120                | 23,7                                       | 1,014    | 1,15  | 15,7   | 1,035               | 2,74  |
| Orn-TFA- <i>i</i> Prop               | 130                | 44,7                                       | 1,010    | 1,07  | 34,4   | 1,024               | 1,98  |
| Lys-TFA- <i>i</i> Prop               | 140                | 46,7                                       | 1,000    | -     | 33,4   | 1,014               | 1,35  |
| Trp-TFA- <i>i</i> Prop               | 160                | 46,6                                       | 1,001    | -     | 33,0   | 1,012               | 1,07  |
| 3,5-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on       | 90                 | 14,7                                       | 1,053    | 3,41  | 12,0   | 1,109               | 6,44  |
| 1-Hepten-3-ol                        | 70                 | 6,7  | 1,039    | 1,94  | 40,9   | 1,166               | 6,32  |
| 1-Octen-3-ol                         | 80                 | 8,8  | 1,034    | 1,54  | 11,1   | 1,079               | 1,84  |
| 3-Octen-2-ol                         | 80                 | 9,6  | 1,015    | -     | 19,5   | 1,021 <sub>b)</sub> | -     |
| 2-Methyl-2-hepten-6-ol               | 80                 | 9,1  | 1,000    | -     | 16,6   | 1,016 <sub>b)</sub> | -     |
| 1-(2-Furyl)-ethanol                  | 80                 | 7,6  | 1,000    | -     | 7,9  | 1,000               | -     |
| 3-Octanol                            | 80                 | 8,5  | 1,027    | 1,58  | 11,4   | 1,066               | 1,55  |
| 1-Phenylethanol                      | 100                | 11,3                                       | 1,010    | -     | 9,9  | 1,021               | 0,75  |
| $\alpha$ -Tetralool                  | 120                | 26,0                                       | 1,082    | 5,85  | 23,4   | 1,189 <sub>b)</sub> | 4,81  |
| 1-(2-Bromphenyl)-ethanol             | 130                | 15,8                                       | 1,050    | 3,35  | 10,9   | 1,105               | 4,65  |
| 1-Indanol                            | 120                | 13,8                                       | 1,065    | 4,34  | 5,3  | 1,091 <sub>b)</sub> | 2,33  |
| Phenyl- <i>n</i> -propyl-carbinol    | 120                | 12,2                                       | 1,023    | 1,57  | 9,4  | 1,063               | 2,73  |
| 3-Methyl-1-phenyl-butan-2-ol         | 120                | 12,6                                       | 1,009    | 0,85  | 12,8   | 1,032 <sub>b)</sub> | -     |
| Phenyl- <i>n</i> -butyl-carbinol     | 120                | 21,5                                       | 1,032    | 2,42  | 17,9   | 1,085               | 4,18  |
| 1-(4-Methylphenyl)-ethanol           | 100                | 19,2                                       | 1,000    | -     | 17,3   | 1,017               | 0,69  |

a) ersteluites Enantiomer, b) Messungen wurden auf einer 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare durchgeföhrt.

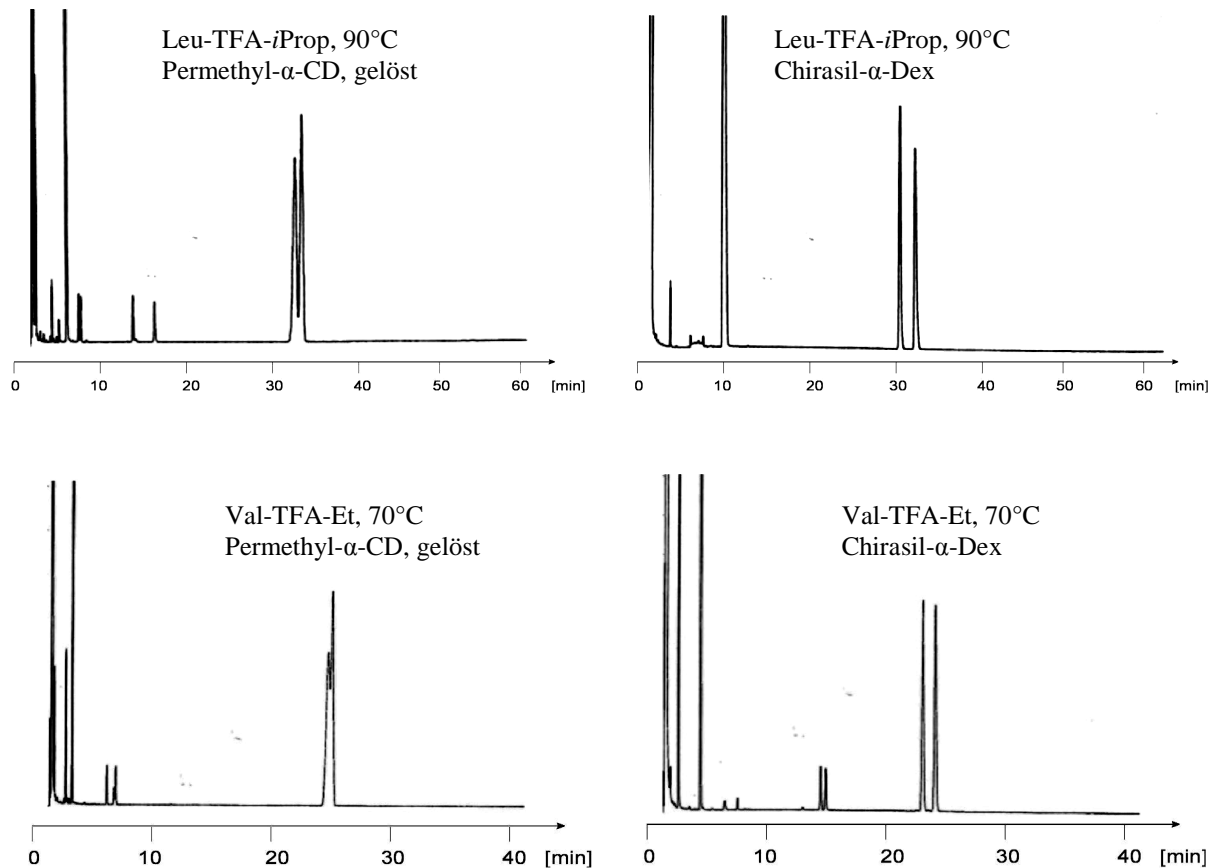
**Tabelle 5-1:** Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomere Trennfaktoren  $\alpha$  und enantiomere Auflösungsfaktoren  $R_s$  für verschiedene Selektanden an Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin gelöst in Poly(35%-diphenyl-65%-dimethylsiloxan) (20% w/w) (**links**) und Chirasil- $\alpha$ -Dex (28% w/w (44 mol%)) (**rechts**). GC-Parameter für beide Systeme: 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

### *$\alpha$ -Aminosäurederivate*

Für die  $\alpha$ -Aminosäurederivate Glu-TFA-ET, Met-TFA-Et, Val-TFA-*i*Prop und Leu-TFA-*i*Prop wurde an dem gelösten kommerziell erhältlichen System nur eine geringe Antrennung erzielt, an dem polysiloxangebundenen System dagegen eine vollständige enantiomere Auftrennung erreicht. Auch für die  $\alpha$ -Aminosäurederivate Ileu-TFA-*i*Prop und Ileu-TFA-*i*Prop-*allo*, sowie für die entsprechenden Ethylderivate, war an dem gelösten System nur eine leichte Antrennung zu beobachten, an Chirasil- $\alpha$ -Dex gelang jedoch eine Basislinientrennung. Die Enantiomere von Nval-TFA-*i*Prop und Ala-TFA-*i*Prop waren auch an gelöstem Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin basisliniengetreunt, an polysiloxangebundenem Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin wurden jedoch bemerkenswert hohe enantiomere Trennfaktoren beobachtet. Für die zwei  $\alpha$ -Aminosäurederivate 3-Abu-TFA-*i*Prop und Phe-TFA-*i*Prop war ein gegensätzliches Verhalten festzustellen, hier wurde an dem gelösten System ein größerer enantiomerer Trennfaktor gemessen, jedoch für Phe-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex eine bessere Auflösung beobachtet (siehe auch Abbildung 5.5 oben). Für die  $\alpha$ -Aminosäurederivate Orn-TFA-*i*Prop, Lys-TFA-*i*Prop und Trp-TFA-*i*Prop (Abbildung 5.4 unten) war auch an Chirasil- $\alpha$ -Dex nur schwer ein Auftrennung in die Enantiomere zu erreichen, an gelöstem Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin aber praktisch keine Auftrennung oder nur eine geringe Antrennung sichtbar.

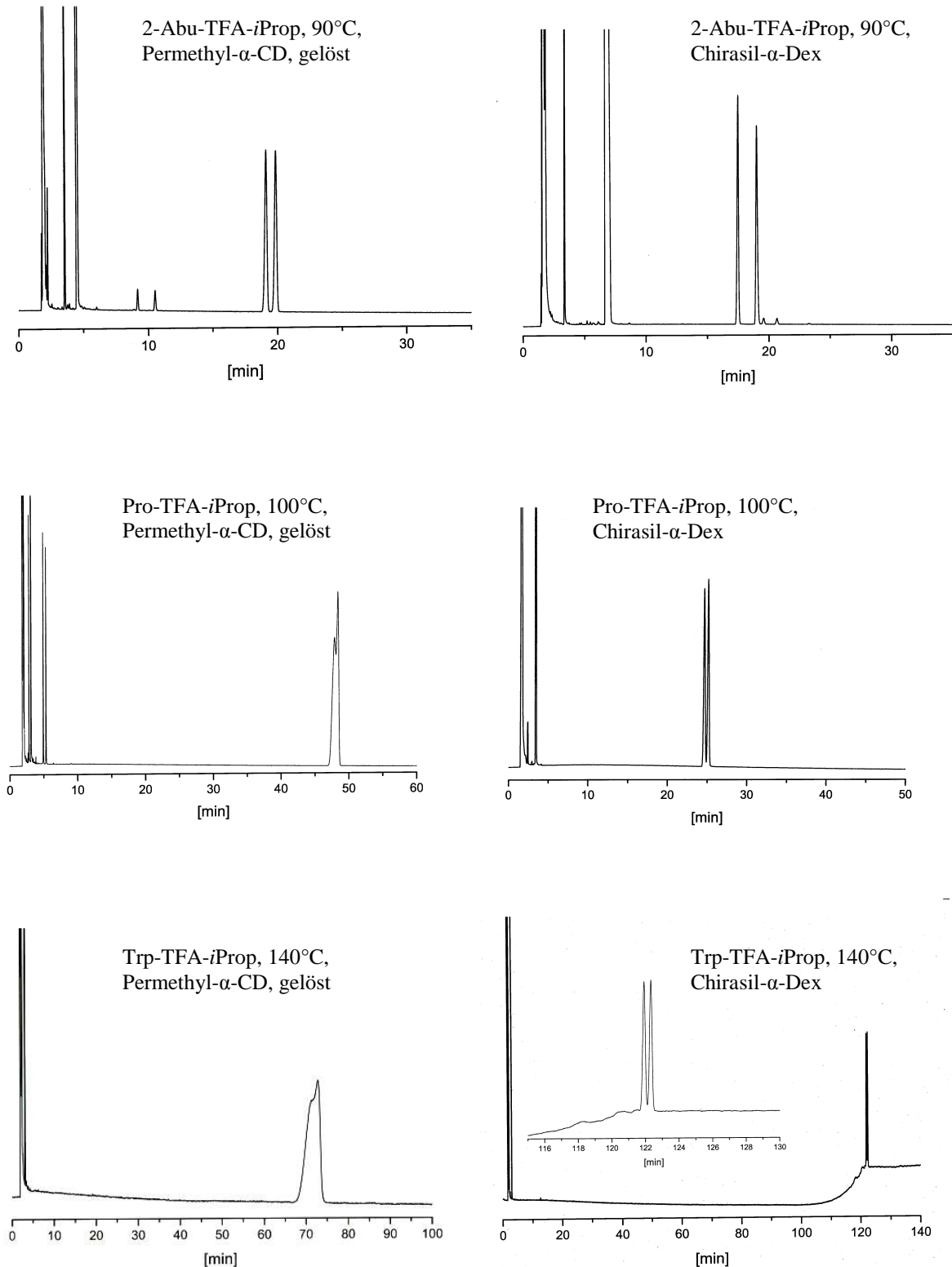
### *Sekundäre Alkohole*

Für die sekundären Alkohole, 1-Octen-3-ol, 1-Hepten-3-ol, 1-(2-Bromphenyl)-ethanol, Phenyl-*n*-propyl-carbinol und Phenyl-*n*-butyl-carbinol, war im Vergleich zum gelösten Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin an dem polysiloxangebundenen System eine deutliche Zunahme der enantiomeren Trennfaktoren und Auflösungen zu beobachten. Eine Zunahme des enantiomeren Trennfaktors an Chirasil- $\alpha$ -Dex wurde für auch für die sekundären Alkohole, 3-Octanol,  $\alpha$ -Tetralool, 1-Indanol und 3-Methyl-1-phenyl-butan-2-ol erreicht, jedoch war für diese Analyte keine Verbesserung der enantiomeren Auflösung festzustellen. Für 1-Phenylethanol, 1-(4-Methylphenyl)-ethanol und 2-Methyl-2-hepten-6-ol konnte an dem gelösten System keine Enantiomerentrennung, an dem gebundenen System aber auch nur eine geringe Antrennung erzielt werden. Für 3-Octen-2-ol wurde sowohl an dem gelösten, als auch an dem gebundenen System, nur eine enantiomere Antrennung beobachtet. Keine Trennung auf beiden Systemen konnte für 1-(2-Furyl)-ethanol erreicht werden. Im folgenden sind einige repräsentative Chromatogramme von derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren der durchgeführten Vergleichsmessungen zu sehen.



**Abbildung 5-3:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität von Permethyl- $\alpha$ -cyclodextrin gelöst in Poly(35%-diphenyl-65%-dimethylsiloxan) (20 % w/w) (**links**) und Chirasil- $\alpha$ -Dex (28% w/w (44 mol%)) (**rechts**) für Leu-TFA-*i*Prop bei 90°C (**oben**) und Val-TFA-Et bei 70°C (**unten**). GC-Parameter für beide Systeme: 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmstärke, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

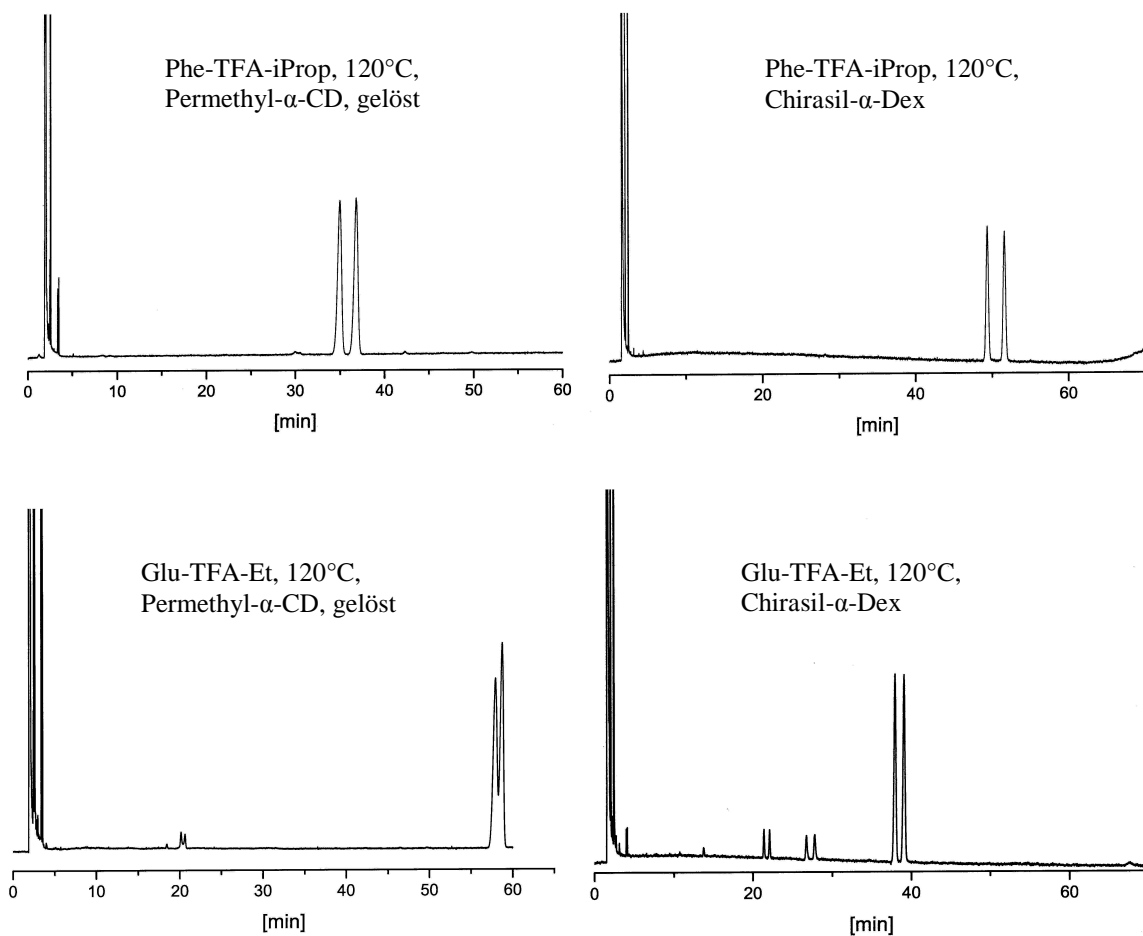
Mit diesen Chromatogrammen wird die durch die Immobilisierung erreichte deutlich verbesserte Enantioselektivität sofort ersichtlich. Die Chromatogramme wurden unter identischen Parametern aufgenommen. Während Leu-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex auch bei 90°C mit hoher Enantioselektivität getrennt wird, kann an dem gelösten System nur eine unvollständige Enantiomerentrennung erreicht werden. Auch für Val-TFA-Et wird bei 70°C an dem polysiloxangebundenen System eine vollständig Auftrennung in die Enantiomere erreicht, an dem gelösten System kann dagegen nur eine geringe enantiomere Antrennung beobachtet werden.



**Abbildung 5-4:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität von Permethylin- $\alpha$ -cyclodextrin gelöst in Poly(35%-diphenyl-65%-dimethylsiloxan) (20 % w/w) (**links**) und Chirasil- $\alpha$ -Dex (28% w/w (44 mol%)) (**rechts**) für 2-Abu-TFA-*i*Prop bei 90°C (**oben**) und Pro-TFA-*i*Prop bei 100°C (**Mitte**) und Trp-TFA-*i*Prop bei 140°C (**unten**). GC-Parameter für beide Systeme: 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

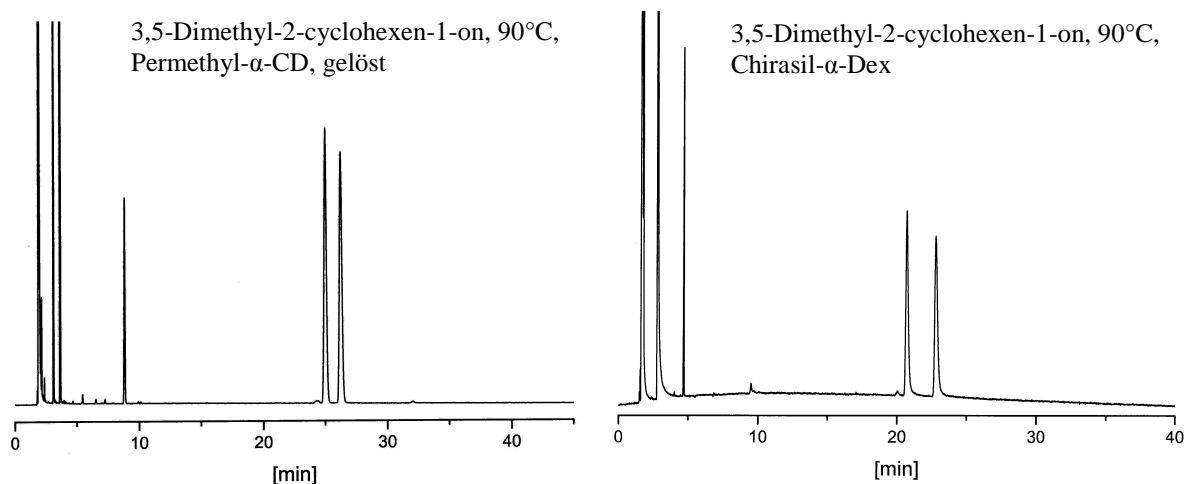


Bei 90°C wird für 2-Abu-TFA-*i*Prop an dem gelösten System gerade eine Basislinientrennung erreicht, an Chirasil- $\alpha$ -Dex jedoch ein bemerkenswert hoher enantiomerer Trennfaktor beobachtet. Während für Pro-TFA-*i*Prop bei 100°C an dem gelösten System nur eine minimale Antrennung erzielt wird, sind die Enantiomere an dem polysiloxangebundenen System vollständig getrennt. An gelöstem Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin werden die Enantiomere von Trp-TFA-*i*Prop nicht aufgetrennt, an polysiloxangebundenem Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin jedoch eine annähernde Basislinientrennung erreicht. Einige weitere Beispiele für die verbesserte Enantioselektivität des immobilisierten Systems sind in Abbildung 5-5 zu sehen.



**Abbildung 5-5:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität von Permethy- $\alpha$ -cyclodextrin gelöst in Poly(35%-diphenyl-65%-dimethylsiloxan) (20 % w/w) (**links**) und Chirasil- $\alpha$ -Dex (28% w/w (44 mol%)) (**rechts**) für Phe-TFA-*i*Prop bei 120°C (**oben**) und Glu-TFA-Et bei 120°C (**unten**). GC-Parameter für beide Systeme: 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

Für Phe-TFA-*i*Prop kann bei 100°C an dem gelösten System zwar eine Basislinientrennung erreicht werden, allerdings kann an dem gebundenen System eine bessere Auflösung beobachtet werden (siehe auch Tabelle 5-1). Während Glu-TFA-Et auch bei 120°C an Chirasil- $\alpha$ -Dex vollständig in die Enantiomere getrennt wird, ist an dem gelösten System nur eine Antrennung möglich. Mit einem weiteren Beispiel kann gezeigt werden, dass eine Erhöhung des enantiomeren Trennfaktors durch Immobilisierung des Selektors auch für das ungesättigte cyclische Keton 3,5-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on beobachtet wird (Abbildung 5-6).

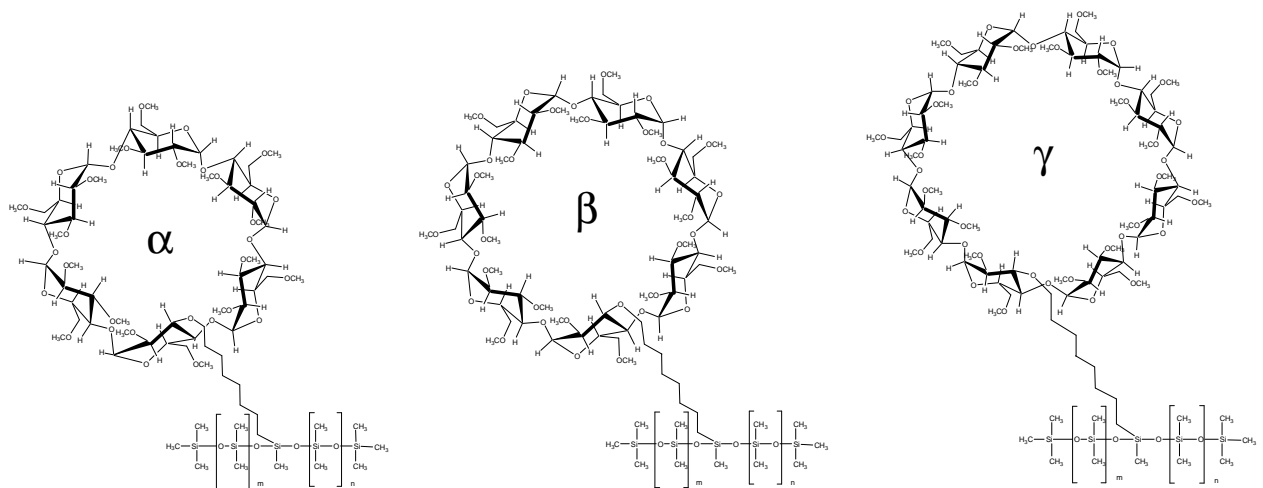


**Abbildung 5-6:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität von Permethyl- $\alpha$ -cyclodextrin gelöst in Poly(35%-diphenyl-65%-dimethylsiloxan) (20% w/w) (**links**) und Chirasil- $\alpha$ -Dex (28% w/w (44 mol%)) (**rechts**) für 3,5-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on bei 90°C. GC-Parameter für beide Systeme: 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

Der durch die Fixierung von Permethyl- $\alpha$ -cyclodextrin an ein Polysiloxangerüst hergestellte Selektor Chirasil- $\alpha$ -Dex weist eine hohe Enantioselektivität gegenüber derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren auf. An dem gelösten System kann nur für einzelne  $\alpha$ -Aminosäurederivate eine vollständige Enantiomerentrennung erreicht werden. Wie mit dem erstellten tabellarischen Vergleich gezeigt werden konnte, wird durch die Immobilisierung eine beachtliche Erhöhung der Enantioselektivität auch für andere Substanzklassen erreicht. Diese Erhöhung der enantiomeren Trennfaktoren kann auch der höheren chiralen Selektorkonzentration zugeschrieben werden, die durch die Anbindung des chiralen Selektors ermöglicht wird. Daneben kann die immobilisierte Selektorphase weitere Vorteile bieten, wie eine höhere Temperaturstabilität, verringertes Säulenbluten, eine längere Lebenszeit und durch die Verwendung einer unpolaren Polysiloxanmatrix, kürzere Elutionszeiten von polaren Selektanden.

### 5.3 Gegenüberstellung der enantiomeren Trennleistung von Chirasil- $\alpha$ -Dex, Chirasil- $\beta$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex

Das erstmals erprobte chirale Selektorsystem Chirasil- $\alpha$ -Dex wurde dem gebräuchlichen chiralen Selektor Chirasil- $\beta$ -Dex und auch dem höheren homologen System Chirasil- $\gamma$ -Dex hinsichtlich der enantiomeren Trennleistung gegenübergestellt. Die drei kongeneren Chirasil-Dex Selektoren unterscheiden sich in der molekularen Struktur nur in der Anzahl der enthaltenen Glukoseeinheiten. Für den Vergleich wurden 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillaren mit einer Filmdicke von 250 nm mit den Selektorsystemen in der äquimolaren chiralen Selektorkonzentration belegt. In Abbildung 5-7 sind die molekularen Strukturen von Chirasil- $\alpha$ -Dex, Chirasil- $\beta$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex gezeigt.



**Abbildung 5-7:** Molekülstrukturen der kongeneren Selektorsysteme Chirasil- $\alpha$ -Dex, Chirasil- $\beta$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex.

Für die Gegenüberstellung der drei kongeneren chiralen Selektorsysteme wurde ein tabellarischer Vergleich der Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$  und enantiomeren Auflösungsfaktoren  $R_s$  für zahlreiche Analyte aus verschiedenen Substanzklassen, wie  $\alpha$ -Aminosäuren als *N*-TFA-methyl-, *N*-TFA-ethyl und *N*-TFA-*i*-propyl-ester, sekundäre Alkohole, Dirole, unfunktionale Kohlenwasserstoffe (Alkane) und weitere Substanzen wie Oxirane, Monoterpene und Ketone, erstellt. Die gaschromatographischen Messungen erfolgten unter identischen Bedingungen. In der Tabelle 5-2 sind die Retentionsfaktoren  $k_1$ , enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$  und enantiomeren Auflösungsfaktoren  $R_s$  an allen drei Chirasil-Dex Selektoren aufgeführt.

