

**Chromatographische Racemattrennung neuer  
topologisch chiraler Isomere  
und Cycloenantiomere**

**Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**Albena Hoffmann-Yoneva**

aus Bonn geb. Sofia, Bulgarien

Bonn 2007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2002 bis April 2007 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Fritz Vögtle erstellt.

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

Erscheinungsjahr: 2008

1. Referent: Prof. Dr. Fritz Vögtle
2. Referent: Prof. Dr. Karl Heinz Dötz
3. Referent: Prof. Dr. Robert Glaum
4. Referent: Prof. Dr. Karl Maier

Tag der Promotion: 21.09.2007

Herrn Prof. Dr. Fritz Vögtle

danke ich für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die Möglichkeit zur Promotion und zu freiem und selbständigem Arbeiten auf einem interessanten und herausfordernden Forschungsgebiet mit potentiellen Anwendungsmöglichkeiten, sowie seine stimulierenden Diskussionen und freundliche Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Karl Heinz Dötz, Herrn Prof. Dr. Robert Glaum und Herrn Prof. Dr. Karl Maier danke ich für die Übernahme des Korreferats.



Meiner Mutter



An Eides statt versichere ich, dass ich die Arbeit selbst und ohne jede unerlaubte Hilfe angefertigt habe und die verwendeten Hilfsmittel angegeben habe.

Mai 2007





---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	1
<b>2</b>	<b>Ziel der Arbeit</b>	5
<b>3</b>	<b>Allgemeiner theoretischer Teil</b>	11
<b>3.1</b>	<b>Optische Aktivität und chiroptische Analyse</b>	11
3.1.1	Optische Aktivität	11
3.1.2	Enantiomere	12
3.1.3	Chirale und achirale Moleküle	13
	Symmetrieelemente und Symmetrioperationen	13
	Dissymmetrische und asymmetrische Moleküle	14
3.1.4	Chiroptische Analyse	15
3.1.5	Wechselwirkung von Licht mit Materie	19
	Licht und achirale Moleküle	19
	Licht und chirale Moleküle	20
	Spezifische und molare Drehung	21
	Circulardichroismus	22
3.1.6	Absolute Konfiguration	23
<b>3.2</b>	<b>Chromatographie und HPLC</b>	25
3.2.1	Einführung, Definitionen und historische Entwicklung der Chromatographie	25
3.2.2	Einteilung der Chromatographie	28
3.2.2.1	Einteilung nach dem Aggregatzustand	28
3.2.2.2	Einteilung nach den Trennverfahren	29
3.2.2.3	Einteilung nach der Technik	29
3.2.3	Hochleistungsflüssigchromatographie HPLC	30
3.2.3.1	Anwendungsvoraussetzungen und Anwendungsgebiete der HPLC	31
3.2.3.2	HPLC – Apparatur	32
3.2.3.3	Theoretische Grundlagen zur HPLC	35
3.2.3.3.1	Trennmechanismen	35
3.2.3.3.2	Reaktionsdaten	37
3.2.3.4	Optimierung der Auflösung	42
3.2.3.5	Bedeutung der Polarität in der HPLC	42
<b>3.3</b>	<b>Grundlagen der Enantiomerentrennung</b>	43

---

3.3.1	Chiralität	43
3.3.2	Chirale Naturstoffe	44
3.3.3	Eigenschaften der Enantiomere – biologische und physiologische Wirkungen	45
3.3.4	Entwicklung der analytischen Trennverfahren für Enantiomere	48
3.3.4.1	Entwicklung der chiralen stationären Phasen	48
3.3.4.2	Die erste Racemattrennung von <i>Pasteur</i> und neue Analoge	49
3.3.5	Prinzip der Enantiomerentrennung	51
1.3.6	Chirale stationäre Phasen (CSP)	53
I.	Bürstenphasen	53
II.	Helikale Polymere	54
III.	Phasen mit chiralen Kavitäten	55
IV.	Proteinphasen	59
V.	Ligandenaustauschphasen	60
<b>3.4</b>	<b>Chirale Trennungstechniken</b>	<b>62</b>
3.4.1	Enantiomerentrennung durch Kristallisation	62
3.4.2	Chromatographische Techniken	63
A.	Direkte chirale Trennungen	63
B.	Indirekte chirale Trennungen – chirale Derivatisierung	65
3.4.2.1	Flüssigchromatographie (LC)	70
3.4.2.1.1	High Pressure Liquid Chromatographie (HPLC)	70
3.4.2.1.2	Dünnschichtchromatographie (DC)	70
3.4.2.1.3	Simulated Moving Bed (SMB)	71
3.4.2.1.4	Countercurrent Chromatographie (CCC)	72
3.4.2.2	Subkritische und Superkritische Fluid Chromatographie (SFC)	72
3.4.2.3	Gaschromatographie	73
3.4.3	Enantioselektive Membranen	73
3.4.3.1	Flüssige Membranen	74
3.4.3.2	Polymer-Membranen	75
3.4.3.3	Molekular-geprägte Polymer-Membranen	75
3.4.4	Andere Methoden	76
3.4.4.1	Enantiomerentrennung mit Hilfe von Mikroorganismen	76
3.4.4.2	Chirale Extraktion	76
3.4.4.3	Präparative Gel-Elektrophorese	76

---

3.4.4.4	Enantioselektive Destillation	77
3.4.4.5	Chirale Trennungen in Mikrofluiden	77
<b>4</b>	<b>Spezieller theoretischer Teil</b>	<b>79</b>
<b>4.1</b>	<b>Topologisch chirale Isomere</b>	<b>79</b>
4.1.1	Topologie von Catenanen, Möbius-Bändern und molekularen Knoten	80
4.1.2	DNA-Topologie	82
4.1.3	Templatsynthese	85
4.1.3.1	Template für die Knotensynthese	88
4.1.3.2	Templatgesteuerte Amid-Knotane	92
	Synthese des Amid-Knotans	93
	Funktionalisierung von Amid-Knotanen	95
4.1.4	Direkte Enantiomerentrennung funktionalisierter Knotane mittels HPLC	99
4.1.4.1	Chirale stationäre Phasen für die direkte Enantiomerentrennung	99
4.1.4.1.1	Polysaccharidderivate als chirale stationäre Phasen	100
4.1.4.1.2	Chirale stationäre Phasen von „Pirkle-Typ“	104
4.1.4.2	Enantiomerentrennung des Trisallyloxy-Knotans	106
4.1.4.2	Enantiomerentrennung des Bis(allyloxy)- monohydroxy-Knotans	110
4.1.4.3	Trennung des Trishydroxy-Knotans in die Enantiomere	112
<b>A.</b>	<b>Fluoreszente Knotane</b>	<b>115</b>
4.1.4.5	Trennung des Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotans in Enantiomere	116
4.1.4.6	Enantiomerentrennung des Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotans	118
4.1.4.7	Trennung des Trisdansyloxy-Knotans in die Enantiomere	119
4.1.4.8	Chirale Trennung des Bis(dansyloxy)monohydroxy-Knotans	122
4.1.4.9	Trennung des Bis(allyloxy)monotosyl-Knotans	124
<b>B.</b>	<b>Trennung von Diastereomeren mittels HPLC</b>	<b>127</b>
4.1.4.10	Trennung des Bis(allyloxy)monocampherylsulfonyloxy- Knotans	128
4.1.4.11	Trennung des Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotans	130
<b>C.</b>	<b>Enantiomerentrennungen der langkettig-substituierten Knotane</b>	<b>133</b>
4.1.4.12	Trennung des Octenyloxy-Knotans in die Enantiomere	135
4.1.4.13	Trennung des Triethylenglykol-substituierten Knotans	

---

in die Enantiomere	140
4.1.4.14 Trennung des Tetraethylenglykol-substituierten Knotans	
in die Enantiomere	144
<b>D. Mögliche Bildungsmechanismen von molekularen Knoten</b>	149
4.1.4.15 Chirale Trennung des Mono(methoxy)-Knotans, synthetisiert nach Mechanismus I	152
4.1.4.16 Chirale Trennung des Mono(methoxy)-Knotans, synthetisiert nach Mechanismus II	156
<b>E. Enantiomerentrennung von Knotaxanen</b>	159
4.1.4.17 Chirale Trennung des ersten synthetisierten Knotaxans (mit Allyl-Gruppen am Knotan)	160
4.1.4.18 Chirale Trennung des Dansyl-substituierten Knotaxans	161
<b>4.2 Cycloenantiomere</b>	164
4.2.1 Catenane und Rotaxane	164
4.2.2 Rotaxansynthese-Mechanismen	166
4.2.3 Cycloenantiomerentrennung des Bissulfonamid-[2]Rotaxans	170
4.2.4 Cycloenantiomerentrennung des ersten Bonnans	172
4.2.4.1 Trennung der Stereoisomere des Bonnans <b>15a</b>	175
4.2.4.2 Nomenklatur der Bonnane	182
<b>5 Zusammenfassung</b>	185
<b>6 Ausblick</b>	193
<b>7 Experimenteller Teil</b>	197
<b>7.1 Verwendete Geräte</b>	197
<b>7.2 Verwendete HPLC-Säulen und Lösungsmittel</b>	198
7.2.1 Nicht-immobilisiertes chirales Säulenmaterial	198
7.2.2 Immobilisiertes chirales Säulenmaterial	199
7.2.3 Achirales Säulenmaterial	199
7.2.3.1 NP-Silicagel-Säulen	199
7.2.3.2 RP-Säulen (C-18 Phasen):	200
7.2.4 Lösungsmittel (mobile Phase):	200
<b>7.3 Enantiomerentrennungen</b>	201
7.3.1 Tris(allyloxy)-Knotan	201

---

7.3.2	Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotan	203
7.3.3	Trishydroxy-Knotan	205
7.3.4	Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotan	207
7.3.5	Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotan	209
7.3.6	Trisdansyloxy-Knotan	210
7.3.7	Bis(dansyloxy)monohydroxy-Knotan	211
7.3.8	Bis(allyloxy)monotousyl-Knotan	213
7.3.9	Bis(allyloxy)monocampherylsulfonyloxy-Knotan	215
7.3.10	Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotan	216
7.3.11	Octenyloxy-Knotan	217
7.3.12	Triethylenglykol-substituierten Knotan	219
7.3.13	Tetraethylenglykol-substituierten Knotan	222
7.3.14	Mono(metoxy)-Knotan über Mechanismus I	224
7.3.15	Mono(metoxy)-Knotans über Mechanismus II	226
7.3.16	Knotaxan <b>14b</b>	227
7.3.17	Rotaxan <b>155</b>	228
7.3.18	Bonnan <b>15a</b>	229
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>231</b>
<b>9</b>	<b>Publikationen</b>	<b>245</b>
<b>10</b>	<b>Dank</b>	<b>247</b>



# 1 Einleitung

Ein fundamentales Konzept der Chemie ist die *Isomerie*. Stoffe, die unterschiedlichen Atom-Kombinationen mit der gleichen molekularen Zusammensetzung entsprechen, sind *Isomere*. Ist die Verknüpfung der in einem Molekül vorhandenen Atome unterschiedlich, spricht man von *Strukturisomeren*, bei fester Konstitution mit verschiedenen räumlichen Anordnungen der Atome – von *Stereoisomeren*. Alle Formen der Isomerie lassen sich prinzipiell auf drei Grundformen zurückführen: die Konstitutions-, die Konfigurations- und die Konformationsisomerie. Während sich die stabilen Isomere isolieren lassen, sind andere, die sich in einem dynamischen Gleichgewicht befinden unter normalen Bedingungen nicht trennbar.<sup>[1]</sup>

Alloisomerie
Annelierungsisomerie
Anomerie
Atropisomerie
außen-innen-Isomerie
Automerie
cis-trans-Isomerie
Bindungslängenisomerie
Carceroisomerie
Catenamerie
Clusterisomerie
Cyclostereoisomerie
Deformationsisomerie
Desmotropie! <sup>[1]</sup>
Diastereoisomerie
Doppelbindungsisomerie
Enantiomerie
Epimerie
elektronische Isomerie
endo-exo-Isomerie
erythro-threo-Isomerie
Eutomerie
E-Z-Isomerie
Distomerie
Faltungsisomerie
Funktionsisomerie
„fluxional isomerism“
geometrische Isomerie
H-M-Isomerie
Gerüstisomerie
Gleichgewichtsisomerie
Homomerie
Hydratisomerie
Hydratationsisomerie
Inversionsisomerie
Ionenisomerie
Jahn-Teller-Isomerie
Kernisomerie
Kettenisomerie
Komplexisomerie
Konfigurationsisomerie
Konformationsisomerie
Konstitutionsisomerie
Koordinationsisomerie
Ligandenisomerie

Tab.1

Kaum ein anderer Begriff, wie der der Isomerie, wird in so vielen verschiedenen Formen und Namen verwendet. In Tabelle 1 sind zahlreiche Beispiele dafür aufgeführt. In einigen Fällen ist das Präfix „iso“ weggefallen, und einige sind in der Form „-merie“ nicht üblich, „-mer“ wird jedoch verwendet. Das Studium der Isomeren löst intensive Impulse zur kreativen Beschäftigung mit der Terminologie aus.

Als Lehre der räumlichen Anordnung der Atome hat auch die Stereochemie, wie alle wissenschaftlichen Ideen, Hypothesen und Theorien, ihre Vorgeschichte.<sup>[2]</sup> Zur Entstehung der Stereochemie trugen die Atomtheorie<sup>[3]</sup>, die Strukturtheorie<sup>[4]</sup> der chemischen Bindung und die optische Drehung bei. Die Atomtheorie war aber eine notwendige Voraussetzung, denn ohne diskrete Materieteilchen irgendeiner Art ist eine Stereochemie undenkbar. Erst nachdem die tetraedrische Struktur des vierbindigen Kohlenstoffatoms in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts erkannt worden war, erhielt man klare Vorstellungen darüber, wie eine bestimmte Anzahl von Atomen unterschiedliche räumliche Anordnungen einnehmen kann.<sup>[5]</sup> Zwar waren einerseits bereits zuvor einzelne Isomeriefälle entdeckt worden, diese konnten aber mit Hilfe der damals bekannt Theorien (z.B. der Typentheorie<sup>[6]</sup>) nicht erklärt werden. Andererseits wurden von der Radikaltheorie<sup>[7]</sup> Isomeren vorausgesagt, die niemals beobachtet wurden. Etwa um 1860 wurden Strukturformeln von organischen Molekülen von *August Kekulé*<sup>[8]</sup> (1829-1896) und von anderen Chemikern, z.B. *Archibald Scott Couper*<sup>[9]</sup> (1831-1892) und *Alexander*

Metamerie
optische Isomerie
ortho-Isomerie
ortho-para-Isomerie
Ortsisomerie
Photoisomerie
Polyederisomerie
Polymerisationsisomerie
Positionsisomerie
Prostereoisomerie
Prototautomerie
Quasienantiomerie
Redoxisomerie
Ring-Ketten-Isomerie
Rotationsisomerie
Salzisomerie
Sessel-Wanne-Isomerie
Spinzustandsisomerie
Stellungsisomerie
Stereoisomerie
Strukturisomerie
Substitutionsisomerie
supramolekulare Isomerie
Tautomerie
topologische Isomerie
Topomerie
Torsionsisomerie
Valenzisomerie
Verknüpfungsisomerie
Verzerrungsisomerie

**Tab.1:** Isomerie-Beispiele

*Mikhailovich Butlerov*<sup>[10]</sup> (1828-1886), eingeführt. Erst im 20. Jahrhundert konnte die elektronische Beschreibung der chemischen Bindung geklärt werden. Erste, allerdings weitgehend unscharf umrissene Vorstellungen über die Isomerie können *Leucippus* von Milet (ca. 450-ca. 400 v. Chr.) und *Demokrit* von Abdera (ca. 460-ca. 370 v. Chr.) zugeschrieben werden.<sup>[11]</sup> Dieses Konzept wurde in der Neuzeit zum ersten Mal von dem Philosophen, Arzt, Botaniker und Mathematiker *Joachim Jungius*<sup>[12]</sup> (1587-1657) formuliert. Er beschrieb die inneren Veränderungen, die in Molekülen auftreten, wenn Atome ihre Position wechseln. Die Existenz chemischer Isomerie wurde 1797 von *A. von Humboldt* (1769-1859) behauptet und später durch *J. von Liebig* (1803-1873) und *J.-L. Gay-Lussac* (1778-1850) bewiesen.<sup>[13,14]</sup> In der Fußnote eines Buches von *Alexander von Humboldt*, das als eines der ersten auf dem Gebiet der Physiologischen Chemie gelten dürfte, findet sich die erste, auch unter heutigen Aspekten der wissenschaftlichen Betrachtung geltenden Äußerung zur Isomerie. Mit der Einführung der *Dalton'schen* Atomtheorie konnten chemische Verbindungen mit Atomsymbolen in zwei-dimensionaler Gestalt dargestellt werden.<sup>[3]</sup> Im Jahre 1808 betonte *William Hyde Wollstone* (1766-1828), dass die Anordnung der Atome in allen drei Dimensionen bekannt sein müsste, um die Eigenschaften chemischer Verbindungen beschreiben zu können.<sup>[15]</sup> Mit der Isolierung der beiden polymeren

Kohlenstoffhydrate Stärke und Cellulose erbrachte *Joseph Louis Gay-Lussac* im Jahre 1811 den ersten experimentellen Beweis für die Existenz von Isomeren. Ohne sie allerdings erklären zu können, entdeckte *Gay-Lussac* einige Jahre später (1826) die Isomerie von Weinsäure und Traubensäure.<sup>[14]</sup>

Das Phänomen wurde in seiner allgemeinen Bedeutung aber erst erkannt, nachdem 1828 *F. Wöhler* (1800-1882) bemerkte, dass aus Ammoniumcyanat Harnstoff - eine Substanz mit derselben Bruttoformel, aber anderen Eigenschaften - entstehen kann. Zwei Jahre später führte *J. Berzelius* (1779-1848) den Begriff der *Isomerie* ein.<sup>[16]</sup>

Im Jahre 1853 gelang dann *Louis Pasteur* (1822-1895) die Trennung der Traubensäure in die Enantiomere (+)- und (-)-Weinsäure.<sup>[17]</sup> Bei seinen Untersuchungen an optisch aktiven Substanzen hatte *Pasteur* entdeckt, dass sich Traubensäure in *zwei* Weinsäuren gleicher Konstitution zerlegen lässt, die sich zwar in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften gleichen, aber die Ebene



des linear polarisierten Lichtes in entgegengesetzte Richtungen drehen. Diese Eigenschaft war *Pasteur* schon von spiegelsymmetrischen Quarzkristallen her bekannt. *Pasteur* schloss nun etwas gewagt von einem Kristall auf ein einzelnes Molekül und kam zu der Schlussfolgerung, dass auch die optische Aktivität der beiden Weinsäuren durch eine spiegelbildliche Anordnung der Atome im Molekül zustande kommt. Die Erklärung der Stereoisomerie gelang aber erst im Jahre 1874, als *Jacobus Hendricus van't Hoff*<sup>[18]</sup> (1852-1911) und *Joseph Achille Le Bel* (1847-1930) mit dem Modell des tetraedrischen Kohlenstoffatoms die Grundlage für molekulare Chiralität und optische Drehung vorgeschlagen hatten.<sup>[15]</sup>

Den Begriff der „Chiralität“ (Händigkeit) prägte *Lord William Kelvin* (1824-1907) im Jahre 1884.<sup>[19]</sup> Nach *Lord Kelvin* sind zwei rechte (oder zwei linke) Hände *homochiral* (Abb. 1.1), während die rechte und linke Hand *heterochiral* sind.



**Abb. 1.1:** Farbbild nach einer altägyptischen Vorlage. Jäger und Jägerin haben homochirale Paare von linken Händen.

Obwohl *van't Hoff*, *Le Bel* und *Pasteur* heute als die Väter der Stereochemie gelten, entstand der Begriff „Stereochemie“ erst einige Jahre später (1888) aus dem Vorschlag von *Victor Meyer* (1848-1897), der diese als „die Konstitution unter Berücksichtigung der geometrischen Lage ist als stereochemische Konstitution zu bezeichnen“, beschrieb. Um den nötigen Begriffsapparat zu verbreiten schlug *Wunderlich*<sup>[2]</sup> die Bezeichnung Konfiguration (stereochemisch) zum Unterschied der Konstitution (strukturchemisch) vor.

Bis in die 1870er Jahre hatte man keine klaren Vorstellungen darüber, wie sich Isomere unterscheiden und so war es eher Zufall, neue Beispiele zu finden. Nach einem Bericht des schottischen Chemikers *Alexander Crum Brown* (1838-1922) sind im Jahre 1864 lediglich 14 Paare isomerer Spezies bekannt. Das Anwachsen der Stereochemie lässt sich quantitativ verfolgen – so betrug die Zahl der optisch aktiven Verbindungen 1904 mehr als 900.

Mit dem Tetraeder-Modell war man sowohl in der Lage auf die Anzahl und Stereostruktur der Isomere zu weisen, deren Existenz auf stereogene Zentren (Enantiomere oder Diastereoisomere) oder auf stereogene (C=C)-Bindungen (Diastereoisomere) schließen konnte, als auch darüber hinaus Fälle der Stereoisomerie vorher zu sehen, die erst Jahrzehnte später realisiert werden sollten (z.B. Isomere von Allenen, Alkyldencycloalkanen und *Spiro*-Verbindungen). Wahrscheinlich werden auch in Zukunft weitere Fälle der Isomerie entdeckt, die heute noch unbekannt sind.

Unter Chemikern sind wegen manche Isomeriefälle erbitterte, teils jahrzehntelange Auseinandersetzungen und daraus resultierende vertiefte Untersuchungen entstanden. Bekannte Beispiele dafür sind das Norbornylkation oder die Brown/Winstein-Kontroverse.<sup>[20]</sup> Aus solchen Untersuchungen ergaben sich häufig grundsätzlich neue Erkenntnisse auf den verschiedensten Gebieten der Strukturlehre, der Synthese, der Spektroskopie oder der Theoretischen Chemie.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Erforschung von Isomeren im Laufe der Chemiegeschichte häufig zu Verwirrungen und Kontroversen geführt hat, die nicht nur neue Impulse zur Weiterentwicklung der Strukturtheorie gesetzt haben, sondern auch neue analytische Methoden entwickelten, sowie neue und neuartige Verbindungen darstellten.<sup>[21]</sup>

So führte die Entwicklung der letzten 35 Jahre zur Entwicklung neuer analytischer Verfahren, die man in folgende drei Kategorien einteilen kann:

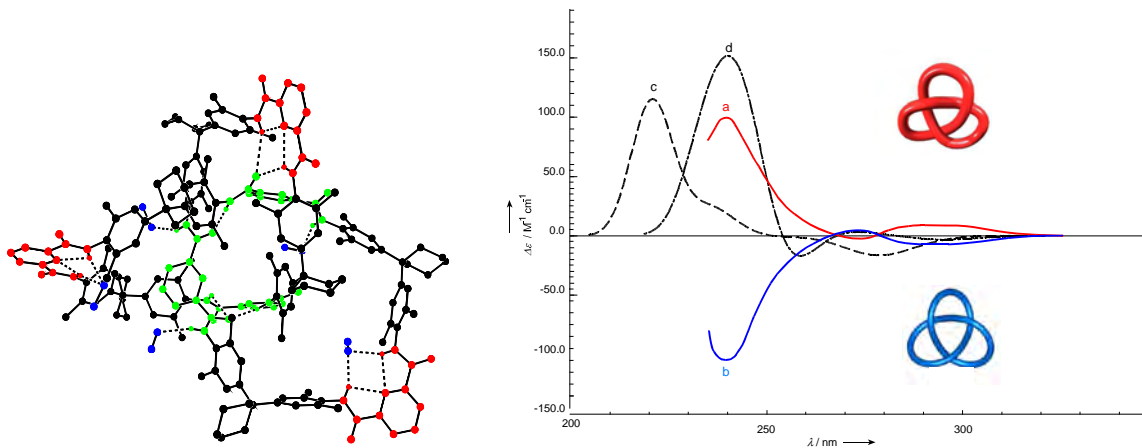
- die Chromatographie,
- die Spektroskopie
- und sonstige Methoden.

Am Beginn standen die Dünnschicht- und Gaschromatographie<sup>[22]</sup>, gefolgt von der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Technik (HPLC-*High Pressure Liquid Chromatography*) und schließlich kamen die chiralen stationären Phasen für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses hinzu.<sup>[23,24]</sup>

## 2 Ziel der Arbeit

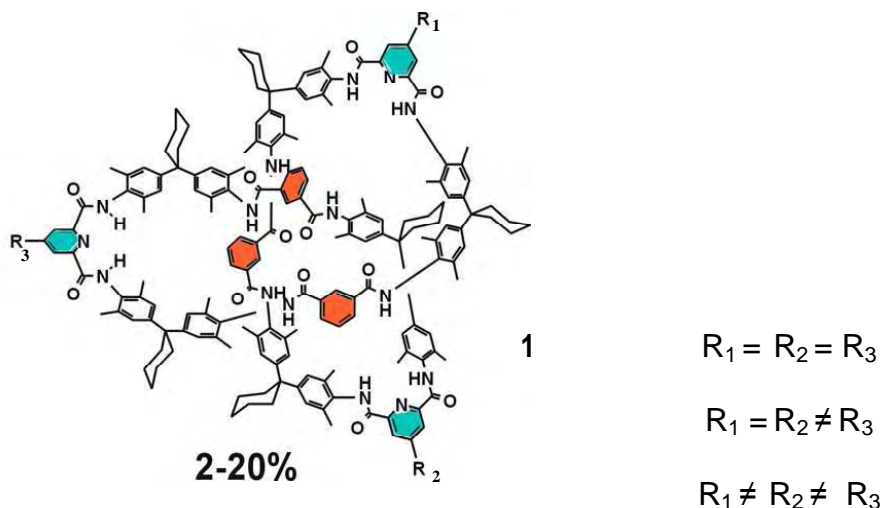
Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Enantiomertrennung neu synthetisierter topologisch chiraler Amid-Knotane<sup>[25]</sup> und Cycloenantiomere Rotaxane<sup>[26]</sup>, Knotaxane<sup>[27]</sup>, sowie des ersten synthetisierten Bonnans.<sup>[28]</sup>

Im Jahre 2000 gelang Vögtle et al. die Templatsynthese des ersten unsubstituierten Amid-Knotans, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse<sup>[25]</sup> und Enantiomertrennung des Racemats mittels HPLC (Abb. 2.1) an einer nicht-kommerziell erhältlichen chiralen stationären Phase (CSP) nachgewiesen wurde.<sup>[29]</sup>



**Abb. 2.1:** Nachweis der verknoteten Struktur des Amid-Knotans A) durch Röntgenstrukturanalyse (rot – Pyridin-Ringe, grün – Isophthal-Ring) und B) durch chromatographische chirale Trennung in die Enantiomere (a und b - experimentelle CD-Kurven, c und d - berechnete CD-Kurven).

Wenige Jahre nach der ersten Synthese des Amid-Knotans wurde die Funktionalisierung und Derivatisierung der Knotenverbindungen stark vorangetrieben. Mit ihren Pyridin- und Isophthal-Einheiten boten Knotane ein neuartiges, gut zugängliches, nanodimensioniertes Gerüst, das in vielerlei Weise synthetisch modifiziert werden konnte. So wurden unterschiedliche mono-, bi- und tri-substituierte Amidknotane mit funktionellen Gruppen sowohl an der Isophthal- als auch an der Pyridin-Einheiten dargestellt (Abb. 2.2).<sup>[25,27,30]</sup>



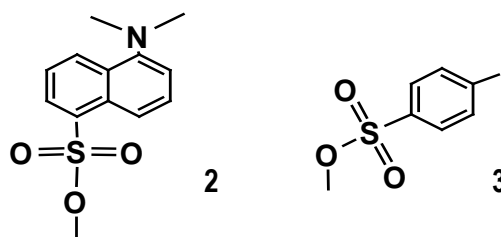
**Abb.2.2.:** Strukturformel eines tri- substituierten Knotans **1**.  $R_1, R_2, R_3$  = Funktionelle Gruppen an den Pyridin-Einheiten. Die Isophthal-Einheiten sind hier rot dargestellt.

Massenspektrometrische Untersuchungen, sowie die  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse der funktionalisierten Knotenverbindungen geben nur Hinweise auf die mögliche Existenz eines Knotans, liefern allerdings keine Information über die Struktur der Knotane - ob sie verknötet ist oder nicht. Diese kann idealerweise durch Röntgenkristallstrukturanalyse erhalten werden.

Von vielen der neu synthetisierten mechanisch verknüpften Knotane konnten jedoch keine geeigneten Kristalle erhalten werden, so dass die verknötete Struktur auf andere Weise nachgewiesen werden musste. Bei den Knotanen handelt es sich um topologisch chirale Verbindungen, deren Vorhandensein durch erfolgreiche Enantiomerentrennung der Racemate nachgewiesen werden kann. Bei Vorliegen von Chiralität, existieren die synthetisierten Knoten als racemische äquimolare Gemische aus zwei Enantiomeren:  $\Delta$  ( D oder  $3_1^{\text{PPP}}$ ) und  $\Lambda$  ( L oder  $3_1^{\text{MMM}}$ ). Ziel der Arbeit ist es, durch passende chromatographische Möglichkeiten und Bedingungen, Methoden zu entwickeln, um die Racemate der neuen supramolekularen mechanisch verknüpften Strukturen in ihre Enantiomere trennen zu können. Die HPLC-Methodenentwicklung (HPLC- *High Performance Liquid Chromatography*) zur Enantiomerentrennung dient als Nachweis für vorliegende Chiralität bzw. als indirekter Nachweis für eine verknötete Struktur.

Die getrennten Enantiomere werden bei Retentionszeiten  $t_1$  und  $t_2$  eluiert und die einzelnen Enantiomere chiroptisch untersucht. Die Aufnahme von spiegelbildlichen Circular dichroismen liefert einen zusätzlichen Beweis der topologisch chiralen Struktur bei molekularen Knotanen.

Im Ergebnis sollten neue Allyloxy-, Hydroxy-, Dansyloxy- und Tosyloxy- substituierte Knotane in ihre Enantiomere getrennt werden (Abb. 2.3).



**Abb. 2.3:** Dansyloxy- 2 und Tosyloxy- 3 Knotan-Substituenten.

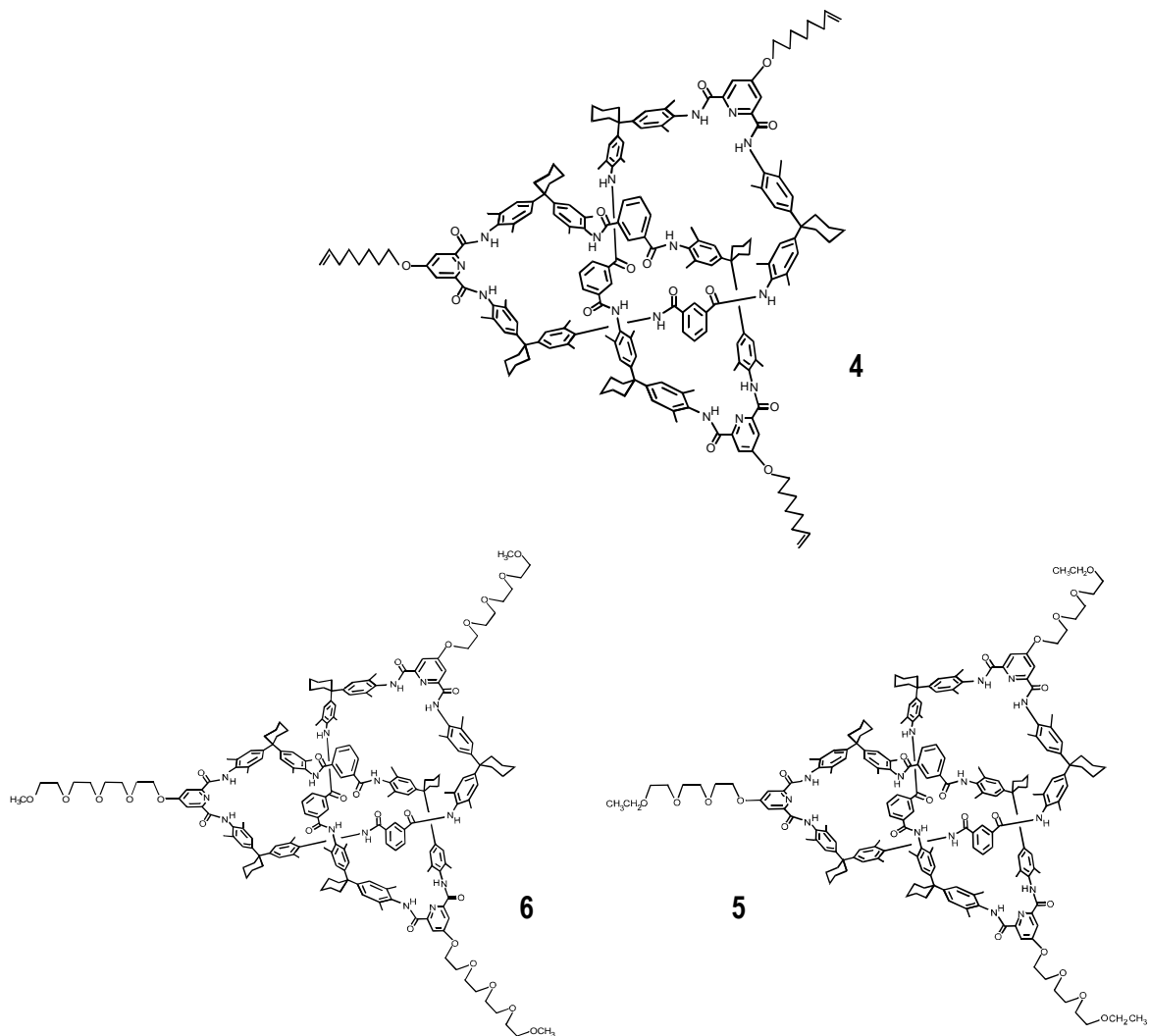
Enantiomerentrennungen solcher supramolekularer, dreidimensionaler Verbindungen sind schwierig durchzuführen, da die Ausbeute an verknoteter Verbindung gering ist und eine Vielzahl an Nebenprodukten wie dimerer, tetramerer und octamerer Makrocyclus bei der Knotensynthesen entstehen. Bis zur chromatographischen Enantiomerentrennung des racemischen Kleeblattknotens durch *Okamoto* et al. konnten molekulare Knoten nur über Derivatisierung in die Diastereomere getrennt werden.<sup>[31]</sup>

Der erste molekulare Kleeblattknoten des Amid-Typs ergab Schwierigkeiten bei der chiralen Trennung in die Enantiomere. Einerseits, wegen der schlechten Löslichkeit der Knotanen in vielen Lösungsmitteln,<sup>[32]</sup> war keine quantitative Trennung möglich. Andererseits können lipophile Lösungsmittel als Teil der mobilen Phase mit den kommerziellen chiralen stationären Phasen der Polysaccharid-Basis - Chiralpak<sup>®</sup>AD oder Chiralcel<sup>®</sup>OD nicht verwendet werden, da das Amylosetris/Cellulosetris(3,5-dimethylphenyl)-carbamate, welches nicht kovalent auf einem Silikagelträger gebunden ist, aufquellen kann und die stationäre Phase ihre Trenneigenschaften verliert. Daher wurden die bislang von *Vögtle* et al. synthetisierten molekularen Knotane in Zusammenarbeit mit *Okamoto* et al. ausschließlich in Japan auf nicht kommerziellen, kovalent gebundenem Säulenmaterial in ihre Enantiomere getrennt.<sup>[33]</sup>

Um die Probleme der Löslichkeit in lipophilen Lösungsmitteln zu umgehen und auf eine andere stationäre Phase ausweichen zu können, wäre die Verwendung weiterer chiraler stationärer Phasen für die Enantiomerentrennungen supramolekularer Verbindungen von Vorteil. Der Test weiterer stationärer Phasen für die Enantiomerentrennungen ist ein weiterer Aspekt dieser Arbeit. Dabei sollten vor allem andere kovalent gebundene chirale stationäre Phasen (CSP), wie z.B. das Säulenmaterial N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin (Nukleosil<sup>®</sup> 100-5 Chiral-2 der Firma MACHERY und NAGEL), zum Einsatz kommen. Weiterhin sollte untersucht werden, inwieweit sich die erste kovalente chirale stationäre Phase auf Polysaccharid-Basis der Firma DAICEL, die seit einigen Jahren kommerziell erhältlich ist, als effizient für die chirale Trennung der neuen mechanisch verknüpften Verbindungen erweist. Gleichzeitig soll untersucht werden, inwieweit die

Zusammensetzung der verschiedenen Eluenten die chirale Trennung beeinflusst, ob homologe Verbindungen bei den gleichen oder ähnlichen chromatographischen Bedingungen in die Enantiomere getrennt werden können oder ob die Bedingungen für jede einzelne Substanz gesucht und optimiert werden müssen.

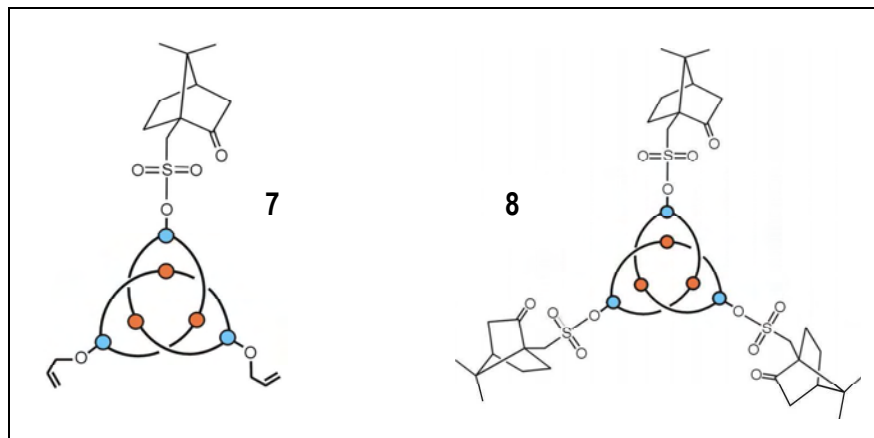
Ebenfalls soll im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, inwieweit die chirale Trennung durch verschiedene Knotan-Substituenten beeinflusst wird. Dabei sollen die Enantiomerentrennungen der langkettig-substituierten Octenyl- **4** und Oligoethylenglykol- Knoten<sup>[34]</sup> **5** und **6** mit den chiralen Trennungen der Knotanen mit kleineren Substituenten verglichen werden (Abb. 2.4).



**Abb. 2.4:** Strukturformel des Tris(octenyl)-Knotans **4** und Tris- **5** bzw. Tetra-ethylenglykol-Knotans **6**.

Ein weiterer interessanter Aspekt war die Untersuchung der ersten mit chiralen Substituenten synthetisierten Knotane bezüglich ihres Circular dichroismus-Verhaltens. So wurde ein Schwerpunkt auf die chiralen Trennungen der Knotan-Diastereomere gelegt, die sich aus einer Kombination von

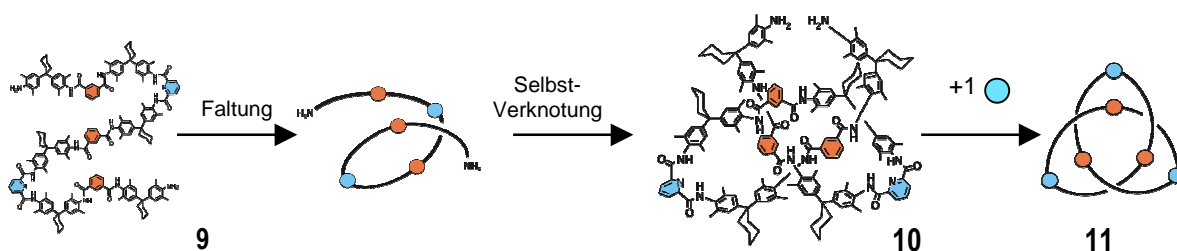
Zentrochiralität des Substituenten und topologischer Chiralität des molekularen Knotens zusammensetzen (Abb. 2.5).<sup>[28a,35]</sup>

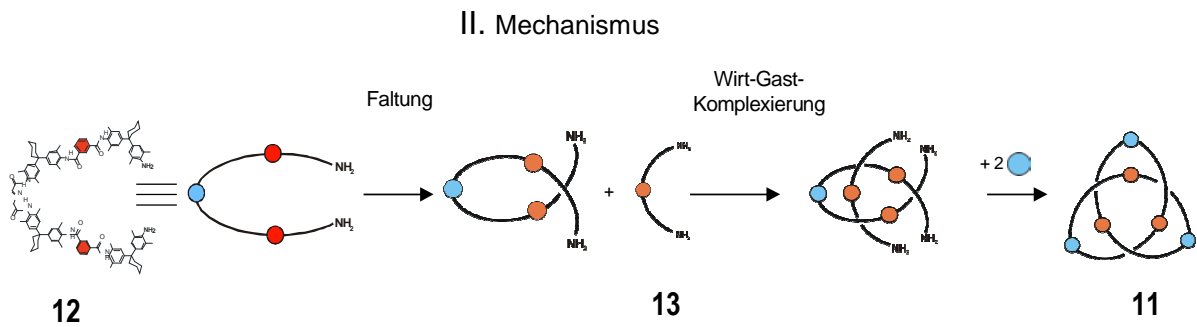


**Abb. 2.5:** Die ersten molekularen Knoten, die eine Kombination von Centro- und topologischer Chiralität besitzen. Bis(allyloxy)-monocampherylsulfonyloxy-Knoten **7** und Tris(campherylsulfonyloxy)-Knoten **8**.

Bei der Synthese der Knotane nach Vögtle et al. wurden zwei mögliche Bildungsmechanismen diskutiert.<sup>[25a,30c,36]</sup> Aufgrund ihrer sich selbst organisierenden Komponenten können die Knotane intermediär und ohne Anwesenheit eines externen Templates sowohl eine kurze als auch eine lange helicale Schleife bilden (Abbildung 2.6). Bei dem ersten Mechanismus faltet und verknotet sich die lange Schleife **9** (ein Decaamid) selbst zum einfach offenen Knotan **10**, wonach durch Cyclisierung das Knotan **11** entsteht. Der andere Mechanismus erfolgt über eine Wirt-Gast-Komplexierung zwischen der kurzen Schleife **12** (ein Hexaamid) und einem verlängerten Diamin-Baustein **13** durch schwache Wasserstoffbrückenbindungen. Um herauszufinden, ob die Ausbildung der Knotane nach einem der beiden oder nach beiden Mechanismen funktioniert, sollen nach beiden Mechanismen synthetisierte Knotane chromatographisch in ihre Enantiomere getrennt werden und im Anschluss als ein weiterer (indirekter) Beweis, ihre spiegelbildlichen Circular dichroismus (CD) aufgenommen werden.

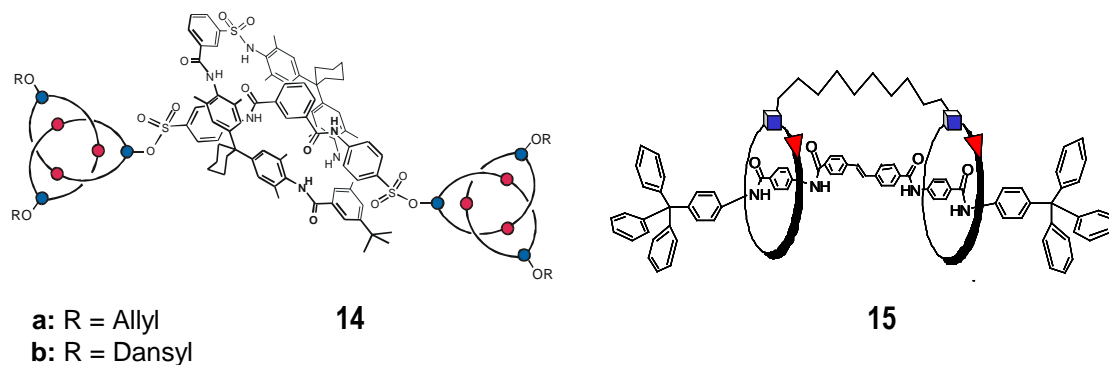
#### I. Mechanismus





**Abb. 2.6:** Darstellung der beiden möglichen Bildungsmechanismen von Knotanen: I. Mechanismus über das Decaamid, II. Mechanismus- über ein Hexaamid.

Ein weiteres Ziel der Arbeit ist es, die chromatographischen Bedingungen von höheren kovalent oder supramolekular verknüpften Assemblies und Aggregate zu finden. So sollen die in Abbildung 2.7 dargestellten neuartigen Verbindungen mit einer neuen Architektur wie Knotaxane<sup>[27]</sup> **14 a,b** und Bonnane<sup>[28]</sup> **15** chromatographisch und chiroptisch untersucht werden, um die Chiralität der Molekülen zu beweisen.



**Abb. 2.7:** Knotaxan **14a, b** und das erste synthetisierte Bonnan **15**.

Durchfädelungs- und Verschlingungsmechanismen von molekularen Ketten, die durch Template präorganisiert sind, führen zu hochkomplexen Topologien wie Knotaxane, die aus zwei topologisch stereogenen sowohl kovalent als auch mechanisch in einem einzigen Molekül miteinander verbundenen Einheiten bestehen und zu Bonnanen, Rotaxan-basierte Moleküle, in denen die Drehbewegung der Ringe durch zusätzliche Brücken kontrolliert oder gesteuert wird.<sup>[28a]</sup>



## 3 Allgemeiner Theoretischer Teil

### 3.1 Optische Aktivität und chiroptische Analyse

#### 3.1.1 Optische Aktivität

Neben der Atomtheorie und der Strukturtheorie zur Entstehung der Stereochemie trug das Phänomen der optischen Aktivität (optische Drehung) bei, das 1811 von Arago<sup>[37]</sup> entdeckt und von Biot<sup>[38,39]</sup> weiter untersucht wurde. Es gibt Kristalle, die beim Durchgang des linear polarisierten Lichts die Schwingungs-ebene des polarisierten Lichts drehen. Diese Kristalle haben eine asymmetrische Kristallstruktur. Bei manchen Kristallen ist die Struktur so beschaffen, dass die Form des einen Kristalls dem genauen Spiegelbild des anderen entspricht. Der eine Kristall dreht die Schwingungsebene des polarisierten Lichts im Uhrzeigersinn (rechtsdrehend), der andere im entgegengesetzten Sinne (linksdrehend). Die Fähigkeit der Kristalle die Schwingungsebene linear polarisierten Lichts zu drehen, bezeichnet man als *optische Aktivität*. Biot fand, dass die optische Aktivität nicht wie im Fall des Quarzes, an die Kristallstruktur gebunden ist, sondern dass auch organische Substanzen wie Terpentinöl oder Lösungen von Campher, Rohrzucker oder Weinsäure optisch aktiv sind.

Im Jahre 1817 hat Biot<sup>[39b]</sup> die Grundlage der Spektralpolarimetrie geschaffen, indem er berichtete, dass der Drehwinkel größer wird, wenn man bei der Messung zu kürzeren Wellenlängen übergeht. Pasteur hat Biot's- Werk weitergeführt, indem er die Kristallformen mehrere Salze der Weinsäure untersuchte und feststellte, dass es vier verschiedene Isomere gibt: die Rechtsdrehende (D-) **17**, die Linksdrehende (L+) **16**, die so genannte Racemische und eine, die als *meso*-Weinsäure **18** bezeichnet wird (Abb. 3.1). Die *meso*-Form dreht die Ebene des polarisierten Lichts nicht. Die beiden Formen der Weinsäure, die das polarisierte Licht in unterschiedlichen Richtungen drehen, verhielten sich wie Bild und Spiegelbild zueinander.<sup>[40]</sup>

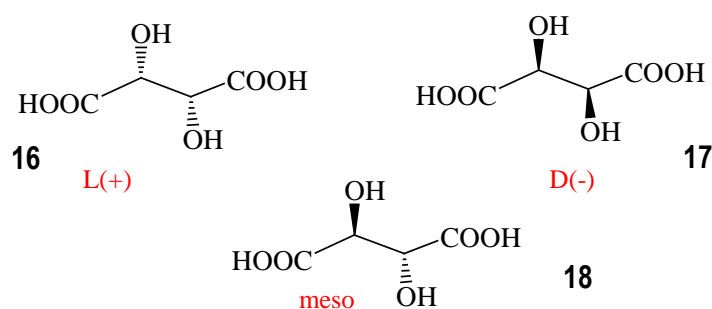
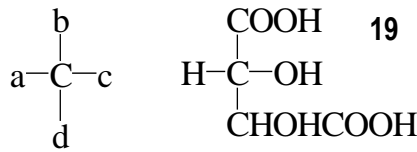


Abb. 3.1: Strukturformel der Stereoisomeren der Weinsäure **16**, **17** und **18**.

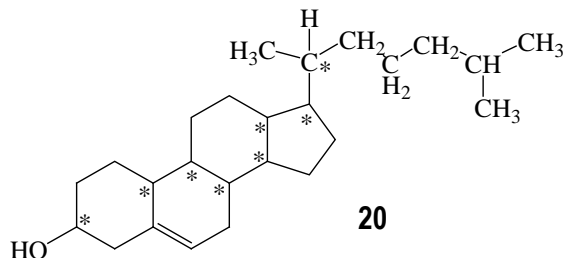
Ein Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Substituenten, bezeichnet man als *asymmetrisches Atom* oder *Chiralitätszentrum* (Abb. 3.2).



**Abb. 3.2:** Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Substituenten bei der Weinsäure **19**.

Ein Molekül mit  $n$  Chiralitätszentren kann maximal in  $2^n$  Stereoisomeren auftreten. Moleküle mit einem Chiralitätszentrum sind immer chiral.<sup>[41]</sup>

Es ist wichtig, die Zahl der Stereoisomere für eine gegebene planare (Konstitutions-) Formel zu kennen.<sup>[42]</sup> Bei der Synthese des Cholesterins **20**, das in Gallensteinen und Schafshirnen vorkommt und für die Arterienverhärtungen im Menschen verantwortlich ist, muss berücksichtigt werden, dass auf Grund der acht chiralen Zentren im Molekül (in der Strukturformel durch Sterne gekennzeichnet),  $2^8$  oder 256 Stereoisomere des Cholesterins ergeben (Abb. 3.3). Nur eines von ihnen entspricht dem natürlichen Cholesterin. Eine solche Synthese bezeichnet man als *stereoselektiv*.

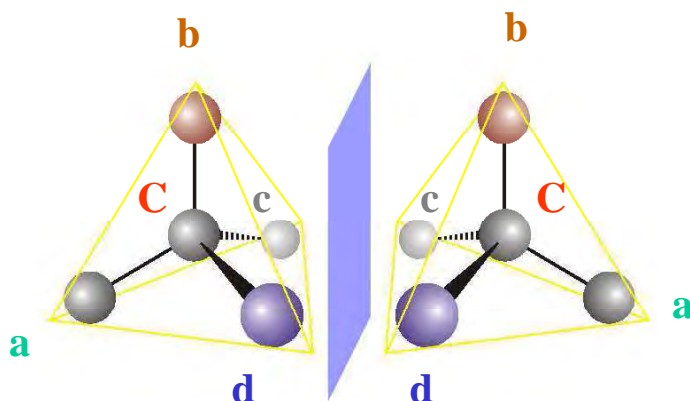


**Abb. 3.3:** Cholesterin-Stereozentren.

### 3.1.2 Enantiomere

Zwei optisch aktive Isomere, die sich zueinander spiegelbildlich verhalten, bezeichnet man als *Enantiomere* (griech. enantion = das Gegenteil), *optische Antipoden* oder *Spiegelbildisomere*. Ein Enantiomer, das die Ebene des polarisiertes Lichts im Uhrzeigersinn dreht, bezeichnet man als rechtsdrehend und nennt es (+)-Enantiomer. Entsprechend ist das andere Enantiomer, das die Ebene gegen den Uhrzeigersinn dreht, das linksdrehende oder das (-)-Enantiomer. Aus diesem Grund nennt man die Enantiomere auch *optische Isomere*. Enantiomere sind Stereoisomere, bei denen Bild- und Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden können (Abb. 3.4). Ein 1:1-Gemisch aus beiden Enantiomeren bezeichnet man als *Racemat*. Ein Racemat ist optisch inaktiv. Das erste

Beispiel für eine *Racematspaltung* war *Pasteurs* Enantiomertrennung durch spontane Kristallisation. *Pasteur* gelang es zwei weitere Spaltungsmethoden zu entwickeln: die Umsetzung von racemischen Säuren mit optisch aktiven Basen (1852) und die biochemische Spaltung (1858).



**Abb. 3.4:** Enantiomere verhalten sich wie Bild und Spiegelbild.

Die Enantiomere haben die gleichen physikalischen Eigenschaften wie z.B. gleiche Löslichkeit, gleiche Schmelz- und Siedetemperaturen und gleiche chemische Eigenschaften in achiraler Umgebung, unterscheiden sich aber darin, dass sie die Ebene des polarisierten Lichts in entgegengesetztem Sinne drehen.

### 3.1.3 Chirale und achirale Moleküle

Chirale und somit optisch aktive Moleküle müssen über Symmetrieeigenschaften verfügen, die mit Hilfe von Symmetrieelementen und Symmetrieeoperationen beschrieben werden können.<sup>[43]</sup>

#### Symmetrieelemente und Symmetrieeoperationen

Unter einer Symmetrieeoperation versteht man eine Orientierungsänderung eines Moleküls relativ zu einem Symmetrieelement in solcher Weise, dass alle Punkte der neuen Orientierung den Punkten der alten Orientierung entsprechen. Somit führt eine Symmetrieeoperation ein Objekt zu nicht unterscheidbaren Lagen im Raum. Die Symmetrieeoperationen können an verschiedenen Symmetrieelementen wie Punkte, Linien oder Ebenen vorgenommen werden. Es gibt fünf grundlegende Symmetrieeoperationen, die die Lage des Molekülschwerpunktes unverändert lassen (Tabelle 2).

Symmetrieelement	Symmetrieoperation	Bezeichnung des Symmetrieelementes
Symmetrieachse	Drehung um $\alpha = 360/n$ um die Achse	$C_n$
Symmetrieebene	Spiegelung an der Ebene	$\sigma$
Symmetriezentrum	Inversion durch das Zentrum	$i$
Drehspiegelachse	Drehung um $\alpha = 360/n$ und nachfolgende Spiegelung an der zur Achse senkrechten Ebene	$S_n$
Identität	Molekül bleibt unverändert in der ursprünglichen Lage	$I$

**Tabelle 2:** Symmetrieelemente, Symmetrieoperationen und ihre Bezeichnungen.

### Dissymmetrische und asymmetrische Moleküle

Moleküle, die außer dem Identitätselement  $I$  nur noch Symmetrieachsen  $C$ , besitzen, nennt man "dissymmetrische Moleküle". Solche Moleküle besitzen weder Symmetrieebenen, Symmetriezentren noch Drehspiegelachsen. Man spricht von „asymmetrischen Molekülen“, wenn ein Molekül keine Symmetrieachse enthält. Der Begriff „Asymmetrie“ ist dem Begriff „Dissymmetrie untergeordnet. Alle asymmetrischen Moleküle sind dissymmetrisch aber, dissymmetrische Moleküle müssen nicht asymmetrisch sein. Solche Moleküle, die wenigstens ein Symmetrieelement 2. Art ( $\sigma$ ,  $i$  oder  $S_n$ ) besitzen werden als „symmetrisch“ bezeichnet (s. Tabelle 3).

Natur	Symmetrie	Symmetrieelemente		Optische Eigenschaften
		Drehspiegelachse	Symmetrieachse	
achiral	symmetrisch	vorhanden vorhanden	vorhanden nicht vorhanden	inaktiv inaktiv
chiral	dissymmetrisch	nicht vorhanden	vorhanden	aktiv
	asymmetrisch	nicht vorhanden	nicht vorhanden	aktiv

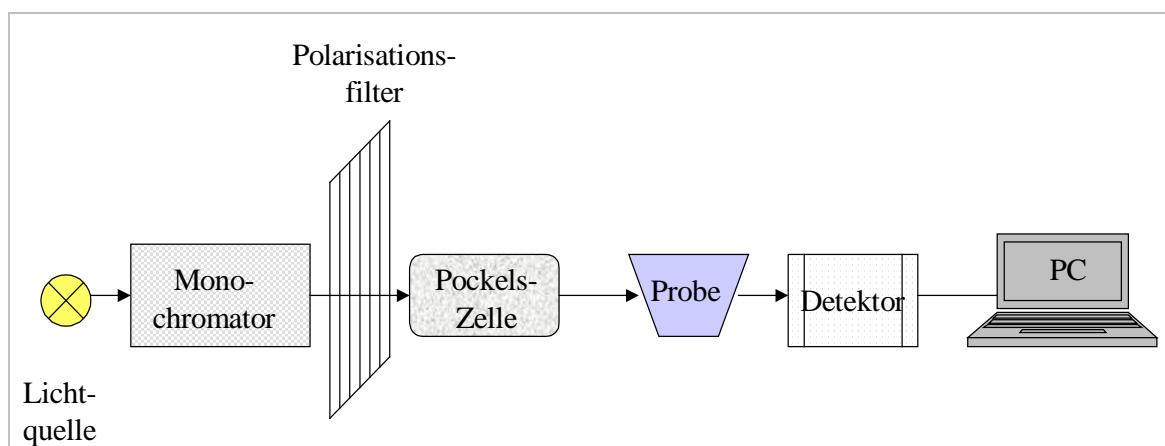
**Tabelle 3:** Beziehungen zwischen Chiralität, Symmetrie und optischer Aktivität.

Die Chiralität der betreffenden Substanz ist Voraussetzung für die optische Aktivität. Ein einfaches Kriterium dafür, ob ein Molekül chiral und damit optisch aktiv ist oder nicht, sind die Symmetrieeigenschaften des Moleküls. Besitzt das Molekül - in jeder möglichen Konformation - keine  $S_n$ -Achse, so ist es chiral und damit optisch aktiv; ist eine  $S_n$ -Achse vorhanden, ist es achiral und optisch inaktiv. Eine  $S_2$ -Achse entspricht einem Symmetriezentrum, eine  $S_1$ -Achse einer Symmetrieebene. Diese Symmetrieelemente sind einfacher zu erkennen als Drehspiegelachsen. Ein Molekül ist optisch aktiv, wenn es keine Symmetrieebene, kein Symmetriezentrum und keine Drehspiegelachse (Zähligkeit  $n > 2$ ) besitzt. Demnach ist für die Beurteilung der optischen Aktivität eines Moleküls das Vorhandensein von Symmetrieachsen irrelevant. In dem Zusammenhang sind alle dissymmetrischen und asymmetrischen Moleküle chiral und damit optisch.

### 3.1.4 Chiroptische Analyse

Unter chiroptischer Analyse versteht man optische Messungen, die auf der Chiralität der untersuchten Stoffe basieren. Die Messungen erfolgen mit unterschiedlichen Apparaturen wie beispielsweise Polarimeter und CD-Spektralpolarimeter.

In Abbildung 3.5 ist die Anordnung für die Aufnahme eines Circular dichrograms dargestellt. Eine Lichtquelle dient als Erzeuger eines breitbandigen Emissions-Lichtspektrums, welches Strahlen unterschiedlicher Wellenlängen und gleicher Intensität hat. Die Lichtstrahlen werden zu einem Monochromator geleitet, der erlaubt, dass das Licht einer vorgegebenen Wellenlänge durch einen Filter zum Polarisator geführt wird. Der Polarisator kann ein Rochon Prisma sein. Das polarisierte Licht wird durch einen photoelastischen Modulator (Pockels-Zelle) geführt. Das vorgewählte links oder rechts circular polarisierte Licht wird danach durch die Zelle weitergeführt und die Intensität des übertragenen Lichtes wird durch den Detektor kontrolliert.<sup>[44]</sup>

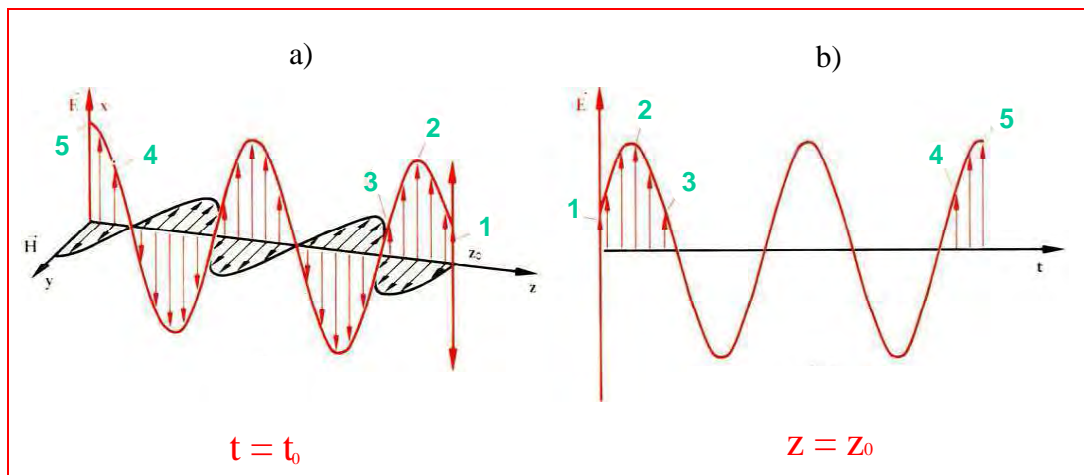


**Abb. 3.5:** Schematische Darstellung eines CD-Polarimeters.

Grundlage von chiroptischen Untersuchungen ist Licht, bei dem es sich um elektromagnetische Strahlung handelt.<sup>[45]</sup> Im Vakuum pflanzt es sich geradlinig mit der Geschwindigkeit  $c_0 = 2,9979 \cdot 10^8$  m/s fort und kann anhand von zwei Vektoren, elektrischem (E) und magnetischem (H), dargestellt werden. Das Licht kann polarisiert und unpolarisiert sein. Natürliches Licht ist unpolarisiert und enthält Lichtstrahlen der verschiedensten Frequenzen. Während die elektrischen und magnetischen Vektoren von der Glühlampe in verschiedenen Ebenen schwingen, sind die elektrischen bzw. magnetischen Feldvektoren des polarisierten Lichtes orientiert. Im optischen Bereich kann man eine Polarisation des Lichts durch Wechselwirkung mit Materie erhalten. Dazu gibt es die Möglichkeiten der Absorption (Dichroismus), Reflexion, Streuung und der Doppelbrechung. Lichtstrahlen einer bestimmten Frequenz lassen sich durch Monochromatoren erzeugen. Aus natürlichem Licht lassen Polarisatoren nur Strahlen durch, die eine bestimmte Schwingungsrichtung haben.

Ein einzelnes angeregtes Atom kann man sich als einen Dipol vorstellen, bei dem der elektrische Feldvektor nur in einer Ebene schwingt. Licht, dessen elektrischer Vektor nur in einer Ebene schwingt, bezeichnet man als *linear polarisiertes Licht*.

Abbildung 3.6 a zeigt die beiden Vektoren zu einem bestimmten Zeitpunkt, entlang eines "linear polarisierten Lichtstrahls". Sowohl E wie H ändern ihre Größe demnach wie eine Cosinusfunktion in Abhängigkeit von z.



**Abb.3.6:** Elektrischer (E) und magnetischer (H) Feldvektor eines linear polarisierten Lichtstrahls; a) in Abhängigkeit von der Fortpflanzungsrichtung z (zur Zeit  $t = t_0$ ) und b) zur Zeit t bei  $z = z_0$ . Die Lichtquelle befindet sich bei  $z = 0$ .

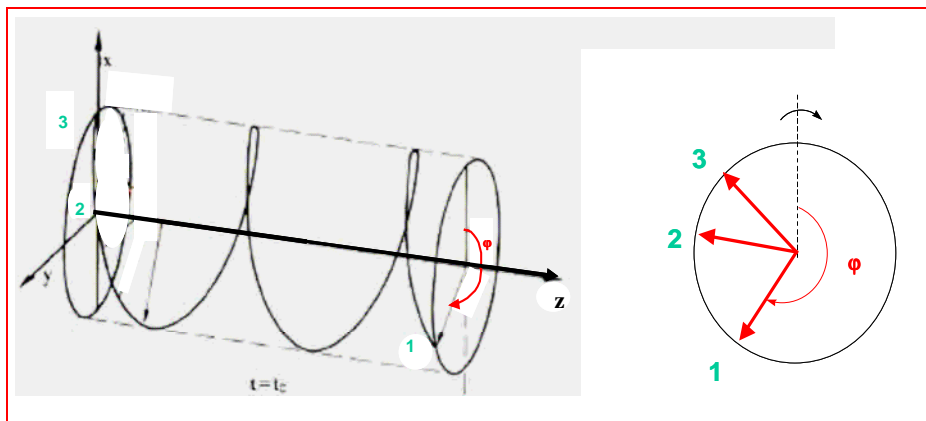
Betrachtet man die zeitliche Abhängigkeit des Betrags und der Richtung der elektrischen Feldstärke E an einem bestimmten Ort, z.B. bei  $z = z_0$  (Abbildung 3.6 b), beobachtet man ebenfalls eine Cosinuskurve, die allerdings verschoben ist. Die Verschiebung kann entlang der z-Achse sein. Beide Abhängigkeiten werden durch die folgende Gleichung beschrieben:

$$|E| = E = E_0 \cdot \cos(2\pi vt - 2\pi z / \lambda)$$

$$= E_0 \cdot \cos\omega \cdot (t - z / c_0)$$

$\nu$  : Frequenz des Lichtstrahls;  $\lambda = c_0/\nu$  : Wellenlänge;  $\omega = 2\pi\nu$ .

Die einzelnen elektrischen Feldvektoren  $E$  des polarisierten Lichtes können kreisrund um die Ausbreitungsachse rotieren und sind so angeordnet, dass zu einem gegebenen Zeitpunkt ihre Spitzen eine Helix beschreiben (Abb. 3.7). Das ist der Fall beim *circular polarisierten Licht*. Entlang des gesamten Lichtstrahls bleibt der Betrag der elektrischen Feldstärke konstant, die Richtung ändert sich aber kontinuierlich mit  $z$ . Zwei Umlaufrichtungen der Vektoren sind möglich: im Uhrzeigersinn (rechts circular polarisiertes Licht) und entgegengesetzt dazu (links circular polarisiertes Licht).

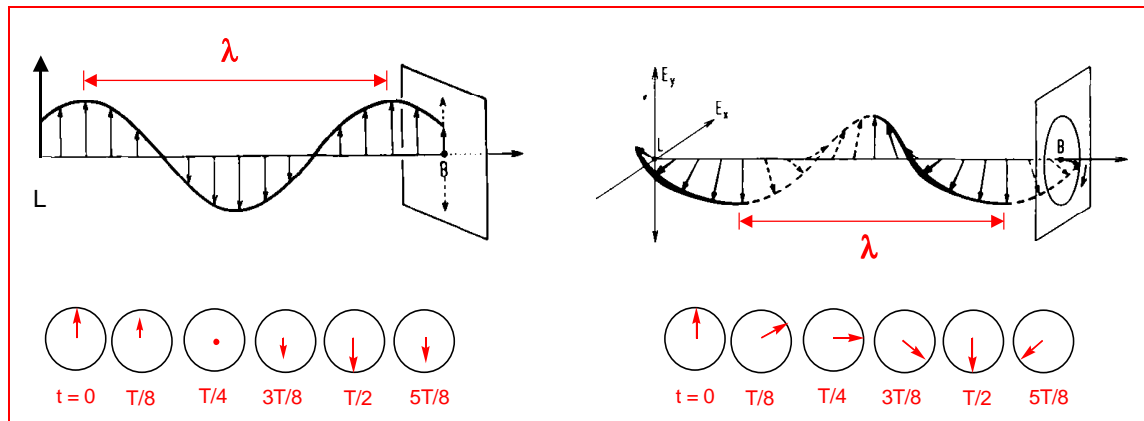


**Abb. 3.7:** Rechts circular polarisiertes Licht.

Zwischen linear und circular polarisiertem Licht ist zum Verständnis der chiroptischen Eigenschaften wichtig, dass sich jeder linear polarisierte Lichtstrahl aus zwei circular polarisierten Lichtstrahlen entgegengesetzter Helizität, aber gleicher Frequenz, gleicher Geschwindigkeit und gleicher Intensität zusammensetzt.<sup>[46]</sup>

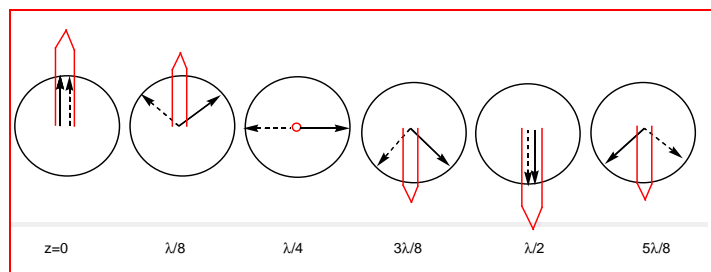
Blickt man gegen den Lichtstrahl, beobachtet man:

- beim linear polarisierten Licht: der Vektor schwingt mit nach einer Cosinusfunktion variierenden Länge immer in derselben Richtung (Abb. 3.8 links);
- beim circular polarisierten Lichtstrahl ändert der Vektor  $E$  konstanter Länge seine Richtung proportional mit der Zeit (Abb. 3.8 rechts).<sup>[45]</sup>



**Abb. 3.8:** Elektrischer Vektor eines linearpolarisierten Lichtstrahls (links) und eines rechts circularpolarisierten Lichtstrahls (rechts). L ist die Lichtquelle, B der Beobachter, der gegen den Lichtstrahl blickt. T ist die Periode der Schwingung (definiert durch  $T = \lambda/c$ ,  $c =$  Lichtgeschwindigkeit im Vakuum). Unter den Grafiken ist die Abhängigkeit von der Zeit (am Ort des Beobachters B) dargestellt.

Wenn die Lichtquelle gleichzeitig in derselben Richtung einen links und einen rechts circular polarisierten Lichtstrahl gleicher Wellenlänge und Intensität in Phase aussendet, so ergibt die Überlagerung beider eine linear polarisierte Schwingung, wie in Abb. 3.9 gezeigt. Der Summenvektor aus beiden circular polarisierten Lichtstrahlen hat dann die Eigenschaften von linear polarisiertem Licht - gleiche Frequenz und gleiche Geschwindigkeit, aber doppelte Amplitude.

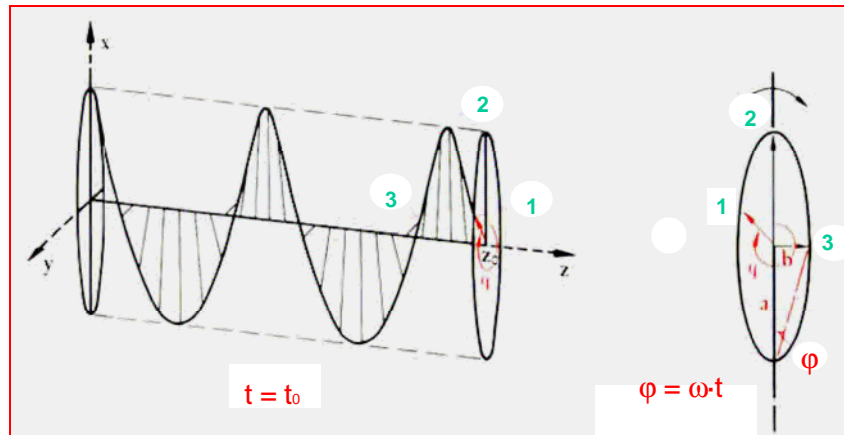


**Abb. 3.9:** Die Addition von links (gestrichelt) und rechts (durchgezogen) circular polarisiertem Licht gleicher Frequenz, gleicher Wellenlänge und gleicher Intensität ergibt linear polarisiertes Licht (rot), in Schritten  $\lambda/8$ .

Den allgemeinsten Fall der Lichtfortpflanzung stellt das *elliptisch polarisierte Licht* dar (Abb. 3.10). Bei elliptisch polarisiertem Licht rotieren die einzelnen elektrischen Feldvektoren E nicht kreisrund, sondern elliptisch um die Ausbreitungsachse. Entlang des gesamten Lichtstrahls ändert sich aber nicht nur kontinuierlich mit z die Richtung, sondern auch die Länge von E periodisch.

Der Winkel  $\varphi$  ändert sich weiterhin proportional mit der Zeit. Um weiter das elliptisch polarisierte Licht zu charakterisieren, benötigt man die Elliptizität  $\psi$ . Sie ist als Winkel  $\psi = \arctan(b/a)$  definiert; a ist die Haupt-, b die Nebenachse der Ellipse.





**Abb. 3.10:** Elliptisch polarisiertes Licht. Nur ein rechts elliptisch polarisierter Lichtstrahl ist dargestellt..

Linear und circular polarisiertes Licht sind zwei Grenzfälle von elliptisch polarisiertem Licht. Der erste Grenzfall beschreibt die Elliptizität wenn  $\psi = 0^\circ$  ist, dann wird die Ellipse "unendlich dünn" und entartet zu ihrer Hauptachse. Der letzte Grenzfall beschreibt wenn  $\psi = 45^\circ$ . Hier entartet die Ellipse zum Kreis.

Wenn sich links und rechts circular polarisiertes Licht gleicher Frequenz und Wellenlänge, aber unterschiedlicher Intensität addieren, entsteht elliptisch polarisiertes Licht.<sup>[47]</sup>

### 3.1.5 Wechselwirkung von Licht mit Materie

#### Licht und achirale Moleküle

Wenn sich ein Molekül im Lichtweg befindet, kann es Energie aus dem Lichtstrahl absorbieren. Jedem Elektron stehen verschiedene Molekülorbitale mit verschiedenen Energien zur Verfügung. Alle Moleküle liegen normalerweise im Grundzustand vor.<sup>[48]</sup> Energie kann aus dem Lichtstrahl nur dann absorbiert werden, wenn die Energiedifferenz  $\Delta E$  zwischen Grundzustand und einem energetisch höher liegenden "angeregten" Zustand der Photonenenergie  $h\nu$  ( $\Delta E = h\nu$ ) entspricht. Die Lichtabsorption folgt dem *Bouguer-Lambert-Beerschen* Gesetz:

$$A = \log(I_0/I) = \varepsilon \cdot c \cdot d,$$

wobei  $c$  die Konzentration [ $\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ] des Lösungsmittels in der Küvette und  $d$  die Schichtdicke [cm] der Küvette ist. Der Proportionalitätsfaktor  $\varepsilon$  ist der „molare dekadische Absorptionskoeffizient“.

Im optisch inaktiven Medium ist die Geschwindigkeit des links- und rechts- polarisierten Lichtstrahls gleich  $c_l = c_r$  und zu jedem Zeitpunkt  $t$  hat der E-Vektor seine ursprüngliche Schwingungsrichtung (Abb. 3.11a).<sup>[49]</sup>

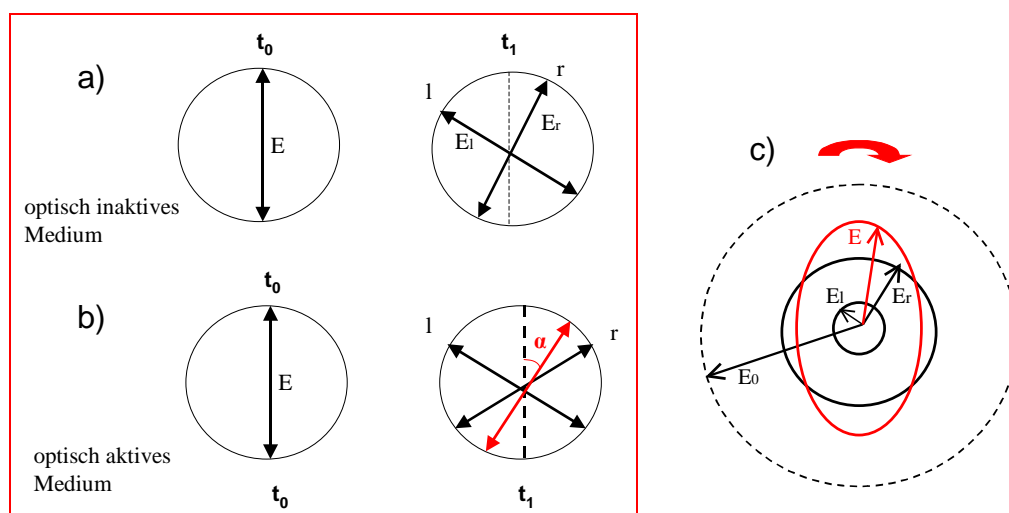
## Licht und chirale Moleküle

Da ein circular polarisierter Lichtstrahl rechts- oder linkshelical und somit chiral ist, tritt eine Wechselwirkung mit chiralen Molekülen auf. Beide Lichtstrahlen besitzen unterschiedliche Wechselwirkungen mit ein und demselben chiralen Molekül, unterschiedliche Brechzahlen  $n_l$  und  $n_r$  und in den Absorptionsbreiten unterschiedliche Absorptionskoeffizienten  $\epsilon_l$  und  $\epsilon_r$  (Abb. 3.11b). Im Fall von  $n_l \neq n_r$  gilt auch  $c_l \neq c_r$  und  $\lambda_l \neq \lambda_r$ . Pflanzen sich aber die beiden Lichtstrahlen mit verschiedener Geschwindigkeit (verschiedener Wellenlänge) durch das untersuchte Medium fort, so liegt der Summenvektor aus beiden nicht mehr in der Ebene des ursprünglich linearpolarisierten Lichts, das durch Überlagerung der beiden circular polarisierten Lichtstrahlen vor Eintritt in das Medium erhalten wird. Der Summenvektor ändert seine Richtung. Ist  $c_l < c_r$ , dann dreht sich  $E_r$  zu einem Zeitpunkt  $t_1$  um einem größeren Winkelbetrag als  $E_l$ . Es entsteht ein positiver Drehwinkel  $\alpha$ . Mit zunehmender Wellenlänge nimmt der Betrag des Drehwinkels ab<sup>[46,50]</sup>

$$\alpha \text{ (Rad)} = \pi(n_l - n_r) \cdot l / \lambda_{\text{vac}}$$

$l$  ist die Länge des Drehrors,  $\lambda_{\text{vac}}$  ist die Wellenlänge im Vakuum,  $n_l$  und  $n_r$  sind Brechungsindices für links bzw. rechts circularpolarisiertes Licht.

In Abb. 3.11 ist angedeutet, dass die ursprüngliche Intensität der beiden circular polarisierten Lichtstrahlen gleich ist, dass diese aber beim Durchgang durch eine optisch aktive Substanz unterschiedlich stark geschwächt wird. Ist  $E_r < E_l$ , so entsteht rechts elliptisch polarisiertes Licht durch Überlagerung (Abb. 3.11c).



**Abb. 3.11:** Zerlegung der linear polarisierten Lichtwelle in eine rechts- und eine links-circular polarisierte Lichtwelle in a) optisch inaktivem Medium und b) in optisch aktivem Medium, c) - Zerlegung der circular polarisierten Licht in eine elliptisch polarisierte Lichtwelle.

Der am Analysator des Polarimeters abgelesene Drehwinkel ist die beobachtete *optische Drehung*  $\alpha$  der Probe.<sup>[49]</sup> Der Wert ist von vielen Parametern abhängig: von der Konzentration und Struktur des optisch aktiven Moleküls, der Länge der Meßzelle, der Wellenlänge des Lichts, dem Lösungsmittel und der Temperatur. Um Zweifelsfälle auszuschließen, werden jedoch sehr oft die *spezifische* und die *molare Drehung*, verwendet.

### Spezifische und molare Drehung

Die Größe der spezifischen Drehung, die unabhängig vom Lösungsmittel ist, ist definiert als:

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^T \cdot l \cdot c$$

$c$  [g/ml]  
 $l$  [dm]

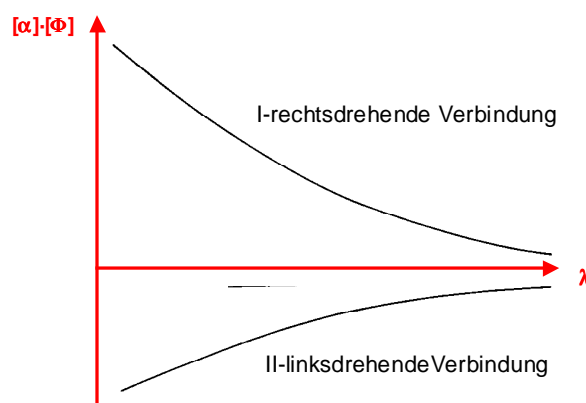
Die „spezifische Drehung“ einer optisch aktiven Verbindung ist eine physikalische Konstante der Substanzen und ist bei bestimmten Temperaturen und Wellenlängen zu finden.<sup>[51]</sup>

Um beispielsweise Homologe besser vergleichen zu können arbeitet man üblicherweise in der Spektralpolarimetrie mit der „molaren Drehung“<sup>[52]</sup>

$$[\Phi] = [\alpha] \cdot M / 100$$

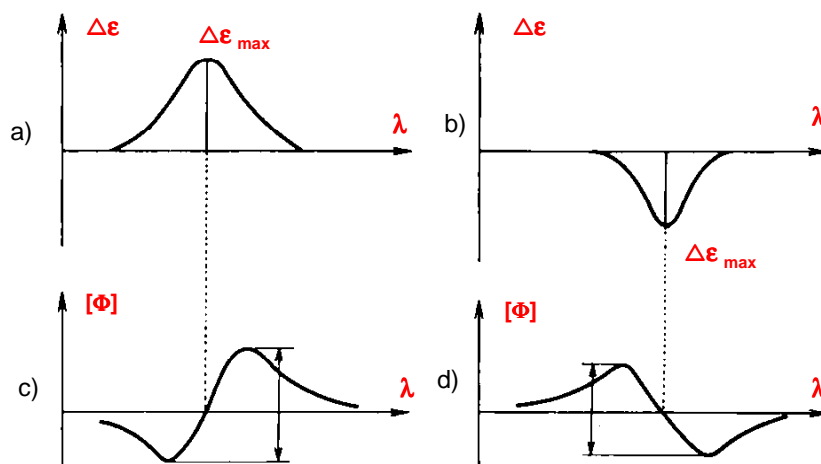
$M$  = Molmasse.

Die Abhängigkeit des Drehwinkels  $\alpha$  (oder  $[\alpha]$  oder  $[\Phi]$ ) von der Wellenlänge zeigt bei kleineren Wellenlängen einen größeren Absolutwert (Abb. 3.12). Dieses Verhalten nennt man „*normale optische Rotationsdispersion*“ (ORD).



**Abb. 3.12:** „Normale“ ORD-Kurve zweier optisch aktiver Substanzen (I: rechtsdrehend, II: linksdrehend), I - positive ORD-Kurve einer rechtsdrehenden Verbindung, II - negative ORD-Kurve einer linksdrehenden Verbindung.

Beim Durchgang durch eine optisch aktive Substanz pflanzen sich links und rechts circular polarisierte Lichtstrahlen nicht nur verschieden schnell fort, sondern die ursprüngliche Intensität der beiden circular polarisierten Lichtstrahlen wird unterschiedlich stark geschwächt  $I_l \neq I_r$  und sie werden unterschiedlich stark absorbiert ( $\epsilon_l \neq \epsilon_r$ ). Die Differenz  $\Delta\epsilon = \epsilon_l - \epsilon_r$  nennt man *Circulardichroismus* (CD) (Abb. 3.13 a,b). Das ursprünglich linear polarisierte Licht ist in dem Fall elliptisch polarisiert.<sup>[53]</sup> Ein „normales“ Spektrometer misst die Absorption  $A$  ( $\epsilon = A/c \cdot d$ ), ein CD-Spektrometer - die Differenz  $\Delta A$  ( $\Delta\epsilon = \Delta A/c \cdot d$ ). Tritt ein Circulardichroismus auf, dann überlagert sich im Bereich der Absorptionsbande der normalen optischen Rotationsdispersion-Kurve ein S-förmiger Anteil und die optische Rotationsdispersion nennt man „*anomale*“ optische Rotationsdispersion (Abb. 3.13 c,d). Das Maximum einer CD-Kurve fällt mit dem Wendepunkt des S-förmigen Anteils der ORD-Kurve zusammen (Abb. 3.13 a,c; Abb. 3.13 b,d). Beim Registrieren von langen zu kurzen Wellenlängen kommt man bei einem positiven Circulardichroismus-Effekt erst zu einem Gipfel, dann zu einem Tal der ORD-Kurve (Abb. 3.13 c), bei einem negativen Circulardichroismus dagegen zunächst zum Tal, dann zum Gipfel<sup>[54]</sup> (Abbildung 3.13 d) (Regel von *Natanso*<sup>[55]</sup> und *Bruliat*.<sup>[56]</sup>



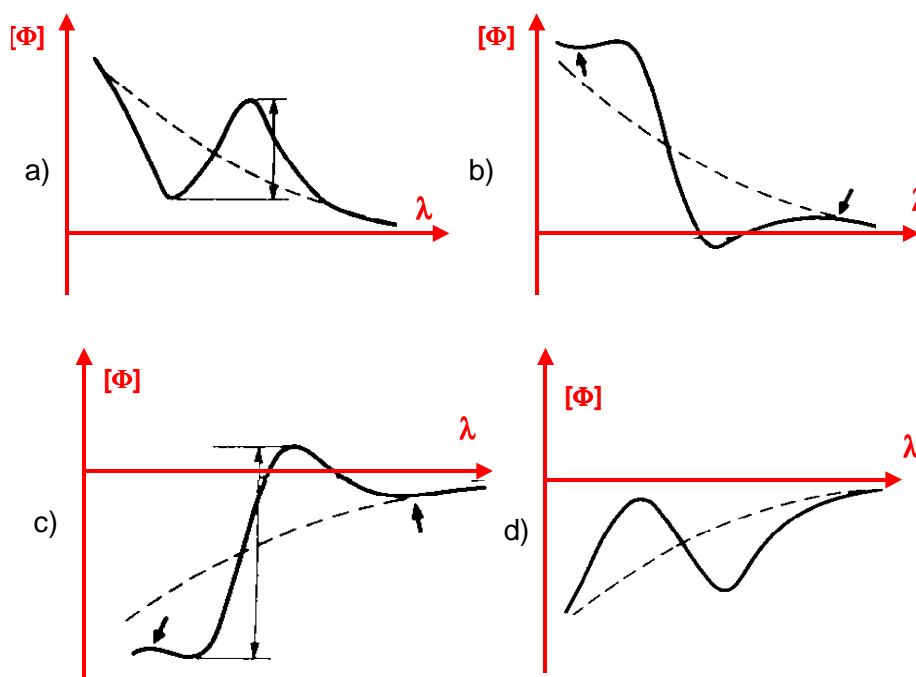
**Abb. 3.13:** Positiver (a) und negativer (b) CD mit zugehörigen ORD Partialkurven (c) bzw. (d).

ORD- und CD- Spektren liefern wertvolle Informationen zur Struktur. Während es beim ORD-Experiment um Unterschiede in der Brechung von rechts- und links-polarisiertem Licht d.h. Unterschiede in der Geschwindigkeit der Lichtausbreitung geht, misst man beim CD-Experiment die ungleiche Absorption und den Intensitätsunterschied von rechts und links polarisiertem Licht.<sup>[57]</sup>

Die Anwesenheit eines Chromophors bestimmt das Auftreten eines Circulardichroismus-Effekts. Nach *Moscowitz*<sup>[58]</sup> gibt es zwei Typen: „Inhärente dissymmetrische“ Chromophore sowie Chromophore mit lokaler Symmetrie.

Beide Effekte zusammen – Circulardichroismus und anormale optische Rotationsdispersion – nennt man „Cotton-Effekt“.<sup>[59]</sup> Kennt man eine der beiden Kurven über den gesamten Spektralbereich, errechnet man die andere mit Hilfe der *Kronig-Kramers-Transformation*.<sup>[60]</sup>

Aus der Kombination von positivem und negativem Cotton Effekt und positiver und negativer normaler ORD resultieren vier möglichen Typen. Wie in der Abbildung 3.14 zu sehen ist, liegt das Maximum beim positiven Cotton-Effekt (Abb. 3.14 a,c) bei höheren Wellenlängen, beim Negativen (Abb. 3.14 b,d) - bei niedrigen Wellenlängen.



**Abb.3.14:** Positiver (a) und negativer (b) Cotton-Effekt bei positiver Grundrotation (normaler ORD). Positiver (c) und negativer (d) Cotton-Effekt bei negativer Grundrotation. Die Pfeile weisen auf „Pseudoextrema“ hin.

### 3.1.6 Absolute Konfiguration

Bei Enantiomeren ist zwischen relativer und absoluter Konfiguration zu unterscheiden.<sup>[52]</sup> Die *relative Konfiguration* ist die relative Anordnung der Atome zueinander. Es besteht keine eindeutige Beziehung zwischen dem Drehwert und der Struktur eines Enantiomers. Die relative Konfiguration beschreibt die relative Stereochemie zweier Substituenten an einem Wasserstoffgerüst. Damit einem Stereoisomer ein positives, und dem anderen ein negatives Vorzeichen von  $[\alpha]$  zugeordnet werden kann, sind zusätzliche Informationen über die Struktur nötig. Die absolute Konfiguration lässt sich im Prinzip durch *ab initio* Verfahren aus dem gemessenen CD-Spektrum bestimmen. Dafür sind

empirische oder semiempirische Regeln (Sektoren- und Helizitätsregeln) notwendig, welche die Ermittlung der absoluten Konfiguration unbekannter Verbindungen ermöglichen. Es gelten die folgende Voraussetzungen:

- Kenntnisse über die Konstitution und Konformation eines Moleküls,
- durch das eingestrahlte circularpolarisierte Licht werden die Elektronen in der absorbierenden Gruppe in eine „cyclische Bahn“ gebracht.

Mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse (unter Ausnutzung der anomalen Dispersion) ergeben sich Informationen, aus denen man direkt die dreidimensionale Anordnung der Atome in einem Molekül erkennen kann. Durch *chemische Korrelation* mit einer anderen Struktur, deren absolute Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt ist, lässt sich so auch die absolute Konfiguration eines Enantiomers ableiten.

## 3.2 Chromatographie und HPLC

### 3.2.1 Einführung, Definitionen und historische Entwicklung der Chromatographie

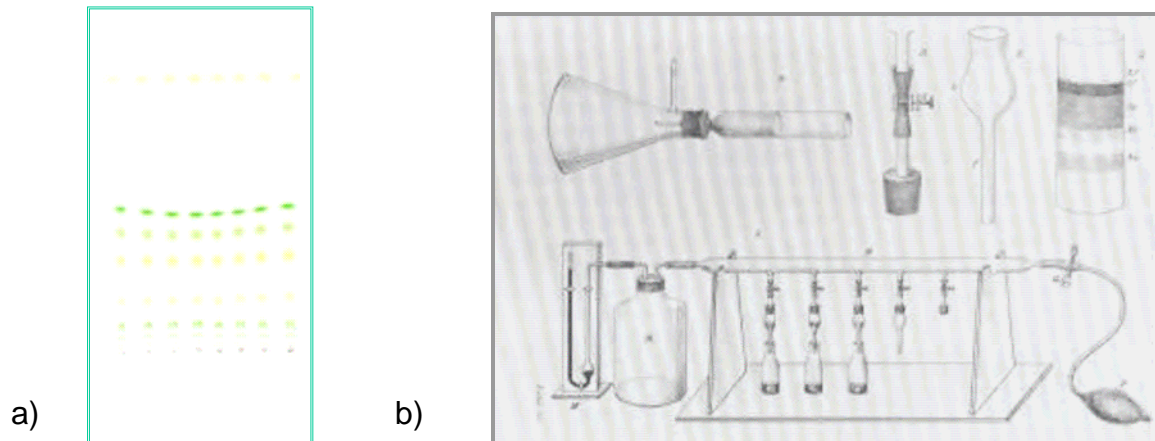
Weltweit wichtige Hilfsmittel in der Forschung, der Entwicklung und der Produktion sind analytische Instrumente. Die Gewinnung von Informationen über stoffliche Zusammensetzungen und stoffliche Prozesse gelingt durch die Analytik. Die angewandte Wissenschaft „Analytische Chemie“ hat heute mehr denn je - weit über die Chemie, die Biochemie und die Lebensmittelchemie hinaus - für die Biologie, die klinische Chemie, den Geowissenschaften, die Umweltforschung und für die Physik grundlegende Bedeutung erlangt.

Alle apparativen Analyseverfahren können auf physikalisch-chemische Effekte zurückgeführt werden. Eine überragende Rolle in der Analytik spielen dabei die Ausnutzung der Lichtabsorption und Lichtemission in der Spektroskopie und die Trennung von Substanzen in der Chromatographie. Die Anwendungsbreite analytischer Verfahren ist auf Grund der Entwicklung der chromatographischen Trennverfahren und der instrumentellen Analytik im Verbund mit der elektronischen Datenverarbeitung vorangetrieben worden.

Zentrale Bedeutung in der Analytik haben die Auftrennung von Stoffgemischen in reine Substanzen, die Isolierung und die Identifizierung einzelner Bestandteile. Auf analytischen Stoffmengenbestimmungen basieren Qualitätskontrolle, Lebensmittel- und Umweltanalytik, aber auch Steuerung und Optimierung von chemischen Reaktionen und Prozessen. Zu der am besten geeigneten und leistungsfähigsten Technik zur analytischen und präparativen Trennung von Stoffgemischen zählt die Chromatographie.<sup>[61]</sup> Physikalische Methoden, bei denen eine Substanztrennung durch die Verteilung zwischen einer ruhenden (stationären) Phase und einer sich bewegenden (mobilen) Phase erfolgt, werden als Chromatographie bezeichnet. Das chromatographische System besteht aus zwei nicht miteinander mischbaren Phasen, von denen die eine an der anderen vorbeiströmt.

Der russische Botaniker *Michail S. Tswett* hat als erster das Prinzip der Chromatographie beschrieben (russisch *tswett* = Farbe, griechisch = *chroma*). 1906 publizierte *Tswett* ein Verfahren zur Trennung und Isolierung von grünen und gelben Pigmenten wie z.B. Chlorophyll aus Pflanzenblättern. Er drückte Blattextrakte mittels Petrolether durch kleine mit Calciumcarbonat

gefüllte Glassäulen (Abb. 3.15). Inspiriert von den dabei beobachteten Farbzonen nannte er seine Methode Chromatographie und das Ergebnis – die verschiedenen Farbzonen – „Chromatogramm“.  
[62]



**Abb. 3.15** a) Dünnschichtchromatographische Trennung der Extrakte aus Lindenblättern.  
b) Die erste Chromatographie-Apparatur zur Trennung von Blattfarbstoffen nach Tswett.

Es dauerte fast 30 Jahre, bis auf *Tswett's* Methode aufbauende Trennungen beschrieben wurden.<sup>[63]</sup> Im Jahre 1941 wurden die Arbeiten von *A. J. P. Martin* und *R. L. M. Synge* über Gemischtrennungen von Aminosäuren aus Wollhydrolysaten auf Säulen mit wassergesättigtem Kieselgel, weltbekannt. Erstmals wurde über Experimente mit zwei flüssigen Phasen berichtet.<sup>[64]</sup> Folglich erhielten *Martin* und *Synge* für die Erfindung der Verteilungschromatographie im Jahre 1952 den Nobelpreis. Für eine wirksame Chromatographie in flüssiger Phase zeigten *Martin* und *Synge* mit theoretischen Überlegungen schon damals, dass sich sehr kleine Teilchen als stationäre Phase eignen und dementsprechend ein höherer Druck zum Drucken der mobilen Phase notwendig wird. Somit wurde der Anfang der *High Pressure Liquid Chromatography* – HPLC festgelegt.

Weiterhin beschrieben sie, dass die mobile Phase auch ein Dampf sein könne, bzw. dass theoretisch auch eine Gas-Liquid-Chromatographie möglich sein müsste. Deren Realisierung blieb *Martin* zusammen mit *A. T. James* vorbehalten. Sie veröffentlichten 1952 eine Arbeit zur schnellen qualitativen und quantitativen Analyse geringster Mengen eines Fettsäuregemisches. Aus dieser Zeit datiert auch der erste Gaschromatograph, erfunden von *Cremer*.<sup>[65]</sup>

Die ersten Arbeiten über die Kapillar- (*Golay*),<sup>[66]</sup> die Dünnschichtchromatographie (DC) (*Stahl*)<sup>[67]</sup> und die Chromatographie an porösen Gelen<sup>[68]</sup> sind ebenfalls in den 60er Jahren veröffentlicht worden.

Es wurden empfindlichere Detektoren entwickelt, Schnittstellen ermöglichten die Kopplung mit Identifizierungsmethoden wie Massenspektrometrie oder NMR.<sup>[69]</sup> Neue Möglichkeiten für den Bau



und den Betrieb der chromatographischen Apparatur und der Datenerfassung wurden durch die rasante Entwicklung der Mikroprozessoren und Computer und deren Anwendungen zur Steuerung und Kontrolle eröffnet.

In den letzten 30 Jahren wurden neue Formen der Chromatographie entwickelt, bei denen als mobile Phase Gase unter hohem Druck oder superkritische Phasen verwendet werden. Dadurch wurde ein kontinuierlicher Übergang zwischen Gas- und Flüssigkeits-Chromatographie gewährleistet. Gegenwärtig erlebt das älteste chromatographische Verfahren, die Flüssigkeits-Chromatographie eine zweite Renaissance. Einerseits ist das die Folge der weiteren Ausarbeitung der Theorie des chromatographischen Prozesses, beruht aber andererseits darauf, dass die Grenzen der anderen chromatographischen Methoden immer deutlicher werden.

In den letzten Jahren führte die Entwicklung von Theorie und besserer Trennmaterialien, sowie empfindlicher Detektoren zu den modernen chromatographischen Methoden wie Kapillar-Gaschromatographie (GC), Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC), Überkritische Fluidchromatographie (SFC), Hochleistungs-Dünnschicht-Chromatographie (HPDC), Hochleistungs-Ionenchromatographie (HPIC), Kapillarelektrophorese (CE) und Simulated moving bed Chromatographie (SMB).

Die chromatographischen Methoden können in drei verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden:

- nach den Aggregatzuständen von stationärer bzw. mobiler Phase,
- nach der Art des Trennvorgangs und
- nach der Technik.

Diese Einteilung wird im nächsten Abschnitt näher erläutert.

## 3.2.2. Einteilung der Chromatographie

In Abbildung 3.16 werden verschiedene Trennverfahren bzw. Trennmechanismen vorgestellt.