Kapitel 5 Immobilisierte kongenere permethylierte  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrinselektoren

| <i>Selektand</i>   | <b>Chirasil-<math>\alpha</math>-Dex</b> |                       |          |                       | <b>Chirasil-<math>\beta</math>-Dex<sup>a)</sup></b> |          |                       | <b>Chirasil-<math>\gamma</math>-Dex</b> |          |                       |
|--|---|-----------------------|----------|-----------------------|---|----------|-----------------------|---|----------|-----------------------|
|  | <i>T</i> (°C)                           | <i>k</i> <sub>1</sub> | $\alpha$ | <i>R</i> <sub>s</sub> | <i>k</i> <sub>1</sub>                               | $\alpha$ | <i>R</i> <sub>s</sub> | <i>k</i> <sub>1</sub>                   | $\alpha$ | <i>R</i> <sub>s</sub> |
| <i>N-Trifluoracetyl-isopropyl-ester Derivate von <math>\alpha</math>-Aminosäuren</i> |   |                       |          |                       |   |          |                       |   |          |                       |
| Ala-TFA- <i>i</i> Prop   | 80                                      | 10,3                  | 1,090    | 2,60                  | 8,4   | 1,184    | 10,08                 | 6,7                                     | 1,026    | 0,90                  |
| Val-TFA- <i>i</i> Prop   | 80                                      | 17,2                  | 1,058    | 2,53                  | 12,1  | 1,014    | 0,98                  | 11,5                                    | 1,000    | -                     |
| Ileu-TFA- <i>i</i> Prop  | 100                                     | 10,4                  | 1,031    | 1,49                  | 7,3   | 1,026    | 1,40                  | 7,2                                     | 1,000    | -                     |
| Ileu-TFA- <i>i</i> Prop- <i>allo</i>   | 100                                     | 9,8                   | 1,037    | 1,75                  | 6,9   | 1,024    | 1,31                  | 6,8                                     | 1,000    | -                     |
| Leu-TFA- <i>i</i> Prop   | 100                                     | 11,4                  | 1,040    | 1,80                  | 23,8  | 1,039    | 2,53                  | 7,7                                     | 1,020    | 1,03                  |
| Ser-TFA- <i>i</i> Prop   | 90                                      | 23,8                  | 1,150    | 2,17                  | 17,3  | 1,184    | 10,55                 | 20,5                                    | 1,017    | -                     |
| Pro-TFA- <i>i</i> Prop   | 100                                     | 20,5                  | 1,022    | 1,11                  | 54,5  | 1,016    | 1,39                  | 15,4                                    | 1,000    | -                     |
| Asp-TFA- <i>i</i> Prop   | 100                                     | 54,4                  | 1,060    | 2,31                  | 39,7  | 1,044    | 2,89                  | 32,5                                    | 1,014    | 0,62                  |
| Cys-TFA- <i>i</i> Prop   | 100                                     | 36,5                  | 1,000    | -                     | 26,5  | 1,105    | 5,72                  | 21,9                                    | 1,054    | 2,74                  |
| Met-TFA- <i>i</i> Prop   | 120                                     | 8,2                   | 1,021    | 1,08                  | 16,5  | 1,018    | 1,03                  | 42,8                                    | 1,018    | 1,04                  |
| Phe-TFA- <i>i</i> Prop   | 120                                     | 14,5                  | 1,027    | 1,29                  | 32,7  | 1,022    | 1,53                  | 58,2                                    | 1,016    | 1,05                  |
| Glu-TFA- <i>i</i> Prop   | 120                                     | 12,5                  | 1,020    | 1,00                  | 28,2  | 1,016    | 1,16                  | 24,1                                    | 1,000    | -                     |
| Orn-TFA- <i>i</i> Prop   | 150                                     | 14,1                  | 1,011    | 0,74                  | 12,5  | 1,000    | -                     | 14,0                                    | 1,010    | 0,81                  |
| Lys-TFA- <i>i</i> Prop   | 160                                     | 15,0                  | 1,000    | -                     | 12,3  | 1,000    | -                     | 13,7                                    | 1,014    | 0,76                  |
| Trp-TFA- <i>i</i> Prop   | 160                                     | 45,5                  | 1,012    | -                     | 34,4  | 1,000    | -                     | 33,8                                    | 1,017    | 1,05                  |
| Nva-TFA- <i>i</i> Prop   | 80                                      | 27,8                  | 1,094    | 4,17                  | 17,7  | 1,025    | 1,62                  | 16,5                                    | 1,031    | 1,12                  |
| Phegl-TFA- <i>i</i> Prop   | 100                                     | 8,7                   | 1,017    | 0,94                  | 13,3  | 1,034    | 2,03                  | 14,7                                    | 1,000    | -                     |
| 3-Abu-TFA- <i>i</i> Prop   | 80                                      | 28,3                  | 1,018    | 1,01                  | 14,8  | 1,063    | 2,00                  | 18,4                                    | 1,000    | -                     |
| 2-Abu-TFA- <i>i</i> Prop   | 80                                      | 15,7                  | 1,101    | 4,66                  | 13,7  | 1,040    | 1,51                  | 9,8                                     | 1,026    | 0,92                  |
| <i>N-Trifluoracetyl-ethyl-ester Derivate von <math>\alpha</math>-Aminosäuren</i>     |   |                       |          |                       |   |          |                       |   |          |                       |
| Ala-TFA-Et   | 80                                      | 9,5                   | 1,035    | 1,056                 | 6,2   | 1,239    | 12,02                 | 5,8                                     | 1,000    | -                     |
| Val-TFA-Et   | 80                                      | 16,3                  | 1,057    | 2,06                  | 31,4  | 1,000    | -                     | 9,5                                     | 1,000    | -                     |
| Ileu-TFA-Et  | 100                                     | 10,0                  | 1,039    | 1,72                  | 6,2   | 1,018    | 1,10                  | 6,4                                     | 1,000    | -                     |
| Ileu-TFA-Et- <i>allo</i>   | 100                                     | 9,6                   | 1,038    | 1,68                  | 10,2  | 1,020    | 0,76                  | 6,1                                     | 1,000    | -                     |
| Leu-TFA-Et   | 100                                     | 11,3                  | 1,044    | 2,04                  | 6,7   | 1,024    | 1,46                  | 6,8                                     | 1,022    | 1,12                  |
| Ser-TFA-Et   | 90                                      | 20,6                  | 1,013    | 0,70                  | 18,3  | 1,134    | 6,64                  | 13,0                                    | 1,040    | 1,40                  |
| Thr-TFA-Et   | 80                                      | 17,1                  | 1,066    | 2,55                  | 10,1  | 1,020    | 1,14                  | 18,7                                    | 1,049    | 1,22                  |
| Asp-TFA-Et   | 100                                     | 44,6                  | 1,024    | 0,99                  | 95,1  | 1,011    | 1,06                  | 25,5                                    | 1,016    | 0,94                  |
| Cys-TFA-Et   | 100                                     | n.v.                  | n.v.     | n.v.                  | 22,7  | 1,067    | 3,89                  | 20,8                                    | 1,034    | 1,74                  |
| Met-TFA-Et   | 120                                     | n.v.                  | n.v.     | n.v.                  | 15,3  | 1,014    | 0,81                  | 14,2                                    | 1,012    | 0,68                  |
| Phe-TFA-Et   | 120                                     | 13,6                  | 1,036    | 1,67                  | 29,5  | 1,045    | 3,00                  | 24,2                                    | 1,010    | 0,80                  |
| Glu-TFA-Et   | 120                                     | 10,8                  | 1,020    | 1,03                  | 21,6  | 1,000    | -                     | 20,1                                    | 1,005    | -                     |
| Orn-TFA-Et   | 150                                     | 14,6                  | 1,000    | -                     | 12,3  | 1,000    | -                     | 14,3                                    | 1,012    | 0,77                  |
| Lys-TFA-Et   | 160                                     | 15,0                  | 1,000    | -                     | 42,9  | 1,000    | -                     | 20,4                                    | 1,023    | 1,15                  |
| Trp-TFA-Et   | 160                                     | 45,3                  | 1,000    | -                     | 33,8  | 1,009    | 0,74                  | 33,6                                    | 1,017    | 1,19                  |
| Phegl-TFA-Et   | 100                                     | 8,7                   | 1,009    | 0,56                  | 12,3  | 1,022    | 1,27                  | 13,9                                    | 1,000    | -                     |
| <i>N-Trifluoracetyl-methyl-ester Derivate von <math>\alpha</math>-Aminosäuren</i>    |   |                       |          |                       |   |          |                       |   |          |                       |
| Val-TFA-Me   | 80                                      | 5,3                   | 1,041    | 1,50                  | 7,5   | 1,058    | 1,92                  | 6,3                                     | 1,000    | -                     |
| Ileu-TFA-Me  | 100                                     | 6,0                   | 1,028    | 1,20                  | 13,3  | 1,012    | 1,00                  | 7,9                                     | 1,016    | 0,95                  |
| Ileu-TFA-Me- <i>allo</i>   | 100                                     | 5,8                   | 1,041    | 1,73                  | 12,3  | 1,020    | 1,62                  | 7,6                                     | 1,014    | 0,87                  |
| Nval-TFA-Me  | 90                                      | 14,5                  | 1,061    | 2,40                  | 21,4  | 1,036    | 2,59                  | 17,4                                    | 1,053    | 1,62                  |
| Nleu-TFA-Me  | 90                                      | 18,2                  | 1,044    | 1,88                  | 11,2  | 1,028    | 1,47                  | 18,3                                    | 1,038    | 1,67                  |
| Ser-TFA-Me   | 90                                      | 12,7                  | 1,000    | -                     | 11,8  | 1,035    | 1,20                  | 17,4                                    | 1,044    | 1,42                  |
| Pro-TFA-Me   | 100                                     | 14,5                  | 1,000    | -                     | 13,7  | 1,089    | 4,00                  | 7,9                                     | 1,000    | -                     |
| Cys-TFA-Me   | 100                                     | 12,6                  | 1,026    | 0,91                  | 12,1  | 1,287    | 12,6                  | 16,6                                    | 1,027    | 1,53                  |
| Met-TFA-Me   | 120                                     | 14,1                  | 1,042    | 1,63                  | 7,3   | 1,010    | 0,55                  | 18,8                                    | 1,017    | 1,22                  |
| Glu-TFA-Me   | 120                                     | 14,0                  | 1,034    | 1,47                  | 11,0  | 1,000    | -                     | 19,8                                    | 1,016    | 1,09                  |
| Orn-TFA-Me   | 150                                     | 11,9                  | 1,000    | -                     | 9,4   | 1,000    | -                     | 21,8                                    | 1,018    | 0,92                  |
| Trp-TFA-Me   | 160                                     | 37,5                  | 1,000    | -                     | 23,9  | 1,021    | 1,25                  | 29,4                                    | 1,017    | 1,23                  |
| 2-Abu-TFA-Me   | 80                                      | 8,0                   | 1,051    | 1,94                  | 19,6  | 1,092    | 6,20                  | 9,9                                     | 1,029    | 0,93                  |
| 3-Abu-TFA-Me   | 80                                      | 14,3                  | 1,000    | -                     | 41,7  | 1,039    | 2,52                  | 17,7                                    | 1,000    | -                     |
| <i>Alkohole</i>  |   |                       |          |                       |   |          |                       |   |          |                       |
| 1-Indanol  | 120                                     | 5,3                   | 1,091    | 2,33                  | 11,9  | 1,030    | 0,71                  | 6,3                                     | 1,000    | -                     |
| 1-Hepten-3-ol  | 70                                      | 12,9                  | 1,088    | 1,11                  | 10,1  | 1,045    | 0,80                  | 3,7                                     | 1,000    | -                     |
| 1-(2-Methylphenyl)ethanol  | 110                                     | 16,9                  | 1,038    | 1,04                  | 17,0  | 1,343    | 5,40                  | n.v.                                    | n.v.     | n.v.                  |

## Kapitel 5 Immobilisierte kongenere permethylierte $\alpha$ -, $\beta$ - und $\gamma$ -Cyclodextrinselektoren

|   |     |      |       |      |      |       |      |      |       |      |
|---|-----|------|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|
| 1-(2-Chlorphenyl)-ethanol                 | 140 | 11,8 | 1,188 | 5,00 | 11,4 | 1,107 | 3,27 | 6,9  | 1,000 | -    |
| 1-(2-Bromphenyl)-ethanol                  | 130 | 15,4 | 1,109 | 2,31 | 16,9 | 1,440 | 6,85 | 7,2  | 1,018 | -    |
| 1-(3-Bromphenyl)-ethanol                  | 130 | 6,0  | 1,023 | 1,06 | 3,6  | 1,000 | -    | 3,3  | 1,000 | -    |
| Phenyl- <i>n</i> -propyl-carbinol         | 120 | 12,8 | 1,069 | 1,41 | 41,8 | 1,021 | 2,52 | 6,1  | 1,000 | -    |
| Phenyl- <i>n</i> -butyl-carbinol          | 120 | 22,9 | 1,089 | 1,59 | 19,7 | 1,046 | 0,71 | 10,6 | 1,000 | -    |
| Cyclopentyl-phenyl-carbinol               | 110 | 70,1 | 1,000 | -    | 18,7 | 1,017 | 1,06 | 25,4 | 1,000 | -    |
| 1-(3-Methyl-phenyl)-ethanol               | 100 | 27,2 | 1,052 | 0,90 | 24,3 | 1,124 | 2,64 | n.v. | n.v.  | n.v. |
| 3-Methyl-1-phenyl-butan-2-ol              | 120 | 12,8 | 1,032 | -    | 39,9 | 1,034 | 1,06 | 6,8  | 1,000 | -    |
| 1-Octen-3-ol                              | 80  | 17,4 | 1,068 | 0,83 | 38,4 | 1,000 | -    | 4,9  | 1,000 | -    |
| 3-Octen-2-ol                              | 80  | 19,5 | 1,021 | -    | 11,0 | 1,050 | 0,84 | 5,0  | 1,000 | -    |
| 3-Octanol                                 | 80  | 17,5 | 1,072 | 1,07 | n.v. | n.v.  | n.v. | 4,8  | 1,000 | -    |
| 2-Methyl-2-hepten-6-ol                    | 80  | 16,6 | 1,016 | -    | 10,9 | 1,082 | 1,92 | 5,0  | 1,000 | -    |
| $\alpha$ -Tetralool                       | 120 | 23,4 | 1,189 | 4,81 | 26,0 | 1,066 | 2,08 | 11,3 | 1,000 | -    |
| 1-Phenylethanol                           | 100 | 14,9 | 1,023 | -    | 13,1 | 1,140 | 2,80 | 14,0 | 1,016 | 0,99 |
| 1-Phenylpropanol                          | 100 | 20,0 | 1,051 | 1,21 | 25,1 | 1,092 | 2,25 | 48,9 | 1,004 | 0,82 |
| 2-Phenyl-2-butanol                        | 100 | 15,7 | 1,077 | 2,41 | n.v. | n.v.  | n.v. | 16,6 | 1,013 | 0,87 |
| 2-Nonanol                                 | 80  | 51,0 | 1,043 | -    | 15,8 | 1,024 | 0,80 | 11,6 | 1,000 | -    |
| <i>trans</i> -1,2-Cyclohexandiol          | 120 | 81,4 | 1,046 | -    | 35,8 | 1,090 | 2,35 | 3,3  | 1,000 | -    |
| 4-Methoxy- $\alpha$ -methylbenzyl alkohol | 120 | 19,7 | 1,000 | -    | 17,1 | 1,096 | 1,07 | 10,3 | 1,000 | -    |
| 1-(2-Furyl)-ethanol                       | 80  | 11,3 | 1,000 | -    | 9,7  | 1,072 | 1,70 | 3,6  | 1,000 | -    |
| 1-(2-Naphthyl)-ethanol                    | 150 | 57,5 | 1,000 | -    | 19,3 | 1,057 | 3,47 | 13,5 | 1,000 | -    |
| 2,2-Dimethyl-3-hexanol                    | 70  | 11,3 | 1,000 | -    | 38,8 | 1,083 | 1,71 | 3,8  | 1,000 | -    |
| <i>Andere</i>                             |     |      |       |      |      |       |      |      |       |      |
| Mandelsäurepropylester                    | 130 | 9,9  | 1,065 | 2,48 | 29,0 | 1,100 | 5,08 | 6,5  | 1,000 | -    |
| 3,5-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on            | 90  | 17,8 | 1,117 | 1,84 | 13,7 | 1,110 | 2,63 | 4,2  | 1,000 | -    |
| 2-Ethylhexansäure                         | 80  | n.v. | n.v.  | n.v. | 86,4 | 1,006 | 1,08 | 35,1 | 1,007 | 1,08 |
| <i>trans</i> -Diethyloxiran               | 40  | 9,0  | 1,047 | 0,98 | 3,4  | 1,072 | 1,71 | 4,6  | 1,000 | -    |
| 2-Ethyl-2-methyloxiran                    | 40  | 3,6  | 1,066 | 1,14 | 1,1  | 1,053 | 1,33 | 2,4  | 1,000 | -    |
| 2-Methylcyclohexanon                      | 90  | 0,69 | 1,186 | 2,03 | n.v. | n.v.  | n.v. | 4,6  | 1,034 | 1,13 |
| Fenchol                                   | 90  | 17,7 | 1,000 | -    | n.v. | n.v.  | n.v. | 8,1  | 1,000 | -    |
| Verbenon                                  | 90  | 18,3 | 1,000 | -    | n.v. | n.v.  | n.v. | 11,5 | 1,000 | -    |
| Campher                                   | 70  | 15,6 | 1,000 | -    | 3,5  | 1,000 | -    | 15,6 | 1,000 | -    |
| 2-Brompentan                              | 50  | n.v. | n.v.  | n.v. | 14,2 | 1,068 | 1,47 | 1,41 | 1,000 | -    |
| <i>Alkane</i>                             |     |      |       |      |      |       |      |      |       |      |
| 2,2,3-Trimethylpentan                     | 30  | 6,5  | 1,054 | 1,57 | 13,4 | 1,036 | 1,52 | 5,7  | 1,000 | -    |
| 2,3-Dimethylpentan                        | 30  | 4,9  | 1,000 | -    | 5,4  | 1,037 | 1,32 | -    | 1,000 | -    |
| 2,3-Dimethylhexan                         | 40  | 12,7 | 1,000 | -    | 12,4 | 1,000 | -    | 2,5  | 1,000 | -    |
| 2,4-Dimethylhexan                         | 40  | 7,2  | 1,031 | 0,94 | 7,5  | 1,000 | -    | 2,3  | 1,000 | -    |
| 2,4-Dimethylheptan                        | 40  | 18,7 | 1,037 | 1,12 | 23,0 | 1,009 | 0,71 | 6,4  | 1,000 | -    |
| 2,4-Dimethylhepten                        | 40  | 20,7 | 1,033 | 0,99 | 15,9 | 1,034 | 1,67 | 5,4  | 1,000 | -    |
| 3-Methylheptan                            | 40  | 20,8 | 1,000 | -    | 2,8  | 1,034 | 1,69 | 3,4  | 1,000 | -    |
| 3-Methylhexan                             | 35  | 8,5  | 1,000 | -    | 1,1  | 1,020 | 0,87 | -    | 1,000 | -    |

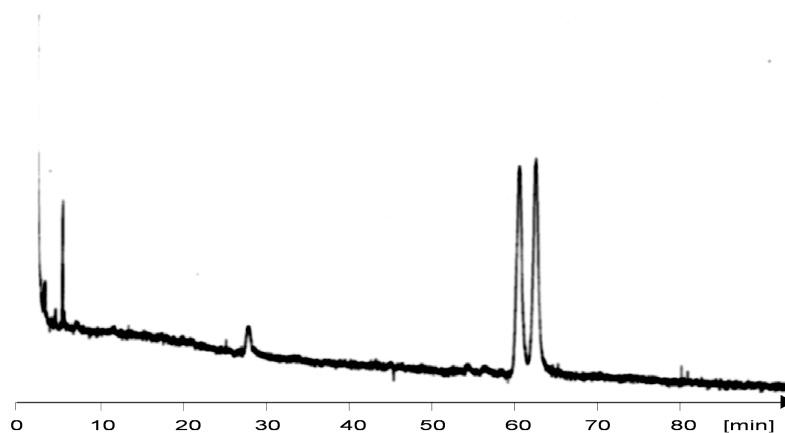
a) Die Daten für Chirasil- $\beta$ -Dex sind großteils aus früheren Messungen übernommen, n.v. = nicht vermessen.

**Tabelle 5-2:** Retentionsfaktoren  $k_1$  (ersteliertes Enantiomer), enantiomere Trennfaktoren  $\alpha$  und enantiomere Auflösungsfaktoren  $R_s$  für verschiedene Selektanden an Chirasil- $\alpha$ -Dex (**links**), Chirasil- $\beta$ -Dex (**Mitte**) und Chirasil- $\gamma$ -Dex (**rechts**). GC-Parameter für alle Systeme: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

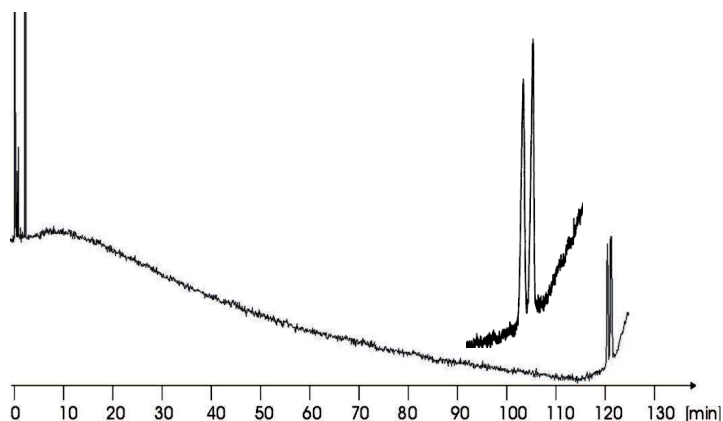
Die Daten für Chirasil- $\beta$ -Dex wurden zum großen Teil aus früheren im Arbeitskreis erhaltenen Ergebnissen (Dr. Pavel Levkin) übernommen. Es wurden jedoch für mehrere Selektanden Messungen an einer Kapillare mit äquimolarer chiraler Selektorkonzentration durchgeführt, was zu vernachlässigbaren Abweichungen bei den Werten für die enantiomeren Trennfaktoren  $\alpha$  und Auflösungsfaktoren  $R_s$  führte, nur die Retentionsfaktoren  $k_1$  waren auf der selbst hergestellten Kapillare mit höherer Selektorkonzentration deutlich erhöht.

#### *$\alpha$ -Aminosäurederivate*

Für zahlreiche  $\alpha$ -Aminosäure als *N*-TFA-*i*Prop-ester wurden an Chirasil- $\alpha$ -Dex die höchsten Trennfaktoren und Auflösungen gemessen. Bei einigen Ausnahmen, wie Ala-TFA-*i*Prop, Ser-TFA-*i*Prop, Cyst-TFA-*i*Prop, Phegl-TFA-*i*Prop, sowie 3-Abu-TFA-*i*Prop, zeigte das gebräuchliche Chirasil- $\beta$ -Dex die höchste enantiomere Trennleistung. An dem  $\gamma$ -kongenere Chirasil-Dex konnten viele  $\alpha$ -Aminosäuren als *N*-TFA-*i*Prop-ester nicht in die Enantiomere getrennt werden. Eine vollständige Auftrennung wurde hier nur für Cyst-TFA-*i*Prop erreicht. Für Ala-TFA-*i*Prop, Leu-TFA-*i*Prop, Asp-TFA-*i*Prop, Met-TFA-*i*Prop, Phe-TFA-*i*Prop, Nval-TFA-*i*Prop und 2-Abu-TFA-*i*Prop war an Chirasil- $\gamma$ -Dex nur eine Antrennung in die Enantiomere möglich. Während für die *N*-TFA-*i*Prop-ester der Aminosäuren Ornithin bei 150°C, sowie Lysin und Tryptophan bei 160°C, an Chirasil- $\beta$ -Dex keine Enantiomerentrennung beobachtet werden konnte, wurden an Chirasil- $\gamma$ -Dex für diese Analyte zumindest Antrennungen erzielt. Bei niedrigen Temperaturen konnten für diese Selektanden auch an Chirasil- $\alpha$ -Dex annähernde Basislinientrennungen erzielt werden (siehe Abbildungen 5-8 und 5-9). Die Basislinientrennung von Trp-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex bei 140°C wurde bereits in Abbildung 5.4 gezeigt.



**Abbildung 5-8:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung von Orn-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex (44 mol %). GC-Parameter: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Temperatur: 120°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.



**Abbildung 5-9:** Gaschromatographische Enantiomerentrennung (vergrößerter Ausschnitt) von Lys-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex (44 mol %). GC-Parameter: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Temperatur: 130°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

Für die *N*-TFA-ethyl- und *N*-TFA-methyl-ester der  $\alpha$ -Aminosäuren zeigte sich insgesamt an den drei kongeneren Chirasil-Dex Selektoren ein den *N*-TFA-*i*propyl-estern sehr ähnliches Verhalten. Die *N*-TFA-ethyl- und *N*-TFA-methyl-ester von Ornithin konnten nur an dem  $\gamma$ -Kongener angetrennt werden. Trp-TFA-Me zeigte im Gegensatz zu den anderen Tryptophan-Derivaten auch eine gute Antrennung an Chirasil- $\beta$ -Dex. Für Leu-TFA-Et und für Leu-TFA-Et-*allo* erfolgte an Chirasil- $\beta$ -Dex nur eine unvollständige enantiomere Antrennung, an Chirasil- $\alpha$ -Dex dagegen konnten, wie auch für die *N*-TFA-*i*Prop-ester, Basislinientrennungen erreicht werden. Die Enantiomere von Leu-TFA-Me waren auch an dem  $\gamma$ -kongeneren Chirasil-Dex angetrennt, an dem  $\alpha$ -Kongener war nur eine geringfügige Verbesserung der enantiomeren Trennung in Bezug zum Chirasil- $\beta$ -Dex festzustellen. Für Asp-TFA-Et war an allen drei Chirasil-Dex Systemen nur eine unvollständige Enantiomerentrennung zu erreichen. Val-TFA-Et, sowie Glu-TFA-Et und Glu-TFA-Me zeigten an Chirasil- $\beta$ -Dex keine Enantiomerentrennung, im Gegensatz zu den erreichten Antrennungen für die entsprechenden *N*-TFA-*i*Prop-ester. Für Val-TFA-Me dagegen wurde an Chirasil- $\beta$ -Dex eine Basislinientrennung beobachtet.

#### *Sekundäre Alkohole*

Für die meisten sekundären Alkohole konnte an Chirasil- $\gamma$ -Dex keine Enantiomerentrennung erzielt werden. Für zahlreiche Hydroxyverbindungen, wie 1-(2-Methylphenyl)-ethanol, 1-(3-Methylphenyl)-ethanol, 1-(2-Bromphenyl)-ethanol, 1-Phenylethanol und 1-Phenyl-propanol, sowie für 1-Furylethanol und 1-(2-Naphthyl)-ethanol, wurden von allen drei kongeneren Chirasil-Dex Selektoren an Chirasil- $\beta$ -Dex die besten Enantiomerentrennungen beobachtet. Für andere Hydroxyverbindungen, wie 1-Indanol, 1-Hepten-3-ol und Phenyl-*n*-butyl-carbinol

zeigte sich das Chirasil- $\alpha$ -Dex als bester chiraler Selektor, während an dem  $\beta$ -kongeneren Selektor für diese Analyte nur Antrennungen erreicht werden konnten. An Chirasil- $\alpha$ -Dex wurden für weitere sekundäre Alkohole, wie 2-Nonanol,  $\alpha$ -Tetralool, Phenyl-*n*-propylcarbinol, 1-(2-Chlorphenyl)-ethanol, 1-(3-Bromphenyl)-ethanol und 1-Octen-3-ol von allen drei kongeneren Chirasil-Dex Selektoren die höchsten enantiomeren Trennfaktoren gemessen.