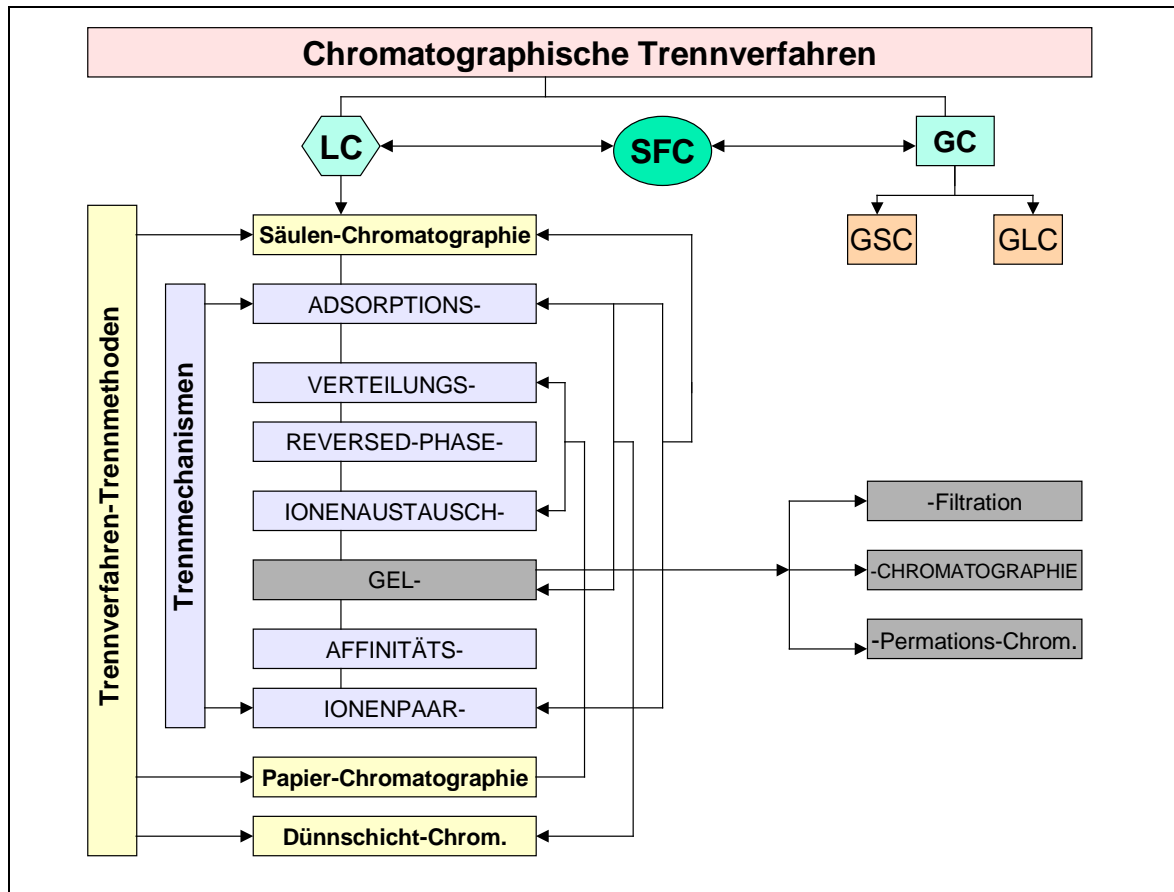


Abb. 3.16: Chromatographische Trenntechniken und Trennverfahren.

### 3.2.2.1 Einteilung nach dem Aggregatzustand

Die mobile Phase, die allein den Transport durch die chromatographische Trennstrecke bewirkt, kann ein Gas oder eine Flüssigkeit sein. Bei der Gas-Chromatographie (GC) verwendet man ein Gas als mobile Phase. Wenn eine Flüssigkeit als mobile Phase eingesetzt ist, spricht man von der Flüssigkeits-Chromatographie (LC = liquid chromatography). Für die Gas-Chromatographie kommen nur Stoffe in Frage, die flüchtig sind, die bei höheren Temperaturen unzerstörlich verdampfbar sind oder von denen flüchtige Derivate reproduzierbar hergestellt werden können (laut Statistik etwa 20% sämtlicher Verbindungen). Mit der Hilfe der Flüssigkeits-Chromatographie werden sehr hoch siedende, nicht verdampfbare sowie temperaturempfindliche Substanzen getrennt und quantifiziert.

Zwischen Flüssigkeits-Chromatographie und Gas-Chromatographie kann die Chromatographie mit überkritischen mobilen Phasen (SFG – Supercritical Fluid Chromatographie) angesiedelt werden, denn sie ist mit den beiden Trenntechniken verwandt.

Auf Grund der Kombination der Gas- und der Flüssigkeitschromatographie erfolgt eine Unterteilung der beiden Phasen (GLC = Gas-Liquid- und GSC = Gas-Solid- Chromatographie) und bedeutet, dass die stationäre Phase eine Flüssigkeit bzw. ein Festkörper ist.

### 3.2.2.2 Einteilung nach den Trennverfahren

Bei der Adsorptionschromatographie wird als stationäre Phase ein aktiver fester Körper – ein Adsorbent, bei dem sich um wasserunlösliches poröses Material handelt, der aufgrund seiner großer Oberfläche Wasser oder andere Moleküle durch physikalische Kräfte an sich bindet – verwendet. Gängige Adsorptionsmittel sind Bentonit, Aluminiumoxid, Kieselgel und Aktivkohle. Die Auftrennung erfolgt durch wiederholte Adsorption und Desorption der Substanzen an festen Oberflächen. Bei der Verteilungs-Chromatographie ist eine Flüssigkeit als stationäre Phase, die sich in der mobile Phase nicht löst, auf einen inaktiven festen Träger aufgebracht. Zwischen den beiden Phasen verteilen sich die Probemoleküle. Eine Substanz verbleibt länger in der stationären Phase und wandert langsamer über die Trennstrecke, je stärker sie in der stationäre Phase löslich ist.

Eine neue Form der Flüssigkeits-Chromatographie ist die Hochleistungsflüssigchromatographie HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (Siehe Kapitel 3.2.3).

Die Papierchromatographie ist ein Trennverfahren der Chromatographie für kleine Substanzmengen, bei dem als stationäre Phase ein feines Filtrierpapier und als mobile Phase ein Lösungsmittel dient. Die drei verschiedenen in der Papierchromatographie angewandten Trennmechanismen sind: Verteilungs-, Reversed-Phase- und Ionenaustausch-Chromatographie. Die Dünnschichtchromatographie zeichnet sich durch einen variablen Trennmechanismus aus.

Bei der Verteilungschromatographie, der Adsorptionschromatographie und der Ionenaustausch-Chromatographie nutzt man unterschiedliche Lösungseigenschaften oder Ladungszustände aus.

### 3.2.2.3 Einteilung nach der Technik

Folgende drei Unterteilungen sind nach der Ausführungstechnik bekannt:

- Säulenchromatographie      SC (CC), MPLC, HPLC, SFC

- |                         |                     |
|-------------------------|---------------------|
| - Gaschromatographie    | GSC, GLC            |
| - Planarchromatographie | PC, DC (TLC), HTLC. |

Während bei der Säulen- und Gaschromatographie verschiedene Säulen verwendet werden, erfolgt die Trennung bei der Planarchromatographie mittels Papier- oder Glasplatten. Die Ergebnisse einer chromatographischen Trennung werden durch ein Chromatogramm dargestellt. Als Chromatogramm wird die graphische Auftragung der Größenwerte der Absorption, die am Ende der stationären Phase (Säulenausgang) in der mobilen Phase gemessen werden, gegen die Zeit oder das Volumen der mobilen Phase, bezeichnet. Die einzelnen Substanzen werden eluiert und gelangen dann in einen Detektor, dessen Signal zeitabhängig aufgezeichnet wird. Das gilt sowohl für die Gas- als auch für die Flüssigkeitschromatographie. In der Dünnschicht- und Papierchromatographie erhält man die Chromatogramme, in dem der Trennprozess unterbrochen wird, bevor die mobile Phase am Ende der Trennstrecke angelangt ist.

### 3.2.3 Hochleistungsflüssigchromatographie HPLC

Die Entwicklung der klassischen Flüssigkeitschromatographie zu der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie wurde in den letzten 20 Jahren durch die technologischen Fortschritte bei der Herstellung von Säulenmaterialien mit Partikeldurchmessern unter 10 µm und durch Verbesserungen in der Pumpentechnik zu konstanten, pulsationsfreien Förderung von Lösungsmitteln gegen hohe Drücke bestimmt.<sup>[70]</sup> Die Zeiten, als die Grenze der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie zur klassischen Flüssigkeitschromatographie bei Packungsteilchen über 50 µm Durchmesser lag, sind Vergangenheit.<sup>[71]</sup>

Die HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) hat sich zu einer leistungsfähigen Trenn- und Analysetechnik mit breiter Anwendung – von der Analytik anorganischer und organischer Ionen, neutraler organischer Stoffe, Metallchelaten bis zu den Polymeren – eingeführt. Heutzutage ist die HPLC ein unentbehrliches Werkzeug in der Umweltanalytik, der pharmazeutischen Industrie, der Lebensmittelchemie, der Biochemie u.a.

Die moderne Säulen-Chromatographie charakterisieren *Snyder* und *Kirkland* als schnelle Flüssigkeits-Chromatographie mit hohen Trennleistungen und kurzen Trennzeiten von wenigen Minuten bis zu etwa einer Stunde.<sup>[72]</sup> Bei der Trennung mit der modernen Chromatographie (HPLC) wird auch eine wesentlich höhere Auflösung erreicht. Bis zu 100 und mehr Komponenten, die sich nur gering in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften unterscheiden, können aus

Gemischen getrennt werden. So wurde auch die Empfindlichkeit beim Nachweis der getrennten Substanzen verbessert, so dass heute Mengen von  $10^{-10}$  g untersucht werden können.

Alle drei Kriterien wie die hohe Auflösung, kurze Analysenzeit und hohe Empfindlichkeit können jedoch nicht gleichzeitig erfüllt werden. Beispielsweise erfordert eine hohe Auflösung lange Analysenzeiten. Eine Optimierung der Bedingungen auf eine der drei Zielgrößen ist folglich nur auf Kosten der beiden anderen realisierbar.

Die *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) ist eine etablierte Präzisionsmethode zur qualitativen und quantitativen Analyse löslicher Stoffe. Bei der HPLC handelt es sich jedoch nicht um eine reine Labormethode, sondern sie wird auch bei HPLC-Systemen in der chemischen Industrie angewandt, um ein Produkt (z.B. Proteine) von Verunreinigungen oder in die Enantiomere zu trennen.<sup>[73]</sup>

### 3.2.3.1 Anwendungsvoraussetzungen und Anwendungsgebieten der HPLC

Notwendige Voraussetzung für die Anwendung der HPLC ist, dass die zu analysierenden Substanzgemische in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch löslich sind. Die HPLC wird angewendet, wenn:

- die Substanzen schwerflüchtig oder nichtflüchtig sind (für flüchtige Substanzen bietet sich als Alternative die Gas-Chromatographie an),
- es sich um stark polare oder um ionische Substanzen handelt,
- Substanzen mit hohem Molekulargewicht ( $MW \gg 500$ ) getrennt und analysiert werden sollen,
- Thermisch instabile und leicht zersetzliche Substanzen getrennt werden sollen.

Die HPLC wird vielseitig eingesetzt:

- zur Reinigung und Produktkontrolle von Industrieprodukten und Feinchemikalien,
- Analyse von Detergentien,
- Reinheitsprüfung von beispielweise Vitamin E,
- zur Analyse von Arzneistoffen,
- zur Identifizierung und Analyse in der Umweltanalytik,
- zur Analyse von synthetischen Polymeren,

- zur Trennung und Reinigung von Biopolymeren, Enzymen, Nukleinsäuren,
- in der Toxikologie und der klinisch-chemischen Analytik,
- in der Forschung und Entwicklung.

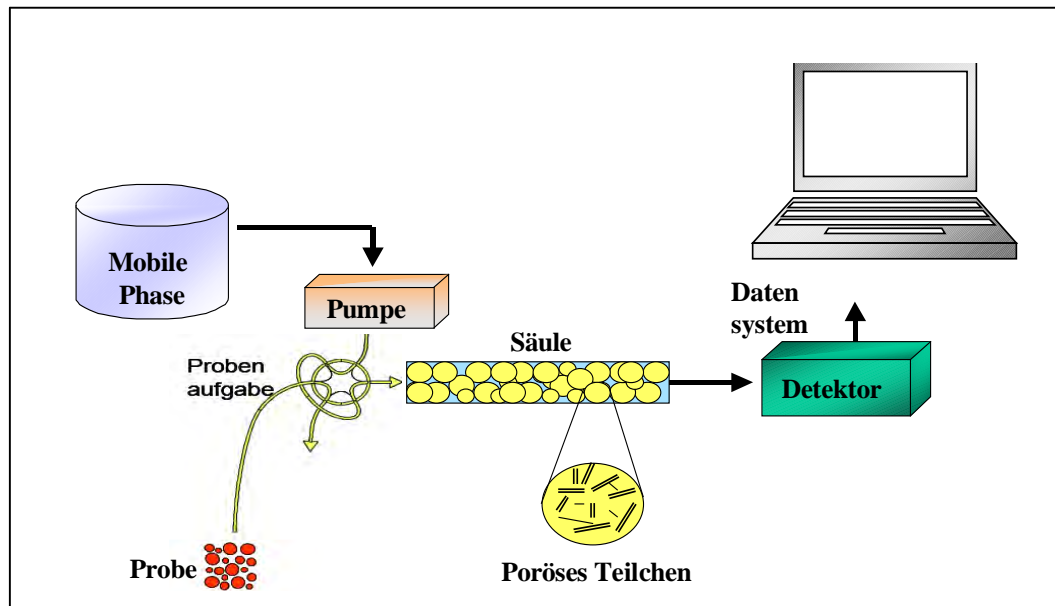
Mit der HPLC können unterschiedliche Substanzgruppen getrennt werden. Bei diesen handelt es sich beispielweise um unpolare, polare, ionische Substanzen, sowie Isomere – Strukturisomere und optische Isomere.

In der vorliegenden Arbeit wird die Trennung von neuen topologisch chiralen Isomeren und Cycloenantiomeren dargestellt (s. Kapitel 4).

Es wird zwischen zwei chromatographischen Methoden unterschieden: der *Normal Phase-* (NP) und *Reversed (Umkehr) Phase-* (RP) Chromatographie. Bei der NP-HPLC ist die stationäre Phase polar und die verwendete mobile Phase unpolar, denn je polarer eine mobile Phase ist, desto schneller wird die Substanz eluiert. Die NP-HPLC wird für polare Moleküle eingesetzt – sie retardieren auf der Säule länger als unpolare Moleküle und verlassen deshalb die Säule später. Für unpolare Moleküle wird die Reversed-Phase-Chromatographie gebraucht, da hier die stationäre Phase weniger polar ist, als die mobile Phase. Die RP-HPLC ist die in der Praxis verbreitetere Methode - rund um 70% aller analytischen HPLC-Trennungen sind RP-Trennungen.

### **3.2.3.2 HPLC – Apparatur**

Im Grundaufbau besteht eine HPLC-Apparatur aus vier Hauptteilen, die in Abbildung 3.17 dargestellt sind. Es handelt sich um ein Probenaufgabensystem, eine Hochdruckpumpe zur Förderung der mobilen Phase und eine Trennsäule, die über eine Kapillare mit einem Durchflussdetektor mit Auswertsystem verbunden ist. Alle Teile müssen möglichst totvolumenfrei miteinander verbunden werden und druckstabil sein (bis ca.300 bar). Bei der Probenaufgabe wird die Probe zunächst drucklos in eine Probenschleife injiziert, die sich in einem 6-Wege-Ventil befindet. Die Probe gelangt durch Umschalten des Ventils in die Säule, wobei der Lösungsmittelstrom durch die Probenschleife geführt wird. Für temperaturkontrollierte Trennungen wird die analytische Trennsäule, meist aus Edelstahl, in Thermostaten stabilisiert.



**Abb. 3.17:** Aufbau eines HPLC-Systems.

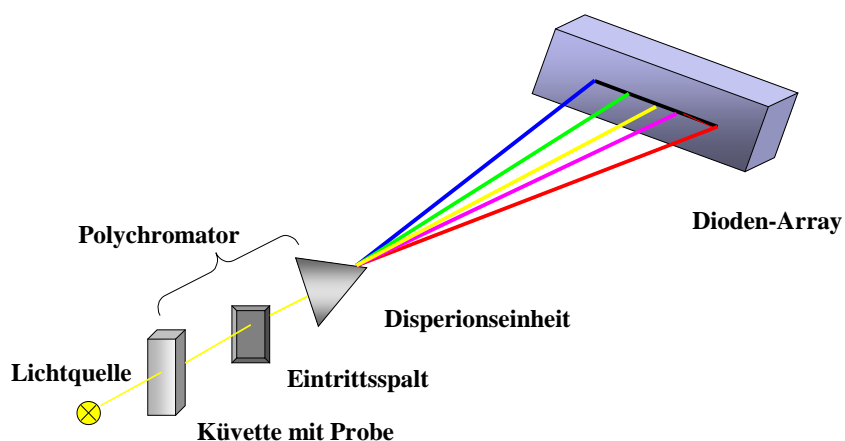
Die HPLC stellt hohe Anforderungen an die Gerätetechnik. Besonders hoch sind die Anforderungen an die Pumpen. Sie sind der größten Belastung ausgesetzt und müssen langzeitstabil, konstant und reproduzierbar arbeiten. Schnelle Analysen mit kurzen Säulen, gepackt mit kleinen Partikelteilchen, sind nur möglich, wenn der Fluss bei hohem Druck pulsationsfrei von der Pumpe geliefert wird, wobei das Rauschen der Detektoren herabgesetzt werden muss. Nur bei einem konstanten Fluss können Quantitative Analysen durchgeführt werden.<sup>[74]</sup> Zu unterscheiden sind grundsätzlich druckkonstante und flusskonstante Pumpen. Moderne HPLC-Pumpen arbeiten flusskonstant, unabhängig vom auftretenden Druckabfall im System.

Bei der Analytischen HPLC wird die mobile Phase durch die Säule normalerweise mit einem Fluss von 1 bis 5 ml/min gepumpt. Die Zusammensetzung der mobilen Phase kann während der Trennung entweder konstant („isokratische“ Elution) oder auch in einer vorbestimmten Weise verändert werden („Gradientelution“).

Nach Passieren der Säule werden die getrennten Probemoleküle durch einen Online-Detektor registriert. Zur Detektion werden UV/VIS-, Fluoreszenz-Spektrometer, RI-amprometrische und Leitfähigkeits-Detektoren mit Durchfließzellen verwendet. Am Detektorausgang liegt ein elektrisches Signal an, dessen Änderung durch einen potentiometrischen Schreiber, einen Computer-gesteuerten Integrator oder Bildschirm dargestellt wird.<sup>[75]</sup>

Die Anforderungen an die HPLC-Detektoren werden einerseits durch die Trennsäule und ihre Eigenschaften bestimmt, andererseits auch durch den allgemeinen Trend, immer geringere Konzentrationen einer Spezies immer schneller und immer selektiver nachweisen zu müssen. Im Bereich der Analytik sind die wichtigsten Anforderungen an einen Detektor die hohe Empfindlichkeit und eine stabile Basislinie.<sup>[69]</sup>

Am häufigsten wird der UV-Detektor verwendet, weil er hoch empfindlich ist, einen großen linearen Bereich besitzt, relativ unempfindlich gegenüber Temperaturschwankungen ist und auch bei Gradientenelution eingesetzt werden kann. Eine Variation des UV-Detektors ist der *Diodenarray*-Detektor (Abb. 3.18), bei dem die Aufnahme von Chromatogrammen in sehr kurzen Zeiten wie 20 ms ermöglicht wird. Das Chromatogramm wird in drei Dimensionen präsentiert: Adsorption, Zeit und Wellenlänge.<sup>[76]</sup>



**Abb. 3.18:** Schematische Darstellung eines Photodioden Array-Detektors.

Ebenfalls möglich, jedoch sehr teuer und deshalb noch nicht als Routinegerät üblich, ist die Kopplung von HPLC mit Massenspektrometern (HPLC-MS) und NMR- bzw. IR-Spektrometern. Zusätzlich zum Konzentrationsdetektor werden bei der Ausschlusschromatographie auch Molmasse-Detektoren verwendet, deren Signal von Konzentration und Molmasse abhängig ist. Lichtstreu-Detektoren verschiedener Bauart gehören dazu (*Low-Angle* bzw. *Multi-Angle Laser Light Scattering* Detector, LALLS bzw. MALLS) und Differentialviskosimeter.<sup>[77]</sup> Die Trennsäule ist aus Stahl und mit variabler Konstruktion, generell bestehend aus einem innen polierten Edelstahlrohr (Durchmesser: 2 - 4 mm, Länge: - 250 mm), in welches die stationäre Phase mit hoher Packungsdichte eingebracht worden ist. Die Enden der Säule sind mit Fritten und Anschlüssen für die ebenfalls aus Edelstahl oder anderem druckfesten, inertem Material bestehenden Verbindungskapillaren, versehen. Die Kapillaren besitzen einen Innendurchmesser von 0,25 - 0,5 mm und sollten möglichst kurz und an den Verbindungsstellen totvolumenfrei gehalten werden.



Die stationäre Phase unterliegt ebenfalls bestimmten Anforderungen. Um die Diffusionswege in den Poren der stationären Phase kurz zuhalten, werden kleine poröse Partikel mit definierter Porengröße (Partikeldurchmesser 3 - 10  $\mu\text{m}$ ) und einer spezifischen Oberfläche (zwischen 20 und 100  $\text{m}^2/\text{g}$  für 30-nm-Material, 300  $\text{m}^2/\text{g}$  für 10-nm-Material und 500  $\text{m}^2/\text{g}$  für 6-nm-Material), verwendet. Die Korngrößenverteilung (Durchmesser Verhältnis des kleinsten zum größten Korn) muss möglichst klein sein - 1 zu 1,5 bis 2 - entsprechen. Zudem müssen die Partikel und die gesamte stationäre Phase mechanische Stabilität, chemische Inertheit gegenüber Eluenten und Probe besitzen, sowie reproduzierbar hergestellt werden können.

Verschiedene Typen von stationären Phasen finden in der HPLC Anwendung wie z.B. diese können poröse Partikel, unporöse Partikel kleiner Korngröße, Dünnschichtteilchen, Perfusionsphasen und monolithische Materialien sein. Das verbreitetste Partikelmaterial, das hervorragenden Eigenschaften besitzt, ist das Kieselgel (Silikagel). Angewendet werden auch andere Metalloxide wie Aluminiumoxid, Magnesiumsilikat, Titandioxid und Teilchen aus organischen Polymeren. Für die Anwendung in der Umkehrphasenchromatographie werden die stark polaren Eigenschaften des sauren Kieselgels und des basischen Aluminiumoxids chemisch modifiziert, um eine hydrophobe Oberfläche zu erhalten. Die Modifizierung erfolgt durch unterschiedliche Methoden wie z.B. die Umsetzung der Silanolgruppen der Oberfläche mit Alkylchlorsilanen, Alkoholen oder Thionylchlorid. In der HPLC kommen die Vorteile der monolithischen Trennsäulen – schnellere Analysen mit höheren Flussraten bei geringerem Gegendruck als mit Partikeln gefüllte Säulen – besonders bei engen Kapillarsäulen zur Geltung, weil sich monolithische Füllungen direkt in der Kapillare herstellen lassen und keine Fritten benötigen.<sup>[78]</sup> Q. Luo et al.<sup>[79]</sup> haben die Herstellung einer Kapillarsäule mit 20  $\mu\text{m}$  Innendurchmesser und ihre Online-Kopplung mit Mikrofestphasenextraktion beschrieben.

### 3.2.3.3 Theoretische Grundlagen zur HPLC

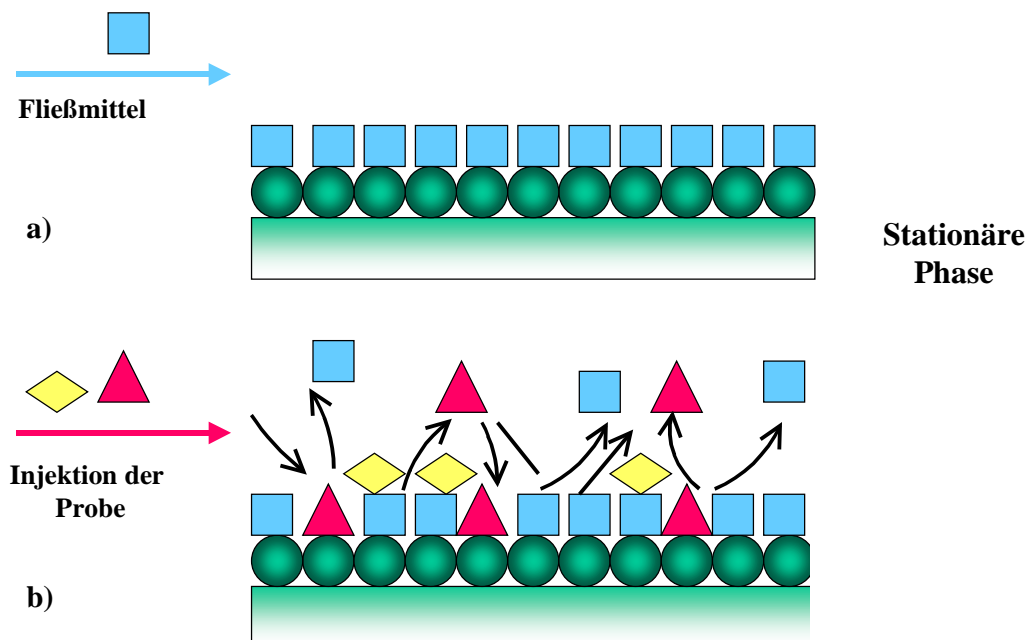
#### 3.2.3.3.1 Trennmechanismen

Eine chromatographische Trennung kann durch verschiedene Mechanismen erfolgen, von denen je nach der Zusammensetzung der mobilen Phase der eine oder andere Mechanismus – wie beispielsweise Verteilung, Adsorption oder ionisch (Ionenpaarchromatographie, Ionenaustauschchromatographie, Ionenchromatographie) überwiegt.

Bei dem Verteilungsprinzip kommt es zu Verteilungsprozessen, wobei das zu trennende Stoffgemisch in einem Gleichgewicht zwischen Laufmittel und stationärer Phase vorliegt, deshalb

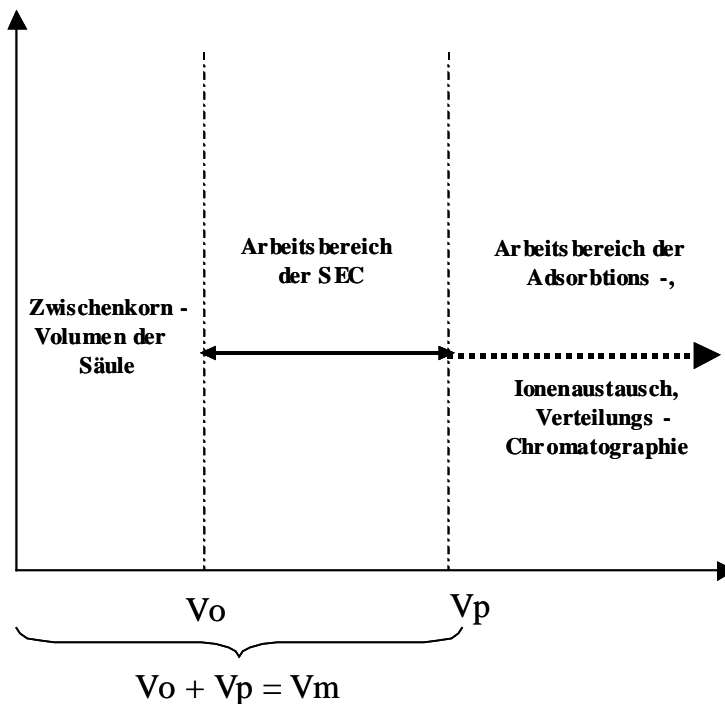
geht eine Komponente eher in die mobile Phase, während die andere an der stationären Phase bleibt.<sup>[80]</sup> Das dynamische Gleichgewicht stellt sich immer wieder neu zwischen der mobilen und der stationären Phase ein. Die Lage des Gleichgewichts bestimmt den Erfolg der Trennung - liegt das Gleichgewicht auf der Seite des Laufmittels, wird die Komponente weit getragen, während die Komponente kaum verteilt und weniger weit getragen wird, wenn das Gleichgewicht auf der Seite der stationären Phase liegt (Abb. 3.19). Die Wechselwirkung zwischen Analysensubstanz einerseits und mobiler bzw. stationärer Phase andererseits erfolgt in einer Vielzahl aufeinanderfolgender Einzelschritte, die auch „multiple Wechselwirkungen“ genannt werden. Das Trennergebnis wird umso besser, je häufiger die Wechselwirkungen stattfinden. Somit kann eine gute Trennung sogar dann stattfinden, wenn sich die zu trennenden Stoffen gering unterscheiden, da durch die ständige Wiederholung, eine Vielzahl von Gleichgewichtsprozessen abläuft und somit die Stoffe weit von einander getrennt werden.

Bei der Adsorption treten relativ starke intermolekulare Kräfte wie Dipol-Dipol-Wechselwirkungen zwischen einer Phase und dem zu trennenden Stoff auf. Dabei entsteht das Gleichgewicht nicht nur durch die Verteilung, sondern auch durch die Affinität der Komponente zu der jeweiligen Phase. Die von der stationären Phase besser adsorbierte Komponente, wird weniger weit transportiert. Es ist wie bei der Papierchromatographie möglich, dass beide Prinzipien auftreten, jedoch der Anteil des Verteilungsprinzips überwiegt.



**Abb. 3.19:** Schematische Darstellung des chromatographischen Trennprozesses. a) vor der Probeinjektion, b) nach der Probeinjektion. Die Substanzen werden unterschiedlich adsorbiert und desorbiert.

Die mobile Phase strömt durch die Säule, wobei die Probenmoleküle, solange sie sich außerhalb der Poren der stationären Phasen befinden, mitwandern. Da die innere Oberfläche der stationären Phase viel größer ist als die äußere, kann diese vernachlässigt werden und somit spielt keine Rolle, ob die Moleküle dort gelöst vorliegen oder an der Oberfläche der stationären Phase adsorbiert sind. Es ist offensichtlich, dass zunächst das Zwischenkornvolumen  $V_0$  die Säule passieren muss, bevor der erste Peak erscheinen kann (Abb. 3.20). Große Moleküle, die keinen Zugang zu den Poren haben, erscheinen somit bei  $V_0$  (Ausschlussgrenze). Kleinen Molekülen steht das gesamte Porenvolumen  $V_p$  zur Verfügung. Diese erscheinen deshalb beim sogenannten Totvolumen  $V_m = V_0 + V_p$ , wenn sie nicht an der stationären Phase adsorbiert werden. Moleküle mittlerer Größe haben Zugang zu einem Teil des Porenvolumens. Sie eluieren deshalb zwischen  $V_0 + V_p$ . In diesem Bereich arbeitet die Ausschlusschromatographie (*Size Exclusion Chromatography*, SEC).



**Abb. 3.20:** Arbeitsbereich der verschiedenen chromatographischen Typ-Mechanismen.

### 3.2.3.3.2 Reaktionsdaten

Die eluierten Substanzen werden von der mobilen Phase in den Detektor transportiert und vom Schreiber als Gaußkurven registriert. Die Signale nennt man Peaks, ihre Gesamtheit – Chromatogramm (Abb. 3.21). Die Peaks liefern qualitative und quantitative Informationen über die untersuchte Substanz-Mischung.

Der Peak wird durch mehrere Parametern charakterisiert, die im folgenden näher erläutert werden.

**- Retentionszeit  $t_R$ :**

die Zeit vom Einspritzen einer Substanz bis zur Registrierung seines Peaksmaximums. Für eine gute Trennung zweier verschiedener Stoffe ist es notwendig, dass sie zwei unterschiedliche Retentionszeiten besitzen.

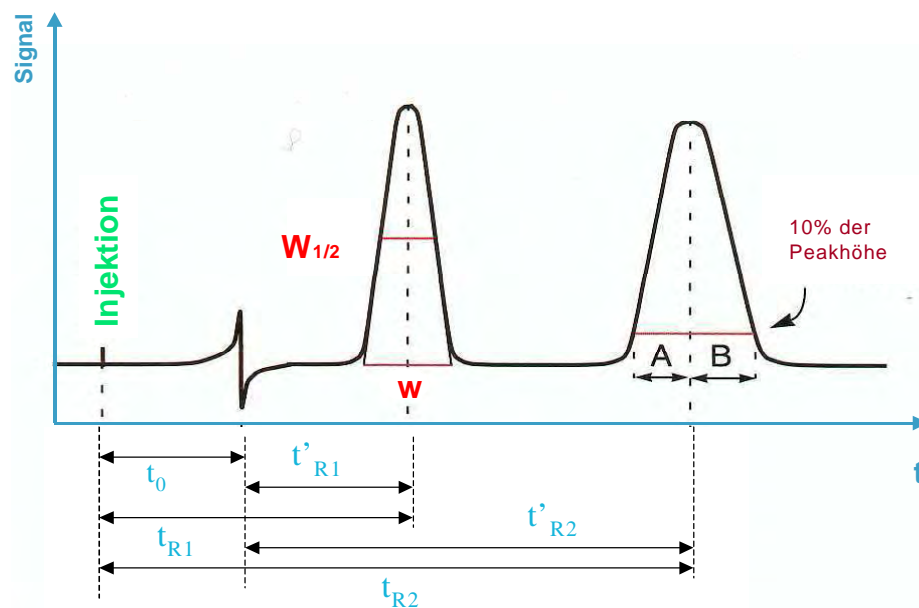
**- Totzeit  $t_0$ :**

die Zeit, welche die mobile Phase benötigt, um durch die Trennsäule zu wandern. Eine Substanz, die von der mobilen Phasen gar nicht festgehalten wird, erscheint nach der Zeit  $t_0$  am Säulenende,  $t_0$  ist die Aufenthaltszeit in der mobilen Phase.

**- Nettoretentionszeit  $t'_R$ :**

die Aufenthaltszeit der Probe in der stationären Phase

$$t_R = t_0 + t'_R.$$



**Abb. 3.21:** Das Chromatogramm und seine Kenngrößen.

**- Kapazitätsfaktor  $k$ :**

die Retentionszeit ist von der Fließgeschwindigkeit und der Länge der Trennsäule abhängig. Ist die Säule lang und strömt die mobile Phase langsam, so ist die Retentionszeit lang. Zur Peak-Identifizierung benutzt man den *Kapazitätsfaktor*  $k$ , weil dieser unabhängig von der Säulenlänge und dem Fluss der mobilen Phase ist:

$$k = (t_R - t_0) / t_0$$

Retentionsfaktoren zwischen 1 und 10 sind optimal.

**- Selektivität  $\alpha$ :**

die Trennung zweier Peaks ist durch die *Selektivität* oder den *Trennungsfaktor*  $\alpha$  auch definiert.

$$\alpha = k_2 / k_1 = (t_{R2} - t_{R1}) / (t_{R1} - t_0).$$

Zwei Komponenten werden nicht getrennt, wenn  $\alpha = 1$  ist, denn in diesem Fall sind ihre Retentionszeiten gleich groß.  $\alpha$  lässt sich durch die Wahl von stationärer und mobiler Phase beeinflussen.

**- Auflösung  $R_s$ :**

die *Auflösung*  $R_s$  wird durch die Differenz der Retentionszeiten  $t_R$  von zwei benachbarten Peaks dividiert durch ihre durchschnittlichen Basisbreiten, definiert

$$R_s = (t_{R2} - t_{R1}) / 0,5(w_1 + w_2).$$

Bei einer Auflösung von 1,5 sind zwei Komponenten einer Probe Basislinien- getrennt, bei Auflösung 1 – nicht vollständig getrennt.

**- Trennleistung (Trenneffizienz) der Säule -**

beim Durchfluss einer Probe durch das System unterliegt die Probe einer Bandenverbreiterung (Peakverbreiterung). Je effizienter die Säule ist, desto weniger sichtbar wird die Bandenverbreiterung. Eine Säule ist umso effizienter, je schmaler  $w_1$  und  $w_2$  bei gegebenen Retentionszeiten  $t_{R1}$  und  $t_{R2}$  sind (Abb. 3.21). Als Maßeinheit für die Effizienz benutzt man die Bodenzahl  $n$  oder Bodenhöhe  $H$ :

$$N = 16(t_R/w)^2$$

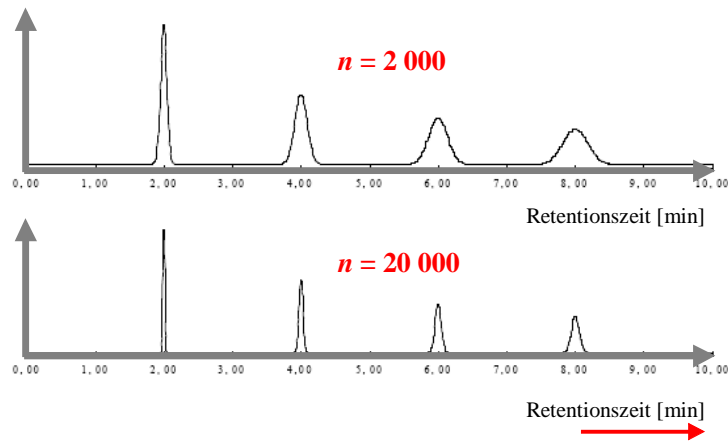
oder:

$$N = 5,54(t_R/w_{1/2}),$$

$$H = L/n,$$

mit  $L$  = Säulenlänge.<sup>[81]</sup>

Die Bodenzahl  $n$  ist dimensionslos. Im Allgemeinen steigt die Effizienz einer HPLC-Säule mit abnehmendem Teilchendurchmesser des Packungsmaterials (d.h.  $n$  steigt an) (Abb. 3.22). Eine RP-Säule mit 5  $\mu\text{m}$  Kieselgelteilchen besitzt 50 000 Böden pro Meter, eine mit 10  $\mu\text{m}$  – 25 000.

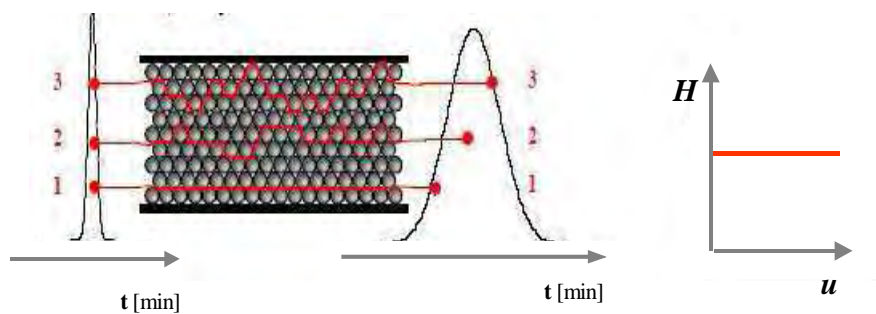


**Abb. 3.22:** Peakverbreiterung in Abhängigkeit von der Trennleistung.<sup>[82]</sup>

Es gibt drei Ursachen für die Bandenverbreiterung: die *Eddy-Diffusion*, die Längsdiffusion und der Massenübergang.

a) **Eddy-Diffusion** (A-Wert in Abb. 3.26)

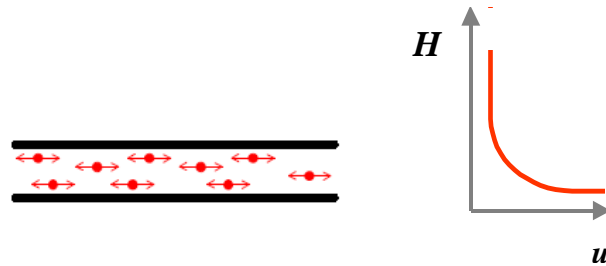
Es handelt sich um eine Diffusion, die nicht durch die Fließgeschwindigkeit  $u$  der mobilen Phase bedingt ist ( $A = \text{const.}$ ). Die mobile Phase strömt an den kleinen Teilchen der stationären Phase vorbei und transportiert die Probenmoleküle. Teile der Moleküle fließen durch das chromatographische Bett auf gradlinigen Wegen und erscheinen am Ende der Säule vor den anderen Molekülteilen, welche über Umwege durch die stationäre Phase gelangen und später eluiert werden (Abb. 3.23).



**Abb. 3.23:** Schematische Darstellung der Eddy-Diffusion und ihre Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit  $u$ .  $H$  ist die Trennstufenhöhe.

b) **Längsdiffusion** (in Abb. 3.26  $B/u$ -Wert)

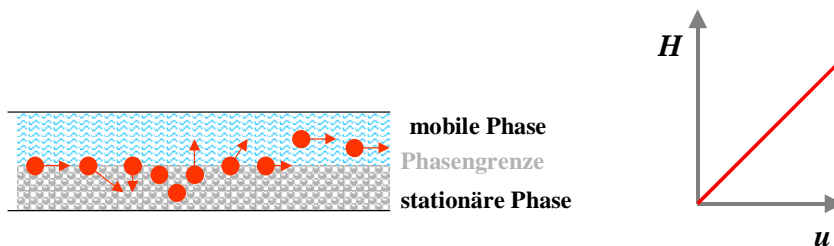
Im Gegensatz zur *Eddy-Diffusion* kann die Auswirkung der Längsdiffusion niedriger gestaltet werden, in dem die Strömungsgeschwindigkeit  $u$  erhöht wird (Abb. 3.24).



**Abb. 3.24:** Schematische Darstellung der Längsdiffusion und ihre Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit  $u$ .

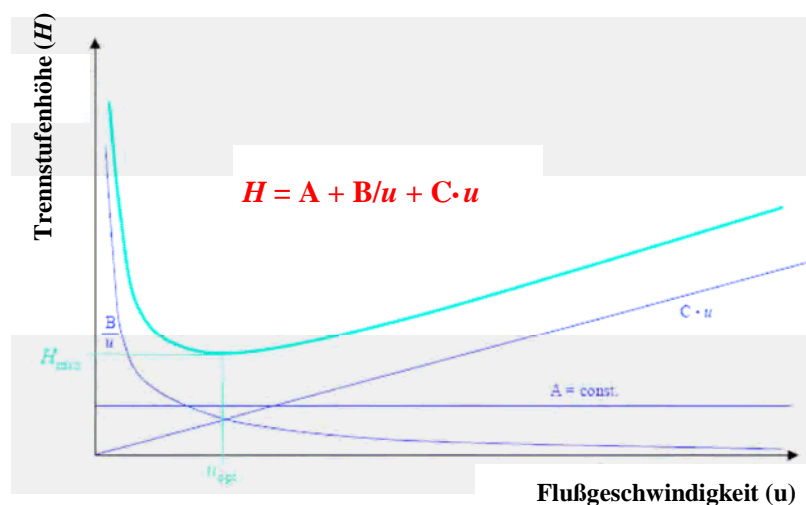
c) **Massenübergang C u** (Abb. 3.26)

Die Probenmoleküle in der mobilen Phase, die auf der stationären Phase oder stationären Grenze nicht aufgehalten worden sind, werden schneller transportiert als die, die auf der stationären Phase längere Zeit verbleiben. Der Massentransport wird umso größer, je höher die lineare Flussgeschwindigkeit ist (Abb. 3.25).



**Abb. 3.25:** Darstellung des Massenübergangs zwischen der mobilen und der stationären Phase und Einfluss der Fließgeschwindigkeit auf die Trennleistung  $H$  der Säule.

Eine minimale Bandenverbreiterung wird bei einer optimalen Flussgeschwindigkeit  $u_{\text{opt}}$  auftreten. Die graphische Abhängigkeit der Trennstufenhöhe  $H$  von der Fließgeschwindigkeit  $u$  ist die *van Deemter-Kurve*<sup>[83]</sup> und wird in Abbildung 3.26 dargestellt.



**Abb. 3.26:** Van Deemter-Kurve  $H(u)$  und  $u_{\text{opt}}$ .

### 3.2.3.4 Optimierung der Auflösung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten eine Trennung mit unvollständiger Auflösung zu verbessern beispielweise durch Erhöhung des Kapazitätsfaktor  $k$ , der Selektivität  $\alpha$  und der Trennleistung  $N$ . Die Selektivität kann entweder durch die Art der stationären Phase oder durch die Art und Zusammensetzung der mobilen Phase verändert werden. Die Änderung der Auflösung mit der Bodenzahl befolgt eine Quadratwurzelfunktion:

$$R_S = 0,25[(\alpha-1)/\alpha] \cdot \sqrt{N} \cdot [k/(1+k)]$$

### 3.2.3.5 Bedeutung der Polarität in der HPLC

Die Verteilung einer Probe zwischen der mobilen und der stationären Phase wird durch die Wechselwirkungen der Probenspezies mit jeder einzelnen Phase bestimmt. Diese Wechselwirkungen zwischen einer Probe werden durch die Polarität der Probe und der mobilen und stationären Phase bestimmt. Die Wechselwirkungen sind umso stärker, je polarer ein Molekül ist. Die Variation der Polarität der mobilen Phase kann die Retention der Probe verändert. Eine geringe Retention und somit eine schlechte Trennung ergibt sich wenn die Polarität der stationären Phase ähnlich der der mobilen Phase ist. Dabei sind die Adsorptionsplätze, die den Probenmolekülen zur Verfügung stehen durch den Eluenten besetzt und die Probe konkurriert mit dem Eluenten um die Adsorptionsplätze. Für den Fall dass die Wechselwirkungen zwischen der Probe und der stationären Phase mit den Wechselwirkungen zwischen dem Eluenten und der stationären Phase konkurrieren, wird es einerseits schwierig für die Probenmoleküle einen freien Platz zur Adsorption zu finden, andererseits werden sie schnell von Eluentmolekülen verdrängt. Aus diesem Grund wird für eine gute Trennung an mobilisiertem unpolarem Silikagel als Eluent eine polare mobile Phase verwendet, während für unmobiliertes sehr polares Silikagel nicht polare Lösungsmittelgemische eingesetzt werden. Für die Trennung von chemisch ähnlichen Proben wird eine stationäre Phase benötigt, die der Probe ebenso ähnlich ist.

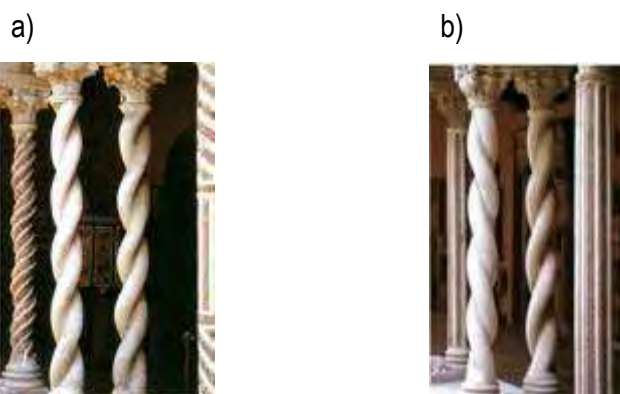
Eine große Anzahl von Lösungsmitteln in der Reihenfolge ihrer Polarität wird in Tabellen für organische Lösungsmittel in fachbezogenerer Literatur aufgelistet.



## 3.3 Grundlagen der Enantiomerentrennung

### 3.3.1 Chiralität

Der Begriff „Chiralität“ (*Händigkeit* aus dem griech. von *cheir* = Hand) wurde vor über hundert Jahren von *Lord Kelvin* geprägt. Moleküle, die mit ihrem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden können, sind chiral. Sie bilden, wie die Hand, zwei inkongruente Spiegelbildformen, welche die chemische Nomenklatur als Enantiomere bezeichnet. Zwei rechte (oder zwei linke) Hände sind *homochiral*, während rechte und linke Hand *heterochiral* sind. Homo- und Heterochiralität kann auch auf den Vergleich zwischen helikalen Objekten angewendet werden (Abb. 3.27).



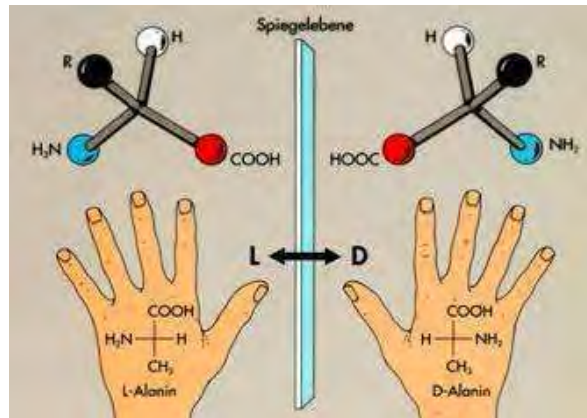
**Abb. 3.27:**

a) *Homochirale Helix*

b) *Heterochirale Helix*

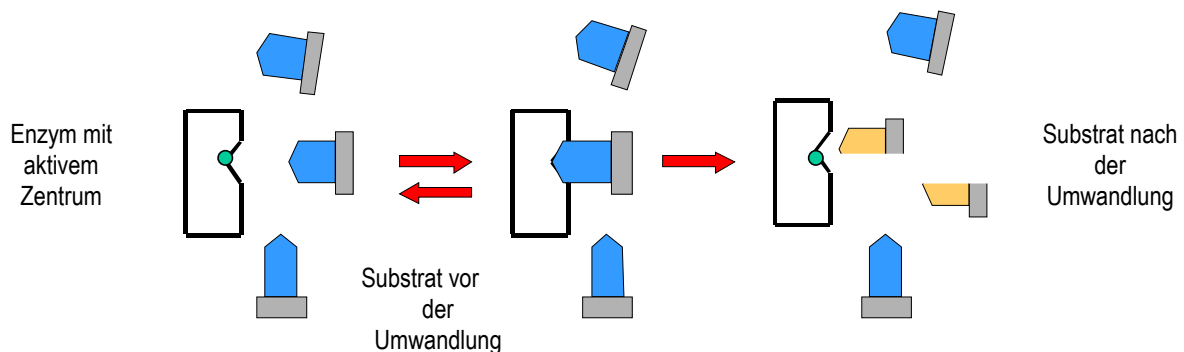
Strukturen, die sich mit ihrem Spiegelbild zur Deckung bringen lassen, bezeichnet man als *achiral*. Chirale Moleküle sind optisch aktiv, achirale Moleküle hingegen sind optisch inaktiv. (siehe Kapitel 3.13). In vielen chiralen organischen Molekülen ist ein Chiralitätszentrum (Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Substituenten) enthalten. Andere besitzen keine Chiralitätszentren und sind dennoch chiral. So basiert die Chiralität in vielen großen Molekülen, wie Enzymen, auf der äußeren dreidimensionalen Gestalt des Moleküls.

Chiralität hat eine zentrale Bedeutung in den Naturwissenschaften. Jedes starre Molekül ist entweder chiral oder achiral, niemals beides zusammen. Die meisten Bausteine von Lebewesen und viele lebenswichtige Makromoleküle, wie Aminosäuren und Zucker sind chiral und zeigen somit Spiegelbildasymmetrie. Bei allen selbstreplizierenden Systemen (Viren, Bakterien, Pflanzen, Tiere, Mensch) tritt immer nur eine Form auf, wie beispielweise im Falle von Aminosäuren ausschließlich *L*-konfigurierte Aminosäuren (Abb. 3.28) und im Falle von Zucker *D*-konfigurierte Zucker (*L* = *levo*= links, *D* = *dextro*= rechts).



**Abb. 3.28:** Schematische Darstellung der Alanin-Enantiomere. Die linke und die rechte Hand können nicht zur Deckung gebracht werden.

Die räumlichen Voraussetzungen spielen auch bei den Stoffumwandlungen mit Enzymen eine große Rolle. Die räumliche Struktur des Trägerproteins Apoenzym bildet das aktive Zentrum, mithilfe dessen, wie in Abbildung 3.29 gezeigt ist, das Molekül des Substrates in das Enzym eintreten kann.



**Abb. 3.29:** Schematische Darstellung einer enzymatischen Reaktion.

### 3.3.2 Chirale Naturstoffe

Viele chirale Naturstoffe kommen nur als eines von beiden Enantiomeren vor, von einigen existieren beide.<sup>[84]</sup> Die in der Natur weitverbreitete Aminosäure *Alanin* existiert z.B. nur in einer Form. *Milchsäure* tritt im Blut und in der Zellflüssigkeit als eines von beiden Enantiomeren, in saurer Milch und einigen Früchten und Pflanzen jedoch als Racemat auf (Mischung von beiden Enantiomeren in Verhältnis 1:1). Chiralität spielt auch bei Riechstoffen und Geschmackstoffen eine wichtige Rolle, da sie für den Duft und für den bitteren und süßen Geschmack der Früchte entscheidend ist. So gibt der

S-Isomer der Limonen **21** den Geruch nach Zitronen, während der R-Isomer **22** den Geruch nach Orangen bestimmt (Abb. 3.30).

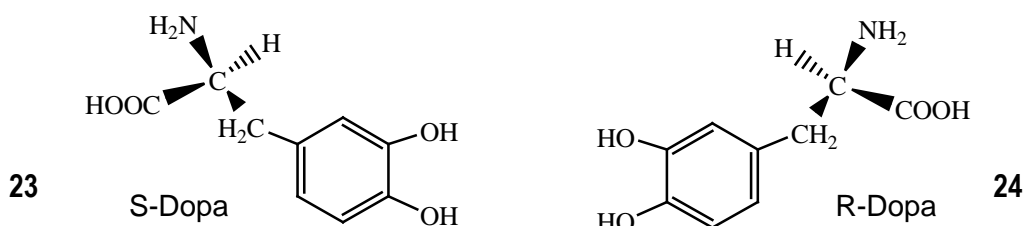


**Abb. 3.30:** a) S-Isomer - Geruch nach Zitronen; b) R-Isomer - Geruch nach Orangen.

Durch das R-Carvon kommt der charakteristische Geruch von Kümmel und Dillsamen, durch das andere S-Carvon Isomer - das Aroma der Krauseminze. Während das natürlich vorkommende L-Phenylalanin in reiner Form bitter schmeckt, hinterlässt synthetisch hergestelltes D-Phenylalanin dagegen einen süßen Geschmackseindruck.

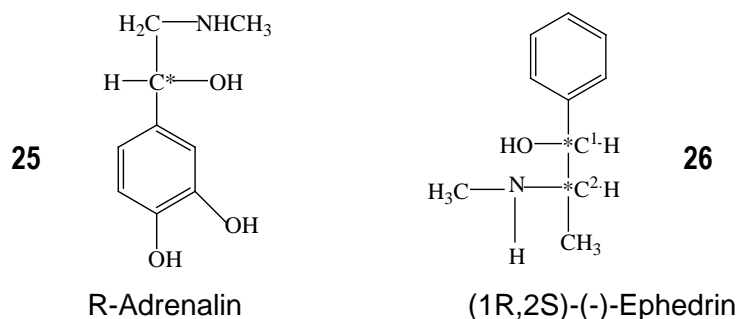
### 3.3.3 Eigenschaften von Enantiomeren – biologische und physiologische Wirkungen

Während beide Enantiomere eines Stoffes in einer achiralen Umgebung annähernd gleiche chemische und physikalische Eigenschaften zeigen, können ihre Wechselwirkungen mit einer chiralen Umgebung, z. B. den Biomakromolekülen, die aus chiralen Grundbausteinen (Nucleinsäuren, Aminosäuren, Kohlenhydrate) aufgebaut sind, differieren. Aus diesem Grund verwundert nicht, dass die körpereigenen chiralen Rezeptoren für Arznei- und Geruchsstoffe zwischen enantiomeren Formen eines Liganden unterscheiden und dass enantiomere Verbindungen unterschiedliche physiologische Wirkungen auf den menschlichen Organismus zeigen.<sup>[85]</sup> So ist beim Dihydroxyphenylalanin (Dopa), ein Medikament gegen Parkinsonsche Krankheit, das S-Dopa **23** das wirksame Enantiomer, während das R-Dopa **24** eine hohe Toxizität aufweist (Abb. 3.31).



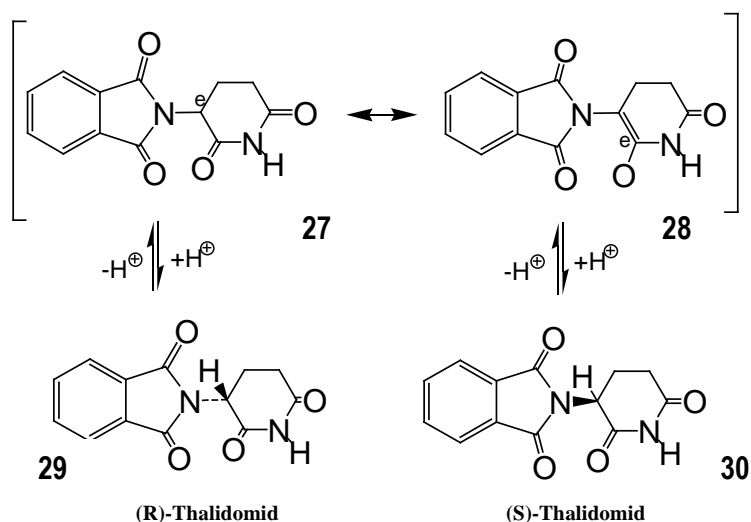
**Abb. 3.31:** Strukturformel der beiden Enantiomere von Dihydroxyphenylalanin (DOPA).

Das Hormon R-Adrenalin **25** wirkt stark blutdrucksteigernd und fördert den Glykogenabbau in Leber und Muskel. Das (-)-Ephedrin **26** hat spasmolytische und antiallergische Wirkung, während das (+)-Ephedrin als Arzneimittel nicht anwendbar ist (Abb. 3.32).



**Abb. 3.32:** Strukturformel des R- und des (1R,2S)-Enantiomer des Adrenalins, bzw. Ephedrins.

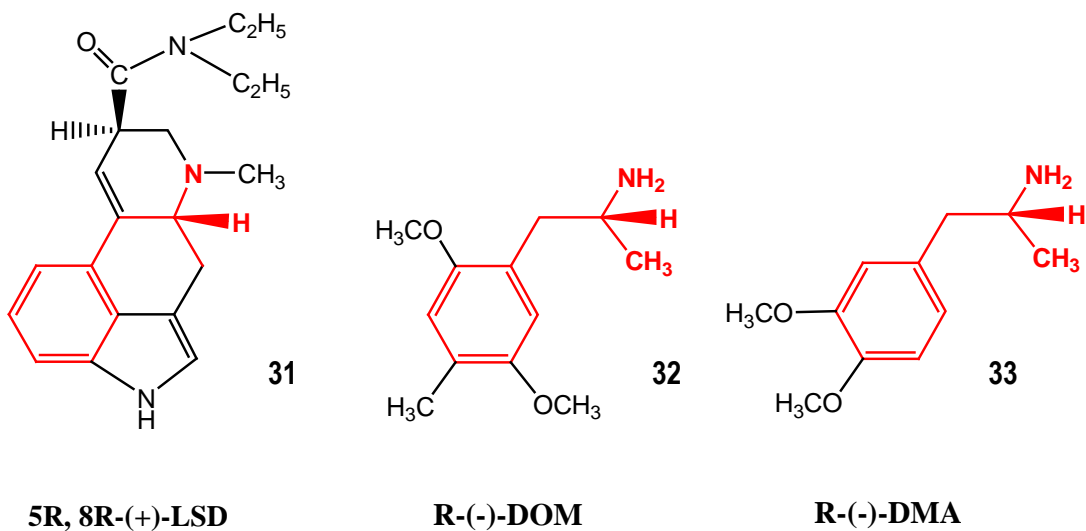
Das Thalidomid, das als Racemat unter dem Namen Contergan, als Schlaf- und Beruhigungsmittel im Handel war, ist ein trauriges Beispiel für die unterschiedliche Wirksamkeit von Enantiomeren. Die Einnahme des Medikamentes während der Schwangerschaft hat Missbildungen am Embryo verursacht. Später ist nachgewiesen worden, dass das S(-)-Enantiomer **30** teratogene Wirkung verursacht.<sup>[86]</sup> Da die Enantiomere sich durch Keto-Enol-Tautomerie leicht ineinander umwandeln können, ist die Verbindung unter physiologischen Bedingungen nicht konfigurationsstabil. Auch wenn statt des Racemats ein enantiomerenreines Präparat verwendet worden wäre, hätte die Katastrophe nicht verhindert werden können, weil beide Enantiomere im Organismus racemisieren (Abb. 3.33).<sup>[87]</sup>



**Abb. 3.33:** Racemisierung von Thalidomid.

*Shulgin*<sup>[88]</sup> zeigte zum ersten Mal einen Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Konfiguration der Phenylalkylamine, bei denen es sich um chemische Verbindungen handelt, die vom Phenylethylamin, einem Alkaloid, das neben dem Theobromin einer der Hauptwirkstoffe in Schokolade ist, abgeleitet sind.

Eine Dosis von 8 µg/kg R(-)-2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin **32** (DOM), einem vollsynthetischen Halluzinogen, das zur Gruppe der Amphetamine gehört, besitzt beim Menschen die gleiche Wirksamkeit, wie die zweifache Menge des Racemates. So konnte auch bei 30 µg/kg von dem S-(+)-Isomer kein zentralwirksamer Effekt und kein sympathomimetischer Effekt wie Mydriasis (medizinischer Begriff für die Erweiterung der Pupille), Bluthochdruck und Tachykardie beobachtet werden. *Shulgin* erklärt die Wirksamkeit des R(-)-Isomers von DOM mit der Strukturähnlichkeit mit dem Halluzinogen (5R,8R)-(+)-LSD **31** (Abb. 3.34). In einer späteren Studie konnten *Nichols et al.* 1978 diese Hypothese bestätigen.<sup>[89]</sup>



**Abb. 3.34:** Stereochemie und Ähnlichkeiten von LSD **31**, DOM **32** und DMA **33**.

Diese strukturelle Ähnlichkeit mit 5R,8R-(+)-LSD **31** ist auch bei den Isomeren des 3,4-Methylenedioxyamphetamin (DMA) (Abb. 3.34) vorhanden. Beide enantiomeren Formen sind biologisch aktiv, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Ihrer Effekte.<sup>[90]</sup> Im Tierversuch mit optisch reinem 3,4-DMA ist gezeigt worden, dass das R(-)-Enantiomer **33** eher halluzinogene Effekte auslöst, während das S-(+)-Enantiomer amphetaminartige Wirkungen zeigt.<sup>[91, 92]</sup>

### 3.3.4 Entwicklung der analytischen Trennverfahren für die Enantiomerentrennung

Die biologischen Unterschiede, welche die Enantiomere aufweisen, führte in den letzten 20 Jahren zu starkem Interesse an der Synthese enantiomerenreiner Naturstoffe und Pharmaka. Die Notwendigkeit der Enantiomerentrennungen im präparativen und analytischen Maßstab stieg im gleichen Maße. Besonders die Erforschung der unterschiedlichen Wirksamkeit der Enantiomere setzte eine chirale Analytik voraus. Die Nachfrage nach optisch reiner Arznei stieg schnell und 1993 überstieg der Weltmarkt der reinen Enantiomere \$35 Millionen. Von der Gesamtmenge waren fast zwei Drittel Herzgefäß- und antibiotische Medikamente.<sup>[93]</sup>

Industrie und Forschungschemiker betreiben einen hohen Aufwand, um in ihren Reaktoren entweder nur gezielt eine Wirkstoffvariante entstehen zu lassen oder die störende Form nachträglich zu entfernen. So werden zum Beispiel jährlich Tonnen des Analgetikum Naproxen® oder des Antibiotikums Phenylglycin in die Enantiomere getrennt.<sup>[94]</sup>

#### 3.3.4.1 Entwicklung der chiralen stationären Phasen

In den frühen 80er Jahren waren wenige kommerzielle stationäre Phasen für die Gaschromatographie oder für die Flüssigkeits-Chromatographie vorhanden. *Gil-Av et al.*<sup>[95]</sup> beschrieb 1966 die erste chirale stationäre Phase für die Gaschromatographie und 1976 gelang *Sogah* und *Cram* die Einführung von chiralen Kronenethern als effiziente Selektoren für die Extraktion racemischer Ammoniumsalze aus wässrigen Lösungen.<sup>[96,97]</sup> Viele weitere leistungsfähige chirale Selektoren wie z.B. Organometallkomplexe<sup>[98]</sup>, Desoxyguanosin-Derivate<sup>[99]</sup>, Borat-Komplexe von 1,2-Diolen<sup>[100]</sup> und steroidate Guanidinium-Harnstoff-Rezeptoren<sup>[101]</sup> sind seitdem beschrieben worden.

*Harada et al.*<sup>[102]</sup> setzte 1978 Cyclodextrine als chirale Trennungsmittel ein und 1980 nutzte sie *Armstrong*<sup>[103]</sup> als bewegliche Phase für chirale Trennungen durch Dünnschichtchromatographie.

Während in einem Lehrbuch der Stereochemie noch 1966 bemerkt wurde<sup>[104]</sup>:

„Eine Racemattrennung ist nach wie vor wie eine Kunst. Deshalb kommt es nicht nur vor, dass in der Literatur beschriebene Racematspaltungen schwer reproduzierbar sind, sondern auch, dass ein guter Experimentierkünstler weiter kommt, d. h. höhere optische Reinheit oder bessere Ausbeuten erzielt, als ein früherer Autor!“, ist die Ausarbeitung von asymmetrischen Synthesen, daher die

gezielte Synthese von reinen Enantiomeren und Diastereomeren seit etwa 1970 eine der Hauptentwicklungen in der Organischen Chemie.

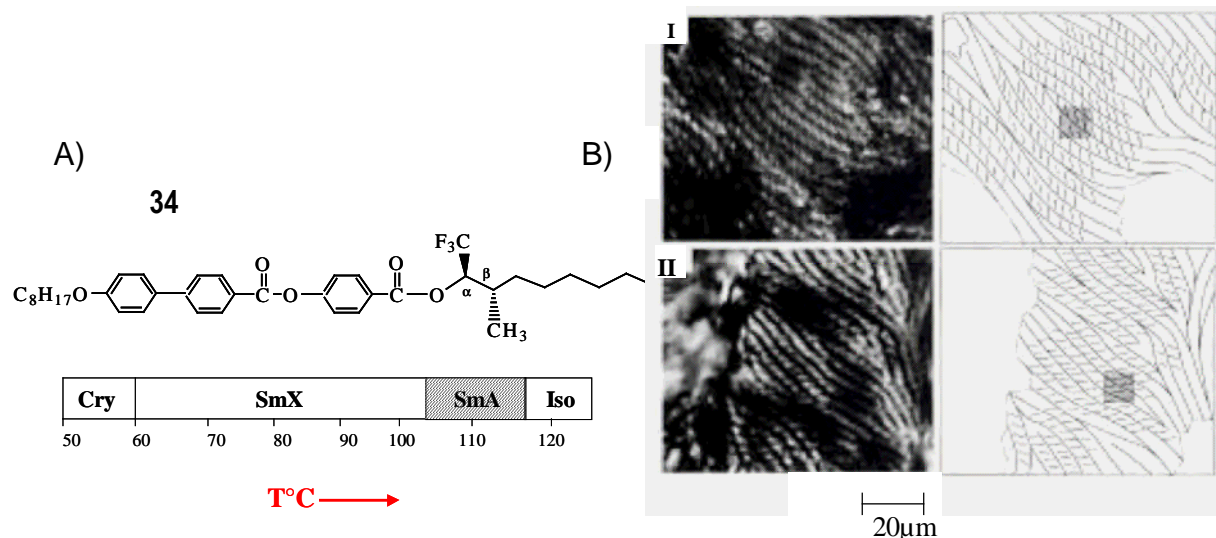
Heute beinhaltet schätzungsweise jede zweite Publikation auf dem Gebiet der Organischen und der Anorganischen Chemie stereochemische Aspekte.<sup>[105]</sup>

### 3.3.4.2 Die erste Racemattrennung von *Pasteur* und neue Analoge

Die Entwicklung neuer Methoden zur Trennung racemischer Gemische schreitet immer weiter voran. Obwohl seit dem Versuch von *Pasteur* mehr als 150 Jahre vergangen sind, ist dieses Verfahren aber immer noch interessant.<sup>[106]</sup>

*Pasteur*<sup>[107]</sup> ließ eine wässrige Lösung des Racemats von Natriumammoniumtartrattetrahydrat auskristallisieren und sortierte auf Grund ihrer unterschiedlichen asymmetrischen Formen, mechanisch mit Pinzette unterm Mikroskop die einzelnen Kristalle aus. Eine Voraussetzung bei der Methode ist, dass das Racemat von sich aus Kristalle bildet, die nur eines der Enantiomere enthalten. Somit begründete *Pasteurs* Entdeckung das „Konzept der molekularen Dissymmetrie in der Natur“.<sup>[108]</sup>

Als Analogon des Versuchs von *Pasteur* sind vor kurzem spontane Enantiomerentrennungen bei Fluiden und in zweidimensionalen Kristallen beschrieben worden. In fluiden Systemen wie Flüssigkristallen sind spontane Trennungen wegen thermischer Fluktuationen und molekularer Diffusion eher unüblich. *Mikami et al.*<sup>[109]</sup> haben die spontane Trennung in einer fluiden smektischen Phase einer racemischen, CF<sub>3</sub>-Gruppe enthaltenden flüssigkristallinen Verbindung 4'-octyloxy-biphenyl-4-carboxylat (R\*,S\*)-β-Me-TFMHPOBC **34** durch elektrooptische Messungen und Untersuchungen der Textur nachgewiesen (Abb. 3.35). Das Racemat der Verbindung weist elektrooptisches Verhalten auf und bildet Domänen mit Streifungen. Ihrerseits sind die letztere ebenso fein gestreift und in zwei unterschiedliche Richtungen verkippt. Dies deutet auf eine spontane Trennung in „dreidimensionale Konglomerate“ in fluiden kondensierter Materie hin.



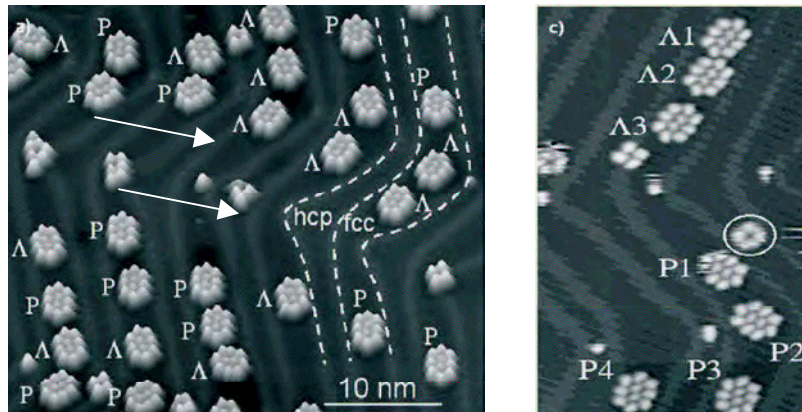
**Abb. 3.35:** A) Struktur des Diastereomers ( $R^*,S^*$ )-*b*-Me-TFMHPOBC und die beim Erwärmen durchlaufene Phasensequenz. B) Mikroskopische Aufnahmen der Streifentextur. Die feinere Streifung ist gegenüber der Primären verkippt - in einigen Bereichen im Uhrzeigersinn (I), in anderen gegen dem Uhrzeigersinn (II). Cry: kristallin, Sm: smektisch, Iso: isotrop.

Ein zweidimensionales Analogon beschrieben die Arbeitsgruppe von *Schneider*.<sup>[110]</sup> Im Unterschied zu den dreidimensionalen Kristallen lässt sich bei zweidimensionalen eine spontane Enantiomerentrennung nur dank moderner Analysewerkzeuge wie der Rastersondenmikroskop (SPM)<sup>[111-113]</sup> und der Röntgenbeugung unter streifendem Einfall (GIXD<sup>[114]</sup> - Grazing Incidence X-Ray Diffraction) nachweisen.<sup>[115-117]</sup>

Das Rastertunnelmikroskop ermöglicht die „Nanochemie“ - die Einzelmoleküle lassen sich analysieren und chemische Reaktionen können induziert werden.<sup>[118]</sup> So wurden außerdem die beiden wesentlichen Elemente des *Pasteurschen* Experimentes – die visuelle Unterscheidung enantiomorpher Strukturen und deren räumliche Trennung, ähnlich wie in der klassischen „makroskopischen“ Chemie, auf molekularer Ebene von *Schneider* et al. durchgeführt (Abb. 3.36). An Einzelmolekülen des 1-Nitronaphthalins beschrieben sie Elemente der Stereochemie. Bei Adsorption auf einer Au(111) Oberfläche nimmt 1-Nitronaphthalin eine chirale Konfiguration an. Bei der Abscheidung von 1-Nitronaphthalin aus der Gasphase auf einer Goldoberfläche beobachtet man Cluster.<sup>[119-122]</sup> Etwa 85% der Molekülaggregate sind Decamere und liegen flach auf der Goldoberfläche auf, die Wechselwirkungen zwischen den Clustern und der Goldoberfläche sind schwach [C-H...O-Wechselwirkungen]. Die manuelle Trennung der (L)- und (R)-Decamere erfolgt hier mit der Spitze der Rastertunnelmikroskops und unter Tunnelwiderstand. In der Ausgangssituation findet man bei 0.1 ML Bedeckung mit 1-Nitronaphthalin auf Au(111) überwiegend 2D-chirale Dekamere (bezeichnet als  $\Lambda$ - und P -Typ), welche eine racemische Mischung bilden.



Anschließend werden Dekamere im Manipulationsmodus (-5 mV, 200 pA) mit der Tunnelerspitze entlang der Pfeile bewegt und in die enantiomerenreinen Komponenten getrennt.



**Abb. 3.36:** *Pasteur-Experiment auf molekularer Skala a) Ausgangssituation. b) Anordnung der Dekamere nach Ende der Manipulationssequenz: Die  $\Lambda$ -Dekamere befinden sich im oberen, die P-Dekamere im unteren Teil einer fcc-Domäne.*

### 3.3.5 Prinzip der Enantiomertrennung

Wie schon in Kapitel 3.1.2 beschrieben, besitzen die Enantiomere gleiche physikalische und gegenüber achiralen Substanzen gleiche chemische Eigenschaften. Aus diesem Grund ist die Trennung der Enantiomere aus racemischen Gemischen schwierig. In unterschiedlicher chiraler Umgebung haben die Enantiomere unterschiedliche Reaktivität. Ein optisches Isomer kann mit einem anderen Enantiomer reagieren, während das andere nicht reagiert. *Pirkle* zeigte als erster, dass zwei Enantiomere in einem chiralen Lösungsmittel unterschiedliche Signale im NMR-Spektrum liefern.<sup>[123]</sup>

Um Enantiomere auf chromatographischem Weg trennen zu können, muss das chromatographische System chiral sein. Bei der direkten Trennung werden die Enantiomere einem chiralen Klima ausgesetzt. Im Prinzip kann nur ein chiraler Selektor oder chirale Bestrahlung (z.B. ein polarisierter Lichtstrahl, der aus zwei chiralen kreisförmig-polarisierten Bestandteilen besteht), zwischen zwei Enantiomeren unterscheiden. Chirale Selektoren können ein passendes chirales Molekül oder eine chirale Oberfläche (z.B., ein chiraler Impfkristall) sein.<sup>[124]</sup> Die Enantioselektivität (ein spezieller Fall von Stereoselektivität) bewirkt dass, der chirale Selektor eines der beiden Enantiomere in eine neue chemische Verbindung (kinetische Enantioselektivität) oder in labile molekulare Addukte mit unterschiedlicher Stabilität umwandelt (thermodynamische Enantioselektivität). Ein typisches

Beispiel für einen kinetischen enantioselektiven Prozess (kinetische Auflösung) ist die enzymatisch vorgewählte Umwandlung der L-Enantiomere aus racemischen (D, L)-Aminosäuren.

Die enantiomeren Auflösungen sind in den chromatographischen Systemen nur durchführbar, wenn sie einen passenden chiralen Selektor enthalten. Enantioselektive Chromatographie kann an den achiralen chromatographischen Säulen mit dem erforderlichen chiralen Selektor als chirale mobile Phase oder einem zur mobile Phase chiralen Zusatz durchgeführt werden. Kombinationen von mehreren chiralen Selektoren in der beweglichen Phase<sup>[125]</sup> sowie der beweglichen und stationären Phase<sup>[126]</sup> sind auch durchführbar. Folgende mögliche Kombinationen können realisiert werden:

**a) Die mobile Phase ist chiral, die stationäre Phase ist achiral**

Zu der mobilen Phase wird ein chirales Reagenz zugeben, das mit den vorhandenen Enantiomeren einen Komplex, ein Ionenpaar oder ein sonstiges Addukt bilden kann. Die entstandenen Diastereomere werden auf einer achiralen HPLC-Säule getrennt. Vorteil der Methode ist, dass es eine Vielzahl von günstig zu erwerbenden chiralen Reagenzien gibt, deren optische Reinheit dabei nicht besonders hoch sein muss.<sup>[127]</sup>

**b) Die stationäre Phase ist flüssig und chiral, die mobile Phase ist achiral**

Die stationäre Phase liegt als Film auf einem Trägermaterial vor. In einem Flüssig-Flüssig-Verteilungssystem sind die Säulenpartikel mit einer chiralen Flüssigkeit besetzt. Die mobile Phase ist an der stationären Phase gesättigt. Beide Lösungsmittel werden durch Thermostatisierung im dynamischen Gleichgewicht gehalten. Einige  $\beta$ -Aminoalkohole konnten mit (+)-Di-*n*-butyltartrat als chirale flüssige Phase getrennt werden.

**c) Die stationäre Phase ist fest und chiral, die mobile Phase ist achiral**

Die direkte HPLC-Enantiomerentrennung mit chiralen stationären Phasen ist die bevorzugte Methode für Trennungen im analytischen und präparativen Maßstab. Die Enantioselektivität basiert dabei auf der Wechselwirkung der Analyte mit dem chiralen Selektor an der Oberfläche des chromatographischen Trägermaterials. Um strukturell verschiedene chirale Verbindungen in die Enantiomere zu trennen und eine optimale Enantioselektivität zu erzielen, sind eine Reihe von unterschiedliche Selektoren mit ihren zugehörigen chiralen stationären Phasen erforderlich. Eine einzige chirale stationäre Phase (CSP) kann nicht alle Trennprobleme lösen. Vorteilhaft an dieser

Methode ist, dass sie sehr einfach zu handhaben ist, von Nachteil ist dabei aber, dass die CSPs sehr teuer sind.

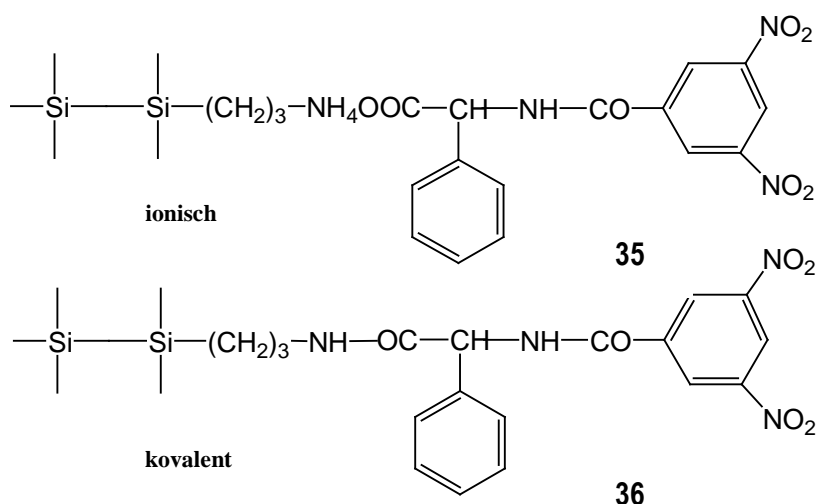
### 3.3.6. Chirale stationäre Phasen (CSP)

Es gibt eine große Auswahl an kommerziellen und nicht kommerziellen CS-Phasen für die Gaschromatographie, HPLC und die Dünnschichtchromatographie.<sup>[128]</sup> Im Jahre 1981 stellte *Pirkle* die erste kommerzielle CSP für die chirale HPLC dar.<sup>[129]</sup>

Je nach Art der Wechselwirkungen zwischen den Analyten und der stationären Phase, teilte *Wainer*<sup>[130]</sup> die CSPs in 5 Typen ein, die im folgenden vorgestellt werden:

#### I. Bürstenphasen

Zwischen dem entsprechenden Enantiomer und der CS Phase existieren verschiedene selektive Wechselwirkungen wie beispielweise  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, Van-der-Waals-Wechselwirkungen und Dipol-Dipol-wechselwirkungen. In „ $\pi$ -Elektronen-Akzeptor-Säulen“ sind chirale Dinitrobenzoyl-Derivate von Phenylglycin und Leucin ionisch **35** oder kovalent **36** an Kieselgelpartikel gebunden (Abb. 3.37).

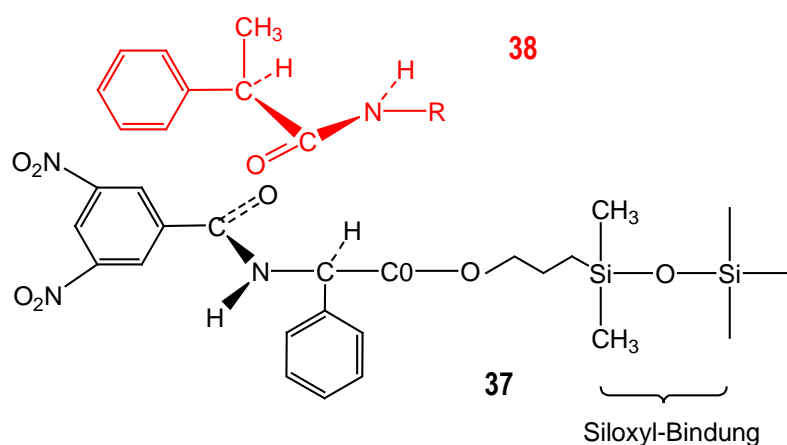


**Abb. 3.37:** Beispiele für Strukturen der Pirkle-Phasen.

Die erste kommerziell verbreitete Bürstenphase, 3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin-Silikagel (DNBPG), wurde von *Pirkle* entwickelt, von dem inzwischen noch weitere Phasen kommerziell erhältlich sind.

Nach seinem Namen werden die Bürsten-Typ CSPs auch *Pirkle*-Phasen genannt. Es gibt spezifische wechselwirkende Stellen, die chirale Selektivität liefern und viele andere, die zur Absorption beitragen. Letztere können durch Zusätze (z.B. Octalamine) in der mobilen Phase inaktiviert werden, um die chirale Selektivität zu erhöhen. Chirale SP vom Bürsten-Typ bestehen aus chiralen Substanzen mit verhältnismäßig kleinen Molekulargewichten.

Chirale Substanzen haben normalerweise eine begrenzte Anzahl von chiralen Zentren aber viele funktionelle Gruppen, die am Silikagel gebunden sind. Es gibt viele gut untersuchte Phasen, die wirkungsvoll für spezifische Arten der chiralen Trennung eingeführt wurden. Die relativ kurze Bindung zwischen dem chiralen Zentrum und dem Silikagel schränkt die Annäherung einiger Moleküle ein, so dass ihre chiralen Zentren nicht auf die chiralen Zentren der stationären Phase einwirken können. Für bestimmte Moleküle kann jedoch die räumliche Anordnung ideal sein. LC-(R) und LC-(S)-Dinitrobenzoylphenylglycin **37** werden z.B. zur Enantiomertrennung von Ibuprofen eingesetzt. Die räumliche Anordnung um das chirale Zentrum führt zu einer stärkeren Wechselwirkung der CSP mit einem der beiden Antipoden. In Abbildung 3.38 ist eine mögliche Wechselwirkung zwischen einem chiralen Selektor **37** und einem Enantiomer des Ibuprofens **38** gezeigt.



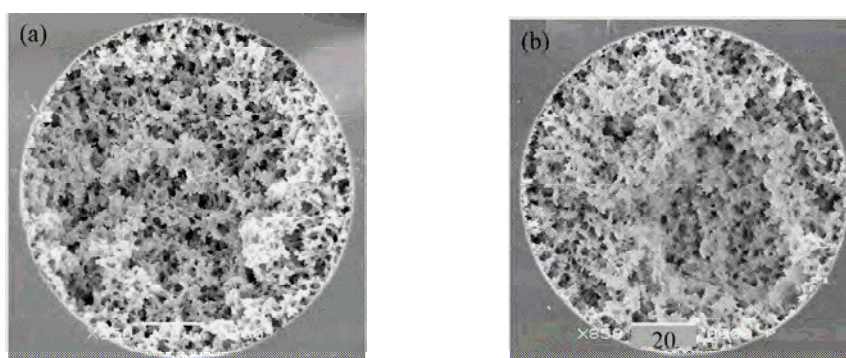
**Abb. 3.38:** Schematische Darstellung der Wechselwirkungen zwischen Dinitrobenzoylphenyl-glycin-Selektor **37** (schwarz) und einem der Enantiomeren des 1-Naphthyl-methylamid-Ibuprofens **38** (rot); R- Naphthylmethylamid.

## II. Helikale Polymere – Polysaccharide und ihre Derivate

Die typischen Polysaccharide Cellulose, Stärke (Amylose) und Dextran enthalten D-Glucose als Struktureinheiten im Polymer. Nicht derivatisierte mikrokristalline Cellulose ist für Enantiomertrennungen nicht geeignet, aber ihre Derivate sind interessante und weit verbreitete CS-Phasen.<sup>[127]</sup> Viele Arbeitsgruppen, z.B. *Henderson* und *Rule*,<sup>[131]</sup> *Prelog* und *Wieland*,<sup>[132]</sup> *Kotake*,<sup>[133]</sup> *Yuasa*,<sup>[134]</sup>

und *Wulff*<sup>[135]</sup> forschen mit Polysacchariden. Viele weitere CSP-Entwicklungen gelangen *Okamoto et al.*<sup>[136]</sup> auf der Basis von Ester-, Carbamat- und Etherderivaten der Cellulose und Amylose, die auf Kieselgel aufgetragen werden. Verschiedene Hersteller bieten heute chirale Säulen mit solchen stationären Phasen an, deren Möglichkeiten zur Enantiomerentrennung fast unerschöpflich sind.

Um den Effekt der Derivatisierung näher zu untersuchen, wurden Aufnahmen (Abb. 3.39) von monolithischen Kapillaren mit Hilfe des Elektronenmikroskops vor und nach dem Auftragen der Polysaccharidderivate gemacht.<sup>[137]</sup> Es stellte sich heraus, dass die Derivatisierung mit Polysaccharidderivaten keine bedeutende Änderung der makroporösen Morphologie des Silikagels bewirkt.



**Abb. 3.39:** Elektronenmikroskop-Bilder der monolithischen Silikagel-Kapillare vor (a) und nach (b) dem Auftragen der Polysaccharidschichten.

Die supramolekularen Substanzen, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, sind mit Hilfe der oben genannten Typen I und II chiraler stationärer Phasen getrennt worden (siehe Kapitel 4).

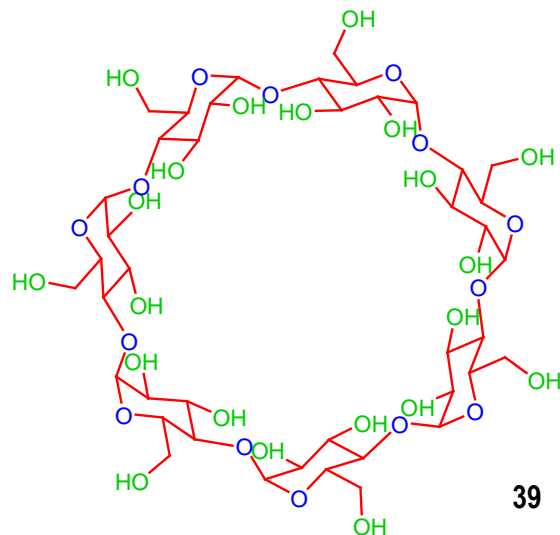
### III. Phasen mit chiralen Kavitäten

Von Phasen mit chiralen Kavitäten sind mehrere Klassen bekannt. Dazu gehören Cyclodextrine, Kronenether, Polyacrylamide, Polymethacrylate und makrocyclische Glycopeptid-Antibiotika. Die Enantiomerentrennung erfolgt bei diesen Phasen durch Einschlusskomplexierung des Analyts (Gastmolekül).

#### a) Cyclodextrine

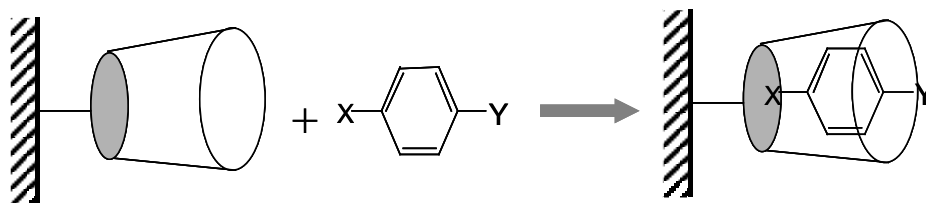
Es handelt sich um  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - Cyclodextrine, die entweder 6, 7 oder 8 Glucopyranose-Einheiten enthalten (Abb. 3.40). Cyclodextrine sind  $\alpha$ -1,4-glycosidisch verknüpfte cyclische Oligosaccharide. Im Cyclodextrinmolekül, welches einem Kegel gleicht, finden sich am Rand der größeren Öffnung

nach außen gerichtete Hydroxygruppen, wie in Abbildung 3.41 gezeigt wird. Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxylgruppen der benachbarten Einheiten stabilisieren die Form des Cyclodextrins. Die Glukose-Einheiten sind chiral und orientieren sich in Richtung des Innenraumes.



**Abb. 3.40:** Struktur von  $\beta$ -Cyclodextrin 39.

Durch diese Anordnung entsteht im „Käfiginneren“ ein hydrophober Charakter. Hydrophobe Gruppen eines Analyten können nun hier eindringen und bilden einen Wirt-Gast-Komplex oder einen Einschlusskomplex aus. Die Struktur der Probe bestimmt die Stärke der Komplexe. Als mobile Phasen verwendet man bei Cyclodextrinen polare Lösungsmittel wie z.B. Wasser bzw. Pufferlösungen mit organischen Modifikator.



**Abb. 3.41:** Schematische Darstellung des Einschlussmechanismus bei Cyclodextrinen.

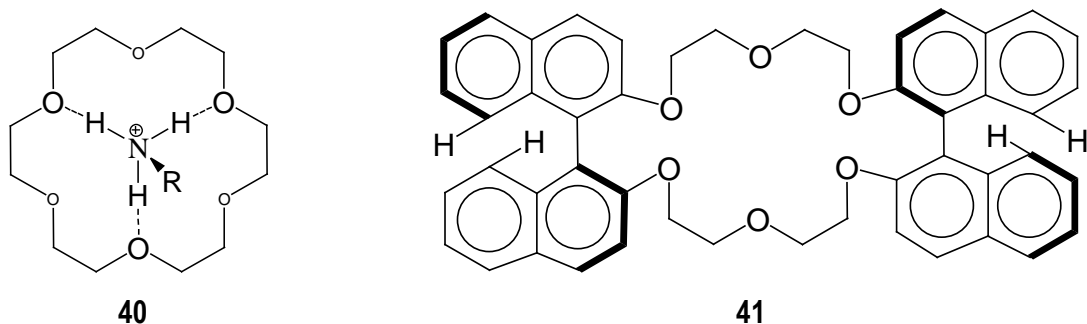
Die Cyclodextrine sind in zahlreichen chromatographischen Verfahren für selektive Trennungen und Enantiomertrennungen einsetzbar. In Tabelle 4 werden die wichtigsten Anwendungen vorgestellt.

	Dünnschicht- (DC)	Gas-Feststoff und Gas-Flüssigkeit (GSC, GLC)	Gell Inclusion (GIC)	Hochdruck- flüssig (HPLC)	Affinität- (AFC)	Elektro- kinetisch (EKC)
Cyclodextrine	M	S		M	M	M
modifizierte Cyclodextrine	M	S		M/S		M
lösliche Cyclodextrinpolymere	M					
unlösliche Cyclodextrinpolymere		S	S			
immobilisierte Cyclodextrine	S			S	S	

**Tabelle 4:** Verwendung von Cyclodextrinen in der Chromatographie. S = in stationären Phase, M = in mobiler Phase; Elektronische Verfahren: Elektroosmose, Elektrophorese, Isotachophorese.

### b) Kronenether

Kronenether von Typ **40** (Abb. 3.42) bilden mit Salzen primärer Alkylamine Komplexe, in denen die Wasserstoffatome der Ammoniumgruppe über Wasserstoffbrücken an die Sauerstoffatome des Kronenethers gebunden sind.

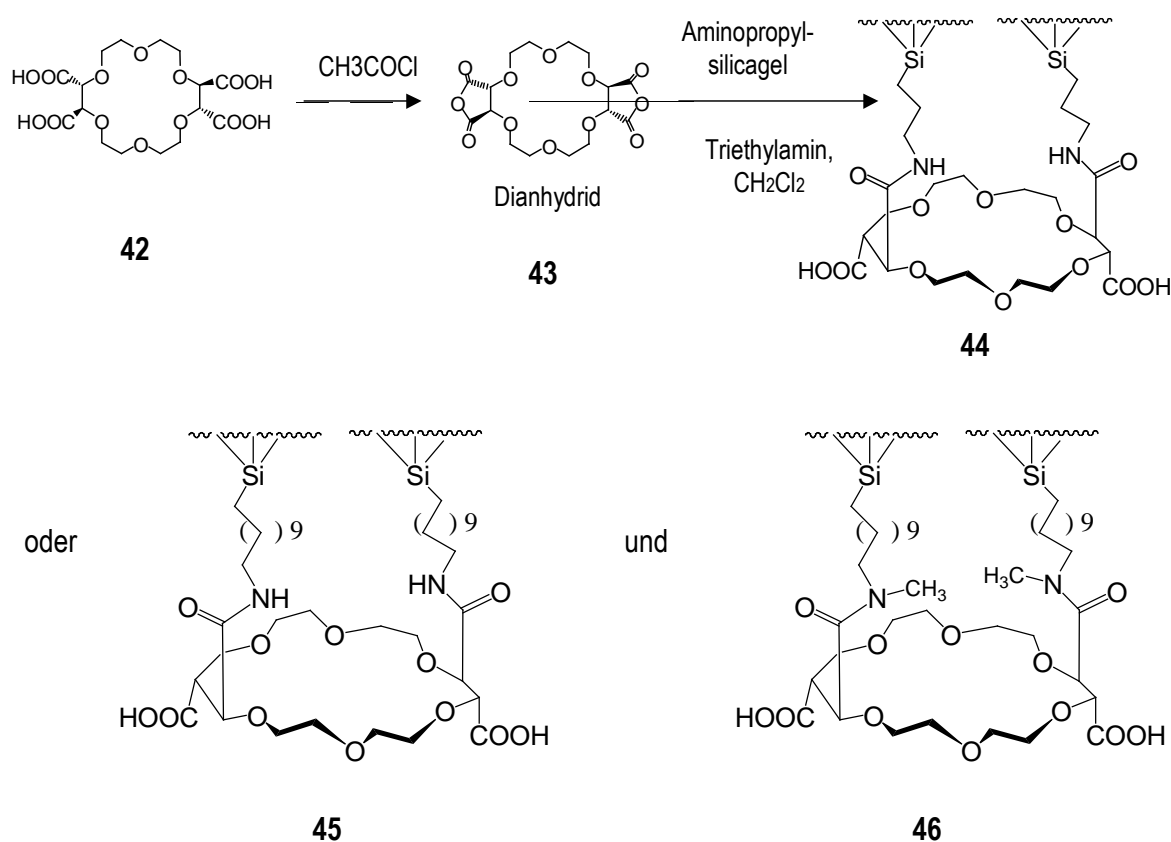


**Abb. 3.42.:** Optisch aktive Kronenether **13** und **14**.

Cram et al.<sup>[138]</sup> entwickelten optisch aktive Kronenether, wie das chirale Binaphthylderivat **41** (Abb. 3.42). Binaphthyl-Derivate sind konfigurationsstabil, da die Rotation um die Binaphthylachse sterisch gehindert ist. In den asymmetrischen Hohlraum des Kronenethers werden Alkylammonium-Ionen der Struktur R-NH<sub>3</sub><sup>(+)</sup> mit einer chiralen Gruppe R eingelagert, wodurch sich diastereomere Komplexe unterschiedlicher Stabilität bilden.

Bei kovalenter Bindung optisch aktiver Kronenether an vernetztes Polystyrol erhält man optisch aktive Adsorbentien, die sich gut zur Trennung primärer Alkylammonium-Ionen eignen. An Silikagel, das mit Kronenetherderivaten substituiert worden ist, können beispielweise Salze von Phenylalanin-, Tyrosin- und Tryptophanestern vollständig getrennt werden. Die Ammoniumgruppe muss hierbei jedoch dem chiralen Zentrum direkt benachbart sein.

Viele unterschiedliche Variationen chiraler stationärer Phasen von (+)-[18]-kronen-6-2,3,11,12-tetracarboxyl-Säure wurden von *Lehn* et al.<sup>[139]</sup>, *Machida* et al.<sup>[140]</sup> und *Hyun* et al.<sup>[141]</sup> entwickelt. In Abb. 3.43 ist eine Synthese chiraler stationärer Phasen auf Kronenether-Basis vorgestellt:



**Abb. 3.43:** Synthese von chiralen stationären Phasen auf Kronenether-Basis.

### c) Polyacrylamide, Polymethacrylate

Die optisch aktiven synthetischen Phasen auf Polyacrylamid- (Abb. 3.44) und Polymethacrylamid-Basis wurden zum ersten Mal von *Blaschke*<sup>[142]</sup> vorgestellt. Ihm gelang die Trennung vieler Arzneistoffe im präparativen Maßstab: Thalidomid (Contergan®), Glutethimid (Doriden®), Hexobarbital (Evipan®), Mephentoin (Mesantoin®), Methyprylon (Noludar®).



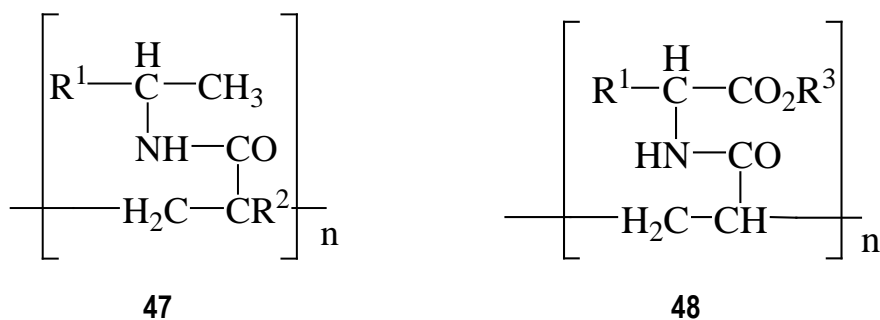


Abb: 3.44: Polyacrylamide **47** und **48**.

#### d) Makrocyclische Antibiotika

Das Konzept der Nutzung makrocyclischer Antibiotika als chirale Selektoren in CSP wurde von *Armstrong*<sup>[143]</sup> eingeführt. Die erste kommerziell verfügbare HPLC-Säule (Firma *Astec*) mit kovalenter Bindung des amphoteren Glycopeptids Vancomycin an Kieselgel ist *Chirobiotic V*. Vancomycin besitzt 18 chirale Zentren und drei Hohlräume im Molekül. Ein anderes makrocyclisches Glycopeptid, welches in der chiralen Chromatographie eingesetzt wird, ist das amphotere Glycopeptid Teicoplanin, das kommerziell unter dem Namen *Chirobiotic T* bekannt ist und 23 chirale Zentren und vier Hohlräumen besitzt. *Teicoplanin* kann in RP-Modul mit stark polaren Lösungsmittelgemischen wie Acetonitril/Wasser 10/90, THF/Wasser 10/90 und Ethanol/Wasser 20/80 verwendet werden. *Berthod et al.*<sup>[144]</sup> haben die Nutzung der Teicoplanin-Phase zur Trennung underivatisierter Amin- und Imin-Säuren demonstriert. Sie berichteten über die Trennung von 54 Komponenten.

Schließlich sind noch die *Chirobiotic R*-Phase mit Ristocetin A als chiraler Selektor und *Chirobiotic A* mit Avoparcin zu nennen. Erstere besitzt 38 chirale Zentren letztere 32 chirale Zentren. Avoparcin ist ein Antibiotikkomplex, das von dem Bakterium *Streptomysces candidus* produziert wird.

### IV. Proteinphasen

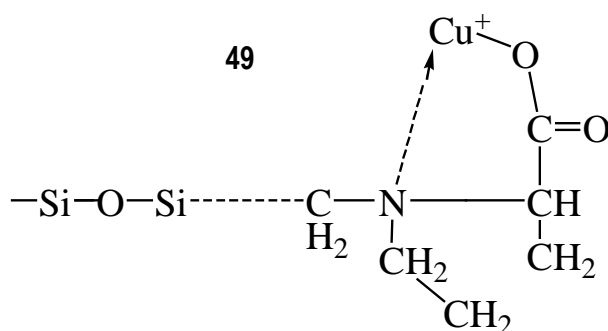
Eine wertvolle Klasse von chiralen stationären Phasen entsteht bei der Bindung von Proteinen auf Silikagelträger.<sup>[145]</sup> Diese Phasen sind sehr gut für chirale Pharmaka geeignet: Albumine,  $\alpha$ -Säureglycoprotein, Ovomuroid, Avidin und Pepsin. Das  $\alpha$ -Säure-Glycoprotein, das sehr stabil ist, ist auf Silikagel aufgetragen und unter dem Marktnamen Chiral-AGP bekannt. Bei der Chiral-CBH ist Cellobiohydrolase auf Silikagel aufgetragen.

Proteinphasen sind teuer und haben geringe Trennleistung und Belastbarkeit.<sup>[146]</sup> Sie werden im Umkehrphasenmodul betrieben. Als mobile Phase verwendet man Phosphatpuffer mit einer geringen Menge (1-10%) 2-Propanol, Ethanol oder Acetonitril.

## V. Ligandenaustauschphasen

Bei der Ligandenaustauschchromatographie (LEC) ist ein Ligand in optisch aktiver Form kovalent an einen unlöslichen Träger gebunden. Die Ligandenaustauschchromatographie zur Enantiomeren-trennung ist von *Davankov et al.*<sup>[147]</sup> in die Flüssigkeits-Chromatographie eingeführt und von *Gübitz et al.*<sup>[148]</sup> weiter untersucht worden.

Zwischen den zu trennenden Enantiomeren und dem chiralen Selektor bilden sich ternäre Übergangsmetall-Komplexe mit gemischten Liganden. Bei der *Nukleosil Chiral-1* Säule der Firma *Macherey-Nagel* handelt es sich um das Übergangsmetall Cu(II). Bei den Ligandenaustauschphasen wird eine gebundene chirale Aminosäure verwendet, z. B. L-Prolin, die mit  $\text{Cu}^{2+}$  in wässriger Lösung komplexiert wird (Abb. 3.45). Die mobile Phase ist eine Kupfer-Salz-Lösung. Diese Phasen sind besonders gut zur Trennung von  $\alpha$ -Aminosäuren geeignet. Sie können auch für chirale Verbindungen, die zwei polare funktionelle Gruppen im passenden Abstand enthalten und die mit  $\text{Cu}^{2+}$  Chelatkomplexe bilden, verwendet werden.<sup>[75]</sup>



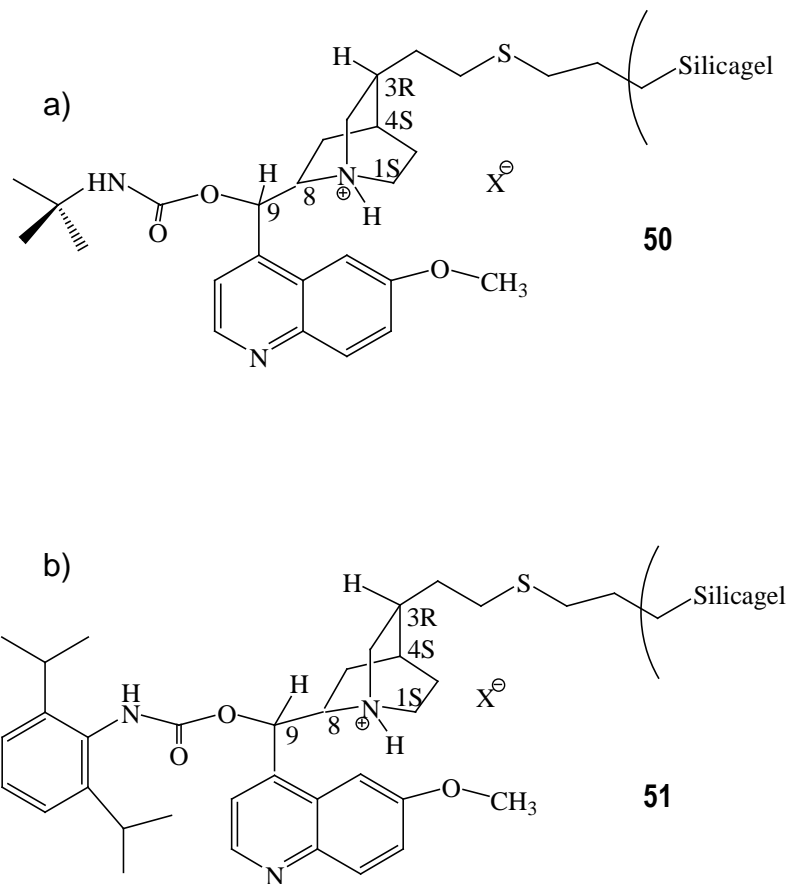
**Abb. 3.45:** Prolin-Kupfer-Ion **49**.

Mit enantioselektiven Anionenaustauschern auf Chinincarbamat- und Chinidincarbamat-Basis lassen sich chirale Säuren trennen.<sup>[149]</sup> Bei einer Säurefunktion im chiralen Analyt kann mit einem der komplementären chiralen Anionenaustauscher auf Chinchona-Alkaloid-Basis, kommerziell erhältlich als ProntoSIL Chiral AX, eine Enantiomeren-trennung erzielt werden. Die schwachen chiralen Austauscher (Abb. 3.46) haben Breitspektrumanwendung und umfassen chirale Säuren unterschiedlichster Art:

- chirale Carbonsäuren, Phosphonsäuren, Sulfonsäuren,
- N-derivatisierte  $\alpha$ -,  $\beta$ -, oder  $\gamma$ -Aminosäuren,
- N-derivatisierte Peptide,
- N-derivatisierte  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminophosphonsäuren,  $\beta$ -Aminosulfonsäuren sowie Phosphinsäurepseudopeptide,

- Hydroxycarbonsäuren,
- Arylcarbonsäuren (z. B. Proteine), Aryloxycarbonsäuren (z. B. Herbizide),  
Insektizide und saure Arzneistoffe (z. B. Proglumid, Acenocoumarol).

ProntoSIL Chiral AX Phasen kann man als multi-modal bezeichnen. Sie sind sowohl im Reversed-Phase-, als auch im Normal-Phase-Modus anwendbar.



**Abb. 3.46:** Strukturen der chiralen Anionenaustauscher ProntoSIL Chiral AX- **50** und **51**. a) ProntoSIL Chiral AX QN-1 **50**: Chinincarbamatbasis (8S, 9R) und ProntoSIL Chiral AX QD-1 **50**: Chinidincarbamatbasis (8R, 9S); b) ProntoSIL Chiral AX QN-2 **51**: Chinincarbamat-Basis (8S, 9R) und ProntoSIL Chiral AX QD-2 **51**: Chinidincarbamat-Basis (8R, 9S).

## 3.4 Chirale Trennungstechniken

Wie schon in Kapitel 3.1.2 beschrieben, bezeichnet man in der Chemie ein äquimolares Gemisch von zwei Enantiomeren als ein Racemat. Die beiden Enantiomere können voneinander durch *Racematspaltung* getrennt werden, wobei als Racematspaltung ein Verfahren zur Trennung von Racematen bezeichnet wird. Die Untersuchung von Enantiomeren stellt hohe Anforderungen an die Forschung der passenden analytischen Verfahren zu deren Trennung und quantitativen Analyse. Vor einer Decade gab es sehr wenige wirkungsvolle Techniken dafür. Heute sind eine Vielzahl an Techniken für chirale Trennungen bekannt, welche auch präparative Anwendung finden.<sup>[150]</sup> Diese werden in den nächsten Abschnitten näher erläutern.

### 3.4.1 Enantiomerentrennung durch Kristallisation

Obwohl Kristallisation routinemäßig verwendet wird, um Substanzen von Verunreinigungen zu trennen, kann sie zur Isolierung der einzelnen Enantiomere aus einem racemischen Gemisch auch genutzt werden. In der Tat, bis die chiralen chromatographischen Techniken entwickelt waren, war die Kristallisation eine der wenigen vorhandenen Methoden um Enantiomere voneinander zu isolieren. Die Racematspaltung von Traubensäure durch *Louis Pasteur* (s. Kapitel 3.3.4.2) ist ein Meilenstein der Stereochemie und als „klassische Racematspaltung“ bekannt. Dabei handelt es sich um das Aussortieren von Kristallen unter dem Mikroskop. Eine Voraussetzung für den Erfolg der Methode ist, dass das Racemat von sich aus Kristalle bildet, die nur eines der Enantiomere enthalten (spontane Spaltung). Die im organisch-chemischen Labor übliche Methode jedoch gelingt durch Umsetzung des Racemates mit einem chiralen Reagens, dadurch Diastereomere entstehen, die z.B. durch fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt werden können. Die klassische Methode ist jedoch im Wesentlichen auf Carbonsäuren und Amine beschränkt.<sup>[142a]</sup> Es gelingt nur in den seltensten Fällen, Racemate in spiegelbildliche Kristallformen zu zerlegen, da für verschiedene Kristalle nicht immer beide Enantiomere vorkommen, sondern es existieren beide Enantiomere in derselben Kristallgitterstruktur.

Über eine Modifikation des klassischen Verfahrens berichtete 1998 *Vries*.<sup>[151]</sup> Bei der Zugabe von zwei und mehr Reagenzien aus einer Familie zu einem Racemat bildet sich schnell und in sehr guter Ausbeute (60-99 ee %) ein kristalliner Niederschlag eines diastereomeren Salzes.

## 3.4.2 Chromatographische Techniken

Die chromatographischen Trennungsvorgänge gewinnen gegenüber konventionellen Methoden wie Destillation, Kristallisation und Extraktion an Bedeutung, da mit chromatographischen Trennungen hohe Selektivitäten, Ausbeuten und Reinheiten erzielbar sind.<sup>[152]</sup>

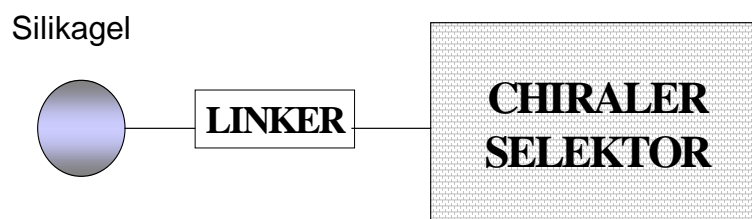
Analog zu der Kristallisation, kann der chromatographische Trennungsvorgang entweder auf eine Mischung von Enantiomeren (direkt) oder an den diastereomeren Ableitungen (indirekt) angewendet werden, die durch Reaktion mit chiralen derivatisierenden Vertretern erreicht werden. Ein herkömmlicher indirekter chromatographischer Prozess ist stark von der optischen Reinheit des derivatisierenden Vertreters abhängig.

### A. Direkte chirale Trennungen

Die direkte HPLC-Enantiomerentrennung ist die bevorzugte Methode für Trennungen im analytischen und präparativen Maßstab, wobei die Isolierung der beiden Enantiomere direkt auf chiralen stationären Phasen (CSP) erfolgt

Alle enantioselektiven Trennungstechniken basieren auf der Umwandlung des Racemates zu einer chiralen Verbindung. Die Ausstattung wird normalerweise direkt durch das Vorhandensein eines chiralen Selektors verursacht, der fähig ist, auf beide Enantiomere des Racemates, mit unterschiedlichen Affinitäten einzuwirken. Diese Unterschiede bezüglich der Enantiomer-Selector Verbindung ergeben schließlich die gewünschte Trennung. Der ideale chirale Selektor sollte bestimmte Eigenschaften erfüllen. Im allgemeinen sind hohe Belastbarkeit, Enantioselektivität und chemische Stabilität, niedrige Kosten und breite Anwendbarkeit sehr wichtige Voraussetzungen.

Eine Trennung mit der Hilfe eines chiralen Selektors ist ein komplexes System. Idealerweise werden Interaktionen, die zu der Enantiomerentrennung führen, maximiert, während unspezifische Interaktionen vollständig unterdrückt werden müssen. Gewöhnlich besteht eine chirale stationäre Phase als Mittel für chromatographische Trennungen aus einer festen Phase (z.B. Silikagel, Aluminiumoxid, Magnesiumsilikat), einem Selektor mit verschiedenen funktionalen Gruppen und einem Linker, der die ersten zwei verbindet, wie in Abbildung 3.47 gezeigt ist.



**Abb. 3.47:** Darstellung einer chiralen stationären Phase.

Die meisten kommerziellen CSPs enthalten chirale Selektoren, gestützt durch poröse Silikagelkörner. Silikagel-basierende chromatographische feste Phasen haben zahlreiche Vorteile. Dazu gehören enge Porenweiteverteilung, welche Voraussetzung für symmetrische Peaks ist, hohe mechanische Stabilität und Widerstand zum Aufquellen. Die Säulen, die mit diesen Materialien gepackt sind, stellen im Allgemeinen hohe Leistungsfähigkeiten dar.

Eine Enantiomertrennung resultiert gewöhnlich aus den Unterschieden bezüglich der Energie der Wechselwirkungen  $\Delta$  ( $\Delta G$ ) zwischen jedem Enantiomer und einem Selector. Dieser Unterschied braucht nicht sehr groß zu sein, ein  $\Delta$  ( $\Delta G$ ) = 0.24 kcal/mol genügt, um einen Trennungsfaktor  $\alpha$  von 1.5 zu erzielen. Die Selektivität eines Selektors wird häufig mit dem Trennungsfaktor ausgedrückt:

$$\alpha = k'_2/k'_1$$

mit  $k'_1$  und  $k'_2$  - Retentionsfaktoren des ersten und des zweiten Peaks und

$$k' = (t_r - t_0)/t_0$$

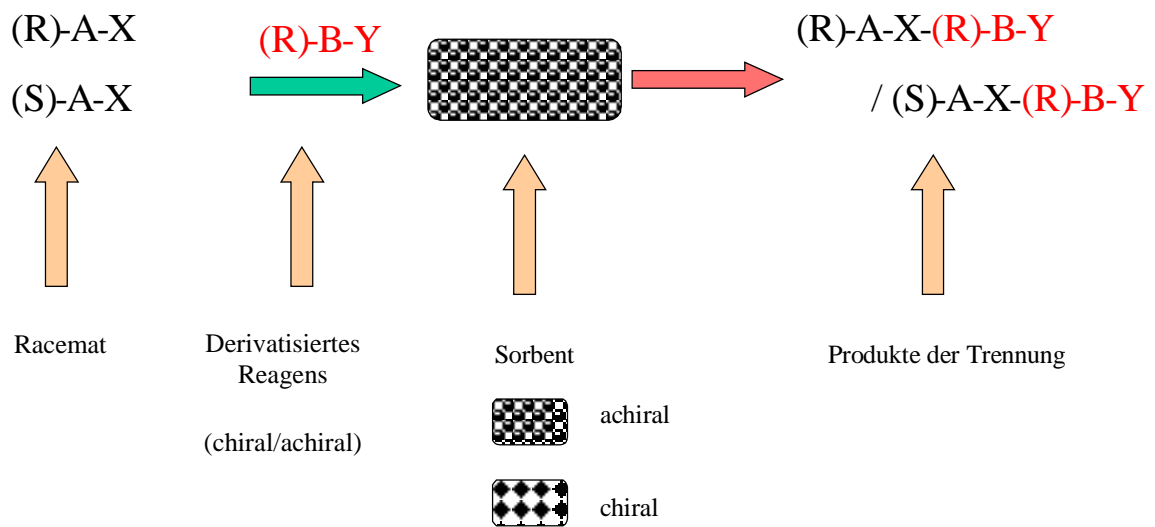
mit  $t_r$  und  $t_0$  für die Retentionszeiten der Analyte und der nicht retendierten Komponente.

Der wichtigste Teil des Systems sind die chiralen Selektoren. Die meiste Aufmerksamkeit ist somit der Entwicklung neuer chiraler Trennungsmittelselektoren gewidmet worden. Resultierend aus dem wachsenden Interesse an der chiralen Chromatographie, sind viele kommerzielle und nicht kommerzielle Phasen und Zusätze zur Enantiomertrennung, sowie CSPs für die Gaschromatographie, Hochleistungs Chromatographie (HPLC) und Dünnschichtchromatographie (siehe Kapitel 3.3.6) entwickelt worden. So waren in den frühen neunziger Jahren mehr als 90 CSPs für Trennungen im flüssigen chromatographischen Modus im Handel erhältlich.<sup>[153]</sup>

## B. Indirekte chirale Trennungen – chirale Derivatisierung

Die indirekte chirale Trennung stellt zwar eine weniger elegante Methode in der Chromatographie als die direkte Trennung auf CSPs dar, kann jedoch der Wert der Flexibilität und der ausgedehnten Anwendbarkeit dieser Derivatisierungsmethoden nicht unterschätzt werden.<sup>[150]</sup>

Ein Racemat wird vor der Trennung mit einem achiralen oder chiralen Mittel derivatisiert und danach durch ein chromatographisches System geführt, welches mit einer stationären Phase ausgerüstet ist (Abb. 3.48). Diese stationäre Phase kann auch achiral oder chiral sein.



**Abb. 3.48:** Chiral-derivatisierte Chromatographie - allgemeines Reaktions-Schema.

Um bestimmte chromatographische Auflösungen zu erzielen, können einige Strategien unterschieden werden. Diese werden in Tabelle 5 zusammengefasst.

Typ	Racemat	Derivat. Reagens		Stationäre Phase	Bindungs-/ Reaktions-Typ
		Zahl	Typ		
I.	ein	ein	chiral	achiral	covalent
II.	mehrere	ein	achiral oder chiral	achiral oder chiral	covalent
III.	ein	ein	achiral	chiral	covalent
IV.	ein	mehrere	achiral	chiral	covalent
V.	ein	ein	achiral	achiral	enzymatisch

**Tabelle 5:** Unterschiedliche Derivatisierungs-Möglichkeiten.

Jede Typ-Derivatisierung hat seine Vorteile. Die unterschiedlichen Typs werden in den folgenden Beispielen gezeigt:

### Typ I: Covalente Derivatisierung mit einem chiralen Derivatisierungsreagens

Diese Methode ist die am häufigsten für die analytische Ermittlung der Enantiomerenreinheit verwendete Strategie. Ein gegebenes Racemat reagiert mit einer chiral derivatisierenden Hilfskomponente und das resultierende Paar von Diastereomeren wird auf einer achiralen stationären Phase getrennt. Es bilden sich diastereomere Zwischenprodukte.<sup>[154]</sup>

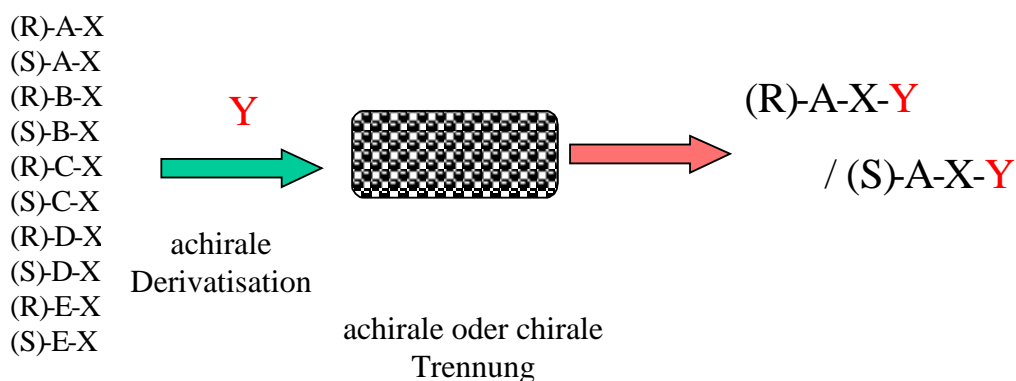
Diastereomere sind keine Spiegelbildisomere und besitzen mehr als ein Asymmetriezentrum. Sie unterscheiden sich in ihren physikalischen (z.B. unterschiedliche Löslichkeit, unterschiedliche Verteilungskoeffizienten zwischen mobiler und stationärer Phase) und chemischen Eigenschaften. Aus diesem Grund gelingt ihre Trennung mit einem achiralen chromatographischen System.

Beim Gebrauch dieser Methode müssen einige Voraussetzungen erfüllt sein:

1. die Reaktion muss schnell, reproduzierbar und vollständig erfolgen,
2. das derivatisierte Reagens muss leicht absetzbar sein, wenn das Produkt isoliert werden soll,
3. das derivatisierte Reagens muss optisch rein sein.

### Typ II: Selective Derivatisierung einer Komponente eines Gemisches

Diese Art Derivatisierung kann verwendet werden, wenn nur eine Komponente aus einer komplizierten Racemat-Mischung selektiv getrennt werden soll. Dies wird in Abbildung 3.49 gezeigt.

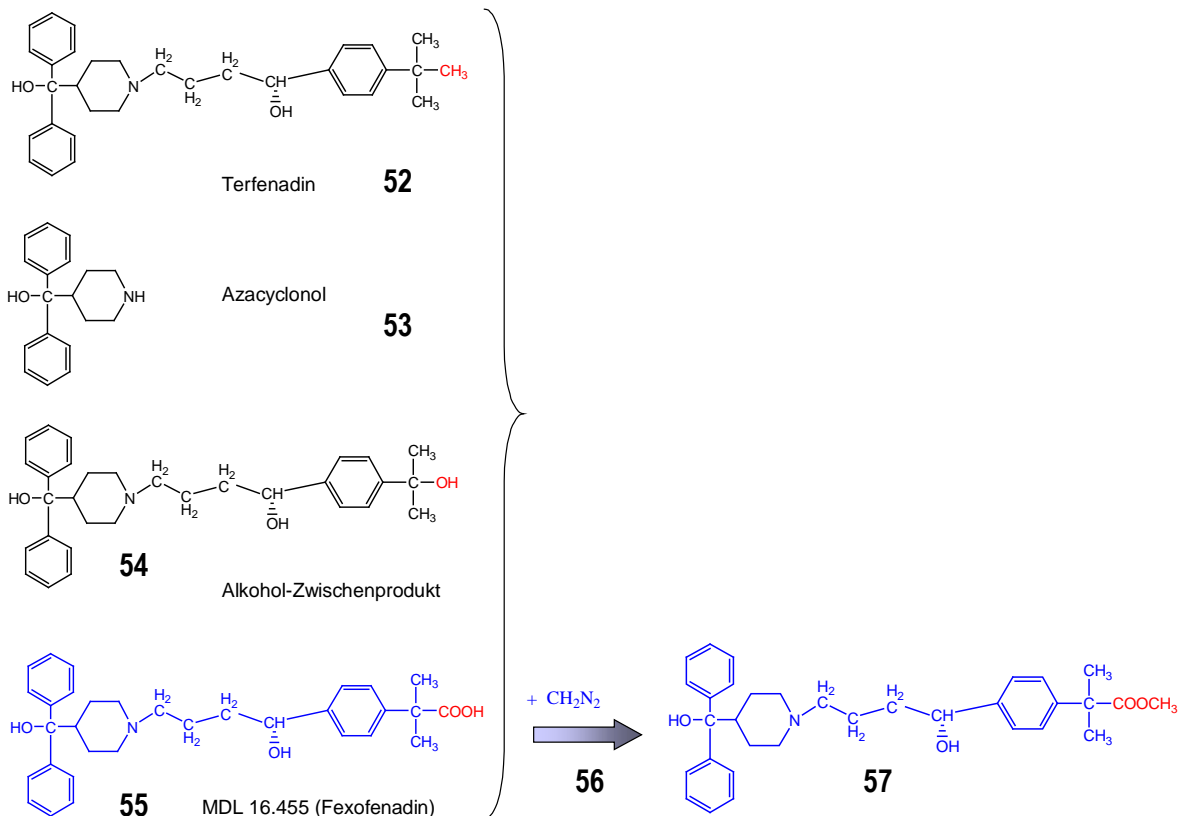


**Abb. 3.49:** Darstellung der Derivatisierung Typ II.

Die Typ II-Derivatisierungsmethode wurde bei dem enantioselektiven Erkennungsmechanismus einer Komponente der *Terfenadin*-Metabolismus-Produkte, verwendet.<sup>[155]</sup> Terfenadin ist ein



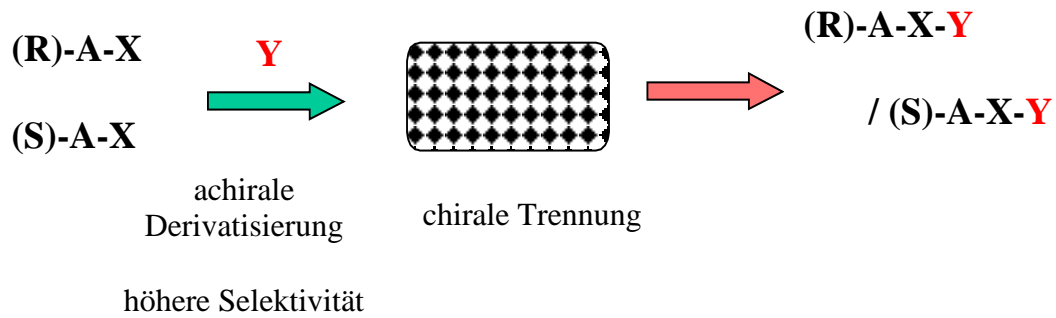
Antihistaminikum, nach deren oralen Einnahme im menschlichen Blutplasma verschiedene Produkte des Metabolismus entstehen (Siehe Abb. 3.50). Zwischen den Produkten ist eine Carbonsäure **55** MDL 16.455, welche das Hauptstoffwechselprodukt des Metabolismus ist. Durch Derivatisierung der Plasmprobe mit Diazomethan **56** wird die Carbonsäure **55** selektiv zum Methyl-Ester **57** umgewandelt, welcher in Gegenwart von allen anderen Plasma-Komponenten auf einer chiralen stationären Phase Chiralcel AD isoliert werden kann.



**Abb. 3.50:** Terfenadin-Metabolismus und Derivatisierung von MDL 16.455.

### Typ III. Erhöhung der Selektivität

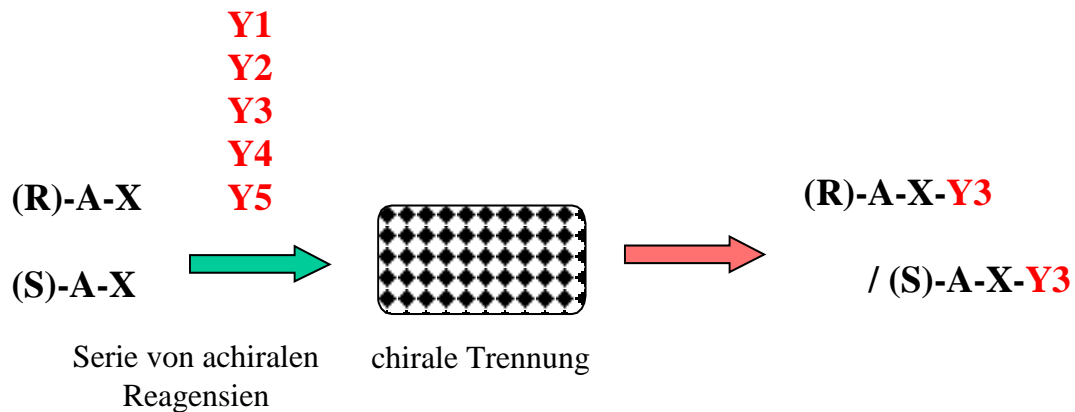
Derivatisierung eines Racemat mit einem achiralen Reagens kann eine wichtige Rolle in der Analyse einer chiralen Komponente spielen. Falls eine Substanz niedrige oder keine UV-Detektion zeigt, können die Komponenten nachweisbar gemacht werden, indem man ein UV-absorbiertes oder ein fluoreszentes Reagens zugibt. Die Methode kann angewendet werden, um das Detektions-Limit zu verringern, wenn das Racemat selbst eine Selektivität auf einer chiralen stationären Phase (CSP) aufweist (Abb. 3.51).



**Abb. 3.51:** Derivatisierung Typ III.

#### Typ IV: Derivate mit bester Selectivität

Es ist wichtig, dass nicht nur eine Komponente in der Beispielmischung selektiv derivatisiert werden kann - wie bei Reaktionen des Typs II gezeigt wurde - sondern auch, dass ein Racemat mit einer Vielfalt der derivatisierenden Vertreter umgesetzt werden kann (Abb. 3.52). Die Reagensien sind eine Familie aus analogenen Derivaten einer chemischen Verbindung, wobei nur eine von allen die beste Selektivität zur Derivatisierung des Ausgangs-Racemates aufweist.



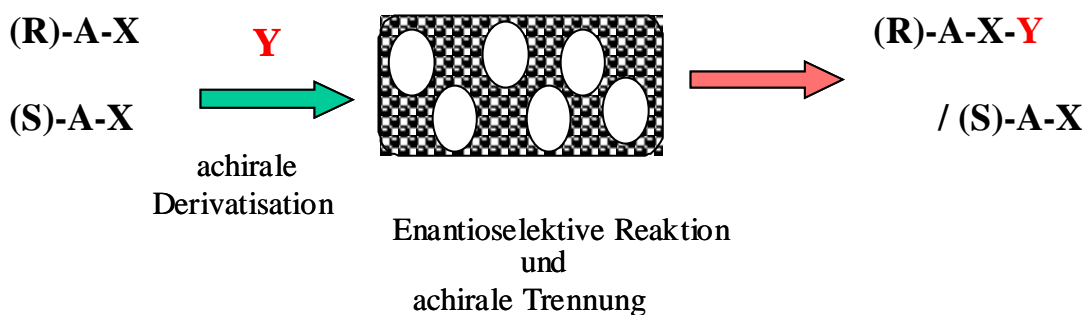
**Abb. 3.52:** Darstellung der Derivatisierung Typ IV.

Ein Beispiel dieser Methode wurde von *Frankotte*<sup>[156]</sup> beschrieben, bei dem Racemate, deren Struktur Benzoylgruppen besitzen, auf Cellulose-tribenzoate als chirale stationäre Phasen (CTB) getrennt werden konnten. Bei der Verwendung dieser chiralen Phasen zeigten unterschiedlich substituierte Benzoyl-Reagensien unterschiedliche Selektivität. Bei dem Testen von *ortho*-, *meta*- und *para*-Methoxy-benzoyl- racemischen Alkoholen, wurde es möglich für jedes Racemat das optimale derivatisierte Reagens zu identifizieren. Das gleiche Benzoyl-Isomer zeigte jedoch nicht die beste Selektivität, um alle Substanzen trennen zu können, da die chirale Erkennung und die

anschließende Trennung nicht nur von der derivatisierenden Gruppe, sondern auch von der Struktur der derivatisierter Komponente, abhängig ist.

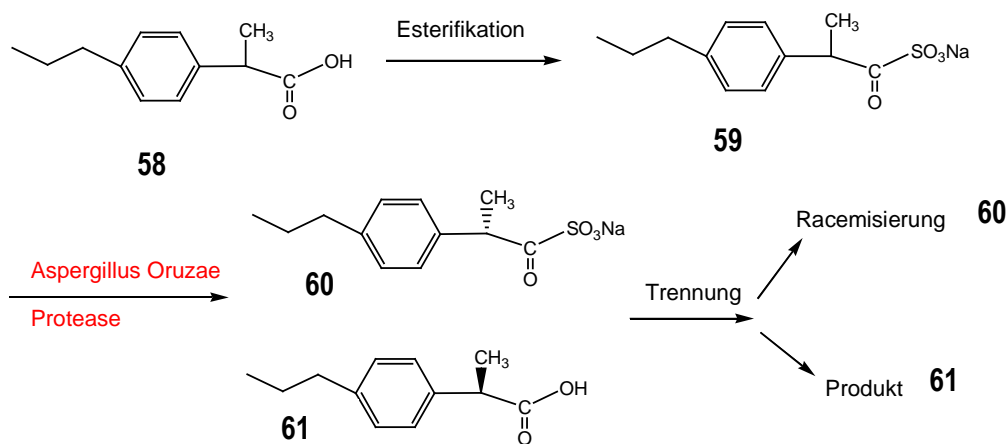
### Typ V: Trennung über enzymatische Reaktionen

Die letzte Typ-Reaktion V ist in Abbildung 3.53 illustriert und umfasst nicht nur eine chromatographische Auflösung, sondern auch die Umwandlung eines derivatisierten Racemats durch Enzyme mit einer hohen Enantioselektivität zu einem chiralen Produkt.



**Abb. 3.53:** Derivatisierung durch enzymatische Reaktion.

So gelingt z.B. die Produktion des (S)-Ibuprofen **61** mittels des Enzyms *Protease* (Abb. 3.54). Nachdem das Racemat des Ibuprofens zum Sulphonmethyl-Ester-Racemat **59** umgewandelt wird, wird nur eine von beiden Ester-Enantiomeren **60** mit dem Enzym zu (S)-Ibuprofen **61** reagieren.<sup>[157]</sup> Zudem werden die beiden verschiedenen Reaktionsprodukte - das Zielprodukt und der nicht umgesetzte Sulphonmethyl-Ester **60** - auf achirale stationäre Phasen chromatographisch getrennt.



**Abb. 3.54:** Enzymatische Reaktion und Trennung von (S)-Ibuprofen **61**.

### 3.4.2.1 Flüssigchromatographie (LC)

Obwohl in früheren Tagen die flüssige Chromatographie eine sehr kostspielige und wirkungslose Reinigungstechnik für präparative Zwecke war, ist sie heutzutage die erste Wahl, um chirale Trennungen durchzuführen. Der technische Fortschritt und die Entwicklungen bezüglich des Packungsmaterials der stationären Phasen, haben die Leistungsfähigkeit des Verfahrens verbessert. Von Interesse ist auch die relativ kurze Zeit, die notwendig ist, um eine chromatographische Methode und die Anwendung der chromatographischen Systeme zu entwickeln. Eine allgemeine Einteilung der chromatographischen Methoden wurde bereits in Kapitel 3.2.2 vorgestellt, hier werden jedoch die chiralen flüssigchromatographischen Trennverfahren näher erläutert.

#### 3.4.2.1.1 High Pressure Liquid Chromatographie (HPLC) (siehe Kapitel 3.2.3)

Die HPLC-Enantiomerentrennung ist eine der wichtigsten Trennmethoden. Die Verbesserung der Instrumente und die zunehmende Anzahl erhältlicher chiraler CSPs im Handel, sind die Hauptgründe für die Anwendung der chromatographischen Auflösungen durch HPLC. HPLC zeichnet sich durch große Empfindlichkeit, sehr gute Reproduzierbarkeit und hohe Leistungsfähigkeit aus.

#### 3.4.2.1.2 Dünnschichtchromatographie (DC)

Dünnschichtchromatographie ist eine verhältnismäßig einfache, preiswerte, flexible und robuste chromatographische Methode. Im Gegensatz zur HPLC können aggressivere Lösungsmittel verwendet werden. Ein anderer Vorteil der Dünnschichtchromatographie verglichen mit der Gaschromatographie und HPLC ist, dass die DC-Platte nach dem chromatographischen Durchlauf völlig abgelichtet werden kann. Der Hauptnachteil der DC ist das niedrigere Auflösungsvermögen der Dünnschichtchromatographie, welches mit hohen Leistungsklassen der DC-Platten erhöht werden kann. Zudem muss noch erwähnt werden, dass die Dünnschichtchromatographie schwieriger als HPLC und Gaschromatographie zu automatisieren ist.

Die chirale Dünnschichtchromatographie kann ebenso wie die meisten chromatographischen Methoden direkt und indirekt durchgeführt werden. Ein Beispiel für indirekte Enantiomerentrennungen ist die Trennung der Aminosäuren durch Derivatisierung mit einer S-(-)-N-1-(2-naphthylsulphonyl)-2-Pyrrolidin-Carbonyl-Chlor-Verbindung.<sup>[158]</sup> Die gebildeten Diastereoisomere wurden auf Silikagel-Platten für die Dünnschichtchromatographie mit Chloroform und Methanol als Eluent getrennt. Das derivatisierende Reagens zeigt hohe UV-Absorption, welche eine empfindliche Detektion der Diastereoisomeren auf der Platte gewährleistet.

Das Verwenden der am häufigsten und kommerziell erhältlichen chiralen DC-Platten basiert auf der Liganden-Austauschchromatographie. Diese Platten wurden von *Gunther et al.*<sup>[159]</sup> 1984 eingeführt und enthalten *Reversed Phase-RP-C18* Silikagel, das mit kupfernen Salzen und optisch aktiven Aminosäuren imprägniert wurde. Sie zeigen gute Einsetzbarkeit für Trennungen der chiralen Aminosäuren. *Remelli et al.*<sup>[160]</sup> verwendete bei der Enantiomerentrennung von aromatischen  $\alpha$ -Aminosäure Histidin-gebundene *RP-High Performance-DC*-stationäre Phasen. Bei der Trennung von Benzodiazepinen wurden chiralen stationären Phasen *Pirkle*-Typ (Kap. 3.3.6) verwendet, bei denen ionisch und kovalent gebundenes Aminopropyl mit *N*-(3,5-dinitrobenzoyl)-*R*-(-)- $\alpha$ -phenylglycin und *N*-(3,5-dinitrobenzoyl)-*L*-leucin imprägniert wurde.<sup>[161]</sup>

### 3.4.2.1.3 Simulated Moving Bed (SMB)

Die SMB-Technologie wurde in den frühen sechziger Jahren als binäre Trennungstechnik patentiert, die aus einer Reihe von chiralen stationären Phasen, die miteinander verbunden sind, besteht und eine ringförmige Trennungssäule simuliert. Dazu sind mindestens 6 chromatographische Säulen notwendig. Der Trennungsmechanismus eines *Simulated Moving Bed*-chromatographischen Systems wird in Abbildung 3.55 dargestellt.

SMB ist eine kontinuierlich präparative chromatographische Trennmethode, welche in der Feinchemikalienindustrie zunehmend angewendet wird. Es gibt Anlagen mit Kapazitäten von 10 g pro Tag bis zu industriellen präparativen Mengen von 5 bis 50 Tonnen pro Jahr.

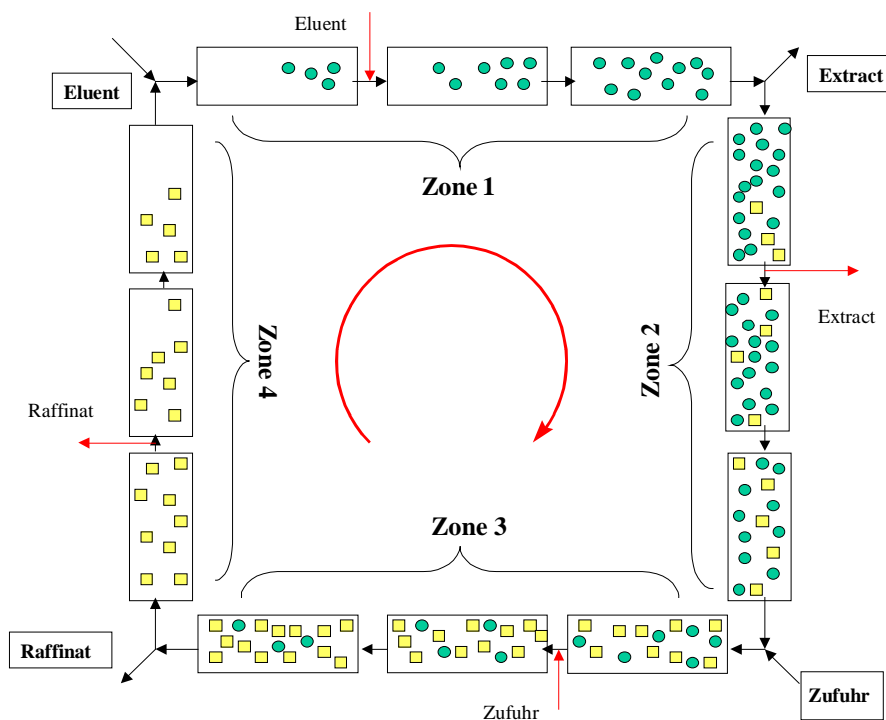


Abb. 3.55: Trennungsmechanismus in einem SMB-chromatographischen System.

### 3.4.2.1.4 Countercurrent-Chromatographie (CCC)

In den Countercurrent-chromatographischen Daten von 1982 wurde von den ersten chiralen Trennungen berichtet.<sup>[162]</sup> Die Trennung der zwei Enantiomere von Norephedrin war teilweise erfolgreich mit (R, R)-di-5-nonyltartrate als chiraalem Selektor in der organischen stationären Phase. Bei der Countercurrent-Chromatographie gelingt die Trennung der gelösten Stoffe in einem Zwei-phasensystem, das einer Gravitation unterworfen wird. Zudem werden die gelösten Stoffe, auf der Grundlage ihrer unterschiedlichen Affinität, auf die eine oder andere Phase verteilt. Der chromatographische Prozess tritt ohne eine feste Phase wie z.B. Silikagel auf. Die CC-Instrumente behalten eine der flüssigen Phasen als stationäres Mittel der Zentrifugalkraft bei, während die andere als bewegliche Phase durchgepumpt wird.<sup>[163-165]</sup> Durch Hinzufügen eines chiralen Selektors zur stationären flüssigen Phase und Kontakt des Enantiomeregemischs mit dieser flüssigen CSP kann eine Enantiomerentrennung erzielt werden.

Studien von *Ito et al.*<sup>[166]</sup> zeigten, dass die CC-Chromatographie hauptsächlich für die Trennung und Reinigung von Naturprodukten verwendet worden ist, bei denen sie vielseitige Anwendung gefunden hat.<sup>[167,168,169]</sup> Zudem kann das Potential dieser Technik auch für präparative chirale Trennungen genutzt werden.

### 3.4.2.2 Subkritische und Superkritische Fluid-Chromatographie (SFC)

Subkritische und Superkritische Fluid-Chromatographie beziehen sich auf den Gebrauch von beweglichen Phasen mit Temperaturen und Druck über dem kritischen Punkt (superkritisch) oder gerade darunter (unterkritisch). Eine der interessantesten Eigenschaften dieser Technik ist die niedrige Viskosität der Lösungsmittel, kombiniert mit hohen Diffusionskonstanten. Das führt zu einer höheren Effizienz und einer kürzeren Analysezeit als in der HPLC.

In der Fluid-Chromatographie werden hochverdichtete Gase wie z.B. Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>), Ammoniak (NH<sub>3</sub>), Wasser (H<sub>2</sub>O), Distickstoffoxid (N<sub>2</sub>O), Ethan (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>), Propan (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>) u.a. im kritischen Temperaturbereich als mobile Phasen verwendet. Die Methode bietet bei der Trennung besonders schwerflüchtiger oder thermisch instabiler Substanzen bedeutende Vorteile gegenüber der Gaschromatographie.

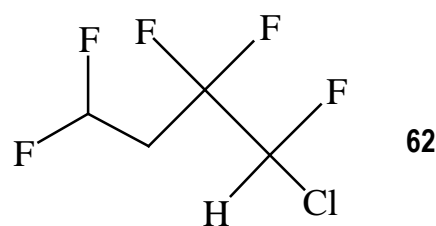
Bei der Trennung von Racematen neuer Wirkstoffe in Forschung und Entwicklung wird die Superkritische Fluid Chromatographie mit gepackten Säulen (pSFC, z.B. Chiralpak AS) vielfach als effektivste chromatographische Methode anerkannt.<sup>[170,171]</sup> SFC kann vielfältigen Nutzen und dem

wachsenden Zeitdruck in der pharmazeutischen Forschung entgegen bringen. Als mobile Phase dient flüssiges CO<sub>2</sub>, gemischt mit Methanol als Modifier, welche eine sehr geringe Viskosität und eine hohe Diffusionsfähigkeit besitzt. Dieses erhöht die Geschwindigkeit der Trennung um den Faktor 4-5 gegenüber der klassischen HPLC, bei chiralen Trennungen nicht selten sogar um das 10-20-fache. Die typischen Flussraten der SFC für analytische Trennungen liegen heute zwischen 1 und 5 ml/min, obwohl das *Van-Deemter*-Diagramm zeigt, dass für die SFC in einem großen Bereich von Flussraten ihre Auflösung nahezu konstant bleibt.

### 3.4.2.3 Gaschromatographie

Der Gebrauch von der indirekten Trennungsmethode in der Gaschromatographie ist begrenzt, da die Derivatisierungsprodukte häufig weniger löslich und weniger hitzebeständig sind. Bei der direkten Enantiomerentrennung werden am häufigsten chirale stationäre Phasen mit Aminosäuren und Cyclodextrinderivaten verwendet. Die Cyclodextrinphasen sind in unterschiedlichen polaren und nichtpolaren Variationen im Handel erhältlich und werden für die Trennung vieler Komponenten eingesetzt.<sup>[172-179]</sup>

Eine der neuesten Auflösungen der Enflurane **62** (Abb. 3.56), ein halogenierter Ether, der für die Anästhesie während der siebziger und der achtziger Jahre verwendet wurde, ist durch präparative Gaschromatographie auf einer chiralen Octakis(3-*o*-butanoyl-2,6-di-*o*-*n*-pentyl)- $\gamma$ -cyclodextrin stationären Phase durchgeführt worden. Der Prozess wurde später über SMB eingestuft.<sup>[180]</sup> Das ist die erste beschriebene Gaschromatographie-Simulated Moving Bed-Trennung.



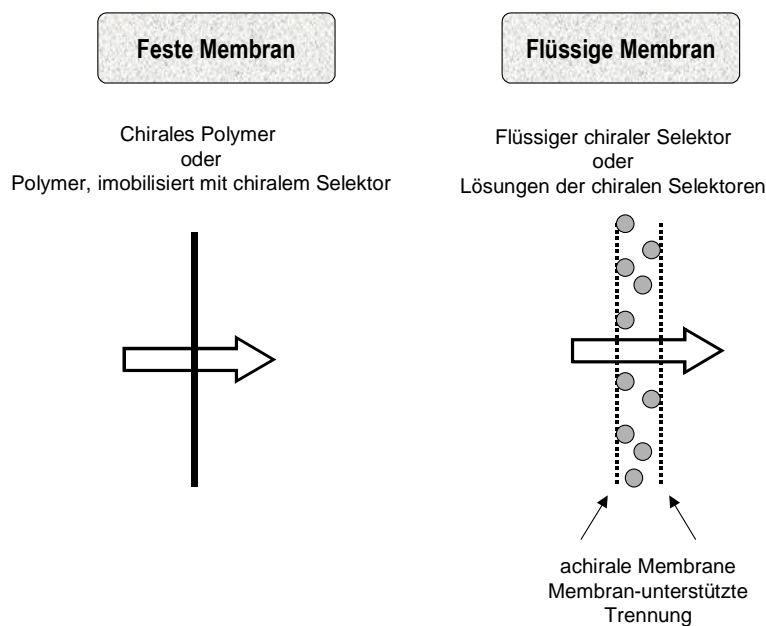
**Abb. 3.56:** Strukturformel von Enflurane **62**.

### 3.4.3 Enantioselektive Membranen

Durch den Einsatz von Hohlfasermembranen erreicht man eine größere Grenzfläche für die Phasenverteilung. Kommerziell erhältlich sind sowohl hydrophile als auch hydrophobe Membrankontaktoren. Ein Membrankontaktor ist eine Baueinheit mit einer Porengröße zwischen 0,2

und 0,5  $\mu\text{m}$ . Ein Fluid fließt durch die mikroporöse Membran. Gleichzeitig erfolgt ein Flüssigkeits-Flüssigkeits- oder Gas-Flüssigkeits-Massentransport. Dabei wird eine Phase in der anderen Phase nicht dispergiert. Unter Kontrolle der Druckdifferenz zwischen den Fluiden wird eine der Fluiden in den Poren der Membran festgehalten. Als Folge tritt am Ausgang jeder Pore eine große Fluid-Fluid-Grenzfläche ein, welche 30 mal größer als in Gasabsorbern und 500-mal größer als in Flüssig-Flüssig-Extraktionskolonnen ist.

Enantioselektive Transportprozesse können entweder mit festen oder flüssigen Membranen erzielt werden. Die schematische Darstellung der Membran-Transportprozesse wird in Abbildung 3.57 gezeigt. Die flüssige Membran wird durch eine poröse starre Struktur gestützt, es kann jedoch auch eine unmischbare flüssige Phase zwischen zwei Lösungen mit dem gleichen Charakter (wässrig oder nichtwässrig) benutzt werden.<sup>[181]</sup> Die Membran ist dann einfach als ein technisches Werkzeug anzusehen, das eine Art Flüssigkeits-Flüssigkeits-Extraktion durchzuführen ermöglicht. In allen Fällen, in denen eine Membran einen chiralen Selektor enthält, kann die Trennung der Enantiomere durchgeführt werden.

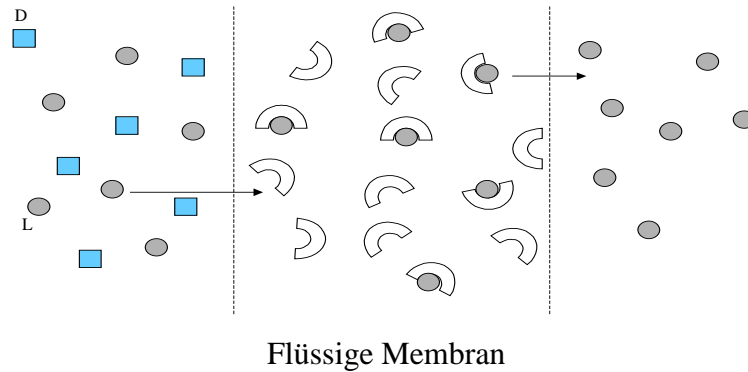


**Abb. 3.57:** Enantioselektive-Transport-Prozesse.

### 3.4.3.1 Flüssige Membranen

Eine flüssige Membran für die chirale Trennung bildet selektiv einen Komplex mit einem der Enantiomeren einer racemischen Mischung an der Zufuhrseite aus, transportiert es durch die Membran und gibt es in der Empfängerphase frei (Abbi. 3.58).





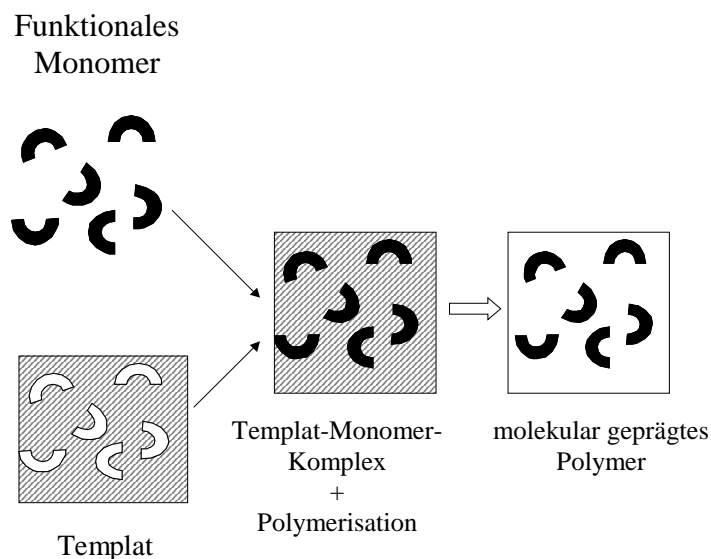
**Abb. 3.58:** Schematische Darstellung flüssiger Membran.

### 3.4.3.2 Polymer-Membranen

Der Hauptnachteil der flüssigen Membran-Systeme besteht in der Instabilität über einen längeren Zeiträumen, alternativ wird eine andere Annäherungs-Trennung durch eine feste Membran durchgeführt.<sup>[182]</sup> Enantioselektive Polymer-Membranen bestehen gewöhnlich aus einem nichtselektiven porösen Material, das mit einer Dünnschicht eines enantioselektiven Polymers beschichtet wird. Diese Art der Polymer-Membrane erfordert eine hohe spezifische Oberfläche, einen niedrigen Stoffübergangswiderstand, eine gute mechanische Stärke sowie eine gute Enantioselektivität.<sup>[183]</sup>

### 3.4.3.3 Molekular-geprägte Polymer-Membranen

Das Vorbereitungsverfahren eines molekular-geprägten Polymer beinhaltet die Anordnung eines Monomer-Komplexes als Schablone. Während der nachfolgenden Polymerisierung wird die Geometrie des selbstzusammengebauten Schablone-Monomer-Komplexes in der Polymer-Matrix übernommen. Nach Abbau der Schablonen, besitzen die Räume der Molekular-geprägten Polymer-Membranen eine Form und eine Anordnung, die den Funktionsgruppen der Schablone entsprechend (Abb. 3.59).



**Abb. 3.59.:** Darstellung des Vorbereitungsverfahrens von molekular geprägten Polymeren.

## 3.4.4 Andere Methoden

### 3.4.4.1 Enantiomertrennung mit Hilfe von Mikroorganismen

Eine andere Methode zur Trennung von Enantiomeren nutzt die unterschiedliche Reaktivität von Enzymen mancher Bakterien und Pilze gegenüber den D- und L-Enantiomeren aus. So metabolisiert der Pilz *Penizillium glaucum* aus einem Ammoniumtartrat-Racemat nur das L-(+)-Enantiomer, das andere D-(-)-Enantiomer verbleibt in der Lösung.

### 3.4.4.2 Chirale Extraktion

Flüssigkeits-Flüssigkeits-Extraktion ist eine grundlegende prozessangewandte Methode, wobei ein chiraler Selektor einer der flüssigen Phasen hinzugefügt werden muss.

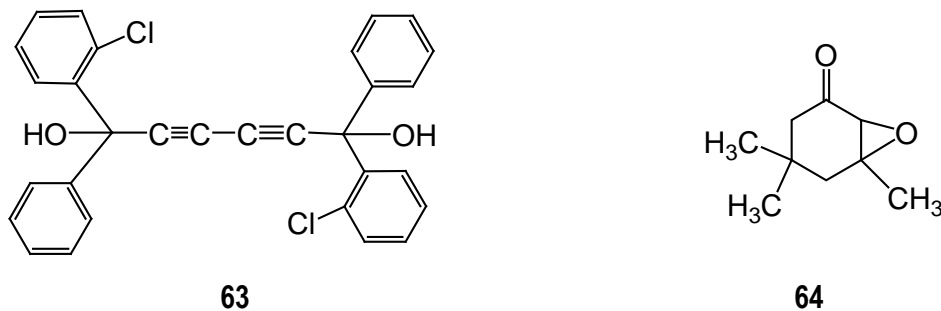
### 3.4.4.3 Präparative Gel-Elektrophorese

Sutton et al.<sup>[184]</sup> berichteten 1998 von der Trennung einiger Milligramm von Terbutalin, ein Sympathomimetikum, das bei *Asthma bronchiale* und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eingesetzt wird, durch klassische Gelelektrophorese. Dazu wurde ein sulfoniertes Cyclodextrin als chirale Phase eingesetzt, welches auf dem Agarosegel imprägniert wurde. Die komplette Trennung erfolgte in 5 Stunden. Agarose ist ein Polysaccharid aus D-Galaktose und 3,6-Anhydrogalactose, die

glycosidisch verbunden sind, welches für die Gelierfähigkeit des Agars verantwortlich ist. Aus Grund seiner Eigenschaften als starker Gelbildner wird dieser sehr oft in der Gelelektrophorese verwendet.

### 3.4.4.4 Enantioselektive Destillation

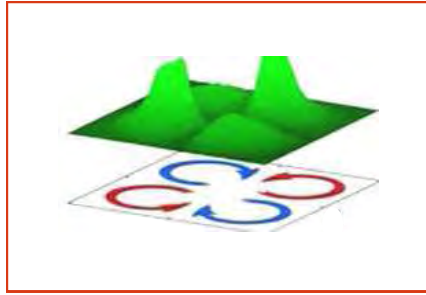
Bei der Trennung der Enantiomere durch Destillation werden einige chirale Selektoren eingesetzt.<sup>[185]</sup> So hat der Bisalkohol **63** (Abbildung 3.60) bei der Isolierung des Ketons (+)- **64** ein enantiomeren Überschuss von 95 % ermöglicht.



**Abb. 3.60:** Chemische Struktur des chiralen Selektors **63** und des Ketons **64**.

### 3.4.4.5 Chirale Trennungen in Mikrofluiden

Am Lehrstuhl für Theoretische Physik I entwickelten *M. Kostur et al.*<sup>[186]</sup> die Idee für ein völlig neuartiges "Sortier-Szenario". In einem mikrofluiden Flussmuster erfahren die chiralen Partner winzige Unterschiede zwischen den Kräften. Bei einem entsprechend vorbereiteten mikrofluiden Fluss bewegt sich ein linkshändiger Partner in einem rechtshändigen Wirbel anders als in einem linkshändigen Wirbel. Unter der Bedingung einer flächendeckenden und unregelmäßigen thermischen Zitterbewegung lässt sich die Effizienz der so bewirkten Trennung und damit der gewünschte Sortiereffekt weiter erhöhen. Die Zitterbewegung führt dazu, dass sich jede chirale Spezies vorzugsweise in ihrer eigenen stabilsten Zone anhäuft. Bei geeigneten Flussmustern sind diese speziellen Zonen örtlich sauber getrennt. Die verschiedenen chiralen Objekte, die sich dort aufhalten, können leicht separiert und herausgefiltert werden (Abb. 3.61).

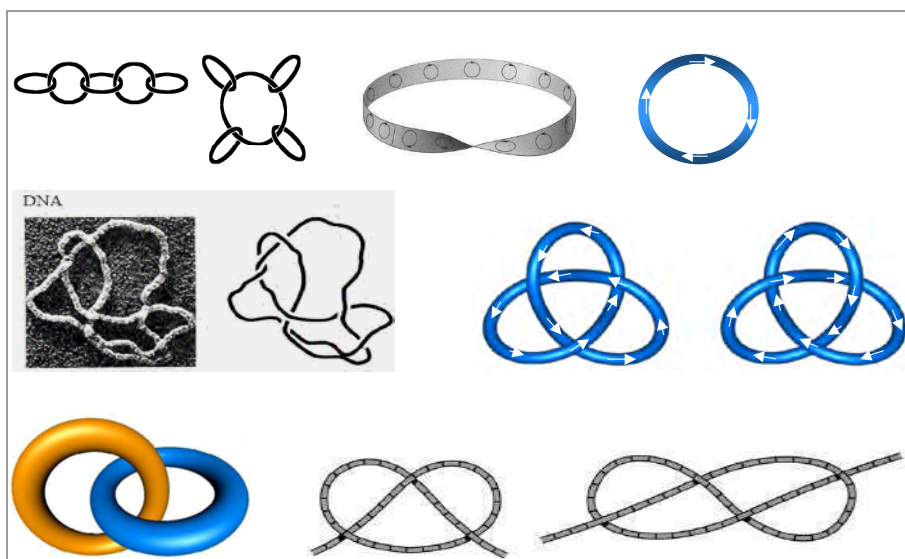


**Abb. 3.61:** Die Dichte (grün) der rechtshändigen Partner ist in rechtshändigen Wirbeln (rote Pfeile) höher als in linkshändigen Wirbeln (blaue Pfeile).

## 4 Spezieller Theoretischer Teil

### 4.1 Topologisch chirale Isomere

Es werden verschiedene Arten von Chiralität unterschieden. Die zentrale Chiralität (Zentrochiralität) kommt durch unterschiedliche räumliche Anordnung von Atomen und Atomgruppen um eines oder mehrere Stereozentren zustande. Je nachdem, ob die Chiralität auf einer Achse oder auf einer stereogenen Ebene (Chiralitätsebene) beruht, spricht man von planarer und axialer Chiralität. Eine helicale Chiralität tritt bei Molekülen mit helixförmiger Struktur auf (*helix*, griechisch: Spirale), wie Nukleinsäuren, Zucker und Peptide. Auf Grund dessen, dass bei vielen großen Verbindungen und Molekülverbänden nicht nur die einzelnen Atome und funktionellen Gruppen, sondern auch die äußere dreidimensionale Gestalt des Moleküls – die so genannte *Topologie* – entscheidenden Einfluss auf die Moleküleigenschaften haben, wird der Begriff *topologische Chiralität* eingeführt. Die Stereoisomere solcher Verbindungen, wie molekulare Knoten, Catenane (lateinisch *catena* = Kette), Möbius-Bänder oder DNA, werden *topologische Isomere* genannt (Abb. 4.1).<sup>[187]</sup>



**Abb. 4.1:** Beispiele für topologische Isomere: Oligocatenane und molekulare Halsketten; das Catenan und die nichtineinandergeschachtelten Ringe; der freie Ring und die Rechts- und Links-Kleeblattknoten. Topologische Isomerie schließt Systeme von Molekülen ein.

Topologische Isomere unterscheiden sich durch ihren räumlichen Aufbau und können nur durch Bindungslösung und Neuverknüpfung ineinander umgewandelt werden. Mit Hilfe der Topologie kann man viele Existenzaussagen beweisen.<sup>[188]</sup> Die Topologie, als Teilgebiet der Mathematik ist im 19.

Jahrhundert durch das Bestreben entstanden, Eigenschaften geometrischer Konfigurationen zu untersuchen, die von relativ allgemeinen Veränderungen unabhängig sind. Die Topologie beschäftigt sich mit der Lage und Anordnung geometrischer Elemente im Raum und ihren Beziehungen zueinander.<sup>[189]</sup> J. B. Listing<sup>[190]</sup> benutzte 1840 den Begriff *Topologie* (griechisch topos = Platz, Ort, Stelle) als er die zwei Existenz-Formen des Kleeblatt-Knotens entdeckte. Hieraus leitet sich die später definierte Bezeichnung der „*topologischen Chiralität*“ ab.

Die *topologische Chiralität* beschreibt die äußere unendliche Flexibilität eines Moleküls. Man spricht auch von den Gummihandschuh-Geometrien. Ein Molekül ist topologisch chiral, wenn jede mögliche Darstellung seines Graphen von seinem Spiegelbild topologisch verschieden ist, d. h. wenn es durch dauernde Deformierung im dreidimensionalen Raum in sein Spiegelbild nicht umgewandelt werden kann. Diese Eigenschaft deutet an, dass der Graph des Moleküls nicht planar ist.<sup>[191]</sup>

Moleküle werden im allgemeinen durch Bindungslängen und -winkel beschrieben. Bei der topologischen Chiralität wird zwischen *intrinsischen* und *extrinsischen* Eigenschaften unterschieden (von lat.: intrinsecus = im Inneren; extrinsecus = von außen). Intrinsische Observationen geben nicht die Stereochemie mit Bindungslängen und -winkeln wieder, sondern die Bindungskonnektivität, die Konstitution. Das Verhalten im dreidimensionalen Raum bestimmt die extrinsischen Eigenschaften.<sup>[187]</sup>

Die Zahl molekularer Systeme mit einem *intrinsisch* nicht planaren Graphen ist begrenzt. Ihre Graphen können durch *Kuratowski*-Graphen  $K_5$  oder  $K_{3,3}$  dargestellt werden. Die Indices stellen die Zahl der miteinander zu verbindenden Punkte (Scheitelpunkte) dar. Im  $K_5$ -Diagramm sind fünf Punkte vorhanden, von denen jeder mit vier anderen verknüpft ist. Im  $K_{3,3}$ -Diagramm ist der zweiteilige Graph auf zwei Sätzen von je drei Scheitelpunkten dargestellt, jeder der oberen drei Punkte ist mit jedem der unteren drei verbunden.<sup>[192]</sup>

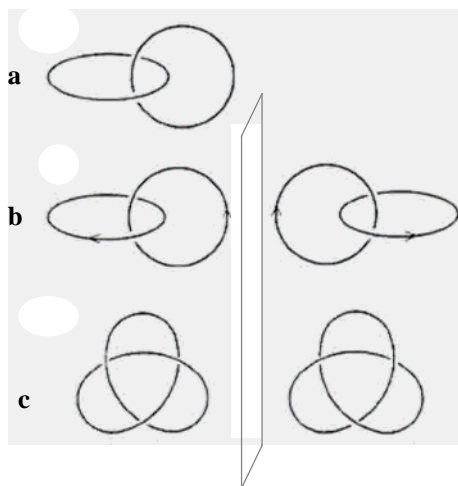
Die notwendige Bedingung für topologische Chiralität ist das Vorhandensein eines extrinsisch nichtplanaren molekularen Graphs.

### 4.1.1 Topologie von Catenanen, Möbius-Bändern und molekularen Knoten

Catenane (ineinandergeschachtelte Ringe), und Knoten haben *extrinsisch* nicht planare Graphen und erfüllen somit die Bedingung für topologische Chiralität. Wie von Schill<sup>[193]</sup> 1971 geschildert, kann ein achirales [2]Catenan sich durch einen passenden Ersatz seiner aufbauenden Ringe desymmetrisch in eine topologisch chirale Art umwandeln. So sind Catenane mit zwei verschieden

orientierten Ringen topologisch chiral<sup>[194]</sup> und die entsprechenden Enantiomere kann man durch Chromatographische Trennungen auflösen.<sup>[195]</sup>

Im Gegenteil zu [2]Catenanen ist ein Kleeblatt-Knoten topologisch chiral, ohne dass die Ringe eine Vorzugsrichtung anzeigen. Diese archetypischen nicht planaren Systeme sind in Abbildung 4.2 dargestellt.

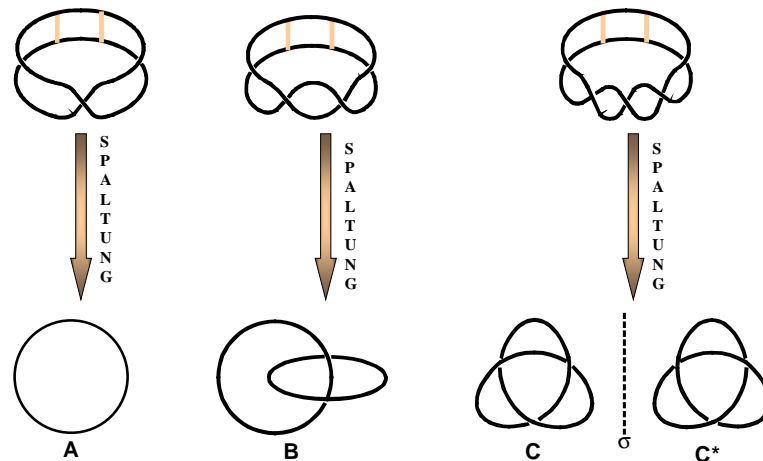


**Abb. 4.2:** a) [2]Catenan ist topologisch achiral; b) durch die Orientierung von beiden Ringen wird topologische Chiralität erreicht; c) der Kleeblatt-Knoten ist topologisch chiral.

Mit der Hilfe von Molekülmodellen ist nachgewiesen, dass die Enden einer Paraffinkette, die mehr als 50 Kohlenstoffatome enthält, so verknüpft werden kann, dass entweder ein großer Makrocyclus oder ein dreiblättriger Knoten entstehen kann. Geometrische Strukturen lassen sich in den molekularen Bereich übertragen. So ist die Verwirklichung eines molekularen Möbius-Bands oder von molekularen Knotenstrukturen besonders interessant.<sup>[196]</sup>

Das Möbius-Band wurde von dem Mathematiker und Astronomen *A. F. Möbius* (1790-1868) entwickelt und ist ein außergewöhnlich repräsentatives Beispiel. Es handelt sich um eine geometrische Figur, die entsteht, wenn man ein Paar gegenüberliegender Seiten eines langgestreckten Rechteckes in der Weise miteinander verbindet, dass ursprünglich diagonal gegenüberliegende Ecken zusammenfallen. Ohne den Rand dieses geschlossenen Bands überqueren zu müssen, kann jeder Punkt der Fläche erreicht werden. Je nachdem durch wie viele Halbdrehungen das Möbius-Band verdrillt ist, können bei seiner Längsteilung verschiedene geometrische Formen entstehen. Nach zwei Halbdrehungen eines offenen Bandes ( $n = 2$ ) entsteht eine geschlossene Struktur, nach dessen Längsteilung entstehen zwei ineinander verschlungene Ringe ( $n = 2$ ), im molekularen Bereich also ein Catenan. Bei drei Halbdrehungen entsteht analog ein dreiblättriger Knoten usw.

Überträgt man das Prinzip des Möbius-Bands derart auf den molekularen Bereich, (Abb. 4.3), so lassen sich Verbindungen mit der Struktur eines Catenans (A, B) oder eines dreiblättrigen Knotens (C, C\*) synthetisieren.



**Abb. 4.3:** Aus verdrehten Möbius-Bändern entstehen durch Spaltung unterschiedliche Produkte.

So gelang *Wassermann*<sup>[197]</sup> und *Wolovskij*<sup>[198]</sup> unabhängig voneinander die Synthese eines Catenans aus einem Möbius-Band. Zahlreiche [2]- und [3]- Catenane wurden von *Schill* et al. nach dieser Methode synthetisiert.<sup>[199]</sup>

1982 gelang es *Walba* ein einfach verdrehtes dreisprossiges Möbius-Band zu synthetisieren.<sup>[200]</sup> Die Spaltung eines solchen dreisprossigen Möbius-Bands führte nicht zu einem molekularen Knoten. Ein paar Jahre später versuchte *Walba* erneut, mit dem so genannten „*Haken und Leiter*“-Prinzip, einen molekularen Kleeblattknoten zu synthetisieren. Mit Hilfe von Phenanthrolin-Einheiten und Polyethersträngen (Leiter) gelang nur die Synthese des Catenans (Haken); die mehrfachen Verdrillungen haben auch hier keine Knotenbildung bewirkt.

Auch in biologischen Materialien wie Polypeptidketten oder Polynucleotidsträngen kommen Verbindungen mit Knotenstruktur vor. Eine einsträngige cyclische Phagen-DNA lässt sich durch Behandlung mit einem Protein aus *Escherichia coli*-Bakterien in Verbindungen mit Knotenstruktur umwandeln.<sup>[201]</sup>

### 4.1.2 DNA-Topologie

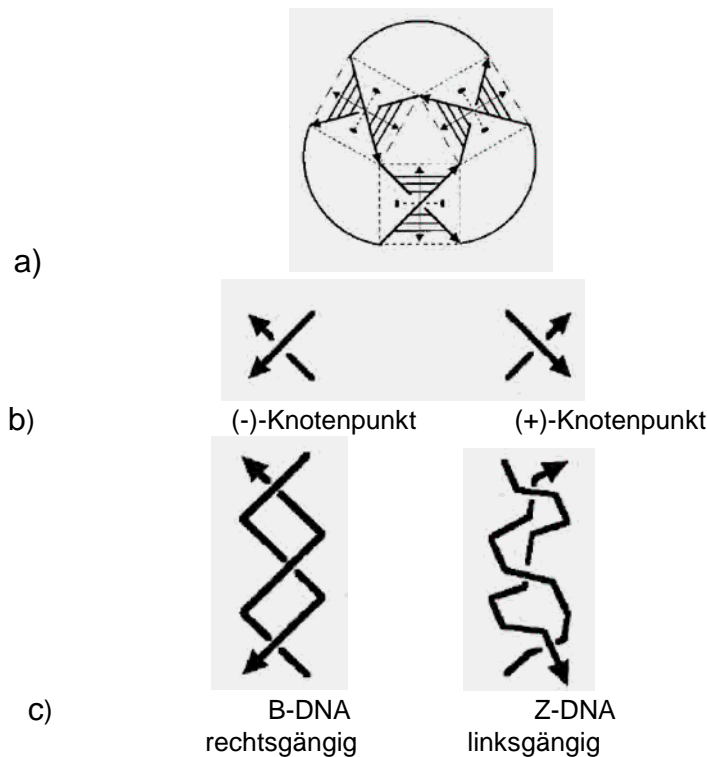
Die Topologie der DNA spielt bei solchen grundlegenden biologischen Phänomenen wie ihrer Überspiralisierung und Topoisomerisierung eine entscheidende Rolle. Es ist bekannt, dass die DNA viel mehr als nur ein Speicher für genetische Information sein kann. Die DNA-Moleküle können eine



Reihe topologischer (und pseudotopologischer) Strukturen wie Knoten, Catenane, Borromäische Ringe und Pseudorotaxane bilden (s. Abb. 4.5). So synthetisierte *N.C. Seeman* aus einer einsträngigen DNA-Sequenz den ersten Kleeblattknoten in kleinen Mengen.<sup>[202]</sup>

Wie in Abb. 4.4 dargestellt, gibt es drei Arten von DNA-Doppelhelix-Strukturen: A-rechtsgängig, die übliche Struktur der DNA - B-rechtsgängig, und Z-DNA - linksgängig (Zickzack Struktur).

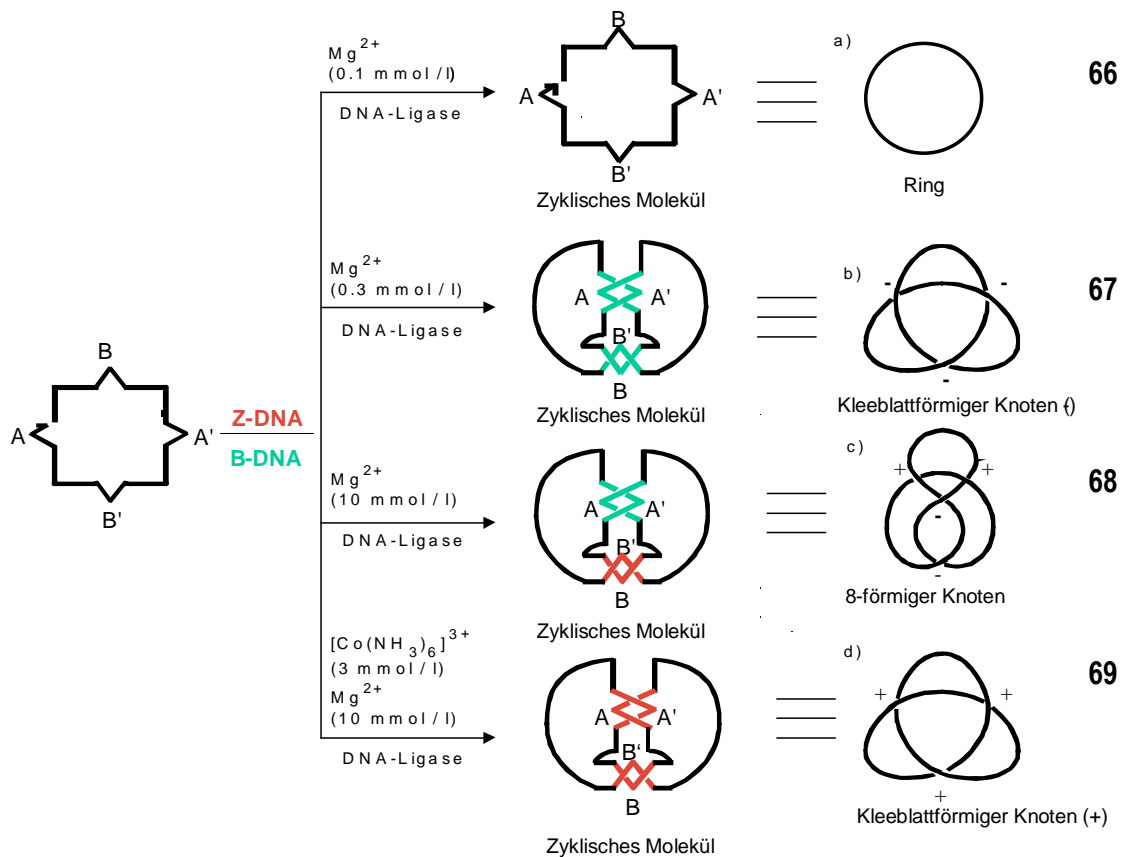
Der Knotenpunkt ist die fundamentale Einheit der Topologie der Knoten. Die Zahl und die relativen Positionen der Knotenpunkte charakterisieren jeden Knoten. Topologisch gesehen entspricht eine halbe Windung der Doppelhelix dem Knotenpunkt. Die Knotenpunkte weisen eine von zwei entgegengesetzten Chiralitäten auf. Die rechtshändige B-DNA enthält negative (-)Knotenpunkte, während die linkshändige Z-DNA positive (+)Knotenpunkte aufweist.<sup>[203]</sup>



**Abb. 4.4:** DNA-Topologie: Verwandtschaft zwischen einer halben Windung der Doppelhelix (a) und einem Knotenpunkt (b). Die unterschiedlichen Chiralitäten von Knotenpunkten sind ebenfalls dargestellt (c).

Beim Übergang von der Topologie zur Chemie durch sechs Basenpaare und Oligo- Desoxythymidin (dT)-Einheiten und bei Anwesenheit spezieller kationischer Effektoren wie  $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  entsteht eine Reihe verschiedener topologischer Spezies - kleeblattförmige Knoten aus zwei B-DNA-Motiven, ein 8-förmiger Knoten mit der Form einer Acht aus einem Strang mit zwei negativen (B-DNA) und zwei positiven Knoten (Z-DNA), sowie einen kleeblattförmigen Knoten mit positiven Knotenpunkten. Die

Zyklisierung des Moleküls wird enzymatisch durchgeführt. Nur aus einem einzelnen Strang sind durch Kontrolle der Ligationsbedingungen vier verschiedene Topologien möglich (Abb. 4.5).<sup>[204]</sup>



**Abb. 4.5:** Synthese von vier Strukturen unterschiedlicher Topologie aus einem zirkulären DNA-Strang.

Die Wechselwirkungen zwischen den gegenüberliegenden DNA-Strängen können so programmiert werden, dass Moleküle mit vorhersagbaren topologischen Eigenschaften in der gewünschten Weise entstehen. So ergeben sich noch weitere Zielstrukturen: Würfel, Borromäischer Ring und Oktaederstumpfe. *Nielsen et al.*<sup>[205]</sup> arbeiten an DNA-Dendrimeren.

Topologische und pseudotopologische DNA-Formen könnten eine stabile und sequenzspezifische DNA-Adressierung ermöglichen. Die Realisierung einer punktgenauen DNA-Detektion und einer präzisen räumlichen Positionierung von Liganden an einem DNA-Gerüst könnte zu neuen Anwendungen in der molekularen Biotechnologie, der Gentherapie und dem aufblühenden Feld der DNA-Nanotechnologie führen.<sup>[206]</sup>

### 4.1.3 Templatsynthese

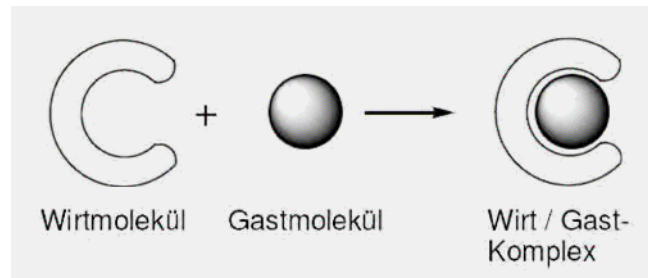
Die Supramolekulare Chemie lieferte während der vergangenen zwei Jahrzehnte wichtige Beiträge zur Entwicklung von Strategien zur Synthese komplexer molekularer Architekturen wie molekularen Käfigen, Helicaten, Knoten, Rotaxanen und Catenanen.<sup>[207]</sup> Einer dieser Ansätze zur Herstellung von komplexen Aggregaten beruht auf der Verwendung chemischer Template.

Das Prinzip des Templateffekts ist seit den sechziger Jahren des 20. Jahrhundert bekannt. Templatgesteuerte Reaktionen aus diskreten Molekülen ermöglichen die Synthese schwer zugänglicher komplexer Moleküle auf klassischem Wege. So gelang mittels verflechtender Template erstmals die Darstellung mechanisch verknüpfter, mehrfach ineinander verschlungener supramolekularer Verbindungen, wie z.B. molekulare Knoten. Die geringe Ausbeute statistischer Catenan-Synthesen können durch nichtkovalente Wechselwirkungen, insbesondere durch Templateffekte, wesentlich verbessert werden.

Ein Templat ist eine Matrize oder Schablone, welche durch ihre chemische Struktur und/oder Morphologie die Form eines neu zu bildenden Moleküls vorgibt. Nach *Busch* ist das Templat folgendermaßen definiert: "Eine chemische Schablone organisiert einen Zusammenbau von Atomen in Bezug auf einen oder mehrerer geometrische Orte, um eine bestimmte Verbindung von Atomen zu erreichen".<sup>[208]</sup> Das Templat liefert den „Bauplan“ zur Bildung eines einzigen Produkts, wenn mehrere Möglichkeiten zur Verknüpfung einer Gruppe molekularer Bausteine existieren. Mit einem anderen Templat kann eine andere Anordnung der Bausteine bzw. ein anderes Produkt erzielt werden. Anschließend an die templatgesteuerte Bildung der Aggregate lässt sich das Templat aus dem Endprodukt entweder entfernen oder es liegt durch supramolekulare Wechselwirkungen als integraler Bestandteil des Produkts vor. Die Ausgangsmonomere ordnen sich um das Templat und durch schwache nichtkovalente Bindungen findet eine Präorganisation der Edukte statt. Die typischen intermolekularen Wechselwirkungen sind elektrostatisch (Ion-Ion, Ion-Dipol), Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen.

Zur Steuerung der Reaktivität und Selektivität der Templatsynthese wird die Leistungsfähigkeit der beiden Konzepte der supramolekularen Chemie, die molekulare Erkennungsphänomene und die Selbstorganisation genutzt. Unter molekularer Erkennung versteht man die selektive Bindung eines Substrats (Gast) durch einen Rezeptor (Wirt). Damit die Wirtmoleküle nicht „nur“ binden sondern selektiv erkennen und binden, ist ein variationsreicher Wirt nötig, der sehr gute Komplementarität zeigt. Man spricht von dem Prinzip der paarweisen Komplementarität von Wirt und Gast, was dem Schlüssel-Schloss-Prinzip von *Emil Fischer* entspricht. Die Wirt- und Gastmoleküle sollten sich über

eine möglichst große Kontaktfläche berühren können, um eine hohe Erkennung zu erreichen. Das ist am besten umzusetzen, wenn der Wirt den Gast so umhüllen kann, dass zahlreiche nichtkovalente Wechselwirkungen ausgebildet werden können. Der Gast nimmt den Wirt in seiner Größe, Architektur und Bindungsstellen auf. Rezeptoren mit intramolekularen Hohlräumen erfüllen diese Bedingungen am besten (Abb. 4.6).

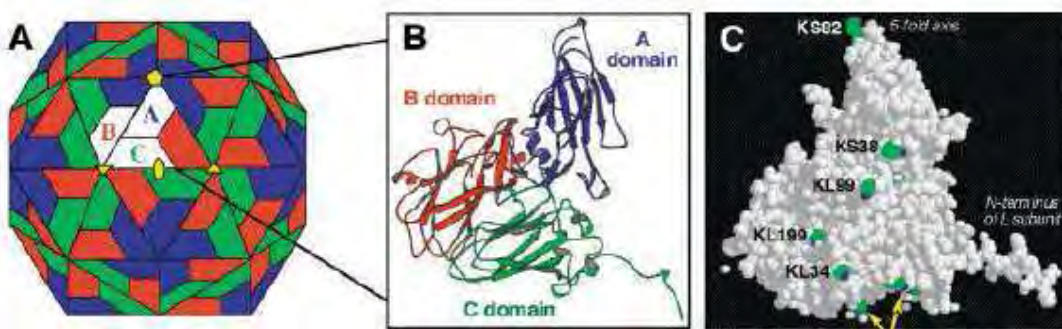


**Abb. 4.6:** Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes.

Die Ausgangsmoleküle, die am Aufbau einer supramolekularen Verbindung beteiligt sind, lassen sich aufgrund ihrer Topologie unterscheiden. Rezeptormoleküle besitzen immer eine konkave, Substratmoleküle immer eine konvexe Topologie.

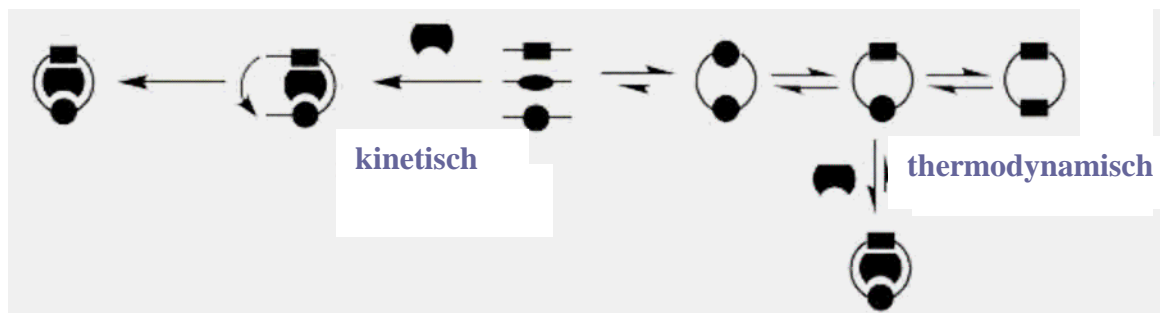
Es gibt viele natürliche Beispiele für die Selbstorganisation. Die Lipidmoleküle in den Membranen lebender Zellen treten durch hydrophobe Wechselwirkungen zu ausgedehnten zwei-dimensionalen Aggregaten zusammen. Durch den dynamischen Charakter der Assoziation sind sie zur ständigen Umorganisation und sogar zur Selbstheilung von Störungen fähig. Die molekulare Erkennung der Basen Adenin und Thymin, sowie Guanin und Cytosin, beruht auf der selektiven Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und führt zur Ausbildung des DNA-Doppelstrangs. Auf Grund von intramolekularen  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen den aromatischen Systemen der Basen durch selbstorganisierte Kräfte erfolgt die helikale Struktur des DNA-Moleküls.<sup>[209]</sup>

Als Grenzgänger zwischen belebter und nicht belebter Materie sind die Viren die beeindruckendsten Beispiele für molekulare Erkennung.<sup>[210]</sup> Die Selbstorganisation der Virenbestandteile wurde *in vitro* nachgewiesen. Das Kapsid des *Cowpea Mosaikvirus* besteht aus 60 Protein-Dimeren, einem kleineren und einem größeren Protein, die ein Kapsomer bilden. Das kleinere Protein besteht aus 213 Aminosäuren und bildet die blau eingefärbte Domäne A, das größere Protein (374 Aminosäuren) bildet zwei Domänen B und C. Ohne Energiezufuhr bildet sich aus den Kapsomeren das entropisch nichtbevorzugte ikosaedrische Kapsid (eine Fußball-ähnliche Struktur) (Abbildung 4.7).



**Abb. 4.7:** Ausschnitte aus der Struktur des Cowpea Mosaikvirus. A: Organisation der Kapsomere zum Kapsid. B: Proteinstruktur eines Kapsomers. C: Volumenfüllendes Model eines Kapsomers.

Es gibt zwei Arten von Templatsteuerung: die thermodynamische und die kinetische (s. Abb. 4.8). Das Templat kann an eines der Produkte, die in einem spezifischen Gleichgewicht vorliegen, binden. In diesem Fall wird das Gleichgewicht thermodynamisch in Richtung dieses Produkts verschoben und das Produkt wird folglich in hoher Ausbeute erhalten. Im kinetisch kontrollierten Fall ist die Templatwirkung irreversibel und stabilisiert die Übergangszustände, die zu dem gewünschten Produkt führen. Die Ringbildungsgeschwindigkeit eines bestimmten Makrocyclus wird erhöht, indem das Templat an eine lineare Spezies bindet und die beiden Kettenenden nahe zusammenbringt.<sup>[211]</sup>



**Schema 4.8:** Unterschied zwischen der kinetisch und thermodynamisch kontrollierten Templat-Reaktion bei der Bildung von Makrocyclen.

Das Templat kann temporär (eventuell sogar katalytisch) oder permanent (falls es ein integraler Bestandteil des Endproduktes ist) wirken. In vielen kinetisch kontrollierten Reaktionen bleibt das Templat an das Endprodukt gebunden und steuert die Reaktion somit nicht nur kinetisch, sondern auch thermodynamisch. Praktisch ist oft schwer festzustellen, ob eine kinetische oder eine thermodynamische Kontrolle vorliegt.

Auf Grund ihrer Topologie können die Template in drei Typen unterteilt werden: lineare, cyclisierende und verflechtende Template. Bei der templatgesteuerten dreidimensionalen makrocyclischen Verbindungen wie Rotaxane, Catenane und molekularen Knoten sind

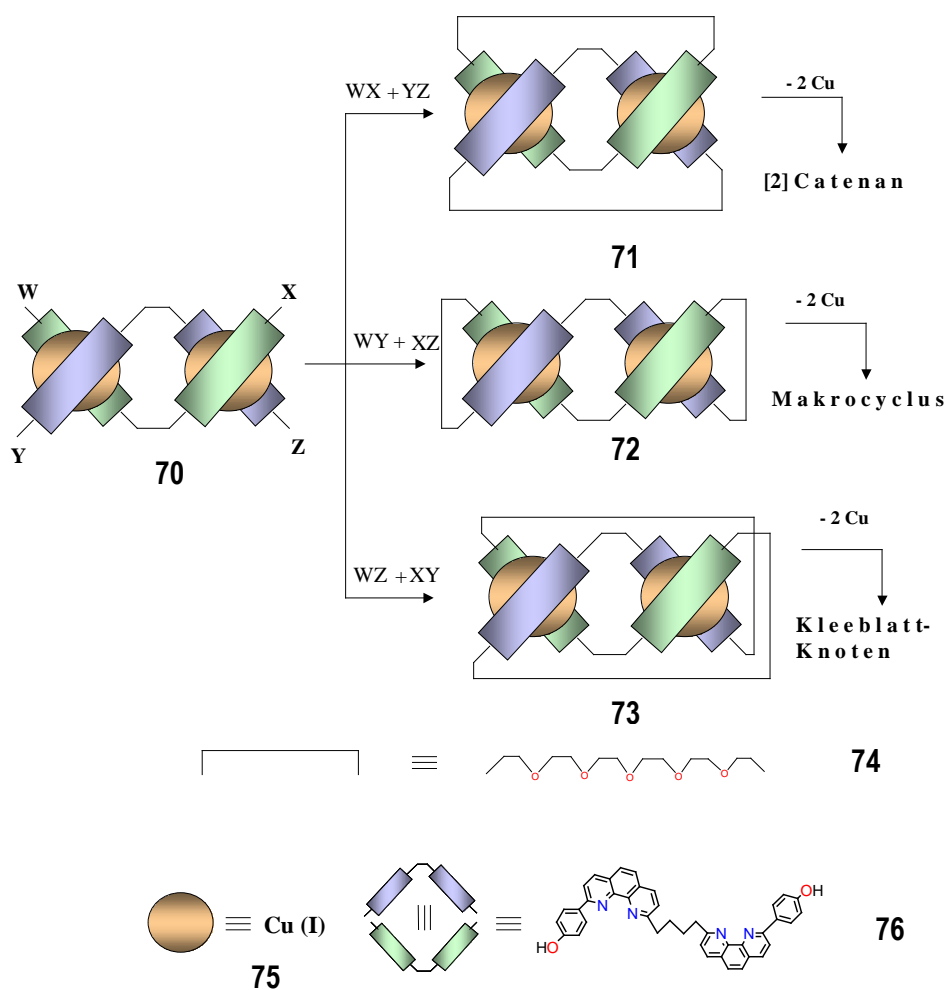
unterschiedliche Template beteiligt. Die *Threading*- und *Trapping*-Methoden bei der Rotaxansynthese nutzen ein lineares Templat. Ringförmige Strukturen wie Kronenether, Catenane und Rotaxane werden durch cyclisierende Template ermöglicht, während bei der Synthese von mechanisch verknüpften, mehrfach ineinander verschlungene Verbindungen wie z.B. molekularen Knoten verflechtende Template wirken. Bei den Pionierarbeiten von *Sauvage* et al. (Cu<sup>+</sup>-Koordinationskomplex) und *Stoddart* et al. (Charge-Transfer-Komplex) wurden ionische Template genutzt. *Vögtle* et al. gelang erstmals 1992 die Synthese amidverknüpfter Catenane mittels eines neutralen Templats. Im Unterschied zu den gut untersuchten templatgesteuerten Synthesen mit kationischen und neutralen Templaten sind anionische Template in der Synthesechemie bislang eher selten genutzt.<sup>[207]</sup> Obwohl die ersten Beispiele bereits Ende der 80er Jahre beschrieben wurden, begann die eigentliche Entwicklung dieses Bereichs erst ab Mitte der 90er Jahren. Im Laufe der letzten Jahre nahm allerdings die Zahl von Aggregaten, die mit anionischen Templaten erhalten und beschrieben wurden, zu. Heute werden anionengesteuerter Templatreaktionen zur Synthese einer breiten Vielfalt anorganischer und organischer Verbindungen (z.B. Makrocyclen, Käfige, Helicate, Rotaxane und kontinuierliche Strukturen) eingesetzt.

### 4.1.3.1 Template für die Knotensynthese

Bereits seit Anfang des letzten Jahrhunderts wurden die Wechselwirkungen zwischen Metallatomen und ihren Liganden untersucht. Im ersten Jahrzehnt des letzten Jahrhunderts entwickelte *Werner* die Vorstellung spezifischer Ligandengeometrien, nach dem er durch frühere Überlegungen erkannt hatte, dass Metallzentren neutrale Moleküle oder Liganden binden können. *Lewis* und *Sidgwick* bestätigten und erweiterten das Konzept der Metall-Ligand-Wechselwirkung über ein gemeinsames Elektronenpaar. Die Chelatisierung von Metallzentren und deren Komplexierung durch makrocyclische Liganden wurden erst später entdeckt. Bei der Selbstorganisation können viele nützliche Konzepte der Koordinationschemie angewendet werden. Der gebildete Komplex ist stabil, die Bindungen zwischen Metallatom und Ligand können aber stark und gleichzeitig kinetisch labil sein: darüber hinaus sind Reorganisationsprozesse möglich. Metall-Ligand-Wechselwirkungen führen zu außerordentlichen Geometrien, die sich zum Design vieler Strukturtypen nutzen lassen.<sup>[212]</sup> Auf diese Weise nutzten *Sauvage* et al.<sup>[213]</sup> die Templat-Wirkung des Kupfer(I)-Ions und koordinationschemische Effekte der 2,9-disubstituierten-1,10-Phenanthrolin-Liganden und synthetisierten sowohl Catenane als auch den ersten molekularen Kleeblattknoten (mit 3 % Ausbeute). Die Synthesebausteine sind so angeordnet, dass sie einen Ringschluss zum Macrocyklus ermöglichen. Zwei offenkettige Phenanthrolin-Liganden sind um ein Kupfer(I)-

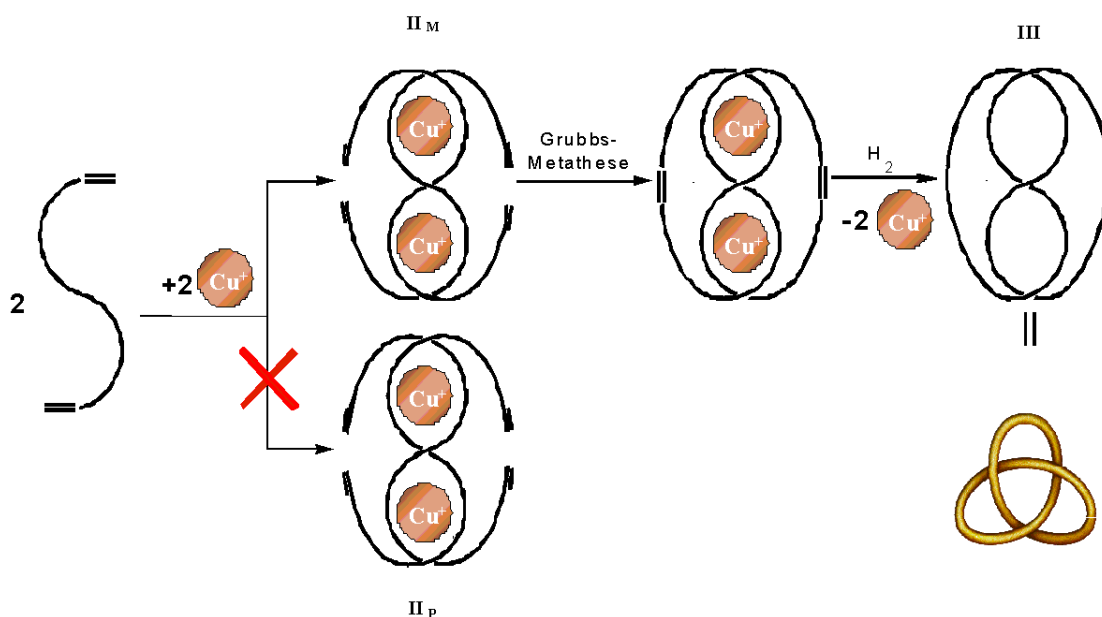
Metallkation tetraedrisch angeordnet und werden zu einem Komplex präorganisiert. Anschließend wird dieser Komplex durch Zugabe von einem Diiodid demetalliert und in ein Catenan umgewandelt. Bei der Synthese des chiralen Kleeblattknotens präorganisieren die tetraedischen Ligandenfelder zweier Kupfer (I)- Ionen zwei fadenförmige Moleküle um eine Doppelhelix, was zu einem geladenen Knoten durch Cyclisierung führt. Durch anschließende Demetallisierung entsteht der Kleeblattknoten. Die durchgeführte Synthese ist ein hervorragendes Beispiel für die Anwendung von Metall-Ligand-Wechselwirkungen in Selbstorganisationsprozessen. Die Verwendung starrer 1,3-Phenylen-Spacer zwischen den Phenanthrolin-Einheiten anstatt der flexiblen Oligomethylenbrücken steigerte die Ausbeute auf beachtliche 75 %. Entsprechenden Enantiomere wurden über Diastereomerenbildung getrennt.<sup>[214]</sup>

Bei der Verknüpfung der Enden eines helicalen Komplexes können mehrere Reaktionsprodukte entstehen: nur die paarweise Verbindung der Enden W und Z sowie X und Y miteinander führt zu Kleeblatt-Knoten. Wie Abbildung 4.9, präsentiert führen andere Verknüpfungen zu Catenanen oder Makrocyclen.