### *Andere Substanzen*

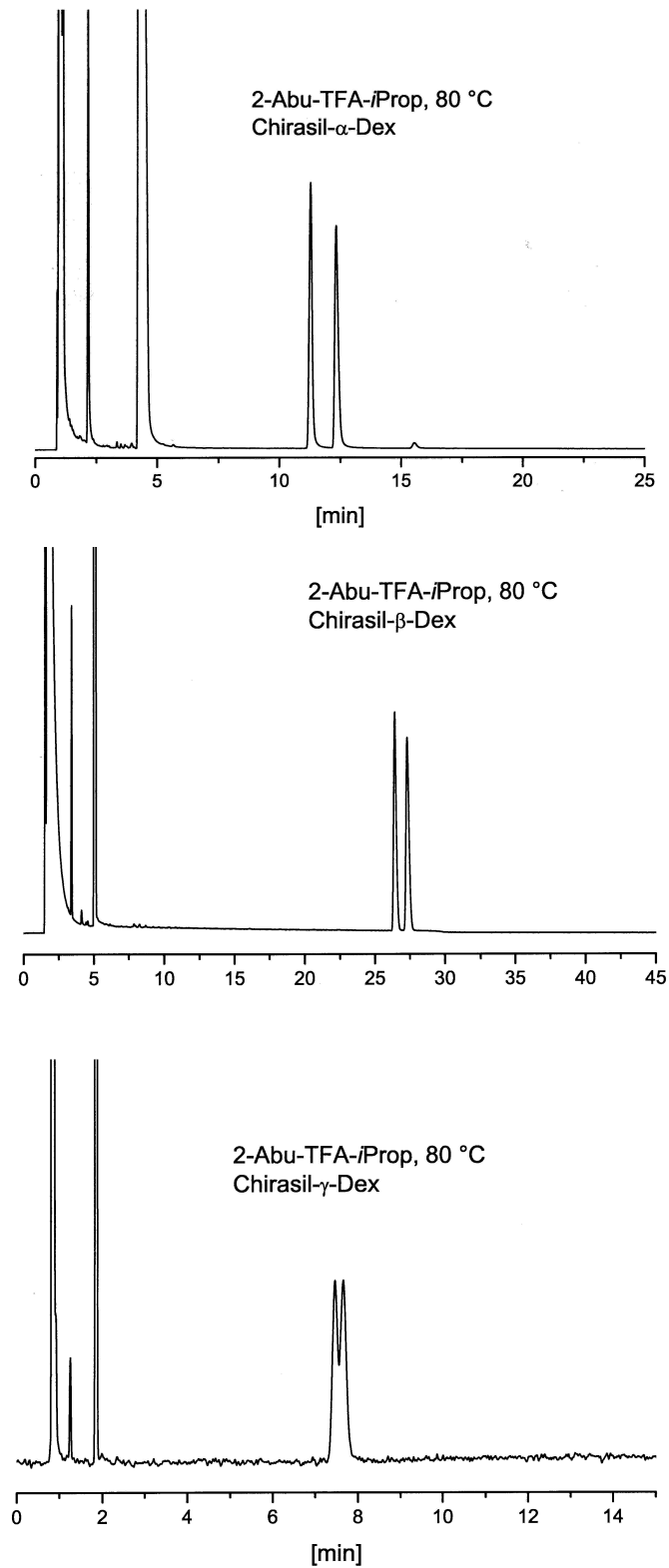
Mandelsäurepropylester zeigte die beste Enantiomerentrennung an Chirasil- $\beta$ -Dex. Eine Basislinientrennung wurde für diesen Ester auch an Chirasil- $\alpha$ -Dex erhalten, dagegen war keine Auftrennung der Enantiomeren an Chirasil- $\gamma$ -Dex zu erreichen. Das cyclische Keton, 3,5-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on, wurde sowohl an Chirasil- $\alpha$ -Dex, als auch an Chirasil- $\gamma$ -Dex vollständig in die Enantiomere getrennt, an dem  $\gamma$ -Kongener zeigte sich keine Auftrennung. An Chirasil- $\gamma$ -Dex konnte nur für 2-Methylcyclohexanon und 2-Ethylhexansäure eine Antrennung beobachtet werden. Für alle anderen Substanzen wurde an dem  $\gamma$ -Kongener keine Enantiomerentrennung erreicht. Die Enantiomere der untersuchten Monoterpene (Fenchol, Verbenon und Campher) waren auch an Chirasil- $\alpha$ -Dex nicht aufzulösen. Für die Oxirane *trans*-Diethyloxiran und 2-Ethyl-2-methyl-oxiran wurden bei 40°C an Chirasil- $\beta$ -Dex die besten Enantiomerentrennungen erzielt, eine Antrennung in die Enantiomere erfolgte auch an Chirasil- $\alpha$ -Dex.

### *Alkane*

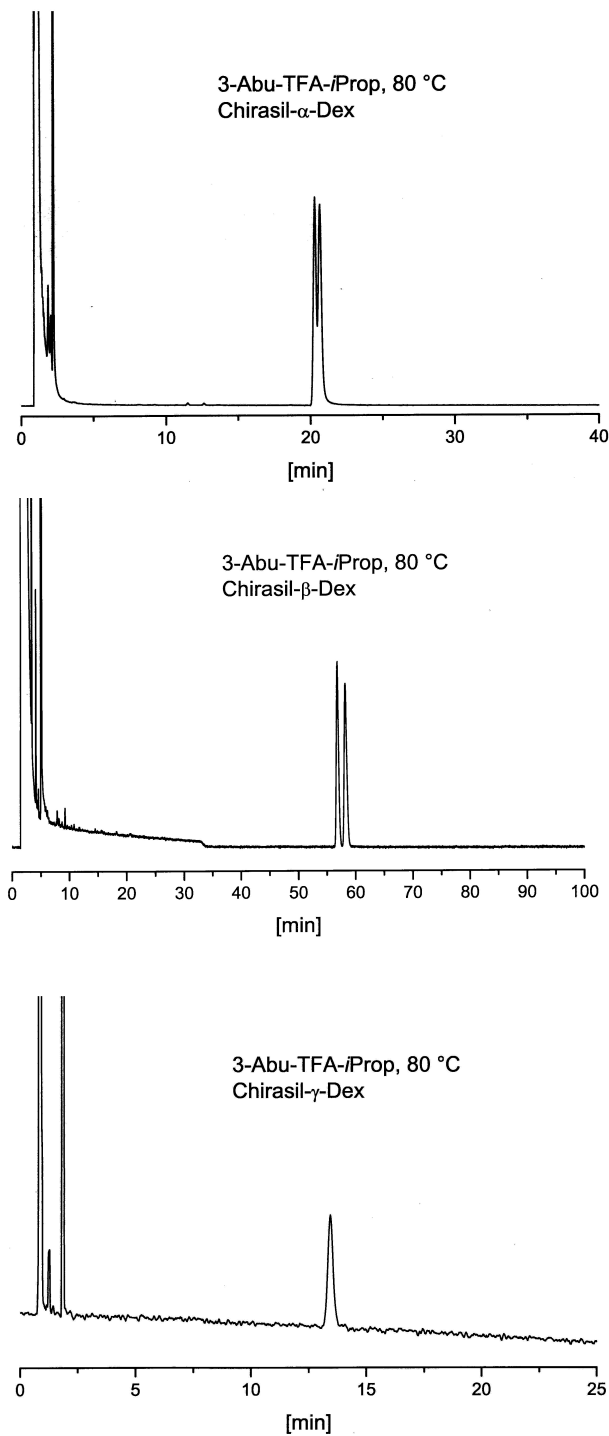
An Chirasil- $\gamma$ -Dex konnte keine Enantiomerentrennung für alle verwendeten Alkane erreicht werden. Insgesamt wurden die besten Enantiomerentrennungen an Chirasil- $\beta$ -Dex erhalten (siehe auch Kapitel 3 (Abschnitt 3-1)). Für 2,4-Dimethylhexan konnte an dem  $\beta$ -Kongener keine Enantiomerentrennung, an Chirasil- $\alpha$ -Dex dagegen immerhin eine Antrennung erreicht werden. Auch für 2,4-Dimethylheptan zeigte sich die beste enantiomere Antrennung an dem  $\alpha$ -kongeneren Selektor.

Im folgenden sind einige Chromatogramme der Vergleichsmessungen an den drei kongeneren Systemen mit äquimolaren chiralen Selektoranteilen für verschieden  $\alpha$ -Aminosäurederivate abgebildet. Die gaschromatographischen Messungen wurden unter identischen Bedingungen ausgeführt.

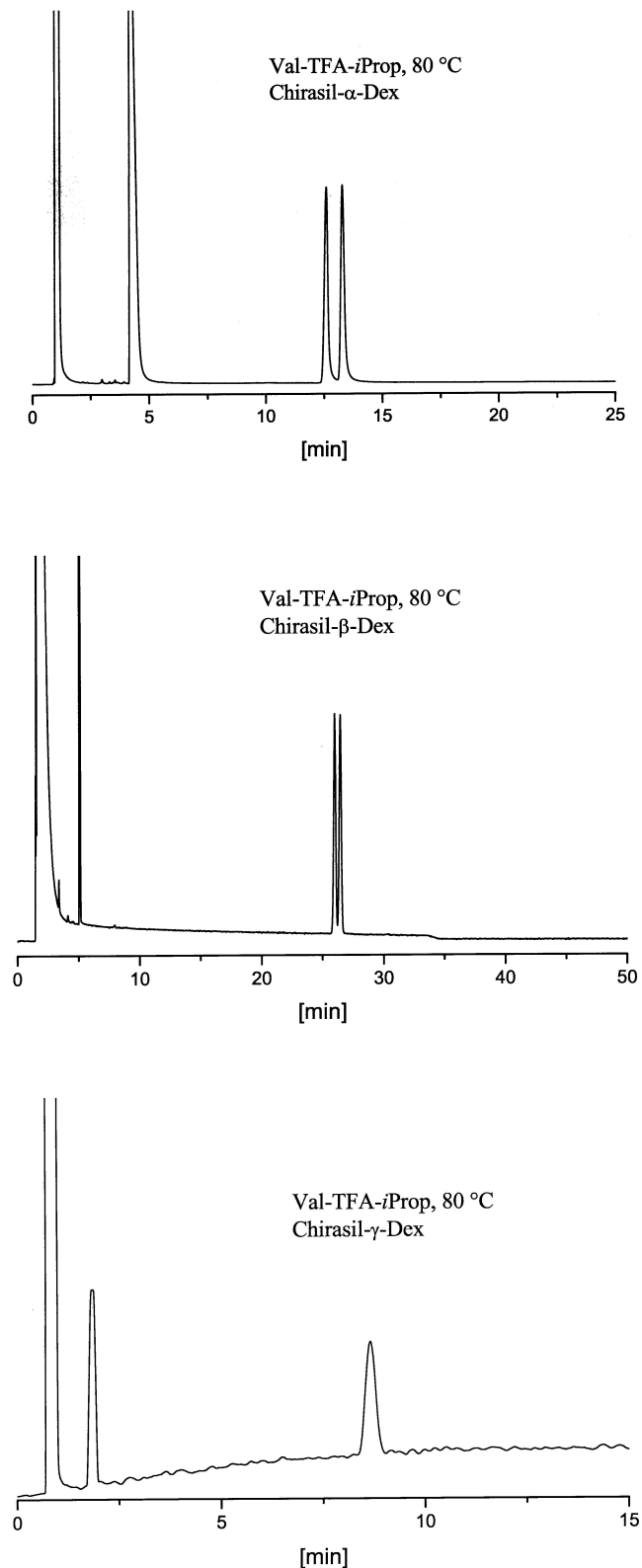




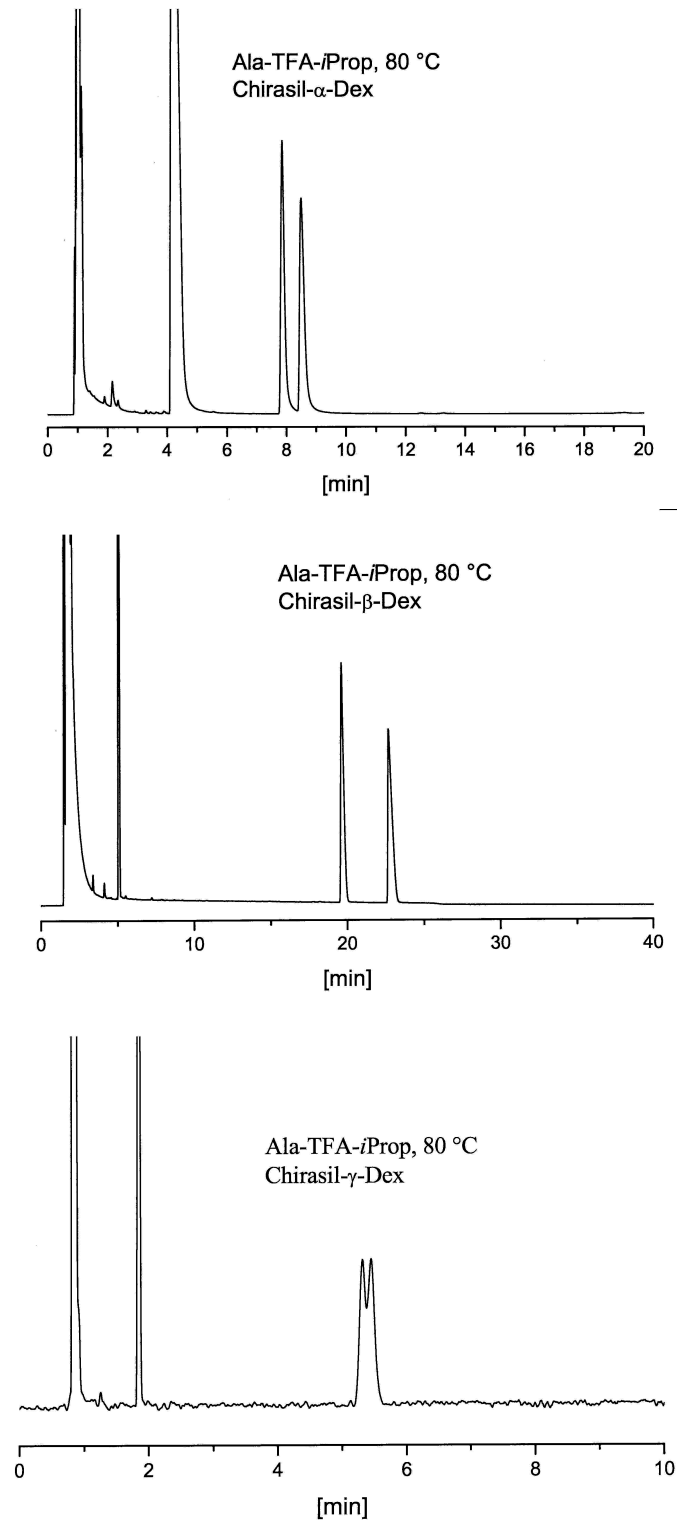
**Abbildung 5-10:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität für 2-Abu-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex (44 mol %) (**oben**), Chirasil- $\beta$ -Dex (44 mol %) (**Mitte**) und Chirasil- $\gamma$ -Dex (44 mol %) (**unten**). GC-Parameter für alle Systeme: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Temperatur: 80°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.



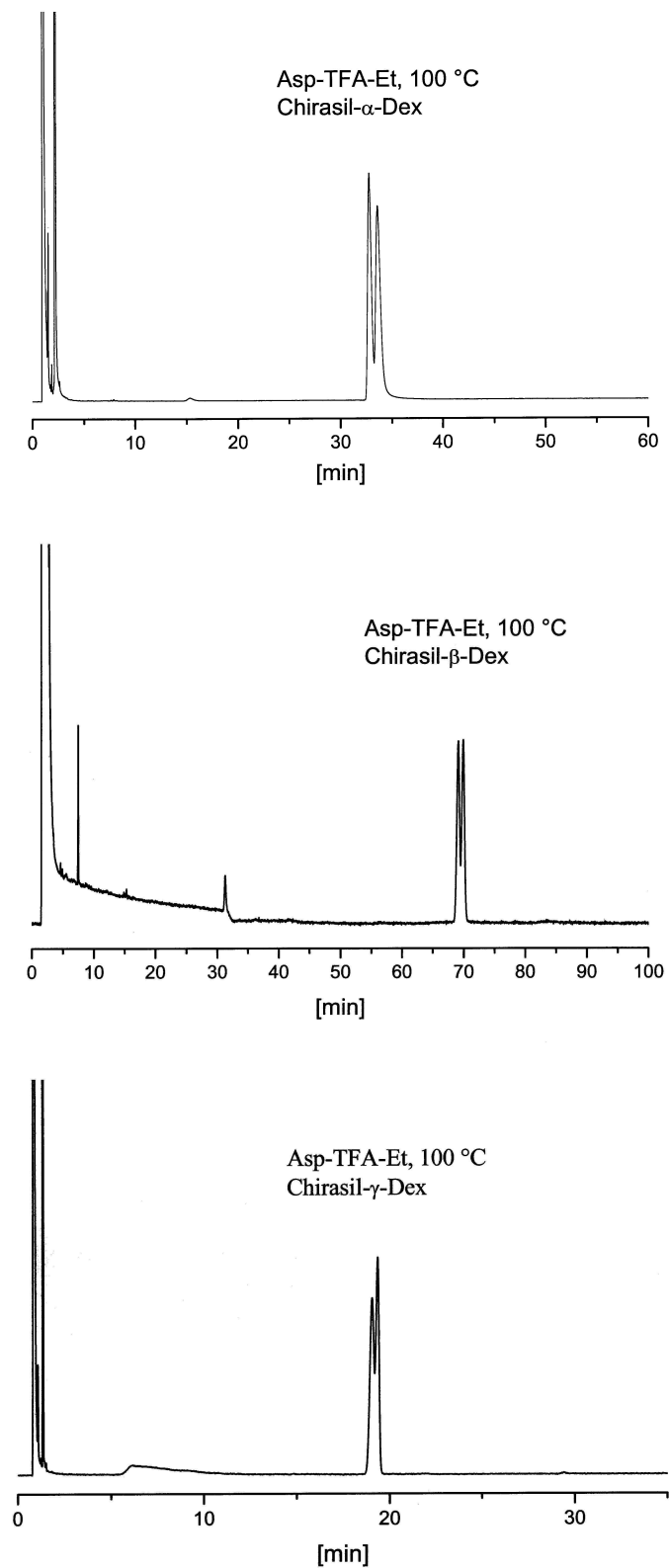
**Abbildung 5-11:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität für 3-Abu-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex (44 mol %) (**oben**), Chirasil- $\beta$ -Dex (44 mol %) (**Mitte**) und Chirasil- $\gamma$ -Dex (44 mol %) (**unten**). GC-Parameter für alle Systeme: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Temperatur: 80°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.



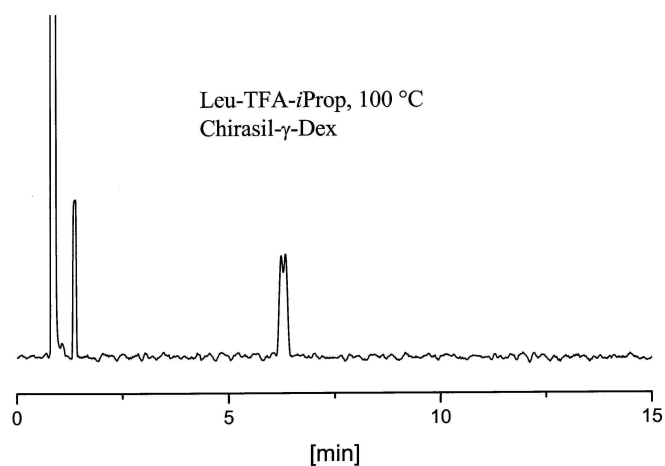
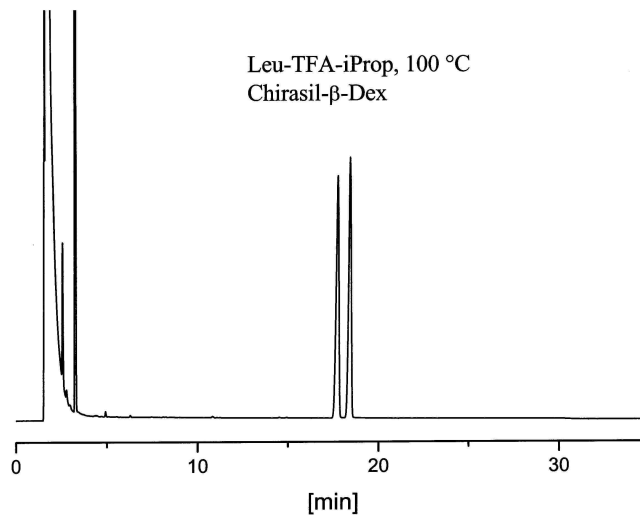
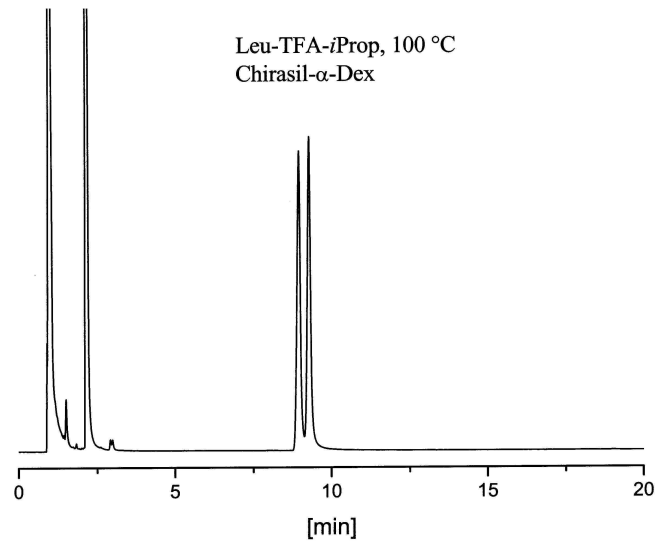
**Abbildung 5-12:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität für Val-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex (44 mol %) (**oben**), Chirasil- $\beta$ -Dex (44 mol %) (**Mitte**) und Chirasil- $\gamma$ -Dex (44 mol %) (**unten**). GC-Parameter für alle Systeme: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Temperatur: 80°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.



**Abbildung 5-13:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität für Ala-TFA-*i*Prop an Chirasil- $\alpha$ -Dex (44 mol %) (**oben**), Chirasil- $\beta$ -Dex (44 mol %) (**Mitte**) und Chirasil- $\gamma$ -Dex (44 mol %) (**unten**). GC-Parameter für alle Systeme: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Temperatur: 80°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.



**Abbildung 5-14:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität für Asp-TFA-Et an Chirasil- $\alpha$ -Dex (44 mol %) (**oben**), Chirasil- $\beta$ -Dex (44 mol %) (**Mitte**) und Chirasil- $\gamma$ -Dex (44 mol %) (**unten**). GC-Parameter für alle Systeme: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Temperatur: 100°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.



**Abbildung 5-15:** Gaschromatographischer Vergleich der Enantioselektivität für Leu-TFA-Et an Chirasil- $\alpha$ -Dex (44 mol %) (**oben**), Chirasil- $\beta$ -Dex (44 mol %) (**Mitte**) und Chirasil- $\gamma$ -Dex (44 mol %) (**unten**). GC-Parameter für alle Systeme: 20 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Temperatur: 100°C isotherm, Trägergas: 50 kPa Wasserstoff.

Der Vergleich der drei kongeneren chiralen Selektorsysteme zeigt für die verwendeten Analyte aus Abbildung 5-10 – 5-15 ein unterschiedliches Enantioselektivitätsverhalten. Für 2-Abu-TFA-*i*Prop wird bei 80°C an Chirasil- $\alpha$ -Dex der größte enantiomere Trennfaktor erreicht, an Chirasil- $\beta$ -Dex kann eine ausreichende Basislinientrennung erzielt und an Chirasil- $\gamma$ -Dex eine leichte Antrennung beobachtet werden (Abbildung 5-10). Dagegen findet für 3-Abu-TFA-*i*Prop bei 80°C an Chirasil- $\alpha$ -Dex nur eine teilweise Auftrennung in die Enantiomere statt, an Chirasil- $\beta$ -Dex werden die Enantiomere vollständig aufgelöst, an Chirasil- $\gamma$ -Dex erfolgt keine Trennung (Abbildung 5-11). Während Val-TFA-*i*Prop bei 80°C an Chirasil- $\alpha$ -Dex innerhalb von nur 15 Minuten vollständig in die Enantiomere getrennt wird, kann an Chirasil- $\beta$ -Dex nach über 25 Minuten nur fast eine Basislinientrennung erreicht und an Chirasil- $\gamma$ -Dex auch für diesen Selektand keine Auflösung beobachtet werden (Abbildung 5-12). An Chirasil- $\alpha$ -Dex ist Ala-TFA-*i*Prop bei 80°C nach nur 9 Minuten basisliniengetrennt, an Chirasil- $\beta$ -Dex ist ein beachtlicher Trennfaktor zu beobachten und an Chirasil- $\gamma$ -Dex nur eine leichte Antrennung zu sehen (Abbildung 5-13). Für Asp-TFA-Et ist bei 100°C von den drei kongenere Selektorsystemen an Chirasil- $\alpha$ -Dex die beste Enantiomerentrennung, an Chirasil- $\gamma$ -Dex die geringste Antrennung zu beobachten (Abbildung 5-14). Die Enantiomere von Leu-TFA-*i*Prop sind an Chirasil- $\alpha$ -Dex bei 100°C innerhalb von zehn Minuten beinahe basisliniengetrennt, an Chirasil- $\beta$ -Dex wird nach 20 Minuten eine schöne vollständige Enantiomerentrennung erreicht und an Chirasil- $\gamma$ -Dex nur eine leichte Antrennung nach 7 Minuten (Abbildung 5-15). Insgesamt kann hier bemerkt werden, dass Chirasil- $\gamma$ -Dex mit Abstand die geringste Enantioselektivität aufweist. An diesem chiralen immobilisierten Selektor ist für alle hier verwendeten Selektanden höchstens eine Antrennung in die Enantiomere zu erreichen. Dies liegt wahrscheinlich an der vergrößerten Kavität des Cyclodextrins und der dadurch verringerten Fähigkeit, die Enantiomere zu differenzieren. Außerdem werden wesentlich kürzere Retentionszeiten beobachtet.

Das beachtliche enantiomere Trennungspotential von Chirasil- $\alpha$ -Dex, im Vergleich zum kommerziell erhältlichen Chirasil- $\beta$ -Dex, wird auch mit den abgebildeten Chromatogrammen deutlich.

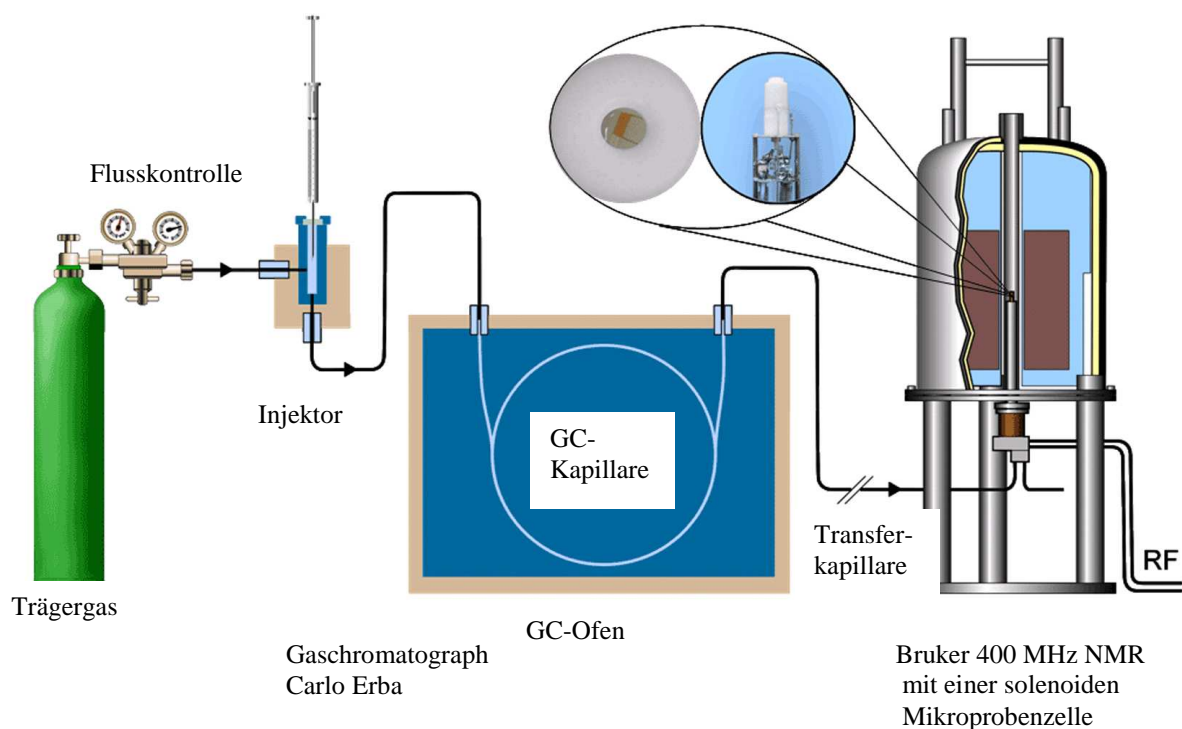
## **6. Kopplung der Kapillar-Gaschromatographie mit der NMR-Spektroskopie**

Dieses Projekt wurde im Rahmen einer Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Albert durchgeführt. Der eigene Anteil an dem Gemeinschaftsprojekt entspricht dem gaschromatographischen Teil der Kopplungsmethode. Dies beinhaltet auch die Durchführung von gaschromatographischen Vorversuchen, die Überprüfung von gaschromatographischen Stereoisomerentrennungen bezüglich ihrer Anwendbarkeit in der GC-NMR-Kopplungsmethode, sowie teilweise die Herstellung von GC-Kapillaren und einer chiralen stationären Phase. Die NMR-spektroskopische Seite wurde hauptsächlich von Dr. Marc-David Grynbaum und Maximilian Kühnle aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Albert vertreten. Des Weiteren wurde die NMR-spektroskopische Seite von Paul Schuler und Walter Schaal unterstützt. Weiter Mitwirkende waren Karsten Holtin, Dr. Jens Rehbein, Armin Porea und Prof. Dr. Andrew Webb von der NMR-Seite, sowie Harri Czesla von der GC-Seite. Die ersten Experimente der Kopplung der Kapillar-Gaschromatographie mit der NMR-Spektroskopie, sowie die Auftrennung und online-Detektion eines Lösungsmittelgemisches (Abschnitt 6.1 und Abschnitt 6.2) erfolgten in Zusammenarbeit mit Dr. Marc-David Grynbaum. Weitere GC-NMR-Experimente, wie die Auftrennung und online-Detektion von Stereoisomerengemischen erfolgten in gemeinsamer Arbeit mit Maximilian Kühnle (Abschnitt 6.3 – Abschnitt 6.5).

### **6.1 Apparativer Aufbau**

Die Kopplung Kapillar-Gaschromatographie / NMR-Spektroskopie wurde durchgeführt, indem die GC-Kapillare im Gaschromatographen (Carlo Erba) über eine fused-silica-Transferkapillare (250  $\mu\text{m}$  I.D., 3 m Länge) mit der Zuleitung zum solenoiden Mikroprobenkopf des NMR-Geräts (Bruker, 400 MHz) verbunden wurde. Als Trägergas wurden Helium oder Stickstoff verwendet. Die Probenzelle bestand aus einem achtfach solenoid gewundenen Kupferdraht mit 200  $\mu\text{m}$  Durchmesser und hatte ein aktives Volumen von 2  $\mu\text{l}$ , mit Parametern von 4 mm Länge und 1,5 mm Innendurchmesser. In Abbildung 6-1 ist der apparative Aufbau der GC-NMR-Kopplung zu sehen.<sup>[141]</sup>





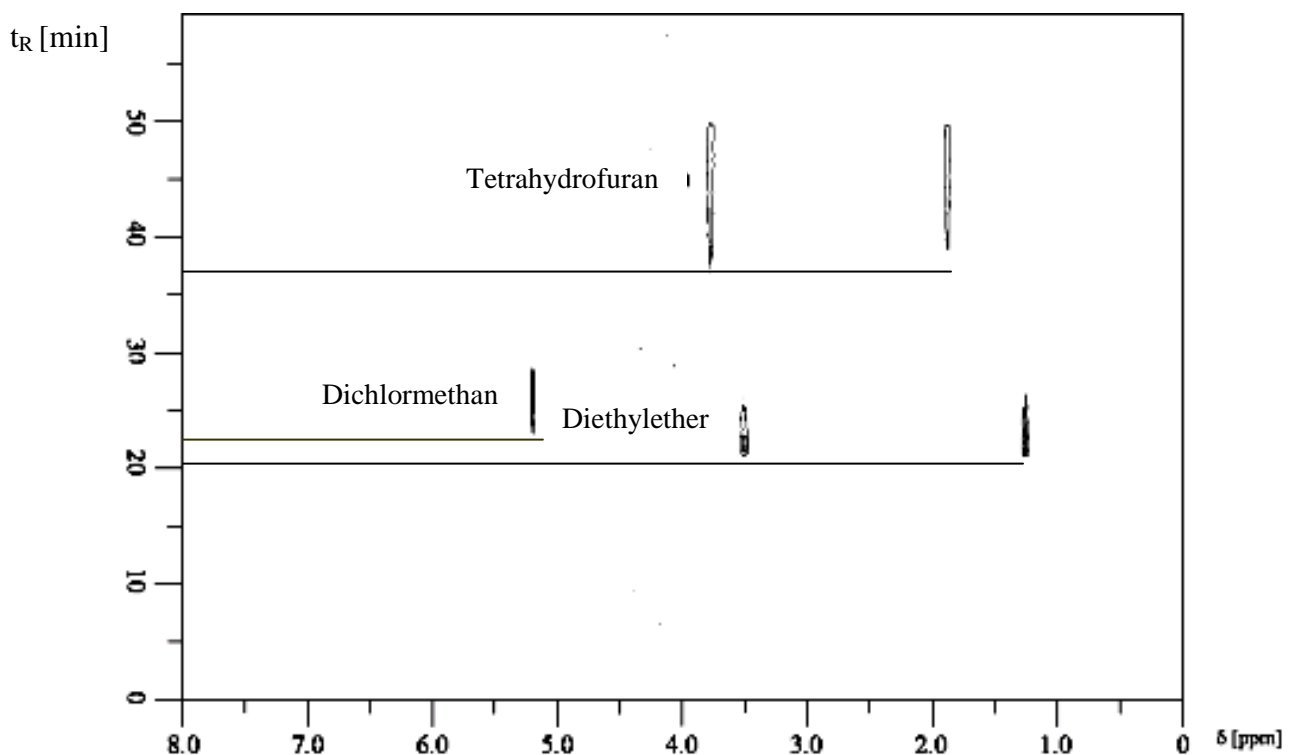
**Abbildung 6-1:** Apparativer Aufbau der GC-NMR-Kopplung.<sup>[141]</sup>

Mit den folgenden Ergebnissen kann gezeigt werden, dass für Verbindungen mit niedrigen Siedepunkten ein erfolgreiches GC-NMR-Experiment auch mit einem unbeheizten Probenkopf möglich ist.

## 6.2 Auftrennung und Detektion eines Lösungsmittelgemisches

### 6.2.1 Diethylether, Dichlormethan und Tetrahydrofuran auf einer Kapillarsäule

In einem ersten Experiment gelang die gaschromatographische Auftrennung und anschließende NMR-spektroskopische Detektion eines Lösungsmittelgemisches aus Diethylether, Dichlormethan und Tetrahydrofuran<sup>[141]</sup>. Für die gaschromatographische Trennung wurde eine mit SE-54 (Poly(1%-methylvinyl-5%-diphenyl-94%-dimethylsiloxan)) belegte 50 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare mit 250 nm Filmdicke verwendet. Für eine NMR-spektroskopische Detektion musste die Kapillarsäule mit einem gesamten Injektionsvolumen von 10  $\mu\text{l}$  (pro Analyt 3,3  $\mu\text{l}$ ) überladen werden, was zu einer Überlappung der beiden Analyte Diethylether und Dichlormethan führte. In Abbildung 6-2 ist der 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme von Diethylether, Dichlormethan und Tetrahydrofuran bei einer Ofentemperatur von 60°C und einem Vordruck von 100 kPa Helium zu sehen. Dieser Konturplot zeigt die  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebung als x-Achse ( $F_2$  Dimension) und die Retentionszeit als y-Achse ( $F_1$  Dimension).



**Abbildung 6-2:** 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme von Diethylether, Dichlormethan und Tetrahydrofuran. GC-Parameter: 50 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare, 250 nm Filmdicke, Selektor: SE-54 (Poly(1%-methylvinyl-5%-diphenyl-94%-dimethylsiloxan)), Ofentemperatur: 60°C, Trägergas: 100 kPa Helium. NMR-Parameter: 128 Reihen mit einer Akquisitionszeit von 28 Sekunden und 32 Scans pro Reihe.

## Kapitel 6 GC-NMR-Kopplung

Die Flussrate in der GC-Kapillare wurde zu 0,72 ml/min ermittelt. Die Aufenthaltszeit  $\tau$  in der Detektionszelle kann nach der folgenden Gleichung berechnet werden.

$$W_{\text{fluss}} = W_{\text{stationär}} + 1/\tau$$

$W_{\text{fluss}}$  = Signalbreite auf halber Höhe im Durchflussmodus (continuous-flow mode)

$W_{\text{stationär}}$  = Signalbreite auf halber Höhe im stationären Modus (stopped-flow mode)

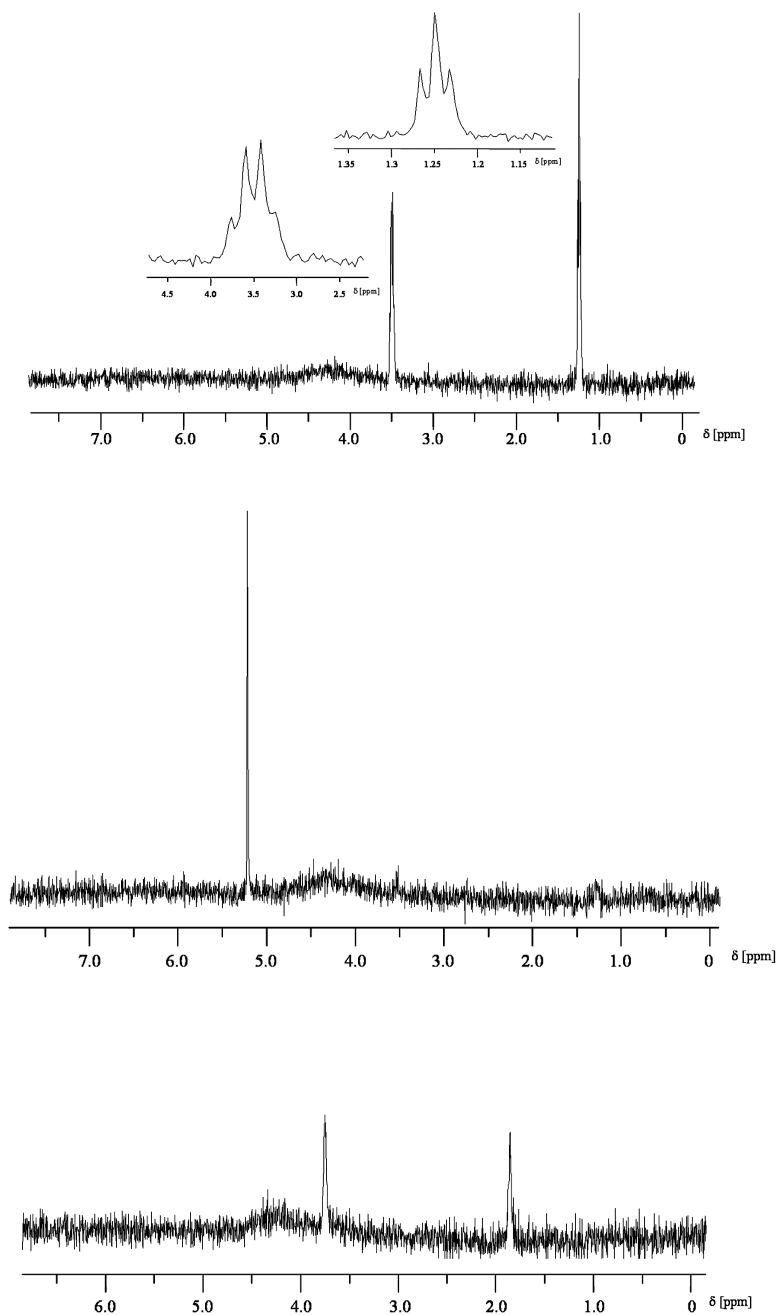
Die Signalbreiten auf halber Höhe wurden aus den Diethylether-Spektren des stationären Modus und des Durchflussmodus erhalten. Somit konnte eine Aufenthaltszeit in der Detektionszelle von  $\tau = 0,625$  Sekunden berechnet werden.

Die Flussrate stellt ein Kompromiss zwischen hoher gaschromatographischer Auflösung und akzeptablem Signal-zu-Rausch-Verhältnis in der NMR-Detektion dar. Eine GC-NMR-Aufnahme mit einer dem Van Deemter Optimum entsprechenden Flussrate ist kaum möglich, da höhere Flussraten und somit kürzere Aufenthaltszeiten in der Detektionszelle sehr große Linienbreiten der NMR-Signale verursachen. Die durchschnittliche Aufsummierung von 32 Scans in 28 Sekunden führt zu einem teilweisen Verlust an chromatographischer Auflösung. Auch wenn mehrere Reihen in der Retentionszeitdimension ( $F_I$  Dimension) eine Überlappung der Analyte Diethylether und Dichlormethan aufweisen, ist mit dieser Technik eine klare Unterscheidung zwischen den einzelnen Analytmolekülen möglich. Die injizierten molaren Mengen betragen 32  $\mu\text{mol}$  für Diethylether, 52  $\mu\text{mol}$  für Dichlormethan und 40  $\mu\text{mol}$  für Tetrahydrofuran. Es wurden auch Experimente mit geringeren Injektionsvolumina durchgeführt, und das Signal-zu-Rausch-Verhältnis war mit der halben verwendeten Injektionsmenge gerade noch ausreichend. Der Konturplot zeigt auch, dass die Analytmoleküle in der Probenzelle keine Kondensation erfahren, in diesem Fall würden die NMR-Spektren über ein lange Zeit ein konstante Amplitude aufweisen.

Um genauere Informationen aus der NMR-Aufnahme zu erhalten, können die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren aus den Maxima des Konturplots, welche der maximalen Intensität eines gaschromatographischen Peaks entsprechen, extrahiert werden. In Abbildung 6-3 sind die extrahierten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der GC-NMR-Aufnahme von Diethylether, Dichlormethan und Tetrahydrofuran gezeigt. Dabei entspricht jedes Spektrum dem Durchschnittswert von 32 Scans und einer Aufnahmezeit von 28 Sekunden. Auch in dem Durchflussmodus der

## Kapitel 6 GC-NMR-Kopplung

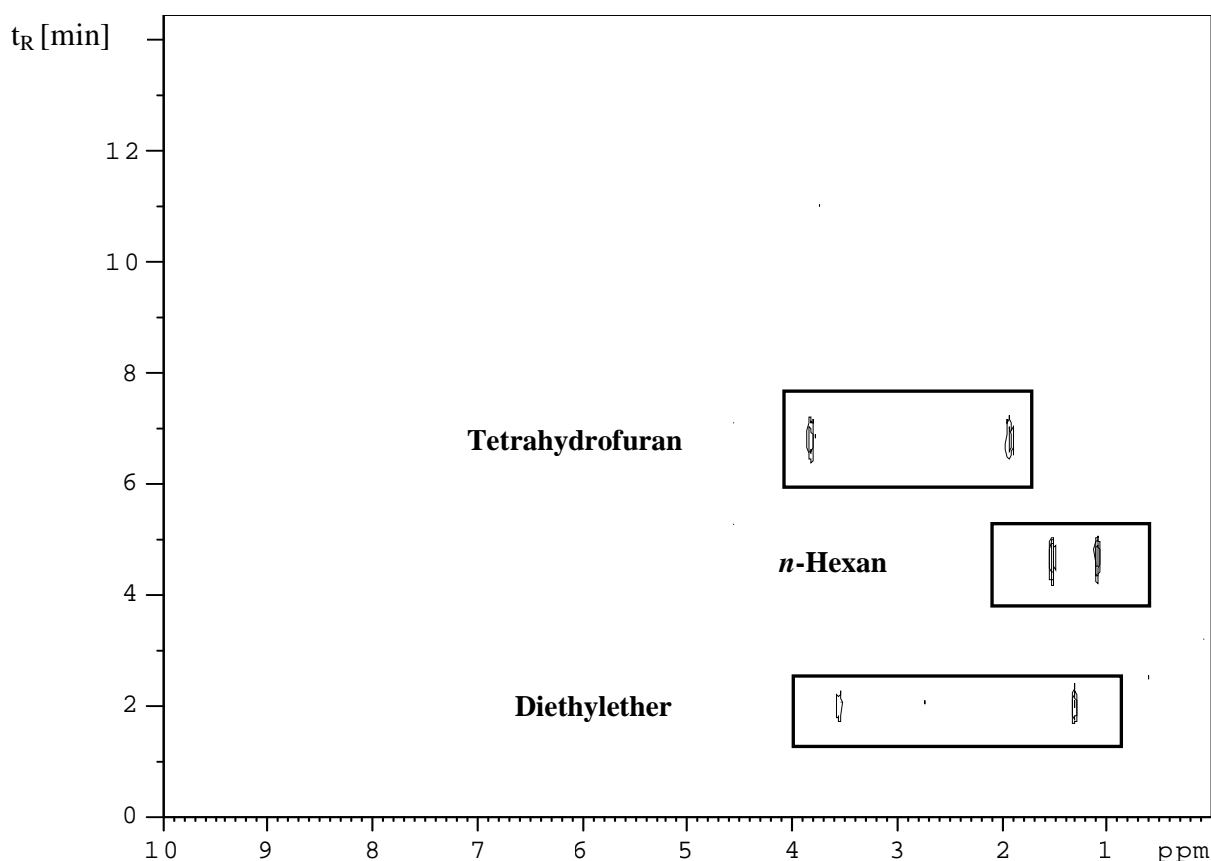
Gasphase sind die Multipletts von Diethylether aufgelöst, und die Kopplungskonstanten können aus den extrahierten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erhalten werden.



**Abbildung 6-3:** Extrahierte  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des 2D-Plots aus Abbildung 6-2, Diethylether (**oben**), Dichlormethan (**Mitte**), Tetrahydrofuran (**unten**).

### 6.2.2 Diethylether, *n*-Hexan und Tetrahydrofuran auf einer gepackten Säule

Eine gaschromatographische Auftrennung und anschließende NMR-spektroskopische Detektion wurde auch für ein Lösungsmittelgemisch aus Diethylether, *n*-Hexan und Tetrahydrofuran auf einer semipräparativen gepackten Säule durchgeführt. Das gesamte Injektionsvolumen betrug 30  $\mu\text{l}$  (je Analyt 10  $\mu\text{l}$ ). Die gaschromatographische Trennung erfolgte bei einer Ofentemperatur von 60°C und einem Vordruck von 170 kPa Stickstoff auf einer mit Octakis(2,6-di-*O*-pentyl-3-*O*-butanoyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex E) an Chromosorb P belegten (22,1 % (w/w), 80–100 mesh) 2,3 m x 3 mm I.D. gepackten Säule. Die NMR-spektroskopische Detektion erfolgte mit 16 Scans pro Reihe. In Abbildung 6-4 ist der 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme zu sehen.

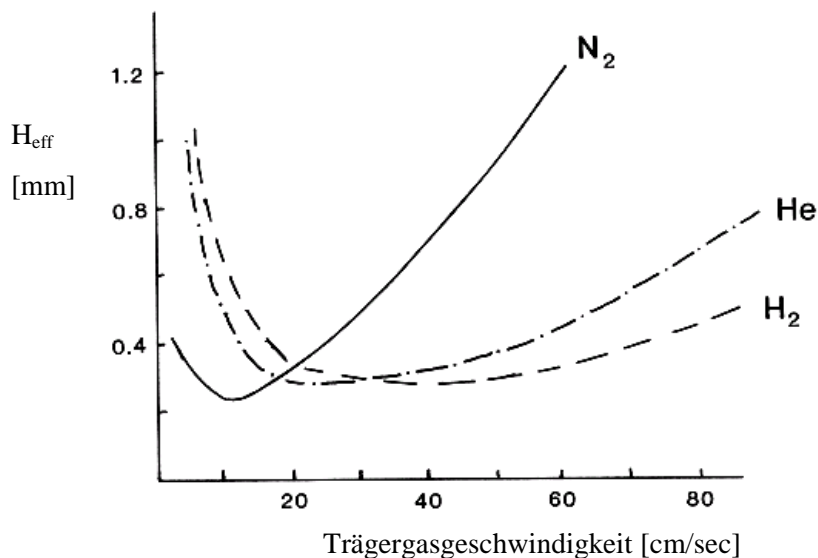


**Abbildung 6-4:** 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme von Diethylether, *n*-Hexan und Tetrahydrofuran. GC-Parameter: 2,3 m x 3 mm I.D. gepackte Säule, Selektor: Octakis(2,6-di-*O*-pentyl-3-*O*-butanoyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex E) auf Chromosorb P (22,1 % (w/w), 80–100 mesh), Ofentemperatur: 60°C, Trägergas: 170 kPa Stickstoff. NMR-Parameter: 16 Scans pro Reihe.

Durch das GC-NMR-Experiment mit der gepackten Säule konnte gezeigt werden, dass die langen Elutionszeiten nicht durch das Spülen der Detektionszelle zustande kommen, sondern eine Folge der starken Überladung der gaschromatographischen Säule sind.

### 6.3 Zusammenhang von Flussrate und Auflösung im Durchfluss-GC-NMR-Experiment

Die optimale Flussrate für ein Durchfluss-NMR-Experiment stellt ein Kompromiss zwischen akzeptabler Signalhalbwertsbreite und maximal möglicher Intensität dar. Eine schnellere Flussrate und somit eine Reduzierung der Verweilzeit führt auch zu einer Reduzierung der Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$ . Für die NMR-spektroskopische Detektion darf die Flussrate nicht zu schnell sein, da für die Aufnahme der Scans eine bestimmte Verweilzeit der Analytmoleküle notwendig ist. Bei Flussraten, die zu einer sehr kurzen Verweilzeit der Analytmoleküle in der Detektionszelle führen, kann kein Signal mehr beobachtet werden. Von der gaschromatographischen Seite her wird die optimale Flussrate durch das Van Deemter Optimum bestimmt. Die für die NMR-Spektroskopie optimale Flussrate ist für die gaschromatographische Trennung eher langsam. Daher eignet sich für die GC-NMR-Kopplung Stickstoff als Trägergas am besten, da hier die beste Trennleistung bei einer relativ niedrigen Trägergasgeschwindigkeit liegt, da das Van Deemter Minimum nach geringeren Flussraten verschoben ist (siehe Abbildung 6-5).



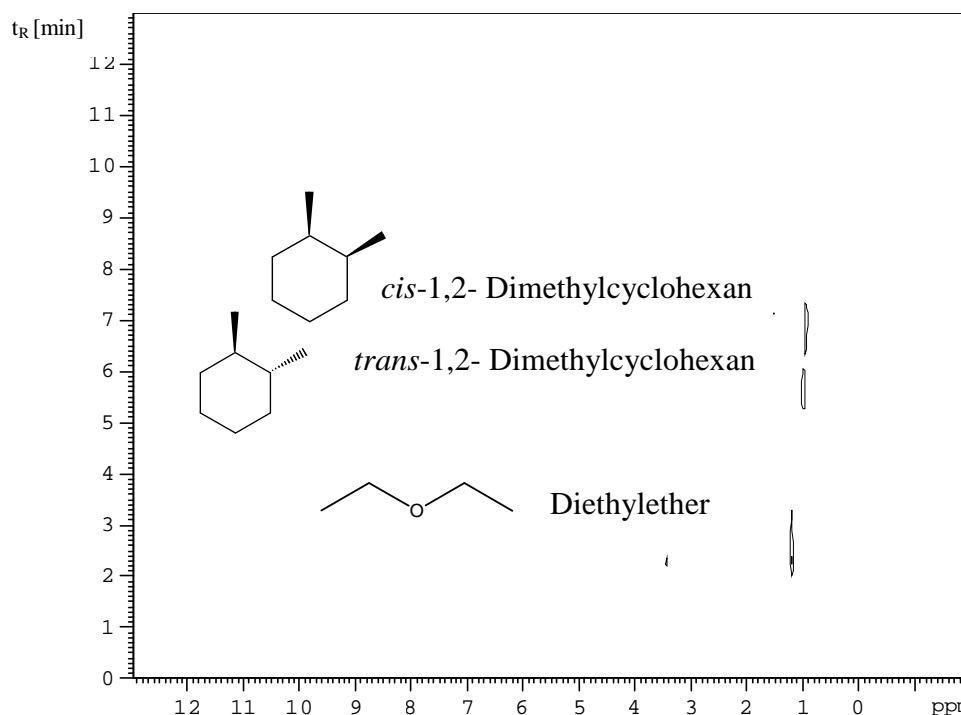
**Abbildung 6-5:** Plot der effektiven theoretischen Bodenhöhe  $H_{\text{eff}}$  gegen die Trägergasgeschwindigkeit (Van Deemter Kurve) für Wasserstoff, Helium und Stickstoff. Parameter: 25 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. Kapillare.<sup>[156]</sup>

Die optimalen Trägergasgeschwindigkeit ist also ein Kompromiss zwischen Signalintensität und Signalhalbwertsbreite der NMR-spektroskopischen Detektion und der für die optimale gaschromatographische Trennleistung benötigten Flussrate.

## 6.4 Auftrennung und Detektion von Stereoisomeren (*cis*- und *trans*-Isomere)

### 6.4.1 GC-NMR-Experiment mit *cis*- und *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan

Erstmals wurde eine gaschromatographische Trennung und anschließende NMR-spektroskopische Detektion für *cis*- und *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan auf einer analytischen Kapillarsäule erreicht<sup>[142]</sup>. Das Injektionsvolumen betrug 0,3  $\mu\text{l}$  für das 1:1 Stereoisomeregemisch und 0,1  $\mu\text{l}$  Diethylether. Die gaschromatographische Trennung wurde bei einer Ofentemperatur von 60°C und einem Vordruck von 100 kPa Stickstoff auf einer mit Chirasil- $\beta$ -Dex belegten 25 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare mit 250 nm Filmdicke durchgeführt. Die NMR-spektroskopische Detektion erfolgte mit 64 Scans pro Reihe. In Abbildung 6-6 ist der 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme zu sehen.



**Abbildung 6-6:** 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme von Diethylether, *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan und *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan. GC-Parameter: 25 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare, Selektor: Chirasil- $\beta$ -Dex, Filmdicke 250 nm; Ofentemperatur: 60°C, Trägergas: 100 kPa Stickstoff. NMR-Parameter: 128 Reihen mit einer Akquisitionszeit von 13,5 Sekunden pro Reihe und 64 Scans pro Reihe.<sup>[142]</sup>

Die Flussrate wurde aus der Aufenthaltszeit  $\tau$  der Diethylether Moleküle in der Detektionszelle und der bekannten Größe des Detektionsvolumens berechnet. Die Aufenthaltszeit  $\tau$  in der Detektionszelle kann nach der Gleichung (1) aus Kapitel 6.2.1 ermittelt werden. Die so bestimmte Aufenthaltszeit in der Detektionszelle beträgt hier  $\tau = 0,416$  Sekunden. Die relativ kurze Aufenthaltszeit führte zu einer Linienverbreiterung des Signals von 2,4 Hz. Die Flussrate wurde in diesem Experiment zu 0,216 ml/min bestimmt. Wie bereits beschrieben wurde, stellt die Flussrate ein Kompromiss zwischen chromatographischer Auflösung, spektraler Auflösung und ausreichendem Signal-zu-Rausch-Verhältnis dar. Die bestimmte Flussrate entspricht nicht dem Van Deemter Optimum, jedoch würden schnellere Flussraten zu einer Verkürzung der Aufenthaltszeit in der Detektionszelle und damit zu einer Verbreiterung der Signale führen. Das Van Deemter Optimum ist abhängig von der Art des Trägergases. Um den negativen Effekt der relativ niedrigen Flussrate auf die gaschromatographische Trennleistung zu reduzieren, wurde mit Ausnahme des ersten GC-NMR-Experimentes (Abschnitt 6.2.1) in allen durchgeführten GC-NMR-Experimenten als Trägergas Stickstoff verwendet, da hier das Van Deemter Optimum bei der niedrigsten Flussrate liegt. (siehe Abschnitt 6.3)

Mit Abbildung 6-6 wird demonstriert, dass es möglich ist, die beiden *cis-/trans*-Stereoisomere von 1,2-Dimethylcyclohexan gaschromatographisch aufzutrennen und in der Gasphase ein kontinuierliches NMR-Spektrum im Durchflussmodus aufzunehmen. Es wird auch hier bestätigt, dass die Analytmoleküle in der Detektionszelle keine Kondensation erfahren, da sonst der Konturplot Signale von kontinuierlich eluierten Analyte aufweisen würde.