**Abb. 4.9:** Mögliche Reaktionsprodukte.

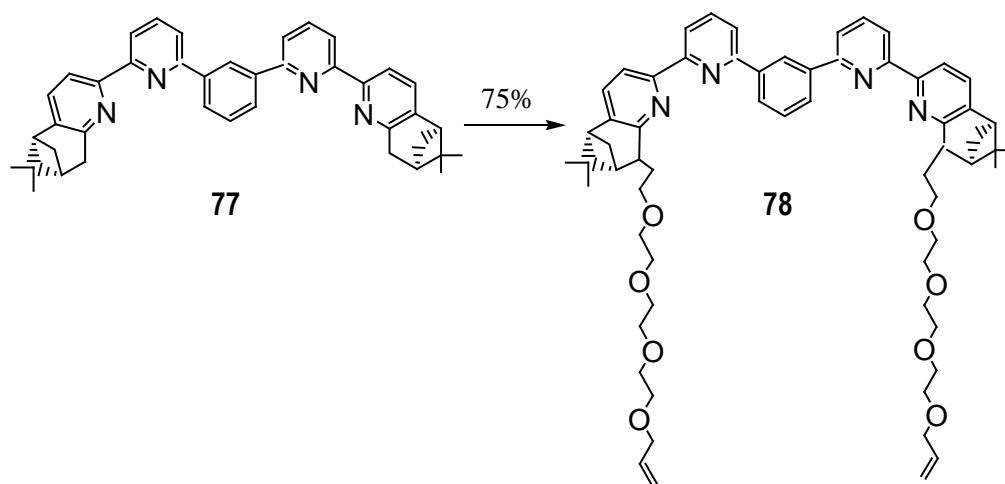
Das Cu-Phenathrolin-Templat ermöglicht auch die stereoselektive Synthese eines chiralen Kleeblatt-Knotens.<sup>[215]</sup> Die Umwandlung der Helix zu linkshändigen Knoten entspricht der Umwandlung der klassischen (oder euklidischen) Chiralität in topologische Chiralität. Abbildung 4.10 stellt den Knotenbildungsmechanismus dar. Der chirale molekulare Faden **I** bildet im Laufe der Komplexbildung nur einen Typ der doppelten Helix **II** (mit M oder P Konfiguration gezeigt). Obwohl **I**, **II<sub>M</sub>**, und **II<sub>P</sub>** geometrisch chiral sind, sind sie topologisch achiral. Das Knoten **III** ist sowohl geometrisch als auch topologisch chiral.



**Abb. 4.10:** Stereoselektive-Templatsynthese eines topologisch chiralen Knotens nach Sauvage et al.<sup>[215]</sup>

Die Strategie für die stereoselektive Vorbereitung des Knotens nutzt die Templat-Wirkung von Kupfer(I) und der Eigenschaften des Bis-(pinene-bipyridine)-Ligands, die so genannte CHIRAGEN-Familie, welche die Chiralität an den Metallzentren veranlasst. Die Liganden bestehen aus zwei 2,2'-Bipyridin-Einheiten verbunden durch eine *m*-phenylen-Brücke und werden in Abb. 4.11 dargestellt. Der Ligand **78** bildet eine doppelte Helix um die  $\text{Cu(I)}$ -Ionen: es erfolgt eine Komplexbildungsreaktion. Die Bildung des verknoteten Systems erfolgt schließlich durch eine Grubbs-Metathese-Reaktion.





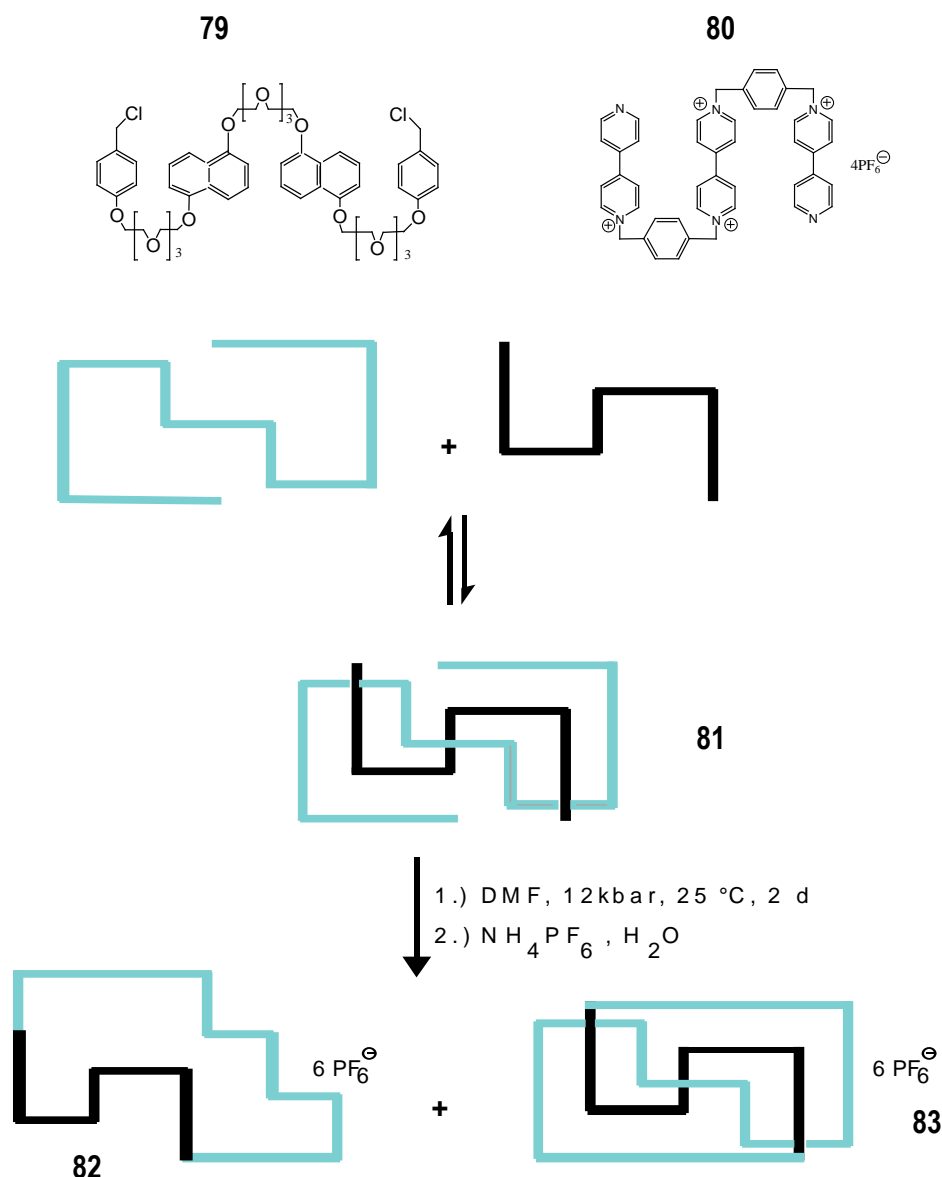
**Abb. 4.11:** Strukturformeln der Synthesebausteine des molekularen Knotens – der CHIRAGEN-Liganden **77** und **78**.

Wie schon im Kapitel 4.1.3 beschrieben, können bei der templatgesteuerten Synthese auch Charge-Transfer-Komplexen genutzt werden. So berichteten 1997 *Stoddart et al.* über eine verknotete Verbindung vom Krone/Quat-Typ, die sich nach dem gleichen Konzept wie Catenane und Rotaxane, über Charge-Transfer-Komplexen zwischen  $\pi$ -Donor- und  $\pi$ -Akzeptor-Aromaten bildete.<sup>[216]</sup>

Ein Polyether **79** mit zwei 1,5-Dioxynaphthalen-Einheiten diente als  $\pi$ -Donor Komponente (s. Abb. 4.12) und als  $\pi$ -elektronenarme Komponente diente das bereits 1996 synthetisierte Bipyridinium-Tetrakation **80**.<sup>[217]</sup> Durch zwischen den beiden  $\pi$ -Systemen auftretende Wechselwirkungen und unter hohem Druck entsteht der Charge-Transfer-Komplex **81**, der neben den dispersiven Kräften auch zusätzlich durch elektrostatische Wechselwirkungen stabilisiert wird.

Der Austausch der verbleibenden Chlorid-Ionen durch  $\text{PF}_6^-$ -Anionen und die anschließende Cyclisierung erfolgt durch ein Ammoniumhexafluorophosphat, wobei die Bildung des Kleeblatt-Knotens **83** und des nicht verknoteten Cyclus **82** in extrem geringer Ausbeute von 0.6 % bzw. 0.3 % als Folge eintritt. Die Isolierung der Produkte gelang, die NMR-Spektren konnten jedoch aufgrund der Signalvielfalt nicht vollständig ausgewertet werden. Die Existenz des Knotens **83** wurde durch Molecular-Modeling-Rechnungen unterstützt, die eine Konformationsenergie des Knotans von  $-171 \text{ kcal mol}^{-1}$  als die energieärmste ergaben.

So lag z.B. die Konformationsenergie des gefalteten Cyclus um  $8 \text{ kcal mol}^{-1}$  höher und die des ungefalteten Cyclus um  $24 \text{ kcal mol}^{-1}$  höher als die Konformationsenergie des Knotans.



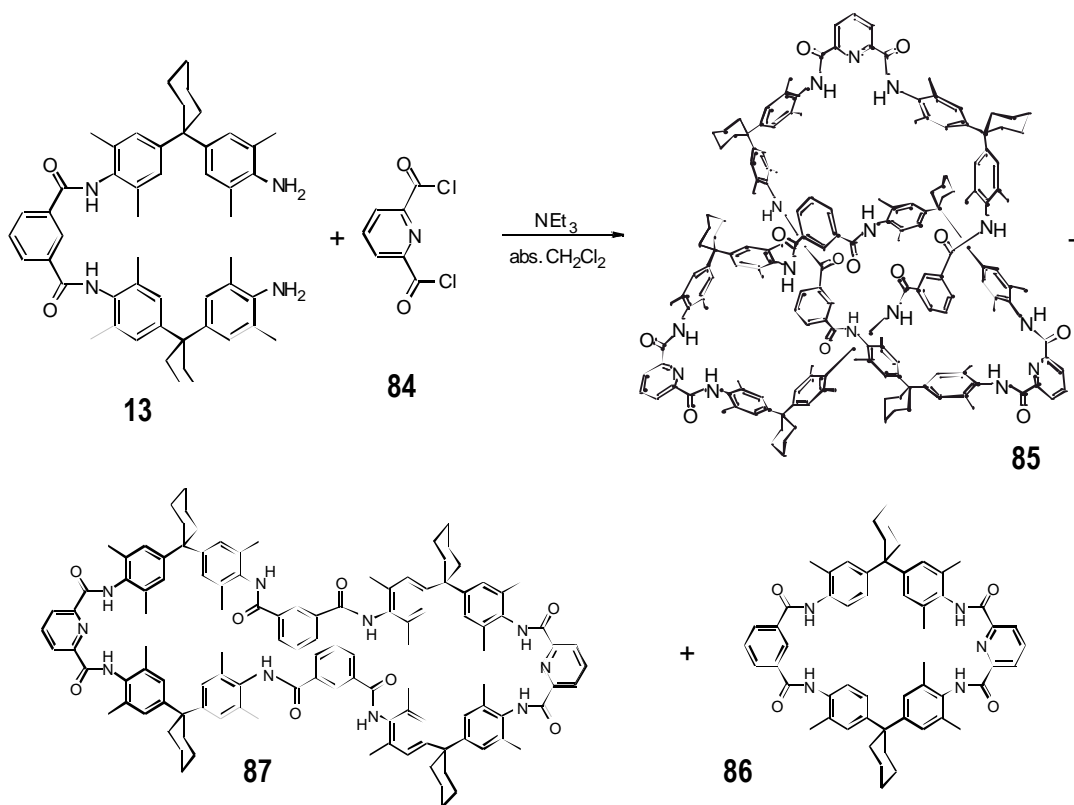
**Abb. 4.12:** Synthese eines molekularen Knotens nach Stoddart et al.

### 4.1.3.2 Templatgesteuerte Amid-Knoten

Eine einfache Synthese eines molekularen Kleeblattknotens vom Amid-Typ ohne Verwendung eines externen Templates wie bei der koordinationschemische Templatsynthese nach Sauvage et al.<sup>[213-215]</sup> gelang Vögtle und Mitarbeiter im Jahr 2000.<sup>[25b]</sup> Die Synthese stellt eine „interne“ Templatreaktion dar. Das Zusammenfügen der molekularen Amid-Knoten ist ähnlich wie die Bildung von Sekundär- und Tertiärstrukturmotiven bei natürlichen Proteinen und benötigt kein externes Templatreagens.<sup>[218]</sup> Nach einem Vorschlag von Vögtle werden molekulare Knoten auch als Knotane bezeichnet.

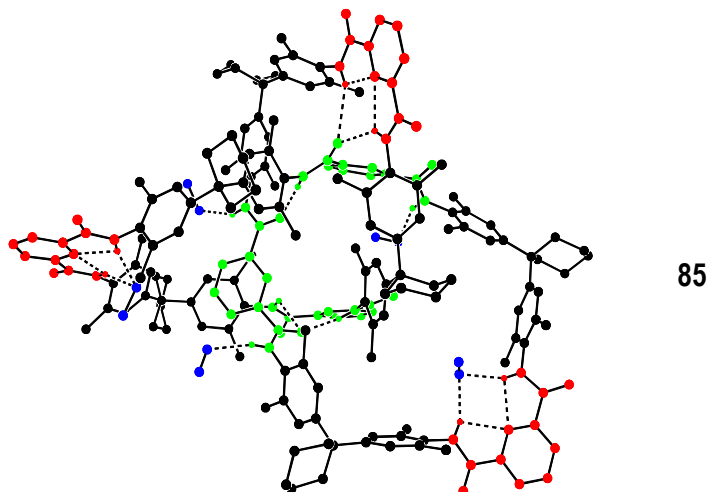
## Synthese des Amid-Knotans

Unter Verdünnungsbedingungen (ca. 1.4 mM) in abs. Dichlormethan und aufgrund intramolekularer Wasserstoffbrückenmuster von Oligoamiden erhielt man bei der Makrocyclisierung der leicht zugänglichen Derivate des 2,6-Pyridindicarbonsäuredichlorids **84** mit verlängerten Diaminen **13** (Abb. 4.13) das hexamere Dodeca-Amidknotan **85** in 20 % Ausbeute.<sup>[25b]</sup>



**Abb. 4.13:** Die Einstufen-Synthese zur Darstellung des ersten molekularen Kleeblatt-Knotens **85** des Amid-Typs (Bonner Knoten). Als weitere Produkte entstehen der dimere- **86** und der tetramere- Makrocyclus **87**.

Neben dem unsubstituierten Amidknoten **85** entstanden während der Synthese außerdem die beiden Makrocyclen **86** (Dimer = Tetralactamcyclus in 15 % Ausbeute) und **87** (Tetramer = Oktalactamcyclus in 23% Ausbeute). Mittels einer Röntgenstrukturanalyse einer aus einem Chloroform/Methanol-Gemisch gewonnenen Knoten-Kristalle, konnte die verknotete Struktur eindeutig nachgewiesen werden (Abb. 4.14).

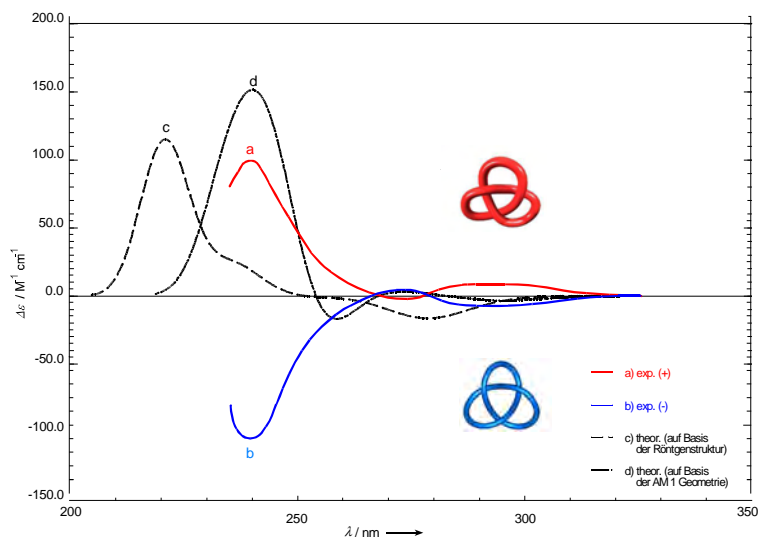


**Abb. 4.14:** Röntgenkristallstruktur des Amidknotens **85**. Wasserstoffatome sind mit Ausnahme der Amidprotonen weggelassen.

Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Amidprotonen und Stickstoffatomen der Pyridin-Einheiten sind gestrichelt dargestellt

Aus der Röntgenstruktur ist zu erkennen, dass, obwohl die Struktur des Knotans aus drei regelmäßig wiederholten Bausteinen organisiert ist: (P1-I1-P2-I2-P3-I3; P: Pyridin-dicarbamid, I: isophthaloyldiamid, jeweils verknüpft durch einen Diphenylmethan-Baustein), das Knotan im Kristall nicht  $C_3$ -symmetrisch ist, sondern eine  $D_3$ -Symmetrie aufweist. Die beiden Carbonylgruppen einer der drei Isophthaloylamideinheiten (I1) weisen nach innen, während alle anderen (von I2 und I3) nach außen gerichtet sind. Die Carbonylgruppen von I2 bilden durch Wasserstoffbrückenbindung zu den beiden Amidprotonen von P1 eine gegabelte Struktur, was folglich das Knotan deformiert. Die inneren Carbonylgruppen bilden Wasserstoffbrücken zu den Amidprotonen der beiden anderen Isophthaloylamideinheiten (I1-CO<sub>a</sub>...I2-NH<sub>b</sub>...I1-CO<sub>b</sub>...I3-NH<sub>b</sub>). Darüber hinaus wird die Deformation des Kleeblatt-Knotens verstärkt.

Die Existenz des topologisch chiralen Knotans **85** wurde auch durch die HPLC-Enantiomerentrennung des Racemates nachgewiesen. An einer nichtkommerziellen, chiralen stationären Phase Chiralpak-AD <sup>[25,29]</sup> gelang *Okamoto et al.* die Basislinientrennung der beiden Enantiomere. Die spiegelbildlichen Circular dichroismogramme CD in Abb. 4.15 beweisen die Struktur der verknüpften Verbindung.



**Abb. 4.15:** Experimentelle und theoretische Circular dichrogramme des Amidknotens **85**.

Die Absolute Konfiguration des Knotens **85** wurde von *Grimme* et al. mittels einer semiempirischen  $\pi$ -Elektronen-Methode (zeitabhängige Pariser-Parr-Pople, TDPPP), basierend auf der Röntgenstrukturanalyse und auf einer voll optimierten AM1-Geometrie berechnet.<sup>[25b,219]</sup> Die theoretischen und die experimentellen Kurven der beiden Enantiomere stimmen fast überein.

## Funktionalisierung von Amid-Knoten

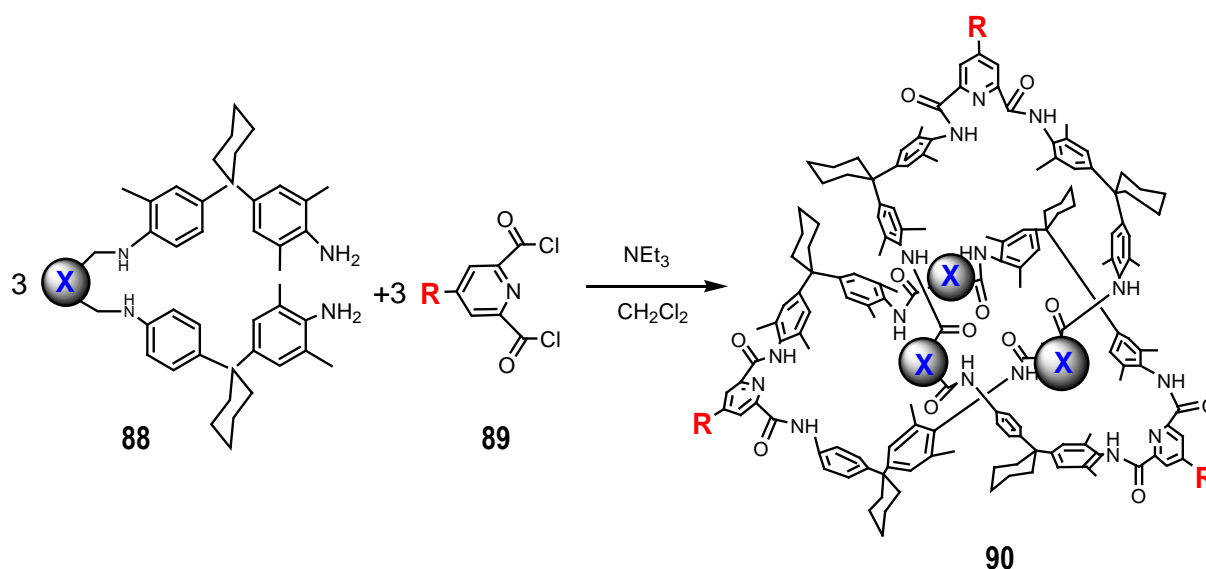
Wenige Jahre nach der ersten Synthese von Amid-Knoten wurde die Funktionalisierung und Derivatisierung der Knotenverbindungen stark vorangetrieben. Dadurch erfolgte eine explosionsartige Entwicklung in der Chemie und Topologie von Knotanen.

Durch Funktionalisierungsmöglichkeiten am Knotan **85** wurden folgendes ermöglicht:

- Verbesserung der Löslichkeit und damit der Handhabbarkeit der Amid-Knoten,
- Knotenracemattrennungen an chiralen (sowohl nicht-kommerziellen als auch kommerziellen) HPLC-CS Phasen,
- Kombination aus Zento- und topologischer Chiralität durch chirale Substituenten,
- Aufbau supramolekular verknüpfter Ensembles und Aggregate molekularer Knoten.

Das neuartige, gut zugängliche, nanodimensionierte Gerüst des Amid-Knotens konnte in vielerlei Weise synthetisch modifiziert werden. Die Ausstattung des Amid-Knotens **85** kann mit kleinen Substituenten sowohl im Inneren an der Isophthaloyl-Einheit (**90a, b**) als auch an der Peripherie des Knotens an den 2,6-Pyridindicarboxamid-Fragmenten (**90c-l**)<sup>[25a,30]</sup>, auf zwei verschiedenen Wegen

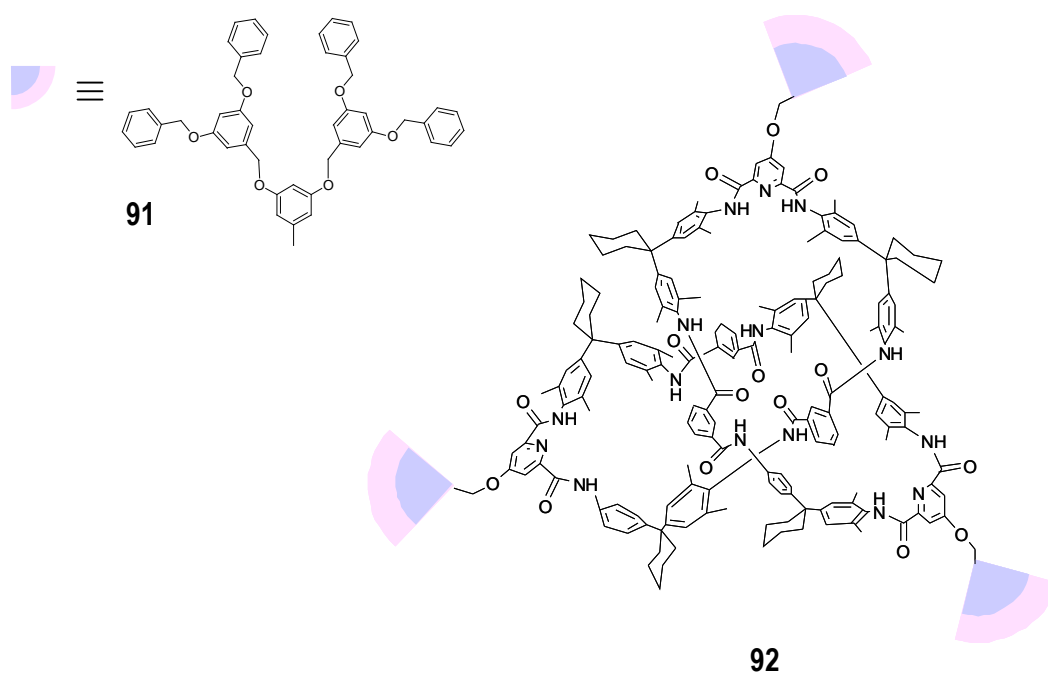
durchgeführt werden (s. Abb. 4.16). Bei dem so genannten „direkten Ansatz“<sup>[30g]</sup> geht man von geeignet funktionalisierten Reagenzien **88** und **89** aus, welche die Substituenten schon bei der Synthese der Knotenarchitektur mitliefert. Die rationale selektive Funktionalisierung ist aber begrenzt, weil große Substituenten nicht geeignet sind.



	1	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
<b>X</b>													
<b>R</b>	H	H	H	Cl	OCH <sub>3</sub>					O-nC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>			
%	20	1	2	9	10	7	5	3	*	4	5	5	5

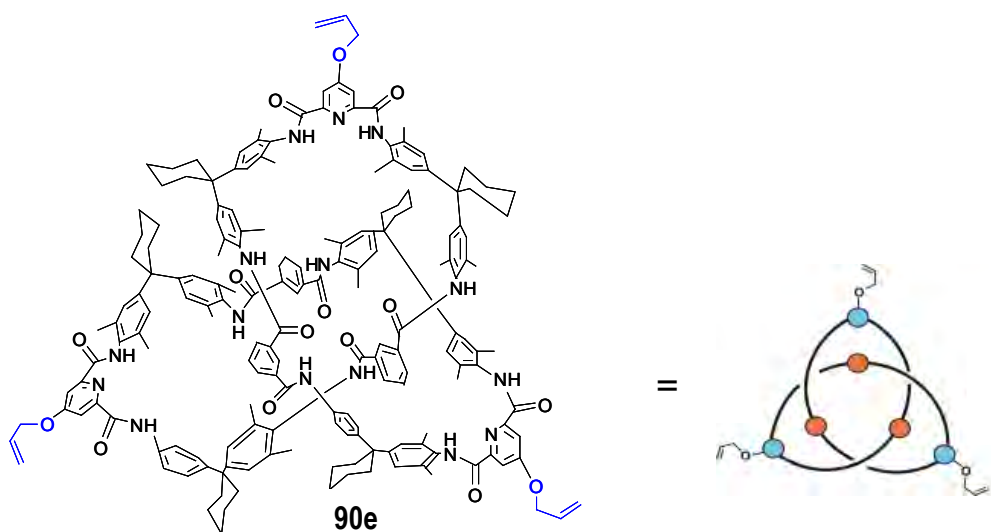
**Abb 4.16:** Beispiele substituierter Amid-Knotane **90** nach Vögtle et al. und deren Ausbeuten in %.

Zur Erzeugung funktionaler Knotane gab der entwickelte „indirekte Ansatz“<sup>[30g,36]</sup> der auf der Einführung von Schutzgruppen an der 4-Position der 2,6-Pyridindicarbonsäure-Einheiten basiert, viel mehr Möglichkeiten und ist äußerst tolerant gegenüber sterisch anspruchsvollen Substituenten. Unter Anwendung dieses Ansatzes gelangen die ersten Beispiele selektiv derivatisierter Knotane. Die vollständige oder teilweise Palladium-katalysierte Hydrierung des Tris(benzyloxy)-Knotans **90j**<sup>[36]</sup> und die anschließende Alkylierung mit *Frechet*-Typ Dendrons**91** führen zur Bildung von Mono-, Di- und Tri- Dendroknoten **92**.<sup>[220]</sup>



**Abb. 4.17:** Die erfolgreiche Einführung eines Fréchet-Dendrons an der Peripherie des Knotens.

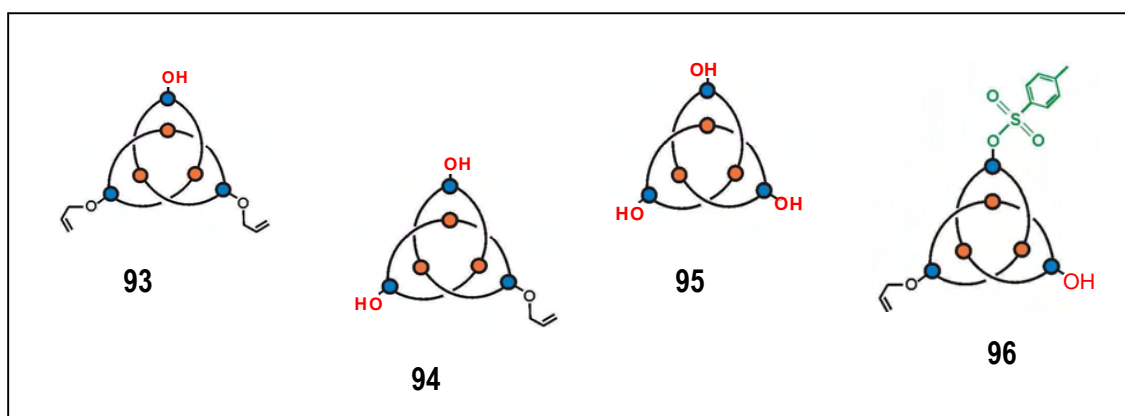
Mittels der „indirekten“ Synthesestrategie und der vollständigen und selektiven Entfernung der äußeren Schutzgruppen stellte *Lukin* viele neue mono-, di- oder tri-substituierte Knotane dar. Die 4-Allyloxygruppe (**89e**) erwies sich als eine geeignete Schutzgruppe, deren Reaktivität weder die Amidknoten-Synthese noch die weitere Derivatisierung beeinträchtigt. In Abbildung 4.18 wird das Tris(allyloxy)-Knotan **90e**, welches über eine Einstufensynthese in 8 % zugänglich wurde, dargestellt.



**Abb. 4.18:** Strukturformel und schematische Darstellung des Tris(allyloxy)-Knotans **90e**.

Durch Tributylzinnhydrid und einen Palladium-Katalysator können die Allylgruppen von der Peripherie von dem Tris(allyloxy)-Knoten **90e** vollständig oder selektiv entfernt werden, wobei die betreffenden Tri-, Di- und Monohydroxy-Knotane **93–95** entstehen (Abb. 4.19). Die Methode hat sich als sehr geeignet zur Herstellung von Knoten mit beliebigen Substitutionsmustern erwiesen. Mit Diethylchlorophosphat kann die Verbindung **95** in Knotane mit einer bis drei Phosphorylgruppen umgesetzt werden, deren Sulfonylierung mit *p*-Tolsulfonylchlorid und anschließender Entfernung einer oder zweier Allylgruppen unterschiedlich Sulfonyl- und Hydroxy- substituierte Knotane wie **96** ergeben. Auf diese Weise kennzeichnet das erste synthetisierte Knotan **96** mit drei unterschiedlichen Substituenten an den drei Schleifenecken einen entscheidenden Durchbruch.

In Abbildung 4.19 sind die so erhaltenen funktionalisierten Amid-Knotane dargestellt.



**Abb. 4.19:** Schematische Darstellung der Hydroxy-Knotane **93**, **94**, **95** und des Knotans mit drei verschiedenen Substituenten **96**.



## 4.1.4 Direkte Enantiomerentrennung funktionalisierter Knotane mittels HPLC

Durch  $^1\text{H}$ - bzw.  $^{31}\text{P}$ -NMR-Experimente, die mit dem Tris(allyloxy)-Knoten **90e** und den verschieden substituierten Knotanen (z.B. Phosphoryl-Knotanen) durchgeführt werden konnten, wurden Rückschlüsse auf die Dynamik von Amid-Knoten gezogen.<sup>[28a,36a]</sup> Die charakteristische Signale der Amidprotonen zeigen, dass das Knotan in Lösung in einer starren Konformation vorliegt.

Die Massenspektrometrie und das  $^1\text{H}$ -NMR geben jedoch nur Hinweise auf eine mögliche Existenz eines Knotens, geben aber keine Information über die Struktur der Knoten. Idealerweise ist die Röntgenkristallstrukturanalyse der benötigte Nachweis dafür, dass eine Verbindung verknotet ist. Jedoch konnten bei den meisten neu synthetisierten mechanisch verknüpften Verbindungen keine geeigneten Kristalle erhalten werden und die verknotete Struktur musste auf eine andere Weise bestimmt werden. Im Falle der Knoten, bei denen es sich um topologisch chirale Verbindungen handelt, für deren Synthese aber die eingesetzte Edukte sowie alle weiteren möglichen Produkte achiral sind, könnte man das Vorliegen der Chiralität durch Enantiomerentrennung indirekt nachweisen. Im Fall einer Chiralität sind die synthetisierten Knoten racemische äquimolare Gemische aus zwei Enantiomeren:  $\Delta$  (D oder  $3_1^{\text{PPP}}$ ) und  $\Lambda$  (L oder  $3_1^{\text{MMM}}$ ).

Aufgrund der geringen Ausbeute an verknoteten Verbindungen und der Vielzahl von Nebenprodukten ist die chirale Trennung solcher supramolekularer, dreidimensionaler Verbindungen, wie beispielweise molekulare Knoten, schwierig durchzuführen. Die Auswahl an Literatur zur Erfassung von Knotan-Enantiomerentrennungen ist sehr begrenzt und vieles steht noch am Anfang der Entwicklung.<sup>[221]</sup> Bis zur chromatographischen Enantiomerentrennung des racemischen Kleeblattknotens durch *Okamoto* et al. konnten molekulare Knoten nur über Derivatisierung in die Diastereomere getrennt werden.<sup>[222]</sup> Später wurden die Enantiomerentrennungen direkt auf chiralen stationären Phasen durchgeführt. Dabei wurden unterschiedliche chirale stationäre Phasen eingesetzt, welche nun im Folgenden ausführlicher vorgestellt werden.

### 4.1.4.1 Chirale stationäre Phasen für direkte Enantiomerentrennung

Wie schon im Kapitel 4.1.3.2 erwähnt, wurden die synthetisierten racemischen Knotenproben des Amid-Typs bis 2001 in Zusammenarbeit mit *Okamoto* et al. in Japan mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) in die einzelnen Enantiomere und meistens auf nicht

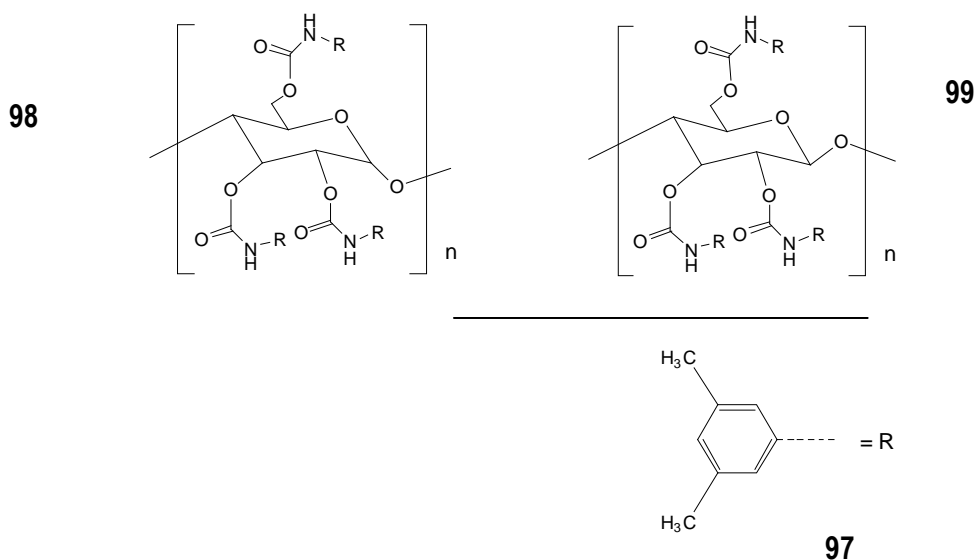
kommerziellen chiralen stationären Phasen getrennt.<sup>[25a,30g]</sup> Es konnten jedoch viele Enantiomerentrennungen auf käuflichen chiralen stationären Phasen vom Arbeitskreis *Vögtle* realisiert werden. Die publizierten Beispiele sind chromatographisch fast ausschließlich auf Polysaccharidderivaten getrennt worden.<sup>[25, 29, 30,32,33]</sup>

#### 4.1.4.1.1 Polysaccharidderivate als chirale stationäre Phasen

Die ersten chromatographischen Enantiomerentrennungen wurden an natürlichen, preiswerten, chiralen Polymer-Adsorbentien wie Wolle, Seide und Polysacchariden durchgeführt. Als natürliche, optisch aktive Biopolymere dienen die Polysaccharide in Lebewesen im allgemeinen als Strukturelemente oder Energiequelle. Die typischen Polysaccharide Cellulose, Stärke (Amylose) und Dextran sind wegen ihrer niedrigen Enantioselektivitäten und mechanischen Eigenschaften als chirale stationäre Phasen in der Praxis nicht HPLC-tauglich. Modifizierte Polysaccharide weisen aber bei der Spaltung vieler Racemate hohe Trennleistungen auf.

*Okamoto* et al. synthetisierten durch Umsetzung von mikrokristalliner Cellulose mit substituierten Phenylisocyanaten eine Reihe von Cellulose-tris(phenylcarbamate)-Derivaten,<sup>[223]</sup> die zu den am besten untersuchten Polysaccharid-CSPs gehören. Das Trennvermögen dieser Phasen hängt in hohem Maß von den Substituenten an den Phenylresten ab. Während elektronenschiebende oder elektronenziehende funktionelle Gruppen in *meta*- bzw. in *para*- Position die Trennleistung verbessern, ist dagegen die Enantiomererkennung bei *ortho*-substituierten Derivaten und Substituenten mit Alkoxyresten und Nitrogruppen gering.

Chirale Adsorbentien müssen in der Lage sein, aus der Lösung eines Racemates ein Enantiomer bevorzugt zu adsorbieren, also eine Enantiomerentrennung zu ermöglichen. So haben sich die 3,5-disubstituierten Derivate (s. Abb. 4.20), wie Amylose-tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) **98** (CHIRALPAK® AD) und das 3,5-Dimethylphenylcarbamate **99** (CHIRALCEL® OD), mit sehr guten enantioselektiven Eigenschaften bei zahlreichen Racemat-Spaltungen bewährt. Die Methoden-Vorbereitung dieser chiralen stationären Phasen ist einfach und gelingt durch Adsorption des chiralen Selektors auf Silikagel.



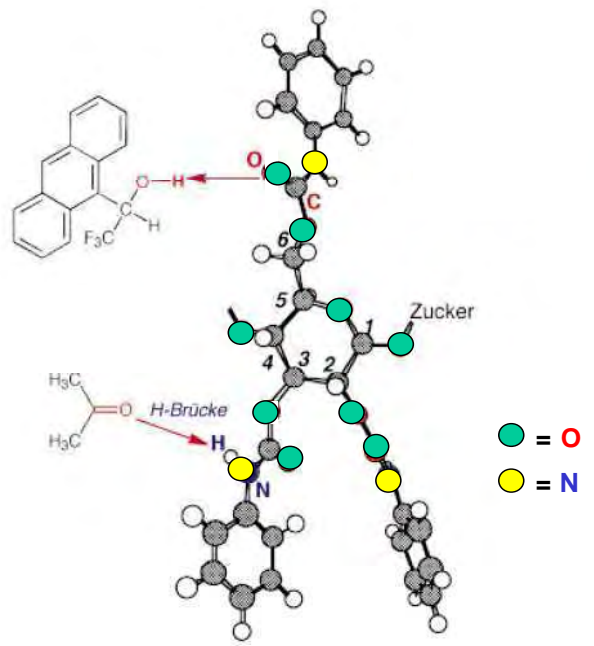
**Abb. 4.20:** Struktur des Tris(3,5-dimethylphenylcarbamats) der Amylose (Chiralpak<sup>®</sup>AD) **98** und der Cellulose (Chiralcel<sup>®</sup>OD) **99**.

Die Wahl des Eluenten ist für eine effiziente Enantiomertrennung von großer Bedeutung.<sup>[224]</sup> Für Racemattrennungen an Polysaccharid-CSPs wird meistens ein Gemisch aus *n*-Hexan und 2-Propanol oder Ethanol verwendet. Es hat sich gezeigt, dass die Struktur des Alkohols die Enantioselektivität beeinflussen kann. Andere Lösungsmittel, wie Chloroform, Tetrahydrofuran und Diethylether, sind hingegen als Hauptbestandteil der mobilen Phase nicht geeignet, da Polysaccharid-CSPs in diesen Lösungsmitteln aufgelöst werden oder quellen.

Der erste von der Arbeitsgruppe Vögtle et al. synthetisierte Kleeblattnoten des Amid-Typs, zeigte auch Probleme bei der chiralen Trennung in die Enantiomere. Auf Grund, dass sich das Knoten nur in sehr lipophilen Lösungsmitteln wie z.B. Chloroform oder Dichlormethan löste, bildeten sich bei der Trennung mit Hilfe eines Gemisches von *n*-Hexan/Ethanol 85:15 als Laufmittel Kristalle des Knotens auf der kommerziell erhältlichen Chiralpak<sup>®</sup>AD-Säule<sup>[32]</sup> aus und es konnte keine quantitative Trennung erzielt werden. Da lipophile Lösungsmittel als Teil der mobilen Phase mit dem kommerziellen Chiralpak<sup>®</sup>AD und Chiralcel<sup>®</sup>OD Material nicht verwendet werden dürfen, wurden daher die bislang von Vögtle et al. synthetisierten molekularen Knotane ausschließlich auf nicht kommerziellen Polysaccharid-CSPs von Okamoto et al. in ihre Enantiomere getrennt.<sup>[33]</sup>

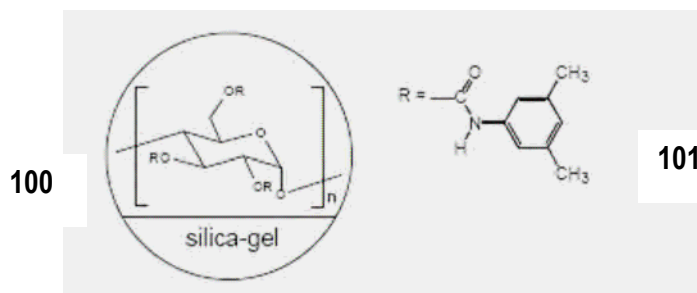
Trotz der weiten Verbreitung von Polysaccharidderivaten als chirale stationäre Phasen ist es schwierig, den Mechanismus der Enantiomereerkennung exakt zu klären. Chirale Polymere haben im allgemeinen eine Reihe von Bindungsstellen mit unterschiedlicher Affinität zu den Enantiomeren, somit sind ihre exakten Strukturen sowohl im festen als auch im gelösten Zustand nur schwer zu bestimmen. Mit Hilfe von chromatographischen, NMR-spektroskopischen und Computerstudien gilt

es aber als sicher, dass die polaren Carbamoylgruppen die Hauptadsorptionsstellen sind, welche durch ihre NH- und C=O-Gruppen über Wasserstoffbrückenbindungen mit dem racemischen Gemisch wechselwirken können (Abb. 4.21), wobei auch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen auftreten können. Zwischen den Phenylresten der chiralen stationären Phase und den aromatischen Gruppen der gelösten Substanzen können auch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen bei der Spaltung des Racemates hilfreich sein.



**Abb. 4.21:** Mögliche Wechselwirkungsstellen von Cellulose-tris(phenylcarbamate)-Derivaten.

2006 stand dem Arbeitskreis Vögtle eine neue Generation chiraler Polysaccharidderivat-CSPs der Firma „DAICEL“ zur Verfügung. Wie bei den etablierten Produkten besteht der chirale Selektor aus einem Amylose- oder Cellulosederivat, das allerdings bei diesen Produkten auf Kieselgel immobilisiert ist (Abb. 4.22). Dies bietet den Vorteil der unbeschränkten Auswahl des Lösungsmittels.



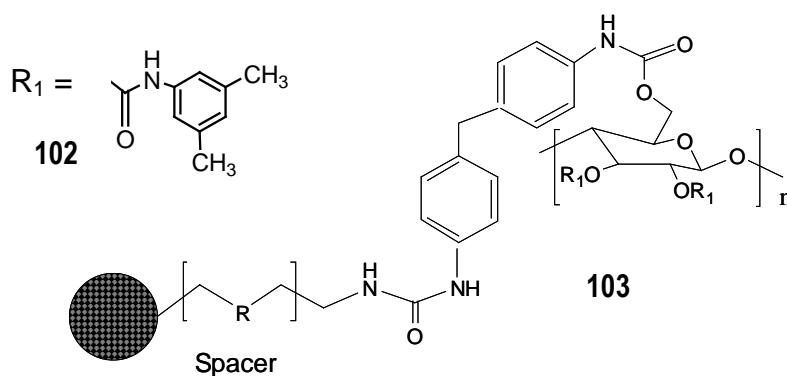
**Abb. 4.22:** Struktur des Tris(3,5-dimethylphenylcarbamats) der Amylose (Chiralpak® IA).

CHIRALPAK® IA ist der Handelsname für die erste im Handel erhältliche immobilisierte Säule, bei der 3,5-Dimethylphenylcarbamate der Amylose, stationär auf Silikagel mit einer Körnchengröße von 5 µm aufgebracht wurde. Der chirale Selektor in CHIRALPAK® IB ist von derselben Art wie der in CHIRALCEL® OD, bei der es sich um Tris (3,5-dimethylphenylcarbamate)-derivatisierte Cellulose handelt. CHIRALCEL® OD wird durch den physischen Überzug einer Schicht des Polymers auf Silikagel gebildet, während der chirale Selektor in CHIRALPAK® IB auf Silikagel stationär immobilisiert wird.

Die neuen CSPs auf Basis von Polysaccharidderivaten haben bemerkenswerte Leistungsmerkmale: eine breite Selektivität und eine wirklich dynamische Ladekapazität, ausgezeichnete chirale Erkennungsfähigkeiten und Auflösung von Racematen, schnelle, einfache Methode Entwicklung.

Vor dem Starten des Immobilisierungsverfahrens ist es wichtig, die Abbinde-Seiten zwischen CSPs und Kieselgel theoretisch zu bestimmen. Die Immobilisierung von CSPs mit dem Kieselgel wird durch eine radikale Polymerisationsreaktion ausgeführt, jedoch ist das auch möglich durch die Verwendung einer photo- oder einer enzymatischen Polymerisation. Natives (heimisches) Kieselgel ist für die Immobilisierung nicht wirksam, deswegen wird derivatisiertes 3-Aminopropyl-<sup>[33]</sup> und Allyl-Kieselgel<sup>[25]</sup> verwendet.

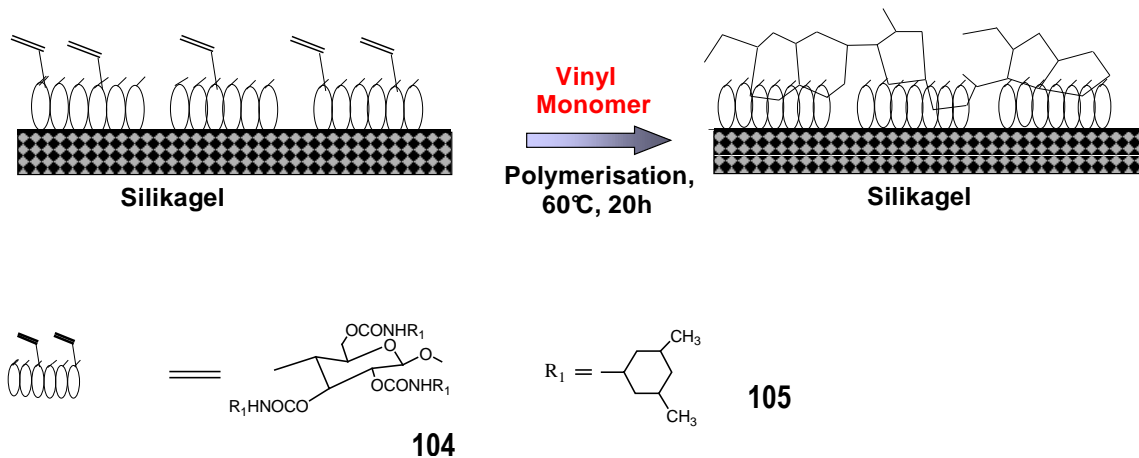
Während bei der ersten chiralen immobilisierten Polysaccharid-stationären Phase, welche von Okamoto et al. 1987 hergestellt wurde, als Spacer 4,4'-Diphenylmethan-diisocyanat diente, wurde später als Spacer ein Diisocyanat-Reagens verwendet (siehe Abb.4.23).



**Abb. 4.23:** Beispiel für Immobilisierungs-Methode von Polysaccharid-Derivaten **100** auf chromatographische Matrize. Fixierung mit Diisocyanat-Reagens.

Die gleiche Arbeitsgruppe immobilisierte 1996 Amylose-phenylcarbamate durch zwei enzymatische Methoden.<sup>[226]</sup> Die Immobilisierung kann auch durch Copolymerisation zwischen Cellulose-tris-(3,5-dimethylcarbamate) und einem Vinyl-Monomer, wobei eine Vinyl-Gruppe als Spacer dient, erfolgen.

Ein allgemeines Schema für die Immobilisierung der Polysaccharid-CS-Phasen auf Silikagel ist in Abbildung 4.24 dargestellt.

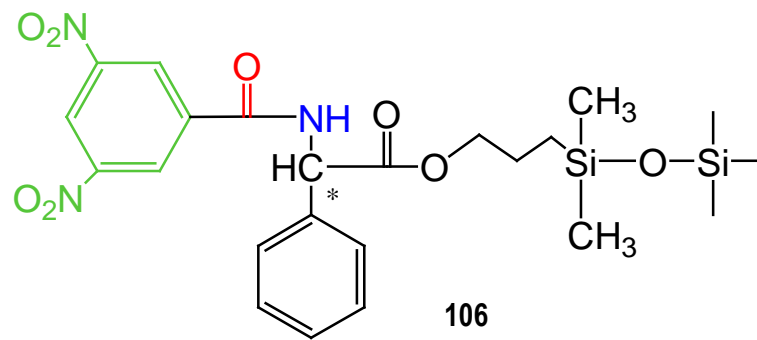


**Abb. 4.24:** Schematische Darstellung der Immobilisierung von Polysaccharid-Derivaten auf Silikagel.

#### 4.1.4.1.2 Chirale stationäre Phasen vom „Pirkle-Typ“

Um bei Notwendigkeit auf eine andere stationäre Phase ausweichen zu können und andere chromatographische Möglichkeiten zur Enantiomertrennung molekularer Amidknotane zu finden, wäre es sehr vorteilhaft, weitere chirale stationäre Phasen ausprobieren zu können und sie auf ihre Eignung für die chirale Trennung zu testen. Folglich wurde auch das Säulenmaterial Nucleosil® Chiral-2 [*N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-*D*-phenylglycin] **106** der Firma MACHEREY und NAGEL getestet. Es handelt sich um eine von *Pirkle* et al. entwickelte stationäre Phase, die mit sehr polaren Lösungsmitteln wie z. B. Tetrahydrofuran oder Chloroform verwendet wird, ohne dass die Säule ausblutet. Die chirale Erkennung zwischen dem chiralen Selektor und den beiden Enantiomeren des Racemates erfolgt vor allem durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und Van-der-Waals- Wechselwirkungen.<sup>[227]</sup> Mit ihren zahlreichen funktionellen Gruppen sollte Nucleosil 100-5 Chiral-2® für die zu trennenden Knotane ein geeignetes Material sein.

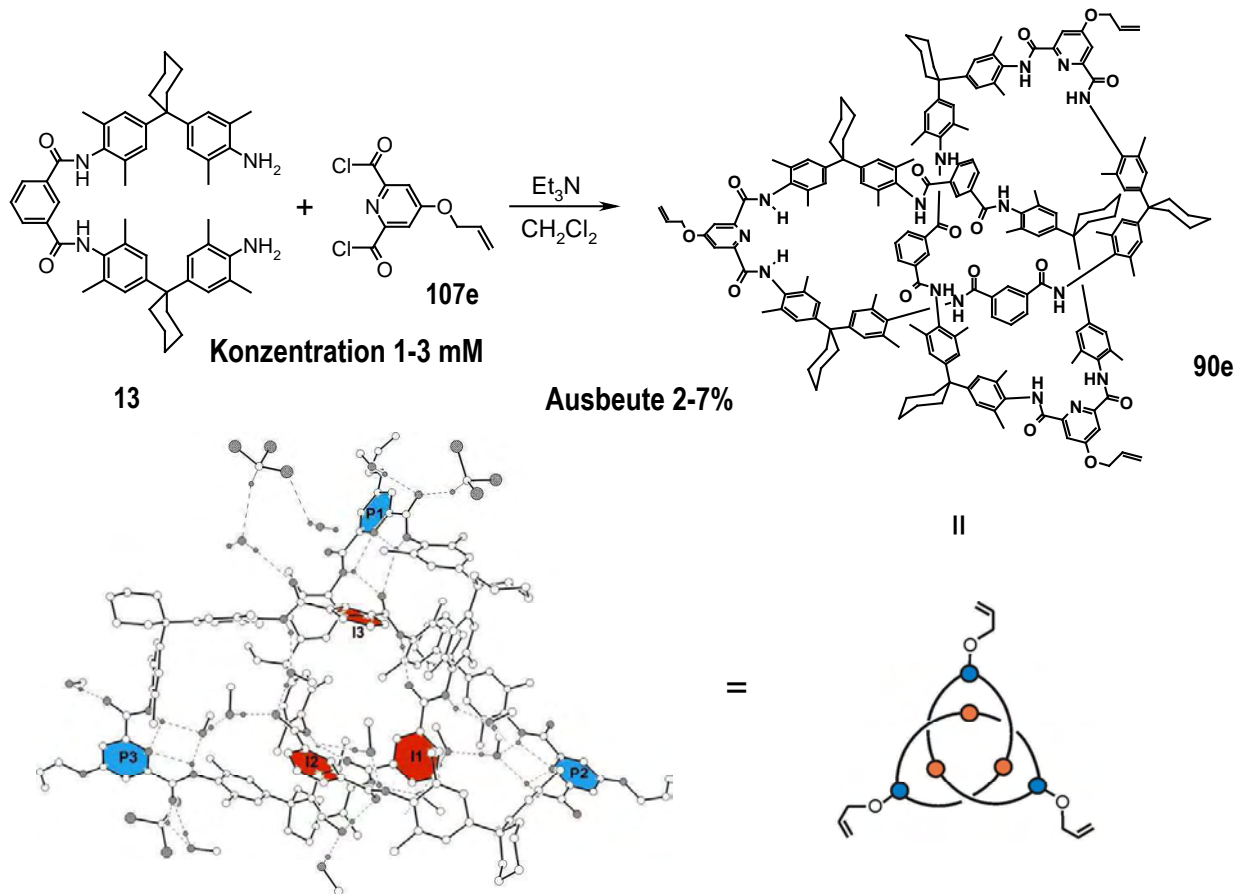
Die chirale stationäre vom *Pirkle*-Typ Phase ist sehr vielseitig verwendbar, da sie eine Vielzahl von verschiedenen aufeinander wirkenden Gruppen enthält, die mit den benachbarten Gruppen des chiralen Zentrums des zu trennenden gelösten Stoffes wechselwirken können. Die stationäre Phase kann starke polare Wechselwirkungen mit seiner Carbonyl-Gruppe, seiner Amid-Gruppe und dem Nitrat-aromatischen Kern versorgen. Die stationäre Phase kann auch mit dem nicht substituierten aromatischen Kern sowie durch Dipolwechselwirkung mit einer starken polaren Gruppe wechselwirken.s



**Abb. 4.25:** Struktur von 3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin-Silicagel **106** („Pirkle-Phase“).

#### 4.1.4.2 Enantiomerentrennung des Trisallyloxy-Knotans **90e**

In Abbildung 4.26 wird die Synthese und die Röntgenkristallstruktur des Tris(allyloxy)-Knotans dargestellt.



**Abb. 4.26:** Synthese und Röntgenkristallstruktur des Tris(allyloxy)-Knotans **90e**.

Das Tris(allyloxy)-Knotan **90e** (Abb. 4.26) nimmt die Konformation des unsubstituierten Knotans **85** an. Alle 2,6-Pyridindicarbonamid-Einheiten bilden die äußeren Ecken der drei Knotenschlaufen, während die drei Isophthaloyl-Einheiten im Inneren des Knotenmoleküls versteckt sind. Die Versuche das Racemat des Tris(allyloxy)-Knotans **90e** an käuflichen chiralen Säulen in die einzelnen Enantiomeren zu trennen, waren bis 2004 erfolglos. Vollständige Enantiomerentrennung des Allylknotans gelang *Okamoto et al.* mit Hilfe des nichtkommerziellen Chiralpak® AD-Säulen-Materials, in dem Tris(3,5-dimethylphenyl-carbamat) Amylose kovalent an einen Silikagelträger gebunden ist.<sup>[36]</sup> Als Eluent wurde eine *n*-Hexan/Chloroform/2-Propanol-Mischung im Verhältnis 60:40:1 verwendet.

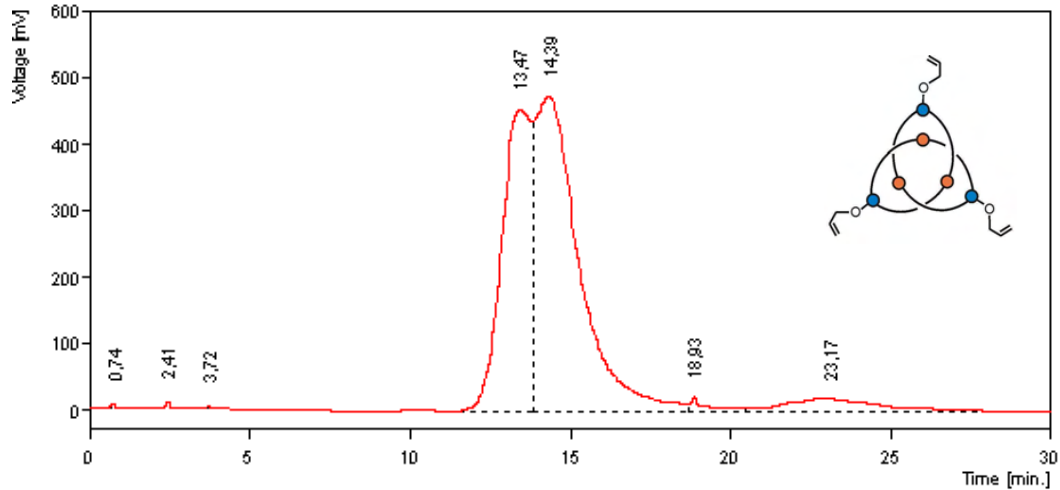
Das Tris(allyloxy)-Knotan wird als Ausgangsprodukt sowohl für neue, mittels „indirekter“ Synthese substituierte Knotane als auch für Knotaxan-Synthese eingesetzt. Bei der Verknüpfung einer



hantelförmigen Rotaxan-Achse<sup>[27]</sup> mit monofunktionalisierten Knoten werden Knotaxane – Rotaxane mit Knoten als Stopper an den beiden Achsenenden – erhalten. Aus Gründen des höheren Bedarfs war es wichtig, das Knotan auch an käuflich chiralen stationären Phasen trennen zu können, um die benötigte Menge für die unterschiedlichen Knoten- und Knotaxan- Synthesen einzusetzen.

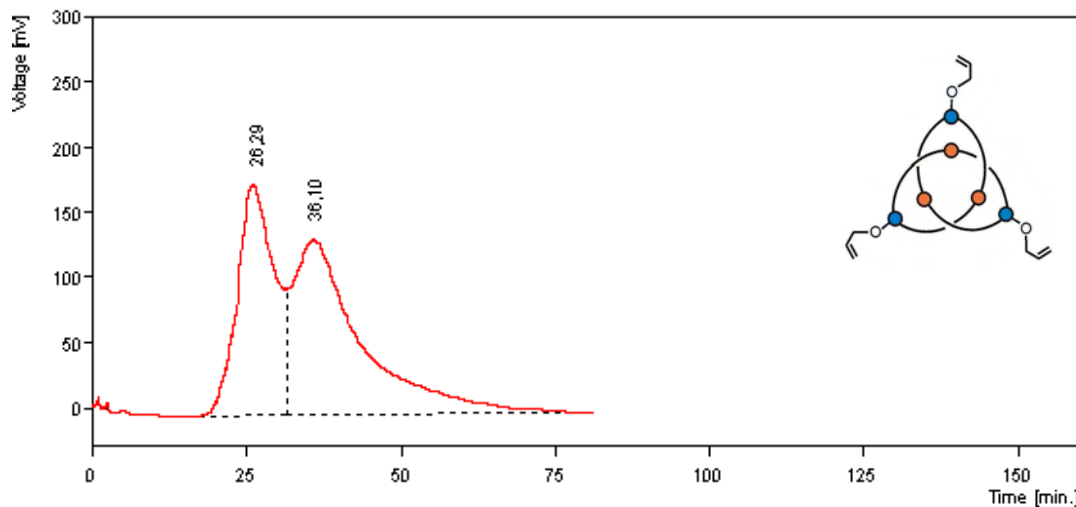
Für die Trennung des Tris(allyloxy)-Knotans wurde die chirale Säule Nucleosil® Chiral-2 eingesetzt. Bei dieser Säule handelt es sich um eine chirale stationäre Phase vom *Pirkle*-Typ, bei der *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-*D*-phenylglycin kovalent auf Silikagel aufgetragen ist. Das Grundprinzip für die Wahl dieser Phase für eine analytische Untersuchung entstand aus der Tatsache, dass sie ziemlich kleine Moleküle mit verhältnismäßig wenigen Drehfreiheitsgraden besitzt. Die intermolekularen Interaktionen hängen von der relativen räumlichen Ausrichtung der verbindlichen Aufstellungsorte auf den CSP ab.

Wie die meisten Amid-Knotane lässt sich das Trisallyloxy-Knotan nicht in Alkohol lösen, sondern in lipophilen Lösungsmittel wie z.B. Dichlormethan.<sup>[25,30g]</sup> Anders als bei den nichtkovalenten chiralen Säulen der Firma DAICEL – Chiralpak® AD und Chiralcel® OD – lässt sich das Säulenmaterial bei der Verwendung von Dichlormethan, Chloroform und THF nicht quellen oder auflösen und bei den Trennungen kann ein breiteres Spektrum von Lösungsmittel verwendet werden. Nachdem die Säule mit einem Gemisch aus *n*-Hexan und 2-Propanol im Verhältnis 90:10 und mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/min konditioniert war, wurde die Trennung mit *n*-He/EtOH 50:50 als Eluent und mit Lösungsmittelgeschwindigkeit von 1 ml/min begonnen. Bei der Verwendung eines nicht polaren Lösungsmittel reicht die Elutionskraft des Fließmittels manchmal nicht aus, um die Probe von der Säule zu eluieren. Die Praxis zeigte bisher auch, dass sich ein höherer Alkoholanteil an Elutionsmittel günstig auf den Trennfaktor und die Auflösung der Trennung auswirkt. Mit diesen Bedingungen ließ sich eine Antrennung schnell in der 13-ten Minuten beobachten, wie in Abbildung 4.27 sichtbar ist.



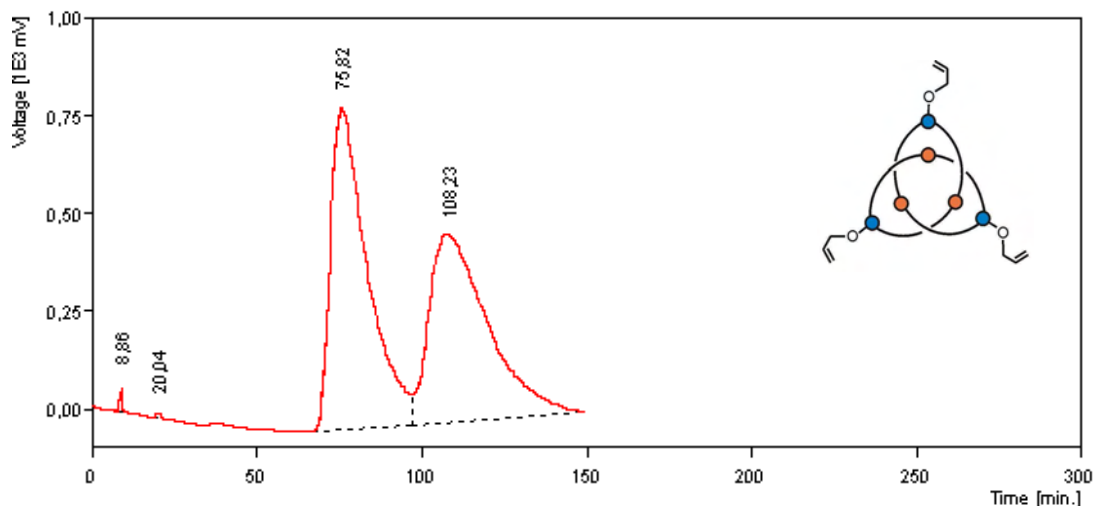
**Abb. 4.27:** Trennung des Tris(allyloxy)-Knotans auf Nukleosil 100-5 Chiral-2 mit einer Flussgeschwindigkeit von 1 ml/min.

Um die Selektivität der mobilen Phase weiter zu steigern, wurde das Ethanol gegen 2-Propanol ausgetauscht (Abb. 4.28). Die Trennleistung konnte damit verbessert werden, eine Basislinientrennung wurde jedoch noch nicht erreicht.



**Abb. 4.28:** Trennung des Tris(allyloxy)-Knotans auf Nukleosil® 100-5 Chiral-2 mit n-Hex/PrOH 50:50 und einer Flussgeschwindigkeit von 1 ml/min.

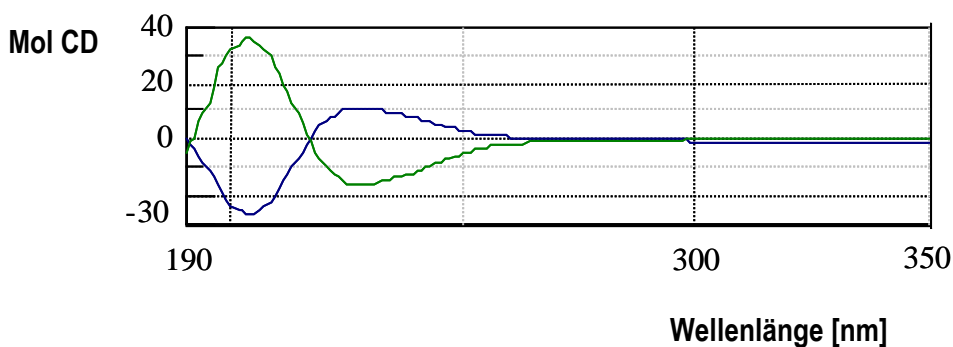
Bei dem weiteren Versuch, eine Basislinientrennung zu erzielen, wurde die Flussrate auf 0,3 ml/min verringert, wodurch fast eine Basislinientrennung erhalten werden konnte (s. Abb. 4.29). Eine weitere Verringerung der Flussgeschwindigkeit oder der Lösungsmittelpolarität ist, aufgrund längerer und ungünstiger Retentionszeiten (über 100 Minuten) nicht durchführbar.



**Abb. 4.29:** Trennung des Trisallyloxy-Knotans auf Nukleosil® 100-5 Chiral-2 mit *n*-He/PrOH 50:50 und einer Flussgeschwindigkeit von 0,3 ml/min.

Die Trennung ergab zwei Peaks (der Erste bei 75,82 min und der Zweite bei 108,23 Min), welche die gleiche Fläche besitzen, woraus entnommen werden kann, dass sie zu den beiden Enantiomeren des Knotans und nicht zu anderen Mischkomponenten oder Verunreinigungen gehören. Einen eindeutigen Nachweis dafür können jedoch nur die CD-Spektren der beiden Enantiomere geben, wenn sie den gleichen spiegelbildlichen Kurven folgen.

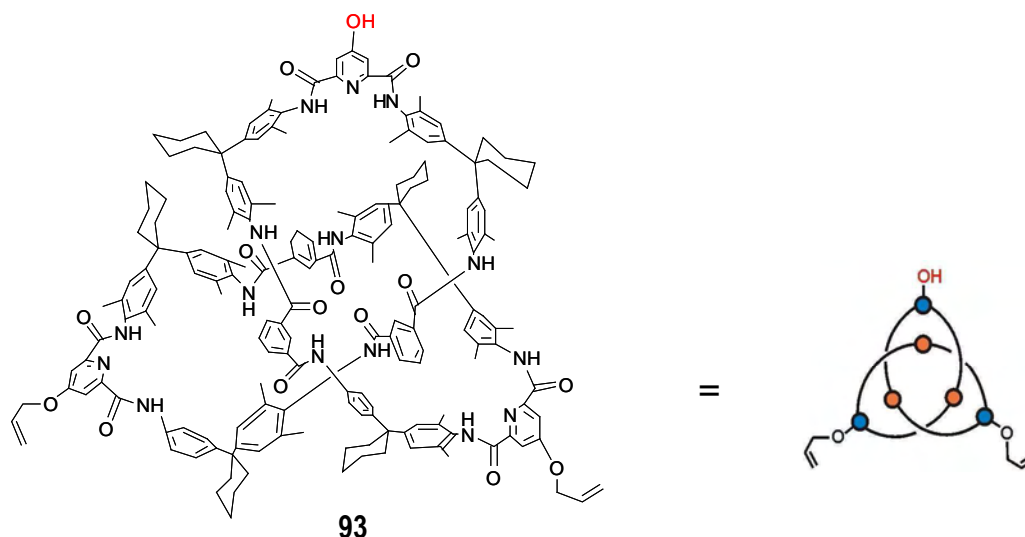
Die beiden Enantiomere werden anschließend chiroptisch mit einem Circular dichroismus-Spektrometer der Firma *Jasco* untersucht. In Abbildung 4.30 sind die ausgeprägten spiegelbildlichen Circular dichroigramme (CDs) der Enantiomere von **90e** dargestellt, die nicht nur die Reinheit der Verbindungen und Enantiomere untermauern, sondern die verknotete Struktur des topologisch chiralen Knotans nachweisen.



**Abb. 4.30:** Spiegelbildliche CD-Spektren des Tris(allyloxy)-Knotans **90e**.

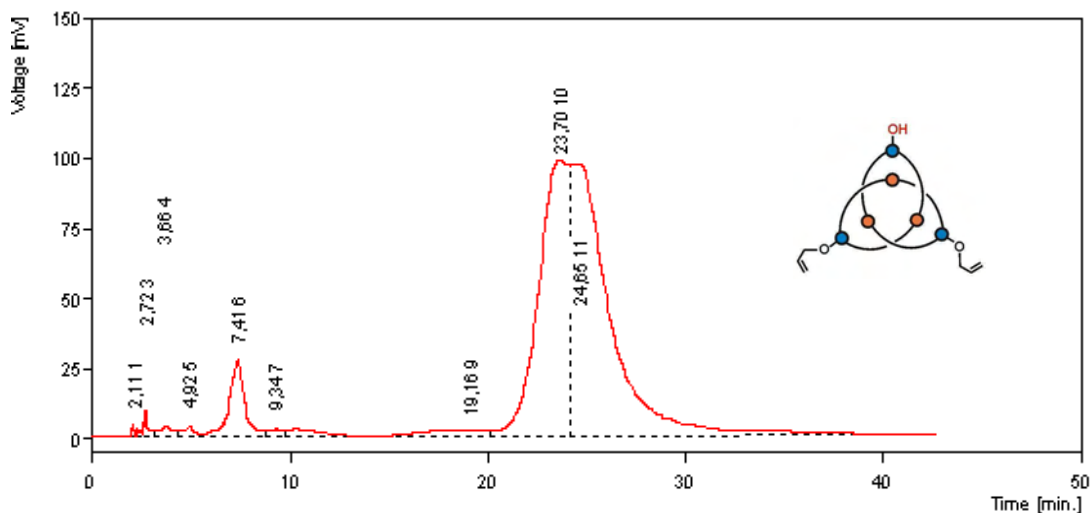
### 4.1.4.3 Enantiomertrennung des Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans **93**

Das Tris(allyloxy)-Knotan **90e** kann selektiv durch reduktive Allylabsplattung mit entsprechender Menge *n*-Tributylzinnhydrid in Gegenwart von 1% Palladiumkatalysatoren [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] in das Hydroxyknotan **93** umgewandelt werden (Abb. 4.31).



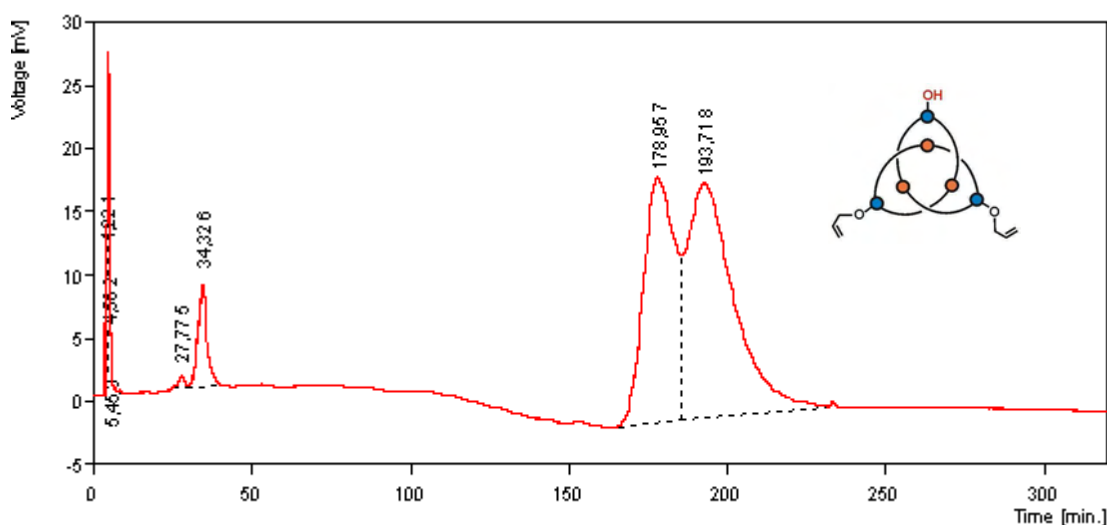
**Abb. 4.31:** Strukturformel des Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans **93**.

Mit einer mobilen Phase von *n*-Hexan/Ethanol 50:50 und 1ml/min Flussgeschwindigkeit wurde auf dem Testchromatogramm nur ein Peak registriert. Dies deutete darauf hin, dass die Lösungsmittelpolarität genügte, um die Probe aus der Säule zu eluieren, aber zu hoch war, um eine Antrennung oder Trennung zu realisieren. Bei einem weniger polaren Gemisch aus *n*-Hexan/Ethanol 70:30 und gleicher Flussgeschwindigkeit wurde eine Antrennung erreicht (Abb. 4.32).



**Abb. 4.32:** Trennung des Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans **93** mit *n*-Hexan/Ethanol 70:30 als Eluent und Flussgeschwindigkeit 1 ml/min auf der Nucleosil-100 Chiral-2 Säule.

In Abbildung 4.33 ist das Chromatogramm der Trennung mit einem Eluenten-Gemisch aus *n*-Hexan/Ethanol 80:20 und einer Flussrate von 0,5 ml/min dargestellt.



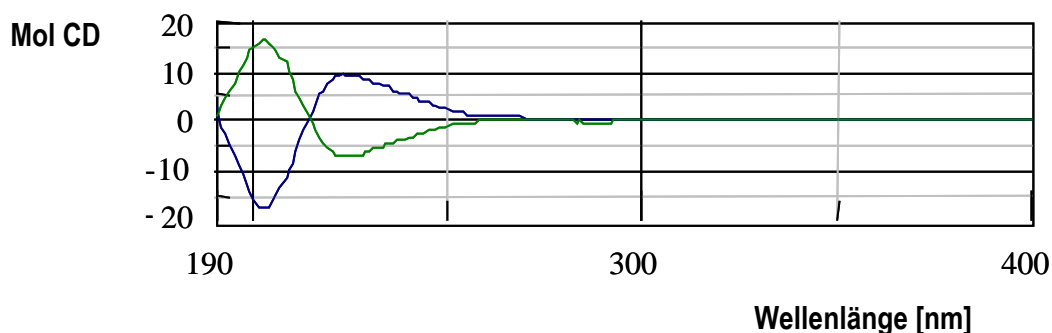
**Abb. 4.33:** Trennung des Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans **93** mit *n*-Hexan/Ethanol 80:20 und einer Flussgeschwindigkeit 0,5 ml/min auf der Nucleosil® 100 Chiral-2 Säule.

Eine weitere Verringerung der Lösungsmittelpolarität d.h. in dem Fall des Anteils an *n*-Hexan und/oder der Flussgeschwindigkeit würde die Trennleistung verbessern, hätte allerdings längere Retentionszeiten (300-400 min) zur Folge und somit einen hohen Lösungsmittelverbrauch. Andererseits tragen die zu niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten zur Vergrößerung der Längsdiffusion bei und es tritt eine Bandenverbreiterung als Nachteil auf.

Um die Chiralität nachzuweisen, reicht es aus, bei einer nicht vollständigen Trennung die beiden, nur teilweise getrennten Enantiomere zu schneiden bzw. zu rezyklisieren. Von den so erhaltenen

Fractionen werden chiroptisch ihre spiegelbildlichen Circular dichroismen erhalten. Der nichtgetrennte Teil der Enantiomere wird als optisch inaktives Racemat auftreten, was keine Auswirkung auf die CD-Spektren zeigen dürfte.

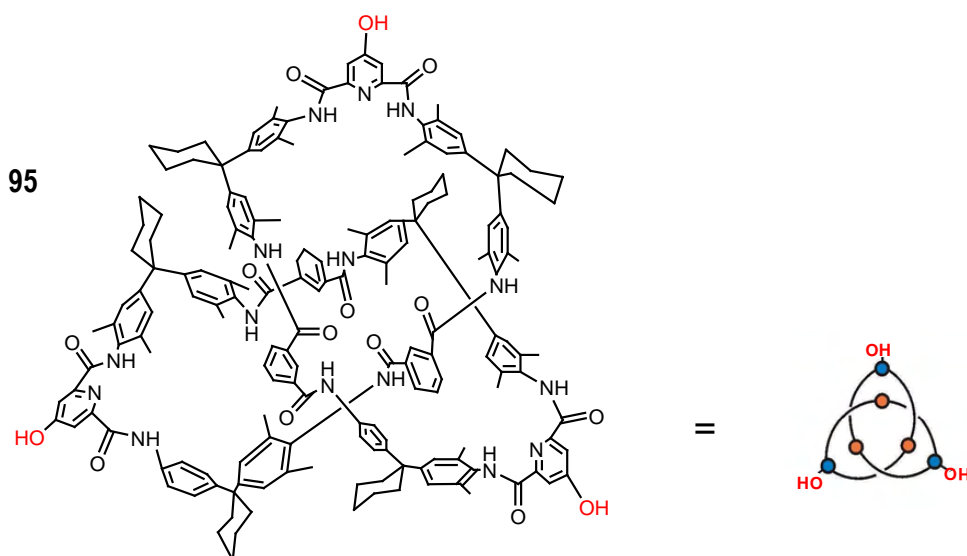
Beide Fractionen mit den gewonnenen Enantiomeren des Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans ergaben die erwarteten identisch spiegelbildlichen Circular dichroismen (Abb. 4.34).



**Abb. 4.34:** CD-Spektren des Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans **93** von Enantiomer 1 und Enantiomer 2.

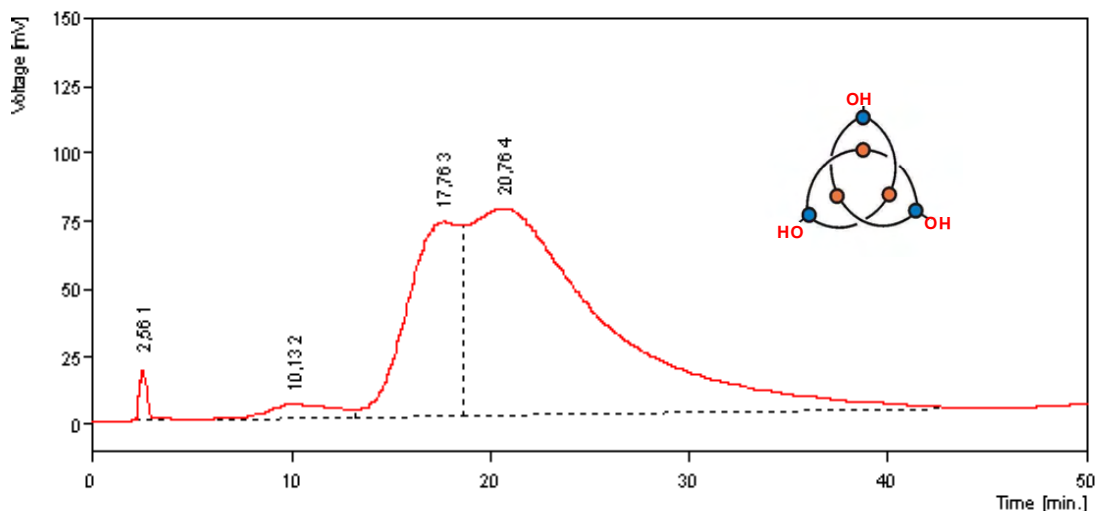
#### 4.1.4.4 Trennung des Trishydroxy-Knotans **95** in die Enantiomere

Ausgehend vom Tris(allyloxy)-Knotan **90e** können die Allylgruppen durch Tributylzinnhydrid und einen Palladium-Katalysator auch vollständig von der Peripherie des Tris(allyloxy)-Knotans entfernt werden, wobei die betreffenden Trishydroxy Knotan **95** entsteht.<sup>[36,30b]</sup>



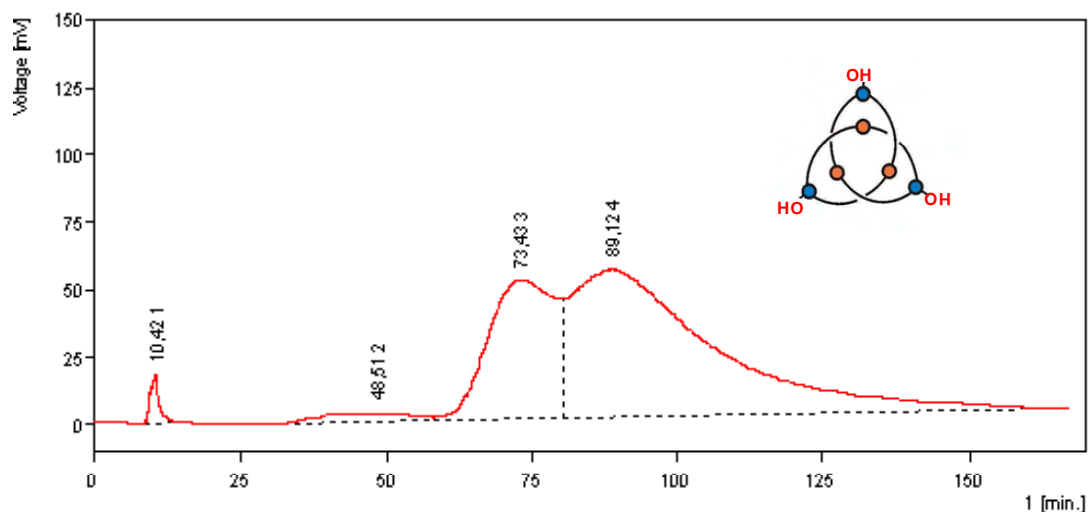
**Abb. 4.35:** Strukturformel des Trishydroxy-Knotans **95**.

Bei der Trennung mit *n*-Hexan/2-Propanol 50:50 als Eluent und 1 ml/min Flussrate wurde sofort eine Antrennung beobachtet, wie das Chromatogramm in Abbildung 4.36 zeigt.



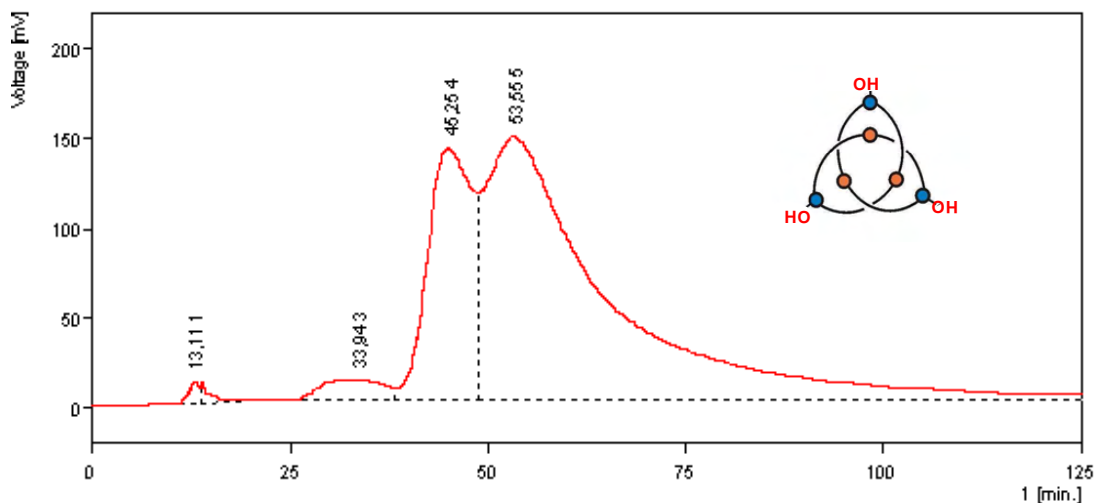
**Abb. 4.36:** Antrennung des Trishydroxy-Knotans **95** mit *n*-Hexan/2-Propanol 50:50 und einer Flussrate 1 ml/min auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2.

Es wurden auch weitere Eluenten bei unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten getestet, aber es konnte immer nur eine Antrennung und keine weitere Optimierung und damit bessere Trennung erreicht werden (Abb. 4.37).



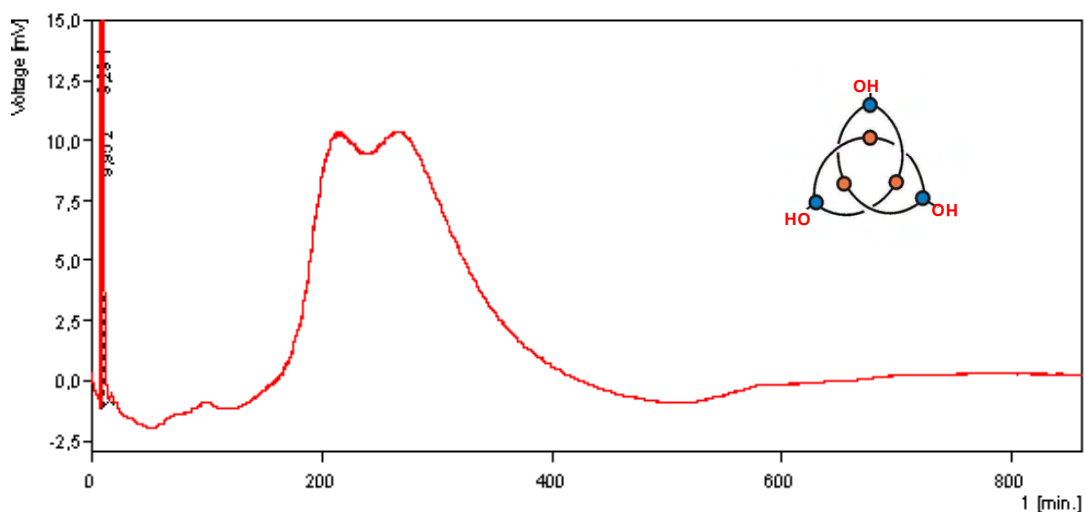
**Abb.4.37:** Trennung des Trishydroxy-Knotans **95** mit *n*-Hexan/2-Propanol 60:40 und Flussrate 0,5 ml/min auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2.

Auch mit einem Gemisch aus *n*-Hexan und 2-Propanol 50:50 und Flussrate 0,5 ml/min (Abb. 4.38) konnte keine bessere Trennung erreicht werden.



**Abb. 4.38:** Trennung des Trishydroxy-Knotans mit *n*-Hexan/2-Propanol 50:50 und einer Flussrate von 0,2 ml/min auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2.

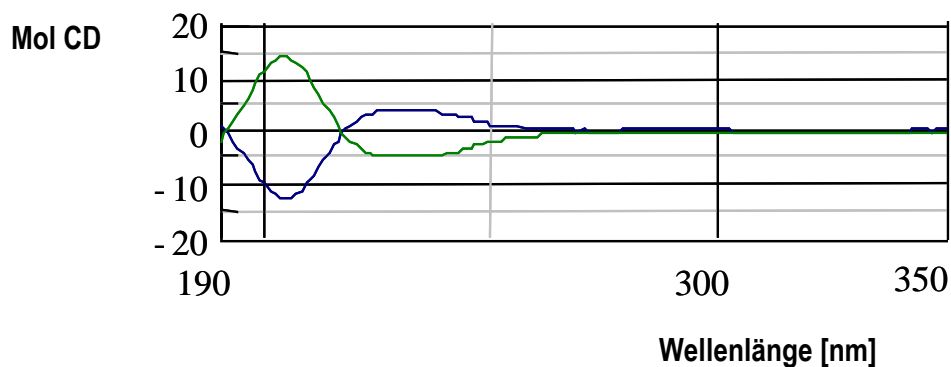
Eine weitere Verringerung der Lösungsmittelpolarität z.B. mit *n*-Hexan/2-Propanol 70:30 konnte die Trennleistung anhand Nucleosil® 100-5 Chiral-2 nicht verbessern und es wurde wieder nur eine teilweise Trennung beobachtet (s. Abb. 4.39).



**Abb. 4.39:** Trennung des Trishydroxy-Knotans mit *n*-Hexan/2-Propanol 70:30 und einer Flussrate von 0,3 ml/min auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2.

Die beiden Enantiomere wurden bei den in Abb. 4.38 gezeigten chromatographischen Bedingungen, welche wegen der kürzeren Reaktionszeiten ausgewählt wurden, gesammelt und spektroskopisch untersucht. Die aufgenommenen Circular dichroismen von den beiden getrennten Enantiomeren werden in Abbildung 4.40 dargestellt.



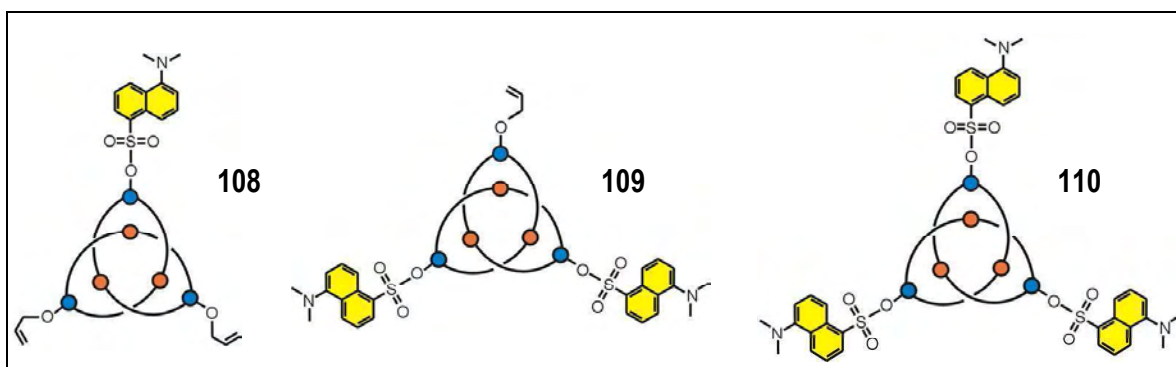


**Abb. 4.40:** Spiegelbildliche Circular dichroismen der Enantiomere des Trishydroxy-Knotans **95**.

## A. Fluoreszente Knotane

Vorhandene und leicht funktionalisierte Amid-Knotane dienen als interessante Grundlage, um Fluoreszenzstoffe zu erhalten.<sup>[228]</sup>

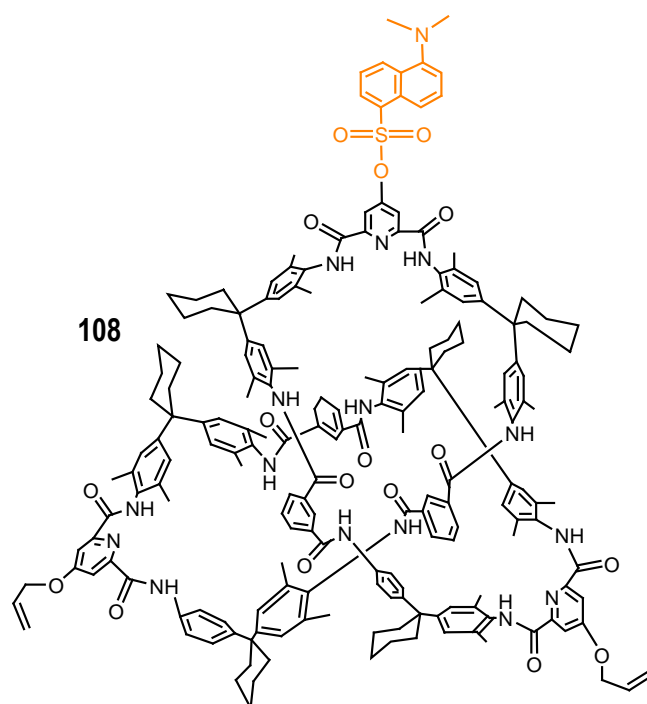
So wurde ausgehend vom Tris(allyloxy)-Knotan eine Reihe Knotane, wie das Bis(allyloxy)-dansyloxy- **108**, Bis(dansyloxy)allyloxy- **109** und Trisdansyloxy-Knotan **110**, synthetisiert, die selektiv mit fluoreszenten Dansyl-Gruppen ausgerüstet wurden. Diese sollten ebenfalls in die Enantiomere getrennt werden.



**Abb. 4.41:** Neu synthetisierte fluoreszierende Dansyl- Knotane.

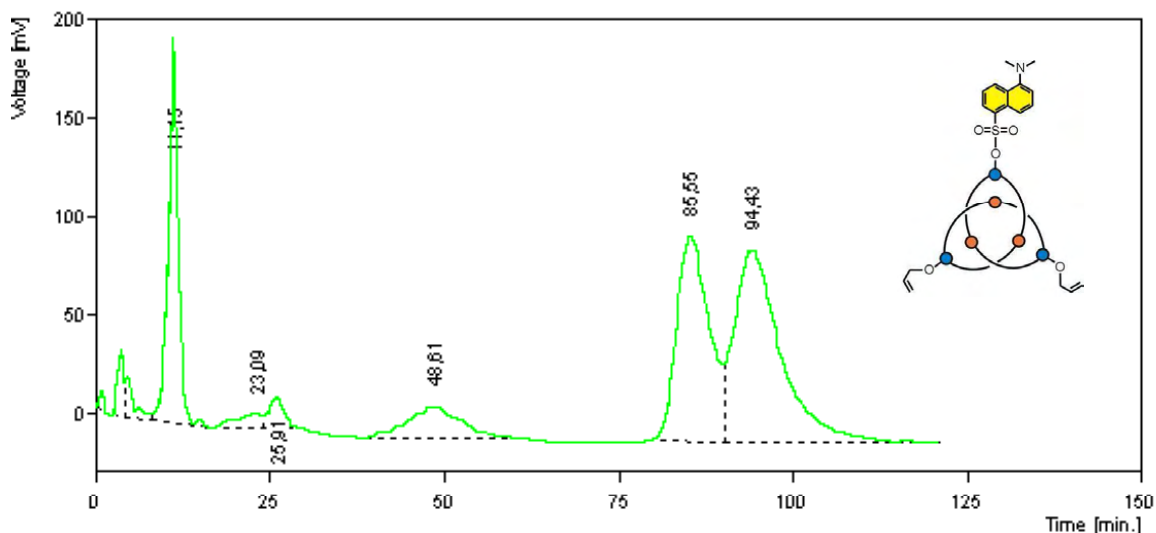
#### 4.1.4.5 Trennung des Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotans **108** in die Enantiomere

Das Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotan **108** (Abb. 4.42) wurde durch das Hinzufuhr von in trockenem Dichlormethan gelöster Dansyl-Chlorid zu einer gerührten Suspension aus Bis(allyloxy)-monohydroxy-Knotan **93** und Triethylamin synthetisiert. Die Reaktionsmischung wurde für zwei Stunden gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das grobe Produkt wurde in 93% Ausbeute durch Säulenchromatographie erhalten.