Die absolute Analytmenge betrug bei diesem GC-NMR-Experiment 0,9  $\mu\text{mol}$  Diethylether und 1,1  $\mu\text{mol}$  für *cis-/trans*-1,2-Dimethylcyclohexan. Im Vergleich zu vorhergehenden Experimenten (Abschnitt 6.2.1) konnte das benötigte Analytvolumen um den Faktor 20 reduziert werden. Die deutliche Reduzierung der Analytmenge lässt sich auf zwei Effekte zurückführen. Sowohl der größere Innendurchmesser der verwendeten Transferkapillare, als auch der größere Innendurchmesser der Eingangskapillare zur Detektionszelle sind für die Verbesserung der Empfindlichkeit verantwortlich. Unter denselben Bedingungen mit einer 50  $\mu\text{m}$  I.D. Transferkapillare durchgeführte Experimente ergaben keine NMR-Signale bis zu einem Injektionsvolumen von 1  $\mu\text{l}$  pro Substanz. Der verringerte Innendurchmesser bei dem Übergang von der GC-Kapillare zur Transferkapillare bzw. zum Eingang der Detektionszelle übt einen restriktiven Effekt aus, was die Effizienz des ganzen GC-NMR-Systems stark verringert. Der zweite Grund für die Verbesserung der Empfindlichkeit ist die Optimierung

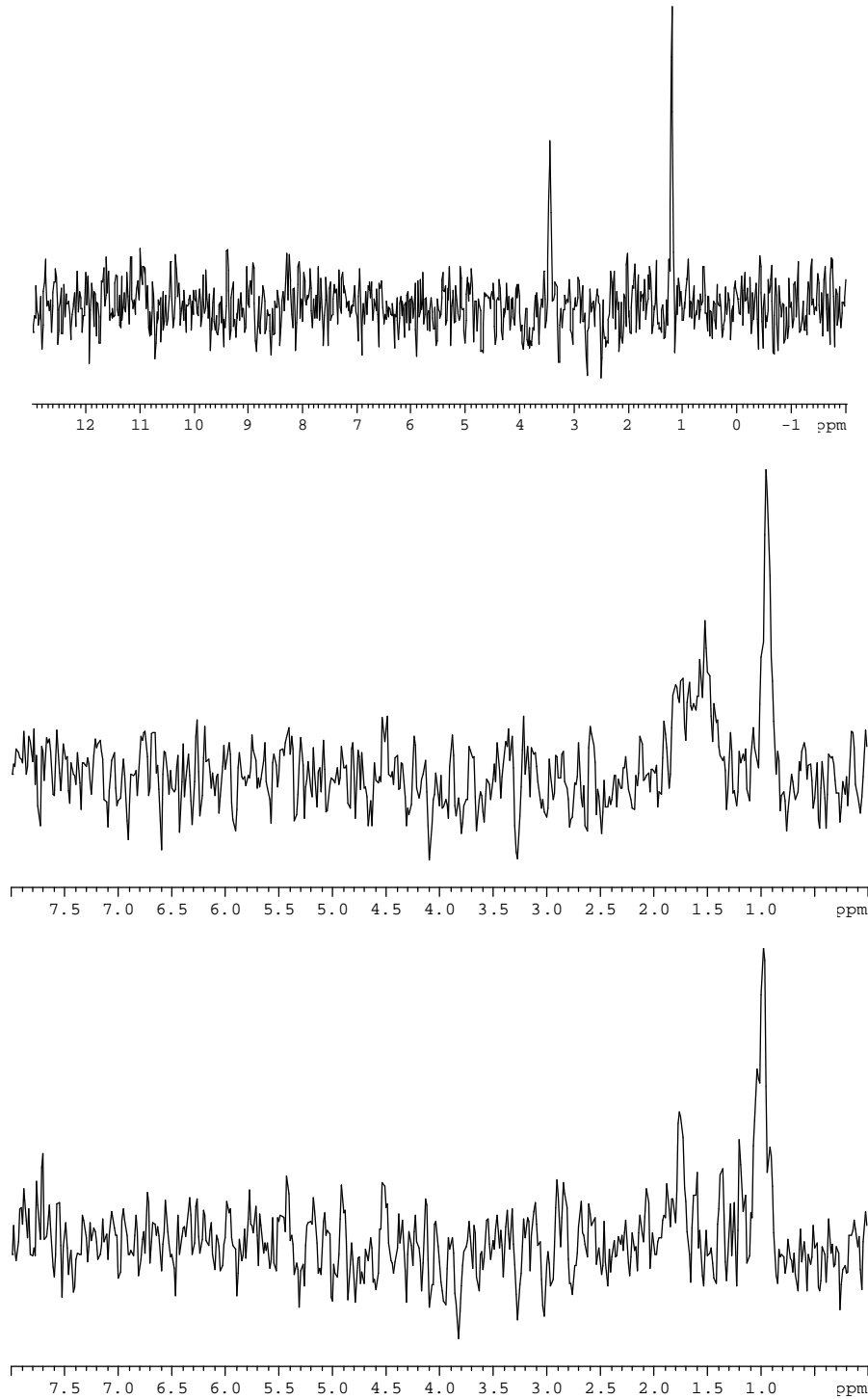


der Aufnahme der NMR-Spektren. Aufgrund der sehr kurzen Aufenthaltszeit der Analytmoleküle konnte die Akquisitionszeit im Vergleich zu vorhergehenden Experimenten<sup>[141]</sup> deutlich reduziert werden, was zu einem besseren Signal-zu-Rausch-Verhältnis und zu einer vernachlässigbaren Linienverbreiterung führte. Mit den neuen Parametern war es möglich die vierfache Anzahl an Scans in der halben Zeit aufzunehmen. Die Parameter der Datenaufnahme sind in der Legende des Konturplots in Abbildung 6-6 beschrieben.

*Trans*-1,2-Dimethylcyclohexan ist chiral. Trotz der Chiralität des Selektors konnte aufgrund der für die NMR-spektroskopische Detektion notwendigen Analytmenge keine Enantiomerendiskriminierung festgestellt werden.

In dem Konturplot kann ein geringer Unterschied in der chemischen Verschiebung der Signale der Methylgruppen für *cis*- und *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan beobachtet werden. Somit demonstriert diese GC-NMR-Aufnahme das Potential der Methode zwischen zwei Stereoisomeren zu unterscheiden. Für genauere Informationen können die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren aus den Maxima des Konturplots extrahiert werden. Die extrahierten <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan und *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan werden in Abbildung 6-7 einander gegenübergestellt. Die Signale sind, auf die kurze Aufenthaltszeit in der Detektionszelle von 0,416 Sekunden zurückführend, leicht verbreitert, aber die Unterschiede in dem NMR-Muster von *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan und *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan sind klar erkennbar und stimmen mit den Literaturdaten überein<sup>[157][158]</sup>.

## Kapitel 6 GC-NMR-Kopplung



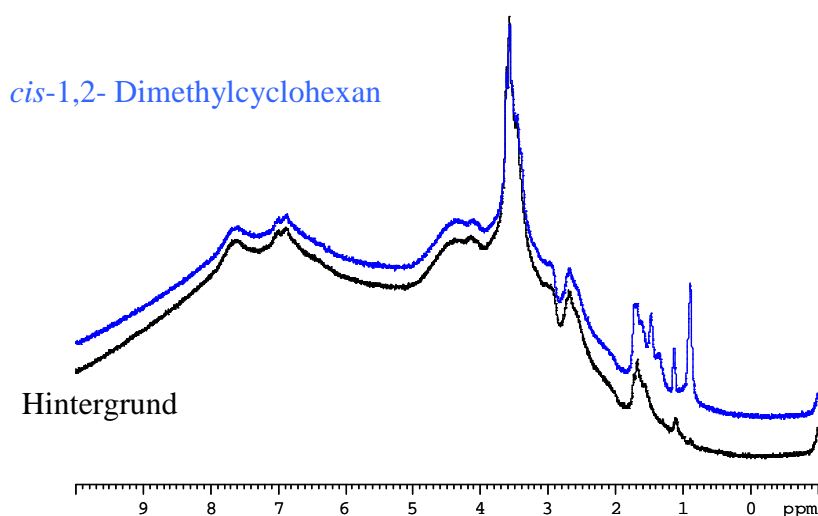
**Abbildung 6-7:** Extrahierte  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Diethylether (**oben**), *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan (**Mitte**) und *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan (**unten**).

Aufgrund der sehr niedrigen Konzentration der Analytmoleküle in der Detektionszelle ist das Hintergrundsignal sehr stark. Die extrahierten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren zeichnen sich so durch ein sehr geringes Signal-zu-Rausch-Verhältnis und eine daraus folgende schlechte Qualität aus. Ein großer Teil des Spektrums kann in dieser Form nicht für eine Interpretation genutzt werden.

Um eine Verbesserung der Qualität zu erreichen, wurden stopped-flow-Messungen für *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan und *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan durchgeführt. Dafür wurde zum davor ermittelten Zeitpunkt die gaschromatographische Zuleitung abgetrennt und Eingang und Ausgang der Probenkopfzelle verschlossen. Anschließend erfolgte eine Akkumulation der Spektren über mehrere Stunden hinweg. Die stopped-flow-Messungen mussten getrennt für die beiden Analyte vorgenommen werden. Durch diese Methode konnte eine deutliche Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses erreicht werden.

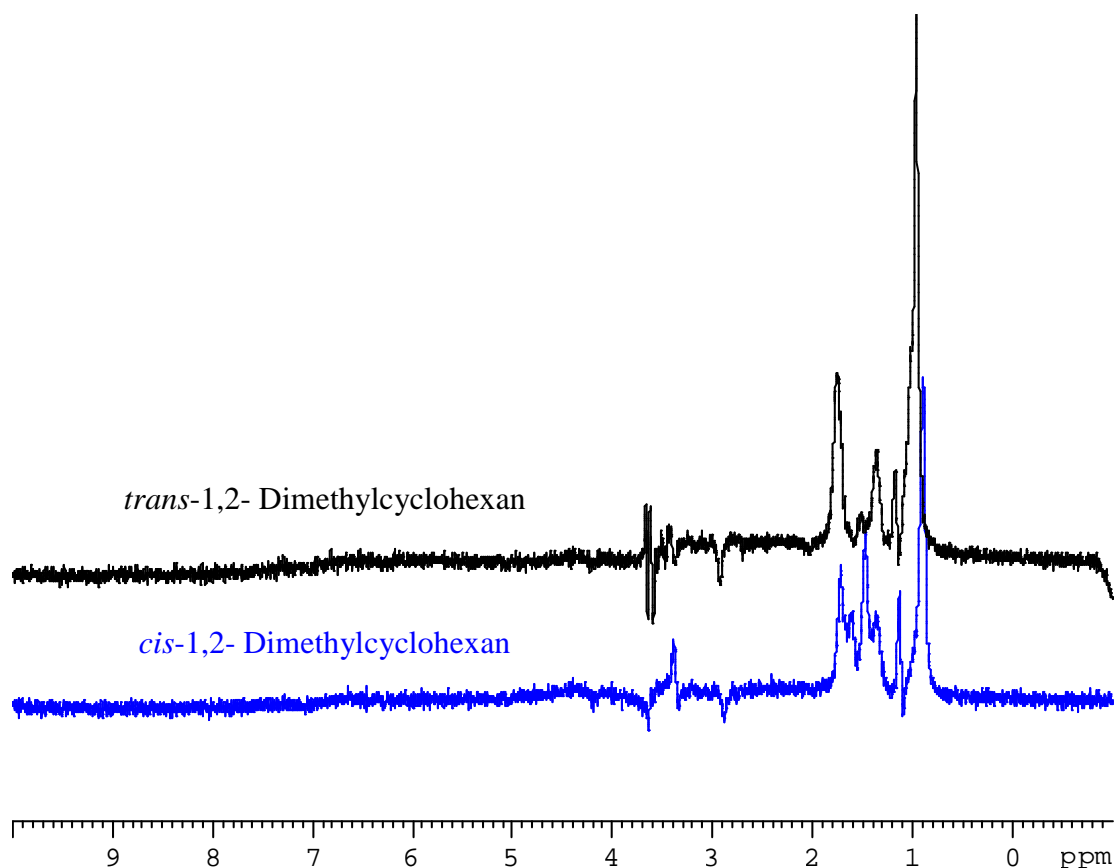
Zusätzlich konnte die Qualität der extrahierten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan und *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan durch Subtraktion des Hintergrundspektrums deutlich verbessert werden. Das Hintergrundspektrum musste auf identische Weise aufgenommen und prozessiert werden wie das stopped-flow-Spektrum. Danach konnte das Spektrum von dem stopped-flow-Spektrum des Analyten subtrahiert werden.

Durch diesen Vorgang wurde eine Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses erreicht. In Abbildung 6-8 ist das extrahierte stopped-flow- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan vor der Subtraktion (oben) und das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Hintergrunds (unten) gezeigt.



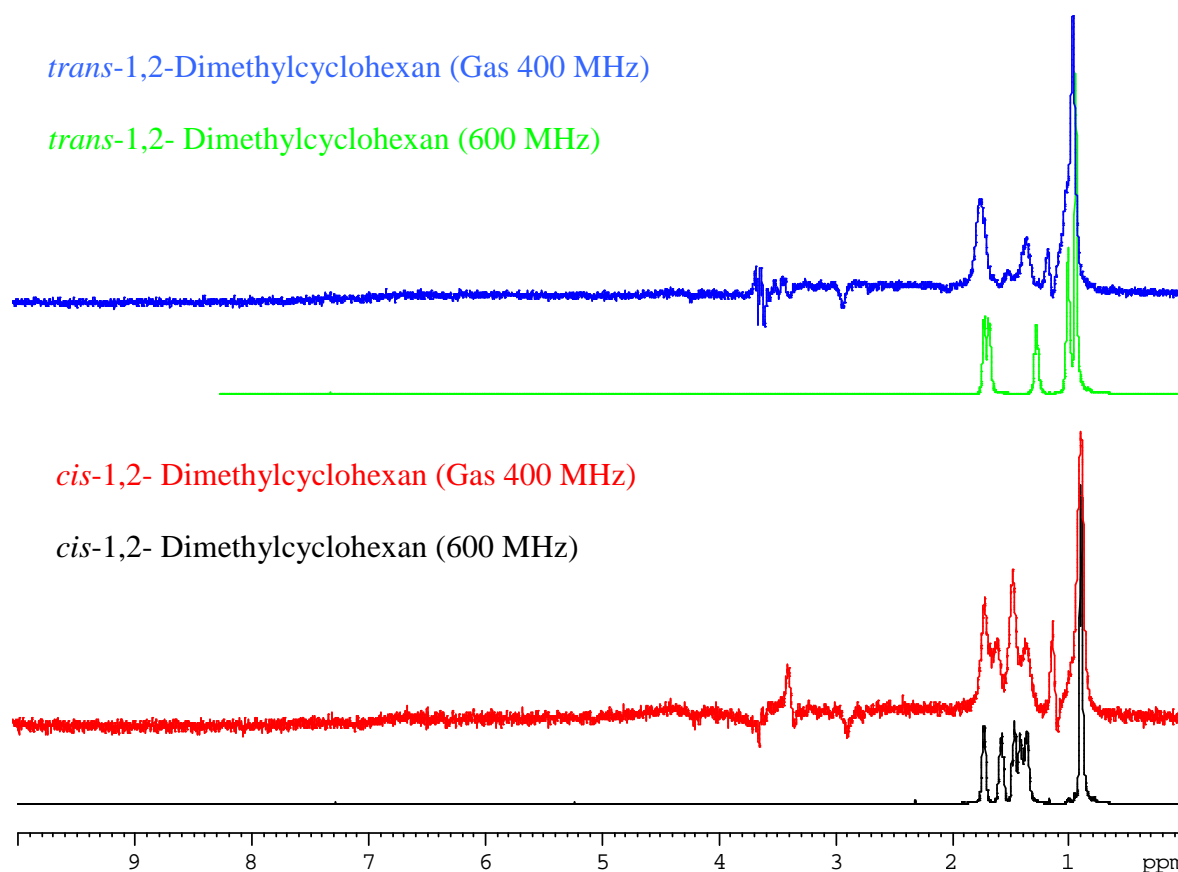
**Abbildung 6-8:** Vergleich des extrahierten stopped-flow- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan (**oben**) mit dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Hintergrunds (**unten**).

Ein Vergleich der extrahierten stopped-flow- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan und *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan nach der Subtraktion des Hintergrundspektrums ist in Abbildung 6-9 gezeigt. Es ist ein deutlicher Unterschied in der chemischen Verschiebung und der Aufspaltung der Signale zu sehen.



**Abbildung 6-9:** Vergleich der extrahierten stopped-flow- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan (**oben**) und *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan (**unten**).

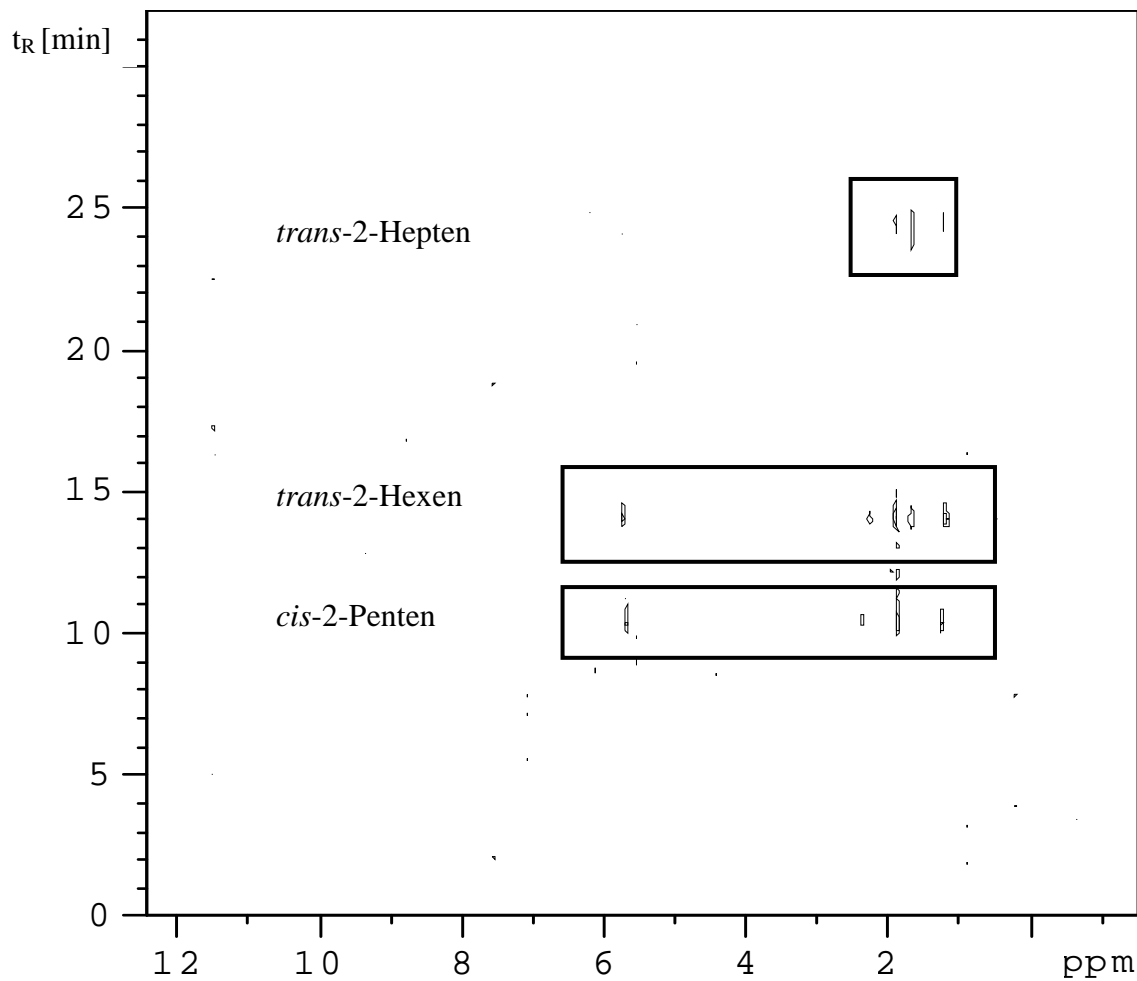
Es wurden die extrahierten stopped-flow- $^1\text{H}$ -NMR-Differenzspektren der Gasphase mit den hochaufgelösten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren verglichen. Die Gasphasenspektren wurden an einem 400 MHz NMR-Gerät, die hochaufgelösten Spektren an einem 600 MHz NMR-Gerät aufgenommen. Abbildung 6-10 zeigt den Vergleich der Spektren von *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan und *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan.



**Abbildung 6-10:** Vergleich der extrahierten stopped-flow-Gasphasen- $^1\text{H}$ -NMR-Differenzspektren (400 MHz) mit den hochaufgelösten Flüssigkeits- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (600 MHz) von *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan (**oben**) und *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan (**unten**).

**6.4.2 GC-NMR-Experiment mit *cis*-2-Penten, *trans*-2-Hexen und *trans*-2-Hepten**

Die gaschromatographische Auftrennung und direkte NMR-spektroskopische Detektion eines Gemisches von *cis*-2-Penten, *trans*-2-Hexen und *trans*-2-Hepten wurde durchgeführt. Das Injektionsvolumen betrug 0,2 µl pro Analyt. Die gaschromatographische Trennung erfolgte bei einer Ofentemperatur von 60°C und einem Vordruck von 100 kPa Stickstoff auf einer, mit Perpentyl-γ-cyclodextrin belegten, 50 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare mit 500 nm Filmdicke. Die NMR-spektroskopische Detektion erfolgte mit 64 Scans pro Reihe. In Abbildung 6-11 ist der 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme zu sehen.



**Abbildung 6-11:** 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme von *cis*-2-Penten, *trans*-2-Hexen und *trans*-2-Hepten. GC-Parameter: 20 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke 250 nm, Selektor: Perpentyl-γ-cyclodextrin, Ofentemperatur: 60°C, Trägergas: 100 kPa Stickstoff. NMR-Parameter: 64 Scans pro Reihe.

Für *trans*-2-Hexen wurde eine stopped-flow-Messung durchgeführt. Das Differenzspektrum von dem erhaltenen akkumulierten Spektrum von *trans*-2-Hexen und dem Hintergrund ist in Abbildung 6-12 gezeigt. Es ist die genaue Zuordnung der einzelnen Signale aufgeführt.

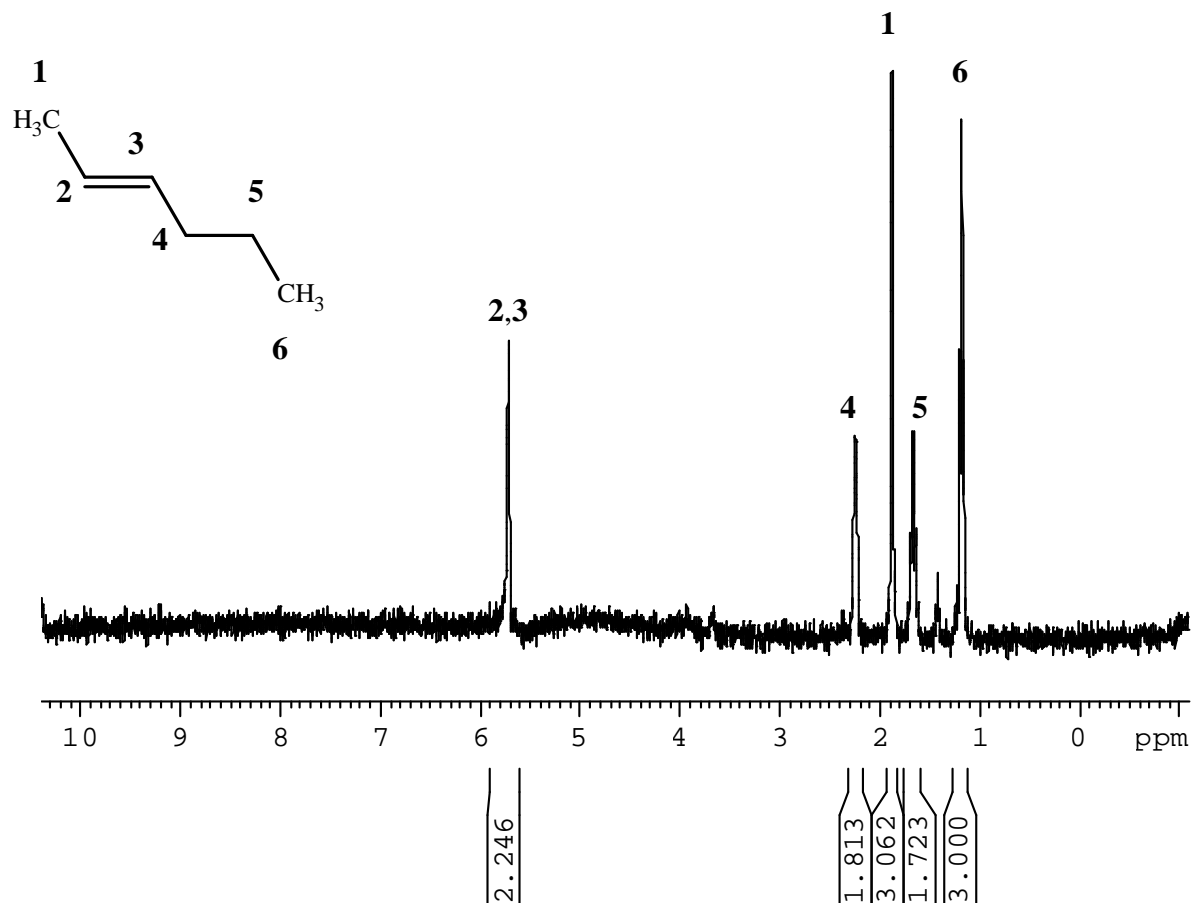
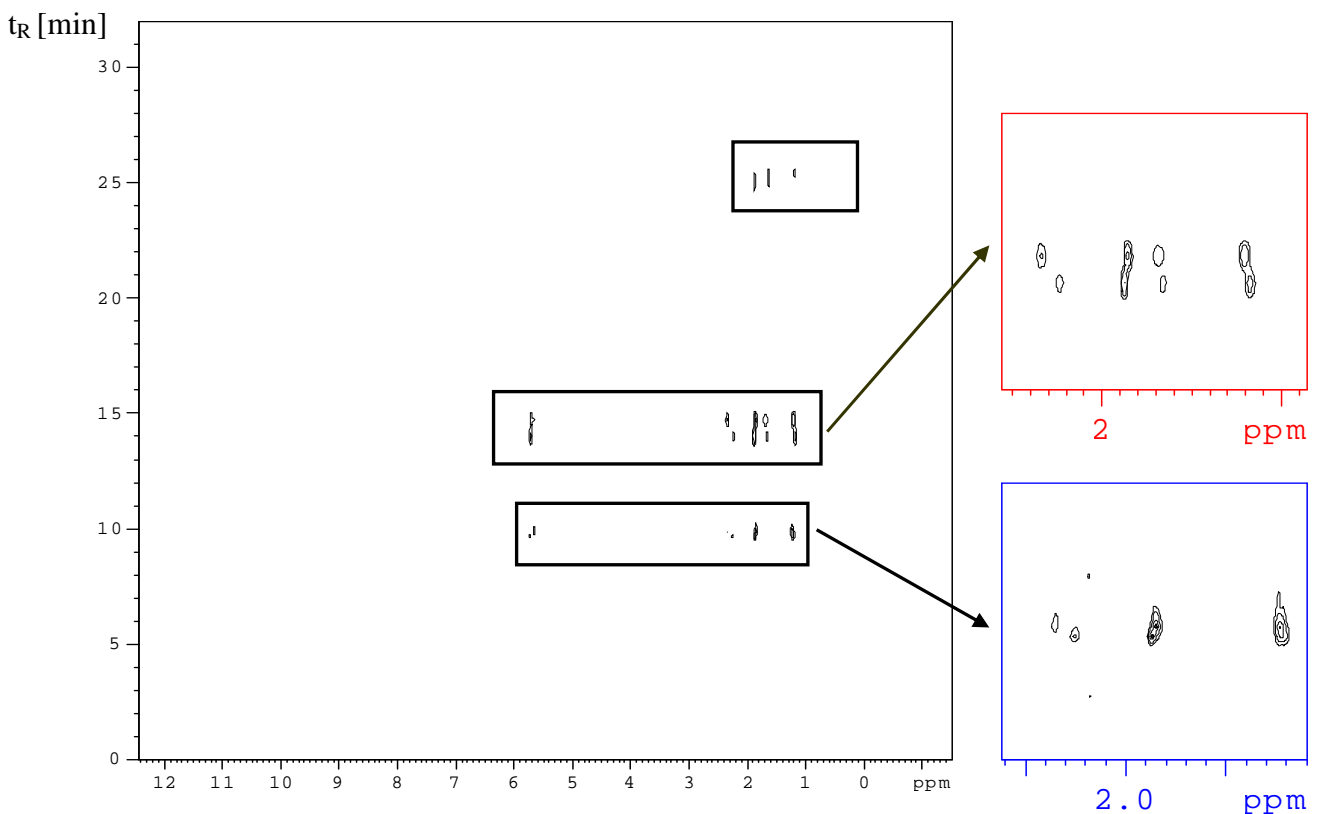


Abbildung 6-12: Differenzspektrum der stopped-flow-Messung von *trans*-2-Hexen.

### 6.4.3 GC-NMR-Experiment von *cis*-/*trans*-2-Penten, *cis*-/*trans*-2-Hexen und *cis*-/*trans*-2-Hepten

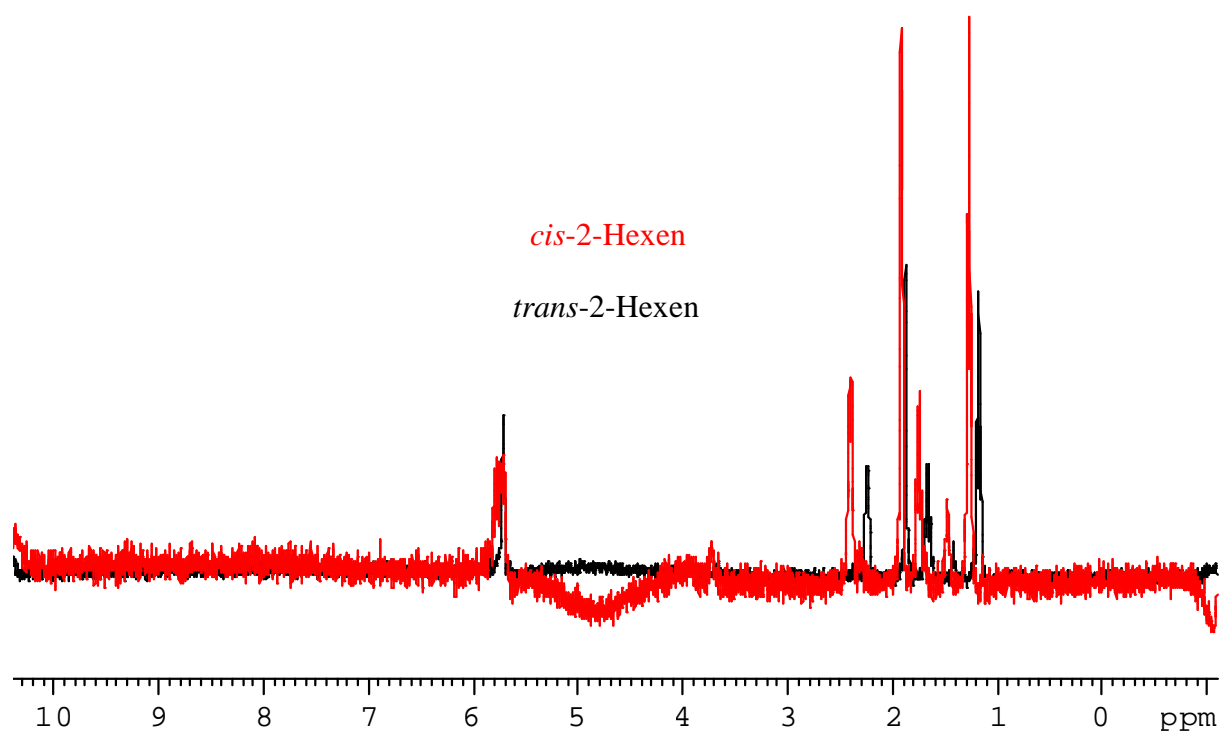
Die gaschromatographische teilweise Auftrennung und direkte NMR-spektroskopische Detektion eines Gemisches von *cis*-/*trans*-2-Penten, *cis*-/*trans*-2-Hexen und *cis*-/*trans*-2-Hepten wurde durchgeführt. Das gesamte Injektionsvolumen betrug 1,0  $\mu\text{l}$  einer 1:1:1:1:1 Mischung. Die gaschromatographische Trennung erfolgte bei einer Ofentemperatur von 60°C und einem Vordruck von 90 kPa Stickstoff auf einer mit Perpentyl- $\gamma$ -cyclodextrin belegten 50 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare mit 500 nm Filmdicke. Die NMR-spektroskopische Detektion erfolgte mit 64 Scans pro Reihe. In Abbildung 6-13 ist der 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme zu sehen. Durch die für die NMR-spektroskopische Detektion notwendige Überladung der Kapillarsäule konnte trotz hoher Selektivität der stationären Phase keine vollständige Auftrennung für alle Analyte erreicht werden. Für *cis*-2-Hexen und *trans*-2-Hexen wurde eine annähernde Auftrennung erzielt, während für die Stereoisomere von 2-Penten und 2-Hepten keine Auftrennung mehr erreicht werden konnte.



**Abbildung 6-13:** 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme von *cis*-/*trans*-2-Penten, *cis*-/*trans*-2-Hexen und *cis*-/*trans*-2-Hepten. GC-Parameter: 50 m x 250  $\mu\text{m}$  I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke: 500 nm, Selektor: Perpentyl- $\gamma$ -cyclodextrin, Ofentemperatur: 60°C, Trägergas: 90 kPa Stickstoff. NMR-Parameter: 64 Scans pro Reihe.



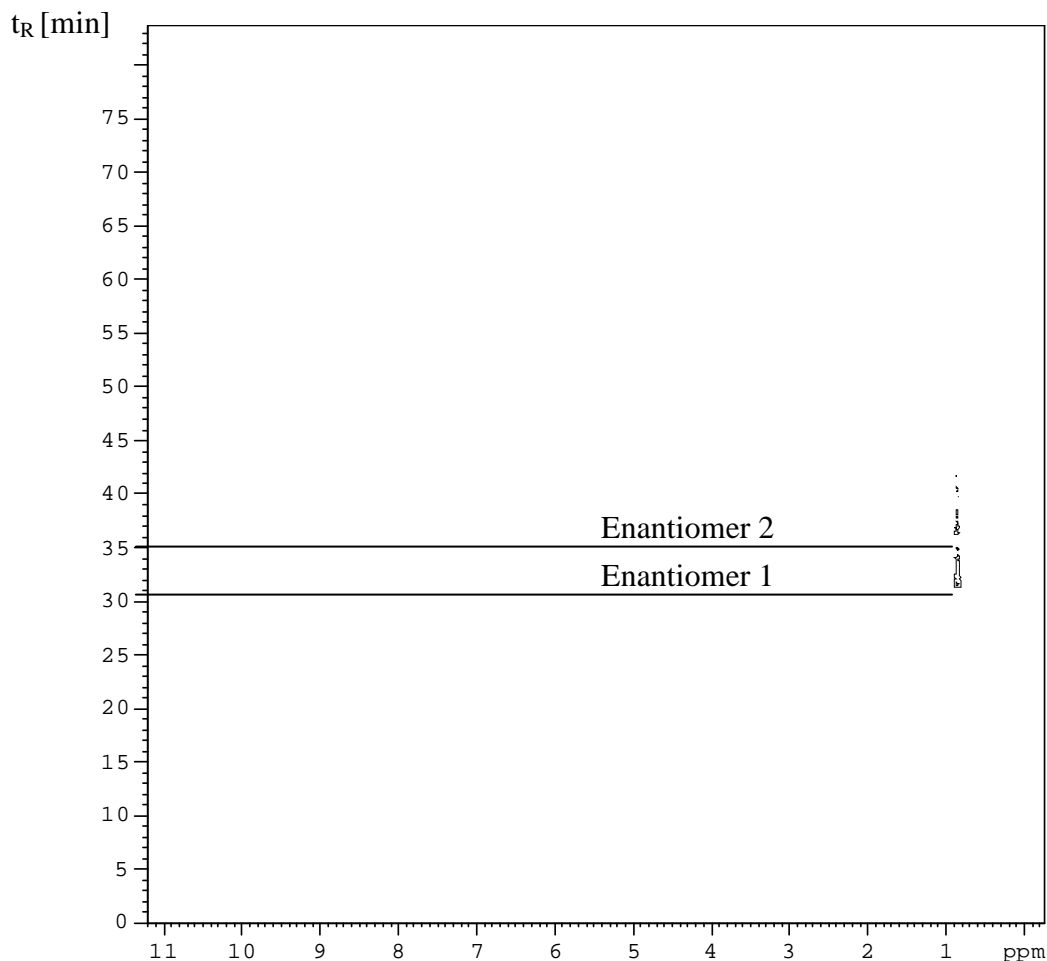
Es wurden stopped-flow-Messungen für *trans*-2-Hexen und *cis*-2-Hexen durchgeführt und die Gasphasendifferenzspektren miteinander verglichen. In Abbildung 6-14 sind die beiden übereinandergelegten akkumulierten  $^1\text{H}$ -NMR-Gasphasendifferenzspektren von *cis*-2-Hexen und *trans*-2-Hexen gezeigt. Wie zu sehen ist, existieren deutliche Unterschiede in der chemischen Verschiebung der einzelnen Signale.



**Abbildung 6-14:** Vergleich der übereinandergelegten Gasphasendifferenzspektren der stopped-flow-Messungen von *cis*-2-Hexen und *trans*-2-Hexen.

## 6.5 Auftrennung und Detektion von Enantiomeren

Die direkte NMR-spektroskopische Detektion im Anschluss an gaschromatographische Enantiomerentrennungen ist eine neue Methode für den sicheren Nachweis von Enantiomere. Mit der GC-MS-Kopplungsmethode kann nicht immer zwischen Konstitutionsisomeren und Konfigurationsisomeren unterschieden werden und die Fragestellung, ob es sich um Enantiomere handelt, kann nicht entschieden werden. Mit dem folgenden Experiment konnte erstmals demonstriert werden, dass eine erfolgreiche Auftrennung und NMR-spektroskopische Detektion auch für Enantiomerenpaare erreicht werden kann. Es wurde ein gaschromatographisches Experiment für die Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylhexan ( $C^*HMeEtBu$ ) an dem chiralen Selektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) durchgeführt. Bekanntlich ist der enantiomere Trennfaktor auf diesem chiralen Selektor sehr hoch<sup>[70]</sup> (siehe Kapitel 3), weshalb sich dieser Analyt besonders gut für einen ersten Versuch der Anwendung der GC-NMR-Kopplungsmethode auf Enantiomerentrennungen eignet. Für die gaschromatographische Trennung wurde eine 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare mit 500 nm Filmdicke verwendet. Das gesamte Injektionsvolumen betrug 0,4  $\mu$ l, die Ofentemperatur wurde für 20 min auf 35°C konstant gehalten und anschließend auf 50°C erhöht, um eine Verringerung der Elutionsdauer des zweiten Enantiomers zu erzielen. In Abbildung 6-15 ist der 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme von 2,4-Dimethylhexan zu sehen.



**Abbildung 6-15:** 2D-Plot der GC-NMR-Aufnahme von 2,4-Dimethylhexan (C\*HMeEt*i*Bu). GC-Parameter: 30 m x 250  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, Filmdicke: 500 nm, Selektor: Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin, Ofentemperatur: 35°C für 20 min, dann 50°C, Trägergas: 50 kPa Stickstoff.

Durch Erhöhung der NMR-spektroskopischen Empfindlichkeit könnte das Injektionsvolumen stark verringert werden und somit auch Enantiomerenpaare, die geringere Trennfaktoren aufweisen, erfolgreich mittels der GC-NMR-Methode getrennt detektiert werden. Eine weitere Erhöhung der NMR-spektroskopischen Empfindlichkeit wäre unter anderem durch Verwendung eines NMR-Gerätes mit höherem magnetischem Feld (800 MHz) möglich. Die bisherigen GC-NMR-Experimente wurden bei einer relativ niedrigen magnetischen Feldstärke von 400 MHz durchgeführt. Die Verdopplung der magnetischen Feldstärke auf 800 MHz könnte zu einer vierfachen Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses führen. Eine weitere Empfindlichkeitssteigerung und damit mögliche Reduzierung des

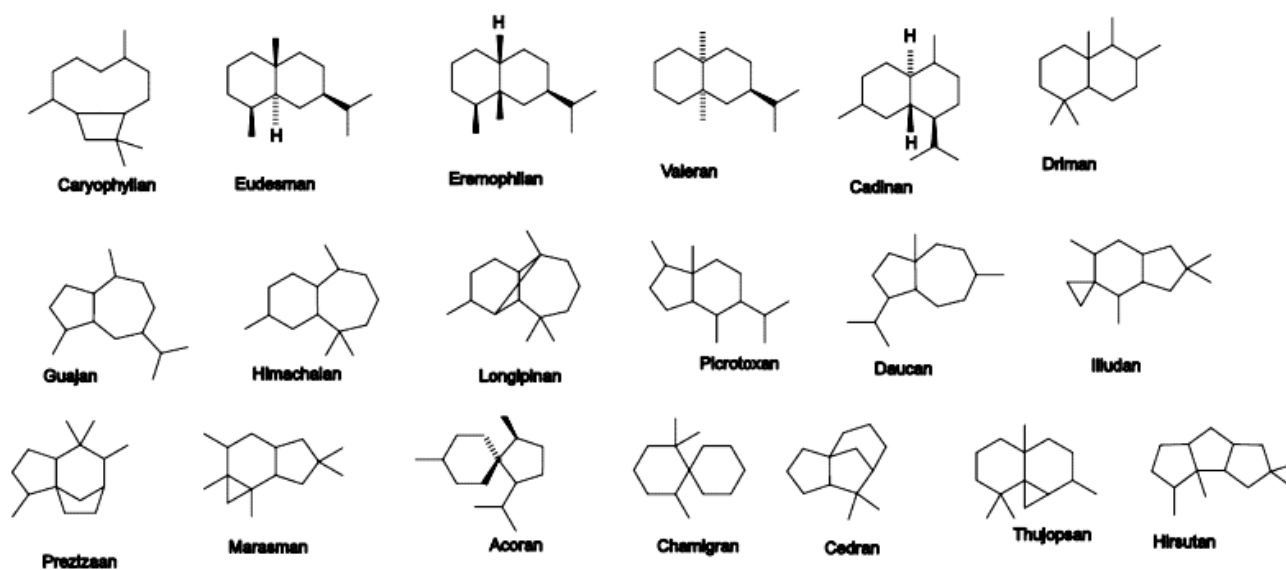
Probenvolumens könnte durch die Konstruktion einer größeren Probenkopfzelle bei gleichbleibender Empfindlichkeit erreicht werden.

Es sind bereits Versuche unternommen worden, die Beladbarkeit der GC-Kapillare zu erhöhen, indem „wide-bore-thick-film“-Kapillaren<sup>[159][160][161]</sup> verwendet wurden. Jedoch konnte hierdurch noch keine Verbesserung erzielt werden, da sich auch Probleme mit der Korrelation der optimaler Fließgeschwindigkeit für die gaschromatographische Trennung und der für die NMR-spektroskopischen Detektion (Probenkopfparameter) maximalen Flussrate ergaben. Auch der Einsatz von semipräparativen gepackten Säulen für die GC-NMR-Kopplung ist denkbar<sup>[162]</sup>.

Die bisher erzielten Ergebnisse auf dem Gebiet der Kapillar-GC-NMR-Kopplung sind vielversprechend für zukünftige weitere Experimente. Eine Methode für die Beheizung des gesamten Systems, auch der Transferkapillare und des Probenkopfes, wird die Anwendung der GC-NMR-Kopplung auf höherflüchtige Substanzen mit Siedetemperaturen über 80°C ermöglichen. Mit einem für das gesamte System zur Verfügung stehenden Beheizungssystem und einer weiter verbesserten Empfindlichkeit der Methode, könnte in der Zukunft vielleicht die Analyse einer komplexen Mischung an Terpenen (Sesquiterpenen) erfolgen. Im folgenden werden noch einige gaschromatographische Vorversuche für eine zukünftige Anwendung in der GC-NMR-Kopplung aufgezeigt.

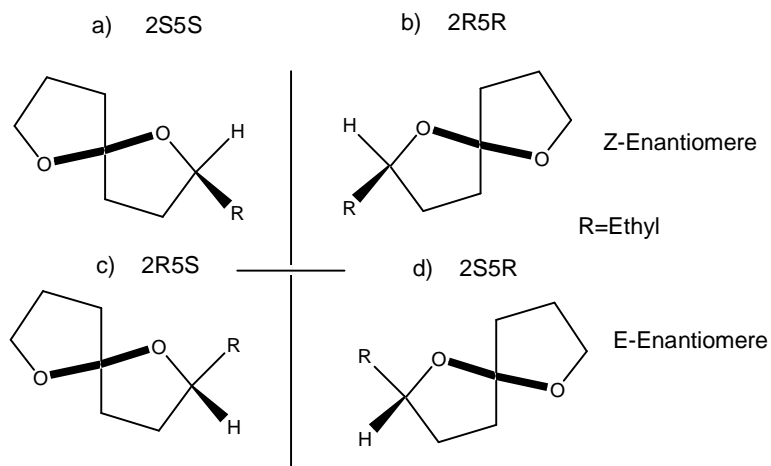
## 6.6 Gaschromatographische Vorversuche für weitere GC-NMR-Experimente

Mit der Möglichkeit der Beheizung von Transferkapillare und Probenkopf erweitert sich das Spektrum an sinnvollen Anwendungen für die GC-NMR-Kopplungsmethode beträchtlich, da somit auch Substanzen mit höheren Siedepunkten, wie z.B. Monoterpene, Sesquiterpene und Pheromone, herangezogen werden können. Für die große Substanzklasse der Sesquiterpenkohlenwasserstoffe fehlt es noch an einer Methode der Differenzierung und Strukturaufklärung, da hierfür die GC-MS Methode unzureichend ist<sup>[163]</sup>. Ein online-Strukturaufklärung durch die GC-NMR-Kopplung wäre für diese Substanzklasse von großem Vorteil und würde zu bedeutenden Fortschritten auf diesem Forschungsgebiet führen. In Abbildung 6-16 sind die Molekülstrukturen einiger chiralen Sesquiterpenkohlenwasserstoffe aufgeführt.



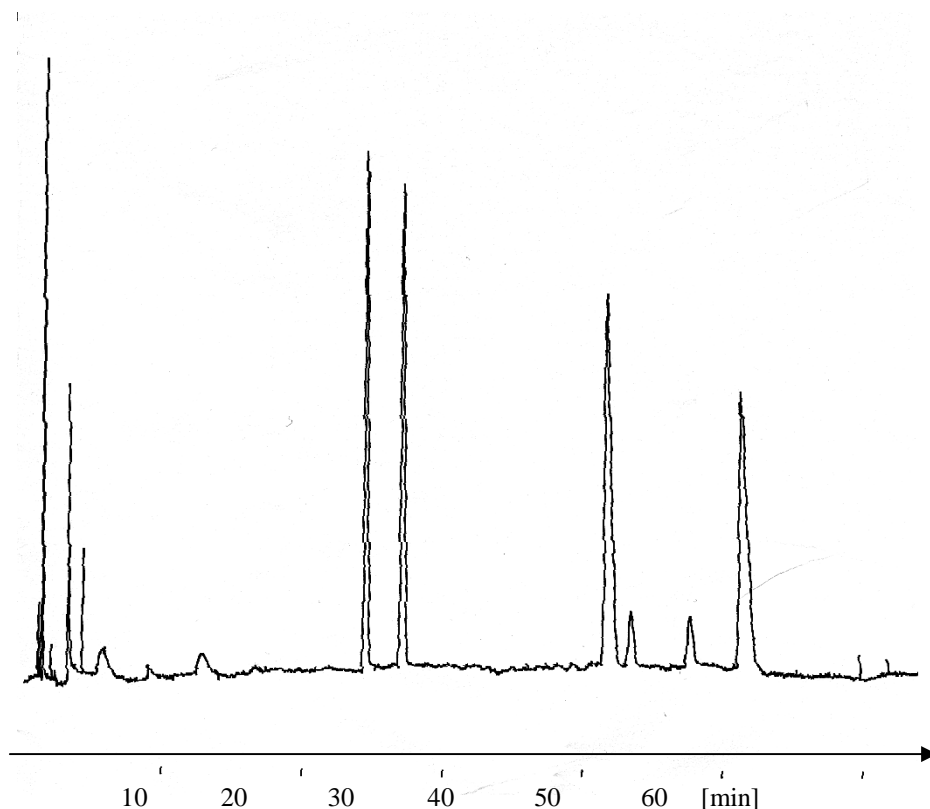
**Abbildung 6-16:** Molekülstrukturen einiger Sesquiterpenkohlenwasserstoffe. (Marc-David Grynbaum)

Es wurden bereits gaschromatographische Vorversuche für das Insektenpheromon Chalcogran und die stereoisomeren p-3-Menthanole durchgeführt. In Abbildung 6-17 sind die Molekülstrukturen der zwei Enantiomerenpaare von Chalcogran (2-Ethyl-1.6-dioxaspiro[4.4]nonan) dargestellt.



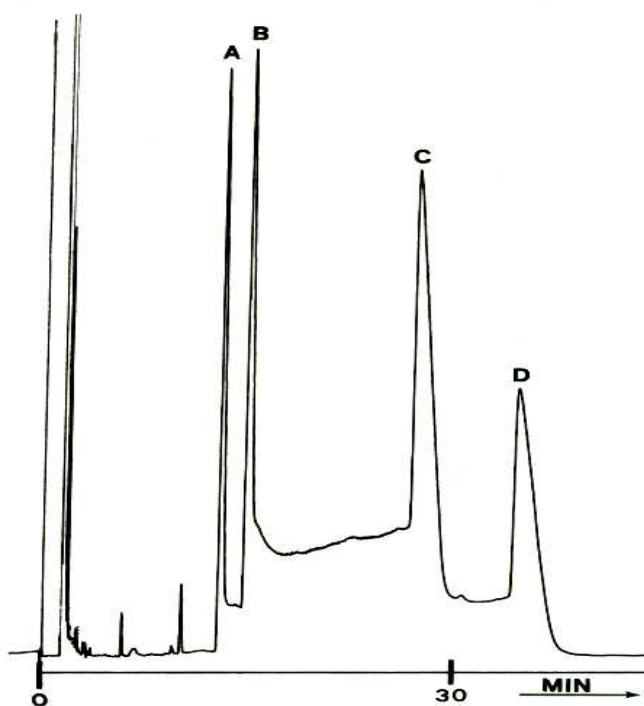
**Abbildung 6-17:** Molekülstrukturen der zwei Enantiomerenpaare von Chalcogran (Insektenpheromon des Kupferstechers).

Eine Auftrennung der vier Konfigurationsisomere des Chalcograns ist mittels Komplexierungsgaschromatographie an der chiralen stationären Phase Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutanoyl-(1*R*)-campherat] möglich<sup>[36]</sup>.



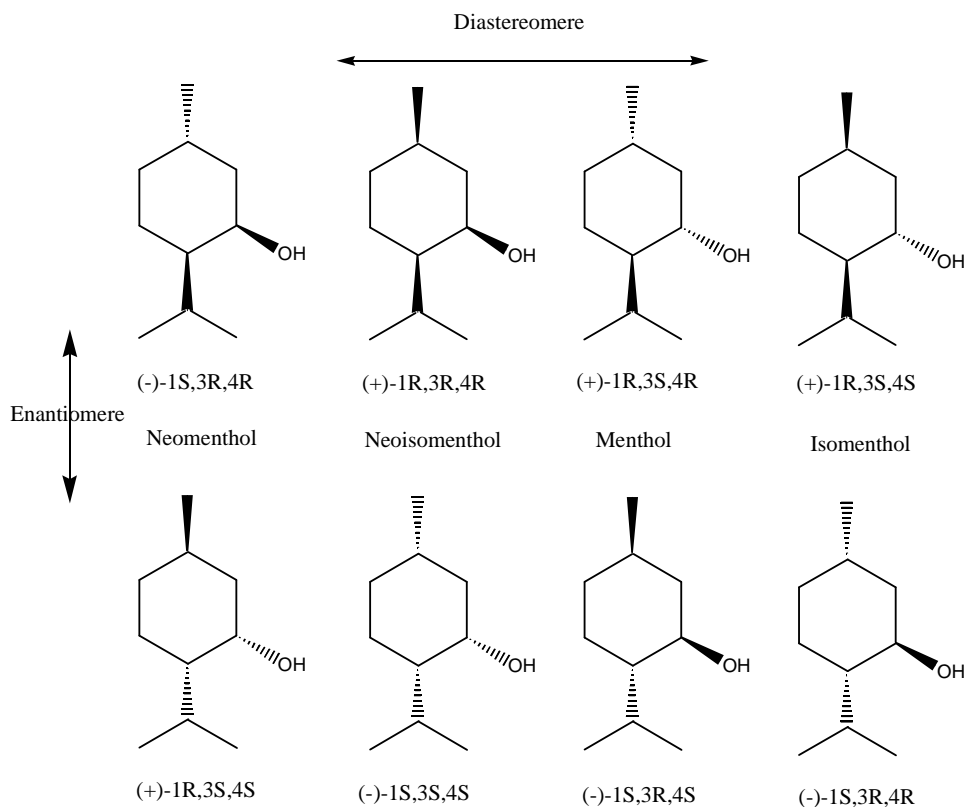
**Abbildung 6-18:** Gaschromatographische Trennung von Chalcogran (2-Ethyl-1,6-Dioxaspiro[4.4]nonan) an 13% Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutanoyl-(1*R*)-campherat]. GC-Parameter: 30 m x 320  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 1000 nm Filmdicke, Ofentemperatur: 85°C, Trägergas: 80 kPa Helium.

Bei der gaschromatographischen Trennung kann eine Umwandlung der Stereoisomere a) in d) und der Stereoisomere b) in d) stattfinden (Abbildung 6-19), was sich im Gaschromatogramm mit dem Auftreten eines Doppelplateaus bemerkbar macht. Das Gebiet des Doppelplateaus ist von besonders großem Interesse für die GC-NMR-Kopplung. In Abbildung 6-19 ist die gaschromatographische Trennung von Chalcogran unter Ausbildung eines Interkonversionsprofils zu sehen. Diese gaschromatographische Aufnahme wurde bereits früher im Arbeitskreis erstellt<sup>[45]</sup> und wird hier nur im Rahmen einer möglichen Anwendung für die GC-NMR-Kopplung gezeigt.



**Abbildung 6-19:** Interkonversionsprofil der gaschromatographischen Trennung von Chalcogran an Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutanoyl-(1*R*)-campherat].<sup>[45]</sup>

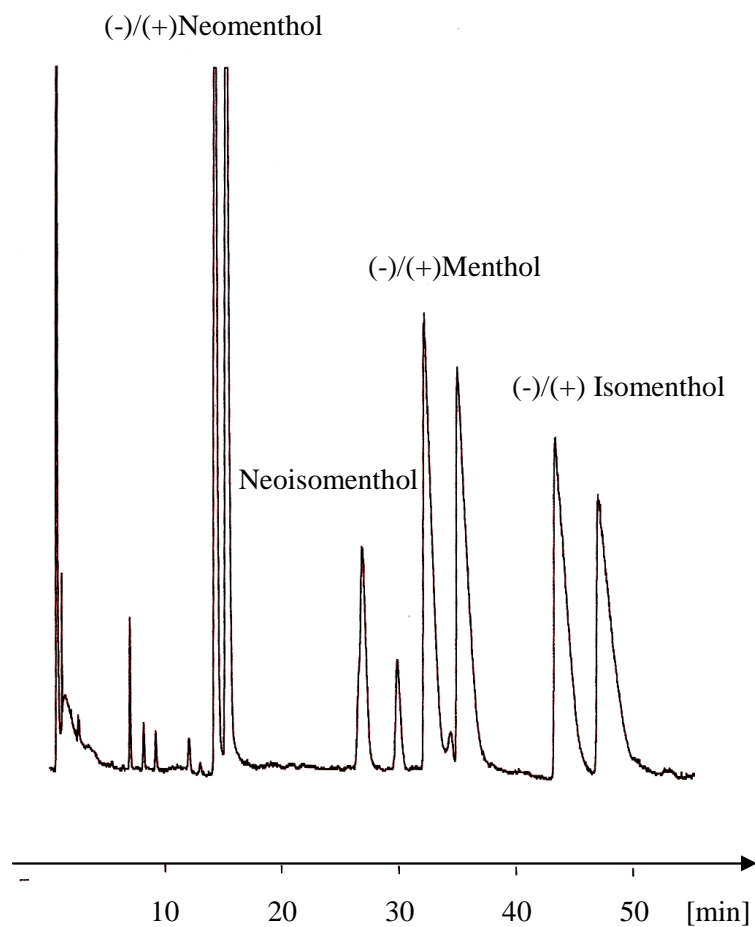
Es wurden weitere gaschromatographische Vorversuche für die konfigurationsisomeren p-3-Menthanole auf der chiralen stationären Phase Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutanoyl-(1*R*)-campherat] durchgeführt. Von den p-3-Menthanolen existieren acht Konfigurationsisomere, davon 4 Diastereomere mit einem Enantiomerenpaar. In Abbildung 6-20 sind die acht Konfigurationsisomere der p-3-Menthanole schematisch dargestellt.



**Abbildung 6-20:** Konfigurationsisomere der p-3-Menthanole.

Auf einer mit 13 % Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutanoyl-(1R)-campherat] belegten 30 m x 320  $\mu\text{m}$  fused-silica-Kapillare mit 1  $\mu\text{m}$  Filmdicke wurde eine Auftrennung von sieben der acht Konfigurationsisomeren erreicht (von Neoisomenthol war nur ein Enantiomer in der Mischung enthalten). Zwischen den vier Diastereomeren liegen bei der gaschromatographischen Trennung Unterschiede in den Retentionszeiten von etwa 10 Minuten. Diese großen Retentionszeitdifferenzen erlauben auch bei der für die NMR-Detektion nötigen Überladung der Kapillarsäule eine vollständige Diastereomerauftrennung und direkte NMR-spektroskopische Detektion. Auch für Enantiomerenpaare kann eine mindestens teilweise Auftrennung auch bei der für die NMR-spektroskopischen Detektion notwendigen Injektionsmenge erwartet werden. Die gaschromatographische Trennung wurde bei einer Ofentemperatur von 100°C und einem Eingangsdruck von 200 kPa Helium ausgeführt. In Abbildung 6-21 ist die gaschromatographische Auftrennung der konfigurationsisomeren p-3-Menthanole bei den oben genannten Bedingungen zu sehen.





**Abbildung 6-21:** Gaschromatographische Auftrennung der konfigurationsisomeren p-3-Menthanole auf 13 % Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutanoyl-(1*R*)-campherat]. GC-Parameter: 30 m x 320  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare, 1  $\mu$ m Filmdicke, Ofentemperatur: 100°C, Trägergas: 200 kPa Helium.

Mit der Fertigstellung einer Beheizungs-methode für Transferkapillare und Probenkopf können GC-NMR-Experimente auch mit den hier aufgeführten Selektanden durchgeführt werden.

## 7. Experimenteller Teil

### 7.1 Materialien und Methoden

#### 7.1.1 Materialien

##### *Synthesen der Cyclodextrinderivate*

Die hier nicht aufgeführten Lösungsmittel und Chemikalien stammen aus der Chemikalienausgabe des chemischen Zentralinstituts der Universität Tübingen.

Die nativen Cyclodextrine wurden von der Firma Wacker (Burghausen, Deutschland) zur Verfügung gestellt.

Die für die Synthesen der Cyclodextrinselektoren benötigten Chemikalien, wie 1-Brom-octen, Natriumhydrid, Methyljodid, 1-Iodpentan und wasserfreien Lösungsmittel, wie DMF abs., DMSO abs., Toluol abs. und THF abs. wurden von den Firmen Fluka (Buchs, Schweiz), Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland) oder Merck (Darmstadt, Deutschland) käuflich erworben.