**Abb. 4.42:** Strukturformel des Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotans **108**.

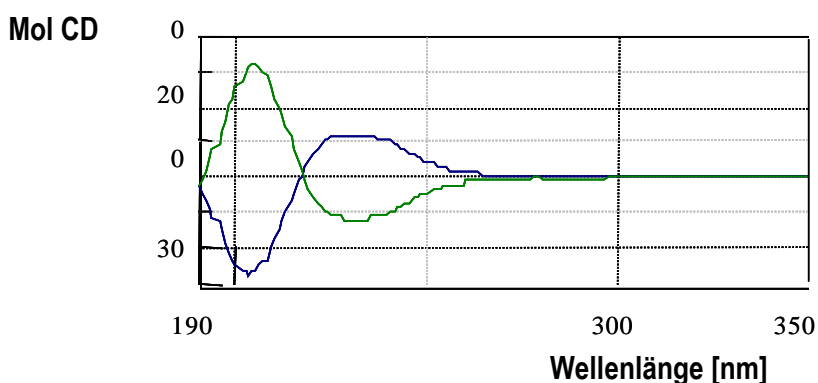
Auf Grund von Informationen über bereits getrennte, ähnliche Knotane und bereits vorliegenden Kenntnissen, sowie Erfahrungen mit der Enantiomerentrennung von Knotanen wurde die Trennung des Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotans **108** mit der kovalenten Säule des „brush Types“ begonnen. Als mobile Phase wurde Ethanol und *n*-Hexan im Verhältnis 60:40 bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 0,2 ml/min verwendet (Abb. 4.43).



**Abb. 4.43:** Chromatographische Enantiomerentrennung des Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotans **108** auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2 und *n*-Hexan/Ethanol 60:40 als Eluent und einer Flussrate von 0,2 ml/min.

Die Trennung konnte sofort erzielt werden. Im Vergleich zur Trennung des Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotans **109** (Abb. 4.46) konnte der zeitliche Ablauf beinahe um die Hälfte verkürzt werden d.h. es wurde deutlich weniger Lösungsmittel verbraucht.

Die getrennten Enantiomere wurden gesammelt und anschließend CD-Messungen durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass das neu synthetisierte Dansyl-Knotan **108** optisch aktiv ist und tatsächlich eine verknotete Struktur besitzt (s. Abb. 4.44).

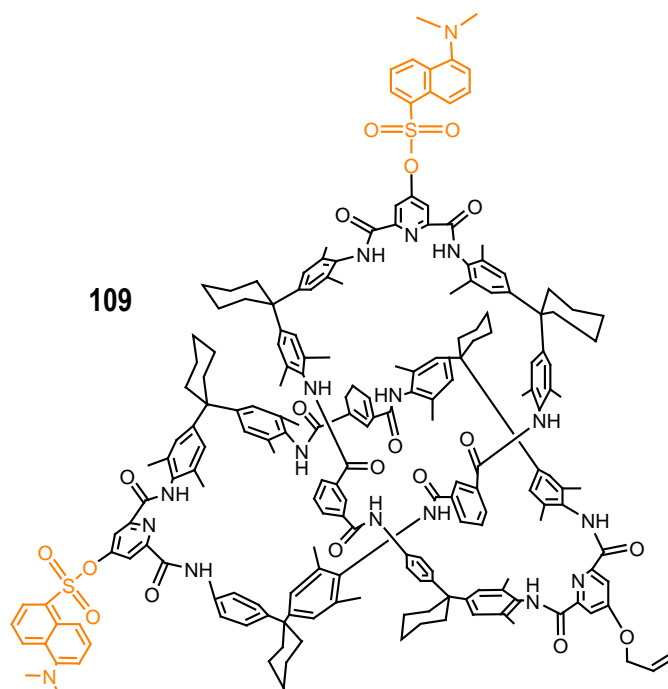


**Abb. 4.44:** CD-Spektren der beiden getrennten Enantiomere des Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotans.

#### 4.1.4.6 Enantiomerentrennung des Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotans

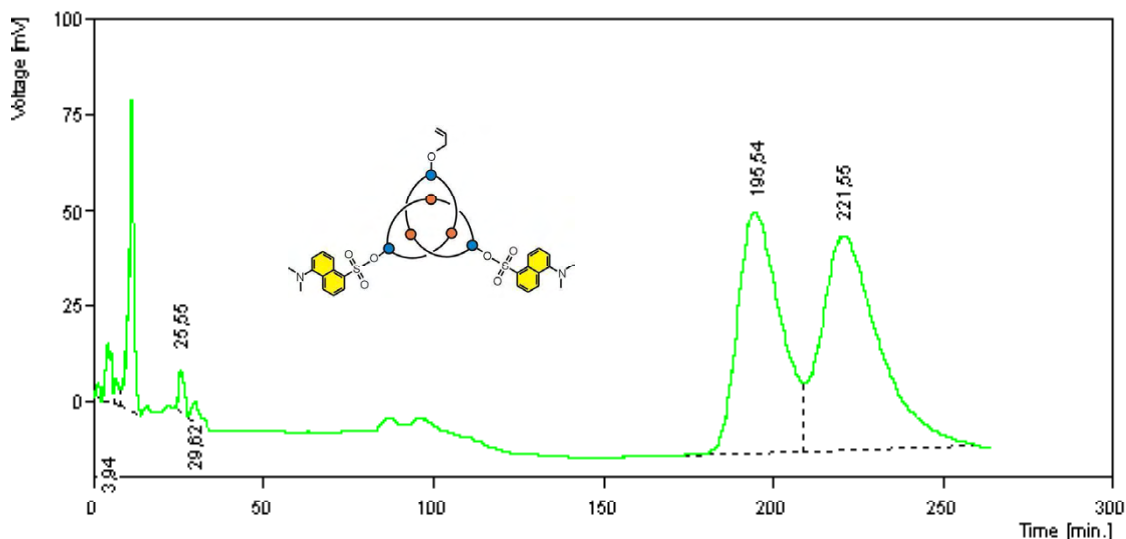
### 109

Das Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotan **109** wurde durch Zugabe von Dansyl-Chlorid in trockenem Acetonitril zu einer gerührten Lösung aus Allyloxydihydroxy-Knotan **94** und Triethylamin synthetisiert. Es konnte eine Ausbeute von 79% erhalten.



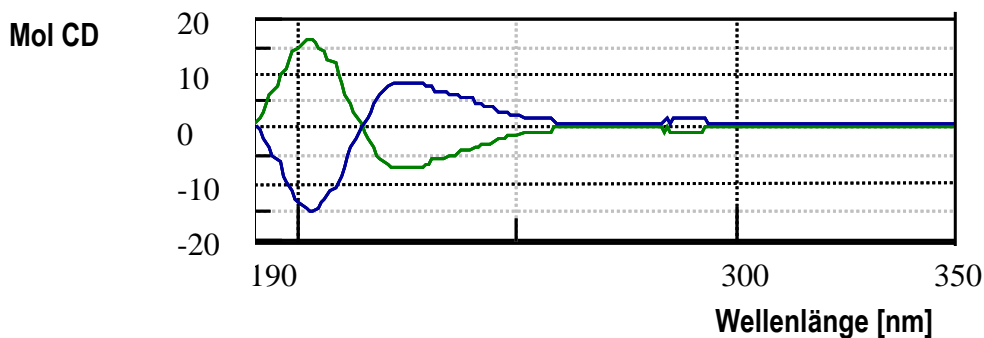
**Abb. 4.45:** Strukturformel des Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotans **109**.

Die Trennung erfolgte bei den gleichen Bedingungen, die auch für die Enantiomerentrennung des Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotans **108** verwendet wurden. Als mobile Phase diente *n*-Hexan und Ethanol im Verhältnis 60:40 mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 0.2 ml/min (Abb. 4.46). Beide Trennungen unterscheiden sich nur in den Retentionszeiten der Enantiomere (vgl. Abb. 4.43 mit Abb. 4.46)



**Abb. 4.46:** Enantiomerentrennung des Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotans **109** auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2 und mit *n*-Hexan/Ethanol 60:40 als Eluent und einer Flussrate von 0,2 ml/min.

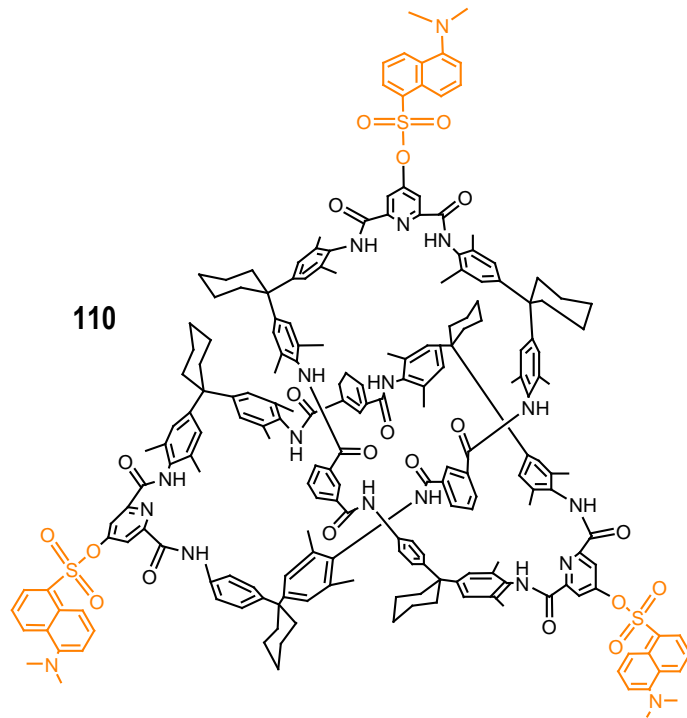
Die durchgeführte chiroptische Untersuchung der beiden Enantiomere von **109** zeigte spiegelbildliche Circular dichroismen (Abb. 4.47) und weist auf das Vorhandensein von Chiralität hin.



**Abb. 4.47:** Circular dichroismus der beiden Enantiomere des Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotans.

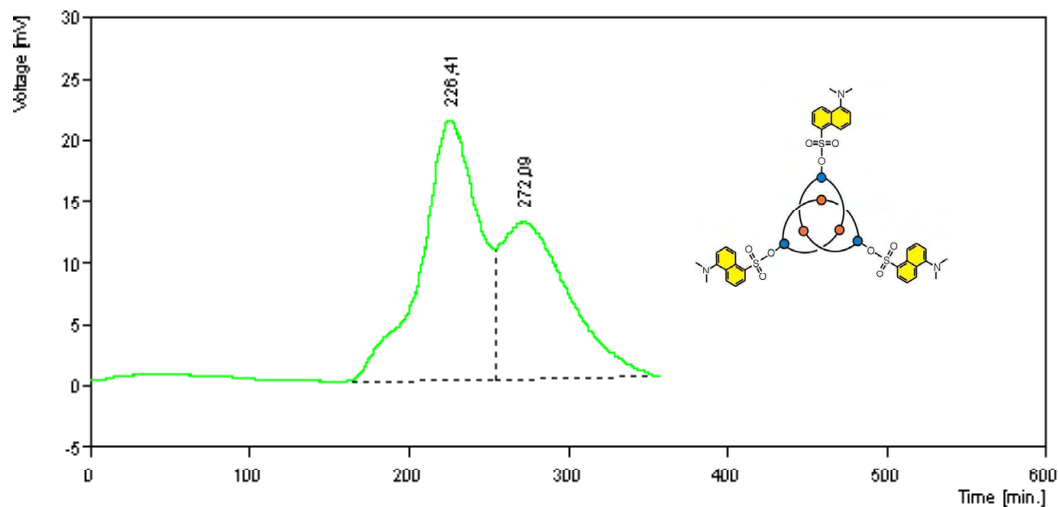
#### 4.1.4.7 Trennung des Trisdansyloxy-Knotans **110** in die Enantiomere

Zur Synthese des Trisdansyloxy-Knotan **110** wurde in trockenem Acetonitril gelöstes Dansyl-Chlorid zu einer Lösung aus Trihydroxy-Knotan **95** unter Zusatz von Triethylamin getropft. Als Produkt wurde das Trisdansyloxy-Knotan **110** erhalten, welches säulenchromatographisch an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus Dichlormethan und Ethylacetate in Verhältnis 20:3 gereinigt und in 72% erhalten wurde.



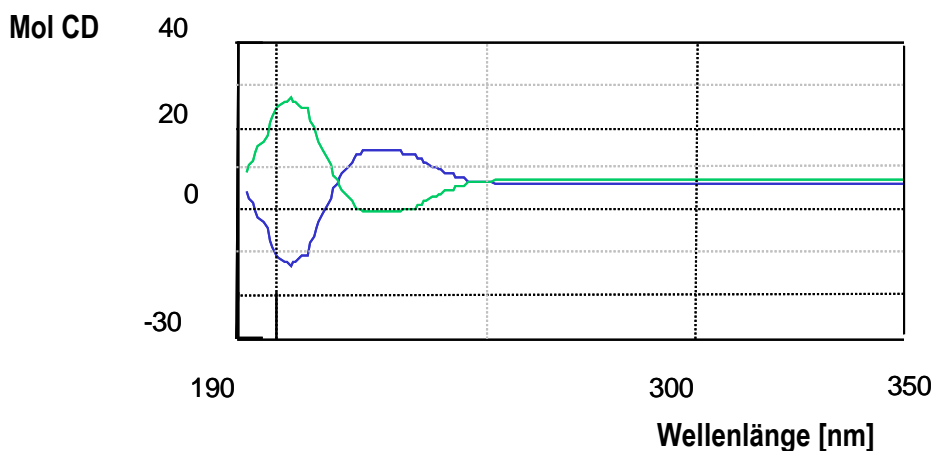
**Abb. 4.48:** Strukturformel des Trisdansyloxy-Knotans **110**.

Zur Enantiomertrennung mittels HPLC wurde die Probe in Dichlormethan und Ethanol gelöst. Lösungen aus *n*-Hexan und 2-Propanol mit einem Anteil von mehr als 20% *n*-Hexan eignen sich nicht als Eluent zur Enantiomertrennung. Die chromatographische chirale Trennung des Knotans erwies sich als schwierig und es konnte keine Basislinientrennung erreicht werden. Als Eluent wurde *n*-Hexan und 2-Propanol im Verhältnis 15:85 bei einer Flussrate von 0.1 ml/min und einen Detektor UV 254 nm verwendet (Abb. 4.49).



**Abb. 4.49:** Enantiomertrennung des Trisdansyloxy-Knotans mittels Nucleosi® 100-5 Chiral-2 und *n*-Hexan:2-Propanol 15:85 bei einer Fließgeschwindigkeit von 0,1 ml/min.

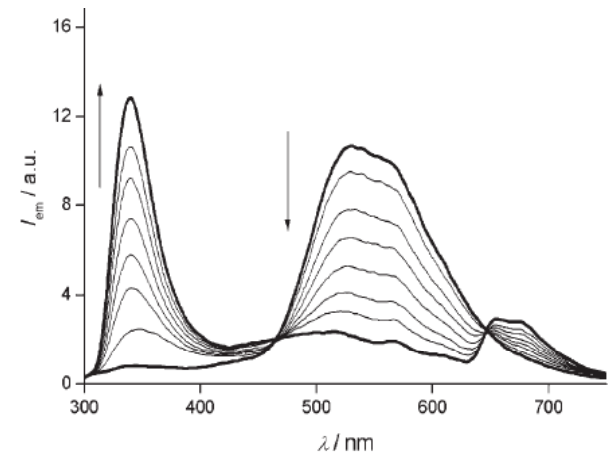
Die durchgeführten CD-Messungen zeigten spiegelbildliche Kurven der Circular dichrogramme der beiden teilweise getrennten Enantiomere des Knotans **110**.



**Abb. 4.50:** Spiegelbildliche Circular dichrogramme der Enantiomere des Trisdansyloxy-Knotans **110**.

Bei den fluoreszenten Knotanen wurden die UV/Vis-Absorptionsspektren, Emissionsspektren und die Emissionlebenszeiten in Chloroform bei 298 K untersucht, und es stellte sich heraus, dass die Absorptionsspektren der Knotane denen der Mischungen ihrer UV-aktiven Bestandteile entsprechen.<sup>[228]</sup> Die Fluoreszenzintensität und die Lebensdauern der Dansyl-Einheiten wurden teils durch die Knotan-Plattform gelöscht.

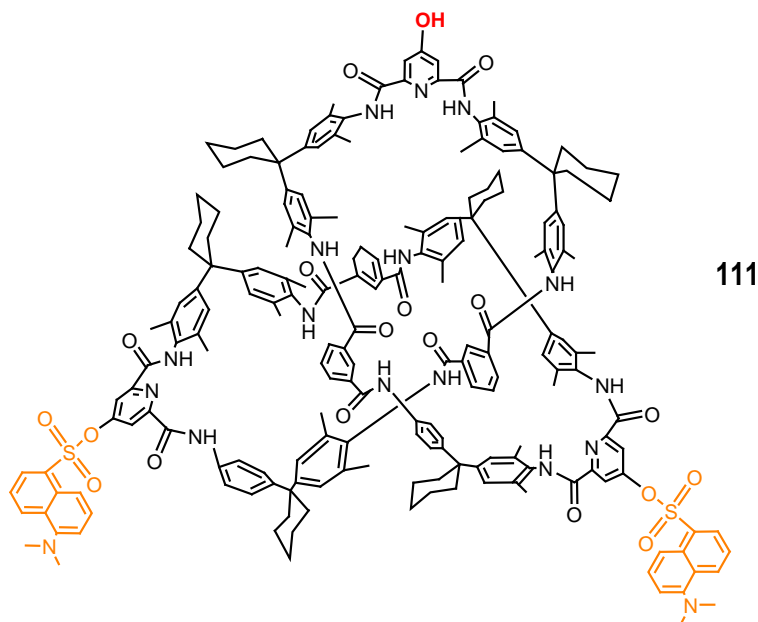
Es ist bekannt, dass die Amino-Gruppe des Dansyl-Chromophors durch Trifluormethylsulfon-Säure in organischen Lösungsmitteln quantitativ protoniert wird und dabei starke Änderungen in der Absorption und den Emissionsspektren auftreten können.<sup>[229]</sup> Solche Änderungen zeigten sowohl Dansyl, als auch die Dansyl-Einheiten von Knotanen **108**, **109** und **110**. Auf Grund der Protonierung verschwindet das charakteristische Absorptionsband des Dansyl-Chromophors bei 350 nm und es entsteht eine Schulter bei 295 nm. Zur gleichen Zeit verschwindet das Dansyl-Emissionsband bei 500 nm progressiv durch die Emission der DaH<sup>+</sup>-Einheit, wobei das Maximum bei 340 nm ersetzt wird (Abb. 4.51).



**Abb. 4.51:** Änderungen im Emissionsspektrum von **109** in Chloroform nach der Zugabe von Trifluoromethylsulfon-Säure.

#### 4.1.4.8 Chirale Trennung des Bis(dansyloxy)monohydroxy-Knotans **111**

Bei der Umsetzung des Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotans **109** mit Tributyllynhydrid  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  in Anwesenheit des Pd-Katalysators wurde das Bis(dansyloxy)monohydroxy-Knotans **111** erhalten.

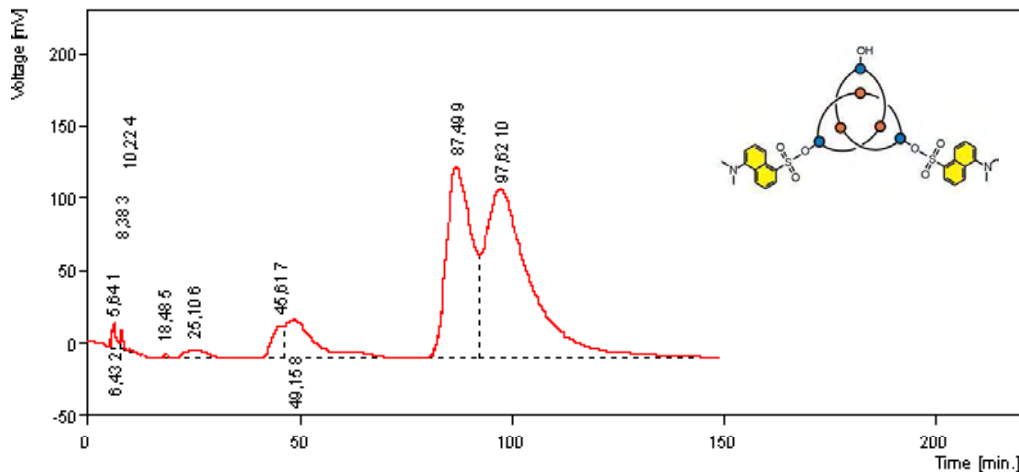


**Abb. 4.52:** Strukturformel des Bis(dansyloxy)monohydroxy-Knotans **111**.

Die Probe ist in Dichlormethan und Ethanol löslich. In Lösung ist sie stark lichtempfindlich und zersetzt sich. Es wurde mehrmals versucht, eine Trennung mit den Säulen Chiralpak® AD und Chiracel® OD durchzuführen. Als mobile Phase diente jeweils *n*-Hexan mit einem Zusatz von unterschiedlichen polaren organischen Lösungsmitteln. Die Versuche blieben erfolglos. Die

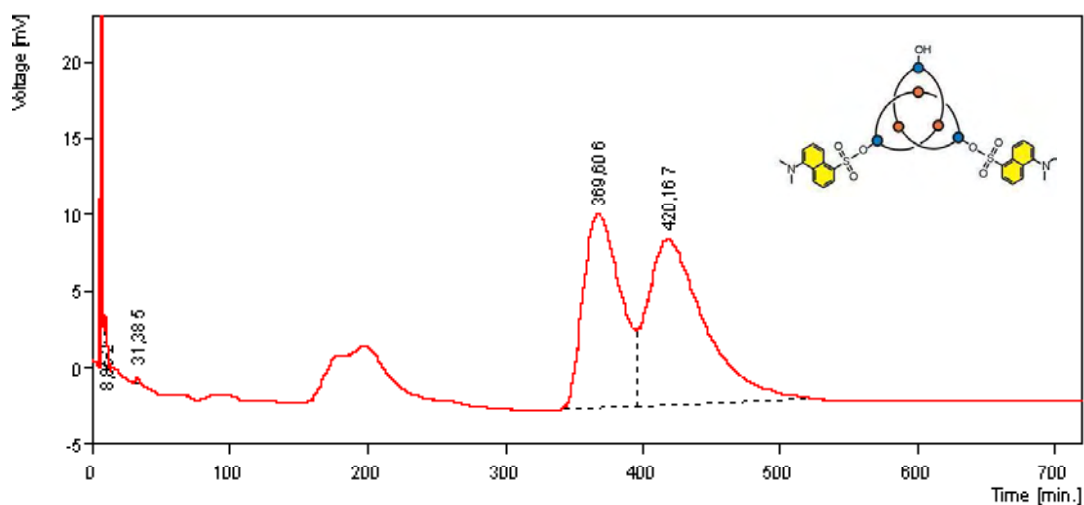


Verwendung der Nucleosil® 100-5 Chiral-2 erwies sich als positiv. Die nichtvollständige Enantiomerentrennung erfolgte nun mit *n*-Hexan und Ethanol im Verhältnis 50:50 bei einer Flussrate von 0.6 ml/min und einem UV-Detektor bei 254 nm (Abb. 4.53).



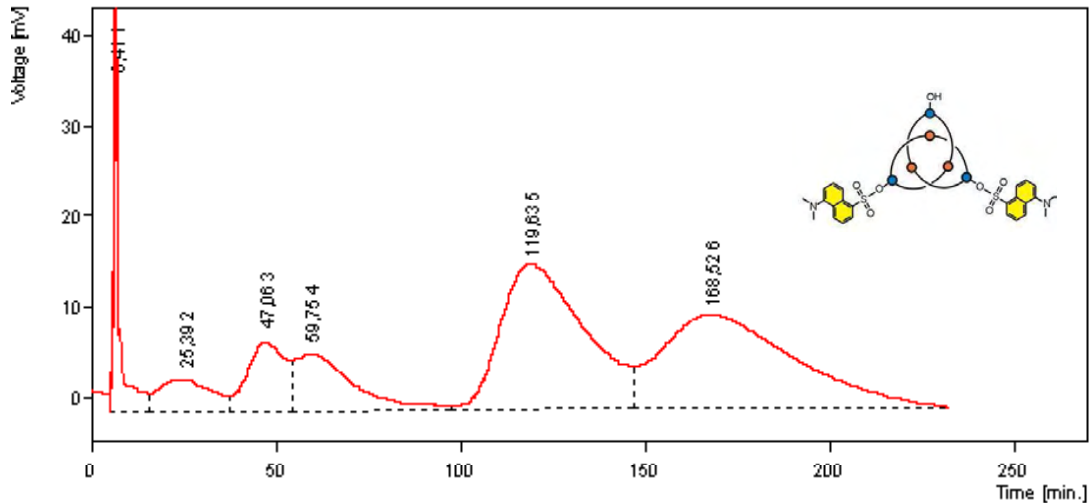
**Abb. 4.53:** Enantiomerentrennung des Bis(dansyloxy)monohydroxy-Knotans **111** mit *n*-Hexan und Ethanol 50:50 als Eluent bei einer Flussrate von 0.6 ml/min. UV-Detektor bei 254nm.

Eine Erhöhung des Anteil an *n*-Hexan auf 70% (Abb. 4.54) verbesserte die Trennung nicht.



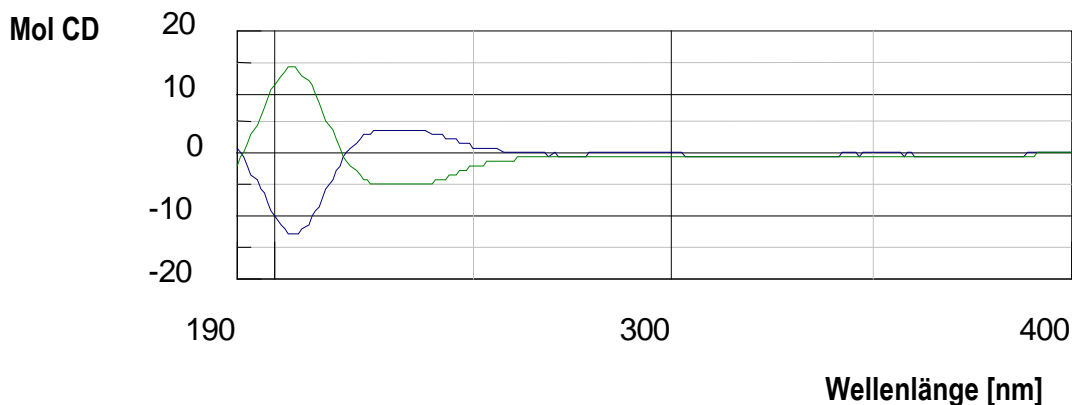
**Abb. 4.54:** Enantiomerentrennung des Bis(dansyloxy)monohydroxy Knotans **111** mit *n*-Hexan/Ethanol 70:30 als Eluent und Flussrate 0,6 ml/min.

Um die Trennungsleistung weiter zu verbessern wurde das Ethanol durch 2-Propanol ersetzt. So verkürzten sich nicht nur die Retentionszeiten erheblich, sondern auch die Auflösung der Trennung wurde verbessert (Abb. 4.55).



**Abb. 4.55:** Enantiomertrennung des Bis(dansyloxy)monohydroxy Knotans **111** mit *n*-Hexan und 2-Propanol 50:50 als Eluent und einer Flussrate von 0,6 ml/min.

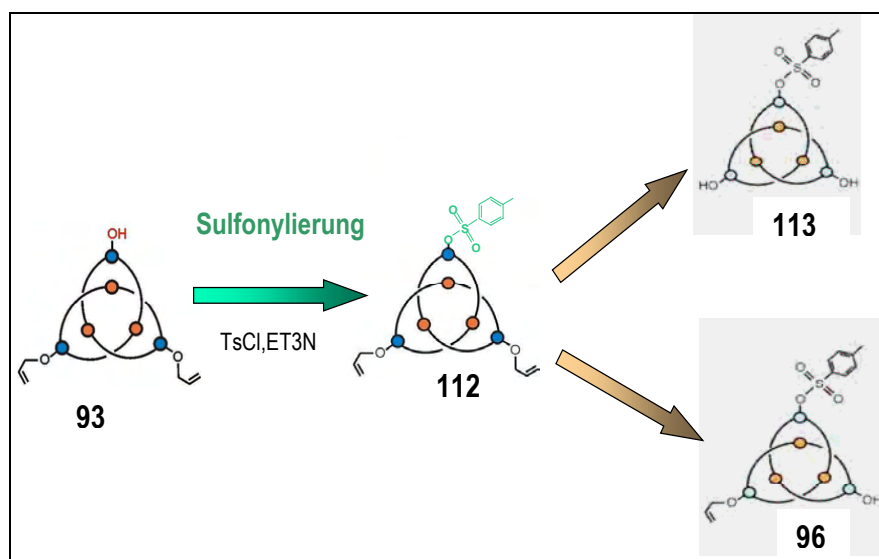
Der endgültige Nachweis der Enantiomertrennung sowie die Knotenbildung wurde durch die CD-Messung belegt (Abb. 4.56).



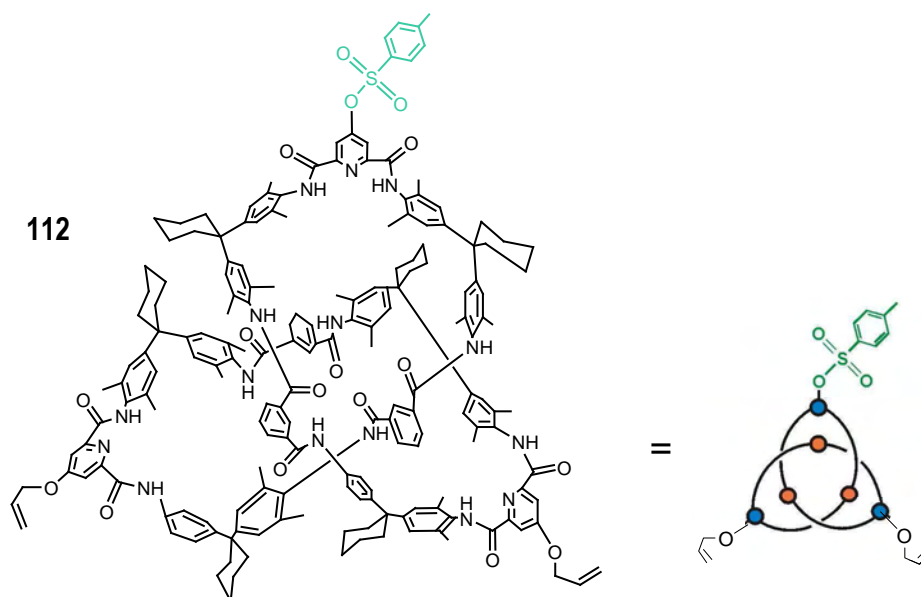
**Abb. 4.56:** CD-Spektren der Enantiomere des Bis(dansyloxy)monohydroxy-Knotans **111**.

#### 4.1.4.9 Trennung des Bis(allyloxy)monotosyl-Knotans **112** in Enantiomere

Sulfonylierung des Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans **93** mit *p*-Toluensulfonyl-Chlorid (Abb. 4.58) und im Anschluss daran stattfindende Eliminierung von einer oder zwei Allyl-Gruppen des Monosulfonat-Intermediats **112** führte zu Sulfonyloxy-allyloxyhydroxy-**96** und Sulfonyloxy-dihydroxy-Knotanen **113**.<sup>[30a]</sup> Auf diese Weise gelang es, ein Knotan **96** mit drei unterschiedlichen Substituenten zu erhalten, welche eine günstige Methode zur Synthese von Knotanen darstellt.

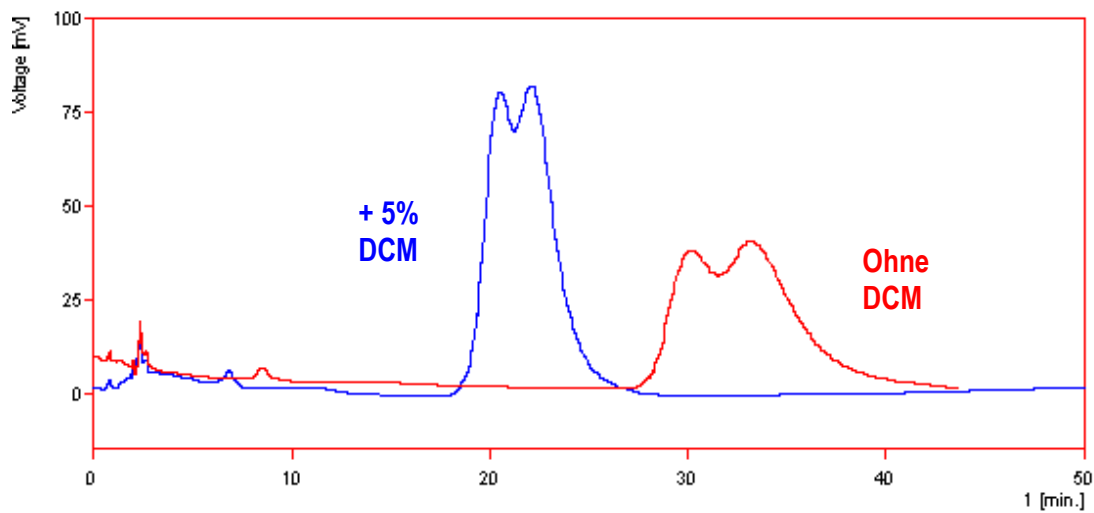


**Abb. 4.58:** Schematische Darstellung der Sulfonylierung des Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans **93** und mögliche Knotan-Produkte **112**, **113** und **96**.



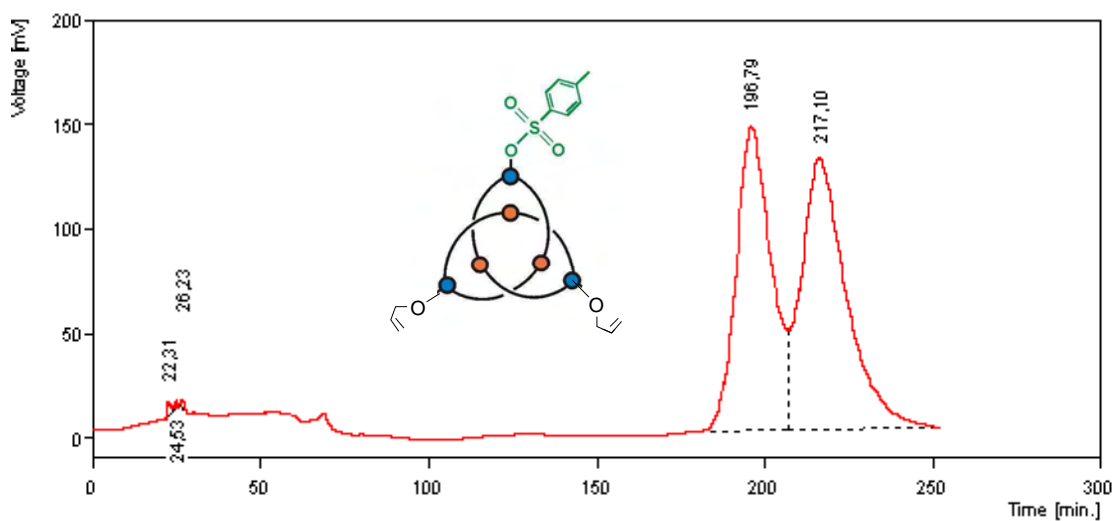
**Abb. 4.57:** Strukturformel des Bis(allyloxy)monotousyl-Knotans **112**.

Da von der untersuchten Substanz **112** nur sehr geringe Mengen zur Verfügung standen, wurde ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Hexan und Ethanol im Verhältnis 50:50 ausprobiert, bei dem eine Antrennung mit einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min bei Raumtemperatur erreicht wurde. Die Zugabe von 5% Dichlormethan hatte auf die Auflösung der Trennung keinen Einfluss, jedoch verkürzten sich die Retentionszeiten, wie in Abbildung 4.59 zu sehen ist.

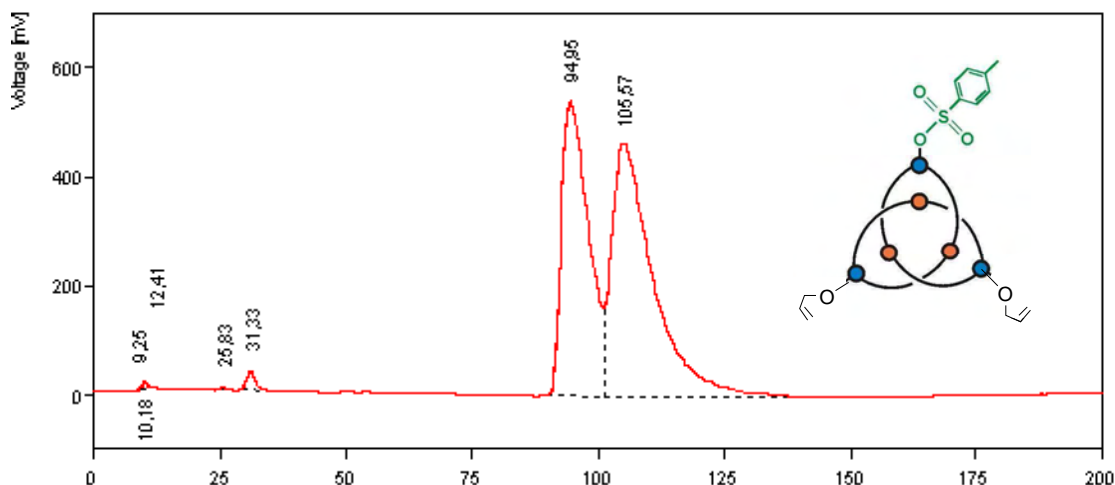


**Abb. 4.59:** Einfluss der Zugabe von Dichlormethan auf die Enantiomerentrennung des Bis(allyloxy)monotosyl-Knotans **112**. Als Eluent wurde *n*-Hexan:Ethanol 50:50 bei einer Flussgeschwindigkeit 1 ml/min verwendet.

Diese Abhängigkeit der Retentionszeiten von der Menge an Dichlormethan wurde mehrmals festgestellt. So konnte festgestellt werden, dass die Zugabe von Dichlormethan bei der Verwendung der Nucleosil® 100-5 Chiral-2 als chirale stationäre Phase keine Auswirkung auf die Trennungsauflösung hat, sondern nur auf die Retentionszeiten der Fraktionen wirkt und sie wesentlich verkürzt (Abb. 4.61 und 4.62). Während das erste Chromatogramm bei *n*-Hexan/Ethanol 65:25 als Eluent und einer Flussrate von 0,5 ml/min ohne Zugabe von Dichlormethan aufgenommen wurde, wurde die zweite Aufnahme bei den gleichen chromatographischen Bedingungen aber mit 10% Zugabe von Dichlormethan erhalten.



**Abb. 4.60:** Trennung des Bis(allyloxy)monotosyl-Knotans **112** in die Enantiomere mit *n*-Hexan/Ethanol 65:25 als Eluent, einer Flussrate von 0,5 ml/min und mittels Nucleosil® 100-5 Chiral-2-Säule.



**Abb. 4.61:** Trennung des Bis(allyloxy)monotosyl-Knotans **112** in die Enantiomere mit *n*-Hexan/Ethanol/DCM als Eluent im Verhältnis 65:25:10 und Flussrate 0,5 ml/min. Die verwendete chirale Säule ist Nucleosil® 100-5 Chiral-2.

In diesem Zusammenhang wurde klar, warum die Versuche das Tris(allyloxy)-Knotan **90e** mittels Nucleosil Chiral-2 in die Enantiomere zu trennen, vor wenigen Jahren erfolglos blieben. Es wurde ein Gemisch aus *n*-Hexan, Dichlormethan und 2-Propanol (oder Ethanol) in Verhältnis 60:55:3 verwendet, wobei der Anteil an Dichlormethan zu groß war, wirkte jedoch nicht auf die chirale Auflösung.

Die verfügbare Substanzmenge war nicht ausreichend, um chiroptische Untersuchungen der beiden getrennten Enantiomere des Knotans **112** durchzuführen.

## B. Trennung von Diastereomeren mittels HPLC

Ein bisher nicht bekanntes Beispiel für Diastereoisomerie, verursacht durch Reaktion der topologisch chiralen molekularen Hydroxyl-Knoten mit ein bis drei Campfersulphonyl-Einheiten mit je einem Stereozentrum, sind die von *Lukin* neu synthetisierten substituierten Knotane **7** und **8**. Molekulare Diastereoisomere, welche durch Anwesenheit von mehr als einem chiralen Elementen in demselben Molekül (sogenannte  $\sigma$ -Diastereoisomerismus) entstehen, sind seit den berühmten Experimenten von *Pasteur* mit der Weinsäure bekannt. Heutzutage ist die Bildung von diastereoisomeren-Zwischenprodukten mittels chemischer Reaktionen oder nicht-kovalenter Vereinigung von reinen Enantiomeren mit Enantiomerenmischungen ein wichtiges Werkzeug in der NMR-Analyse und bei Trennungsmethoden.<sup>[230]</sup>

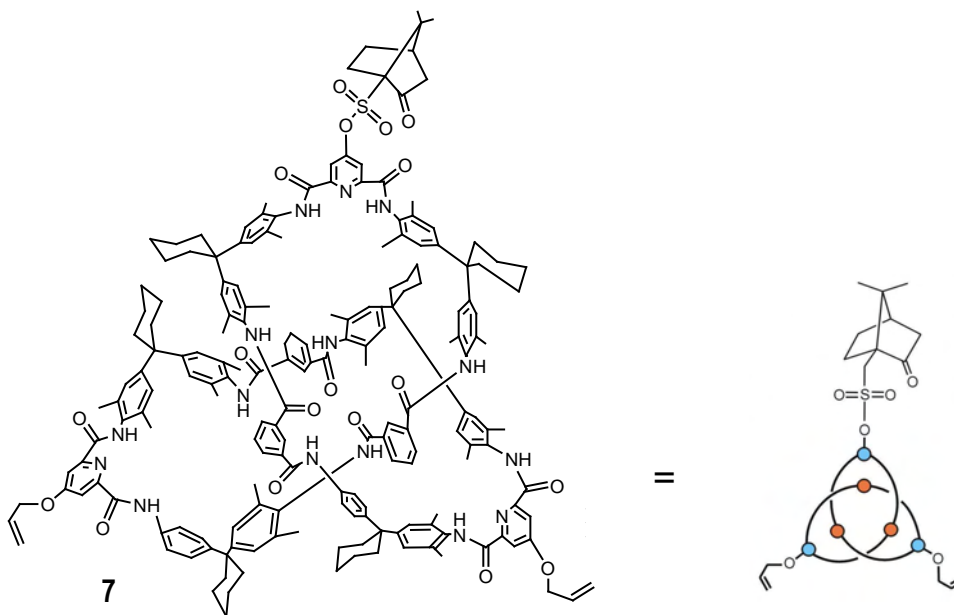
Die meisten Diastereomere wie Zucker und Peptide besitzen vielfache Stereozentren. *Nicolaou* und *Siegel*<sup>[231]</sup> zeigten vor kurzem, dass es nur wenige Diastereoisomere gibt, welche die Kombination

der unterschiedlichen stereogenen Maßeinheiten (z.B. zentrale und axiale stereogene Maßeinheiten) in ein Molekül einbeziehen.

Das Vorhandensein einer mehrfach verketteten Rückgratstruktur mit zahlreichen chiralen Zentren in den Desoxyribose-Einheiten in kreisförmigen DANN-Molekülen bestimmt eine einzigartige natürliche Mischung von topologischer und zentraler Chiralität. Die Kombination von topologischer und zentraler Chiralität in einem künstlichen molekularen System wurde 1996 von *Sauvage et al.* eingeführt. Sie berichteten über die erste chirale Auflösung eines molekularen Knotens durch Kristallisation eines Zwei-Cu(I)-Komplexes eines racemischen molekularen Phenanthrolin-Kleeblatt-Knotens mit eingeführten (S)-(+)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-Phosphat.<sup>[232]</sup>

Das erste Beispiel von Diastereomeren, die durch eine kovalente Verbindung der topologisch chiralen und zentrochiralen Maßeinheiten hergestellt wurden, sind die Knoten **7** und **8**. Als topologisch chirale Plattform dienten Monohydroxy- **93** und Trihydroxy-Knoten **95**. Die Umsetzung von **93** und **95** mit im Handel erhältlichem (1S)-(+)-Camfer-10-sulfonylchlorid in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Triethylamin erzielt die Diastereoisomeren-Sulfonate **7** beziehungsweise **8**. <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen bestätigten die beiden Strukturen. Mittels chiraler HPLC-Analyse konnte die verknotete Struktur festgestellt werden (Abb. 4.64 und 4.67).

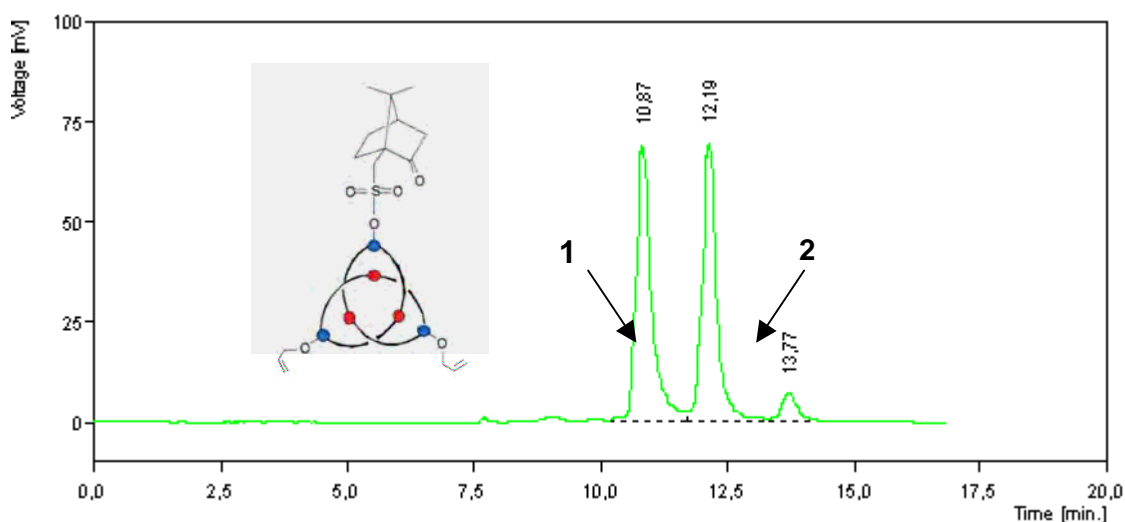
#### 4.1.4.10 Trennung des Bis(allyloxy)-monocampherylsulfonyloxy-Knotans **7**



**Abb. 4.62.** Struktur des Bis(allyloxy)-monocampherylsulfonyloxy-Knotans **7**.

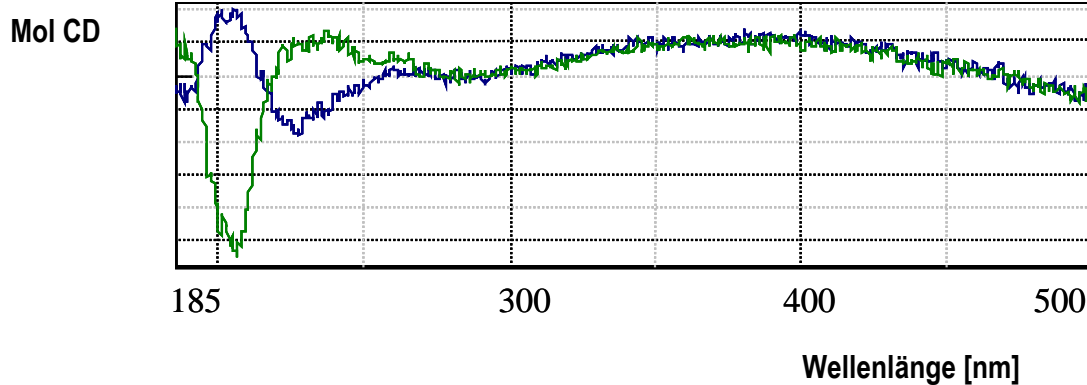
Anders als die Enantiomere haben die Diastereomere unterschiedliche physikalische Eigenschaften, unterschiedliche relative Konfiguration und verhalten sich nicht wie Bild und Spiegelbild. Wenn die synthetisierten chiralen Knotane sich als Diastereomere erweisen, bräuchte man für die Trennung der beiden Diastereomere nicht eine chirale stationäre Phase, sondern eine achirale Säule.

Dafür wurde die Kromasil Silikagel 5 $\mu$ m 250x8 mm für Normal Modul HPLC-Trennungen ausgewählt. Als mobile Phase diente Ethanol und *n*-Hexan in Verhältnis 40:60 bei einer Flussgeschwindigkeit von 1ml/min. Unter diesen Bedingungen konnte eine Basislinientrennung mit einer Auflösung  $R=1,78$  realisiert werden (s. Abb. 4.63).



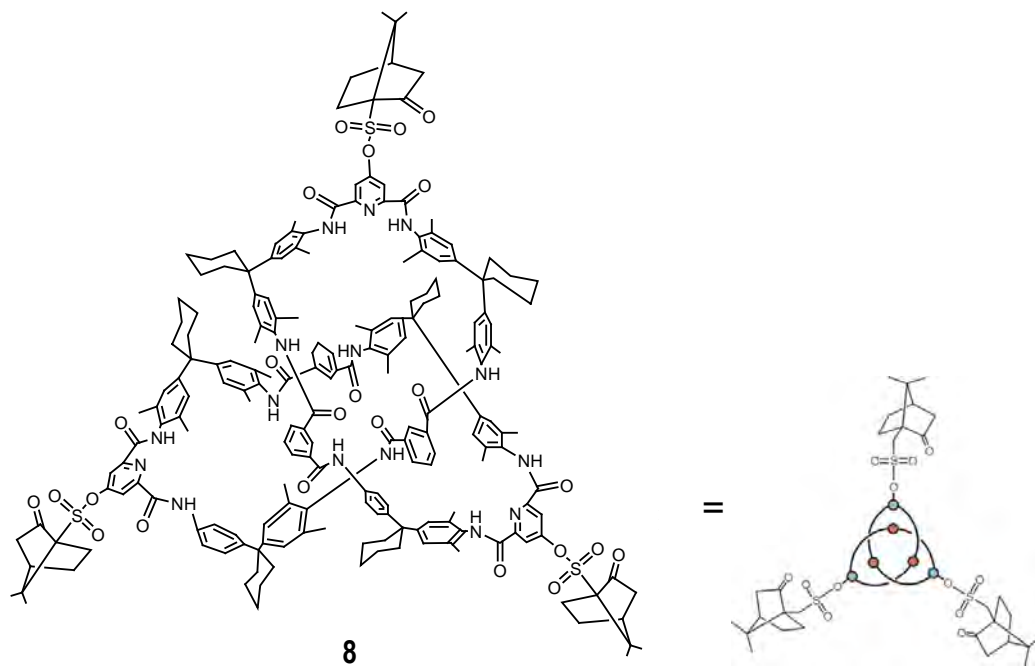
**Abb. 4.63:** Basislinientrennung des Bis(allyloxy)-monocampherylsulfonyloxy-Knotans **7** auf einer achiralen Kromasil Silikagel-Säule 5 $\mu$ m 250x8 mm mittels *n*-Hexan/Ethanol 40:60 als Eluent und Flussrate von 1ml/min.

Die Ergebnisse der CD-Messungen beider getrennter Fraktionen 1 und 2 des Knotans zeigten eine optische Aktivität des Diastereomers. Daraus kann geschlossen werden, dass der Einfluss des Knotans auf die Chiralität des Moleküls entscheidend ist. Die chirale Induktion der (1S)-(+)-Campfer-10-sulfonyloxy-Gruppen in **7** bricht die Spiegelbildsymmetrie des Circular dichroismus (Abb. 4.64), die bei molekularen Knoten typisch ist.



**Abb. 4.64:** Circular dichroism der getrennten Diastereomeren von **7** (Aufnahme in 2,2,2-Trifluoroethanol).

#### 4.1.4.11 Trennung des Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotans **8**



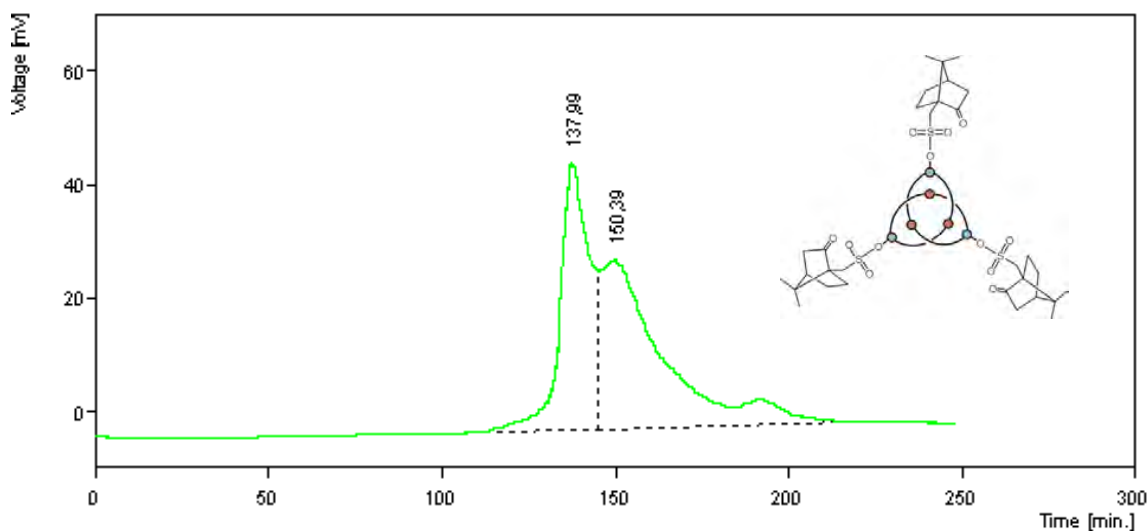
**Abb. 4.65:** Struktur des Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotans **8**.

Nach der erfolgreichen Trennung von **7** mit Hilfe einer achiralen Säule wurde bei der Trennung von Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotan **8** ebenfalls auf die Kromasil Silicagel 5 $\mu$ m-Säule zurückgegriffen. Es wurden unterschiedliche Gemische aus *n*-Hexan und Alkoholen (Ethanol, 2-Propanol) verwendet. Eine Trennung ließ sich allerdings nicht realisieren.



Die nächsten Analysen wurden daher mit der chiralen Säule der Firma Daicel Chiralpak® AD und einem Lösungsmittelgemisch aus *n*-Hexan und Alkohol (Ethanol, 2-Propanol) in unterschiedlichen Verhältnissen sowie unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten durchgeführt.

Die Trennung erfolgte letztendlich bei einem exakten Mischungsverhältnis von *n*-Hexan und 2-Propanol 60:40, einer Flussrate von 0.1 ml/min und UV-Detektion bei 254 nm. Das entsprechende Chromatogramm ist in Abbildung 4.66 dargestellt. Bei der geringsten Abweichung des Mischungsverhältnisses verlief die Trennung nicht mehr erfolgreich (z.B. 63:37).



**Abb. 4.66:** Trennung des Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotans **8** auf Chiralpak® AD mit *n*-Hexan und 2-Propanol 60:40 bei einer Flussrate von 0.1ml/min.

Die Schwierigkeiten bei der Diastereomerentrennung von Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotan **8** sind durch die dichte homochirale Peripherie des Knotans zu erklären; die drei Camfersulfonyl-Hälften wirken mit der stationären Phase und schirmen den racemischen Kern des Knotans ab.

Auch bei dem Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotan bricht die chirale Induktion der (1S)-(+)-Camfer-10-sulfonyloxy-Einheiten die Spiegelbildsymmetrie des Circular dichroismus (Abbildung 4.67), die für den Enantiomeren von Knotanen typisch ist.<sup>[25a,27,30b,36]</sup>

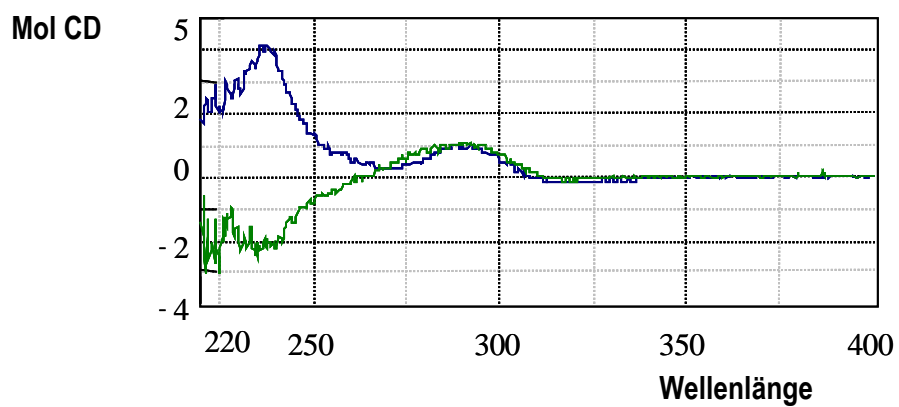
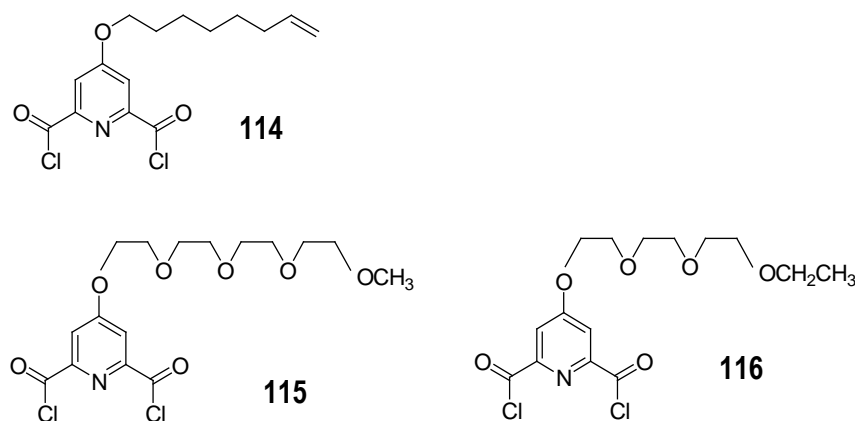


Abb. 4.67 : CD-Effekt von *Tris*(campherylsulfonyloxy)-Knotan **8**.

## C. Enantiomerentrennungen der langkettig-substituierten Knotane 4, 5 und 6

Ausgehend vom ersten synthetisierten Amid-Knoten<sup>[25b]</sup> **85**, bei dem neben dem Knoten immer auch ein Tetralactam- und ein Octalactamcyclus gebildet wird, ermittelte *Böhme*,<sup>[30]</sup> inwieweit die Knotenbildung tolerant gegenüber Modifikationen der Edukte ist. Durch den Einsatz von langkettig-Alkenyl-substituiertem Octenyloxydicarbonsäurechlorid **114** und Oligoethylenglykol-substituierten Pyridindicarbonsäuredichloriden **115** und **116** (Abb. 4.68) wurde versucht, die Löslichkeit der Knotane in verschiedenen Lösungsmitteln zu erhöhen. Die funktionalisierten Knotane werden beim Aufbau von höheren kovalent oder supramolekular verknüpften Assemblies und Aggregaten verwendet. Mittels Metathese-Reaktion wird der Alkenyl-substituierte Knoten zu einem dreifach verbrückten "Doppelknoten" umgesetzt.



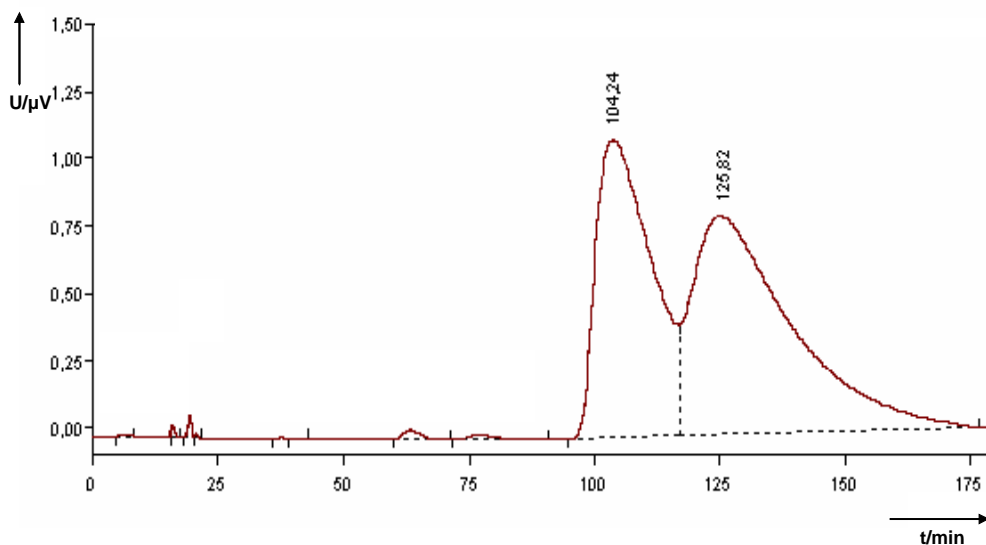
**Abb. 4.68:** Synthetisierte Pyridindicarbonsäuredichloride mit Alkenyl- **114** bzw. Oligoethylen-glykol- **115** und **116** - Substituenten.

Bei der Einführung von großen Substituenten erwies sich die 4-Position des Pyridindicarbonsäuredichlorids **84** als wesentlich toleranter<sup>[25a,30d-g]</sup> als die Substituenten in 5-Position der Isophthalsäure.<sup>[30d-e]</sup> Anhand der erhaltenen Röntgenkristallstrukturen<sup>[25b,36]</sup> der Knotane **85** und **90e** lässt sich der Unterschied in der Toleranz der Substituenten erklären. Die Pyridin-Einheiten sind an der Peripherie des Knotens angeordnet und behindern nicht signifikant bei der Bildung der Intermediate, die zum Knoten führen, während die Isophthal-Einheiten tief im Inneren des Knotens „versteckt“ sind, sterisch hindern und die Knotenbildung verhindern. Zwischen den peripheren langkettigen Substituenten und den chiralen Selektoren der chiralen stationären Phasen

(CSP) werden spezifische Wechselwirkungen auftreten, die für eine chirale Erkennung und Trennung wichtig sind. Mittels HPLC Analyse wurde untersucht:

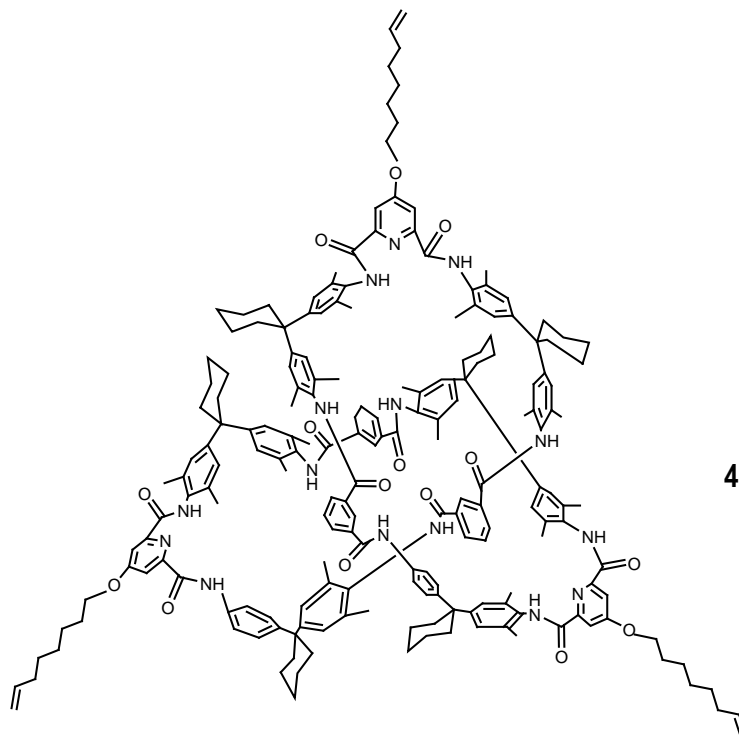
1. ob die neuen langkettig-substituierte Einheiten verglichen mit den kurz-substituierten eine chirale Trennung begünstigen,
2. inwieweit sich die Substituenten auf die physikalischen Eigenschaften der entstandenen Knotane auswirken,
3. ob die Alkenyl- und Oligoethylenglykol-substituierten Knotane die Möglichkeiten der Racemattrennung erhöhen.

Im Gegensatz zu den Knoten mit kürzeren Substituenten zeigten die langkettig-substituierten Knotane mit Alkyl- bzw. Alkensäure-Substituenten, wie Decyloxy-Knoten<sup>[30h]</sup> und Octenyloxy-Knoten **4**, eine verbesserte Löslichkeit in unterschiedlichen Lösungsmitteln, vor allem in Alkoholen. Dies brachte eine Erleichterung bei der Racemattrennung und ermöglichte eine Enantiomertrennung des Decyloxy-Knotens mit kommerziell erhältlichem, nicht kovalent gebundenem Säulenmaterial Chiralcel® OD<sup>[223b,c]</sup>. Das Chromatogramm<sup>[30h]</sup> der Enantiomertrennung wird in Abbildung 4.69 gezeigt.



**Abb. 4.69:** Trennung des Decyloxy-Knotens in die Enantiomere auf Säulenmaterial Chiralcel® Od mittels *n*-Hexan/Ethanol 88:12 als Eluent und einer Flussrate von 0.8 min ml/min.

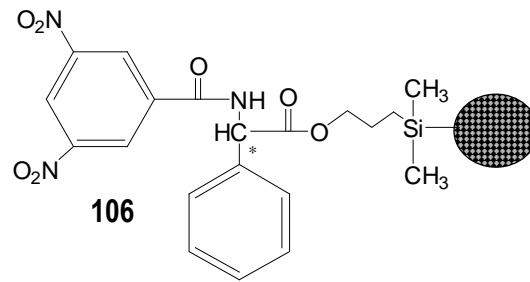
#### 4.1.4.12 Trennung des Oktenyloxy-Knotans **4** in die Enantiomeren



**Abb. 4.70:** Struktur des Oktenyloxy-Knotans **4**.

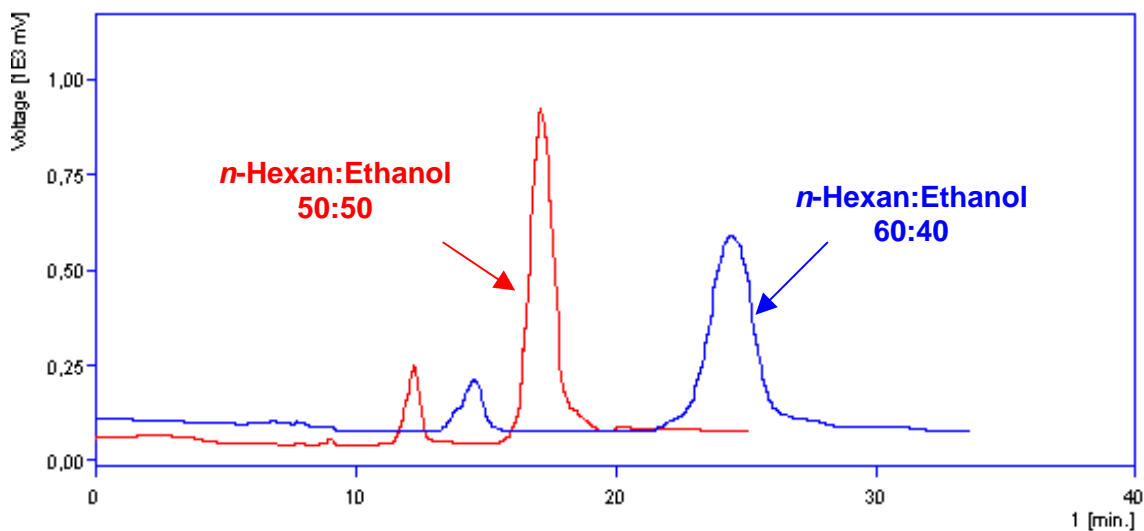
Nachdem die Trennung der langkettig-substituierten Knotanen mit kommerziellen Säulen gelungen war, es schien interessant die Untersuchung, ob auch eine *Pirkle*-Brush-Typ Phase zur Trennung der langkettig-funktionalisierten Knotanen verwendet werden könnte, sich interessant.

Bei dem „Bürstenphase“-Säulenmaterial handelt es sich um Derivatisierung kleiner 3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin-Moleküle, die auf Silikagel aufgetragen sind und zu einer monomeren Struktur führen. Der Trennmechanismus der „*Pirkle*-Phase“ **106** ist auf verschiedene Strukturelemente zurückzuführen (Abb. 4.71). Das racemische Gemisch kann mit der starren, planaren Amid-Gruppen der stationären Phase Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen eingehen. Die Dinitrobenzoyl-Gruppen verursachen  $\pi$ -Akzeptor- $\pi$ -Donor-Wechselwirkungen. Die chirale Struktur liegt in einer beschränkten Zahl von Konformationen vor, was eine enantioselektive Wirkung beeinflusst.



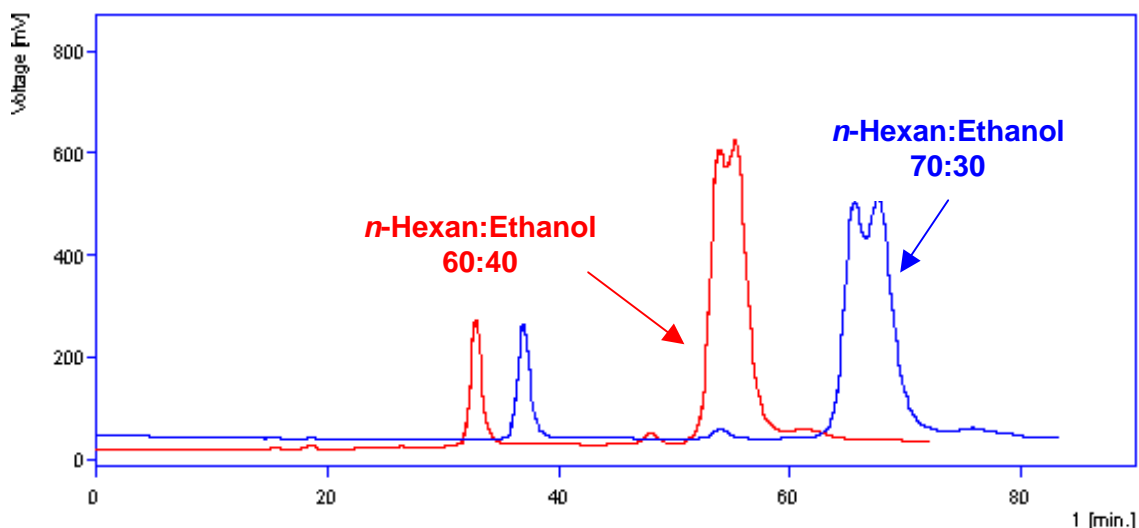
**Abb. 4.71:** Struktur von 3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin -Silikagel **106** („Pirkle-Phase“).

Zuerst wurde eine Mischung aus *n*-Hexan/Ethanol 50:50 bei einer Flussgeschwindigkeit von 1ml/min verwendet (Abb.7.72 - rotes Chromatogramm). Der Anteil an *n*-Hexan wurde gesteigert (*n*-Hexan/Ethanol 60:40), um die Polarität des Eluenten zu senken, es konnte aber weiterhin keine Antrennung beobachtet werden. (Abb. 7.72 - blaues Chromatogramm).



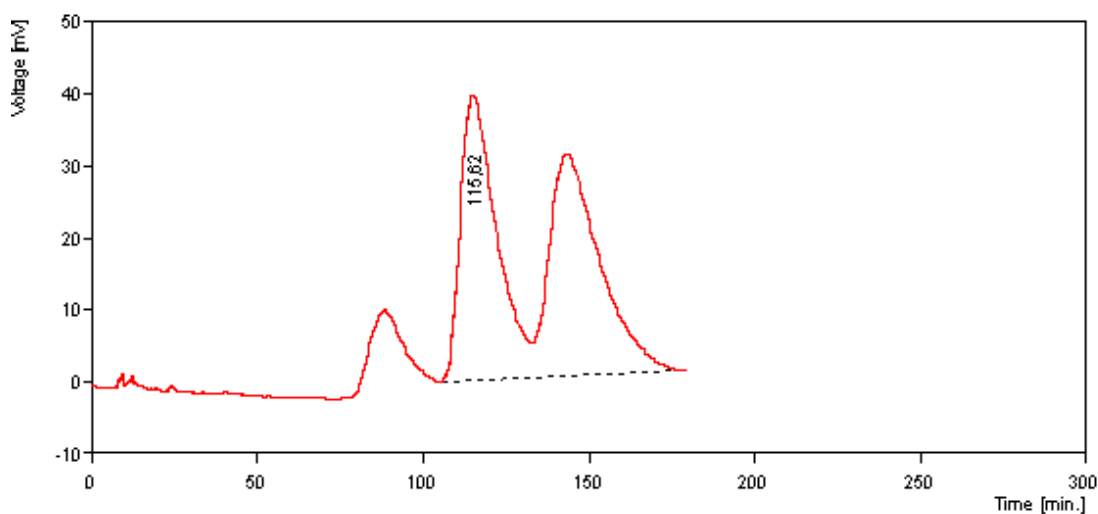
**Abb. 4.72:** Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf den Verlauf des Chromatogramms. Beide Chromatogramme wurden bei einer Flussrate von 1ml/min mit der Säule Nucleosil® Chiral-2 aufgenommen.

Auf der Suche nach den geeigneten Trennungsbedingungen wurden gleichzeitig weiter die Polarität und die Flussrate gesenkt. In Abbildung 4.73 werden die Chromatogramme bei einer Flussrate des Lösungsmittels von 0,5 ml/min und bei Verwendung von verschiedenen Lösungsmittelpolarität vorgestellt. Eine bessere Antrennung lässt sich bei *n*-Hexan/Ethanol 70:30 anzeigen (blaues Chromatogramm in Abb. 4.73).



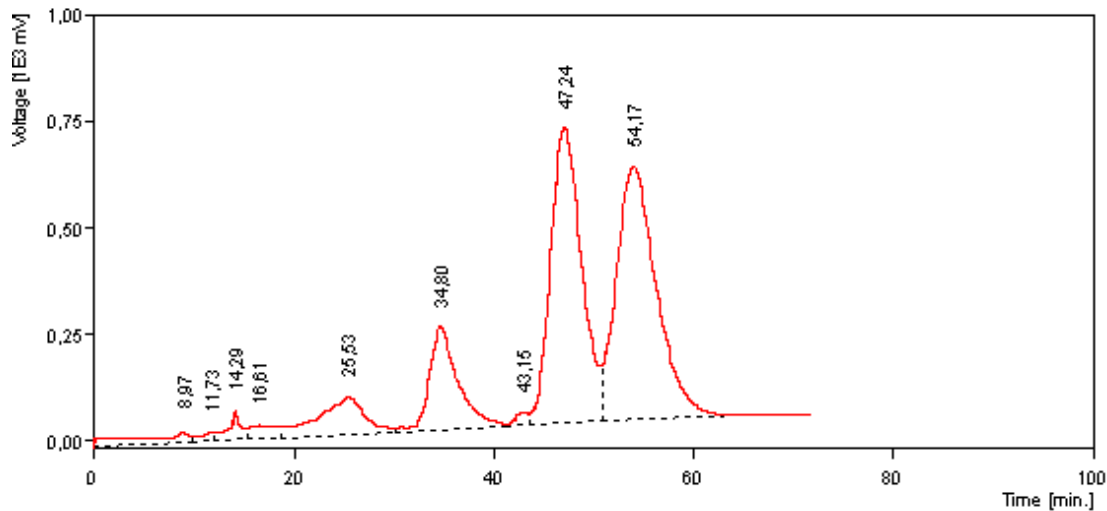
**Abb. 4.73:** Einfluss der Polarität des Eluents auf die chirale Trennung des Octenyloxy-Knotans **4**. Die Flussrate ist 0,5 ml/min.

Das Austauschen des Ethanols gegen 2-Propanol wirkte sich in dem Fall ähnlich wie bei den anderen Amid-Knoten positiv auf die Trennung aus, die mit einem Separationsfaktor von  $\alpha=1.26$  erfolgte (Abb. 4.74).



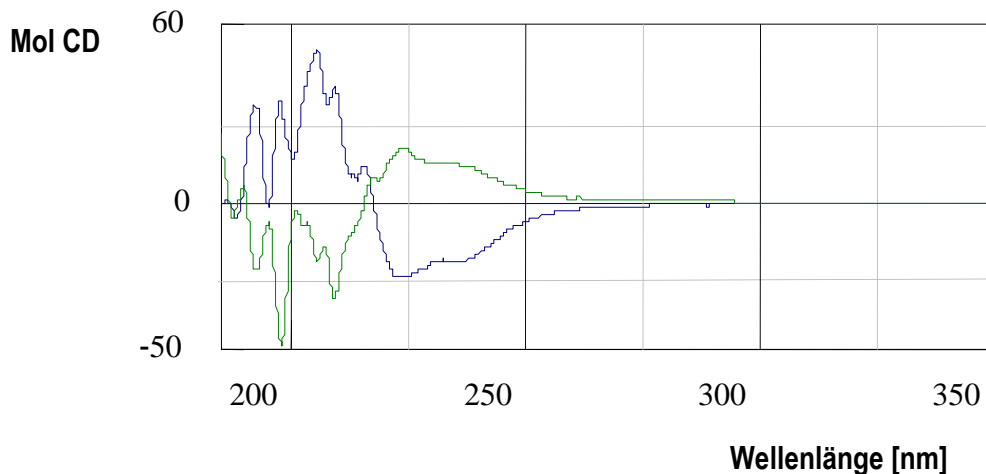
**Abb. 4.74:** Einfluss des Austausches von Ethanol gegen 2-Propanol auf die Enantiomerentrennung mit *n*-Hexan/2-Propanol 70:30 als mobile Phase und einer Flussrate von 0,5 ml/min.

Um die Retentionszeit der Trennung zu verkürzen wurden die beiden reinen Enantiomere mit *n*-Hexan/Propanol mit Zugabe von Dichlormethan gesammelt. Die Mischung von *n*-Hexan/2-Propanol/Dichlormethan 70:30:10 bei 0,5 ml/min reduzierte die Retentionszeiten der beiden Enantiomeren um die Hälfte, ohne große Auswirkung auf die Auflösung der Trennung zu zeigen (Abb. 4.75).



**Abb. 4.75:** Einfluss der Zugabe von Dichlormethan auf die chromatographische Trennung von **4** bei Verwendung von Nucleosil® Chiral-2 Säule.

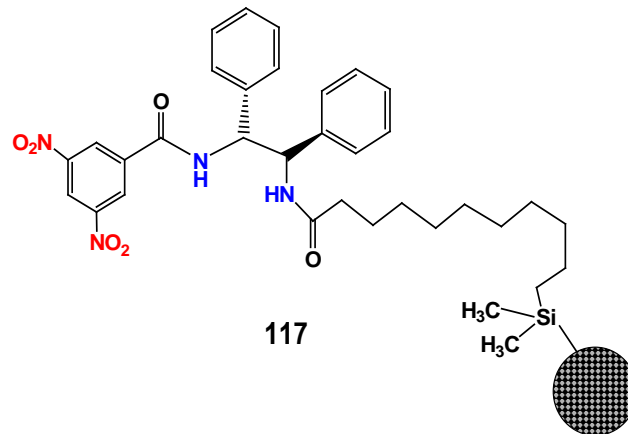
Die Circular dichroismogramme des Octenyloxy-Knotans **4** (Abb. 4.76) wurden in Abhängigkeit von der Wellenlänge von 180 bis 250 nm in Trifluorethanol aufgenommen und liefern einen zusätzlichen Beweis der topologisch chiralen Struktur der Knotane. Die erhaltenen, reinen Enantiomere zeigen ausgeprägte *Cotton*-Effekte in ihren spiegelbildlichen CD-Kurven.



**Abb. 4.76:** Circulardichrogramm des Octenyloxy-Knotans **4**.

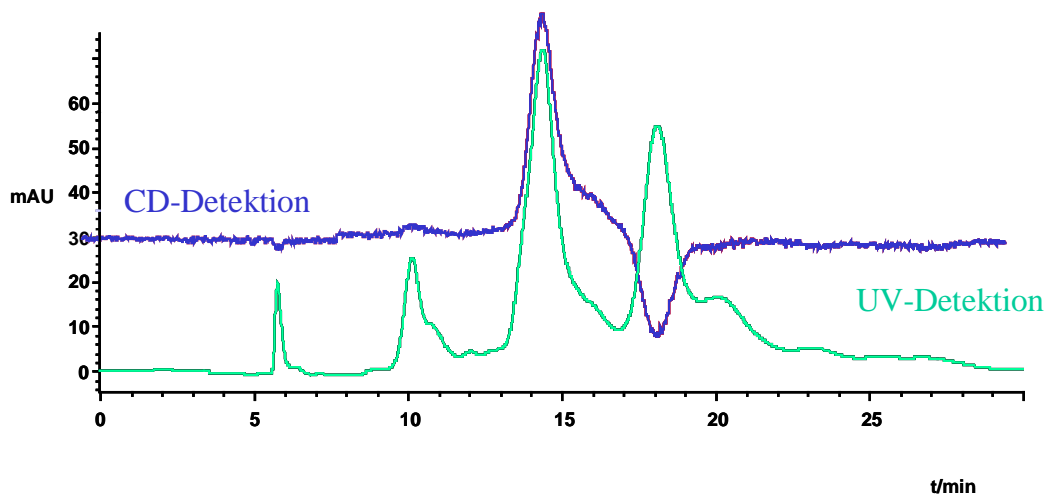
Später gelang in Kooperation mit *Maier* und *Lindner* die Basislinientrennung sowohl des Decyloxy-Knotans **48** als auch des Octenyloxy-Knotans **4** (Abb. 4.78) unter Verwendung der (R,R)-ULMO Säulenmaterial (Abb. 4.77) als chirale stationäre Phase.<sup>[30],233]</sup> Bei dieser stationären Phase dient 3,5-Dinitrobenzoyldiphenylethandiamin als Selektor, das über Undecenoyl an Silikagel gebunden ist.





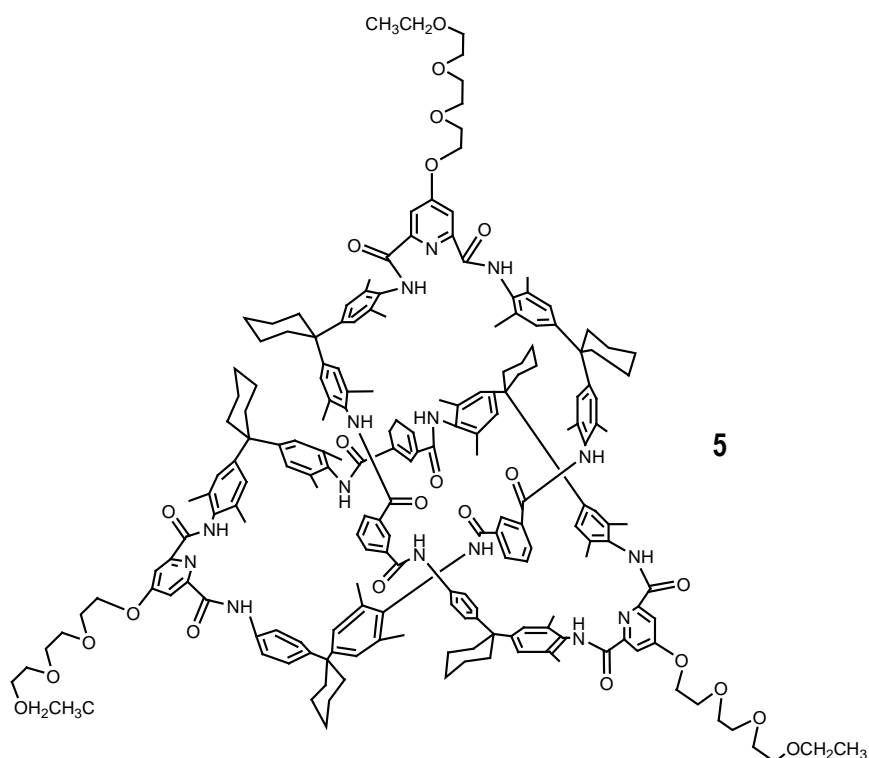
**Abb. 4.77:** Struktur von 3,5-Dinitrobenzoyldiphenylethandiamin **117**, über Undecenoyl an Silikagel gebunden ((R,R)-ULMO).

Ein kombinierter UV/CD-Detektor verfolgt „online“ die Trennung und zeichnet neben der UV-Absorption auch den Circular dichroismus des Probevolumens bei einer festen Wellenlänge von 254 nm in Abhängigkeit von der Elutionsdauer auf. Die Änderung in der Amplitude des Peaks weist auf Chiralität und optische Aktivität der untersuchten Verbindungen hin. Die erfolgreiche Enantiomertrennung eines racemischen Gemisches wird durch das Auftreten eines Peaks mit positiver Amplitude und eines Peaks mit negativer Amplitude, die ähnliche Flächen haben, bewiesen.



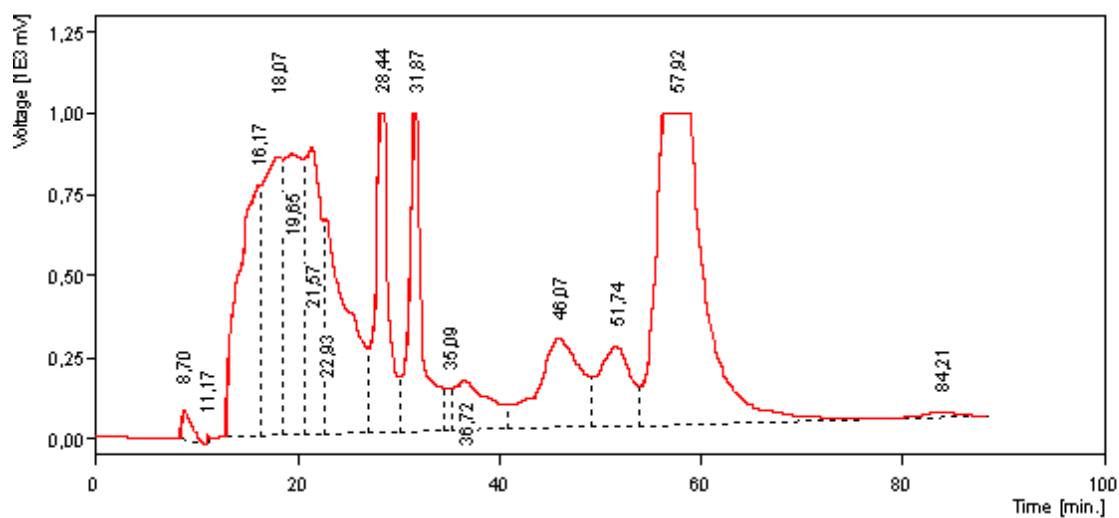
**Abb. 4.78:** Trennung des Octenyloxy-Knotans **4** in die Enantiomere auf (R,R) ULMO **117**, Eluent: tert-Butanol/n-Heptan 50:50, Flussrate: 0.5 ml/min, UV Detektion bei  $\lambda = 254$  nm, CD-Detektion bei  $\lambda = 225$  nm,  $T=65$  °C.

### 4.1.4.13 Chirale Trennung des Triethylglykol-substituierten Knotans 5



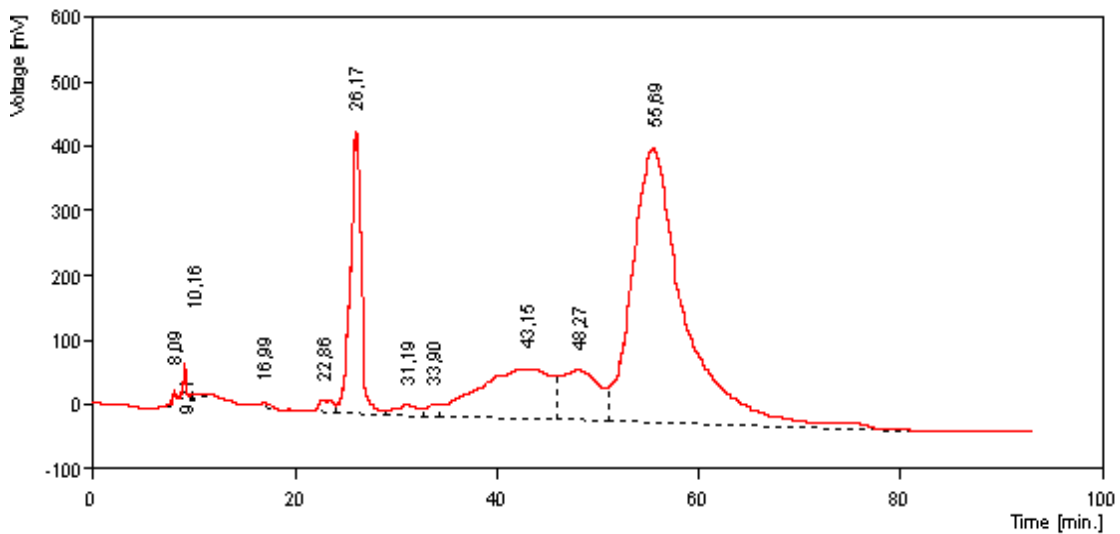
**Abb. 4.79:** Struktur des Triethylglykol-Knotans 5.

Das erste Chromatogramm, aufgenommen auf einer „chiralen stationären Phase vom *Bruch*-Typ mit einer Mischung von *n*-Hexan und Ethanol 50:50 als mobile Phase bei einer Flussgeschwindigkeit von 1ml/min, zeigte bei der verwendeten Probemenge eine Detektorüberladung (Abb. 4.80).



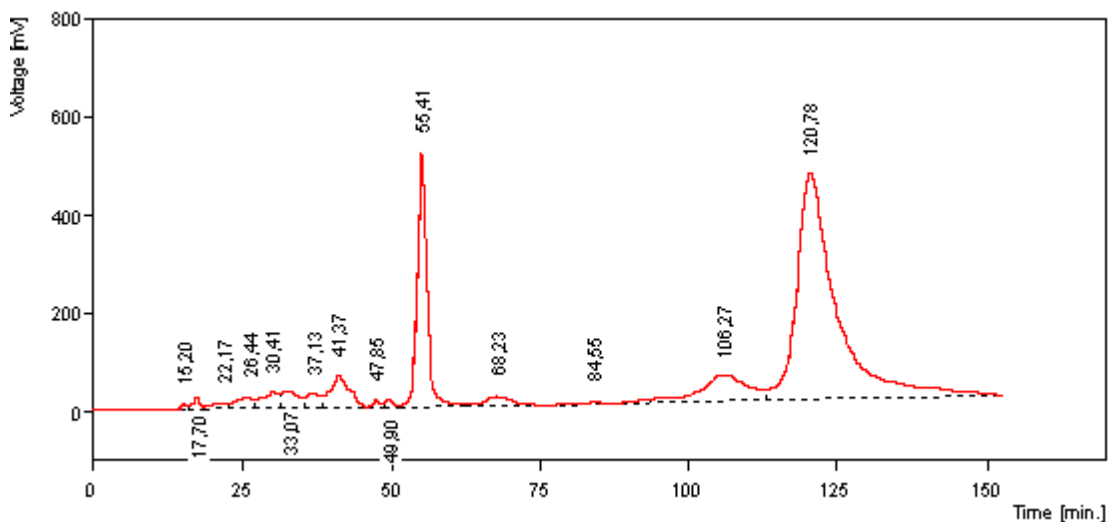
**Abb. 4.80:** Enantiomertrennung des Triethylglykol-Knotans 5 mit *n*-Hexan/Ethanol 50:50 als mobile Phase und einer Flussrate von 1ml/min auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2, 250x8mm.

Bei einer geringeren Probenmenge wurden mehrere Peaks beobachten, wie in Abb. 4.81. gezeigt wird.



**Abb. 4.81:** Enantiomerentrennung des Triethylglykol-Knotans **5** auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2 mit *n*-Hexan/Ethanol 50:50 als Eluent und einer Flussrate von 1ml/min. Es wurde doppelte Menge weniger Probe verwendet als bei dem Chromatogramm in Abb. 4.80.

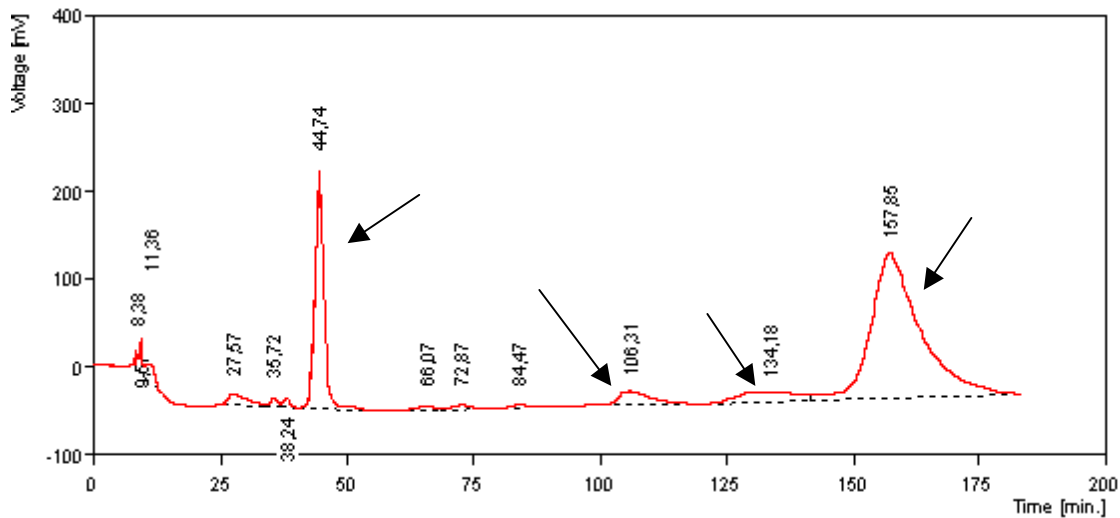
Eine Verringerung der Flussgeschwindigkeit von 1 ml/min auf 0,5 ml/min hatte keinen Einfluss auf die Trennung (Abb. 4.82).



**Abb. 4.82:** Enantiomerentrennung des Triethylglykol-Knotans auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2 mit *n*-Hexan/Ethanol 50/50 als Eluent und einer Flussrate von 0,5 ml/min.

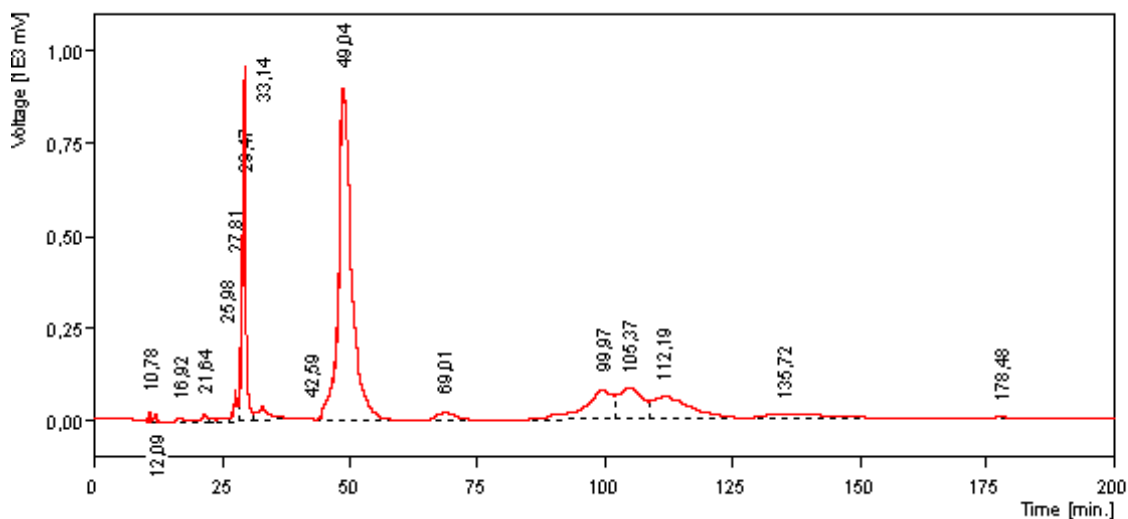
Das Chromatogramm in Abbildung 4.83 wurde bei *n*-Hexan/Ethanol im Verhältnis 70:30 als Eluent und einer Flussgeschwindigkeit von 1ml/min aufgenommen und zeigte mehrere Peaks, die den

Produkten der Knoten-Synthese - Dimer, Tetramer, oder Hexamer (Knoten) zuordnet werden könnten.



**Abb. 4.83:** Enantiomerentrennung des Triethylglykol-Knotans auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2 mit *n*-Hexan/Ethanol 70:30 und einer Flussgeschwindigkeit von 1 ml/min.