Dimethyl-hydridomethyl-polysiloxan<sup>[79][108]</sup> mit 10 % Si-H-Gruppen und Hexachloroplatinsäure ( $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ ) wurden von Dr. Pavel Levkin (AK Prof. Dr. Volker Schurig) zur Verfügung gestellt.

##### *Kohlenwasserstoffe*

Die chiralen Alkane wurden von den Firmen Lancaster (Frankfurt a. M., Deutschland), Fluka (Buchs, Schweiz) oder TCI (Zwijndrecht, Belgien) bezogen.

2,3-Pentadien (1,3-Dimethylpropadien) wurde entsprechend einer literaturbeschriebenen Prozedur<sup>[164]</sup> durch Behandlung von 3-Chlor-1-butin mit Methylmagnesiumbromid im Arbeitskreis von Prof. Dr. Henning Hopf (Universität Braunschweig) synthetisiert und zur Verfügung gestellt. Die spektroskopischen und analytischen Daten waren mit den Literaturdaten identisch<sup>[164]</sup>.

##### *Aminosäurederivate*

Die Herstellung der *N*-(*O,S*)-Trifluoracetyl-alkyl-ester der  $\alpha$ -Aminosäuren erfolgte nach einer allgemeinen Methode<sup>[88]</sup>. Während der Derivatisierung wird Asparagin in Asparaginsäure und Glutamin in Glutaminsäure umgewandelt. Arginin und Histidin sind nicht in der verwendeten Mischung aus Aminosäuren enthalten, da Arginin nur an desaktivierten Glasskapillaren

eluiert wird und für die Enantiomerentrennung von Histidin ein zusätzlicher Derivatisierungsschritt erforderlich ist. Die kleinste Aminosäure Glycin ist achiral.

### *Fused-silica-Kapillaren*

Fused-silica-Kapillaren (250 µm I.D.) wurden von der Firma Ziemer (Mannheim, Deutschland) bezogen.

### *Cyclodextrinselektoren, Polysiloxane und chirale GC-Kapillaren*

Der chirale Cyclodextrinselektor Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> wurde von der Firma Cyclolab Ltd. (Budapest, Ungarn) käuflich erworben.

Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin wurde nach der Beschreibung von Takeo et al.<sup>[154]</sup> synthetisiert.

Die Herstellung von Chirasil- $\beta$ -Dex, mit dem Octamethylenspacer in C-*O*-2-Position<sup>[79]</sup>, erfolgte nach einer früheren Beschreibung<sup>[67][108]</sup>.

Polysiloxan PS 086 (Poly(15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)) und PS 268 (Poly(0,1-0,3%-methylvinyl-15%-diphenyl-85%-dimethylsiloxan)) wurden von der Firma Chrompack (Middleburg, Niederlande) bezogen.

Eine 50 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare, beschichtet mit einer Filmdicke von 250 nm Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) (100 %) wurde von der Firma Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) erworben.

Die 30 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare, belegt mit Permethyln- $\alpha$ -cyclodextrin, gelöst in Poly(35%-diphenyl-65%-dimethylsiloxan) (20% w/w), stammt von der Firma Supelco (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Deutschland).

### *GC-NMR-Kopplung*

Diethylether, THF, Aceton und Dichlormethan wurden von der Firma Merck (Darmstadt, Deutschland) erworben. *cis*-1,2-Dimethylcyclohexan, *trans*-1,2-Dimethylcyclohexan, *cis*-2-Penten, *trans*-2-Penten, *cis*-2-Hexen, *trans*-2-Hexen, *cis*-3-Hepten und *trans*-3-Hepten wurden von der Firma Fluka (Buchs, Schweiz) bezogen.

### 7.1.2 Methoden

#### *Gaschromatographie*

Die Durchführung der gaschromatographischen Messungen erfolgte größtenteils an einem Thermo Finnigan Trace Gaschromatograph (Egelsbach, Deutschland). Die Arbeitstemperatur des Flammionisationsdetektors betrug 250°C. Als Trägergas wurde Wasserstoff (99,996 %) (Messer-Griesheim, Frankfurt, Deutschland) verwendet. Die Arbeitstemperatur des Injektors betrug 250°C und ein Split-Verhältnis von 1:50 war eingestellt. Für eine Automation und Datenaufnahme kam ein Autosampler (Thermo Finnigan AS 2000) und die Software Chrom-card 32-bit (2.0) zum Einsatz.

Die gaschromatographischen Messungen mit den einfachen Selektoren Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> und Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin<sup>[154]</sup> wurden an einem 5300 Mega Series Gaschromatograph der Firma Carlo Erba oder an einem HP 5890 Gaschromatograph mit denselben Parametern durchgeführt. Die Bestimmung der Retentionszeiten erfolgte mit einem Shimadzu C-R6A Datenprozessor (Kyoto, Japan).

#### *NMR-Spektroskopie*

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden an einem Bruker Avance 400 Spektrometer (400 MHz) aufgenommen.

#### *Massenspektrometrie*

Hochauflösende ESI-MS (FT-ICR) Aufnahmen wurden an Bruker Daltonic APEX 2 Spektrometer ausgeführt.

#### *Dünnschichtchromatographie*

Die Reaktionskontrolle erfolgte durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel-Platten auf einer Kunststoffbasis, Polygram® SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Machery-Nagel (Dürren, Deutschland). Die Detektion wurde durch die Behandlung mit einer Lösung von 10 % konz. Schwefelsäure in Methanol und anschließendem Erhitzen auf 150°C durchgeführt.

#### *Säulenchromatographie*

Die Säulenchromatographie wurde an Silicagel mit einer Porengröße von 40 – 60  $\mu$ m durchgeführt (Chemikalienausgabe des Instituts).

### *GC-NMR-Kopplung*

Die Durchführung der gaschromatographischen Trennungen erfolgte an einem Carlo Erba Strumentazione Gaschromatograph der Serie Fractocap 2350 (Milan, Italien). Als Trägergas wurde in dem ersten Experiment Helium (5.0, Air Liquid Deutschland GmbH, Düsseldorf) verwendet, für weitere Experimente Stickstoff (5.0, Westfalen AG, Münster, Deutschland) benutzt. Als Transferkapillare wurde für das erste Lösungsmittel-Experiment eine 3 m x 50 µm I.D. fused-silica-Kapillare, für alle weiteren Experimente eine 2 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare verwendet. Für alle Kapillarverbindungen kamen universale Glasverbinder der Firma Klaus Ziemer GmbH (Langerwehe, Deutschland) zum Einsatz .

Die Aufnahme aller NMR-Spektren erfolgte an einem Bruker ARX 400 Spektrometer (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Deutschland). Zur Detektion wurde eine im AK von Prof . Dr. Albert konstruierte doppelresonante solenoide Mikrozelle mit einem aktiven Volumen von 2 µl verwendet. Die Kontrolle des NMR-Spektrometers erfolgte durch eine O2 Workstation (Silicon Graphics) und durch XWIN-NMR Software (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Deutschland). Die Datenanalyse wurde mit XWIN-NMR 3.5 ausgeführt.

Die aufgenommenen NMR-Spektren zeigten alle ein starkes Hintergrundsignal. Um signifikantere Informationen aus den Spektren zu erhalten, wurde eine spezielle Basislinienkorrektur ausgeführt. Für die Korrektur der 1D-Spektren wurde ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ohne Probe mit identischen Parametern aufgenommen und von dem davor aufgenommenen stopped-flow-Spektrum subtrahiert. Die Korrektur der Reihen des 2D-Plots erfolgte durch Auswahl einer der ersten Reihen, die keinen eluierten Analyten anzeigt, und durch Subtraktion dieser Reihe von jeder anderen Reihe des 2D-Plots.

## 7.2 Synthesen der Cyclodextrinderivate

### 7.2.1 Synthese von Chirasil- $\alpha$ -Dex

#### *Monokis(2-O-oct-7-enyl)- $\alpha$ -cyclodextrin*

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1,68 mg (1,74 mmol)  $\alpha$ -Cyclodextrin in 100 ml trockenem Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur gelöst. Zu dieser Lösung wurden 210 mg (5,2 mmol) pulverisiertes Natriumhydroxid gegeben und die Mischung für eine Stunde gerührt. Dann erfolgte die langsame tropfenweise Zugabe von 0,83 ml (5,2 mmol) 8-Brom-1-octen in 6 ml trockenem Dimethylsulfoxid zu der gelben Lösung. Die Lösung wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung musste dann von Natriumbromid und unreaktiertem Natriumhydroxid durch Filtration abgetrennt und die Lösung direkt anschließend bei 0,1 Torr und 60°C fast vollständig eingengt werden. Der Rest wurde mit 110 ml Methanol verdünnt und das Produkt vorsichtig durch die Zugabe von 150 ml Diethylether ausgefällt.

Ausbeute vor der Aufreinigung: 1,17 g (70 % d. Th.).

Um das monosubstituierte Produkt zu isolieren wurde das kristalline, leicht braune Material mittels Silicagel-Säulenchromatographie (Ethanol / Toluol, v/v 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute nach der Aufreinigung: 133 mg (8 % d. Th.).

FT-ICR-MS (m/z) von Monokis(2-O-oct-7-enyl)- $\alpha$ -cyclodextrin:  $[M + Na]^+ = 1106,36$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz; DMSO; ppm): 0,80 – 1,70 (Octenylmethylen-Protonen); 3,15 – 3,85 (OCH<sub>2</sub>-Protonen und Cyclodextrin-Protonen); 4,90 – 4,95 (m, olefinische Methylen-Protonen); 5,00 (d, C(1)H, anomeres Proton); 5,65 – 5,80 (m, olefinisches Methin-Proton).

#### *Permethyl-monokis(2-O-oct-7-enyl)- $\alpha$ -cyclodextrin*

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 93 mg (3,83 mmol) Natriumhydrid in einen eisgekühlten 100 ml Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Stickstoffeinlass und einem Rückflusskühler, eingebracht. Es wurden 125 mg (0,13 mmol) Monokis(2-O-oct-7-enyl)- $\alpha$ -cyclodextrin in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe der einen Hälfte der Lösung zu dem Natriumhydrid. Nach Beenden der heftigen Reaktion wurde die Hälfte einer Lösung von 0,26 ml (4,1 mmol) Methyljodid in 2 ml wasserfreiem Dimethylformamid langsam über eine Spritze zugegeben. Dann erfolgte die Zugabe der zweiten Hälfte der Lösung des Cyclodextrinderivats, gefolgt von der Zugabe der zweiten Hälfte der Methyljodid Lösung. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 48 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Durch Zufügen von 10 ml Methanol wurde überschüssiges Natriumhydrid vernichtet und die Reaktion gestoppt. Die Reaktionsmischung musste dann vorsichtig in 15 ml Eiswasser gegeben werden. Die wässrige Phase war drei mal mit je 15 ml Diethylether zu extrahieren. Die kombinierten Etherphasen wurden dann drei mal mit je 10 ml Wasser ausgewaschen, um restliches Dimethylformamid zu entfernen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde konzentriert und ergab die weiße kristalline Substanz von permethyliertem Monokis(2-*O*-oct-7-enyl)- $\alpha$ -cyclodextrin.

Ausbeute: 104 mg (67 % d. Th.).

FT-IRC-MS (m/z) für Permethyyl-monokis(2-*O*-oct-7-enyl)- $\alpha$ -cyclodextrin:  $[M + Na]^+ = 1343,69$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; ppm): 0,80 – 1,70 (Octenylmethylen-Protonen); 3,30 (s, O(6)Me); 3,45 (s, O(3)Me); 3,60 (s, O(2)Me); 3,15 – 3,80 ( $\text{OCH}_2$ -Protonen und Cyclodextrin-Protonen); 4,90 – 4,95 (m, olefinische Methylen-Protonen); 5,00 (d, C(1)H, anomeres Proton); 5,65 – 5,80 (m, olefinisches Methin-Proton).

### *Chirasil- $\alpha$ -Dex*

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 180 mg (0,06 mmol) Dimethyl-hydridomethylpolysiloxan<sup>[79][108]</sup> mit 10 % Si-H-Gruppen und 80 mg (0,046 mmol) permethyliertes Monokis-(2-*O*-oct-7-enyl)- $\alpha$ -cyclodextrin in 10 ml trockenem Toluol gelöst. Zu der unter Rückfluss kochenden Mischung wurden einige Tropfen einer hoch verdünnten Lösung von Hexachloroplatinsäure ( $\text{H}_2\text{PtCl}_6$ ) in wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 2, 20 and 40 Stunden erfolgte eine Wiederholung der Zugabe des Katalysators. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum abgezogen.

Ausbeute: 250 mg (98 % d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; ppm): -0,2 – 0,2 (s, Polysiloxan-Protonen); 1,20 – 2,00 (Octenylmethylen-Protonen); 3,30 (s, O(6)Me); 3,45 (s, O(3)Me); 3,55 (s, O(2)Me); 3,10 – 3,76 (m,  $\text{OCH}_2$ -Protonen und Cyclodextrin-Protonen); 4,95 (d, C(1)H, anomeres Proton); die Multipletts der olefinischen Protonen sind verschwunden und die Cyclodextrinsignale sind flacher und breiter.

### 7.2.2 Synthese von Chirasil- $\gamma$ -Dex

Chirasil- $\gamma$ -Dex wurde analog zu Chirasil- $\alpha$ -Dex in einer äquimolaren chiralen Selektorkonzentration synthetisiert.

#### *Monokis(2-oct-7-enyl)- $\gamma$ -cyclodextrin*

Ausbeute: 180 mg (10 % d. Th.).

FT-ICR-MS (m/z) für Monokis(2-oct-7-enyl)- $\gamma$ -cyclodextrin:  $[M + Na]^+ = 1429,55$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz; DMSO; ppm): 1,05 – 2,00 (Octenylmethylen-Protonen); 3,15 – 3,85 (OCH<sub>2</sub>-Protonen und Cyclodextrin-Protonen); 4,80 – 4,85 (m, olefinische Methylen-Protonen); 4,90 (d, C(1)H, anomeres Proton); 5,10 – 5,25 (m, olefinisches Methin-Proton).

#### *Permethyl-monokis(2-oct-7-enyl)- $\gamma$ -cyclodextrin*

Ausbeute: 97 mg (52 % d. Th.).

FT-IRC-MS (m/z) für Permethyl-monokis(2-oct-7-enyl)- $\gamma$ -cyclodextrin:  $[M + Na]^+ = 1751,91$ .

$^1H$ -NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; ppm): 1,05 – 2,00 (Octenylmethylen-Protonen); 3,30 (s, O(6)Me); 3,45 (s, O(3)Me); 3,60 (s, O(2)Me); 3,15 – 3,85 (OCH<sub>2</sub>-Protonen und Cyclodextrin-Protonen); 4,80 – 4,85 (m, olefinische Methylen-Protonen); 4,90 (d, C(1)H, anomeres Proton); 5,65 – 5,80 (m, olefinisches Methin-Proton).

#### *Chirasil- $\gamma$ -Dex*

Ausbeute: 255 mg (98 % d. Th.).

$^1H$ -NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; ppm): -0,4 – 0,2 (s, Polysiloxan-Protonen); 1,10 – 2,00 (Octenylmethylen-Protonen); 3,25 (s, O(6)Me); 3,45 (s, O(3)Me); 3,55 (s, O(2)Me); 3,15 – 3,60 (m, OCH<sub>2</sub>-Protonen und Cyclodextrin-Protonen); 4,90 (d, C(1)H, anomeres Proton); die Multipletts der olefinischen Protonen sind verschwunden und die Cyclodextrinsignale sind flacher und breiter.



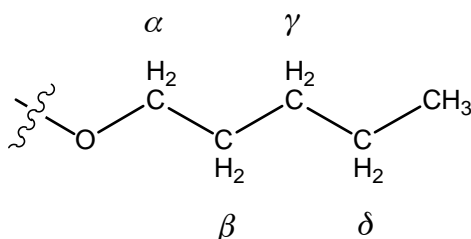
### 7.2.3 Synthese von Perpentyl- $\gamma$ -cyclodextrin

In einem Dreihalskolben mit Stickstoffeinlaß, Rückflusskühler und Tropftrichter wurden unter Stickstoffatmosphäre 3 g (119 mmol) Natriumhydrid vorgegeben und mit absolutem Dimethylformamid überschichtet. Unter Eisbadkühlung erfolgte dann die tropfenweise Zugabe von 3 g (2,3 mmol)  $\gamma$ -Cyclodextrin in 20 ml abs. Dimethylformamid. Anschließend wurden 23,54 ml (178 mmol, 35,33 g) 1-Iodpentan der Reaktionsmischung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (Toluol / Ethanol, (v/v) 4:1). Das Perpentylierte  $\gamma$ -Cyclodextrin lief mit der Lösungsmittelfront ganz nach oben. Danach wurde erst durch die langsame Zugabe von Methanol, dann durch Einkippen des Reaktionsgemisches in Eiswasser überschüssiges noch vorhandenes Natriumhydrid vernichtet. Die Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether erfolgte in zwei Hälften mit drei mal je 50 ml Diethylether. Dann wurde die Etherphase in zwei Hälften drei mal mit je 50 ml Wasser ausgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Der Diethylether wurde abrotiert, um Perpentyl- $\gamma$ -cyclodextrin als gelbe hochviskose Flüssigkeit zu erhalten.

Ausbeute: 4,30 g (62 % d. Th.)

FT-ICR-MS (m/z) für Perpentyl- $\gamma$ -cyclodextrin:  $[M + 2Na]^{++} = 1512,21$ ,  $[M + Na + K]^{++} = 1527,22$ ,  $[M + Na]^+ = 3002,56$ ,  $[M + K]^+ = 3017,53$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; ppm): 0,79 – 0,84 (m, 72 H, Methylprotonen); 1,15 – 1,25 (m, 96 H,  $\gamma\text{-CH}_2$ ,  $\gamma'\text{-CH}_2$ ,  $\gamma''\text{-CH}_2$ ,  $\delta\text{-CH}_2$ ,  $\delta'\text{-CH}_2$ ,  $\delta''\text{-CH}_2$ ); 1,49 – 1,57 (m, 48 H,  $\beta\text{-CH}_2$ ,  $\beta'\text{-CH}_2$ ,  $\beta''\text{-CH}_2$ ); 2,82 – 3,88 (m, 62 H,  $\alpha\text{-CH}_2$ ,  $\alpha'\text{-CH}_2$ ,  $\alpha''\text{-CH}_2$ , Cyclodextrin-Protonen); 5,16 (d, 8 H, C(1)H, anomere Protonen).



### 7.3 Herstellung der chiralen stationären Phasen

#### *Vorbehandlung*

Eine Vorbehandlung der neuen fused-silica-Kapillarsäulen erfolgte durch Ausheizen in einem geringen Strom von Stickstoff bei 250°C für 15 Stunden. Anschließend wurde die Belegung der inneren Oberfläche mit der chiralen stationären Phase (CSP) nach der statischen Methode mit einer Filmdicke von 250 nm (500 nm)<sup>[153]</sup> durchgeführt. Die Methode der Belegung war für alle hergestellten Kapillarsäulen identisch, sowohl für die Chirasil-Dex Selektoren, als auch für die in Polysiloxan gelösten einfachen und gemischten Selektoren. Die mit den chiralen stationären Phasen belegten Kapillaren wurden in einem Wasserstoffstrom nach langsamen graduellen Erhitzen mit einer Rate von 0,5°C pro Minute, bei 180°C für 15 Stunden konditioniert.

*Gemischtes chirales Selektorsystem, bestehend aus 85% Chirasil-β-Dex (chirale Selektorkonzentration 44 mol%) und 15% Octakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)-γ-cyclodextrin, Lipodex G):*

Es wurden 13,44 mg Chirasil-β-Dex<sup>[79]</sup> und 2,56 mg Octakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> in 4 ml Diethylether gelöst. Nach etwa 5 Minuten Schütteln und Abfiltrieren der Lösung, wurde eine 50 m x 250 μm I.D. fused-silica-Kapillare nach der statischen Methode mit einer Filmdicke von 250 nm mit der chiralen stationären Phase belegt<sup>[153]</sup>.

*Gemischtes chirales Selektorsystem, bestehend aus 19% (w/w) Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-tert-butyl-dimethylsilyl)-β-cyclodextrin und 33% (w/w) Octakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G), gelöst in 48% (w/w) Polysiloxan PS 086:*

Es wurden 5,3 mg Octakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup>, 3,1 mg Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-tert-butyl-dimethylsilyl)-β-cyclodextrin<sup>[154]</sup> und 7,7 mg PS 086 in 4 ml Diethylether gelöst. Nach etwa 5 Minuten Schütteln und Abfiltrieren der Lösung, wurde eine 50 m x 250 μm I.D. fused-silica-Kapillare nach der statischen Methode mit einer Filmdicke von 250 nm mit der chiralen stationären Phase belegt<sup>[153]</sup>.

*Einfaches Selektorsystem mit 35% (w/w) Octakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G), gelöst in Polysiloxan PS 268:*

Es wurden 5,3 mg Octakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> und 10,7 mg PS 268 in 4 ml Diethylether gelöst. Nach etwa 5 Minuten Schütteln und Abfiltrieren

der Lösung, wurde eine 50 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare nach der statischen Methode mit einer Filmdicke von 250 nm mit der chiralen stationären Phase belegt<sup>[153]</sup>.

*Einfaches Selektorsystem mit 20% (w/w) Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-tert-butyl-dimethylsilyl)-β-cyclodextrin, gelöst in Polysiloxan PS 268:*

Es wurden 3,1 mg Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-tert-butyl-dimethylsilyl)-β-cyclodextrin<sup>[154]</sup> und 13,0 mg PS 268 in 4 ml Diethylether gelöst. Nach etwa 5 Minuten Schütteln und Abfiltrieren der Lösung, wurde eine 50 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare nach der statischen Methode mit einer Filmdicke von 250 nm mit der chiralen stationären Phase belegt<sup>[153]</sup>.

*Chirasil-α-Dex (44 mol %):*

Es wurden 16 mg des Polymers in 4 ml *n*-Pentan gelöst und nach etwa 5 Minuten Schütteln und Abfiltrieren der Lösung, eine 20 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare (und eine 30 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare) nach der statischen Methode mit einer Filmdicke von 250 nm beschichtet<sup>[153]</sup>.

*Chirasil-γ-Dex (44 mol %):*

Es wurden 16 mg des Polymers in 4 ml *n*-Pentan gelöst und eine 20 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare nach der statischen Methode mit einer Filmdicke von 250 nm beschichtet<sup>[153]</sup>.

*Octakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G) (ungelöst, 100 %):*

Es wurden 32 mg Octakis(6-O-methyl-2,3-di-O-pentyl)-γ-cyclodextrin (Lipodex G) in 4 ml Diethylether gelöst und eine 30 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare nach der statischen Methode mit einer Filmdicke von 500 nm beschichtet<sup>[153]</sup>.

*Heptakis(2,3-di-O-methyl-6-O-tert-butyl-dimethylsilyl)-β-cyclodextrin (30 % (w/w) in PS 255):*

Es wurde eine 25 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare mit einer Filmdicke von 250 nm beschichtet<sup>[153]</sup>.

*Perpentyl-γ-cyclodextrin (30 %):*

Es wurden 9,6 mg Perpentyl-γ-cyclodextrin und 22,4 mg SE-52 (Poly-(5%-Diphenyl-95%-dimethylsiloxan)) in 4 ml *n*-Pentan gelöst und nach der statischen Methode eine 50 m x 250 µm I.D. fused-silica-Kapillare mit einer Filmdicke von 500 nm beschichtet<sup>[153]</sup>. Ein

vorhergehender Versuch, Perpentyl- $\gamma$ -cyclodextrin in OV 1701 zu lösen, gelang nicht, da vermutlich das Polymer zu polar für das relativ apolare Cyclodextrinderivat ist.

*Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutanoyl-(1R)-(+)-campherat]:*

Es wurden 25 mg Nickel(II)-bis[3-heptafluorbutanoyl-(1R)-campherat] in 4 ml Diethylether gelöst und die Lösung abfiltriert. Nachdem die 30 m x 320  $\mu$ m I.D. fused-silica-Kapillare mit 4 ml Methanol gespült worden war, wurde die Nickel-Campherat Lösung in die Kapillare gebracht und 30 Minuten abgewartet. Anschließend wurde die Lösung wieder rausgespült und in einem Schraubdeckelgläschen aufgefangen. Die Restmasse in Filter und Schraubdeckelgläschen wurde durch Rückwiegen ermittelt und so die in der Kapillare enthaltene chirale Selektormenge zu 6,5 mg berechnet. Unter Einbezug der polymeren Filmdicke von 1000 nm konnte nach der Gleichung von Grob eine chirale Selektorkonzentration von 13 % berechnet werden<sup>[153]</sup>.

Die maximale Arbeitstemperatur von allen hergestellten und verwendeten Kapillarsäulen war nicht höher als 180 °C.

## 8. Zusammenfassung

Trotz Abwesenheit von funktionellen Gruppen können chirale Alkane und Cycloalkane gaschromatographisch an alkylierten Cyclodextrinen über Van der Waalssche Kräfte in die Enantiomere getrennt werden. Dieser Typ der Enantioselektivität ist wichtig und spielt möglicherweise auch bei der Enantiomerenerkennung funktionalisierter chiraler Moleküle eine Rolle<sup>[55]</sup>. Die ungewöhnlichen Stereoselektivitäten, die in dieser Arbeit beobachtet wurden, können in der Zukunft für theoretische Studien über die Enantiomerenerkennung nützlich sein. Durch thermodynamische Messungen konnte bestätigt werden, dass die Enantioselektivität mit Erniedrigung der Temperatur zunimmt. Jedoch ist bei niedrigen Temperaturen die Effizienz des Trennsystems wesentlich geringer. So sind kryoskopische Enantiomerentrennungen von chiralen Alkanen an Cyclodextrinderivaten noch möglich. Da unterschiedliche chirale Cyclodextrinselektoren für die Enantiomerentrennung von verschiedenen kleinen chiralen Alkanen benötigt werden, wurden in dieser Arbeit gemischte chirale Selektorsysteme entwickelt. Auf einem binären chiralen Selektor aus Chirasil- $\beta$ -Dex und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) konnte die simultane Enantiomerentrennung von allen C7-C8 chiralen Alkanen, die ein stereogenes Zentrum aufweisen, in einem gaschromatographischen Lauf erreicht werden.

Die erzielten Enantiomerentrennungen erlauben die verlässliche Überprüfung der Wirksamkeit von chiralen Iridium-Katalysatoren<sup>[165]</sup> für die asymmetrische Hydrierung von prochiralen Alkenen<sup>[166]</sup> durch präzise Bestimmung der enantiomeren Überschüsse (ee).

Mit einem weiteren binären chiralen Selektorsystem aus Heptakis(2,3-di-*O*-methyl-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl)- $\beta$ -cyclodextrin und Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G) in Polysiloxan PS 086 wurde die simultane Enantiomerentrennung von allen kleinen chiralen Alkanen mit einem stereogenen Zentrum und von 17 Aminosäuren als *N*-(*O,S*)-Trifluoracetyl-alkyl-estern in einer einzigen gaschromatographischen Messung ermöglicht. Es wurden auf diesem gemischten binären chiralen Selektorsystem auch Enantiomerentrennungen für zahlreiche chirale Moleküle aus unterschiedlichen Substanzklassen, wie sekundäre Alkohole, Dirole, Lactone und Terpene erreicht. Da keine verlässlichen mechanistischen Details in der enantioselektiven Gaschromatographie an modifizierten Cyclodextrinen zur Verfügung stehen, erfolgte die Wahl der Art und der Massenverhältnisse der Cyclodextrinselektoren eher aus Intuition, als aus rationaler Planung.

Ein analytisches Werkzeug für die simultane Enantiomerentrennung von chiralen Alkanen und derivatisierten  $\alpha$ -Aminosäuren durch die enantioselektive Gaschromatographie in Form von einer Kapillarsäule ist nun für Weltraumexperimente, wie die COSAC-Sonde<sup>[81]</sup>, die Exploration des Titans<sup>[83]</sup> und als mögliche Alternative für die „lab-on-a-chip“ Mikrokapillar-Elektrophorese (CE) zur chiralen Analyse in den UREY-Experimenten der Exo-Mars Kampagne<sup>[104]</sup>, verfügbar. Eine weitere Herausforderung besteht in der Miniaturisierung des Systems für die Enantiomerentrennung<sup>[105]</sup>. Weiterhin müssen möglicherweise zweidimensionale chromatographische Techniken (GC x GC) herangezogen werden, um achirale Moleküle vor der stattfindenden Enantiomerentrennung abzutrennen, und zur Decodierung von komplexen Gaschromatogrammen könnten verbesserte chemometrische Methoden benötigt werden<sup>[106]</sup>. Eine Enantiomerentrennung des chiralen C5 Kohlenwasserstoffes 2,3-Pentadien (1,3-Dimethylpropadien) wurde hier erstmals erreicht. Eine vollständige Auftrennung des C5 Allens in die Enantiomere gelang an Chirasil- $\beta$ -Dex, sowie an Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G).

Während Chirasil- $\beta$ -Dex bereits seit vielen Jahren erfolgreich für die Enantiomerentrennung von verschiedenen Substanzklassen eingesetzt wird, sind die kongeneren Systeme Chirasil- $\alpha$ -Dex und Chirasil- $\gamma$ -Dex noch nicht auf ihre enantiomere Trennleistung hin untersucht worden. Allerdings existieren mehrer Arbeiten, in denen eine Gegenüberstellung der drei kongeneren Systeme in der gelösten Form durchgeführt wurde<sup>[109][110][114]</sup>. In der vorliegenden Dissertation wurde neben Chirasil- $\gamma$ -Dex erstmals Chirasil- $\alpha$ -Dex synthetisiert und alle drei kongeneren Chirasil-Dex Systeme hinsichtlich ihrer enantioselektiven Wirkung für verschiedenen Substanzklassen miteinander verglichen. Für die Enantiomerentrennung von  $\alpha$ -Aminosäuren wurde an Chirasil- $\alpha$ -Dex eine beachtliche Enantioselektivität festgestellt. Zahlreiche Selektanden zeigten deutlich höhere Trennfaktoren und bessere Auflösungen an Chirasil- $\alpha$ -Dex als an dem kommerziell verfügbaren Selektor Chirasil- $\beta$ -Dex. An Chirasil- $\gamma$ -Dex konnte nur für wenige Selektanden eine ausreichende Enantioselektivität beobachtet werden. Insgesamt erwies sich das Enantioselektivitätsverhalten der drei kongeneren Chirasil-Dex Selektoren als recht unterschiedlich und teilweise als komplementär.

Es wurde in dieser Arbeit auch der Einfluss der Immobilisierung für das permethylierte  $\alpha$ -Cyclodextrin untersucht. Dazu erfolgte eine Gegenüberstellung der enantiomeren Trennleistung von Chirasil- $\alpha$ -Dex und von in Polysiloxan gelöstem Permethylier- $\alpha$ -cyclodextrin für verschiedene Selektanden. Für praktisch alle Moleküle konnten an dem immobilisierten Selektorsystem höhere Trennfaktoren und bessere Auflösungen bestimmt werden, im

Vergleich zum gelösten System. Bisher ist permethyliertes  $\alpha$ -Cyclodextrin nur in der in Polysiloxan gelösten Form kommerziell erhältlich. In dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass die enantiomere Trennleistung des immobilisierten permethylierten  $\alpha$ -Cyclodextrin dem gelösten System deutlich überlegen ist.

Die Kapillar-GC-NMR-Spektroskopie stellt eine neue Kopplungsmethode zur Strukturaufklärung von organischen Molekülen dar und ist damit eine interessante und sinnvolle Ergänzung zu der etablierten GC-MS-Methode für Stereoisomere. Trotz ausgesprochen hoher Empfindlichkeit der etablierten GC-MS-Kopplung ist die Anwendbarkeit für Stereoisomere limitiert. Eine genaue stereochemische Analyse erscheint nur mithilfe der NMR-Spektroskopie möglich. Auch kann ein sicherer Nachweis von Enantiomeren nur über das Vorliegen von zwei exakt identischen NMR-Spektren erfolgen. Das hohe Potential einer Kopplung der Kapillar-Gaschromatographie mit der NMR-Spektroskopie konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit aufgezeigt werden. In einem ersten Kapillar-GC-NMR-Experiment wurde die Auftrennung und online-Detektion eines Lösungsmittelgemisches erreicht. Obwohl die Empfindlichkeit der NMR-Spektroskopie im Gegensatz zur Empfindlichkeit der Kapillar-GC gering ist, war es möglich, Durchfluss- $^1\text{H}$ -NMR-Messungen durchzuführen, was eine intermediäre Strukturaufklärung der Analytmoleküle erlaubt. Sogar 2D-Experimente konnten durchgeführt werden, was häufig für eine eindeutige Strukturaufklärung von unbekanntem Molekülen unumgänglich ist.

Die weiteren beschriebenen Ergebnisse berichten über die unseres Wissens ersten Trennungen von Stereoisomeren und deren online-Durchfluss-NMR-Detektion in der Gasphase. Im Gegensatz zur massenspektrometrischen Detektion ist es nun möglich, zwischen verschiedenen Stereoisomeren zu unterscheiden und eine stereochemische Identifizierung der Moleküle zu erhalten. Es gelang auch die Durchführung von stopped-flow-Messungen, was für die Analyse von Selektanden mit sehr niedrigen Konzentrationen notwendig ist.

Eine erstmalige Trennung und online-NMR-Detektion von Enantiomeren wurde in dieser Arbeit erreicht. Dafür wurde die Enantiomerentrennung von 2,4-Dimethylhexan an Octakis(6-*O*-methyl-2,3-di-*O*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin (Lipodex G)<sup>[70]</sup> herangezogen.

Die für eine erfolgreiche online-NMR-Detektion erforderliche Probenmenge liegt bei 0,1 mg – 0,3 mg an einem 400 MHz NMR-Gerät. Durch Verwendung von stärkeren Magnetfeldern und instrumentellen Verbesserungen kann eine weitere Erniedrigung der Werte für die Detektionsgrenze erzielt werden. Mit der Verringerung der injizierten Probenmenge können auch Stereoisomere oder Enantiomere mit geringeren Trennfaktoren für die Kapillar-GC-

## Kapitel 8 Zusammenfassung

NMR-Kopplung herangezogen werden. Mit einer für die Zukunft geplanten Beheizungs­methode für Probenkopf und Transferkapillare wird auch der Einsatz von Molekülen mit höheren Siedepunkten möglich. Durch diese Aspekte kann das Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten für die Kapillar-GC-NMR-Kopplung erheblich ausgeweitet werden.



## 9. Literaturverzeichnis

- [1] K.-H. Hellwich  
*Stereochemie-Grundbegriffe*  
Springer-Verlag, Berlin und Heidelberg, **2002**
- [2] B. Testa  
*Grundlagen der Organischen Stereochemie*  
Verlag Chemie, Weinheim, **1983**
- [3] R.A. Hegstrom, D.K. Kondepuli  
*Spektr. Wiss.* **1990**, 3, 56-67
- [4] R.M. Hazen  
*Spektr. Wiss., Dossier: Grenzen der Wissens* **2002**, 2, 28-35
- [5] K. Dose  
*Chemie in unserer Zeit* **1987**, 6, 177-185
- [6] O. Vandenabeele-Trambouze, C. Rodier, M. Dobrijevic, D. Despois, R. Sternberg, C. Vidal-Madjar, M.F. Grenier-Loustalot, F. Raulin  
*Chromatographia* **2001**, Suppl. 53, 332-339
- [7] M.H. Engel, S.A. Macko  
*Nature* **1997**, 389, 265
- [8] E. Breitmaier  
*Terpene*  
Wiley-VCH, Weinheim, 2. Auflage, **2005**
- [9] R.J. Roth, C.E. Müller, G. Folkers  
*Stereochemie und Arzneistoffe*  
Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, **1998**

- [10] W.J. Wächter  
*J. Clinic. Pharm.* **1994**, 34, 1036-1042
- [11] D. Enders, R.W. Hoffmann  
*Chemie in unserer Zeit* **1985**, 6, 177-190
- [12] D. Seebach  
*Angew. Chem.* **1990**, 102, 1363-1409
- [13] D. Seebach, H.-O. Kalinowski  
*Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1976**, 24, 415-418
- [14] S.C. Stinson,  
*Chem. & Eng. News* **1999**, 79, 79-97
- [15] V. Schurig  
*J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 275-299
- [16] V. Schurig  
*Trends Anal. Chem.* **2002**, 21, 647-661
- [17] S. Allenmark, V. Schurig  
*J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 1955-1963
- [18] L. He, T.E. Beesley  
*J. Liq. Chrom. Rel. Technol.* **2005**, 28, 1075-1114
- [19] N.M. Maier, P. Franco, W. Lindner  
*J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 3-33
- [20] T. J. Ward  
*Anal. Chem.* **2000**, 72, 4521-4528
- [21] G. Terfloth

- J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 301-307
- [22] P. Macaudiere, M. Caude, R. Rosset, A. Tambute  
*J. Chromatogr. Sci.* **1989**, 27, 383
- [23] B. Chankvetadze, G. Blaschke  
*J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 309-363
- [24] B. Chankvetadze  
*J. Sep. Sci.* **2001**, 24, 691-705
- [25] A.F. Casey  
*Trends in Anal. Chem.* **1993**, 4, 185-189
- [26] E. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigler  
*Tetrahedron Lett.* **1966**, 1009-1015
- [27] B. Feibush, E. Gil-Av  
*Tetrahedron* **1970**, 26, 1361-1368
- [28] B. Feibush  
*J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 544-554
- [29] E. Gil-Av  
*J. Mol. Evol.* **1975**, 6, 131-144
- [30] V. Schurig  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, 23, 747-765
- [31] B. Feibush  
*Chirality* **1998**, 10, 382-395
- [32] H. Frank, G.J. Nicholson, E. Bayer  
*J. Chromatogr. Sci.* **1977**, 15, 174-176

- [33] V. Schurig, R. Weber  
*J. Chromatogr.* **1981**, 217, 51-70
- [34] V. Schurig, D. Schmalzing, M. Schleimer  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 987-989
- [35] V. Schurig, W. Buerkle  
*Angew. Chem.* **1978**, 90, 132-133
- [36] V. Schurig  
*J. Chromatogr. A* **2002**, 965, 315-356
- [37] V. Schurig, F. Betschinger  
*Chem. Rev.* **1992**, 92, 873-888
- [38] M. Schleimer, V. Schurig  
*J. Chromatogr.* **1993**, 638, 85-96
- [39] V. Schurig, A. Ossig, R. Link  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1988**, 11, 89-93
- [40] T. Kościelski, D. Sybilska, J. Jurczak  
*J. Chromatogr.* **1983**, 280, 131-134
- [41] E. Smolkova-Keulemansova  
*J. Chromatogr.* **1982**, 251, 17-34
- [42] M. Tanaka, S. Kawano, T. Shono  
*Fresenius Z. Anal. Chem.* **1983**, 316, 54-55
- [43] A. Venema, P.J.A. Tolsma  
*J. High Res. Chromatogr.* **1989**, 12, 32-34

- [44] V. Schurig, M. Jung, D. Schmalzing, M. Schleimer, J. Duvekot, J.C. Buyten, J.A. Peene, P. Musche  
*J. High Res. Chromatogr.* **1990**, 13, 470-474
- [45] V. Schurig, H.-P. Nowotny  
*J. Chromatogr.* **1988**, 441, 155-163
- [46] W.A. König, R. Krebber, P. Mischnick  
*J. High Res. Chromatogr.* **1989**, 12, 732-738
- [47] W.A. König, S. Lutz, G. Wenz  
*Angew. Chem.* **1988**, 100, 989-990
- [48] A. Villiers  
*Chem. Zentrbl.* **1891**, 830-831
- [49] F. Schardinger  
*Z. Untersuch. Nahr. Genussm. Gebrauchsgegenstände* **1903**, 6, 865-880
- [50] K. Freudenberg, H. Boppel, M. Meyer-Delius  
*Naturwissenschaften* **1938**, 26, 123-124
- [51] K. Freudenberg, M. Meyer-Delius  
*Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1938**, 71, 1596-1600
- [52] K. Freudenberg, F. Cramer  
*Z. Naturforschg.* **1948**, 3b, 464
- [53] Y. Takahashi, T. Ogawa  
*Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 277-296
- [54] W.A. König  
*Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins*  
Hüthig Verlag, Heidelberg **1992**

- [55] V. Schurig, H.-P. Nowotny  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 939-957
- [56] F. Bressolle, M. Audran, T.-N. Pham, J.-J. Vallon  
*J. Chromatogr. B* **1996**, 687, 303-336
- [57] V. Schurig, Z. Juvancz, G.J. Nicholson, D. Schmalzing  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1991**, 14, 58-62
- [58] B. Chankvetadze, G. Endresz, G. Blaschke  
*Chem. Soc. Rev.* **1996**, 141-153
- [59] K.A. Connors  
*Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325- 1357
- [60] J. Szejtli  
*J. Incl. Phenom.* **1983**, 1, 135-150
- [61] S.H. Jeong, C.K. Lee, W.G. Cho, S.H. Kang, K. Uekama  
*J. Cosmet. Sci.* **2000**, 51, 227
- [62] P.L. Nostro, L. Fratoni, P. Baglioni  
*J. Incl. Phenom.* **2002**, 44, 423-427
- [63] Urban & Schwarzenberg  
*Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie. Kohlenwasserstoffe.*  
München-Berlin. **1958**, 10:1
- [64] E. Gil-Av in:  
*Vorwort: The practice of enantiomer separation by capillary gas chromatography.*  
W.A. König  
Hüthig, Heidelberg, **1987**, v-vii
- [65] E. Smolková, H. Králová, S. Krýsl, L. Feldt  
*J. Chromatogr.* **1982**, 241, 3-8

- [66] T. Kościelski, D. Sybilska, J. Jurczak  
*J. Chromatogr.* **1986**, 364, 299-303
- [67] V. Schurig, D. Schmalzing, U. Mühleck, M. Jung, M. Schleimer, P. Mussche, C. Duvekot, J.C. Buyten  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1990**, 13, 713-717
- [68] V. Schurig, H.-P. Nowotny, D. Schmalzing  
*Angew. Chem. Int Ed* **1989**, 28, 736-737
- [69] W.A. König, D. Icheln, T. Runge, I. Pforr, A. Krebs  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1990**, 13, 702-707
- [70] W.A. König  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1993**, 16, 313-323
- [71] U.J. Meierhenrich, W.H.-P. Thiemann, F. Goesmann, R. Roll, H. Rosenbauer  
*Chirality* **2001**, 13, 454-457
- [72] U.J. Meierhenrich, M.-J. Nguyen, B. Barbier, A. Brack, W.H.-P. Thiemann  
*Chirality* **2003**, 15, S13-S16
- [73] P. Fischer, R. Aichholz, U. Bölz, M. Juza, S. Krimmer  
*Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 427-429
- [74] H. Wynberg, G.L. Hekkert, J.P.M. Houbiers, H.W. Bosch  
*J. Amer. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2635-2639
- [75] T. Fujita, K. Obata, S. Kuwahara, N. Miura, A. Nakahashi, K. Monde, J. Decatur, N. Harada  
*Tetrahedr. Lett.* **2007**, 48, 4219-4222
- [76] S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz  
*Science* **2006**, 311, 642-644

- [77] O. Trapp, V. Schurig  
*Enantiomer* **2001**, 6, 193-194
- [78] A. Berthod, X. Wang, K.H. Gahm, D.W. Armstrong  
*Geochim. et Cosmochim. Acta* **1998**, 62, 1619-1630
- [79] H. Cousin, O. Trapp, V. Peulon-Agasse, X. Pannecoucke, L. Banspach, G. Trapp, Z. Jiang, J.C. Combret, V. Schurig  
*Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3273-3287
- [80] H.L. Jin, T. E. Beesley  
*Chromatographia* **1994**, 38, 595-598.
- [81] F. Goesmann, H. Rosenbauer, R. Roll, H. Böhnhardt  
*Astrobiology* **2005**, 5, 622-631
- [82] J.I. Lunine, D. J. Stevenson, Y.L. Yung  
*Science* **1983**, 222, 1229-1230
- [83] C.J. Welch, J.I. Lunine  
*Enantiomer* **2001**, 6, 67-68
- [84] C.J. Welch, J.I. Lunine  
*Enantiomer* **2001**, 6, 69-81
- [85] R.D. Lorenz, K.L. Mitchell, R.L. Kirk, A.G. Hayes, O. Aharonson, H.A. Zebker, P. Paillou, J. Radebaugh, J.I. Lunine, M.A. Janssen, S.D. Wall, R.M. Lopes, B. Stiles, S. Ostro, G. Mitri, E.R. Stofan  
*Geophys. Res. Lett.* **2008**, 35, L02206
- [86] G. Lai, G. Nicholson, E. Bayer  
*Chromatographia* **1988**, 26, 229-233
- [87] P.A. Levkin, A. Levkina, H. Czesla, V. Schurig



- Anal. Chem.* **2007**, 79, 4401-4409
- [88] V. Schurig, M. Juza, M. Preschel, G.J. Nicholson, E. Bayer  
*Enantiomer* **1999**, 4, 297-303
- [89] A. Ruderisch, J. Pfeiffer, V. Schurig  
*J. Chromatogr. A* **2003**, 994, 127-135
- [90] P.A. Levkin, A. Ruderisch, V. Schurig  
*Chirality* **2006**, 18, 49-63
- [91] P.A. Levkin, A. Levkina, V. Schurig  
*Anal. Chem.* **2006**, 78, 5143-5148
- [92] P.A. Levkin, A. Levkina, H. Czesla, S. Nazzi, V. Schurig  
*J. Sep. Sci.* **2007**, 30, 98-103
- [93] W.H. Pirkle, C. Welch  
*J. Chromatogr. A* **1992**, 589, 45 & **1996**, 731, 322
- [94] P.A. Levkin, V. Schurig  
*J. Chromatogr. A* **2008**, 1184, 309-322.
- [95] M.Y. Nie, L.M. Zhou, Q.H. Wang, D.Q. Zhu  
*Chromatographia* **2000**, 51, 736-740
- [96] J. Magnusson, L.G. Blomberg, S. Claude, R. Tabacchi, A. Saxer, S. Schurch  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **2000**, 23, 619-627
- [97] S. Tamogami, K.-I. Awano, M. Amaiike, Y. Takagi, T. Kitahara  
*Flavour Fragr. J.* **2001**, 16, 349-352
- [98] M. Bayer, A. Mosandl  
*Flavour Fragr. J.* 2004, 19, 515-517

- [99] S. Qi, P. Ai, C. Wang, L. Yuan, G. Zhang  
*Sep. Purific. Techn.* **2006**, 48, 310-313
- [100] W. Vetter, K. Lehnert, G. Hottinger  
*J. Chromatogr. Sci.* **2006**, 44, 596-601
- [101] G. Sicoli, D. Kreidler, H. Czesla, H. Hopf, V. Schurig  
*Chirality* (im Druck).
- [102] A. Dietrich, B. Maas, W. Messer, G. Bruche, V. Karl, A. Kaunzinger, A. Mosandl  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1992**, 15, 590-593
- [103] D. Kreidler, H. Czesla, V. Schurig  
*J. Chromatogr. B* **2008**, 21, 183-198
- [104] <http://astrobiology.berkeley.edu/projects.htm>
- [105] V. Schurig, H. Czesla  
*Enantiomer* **2001**, 6, 107-128
- [106] M.C. Pietrogrande, M.G. Zampolli, F. Dondi, C. Szopa, R. Sternberg, A. Buch, F. Raulin  
*J. Chromatogr. A* **2005**, 1071, 255-261
- [107] D. Schmalzing, M. Jung, S. Mayer, J. Rickert, V. Schurig  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1992**, 15, 723-729
- [108] M. Jung, V. Schurig  
*J. Microcol. Sep.* **1993**, 5, 11-22
- [109] W. Keim, A. Köhnes, W. Meltzow, H. Römer  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1991**, 14, 507-529
- [110] C. Bicchi, G. Artuffo, A. D'Amato, G. M. Nano, A. Galli, M. Galli

- J. High Resolut. Chromatogr.* **1991**, 14, 301-305.
- [111] C. Bicchi, G. Artuffo, A. D'Amato, A. Galli, M. Galli  
*Chirality* **1992**, 4, 125-131
- [112] R. Reinhardt, A. Steinborn, W. Engewald, K. Anhalt, K. Schulze  
*J. Chromatogr. A* **1995**, 697, 475-484
- [113] A. Steinborn, R. Reinhardt, W. Engewald, K. Wyssowa, K. Schulze  
*J. Chromatogr. A* **1995**, 697, 485-494
- [114] L. Linqvist, P. Janson  
*J. Chromatogr. A* **1997**, 767, 325-329
- [115] K. Jaques, W. Buda, M. Pottie, J. Van der Eycken, M. Vandewalle, A. Venema, P. Sandra  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1993**, 16, 703-707
- [116] K. Jaques, W. Buda, L. Dumortier, J. Van der Eycken, A. Venema, P. Sandra  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1994**, 17, 72-73
- [117] B. Feibush, C. Woolley, V. Mani  
*Anal. Chem.* **1993**, 65, 1130-1133
- [118] R. Reinhardt, W. Engewald, O. Goj, G. Haufe  
*Chromatographia* **1994**, 39, 192-199
- [119] S. Immel, F.W. Lichtenthaler  
*Stärke* **1996**, 48, 225-232
- [120] K. Albert  
*Ed. On-line LC-NMR and Related Techniques*  
John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, U.K., 2002

- [121] K. Albert  
*J. Chromatogr. A* **1995**, 703, 123-147
- [122] J. C. Lindon, J. K. Nicholson, I. D. Wilson  
*Prog. NMR Spectr.* **1996**, 29, 1-49
- [123] J. Rehbein, B. Dietrich, M. Grynbaum, P. Hentschel, K. Holtin, M. Kuehnle, P. Schuler, M. Bayer, K. Albert  
*J. Sep. Sci.* **2007**, 30, 2382-2390
- [124] I. T. Horvath, J. M. Millar  
*Chem. Rev.* **1991**, 91, 1339-1352
- [125] K. Albert  
*J. Chromatogr. A* **1997**, 785, 65-83
- [126] T. Zuschneid, H. Fischer, H. Händel, K. Albert, G. Häfelinger  
*Z. Naturforsch* **2004**, 59b, 1153-1176.
- [127] G. Govil  
*Appl. Spectrosc. Rev.* **1973**, 7, 47-78
- [128] J.S. Matthews, F.H. Burrow  
*Anal. Chem.* **1960**, 32, 691-693
- [129] J.G. Bendoraitis, B.L. Brown, L.S. Hepner  
*Anal. Chem.* **1962**, 34, 49-53
- [130] S.A. Francis, E.D. Archer  
*Anal. Chem.* **1963**, 35, 1369-1373
- [131] E.D. Archer, J.H. Shively, S.A. Francis  
*Anal. Chem.* **1963**, 35, 1369-1373

- [132] E.G. Brame  
*Anal. Chem.* **1965**, 37, 1183-1184
- [133] T. Tsuda, Y. Ojika, M. Izuda, I. Fujishima, D. Ishii  
*J. Chromatogr.* **1972**, 69, 194-197
- [134] J. Buddrus, H. Herzog  
*Org. Magn. Reson.* **1981**, 15, 211-13
- [135] H. Herzog, J. Buddrus  
*J. Chromatographia* **1984**, 18, 31-33
- [136] N. Wu, T.L. Peck, A.G. Webb, R.L. Magin, J.V. Sweedler  
*Anal. Chem.* **1994**, 66, 3849-3857.
- [137] D.L. Olson, T.L. Peck, A. G. Webb, R.L.J.V. Sweedler  
*Science* **1995**, 270, 1967-1970
- [138] P.J.M. Van Bentum, J. W. G. Janssen, A. P. M. Kentgens  
*Analyst* **2004**, 129, 793-803
- [139] K. Ehrmann, N. Saillen, F.S. Vincent, M. Tettler, M. Jordan, F. M. Wurm, P.-A. Besse, R. Popovica  
*Lab. Chip* **2007**, 7, 373-380
- [140] K. Albert, E. Bayer  
*In HPLC Detection: Newer Methods*  
Patonay, G., Ed.; VCH: New York **1993**
- [141] M.D. Grynbaum, D. Kreidler, J. Rehbein, A. Porea, P. Schuler, W. Schaal, H. Czesla, A. Webb, V. Schurig, K. Albert  
*Anal. Chem.* **2007**, 79, 2708-2713
- [142] M. Kühnle, D. Kreidler, K. Holtin, H. Czesla, P. Schuler, W. Schal, V. Schurig, K.

Albert

*Anal. Chem.* **2008**, 80, 5481-5486

- [143] W. Engewald, T. Maurer, A. Schiefke  
*Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 2001-2004
- [144] R. Kubínek, L. Soják, R. Mračnová, G. Kudláčová  
*Enantiomer* **1999**, 4, 345-350
- [145] S. Boneva, N. Dimov  
*Chromatographia* **1986**, 21, 697-700
- [146] A. Mele, G. Raffaini, F. Ganazzoli, M. Juza, V. Schurig  
*Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 625-635
- [147] C. Bicchi, G. Artuffo, A. D'Amato, V. Manzin, A. Galli, M. Galli  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1992**, 15, 710-714
- [148] W.A. König  
*J. High Resolut. Chromatogr.* **1993**, 16, 338-346
- [149] V. Schurig, R. Schmidt  
*J. Chromatogr. A.* **2003**, 1000, 311-324
- [150] V. Schurig  
*Chirality* **1998**, 10, 140-146
- [151] V. Schurig, F. Keller, S. Reich, M. Fluck  
*Tetrahedr. Asymmetry* **1997**, 8, 3475-3480
- [152] S. Reich, O. Trapp, V. Schurig  
*J. Chromatogr. A* **2000**, 892, 487-498
- [153] K. Grob

*Making and manipulating capillary columns for gas chromatography*

Heidelberg: Hüthig, **1986**

- [154] K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura  
*Carbohydr. Res.* **1998**, 187, 203-221
- [155] V. Schurig  
*Chirality* **2005**, 17, 205-226
- [156] [http://www.lipidlibrary.co.uk/GC\\_lipid/03\\_theor/index.htm](http://www.lipidlibrary.co.uk/GC_lipid/03_theor/index.htm)
- [157] H.-J. Schneider, R. Price, T. Keller,  
*Angew. Chemie.* **1971**, 83, 759-760
- [158] D.K. Dalling, D. M. Grant,  
*J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6112-6122
- [159] G.P. Blanch, M. L. Ruiz del Castillo,  
*J. Sep. Sci.* **2006**, 29, 691-694
- [160] C. Bicchi, A. D'Amato, V. Manzin, A. Galli, M. Galli  
*J. High Resolt. Chromatogr.* **1997**, 20, 493-498
- [161] C. Bicchi, C. Balbo, A. D'Amato, V. Manzin, P. Schreier, A. Rozenblum, P. Brunerie  
*J. High Resolt. Chromatogr.* **1998**, 21, 103-106
- [162] V. Schurig  
*Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (F. Toda, Editor),  
Kluwer, Dordrecht, **2004**, 267-300
- [163] W.A. König, N. Bülow, Y. Saritas  
*Flavour Fragr. J.* **1999**, 14, 367-378
- [164] L. Brandsma, H.D. Verkruijsse

*Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes*

Elsevier, Amsterdam **1981**, p. 160

[165] A. Pfaltz

unpublished results

[166] M.G. Schrems, E. Neumann, A. Pfaltz

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 43, 8274-8276



Meine akademischen Lehrer waren:

K. Albert, V. Austel, P. Bäuerle, K. Ballschmiter, R. Baltin, R. J. Behm, H. Bertagnolli, M. Dakkouri, W. Hüttner, H. Jones, W. Kreiner, D. M. Kolb, A. Lentz, E. Lindner, G. Maas, H. A. Mayer, O. Marti, C. Ochsenfeld, B. Rieger, A. Rouff, W. Rosenstiel, V. Schurig, H.-U. Siehl, B. Speiser, G. Taubmann, T. Welsch, L. Wesemann, K.-H. Wiesmüller, W. Witschel.

## Curriculum Vitae

- Name:** Diana Kreidler
- Geburtsdatum:** 25.05.1979
- Geburtsort:** Balingen
- Familienstand:** ledig, 1 Kind, 4 Jahre
- 
- Schulbildung:** 1985 – 1987 Grundschule Balingen-Zillhausen  
1987 – 1989 Grundschule Balingen-Streichen  
1989 – 1998 Allgemeines Gymnasium Balingen  
Juni 1998 Allgemeine Hochschulreife
- 
- Studium:** Oktober 1998 – September 2003 Studiengang Diplom-Chemie an der  
Universität Ulm  
Mai 2001 Diplomvorprüfung  
März 2003 Diplomhauptprüfung
- 
- Diplomarbeit:** April 2003 – Dezember 2003 bei Prof. Dr. Karlheinz Ballschmiter,  
Abteilung Analytische Chemie und Umweltchemie, Universität Ulm,  
Titel: „Gehalte und Muster von Terpenen in Coniferen der Familie  
Araucariaceae“
- 
- Abschluss:** Januar 2004 Diplom-Chemie
- 
- Sonstiges:** März 2004 Geburt meiner Tochter Nina  
März 2004 - März 2006 Elternzeit
- 
- Promotion:** April 2006 – September 2008 unter Anleitung von Prof. Dr. Volker  
Schurig, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen  
Titel: „Gaschromatographische Enantiomerentrennung an einfachen  
und binären chiralen Selektoren sowie Kopplung der Kapillar-  
Gaschromatographie mit der NMR-Spektroskopie“  
Juli 2006 – September 2008 Stipendiatin im Graduiertenkolleg  
„Chemie in Interphasen“

***Beruflich:***

*April 2003 – Dezember 2003* wissenschaftliche Hilfskraft der Abt.  
Analytische Chemie und Umweltchemie an der Universität Ulm

*November 2007 –Dezember 2008* wissenschaftliche Angestellte  
am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen