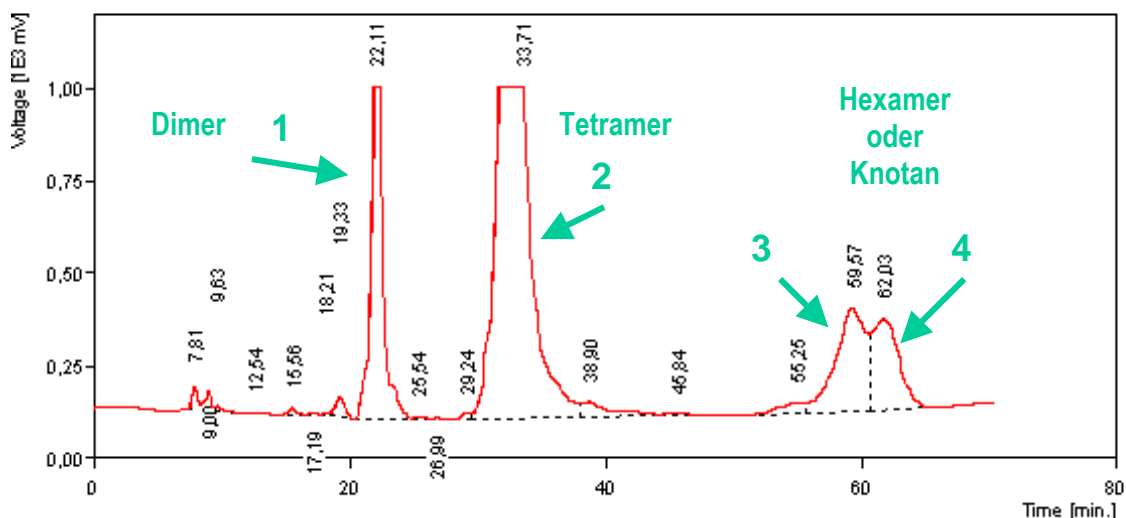
Um die Elutionskraft des Eluenten zu verbessern und die kleinen Peaks deutlicher sichtbar zu machen, wurde die gleiche Mischung von Lösungsmitteln mit der Zugabe von Dichlormethan 70:30:10 und der gleichen Flussrate von 1 ml/min verwendet. Das Chromatogramm wurde für längere Zeit beobachtet (mehr als 200 min), um festzustellen, ob sich alle Komponente der Probe eluieren lassen (Abb. 4.84).



**Abb. 4.84:** Enantiomerentrennung des Triethylglykol-Knotans **5** mit *n*-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 70:30:10 als Eluent und einer Flussrate von 1 ml/min.

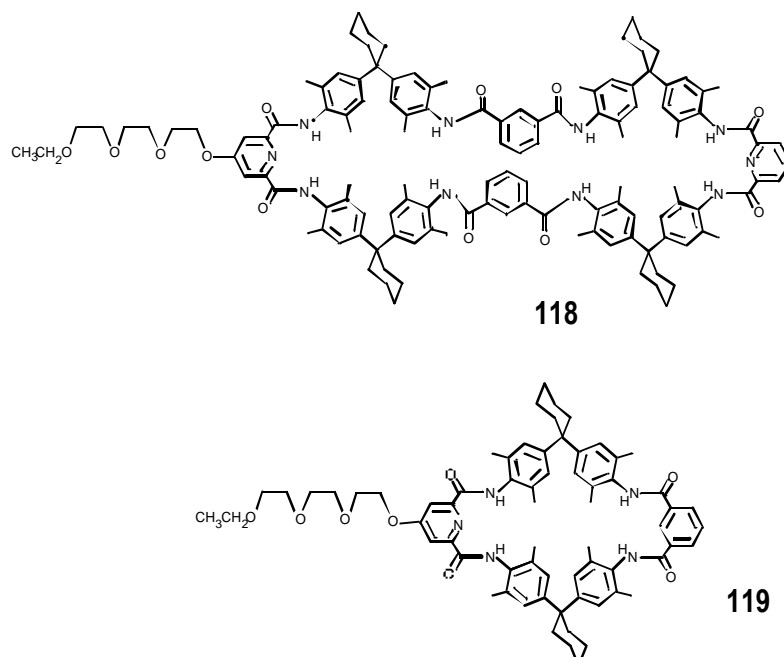
Auf Grund dessen, dass bei den Retentionszeiten 105,37 und 112,72 eine für Enantiomere typische Spaltung der Peaks vorhanden ist, wurde im nächsten Experiment die Probenmenge vergrößert und

die Fließgeschwindigkeit auf 2 ml/min gesteigert, um die Spaltung der Peaks deuten und besser untersuchen zu können (Abb. 4.85).



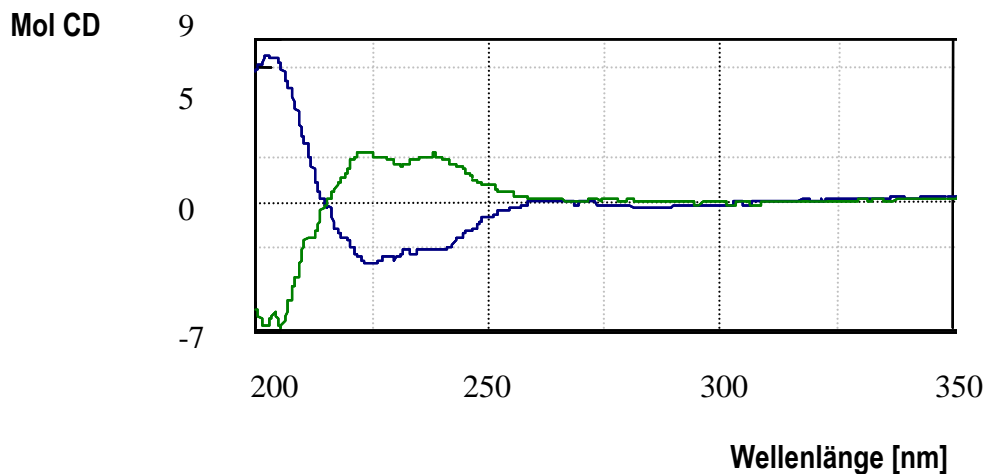
**Abb. 4.85:** Enantiomerentrennung des Triethylglykol-Knotans **5** mit *n*-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 70:30:10 als mobile Phase, Nucleosil 100-5 Chiral-2 als stationäre und einer Flussrate von 2 ml/min.

Die MALDI-TOF-Spektren der vier getrennt gesammelten Fraktionen zeigen, dass Fraktion 1 dem Dimer (Tetralactamcyclus) zugeordnet werden kann, Fraktion 2 dem Tetramer (Oktalactamcyclus) und die dritte und die vierte Fraktion dem Hexamer oder dem Knotan zugeordnet werden können (Abb. 4.85 und 4.86).



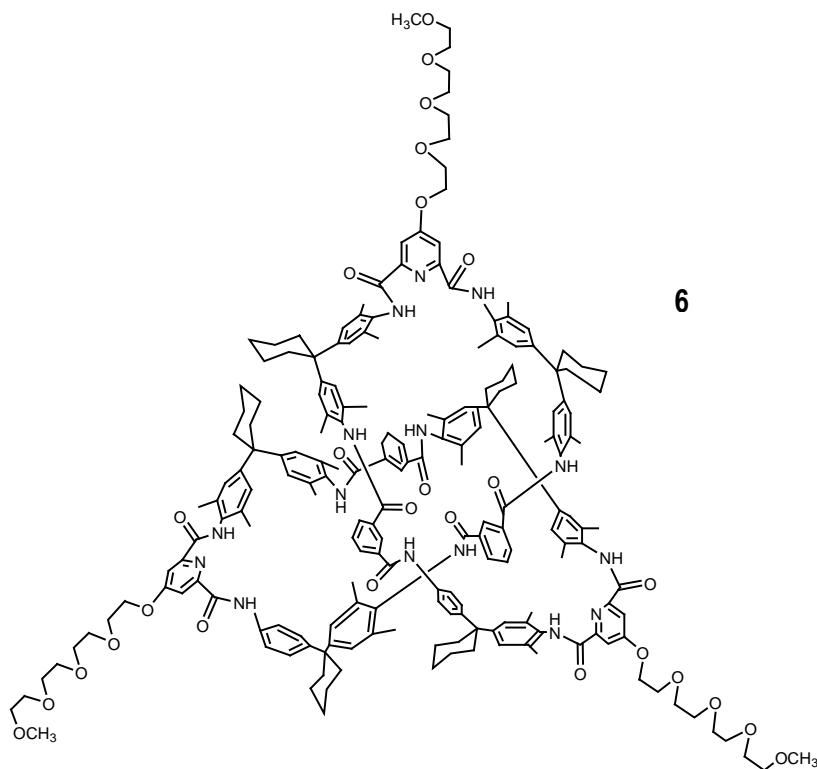
**Abb. 4.86:** Struktur der cyclischen Produkte bei der Synthese des Triethylglykol-Knotans: Octalactamcyclus **118** (Tetramer-Makrocyclus) – Fraktion 2 und Tetralactamcyclus **119** (Dimer-Makrocyclus) – Fraktion 1.

Die entsprechende Circular dichroismen der beiden Enantiomeren des Triethylglykol-Knotans **5** sind in Abbildung 4.87 dargestellt.



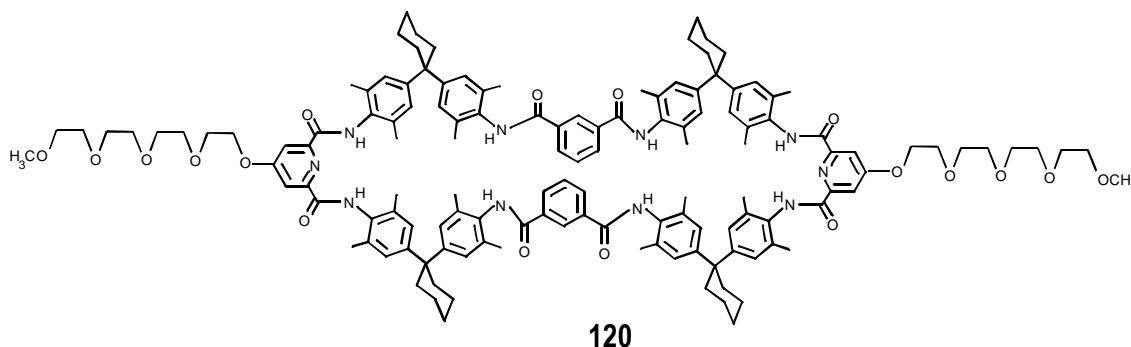
**Abb. 4.87:** Spiegelbildliche Circular dichroismen der Enantiomere des Triethylglykol-Knotans **5**.

#### 4.1.4.14 Trennung des Tetraethylglykol-substituierten Knotans in die Enantiomere

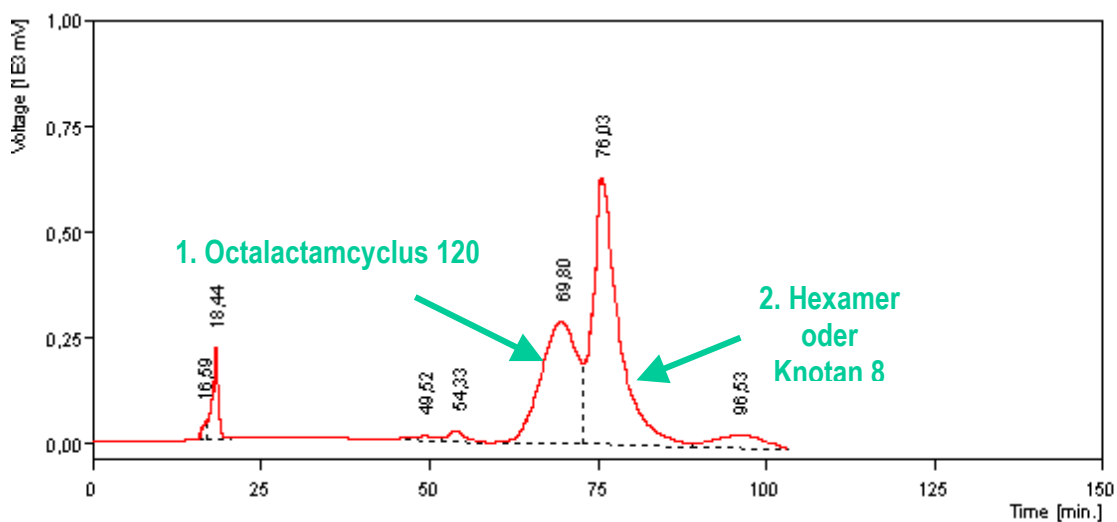


**Abb. 4.88:** Struktur des Tetraethylglykol-Knotans **6**.

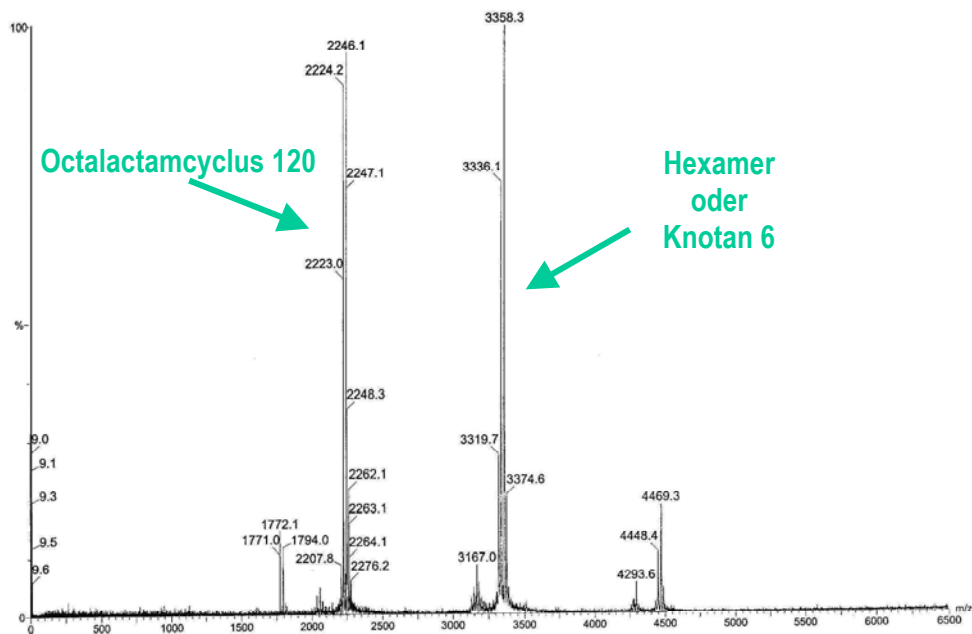
Zu analysierende Probe von **6** war nicht rein, sondern enthielt, ähnlich wie das Triethylenglykols Knotans **5**, andere cyclische Produkte, die bei der Synthese der Oligoethylenglycol-substituierten Knoten entstanden und säulenchromatographisch nicht isoliert werden konnten. Bei einem Durchlaufen der Probe auf der stationären Phase der Nucleosil® 100-5 Chiral-2 Säule mit einer Mischung von *n*-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 50:50:10 und einer Fließgeschwindigkeit 0,5 ml/min wurden auf dem Testchromatogramm zwei Peaks registriert und somit zwei Fraktionen gesammelt (Abb. 4.90), die nach einer MALDI-TOF-Untersuchung (Abb. 4.91 und 4.92) charakterisiert wurden. Der erste Peak konnte dem Octalactamcycclus **120** (Abb. 4.89) zugeordnet werden, der zweiten Peak – dem Hexamer-Makrocyclus (oder dem Knotan).



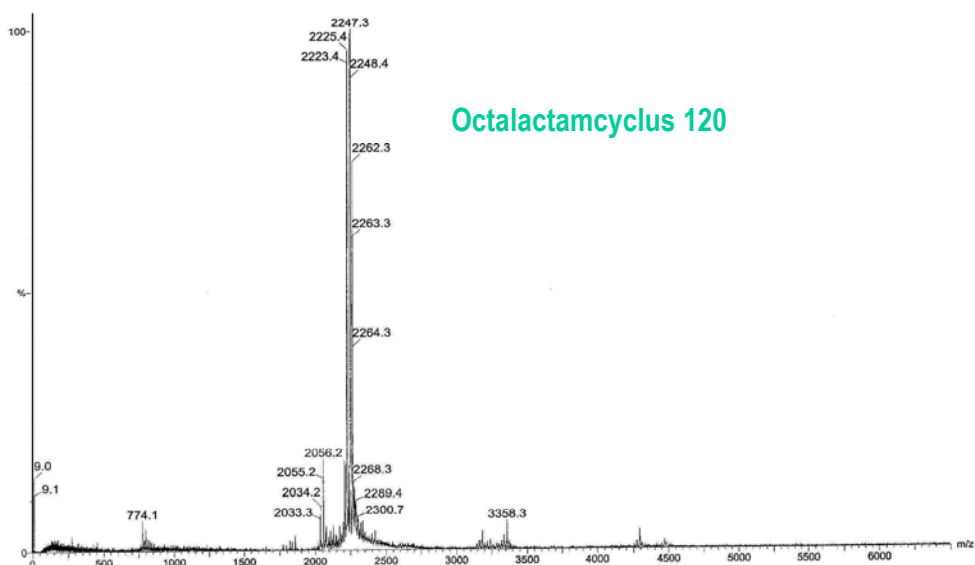
**Abb. 4.89:** Struktur des Octalactamcycclus **120**, entstanden bei der Synthese von Knotan **6**.



**Abb. 4.90:** Trennung des Tetraethylenglykol-substituierten Knotans **6** in die Enantiomere auf CSP Nucleosil® 100-5 Chiral-2 und *n*-Hexan/Etanol/Dichlormethan 50:50:10 als Eluent bei einer Flussrate von 0,5 ml/min.



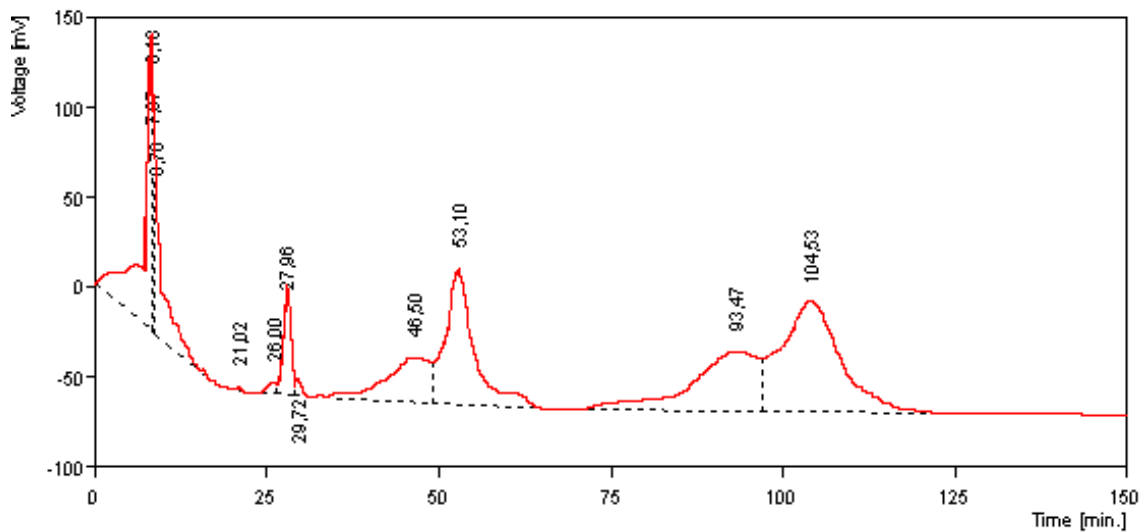
**Abb. 4.91:** MALDI-TOF Massenspektrum der Fraktionen 1 (Octalactamcyclus **120**) und 2 (Knotan **6**).



**Abb. 4.92:** MALDI-TOF-Massenspektrum der Fraktion 1 (Octalactamcyclus **120**).

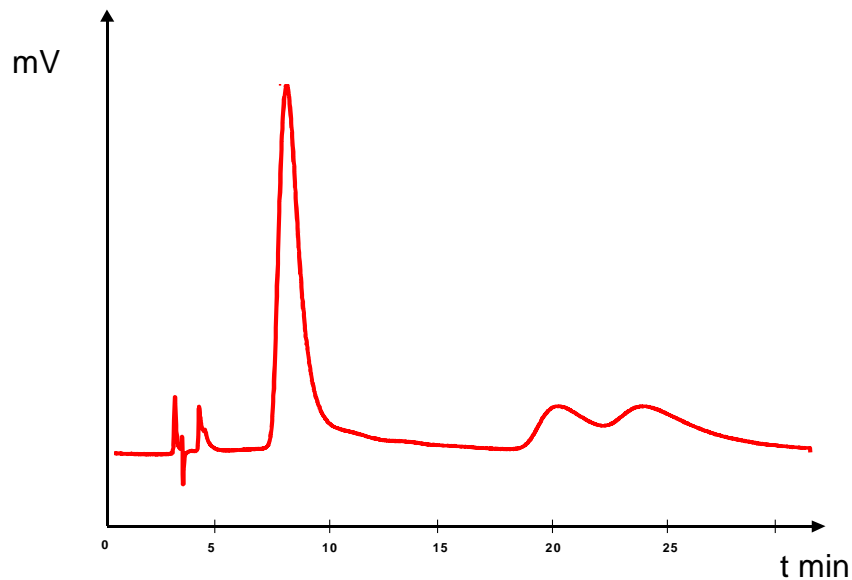
Die Probe wurde anschließend erst unter den Bedingungen, unter denen das Triethylenglykol-substituierte Knotans **5** in die Enantiomere getrennt wurde, bei denen *n*-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 70:30:10 als mobile Phase und mit einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min verwendet wurde, untersucht. Die beide Enantiomere des Knotans **6** eluieren bei 93,47 und 104,53 min (Abb. 4.93).





**Abb. 4.93:** Trennung des Tetraethylglykol-substituierten Knotans **6** in die Enantiomere auf CSP Nucleosil® 100-5 Chiral-2, *n*-Hexan/Etanol/Dichlormethan 70:30:10 als Eluent und mit einer Flussrate von 1 ml/min.

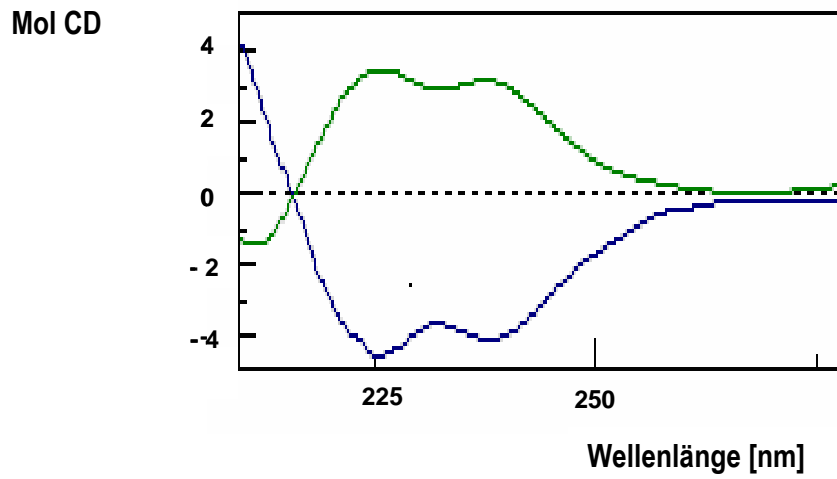
Mittels einer immobilisierten chiralen Säule Chiralpak® IB wurde in Zusammenarbeit mit Chen die Trennung des Tetraethylglykol-substituierten Knotans verbessert (Abb. 4.94).



**Abb. 4.94:** Trennung des Tetraethylglykol-substituierten Knotans **6** in die Enantiomere (Säulenmaterial: Chiralpak® IB, Eluent: *n*-Hexan/Dichlormethan/2-Propanol 70/20/10, Flussrate: 1.0 ml/min, UV Detektion bei  $\lambda = 254$  nm).

Das Circular dichroogramm des Tetraethylglykol-substituierten Knotans **6**, aufgenommen in Ethanol und in Abhängigkeit von der Wellenlänge (200 bis 275 nm), zeigte einen ähnlichen Verlauf der

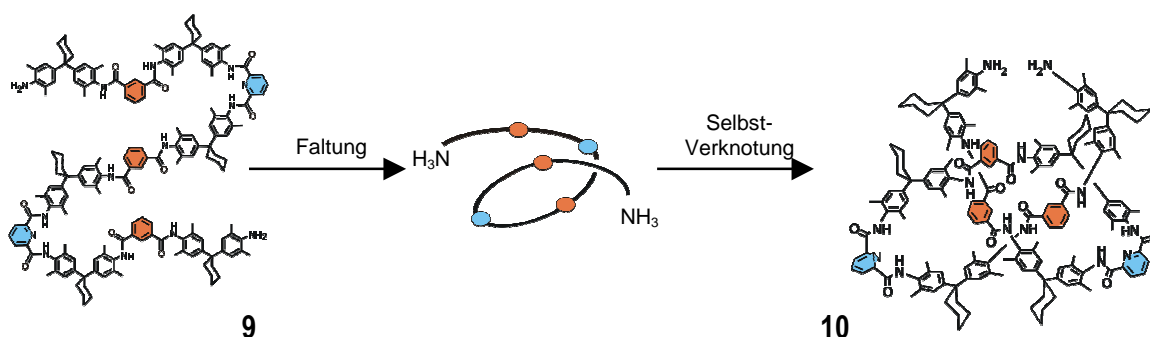
Kurven der beiden Enantiomere wie die Circular dichrogramme der beiden Enantiomere des Triethylenglykol-Knotans **5** (vergl. Abb. 4.87 und Abb. 4.95).



**Abb. 4.95:** Circular dichrogramm des Tetraethylenglycol-substituierten Knotans **6**.

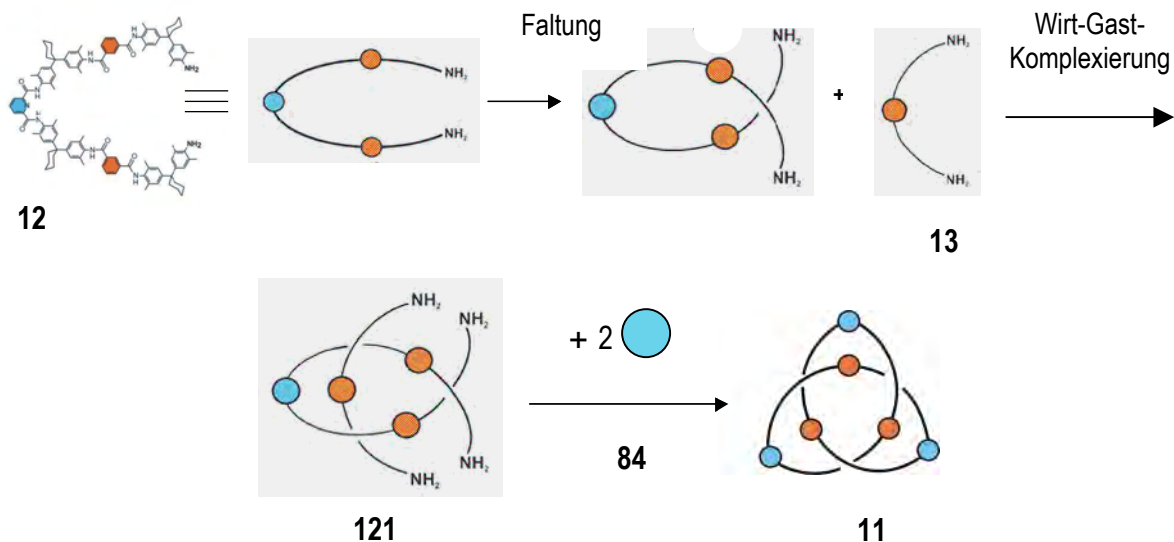
## D. Mögliche Bildungsmechanismen von molekularen Knoten

Wie schon im Abschnitt 4.1.3.2 beschrieben, erfordert die Synthese des Kleeblattknotens keine Anwesenheit von externen Templaten, wie z.B. Metallionen. Die Ausgangsbausteine kondensieren in einer „internen Templatreaktion“ zum Amid-Knoten. Um den Bildungsmechanismus der Amid-Knotane zu klären, wurden systematisch die Strukturen der Edukte variiert und die Ausbeute der Produkte analysiert sowie Röntgenkristallstrukturanalysen durchgeführt. Es zeigten sich zwei mögliche Knotenbildungsmechanismen.<sup>[28a]</sup> Bei dem einen beginnt der Knotenaufbau wahrscheinlich mit der raschen Bildung eines linearen Decaamid-Diamins **9**, das aus drei Diamin-Einheiten **13** und zwei Pyridinsäuredichlorid-Einheiten **84** besteht. Aufgrund des Templat-Effektes, der auf der Ausbildung von zahlreichen Wasserstoffbrückenbindungen beruht, faltet sich der Decaamin-Faden **9** in die Form einer helicalen Schleife. Im nächsten Reaktionsschritt wirkt die präorganisierte Schleife als „Selbst-Templat“. Durch die geformte Öffnung tritt ein Ende des Fadens und es bildet sich ein offener molekularer Knoten **10** (Abb. 4.96). Die Schließung der Schleife und die Knotenbildung erfolgt durch Reaktion einer Pyridinsäuredichlorid-Einheit **84** mit den endständigen Aminogruppen des offenen Knotens **10**.



**Abb. 4.96:** Möglicher Mechanismus der Knotenbildung. Bildung des „einfach“ offenen Knotens **10** aus dem Decaamid **9**.

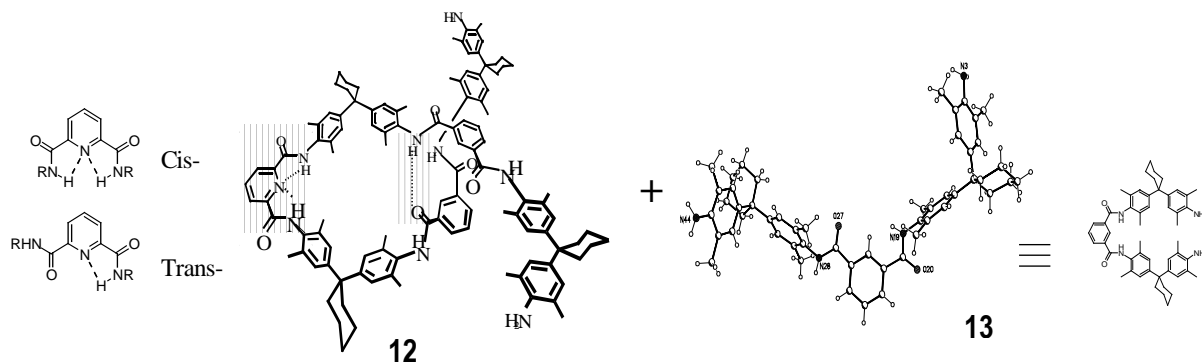
Bei dem zweiten Knotenbildungsmechanismus bildet sich aus dem helicalen Hexaamid **12** und dem verlängerten Diamin-Baustein **13** aufgrund des Templateffektes ein Wirt-Gast-Komplex **121** mit schwacher Wasserstoffbrückenbindungen aus (Abb. 4.97). Die Cyclisierung zum Knotan **11** gelingt schließlich mit zwei Säurechloriden **84**.



**Abb. 4.97:** Darstellung des Knotans über Bildung des Wirt/Gast-Komplexes **121** nach dem zweiten Mechanismus.

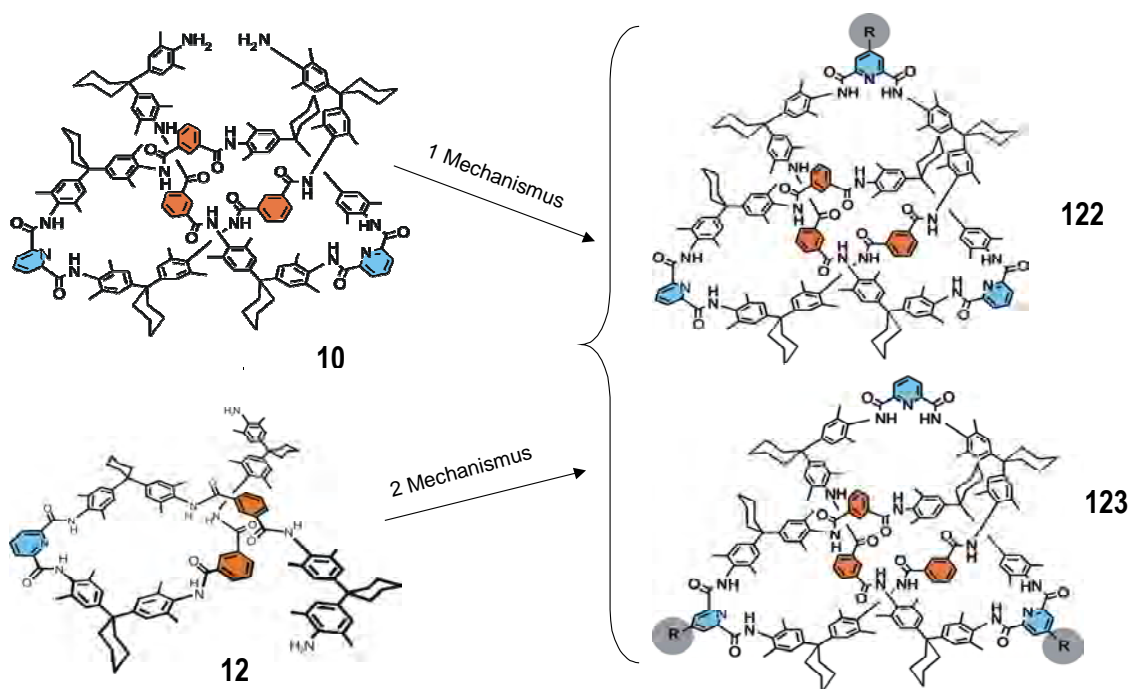
Auch bei dem zweiten Mechanismus erfolgt die Präorganisation der Bausteine zum Knotan ohne externes Templat, sondern beruht einzig auf dem Templateffekt der beteiligten Komponenten. Das Molekülende des Hexaamids **12**, das in einer chiralen Anordnung vorliegt, kann sich entweder über oder unter dem anderen Ende des Moleküls anordnen. Der Verlauf dieser Präorganisation bestimmt die absolute Konformation des später gebildeten Knotans. Die „kleine“ Schleife **13** wirkt als Wirt bei der Bildung des supramolekularen Komplexes von **12** und **13**. Damit es überhaupt zu einer Knotenbildung kommen kann, müssen die beteiligten Bausteine in eine günstige Position für die weitere Reaktion gebracht werden.

Dynamische NMR-Experimente zeigten, dass das Dicarbonamid **12** wegen der Wasserstoffbrückenbindungen (graue Schraffierung in Abb. 4.98) zwischen dem Pyridin-Stickstoffatom und den benachbarten Protonen der Amidgruppen in einer cisoide und keiner transoiden (linearen)<sup>[30]</sup> Konformation vorliegt. Die Struktur ist auch durch weitere Wasserstoffbrückenbindungen an den Überschneidungspunkten des Moleküls zwischen den Protonen der Amidgruppen und den Sauerstoffatomen der Carbonylgruppen stabilisiert. Die für die Knotenbildung günstig gebogene Struktur des verlängerten Diamin-Bausteins **12** wurde durch Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen.



**Abb. 4.98:** Bevorzugte Konformationen der Dicarbonamide **12** und des verlängerten Diamin-Bausteins **13**. An den Überschneidungspunkten des helicalen Hexaamids ist die Struktur durch Wasserstoffbrücken stabilisiert.

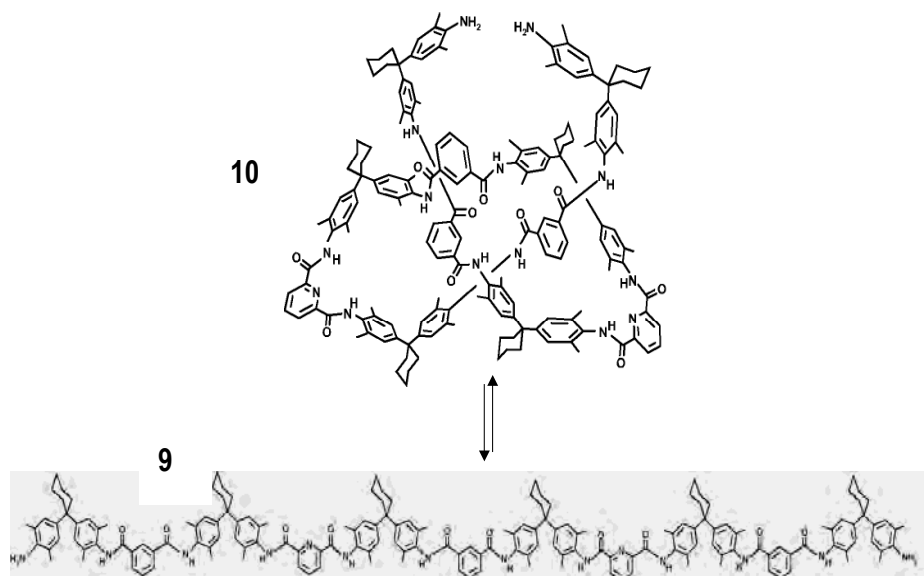
Um die beiden Knotan-Bildungsmechanismen zu beweisen, synthetisierte Brüggenmann<sup>[30]</sup> im Rahmen seiner Arbeit verschiedene substituierte Decaamid- (Mechanismus I) und Hexaamid- Fäden (Mechanismus II), welche als Knoten-Vorstufen dienen sollten. Im Gegensatz zu den Knotanen, synthetisiert nach dem Eintopf-Synthesemechanismus, erhält man bei den oben angeführten Mechanismen nur mono- oder bi- funktionalisierte Knoten (s. Abb. 4.99).



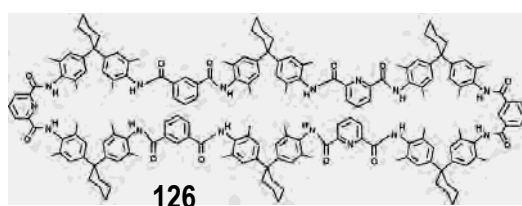
**Abb. 4.99:** Darstellung des verknoteten Decaamid-Fadens **9** als „einfach“ offenes Knotan **10** und des Hexaamid **12**, welche die Vorstufen der Synthese nach dem Mechanismus I bzw. Mechanismus II zu den mono- **122** und bi- **123** substituierten Knotanen, sind.



chiralen stationären Phasen, nur ein Signal. Auf Grund der nicht ausreichenden Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen waren die Enantiomere wahrscheinlich nicht ausreichend stabil, so dass sie nicht isoliert werden konnten. Die Ausbeute wies darauf hin, dass der verknotete und der lineare Faden in einem Gleichgewicht existieren (Abb. 4.102). Falls das Decaamid nicht als verknoteter Vorläufer **10** vorlag, sondern als linearer Faden **9** (Abb. 4.52), bestand jedoch die Möglichkeit, dass sich statt des Knotens der unverknotete Makrocyclus **126** gebildet hat (Abb. 4.103).



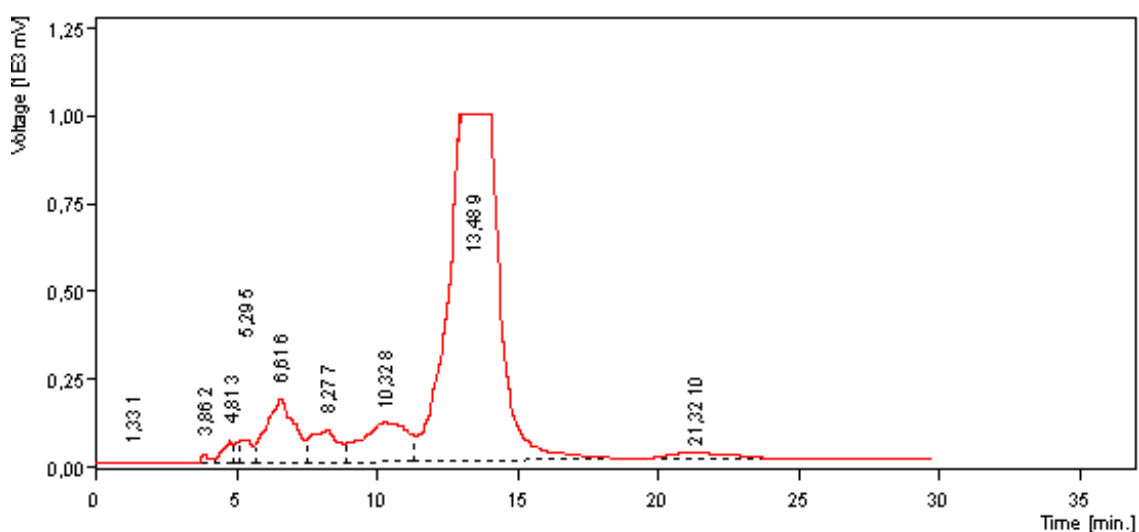
**Abb. 4.102:** Das Gleichgewicht zwischen dem verknoteten **10** und dem offenen Decaamid **9**.



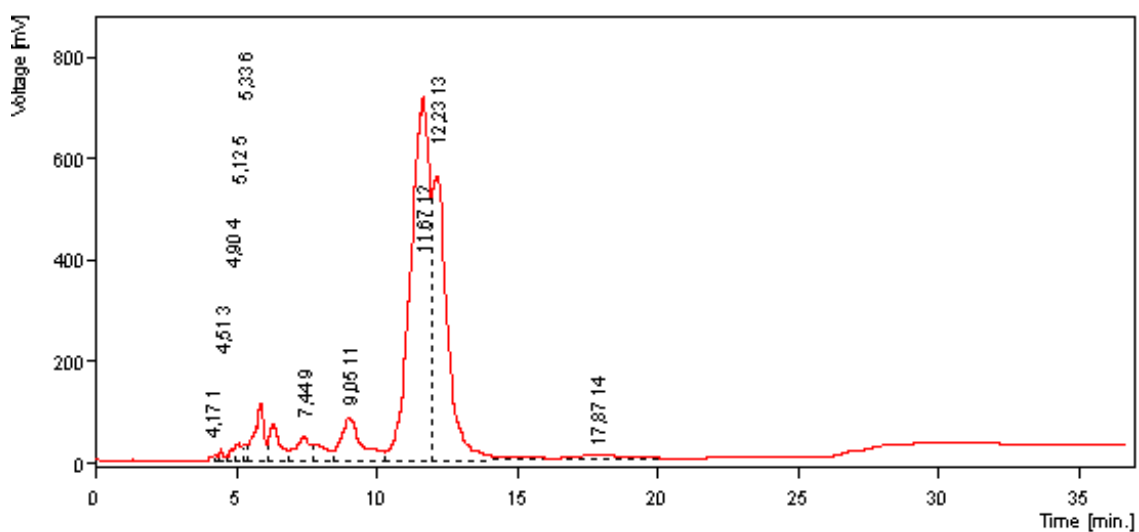
**Abb. 4.103:** Der nicht verknotete Makrocyclus **126**, der aus dem langen, nicht verknoteten Decaamid **9** resultieren würde.

Um die verknotete Struktur zu beweisen, wurden HPLC-Untersuchungen durchgeführt. Eine erfolgreiche chirale Trennung des Knotens in die Enantiomere würde nicht nur nachweisen, dass die neu synthetisierte Verbindung chiral ist, d.h. dass es sich um ein topologisch chirales Knotan handelt, sondern dass die Knotenbildung tatsächlich nach dem vermuteten ersten Mechanismus stattfindet. Die Probe ist, analog den meisten Amid-Knoten<sup>[32]</sup> nur in Alkohol nicht löslich, erfolgt aber mit der Zugabe lipophiler Lösungsmittel wie Dichlormethan. Obwohl homologe Verbindungen eines

Knoten-Systems nicht unter den gleichen Bedingungen getrennt werden können,<sup>[221]</sup> kann für eine Trennung von schon bekannten oder ähnlichen Knotentrennungsbedingungen ausgegangen werden. So wurde im Fall der Trennung des Mono(methoxy)-Knotans **124** unter den schon für das Tris(allyloxy)-Knotan **90e** bekannten Bedingungen begonnen. Als stationäre Phase diente eine semipräparative Nucleosil® 100-5 Chiral-2, 250x8mm Säule der Firma MACHAREY und NAGEL und als mobile Phase *n*-Hexan/Ethanol 50:50. Bei einer Fließgeschwindigkeit von 2 ml/min wurde auf dem Chromatogramm der Peak der Probe registriert (Abb. 4.104). Wegen Detektorüberladung wurde die eingespritzte analysierte Menge der Probe viermal reduziert und die Trennung unter den obengenannten Bedingungen weitergeführt (Abb. 4.105). Es ließ sich eine Antrennung beobachten.



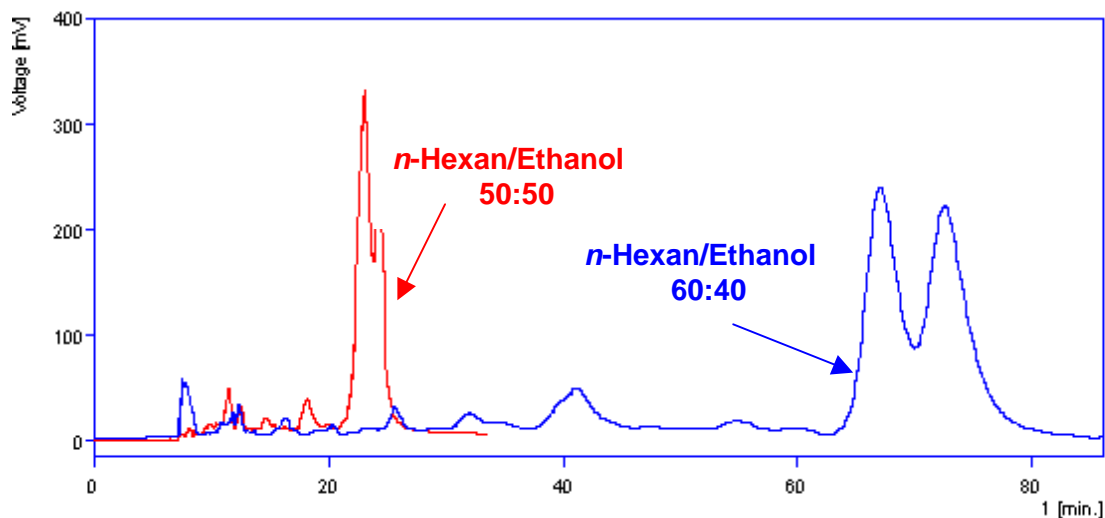
**Abb. 4.104:** Detektorüberladung bei der Trennung von Mono(methoxy)-Knotans **124** auf Nucleosil® Chiral-2 mit *n*-Hexan/Ethanol 50:50 als mobile Phase und einer Fließgeschwindigkeit von 2 ml/min.



**Abb. 4.105:** Chromatogramm der viermal reduzierten Menge der Probe und die gleichen chromatographischen Bedingungen wie in Abb. 4.104.

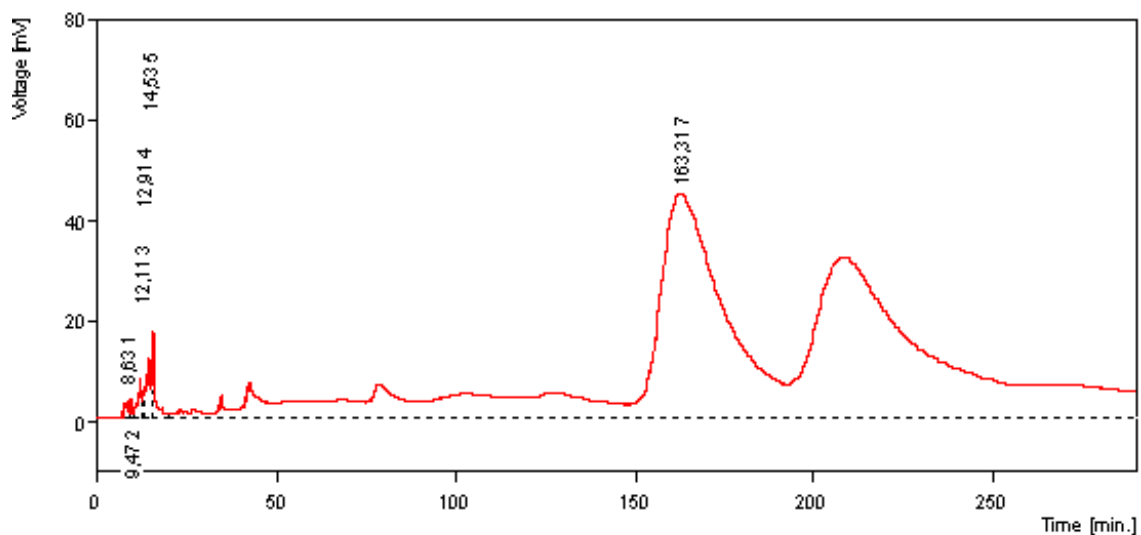


Die Verringerung der Lösungsmittelpolarität wirkte sich günstig auf die Trennung aus, was die in Abbildung 4.106 dargestellten Chromatogramme zeigen.



**Abb. 4.106:** Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf die Trennung des Mono(methoxy)-Knotans **124** in die Enantiomere bei einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min.

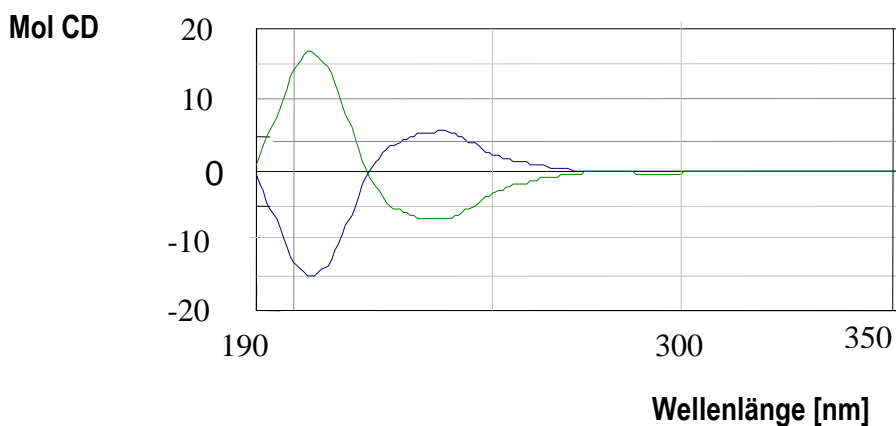
Der Ersatz des Ethanols durch 2-Propanol verbesserte die Trennung bis fast eine Basislinientrennung erzielt werden konnte (Abb. 4.107).



**Abb. 4.107:** Trennung des Mono(methoxy)-Knotans auf Nucleosil 100-5 Chiral-2 mit n-Hexan/2-Propanol 60:40 als Lösungsmittelgemisch und 1 ml/min Flussgeschwindigkeit.

Mit der so bestimmten mobilen Phase wurden enantiomerenreine Proben gewonnen und deren Circular dichroismen mittels CD-Polarimeter aufgenommen (Abb. 4.108). Die erwarteten identischen spiegelbildlichen Kurven bewiesen indirekt die Wirkung der präorganisierten Schleife des

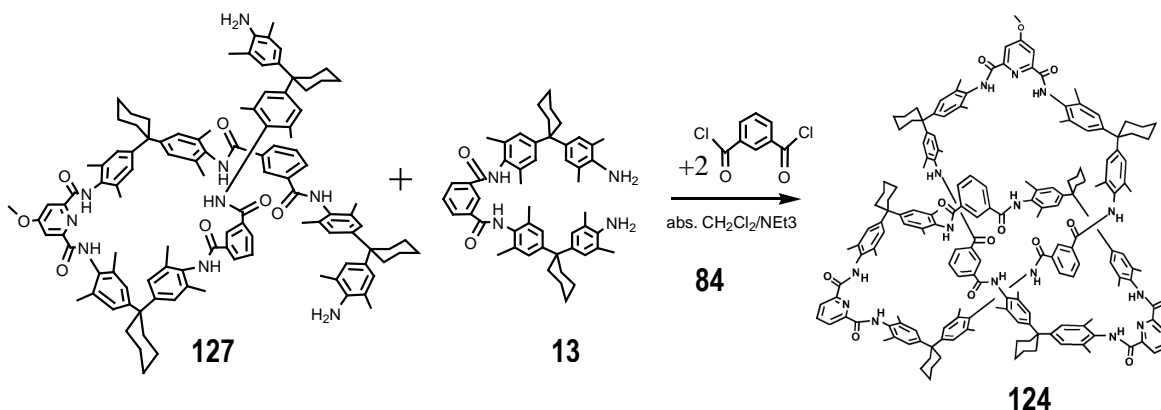
linearen Decaamid-Diamins **9** als internes „Selbst-Templat“ und stellen den ersten Mechanismus als erfolgreich für Knotenausbildung und somit anwendbar fest.



**Abb. 4.108:** Zugehörige CD-Spektren der beiden getrennten Enantiomere des Mono(methoxy)-Knotans **124**, synthetisiert nach dem ersten Mechanismus.

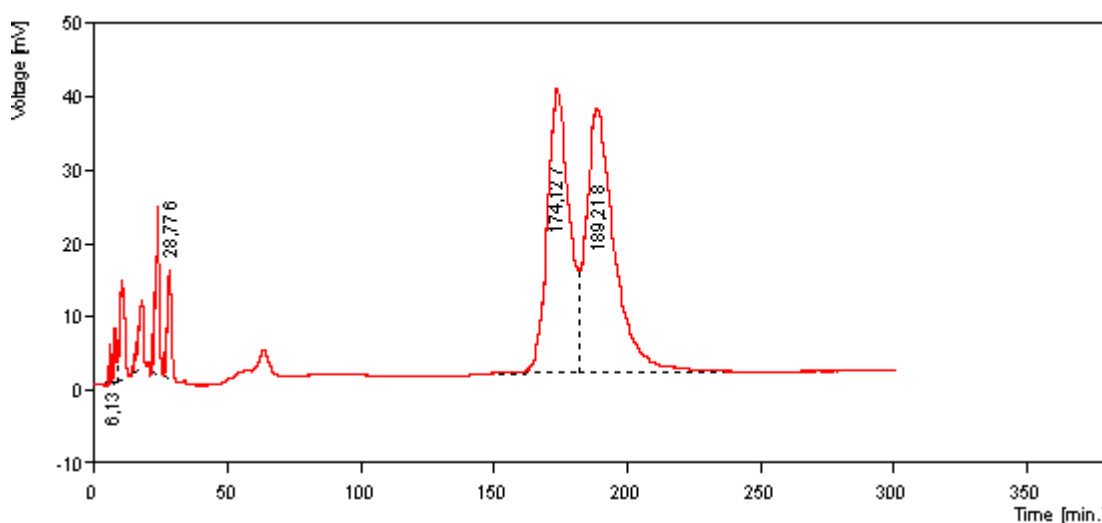
#### 4.1.4.16 Chirale Trennung des Mono(methoxy)-Knotans, synthetisiert nach Mechanismus II

Das Mono(methoxy)-Knotan **124** wurde ebenfalls aus dem Hexaamid **127** nach dem zweiten vermuteten Mechanismus synthetisiert (Abb. 4.109). Die Hexaamid-Synthese erfolgt sowohl direkt (über eine Direkt-Synthese) oder auch unter Anwendung einer Schutzgruppenstrategie. So wurde an der vierten Position der Pyridineinheit des Hexaamids **127** eine Methoxygruppe eingeführt. Um die erfolgreiche Umsetzung der Verbindung **127** und die Bildung eines Wirt/Gast-Komplexes zum Knotan **124** zu beweisen, wurde die Substanz einer chiralen HPLC-Trennung unterzogen.



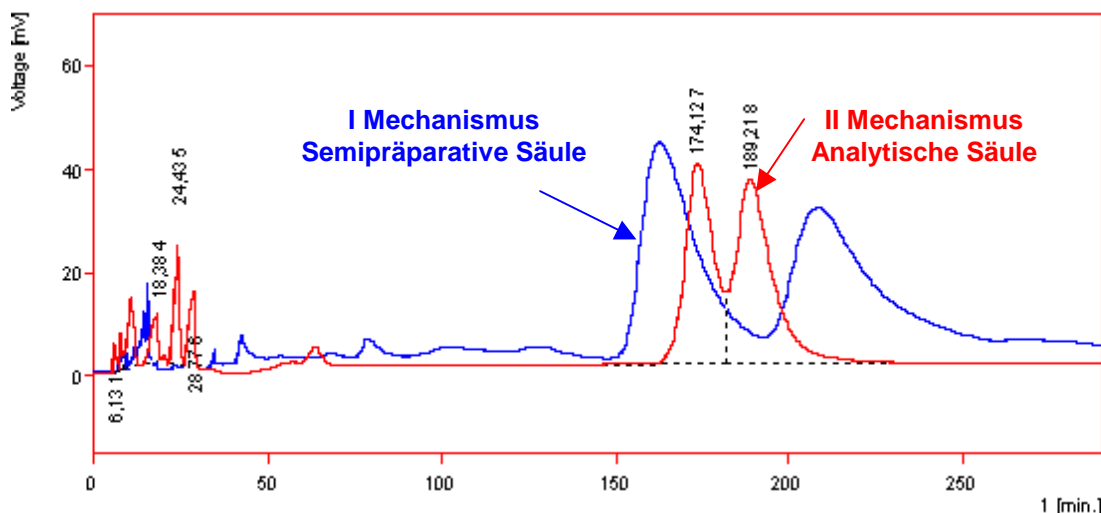
**Abb. 4.109:** Reaktion des Methoxy-Hexaamids **127** zum Mono(methoxy)-Knotan **124**.

Für die Trennung wurde von den oben gezeigten Trennungsbedingungen für das Mono(methoxy)-Knotan **124** nach dem Trennungsmechanismus 1 ausgegangen. Wenn der zweite Mechanismus funktionieren würde, müsste die Trennung des Mono(methoxy)-Knotans nach dem zweiten Synthese-Mechanismus unter den gleichen Trennungsbedingungen erfolgreich sein wie die Trennung des Mono(methoxy)-Knotans nach dem ersten Synthese-Mechanismus. Da die Probe aber in geringerer Ausbeute erhalten wurde, wurde anstatt eine semipräparative, eine analytische Nucleosil® 100-5 Chiral-2, 250x4,6 mm Säule eingesetzt. Die gewünschten zwei Enantiomeren-Peaks wurden registriert, aber die Trennungsauflösung war auf Grund der unterschiedlichen Lebensdauer der Säulen geringer (Abb. 4.110).



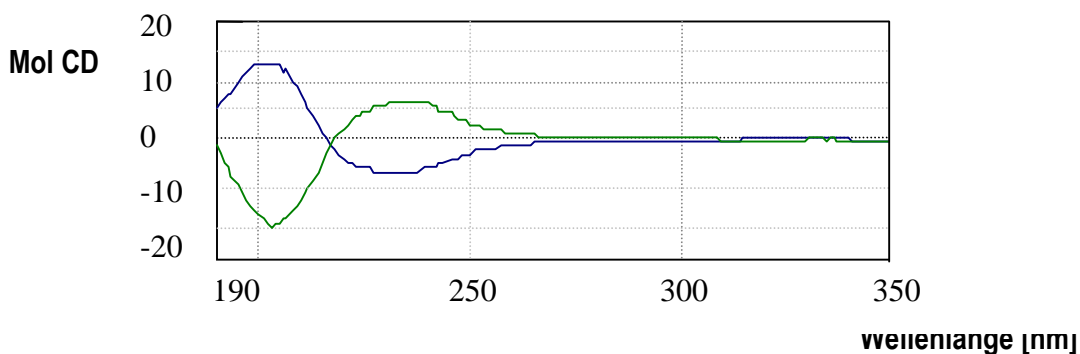
**Abb. 4.110:** Trennung des Mono(methoxy)-Knotans, synthetisiert nach dem zweiten Mechanismus, unter Trennungsbedingungen des Mono(methoxy)-Knotans, synthetisiert nach dem ersten Mechanismus (analytische Nucleosil® 100-5 Chiral-2, *n*-Hexan/2-PrOH 60:40, 1 ml/min Fließgeschwindigkeit).

In Abbildung 4.111 werden die Ergebnisse der Trennung des Mono(methoxy)-Knotans synthetisiert nach dem ersten Mechanismus (das Chromatogramm von Abb. 4.107) mit den Ergebnissen der Trennung des Knotans **124** von dem zweiten Synthese-Mechanismus (das Chromatogramm von Abb. 4.110) verglichen. Die chromatographischen Trennungsbedingungen für beide Knotane sind die gleichen (*n*-Hexan/2-Propanol 60/40, 1 ml/min Fließgeschwindigkeit), sowie die Art der chiralen stationären Phasen („Pirkle“-Phasen), nur die eingesetzte Säule ist analytisch, während die andere - semipräparativ. Mit der semipräparativen Säule wurde eine bessere Trennung realisiert, da sie relativ neu war.



**Abb. 4.111** Vergleich der Trennung des Mono(methoxy)-Knotans, synthetisiert nach Mechanismus I (blau) mit der Trennung des Monomethoxy-Knotans, synthetisiert nach Mechanismus II (rot).

Die durchgeführten chiroptischen Untersuchungen der beiden Enantiomere des Mono(methoxy)-Knotans mittels Spektropolarimeter der Firma *Jasco* ergaben einen spiegelbildlichen Verlauf der CD-Kurven (Abb. 4.112), welcher nicht nur das Vorliegen der topologischen Chiralität der Knotenmoleküle beweist. Es wurde indirekt festgestellt, dass die Öffnung des verschlungenen Hexaamids **127** groß genug ist, um einen verlängerten Diamin-Baustein **13** einzufädeln und zur Ausbildung eines Knotans zu koordinieren.

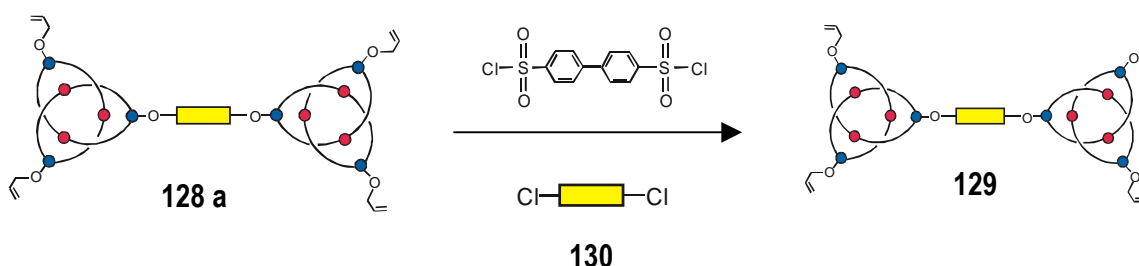


**Abb. 4.112:** Zugehörige CD-Spektren der beiden getrennten Enantiomere des Mono(methoxy)-Knotans **124**, synthetisiert nach Mechanismus II.

Die Trennung der beiden in die Enantiomere getrennten Proben des Mono(methoxy)-Knotans lieferte den abschließenden Beweis, dass neben der direkten Eintopfsynthese auch andere Syntheserouten zur erfolgreichen Knotandarstellung möglich und anwendbar sind.

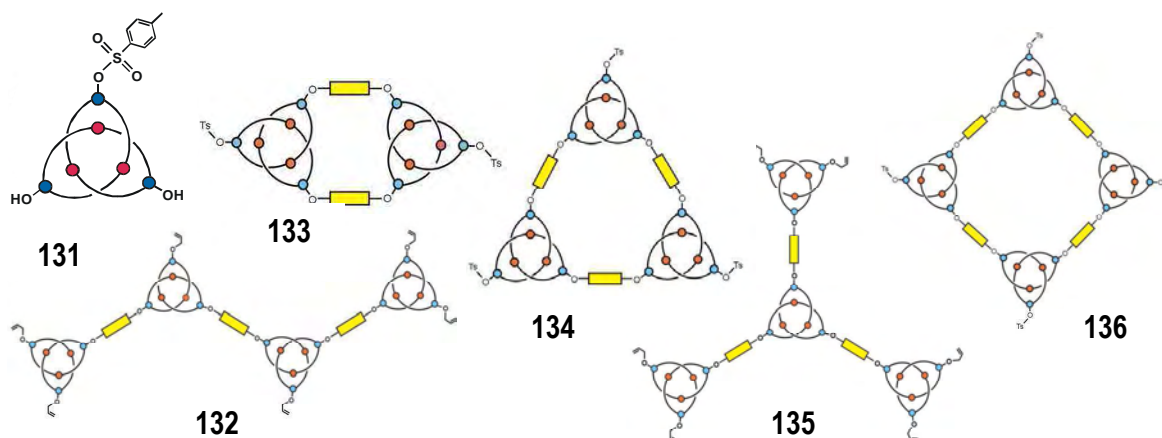
## E. Enantiomertrennung von Knotaxanen

Ausgehend vom Trisallylknoten **90e** wurden neue Methoden für die vollständige und partielle Funktionalisierung von Knotanen entwickelt. Die funktionalisierten molekularen Knoten des Amid-Typs wurden als Bausteine für Synthesen höherer kovalenter Assemblies eingesetzt. Unter Verwendung der Mono-, Di- und Trihydroxy-substituierten Knotane wurden die ersten Oligo-Knotane dargestellt. *Lukin* gelang durch selektive Abspaltung einer Allylgruppe aus **128** die Darstellung der Monohydroxy-Hantel **129** (Abb. 4.113).



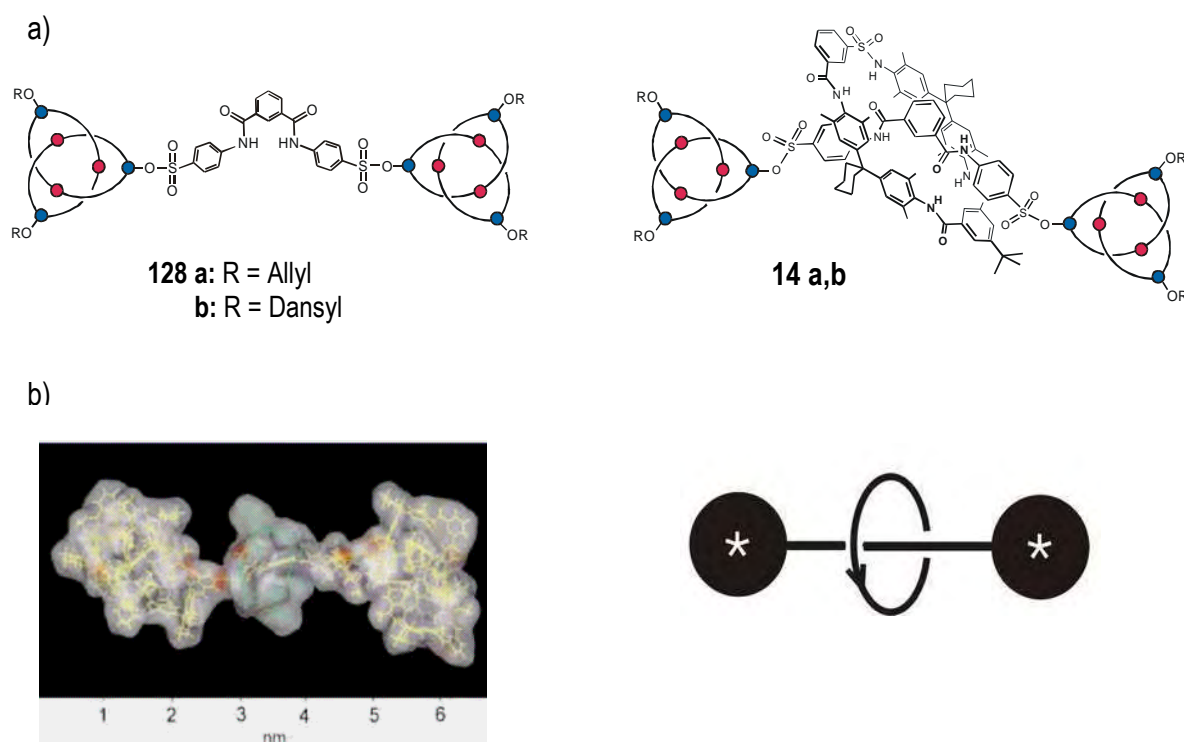
**Abb. 4.113:** Molekulare Hantel **128 a** und **129**. Die Umsetzung erfolgt mit **130**.

Die Umsetzung der Monohydroxy-Hantel **129** mit 4,4'-Biphenyldisulfonylchlorid **130** führte zur Synthese des linearen Tetra-Knotans **132** (Abb. 4.114) in 55% Ausbeute.<sup>[27]</sup> Durch Cyclisierung des selektiv bifunktionalisierten Dihydroxy-monosulfonyl-Knotans **131** und 4,4'-Biphenyldisulfonylchlorids unter Verdünnungsbedingungen konnte eine Mischung aus oligomeren Makrocyclen („Knotanophane“ **133-136**),<sup>[234]</sup> die aus zwei, drei und vier Knotan-Einheiten bestehen, in einer Gesamtausbeute von 65% erhalten werden.



**Abb. 4.114:** Knoten-Ansembles **131-135**, synthetisiert ausgehend von Knotan **131**.

Wie wichtig die selektive Funktionalisierung von molekularen Knotanen ist, zeigt die Synthese des ersten Vertreters einer neuen topologischen Molekülarchitektur – die Knotaxane, welche durch ihre topologische Chiralität und ihre Größe von über 6 nm (Abbildung 4.115b) mit natürlichen makromolekularen Maschinen wie Multi-Enzym-Komplexen vergleichbar sind. Bei den von *Lukin* und *Schelhase* synthetisierten Knotaxanen<sup>[27]</sup> handelt es sich um Rotaxane, die molekulare Knotane am Achsenenden als Stopper enthalten. Das Interessante an diesen Molekülen ist, dass drei topologisch stereogene Einheiten zum ersten Mal sowohl kovalent als auch mechanisch zusammengehalten werden. Bisher wurden sowohl substituierte Knotane mit Dansyl- als auch mit Allyl-Gruppen für die Knotaxan-Synthese eingesetzt (s. Abbildung 4.115a).



**Abb. 4.115:** a) Molekulare Hanteln **128 a,b** und „Knotaxane“ **14 a,b**. b) MMX-energieminimiertes Modell des Knotaxans (die Substituenten an der Knotenperipherie sind nicht dargestellt).

#### 4.1.4.17 Chirale Trennung des ersten synthetisierten Knotaxans **14a** mit Allyl-Gruppen am Knotan

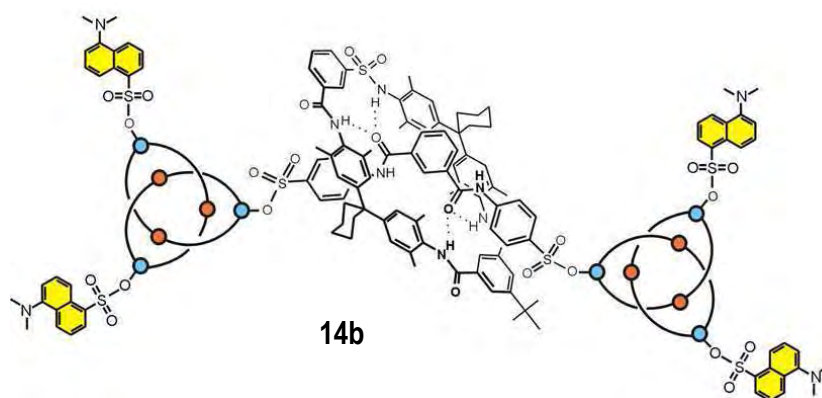
Mit Hilfe von nicht kommerziellen „Chiralpak AD“-Säulenmaterial,<sup>[29]</sup> das Tris(3,5-dimethylphenyl-carbamoyl)-amylose kovalent an einen Kieselgel-Träger gebunden enthält und mit dem Eluent Hexan/ $\text{CHCl}_3$ /2-Propanol im Verhältnis 60:40:3, konnten die D- und L- Enantiomere des Knotaxans **14a** mit Allyl-Gruppen an den Knotanen von *Okamoto* et al. getrennt werden. Schwer zu

identifizieren waren die *meso*-Formen von **14a**, weil die beiden *meso*-Fraktionen mit denjenigen der Enantiomere überlappen.

Das erste Knotaxan zeigte eine schlechte Löslichkeit und Schwierigkeiten bei der Isolierung, sowie der Enantiomerentrennung. Aus diesem Grund wurde ein Knotaxan mit neuen Knotan-Stoppere synthetisiert. Die Löslichkeit von Knotanen kann stark durch Einführung bestimmter Substituenten wie *Frechet*-Dendrons<sup>[235]</sup> oder Phosphoryl-Gruppen<sup>[30b]</sup> an der Peripherie der Knoten beeinflusst werden. In diesem Fall wurde bei der Synthese für das neue Knotaxan von dem Knotan **111**, substituiert mit einer Hydroxy- und zwei Dansyl-Gruppen, ausgegangen.

#### 4.1.4.18 Chirale Trennung des Dansyl-substituierten Knotaxans **14b**

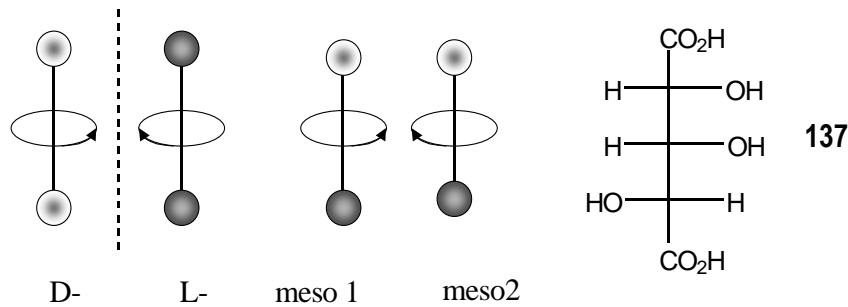
Die Löslichkeit des Knotaxans konnte durch die Einführung lipophiler und polarer 5-(Dimethylamino)naphthalin-1-sulfonyl-Gruppen (Dansyl-Gruppen) verbessert werden (s. Abb. 4.116). Es wurde versucht eine Enantiomerentrennung des so erhaltenen Dansyl-Knotaxans **14b** durch den Einsatz von kommerziell erhältlichen, nicht kovalent gebundenen chiralen stationären Phasen zu erzielen. Anders als bei dem kovalent gebundenen Säulenmaterial, sind bei der nicht kovalenten Chiralcel® OD und Chiralpak® AD Säulen polare Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform oder Tetrahydrofuran nicht anwendbar, da das Material dadurch ausgelöst wird. Es wurde die Chiralpak® AD Säule der Firma DAICEL für die Trennung ausgewählt.



**Abb. 4.116:** Dansyl-substituiertes Knotaxan **14b**.

Auf Grund der Analogie zwischen der Chiralitätszuordnung des Knotaxans (einschließlich Beschreibung der Konfigurationszuordnung) und der Beschreibung offenkettiger Zuckersäuren, die *Emil Fischer* 1891 entwickelt hatte,<sup>[236]</sup> sollten auf dem Chromatogramm nicht nur zwei Peaks, die je

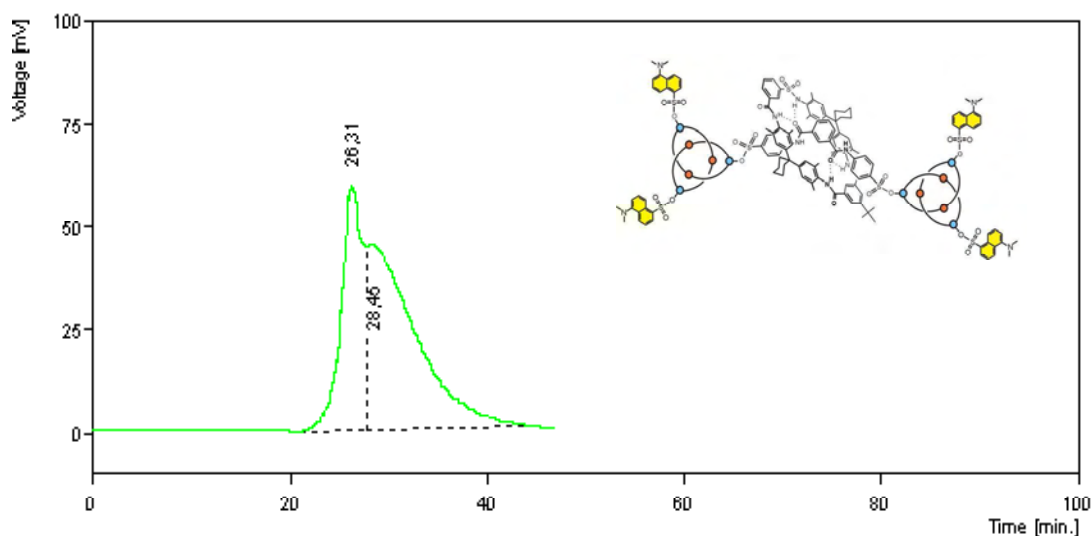
einem Enantiomer entsprechen, sondern auch noch zwei weitere Peaks der beiden *meso*-Formen des Knotaxans erscheinen (Abb. 4.117).



**Abb. 4.117:** Analogie der topologischen Deskriptoren in chiralen Knotaxanen **14b** zur Fischer-Projektion von offenkettigen chiralen Dicarbonsäuren **137**.  $\odot$  = (+)-Knoten,  $\bullet$  = (-)-Knoten.

Die Probe ist erwartungsgemäß sehr gut in Ethanol löslich. Trotzdem ergaben sich Schwierigkeiten bei der chiralen HPLC-Trennung. Es wurden keine reproduzierbaren Chromatogramme erhalten und es stellte sich heraus, dass sich die Probe wegen der Anwesenheit von Dansyl-Gruppen als stark lichtempfindlich erwies und in Lösung zersetzte. Um dies zu vermeiden muss die Probe wie alle Dansyl-substituierten molekularen Verbindungen im Dunkeln aufbewahrt werden.

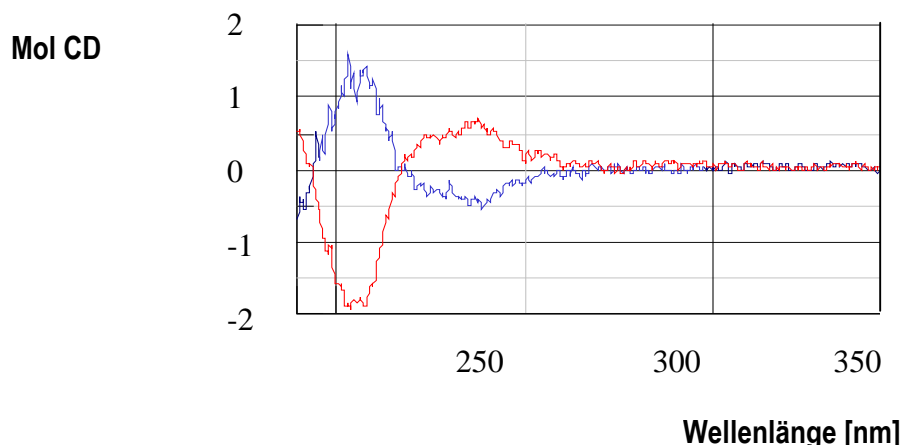
Die Trennung der Enantiomere konnte unter folgenden Bedingungen erreicht werden: Als stationäre Phase wurde Chiralpak AD<sup>®</sup> verwendet, als Eluent diente *n*-Hexan und 2-Propanol in Verhältnis 30:70 bei einer Flussgeschwindigkeit von 0.5ml/min und einer Wellenlänge des UV-Detektors von 254 nm. Die *meso*-Formen von **14b** waren wie die des erstens Allyl-Knotaxans allerdings schwer zu identifizieren. Wie bei **14a** überlappen auch hier *meso*- und *D,L*-Fraktionen. Abbildung 4.118 zeigt die unvollständige Enantiomerentrennung des Knotaxans **14b**.



**Abb. 4.118:** Trennung des Dansyl-Knotaxans **14b** in die Enantiomere auf Chiralpak<sup>®</sup> AD mit *n*-Hexan/2-Propanol in Verhältnis 30:70 als Eluent bei einer Flussrate von 0,5 ml/min.

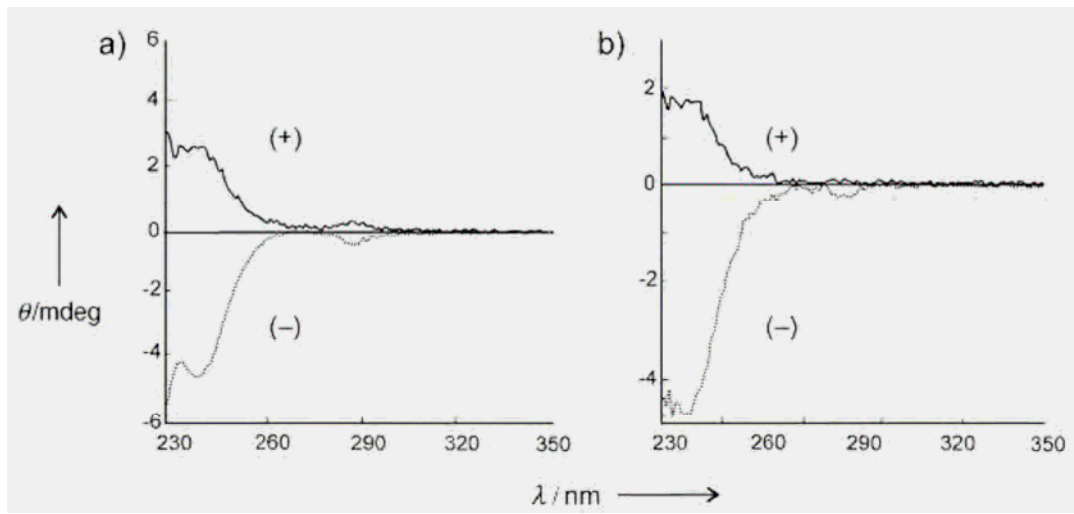


Obwohl keine Basislinientrennung erzielt werden konnte, wurden von beiden Enantiomeren zwei getrennte Fraktionen gesammelt und ihre Circular dichroismus untersucht. Den entgültigen Nachweis für die erfolgreiche Enantiomeren-Trennung und das Vorhandensein von Chiralität des Knotaxan-Moleküls zeigen die CD-Spektren in Abbildung 4.119.



**Abb. 4. 119:** Circular dichrogramme von Knotaxan **14b** ( $d=0.1$  mm,  $CF_3CH_2OH$ ).

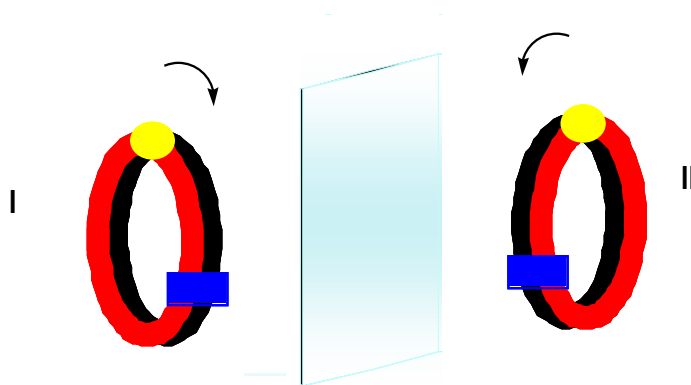
Interessant wäre der Aspekt inwieweit sich die chiroptischen Eigenschaften der molekularen Dansyl-Hantel auf das Circular dichroismus des Knotaxans **14b** übertragen kann. Eine durchgeführte chromatographische Trennung der molekularen Dansyl-Hantel **128b** in die Enantiomere bzw. die CD-Untersuchung der beiden Enantiomere und Vergleich der Dansyl-Knotaxan-Circular dichroismen mit den Dansyl-Hantel-Dichroismen würde auch hier, ähnlich wie bei den getrennten Enantiomeren von Allyl-Hantel **61** und Allyl-Knotaxan **11a** (Abb. 4.120), mit großer Wahrscheinlichkeit festgestellt werden könnte, dass sich die chiroptischen Eigenschaften durch den Sulfonamid-Reif des Rotaxans im Vergleich zur entsprechenden Hantel nur wenig ändern. Eine solche Untersuchung konnte auf Grund einer nicht verfügbaren Menge von Dansyl-Hantel nicht durchgeführt werden.



**Abb. 4.120:** Circular dichroism spectra of a) Hantel **128a** and b) Knotaxan **14a** ( $d=0.1$  mm,  $\text{CHCl}_3$ ).

## 4.2 Cycloenantimerie

Mit dem Begriff „Cycloenantimerie“ wird bezeichnet, wenn ein Cyclus eine Orientierung im (I) oder entgegen (II) dem Uhrzeigersinn besitzt und sich die beiden Seiten der Cyclusebene voneinander unterscheiden (rot, schwarz in Abbildung 4.121 dargestellt).



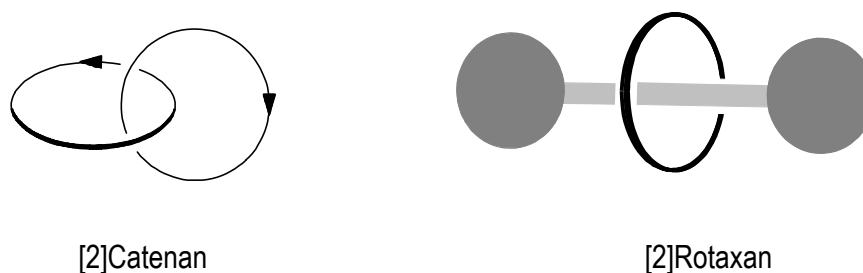
**Abb. 4.121:** Cycloenantimerie: Cycloenantimer I ist im Uhrzeigersinn, Cycloenantimer II ist entgegen dem Uhrzeigersinn orientiert.. Der Cyclus hat zwei unterschiedliche Seiten (rot und schwarz).

Einfache und interessante Beispiele für Cycloenantimere findet man bei Cyclopolypeptiden, die aus gleichen Aminosäure-Resten aufgebaut sind. Die Chiralitätszentren dieser Cyclopeptide sind selbst Ringglieder, wobei das Verteilungsmuster der stereogenen Zentren eine Vorzugsrichtung der Aminosäure-Einheiten im Cyclus bewirkt.<sup>[237]</sup>

Eine derartige Chiralität wurde erstmals in mechanisch gebundenen supramolekularen Strukturen wie Catenane und Rotaxane realisiert, was allerdings schon 1961 theoretisch von *Frisch* und *Wassermann* vorhergesagt worden war.<sup>[238]</sup>

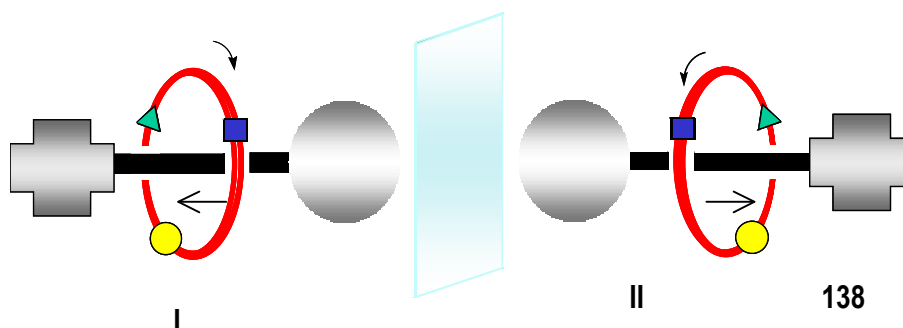
### 4.2.1 Catenane und Rotaxane

Mechanisch verknüpfte Moleküle bestehen aus zwei oder mehr Komponenten, die sich gegenseitig durchdringen.<sup>[193],[222],[239]</sup> Zwei der einfachsten Beispiele, ein Catenan und ein Rotaxan, sind in Abbildung 4.122 schematisch dargestellt. In einem Catenan<sup>[240]</sup> liegen zwei oder mehrere ineinander greifende Ringe vor, die nur durch Spaltung einer (oder mehrerer) kovalenter Bindungen innerhalb der Makrocyclen getrennt werden können. Die beiden Enantiomere eines Catenans entstehen durch unterschiedliche Vorzugsrichtung der Makrocyclen und werden als Cycloenantimere bezeichnet.



**Abb. 4.122**     Schematische Darstellung eines [2]Catenans und eines [2]Rotaxans.

Ein [n]Rotaxan **138** ist aus einer hantelförmigen Komponente - Achse (schwarz) (von lat.: axis = Achse) und einem oder mehreren Reifen (von lat.: rota = Reif) (rot) aufgebaut (Abb. 4.123). An den Achsenenden wird der Ring um die Achse durch voluminöse Stopper-Gruppen (grau) begrenzt. Die beiden Komponenten können sich nicht voneinander lösen, ohne dass eine kovalente Bindung in der Hantel oder im Ring gebrochen wird. Der Reif und die Achse selbst sind nicht chiral. Eine Chiralität der Moleküle liegt dann vor, wenn sowohl der Reif als auch die Achse orientiert sind. Die Orientierung der Achse resultiert aus ihrer unsymmetrischen Substitution. Die Zahl [n] der mechanisch miteinander verbundenen Teile kann unterschiedlich sein ( $n = 2$  in **138**).



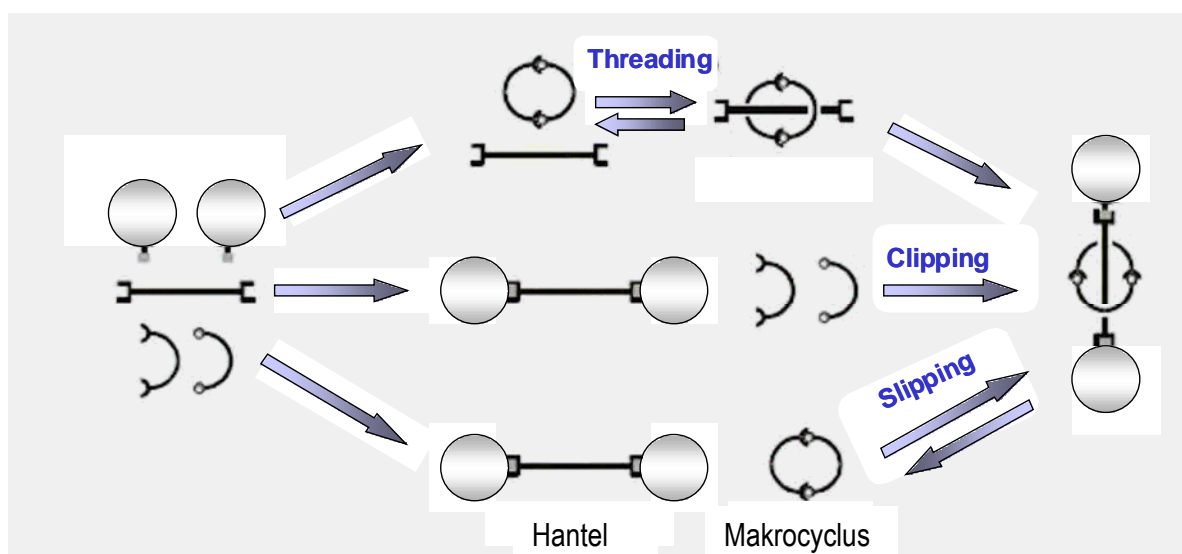
**Abb. 4.123:**     Objekt I und Spiegelbild II eines cycloenantiomeren [2]Rotaxans **138**. Der Reif des Rotaxans ist orientiert, die Achse hat gleichfalls zwei unterschiedliche Seiten.

Seit dem Erscheinen der ersten Veröffentlichung über ein [2]Catenan von *Wassermann*<sup>[240a]</sup> im Jahr 1960 ist die Entwicklung der Synthesemethoden zum Aufbau mechanisch verknüpfter Moleküle rasant verlaufen. Während sie anfänglich als exotisch galten, sind mechanisch verknüpfte molekulare Verbindungen heutzutage auf dem Gebiet der molekularen Maschinen und der molekularen Computer etabliert und werden als „intelligente“ Materialien für Sensoren oder Datenspeicher eingesetzt.<sup>[241]</sup>

## 4.2.2 Rotaxansynthese-Mechanismen

Durch ihr Design, ihre ungewöhnliche Struktur und ihr für zukünftige Nanomaschinen und molekulare Motoren nützlich Potenzial sind die Rotaxane ein spezielles Forschungsgebiet der supramolekularen Chemie.<sup>[242]</sup> Die Synthese von Rotaxanen erfolgt durch drei unterschiedliche Mechanismen – „*Threading*“, „*Clipping*“ und „*Slipping*“ (siehe Abbildung 4.124).

Bei dem „*Threading*“-Verfahren fädelt das Stabmolekül einen Ring (Makrocyclus) auf, um ein so genanntes Pseudorotaxan zu bilden. Das Abfädeln des Makrocyclus wird durch sperrige Gruppen (Stopper-Gruppen), verhindert und es entsteht ein [2]Rotaxan. Die „*Clipping*“-Methode, die zur Catenan-Synthese verwendet wird, kann auch zur Synthese von Rotaxanen angewendet werden. Das Makrocyclus wird in Gegenwart einer molekularen Hantel (das Stabmolekül mit den Stoppergruppen) zusammengebaut. Als ein dritter möglicher Weg für die Rotaxan-Synthese gilt das „*Slipping*“, bei welchem es sich um das Einfädeln der Hantel in ein Macrocyclus bei hoher Temperatur handelt.

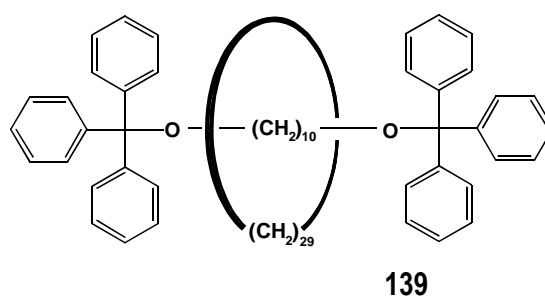


**Abb. 4.124:** Drei verschiedene Mechanismen, mit denen die Rotaxan-Synthese erfolgen kann.

Ein im wesentlichen der *Threading*-Methode sehr ähnliches Syntheseverfahren für Rotaxane ist die sogenannte *Trapping*-Methode. Zwischen einer vorgebildeten Halbachse und einem Reif erfolgt eine Komplexierung zu einem supramolekularen Nukleophil. Zur Rotaxan-Bildung führt schließlich die Reaktion mit einer zweiten Halbachse.<sup>[242q][243q]</sup>

Anfang der sechziger Jahre wurden die Rotaxane statistisch nur in sehr geringer Ausbeute synthetisiert. Erstmals wurde 1960 durch *Wassermann* von der statistischen Synthese eines Catenans<sup>[243]</sup> berichtet. *Harrison* und *Harrison* gelang es 1967, ein Rotaxan durch statistisches

Einfädeln zu synthetisieren.<sup>[244]</sup> Ein modifizierter Makrocyclus wurde an ein *Merrifield*-Polyesterharz geknüpft, in dessen Gegenwart eine Achsensynthese mit geeigneten Stoppergruppen durch 70 malige Reaktionswiederholung durchgeführt wurde. Dieser große Aufwand ergab ein Rotaxan in einer Ausbeute von nur 6 %. Viele weitere Arbeitsgruppen berichteten von statistischen Synthesen durch „*Slipping*“. *Harrison* et al. erhitzen ein Gemisch aus Kohlenwasserstoffringen mit unterschiedlichen Größen und einer Achse und konnten so das Rotaxan **139** isolieren (Abb. 4.125).<sup>[245]</sup>



**Abb. 4.125:** Rotaxan via *Slipping* nach *Harrison* et al.

Eine statistische Rotaxan-Synthese mit relativ hoher Ausbeute von 49 % stellten *Bucher* et al. aus einem Paracyclophanring durch reversible Spaltung der Achsdaer.<sup>[246]</sup> *Zilkha* et al.<sup>[247]</sup> und *Gibson* et al.<sup>[248]</sup> führten Untersuchungen zur Stabilität von Rotaxanen durch Variation der Temperatur, Konzentration und Achsenlänge durch. 1995 berichteten *Stoddart* et al. über das erste dendritische Rotaxan.<sup>[249]</sup> Durch *Slipping* gelang *Vögtle* et al.<sup>[250]</sup> 1997 die Synthese von amidverknüpften Rotaxanen. Von *Grubbs* et al. und *Claderon* et al. wurde mit der Olefin-Metathese eine weitere statistische Synthesemöglichkeit, Rotaxane oder Catenane zu erhalten, vorgestellt.<sup>[251]</sup>

Die erste elegante gerichtete Synthese eines Rotaxans gelang *Schill* und *Zollenkopf* im Jahre 1967.<sup>[252]</sup> Über eine Präorganisation der Achse und des Makrocyclus, mittels Einbringen einer labilen kovalenten Bindung und folgendem Bindungsbruch, wurde ein Rotaxan dargestellt.

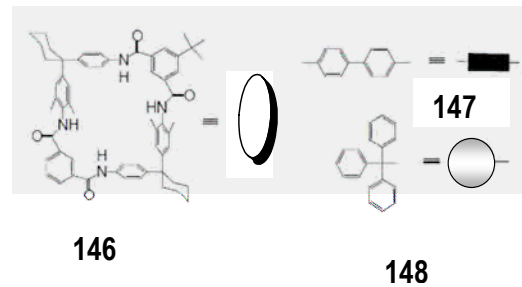
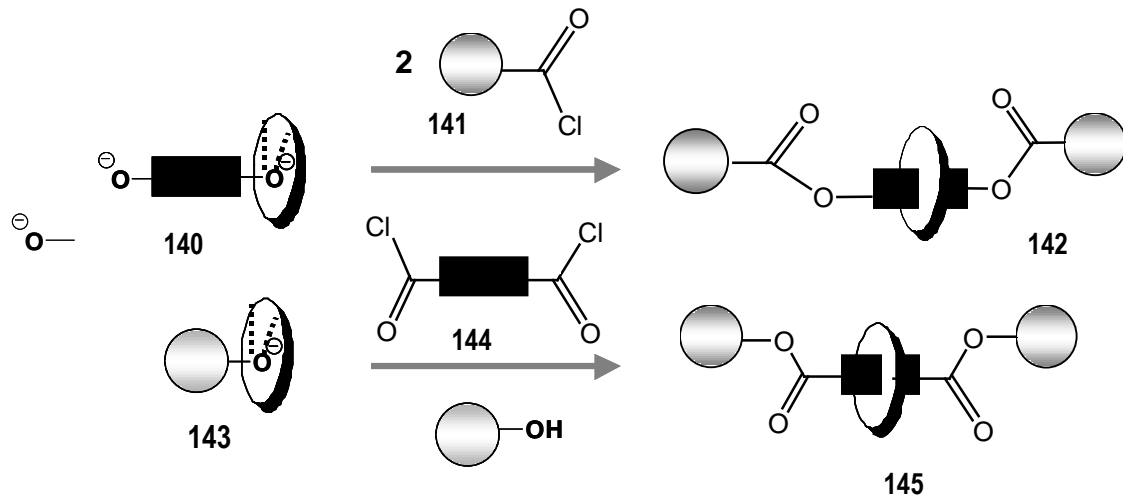
Sowohl die statistischen als auch die gerichteten Rotaxan-Synthesen waren nur mit geringer Ausbeute und über mehrere Stufen möglich. Als besonders effektiv haben sich jedoch seit den achtziger Jahren unterschiedliche Templatanansätze erwiesen. Erst mit der Einführung von Templaten ist es möglich, mechanisch verknüpfte Verbindungen präparativ zu synthetisieren. Für die Präorganisation ihrer mechanisch verknüpften Spezies verwenden *Sauvage* et al. tetraedrische Kupfer(I)-Komplexe, *Stoddart* et al. nutzen  $\pi$ -Donor- $\pi$ -Akzeptor-Komplexe, *Busch* et al.

komplexieren Dialkylammoniumionen mit Kronenether durch elektrostatische Wechselwirkung und Wasserstoffbrücken an einer Phasengrenze.<sup>[239b,253]</sup> Eines der am besten bekannten Beispiele für durch Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehaltene Moleküle in der Natur ist die DNA. Natürliche Rotaxane und Catenane, die ebenso auf Wasserstoffbrückenbindungen basieren, wurden in Polypeptiden und Proteinen gefunden.<sup>[254]</sup> Unabhängig voneinander gelangen *Hunter* und *Vögtle* et al. 1995 eine weitere Rotaxansynthese mittels eines Tetralactam-Makrocyclus als Wirtmolekül über den nicht-ionischen Templateffekt, der im Ergebnis erstmals zu ungeladenen Catenanen führte.<sup>[255]</sup> Der Templateffekt beruht auf Wasserstoffbrückenbindungen und  $\pi$ -Stapelung mit einem Gastmolekül.

Eine der effektivsten Templat-Synthesen von Catenanen und Rotaxanen, basierend auf einer Anionen-Komplexierung durch Wasserstoffbrückenbindungen, entwickelten *Vögtle* et al. im Jahre 1999.<sup>[235]</sup> Anionische Template wurden in der Synthesechemie, anders als kationische und neutrale Template, bislang eher selten genutzt.<sup>[207],[256]</sup> Obwohl die ersten Beispiele schon Ende der 80er Jahre beschrieben wurden, begann die eigentliche Entwicklung dieses Bereiches aber erst ab Mitte der 90er Jahre.

Anionische Template spielen eine große Rolle sowohl in der Synthesechemie, als auch in einigen biologischen Prozessen, wie z.B. bei der Proteinfaltung. Die Synthese von molekular geprägten Polymeren mit Hilfe anionischer Template hat eine große Bedeutung für die Entwicklung von Trenn- und Sensorikmaterialien.<sup>[257,207]</sup>

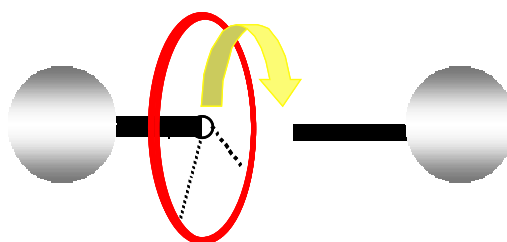
So setzten *Vögtle* et al. organische Anionen zur Bildung von Rotaxanen ein.<sup>[258]</sup> Zunächst entsteht aus einem Tetralactam-Makrocyclus **140** und einem Phenolat-Ion **141** ein stabiler Wirt-Gast-Komplex **142** (Abb. 4.126). Die anionische Komponente wird im Zentrum des Rings positioniert und kann so mit einem zweiten Baustein, z.B. einem Alkylbromid oder Acylchlorid **144**, unter Rotaxanausbildung **145** reagieren. Die Phenolatgruppe kann sowohl an der Stopperkomponente als auch an den Achsenvorstufe positioniert werden, womit eine entsprechende Strukturvielfalt ermöglicht wird.



**Abb. 4.126:** Darstellung der anionengesteuerten Synthese von Ester-Rotaxanen durch Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes aus einem Tetralactam-Makrocyclus und einem Phenolat-Ion und anschließende Reaktion mit Alkylbromid oder Acylchlorid.

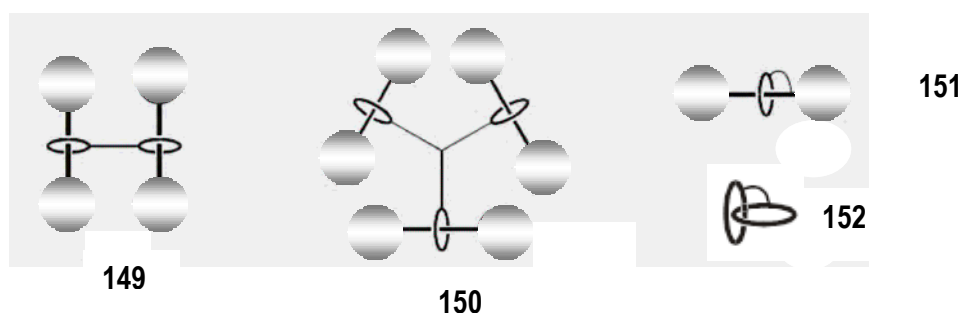
Der von Vögtle et al. vorgeschlagene Mechanismus wurde 1995 erstmals zur Catenan-Synthese angewendet. Später konnte dieser auch auf die Rotaxan-Synthese übertragen werden<sup>[259]</sup> und ermöglichte somit eine neue Rotaxansynthese-Strategie – die zweistufige *Trapping-Synthese*. Die Syntheseroute erfolgt durch Komplexierung zwischen einem deprotonierten Phenolatstopper mit dem Makrocyclus und folgende Reaktion des Komplexes als supramolekulares Nucleophil mit der Achse. Zwischen der so entstandenen Semiachse und dem Makrozyklus kann sich kein Komplex bilden, da der Reif wieder abfädelt. Erst in einem zweiten Schritt, durch die Reaktion der Semiachse mit einem Phenolatstopper/Makrocyclus-Komplex erfolgt die Bildung des Rotaxans (s. Abb. 4.127).





**Abb. 4.127:** Darstellung eines Trapping-Rotaxans.

Die *Threading*-Synthese zeigte sich als sehr tolerant für verschiedene Modifikationen. So sind für Amid-Rotaxane heteroaromatische Säuredichloride ebenso gut geeignet, wie aliphatische Säuredichloride. Das Ersetzen einer Amidgruppe im Makrocyclus durch eine Sulfonamidgruppe ist nicht nur möglich, sondern erlaubt die Untersuchung molekularer Erkennung der Makrocyclen. Eine nachfolgende Alkylierung der Sulfonylgruppe führt zu komplizierteren Strukturen mit bis zu fünf Reifen auf der Achse, wie das Bis-[2]Rotaxan **149**, Tris-[2]Rotaxan **150**, [1]Rotaxan **151** und Brezelane **152** (siehe Abb. 4.128).<sup>[260]</sup>

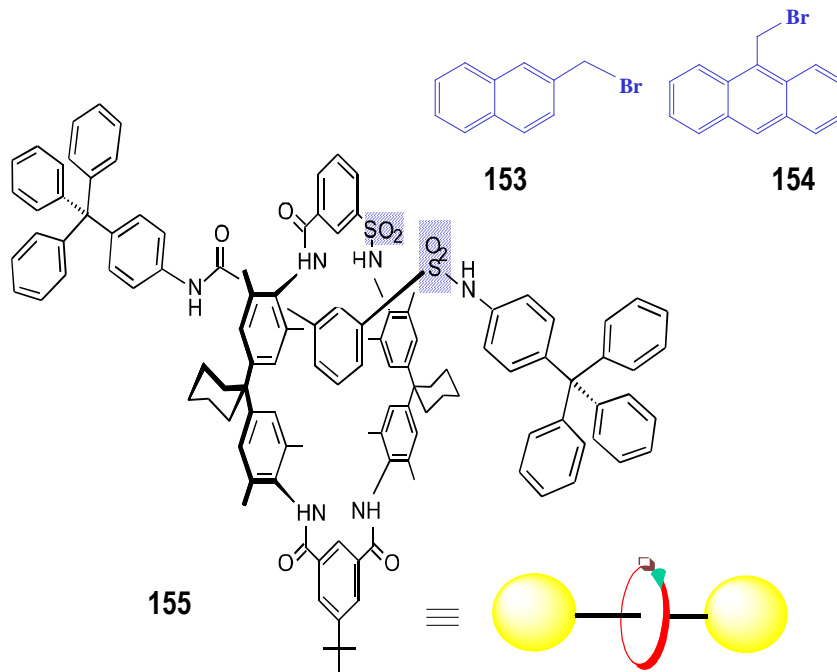


**Abb. 4.128:** Schematische Darstellung eines Bis-[2]-, eines Tris-[2]-, eines [1]-Rotaxans und eines Brezelanes.

### 4.2.3 Cycloenantiomertrennung des Bissulfonamid-[2]Rotaxans **155**

Im Rahmen ihrer Arbeit untersuchte *Schelhase*<sup>[261]</sup> die Synthese und Derivatisierung von Rotaxanen. So diente das vorliegende mittels der *Threading*-Methode synthetisierte Bissulfonamidrotaxan **155** (Abb. 4.129) als Edukt für weitere präparative Umsetzungen, bei denen eine Alkylierung mit lumineszenten Bromiden (2-Brommethyl-naphthalen **153** und 9-Brommethyl-anthracen **154**) am

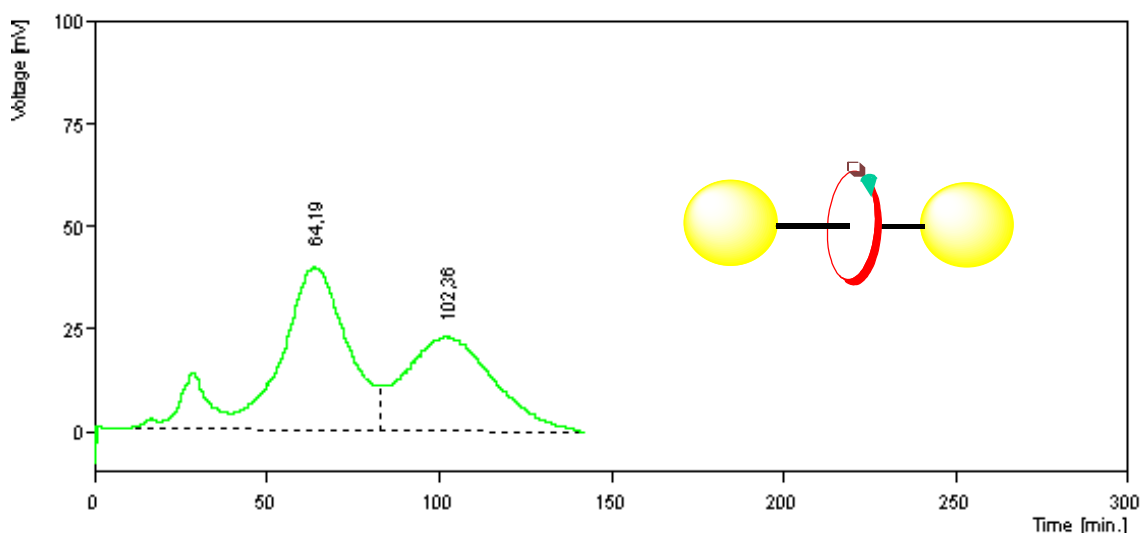
Sulfonamid-Stickstoff des Reifs und der Achse durchgeführt wurde, um zu untersuchen, ob lumineszenten Eigenschaften auf die Rotaxane übertragen werden können. Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Rotaxan **155** in die Enantiomeren getrennt werden.



**Abb. 4.129:** Strukturformel des amidverknüpften [2]Rotaxans **155** und die Alkylierungs-Reagensien **153** und **154**.

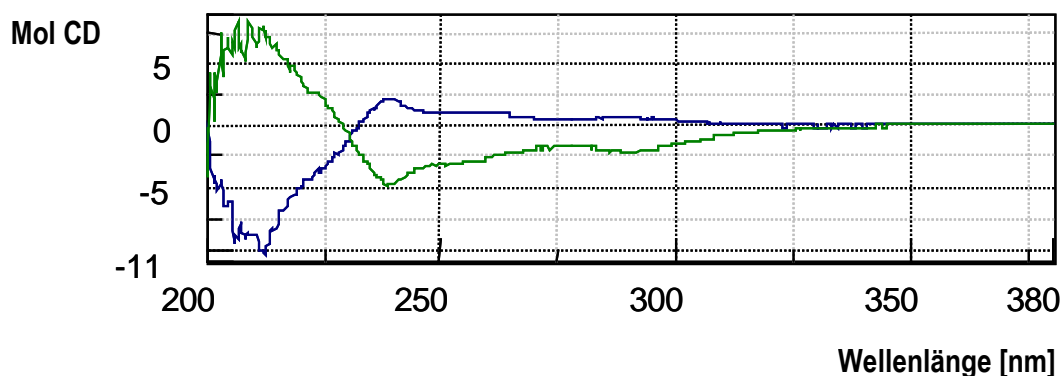
Zuerst wurde für die chirale HPLC-Trennung die Chiracel® OD Säule eingesetzt. Als Lösungsmittel wurden *n*-Hexan und verschiedene Alkohole, wie Methanol, Ethanol und Propanol, in unterschiedlichen Verhältnissen verwendet. Eine Trennung ließ sich auf diese Weise allerdings nicht erfolgreich durchführen.

Unter Verwendung der gleichen Lösungsmittel, sowie Mischungsverhältnissen ließ sich mit Hilfe der Chiralpak® AD Säule annähernd eine Basislinientrennung durchführen. Eine Trennung deutete sich bei einem Lösemittelgemisch von *n*-Hexan/Propanol 70:30 an. Nach der Optimierung des Verhältnisses auf *n*-Hexan/Propanol 85:15, einer Flussrate von 1ml/min und Detektion bei UV 254 nm konnte schließlich die annähernde Basislinientrennung erreicht werden (Abb. 4.130).



**Abb. 4.130:** Trennung des Rotaxans **155** in die Enantiomere. Die Trennungsbedingungen sind im Text aufgeführt.

Die durchgeführten CD-Messungen zeigten, dass das Rotaxan-Racemat erfolgreich getrennt wurde. Wie in Abbildung 4.131 gezeigt, haben beide Enantiomere spiegelbildliche Symmetrie.



**Abb. 4.131:** Chircular dichroismus des Rotaxans **155**.

## 4.2.4 Cycloenantomerentrennung des ersten Bonnans

Wie schon in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 erwähnt, wurden im Vergleich zu früheren und langwierigen Rotaxan-Syntese <sup>[252]</sup> bereits beachtliche Fortschritte bei den Synthesemethoden durch Ausnutzen von Templateffekten erzielt.<sup>[222],[257b],[261]</sup> Dabei wurde aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit eine große Vielfalt an supramolekularen Verbindungen und verschiedene Synthese- und Anwendungsmöglichkeiten dargestellt. Allerdings sind chemische Reaktionen an Rotaxanen

bisher nur wenig bekannt, da frühere Rotaxan-Synthesen<sup>[252,253,261]</sup> nicht in Hinblick auf Modifizierungen betrachtet worden sind.

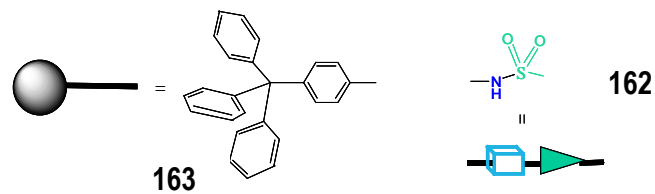
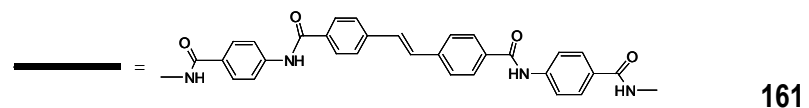
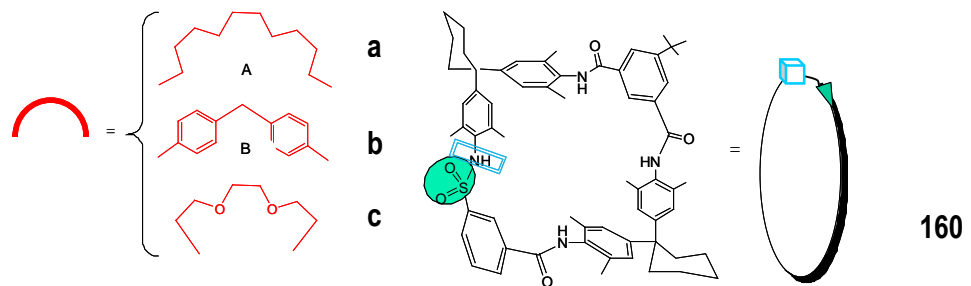
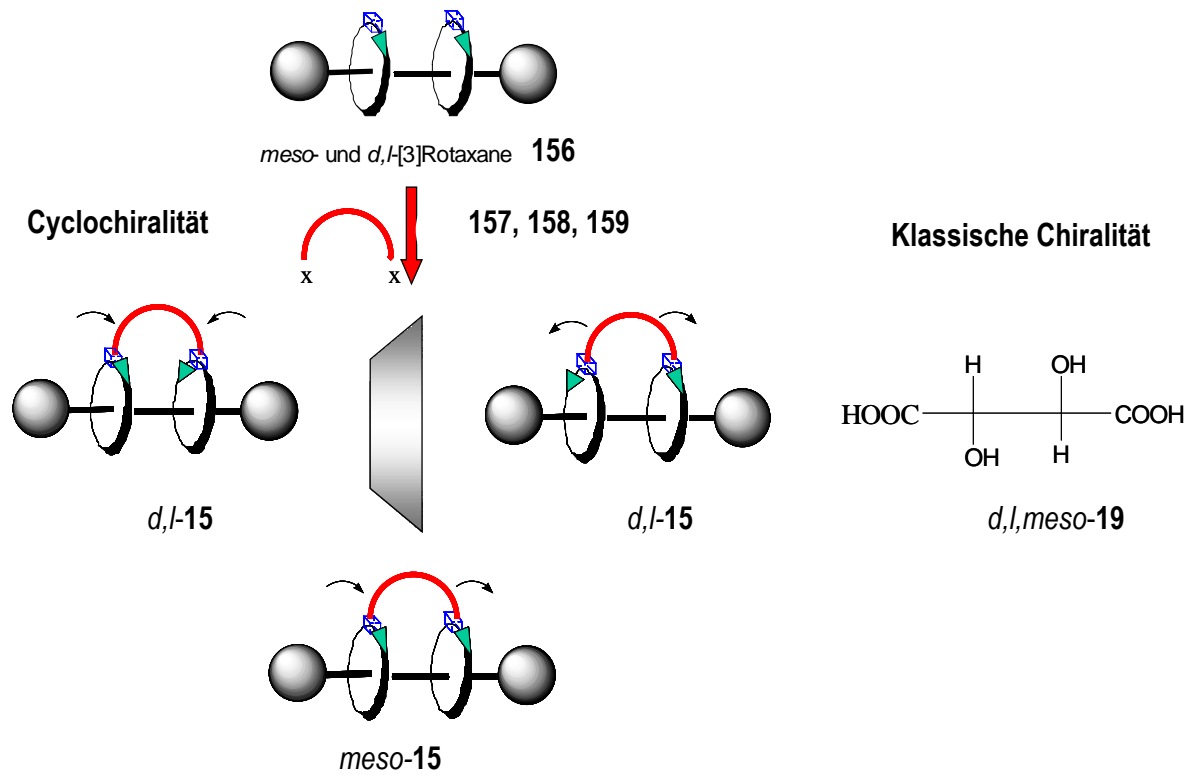
Ein Bestandteil der Forschung ist somit nicht nur die Synthese von Rotaxanen, sondern auch deren chemische Modifizierung, die immer mehr an Bedeutung gewonnen hat. Kombinationen der verschiedensten, mit der richtigen Synthesestrategie gekoppelten Bausteine ermöglichen die Erzielung völlig neuer Strukturen. Wie bereits angedeutet, finden bei der Synthese von Rotaxanen seit einigen Jahren verschiedene Templateffekte Anwendung. Somit ist der Zugang zum Rotaxane durch hydrophobe Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen sowie  $\pi$ -Donor- $\pi$ -Akzeptor-Wechselwirkung und Übergangsmetallkomplexierung erheblich vereinfacht und so konnten Rotaxane mit zahlreichen funktionellen Gruppen dargestellt werden.

Die nicht-ionischen Templateffekte<sup>[262]</sup> von Vögtle et al. via *Threading* bieten eine Synthesestrategie, um eine Vielfalt an Rotaxanen auf Amidbasis in guter Ausbeute zu erhalten. Zudem ist die Synthese nicht nur auf den Tetralactam-Makrocyclus als Reifkomponente beschränkt, sondern diese lässt sich auch mit dem Sulfonamid-Makrocyclus durchführen, bei dem eine Amidgruppe des Tetralactam-Makrocyclen durch eine Sulfonamidgruppe ersetzt ist. So können Rotaxane auf vielfältige Weise chemisch modifiziert werden. Die Sulfonamidprotonen in den Reifen ermöglichten die zweifache selektive Deprotonierung und anschließende zweifache Alkylierung, was die Verknüpfung unter Ausbildung einer Brücke zwischen den beiden Reife erlaubt. Die neue cyclochirale Verbindung mit dem Namen „Bonnane“<sup>[262]</sup> (genannt nach ihrer Heimatstadt Bonn), entsteht durch Verbrückung zweier Sulfonamidreifen von [3]Rotaxanen durch eine lange Kette und weist sowohl mechanische als auch kovalente Bindungen auf.<sup>[28a]</sup>

Die Drehbewegung in den Bonnannen sind durch zusätzliche Brücke kontrolliert oder gesteuert, deshalb können Bonnane zu wichtigen Bauteilen künftiger Nanomaschinen werden.

Die erste erfolgreiche Synthese zweier Bonnane gelang Parham<sup>[28c]</sup> im Jahre 2000 durch Überbrückung des [3]Rotaxans **156** mit einer benzylischen und einer aliphatischen Kette, die jedoch eine geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufwies. Schelhase versuchte die Löslichkeit der Bonnane zu verbessern und setzte für die Bonnansynthese eine Bis(ethylen)glycol-Brücke ein.<sup>[261]</sup> Zur Verbrückung der beiden Reife des [3]Rotaxans zu den cyclochiralen Bonnannen **15a-c** wurden drei Bausteintypen verwendet: 1,10-Diododecan **157**, das Dibromid Bis(4-brommethyl-phenyl)methan **158** und der Glycolether 1,2-Bis(2-iodethoxy)ethan **159**.

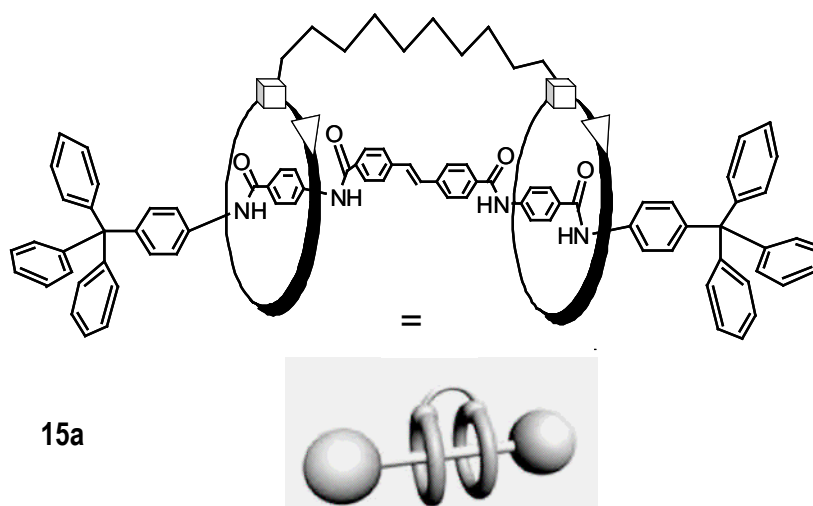
Zudem existiert das Bonnan als Gemisch aus zwei Enantiomeren mit entgegengesetzten Vorzugsrichtungen der Sulfonamidgruppen (*RS*- oder *SR*-Bonnane) und in einer *Meso*-Form mit der gleichen Vorzugsrichtung der beiden Sulfonamidgruppen (*SS*- oder *RR*-Bonnane) (Abbildung 4.132).



**Abb. 4.132:** Synthese der Bonnane **15a-c** nach Vögtle et al. Schematische Darstellung von Bonnane als ein Paar von Enantiomeren und einer meso-Form und ihr Vergleich mit den Fischer-Projektionen der Weinsäure.

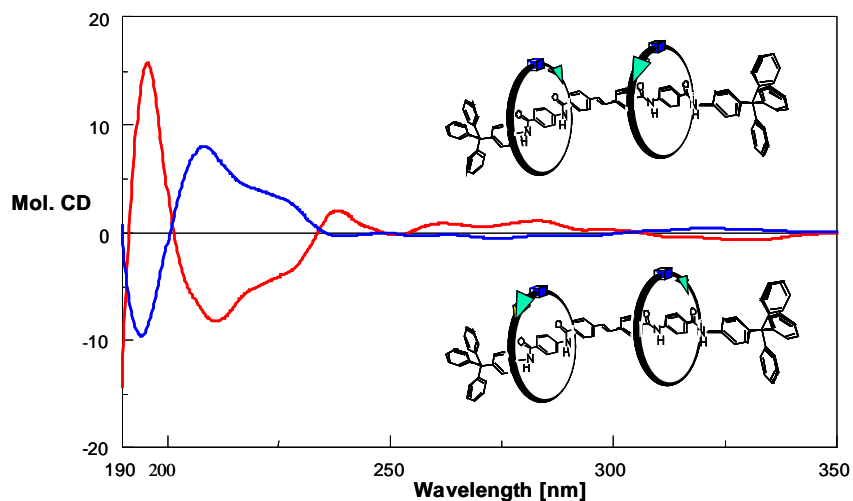
Die Bonnane 15a-c wurden durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie und NMR-Spektroskopie charakterisiert. Die Reinigung der Bonnane 11B sowie 11C erwies sich wegen ihrer geringen Löslichkeit als schwierig. Es gelang jedoch die Isolierung und die Enantiomerentrennung des Bonnans 11A mit einer neuerer Generation von immobilisiertem Chiralpak IA-Säulenmaterial,<sup>[263]</sup> mit dessen Hilfe die Enantiomerentrennung in auf Grund des Löslichkeits- und Laufverhaltens günstigeren lipophilen mobilen Phasen erfolgt.

#### 4.2.4.1 Trennung der Stereoisomere des Bonnans 15a



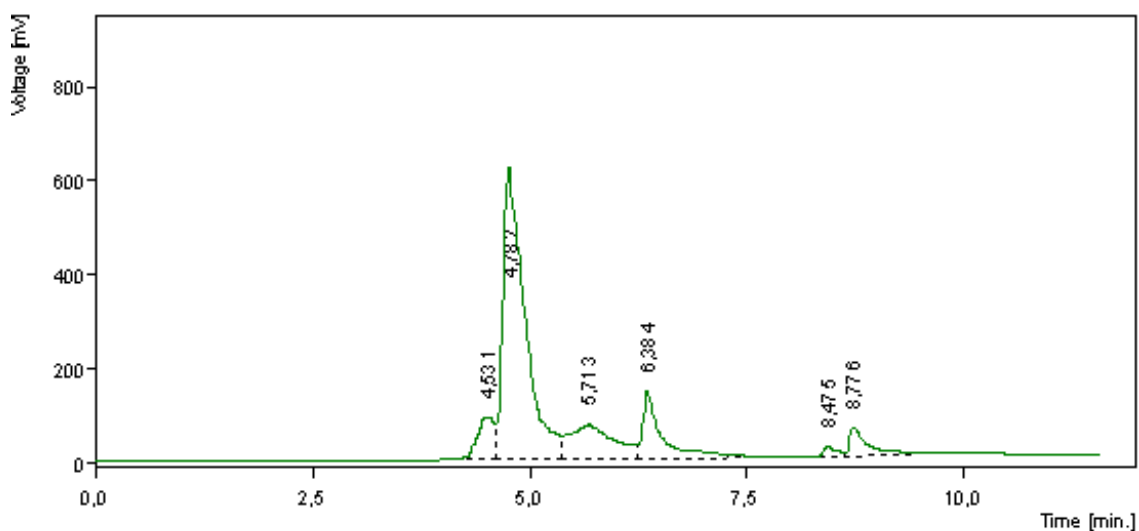
**Abb. 4.133:** Darstellung des Bonnans 15a.

Für die Enantiomerentrennung des Bonnans 15a wurden zunächst die analogen Bedingungen, bei denen das Ausgangs-[3]Rotaxan 156 getrennt wurde (abb. 4.134), getestet. So wurde die kommerzielle analytische chirale HPLC-Säule Chiralpak® AD eingesetzt und ein Lösungsmittelgemisch aus *n*-Hexan und Ethanol im Verhältnis 80:20 bei verschiedenen Flussraten getestet, jedoch gelang keine Enantiomerentrennung des Bonnans 15a. Es wurden auch zahlreiche erfolglose Experimente mit anderen chiralen stationären Phasen wie Nucleosil® 100-5 Chiral-2, Chiralcel® OD sowie immobilisierter Chiralpak® IB mit verschiedenen Lösungsmittelgemischen durchgeführt. Zum Erfolg führte die immobilisierte CS Phase Chiralpak® IA.

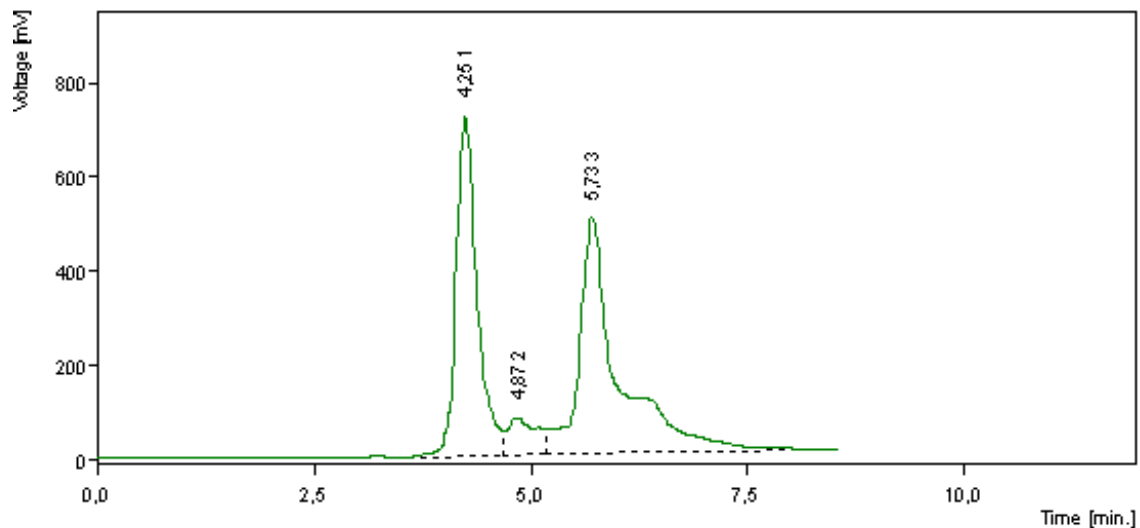


**Abb. 4.134:** CD-Spektren der beiden Enantiomere des [3]Rotaxans **156**.

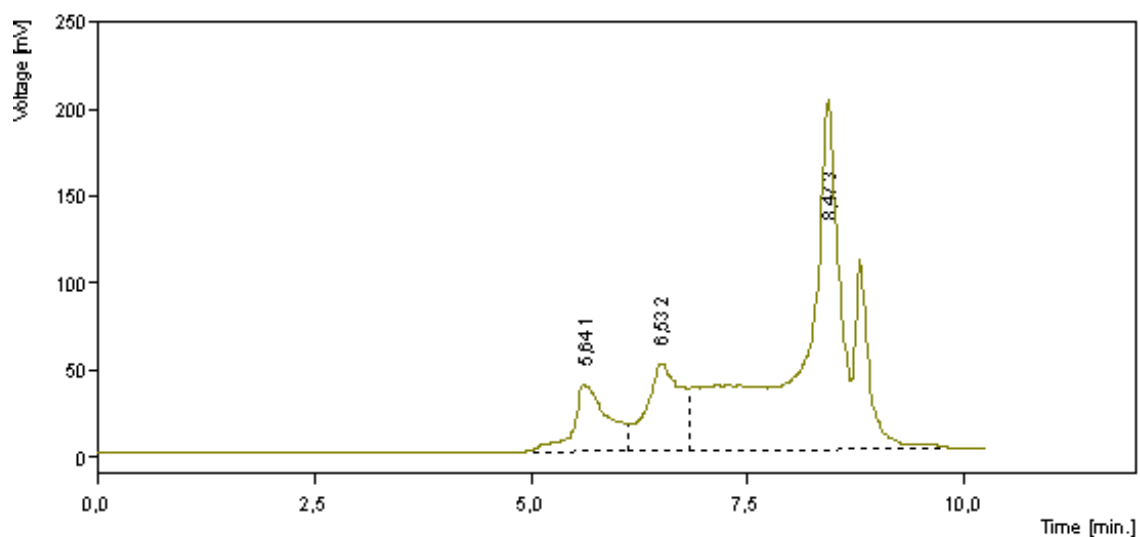
Bei der Verwendung eines Gemisches aus Dichlormethan und *n*-Hexan in verschiedenen Verhältnissen wurden mehrere Peaks realisiert, aber zwei Peaks mit annähernd gleichen Flächen, welche eventuell den beiden Enantiomeren des Bonnans **15a** zugeordnet werden könnten, wurden nicht beobachtet. Die nächsten Chromatogramme zeigen die Ergebnisse der Trennungen bei verschiedenen Eluenten (Abb. 4.135, 4.136 und 4.137).



**Abb. 4.135:** Stereoisomerentrennung des Bonnans **15a** auf Chiralpak® IA und DCM/*n*-Hexan 80:20 als Eluent mit einer Flussrate von 0,5 ml/min.



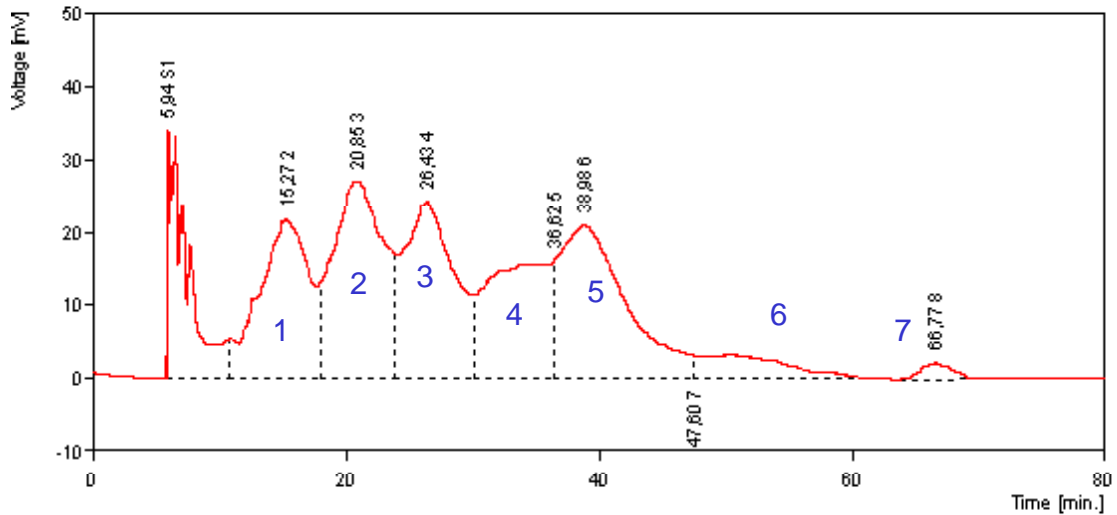
**Abb. 4.136:** Stereoisomerentrennung des Bonnans **15a** auf Chiralpak® IA und DCM/*n*-Hexan 90:1 als mobile Phase mit einer Flussrate von 0,5 ml/min.



**Abb. 4.137:** Stereoisomerentrennung des Bonnans **15a** mit Chiralpak® IA und DCM/*n*-Hexan 60:40 als Eluent und einer Flussrate von 0,5 ml/min.

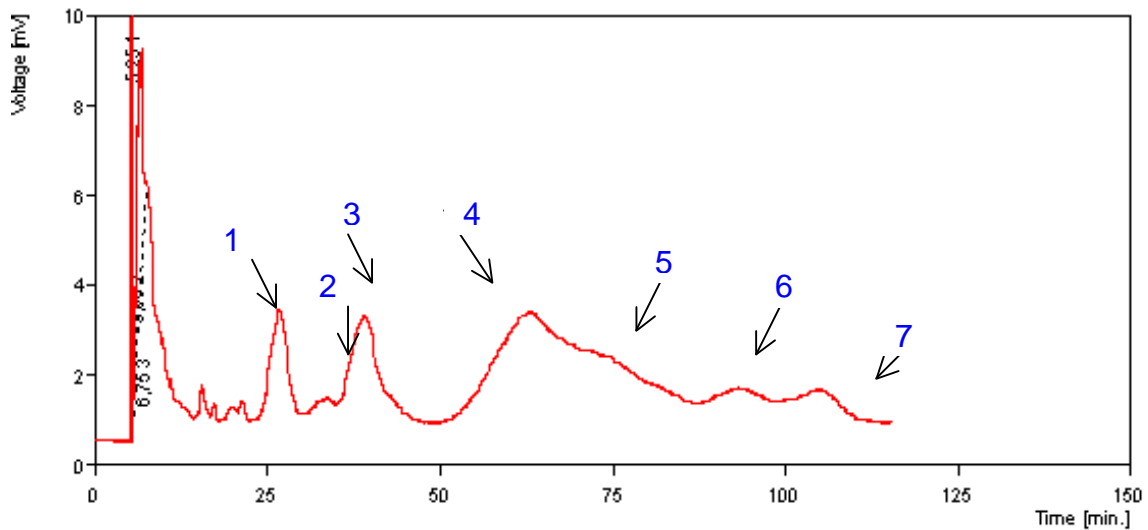
Die Probe wurde relativ früh eluiert, daher wurde anstatt Dichlormethan ein Alkohol verwendet, um die Polarität des Eluents zu verringern. Bei einem Lösungsmittelgemisch aus Ethanol/*n*-Hexan 10:90 eluiert die Probe langsamer und es konnten noch weitere Peaks beobachtet werden. (Abb. 4.138).





**Abb. 4.138:** Stereoisomerentrennung des Bonnans **15a** mit Chiralpak® IA und Ethanol/n-Hexan 10:90. Die verwendete Flussgeschwindigkeit ist 0,5 ml/min.

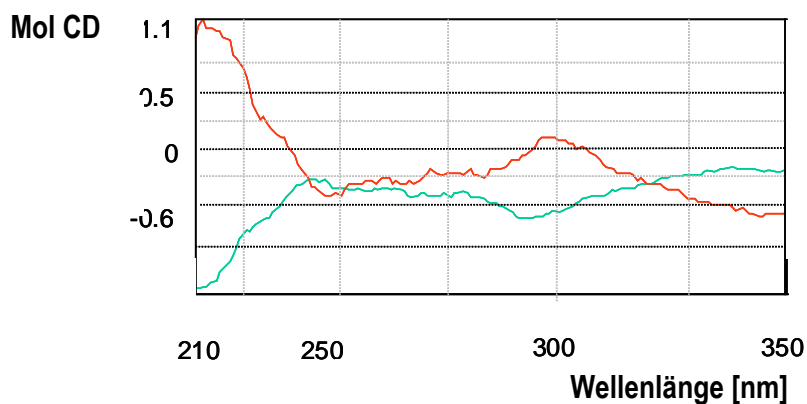
Um die Fraktionen voneinander zu trennen und die getrennten Komponenten massenspektrometrisch zu untersuchen, wurde die Flussrate auf 0,3 ml/min reduziert (Abb. 4.139). Die Ergebnisse der MALDI-TOFF-Analyse zeigen, dass die Fraktionen 4, 5 und 6 der Masse der Bonnane **15a** entsprechen; bei den anderen Peaks handelt es sich um Verunreinigungen.



**Abb. 4.139:** Stereoisomerentrennung des Bonnans **15a** mittels Chiralpak® IA und Ethanol/n-Hexan 10:90. Flussrate 0,3 ml/min. Fraktion 5 kann der meso-Form zugeordnet werden, Fraktionen 6 und 7 können den beiden d- und l-Enantiomeren zugeordnet werden. Peaks 1-4 werden Verunreinigungen zugeordnet.

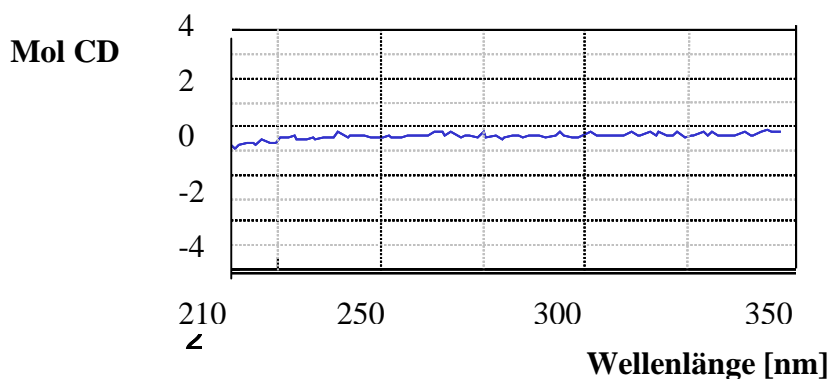
Von allen drei Stereoisomeren des Bonnans wurde der Circular dichroismus untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die Fraktion 5 der meso-Form von **15a** und die Fraktionen 6 und 7 den beiden

Enantiomere des Bonnans **15a** zugeordnet werden können (Siehe Abbildungen 4.138, 4.139 und 4.140).



**Abb. 4.140:** Circulardichroismus der beiden cyclochiralen Enantiomere des Bonnans **15a** mit Ethanol 100 % als Lösungsmittel.

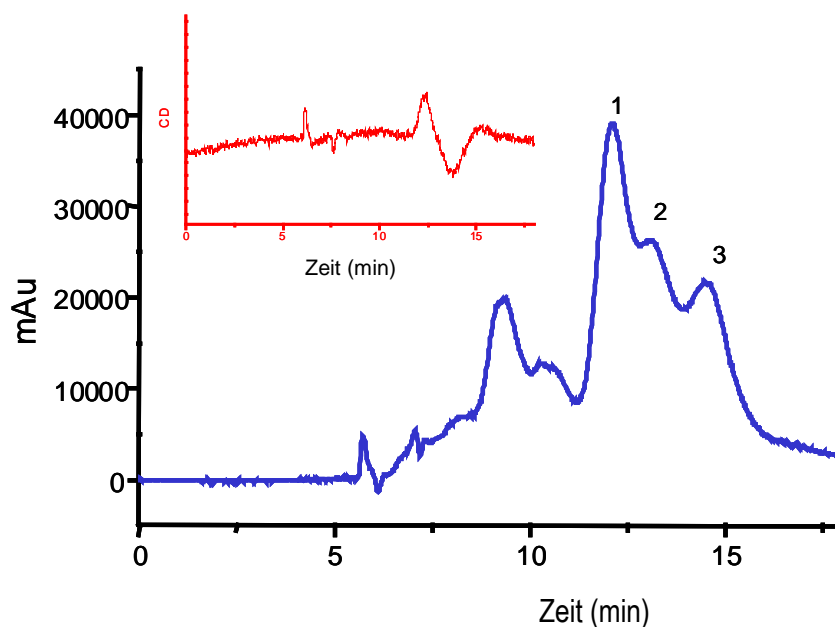
Einerseits sind die Kurven wegen der unvollständigen HPLC-Trennung und niedriger Löslichkeit der Fraktionen in UV-transparenten Lösungsmitteln etwas beeinträchtigt. In Abbildung 4.141 ist die CD-inaktive *meso*-Form von **15a** belegt. Andererseits können die Reife in [3]Rotaxanen getrennt voneinander um die Achse rotieren, und die Rotaxan-Chiralität ist ausgeprägt, wie schon in früheren Studien bei Catenanen, Brezelanen, [1]Rotaxanen und Kleeblattknoten des Amid-Typs beobachtet.<sup>[264]</sup> Die Bewegung der Reifen bei den Bonnannen ist in gewisser Weise durch die Brücke fixiert und folglich wurden merkliche Auswirkungen auf den Circular dichroismus realisiert (Abbildungen 4.140).



**Abb. 4.141:** CD-Spektrum von der optisch inaktiven *meso*-Form des Bonnans **15a**.

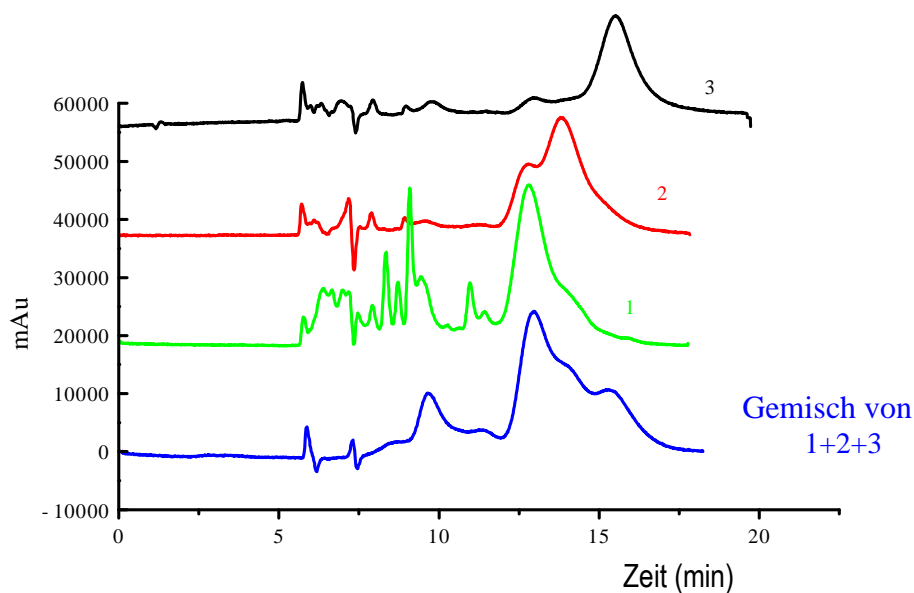
In Zusammenarbeit mit *Chen* wurde die Trennung mit einem kombinierten UV/CD-Detektor bei einer Wellenlänge von 254 nm „online“ verfolgt und es konnte dabei durch das Auftreten eines positiven

und eines negativen Peaks mit jeweils ähnlichen Flächen direkt bestimmt werden, ob und welche der eluierten Substanzen chiral sind (Abbildung 4.142). So zeigten die Komponente 2 und 3 CD-Effekte, welche den beiden Enantiomeren zugeordnet werden können.



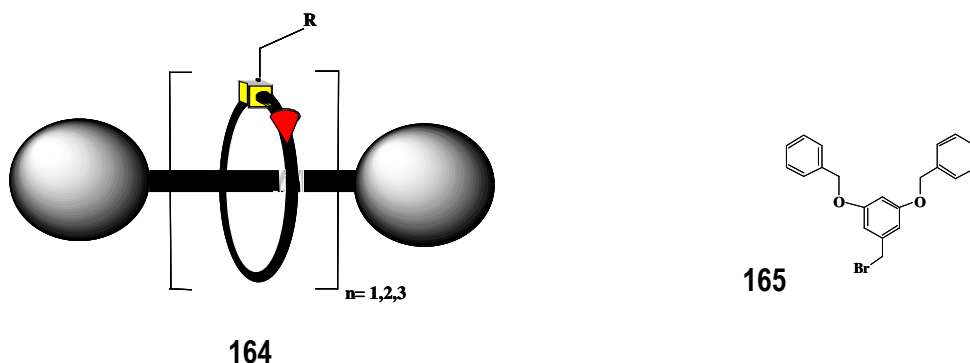
**Abb. 4.142:** Das HPLC-Chromatogramm von Bonnan **15a**, bei dem die Peaks 1,2 und 3 meso- und d, l-Enantiomeren entsprechen. Als Eluent dient n-Hexan/Ethanol/Dichlormethan im Verhältnis 80:20:5. Die kleine Grafik ist vom CD-Detektor aufgenommen.

Mit demselben Eluenten n-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 80:20:5 wurden die getrennten Fraktionen erneut der HPLC unterworfen, um weiter die Enantiomerenreinheit zu bestätigen. In Abbildung 4.143 wurden die Chromatogramme der Komponenten 1, 2 und 3 mit dem Chromatogramm des Bonnans **15a** (Gemisch von Stereoisomeren) verglichen.



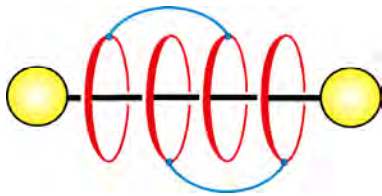
**Abb. 4.143:** HPLC-Chromatogramm von Bonnan **15a** (blau) mit den getrennten Fraktionen der meso-Form (grün) und d, l-Enantiomeren (rot und schwarz).

Die Bonnane könnten als Vertreter neuer cyclochiraler Nanoarchitekturen aufgrund ihrer korrelierten und kontrollierten (Translations-, Rotations-) Bewegungen auf einer Achse als Funktions- und Bauelemente im Bereich der nanodimensionierten molekularen Apparate und Maschinen eingeführt werden. Somit werden weitere Aspekte wie z.B. Verbesserung der Löslichkeit, Einfluss der Brücke auf die intramolekulare Beweglichkeit sowie die chiroptischen Eigenschaften der Bonnane interessant. Ein weiteres Ziel ist, Lumineszenzeffekte in Abhängigkeit von der Zahl der (miteinander wechselwirkenden oder einander abstoßenden) Reifen auf der Achse zu studieren. Dabei werden die Sulfonamid-Gruppen des Reifs beispielsweise mit Dendrons verschiedener Generationen oder kondensierten Arengerüsten verbunden, wodurch ein „offenes Bonnan“ **164** entsteht (s. Abb. 4.144).

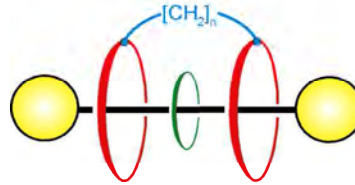


**Abb. 4.144:** Schematische Darstellung des „offenen“ Bonnans **164**.

Mit verschiedenen Zwischenverbindungen als Brücken können auch mehr als zwei Reife auf der Achse verbunden werden. In Abbildung 4.145 sind zwei Beispiele für solche Bonnane aufgeführt:



166



167

Abb. 4.145: Darstellung der Bonnane 166 und 167 mit mehreren Reifen auf der Achse.

#### 4.2.4.2 Nomenklatur der Bonnane

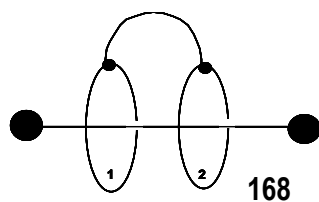
Als Hauptfundament für die Klassifizierung der Bonnane wird die Zahl der Reife und die Zahl der Brücken zwischen den Reifen zusätzlich zum Stammnamen „Bonnane“ verwendet, was durch die folgenden verschiedenen Strukturtypen beispielhaft dargestellt ist Abb. 4.146).

**[n]Bonn-m (x,y)ane**

n = Zahl von Reifen + Achse (N)

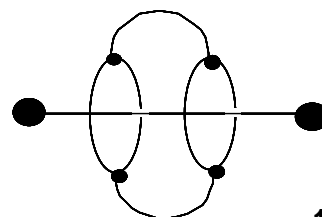
m = Zahl von Brücken

(x,y) = Ring auf der Achse überbrückend



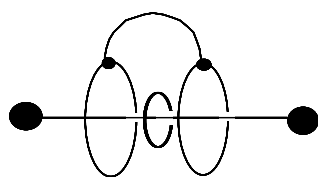
168

[3]Bonn-1(1,2)ane



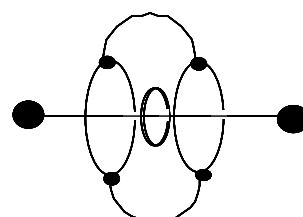
169

[3]Bonn-2(1,2)ane



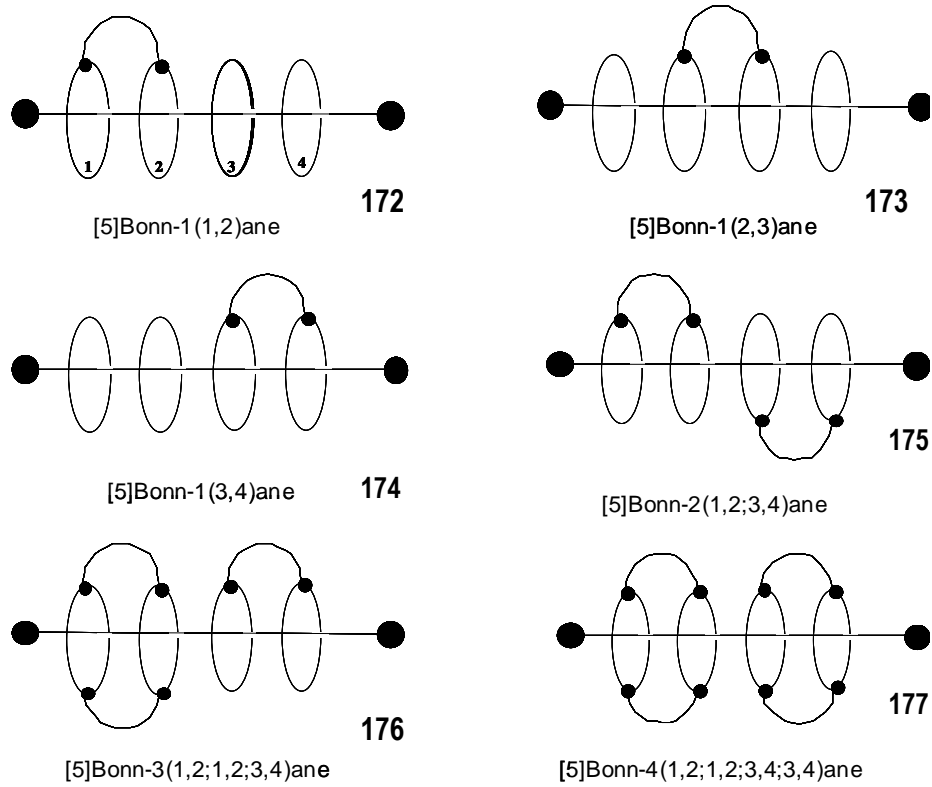
170

[4]Bonn-1(1,3)ane



171

[4]Bonn-2(1,3)ane



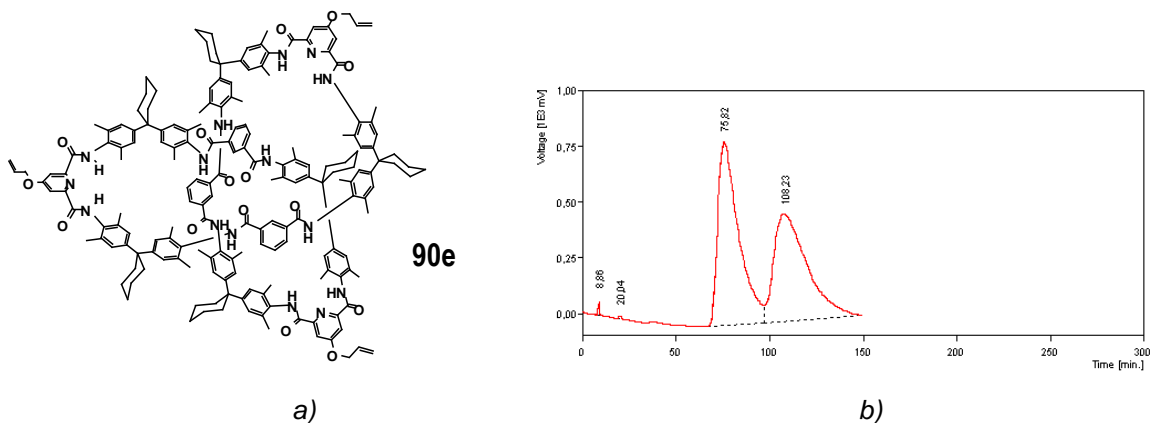
**Abb. 4.146:** Nomenklatur der Bonnane bei verschiedenen Struktur-Typen.

## 5 Zusammenfassung

In Rahmen dieser Arbeit konnten verschiedene Knotane des Amid-Typs, Rotaxane, Knotaxane und Bonnane erstmalig chromatographisch auf kommerziellen stationären Phasen in die Enantiomere getrennt werden. Von den in ihre Enantiomere getrennten neuen topologisch chiralen Isomeren und Cycloenantiomeren konnten Circular dichroismen aufgenommen werden, die als indirekter Beweis einer verknoteten Struktur oder des Vorliegens von topologischer Chiralität des Moleküls diente.

Zum ersten Mal wurde die Basislinien-Enantiomerentrennung des Tris(allyloxy)-Knotans **90e** auf kommerziellen chiralen stationären Phasen realisiert. Die Trennung erfolgte mit Nucleosil 100-5 Chiral-2 Säule der Firma MACHEREY und NAGEL (Abb. 5.1).

### Tris(allyloxy)-Knotan



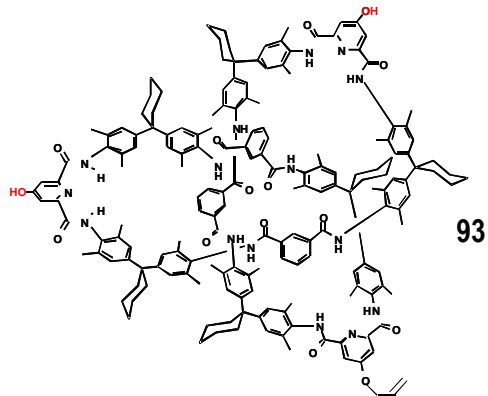
**Abb. 5.1:** Strukturformel a) und Chromatographische Trennung des Tris(allyloxy)-Knotan **90e** in die Enantiomere b).

Die Enantiomerentrennung und damit der Strukturbeweis gelang für eine große Anzahl von Knoten.<sup>[27,34,35]</sup> Dabei wurden die Enantiomere der racemischen Knotenproben mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) an einer chiralen Säule getrennt. Im Folgenden werden die in die Enantiomere getrennten Knotane und ihren chromatographischen Trennungsbedingungen dargestellt.

## Knotenstruktur

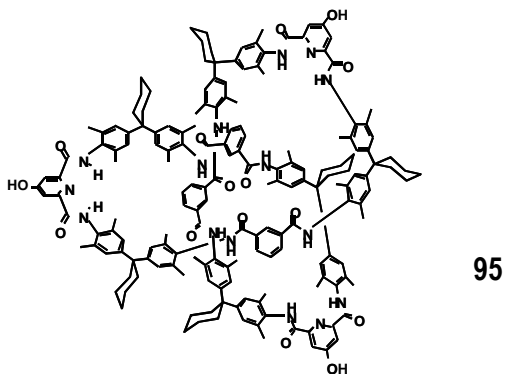
Chromatographische Bedingungen  
für die Enantiomertrennung

## 1. Bis(allyloxy)monohydroxy- Knotan



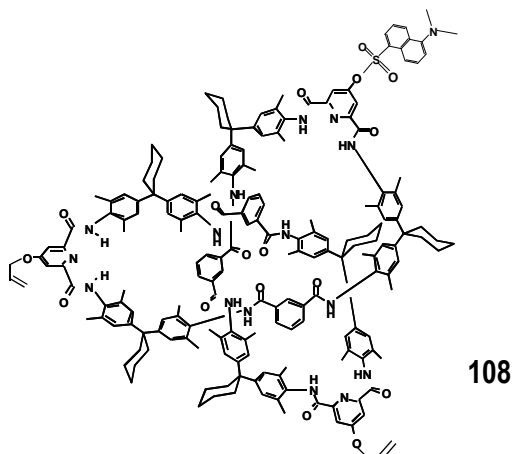
Nucleosil-100 Chiral-2,  
*n*-Hexan/Ethanol 80:20,  
Flussgeschwindigkeit 0,5 ml/min

## 2. Trishydroxy-Knotan



Nucleosil-100 Chiral-2,  
*n*-Hexan/Propanol 50:50,  
Flussgeschwindigkeit 0,2 ml/min

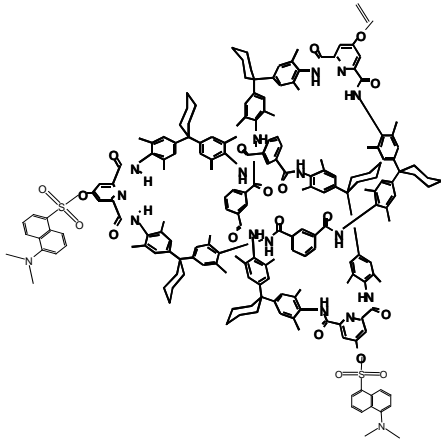
## 3. Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotan



Nucleosil-100 Chiral-2,  
Ethanol/*n*-Hexan 60:40,  
Flussgeschwindigkeit 0,2 ml/min



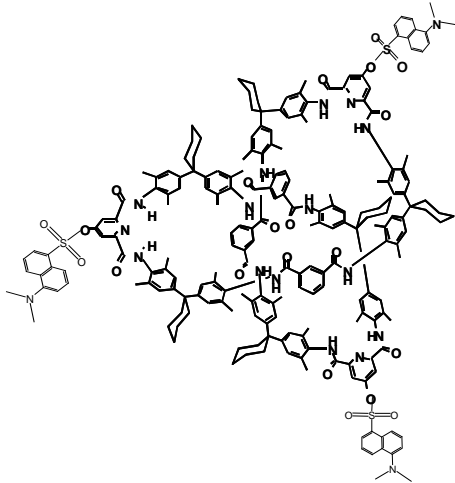
## 4. Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotan



109

Nucleosil-100 Chiral-2,  
Ethanol/*n*-Hexan 40:60,  
Flussgeschwindigkeit 0,2 ml/min

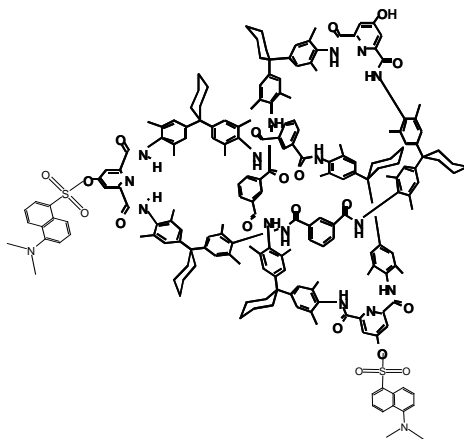
## 5. Trisdansyloxy-Knotan



110

Chiralcel OD,  
*n*-Hexan/Propanol 15:85,  
Flussgeschwindigkeit 0,1 ml/min

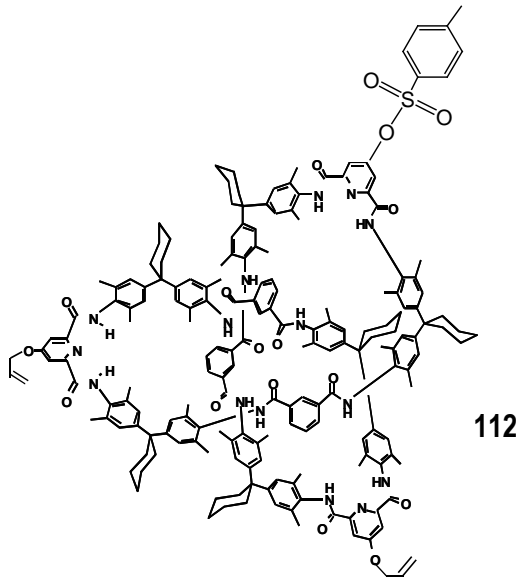
## 6. Bis(dansyloxy-)monohydroxy-Knotan



111

Nucleosil-100 Chiral-2,  
*n*-Hexan/Ethanol 50:50,  
Flussgeschwindigkeit 0,6 ml/min

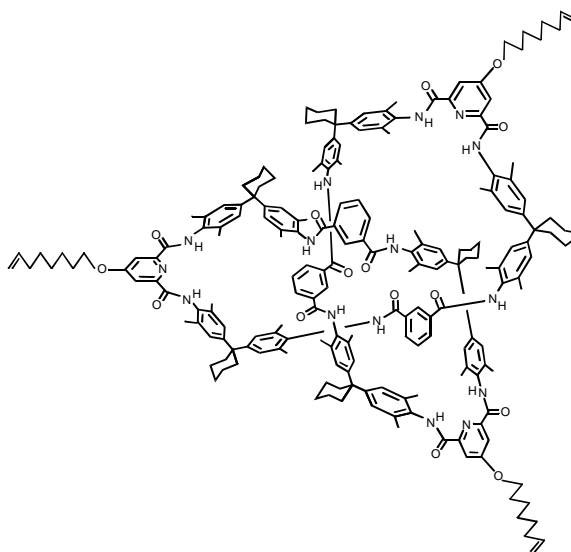
## 7. Bis(allyloxy-)monotosyloxy-Knoten



Nucleosil-100 Chiral-2,  
*n*-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 50:50:5  
 Flussgeschwindigkeit 0,2 ml/min

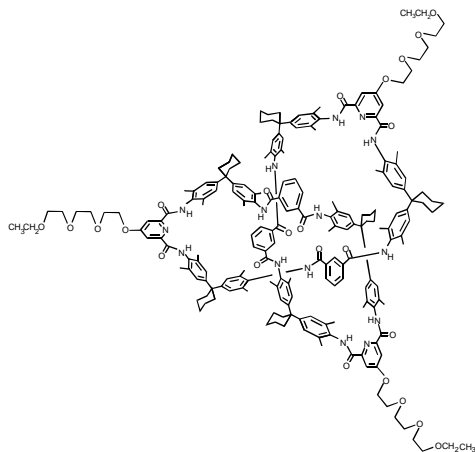
Weiterhin wurden, um zu zeigen, inwieweit langkettig-substituierte Knoten<sup>[34]</sup>, verglichen mit den Knotanen mit kleineren Substituenten, die chirale Trennung beeinflussen, Oktenyl-, Triethylenglykol- und Tetraethylenglykol- funktionalisierte Knotane in die Enantiomere getrennt und aus den erhaltenen, reinen Enantiomere ihre spiegelbildlichen CD-Kurven aufgenommen. Obwohl die langkettig-substituierten Knotane eine bessere Löslichkeit in Alkoholen zeigen, erwiesen sich die chirale HPLC Trennungen aufgrund der Vielzahl an Nebenprodukten wie dimerer, tetramerer und octamerer Makrocyklus bei den Knotensynthesen als schwierig und die Reaktionszeiten der eluierten Enantiomere lagen über 100 Minuten wie bei den meisten Enantiomerentrennungen der Knotanen.

## 8. Oktenyloxy-Knoten



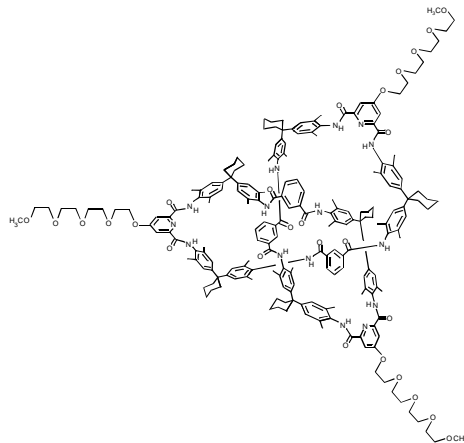
Nucleosil-100 Chiral-2,  
*n*-Hexan/2-Propanol/Dichlormethan  
 70:30:10  
 Flussgeschwindigkeit 1 ml/min

## 9. Triethylenglykol-substituiertes Knotan



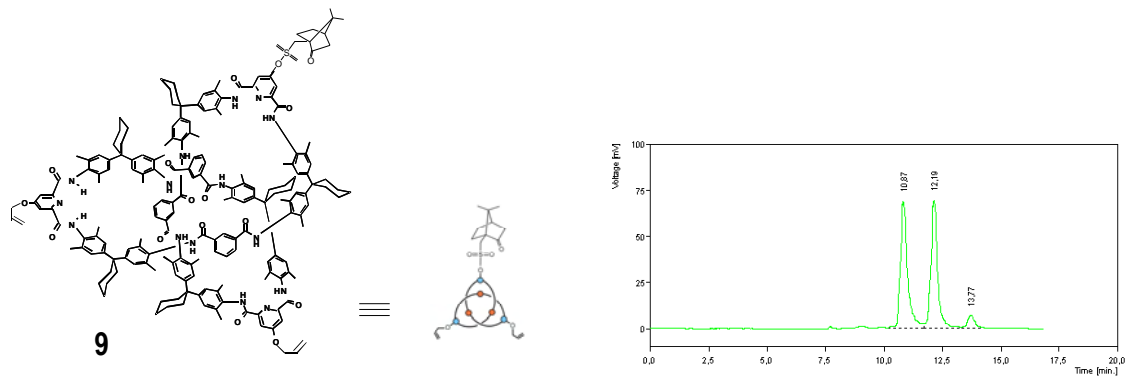
Nucleosil-100 Chiral-2,  
*n*-Hexan/Etanol /Dichlormethan  
 70:30:10  
 Flussgeschwindigkeit 2 ml/min

## 10. Tetraethylglykol-substituiertes Knotan

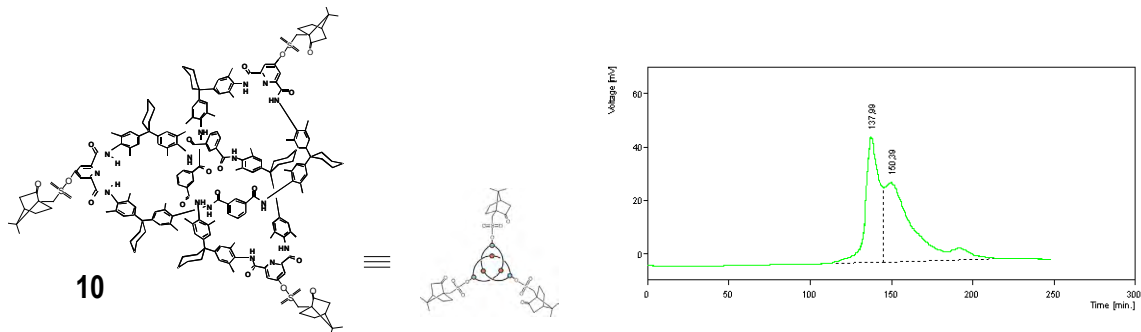


Chiralpak IB,  
*n*-Hexan/Dichlormethan/2-Propanol  
 70:20:10  
 Flussgeschwindigkeit 1 ml/min

Bei den Bis(allyloxy)monocampherylsulfonyloxy-Knotan **9** und Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotan **10** liegt eine Kombination aus zentraler Chiralität des Substituenten und topologischer Chiralität des Knotens vor. Durch chromatographische Trennungen der beiden Diastereomerenpaare je eines Knotens und der folgenden CD-Untersuchungen der mittels HPLC getrennten Diastereomere (Abb. 5.2 und 5.3), konnte kein Einfluss der Substituenten durch chirale Induktion auf die Stereoselektivität der Knotanbildung festgestellt werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass für die ausgeprägten spiegelbildliche Circularchromatogramm die topologische Chiralität der Knoten entscheidend ist.

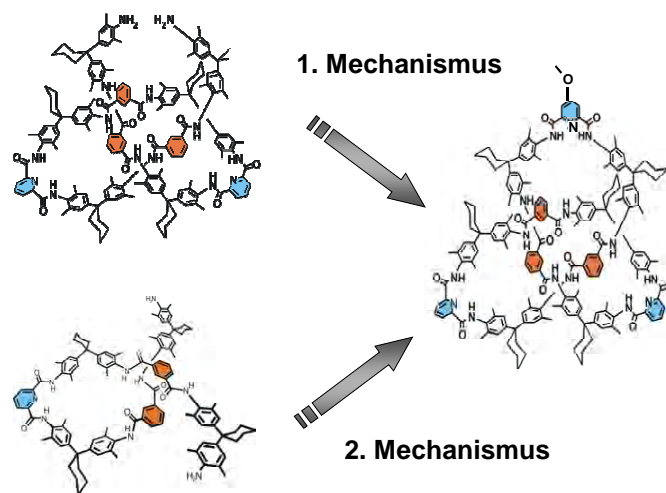


**Abb. 5.2:** Basislinientrennung des Bis(allyloxy)campherylsulfonyloxy-Knotans auf einer achiralen Kromasil Silikagel  $5\mu\text{m}$   $250\times 8\text{mm}$  mittels *n*-Hexan/Ethanol 40:60 als Eluent. Die verwendete Flussrate beträgt  $1\text{ml}/\text{min}$ .



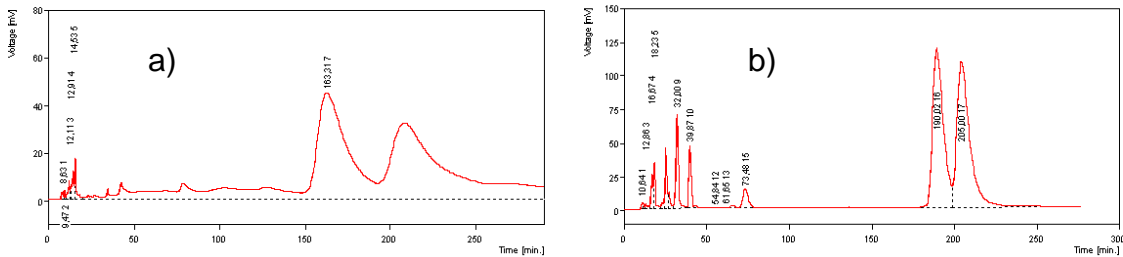
**Abb. 5.3:** Trennung des Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotans mittels einer chiralen Chiralpak® AD Säule und *n*-Hexan/2-Propanol 60:40 als Eluent bei einer Flussgeschwindigkeit von  $0.1\text{ml}/\text{min}$ . Der UV-Detektor ist bei  $254\text{nm}$  Wellenlänge.

Weiter gelang es, die zwei mögliche Mechanismen (Abb. 5.4) zur Darstellung von molekularen Amid-Knoten durch Enantiomerentrennung der über diese alternativen Wege selektiv funktionalisierten Knotane, zu bestätigen.



**Abb. 5.4:** Mögliche Knotenbildungs-Mechanismen für das Mono(methoxy)-Knotan.

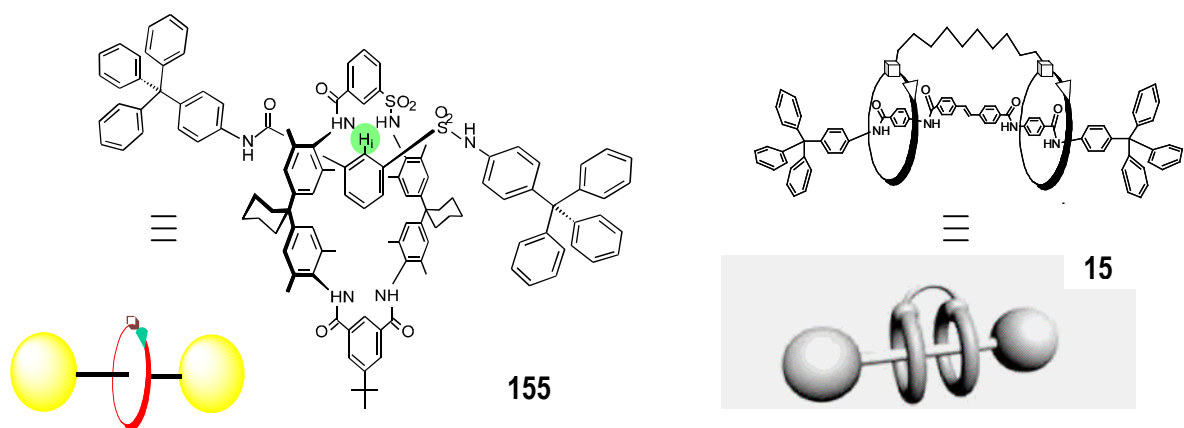
Der erste Mechanismus verläuft über eine intramolekulare Verknötung des Decaamids **11**, welches die Vorstufe zum Knotan darstellt. Durch erfolgreiche Enantiomertrennung des über diesen Mechanismus synthetisierte Mono(methoxy)-Knotans **124** (Abb. 5.5a) wurde nachgewiesen, dass die Knotenausbildung nach der vermuteten Route tatsächlich stattfindet.



**Abb. 5.5:** Trennung des Mono(methoxy)-Knotans auf Nucleosil® 100-5 Chiral-2 mit *n*-Hexan/2-Propanol 60:40 und 1 ml/min Flussgeschwindigkeit: a) synthetisiert über Mechanismus I; b) synthetisiert über Synthese-Mechanismus II.

Bei dem zweiten möglichen Mechanismus erfolgt die Ausbildung des Mono(methoxy)-Knotans **124** durch Umsetzung des Hexaamids **127** und die Bildung eines Wirt/Gast-Komplexes. Um die erfolgreiche Knotanausbildung zu beweisen, wurden ebenso die chirale HPLC-Trennungen des auf diesem Wege synthetisierten Knotans durchgeführt (Abb. 5.5b).

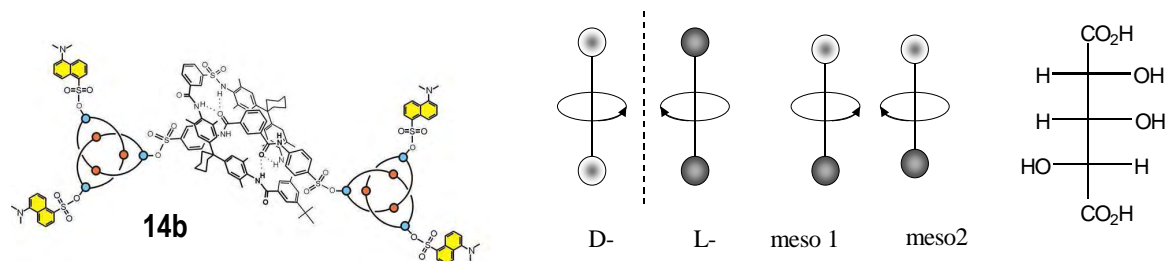
Im Rahmen dieser Arbeit wurden die breiten Anwendungsmöglichkeiten der chiralen HPLC-Trennungsmethoden auch für die Trennung der cyclischen Enantiomere eines [2]-Rotaxans, eines Knotaxans und des ersten synthetisierten Bonnans, eingesetzt (Abb. 5.6).



**Abb. 5.6:** Strukturformel des [2]Rotaxans **155** und des ersten Bonnans **15**.

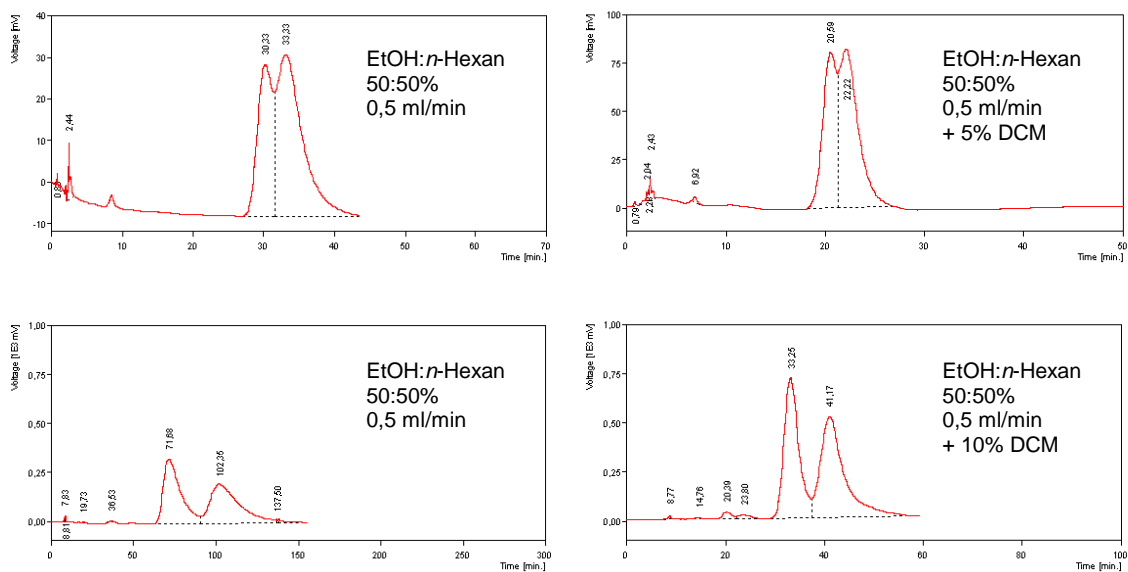
Anhand der wichtigen Erkenntnisse über Isomerien, welche die Enantiomertrennungen liefern, wurden Zusammenhänge zwischen der klassischen<sup>[265]</sup> und der topologischen<sup>[191,266]</sup> Stereochemie

etabliert. So zeigten Ensembles von Amid-Knoten eine Chiralität-Analogie für topologisch chirale oligomere Knotane mit der klassischen Stereochemie von offenkettigen Zuckersäuren,<sup>[265, 226]</sup> wie sie von *Emil Fischer* im Jahre 1891 entwickelt wurde. Vergleicht man z.B. die Chiralitätszuordnung von Ensembles, die aus zwei Knotanen bestehen, wie der Knotaxane 14b,<sup>[27]</sup> ist sie analog zu den aus den *Fischer-Projektionen* der Trihydroxyglutarsäure ersichtlichen Zuordnungen (Abb. 5.7).



**Abb. 5.7:** Analogie der topologischen Deskriptoren in chiralen Knotaxanen (6a,b) zur Fischer-Projektion von offenkettigen chiralen Dicarbonsäuren.  
 ○ = (+)-Knoten, ● = (-)-Knoten.

Gleichzeitig wurde der Einfluss der Parameter wie beispielweise die Flussgeschwindigkeit, stationäre und mobile Phase untersucht. Bei der chiralen Trennung mittels Nucleosil® 100-5 Chiral-2 wurde ein spezifischer Einfluss des Dichlormethans auf die Retentionszeiten festgestellt. In Mischungen aus *n*-Hexan und Alkohol hat die Zugabe von 1 bis 30 % Dichlormethan keinen Einfluss auf die Auflösung der Trennung. Dabei können aber die Retentionszeiten wesentlich verkürzt werden, wobei auch der Lösungsmittelverbrauch reduziert wird (Abb. 5.8).



**sAbb. 5.8:** Einfluss der Zugabe von Dichlormethan auf zwei Trennungen mittels Nucleosil 100-5 Chiral-2 und *n*-Hexan und Alkohol.

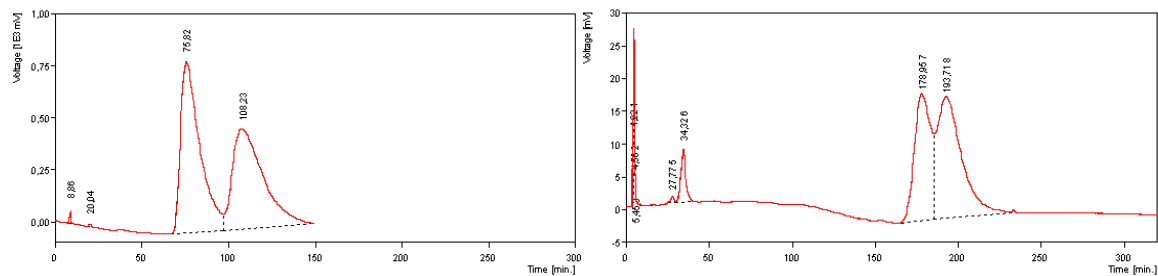
## 6 Ausblick

Kovalente Knotan-Ensembles und andere supramolekulare Ensembles definieren durch ihre topologische Chiralität eine neue Klasse von künstlichen Makromolekülen mit perfekter Gestalt und Dispersität in nano-Dimensionen (>6 nm).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die chirale Struktur der Amid-substituierten Knotane und von Vertretern verwandter verschlungener Strukturen wie Rotaxane, Knotaxane und Bonnane durch ihre Trennung in die Enantiomere nachgewiesen werden. Dabei können die gewonnenen Erkenntnisse sowohl Anstoß für weitere chirale HPLC- und spektroskopische Anwendungen geben als auch Informationen für eine Zusammenfassung der chiralen Eigenschaften der einzelnen Homologen-Verbindungen liefern. Es wäre interessant festzustellen, inwieweit und wie die Knotan-Substituenten die chiralen Trennungen beeinflussen. Für die von *Vögtle et. al.*, *Okamoto et al.* und *Lindner et. al.* durchgeführten Knotan-Enantiomerentrennungen liegen keine Zusammenfassungen vor. Ausgehend von einer optimalen Basislinien-Trennungsbedingung (Säulenmaterial, Eluent und Flussgeschwindigkeit) für das Bonner-Knotan **85** (das erste unsubstituierte Amid-Knotan) können die funktionalisierten Knotane bei den gleichen Bedingungen das HPLC-System durchlaufen. Die dabei erhaltenen Chromatogramme werden dann mehr oder weniger von der Basislinientrennung des Bonner-Knotans abweichende Trennleistungen zeigen und Informationen liefern, die nach funktionellen Gruppen zusammengefasst werden können. Dies würde bedeuten, dass nicht immer nach neuen Trennungsbedingungen gesucht werden muss, sondern die Trennungen könnten bei ähnlichen Bedingungen für homologe Verbindungen, wie die Knotane, je nach funktionellen Gruppen durchgeführt werden. Die funktionellen Gruppen bestimmen die Eigenschaften und die Reaktivität eines gesamten Moleküls und chemische Reaktionen laufen fast ausschließlich an ihnen ab, da durch die dort vorliegenden polaren Bindungen die Gruppen sehr viel reaktiver sind als die nahezu unpolaren C–C- und C–H-Bindungen. Der chirale Erkennungsmechanismus zwischen dem chiralen Selektor der stationären Phase und dem jeweiligen Enantiomer erfolgt auch durch die funktionellen Gruppen der Verbindung. Aus diesem Grund wäre es interessant, die Knotane mit Allyl-, Dansyl-, Tosyl-, Nitro-, Amino-, Sulfonyl-, Phosphoryl-, Benzyl-Gruppen oder Kombinationen derselben zu untersuchen, um festzustellen, in welcher Reihe und wie sich ausgehend vom Knotan **85** die Retentionszeiten und die Basislinientrennung bei den untersuchten funktionalisierten Knotanen unterscheiden.

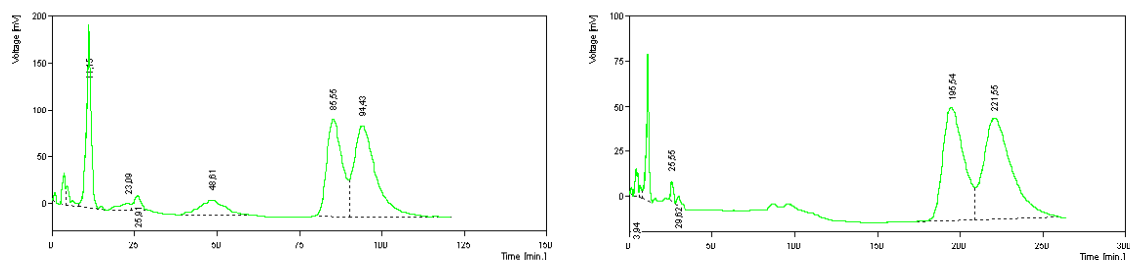
So wurde z.B. auf dem Chromatogramm des Trisallyloxy-Knotans mit n-Hexan/Etanol 50:50 und einer Flussgeschwindigkeit von 1 ml/min mittels Nukleosil® Chiral-2 fast eine Basislinientrennung

registriert; bei den gleichen Bedingungen zeigte das Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotan **93** bei verlängerten Retentionszeiten nur eine Antrennung, wie aus Abbildung 6.1 ersichtlich.



**Abb. 6.1:** Chromatogramme des Tris(allyloxy)- (links) und Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotans (rechts) bei gleichen chromatographischen Bedingungen: *n*-Hexan/Ethanol 50:50, Flussrate 1 ml/min mit analytischer "Pirkle"- Säule.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sogar, wenn die Funktionalisierung mit nur einer OH-Gruppe des Trisallyloxy-Knotans **90e** durchgeführt wird, für eine neue Enantiomerentrennung eines funktionalisierten Monohydroxy-Knotans ein weniger polares Eluent als *n*-Hexan/Etanol 50:50 eingesetzt werden muss. Die Funktionalisierung mit einer Dansyl-Gruppe wirkt sich auch auf die chirale Trennleistung aus. In Abbildung 6.2 werden die Chromatogramme des Bis(allyloxy)dansyloxy- (mit zwei Allyl- und einer Dansyl-Gruppe) und Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotans (mit einer Allyl- und zwei Dansyl-Gruppen) dargestellt. Das Einsetzen von nur einer Dansyl-Gruppe zeigt Einfluss auf die Enantiomerentrennung, durch Einsatz einer weiteren Dansyl-Gruppe wird die Trennleistung deutlich beeinflusst (längere Retentionszeiten und teilweise getrennte Peaks).

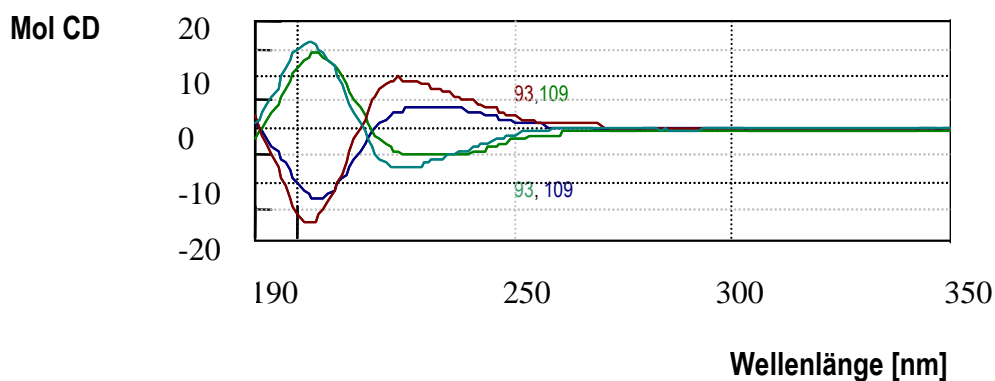


**Abb. 6.2:** Chromatogramme des Bisallyloxymonodansyloxy- (links) und Bisdansyloxymonoallyloxy-Knotans (rechts) bei gleichen chromatographischen Bedingungen: *n*-Hexan/Ethanol 60 :40, Flussrate 0,2 ml/min und mit analytischer Pirkle Säule.

Auf diese Weise könnten nach einer generellen Zusammenfassung die Ergebnisse aller durchgeführten Enantiomerentrennungen nach Homologen-Verbindungen und Funktionellen Gruppen zugeordnet und für neue chirale HPLC-Trennungen genutzt werden.

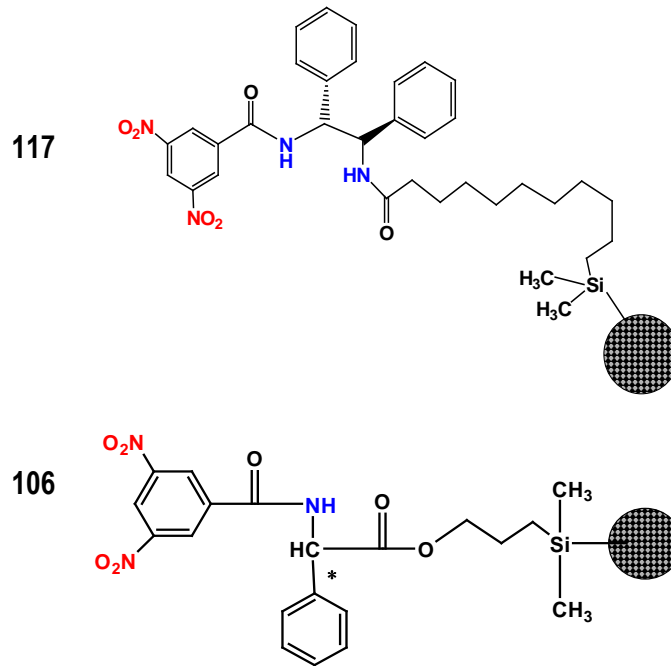


Von besonderem Interesse ist hier auch eine Studie der chiroptischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der funktionellen Gruppen in der Struktur der homologen Verbindungen wie die Knotane, Rotaxane, Knotaxane und Bonnane. Beim Vergleich des Circular dichroismus (CD) des Knotans **93** und **109** ist deutlich zu sehen (Abb. 6.3), dass die CD-Spektren, auf Grund der gleichen Chromophoren in der Struktur, den gleichen Kurven folgen und der Cotton-Effekt fast bei gleichen Wellenlängen auftritt.



**Abb. 6.3:** Vergleich der CD-Spektren des Bisallyloxymonohydroxy- **93** und Bisdansyloxymonoallyloxy-Knotans **109**.

Seit den ersten von *Vögtle* et al. synthetisierten, supramolekularen mechanisch verknüpften Verbindungen des Amid-Typs wurden die Enantiomerentrennungen auf verschiedenen, kommerziell oder nicht kommerziell erhältlichen chiralen stationären Phasen durchgeführt. Es wäre sinnvoll, die CS-Phasen für alle funktionalisierten supramolekularen Strukturen einzusetzen, um die realisierten Trennleistungen zu vergleichen und herauszufinden, ob sich eine (oder mehrere) für die bestimmten Familien-Strukturen als am besten geeignet erweisen. So besitzen z.B. die chiralen stationären Phasen von *Pirkle*-Typ und die von *Lindner* et al. verwendeten nicht kommerziellen ULMO-chiralen stationären Phasen sehr ähnliche Strukturen, zeigen jedoch unterschiedliche Enantiomerentrennleistung bei Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittelgemische wie *n*-Hexan/Ethanol/Propanol bei der ersten und *n*-Heptan/*tert*-Butanol bei der letzteren. Daraus entsteht das Interesse festzustellen, welcher Faktor für die Trennung entscheidend ist - eine zusätzliche Funktionelle NH-Gruppe und der längere Linker in der ULMO-Phase (siehe Abb. 6.4) oder die Verwendung von *n*-Heptan und *tert*-Butanol als Eluent. Während es sich bei den ULMO-Phasen um 3,5-Dinitrobenzoyldiphenylethandiamin **117** als Säulenmaterial<sup>[233]</sup> handelt, das über Undecenoyl an Silicagel gebunden ist, ist bei der *Pirkle*-Phasen 3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin **106** mit Silicagel gebunden.



**Abb. 6.4:** Strukturen der chiralen stationären Pirkle- 106 und ULMO- 117 Phasen.

Ein anderer faszinierende Aspekt wäre die Möglichkeit, Knotane als stationäre Phasen für chromatographische Trennungen zu verwenden. Wenn das chemische Prinzip „Ähnliches löst sich im Ähnlichen“ auch für den Erkennungsmechanismus von Enantiomeren gilt, können gute Ergebnisse bei Einsatz der Phasen für chirale Trennungen erwartet werden. Solche Phasen könnten auch Anwendung finden, um Knotane von den begleitenden Synthese-Produkten wie dimere-, tetramere- und oktamere- Makrocyclus zu isolieren. Zwischen der Probe und der stationären Phase zeigen sich starke Wechselwirkungen; sofern die Wechselwirkungen zwischen der mobilen Phase und der stationären Phase schwach sind, werden die Probenmoleküle ausreichend freien Platz zur Adsorption finden, um eine gute Trennung zu realisieren. Eine solche Studie wird aktuell in Zusammenarbeit mit *Lindner et al.* in Wien durchgeführt.

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Verwendete Geräte

Die vorgestellte Enantiomerentrennungen wurden mittels einer HPLC-Anlage der Firma TECHLAB GmbH durchgeführt. Die einzelne Geräte wurden nach dem Vorschlag des Herstellers zusammengestellt und konnten bei Bedarf den entsprechenden Anforderungen leicht ausgetauscht werden.

Die Eluenten wurden im System durch eine Pumpe Economy 2/ED der Firma TECHLAB, die eine maximale Flussgeschwindigkeit von 9.99 ml/min erreichte.

Die Probenaufnahme erfolgte mittels Probenaufnahmeventil 7125 der Firma RHEODYNE.

Die Messungen des circularen Dichroismus (CD) erfolgten mit einem JASCO UV-975 Spektrometer. Dazu wurden Küvetten mit Schichtdicken von 0.1 cm verwendet. Im Gerät konnte die Probe frei im Strahlengang positioniert werden, um Einflüsse der Lichtstreuung zu untersuchen. Die Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Der Fraktionssammler der Firma ADVANTEC MFS, Inc. wurde mit speziellen Reagenzgläsern mit Ablauf bestückt.

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand des von *Göckmemeyer* entwickelten und von TECHLAB vertriebenen Softwareprogramms *Andromeda 1.7*.

Die Circular dichroismen der Analyten wurden mit einer Spektral-Polarimeter der Firma JASCO, Model J-810-150S, Serial No. B021960750 gemessen. Die CD-Spektren der Proben wurden bei folgenden Parametern aufgenommen:

Data array type:	Linear data array* 2
Band width:	1 nm
Response:	1 sec
Sensitivity:	Standard
Measurement range:	350 - 180 nm
Data pitch:	0.1nm
Scanning speed:	50 nm/min
Accumulation:	3
Cell Length:	0.1 cm

Solvent:	Trifluorethanol, Ethanol von den Firmen: MERCK, FLUKA ( <i>Riedel-de-Haën</i> )
Temperature:	Room Temperature

Die dünn-schichtchromatographische Analytik wurde mittels der beschichteten Glasplatten von der Firma MERCK Kieselgel 60 F254 und Kieselgel RP-18 F254s durchgeführt.

## 7.2 Verwendete HPLC-Säulen und Lösungsmittel

Als stationäre Phasen für die Enantiomerentrennungen wurden die folgende chirale HPLC-Säulen verwendet:

### 7.2.1 Nicht-immobilisiertes chirales Säulenmaterial:

#### ***Chiralcel® OD***

Firma: CHIRAL TECHNOLOGIES, Europe SARL (Tochterfirma von DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd; Japan.),

Säulenabmessung: 250x10 mm,

Teilchengröße: 10 µm.

Firma: GROM ANALYTIKCHIRAL + HPLC GmbH

Säulenabmessung: 250x10 mm,

Teilchengröße: 20 µm.

#### ***Chiralpak® AD***

Firma: GROM ANALYTIKCHIRAL + HPLC GmbH

Säulenabmessung: 250x10 mm,

Teilchengröße: 20 µm.

#### ***Nucleosil® Chiral-2***

Firma: MACHEREY und NAGEL

Säulenabmessung: 250x4 mm,

Säulenmaterial: *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin (*Pirkle*-Phase).

## 7.2.2 Immobilisiertes chirales Säulenmaterial:

### ***Chiralpak® IA***

Firma: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd,

Säulenabmessung: 250x10 mm,

Teilchengröße: 10 µm.

### ***Chiralpak® IB***

Firma: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, Ltd,

Säulenabmessung: 250x10 mm,

Teilchengröße: 10 µm.

Für die Reinigung der Substanzen standen die im folgenden genannten achiralen Säulen zur Verfügung:

## 7.2.3 Achirales Säulenmaterial :

### 7.2.3.1 NP-Silicagel-Säulen:

#### ***Nucleosil 300-5***

Firma: MACHEREY und NAGEL

Säulenabmessung: 250x21 mm,

Vorsäule: 50x21 mm

Teilchengröße: 5 µm.

#### ***Kromasil 100 Sil***

Firma: MZ-ANALYSENTECHNIK

Säulenabmessung: 250x8 mm,

Teilchengröße: 5 µm.

### **7.2.3.2 RP-Säulen (C-18 Phasen):**

#### ***Grom-Sil 120 ODS-4 HE***

Firma: GROM Analytik + HPLC GmbH

Säulenabmessung: 250x20 mm,

Vorsäule: 30x20 mm

Teilchengröße: 10 µm.

#### ***Kromasilsäulen C 18***

Firma: MZ-ANALYSENTECHNIK

Säulenabmessung: 250x20 mm und 250x8 mm,

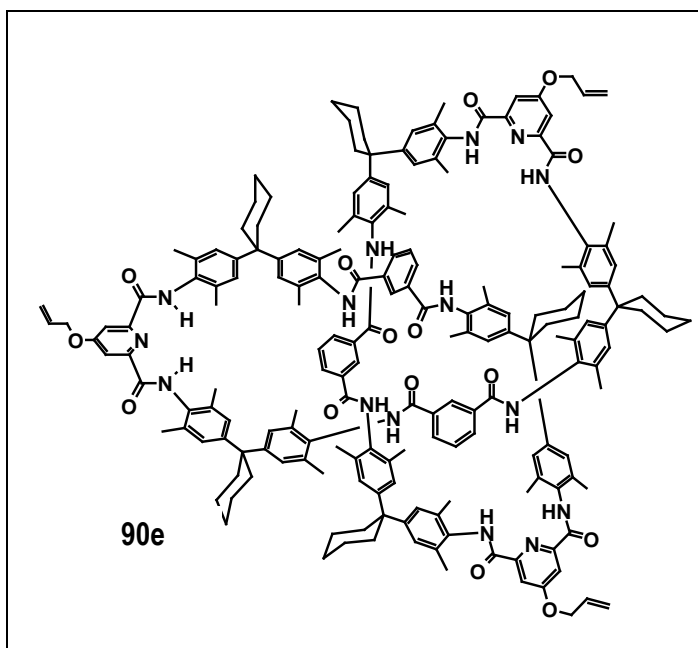
Teilchengröße: 5 µm.

### **7.2.4 Lösungsmittel (mobile Phase):**

Für die durchgeführten HPLC-Analysen wurde nur Lösungsmittel in HPLC-Qualität- Chromalsov® der Firmen MERCK, FLUKA (Riedel-de-Haën) oder J.T.Baker verwendet.

## 7.3 Enantiomertrennungen

### 7.3.1 Tris(allyloxy)-Knotan 90e



[3,1]Cyclopropan-[29',65',101'-triallyloxy-5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethyl-hexaspiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'-1'''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanonadecacyclo [104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]-octatriacontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraentaontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104'] dodecaon]]knotan (90e)

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	n-Hexan/EtOH 50:50
Flussgeschwindigkeit:	1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	t <sub>1</sub> = 13,47 min; t <sub>2</sub> = 14,39 min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/PrOH 50:50

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 26,29$  min;  $t_2 = 36,10$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/PrOH 50:50

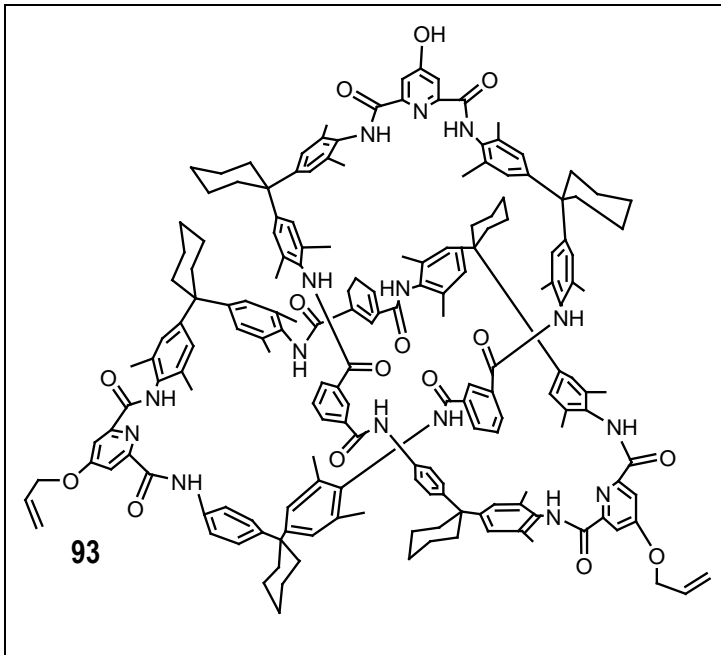
Flussgeschwindigkeit: 0,3 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 75,82$  min;  $t_2 = 108,23$  min



### 7.3.2 Bis(allyloxy)monohydroxy-Knotan 93



**[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29'- hydroxy,65',101'-diallyloxy-5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethyl-hexa-spiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'-1'''''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanadecacyclo[104.2.2.2<sup>3</sup>,6' .2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]-octatriaontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraenta-ontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon}}]knotan (93)**

Stationäre Phase:

Nukleosil® 100-5 Chiral-2

N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase:

n-Hexan/Ethanol 70:30

Flussgeschwindigkeit:

1 ml/min

Detektor:

UV; 254 nm

Retentionszeiten:

t<sub>1</sub> = 23,701 min;

t<sub>2</sub> = 24,651 min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 80:20

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 69,354$  min;  $t_2 = 82,379$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

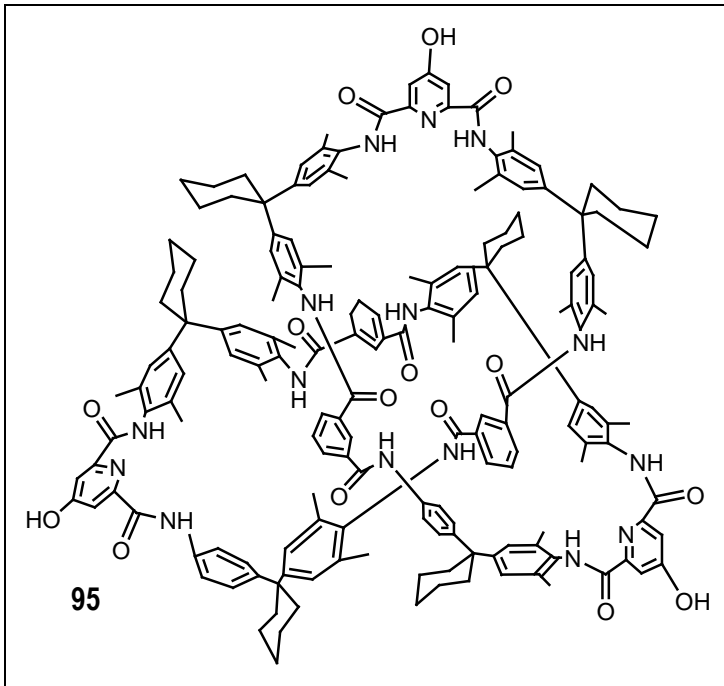
Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 80:20

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 178,957$  min;  $t_2 = 193,718$  min

### 7.3.3 Trishydroxy Knotan 95



[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29',65',101'-trihydroxy-5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexa-spiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'-1'''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanona-decacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]octatriacontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraentaontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon}]knotan (95)

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/2-Propanol 50:50
Flussgeschwindigkeit:	1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	t <sub>1</sub> = 17,763 min;      t <sub>2</sub> = 20,764 min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/2-Propanol 60:40

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 73,433$  min;  $t_2 = 89,124$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/2-Propanol 50:50

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 46,264$  min;  $t_2 = 53,555$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

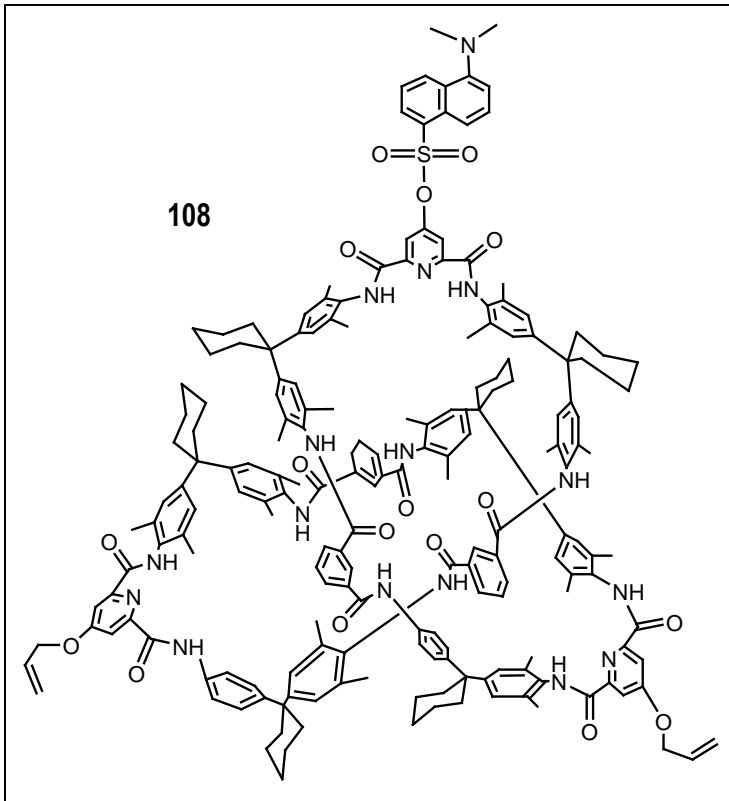
Mobile Phase: *n*-Hexan/2-Propanol 70:30

Flussgeschwindigkeit: 0,3 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1; t_2 = \text{über } 200$  min

### 7.3.4 Bis(allyloxy)dansyloxy-Knotan 108



**[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29'-dansyloxy,65',101'-diallyloxy-5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexa-spiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'-1'''''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanonadecacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]-octatriacontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraentaontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104'] dodecaon}]knotan (108)**

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 60:40
Flussgeschwindigkeit:	0,2 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 85,55 \text{ min};$ $t_2 = 94,43 \text{ min}$

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

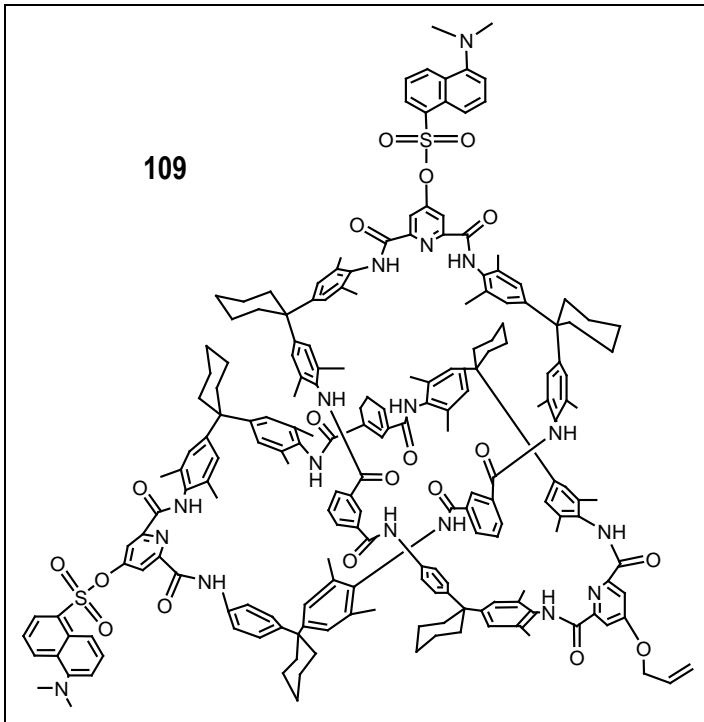
Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 60:40

Flussgeschwindigkeit: 0,2 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 85,55$  min;  $t_2 = 94,43$  min

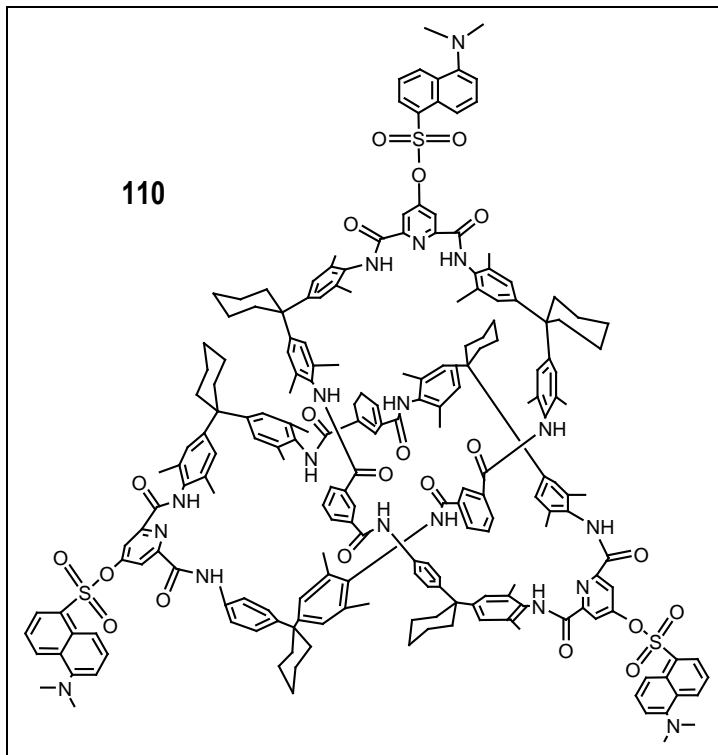
### 7.3.5 Bis(dansyloxy)allyloxy-Knotan 109



**[3,]Cyclopropan-[29'-allyloxy,65',101'-didansyloxy5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexa-spiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'-1'''''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanonadecacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]octatriacontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraentaontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104'] dodecaon}}knotan (109)**

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 60:40
Flussgeschwindigkeit:	0,2 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 195,54 \text{ min}; \quad t_2 = 221,55 \text{ min}$

### 7.3.6 Trisdansyloxy-Knotan 110



[3,]Cyclopropan-[29',65',101'-trisdansyloxy-5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexa-spiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'-1'''''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanonadecacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]-octatriacontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraenta-ontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon]}knotan (110)

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/2-Propanol 15:85
Flussgeschwindigkeit:	0,1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 226,41$ min; $t_2 = 272,09$ min





Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 70:30

Flussgeschwindigkeit: 0,6 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 369,60$  min;  $t_2 = 420,167$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

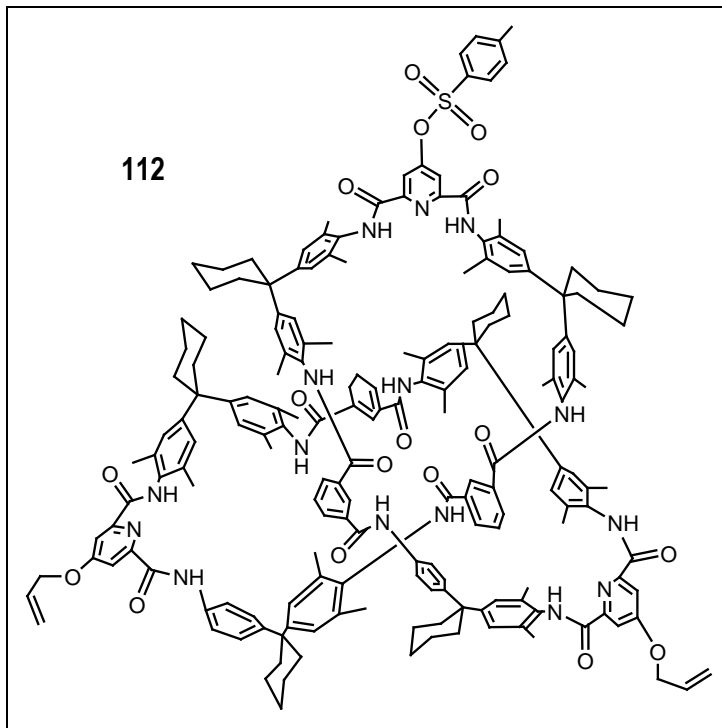
Mobile Phase: *n*-Hexan/2-Propanol 50:50

Flussgeschwindigkeit: 0,6 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 119,635$  min;  $t_2 = 168,526$  min

### 7.3.8 Bis(allyloxy)monotousyl-Knoten 112



[3,]Cyclopropan-[29'-tousyl,65',101'-diallyloxy5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexa-spiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'1'''''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanodecacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]-octatriacontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraenta-ontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon}]knoten (112)

Stationäre Phase:

Nukleosil® 100-5 Chiral-2

N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase:

*n*-Hexan/Ethanol 50:50

Flussgeschwindigkeit:

1 ml/min

Detektor:

UV; 254 nm

Retentionszeiten:

$t_1 = 30,33$  min;

$t_2 = 33,33$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 50:50:5

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 20,59$  min;  $t_2 = 22,22$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 65:35

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 196,79$  min;  $t_2 = 217,10$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

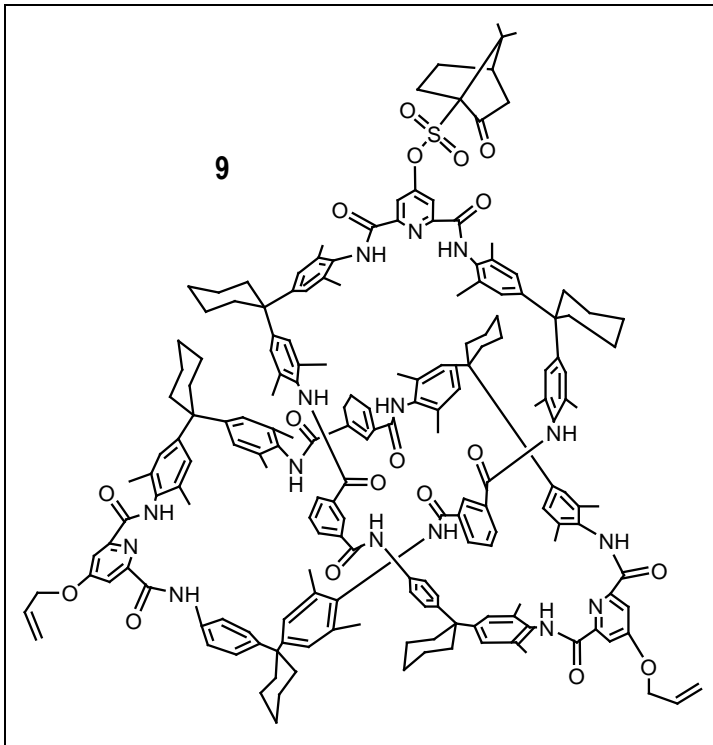
Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol/ Dichlormethan 65:35:5

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 94,95$  min;  $t_2 = 105,57$  min

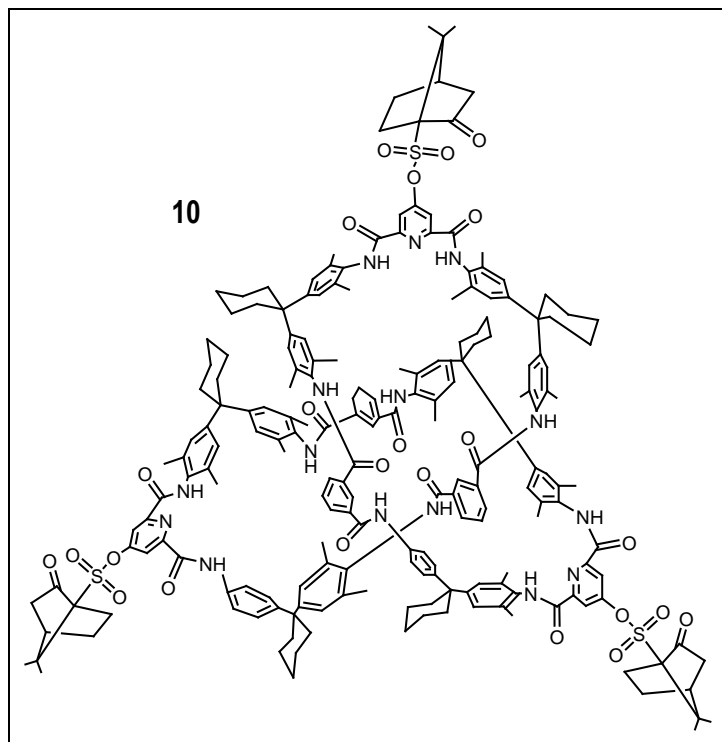
### 7.3.9 Bis(allyloxy)-monocampherylsulfonyloxy-Knotan 9



[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29'-camphersulfonyloxy-,65',101'-diallyloxy-5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexa-spiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1''',38'-1''''',56'-1''''',74'-1''''',92'-1''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanona decacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]octatriacontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraenta-ontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104'] dodecaon}]knotan (9)

Stationäre Phase:	Kromasil Silikagel 5 µm; 250x8 mm
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 40:60
Flussgeschwindigkeit:	1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 10,87$ min; $t_2 = 12,19$ min

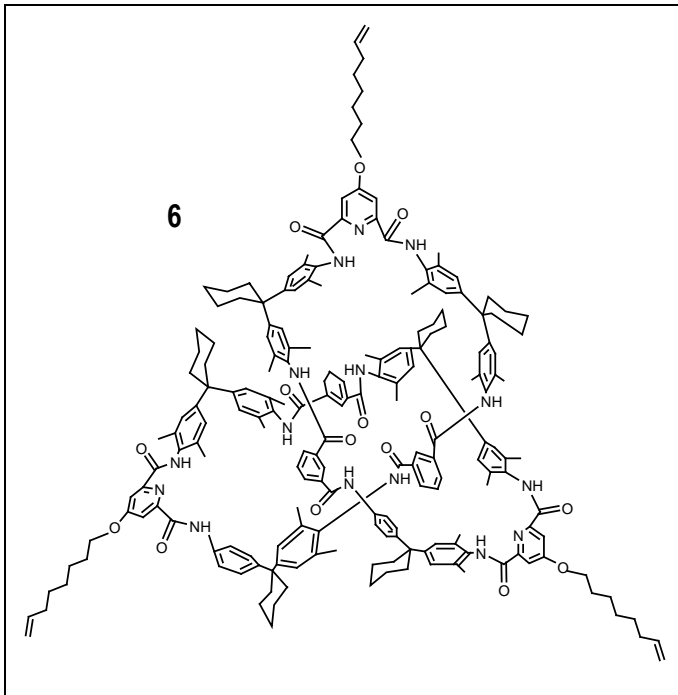
### 7.3.10 Tris(campherylsulfonyloxy)-Knotan 10



**[3,]Cyclopropan-[29';65',101'-triscamphersulfonyloxy5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexa-spiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'-1'''''''''}[7',15',25',33', 43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanonadecacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]-octatriacontahectan[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']-tetraenta-ontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon}]knotan (10)**

Stationäre Phase:	Chiralpak® AD Amylosetris(3,5-dimethylphenyl)- carbamat
	20 µm; 250x10 mm
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/2-Propanol 60:40
Flussgeschwindigkeit:	0,1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 137,99$ min; $t_2 = 150,39$ min

### 7.3.11 Oktenyloxy-Knotan 6



**[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29',65',101'-trioctenyloxy5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethyl-hexaspiro-{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92',1'''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanododecacyclo [104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]octotriacontahecta[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']tetrapentacontae[n[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon}knotan (6)**

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 50:50
Flussgeschwindigkeit:	1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	t <sub>1</sub> = 17,21 min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 60:40

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 24,56$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 60:40

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 54,21$  min;  $t_2 = 55,56$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 70:30

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 65,92$  min;  $t_2 = 67,95$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/2-Propanol 70:30

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

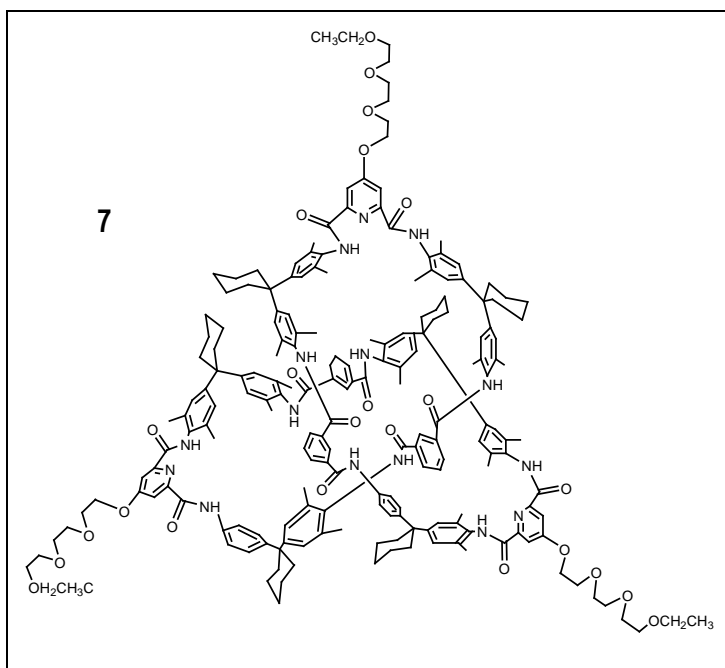
Retentionszeiten:  $t_1 = 115,62$  min;  $t_2 =$  über 140 min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin



Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/2-Propanol/Dichlormethan 70:30:10
Flussgeschwindigkeit:	1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 47,24$ min; $t_2 = 54,17$ min

### 7.3.12 Triethylenglykol-substituierten Knotan 7



**[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29',65',101'tri(ethoxytriethylenglykol)5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexaspiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''',92',1''''''[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanona decacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]octatriacontahecta[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85',(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']tetrapentacontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon}knotan (7)**

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 50:50

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten: mehrere

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 50:50

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 55,91$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 50:50

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 120,78$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 70:30

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 157,85$  min

---

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 70:30:10

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten: mehrere

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

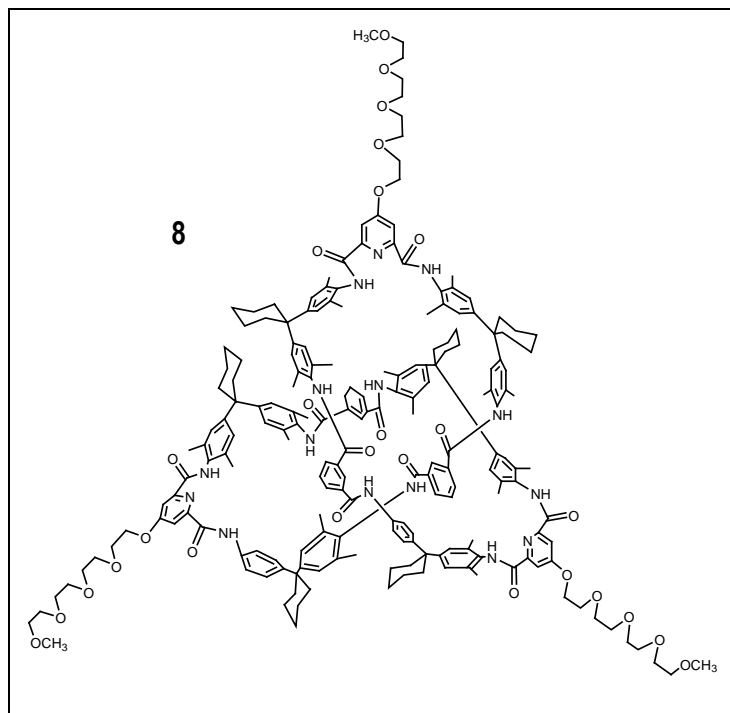
Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol:DCM 70:30:10

Flussgeschwindigkeit: 2 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 59,57$  min;  $t_2 = 62,03$  min

### 7.3.13 Tetraethylenglykol-substituierten Knotan 8



**[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29',65',101'-tri(methoxytetraethylenglykol)-5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetra cosa-methylhexaspiro{hexacyclohexan-1-2',20',1'',38',1''',56',1''''',74',1''''''',92',1'''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanona decacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]octatriacontahecta[3',5',9',11',13' (136'),16',18',21',23',27',29',31' (131'),34',36',39',41',45',47' (126'),52',54',57',59',63',65',67' (121'),70',72',75',77',8',85' (116'),88',90',93',95',99',101',103' (111'),106',108',109',112',114',117',119',122',127',129',132',134',137']tetrapentacontaen[8',14',26',32',4,4',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon}knotan (8)**

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Ethanol/Dichlormethan 50:50:10
Flussgeschwindigkeit:	0,5 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	t <sub>1</sub> = 69,80 min; t <sub>2</sub> = 76,03 min

---

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol/Dichlormethan 70:30:10

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 93,47$  min;  $t_2 = 104,53$  min

Stationäre Phase: Chiralpak IB

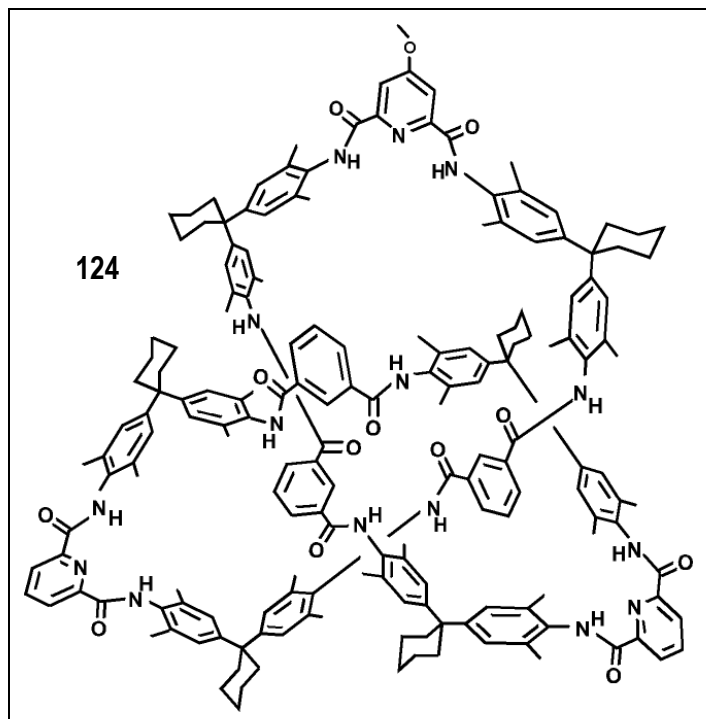
Mobile Phase: *n*-Hexan/Dichlormethan/2-Propanol 70:20:10

Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1$ ;  $t_2 =$  über 20 min

### 7.3.14 Mono(metoxy)-Knotan 124 von Mechanismus I



[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29'-methoxy-5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexa spiro{hexa-cyclohexan-1-2',20'-1''',38'-1''''',56'-1'''''',74'-1''''''',92'-1'''''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanonadecacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>1',6',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]-octatriacontahecta[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54',57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']tetrapentacontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon]-knotan (124)

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 50:50
Flussgeschwindigkeit:	2 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	t <sub>1</sub> = 13,489 min
Probe	weniger Menge

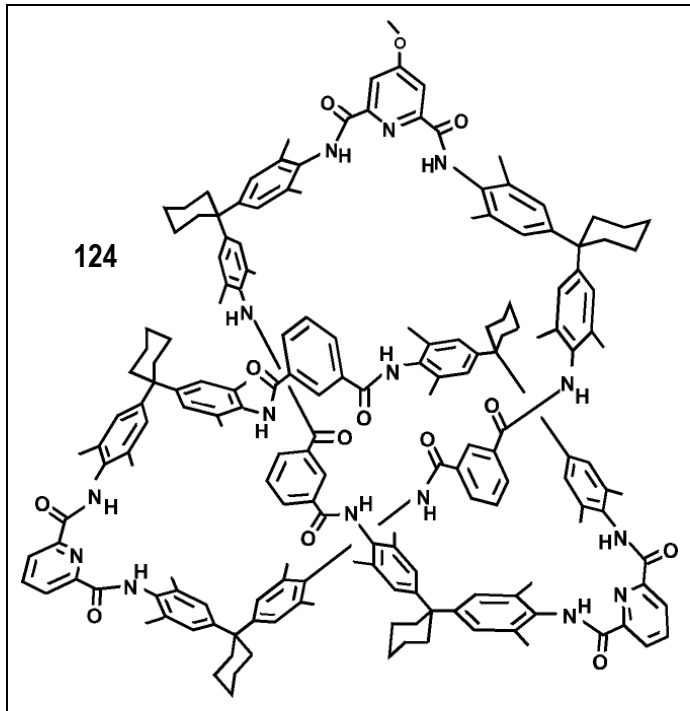
Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin  
Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 50:50  
Flussgeschwindigkeit: 2 ml/min  
Detektor: UV; 254 nm  
Retentionszeiten:  $t_1 = 11,6717$  min;  $t_2 = 12,2317$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin  
Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 50:50  
Fließgeschwindigkeit: 1 ml/min  
Detektor: UV; 254 nm  
Retentionszeiten:  $t_1 = 23,1714$  min;  $t_2 = 24,4115$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin  
Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 60:40  
Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min  
Detektor: UV; 254 nm  
Retentionszeiten:  $t_1 = 67,1511$  min;  $t_2 = 72,6212$  min

Stationäre Phase: Nukleosil® 100-5 Chiral-2  
N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin  
Mobile Phase: *n*-Hexan/2-Propanol 50:50  
Flussgeschwindigkeit: 1 ml/min  
Detektor: UV; 254 nm  
Retentionszeiten:  $t_1 = 163,317$  min;  $t_2 = \text{über } 200$  min

### 7.3.15 Mono(metoxy)-Knotan 124 von Mechanismus II

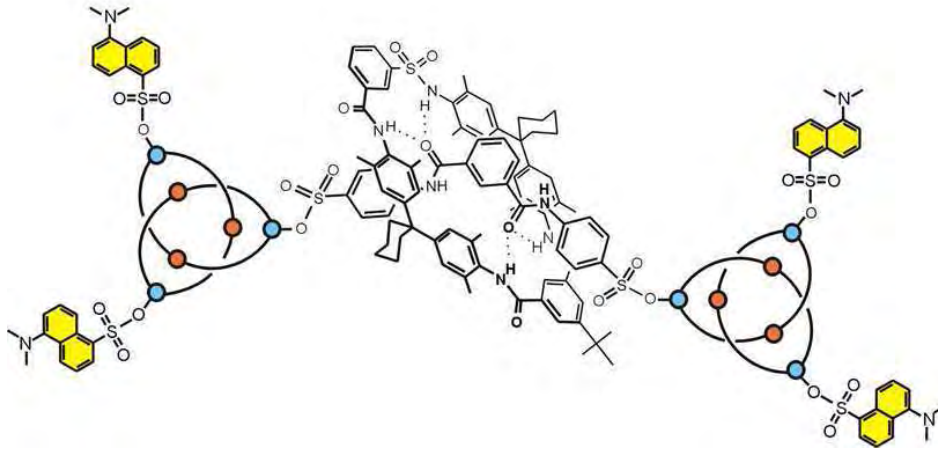


**[3<sub>1</sub>]Cyclopropan-[29'-methoxy5',17',23',35',41',53',59',71',77',89',95',107',110',112',115',117',120',122',125',127',130',132',135',137'-tetracosamethylhexaspiro{hexacyclohexan-1-2',20'-1'',38'-1''',56'-1''''',74'-1''''''',92'-1'''''''''}[7',15',25',33',43',51',61',69',79',87',97',105',111',121',131']pentadecaazanonadecacyclo[104.2.2.2<sup>3',6'</sup>.2<sup>16',19'</sup>.2<sup>21',24'</sup>.2<sup>34',37'</sup>.2<sup>39',42'</sup>.2<sup>52',55'</sup>.2<sup>57',60'</sup>.2<sup>70',73'</sup>.2<sup>75',78'</sup>.2<sup>88',91'</sup>.2<sup>93',96'</sup>.1<sup>9',13'</sup>.1<sup>27',31'</sup>.1<sup>45',49'</sup>.1<sup>63',67'</sup>.1<sup>81',85'</sup>.1<sup>99',103'</sup>]-octatriacontahecta[3',5',9',11',13'(136'),16',18',21',23',27',29',31'(131'),34',36',39',41',45',47',49'(126'),52',54,57',59',63',65',67'(121'),70',72',75',77',81',83',85'(116'),88',90',93',95',99',101',103'(111'),106',108',109',112',114',117',119',122',124',127',129',132',134',137']tetrapentacontaen[8',14',26',32',44',50',62',68',80',86',98',104']dodecaon}]knotan (124)**

Stationäre Phase:	Nukleosil® 100-5 Chiral-2 N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-phenylglycin
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 60:40
Flussgeschwindigkeit:	1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 174,127$ min; $t_2 = 189,218$ min

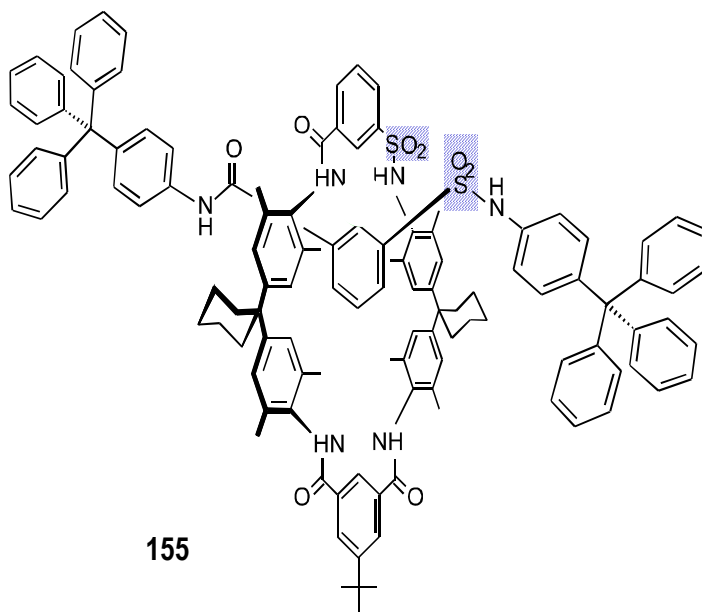


### 7.3.16 Knotaxan 14b



Stationäre Phase:	Chiralpak® AD Amylosetris(3,5-dimethylphenyl)-carbamate; 250x10 mm; 20 µm
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Propanol 30:70
Flussgeschwindigkeit:	0,5 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 26,31$ min; $t_2 = 28,46$ min

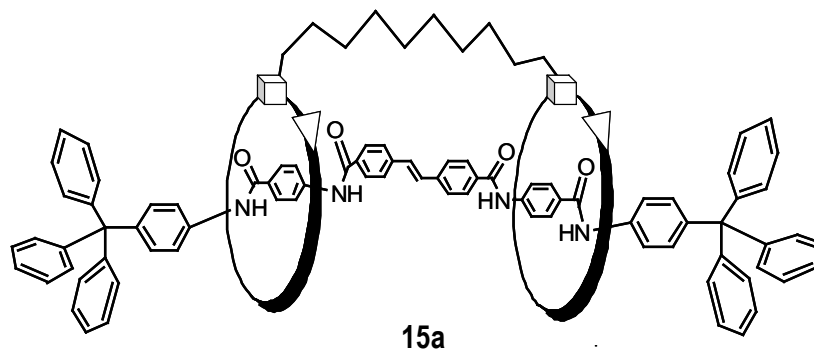
## 7.3.17 Rotaxan 155



**[2][N-{4-(Triphenylmethyl)phenyl}-3-{{[4-(triphenylmethyl)phenyl]amino}sulfonyl} benzamid]-[11'-*tert*-butyl-5',17',23',35',38',40',43',45'-octamethyl-dispiro {cyclohexan-1,2'-[7,15,25,33]tetraazaheptacyclo[32.2.2.2<sup>3,6</sup>.2<sup>16,19</sup>.2<sup>21,24</sup>.1<sup>9,13</sup>.1<sup>27,31</sup>] hexatetraconta[3,5,9,11,13(44),16,18,21,23,27,29,31(39),34,36,37,40,42,45] octadecaen-20',1''cyclohexan} -8',14',32'-trion-26'-sulfon]rotaxan**

Stationäre Phase:	Chiralpak® AD Amylosetris(3,5-dimethylphenyl)-carbamat; 250x10 mm; 20 µm
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Propanol 85:15
Flussgeschwindigkeit:	1 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	$t_1 = 64,19$ min; $t_2 = 102,36$ min

### 7.3.18 Bonnan 15a



Stationäre Phase: Chiralpak® IA Amylosetris(3,5-dimethylphenyl)carbamat

Mobile Phase: Dichlormethan/*n*-Hexan 80:20

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten: mehrere

Stationäre Phase: Chiralpak® IA Amylosetris(3,5-dimethylphenyl)carbamat

Mobile Phase: Dichlormethan/*n*-Hexan 90:10

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 4,251$  min;  $t_2 = 5,733$  min

Stationäre Phase: Chiralpak® IA Amylosetris(3,5-dimethylphenyl)carbamat

Mobile Phase: Dichlormethan/*n*-Hexan 60:40

Flussgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektor: UV; 254 nm

Retentionszeiten:  $t_1 = 5,641$  min;  $t_2 = 8,473$  min

S

Stationäre Phase: Chiralpak® IA Amylosetris(3,5-dimethylphenyl)carbamat

Mobile Phase: *n*-Hexan/Ethanol 90:10

Fließgeschwindigkeit:	0,5 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	mehrere
Stationäre Phase:	Chiralpak® IA Amylosetris(3,5-dimethyl-phenyl)carbamat
Mobile Phase:	<i>n</i> -Hexan/Ethanol 90:10
Flussgeschwindigkeit:	0,3 ml/min
Detektor:	UV; 254 nm
Retentionszeiten:	mehrere

# 8 Literaturverzeichnis

## 1 Einleitung

- [1] P. Rademacher, *Chem. Tetraedron Zeit*, **2005**, 39, 176-180.
- [2] J. Weyer, *Angew. Chem.* **1974**, 17, 86.
- [3] a) J. Dalton, W. H. Wollaston. Hrsg. von W. Ostwald, *Die Grundlagen der Atomtheorie: Abhandlungen*; (1803-1808), Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft, **1921**; b) Thackray, A. W.: "The Emergence of Dalton's Chemical Atomic Theory: 1801-1808", *The British Journal for the Philosophy of Science*, **1966**, 3, 1-23; c) Thackray, A. W.: "The Origins of Dalton's Chemical Atomic Theory: Daltonian Doubts Resolved", **1966**, 57, 35-55; d) Rogers, M. J. W.: *Dalton and the Atomic Theory*. Harmondsworth: Penguin, **1966**; e) Partington, J. R.: *Nature*, **1954**, 174, 291-293; f) Nash, L. K.: "The Origin of Dalton's Chemical Atomic Theory", **1956**, 47, 101-116.
- [4] a) W. Ruske, *Naturwissenschaften* **1965**, 17, 52; b) A. J. Rocke, *The British Journal for the History of Science* **1981**, 14, 27-57.
- [5] C. Graebe, *Geschichte der organischen Chemie*, Kapitel 12, Springer-Verlag, Berlin **1972**.
- [6] P. Schreiber, *Zeitschr. für Mathemat. Logik und Grundlagen der Mathematik* **1965**, 11, 4, 343-372.
- [7] a) *Bruchstücke aus den Briefen - F. Wöhlers an J. J. Berzelius* / Hrsg. v. Edv. Hjelt, Berlin: Oppenheim **1884**; b) J. Carrière, *J. J. Berzelius, J. v. Liebig, Ihre Briefe von 183 -1845* 2. Aufl., Neudr. d. Ausg. **1898**; Wiesbaden; c) *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Agricultur und Physiologie*, Agrikulturchemie **1840-1842**; d) Liebig J. v., *Chemische Briefe*, C.F. Winter'sche Verlagshandlung **1878**; e) J. Carrière, *Allgemeine Zeitung* **1873**, S. 2637; f) A. Hofmann, *The Life - Work of Liebig. Faraday-Lecture*, London **1876**, g) A. Ladenburg, *Allgemeine Deutsche Biographie*, Band 18, S. 589-605; h) T. Byers, *Synthesis* **1975**, 3, 22-37.
- [8] J. v. Liebig, A. Kekulé, *Experimentalchemie*, Darmstadt, Ernst-Ludwigs-Hochschul-Ges. **1927**; N. W. Fisher, *Ambix* **1973**, 20, 209-233; N. W. Fisher, *Ambix* **1974**, 21, 29-52.
- [9] A. S. Couper, *Annales de Chemie und de physique* **1858**, 3, 53, 488-489.
- [10] A. Butlerow, *Z. Chem.* **1862**, 5, 297, S. 299
- [11] J. Weyer, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 604.
- [12] Vandenhoeck und Ruprecht, *Veröffentlichung der Joachim-Jungius-Gesellschaft der Wissenschaften*, Göttingen **2005**, ISBN 3-525-86330-6.
- [13] A. von Humboldt, *Versuche über die gereizte Muskel- und Nervenfasern, nebst Vermutungen über den chemischen Prozeß des Lebens in der Tier- und Pflanzenwelt*, Bd. 1, Posen und Berlin **1797-1798**, S. 128.
- [14] a) Rocke, A. "Gay-Lussac and Dumas: Adherents of the Avogadro-Ampère Hypothesis?" **1978**, 69, 595-600; b) D. Bonchev, D.H. Rouvray, *Mathematical Chemistry Series*, Abacus Press **1991**, 1, 1-39.
- [15] K. Hermann, *Chem. unser. Zeit*, **1974**, 8, 129.
- [16] <http://www.mathe2.uni-bayreuth.de/molgen/BMBF/node3.html>
- [17] K. Roth, S. Hoefft-Schleeh, *Chem. unser. Zeit* **1995**, 29, 338.
- [18] H. Jacobsen, H. W. Schmalle, A. Messmer, H. Berke, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 306, 153.
- [19] L. Kelvin, *Baltimore Lectures* **1884**, 436; *Baltimore Lectures, Appendix H* **1904**, 439.

- [20] C. A. Grob, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 87.
- [21] D. Seebach, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1363-1409.
- [22] A. B. Attygalle, E. D. Morgan, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 475-494; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 460-478.
- [23] a) W. A. König: *The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography*, Heidelberg **1987**; W. A. König, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1989**, *37*, 471-476; b) J. Martens, R. Bhushan, *Chem. Ztg.* **1988**, *112*, 367-372; K. Günther, *CIT Suppl.*, **1986**, *3*, 6-12; c) W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347-362; d) J. N. Kinkel, K. Reichert, P. Knoll, *GIT Suppl.* **1989**, *3*, 104-112; e) R. Dappen, H. Arm, V. R. Meyer, *J. Chromatogr.* **1986**, *373*, 1-20.
- [24] J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis. Vol. I, Analytical Methods*, Academic Press, New York **1983**; „*Moderne Methoden zur Bestimmung enantiomerer Gemische*“ (Teil 1-3): V. Schurig, *Kontakte (Darmstadt)* **1985**, *1*, 54-60; **1985**, *2*, 22-36; **1986**, *1*, 3-22; S. G. Allenmark: *Chromatographic Enantioseparation: Methods und Applications*, Ellis Horwood, Chichester **1988**.

## 2 Ziel der Arbeit

- [25] a) F. Vögtle, A. Hüntgen, E. Vogel, S. Buschbeck, O. Safarowsky, J. Recker, A. H. Parham, M. Knott, W. M. Müller, U. Müller, Y. Okamoto, T. Kubota, W. Lindner, E. Francotte, S. Grimme, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2534-2537; b) O. Safarowsky, M. Nieger, R. Fröhlich, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1699-1701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1616-1618.
- [26] a) F. Vögtle, M. Händel, S. Meier, S. Ottens-Hildebrandt, F. Ott, T. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1995**, 739-743; vgl. L. F. Lindoy, *Nature* **1995**, *376*, 293-294; b) F. Vögtle, R. Jäger, M. Händel, S. Ottens-Hildebrandt, W. Schmidt, *Synthesis* **1996**, 353-356; c) F. Ahuis, S. Baumann, F. Vögtle, J. L. Sessler, *Liebigs Ann.* **1996**, 921-926; d) M. Fischer, M. Nieger, O. Mogck, V. Böhmer, R. Ungaro, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 155-161; e) O. Braun, F. Vögtle, *Synlett* **1997**, *10*, 1184-1186.
- [27] O. Lukin, T. Kubota, Y. Okamoto, F. Schelhase, A. Yoneva, W. M. Müller, U. Müller, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4681-4684, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4542-4545.
- [28] a) O. Lukin, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1480-1501; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1456-1477; b) M. R. Kishan, A. Parham, F. Schelhase, A. Yoneva, G. Silva, X. Chen, Y. Okamoto, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *43*, 7296-7299, c) A. H. Parham, *Dissertation*, Universität Bonn, **2000**.
- [29] N. Enomoto, S. Furukawa, Y. Ogasawara, H. Akano, Y. Kawamura, E. Yashima, Y. Okamoto, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 2798-2804.
- [30] a) F. Vögtle, O. Lukin, A. Böhmer, J. Brüggemann, S. Müller, *Chem. Listy* **2004**, *98*, 139-140; b) O. Lukin, W. M. Müller, U. Müller, A. Kaufmann, C. Schmidt, J. Leszczynski, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2; c) Vgl. 28 a; d) J. Recker, F. Vögtle, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **2001**, *41*, 3-5; e) S. Buschbeck, *Dissertation*, Universität Bonn, **2002**; f) J. Recker, *Dissertation*, Universität Bonn, **2002**. g) J. Recker, W. M. Müller, U. Müller, T. Kubota, Y. Okamoto, M. Nieger, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4434-4442; h) A. Kaufmann, *Dissertation*, Uni Bonn, **2003**, i) J. Brüggemann, *Dissertation*, Uni Bonn, **2006**, j) A. Böhme, *Dissertation*, Uni Bonn, **2006**.

- [31] *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots* (Hrsg.: J.-P. Sauvage, C. O. Dietrich-Buchecker), Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [32] M. Nieger, O. Safarowsky, R. Fröhlich, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1699; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1616.
- [33] Y. Okamoto, R. Aburatani, S. Miura, K. Hatada, *Journal of Liquid Chromatography* **1987**, *10*, 1613.
- [34] A. Böhmer, J. Brüggemann, A. Kaufmann, A. Yoneva, S. Müller, W.M. Müller, U. Müller, F.W. Vergeer, L. F. Chi, L. De Cola, H. Fuchs, T. Kubota, X. Chen, Y. Okamoto, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *1*, 45-52.
- [35] O. Lukin, A. Yoneva, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1236-1238.
- [36] O. Lukin, J. Recker, A. Böhmer, W. M. Müller, T. Kubota, Y. Okamoto, M. Nieger, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 458-461; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 442-445.

### 3 Allgemeiner Theoretischer Teil

- [37] D. A. Arago, *Men. Class. Sci. Math. Phys. Imper. France* **1811**, *12*, 93-115.
- [38] J. B. Biot, *Mem. Acad. Sci. Inst. Fr.* **1817**, *2*, 41; **1835**, *13*, 39.
- [39] a) J. B. Biot, *Ann. Chem. Phys.* **1815**, *4*, 90; b) J. B. Biot, *Mem. Acad. Sci. Inst. Fr.* **1817**, *2*, 41.
- [40] L. Pasteur, *Ann. Chem. Phys.* **1848**, *24* [3], 442.
- [41] K. Peter, C. Vollhardt, N.E. Schore, *Organische Chemie*, Zweite Auflage, VCH **1995**.
- [42] E. L. Eliel, *Chem. in uns. Zeit* **1974**, *8*, Nr.5, 148-158.
- [43] C. Reichardt, *Chem. in uns. Zeit* **1970**, *6*, Nr.4, 188-193.
- [44] R. P. W. Scott, C. F. Simpson and E. D. Katz, *Chiral Chromatography*, Wiley-VCH **1998**.
- [45] G. Snatzke, *Chem. In uns. Zeit* **1981**, *15*, Nr.3.
- [46] A. Fresnel, *Memoris* N<sup>o</sup> XXVIII **1822**, N<sup>o</sup> XXX **1823**.
- [47] siehe [48]
- [48] M. Jungen, *Chem. in uns. Zeit* **1971**, *5*, 163-169.
- [49] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1979**.
- [50] A. Fresnel, *Bull. Sci. Soc. Philomatique* **1824**, *147*, 158.
- [51] J. Biot, *Mem. Acad. Sci. France* **1838**, *15*, 93.
- [52] K. Peter, C. Vollhardt, Neil E. Schore, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim **1995**, 144.
- [53] G. Snatzke, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, Nr. 1, 15-26.
- [54] Um Verwechslungen mit UV-Kurven zu vermeiden, spricht man bei ORD-Kurven von Gipfel und Tal, bei CD-Kurven verwendet man die Ausdrücke positives (bzw. negatives) Maximum.
- [55] L. Nutunson, *Bull. Acad. Sci. (Krakau) IYO8*, 764; *J. Physique* **1909**, *8* [4], 321.
- [56] G. Errihol, *Ann. Physique* **1915**, 191, 232, 417 **1920**, *13*, 9, 25.
- [57] [www.online-media.uni-marburg.de/chemie/bioorganic/stereo/k4-05.html](http://www.online-media.uni-marburg.de/chemie/bioorganic/stereo/k4-05.html)
- [58] A. Moscowirz, *Tetrahedron* **1961**, *13*, 48.
- [59] a) A. Cotton, *Comp. Rend.* **1895**, *120*, 989; b) A. Cotton, *Ann. Chim. Phys.* **1896**, *8*, 347.
- [60] a) W. Moffiff u. A. Moscowifz. *J. chem. Physics* **1959**, *30*, 648; b) C. A. Emeis, G. de Vries, *Proc. Roy. SOC. (London)* **1967**, *A 297*, 54.

- [61] J. Böcker, *Chromatographie*, Vogel Verlag **1997**.
- [62] M. Tswett, *Berichten der deutschen botanischen Gesellschaft*, **1906**, „Physikalisch – chemische Studien über das Chlorophyll. Die Adsorptionen“ **1906**, 24, 316,384.
- [63] R. Kuhn, E. Lederer, *Ber. deutsch, chem. Ges.* **1931**, 64, 1349.
- [64] A. J. P. Martin, R. L. M. Synge, *Biochem. J.* **1941**, 35, 1358.
- [65] E. Cremer, L. Roselius, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 42-50.
- [66] S. Leslie, *Ettre, Chromatography* **1989**, 27, Nr 11-12, 533-534.
- [67] E. Stahl, *Fresenius' Journ. of Anal. Chem.* **1961**, 181, Nr. 1, 303-312.
- [68] H. Determasnn, *Angew. Chem.* **1964**, 76, Nr. 14.
- [69] J. Böcker, *Chromatographie*, Vogel Verlag, **1997**.
- [70] G. Schwedt, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 192-198.
- [71] H. Engelhardt, *Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie*, 2 Aufl. Springer, Berlin **1977**.
- [72] L. R. Snyder, J. J. Kirkland, *Introduction to Liquid Chromatography*, Wiley-Interscience, New York **1974**.
- [73] G. Seipke, H. Müllner, U. Grau, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 530-548.
- [74] B. Glatz, L. Huber: *Test von Lösungsmittelfördersystemen in der HPLC. Laborpraxis spezial. Chromatographie Spektroskopie* **1987**, 26-31.
- [75] S. Lindsay, *Einführung in die HPLC*, Vieweg **1996**.
- [76] M. Seinwand, *Labor Praxis* **1987**, Nr. 11, 1304-1311.
- [77] G. Uray, W. Stadlbauer, B. Trathnigg, M. Mittelbach, *Vorlesungsskriptum*, SS2006, Karl-Franzens-Universität Graz.
- [78] Trendbericht, *Nachr. Aus der Chem.* **2006**, 4, 382-389.
- [79] Q. Luo, Y. Shen, K. K. Hixson, R. Zhao, F. Yang, R. J. Moore, H. M. Mottaz, R. D. Smith *Anal. Chem.* **2005**, 77, 5028-5035.
- [80] [www.uni-bayreuth.de/departments/ddchemie/umat/chromatographie/chromatographie.htm](http://www.uni-bayreuth.de/departments/ddchemie/umat/chromatographie/chromatographie.htm)
- [81] B.A. Bidlingmeyer, F.V. Warren, *Anal. Chem.* **1984**, 56, 1583.
- [82] M. Neugebauer, *Vorlesungsskriptum*.
- [83] J. J. van Deemter, F.J. Zuiderweg, A. Klinkenberg, *Chem. Engn. Sci.* **1956**, 5, 271.
- [84] M. Quack, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 588-604.
- [85] S. Würthner, *Diplomarbeit*, Universität Tübingen.
- [86] B. Kirk, *Der Contergan-Fall: eine unvermeidbare Arzneimittelkatastrophe? Zur Geschichte des Arzneistoffs Thalidomid*, Wiss. Verlagseees., Stuttgart **1999**.
- [87] K. Roth, *Chem. Unserer Zeit* **2005**, 39, 212-217.
- [88] A. T. Shulgin, *J. Pharm. Pharmacol.* **1973**, 25, 271-272.
- [89] D. E. Nichols, W. R. Pfister, G. K. W. Yim, *Life Sci.* **1978**, 22, 2165-2170.
- [90] D. E. Nichols, R. A. Glennon, Medicinal chemistry and structure-activity relationships of hallucinogens, in: B. L. Jacobs, (Hrg.). *Hallucinogenes: Neurochemical, behavioral and clinical Perspectives*, New York: Raven Press, **1984**, 95-142.
- [91] D. E. Nichols, A. J. Hoffmann, R. A. Oberlender, P. Jacob, A.T. Shulgin, *J. Med. Chem* **1986**, 29, 2009-2015.
- [92] R. A. Glennon, R. Y. Young, *Pharm. Biochem. Behav* **1984**, 20, 501-505.
- [93] T. E. Beesley, R. P. W. Scot, *Chiral Chromatography*, Wiley-VCH Verlag GmbH **1998**.



- [94] T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 17, 2491.
- [95] D. Gil-Av, B. Feibush, R. Charles-Sigies, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 1009.
- [96] G.D.Y. Sogah, D.J. Cram, *Am.Chem.Soc.* **1976**, *98*, 3038.
- [97] E.B. Kuba, K. Koga, L.R. Sousa, M.G. Siegel, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2692-2693.
- [98] J. Lacour, C. Goujon-Ginglinger, S. Torriche-Haldiman, J. J. Jodry, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3830-3832, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3695-3697.
- [99] V. Andrisano, G. Gotarelli, S. Masiero, E.H. Heijne, S. Pieracchini, G.P. Spada, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2543-2544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2386-2387.
- [100] J.A. Rigs, R.K. Lichtfield, B. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1148-1150.
- [101] a) B. Baragana, A. G. Blackburn, P. Breccia, A. P. Davis, J. De Mendoza, J. M. Padron-Carrillo, P. Prados, J. Riedner, J. G. de Vries, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2931-2936; b) L. Siracusa, F. M. Hurley, S. Dresen, L. J. Lawless, M. N. Perez-Payan, A. P. Davis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4639-4642.
- [102] A. Harada, M. Furue and S.L. Nozakura, *J. Polymer. Sci.* **1978**, *16*, 189.
- [103] D. W. Armstrong, *J. Liq. Chromatogr.* **1980**, *6*, 895.
- [104] E.L. Eliel „*Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*“, Verlag Chemie, Weinheim **1966**, S. 63.
- [105] S. Hauptmann, G. Mann, Klappentext „*Stereochemie*“ Elsevier - Spektrum Akademischer Verlag **1996**.
- [106] M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, Nr.17.
- [107] L. Pasteur, *Ann. Phys.* **1848**, *24*, 442
- [108] L. Pasteur, *Researches on the Molecular Asymmetry of Natural Organic Products (Recherches sur la Dissymetric Moleculaire des Produits Organiques Naturels)* Alembic Club Reprint, No. 14 (Hrsg.: W. F. Clay), Edinburgh, Großbritannien **1860**.
- [109] Y. Takanishi, H. Takezoe, Y. Suzuki, I. Kobayashi, T. Yajima, M. Terada, K. Mikami, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2501-2504.
- [110] M. Böhlinger, R. Berndt, W. D. Schneider, *Chem. Uns. Zeit* **2005**, *39*, 326-335.
- [111] M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2691.
- [112] G. Binnig, H. Rohrer, *Rev. Mod. Phys.* **1987**, *59*, 615.
- [113] R. A. Wolkow, Ph. Avouris, *Phys. Rev. Lett.* **1988**, *60*, 1049.
- [114] Bei GIXD trifft ein Röntgenstrahl unter streifendem Einfall  $\theta_i$  auf die Probe. Ein Teil wird spekulär reflektiert, der restliche Teil dringt in die Probe ein, und wird unter dem Braggwinkel von den Netzebenen reflektiert. Die Eindringtiefe wächst mit steigendem Einfallswinkel von 1 bis 100 nm, daher kann man mit variierendem Einfallswinkel Informationen über Netzebenen in verschiedenen Tief ermitteln.
- [115] H. Neddermeyer, *Chem. unserer Zeit* **1992**, *26*, 18.
- [116] D. M. Eigler, E. K. Schweizer, *Nature* **1990**, *344*, 524.
- [117] M. F. Crommie, C. P. Lutz, D. M. Eigler, *Science* **1993**, *262*, 218.
- [118] S.-W. Hla, L. Bartels, G. Meyer, K. -H. Rieder, *Phys. Rev. Lett.* **2000**, *85*, 2777.
- [119] M. Böhlinger, K. Morgenstern, W. -D. Schneider, R. Berndt, F. Mauri, A. De Vita, R. Car, *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *83*, 324.
- [120] M. Böhlinger, K. Morgenstern, W. -D. Schneider, R. Berndt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 832.
- [121] M. Böhlinger, W.-D. Schneider, R. Berndt, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 821.
- [122] M. Böhlinger, K. Morgenstern, W.-D. Schneider, M. Wühn, C. Wöll, R. Berndt, *Surf. Sci.* **2000**, *444*, 199.

- [123] W. Pirkle, *Chem. Rev.* **1991**, 91,1441.
- [124] V. A. Davankov, *Pure Appl. Chem.* **1997**, Vol. 69, 7, 1469-1474.
- [125] D. Sybilska, A. Bielejewska, R. Nowakowski, K. Duszczyc, J. Jurczak, *J. Chromatogr.* **1992**, 625, 349-352.
- [126] K. J. Duff, H. L. Gray, R. J. Gray, C.C. Bahler, *Chirality* **1993**, 5, 201-206.
- [127] V. Mayer, „*Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*“ **2004**, Wiley-VCH, 299.
- [128] a) R. Däppen, H. Arm, V. Meyer, *J. Chromatogr.* **1986**, 1, 373; b) D. W. Armstrong, *LC, GC Int. Suppl.* April, **1998**, 22.
- [129] W. H. Pirkle, J. M. Finn, J. L. Schreiner, B. C. Hamper, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103,3964-3966.
- [130] W. Weiner, *Trends, Anal. Chem.*, **1987**, 6, 125-134.
- [131] G. M. Henderson, H. G. Rule, *Nature*, **1938**, 141, 917-918.
- [132] V. Prelog, P. Wieland, *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 1127-1134.
- [133] M. Kotake, T. Sakan, S. Senoh, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2973-2974.
- [134] a) S. Yuasa, M. Itoh, S. Shimada, *J. Crom. Sci.* **1984**, 22, 288-292. b) T. Fukuhara, M. Isoyama, A. Shimada, M. Itoh, S. Yuasa, *J. Chromatogr.* **1987**, 387, 562-565.
- [135] G. Wulff, S. Kubik, H.-G. Bbreitinger, „*Nachwachsende Rohstoffe – Perspektiven für die Chemie*“ (Hrsg.: M. Eggersdorfer, S. Warwel, G. Wulff), VCH, Weinheim **1993**, 311-322.
- [136] Y. Okamoto, E. Yashima, *Angew. Chem.* **1988**, 110, 1072-1095.
- [137] B. Chankvetadze, T. Kubota, T. Ikai, C. Yamamoto, M. Kamigaito, N. Tanaka, K. Nakanishi, Y. Okamoto, *J. Sep. Sci.* **2006**, 29, 1988-1995.
- [138] D. J. Cram, J. M. Cram, *Science* **1974**, 183, 803; *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 8.
- [139] J. J. Daly, P. Schönholzer, J.-P. Behr, J.-M. Lehn *Helvetica Chimica Acta* **1981**, 64, 5, 1444-1451.
- [140] Y. Machida, H. Nishi, K. Nakamura, *Chirality* **1999**, 11, 3, 173-178.
- [141] a) M. H. Hyun, *Journal of Separation Science* **2006**, 29, 750-761; b) M. H. Hyun, D. H. Kim, *Chirality* **2004**, 16, 294-301; c) M. H. Hyun, Y. J. Cho, *Journal of Separation Science* **2005**, 28, 31-38; d) G. Tan, J. Y. Xue, M. H. Hyun, *Journal of Separation Science* **2006**, 29, 1407-1411; e) M. H. Hyun, S. C. Han, Y. J. Cho, Jong S. Jin, W. Lee, *Biomedical Chromatography* **2002**, 16, 356-360.
- [142] a) G. Blaschke, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 14-25; b) G. Blaschke, W. Bröcker, W. Fraenkel, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 9.
- [143] D.W. Armstrong, Y. Tng, S. Chen, Y. Zhou, C. Bagwill, J.R. Chen, *Anal. Chem.* **1994**, 66 (9), 1473.
- [144] J. M. Schneiderheinze, D.W. Armstrong, A. Berthod, *Chirality* **1999**, 11, 330-337.
- [145] a) J. Hermansson, *J. Chromatogr.* **1983**, 269, 63-68; S. Allenmark, B. Bomgren, H. Boren, *J. Chromatogr.* **1983**, 264, 63-68; E. Domenichi, C. Bertuchi, P. Salvadori, I. W. Wainer, *Chirality* **1990**, 263-268; b) J. Hermanson, *J. Chromatogr.* **1985**, 325, 379-384; G. Scill, I.W. Wainer, A.S. Barkan, *J. Chromatogr.* **1986**, 365, 73-88; J. Hermanson, *Trends Anal. Chem.* **1989**, 8, 251-259; c) T. Miwa, T. Miyakawa, M. Kayano, *J. Chrom.* **1987**, 408, 316-322.
- [145] J. Haginaka, *J. Chromatogr. A.* **2001**, 906, 253.
- [146] T. Beesley, R. Scott, „*Chiral Chromatography*“, John Wiley&Sons Ltd. **1998**.
- [147] V. A. Davankov, S. V. Rogozin, A. V. Semechkin, T. P. Sachkova, *J. Chromatogr.* **1973**, 82, 359.
- [148] G. Gübitz, W. Jellenz, W. Santi, *J. Chromatogr.* **1981**, 203, 377-384.
- [149] M. Lämmerhofer, N. M. Maier, W. Lindner, C. Doppler, *Nachr. Aus der Chem.* **2002**, 50.
- [150] G. Subramanian, „*Chiral Separation Techniques*“, Wiley-VCH Verlag GmbH **2001**.

- [151] T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 17.
- [152] A. Epping, A. Jupke, H. Schmidt-Traub, *Chem. Ing. Techn.* **2000**, *72*, 1083-1084.
- [153] L. Siret, N. Bargmann-Leyder, A. Tambute, M. Caude, *Analysis*, **1992**, *20*, 427-435.
- [154] N. Srinivas, L.N. Igwemezie, *Biomed. Chromatogr.* **1992**, *6*, 163.
- [155] A. Terhechte, G. Blaschke, *J. Chrom. Anal.* **1995**, *1*, 219-25.
- [156] E. R. Francotte, *Chirality* **1988**, *10*, 492.
- [157] S. West, T. Godfrey, *Industrial Enzymology*, New York, Stockton Press **1996**, 166.
- [158] H. Nishi, T. Fukuyama, S. Terabe, *J. Chromatogr.* **1991**, *553*, 503-516.
- [159] K. Gunter, J. Martens, M. Schickedanz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 514-515.
- [160] M. Remelli, R. Piazza, F. Pulidorfi, *Chromatographia* **1991**, *32*, 278-284.
- [161] P. E. Wall, *J. Planar Chromatogr* **1989**, *2*, 228-232.
- [162] B. Domon, K. Hostettman, K. Kovacevik, V. Prelog, *J. Chromatogr.* **1982**, *250*, 149.
- [163] Y. Ito, B. Mandava (Ed.), *Countercurrent Chromatography: theory and practice*, Chromatographic science Series, Vol. 44, Marcel Dekker, New York **1988**.
- [164] W. D. Conway (Ed.), *Countercurrent Chromatography: apparatus, theory and applications*, VCH Publik., New York **1990**.
- [165] A. P. Foucault, (Ed.), *Centrifugal Partition Chromatography*, Chromatographic Science Series, Vol. 68, Marcel Dekker, New York **1995**.
- [166] Y. Ito, M. Weinstein, I. Aoki, R. Harada, E. Kimura, K. Nonugaki, *Nature* **1966**, *212*, 985.
- [167] A. P. Foucault, L. Chevolut, *J. Chromatogr. A* **1998**, *808*, 3.
- [168] A. Marston, K. Hostettmann, *J. Chromatogr. A* **1994**, *658*, 315.
- [169] L. A. Sutherland, L. Brown, S. Forbes, G. Games, D. Hawes, K. Hostettmann, E. H. McKerrell, A. Marston, D. Wheatley, P. Wood, *J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.* **1998**, *21*, 279.
- [170] T. L. Chester, J. D. Pinkston, *Analytical Chemistry*. **2004**, *76*, 4606-4613.
- [171] T. J. Ward, D.-Malloy, *Analytical Chemistry*. **2004**, *76*, 4635-4644.
- [172] M. Jung, D. Schmalzing, V. Schurig, *J. Chromatogr* **1991**, *552*, 42-57.
- [173] D. W. Armstrong, H. L. Jin, *J. Chromatogr* **1990**, *502*, 154-159.
- [174] W. A. König, S. Lutz, C. Colberg, N. Schmidt, G. Wenz, E. von der Bey, A. Mosandl, C. Gunther, A. Kustermann, *J. High Resol. Chromatogr. & Chromatogr. Commun* **1988**, *11*, 621-625.
- [175] W. A. König, R. Krebber, P. Mischnick, *J. High Resol. Chromatogr. & Chromatogr. Commun* **1989**, *12*, 732-738.
- [176] V. Karl, H.-G. Schmarr, A. Mosandl, *J. Chromatogr* **1991**, *587*, 347-350.
- [177] W. A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lubbecke, B. Brassat, E. von der Bey, G. Wenz, *Starch* **1988**, *40*, 472-476.
- [178] W. A. König, Mischnick-Lubbecke, B. Brassat, S. Lutz, G. Wenz, *Carbohydrate Res.* **1988**, *183*, 11-17.
- [179] W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1988**, *27*, 979-980.
- [180] M. Juza, O. di Giovanni, G. Biressi, V. Schurig, M. Mazzoti, M. Morbidelli, *J. Chromatogr. A* **1998**, *813*, 333.
- [181] J. T. F. Keurentjes, F. J. M. Voermans, "Membrane separations in the productions of optically pure compounds" in *Chirality and Industry II. Developments in the Manufacture and applications of optically active compounds*, A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, (Eds.), John Wiley & Sons, New York **1997**, Chaptr 8.
- [182] J. Ceyonowa, *Cem. Anal.* **1998**, *43*, 917.
- [183] L. P. Szabo, *Hung. J. Ind. Chem.* **1997**, *25*, 209.

- [184] A. M. Stalcup, K. H. Gahm, S. R. Gratz, R. M. C. Sutton, *Anal. Chem.* **1998**, 70, 144.  
[185] G. Kaupp, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* **1994**, 33, 728.  
[186] M. Kostur, M. Schindler, P. Talkner, P. Hänggi, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 96, 014502.

## 4 Spezieller Theoretischer Teil

- [187] A. Sobanski, R. Schmieder, F. Vögtle, *Chem. in unser. Zeit* **2000**, 34, 160-169.  
[188] ([www. http://de.wiktionary.org/wiki/Topologie](http://de.wiktionary.org/wiki/Topologie)).  
[189] [www. Blien.de/ralf/cad/db/topologi.htm](http://www.Blien.de/ralf/cad/db/topologi.htm)  
[190] K. Mislow, *Croat. Chem. Acta* **1996**, 69, 485-511.  
[191] D. A. Walba, *Tetrahedron* **1985**, 41, 3161; J.-C. Cambron, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Topp.Curr. Chem.* **1993**, 165, 132-162.  
[192] L. A. Paquette, M. Vazeux, *Tetrah. Lett.* **1981**, 22, 291-294; H. E. Simmons III, J. E. Maggio, *Tetrah. Lett.* **1981**, 22, 287-290; D. Kuck, A. Schuster, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1222-1224; *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1192-1194; C.-T. Chen, P. Gantzel, J. S. Siegel, K. K. Baldrige, R. B. English, D. M. Ho, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2870-2873; *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2657-2660.  
[193] G. Schill, "Catenane, Rotaxanes and Knots", Academic Press, New York **1971**.  
[194] D. K. Mitchell, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 985-987; *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* **1988**, 27, 930-931; J. C. Chambron, D. K. Mitchell, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4625-4631.  
[195] U. Kaida, Y. Okamoto, J.-C. Chambron, D. K. Mitchell, *Tetrah. Lett.* **1993**, 34, 1019-1022; C. Yamamoto, J. Okamoto, T. Schmidt, R. Joger, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10546-10 547.  
[196] E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4433; H. L. Frisch, E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3789; J. Boeckmann, G. Schill, *Tetrahedron* **1974**, 30, 1945; G. Schill, E. Logemann, W. Littke, *Chem. in unser. Zeit* **1984**, 18, Nr. 4.  
[197] D. A. Ben-Efraim, C. Batich, E. Wassermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2133.  
[198] R. Wolovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2132.  
[199] G. Schill, U. Keller, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3675-3684; G. Schill, A. Lüttringhaus, *Angew. Chem.* **1964**, 13, 567-568; G. Schill, *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2021-2037; G. Schill, C. Zürcher, *Angew. Chem.* **1969**, 23, 996-997; G. Schill, C. Zürcher, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 2046-2066.  
[200] D. A. Walba, R. M. Richards, R. C. Haltiwanger, *J. Am Chem. Soc.* **1982**, 104, 3219;  
D. M. Walba, *Graph Theory and Topology in Chemistry*, Elsevier, Amsterdam **1987**  
[201] L. F. Liu, R. E. Depew und J. C. Wang, *J. Mol. Biol.* **1976**, 106,439; J. C. Wang, *Sci. Am.* **1982**, 247, 84.  
[202] a) M. D. Frank-Kamenetskii, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1995**, 336, 235-243; b) N. C. Seeman, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1998**, 27, 225-248; c) K. Ryan, E. T. Kool, *Chem. Biol.* **1998**, 5, 59 - 67; d) N. C. Seeman, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 3408 - 3428; *Angew. Chem. Intl. Ed.* **1998**, 37, 3220-3238; e) M. D. Frank-Kamenetskii, *Unraveling DNA: The most important molecule of life*, Addison-Wesley, Reading, MA, USA **1997**, 214; f) R. Sinden, *DNA Structure and Function*, Academic Press, San Diego, CA, USA **1994**, 398; g) J. E. Mueller, S. M. Du, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6306-6308.  
[203] D. W. Sumners, *Math. Intelligencer* **1990**, 12, 71-80; A. Rich, A. Nordheim, A. H.-J. Wang, *Annu. Rev. Biochem.* **1984**, 53, 791-846.

- [204] S. M. Du, N. C. Seeman, *Biopolymers* **1994**, *34*, 31-37; S. M. Du, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9652-9655; H. Wang, S. M. Du, N. C. Seeman, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **1993**, *10*, 853-863; S. M. Du, B. D. Stollar, N. C. Seeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1194-1200.
- [205] T. W. Nilsen, J. Grayzel, W. Prenskey, *J. Theor. Biol.* **1997**, *187*, 273-284
- [206] H. Kuhn, V. V. Demidov, M. D. Frank-Kamenetski, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, Nr. 10; N. C. Seeman, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 357-363; C. M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 603-606; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 585-587.
- [207] R. Vilar, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1498-1516
- [208] D. H. Busch, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1992**, *12*, 389-395.
- [209] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, 2nd corr. print., Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, **1988**.
- [210] Q. Wang, E. Kaltgrad, T. Lin, J. E. Johnson, M.G. Finn *Natural Supramolecular Building Blocks: Wild-Type Cowpea Mosaic Virus*, *Chemistry & Biology* **2002**, Vol. 9, 805-811.
- [211] S. Anderson, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 469-475; S.J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders und J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 938, 1993.
- [212] a) A. Werner, *Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie*, Braunschweig **1905**: Übersetzung der 2. Aufl.: A. Werner, *New Ideas in Chemistry*, E. P. Hedley, London **1911**;  
b) W. H. Brock, K. A. Jensen, C. Jerrgensen, G. B. Kaufman, *Polyhedron* **1983**, *2*, 1; c) G. A. Melson, *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, Plenum, New York **1979**; d) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242-1286.
- [213] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795-810; b) J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 319-327; c) J. C. Chambron, D. Dietrich-Buchecker, C. Hemmert, A. K. Khemiss, D. Mitchell, J.-P. Sauvage, J. Weiss, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1027.
- [214] C. Ditrich-Buckecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 192-194.
- [215] L.-E. Perret-Aebi, A. von Zelewsky, C. Dietrich- Buchecker, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4582-4585.
- [216] a) P. R. Ashton, O. A. Matthews, S. Menzer, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 2485-2494; b) D. Philp, J. F. Stoddart, *Synlett* **1991**, 445-458; D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 2351-2359; c) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725-2828; d) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 431-443; e) D. B. Amabilino, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 9 (Hrsg.: M. W. Hosseini, J.-P. Sauvage), *Pergamon Press, Cambridge* **1996**, 85-130; f) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242-1286, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1154-1196.
- [217] P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. T. Gandolfi, D. Philp, L. Prodi, F. M. Raymo, M. V. Reddington, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4931-4951.
- [218] H. A. Havel, *Spectroscopic Methods for Determining Protein Structure in Solution*, Wiley-VCH, New York, **1995**.
- [219] a) M. Scholz, H. J. Köhler, *Quantenchemie*, Vol. 3, Hüthig Verlag, Heidelberg **1981**; b) M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902; c) S. Grimme, J. Harren, A. Sobanski, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1491-1509.
- [220] a) C. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1010-1013; b) K. L. Wooley, C. Hawker, *J. M. J. Fréchet, J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4252-4261.

- [221] S. Müller, *Dissertation* Universität-Bonn, **2006**.
- [222] J.-P. Sauvage, C. O. Dietrich-Buchecker „*Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*,” Wiley-VCH, Weinheim **1999**.
- [223] a) E. Yashima, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3289-3307; b) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Chromatogr.* **1986**, 363,173-186; c) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5357-5359.
- [224] a) T. Shibata, I. Okamoto, K. Ishii, *J. Liq. Chromatogr.* **1986**, 9, 313-340; b) Y. Okamoto, R. Aburatani, K. Hatano, K. Hatada, *ibid.* **1988**, 11, 2147-2163; c) A. Ichida, T. Shibata in *Chromatographic Chiral Separations* (Hrsg.: M. Zief, L. J. Crane), Dekker, New York **1990**, Kap. 9, 219-243; d) Y. Okamoto, Y. Kaida, *J. Chromatogr. A* **1994**, 666, 403-419; e) K. Oguni, H. Oda, A. Ichida, *J. Chromatogr. A* **1995**, 694, 91-100; f) E. Yashima, Y. Okamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3289-3307.
- [225] a) C. Minguillon, P. Franco, L. Oliveros, P. Lopez, *J. Chromatogr. A.* **1996**, 728, 407-414; b) L. Oliveros, A. Senso, P. Franco, C. Minguillon, *Chirality* **1998**, 10, 283-288.
- [226] a) N. Enomoto, Y. Okamoto, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 2798-2804; b) T. Kubota, C. Yamamoto, Y. Okamoto, *Chirality* **2003**, 15, 77-82.
- [227] W. H. Pirkle, R. Däppen, *Journal of Chromatography* **1987**, 404, 107.
- [228] P. Passaniti, P. Ceroni, V. Balzani, O. Lukin, A. Yoneva, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5685-5690
- [229] H. F. M. Nelissen, F. Venema, R. M. Uittenbogaard, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, 2, 2045.
- [230] a) G. Helmchen, in Houben-Weyl, *Methods in Organic Chemistry*, 4th edition, vol. E 21, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**; c) V. M. Potapov, *Stereochemistry*, Khimia, Moscow, **1988**; d) A. Golbraikh, D. Bonchev, A. Tropsha, *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* **2001**, 41, 147; e) R. A. Sheldon, P. A. Porskamp, W. Hoeve, in *Biocatalysis in Organic Syntheses* (Eds.: J. Tramper, H. C. van der Plas, P. Linko), Elsevier Science Publishers, **1985**, p. 67.
- [231] K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, J. S. Siegel, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 723-726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 701-704.
- [232] a) B. Hudson, J. Vinograd, *Nature* **1967**, 216, 647-652; D. A. Clayton, J. Vinograd, *Nature* **1967**, 216, 652-657; b) A. V. Vologodskii, *Mol. Biol. (Mosk.)* **2001**, 35, 285; c) G. Rapenne, C. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10932-10933.
- [233] G. Uray, W. Lindner, *Chromatographia* **1990**, 30, 323-327; N. M. Maier, G. Oray, *J. Chromatogr. A* **1996**, 732, 215-230; *Enantiomerentrennung von Knotanen*, N. M. Maier, W. Lindner, A. Böhmer, J. Brüggemann, F. Vögtle, in Vorbereitung.
- [234] Phan-Nomenklatur: a) F. Vögtle, *Cyclophan-Chemie*, Teubner, Stuttgart **1990**; *Cyclophane Chemistry*, Wiley, Chichester, **1993**; b) F. Diederich, *Monographs in Supramolecular Chemistry Volume 3. Cyclophanes* (Ed.: J. F. Stoddart), Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K. **1991**; c) *Cyclophane Chemistry for the 21<sup>st</sup> Century*, (Ed.: H. Takemura), Research Singpost **2002**.
- [235] a) G. M. Hübner, J. Gläser, C. Seel, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 395-398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 383-386; b) C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 21-24.
- [236] a) E. Fischer, *Ber. Detsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1836; b) E. Fischer, *Ber. Detsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2683; c) G. Helmchen, *Methods Org. Chem.* (Houben-Weyl), 4th ed. **1952**, Vol. E21, **1995**; d) E. L. Eliel, S. H.

- Wilén, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New-York **1994**; e) H. Kunz, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4619-4632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4439-4451.
- [237] a) V. Prelog, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2288; b) E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim **1996**; c) M. Chorev, M. Goodman, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 266; d) K. Mislow, *Chimia* **1986**, *40*, 395.
- [238] a) W. Closson in : H. L. Frisch, E. Wassermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3789; b) V. Prelog, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2288; c) R. Cruse in: E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim, Germany, **1966**.
- [239] a) D. M. Walba, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3161-3212; b) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725-2828; d) F. Vögtle, T. Dunnwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 451-460; c) G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5265-5293; d) T. J. Hubin, A. G. Kolchinski, A. L. Vance, D. H. Busch, *Adv. Supramol. Chem.* **1999**, *5*, 237-357
- [240] Die erste beschriebene Synthese eines [2]Catenans: a) E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433-4434; eine repräsentative Auswahl von in den letzten beiden Jahrzehnten synthetisierten Catenanen: b) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *46*, 5095-5098; c) P. R. Ashton, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1404-1408; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1396-1399; d) A. G. Johnston, D. A. Leigh, R. J. Pritchard, M. D. Deegan, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1324-1327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1209-1212; e) M. B. Nielsen, Z. T. Li, J. Becher, J. Mater. Chem. **1997**, *7*, 1175-1187; f) M. Fujita, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 53-61; g) A. Andrievsky, F. Ahuis, J. L. Sessler, F. Vögtle, D. Gudat, M. Moini, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9712-9713; h) D. B. Amabilino, P. R. Ashton, V. Balzani, S. E. Boyd, A. Credi, J.-Y. Lee, S. Menzer, J. F. Stoddart, M. Venturi, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4295-4307; i) S. G. Roh, K. M. Park, G. J. Park, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 672-675; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 638-641; j) C. P. McArdle, J. J. Vittal, R. J. Puddephatt, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3977-3980; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3819-3822; k) M. R. Wiseman, P. A. Marsh, P. T. Bishop, B. J. Brisdon, M. F. Mahon, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12 598-12 599; l) R. Ballardini, V. Balzani, A. Di Fabio, M. T. Gandolfi, J. Becher, J. Lau, M. B. Nielsen, J. F. Stoddart, *New J. Chem.* **2001**, *25*, 293 - 298; m) M. Perez-Alvarez, F. M. Raymo, S. J. Rowan, D. Schiraldi, J. F. Stoddart, Z. H. Wang, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrah.* **2001**, *57*, 3799 - 3808.
- [241] a) J. -P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 611-619; b) A. Niemz, V. M. Rotello, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 44-52; c) A. E. Kaifer, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 62-71; d) L. Fabbrizzi, M. Licchelli, P. Pallavicini, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 846-853; e) Z. Asfari, J. Vicens, *J. Inclusion Phenom.* **2000**, *36*, 103-118; f) B. Yurke, A. J. Turberfield, A. P. Mills, F. C. Simmel, J. L. Neumann, *Nature* **2000**, *406*, 605-608; g) H. Shigekawa, K. Miyake, J. Sumaoka, A. Harada, M. Komiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5411-5412; h) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3484-3530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3348-3391; i) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 445-455; j) L. Raehm, J.-P. Sauvage, *Struct. Bonding (Berlin)* **2001**, *99*, 55-78; k) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Struct. Bonding (Berlin)* **2001**, *99*, 163-188; l) M. A. Reed, C. Zhou, C. J. Muller, T. P. Burgin, J. M. Tour, *Science* **1997**, *278*, 252-254; m) J. R. Heath, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 11-20; n) M. A. Reed, *J. M. Tour, Sci. Am.* **2000**, *282*, 86-93; o) M. Ratner, *Nature* **2000**, *404*, 137-138; p) P. Ball, *Nature*

- 2000, 406, 118-120; o) M. Asakawa, M. Higuchi, G. Mattersteig, T. Nakamura, A. R. Pease, F. M. Raymo, T. Shimizu, J. F. Stoddart, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1099-1102.
- [242] a) C.A. Schalley, K. Beizai, F. Vögtle, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 465-476; b) V. Balzani, M. Clemente-Leon, A. Credi, B. Ferrer, M. Venturi, A. H. Flood, J. F. Stoddart, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 1178-1183; c) J.-P. Collin, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 262, 29-62; d) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Molecular Devices and Machines*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**; e) E. R. Kay, D. A. Leigh, *Nature* **2006**, 440, 286-287; f) T. R. Kelly, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 262; g) L. De Cola, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 257; h) H. Tian, Q. C. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 361-374; i) E. Mahan, H. W. Gibson in *Cyclic Polymers*, 2.A ufl. (Hrsg.: J. A. Semlyen), Kluwer Publishers, Dordrecht, **2000**, 415-560; j) T. J. Hubin, D. H. Busch, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200-202, 5-52; k) T. Takata, N. Kihara, *Rev. Heteroat. Chem.* **2000**, 22, 197-218; l) I. G. Panova, I. N. Topchieva, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, 70, 23-44; m) K. Kim, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 96-107; n) T. Felder, C. A. Schalley, *Highlights Bioorg. Chem.* **2004**, 526-539; o) A. H. Flood, R. J. A. Ramirez, W.-Q. Deng, R. P. Muller, W. A. Goddard III, J. F. Stoddart, *Aust. J. Chem.* **2004**, 57, 301-322; p) F. Huang, H. W. Gibson, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, 30, 982-1018; q) C. Reuter, *Dissertation*, Universität Bonn, **2000**; M. Hübner, *Dissertation*, Universität Bonn, **2000**.
- [243] Siehe 240a.
- [244] I. T. Harrison, S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5723-5724.
- [245] I. T. Harrison, *J. Chem. Soc. Commun.* **1972**, 231-232.
- [246] V. J. Gilliatt, C. M. Sultany, J. A. Bucher, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6255-6258.
- [247] a) G. Agam, D. Graiver, A. Zilkha, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5206-5214; b) G. Agam, A. Zilkha, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5214-5216.
- [248] a) N. Yamagushi, H. W. Gibson, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 195-199; b) C. Wu, P. R. Lecavalier, Y. X. Shen, H. W. Gibson, *Chem. Mater.* **1991**, 3, 569; c) E. Marand, Q. Hu, H. W. Gibson, *Macromolecules* **1996**, 29, 2555-2562; d) H. W. Gibson, S. Liu, P. Lecavalier, C. Wu, Y. X. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 852-873.
- [249] D. B. Amabilino, P. R. Ashton, M. Bělohradský, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1995**, 751-753.
- [250] M. Händel, M. Plevoets, S. Gestermann, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1248-1250; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1199-1201.
- [251] a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413-4450; b) N. Claderon, H. Y. Chen and K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 34, 3327.
- [252] a) G. Schill, H. Zollenkopf, *Nachr. Chem. Tech.* **1967**, 15, 149; b) G. Schill, H. Zollenkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 721, 53-74; c) G. Schill, W. Beckmann, W. Vetter, *Chem. Ber.* **1977**, 113, 941-954.
- [253] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 795-810; b) J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 319-327; c) J. C. Chambron, C. O. Dietrich-Buchecker, V. Heitz, J.-F. Nierengarten, J.-P. Sauvage, C. Pascard, J. Guilhem, *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 233-240; c) M. C. T. Fyfe, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 393-401; d) R. E. Gillard, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1933-1940; e) A. G. Kolchinski, D. H. Busch, N. W. Alcock, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1289.
- [254] a) C. Liang, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4201; b) A. J. Laphorn, D. C. Harris, A. Littlejohn, J. W. Lustbader, R. E. Canfield, K. J. Machin, F. J. Morgan and N. W. Isaacs, *Nature* **1994**, 369, 455.
- [255] a) C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5303; b) F. Vögtle, S. Meier, R. Hoss, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1628.



- [256] R. Hoss, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 389-398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 375-384.; b) *Templated Organic Synthesis* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim **2000**.
- [257] C. H. Henkels, J. C. Kurz, C. A. Fierke, T. G. Oas, *Biochemistry* **2001**, *40*, 2777-2789.
- [258] a) C. Reuter, W. Wienand, G. M. Hübner, C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2692-2697; b) C. Seel, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 21-24.
- [259] a) F. Vögtle, M. Händel, S. Meier, S. Ottens-Hildebrandt, F. Ott, T. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1995**, 739-743; vgl. L. F. Lindoy, *Nature* **1995**, *376*, 293-294; b) F. Vögtle, R. Jäger, M. Händel, S. Ottens-Hildebrandt, W. Schmidt, *Synthesis* **1996**, 353-356.
- [260] T. Dünwald, R. Jäger, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 2043; C. Reuter, A. Mohry, A. Sobanski, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1674.
- [261] F. Schelhase, *Dissertation*, Universität Bonn, **2006**.
- [262] Der Name „Bonnann“ wurde zur Erinnerung an Bonn als ehemalige Bundeshauptstadt und Sitz des Kekulé-Instituts der Universität Bonn gewählt.
- [263] T. Zhang, C. Kientzy, P. Franco, A. Ohnishi, Y. Kagamihara, H. Kurosawa, *J. Chromatogr. A* **2005**, *1075*, 65-75.
- [264] a) C. Reuter, A. Mohry, A. Sobanski, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1674-1682; b) C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10547-10548.

## 5 Zusammenfassung

- [265] a) G. Helmchen, *Methods in Organic Chemistry*, Vol. E21, 4th ed., Thieme, Stuttgart **1995**; b) E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New-York **1994**.
- [266] O. Lukin, A. Godt, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1878-1883.



## 9 Publikationen

### Veröffentlichungen

- *“Long chain-substituted and triply functionalized molecular knots - Synthesis, topological chirality and monolayer formation“*  
A. Böhmer, J. Brüggemann, A. Kaufmann, A. Yoneva, S. Müller, W.M. Müller, U. Müller, F.W. Vergeer, L.F. Chi, L. De Cola, H. Fuchs, T. Kubota, X. Chen, Y. Okamoto, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 1, 45-52.
  
- *“Bridging Rotaxane`s Wheels-Cyclochiral Bonnanes”*  
M. R. Kishan, A. Parham, F. Schelhase, A. Yoneva, G. Silva, X. Chen, Y. Okamoto, F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 43, 7296 – 7299.
  
- *„Verbrücken von Rotaxanreifen - cyclochirale Bonnane“*,  
M. R. Kishan, A. Parham, F. Schelhase, A. Yoneva, G. Silva, X. Chen, Y. Okamoto, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2006**, 43, 7454-7457.
  
- *“Diastereoisomeric Molecular Knots by Combination of Central and Topological Chiralities”*  
O. Lukin, A. Yoneva, F. Vögtle, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1236-1238;
  
- *„Knotaxane-Rotaxane mit Knoten als Stopper“*  
O. Lukin, T. Kubota, Y. Okamoto, F. Schelhase, A. Yoneva, W. M. Müller, U. Müller, F. Vögtle, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4681-4684, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4542 – 4545.
  
- *“Amide-Based Molecular Knots as Platforms for Fluorescent Switches”*  
P. Passaniti, P. Ceroni, V. Balzani, O. Lukin, A. Yoneva, F. Vögtle, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5685 – 5690

## Abstracts

- *“Catenanes, Rotaxanes, and Molecular Knots – Template Synthesis and Topological Chirality“*

F. Vögtle, W. M. Müller, U. Müller, O. Mermagen, J. Brüggemann, A. Yoneva, A. Kaufmann, S. Müller, The 3rd International 21 Century COE Symposium on Integrated EcoChemistry, Osaka, Japan, **2004**.

## Posterpräsentationen

- *“Topologically Chiral Molecular Knots: Templatation, Functionalization, Conformational Dynamics“*

O. Lukin, W. M. Müller, A. Böhmer, O. Mermagen, J. Brüggemann, A. Yoneva, A. Kaufmann, S. Müller, F. Vögtle,  
Symposium des SFB 624 *“Templates – From the design of chemical templates towards reaction control“*, Okt. **2003**, Bonn.

- *“Topologically Chiral Molecular Knots and Their Assemblies: Templatation and Functionalization“*

O. Lukin, W. M. Müller, A. Böhmer, O. Mermagen, J. Brüggemann, A. Yoneva, A. Kaufmann, S. Müller, F. Vögtle,  
Joint Workshop SFB 624 & SFB 623, *“Templates meet Catalysis“*, Juni **2004**, Bonn.

- *“Molekulare Knoten - durch Templatsynthese und deren topologische Chiralität“*

O. Lukin, W. M. Müller, A. Böhmer, J. Brüggemann, G. Richardt, A. Yoneva, S. Müller, F. Vögtle,  
SFB 624 *“Template – Vom Design chemischer Schablonen zur Reaktionssteuerung“* Begutachtung, Feb. **2005**, Bonn.

- *“Templatsynthesen zu Molekularen Knoten“*

J. Brüggemann, A. Böhmer, S. Bitter, W. M. Müller, G. Richardt, S. Müller, A. Yoneva, L. De Cola, H. Fuchs, F. Vergeer, F. Vögtle,  
Symposium des SFB 624, Nov. **2005**, Schleiden.

An dieser Stelle möchte ich all Denen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere:

meinen Kollegen Dr. Oleg Lukin, Dr. Athanasia Böhmer, Dr. Frauke Schelhase, Dr. Jens Brüggemann und Dr. Radja Kishan für die freundliche Zurverfügungstellung von Substanzen und für die fruchtbare Zusammenarbeit.

Dieser Dank gilt auch Herrn Prof. Fritz Vögtle für eine sehr kreative Atmosphäre in der Arbeitsgruppe und sehr interessante Diskussionen, tausender Stücke Kuchen und Tassen Kaffee, die dabei verschlungen wurden.

Meinen HPLC-Kolleginen Dr. Astrid Kaufmann und Dr. Sonja Müller danke ich für die Einführung in die chromatographische Analyse. Danken möchte ich auch Herrn Dr. Gregor Pavlitzki für seine Hilfsbereitschaft bei meiner Anlernung der chiroptischen Untersuchungen.

Für die zahlreichen angefertigten Massenspektren danke ich Dr. Jens Brüggemann und Dr. Roman Henkel.

Besonders möchte ich mich bei Dr. Frauke Schelhase für die vielen anregenden Gespräche und für das aufmerksame Korrekturlesen und die konstruktive Kritik bedanken, ebenso bin ich sehr dankbar Dr. Karin Andrae, Dr. Athanasia Böhmer, Svetoslav Bakardjiev und Martin Topf. Ohne sie hätte ich diese Arbeit auf Deutsch nicht geschrieben.

Meinen Kollegen in der Forschungsgruppe Dr. Gabrielle Richard, Dr. Nikol Werner und Dr. Stefan Bitter, sowie Alexander Rang von Arbeitskreis Prof. Dr. Christoph Schalley, danke ich für alle beantworteten Fragen und Probleme, bei denen sie mir geholfen haben.

Für die Hilfe bei organisatorischen sowie arbeitskreisspezifischen Problemen danke ich Ulrike Blank und Stephanie Rabus. Dr. Oleg Lukin danke ich für die angeregten Gespräche auf russisch.

Abschließend möchte ich mich herzlich für alles bei meinen Eltern bedanken. Meinem Gatten Franz danke ich für die Unterstützung und das Übernehmen der ganzen Hausarbeit. Bei meiner Tochter Marinela und meinem Neffen Emil bedanke ich mich für ihre Geduld in den letzten Monaten.